

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2024-501288  
(P2024-501288A)

(43)公表日 令和6年1月11日(2024.1.11)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 1 2 N 15/11 (2006.01) C 1 2 N 15/11 Z Z N A 4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/7088(2006.01) A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00

| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全259頁) |                             |         |                      |
|-----------------------------|-----------------------------|---------|----------------------|
| (21)出願番号                    | 特願2023-538736(P2023-538736) | (71)出願人 | 520445473            |
| (86)(22)出願日                 | 令和3年12月23日(2021.12.23)      |         | フラッグシップ パイオニアリング イノ  |
| (85)翻訳文提出日                  | 令和5年8月16日(2023.8.16)        |         | ベーションズ シックス, エルエルシー  |
| (86)国際出願番号                  | PCT/US2021/065159           |         | アメリカ合衆国マサチューセッツ州02   |
| (87)国際公開番号                  | WO2022/140702               |         | 142, ケンブリッジ, ケンブリッジ・ |
| (87)国際公開日                   | 令和4年6月30日(2022.6.30)        |         | パークウェイ 55, エイス・フロア   |
| (31)優先権主張番号                 | 63/130,375                  | (74)代理人 | 100078282            |
| (32)優先日                     | 令和2年12月23日(2020.12.23)      |         | 弁理士 山本 秀策            |
| (33)優先権主張国・地域又は機関           | 米国(US)                      | (74)代理人 | 100113413            |
| (31)優先権主張番号                 | 63/130,374                  |         | 弁理士 森下 夏樹            |
| (32)優先日                     | 令和2年12月23日(2020.12.23)      | (74)代理人 | 100181674            |
| (33)優先権主張国・地域又は機関           | 米国(US)                      |         | 弁理士 飯田 貴敏            |
| (31)優先権主張番号                 | 63/130,387                  | (74)代理人 | 100181641            |
|                             | 最終頁に続く                      |         | 弁理士 石川 大輔            |
|                             |                             | (74)代理人 | 230113332            |
|                             |                             |         | 最終頁に続く               |

(54)【発明の名称】 修飾TREMの組成物及びその使用

(57)【要約】

本発明は、一般に、アジアロ糖タンパク質受容体（ASGPR）結合部分を含むtRNA系エフェクター分子（TREM）、並びにそれに関連する組成物及び方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(i) 式 A の配列：

[L 1]<sub>y</sub> - [A S tドメイン 1]<sub>x</sub> - [L 2]<sub>x</sub> - [D Hドメイン]<sub>x</sub> - [L 3]<sub>x</sub> - [A C Hドメイン]<sub>x</sub> - [V Lドメイン]<sub>y</sub> - [T Hドメイン]<sub>x</sub> - [L 4]<sub>x</sub> - [A S tドメイン 2]<sub>x</sub>、(A)

(式中、独立して、[L 1] 及び [V Lドメイン] が、任意選択であり；

各 y が、独立して、0 又は 1 であり；

各 x が、0 又は 1 である)；及び

(i i) アシアロ糖タンパク質受容体 (A S G P R) 結合部分 (例えば、G a l N A c 部分、例えば、G a l N A c)

を含む tRNA エフェクター分子 (T R E M) であって、

前記 A S G P R 結合部分が、前記 T R E M のヌクレオチド内の核酸塩基に、又は前記 T R E M の末端 (例えば、5' 又は 3' 末端) で、又は T R E M のヌクレオチド間結合内にコンジュゲートされる、tRNA エフェクター分子 (T R E M)。

## 【請求項 2】

各 x が 1 である、請求項 1 に記載の T R E M。

## 【請求項 3】

前記 A S G P R 部分が、前記 L 1、A S tドメイン 1、L 2、D Hドメイン、L 3、A C Hドメイン、V Lドメイン、T Hドメイン、L 4、又は A S tドメイン内に存在する、請求項 1 又は 2 に記載の T R E M。

## 【請求項 4】

前記 A S G P R 結合部分が、L 1 内に存在する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 5】

前記 A S G P R 結合部分が、A S tドメイン 1 内に存在する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 6】

前記 A S G P R 結合部分が、L 2 内に存在する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 7】

前記 A S G P R 結合部分が、D Hドメイン内に存在する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 8】

前記 A S G P R 結合部分が、L 3 内に存在する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 9】

前記 A S G P R 結合部分が、前記 A C Hドメイン内に存在する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 10】

前記 A S G P R 結合部分が、V Lドメイン内に存在する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 11】

前記 A S G P R 結合部分が、T Hドメイン内に存在する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 12】

前記 A S G P R 結合部分が、L 4 内に存在する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 13】

前記 A S G P R 結合部分が、A S tドメイン 2 内に存在する、請求項 1 ～ 3 のいずれか

一項に記載の T R E M。

【請求項 1 4】

前記 A S G P R 結合部分が、L 1、A S t ドメイン 1、又は A S t ドメイン 2 のうちの 1 つ内に存在する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の T R E M。

【請求項 1 5】

前記 A S G P R 結合部分が、前記 T R E M のヌクレオチド内の核酸塩基に、又は前記 T R E M の末端（例えば、5 ' 又は 3 ' 末端）で、又は T R E M のヌクレオチド間結合内に（例えば、前記核酸塩基部分中の窒素又は炭素原子において）共有結合される、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の T R E M。

【請求項 1 6】

前記 A S G P R 結合部分（例えば、G a l N A c 部分、例えば、G a l N A c）が、前記 T R E M のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の T R E M。

【請求項 1 7】

前記核酸塩基が、天然核酸塩基又は非天然核酸塩基である、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の T R E M。

【請求項 1 8】

前記核酸塩基が、ウラシル、アデニン、グアニン、シトシン、チミン、又はそれらの変異体を含む、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の T R E M。

【請求項 1 9】

前記 A S G P R 結合部分（例えば、G a l N A c 部分、例えば、G a l N A c）が、前記 T R E M 内の末端の一方又は両方に結合される、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の T R E M。

【請求項 2 0】

前記 A S G P R 結合部分（例えば、G a l N A c 部分、例えば、G a l N A c）が、前記 T R E M の 5 ' 末端に結合される、請求項 1 9 に記載の T R E M。

【請求項 2 1】

前記 A S G P R 結合部分（例えば、G a l N A c 部分、例えば、G a l N A c）が、前記 T R E M の 3 ' 末端に結合される、請求項 1 9 に記載の T R E M。

【請求項 2 2】

前記 A S G P R 結合部分が、前記 T R E M のヌクレオチド間結合内に存在する、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の T R E M。

【請求項 2 3】

前記 T R E M が、表 1 2 で提供される T R E M、例えば、配列番号 6 2 2 ～ 6 5 4 のいずれか 1 つの配列を含む、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の T R E M。

【請求項 2 4】

前記 T R E M が、表 1 2 で提供される T R E M、例えば、表 1 2 で提供される配列番号 6 2 2 ～ 6 5 4 のいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 2 %、8 5 %、8 7 %、8 8 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一な配列を含む、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の T R E M。

【請求項 2 5】

前記 T R E M が、表 1 2 で提供される T R E M、例えば、表 1 2 で提供される配列番号 6 2 2 ～ 6 5 4 のいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一な配列を含む、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の T R E M。

【請求項 2 6】

前記 T R E M が、表 1 2 で提供される T R E M、例えば、表 1 2 で開示される配列番号 6 2 2 ～ 6 5 4 のいずれか 1 つの少なくとも 5 リボヌクレオチド（n t）、1 0 n t、1 5 n t、2 0 n t、2 5 n t、3 0 n t、3 5 n t、4 0 n t、4 5 n t、5 0 n t、5

10

20

30

40

50

5 nt、60 nt、65 nt、70 nt、又は75 nt（ただし全長未満）を含む、請求項1～25のいずれか一項に記載のTREM。

【請求項27】

前記TREMが、表12で提供されるTREM、例えば、表12で開示される配列番号622～654のいずれか1つの少なくとも60 nt、65 nt、70 nt、又は75 ntを含む、請求項1～26のいずれか一項に記載のTREM。

【請求項28】

前記TREMが、表12で提供されるTREM、例えば、表12で開示される配列番号622～654のいずれか1つに対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一なTREMの少なくとも5リボヌクレオチド(nt)、10 nt、15 nt、20 nt、25 nt、30 nt、35 nt、40 nt、45 nt、50 nt、55 nt、60 nt、65 nt、70 nt、又は75 nt（ただし全長未満）を含む、請求項1～27のいずれか一項に記載のTREM。

10

【請求項29】

前記TREMが、表12で提供されるTREM、例えば、表12で開示される配列番号622～654のいずれか1つに対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一なTREMの少なくとも60 nt、65 nt、70 nt、又は75 ntを含む、請求項1～28のいずれか一項に記載のTREM。

20

【請求項30】

前記TREMが、表12で提供されるTREM、例えば、表12で提供される配列番号622～652のいずれか1つから、1リボヌクレオチド(nt)、2 nt、3 nt、4 nt、5 nt、6 nt、7 nt、8 nt、9 nt、10 nt、12 nt、14 nt、16 nt、18 nt、又は20 nt以下異なる配列を含む、請求項1～29のいずれか一項に記載のTREM。

【請求項31】

前記TREMが、配列番号622、配列番号650、及び配列番号653から選択される、請求項1～30のいずれか一項に記載のTREM。

【請求項32】

前記TREMが、配列番号622に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である、請求項1～31のいずれか一項に記載のTREM。

30

【請求項33】

前記TREMが、配列番号650に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である、請求項1～31のいずれか一項に記載のTREM。

【請求項34】

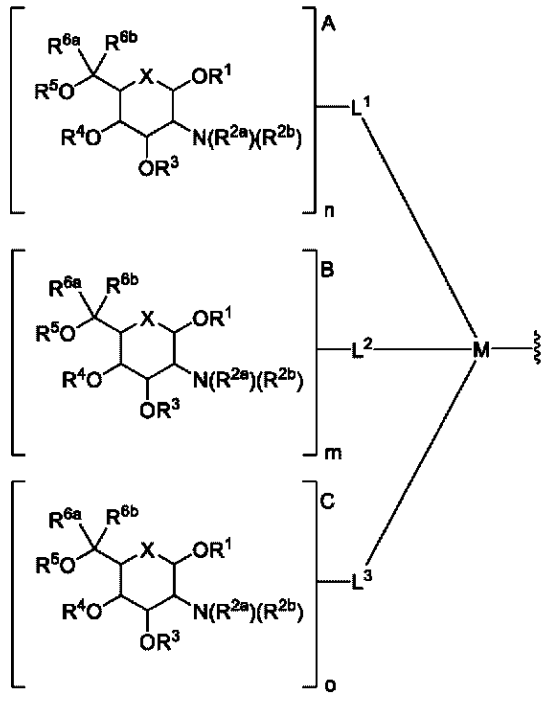
前記TREMが、配列番号653に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である、請求項1～31のいずれか一項に記載のTREM。

40

【請求項35】

前記ASGPR結合部分が、式(III-b)の構造：

## 【化 8 5】



10

20

又はその塩を含み、式中：

各 X が、独立して、O、N (R<sup>7</sup>)、又は S であり；

R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及び R<sup>5</sup> のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、C (O) - アルキル、C (O) - アルケニル、C (O) - アルキニル、C (O) - ヘテロアルキル、C (O) - ハロアルキル、C (O) - アリール、C (O) - ヘテロアリール、C (O) - シクロアルキル、又は C (O) - ヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の R<sup>8</sup> で任意に置換され；

30

又は R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が、それらが結合される酸素原子と一緒にあって、1つ以上の R<sup>8</sup> で任意に置換されるヘテロシクリル環を形成し；

R<sup>2a</sup> が、水素又はアルキルであり；

R<sup>2b</sup> が、-C (O) アルキル (例えば、C (O) CH<sub>3</sub>) であり；

R<sup>6a</sup> 及び R<sup>6b</sup> のそれぞれが、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、-OR<sup>A</sup>、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の R<sup>9</sup> で任意に置換され；

40

R<sup>7</sup> が、水素、アルキル、又は C (O) - アルキルであり；

R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> のそれぞれが、独立して、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり；

R<sup>A</sup> が、水素、又はアルキル、アルケニル、アルキニルであり；

L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、及び L<sup>3</sup> のそれぞれが、独立して、リンカーであり；

m、n、及び o のそれぞれが、独立して、1 ~ 100 の整数であり；

M が、リンカーであり、

ここで、

50

## 【化 8 6】

“”

が、分岐点への結合点、さらなるリンカー、又は T R E M、例えば、前記 T R E M 配列内のリンカー、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、又は末端を表す、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 3 6】

X が O である、請求項 3 5 に記載の T R E M。

## 【請求項 3 7】

R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及び R<sup>5</sup> のそれぞれが、独立して、水素又はアルキル（例えば、C H<sub>3</sub>）である、請求項 3 5 又は 3 6 に記載の T R E M。

10

## 【請求項 3 8】

R<sup>2 a</sup> が水素であり、R<sup>2 b</sup> が C ( O ) C H<sub>3</sub> である、請求項 3 5 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 3 9】

R<sup>6 a</sup> 及び R<sup>6 b</sup> のそれぞれが水素である、請求項 3 5 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 4 0】

m、n、及び o のそれぞれが、独立して、1 ～ 1 0 の整数である、請求項 3 5 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の T R E M。

20

## 【請求項 4 1】

m、n、及び o のそれぞれが、独立して、1 である、請求項 3 5 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 4 2】

L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、及び L<sup>3</sup> のそれぞれが、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、又はハロアルキレン基を含む、請求項 3 5 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 4 3】

L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、及び L<sup>3</sup> のそれぞれが、独立して、切断可能又は切断不可能である、請求項 3 5 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の T R E M。

30

## 【請求項 4 4】

L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、及び L<sup>3</sup> のそれぞれが、独立して、ポリエチレングリコール基を含む、請求項 3 5 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 4 5】

M が、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、又はハロアルキレン基を含む、請求項 3 5 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 4 6】

M が、エステル、アミド、ジスルフィド、エーテル、カーボネート、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基を含む、請求項 3 5 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の T R E M。

40

## 【請求項 4 7】

M が、切断可能又は切断不可能である、請求項 3 5 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 4 8】

前記 A S G P R 結合部分が、ガラクトース ( G a l )、ガラクトサミン ( G a l N H<sub>2</sub> )、又は N - アセチルガラクトサミン ( G a l N A c ) 部分を含む、請求項 1 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の T R E M。

## 【請求項 4 9】

前記 A S G P R 結合部分が、複数のガラクトース ( G a l )、ガラクトサミン ( G a l

50

NH<sub>2</sub>）、又はN-アセチルガラクトサミン（GalNAc）部分を含む、請求項1486のいずれか一項に記載のTREM。

【請求項50】

前記ASGPR結合部分が、ASGPR炭水化物及びASGPRリンカーを含む、請求項1～49のいずれか一項に記載のTREM。

【請求項51】

前記ASGPR結合部分が、3分岐GalNAc部分を含む、請求項1～50のいずれか一項に記載のTREM。

【請求項52】

前記TREMが、表12で提供される化合物、例えば、化合物番号99～131のいずれか1つである、請求項1～51のいずれか一項に記載のTREM。 10

【請求項53】

前記TREMが、例えば、ASGPR結合部分又は天然tRNAを含まないTREMと比べて、タンパク質合成を補助する能力を保持する、請求項1～52のいずれか一項に記載のTREM。

【請求項54】

前記TREMが、例えば、ASGPR結合部分又は天然tRNAを含まないTREMと比べて、シンターゼによって負荷される能力を保持する、請求項1～53のいずれか一項に記載のTREM。

【請求項55】

前記TREMが、例えば、ASGPR結合部分又は天然tRNAを含まないTREMと比べて、伸長因子によって結合される能力を保持する、請求項1～54のいずれか一項に記載のTREM。 20

【請求項56】

前記TREMが、例えば、ASGPR結合部分又は天然tRNAを含まないTREMと比べて、アミノ酸をペプチド鎖中に導入する能力を保持する、請求項1～55のいずれか一項に記載のTREM。

【請求項57】

前記TREMが、例えば、ASGPR結合部分又は天然tRNAを含まないTREMと比べて、伸長を補助するか又は開始を補助する能力を保持する、請求項1～56のいずれか一項に記載のTREM。 30

【請求項58】

前記TREMが、0.01nM～100mMの、ASGPRに対する結合親和性を有する、請求項1～57のいずれか一項に記載のTREM。

【請求項59】

前記TREMが、化学修飾（例えば、天然修飾又は非天然化学修飾）をさらに含む、請求項1～58のいずれか一項に記載のTREM。

【請求項60】

請求項1～59のいずれか一項に記載のTREMを含む医薬組成物。

【請求項61】

薬学的に許容される成分、例えば、賦形剤をさらに含む、請求項60に記載の医薬組成物。 40

【請求項62】

請求項1～59のいずれか一項に記載のTREMを含む脂質ナノ粒子製剤。

【請求項63】

請求項60又は61に記載の医薬組成物を含む脂質ナノ粒子製剤。

【請求項64】

請求項1～59のいずれか一項に記載のTREMを作製する方法。

【請求項65】

PTCに関連する疾患又は障害を有する対象を治療するのに使用するための組成物であ 50

って、本明細書に記載されるASGPR結合部分を含むTREM（例えば、請求項1～59のいずれか一項に記載のTREM）又は請求項60又は61に記載の医薬組成物又は請求項62又は63に記載の脂質ナノ粒子製剤を前記対象に投与し、それによって、前記疾患又は障害を有する前記対象を治療することを含む、使用のための組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2020年12月23日にそれぞれ出願された米国仮特許出願第63／130,373号、米国仮特許出願第63／130,374号、米国仮特許出願第63／130,375号、米国仮特許出願第63／130,377号、米国仮特許出願第63／130,381号、及び米国仮特許出願第63／130,387号に対する優先権を主張するものである。上記の出願のそれぞれの全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【背景技術】

【0002】

tRNAは、タンパク質を開始及び伸長する能力を含むいくつかの機能を有する複雑なRNA分子である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

20

本開示は、特に、アジアロ糖タンパク質受容体（ASGPR）結合部分を含むtRNA系エフェクター分子（TREM）実体、並びにその組成物及び使用方法を特徴とする。ASGPR結合部分は、TREM実体内で、又はTREM実体のヌクレオチド間結合内で、又はTREM実体の末端（例えば、5'又は3'末端）で、核酸塩基にコンジュゲートされ得る。ある実施形態では、TREM実体は、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片を含む。ある実施形態では、核酸塩基は、アデニン、チミン、シトシン、グアノシン、若しくはウラシル、又はその変異体若しくは修飾形態を含む。

【0004】

ある態様では、本明細書に記載されるTREM実体（例えば、TREM）は、式A：[L1]－[AStドメイン1]－[L2]－[DHドメイン]－[L3]－[ACHドメイン]－[VLドメイン]－[THドメイン]－[L4]－[AStドメイン2]（A）の配列を含み、ここで、独立して、TREMは、ASGPR結合部分を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、ASGPR炭水化物及びASGPRリンカーを含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、ガラクトース（Gal）及び／又はN－アセチルガラクトサミン（GalNAc）部分を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、複数のGal及び／又はGalNAc部分（例えば、2、3、4、5、6、7、8、又はそれ以上のGal及び／又はGalNAc部分）を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、3分岐GalNAc部分を含む。ある実施形態では、TREMは、化学修飾（例えば、ホスホチオレート（phosphothiorate）ヌクレオチド間結合、又はTREM内のリボース部分上の2'－修飾）をさらに含む。

30

40

【0005】

ある実施形態では、ASGPR結合部分は、TREM中のヌクレオチド内の核酸塩基上に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、TREMの5'末端上に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、TREMの3'末端上に存在する。

【0006】

ある実施形態では、ASGPR結合部分は、L1、AStドメイン1、L2、DHドメイン、L3、ACHドメイン、VLドメイン、THドメイン、L4、及びAStドメイン2から選択されるTREMドメイン中に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、L1領域中に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、AStドメイン1中に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、L2領域中に存在する。

50

ある実施形態では、A S G P R 結合部分は、D H ドメイン中に存在する。ある実施形態では、A S G P R 結合部分は、L 3 領域中に存在する。ある実施形態では、A S G P R 結合部分は、A C H ドメイン中に存在する。ある実施形態では、A S G P R 結合部分は、V L ドメイン中に存在する。ある実施形態では、A S G P R 結合部分は、T H ドメイン中に存在する。ある実施形態では、A S G P R 結合部分は、L 4 領域中に存在する。ある実施形態では、A S G P R 結合部分は、A S T ドメイン 2 中に存在する。

#### 【0007】

ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、タンパク質合成を補助し、シンテターゼによって負荷され、伸長因子によって結合され、アミノ酸をペプチド鎖中に導入し、伸長を補助し、及び／又は開始を補助する能力を保持する。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化学修飾を有さない少なくとも X 個の連続したヌクレオチドを含み、ここで、X が 10 超である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化学修飾を含まないタイプ（例えば、A、T、C、G 又は U）の 5、10、又は 15 以下のヌクレオチドを含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化学修飾を含まないタイプ（例えば、A、T、C、G 又は U）の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、又は 80 以下のヌクレオチドを含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化学修飾を含む少なくとも X 個の連続したヌクレオチドを含み、ここで、X が 10 超である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化学修飾を含むタイプ（例えば、A、T、C、G 又は U）の 5、10、又は 15 超のヌクレオチドを含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化学修飾を含むタイプ（例えば、A、T、C、G 又は U）の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、又は 80 ヌクレオチドを含む。ある実施形態では、化学修飾は、天然化学修飾又は非天然化学修飾（例えば、ホスホチオレートヌクレオチド間結合又は T R E M 内のリボース部分上の 2' - 修飾）である。ある実施形態では、化学修飾は、フルオロフォアを含む。

#### 【0008】

別の態様では、本明細書に記載される、A S G P R 結合部分を含む T R E M、又はその組成物は、未成熟終止コドン（P T C）を有する内在性オープンリーディングフレーム（O R F）を含む核酸配列に対応する R N A、又はそのような核酸配列によってコードされるポリペプチドの産生パラメーター（例えば、発現パラメーター及び／又はシグナル伝達パラメーター）を調節するのに使用され得る。

#### 【0009】

別の態様では、本明細書に記載される、A S G P R 結合部分を含む T R E M、又はその組成物は、未成熟終止コドン（P T C）を含む、対象における内在性オープンリーディングフレーム（O R F）に対応する m R N A、又はそのような内在性オープンリーディングフレーム（O R F）によってコードされるポリペプチドの産生パラメーターを調節する方法であって、m R N A 又はポリペプチドの産生パラメーターを調節するのに十分な量で及び／又は十分な時間にわたって、対象を、A S G P R 結合部分を含む T R E M 又はその組成物と接触させ、それによって、対象における産生パラメーターを調節することを含み、ここで、A S G P R 結合部分を含む T R E M が、第 1 の配列を有するコドンと対形成するアンチコドンを含む、方法において使用され得る。ある実施形態では、産生パラメーターは、例えば、本明細書に記載されるような、シグナル伝達パラメーター及び／又は発現パラメーターを含む。

#### 【0010】

別の態様では、本明細書に記載される、A S G P R 結合部分を含む T R E M、又はその

組成物は、未成熟終止コドン（PTC）を含む内在性オープンリーディングフレーム（ORF）を有する対象を治療する方法であって、ASGPR結合部分を含むTREM、又はその組成物を提供することであって、ASGPR結合部分を含むTREMが、ORF中のPTCと対形成するアンチコドンを含む、提供すること；対象を治療するのに十分な量で及び／又は十分な時間にわたって、対象を、ASGPR結合部分を含むTREM又はその組成物と接触させ、それによって、対象を治療することを含む、方法において使用され得る。ある実施形態では、PTCは、UAA、UGA又はUAGを含む。

#### 【0011】

別の態様では、本明細書に記載される、ASGPR結合部分を含むTREM、又はその組成物は、未成熟終止コドン（PTC）に関連する疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、本明細書に記載されるASGPR結合部分を含むTREM又は組成物を提供すること；対象を治療するのに十分な量で及び／又は十分な時間にわたって、対象を、ASGPR結合部分を含むTREM又はその組成物と接触させ、それによって、対象を治療することを含む、方法において使用され得る。ある実施形態では、PTCは、UAA、UGA又はUAGを含む。ある実施形態では、PTCに関連する疾患又は障害は、本明細書に記載される疾患又は障害、例えば、癌又は単一遺伝子疾患である。

#### 【0012】

前述のTREM実体（例えばTREM、TREMコア断片、TREM断片、TREM組成物、調製物、TREM組成物及び調製物を作製する方法、並びにTREM組成物及び調製物を使用する方法のいずれか）の追加の特徴は、列挙される特徴の1つ以上を含む。

#### 【0013】

当業者は、通例の実験だけを使用して、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態に対する多数の均等物を認識することになるか、又は確認することができるであろう。そのような均等物は、以下に列挙される実施形態によって包含されることが意図される。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0014】

【図1】本明細書に記載されるASGPR結合部分を含む例示的なTREMでトランスフェクトされたASGPR発現U2OS細胞を示す画像である。この実験において、配列に沿って様々な位置にASGPR結合部分を有する配列番号650骨格を含み、且つCy3にコンジュゲートされたTREMの取り込みが、蛍光顕微鏡法によってモニターされ、視覚化された。

【図2】図1A～1Jの蛍光顕微鏡法結果のグラフ図である。結果が、細胞に与えられたオリゴ（nM）の濃度の平均強度として示される。

【図3】本明細書に記載されるASGPR結合部分を含む例示的なTREMでトランスフェクトされたASGPR発現U2OS細胞を示す画像である。この実験において、配列に沿って様々な位置にASGPR結合部分を有する配列番号650骨格を含み、且つCy3にコンジュゲートされたTREMの取り込みが、蛍光顕微鏡法によってモニターされ、視覚化された。

【図4】図3A～3Hの蛍光顕微鏡法結果のグラフ図である。結果が、細胞に与えられたオリゴ（nM）の濃度の平均強度として示される。

【図5】本明細書に記載されるASGPR結合部分を含む例示的なTREMでトランスフェクトされたASGPR発現U2OS細胞を示す画像である。この実験において、配列に沿って様々な位置にASGPR結合部分を有する配列番号622骨格を含み、且つCy3にコンジュゲートされたTREMの取り込みが、蛍光顕微鏡法によってモニターされ、視覚化された。

【図6】図5A～5Jの蛍光顕微鏡法結果のグラフ図である。結果が、細胞に与えられたオリゴ（nM）の濃度の平均強度として示される。

【図7】初代ヒト肝細胞によって本明細書に記載されるASGPR結合部分を含む例示的なTREMの取り込みを示す画像である。この実験において、配列に沿って様々な位置にASGPR結合部分を有する配列番号650骨格を含み、且つCy3にコンジュゲートさ

10

20

30

40

50

れたTREMの取り込みが、蛍光顕微鏡法によってモニターされ、視覚化された。

【図8】図7A～7Jの蛍光顕微鏡法結果のグラフ図である。結果が、細胞に与えられたオリゴ（nM）の濃度の平均強度として示される。

【図9】初代ヒト肝細胞によって本明細書に記載されるASGPR結合部分を含む例示的なTREMの取り込みを示す画像である。この実験において、配列に沿って様々な位置にASGPR結合部分を有する配列番号653骨格を含み、且つCy3にコンジュゲートされたTREMの取り込みが、蛍光顕微鏡法によってモニターされ、視覚化された。

【図10】図9A～9Hの蛍光顕微鏡法結果のグラフ図である。結果が、細胞に与えられたオリゴ（nM）の濃度の平均強度として示される。

【図11】初代ヒト肝細胞によって本明細書に記載されるASGPR結合部分を含む例示的なTREMの取り込みを示す画像である。この実験において、配列に沿って様々な位置にASGPR結合部分を有する配列番号622骨格を含み、且つCy3にコンジュゲートされたTREMの取り込みが、蛍光顕微鏡法によってモニターされ、視覚化された。

【図12】図11A～11Jの蛍光顕微鏡法結果のグラフ図である。結果が、細胞に与えられたオリゴ（nM）の濃度の平均強度として示される。

【図13】nLUC未成熟終止コドン（PTC）レポーターでトランスフェクトされたASGPR発現U2OS細胞による例示的なTREM取り込みの結果を示すグラフである。配列に沿った位置にASGPR結合部分を含む配列番号650骨格を含む例示的なTREMが、RNAiMAXトランスフェクション試薬を用いてトランスフェクトされた。結果が、モック（TREMなし）試料に対する倍率変化として示される。

【図14】nLUC未成熟終止コドン（PTC）レポーターでトランスフェクトされたASGPR発現U2OS細胞による例示的なTREM取り込みの結果を示すグラフである。配列に沿った位置にASGPR結合部分を含む配列番号653骨格を含む例示的なTREMが、RNAiMAXトランスフェクション試薬を用いてトランスフェクトされた。結果が、モック（TREMなし）試料に対する倍率変化として示される。

【図15】nLUC未成熟終止コドン（PTC）レポーターでトランスフェクトされたASGPR発現U2OS細胞による例示的なTREM取り込みの結果を示すグラフである。配列に沿った位置にASGPR結合部分を含む配列番号622骨格を含む例示的なTREMが、RNAiMAXトランスフェクション試薬を用いてトランスフェクトされた。結果が、モック（TREMなし）試料に対する倍率変化として示される。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本開示は、アジアロ糖タンパク質受容体（ASGPR）結合部分を含むtRNA系エフェクター分子（TREM）実体（例えば、TREM、TREMコア断片、及びTREM断片）、並びにその組成物及び関連する使用方法を特徴とする。本明細書で開示されるように、TREM実体（例えば、TREM）は、様々な細胞プロセスを媒介し得る複合分子である。医薬TREM組成物、例えば、ASGPR結合部分を含むTREMは、これらの機能を調節するために細胞、組織、又は対象に投与され得る。

【0016】

定義

「アクセプターステムドメイン（AStD）」は、その用語が本明細書で使用される場合、アミノ酸に結合するドメインを指す。ある実施形態では、AStDは、AStドメイン1及びAStドメイン2を含む。例えば、AStドメイン1は、TREMの5'末端又はその近くにあり、AStドメイン2は、TREMの3'末端又はその近くにある。AStDは、例えば、他の野生型tRNA中に存在するとき、アミノ酸、例えば、その同族アミノ酸又は非同族アミノ酸の受け入れ、及びポリペプチド鎖の開始又は伸長におけるアミノ酸（AA）の転移を媒介するのに十分なRNA配列を含む。通常、AStDは、シンテターゼ認識の一部であるアクセプターステム負荷のための3'末端アデノシン（CCA）を含む。ある実施形態では、AStDは、天然に存在するAStD、例えば、表1における核酸によってコードされるAStDと少なくとも75、80、85、85、90、95

、又は100%の同一性を有する。ある実施形態では、TREMは、AStD、例えば、表1における核酸によってコードされるAStDの断片又は類似体を含んでもよく、実施形態における断片はAStD活性を有し、他の実施形態においてはAStD活性を有しない。当業者は、表1における核酸によってコードされる配列に由来する本明細書に記載されるドメイン、ステム、ループ、又は他の配列特徴のいずれかに関して適切に対応する配列を決定することができる。例えば、当業者は、表1における核酸によってコードされるtRNA配列に由来するAStDに対応する配列を決定することができる。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、AStD内に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、AStD中のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、AStD中のヌクレオチド間結合内に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、AStD内の末端（例えば、5'又は3'末端）上に存在する。

10

【0017】

ある実施形態では、AStドメイン1は、TREM配列内の位置1～9を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、TREM配列内のAStドメイン1（例えば、位置1～9）内に存在する。ある実施形態では、AStドメイン2は、TREM配列内の位置65～76を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、TREM配列内のAStドメイン1（例えば、位置65～76）内に存在する。

【0018】

ある実施形態では、AStDは、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の対応する配列の下にあるか、又は1、2、5、又は10カ所以下でコンセンサス配列と異なる。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の対応する配列の下にあるか、又は1、2、5、又は10カ所以下でコンセンサス配列と異なるAStDとともに存在する。

20

【0019】

ある実施形態では、AStDは、式I<sub>ZZZ</sub>の残基R<sub>1</sub>－R<sub>2</sub>－R<sub>3</sub>－R<sub>4</sub>－R<sub>5</sub>－R<sub>6</sub>－R<sub>7</sub>（例示的なAStドメイン2）及び残基R<sub>65</sub>－R<sub>66</sub>－R<sub>67</sub>－R<sub>68</sub>－R<sub>69</sub>－R<sub>70</sub>－R<sub>71</sub>（例示的なAStドメイン2）を含み、ZZZは、20種のアミノ酸のいずれかを示す。いくつかの実施形態では、式I<sub>ZZZ</sub>は、全ての種を指す。

【0020】

ある実施形態では、AStDは、式II<sub>ZZZ</sub>の残基R<sub>1</sub>－R<sub>2</sub>－R<sub>3</sub>－R<sub>4</sub>－R<sub>5</sub>－R<sub>6</sub>－R<sub>7</sub>及び残基R<sub>65</sub>－R<sub>66</sub>－R<sub>67</sub>－R<sub>68</sub>－R<sub>69</sub>－R<sub>70</sub>－R<sub>71</sub>を含み、ZZZは、20種のアミノ酸のいずれかを示す。

30

【0021】

いくつかの実施形態では、式II<sub>ZZZ</sub>は、哺乳動物を指す。

【0022】

ある実施形態では、AStDは、式III<sub>ZZZ</sub>の残基R<sub>1</sub>－R<sub>2</sub>－R<sub>3</sub>－R<sub>4</sub>－R<sub>5</sub>－R<sub>6</sub>－R<sub>7</sub>及び残基R<sub>65</sub>－R<sub>66</sub>－R<sub>67</sub>－R<sub>68</sub>－R<sub>69</sub>－R<sub>70</sub>－R<sub>71</sub>を含み、ZZZは、20種のアミノ酸のいずれかを示す。いくつかの実施形態では、式III<sub>ZZZ</sub>は、ヒトを指す。

【0023】

ある実施形態では、ZZZは、アミノ酸：アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、メチオニン、ロイシン、リジン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、又はバリンのいずれかを示す。

40

【0024】

「アンチコドンヘアピンドメイン（ACHD）」は、その用語が本明細書で使用される場合、mRNAにおけるそれぞれのコドンに結合するアンチコドンを含むドメインを指し、例えば、他の野生型tRNA中に存在するとき、コドンとの対形成（ゆらぎを伴うか又は伴わない）を媒介するのに十分な配列、例えば、アンチコドントリプレットを含む。ある実施形態では、ACHDは、天然に存在するACHD、例えば、表1における核酸によ

50

ってコードされる ACHD と少なくとも 75、80、85、85、90、95、又は 100% の同一性を有する。ある実施形態では、TREM は、ACHD、例えば、表 1 における核酸によってコードされる ACHD の断片又は類似体を含んでもよく、実施形態における断片は ACHD 活性を有し、他の実施形態においては ACHD 活性を有しない。ある実施形態では、ASGPR 結合部分は、ACHD 内に存在する。ある実施形態では、ASGPR 結合部分は、ACHD 中のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される。

【0025】

ある実施形態では、ACHD は、TREM 配列内の位置 27~43 を含む。ある実施形態では、ASGPR 結合部分は、TREM 配列内の ACHD (例えば、位置 27~43) 内に存在する。

10

【0026】

ある実施形態では、ACHD は、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の対応する配列の下にあるか、又は 1、2、5、又は 10 カ所以下でコンセンサス配列と異なる。ある実施形態では、ASGPR 結合部分は、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の対応する配列又は 1、2、5、又は 10 カ所以下でコンセンサス配列と異なる配列内に存在する。

【0027】

ある実施形態では、ACHD は、式 I Z Z Z の残基  $-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}$  を含み、Z Z Z は、20 種のアミノ酸のいずれかを示す。いくつかの実施形態では、式 I Z Z Z は、全ての種を指す。

20

【0028】

ある実施形態では、ACHD は、式 I I Z Z Z の残基  $-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}$  を含み、Z Z Z は、20 種のアミノ酸のいずれかを示す。いくつかの実施形態では、式 I I Z Z Z は、哺乳動物を指す。

【0029】

ある実施形態では、ACHD は、式 I I I Z Z Z の残基  $-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}$  を含み、Z Z Z は、20 種のアミノ酸のいずれかを示す。いくつかの実施形態では、式 I I I Z Z Z は、ヒトを指す。

30

【0030】

ある実施形態では、Z Z Z は、アミノ酸：アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、メチオニン、ロイシン、リジン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、又はバリンのいずれかを示す。

【0031】

ある実施形態では、TREM 実体のアンチコドンは、3 つのヌクレオチド残基を含み、3 つのヌクレオチドコドンと対形成する。ある実施形態では、TREM 実体のアンチコドンは、3 つのヌクレオチド残基からなり、3 つのヌクレオチド残基からなるアンチコドンと対形成する。ある実施形態では、TREM 実体のアンチコドンは、4 つ、5 つ又は多数のヌクレオチド残基を有するコドンと対形成せず、3 つのコドンヌクレオチド残基のみと対形成する。

40

【0032】

ある実施形態では、TREM 実体は、mRNA のリーディングフレームを改変しない。ある実施形態では、TREM 実体のアンチコドンは、mRNA のトリプレットコドンと対形成し、隣接するヌクレオチドと対形成しない。

【0033】

ある実施形態では、TREM 実体の使用は、mRNA から転写されたポリペプチドの長さを改変せず、例えば、それは、終止コドン、例えば、未成熟終止コドンを抑制しない。

50

ある実施形態では、TREMは、mRNAのORFの長さを改変しない。

【0034】

「アシアロ糖タンパク質受容体（ASGPR）結合部分」は、その用語が本明細書で使用される場合、アシアロ糖タンパク質受容体に結合する部分を指す。ある実施形態では、本明細書に記載されるASGPR結合部分は、（i）ASGPR炭水化物及び（ii）ASGPRリンカー（例えば、炭水化物をTREMに連結するリンカー）を含む構造を指す。例示的なASGPR部分としては、ガラクトース（Gal）、ガラクトサミン（GalNH<sub>2</sub>）、若しくはN-アセチルガラクトサミン（GalNAc）部分、例えば、Gal、GalNH<sub>2</sub>、若しくはGalNAc、又はそれらの類似体が挙げられる。ASGPR結合部分は、化学保護基、例えば、アセチル基又はメチル基によって保護され得る官能基（例えば、ヒドロキシル基、カルボン酸基、アミン）を含み得る。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、3分岐GalNAc部分を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、本明細書にさらに詳細に記載されるASGPR結合部分であり得る。

10

【0035】

「同族アダプター機能TREM」は、その用語が本明細書で使用される場合、TREMのアンチコドンと天然で結合されるAA（同族AA）による開始又は伸長を媒介するTREMを指す。

【0036】

「発現の減少」は、その用語が本明細書で使用される場合、参照と比較した減少を指し、例えば、対照領域の改変、又は薬剤の添加が、対象産物の発現の減少をもたらす場合、それが改変又は添加を伴わない他の同様の細胞と比較して減少される。

20

【0037】

ジヒドロリジンヘアピンドメイン（DHD）、その用語が本明細書で使用される場合、例えば、他の野生型tRNA中に存在するとき、アミノアシル-tRNAシンテターゼの認識を媒介する、例えば、TREMのアミノ酸負荷のためのアミノアシル-tRNAシンテターゼに関する認識部位として作用するのに十分なRNA配列を含むドメインを指す。実施形態では、DHDは、TREMの三次構造の安定化を媒介する。ある実施形態では、DHDは、天然に存在するDHD、例えば、表1における核酸によってコードされるDHDと少なくとも75、80、85、85、90、95、又は100%の同一性を有する。ある実施形態では、TREMは、DHD、例えば、表1における核酸によってコードされるDHDの断片又は類似体を含んでもよく、実施形態における断片はDHD活性を有し、他の実施形態においてはDHD活性を有しない。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、DHD内に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、DHD中のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される。

30

【0038】

ある実施形態では、DHDは、TREM配列内の位置10～26を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、TREM配列内のDHD（例えば、位置10～26）内に存在する。

【0039】

ある実施形態では、DHDは、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の対応する配列の下にあるか、又は1、2、5、又は10カ所以下でコンセンサス配列と異なる。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の対応する配列又は1、2、5、又は10カ所以下でコンセンサス配列と異なる配列内に存在する。

40

【0040】

ある実施形態では、DHDは、式I<sub>ZZZ</sub>の残基R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub>-R<sub>12</sub>-R<sub>13</sub>-R<sub>14</sub>-R<sub>15</sub>-R<sub>16</sub>-R<sub>17</sub>-R<sub>18</sub>-R<sub>19</sub>-R<sub>20</sub>-R<sub>21</sub>-R<sub>22</sub>-R<sub>23</sub>-R<sub>24</sub>-R<sub>25</sub>-R<sub>26</sub>-R<sub>27</sub>-R<sub>28</sub>を含み、ZZZは、20種のアミノ酸のいずれかを示す。いくつかの実施形態では、式I<sub>ZZZ</sub>は、全ての種を指す。

【0041】

50

ある実施形態では、DHDは、式IIZZZの残基R<sub>10</sub>－R<sub>11</sub>－R<sub>12</sub>－R<sub>13</sub>－R<sub>14</sub>－R<sub>15</sub>－R<sub>16</sub>－R<sub>17</sub>－R<sub>18</sub>－R<sub>19</sub>－R<sub>20</sub>－R<sub>21</sub>－R<sub>22</sub>－R<sub>23</sub>－R<sub>24</sub>－R<sub>25</sub>－R<sub>26</sub>－R<sub>27</sub>－R<sub>28</sub>を含み、ZZZは、20種のアミノ酸のいずれかを示す。いくつかの実施形態では、式IIZZZは、哺乳動物を指す。

【0042】

ある実施形態では、DHDは、式IIIZZZZの残基R<sub>10</sub>－R<sub>11</sub>－R<sub>12</sub>－R<sub>13</sub>－R<sub>14</sub>－R<sub>15</sub>－R<sub>16</sub>－R<sub>17</sub>－R<sub>18</sub>－R<sub>19</sub>－R<sub>20</sub>－R<sub>21</sub>－R<sub>22</sub>－R<sub>23</sub>－R<sub>24</sub>－R<sub>25</sub>－R<sub>26</sub>－R<sub>27</sub>－R<sub>28</sub>を含み、ZZZは、20種のアミノ酸のいずれかを示す。いくつかの実施形態では、式IIIZZZZは、ヒトを指す。

【0043】

ある実施形態では、ZZZは、アミノ酸：アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、メチオニン、ロイシン、リジン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、又はバリンのいずれかを示す。

【0044】

「外来核酸」は、その用語が本明細書で使用される場合、参照細胞、例えば、外来核酸が導入される細胞における最も近い配列中に存在しないか、又はそれから少なくとも1つのヌクレオチドが異なる核酸配列を指す。ある実施形態では、外来核酸は、TREMをコードする核酸を含む。

【0045】

「外来TREM」は、その用語が本明細書で使用される場合、

(a) 参照細胞、例えば、外来核酸が導入される細胞における最も近い配列tRNAから少なくとも1つのヌクレオチド又は1つの転写後修飾が異なるか；

(b) それが転写された細胞以外の細胞に導入されているか；

(c) それが天然に存在するもの以外の細胞において存在するか；又は

(d) 野生型ではない発現プロファイル、例えば、レベル又は分布を有する（例えば、それが野生型より高いレベルで発現される）TREMを指す。ある実施形態では、発現プロファイルは、発現を調節する核酸に導入される変化又はRNA分子の発現を調節する薬剤の添加によって媒介され得る。ある実施形態では、外来TREMは、特性(a)～(d)のうちの1、2、3又は4つを含む。

【0046】

「GMP－グレード組成物」は、その用語が本明細書で使用される場合、現行の優良医薬品製造基準(cGMP)ガイドライン、又は他の同様の要件に従う組成物を指す。ある実施形態では、GMP－グレード組成物は、医薬品として使用され得る。

【0047】

本明細書で使用される場合、用語「増加」及び「減少」は、それぞれ参照に対して機能、発現、又は活性の特定の指標の量の増加又は減少をもたらす調節を指す。例えば、本明細書に記載されるTREMの細胞、組織又は対象への投与の後、本明細書に記載されるとおりの指標のマーカー（例えば、タンパク質翻訳、mRNA安定性、タンパク質フォールディング）の量は、投与の前のマーカーの量に対して又は陰性対照薬剤の影響に対して、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又は98%、2倍、3倍、5倍、10倍以上増加され得るか又は減少され得る。指標は、投与の後に投与が列挙された影響を有した時点で、例えば、治療が開始されてから少なくとも12時間後、24時間後、1週間後、1ヶ月後、3ヶ月後、又は6ヶ月後に測定される。

【0048】

「発現の増加」は、その用語が本明細書で使用される場合、参照と比較した増加を指し、例えば、対照領域の改変、又は薬剤の添加が、対象産物の発現の増加をもたらす場合、それが改変又は添加を伴わない他は同様の細胞と比較して増加される。

## 【0049】

リンカー2領域(L2)は、その用語が本明細書で使用される場合、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の残基R<sub>8</sub>～R<sub>9</sub>を含むリンカーを指す。

## 【0050】

リンカー3領域(L3)は、その用語が本明細書で使用される場合、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の残基R<sub>29</sub>を含むリンカーを指す。

## 【0051】

「リンカー4領域(L4)は、その用語が本明細書で使用される場合、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の残基R<sub>72</sub>を含むドメインを指す。

## 【0052】

「修飾」は、ヌクレオチドに関してその用語が本明細書で使用される場合、化学構造の修飾、例えば、対象ヌクレオチドの共有結合性の修飾を指す。ある実施形態では、修飾は、TREMのヌクレオチドの核酸塩基、ヌクレオチド糖、又はヌクレオチド間結合内に存在する。修飾は、天然又は非天然であり得る。ある実施形態では、修飾は、非天然である。ある実施形態では、修飾は、天然である。ある実施形態では、修飾は、合成修飾である。ある実施形態では、修飾は、表5、6、7、8又は9に示される修飾である。

## 【0053】

「天然ヌクレオチド」は、その用語が本明細書で使用される場合、非天然修飾を含まないヌクレオチドを指す。ある実施形態では、それは、天然に存在する修飾を含む。

## 【0054】

「ヌクレオチド」は、その用語が本明細書で使用される場合、糖、典型的に五量体糖；核酸塩基；及びホスフェート連結基（例えば、ヌクレオチド間結合）を含む実体を指す。ある実施形態では、ヌクレオチドは、天然に存在する、例えば、ヒト細胞中に天然に存在する、ヌクレオチド、例えば、アデニン、チミン、グアニン、シトシン、又はウラシルヌクレオチドを含む。

## 【0055】

「チミンヘアピンドメイン(THD)は、その用語が本明細書で使用される場合、例えば、他の野生型tRNA中に存在するとき、リボソームの認識を媒介する、例えば、翻訳中のTREM-リボソーム複合体を形成するためのリボソームに関する認識部位として作用するのに十分なRNA配列を含むドメインを指す。ある実施形態では、THDは、天然に存在するTHD、例えば、表1における核酸によってコードされるTHDと少なくとも75、80、85、85、90、95、又は100%の同一性を有する。ある実施形態では、TREMは、THD、例えば、表1における核酸によってコードされるTHDの断片又は類似体を含んでもよく、実施形態における断片はTHD活性を有し、他の実施形態においてはTHD活性を有しない。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、THD内に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、THD中のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される。

## 【0056】

ある実施形態では、THDは、TREM配列内の位置50～64を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、TREM配列内のTHD（例えば、位置50～64）内に存在する。

## 【0057】

ある実施形態では、THDは、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の対応する配列の下にあるか、又は1、2、5、又は10カ所以下でコンセンサス配列と異なる。

## 【0058】

ある実施形態では、THDは、式I<sub>ZZZ</sub>の残基-R<sub>48</sub>-R<sub>49</sub>-R<sub>50</sub>-R<sub>51</sub>-R<sub>52</sub>-R<sub>53</sub>-R<sub>54</sub>-R<sub>55</sub>-R<sub>56</sub>-R<sub>57</sub>-R<sub>58</sub>-R<sub>59</sub>-R<sub>60</sub>-R<sub>61</sub>-R<sub>62</sub>-R<sub>63</sub>-R<sub>64</sub>を含み、ZZZは、20種のアミノ酸のいずれかを示す。いくつかの実施形態では、式I<sub>ZZZ</sub>は、全ての種を指す。

10

20

30

40

50

## 【0059】

ある実施形態では、THDは、式ⅠⅠZZZの残基 $-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}$ を含み、ZZZは、20種のアミノ酸のいずれかを示す。いくつかの実施形態では、式ⅠⅠZZZは、哺乳動物を指す。

## 【0060】

ある実施形態では、THDは、式ⅠⅠZZZの残基 $-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}$ を含み、ZZZは、20種のアミノ酸のいずれかを示す。いくつかの実施形態では、式ⅠⅠZZZは、ヒトを指す。

10

## 【0061】

ある実施形態では、ZZZは、アミノ酸：アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、メチオニン、ロイシン、リジン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、又はバリンのいずれかを示す。

## 【0062】

「tRNA系エフェクター分子」又は「TREM」は、その用語が本明細書で使用される場合、下の(a)～(v)の構造又は特性を含むRNA分子を指し、これは、組換えTREM、合成TREM、又は異種細胞から発現されるTREMである。本発明において記載されるTREMは、合成分子であり、例えば、無細胞反応、例えば、固相又は液相合成反応において作製される。TREMは、細胞、例えば、哺乳類細胞、例えば、ヒト細胞中で作製された内在性tRNA分子からの修飾の、例えば、一次配列、タイプ又は位置に関して化学的に異なる。TREMは、(a)～(v)のうちの複数（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9）の構造及び機能を有し得る。

20

## 【0063】

ある実施形態では、TREMは、構造又はそれが作製された方法によって評価されたとおり、化学である。

## 【0064】

ある実施形態では、TREMは、以下の構造又は特性のうちの1つ以上を含む：

(a') 「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の任意選択のリンカー領域、例えば、リンカー1領域；

30

(a) 通常、ASTドメイン1及びASTドメイン2を含むアクセプターステムドメイン(ASD)；

(a'-1) リンカー2領域(L2) (「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の残基 $R_8 \sim R_9$ を含むリンカー)、例えば、リンカー2領域；

(b) DHD又はジヒドロリジンヘアピンドメイン(DHD)；

(b'-1) リンカー3領域、又はL3；

(c) ACHD又はアンチコドンヘアピンドメイン；

(d) VLD、又は可変ループドメイン(VLD)；

(e) THD又はチミンヘアピンドメイン(THD)；

40

(e'-1) 「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の残基 $R_{12}$ を含むL4リンカー；

(f) 生理的条件下で、それは、ステム構造及び1つ又は複数のループ構造、例えば、1、2、又は3つのループを含む。ループは、本明細書に記載されるドメイン、例えば、

(a)～(e)から選択されるドメインを含み得る。ループは、1つ又は複数のドメインを含み得る。ある実施形態では、ステム又はループ構造は、天然ステム又はループ構造、例えば、表1における核酸によってコードされるステム又はループ構造と少なくとも75、80、85、85、90、95、又は100%の同一性を有する。ある実施形態では、TREMは、ステム又はループ構造、例えば、表1における核酸によってコードされるステム又はループ構造の断片又は類似体を含んでもよく、実施形態における断片はステム又

50

はループ構造の活性を有し、他の実施形態においてはステム又はループ構造の活性を有しない；

(g) 三次構造、例えば、L型三次構造；

(h) アダプター機能、すなわち、TREMは、アミノ酸、例えば、その同族アミノ酸の受け入れを媒介し、且つポリペプチド鎖の開始又は伸長におけるAAの転移を媒介する；

(i) 同族アダプター機能（TREMは、ポリペプチド鎖を開始するか又は伸長するTREMのアンチコドンと天然で結合されるアミノ酸（例えば、同族アミノ酸）の受け入れ及び取り込みを媒介する）；

(j) 非同族アダプター機能（TREMは、ポリペプチド鎖の開始又は伸長においてTREMのアンチコドンと天然で結合されるアミノ酸以外のアミノ酸（例えば、非同族アミノ酸）の受け入れ及び取り込みを媒介する）；

(k) 調節機能、例えば、後成的機能（例えば、遺伝子サイレンシング機能又はシグナル経路調節機能）、細胞運命調節機能、mRNA安定性調節機能、タンパク質安定性調節機能、タンパク質形質導入調節機能、又はタンパク質区画化機能；

(l) リボソーム結合を可能にする構造；

(m) 転写後修飾、例えば、天然に存在する転写後修飾；

(n) tRNAの機能特性、例えば、tRNAによって保有される特性（h）～（k）のいずれかを阻害する能力；

(o) 細胞運命を調節する能力；

(p) リボソーム占有を調節する能力；

(q) タンパク質翻訳を調節する能力；

(r) mRNA安定性を調節する能力；

(s) タンパク質フォールディング及び構造を調節する能力；

(t) タンパク質形質導入又は区画化を調節する能力；

(u) タンパク質安定性を調節する能力；又は

(v) シグナル経路、例えば、細胞性シグナル経路を調節する能力。

【0065】

ある実施形態では、TREMは、全長tRNA分子又はその断片を含む。

【0066】

ある実施形態では、TREMは、次の特性：（a）～（e）を含む。

【0067】

ある実施形態では、TREMは、次の特性：（a）及び（c）を含む。

【0068】

ある実施形態では、TREMは、次の特性：（a）、（c）及び（h）を含む。

【0069】

ある実施形態では、TREMは、次の特性：（a）、（c）、（h）及び（b）を含む。

。

【0070】

ある実施形態では、TREMは、次の特性：（a）、（c）、（h）及び（e）を含む。

。

【0071】

ある実施形態では、TREMは、次の特性：（a）、（c）、（h）、（b）及び（e）を含む。

【0072】

ある実施形態では、TREMは、次の特性：（a）、（c）、（h）、（b）、（e）及び（g）を含む。

【0073】

ある実施形態では、TREMは、次の特性：（a）、（c）、（h）及び（m）を含む。

。

10

20

30

40

50

## 【0074】

ある実施形態では、TREMは、次の特性：(a)、(c)、(h)、(m)及び(g)を含む。

## 【0075】

ある実施形態では、TREMは、次の特性：(a)、(c)、(h)、(m)及び(b)を含む。

## 【0076】

ある実施形態では、TREMは、次の特性：(a)、(c)、(h)、(m)及び(e)を含む。

## 【0077】

ある実施形態では、TREMは、次の特性：(a)、(c)、(h)、(m)、(g)、(b)及び(e)を含む。

## 【0078】

ある実施形態では、TREMは、次の特性：(a)、(c)、(h)、(m)、(g)、(b)、(e)及び(q)を含む。

## 【0079】

ある実施形態では、TREMは、

(i) アミノ酸に結合するアミノ酸結合ドメイン（例えば、本明細書の(a)に記載されるとおりのAstD）；及び

(ii) mRNAにおけるそれぞれのコドンに結合するアンチコドン（例えば、本明細書の(c)に記載されるとおりのACHD）を含む。

## 【0080】

ある実施形態では、TREMは、(i)～(ii)の共有結合を提供する可動性RNAリンカーを含む。

## 【0081】

ある実施形態では、TREMは、タンパク質翻訳を媒介する。

## 【0082】

ある実施形態では、TREMは、第1及び第2の構造又はドメインの間の共有結合を提供するリンカー、例えば、RNAリンカー、例えば、可動性RNAリンカーを含む。ある実施形態では、RNAリンカーは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15個のリボヌクレオチドを含む。TREMは、1つ又は複数のリンカーを含んでもよく、例えば、実施形態において、(a)、(b)、(c)、(d)及び(e)を含むTREMは、第1及び第2のドメインの間の第1のリンカー、並びに第3のドメイン及び別のドメインの間の第2のリンカーを有してもよい。

## 【0083】

ある実施形態では、TREMは、式Aの配列：[L1]－[Astドメイン1]－[L2]－[DHドメイン]－[L3]－[ACHドメイン]－[VLドメイン]－[THドメイン]－[L4]－[Astドメイン2]を含む。

## 【0084】

ある実施形態では、TREMは、表1に列挙されるDNA配列によってコードされるRNA配列、又はその断片若しくは機能性断片と少なくとも60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98又は99%同一であるか、又はそれから1、2、3、4、5、10、15、20、25、又は30個以下のリボヌクレオチドが異なるRNA配列を含む。ある実施形態では、TREMは、表1に列挙されるDNA配列によってコードされるRNA配列、又はその断片若しくは機能性断片を含む。ある実施形態では、TREMは、表1に列挙されるDNA配列と少なくとも60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98又は99%同一なDNA配列によってコードされるRNA配列、又はその断片若しくは機能性断片を含む。ある実施形態では、TREMは、表1に列挙されるDNA配列によってコードされるRNA、又はその断片若しくは機能性断片と少なくとも60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98又

10

20

30

40

50

は 99% 同一であるか、又はそれから 1、2、3、4、5、10、又は 15 個以下のリボヌクレオチドが異なるものを含む TREM ドメイン、例えば、本明細書に記載されるドメインを含む。ある実施形態では、TREM は、表 1 に列挙される DNA 配列によってコードされる RNA 配列、又はその断片若しくは機能性断片を含む TREM ドメイン、例えば、本明細書に記載されるドメインを含む。ある実施形態では、TREM は、表 1 に列挙される DNA 配列と少なくとも 60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98 又は 99% 同一な DNA 配列によってコードされる RNA 配列、又はその断片若しくは機能性断片を含む TREM ドメイン、例えば、本明細書に記載されるドメインを含む。

#### 【0085】

10

ある実施形態では、TREM は、76～90 ヌクレオチド長である。実施形態において、TREM 又はその断片若しくは機能性断片は、10～90 ヌクレオチド、10～80 ヌクレオチド、10～70 ヌクレオチド、10～60 ヌクレオチド、10～50 ヌクレオチド、10～40 ヌクレオチド、10～30 ヌクレオチド、10～20 ヌクレオチド、20～90 ヌクレオチド、20～80 ヌクレオチド、20～70 ヌクレオチド、20～60 ヌクレオチド、20～50 ヌクレオチド、20～40 ヌクレオチド、30～90 ヌクレオチド、30～80 ヌクレオチド、30～70 ヌクレオチド、30～60 ヌクレオチド、又は 30～50 ヌクレオチドである。

#### 【0086】

ある実施形態では、TREM は、アミノアシル化され、例えば、アミノアシル tRNA シンテターゼによってアミノ酸が負荷される。

20

#### 【0087】

ある実施形態では、TREM は、アミノ酸が負荷されず、例えば、未負荷 TREM (u TREM) である。

#### 【0088】

ある実施形態では、TREM は、全長より短い tRNA を含む。実施形態において、TREM は、tRNA の天然に存在する断片、又は天然に存在しない断片に対応し得る。例示的な断片としては、TREM 半分（例えば、ACHD、例えば、アンチコドン配列における切断に由来する、例えば、5' 半分又は 3' 半分）；5' 断片（例えば、DHD 又は ACHD における切断に由来する、例えば、5' 末端を含む断片）；3' 断片（例えば、THD における切断に由来する、例えば、3' 末端を含む断片）；又は内部断片（例えば、ACHD、DHD 又は THD の 1 つ以上における切断に由来する）が挙げられる。

30

#### 【0089】

「TREM コア断片」は、その用語が本明細書で使用される場合、式 B の配列：[L1]<sub>y</sub> - [AS t ドメイン 1]<sub>x</sub> - [L2]<sub>y</sub> - [DH ドメイン]<sub>y</sub> - [L3]<sub>y</sub> - [ACH ドメイン]<sub>x</sub> - [VL ドメイン]<sub>y</sub> - [TH ドメイン]<sub>y</sub> - [L4]<sub>y</sub> - [AS t ドメイン 2]<sub>x</sub> の部分を指し、式中、x = 1 及び y = 0 又は 1 である。

#### 【0090】

「TREM 断片」は、本明細書で使用する場合、TREM の部分を指し、ここで、TREM は、式 A の配列：[L1] - [AS t ドメイン 1] - [L2] - [DH ドメイン] - [L3] - [ACH ドメイン] - [VL ドメイン] - [TH ドメイン] - [L4] - [AS t ドメイン 2] を含む。

40

#### 【0091】

「非同族アダプター機能 TREM」は、その用語が本明細書で使用される場合、TREM のアンチコドンと天然で結合される AA 以外の AA（非同族 AA）による開始又は伸長を媒介する TREM を指す。ある実施形態では、非同族アダプター機能 TREM はまた、誤負荷 TREM (m TREM) と呼ばれる。

#### 【0092】

「天然に存在しない配列」は、その用語が本明細書で使用される場合、アデニンがアデニンの類似体以外の残基によって置き換えられ、シトシンがシトシンの類似体以外の残基

50

によって置き換えられ、グアニンがグアニンの類似体以外の残基によって置き換えられ、ウラシルがウラシルの類似体以外の残基によって置き換えられている配列を指す。類似体は、リボヌクレオチド、A、G、C又はUの任意の可能な誘導体を指す。ある実施形態では、リボヌクレオチドA、G、C又はUのいずれか1つの誘導体を有する配列は、天然に存在しない配列である。

#### 【0093】

「医薬TREM組成物」は、その用語が本明細書で使用される場合、医薬としての使用に好適なTREM組成物を指す。通常、医薬TREM組成物は、医薬賦形剤を含む。ある実施形態では、TREMは、医薬TREM組成物における唯一の有効成分であろう。実施形態において、医薬TREM組成物は、宿主細胞タンパク質、DNA、例えば、宿主細胞DNA、内毒素、及び細菌を含まないか、実質的に含まないか、又は薬学的に許容される量未満のそれらを有する。

#### 【0094】

「転写後プロセッシング」は、対象分子、例えば、TREM、RNA又はtRNAに関してその用語が本明細書で使用される場合、対象分子の共有結合性の修飾を指す。ある実施形態では、共有結合性の修飾は、転写後に起こる。ある実施形態では、共有結合性の修飾は、転写と同時に起こる。ある実施形態では、修飾は、インピボで、例えば、TREMを生成するために使用される細胞中でなされる。ある実施形態では、修飾は、エクスピボでなされ、例えば、TREMを生成した細胞から単離されたか又は得られたTREMに対してなされる。ある実施形態では、転写後修飾は、表2に列挙される転写後修飾から選択される。

#### 【0095】

「対象」は、この用語が本明細書で使用される場合、ヒト又は他の動物などの任意の生物を含む。実施形態では、対象は、脊椎動物（例えば、哺乳動物、鳥類、魚類、爬虫類、又は両生類）である。実施形態では、対象は、哺乳動物、例えば、ヒトである。実施形態では、本方法の対象は、非ヒト哺乳動物である。実施形態では、対象は、非ヒト霊長類（例えば、サル、類人猿）、有蹄動物（例えば、ウシ、水牛、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ラクダ、ラマ、アルパカ、シカ、ウマ、ロバ）、肉食動物（例えば、イヌ、ネコ）、げっ歯類（例えば、ラット、マウス）、又はウサギ目の動物（例えば、ウサギ）などの非ヒト哺乳動物である。実施形態では、対象は、鳥類分類群キジ目（Galliformes）（例えば、ニワトリ、シチメンチョウ、キジ、ウズラ）、カモ目（Anseriformes）（例えば、カモ、ガチョウ）、古顎類（Paleognathae）（例えば、ダチョウ、エミュー）、ハト目（Columbiformes）（例えば、ハト（pigeon）、ハト（dove））、又はオウム目（Psittaciformes）（例えば、オウム）のメンバーなどの鳥類である。対象は、任意の年齢層の男性又は女性、例えば、小児対象（例えば、乳児、幼児、思春期）又は成人対象（例えば、若年成人、中年成人、若しくは高齢者）であり得る。非ヒト対象は、トランスジェニック動物であり得る。

#### 【0096】

「合成TREM」は、その用語が本明細書で使用される場合、TREMをコードする内在性核酸を有する細胞以外で又はそのような細胞によって合成されたTREMを指し、例えば、合成TREMは、無細胞固相合成によって合成される。合成TREMは、天然tRNAと同じ、又は異なる配列、若しくは三次構造を有し得る。

#### 【0097】

「組換えTREM」は、その用語が本明細書で使用される場合、ヒトの介入によって修飾された細胞であって、TREMの生成を媒介する修飾（例えば、細胞は、TREMをコードする外来配列を含む）、又は発現、例えば、TREMの転写発現又は転写後修飾を媒介する修飾を有する細胞中で発現されたTREMを指す。組換えTREMは、参照tRNA、例えば、天然tRNAと同じ、又は異なる配列、転写後修飾のセット、若しくは三次構造を有し得る。

#### 【0098】

10

20

30

40

50

「 $tRNA$ 」は、その用語が本明細書で使用される場合、その天然の状態において天然に存在する転移リボ核酸を指す。

【0099】

「 $TREM$ 組成物」は、その用語が本明細書で使用される場合、複数の $TREM$ 、複数の $TREM$ コア断片及び／又は複数の $TREM$ 断片を含む組成物を指す。 $TREM$ 組成物は、1つ以上の種の $TREM$ 、 $TREM$ コア断片又は $TREM$ 断片を含み得る。ある実施形態では、組成物は、単一の種のみ、 $TREM$ 、 $TREM$ コア断片又は $TREM$ 断片を含む。ある実施形態では、 $TREM$ 組成物は、第1の $TREM$ 、 $TREM$ コア断片又は $TREM$ 断片種；及び第2の $TREM$ 、 $TREM$ コア断片又は $TREM$ 断片種を含む。ある実施形態では、 $TREM$ 組成物は、 $X$ 個の $TREM$ 、 $TREM$ コア断片又は $TREM$ 断片種（ $X=2、3、4、5、6、7、8、9$ 、又は $10$ ）を含む。ある実施形態では、 $TREM$ 、 $TREM$ コア断片又は $TREM$ 断片は、表1における核酸によってコードされる配列と少なくとも70、75、80、85、90、若しくは95、又は100%の同一性を有する。 $TREM$ 組成物は、1つ以上の種の $TREM$ 、 $TREM$ コア断片又は $TREM$ 断片を含み得る。ある実施形態では、 $TREM$ 組成物は、少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90、95又は99%の乾燥重量 $TREM$ である（液体組成物に関して、乾燥重量は、実質的に全ての液体の除去後、例えば、凍結乾燥後の重量を指す）。ある実施形態では、組成物は、液体である。ある実施形態では、組成物は、乾性、例えば、凍結乾燥物質である。ある実施形態では、組成物は、凍結された組成物である。ある実施形態では、組成物は、無菌である。ある実施形態では、組成物は、少なくとも0.5 g、1.0 g、5.0 g、10 g、15 g、25 g、50 g、100 g、200 g、400 g、又は500 g（例えば、乾燥重量によって測定される場合）の $TREM$ を含む。

10

20

【0100】

ある実施形態では、 $TREM$ 組成物中の $TREM$ の少なくとも $X\%$ が、選択された位置における化学修飾を含み、 $X$ が、80、90、95、96、97、98、99、又は99.5である。

【0101】

ある実施形態では、 $TREM$ 組成物中の $TREM$ の少なくとも $X\%$ が、第1の位置における化学修飾及び第2の位置における化学修飾を含み、 $X$ が、独立して、80、90、95、96、97、98、99、又は99.5である。実施形態において、第1及び第2の位置における修飾は、同じである。実施形態において、第1及び第2の位置における修飾は、異なる。実施形態において、第1及び第2の位置におけるヌクレオチドは、同じであり、例えば、両方ともアデニンである。実施形態において、第1及び第2の位置におけるヌクレオチドは、異なり、例えば、1つがアデニンであり、1つがチミンである。

30

【0102】

ある実施形態では、 $TREM$ 組成物中の $TREM$ の少なくとも $X\%$ が、第1の位置における化学修飾を含み、 $Y\%$ 未満が、第2の位置における化学修飾を有し、ここで、 $X$ が、80、90、95、96、97、98、99、又は99.5であり、 $Y$ が、20、20、5、2、1、.1、又は.01である。実施形態において、第1及び第2の位置におけるヌクレオチドは、同じであり、例えば、両方ともアデニンである。実施形態において、第1及び第2の位置におけるヌクレオチドは、異なり、例えば、1つがアデニンであり、1つがチミンである。

40

【0103】

「可変ループドメイン（ $VLD$ ）」は、その用語が本明細書で使用される場合、例えば、他の野生型 $tRNA$ 中に存在するとき、アミノアシル- $tRNA$ シンテターゼの認識を媒介する、例えば、 $TREM$ のアミノ酸負荷のためのアミノアシル- $tRNA$ シンテターゼに関する認識部位として作用するのに十分な $RNA$ 配列を含むドメインを指す。実施形態では、 $VLD$ は、 $TREM$ の三次構造の安定化を媒介する。ある実施形態では、 $VLD$ は、例えば、その同族アミノ酸に関する $TREM$ の特異性を調節する、例えば、増大させ

50

る、例えば、VLDは、TREMの同族アダプター機能を調節する。ある実施形態では、VLDは、天然に存在するVLD、例えば、表1における核酸によってコードされるVLDと少なくとも75、80、85、85、90、95、又は100%の同一性を有する。ある実施形態では、TREMは、VLD、例えば、表1における核酸によってコードされるVLDの断片又は類似体を含んでもよく、実施形態における断片はVLD活性を有し、他の実施形態においてはVLD活性を有しない。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、VLD内に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、VLD中のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される。

【0104】

ある実施形態では、VLDは、TREM配列内の位置44～49を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、TREM配列内のVLD（例えば、位置44～49）内に存在する。

【0105】

ある実施形態では、VLDは、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の対応する配列の下にある。

【0106】

ある実施形態では、VLDは、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の残基－ $[R_{47}]_x$ を含み、 $x=1\sim 271$ （例えば、 $x=1\sim 250$ 、 $x=1\sim 225$ 、 $x=1\sim 200$ 、 $x=1\sim 175$ 、 $x=1\sim 150$ 、 $x=1\sim 125$ 、 $x=1\sim 100$ 、 $x=1\sim 75$ 、 $x=1\sim 50$ 、 $x=1\sim 40$ 、 $x=1\sim 30$ 、 $x=1\sim 29$ 、 $x=1\sim 28$ 、 $x=1\sim 27$ 、 $x=1\sim 26$ 、 $x=1\sim 25$ 、 $x=1\sim 24$ 、 $x=1\sim 23$ 、 $x=1\sim 22$ 、 $x=1\sim 21$ 、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50\sim 271$ 、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である）。

【0107】

TREM実体

アシアロ糖タンパク質受容体（ASGPR）結合部分で修飾されたTREM実体、例えば、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片、並びにその組成物及び使用方法が、本明細書に記載される。TREM実体（例えば、TREM）は、本明細書に記載される特性の1つ以上を含むRNA分子を指す。ASGPR結合部分は、TREM実体内で、又はTREM実体のヌクレオチド間結合内で、又はTREM実体の末端（例えば、5'又は3'末端）で、核酸塩基にコンジュゲートされ得る。TREM実体（例えば、TREM）は、例えば、表4、5、6又は7で提供されるような化学修飾を含み得る。

【0108】

ある実施形態では、TREM実体は、式Aの配列を含むTREM；式Bの配列を含むTREMコア断片；又は式Aの配列を含むTREMの部分を含むTREM断片を含む。

【0109】

ある実施形態では、TREMは、式A： $[L1] - [ASドメイン1] - [L2] - [DHドメイン] - [L3] - [ACHドメイン] - [VLDドメイン] - [THドメイン] - [L4] - [ASドメイン2]$ の配列を含み、ASGPR結合部分は、ASドメイン1内（例えば、ASドメイン1の核酸塩基上、末端（例えば、5'末端）、又はヌ

10

20

30

40

50

クレオチド間結合内)に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、AStドメイン1内のヌクレオチドの核酸塩基上に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、AStドメイン1内の5'末端又は[L1]に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、AStドメイン1のヌクレオチド間結合内に存在する。ある実施形態では、[VLドメイン]が任意選択である。ある実施形態では、[L1]が任意選択である。

【0110】

ある実施形態では、TREMは、式A: [L1] - [AStドメイン1] - [L2] - [DHドメイン] - [L3] - [ACHドメイン] - [VLドメイン] - [THドメイン] - [L4] - [AStドメイン2]の配列を含み、ASGPR結合部分は、AStドメイン2内(例えば、AStドメイン2の核酸塩基上、末端(例えば、3'末端)、又はヌクレオチド間結合内)に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、AStドメイン2内のヌクレオチドの核酸塩基上に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、AStドメイン2内の3'末端に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、AStドメイン2のヌクレオチド間結合内に存在する。ある実施形態では、[VLドメイン]が任意選択である。ある実施形態では、[L1]が任意選択である。

10

【0111】

ある実施形態では、TREMは、式A: [L1] - [AStドメイン1] - [L2] - [DHドメイン] - [L3] - [ACHドメイン] - [VLドメイン] - [THドメイン] - [L4] - [AStドメイン2]の配列を含み、ASGPR結合部分は、AStドメイン1及びAStドメイン2の一方又は両方内(例えば、AStドメイン1又はAStドメイン2の、核酸塩基上、末端(例えば、5'又は3'末端)、又はヌクレオチド間結合内)に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、AStドメイン1又はAStドメイン2内のヌクレオチドの核酸塩基上に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、AStドメイン1内の5'末端又は[L1]又はAStドメイン2内の3'末端に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、AStドメイン1又はAStドメイン2のヌクレオチド間結合内に存在する。ある実施形態では、[VLドメイン]が任意選択である。ある実施形態では、[L1]が任意選択である。

20

【0112】

ある実施形態では、TREMは、式A: [L1] - [AStドメイン1] - [L2] - [DHドメイン] - [L3] - [ACHドメイン] - [VLドメイン] - [THドメイン] - [L4] - [AStドメイン2]の配列を含み、ASGPR結合部分は、DHドメイン内(例えば、DHドメインの核酸塩基上又はヌクレオチド間結合内)に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、DHドメイン内のヌクレオチドの核酸塩基上に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、DHドメインのヌクレオチド間結合内に存在する。ある実施形態では、[L1]が任意選択である。

30

【0113】

ある実施形態では、TREMは、式A: [L1] - [AStドメイン1] - [L2] - [DHドメイン] - [L3] - [ACHドメイン] - [VLドメイン] - [THドメイン] - [L4] - [AStドメイン2]の配列を含み、ASGPR結合部分は、ACHドメイン内(例えば、ACHドメインの核酸塩基上又はヌクレオチド間結合内)にある。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、ACHドメイン内のヌクレオチドの核酸塩基上に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、ACHドメインのヌクレオチド間結合内に存在する。ある実施形態では、[VLドメイン]が任意選択である。ある実施形態では、[L1]が任意選択である。

40

【0114】

ある実施形態では、TREMは、式A: [L1] - [AStドメイン1] - [L2] - [DHドメイン] - [L3] - [ACHドメイン] - [VLドメイン] - [THドメイン] - [L4] - [AStドメイン2]の配列を含み、ASGPR結合部分は、VLドメイン内(例えば、VLドメインの核酸塩基上又はヌクレオチド間結合内)に存在する。ある

50

実施形態では、ASGPR結合部分は、VLドメイン内のヌクレオチドの核酸塩基上に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、VLドメインのヌクレオチド間結合内に存在する。ある実施形態では、[L1]が任意選択である。

【0115】

ある実施形態では、TREMは、式A：[L1]－[AStドメイン1]－[L2]－[DHドメイン]－[L3]－[ACHドメイン]－[VLドメイン]－[THドメイン]－[L4]－[AStドメイン2]の配列を含み、ASGPR結合部分は、THドメイン内（例えば、THドメインの核酸塩基上又はヌクレオチド間結合内）に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、THドメイン内のヌクレオチドの核酸塩基上に存在する。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、THドメインのヌクレオチド間結合内に存在する。ある実施形態では、[VLドメイン]が任意選択である。ある実施形態では、[L1]が任意選択である。

10

【0116】

ある実施形態では、TREMは、式A：[L1]－[AStドメイン1]－[L2]－[DHドメイン]－[L3]－[ACHドメイン]－[VLドメイン]－[THドメイン]－[L4]－[AStドメイン2]の配列を含み、ASGPR結合部分は、[AStドメイン1]、[DHドメイン]、[ACHドメイン]、[THドメイン]、及び／又は[AStドメイン2]から選択される1つ以上のドメイン内の核酸塩基に結合される。ある実施形態では、[VLドメイン]が任意選択である。ある実施形態では、[L1]が任意選択である。

20

【0117】

ある実施形態では、TREMは、式A：[L1]－[AStドメイン1]－[L2]－[DHドメイン]－[L3]－[ACHドメイン]－[VLドメイン]－[THドメイン]－[L4]－[AStドメイン2]の配列を含み、ASGPR結合部分は、[AStドメイン1]、[DHドメイン]、[ACHドメイン]、[THドメイン]、及び／又は[AStドメイン2]から選択される1つ以上のドメイン内のヌクレオチド間結合に結合される。ある実施形態では、[VLドメイン]が任意選択である。ある実施形態では、[L1]が任意選択である。

【0118】

ある実施形態では、TREMコア断片は、式B：[L1]<sub>y</sub>－[AStドメイン1]<sub>x</sub>－[L2]<sub>y</sub>－[DHドメイン]<sub>y</sub>－[L3]<sub>y</sub>－[ACHドメイン]<sub>x</sub>－[VLドメイン]<sub>y</sub>－[THドメイン]<sub>y</sub>－[L4]<sub>y</sub>－[AStドメイン2]<sub>x</sub>の配列を含み、式中：x＝1及びy＝0又は1であり、ASGPR結合部分は、AStドメイン1及びAStドメイン2の一方又は両方内のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される。ある実施形態では、y＝0である。ある実施形態では、y＝1である。

30

【0119】

ある実施形態では、TREMコア断片は、式B：[L1]<sub>y</sub>－[AStドメイン1]<sub>x</sub>－[L2]<sub>y</sub>－[DHドメイン]<sub>y</sub>－[L3]<sub>y</sub>－[ACHドメイン]<sub>x</sub>－[VLドメイン]<sub>y</sub>－[THドメイン]<sub>y</sub>－[L4]<sub>y</sub>－[AStドメイン2]<sub>x</sub>の配列を含み、式中：x＝1及びy＝0又は1であり、ASGPR結合部分は、DHドメイン内のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される。ある実施形態では、y＝0である。ある実施形態では、y＝1である。

40

【0120】

ある実施形態では、TREMコア断片は、式B：[L1]<sub>y</sub>－[AStドメイン1]<sub>x</sub>－[L2]<sub>y</sub>－[DHドメイン]<sub>y</sub>－[L3]<sub>y</sub>－[ACHドメイン]<sub>x</sub>－[VLドメイン]<sub>y</sub>－[THドメイン]<sub>y</sub>－[L4]<sub>y</sub>－[AStドメイン2]<sub>x</sub>の配列を含み、式中：x＝1及びy＝0又は1であり、ASGPR結合部分は、ACHドメイン内のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される。ある実施形態では、y＝0である。ある実施形態では、y＝1である。

【0121】

50

ある実施形態では、TREMコア断片は、式B： $[L1]_y - [AStドメイン1]_x - [L2]_y - [DHDドメイン]_y - [L3]_y - [ACHドメイン]_x - [VLドメイン]_y - [THドメイン]_y - [L4]_y - [AStドメイン2]_x$ の配列を含み、式中： $x = 1$ 及び $y = 0$ 又は $1$ であり、ASGPR結合部分は、THドメイン内のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される。ある実施形態では、 $y = 0$ である。ある実施形態では、 $y = 1$ である。

#### 【0122】

ある実施形態では、TREMコア断片は、式B： $[L1]_y - [AStドメイン1]_x - [L2]_y - [DHDドメイン]_y - [L3]_y - [ACHドメイン]_x - [VLドメイン]_y - [THドメイン]_y - [L4]_y - [AStドメイン2]_x$ の配列を含み、式中： $x = 1$ 及び $y = 0$ 又は $1$ であり、ASGPR結合部分は、 $[AStドメイン1]$ 、 $[DHDドメイン]$ 、 $[ACHドメイン]$ 、 $[THドメイン]$ 、及び／又は $[AStドメイン2]$ から選択される1つ以上のドメイン内の核酸塩基に結合される。ある実施形態では、 $y = 0$ である。ある実施形態では、 $y = 1$ である。

10

#### 【0123】

ある実施形態では、TREM断片は、TREMの部分を含み、ここで、TREMは、式Aの配列： $[L1] - [AStドメイン1] - [L2] - [DHDドメイン] - [L3] - [ACHドメイン] - [VLドメイン] - [THドメイン] - [L4] - [AStドメイン2]$ を含み、TREM断片は、以下のものの1つ、2つ、3つ若しくは全て又は任意の組み合わせ：TREM半分（例えば、ACHドメインにおける、例えば、アンチコドン配列における切断に由来する、例えば、5'半分又は3'半分）；5'断片（例えば、DHDドメイン又はACHドメインにおける切断に由来する、例えば、5'末端を含む断片）；3'断片（例えば、THドメインにおける切断に由来する、例えば、3'末端を含む断片）；又は内部断片（例えば、ACHドメイン、DHDドメイン又はTHドメインのいずれか1つにおける切断に由来する）を含む。例示的なTREM断片としては、TREM半分（例えば、ACHDにおける切断に由来する、例えば、5'TREM半分又は3'TREM半分）、5'断片（例えば、DHD又はACHDにおける切断に由来する、例えば、5'末端を含む断片）、3'断片（例えば、THDにおける切断に由来する、例えば、TREMの3'末端を含む断片）、又は内部断片（例えば、ACHD、DHD又はTHDの1つ以上における切断に由来する）が挙げられる。

20

30

#### 【0124】

ある実施形態では、TREM、TREMコア断片又はTREM断片は、アミノ酸（例えば、同族アミノ酸）で負荷される場合があるか；非同族アミノ酸で負荷される場合があるか（例えば、誤負荷TREM（mTREM））；又はアミノ酸で負荷されない場合がある（例えば、未負荷TREM（uTREM））。ある実施形態では、TREM、TREMコア断片又はTREM断片は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、メチオニン、ロイシン、リジン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、又はバリンから選択されるアミノ酸で負荷される場合がある。

#### 【0125】

ある実施形態では、TREM、TREMコア断片又はTREM断片は、同族TREMである。ある実施形態では、TREM、TREMコア断片又はTREM断片は、非同族TREMである。ある実施形態では、TREM、TREMコア断片又はTREM断片は、表2又は表3で提供されるコドンを認識する。

40

#### 【0126】

50

【表 1】

表 2: コドンのリスト

|     |
|-----|
| AAA |
| AAC |
| AAG |
| AAU |
| ACA |
| ACC |
| ACG |
| ACU |
| AGA |
| AGC |
| AGG |
| AGU |
| AUA |
| AUC |
| AUG |
| AUU |
| CAA |
| CAC |
| CAG |
| CAU |
| CCA |
| CCC |

|     |
|-----|
| CCG |
| CCU |
| CGA |
| CGC |
| CGG |
| CGU |
| CUA |
| CUC |
| CUG |
| CUU |
| GAA |
| GAC |
| GAG |
| GAU |
| GCA |
| GCC |
| GCG |
| GCU |
| GGA |
| GGC |
| GGG |
| GGU |

|     |
|-----|
| GUA |
| GUC |
| GUG |
| GUU |
| UAA |
| UAC |
| UAG |
| UAU |
| UCA |
| UCC |
| UCG |
| UCU |
| UGA |
| UGC |
| UGG |
| UGU |
| UUA |
| UUC |
| UUG |
| UUU |

10

20

【 0 1 2 7 】

30

40

50

【表 2】

表 3: アミノ酸及び対応するコドン

| アミノ酸     | mRNA コドン                     |
|----------|------------------------------|
| アラニン     | GCU, GCC, GCA, GCG           |
| アルギニン    | CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG |
| アスパラギン   | AAU, AAC                     |
| アスパラギン酸  | GAU, GAC                     |
| システイン    | UGU, UGC                     |
| グルタミン酸   | GAA, GAG                     |
| グルタミン    | CAA, CAG                     |
| グリシン     | GGU, GGC, GGA, GGG           |
| ヒスチジン    | CAU, CAC                     |
| イソロイシン   | AUU, AUC, AUA                |
| ロイシン     | UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG |
| リシン      | AAA, AAG                     |
| メチオニン    | AUG                          |
| フェニルアラニン | UUU, UUC                     |
| プロリン     | CCU, CCC, CCA, CCG           |
| セリン      | UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC |
| 終止       | UAA, UAG, UGA                |
| トレオニン    | ACU, ACC, ACA, ACG           |
| トリプトファン  | UGG                          |
| チロシン     | UAU, UAC                     |
| バリン      | GUU, GUC, GUA, GUG           |

10

20

## 【0128】

30

ある実施形態では、TREMは、表1で開示されるデオキシリボ核酸（DNA）配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるリボ核酸（RNA）配列を含む。ある実施形態では、TREMは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なRNA配列を含む。ある実施形態では、TREMは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つに対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なDNA配列によってコードされるRNA配列を含む。

40

## 【0129】

ある実施形態では、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片は、表1で開示されるDNA配列によってコードされるRNA配列の少なくとも5、10、15、20、25又は30個の連続したヌクレオチド、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列の少なくとも5、10、15、20、25又は30個の連続したヌクレオチドを含む。ある実施形態では、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片は、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、9

50

2 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %同一なRNA配列の少なくとも5、10、15、20、25又は30個の連続したヌクレオチドを含む。ある実施形態では、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片は、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つに対して少なくとも60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、82 %、85 %、87 %、88 %、90 %、92 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %同一なDNA配列によってコードされるRNA配列の少なくとも5、10、15、20、25又は30個の連続したヌクレオチドを含む。

#### 【0130】

ある実施形態では、TREMコア断片又はTREM断片は、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列の少なくとも5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %又は99 %を含む。ある実施形態では、TREMコア断片又はTREM断片は、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %同一なRNA配列の少なくとも5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %又は99 %を含む。ある実施形態では、TREMコア断片又はTREM断片は、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つに対して少なくとも80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は99 %同一なDNA配列によってコードされるRNA配列の少なくとも5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %又は99 %を含む。

#### 【0131】

ある実施形態では、TREMコア断片又はTREM断片は、表1で開示されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列の少なくとも5リボヌクレオチド (nt)、10 nt、15 nt、20 nt、25 nt、30 nt、35 nt、40 nt、45 nt、50 nt、55 nt又は60 nt (ただし全長未満) を含む。ある実施形態では、TREMコア断片又はTREM断片は、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %又は100 %同一なRNA配列の少なくとも5リボヌクレオチド (nt)、10 nt、15 nt、20 nt、25 nt、30 nt、35 nt、40 nt、45 nt、50 nt、55 nt又は60 nt (ただし全長未満) を含む。ある実施形態では、TREMコア断片又はTREM断片は、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つに対して少なくとも80 %、82 %、85 %、87 %、88 %、90 %、92 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %又は100 %の同一性を有するDNA配列によってコードされるRNA配列の少なくとも5リボヌクレオチド (nt)、10 nt、15 nt、20 nt、25 nt、30 nt、35 nt、40 nt、45 nt、50 nt、55 nt又は60 nt (ただし全長未満) を含む。

#### 【0132】

ある実施形態では、TREMコア断片又はTREM断片は、10～90リボヌクレオチド (rnt)、10～80 rnt、10～70 rnt、10～60 rnt、10～50 rnt、10～40 rnt、10～30 rnt、10～20 rnt、20～90 rnt、20～80 rnt、20～70 rnt、20～60 rnt、20～50 rnt、20～40 rnt、30～90 rnt、30～80 rnt、30～70 rnt、30～60 rnt、

又は30～50 r n tの長さの配列を含む。

【0133】

あらゆる実施形態では、本明細書に記載されるTREMは、式I z z zのコンセンサス配列、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> - R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub> - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> - R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x1</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

を含み、式中、(i) z z zは、20種のアミノ酸のいずれかを示し；(i i) 式Iは、全ての種に対応し；(i i i) x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又はx = 271である）；(i v) A S G P R結合部分は、R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub>の1つ以上内の核酸塩基に結合され、又は(v) A S G P R結合部分は、R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>の1つ以上内の核酸塩基に結合される。

【0134】

あらゆる実施形態では、本明細書に記載されるTREMは、式I I z z zのコンセンサス配列、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> - R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub> - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> - R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x1</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

を含み、式中、(i) z z zは、20種のアミノ酸のいずれかを示し；(i i) 式I Iは、哺乳動物に対応し；(i i i) x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 2

71、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である)；(iv) ASGPR結合部分は、 $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8$ の1つ以上内の核酸塩基に結合され、又は(v) ASGPR結合部分は、 $R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$ の1つ以上内の核酸塩基に結合される。

10

【0135】

あらゆる実施形態では、本明細書に記載されるTREMは、式IIII<sub>ZZZ</sub>のコンセンサス配列、

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

20

を含み、式中、(i) ZZZは、20種のアミノ酸のいずれかを示し；(ii) 式IIIIは、ヒトに対応し；(iii)  $x=1\sim 271$  (例えば、 $x=1\sim 250$ 、 $x=1\sim 225$ 、 $x=1\sim 200$ 、 $x=1\sim 175$ 、 $x=1\sim 150$ 、 $x=1\sim 125$ 、 $x=1\sim 100$ 、 $x=1\sim 75$ 、 $x=1\sim 50$ 、 $x=1\sim 40$ 、 $x=1\sim 30$ 、 $x=1\sim 29$ 、 $x=1\sim 28$ 、 $x=1\sim 27$ 、 $x=1\sim 26$ 、 $x=1\sim 25$ 、 $x=1\sim 24$ 、 $x=1\sim 23$ 、 $x=1\sim 22$ 、 $x=1\sim 21$ 、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50\sim 271$ 、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である)；(iv) ASGPR結合部分は、 $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8$ の1つ以上内の核酸塩基に結合され、又は(v) ASGPR結合部分は、 $R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$ の1つ以上内の核酸塩基に結合される。

30

40

【0136】

【表 3】

表1.

| 配列<br>番号 | tRNA名                               | tRNA配列                                                |
|----------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1        | Ala_AGC_chr6:28763741-28763812 (-)  | GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCGTGCTTAGCATGCACGAGGTCCT |
| 2        | Ala_AGC_chr6:26687485-26687557 (+)  | GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAG<br>CGCTTGCTTAGCACGCAAGAGGTA  |
| 3        | Ala_AGC_chr6:26572092-26572164 (-)  | GGGGAATTAGCTCAAATGGTAGAG<br>CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA  |
| 4        | Ala_AGC_chr6:26682715-26682787 (+)  | GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAG<br>CGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA  |
| 5        | Ala_AGC_chr6:26705606-26705678 (+)  | GGGGAATTAGCTCAAGCGGTAGAG<br>CGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA  |
| 6        | Ala_AGC_chr6:26673590-26673662 (+)  | GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAG<br>CGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA  |
| 7        | Ala_AGC_chr14:89445442-89445514 (+) | GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAG<br>CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA  |
| 8        | Ala_AGC_chr6:58196623-58196695 (-)  | GGGGAATTAGCCCAAGTGGTAGAG<br>CGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA  |
| 9        | Ala_AGC_chr6:28806221-28806292 (-)  | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCC   |
| 10       | Ala_AGC_chr6:28574933-28575004 (+)  | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCGTGCTTAGCATGTACGAGGTCCC |

【 0 1 3 7 】

【表 4】

|    |                                       |                                                       |
|----|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 11 | Ala_AGC_chr6:28626014-28626085 (-)    | GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCATGCTTAGCATGCATGAGGTCCC |
| 12 | Ala_AGC_chr6:28678366-28678437 (+)    | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCCCT |
| 13 | Ala_AGC_chr6:28779849-28779920 (-)    | GGGGGTATAGCTCAGCGGTAGAGC<br>GCGTGCTTAGCATGCACGAGGTCTT |
| 14 | Ala_AGC_chr6:28687481-28687552 (+)    | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCC   |
| 15 | Ala_AGC_chr2:27274082-27274154 (+)    | GGGGGATTAGCTCAAATGGTAGAG<br>CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA  |
| 16 | Ala_AGC_chr6:26730737-26730809 (+)    | GGGGAATTAGCTCAGGCGGTAGAG<br>CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA  |
| 17 | Ala_CGC_chr6:26553731-26553802 (+)    | GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCATGCTTCGCATGTATGAGGTCCC |
| 18 | Ala_CGC_chr6:28641613-28641684 (-)    | GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCATGCTTCGCATGTATGAGGCCCC |
| 19 | Ala_CGC_chr2:157257281-157257352 (+)  | GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCGCGCTTCGCATGTGTGAGGTCCC |
| 20 | Ala_CGC_chr6:28697092-28697163 (+)    | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCGTGCTTCGCATGTACGAGGCCCC |
| 21 | Ala_TGC_chr6:28757547-28757618 (-)    | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCATGCTTTGCATGTATGAGGTCCC |
| 22 | Ala_TGC_chr6:28611222-28611293 (+)    | GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCATGCTTTGCATGTATGAGGTCCC |
| 23 | Ala_TGC_chr5:180633868-180633939 (+)  | GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCATGCTTTGCATGTATGAGGCCCC |
| 24 | Ala_TGC_chr12:125424512-125424583 (+) | GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCATGCTTTGCACGTATGAGGCCCC |
| 25 | Ala_TGC_chr6:28785012-28785083 (-)    | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCATGCTTTGCATGTATGAGGCCTC |
| 26 | Ala_TGC_chr6:28726141-28726212 (-)    | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>ACATGCTTTGCATGTGTGAGGCCCC |
| 27 | Ala_TGC_chr6:28770577-28770647 (-)    | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCATGCTTTGCATGTATGAGGCCTC |
| 28 | Arg_ACG_chr6:26328368-26328440 (+)    | GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACG<br>CGTCTGACTACGGATCAGAAGATTC |
| 29 | Arg_ACG_chr3:45730491-45730563 (-)    | GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACG<br>CGTCTGACTACGGATCAGAAGATTC |
| 30 | Arg_CCG_chr6:28710729-28710801 (-)    | GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAAG<br>CGTCTGATTCCGGATCAGAAGATTG |
| 31 | Arg_CCG_chr17:66016013-66016085 (-)   | GACCCAGTGGCCTAATGGATAAAG<br>CATCAGCCTCCGGAGCTGGGGATT  |
| 32 | Arg_CCT_chr17:73030001-73030073 (+)   | GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAAG<br>CACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATTG |

10

20

30

40

【 0 1 3 8 】

【表 5】

|    |                                      |                                                        |
|----|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 33 | Arg_CCT_chr17:73030526-73030598 (-)  | GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGG<br>CACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATTG  |
| 34 | Arg_CCT_chr16:3202901-3202973 (+)    | GCCCCGGTGGCCTAATGGATAAGG<br>CATTGGCCTCCTAAGCCAGGGATTG  |
| 35 | Arg_CCT_chr7:139025446-139025518 (+) | GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGG<br>CATTGGCCTCCTAAGCCAGGGATTG  |
| 36 | Arg_CCT_chr16:3243918-3243990 (+)    | GCCCCAGTGGCCTGATGGATAAGG<br>TACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATTG  |
| 37 | Arg_TCG_chr15:89878304-89878376 (+)  | GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGG<br>CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATTG  |
| 38 | Arg_TCG_chr6:26323046-26323118 (+)   | GACCACGTGGCCTAATGGATAAGG<br>CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATTG  |
| 39 | Arg_TCG_chr17:73031208-73031280 (+)  | GACCGCGTGGCCTAATGGATAAGG<br>CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATTG  |
| 40 | Arg_TCG_chr6:26299905-26299977 (+)   | GACCACGTGGCCTAATGGATAAGG<br>CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATTG  |
| 41 | Arg_TCG_chr6:28510891-28510963 (-)   | GACCACGTGGCCTAATGGATAAGG<br>CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATTG  |
| 42 | Arg_TCG_chr9:112960803-112960875 (+) | GGCCGTGTGGCCTAATGGATAAGG<br>CGTCTGACTTCGGATCAAAAGATTG  |
| 43 | Arg_TCT_chr1:94313129-94313213 (+)   | GGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCG<br>CATTGGACTTCTAGAGGCTGAAGG   |
| 44 | Arg_TCT_chr17:8024243-8024330 (+)    | GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG<br>CATTGGACTTCTAGTGACGAATAGA  |
| 45 | Arg_TCT_chr9:131102355-131102445 (-) | GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG<br>CATTGGACTTCTAGCTGAGCCTAGT  |
| 46 | Arg_TCT_chr11:59318767-59318852 (+)  | GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG<br>CATTGGACTTCTAGATAGTTAGAGA  |
| 47 | Arg_TCT_chr1:159111401-159111474 (-) | GTCTCTGTGGCGCAATGGACGAGC<br>GCGCTGGACTTCTAATCCAGAGGTT  |
| 48 | Arg_TCT_chr6:27529963-27530049 (+)   | GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG<br>CATTGGACTTCTAGCCTAAATCAAG  |
| 49 | Asn_GTT_chr1:161510031-161510104 (+) | GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG<br>CGTTCCGCTGTTAACCGAAAGGTTG |
| 50 | Asn_GTT_chr1:143879832-143879905 (-) | GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCG<br>CGTTTGGCTGTTAATAAAAGGTTG  |
| 51 | Asn_GTT_chr1:144301611-144301684 (+) | GTCTCTGTGGTGCAATCGGTTAGCG<br>CGTTCCGCTGTTAACCGAAAGCTTG |
| 52 | Asn_GTT_chr1:149326272-149326345 (-) | GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCG<br>CGTTTGGCTGTTAATAAAAAGTTG  |
| 53 | Asn_GTT_chr1:148248115-148248188 (+) | GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG<br>CGTTCCGCTGTTAACCGAAAGGTTG |
| 54 | Asn_GTT_chr1:148598314-148598387 (-) | GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG<br>CATTCGGCTGTTAACCGAAAGGTTG |

10

20

30

40

【 0 1 3 9 】

50

【表 6】

|    |                                          |                                                        |
|----|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 55 | Asn_GTT_chr1:17216172-17216245 (+)       | GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG<br>CGTTCGGCTGTAAACCGAAAGATTG |
| 56 | Asn_GTT_chr1:16847080-16847153 (-)       | GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG<br>CGTTCGGCTGTAACTGAAAGGTTG  |
| 57 | Asn_GTT_chr1:149230570-149230643 (-)     | GTCTCTGTGGCGCAATGGGTTAGCG<br>CGTTCGGCTGTAAACCGAAAGGTTG |
| 58 | Asn_GTT_chr1:148000805-148000878<br>(+)  | GTCTCTGTGGCGTAGTCGGTTAGCG<br>CGTTCGGCTGTAAACCGAAAAGTTG |
| 59 | Asn_GTT_chr1:149711798-149711871 (-)     | GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCG<br>CGTTTGGCTGTAACTAAAAGGTTG  |
| 60 | Asn_GTT_chr1:145979034-145979107 (-)     | GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG<br>CGTTCGGCTGTAACTGAAAGGTTA  |
| 61 | Asp_GTC_chr12:98897281-98897352 (+)      | TCCTCGTTAGTATAGTGGTTAGTAT<br>CCCCGCCTGTCACGCGGGAGACCG  |
| 62 | Asp_GTC_chr1:161410615-161410686 (-)     | TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTAT<br>CCCCGCCTGTCACGCGGGAGACCG  |
| 63 | Asp_GTC_chr6:27551236-27551307 (-)       | TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTGT<br>CCCCGTCTGTCACGCGGGAGACCG  |
| 64 | Cys_GCA_chr7:149007281-149007352<br>(+)  | GGGGGCATAGCTCAGTGGTAGAGC<br>ATTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 65 | Cys_GCA_chr7:149074601-149074672 (-<br>) | GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC<br>ATTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 66 | Cys_GCA_chr7:149112229-149112300 (-<br>) | GGGGGTATAGCTTAGCGGTAGAGC<br>ATTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 67 | Cys_GCA_chr7:149344046-149344117 (-<br>) | GGGGGTATAGCTTAGGGGTAGAGC<br>ATTGACTGCAGATCAAAAGGTCCC   |
| 68 | Cys_GCA_chr7:149052766-149052837 (-<br>) | GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC<br>ATTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 69 | Cys_GCA_chr17:37017937-37018008 (-)      | GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC<br>ATTGACTGCAGATCAAGAAGTCCC   |
| 70 | Cys_GCA_chr7:149281816-149281887<br>(+)  | GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC<br>ATTGACTGCAGATCAAGAGGTCTC   |
| 71 | Cys_GCA_chr7:149243631-149243702<br>(+)  | GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC<br>ACTGACTGCAGATCAAGAAGTCCT   |
| 72 | Cys_GCA_chr7:149388272-149388343 (-<br>) | GGGGATATAGCTCAGGGGTAGAGC<br>ATTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 73 | Cys_GCA_chr7:149072850-149072921 (-<br>) | GGGGGTATAGTTCAGGGGTAGAGC<br>ATTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 74 | Cys_GCA_chr7:149310156-149310227 (-<br>) | GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC<br>ATTGACTGCAAATCAAGAGGTCCC   |
| 75 | Cys_GCA_chr4:124430005-124430076 (-<br>) | GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGC<br>ATTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 76 | Cys_GCA_chr7:149295046-149295117<br>(+)  | GGGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGC<br>ATTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |

10

20

30

40

【 0 1 4 0 】

【表 7】

|    |                                      |                                                         |
|----|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 77 | Cys_GCA_chr7:149361915-149361986 (+) | GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGC<br>ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 78 | Cys_GCA_chr7:149253802-149253871 (+) | GGGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGC<br>ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 79 | Cys_GCA_chr7:149292305-149292376 (-) | GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGC<br>ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 80 | Cys_GCA_chr7:149286164-149286235 (-) | GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC<br>ACTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC    |
| 81 | Cys_GCA_chr17:37025545-37025616 (-)  | GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGC<br>ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 82 | Cys_GCA_chr15:80036997-80037069 (+)  | GGGGGTATAGCTCAGTGGGTAGAG<br>CATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC    |
| 83 | Cys_GCA_chr3:131947944-131948015 (-) | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 84 | Cys_GCA_chr1:93981834-93981906 (-)   | GGGGGTATAGCTCAGGTGGTAGAG<br>CATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC    |
| 85 | Cys_GCA_chr14:73429679-73429750 (+)  | GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC<br>ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 86 | Cys_GCA_chr3:131950642-131950713 (-) | GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC<br>ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 87 | Gln_CTG_chr6:18836402-18836473 (+)   | GGTTCATGGTGTAAATGGTTAGCAC<br>TCTGGACTCTGAATCCAGCGATCCG  |
| 88 | Gln_CTG_chr6:27515531-27515602 (-)   | GGTTCATGGTGTAAATGGTTAGCAC<br>TCTGGACTCTGAATCCAGCGATCCG  |
| 89 | Gln_CTG_chr1:145963304-145963375 (+) | GGTTCATGGTGTAAATGGTGAGCAC<br>TCTGGACTCTGAATCCAGCGATCCG  |
| 90 | Gln_CTG_chr1:147737382-147737453 (-) | GGTTCATGGTGTAAATGGTAAGCAC<br>TCTGGACTCTGAATCCAGCGATCCG  |
| 91 | Gln_CTG_chr6:27263212-27263283 (+)   | GGTTCATGGTGTAAATGGTTAGCAC<br>TCTGGACTCTGAATCCGTAATCCG   |
| 92 | Gln_CTG_chr6:27759135-27759206 (-)   | GGCCCCATGGTGTAAATGGTCAGCA<br>CTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC  |
| 93 | Gln_CTG_chr1:147800937-147801008 (+) | GGTTCATGGTGTAAATGGTAAGCAC<br>TCTGGACTCTGAATCCAGCCATCTG  |
| 94 | Gln_TTG_chr17:47269890-47269961 (+)  | GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC<br>TCTGGACTTTGAATCCAGCGATCCG |
| 95 | Gln_TTG_chr6:28557156-28557227 (+)   | GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC<br>TCTGGACTTTGAATCCAGCAATCCG |
| 96 | Gln_TTG_chr6:26311424-26311495 (-)   | GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC<br>TCTGGACTTTGAATCCAGCGATCCG |
| 97 | Gln_TTG_chr6:145503859-145503930 (+) | GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC<br>TCTGGGCTTTGAATCCAGCAATCCG |
| 98 | Glu_CTC_chr1:145399233-145399304 (-) | TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGAT<br>TCGGCGCTCTCACC GCCGCGGCCCG |

10

20

30

40

【 0 1 4 1 】

【表 8】

|     |                                      |                                                          |
|-----|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 99  | Glu_CTC_chr1:249168447-249168518 (+) | TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGAT<br>TCGGCGCTCTCACC GCCGCGGCCCG  |
| 100 | Glu_TTC_chr2:131094701-131094772 (-) | TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGAT<br>TCCTGGTTTTTCACCCAGGTGGCCCCG |
| 101 | Glu_TTC_chr13:45492062-45492133 (-)  | TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGAT<br>TCCTGGTTTTTCACCCAGGCGGCCCG  |
| 102 | Glu_TTC_chr1:17199078-17199149 (+)   | TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGAT<br>TCGGCGCTTTTCACC GCCGCGGCCCG |
| 103 | Glu_TTC_chr1:16861774-16861845 (-)   | TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGAT<br>TCGGCGCTTTTCACC GCCGCGGCCCG |
| 104 | Gly_CCC_chr1:16872434-16872504 (-)   | GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT<br>CTCGCCTCCCACGCGGGAGACCCG    |
| 105 | Gly_CCC_chr2:70476123-70476193 (-)   | GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATG<br>CAAGATTCCCATTCTTGCGACCCGG   |
| 106 | Gly_CCC_chr17:19764175-19764245 (+)  | GCATTGGTGGTTC AATGGTAGAATT<br>CTCGCCTCCCACG CAGGAGACCCA  |
| 107 | Gly_GCC_chr1:161413094-161413164 (+) | GCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAATT<br>CTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCCG    |
| 108 | Gly_GCC_chr1:161493637-161493707 (-) | GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT<br>CTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCCG    |
| 109 | Gly_GCC_chr16:70812114-70812184 (-)  | GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT<br>CTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCCG    |
| 110 | Gly_GCC_chr1:161450356-161450426 (+) | GCATAGGTGGTTCAGTGGTAGAATT<br>CTTGCCCTGCCACG CAGGAGGCCCA  |
| 111 | Gly_GCC_chr16:70822597-70822667 (+)  | GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT<br>CTCGCCTGCCATG CGGGCGGCCGG   |
| 112 | Gly_TCC_chr19:4724082-4724153 (+)    | GCGTTGGTGGTATAGTGGTTAGCAT<br>AGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACCCG   |
| 113 | Gly_TCC_chr1:145397864-145397935 (-) | GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCAT<br>AGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACCCG   |
| 114 | Gly_TCC_chr17:8124866-8124937 (+)    | GCGTTGGTGGTATAGTGGTAAGCAT<br>AGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACCCG   |
| 115 | Gly_TCC_chr1:161409961-161410032 (-) | GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCAT<br>AGTTGCCTTCCAAGCAGTTGACCCG   |
| 116 | His_GTG_chr1:145396881-145396952 (-) | GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTAC<br>TCTGCGTTGTGGCCG CAGCAACCTC  |
| 117 | His_GTG_chr1:149155828-149155899 (-) | GCCATGATCGTATAGTGGTTAGTAC<br>TCTGCGCTGTGGCCG CAGCAACCTC  |
| 118 | Ile_AAT_chr6:58149254-58149327 (+)   | GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAG<br>CGTGGCGCTAATAACGCCAAGGTC    |
| 119 | Ile_AAT_chr6:27655967-27656040 (+)   | GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAG<br>CGTGGTGCTAATAACGCCAAGGTC    |
| 120 | Ile_AAT_chr6:27242990-27243063 (-)   | GGCTGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAG<br>CGTGGTGCTAATAACGCCAAGGTC    |

10

20

30

40

【 0 1 4 2 】

【表 9】

|     |                                      |                                                        |
|-----|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 121 | Ile_AAT_chr17:8130309-8130382 (-)    | GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAG<br>CGTGGTGCTAATAACGCCAAGGTC  |
| 122 | Ile_AAT_chr6:26554350-26554423 (+)   | GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAG<br>CGTGGTGCTAATAACGCCAAGGTC  |
| 123 | Ile_AAT_chr6:26745255-26745328 (-)   | GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAG<br>CGTGGTGCTAATAACGCTAAGGTC  |
| 124 | Ile_AAT_chr6:26721221-26721294 (-)   | GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTCAGA<br>GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT   |
| 125 | Ile_AAT_chr6:27636362-27636435 (+)   | GGCCGGTTAGCTCAGTCGGCTAGA<br>GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT   |
| 126 | Ile_AAT_chr6:27241739-27241812 (+)   | GGCTGGTTAGTTCAGTTGGTTAGAG<br>CGTGGTGCTAATAACGCCAAGGTC  |
| 127 | Ile_GAT_chrX:3756418-3756491 (-)     | GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTAAGA<br>GCGTGGTGCTGATAACACCAAGGT   |
| 128 | Ile_TAT_chr19:39902808-39902900 (-)  | GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC<br>GCGCGGTACTTATATGACAGTGCG   |
| 129 | Ile_TAT_chr2:43037676-43037768 (+)   | GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC<br>GCGCGGTACTTATACAGCAGTACAT  |
| 130 | Ile_TAT_chr6:26988125-26988218 (+)   | GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC<br>GCGCGGTACTTATATGGCAGTATGT  |
| 131 | Ile_TAT_chr6:27599200-27599293 (+)   | GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC<br>GCGCGGTACTTATACAACAGTATAT  |
| 132 | Ile_TAT_chr6:28505367-28505460 (+)   | GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC<br>GCGCGGTACTTATAAGACAGTGCA   |
| 133 | Leu_AAG_chr5:180524474-180524555 (-) | GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG<br>GCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTCT  |
| 134 | Leu_AAG_chr5:180614701-180614782 (+) | GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG<br>GCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTCT  |
| 135 | Leu_AAG_chr6:28956779-28956860 (+)   | GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG<br>GCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTCT  |
| 136 | Leu_AAG_chr6:28446400-28446481 (-)   | GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAG<br>ACGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTCT  |
| 137 | Leu_CAA_chr6:28864000-28864105 (-)   | GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG<br>GCGCCAGACTCAAGCTAAGCTTCCT  |
| 138 | Leu_CAA_chr6:28908830-28908934 (+)   | GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG<br>GCGCCAGACTCAAGCTTGGCTTCCT  |
| 139 | Leu_CAA_chr6:27573417-27573524 (-)   | GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG<br>GCGCCAGACTCAAGCTTACTGCTTC  |
| 140 | Leu_CAA_chr6:27570348-27570454 (-)   | GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG<br>GCGCCAGACTCAAGTTGCTACTTCC  |
| 141 | Leu_CAA_chr1:249168054-249168159 (+) | GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG<br>GCGCCAGACTCAAGGTAAGCACCT   |
| 142 | Leu_CAA_chr11:9296790-9296863 (+)    | GCCTCCTTAGTGCAGTAGGTAGCGC<br>ATCAGTCTCAAAATCTGAATGGTCC |

10

20

30

40

【 0 1 4 3 】

50

【表 10】

|     |                                      |                                                        |
|-----|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 143 | Leu_CAA_chr1:161581736-161581819 (-) | GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTTAA<br>GGCGCTGCGTTCAAATCGCACCCCTC |
| 144 | Leu_CAG_chr1:161411323-161411405 (+) | GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAG<br>GCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTCC  |
| 145 | Leu_CAG_chr16:57333863-57333945 (+)  | GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAG<br>GCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTCC  |
| 146 | Leu_TAA_chr6:144537684-144537766 (+) | ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGTTGGACTTAAGATCCAATGGAC   |
| 147 | Leu_TAA_chr6:27688898-27688980 (-)   | ACCGGGATGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGTTGGACTTAAGATCCAATGGGCT  |
| 148 | Leu_TAA_chr11:59319228-59319310 (+)  | ACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGTTGGACTTAAGATCCAATGGATT  |
| 149 | Leu_TAA_chr6:27198334-27198416 (-)   | ACCGGGATGGCTGAGTGGTTAAGG<br>CGTTGGACTTAAGATCCAATGGAC   |
| 150 | Leu_TAG_chr17:8023632-8023713 (-)    | GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG<br>GCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTCT  |
| 151 | Leu_TAG_chr14:21093529-21093610 (+)  | GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAG<br>GCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTCT  |
| 152 | Leu_TAG_chr16:22207032-22207113 (-)  | GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAG<br>GCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCATT  |
| 153 | Lys_CTT_chr14:58706613-58706685 (-)  | GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATGGGACTCTTAATCCCAGGGTCCG |
| 154 | Lys_CTT_chr19:36066750-36066822 (+)  | GCCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATAAGACTCTTAATCTCAGGGTTG  |
| 155 | Lys_CTT_chr19:52425393-52425466 (-)  | GCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCA<br>TGAGACTCTTAATCTCAGGGTCATG  |
| 156 | Lys_CTT_chr1:145395522-145395594 (-) | GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTCCG |
| 157 | Lys_CTT_chr16:3207406-3207478 (-)    | GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATGAGACCCTTAATCTCAGGGTCCG |
| 158 | Lys_CTT_chr16:3241501-3241573 (+)    | GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATGGGACTCTTAATCTCAGGGTCCG |
| 159 | Lys_CTT_chr16:3230555-3230627 (-)    | GCCCGGCTAGCTCAGTCGATAGAG<br>CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTCCG |
| 160 | Lys_CTT_chr1:55423542-55423614 (-)   | GCCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTCA  |
| 161 | Lys_CTT_chr16:3214939-3215011 (+)    | GCCTGGCTAGCTCAGTCGGCAAAG<br>CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTCCG |
| 162 | Lys_CTT_chr5:26198539-26198611 (-)   | GCCCGACTACCTCAGTCGGTGGAG<br>CATGGGACTCTTCATCCCAGGGTTG  |
| 163 | Lys_TTT_chr16:73512216-73512288 (-)  | GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAG<br>CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC  |
| 164 | Lys_TTT_chr12:27843306-27843378 (+)  | ACCCAGATAGCTCAGTCAGTAGAG<br>CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC  |

10

20

30

40

【0144】

50

【表 1 1】

|     |                                       |                                                        |
|-----|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 165 | Lys_TTT_chr11:122430655-122430727 (+) | GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAG<br>CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC  |
| 166 | Lys_TTT_chr1:204475655-204475727 (+)  | GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC  |
| 167 | Lys_TTT_chr6:27559593-27559665 (-)    | GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC  |
| 168 | Lys_TTT_chr11:59323902-59323974 (+)   | GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC  |
| 169 | Lys_TTT_chr6:27302769-27302841 (-)    | GCCTGGGATAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC |
| 170 | Lys_TTT_chr6:28715521-28715593 (+)    | GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAA<br>CATCAGACTTTTAATCTGACGGTGC  |
| 171 | Met_CAT_chr8:124169470-124169542 (-)  | GCCTCGTTAGCGCAGTAGGTAGCG<br>CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCC  |
| 172 | Met_CAT_chr16:71460396-71460468 (+)   | GCCCTCTTAGCGCAGTGGGCAGCG<br>CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCC  |
| 173 | Met_CAT_chr6:28912352-28912424 (+)    | GCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCG<br>CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCC  |
| 174 | Met_CAT_chr6:26735574-26735646 (-)    | GCCCTCTTAGCGCAGCGGGCAGCG<br>CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCC  |
| 175 | Met_CAT_chr6:26701712-26701784 (+)    | GCCCTCTTAGCGCAGCTGGCAGCGC<br>GTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCC  |
| 176 | Met_CAT_chr16:87417628-87417700 (-)   | GCCTCGTTAGCGCAGTAGGCAGCG<br>CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCC  |
| 177 | Met_CAT_chr6:58168492-58168564 (-)    | GCCCTCTTAGTGCAGCTGGCAGCGC<br>GTCAGTTTCATAATCTGAAAGTCC  |
| 178 | Phe_GAA_chr6:28758499-28758571 (-)    | GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG<br>CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC   |
| 179 | Phe_GAA_chr11:59333853-59333925 (-)   | GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG<br>CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC   |
| 180 | Phe_GAA_chr6:28775610-28775682 (-)    | GCCGAGATAGCTCAGTTGGGAGAG<br>CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC   |
| 181 | Phe_GAA_chr6:28791093-28791166 (-)    | GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG<br>CGTTAGACCGAAGATCTTAAAGGT   |
| 182 | Phe_GAA_chr6:28731374-28731447 (-)    | GCTGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG<br>CGTTAGACTGAAGATCTTAAAGTTC  |
| 183 | Pro_AGG_chr16:3241989-3242060 (+)     | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT<br>CTCGCTTAGGATGCGAGAGGTCCC  |
| 184 | Pro_AGG_chr1:167684725-167684796 (-)  | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT<br>CTCGCTTAGGGTGCGAGAGGTCCC  |
| 185 | Pro_CGG_chr1:167683962-167684033 (+)  | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT<br>CTCGCTTCGGGTGCGAGAGGTCCC  |
| 186 | Pro_CGG_chr6:27059521-27059592 (+)    | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT<br>CTCGCTTCGGGTGTGAGAGGTCCC  |

10

20

30

40

【 0 1 4 5 】

【表 1 2】

|     |                                      |                                                         |
|-----|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 187 | Pro_TGG_chr14:21101165-21101236 (+)  | GGCTCGTTGGTCTAGTGGTATGATT<br>CTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCCCG |
| 188 | Pro_TGG_chr11:75946869-75946940 (-)  | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT<br>CTCGGTTTGGGTCCGAGAGGTCCCCG |
| 189 | Pro_TGG_chr5:180615854-180615925 (-) | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT<br>CTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCCCG |
| 190 | SeC_TCA_chr19:45981859-45981945 (-)  | GCCCGGATGATCCTCAGTGGTCTGG<br>GGTGCAGGCTTCAAACCTGTAGCTG  |
| 191 | SeC_TCA_chr22:44546537-44546620 (+)  | GCTCGGATGATCCTCAGTGGTCTGG<br>GGTGCAGGCTTCAAACCTGTAGCTG  |
| 192 | Ser_AGA_chr6:27509554-27509635 (-)   | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTAGAAATCCATTGGGG    |
| 193 | Ser_AGA_chr6:26327817-26327898 (+)   | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTAGAAATCCATTGGGG    |
| 194 | Ser_AGA_chr6:27499987-27500068 (+)   | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTAGAAATCCATTGGGG    |
| 195 | Ser_AGA_chr6:27521192-27521273 (-)   | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>TGATGGACTAGAAACCCATTGGGG    |
| 196 | Ser_CGA_chr17:8042199-8042280 (-)    | GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG    |
| 197 | Ser_CGA_chr6:27177628-27177709 (+)   | GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG    |
| 198 | Ser_CGA_chr6:27640229-27640310 (-)   | GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGG<br>TGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG    |
| 199 | Ser_CGA_chr12:56584148-56584229 (+)  | GTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG    |
| 200 | Ser_GCT_chr6:27065085-27065166 (+)   | GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT   |
| 201 | Ser_GCT_chr6:27265775-27265856 (+)   | GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT   |
| 202 | Ser_GCT_chr11:66115591-66115672 (+)  | GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT   |
| 203 | Ser_GCT_chr6:28565117-28565198 (-)   | GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT   |
| 204 | Ser_GCT_chr6:28180815-28180896 (+)   | GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT   |
| 205 | Ser_GCT_chr6:26305718-26305801 (-)   | GGAGAGGCCTGGCCGAGTGGTTAA<br>GGCGATGGACTGCTAATCCATTGTG   |
| 206 | Ser_TGA_chr10:69524261-69524342 (+)  | GCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGTTGGACTTGAAATCCAATGGGGT   |
| 207 | Ser_TGA_chr6:27513468-27513549 (+)   | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTTGAAATCCATTGGGGT   |
| 208 | Ser_TGA_chr6:26312824-26312905 (-)   | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTTGAAATCCATTGGGGT   |

10

20

30

40

【 0 1 4 6 】

【表 1 3】

|     |                                      |                                                        |
|-----|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 209 | Ser_TGA_chr6:27473607-27473688 (-)   | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTTGAAATCCATTGGGGT  |
| 210 | Thr_AGT_chr17:8090478-8090551 (+)    | GGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAG<br>CGCCTGTCTAGTAAACAGGAGATC  |
| 211 | Thr_AGT_chr6:26533145-26533218 (-)   | GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAG<br>CGCCTGTCTAGTAAACAGGAGATC  |
| 212 | Thr_AGT_chr6:28693795-28693868 (+)   | GGCTCCGTAGCTTAGTTGGTTAAAG<br>CGCCTGTCTAGTAAACAGGAGATC  |
| 213 | Thr_AGT_chr6:27694473-27694546 (+)   | GGCTTCGTGGCTTAGCTGGTTAAAG<br>CGCCTGTCTAGTAAACAGGAGATC  |
| 214 | Thr_AGT_chr17:8042770-8042843 (-)    | GGCGCCGTGGCTTAGCTGGTTAAA<br>GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT   |
| 215 | Thr_AGT_chr6:27130050-27130123 (+)   | GGCCCTGTGGCTTAGCTGGTCAAAG<br>CGCCTGTCTAGTAAACAGGAGATC  |
| 216 | Thr_CGT_chr6:28456770-28456843 (-)   | GGCTCTATGGCTTAGTTGGTTAAAG<br>CGCCTGTCTCGTAAACAGGAGATCC |
| 217 | Thr_CGT_chr16:14379750-14379821 (+)  | GGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGC<br>GTCGGTCTCGTAAACCGAAGATCA   |
| 218 | Thr_CGT_chr6:28615984-28616057 (-)   | GGCTCTGTGGCTTAGTTGGCTAAAG<br>CGCCTGTCTCGTAAACAGGAGATCC |
| 219 | Thr_CGT_chr17:29877093-29877164 (+)  | GGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGC<br>GTCGGTCTCGTAAACCGAAGATCG   |
| 220 | Thr_CGT_chr6:27586135-27586208 (+)   | GGCCCTGTAGCTCAGCGGTTGGAG<br>CGCTGGTCTCGTAAACCTAGGGGTC  |
| 221 | Thr_TGT_chr6:28442329-28442402 (-)   | GGCTCTATGGCTTAGTTGGTTAAAG<br>CGCCTGTCTTGTAACAGGAGATCC  |
| 222 | Thr_TGT_chr1:222638347-222638419 (+) | GGCTCCATAGCTCAGTGGTTAGAGC<br>ACTGGTCTTGTAACAGGGGTCGC   |
| 223 | Thr_TGT_chr14:21081949-21082021 (-)  | GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG<br>CGCTGGTCTTGTAACAGGGGTCG    |
| 224 | Thr_TGT_chr14:21099319-21099391 (-)  | GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG<br>CACTGGTCTTGTAACAGGGGTCG    |
| 225 | Thr_TGT_chr14:21149849-21149921 (+)  | GGCCCTATAGCTCAGGGGTTAGAG<br>CACTGGTCTTGTAACAGGGGTCG    |
| 226 | Thr_TGT_chr5:180618687-180618758 (-) | GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG<br>CACTGGTCTTGTAACAGGGTCGC    |
| 227 | Trp_CCA_chr17:8124187-8124258 (-)    | GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGC<br>GTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTGC  |
| 228 | Trp_CCA_chr17:19411494-19411565 (+)  | GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGC<br>GTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTGC  |
| 229 | Trp_CCA_chr6:26319330-26319401 (-)   | GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGC<br>GTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTGC  |
| 230 | Trp_CCA_chr12:98898030-98898101 (+)  | GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGC<br>GTCTGACTCCAGATCAGAAGGCTG   |

10

20

30

40

【 0 1 4 7 】

50

【表 1 4】

|     |                                         |                                                         |
|-----|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 231 | Trp_CCA_chr7:99067307-99067378 (+)      | GACCTCGTGGCGCAACGGCAGCGC<br>GTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTGC   |
| 232 | Tyr_ATA_chr2:219110549-219110641<br>(+) | CCTTCAATAGTTCAGCTGGTAGAGC<br>AGAGGACTATAGCTACTTCCTCAGT  |
| 233 | Tyr_GTA_chr6:26569086-26569176 (+)      | CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGC<br>GGAGGACTGTAGTTGGCTGTGTCCT  |
| 234 | Tyr_GTA_chr2:27273650-27273738 (+)      | CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGC<br>GGAGGACTGTAGTGGATAGGGCGT   |
| 235 | Tyr_GTA_chr6:26577332-26577420 (+)      | CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGC<br>GGAGGACTGTAGGCTCATTAAGCA   |
| 236 | Tyr_GTA_chr14:21125623-21125716 (-)     | CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC<br>GGAGGACTGTAGATTGTATAGACA   |
| 237 | Tyr_GTA_chr8:67025602-67025694 (+)      | CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC<br>GGAGGACTGTAGCTACTTCCTCAGC  |
| 238 | Tyr_GTA_chr8:67026223-67026311 (+)      | CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC<br>GGAGGACTGTAGGCGCGCGCCCGT   |
| 239 | Tyr_GTA_chr14:21121258-21121351 (-)     | CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC<br>GGAGGACTGTAGCCTGTAGAAACA   |
| 240 | Tyr_GTA_chr14:21131351-21131444 (-)     | CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC<br>GGAGGACTGTAGATTGTACAGACA   |
| 241 | Tyr_GTA_chr14:21151432-21151520 (+)     | CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC<br>GGAGGACTGTAGTACTTAATGTGTG  |
| 242 | Tyr_GTA_chr6:26595102-26595190 (+)      | CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC<br>GGAGGACTGTAGGGGTTTGAATGT   |
| 243 | Tyr_GTA_chr14:21128117-21128210 (-)     | CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC<br>GGAGGACTGTAGACTGCGGAAACG   |
| 244 | Tyr_GTA_chr6:26575798-26575887 (+)      | CTTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGC<br>GGAGGACTGTAGGTTTCATTAACT   |
| 245 | Tyr_GTA_chr8:66609532-66609619 (-)      | TCTTCAATAGCTCAGCTGGTAGAGC<br>GGAGGACTGTAGGTGCACGCCCGT   |
| 246 | Val_AAC_chr3:169490018-169490090<br>(+) | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC  |
| 247 | Val_AAC_chr5:180615416-180615488 (-)    | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTCATCAC<br>GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC  |
| 248 | Val_AAC_chr6:27618707-27618779 (-)      | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC  |
| 249 | Val_AAC_chr6:27648885-27648957 (-)      | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC  |
| 250 | Val_AAC_chr6:27203288-27203360 (+)      | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTGCCTAACACGCGAAAGGTCCC  |
| 251 | Val_AAC_chr6:28703206-28703277 (-)      | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GTATGCTTAACATTCATGAGGCTCT   |
| 252 | Val_CAC_chr1:161369490-161369562 (-)    | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCCC |

10

20

30

40

【 0 1 4 8 】

50

【表 1 5】

|     |                                       |                                                         |
|-----|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 253 | Val_CAC_chrl:27248049-27248121 (-)    | GCTTCTGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCCC |
| 254 | Val_CAC_chrl:4724647-4724719 (-)      | GTTTCCGTAGTGTAGCGGTTATCAC<br>ATTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCCC |
| 255 | Val_CAC_chrl:149298555-149298627 (-)  | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCCC |
| 256 | Val_CAC_chrl:149684088-149684161 (-)  | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCCTCACACGCGTAAAGGTCC |
| 257 | Val_CAC_chrl:27173867-27173939 (-)    | GTTTCCGTAGTGGAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCCC |
| 258 | Val_TAC_chrl:59318102-59318174 (-)    | GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTCTGCTTTACACGCAGAAGGTCCT  |
| 259 | Val_TAC_chrl:59318460-59318532 (-)    | GGTTCCATAGTGTAGCGGTTATCAC<br>GTCTGCTTTACACGCAGAAGGTCCT  |
| 260 | Val_TAC_chrl:5895674-5895746 (-)      | GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCAC<br>ATCTGCTTTACACGCAGAAGGTCCT  |
| 261 | Val_TAC_chrl:27258405-27258477 (+)    | GTTTCCGTGGTGTAGTGGTTATCAC<br>ATTTCGCCTTACACGCGAAAGGTCCT |
| 262 | iMet_CAT_chrl:153643726-153643797 (+) | AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGT<br>GCTGGGCCCATAACCCAGAGGTCG    |
| 263 | iMet_CAT_chrl:27745664-27745735 (+)   | AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGT<br>GCTGGGCCCATAACCCAGAGGTCG    |
| 264 | Glu_TTC_chrl:16861773-16861845 (-)    | TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGAT<br>TCGGCGCTTTCACCGCCGCGGCCCG  |
| 265 | Gly_CCC_chrl:17004765-17004836 (-)    | GCGTTGGTGGTTTAGTGGTAGAATT<br>CTCGCCTCCCATGCGGGAGACCCG   |
| 266 | Gly_CCC_chrl:17053779-17053850 (+)    | GGCCTTGGTGGTGCAGTGGTAGAA<br>TTCTCGCCTCCACGTGGGAGACCC    |
| 267 | Glu_TTC_chrl:17199077-17199149 (+)    | GTCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGA<br>TTCGGCGCTTTCACCGCCGCGGCCCG |
| 268 | Asn_GTT_chrl:17216171-17216245 (+)    | TGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC<br>GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAGATT  |
| 269 | Arg_TCT_chrl:94313128-94313213 (+)    | TGGCTCCGTGGCGCAATGGATAGC<br>GCATTGGACTTCTAGAGGCTGAAG    |
| 270 | Lys_CTT_chrl:145395521-145395594 (-)  | GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTCG   |
| 271 | His_GTG_chrl:145396880-145396952 (-)  | GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTAC<br>TCTGCGTTGTGGCCGAGCAACCTC   |
| 272 | Gly_TCC_chrl:145397863-145397935 (-)  | GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCAT<br>AGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACCCG  |
| 273 | Glu_CTC_chrl:145399232-145399304 (-)  | TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGAT<br>TCGGCGCTCTCACCGCCGCGGCCCG  |
| 274 | Gln_CTG_chrl:145963303-145963375 (+)  | AGGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGC<br>ACTCTGGACTCTGAATCCAGCGATC  |

10

20

30

40

【 0 1 4 9 】

【表 1 6】

|     |                                      |                                                          |
|-----|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 275 | Asn_GTT_chr1:148000804-148000878 (+) | TGTCTCTGTGGCGTAGTCGGTTAGC<br>GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGTT   |
| 276 | Asn_GTT_chr1:148248114-148248188 (+) | TGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC<br>GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGTT   |
| 277 | Asn_GTT_chr1:148598313-148598387 (-) | GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG<br>CATTTCGGCTGTTAACCGAAAAGGTTG |
| 278 | Asn_GTT_chr1:149230569-149230643 (-) | GTCTCTGTGGCGCAATGGGTTAGCG<br>CGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGGTTG  |
| 279 | Val_CAC_chr1:149294665-149294736 (-) | GCACTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT<br>CTCGCCTCACACGCGGGACACCCG    |
| 280 | Val_CAC_chr1:149298554-149298627 (-) | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCTCACACGCGAAAGGTCCC   |
| 281 | Gly_CCC_chr1:149680209-149680280 (-) | GCACTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT<br>CTCGCCTCCACGCGGGAGACCCG     |
| 282 | Val_CAC_chr1:149684087-149684161 (-) | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCTCACACGCGTAAAGGTCC   |
| 283 | Met_CAT_chr1:153643725-153643797 (+) | TAGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCG<br>TGCTGGGCCCATAACCCAGAGGTC     |
| 284 | Val_CAC_chr1:161369489-161369562 (-) | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCTCACACGCGAAAGGTCCC   |
| 285 | Asp_GTC_chr1:161410614-161410686 (-) | TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTAT<br>CCCCGCCTGTCACGCGGGAGACCG    |
| 286 | Gly_GCC_chr1:161413093-161413164 (+) | TGCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAAT<br>TCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCC     |
| 287 | Glu_CTC_chr1:161417017-161417089 (-) | TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGAT<br>TCGGCGCTCTCACCGCCGCGGCCCG   |
| 288 | Asp_GTC_chr1:161492934-161493006 (+) | ATCCTTGTTACTATAGTGGTGAGTA<br>TCTCTGCCTGTCATGCGTGAGAGAG   |
| 289 | Gly_GCC_chr1:161493636-161493707 (-) | GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT<br>CTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCCG    |
| 290 | Leu_CAG_chr1:161500131-161500214 (-) | GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAG<br>GCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTCC    |
| 291 | Gly_TCC_chr1:161500902-161500974 (+) | CGCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGC<br>ATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACC    |
| 292 | Asn_GTT_chr1:161510030-161510104 (+) | CGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC<br>GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGTT   |
| 293 | Glu_TTC_chr1:161582507-161582579 (+) | CGCGTTGGTGGTGTAGTGGTGAGC<br>ACAGCTGCCTTTCAAGCAGTTAACG    |
| 294 | Pro_CGG_chr1:167683961-167684033 (+) | CGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT<br>TCTCGCTTCGGGTGCGAGAGGTCCC   |
| 295 | Pro_AGG_chr1:167684724-167684796 (-) | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT<br>CTCGCTTAGGGTGCGAGAGGTCCC    |
| 296 | Lys_TTT_chr1:204475654-204475727 (+) | CGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGA<br>GCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC    |

【 0 1 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 17】

|     |                                         |                                                         |
|-----|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 297 | Lys_TTT_chr1:204476157-204476230 (-)    | GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC   |
| 298 | Leu_CAA_chr1:249168053-249168159<br>(+) | TGTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAA<br>GGCGCCAGACTCAAGGTAAGCACC    |
| 299 | Glu_CTC_chr1:249168446-249168518<br>(+) | TTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGA<br>TTCGGCGCTCTCACC GCCGCGGCC  |
| 300 | Tyr_GTA_chr2:27273649-27273738 (+)      | GCCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAG<br>CGGAGGACTGTAGTGGATAGGGCG   |
| 301 | Ala_AGC_chr2:27274081-27274154 (+)      | CGGGGGATTAGCTCAAATGGTAGA<br>GCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGT    |
| 302 | Ile_TAT_chr2:43037675-43037768 (+)      | AGCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAG<br>CGCGCGGTACTTATACAGCAGTAC    |
| 303 | Gly_CCC_chr2:70476122-70476193 (-)      | GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATG<br>CAAGATTCCCATTCTTGCAGCCCGG  |
| 304 | Glu_TTC_chr2:131094700-131094772 (-)    | TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGAT<br>TCCTGGTTTTACCCAGGTGGCCCG   |
| 305 | Ala_CGC_chr2:157257280-157257352<br>(+) | GGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAG<br>CGCGCGCTTCGCATGTGTGAGGTCC   |
| 306 | Gly_GCC_chr2:157257658-157257729 (-)    | GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT<br>CTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCCG   |
| 307 | Arg_ACG_chr3:45730490-45730563 (-)      | GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACG<br>CGTCTGACTACGGATCAGAAGATTC   |
| 308 | Val_AAC_chr3:169490017-169490090<br>(+) | GGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCA<br>CGTTCGCCTAACACGCGAAAGGTC   |
| 309 | Val_AAC_chr5:180596609-180596682<br>(+) | AGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCA<br>CGTTCGCCTAACACGCGAAAGGTC   |
| 310 | Leu_AAG_chr5:180614700-180614782<br>(+) | AGGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAA<br>GGCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC   |
| 311 | Val_AAC_chr5:180615415-180615488 (-)    | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTCATCAC<br>GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC  |
| 312 | Pro_TGG_chr5:180615853-180615925 (-)    | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT<br>CTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCCCG |
| 313 | Thr_TGT_chr5:180618686-180618758 (-)    | GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG<br>CACTGGTCTTGTAACCAGGGTCGC    |
| 314 | Ala_TGC_chr5:180633867-180633939<br>(+) | TGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAG<br>CGCATGCTTTGCATGTATGAGGCC    |
| 315 | Lys_CTT_chr5:180634754-180634827 (+)    | CGCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGA<br>GCATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC   |
| 316 | Val_AAC_chr5:180645269-180645342 (-)    | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC  |
| 317 | Lys_CTT_chr5:180648978-180649051 (-)    | GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTCG   |
| 318 | Val_CAC_chr5:180649394-180649467 (-)    | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCCC |

10

20

30

40

【0151】

50

【表 18】

|     |                                    |                                                         |
|-----|------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 319 | Met_CAT_chr6:26286753-26286825 (+) | CAGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCG<br>TGCTGGGCCCATAACCCAGAGGTC    |
| 320 | Ser_GCT_chr6:26305717-26305801 (-) | GGAGAGGCCTGGCCGAGTGGTTAA<br>GGCGATGGACTGCTAATCCATTGTG   |
| 321 | Gln_TTG_chr6:26311423-26311495 (-) | GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC<br>TCTGGACTTTGAATCCAGCGATCCG |
| 322 | Gln_TTG_chr6:26311974-26312046 (-) | GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC<br>TCTGGACTTTGAATCCAGCGATCCG |
| 323 | Ser_TGA_chr6:26312823-26312905 (-) | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTTGAAATCCATTGGGGT   |
| 324 | Met_CAT_chr6:26313351-26313423 (-) | AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGT<br>GCTGGGCCCATAACCCAGAGGTCG    |
| 325 | Arg_TCG_chr6:26323045-26323118 (+) | GGACCACGTGGCCTAATGGATAAG<br>GCGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT   |
| 326 | Ser_AGA_chr6:26327816-26327898 (+) | TGTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAG<br>GCGATGGACTAGAAATCCATTGGG    |
| 327 | Met_CAT_chr6:26330528-26330600 (-) | AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGT<br>GCTGGGCCCATAACCCAGAGGTCG    |
| 328 | Leu_CAG_chr6:26521435-26521518 (+) | CGTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAA<br>GGCGCTGCGTTCAGGTTCGAGTCTC   |
| 329 | Thr_AGT_chr6:26533144-26533218 (-) | GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAG<br>CGCTGTCTAGTAAACAGGAGATC    |
| 330 | Arg_ACG_chr6:26537725-26537798 (+) | AGGGCCAGTGGCGCAATGGATAAC<br>GCGTCTGACTACGGATCAGAAGAT    |
| 331 | Val_CAC_chr6:26538281-26538354 (+) | GGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCA<br>CGTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC  |
| 332 | Ala_CGC_chr6:26553730-26553802 (+) | AGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAG<br>CGCATGCTTCGCATGTATGAGGTCC   |
| 333 | Ile_AAT_chr6:26554349-26554423 (+) | TGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGA<br>GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT   |
| 334 | Pro_AGG_chr6:26555497-26555569 (+) | CGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT<br>TCTCGCTTAGGGTGCGAGAGGTCCC  |
| 335 | Lys_CTT_chr6:26556773-26556846 (+) | AGCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGA<br>GCATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC   |
| 336 | Tyr_GTA_chr6:26569085-26569176 (+) | TCCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAG<br>CGGAGGACTGTAGTTGGCTGTGTCC  |
| 337 | Ala_AGC_chr6:26572091-26572164 (-) | GGGGAATTAGCTCAAATGGTAGAG<br>CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA    |
| 338 | Met_CAT_chr6:26766443-26766516 (+) | CGCCCTCTTAGCGCAGCGGGCAGC<br>GCGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC   |
| 339 | Ile_TAT_chr6:26988124-26988218 (+) | TGCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC<br>GCGCGGTACTTATATGGCAGTATGT  |
| 340 | His_GTG_chr6:27125905-27125977 (+) | TGCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTA<br>CTCTGCGTTGTGGCCGAGCAACCT   |

10

20

30

40

【0152】

【表 19】

|     |                                    |                                                         |
|-----|------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 341 | Ile_AAT_chr6:27144993-27145067 (-) | GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAG<br>CGTGGTGCTAATAACGCCAAGGTC   |
| 342 | Val_AAC_chr6:27203287-27203360 (+) | AGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCA<br>CGTTTGCCTAACACGCGAAAGGTCC  |
| 343 | Val_CAC_chr6:27248048-27248121 (-) | GCTTCTGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCCC |
| 344 | Asp_GTC_chr6:27447452-27447524 (+) | TTCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTA<br>TCCCCGCCTGTCACGCGGGAGACC   |
| 345 | Ser_TGA_chr6:27473606-27473688 (-) | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTTGAAATCCATTGGGGT   |
| 346 | Gln_CTG_chr6:27487307-27487379 (+) | AGGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCA<br>CTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC |
| 347 | Asp_GTC_chr6:27551235-27551307 (-) | TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTGT<br>CCCCGTCTGTCACGCGGGAGACCG   |
| 348 | Val_AAC_chr6:27618706-27618779 (-) | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC  |
| 349 | Ile_AAT_chr6:27655966-27656040 (+) | CGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGA<br>GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT   |
| 350 | Gln_CTG_chr6:27759134-27759206 (-) | GGCCCCATGGTGTAAATGGTCAGCA<br>CTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC  |
| 351 | Gln_TTG_chr6:27763639-27763711 (-) | GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC<br>TCTGGACTTTGAATCCAGCGATCCG |
| 352 | Ala_AGC_chr6:28574932-28575004 (+) | TGGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAG<br>CGCGTGCTTAGCATGTACGAGGTCC   |
| 353 | Ala_AGC_chr6:28626013-28626085 (-) | GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCATGCTTAGCATGCATGAGGTCCC   |
| 354 | Ala_CGC_chr6:28697091-28697163 (+) | AGGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAG<br>CGCGTGCTTCGCATGTACGAGGCC    |
| 355 | Ala_AGC_chr6:28806220-28806292 (-) | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCC     |
| 356 | Ala_AGC_chr6:28831461-28831533 (-) | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCC     |
| 357 | Leu_CAA_chr6:28863999-28864105 (-) | GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG<br>GCGCCAGACTCAAGCTAAGCTTCCT   |
| 358 | Leu_CAA_chr6:28908829-28908934 (+) | TGTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAA<br>GGCGCCAGACTCAAGCTTGGCTTCC   |
| 359 | Gln_CTG_chr6:28909377-28909449 (-) | GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC<br>TCTGGACTCTGAATCCAGCGATCCG |
| 360 | Leu_AAG_chr6:28911398-28911480 (-) | GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG<br>GCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTCT   |
| 361 | Met_CAT_chr6:28912351-28912424 (+) | TGCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCG<br>CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCC  |
| 362 | Lys_TTT_chr6:28918805-28918878 (+) | AGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGA<br>GCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC   |

10

20

30

40

【0153】

【表 2 0】

|     |                                          |                                                        |
|-----|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 363 | Met_CAT_chr6:28921041-28921114 (-)       | GCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCG<br>CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCC  |
| 364 | Glu_CTC_chr6:28949975-28950047 (+)       | TTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGA<br>TTCGGCGCTCTACCGCCGCGGCC   |
| 365 | Leu_TAA_chr6:144537683-144537766<br>(+)  | CACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAG<br>GCGTTGGACTTAAGATCCAATGGA   |
| 366 | Pro_AGG_chr7:128423503-128423575<br>(+)  | TGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT<br>TCTCGCTTAGGGTGCGAGAGGTCCC |
| 367 | Arg_CCT_chr7:139025445-139025518<br>(+)  | AGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAG<br>GCATTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT  |
| 368 | Cys_GCA_chr7:149388271-149388343 (-<br>) | GGGGATATAGCTCAGGGGTAGAGC<br>ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC  |
| 369 | Tyr_GTA_chr8:67025601-67025694 (+)       | CCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG<br>CGGAGGACTGTAGCTACTTCCTCAG |
| 370 | Tyr_GTA_chr8:67026222-67026311 (+)       | CCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG<br>CGGAGGACTGTAGGCGCGCGCCCCG |
| 371 | Ala_AGC_chr8:67026423-67026496 (+)       | TGGGGGATTAGCTCAAATGGTAGA<br>GCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGT   |
| 372 | Ser_AGA_chr8:96281884-96281966 (-)       | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTAGAAATCCATTGGGG   |
| 373 | Met_CAT_chr8:124169469-124169542 (-)     | GCCTCGTTAGCGCAGTAGGTAGCG<br>CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCCG |
| 374 | Arg_TCT_chr9:131102354-131102445 (-)     | GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG<br>CATTGGACTTCTAGCTGAGCCTAGT  |
| 375 | Asn_GTT_chr10:22518437-22518511 (-)      | GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG<br>CGTTCGGCTGTAAACCGAAAGGTTG |
| 376 | Ser_TGA_chr10:69524260-69524342 (+)      | GGCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAG<br>GCGTTGGACTTGAAATCCAATGGG   |
| 377 | Val_TAC_chr11:59318101-59318174 (-)      | GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCAC<br>GTCTGCTTTACACGCAGAAGGTCCT |
| 378 | Val_TAC_chr11:59318459-59318532 (-)      | GGTTCCATAGTGTAGCGGTTATCAC<br>GTCTGCTTTACACGCAGAAGGTCCT |
| 379 | Arg_TCT_chr11:59318766-59318852 (+)      | TGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGC<br>GCATTGGACTTCTAGATAGTTAGAG  |
| 380 | Leu_TAA_chr11:59319227-59319310 (+)      | TACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAG<br>GCGTTGGACTTAAGATCCAATGGAT  |
| 381 | Lys_TTT_chr11:59323901-59323974 (+)      | GGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGA<br>GCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC  |
| 382 | Phe_GAA_chr11:59324969-59325042 (-)      | GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG<br>CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC   |
| 383 | Lys_TTT_chr11:59327807-59327880 (-)      | GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC  |
| 384 | Phe_GAA_chr11:59333852-59333925 (-)      | GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG<br>CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC   |

10

20

30

40

【 0 1 5 4 】

【表 2 1】

|     |                                       |                                                         |
|-----|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 385 | Ser_GCT_chr11:66115590-66115672 (+)   | GGACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAG<br>GCGATGGACTGCTAATCCATTGTGC   |
| 386 | Pro_TGG_chr11:75946868-75946940 (-)   | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT<br>CTCGGTTTGGGTCCGAGAGGTCCCCG |
| 387 | Ser_CGA_chr12:56584147-56584229 (+)   | AGTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAG<br>GCGTTGGACTCGAAATCCAATGGG    |
| 388 | Asp_GTC_chr12:98897280-98897352 (+)   | CTCCTCGTTAGTATAGTGGTTAGTA<br>TCCCCGCCTGTACGCGGGAGACC    |
| 389 | Trp_CCA_chr12:98898029-98898101 (+)   | GGACCTCGTGGCGCAACGGTAGCG<br>CGTCTGACTCCAGATCAGAAGGCT    |
| 390 | Ala_TGC_chr12:125406300-125406372 (-) | GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC<br>GCATGCTTTGCATGTATGAGGCCCC   |
| 391 | Phe_GAA_chr12:125412388-125412461 (-) | GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG<br>CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC    |
| 392 | Ala_TGC_chr12:125424511-125424583 (+) | AGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAG<br>CGCATGCTTTGCACGTATGAGGCCC   |
| 393 | Asn_GTT_chr13:31248100-31248174 (-)   | GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG<br>CGTTCGGCTGTAAACCGAAAGGTTG  |
| 394 | Glu_TTC_chr13:45492061-45492133 (-)   | TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGAT<br>TCCTGGTTTTACCCAGGCGGCCCCG  |
| 395 | Thr_TGT_chr14:21081948-21082021 (-)   | GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG<br>CGCTGGTCTTGTAACCAGGGGTCG    |
| 396 | Leu_TAG_chr14:21093528-21093610 (+)   | TGGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAA<br>GGCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTC   |
| 397 | Thr_TGT_chr14:21099318-21099391 (-)   | GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG<br>CACTGGTCTTGTAACCAGGGGTCG    |
| 398 | Pro_TGG_chr14:21101164-21101236 (+)   | TGGCTCGTTGGTCTAGTGGTATGAT<br>TCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCC  |
| 399 | Tyr_GTA_chr14:21131350-21131444 (-)   | CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC<br>GGAGGACTGTAGATTGTACAGACA   |
| 400 | Thr_TGT_chr14:21149848-21149921 (+)   | AGGCCCTATAGCTCAGGGGTTAGA<br>GCACTGGTCTTGTAACCAGGGGTC    |
| 401 | Tyr_GTA_chr14:21151431-21151520 (+)   | TCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG<br>CGGAGGACTGTAGTACTTAATGTGT  |
| 402 | Pro_TGG_chr14:21152174-21152246 (+)   | TGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT<br>TCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCC  |
| 403 | Lys_CTT_chr14:58706612-58706685 (-)   | GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATGGGACTCTTAATCCCAGGGTCCG  |
| 404 | Ile_AAT_chr14:102783428-102783502 (+) | CGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGA<br>GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT   |
| 405 | Glu_TTC_chr15:26327380-26327452 (-)   | TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGAT<br>TCCTGGTTTTACCCAGGCGGCCCCG  |
| 406 | Ser_GCT_chr15:40886022-40886104 (-)   | GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT   |

【 0 1 5 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

|     |                                     |                                                         |
|-----|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 407 | His_GTG_chr15:45490803-45490875 (-) | GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTAC<br>TCTGCGTTGTGGCCGAGCAACCTC   |
| 408 | His_GTG_chr15:45493348-45493420 (+) | CGCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTA<br>CTCTGCGTTGTGGCCGAGCAACCT   |
| 409 | Gln_CTG_chr15:66161399-66161471 (-) | GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC<br>TCTGGACTCTGAATCCAGCGATCCG |
| 410 | Lys_CTT_chr15:79152903-79152976 (+) | TGCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGA<br>GCATGGGACTCTTAATCCCAGGGTC  |
| 411 | Arg_TCG_chr15:89878303-89878376 (+) | GGGCCGCGTGGCCTAATGGATAAG<br>GCGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT   |
| 412 | Gly_CCC_chr16:686735-686806 (-)     | GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATG<br>CAAGATTCCCATTCTTGCAGCCCGG  |
| 413 | Arg_CCG_chr16:3200674-3200747 (+)   | GGGCCGCGTGGCCTAATGGATAAG<br>GCGTCTGATTCCGGATCAGAAGATT   |
| 414 | Arg_CCT_chr16:3202900-3202973 (+)   | CGCCCCGGTGGCCTAATGGATAAG<br>GCATTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT   |
| 415 | Lys_CTT_chr16:3207405-3207478 (-)   | GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG<br>CATGAGACCCTTAATCTCAGGGTCCG |
| 416 | Thr_CGT_chr16:14379749-14379821 (+) | AGGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGG<br>CGTCGGTCTCGTAAACCGAAGATC    |
| 417 | Leu_TAG_chr16:22207031-22207113 (-) | GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAG<br>GCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCATT   |
| 418 | Leu_AAG_chr16:22308460-22308542 (+) | GGGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAA<br>GGCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC   |
| 419 | Leu_CAG_chr16:57333862-57333945 (+) | AGTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAA<br>GGCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTC   |
| 420 | Leu_CAG_chr16:57334391-57334474 (-) | GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAG<br>GCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTCC   |
| 421 | Met_CAT_chr16:87417627-87417700 (-) | GCCTCGTTAGCGCAGTAGGCAGCG<br>CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCCG  |
| 422 | Leu_TAG_chr17:8023631-8023713 (-)   | GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG<br>GCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTCT   |
| 423 | Arg_TCT_chr17:8024242-8024330 (+)   | TGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGC<br>GCATTGGACTTCTAGTGACGAATAG   |
| 424 | Gly_GCC_chr17:8029063-8029134 (+)   | CGCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAAT<br>TCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCC    |
| 425 | Ser_CGA_chr17:8042198-8042280 (-)   | GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGG<br>CGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG    |
| 426 | Thr_AGT_chr17:8042769-8042843 (-)   | GGCGCCGTGGCTTAGCTGGTTAAA<br>GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT    |
| 427 | Trp_CCA_chr17:8089675-8089747 (+)   | CGACCTCGTGGCGCAACGGTAGCG<br>CGTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG   |
| 428 | Ser_GCT_chr17:8090183-8090265 (+)   | AGACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAG<br>GCGATGGACTGCTAATCCATTGTGC   |

10

20

30

40

【 0 1 5 6 】

【表 2 3】

|     |                                     |                                                     |
|-----|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 429 | Thr_AGT_chr17:8090477-8090551 (+)   | CGGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT   |
| 430 | Trp_CCA_chr17:8124186-8124258 (-)   | GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGGTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTGC    |
| 431 | Gly_TCC_chr17:8124865-8124937 (+)   | AGCGTTGGTGGTATAGTGGTAAGCATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACC   |
| 432 | Asp_GTC_chr17:8125555-8125627 (-)   | TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAAGTATCCCCGCCTGTCACGCGGGAGACCG  |
| 433 | Pro_CGG_chr17:8126150-8126222 (-)   | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTCGGGTGCGAGAGGTCCCG  |
| 434 | Thr_AGT_chr17:8129552-8129626 (-)   | GGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGATC   |
| 435 | Ser_AGA_chr17:8129927-8130009 (-)   | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAATCCATTGGGG    |
| 436 | Trp_CCA_chr17:19411493-19411565 (+) | TGACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCGTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG   |
| 437 | Thr_CGT_chr17:29877092-29877164 (+) | AGGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGCGTCGGTCTCGTAAACCGAAGATC    |
| 438 | Cys_GCA_chr17:37023897-37023969 (+) | AGGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC    |
| 439 | Cys_GCA_chr17:37025544-37025616 (-) | GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 440 | Cys_GCA_chr17:37309986-37310058 (-) | GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC   |
| 441 | Gln_TTG_chr17:47269889-47269961 (+) | AGGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAATCCAGCGATCC |
| 442 | Arg_CCG_chr17:66016012-66016085 (-) | GACCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATCAGCCTCCGGAGCTGGGGATT    |
| 443 | Arg_CCT_chr17:73030000-73030073 (+) | AGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT   |
| 444 | Arg_CCT_chr17:73030525-73030598 (-) | GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATTG   |
| 445 | Arg_TCG_chr17:73031207-73031280 (+) | AGACCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT   |
| 446 | Asn_GTT_chr19:1383561-1383635 (+)   | CGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTAACCGAAAGGTT  |
| 447 | Gly_TCC_chr19:4724081-4724153 (+)   | GGCGTTGGTGGTATAGTGGTTAGCATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACCC  |
| 448 | Val_CAC_chr19:4724646-4724719 (-)   | GTTTCCGTAGTGTAGCGGTTATCACATTTCGCTCACACGCGAAAGGTCCC  |
| 449 | Thr_AGT_chr19:33667962-33668036 (+) | TGGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT   |
| 450 | Ile_TAT_chr19:39902807-39902900 (-) | GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGTACTTATATGACAGTGCG     |

10

20

30

40

【 0 1 5 7 】

【表 2 4】

|     |                                     |                                                    |
|-----|-------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 451 | Gly_GCC_chr21:18827106-18827177 (-) | GCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCCCG |
|-----|-------------------------------------|----------------------------------------------------|

【 0 1 5 8 】

アジアロ糖タンパク質受容体結合部分

50

本開示は、アジアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR) 結合部分を含む TREM を特徴とする。ASGPR は、肝細胞の正弦波表面において主に発現される C 型レクチンであり、主要 (48 kDa、ASGPR-1) 及び副 (40 kDa、ASGPR-2) サブユニットを含む。ASGPR は、抗体などの、循環からの N 末端ガラクトース (Gal) 又は N 末端 N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) 残基を含有する糖タンパク質の結合、内在化、及びその後のクリアランスに關与する。ASGPR はまた、低比重リポタンパク、フィブロネクチン (fibronectin)、及び特定の免疫細胞のクリアランスに關与することが示されており、肝細胞侵入のために特定のウイルスによって用いられ得る (例えば、Yang J., et al (2006) J Viral Hepat 13:158-165 及び Guy, CS et al (2011) Nat Rev Immunol 8:874-887 を参照)。

10

【0159】

本明細書に記載される ASGPR 結合部分は、(i) ASGPR 炭水化物及び (ii) ASGPR リンカー (例えば、炭水化物を TREM に連結するリンカー) を含む構造を指し得る。本明細書で使用される場合の用語「炭水化物」は、少なくとも 3 個の炭素原子 (例えば、直鎖状、分枝鎖状、若しくは環状構造で配置される) 及び酸素、窒素、若しくは硫黄原子を含む 1 つ以上の単糖部分、又は少なくとも 3 個の炭素原子 (例えば、直鎖状、分枝鎖状、若しくは環状構造で配置される) 及び酸素、窒素、若しくは硫黄原子を含む単糖部分の断片若しくは変異体を含む化合物を指す。各単糖部分又はその断片若しくは変異体は、テトロース、ペントース、ヘキソース、又はヘプトースであり得る。各単糖部分又はその断片若しくは変異体は、アルドース、ケトース、糖アルコールとして、必要に応じて、L 又は D 形態で存在してもよい。例示的な単糖部分は、アミノ糖、N-アセチルアミノ糖、イミノ糖、デオキシ糖、又は糖酸であり得る。炭水化物は、個々の単糖部分を含んでもよく、又は二糖、オリゴ糖 (例えば、三糖、四糖、五糖、六糖、七糖、八糖)、多糖、又はそれらの組み合わせをさらに含み得る。例示的な炭水化物としては、リボース、アラビノース、リキソース、キシロース、デオキシリボース、リブロース、キシルロース、グルコース、ガラクトース、マンノース、グロース、イドース、タロース、アロース、アルトロース、プシコース、フルクトース、ソルボース、タガトース、ラムノース、ニューモース (pneumose)、キノボース、フコース、マンノヘプツロース、セドヘプツロース、ガラクトサミン、マンノサミン、グルコサミン、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルガラクトサミン、N-アセチルマンノサミン、グルクロン酸、ガラクトツロン酸、マンヌロン酸、グルロン酸、イズロン酸、タガツロン酸、フルクツロン酸 (fructuronic acid)、ガラクトサミン酸 (galactosaminuronic acid)、マンノサミン酸 (mannosaminuronic acid)、グルコサミン酸 (glucosaminuronic acid)、N-アセチルグルコサミン酸 (acetylglucosaminuronic acid)、N-アセチルガラクトサミン酸 (acetylgalactosaminuronic acid)、N-アセチルマンノサミン酸 (acetylmannosaminuronic acid)、マルトース、ラクトース、スクロース、トレハロース、ゲンチオビオース、セロビオース、キトビオース、コージビオース、ニゲロース、ソホロース、トレハルロース、イソマルトース、キシロビオース、デンプン、セルロース、キチン、及びデキストランが挙げられる。

20

30

40

【0160】

炭水化物は、グリコシド結合によって連結された 1 つ以上の単糖部分を含み得る。いくつかの実施形態では、グリコシド結合は、1 ~ > 2 つのグリコシド結合、1 ~ > 3 つのグリコシド結合、1 ~ > 4 つのグリコシド結合、又は 1 ~ > 6 つのグリコシド結合を含む。いくつかの実施形態では、各グリコシド結合は、 $\alpha$  又は  $\beta$  配置で存在し得る。ある実施形態では、1 つ以上の単糖部分は、グリコシド結合によって直接連結されるか、又はリンカーによって隔てられる。

【0161】

50

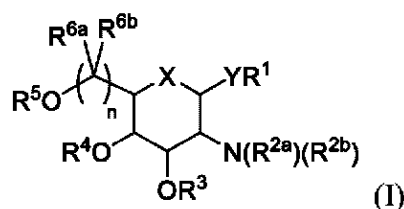
いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、ガラクトース (Gal)、ガラクトサミン (GalNH<sub>2</sub>)、又はN-アセチルガラクトサミン (GalNAc) 部分、例えば、Gal、GalNH<sub>2</sub>、若しくはGalNAc、又はそれらの類似体を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、GalNAc部分 (例えば、GalNAc) を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、複数のGalNAc部分 (例えば、GalNAc)、例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、又はそれ以上のGalNAc部分 (例えば、GalNAc) を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、2~20個のGalNAc部分 (例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20個のGalNAc部分) を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、2~10個のGalNAc部分 (例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個のGalNAc部分) を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、2~5個のGalNAc部分 (例えば、2、3、4、又は5個のGalNAc部分) を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、2個のGalNAc部分を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、3個のGalNAc部分を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、4個のGalNAc部分を含む。ある実施形態では、ASGPR部分は、5個のGalNAc部分を含む。

10

【0162】

いくつかの実施形態では、GalNAc部分は、式(I)の構造：

20



又はその塩を含み、式中、X及びYのそれぞれが、独立して、O、N(R<sup>7</sup>)、又はSであり；R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、C(O)-アルキル、C(O)-アルケニル、C(O)-アルキニル、C(O)-ヘテロアルキル、C(O)-ハロアルキル、C(O)-アリール、C(O)-ヘテロアリール、C(O)-シクロアルキル、又はC(O)-ヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上のR<sup>8</sup>で任意に置換され；又はR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が、それらが結合される酸素原子と一緒にあって、1つ以上のR<sup>8</sup>で任意に置換されるヘテロシクリル環を形成し；R<sup>2a</sup>が、水素又はアルキルであり；R<sup>2b</sup>が、-C(O)アルキル (例えば、C(O)CH<sub>3</sub>) であり；R<sup>6a</sup>及びR<sup>6b</sup>のそれぞれが、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、-OR<sup>A</sup>、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上のR<sup>9</sup>で任意に置換され；R<sup>7</sup>が、水素、アルキル、又はC(O)-アルキルであり；R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>のそれぞれが、独立して、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり；R<sup>A</sup>が、水素、又はアルキル、アルケニル、アルキニルであり、nが、0~6の整数であり、ここで、式(I)の構造が、TREMのAst内のリンカー又は核酸塩基に結合され得る。

30

40

【0163】

いくつかの実施形態では、XがOである。いくつかの実施形態では、YがOである。い

50

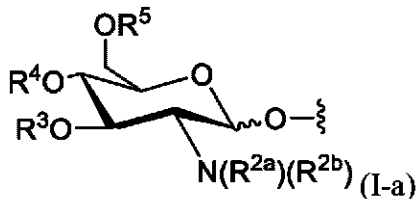
くつかの実施形態では、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ のそれぞれが、独立して、水素又はアルキル（例えば、 $\text{CH}_3$ ）である。いくつかの実施形態では、 $R^{2a}$ が水素である。いくつかの実施形態では、 $R^{2b}$ が $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ である。いくつかの実施形態では、 $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ のそれぞれが水素である。いくつかの実施形態では、 $n$ が、0、1、2、又は3である。いくつかの実施形態では、 $n$ が、1、2、又は3である。いくつかの実施形態では、 $n$ が1である。いくつかの実施形態では、 $\text{GalNAc}$ 部分は、 $R^{2a}$ においてリンカー又は $\text{TREM}$ に結合される。いくつかの実施形態では、 $\text{GalNAc}$ 部分は、 $R^{2b}$ においてリンカー又は $\text{TREM}$ に結合される。いくつかの実施形態では、 $\text{GalNAc}$ 部分は、 $R^3$ においてリンカー又は $\text{TREM}$ に結合される。いくつかの実施形態では、 $\text{GalNAc}$ 部分は、 $R^4$ においてリンカー又は $\text{TREM}$ に結合される。いくつかの実施形態では、 $\text{GalNAc}$ 部分は、 $R^5$ においてリンカー又は $\text{TREM}$ に結合される。いくつかの実施形態では、 $\text{GalNAc}$ 部分は、 $R^{6a}$ 又は $R^{6b}$ においてリンカー又は $\text{TREM}$ に結合される。いくつかの実施形態では、 $\text{GalNAc}$ 部分は、複数の位置、例えば、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{6a}$ 、及び $R^{6b}$ のうちの少なくとも2つにおいてリンカー又は $\text{TREM}$ に結合される。

10

【0164】

いくつかの実施形態では、 $\text{GalNAc}$ 部分は、式（I-a）の構造

【化2】



20

又はその塩を含み、式中、 $R^{2a}$ が、水素又はアルキルであり； $R^{2b}$ が、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル（例えば、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ）であり； $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $\text{C}(\text{O})$ －アルキル、 $\text{C}(\text{O})$ －アルケニル、 $\text{C}(\text{O})$ －アルキニル、 $\text{C}(\text{O})$ －ヘテロアルキル、 $\text{C}(\text{O})$ －ハロアルキル、 $\text{C}(\text{O})$ －アリール、 $\text{C}(\text{O})$ －ヘテロアリール、 $\text{C}(\text{O})$ －シクロアルキル、又は $\text{C}(\text{O})$ －ヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の $R^8$ で任意に置換され；又は $R^3$ 及び $R^4$ が、それらが結合される酸素原子と一緒に、1つ以上の $R^8$ で任意に置換されるヘテロシクリル環を形成し； $R^8$ が、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、ここで、

30

【化3】

“ $\sim$ ”

40

が、任意の配置における結合を表し、

【化4】

“ $\{ \}$ ”

が、 $\text{TREM}$ への結合点、例えば、 $\text{TREM}$ 配列内のリンカー、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、又は末端を表す。

【0165】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ のそれぞれが、独立して、水素又はア

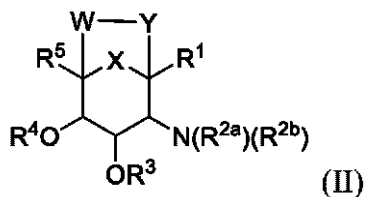
50

ルキル（例えば、 $\text{CH}_3$ ）である。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2a}$ が水素である。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2b}$ が $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ である。

【0166】

いくつかの実施形態では、GalNAc部分は、式（II）の構造：

【化5】



10

又はその塩を含み、式中、Xが、O、 $\text{N}(\text{R}^7)$ 、又はSであり；W又はYのそれぞれが、独立して、O又は $\text{C}(\text{R}^{10a})(\text{R}^{10b})$ であり、ここで、W及びYの一方がOであり； $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、及び $\text{R}^5$ のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $\text{C}(\text{O})$ -アルキル、 $\text{C}(\text{O})$ -アルケニル、 $\text{C}(\text{O})$ -アルキニル、 $\text{C}(\text{O})$ -ヘテロアルキル、 $\text{C}(\text{O})$ -ハロアルキル、 $\text{C}(\text{O})$ -アリール、 $\text{C}(\text{O})$ -ヘテロアリール、 $\text{C}(\text{O})$ -シクロアルキル、又は $\text{C}(\text{O})$ -ヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の $\text{R}^8$ で任意に置換され；又は $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ が、それらが結合される酸素原子と一緒に、1つ以上の $\text{R}^8$ で任意に置換されるヘテロシクリル環を形成し； $\text{R}^{2a}$ が、水素又はアルキルであり； $\text{R}^{2b}$ が、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル（例えば、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ）であり； $\text{R}^{6a}$ 及び $\text{R}^{6b}$ のそれぞれが、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-\text{OR}^A$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の $\text{R}^9$ で任意に置換され； $\text{R}^7$ が、水素、アルキル、又は $\text{C}(\text{O})$ -アルキルであり； $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^9$ のそれぞれが、独立して、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり； $\text{R}^{10a}$ 及び $\text{R}^{10b}$ のそれぞれが、独立して、水素、ヘテロアルキル、ハロアルキル、又はハロであり； $\text{R}^A$ が、水素、又はアルキル、アルケニル、アルキニルであり、ここで、式（I）の構造が、TREM、例えば、TREM配列内のリンカー、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、又は末端に結合され得る。

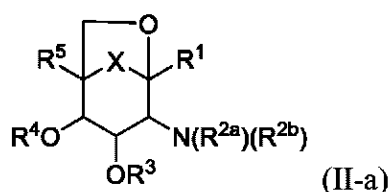
20

30

【0167】

いくつかの実施形態では、GalNAc部分は、式（II-a）の構造：

【化6】



40

又はその塩を含み、式中、Xが、O、 $\text{N}(\text{R}^7)$ 、又はSであり； $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、及び $\text{R}^5$ のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $\text{C}(\text{O})$ -アルキル、 $\text{C}(\text{O})$ -アルケニル、 $\text{C}(\text{O})$ -アルキニル、 $\text{C}(\text{O})$ -ヘテロアルキル、 $\text{C}(\text{O})$ -ハロアルキル、 $\text{C}(\text{O})$ -アリール、 $\text{C}(\text{O})$ -ヘテロアリール、 $\text{C}$

50

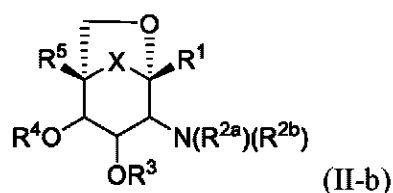
(O)－シクロアルキル、又はC(O)－ヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の $R^8$ で任意に置換され；又は $R^3$ 及び $R^4$ が、それらが結合される酸素原子と一緒に、1つ以上の $R^8$ で任意に置換されるヘテロシクリル環を形成し； $R^{2a}$ が、水素又はアルキルであり； $R^{2b}$ が、－C(O)アルキル（例えば、C(O)CH<sub>3</sub>）であり； $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ のそれぞれが、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、－OR<sup>A</sup>、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の $R^9$ で任意に置換され； $R^7$ が、水素、アルキル、又はC(O)－アルキルであり； $R^8$ 及び $R^9$ のそれぞれが、独立して、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり； $R^A$ が、水素、又はアルキル、アルケニル、アルキニルであり、ここで、式(I)の構造が、TREM、例えば、TREM配列内のリンカー、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、又は末端に結合され得る。

10

【0168】

いくつかの実施形態では、GalNAc部分は、式(II-b)の構造：

【化7】



20

又はその塩を含み、式中、Xが、O、N( $R^7$ )、又はSであり； $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、C(O)－アルキル、C(O)－アルケニル、C(O)－アルキニル、C(O)－ヘテロアルキル、C(O)－ハロアルキル、C(O)－アリール、C(O)－ヘテロアリール、C(O)－シクロアルキル、又はC(O)－ヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の $R^8$ で任意に置換され；又は $R^3$ 及び $R^4$ が、それらが結合される酸素原子と一緒に、1つ以上の $R^8$ で任意に置換されるヘテロシクリル環を形成し； $R^{2a}$ が、水素又はアルキルであり； $R^{2b}$ が、－C(O)アルキル（例えば、C(O)CH<sub>3</sub>）であり； $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ のそれぞれが、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、－OR<sup>A</sup>、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の $R^9$ で任意に置換され； $R^7$ が、水素、アルキル、又はC(O)－アルキルであり； $R^8$ 及び $R^9$ のそれぞれが、独立して、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり； $R^A$ が、水素、又はアルキル、アルケニル、アルキニルであり、ここで、式(I)の構造が、TREM、例えば、TREM配列内のリンカー、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、又は末端に結合され得る。

30

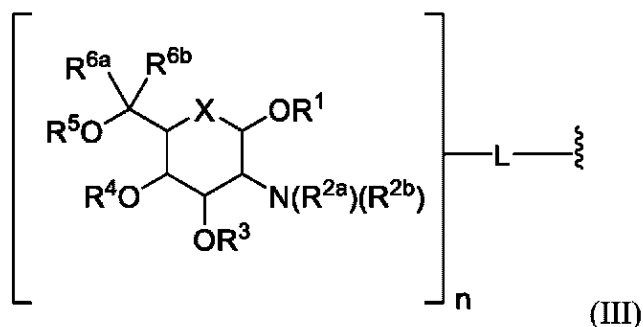
40

【0169】

いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、式(III)の構造：

50

【化 8】



10

又はその塩を含み、式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{6a}$ 、及び $R^{6b}$ のそれぞれ並びにそれらのサブ変数が、式（I）について定義されるとおりであり、Lがリンカーであり、nが、1～100の整数であり、ここで、

【化 9】



が、分岐点への結合点、さらなるリンカー、又はTREM、例えば、TREM配列内のリンカー、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、又は末端を表す。

20

【0170】

いくつかの実施形態では、XがOである。いくつかの実施形態では、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ のそれぞれが、独立して、水素又はアルキル（例えば、 $CH_3$ ）である。いくつかの実施形態では、 $R^{2a}$ が水素である。いくつかの実施形態では、 $R^{2b}$ がC(O) $CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ のそれぞれが水素である。いくつかの実施形態では、nが、1～50の整数である。いくつかの実施形態では、nが、1～25の整数である。いくつかの実施形態では、nが、1～10の整数である。いくつかの実施形態では、nが、1～5の整数である。いくつかの実施形態では、nが、1、2、3、4、又は5である。いくつかの実施形態では、nが1である。

【0171】

30

ある実施形態では、Lが、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、又はハロアルキレン基を含む。ある実施形態では、Lが、エステル、アミド、ジスルフィド、エーテル、カーボネート、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基を含む。ある実施形態では、Lが、切断可能又は切断不可能である。

【0172】

本明細書で使用される場合の用語「リンカー」は、例えば、共有結合を介して、化合物の2つ以上の部分を連結する有機部分を指す。リンカーは、直鎖状又は分枝鎖状であり得る。いくつかの実施形態では、リンカーは、窒素、硫黄、酸素、リン、ケイ素、又はホウ素原子などのヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、環式基（例えば、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基）を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、アミド、ケトン、エステル、エーテル、チオエステル、チオエーテル、チオール、ヒドロキシル、アミン、シアノ、ニトロ、アジド、トリアゾール、ピロリン、p-ニトロフェニル、アルケン、又はアルキン基などの官能基を含む。リンカー内の任意の原子が、置換されているか又は非置換であり得る。いくつかの実施形態では、リンカーは、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルアリールアルキル、アルキルアリールアルケニル、アルキルアリールアルキニル、アルケニルアリールアルキル、アルケニルアリールアルケニル、アルケニルアリールアルキニル、アルキ

40

50

ニルアリアルアルキル、アルキニルアリアルアルケニル、アルキニルアリアルアルキニル、アルキルヘテロアリアルアルキル、アルキルヘテロアリアルアルケニル、アルキルヘテロアリアルアルキニル、アルケニルヘテロアリアルアルキル、アルケニルヘテロアリアルアルケニル、アルケニルヘテロアリアルアルキニル、アルキニルヘテロアリアルアルキル、アルキニルヘテロアリアルアルケニル、アルキニルヘテロアリアルアルキニル、アルキルヘテロシクリルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルケニル、アルキルヘテロシクリル（hererocylyl）アルキニル、アルケニルヘテロシクリルアルキル、アルケニルヘテロシクリルアルケニル、アルケニルヘテロシクリルアルキニル、アルキニルヘテロシクリルアルキル、アルキニルヘテロシクリルアルケニル、アルキニルヘテロシクリルアルキニル、アルキルアリアル、アルケニルアリアル、アルキニルアリアル、アルキルヘテロアリアル、アルケニルヘテロアリアル、又はアルキニルヘテロアリアル（hereroaryl）基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、ポリエチレングリコール基（例えば、PEG 1、PEG 2、PEG 3、PEG 4、PEG 5、PEG 6、PEG 7、PEG 8、PEG 10、PEG 12、PEG 14、PEG 16、PEG 18、PEG 20、PEG 24、PEG 28、PEG 32、PEG 100、PEG 200、PEG 250、PEG 500、PEG 600、PEG 700、PEG 750、PEG 800、PEG 900、PEG 1000、PEG 2000、又はPEG 3000）を含む。いくつかの実施形態では、Lが、PEG 1、PEG 2、PEG 3、PEG 4、PEG 5、又はPEG 6基を含む。いくつかの実施形態では、Lが、複数のPEG 1、PEG 2、PEG 3、PEG 4、PEG 5、又はPEG 6基（例えば、2、3、4、若しくは5つのPEG 1、PEG 2、PEG 3、PEG 4、PEG 5、又はPEG 6基）を含む。いくつかの実施形態では、Lが、PEG 2基を含む。いくつかの実施形態では、Lが、複数のPEG 2基を含む。いくつかの実施形態では、Lが、PEG 3基を含む。いくつかの実施形態では、Lが、複数のPEG 3基を含む。いくつかの実施形態では、Lが、PEG 4基を含む。いくつかの実施形態では、Lが、複数のPEG 4基を含む。

10

20

30

40

50

#### 【0173】

いくつかの実施形態では、リンカーは、1～1000個の原子（例えば、1～750個の原子、1～500個の原子、1～250個の原子、1及び100個の原子、1～75個の原子、1～50個の原子、1～25個の原子、及び1～10個の原子）を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、1～100個の原子を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、1～50個の原子を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、1～25個の原子を含む。

#### 【0174】

いくつかの実施形態では、リンカーは、直鎖状であり、1～1000個の原子（例えば、1～750個の原子、1～500個の原子、1～250個の原子、1～100個の原子、1～75個の原子、1～50個の原子、1～25個の原子、及び1～10個の原子）を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、直鎖状であり、1～100個の原子を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、直鎖状であり、1～50個の原子を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、直鎖状であり、1～25個の原子を含む。

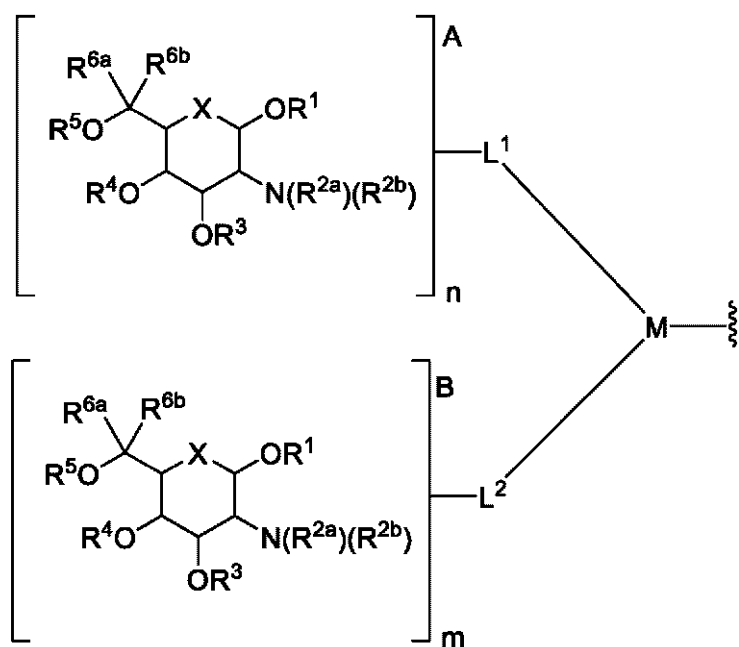
#### 【0175】

いくつかの実施形態では、リンカーは、分枝鎖状であり、各分枝は、1～1000個の原子（例えば、1～750個の原子、1～500個の原子、1～250個の原子、1～100個の原子、1～75個の原子、1～50個の原子、1～25個の原子、及び1～10個の原子）を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、分枝鎖状であり、各分枝は、1～100個の原子を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、分枝鎖状であり、各分枝は、1～50個の原子を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、分枝鎖状であり、各分枝は、1～25個の原子を含む。

#### 【0176】

いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、式（III-a）の構造：

【化 1 0】



10

20

又はその塩を含み、式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{6a}$ 、及び $R^{6b}$ のそれぞれ並びにそれらのサブ変数が、式(I)について定義されるとおりであり、 $L^1$ 及び $L^2$ のそれぞれが、独立して、リンカーであり、 $m$ 及び $n$ のそれぞれが、独立して、1～100の整数であり、 $M$ が、リンカーであり、ここで、

【化 1 1】

“ $\{ \}$ ”

が、分岐点への結合点、さらなるリンカー、又はTREM、例えば、TREM配列内のリンカー、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、又は末端を表す。

30

【0177】

いくつかの実施形態では、 $X$ がOである（例えば、A及びBのそれぞれにおける $X$ がOである）。いくつかの実施形態では、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ のそれぞれが、独立して、水素又はアルキル（例えば、 $CH_3$ ）である（例えば、A及びBのそれぞれにおける $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ が、独立して、水素又はアルキルである）。いくつかの実施形態では、 $R^{2a}$ が水素である（例えば、A及びBのそれぞれにおける $R^{2a}$ が水素である）。いくつかの実施形態では、 $R^{2b}$ が $C(O)CH_3$ である（例えば、A及びBのそれぞれにおける $R^{2b}$ が $C(O)CH_3$ である）。いくつかの実施形態では、 $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ のそれぞれが水素である（例えば、A及びBのそれぞれにおける $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ が水素である）。いくつかの実施形態では、 $m$ 及び $n$ のそれぞれが、独立して、1～50の整数である。いくつかの実施形態では、 $m$ 及び $n$ のそれぞれが、独立して、1～25の整数である。いくつかの実施形態では、 $m$ 及び $n$ のそれぞれが、独立して、1～10の整数である。いくつかの実施形態では、 $m$ 及び $n$ のそれぞれが、独立して、1、2、3、4、又は5である。いくつかの実施形態では、 $m$ 及び $n$ のそれぞれが、独立して、1である。

40

【0178】

ある実施形態では、 $L^1$ 及び $L^2$ のそれぞれが、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、又はハロアルキレン基を含む。ある実施形態では、 $L^1$ 及び $L^2$ のそれぞれが、独立して、エステル、アミド、ジスルフィド、エーテル、カ

50

ーボネート、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基を含む。ある実施形態では、 $L^1$  及び  $L^2$  のそれぞれが、独立して、切断可能又は切断不可能である。いくつかの実施形態では、 $L^1$  及び  $L^2$  のそれぞれが、独立して、ポリエチレングリコール基（例えば、PEG 1、PEG 2、PEG 3、PEG 4、PEG 5、PEG 6、PEG 7、PEG 8、PEG 10、PEG 12、PEG 14、PEG 16、PEG 18、PEG 20、PEG 24、PEG 28、PEG 32、PEG 100、PEG 200、PEG 250、PEG 500、PEG 600、PEG 700、PEG 750、PEG 800、PEG 900、PEG 1000、PEG 2000、又はPEG 3000）を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$  及び  $L^2$  のそれぞれが、独立して、PEG 1、PEG 2、PEG 3、PEG 4、PEG 5、又はPEG 6基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$  及び  $L^2$  のそれぞれが、独立して、複数のPEG 1、PEG 2、PEG 3、PEG 4、PEG 5、又はPEG 6基（例えば、2、3、4、若しくは5つのPEG 1、PEG 2、PEG 3、PEG 4、PEG 5、又はPEG 6基）を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$  及び  $L^2$  のそれぞれが、独立して、PEG 2基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$  及び  $L^2$  のそれぞれが、独立して、複数のPEG 2基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$  及び  $L^2$  のそれぞれが、独立して、PEG 3基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$  及び  $L^2$  のそれぞれが、独立して、複数のPEG 3基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$  及び  $L^2$  のそれぞれが、独立して、PEG 4基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$  及び  $L^2$  のそれぞれが、独立して、複数のPEG 4基を含む。

10

20

【0179】

いくつかの実施形態では、Mが、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、又はハロアルキレン基を含む。ある実施形態では、Mが、エステル、アミド、ジスルフィド、エーテル、カーボネート、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基を含む。ある実施形態では、Mが、切断可能又は切断不可能である。

【0180】

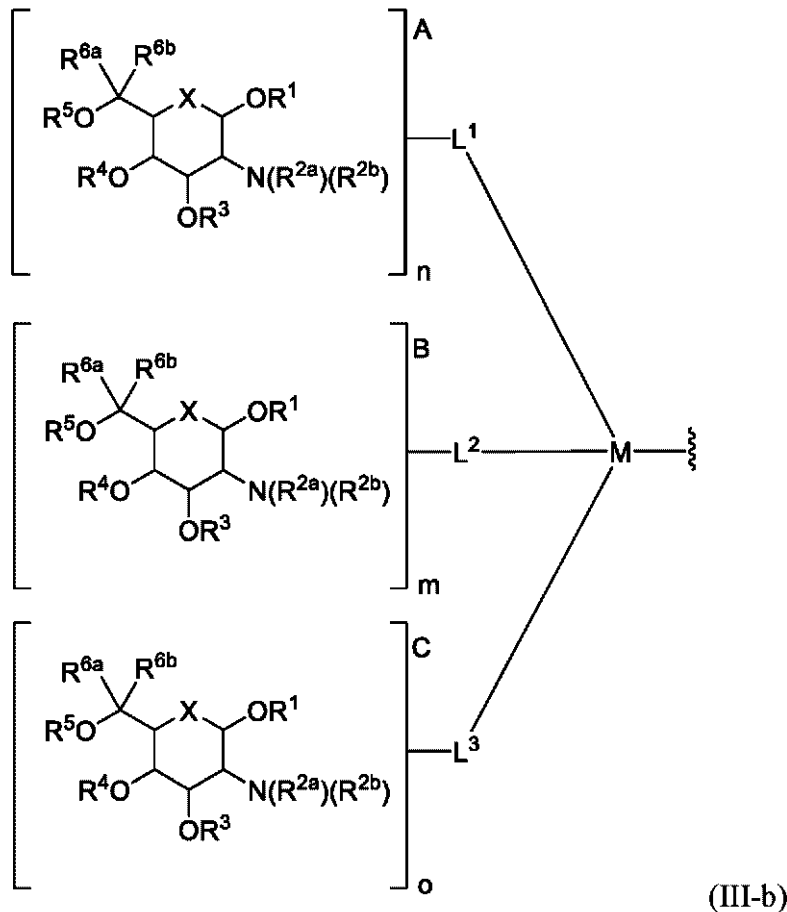
いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、式（III-b）の構造：

30

40

50

## 【化 1 2】



10

20

又はその塩を含み、式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{6a}$ 、及び $R^{6b}$ のそれぞれ並びにそれらのサブ変数が、式(I)について定義されるとおりであり、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、リンカーであり、 $m$ 、 $n$ 、及び $o$ のそれぞれが、独立して、1～100の整数であり、 $M$ が、リンカーであり、ここで、

30

## 【化 1 3】



が、分岐点への結合点、さらなるリンカー、又はTREM、例えば、TREM配列内のリンカー、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、又は末端を表す。

## 【0181】

いくつかの実施形態では、 $X$ がOである（例えば、A、B、及びCのそれぞれにおける $X$ がOである）。いくつかの実施形態では、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ のそれぞれが、独立して、水素又はアルキル（例えば、 $CH_3$ ）である（例えば、A、B、及びCのそれぞれにおける $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ が、独立して、水素又はアルキルである）。いくつかの実施形態では、 $R^{2a}$ が水素である（例えば、A、B、及びCのそれぞれにおける $R^{2a}$ が水素である）。いくつかの実施形態では、 $R^{2b}$ が $C(O)CH_3$ である（例えば、A、B、及びCのそれぞれにおける $R^{2b}$ が $C(O)CH_3$ である）。いくつかの実施形態では、 $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ のそれぞれが水素である（例えば、A、B、及びCのそれぞれにおける $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ が水素である）。いくつかの実施形態では、 $m$ 、 $n$ 、及び $o$ のそれぞれが、独立して、1～50の整数である。いくつかの実施形態では、 $m$ 、 $n$ 、及び $o$ のそれぞれが、独立して、1～25の整数である。いくつかの実施形態では、 $m$ 、 $n$ 、及び $o$ のそれぞれが、独立して、1～10の整数である。いくつかの実施形態では

40

50

、 $m$ 、 $n$ 、及び $o$ のそれぞれが、独立して、1～5の整数である。いくつかの実施形態では、 $m$ 、 $n$ 、及び $o$ のそれぞれが、独立して、1、2、3、4、又は5である。いくつかの実施形態では、 $m$ 、 $n$ 、及び $o$ のそれぞれが、独立して、1である。

【0182】

ある実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、又はハロアルキレン基を含む。ある実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、エステル、アミド、ジスルフィド、エーテル、カーボネート、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基を含む。ある実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、切断可能又は切断不可能である。ある実施形態では、 $L^1$ 及び $L^2$ のそれぞれが、独立して、切断可能又は切断不可能である。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、ポリエチレングリコール基（例えば、PEG 1、PEG 2、PEG 3、PEG 4、PEG 5、PEG 6、PEG 7、PEG 8、PEG 10、PEG 12、PEG 14、PEG 16、PEG 18、PEG 20、PEG 24、PEG 28、PEG 32、PEG 100、PEG 200、PEG 250、PEG 500、PEG 600、PEG 700、PEG 750、PEG 800、PEG 900、PEG 1000、PEG 2000、又はPEG 3000）を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、PEG 1、PEG 2、PEG 3、PEG 4、PEG 5、又はPEG 6基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、複数のPEG 1、PEG 2、PEG 3、PEG 4、PEG 5、又はPEG 6基（例えば、2、3、4、若しくは5つのPEG 1、PEG 2、PEG 3、PEG 4、PEG 5、又はPEG 6基）を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、PEG 2基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、複数のPEG 2基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、PEG 3基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、複数のPEG 3基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、PEG 4基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、複数のPEG 4基を含む。

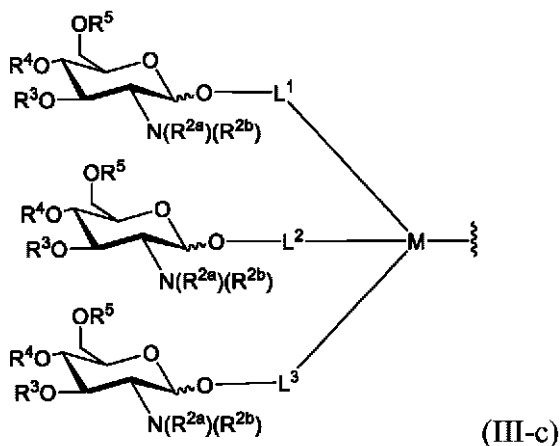
【0183】

いくつかの実施形態では、 $M$ が、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、又はハロアルキレン基を含む。ある実施形態では、 $M$ が、エステル、アミド、ジスルフィド、エーテル、カーボネート、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基を含む。ある実施形態では、 $M$ が、切断可能又は切断不可能である。

【0184】

いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、式(III-c)の構造：

【化14】



又はその塩を含み、式中、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ のそれぞれ、及びそれらのサブ変数が、式(I)について定義されるとおりであり、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、リンカーであり、Mが、リンカーであり、ここで、

【化15】



が、分岐点への結合点、さらなるリンカー、又はTREM、例えば、TREM配列内のリンカー、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、又は末端を表す。

【0185】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ のそれぞれが、独立して、水素又はアルキル（例えば、 $CH_3$ ）である。いくつかの実施形態では、 $R^{2a}$ が水素である。いくつかの実施形態では、 $R^{2b}$ が $C(O)CH_3$ である。

【0186】

ある実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、又はハロアルキレン基を含む。ある実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、エステル、アミド、ジスルフィド、エーテル、カーボネート、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基を含む。ある実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、切断可能又は切断不可能である。ある実施形態では、 $L^1$ 及び $L^2$ のそれぞれが、独立して、切断可能又は切断不可能である。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、ポリエチレングリコール基（例えば、PEG1、PEG2、PEG3、PEG4、PEG5、PEG6、PEG7、PEG8、PEG10、PEG12、PEG14、PEG16、PEG18、PEG20、PEG24、PEG28、PEG32、PEG100、PEG200、PEG250、PEG500、PEG600、PEG700、PEG750、PEG800、PEG900、PEG1000、PEG2000、又はPEG3000）を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、PEG1、PEG2、PEG3、PEG4、PEG5、又はPEG6基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、複数のPEG1、PEG2、PEG3、PEG4、PEG5、又はPEG6基（例えば、2、3、4、若しくは5つのPEG1、PEG2、PEG3、PEG4、PEG5、又はPEG6基）を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、PEG2基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、複数のPEG2基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、PEG3基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、複数のPEG3基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、PEG4基を含む。いくつかの実施形態では、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、複数のPEG4基を含む。

【0187】

いくつかの実施形態では、Mが、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、又はハロアルキレン基を含む。ある実施形態では、Mが、エステル、アミド、ジスルフィド、エーテル、カーボネート、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基を含む。ある実施形態では、Mが、切断可能又は切断不可能である。

【0188】

いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、

10

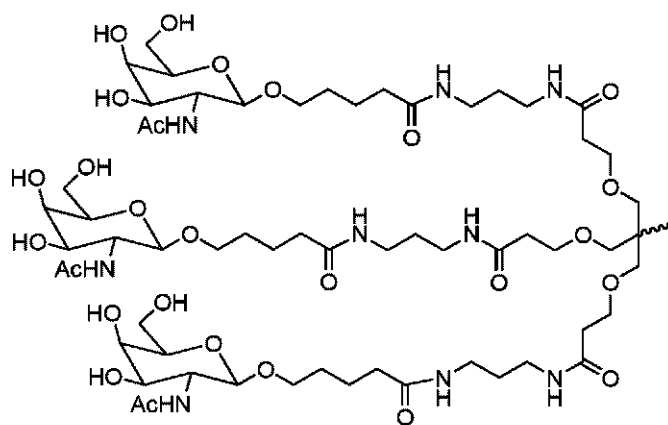
20

30

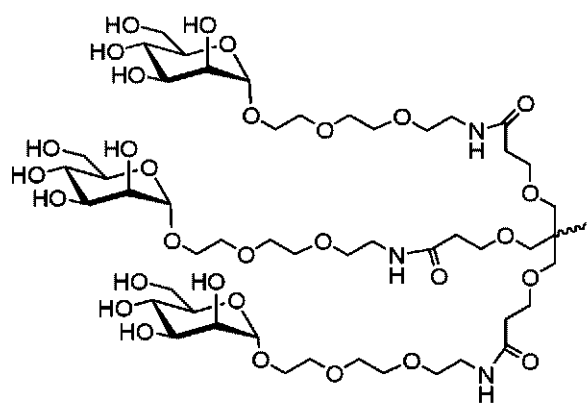
40

50

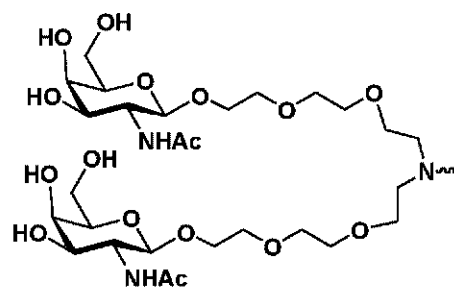
【化 1 6】



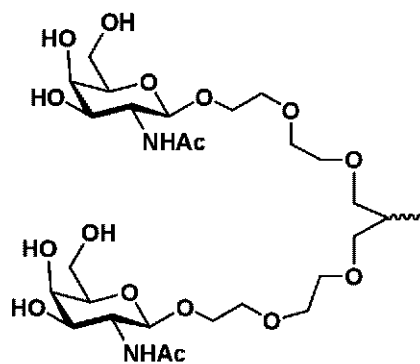
(X-i),



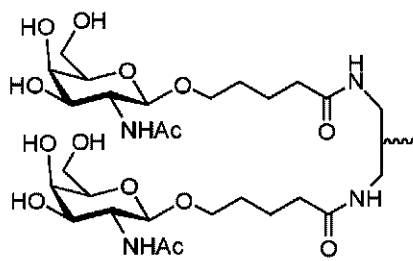
(X-ii),



(X-iii),



(X-iv),



(X-v),

10

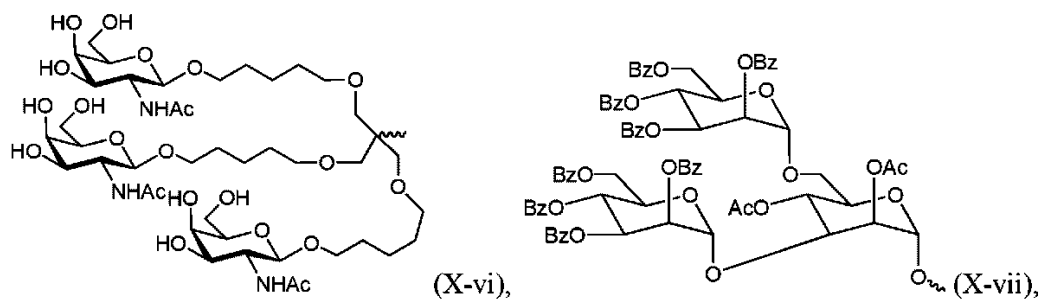
20

30

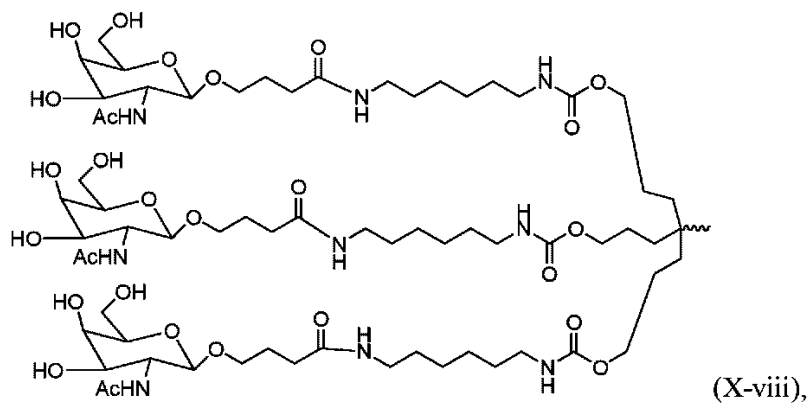
40

50

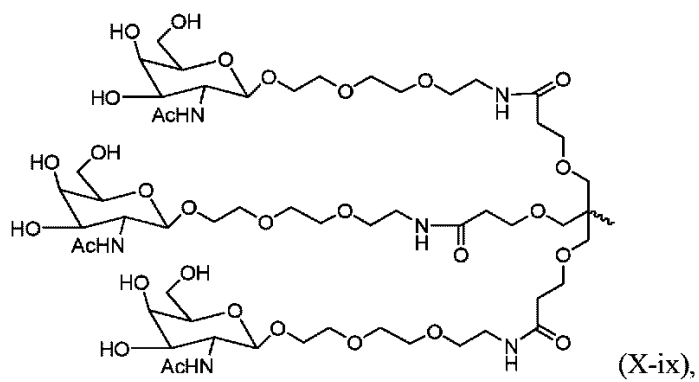
## 【化 1 7】



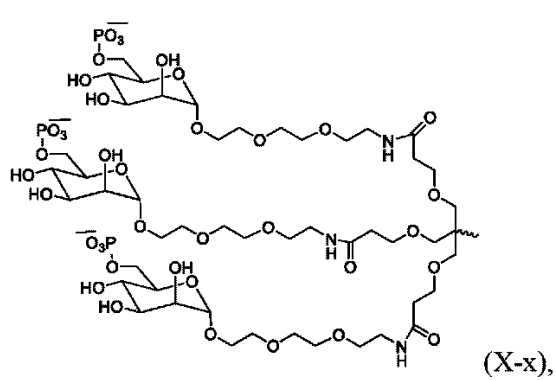
10



20



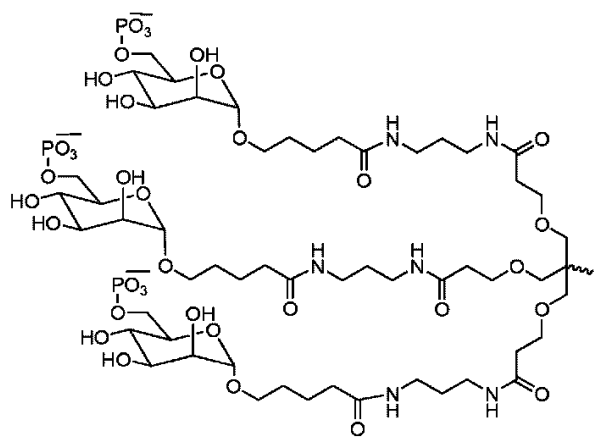
30



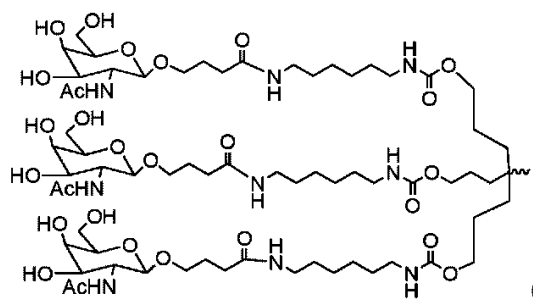
40

50

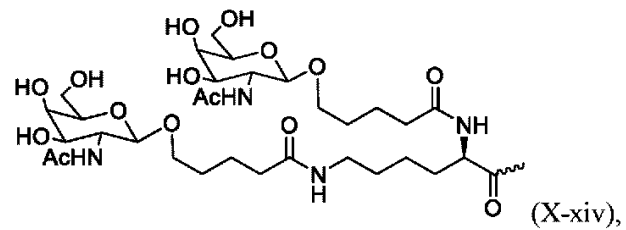
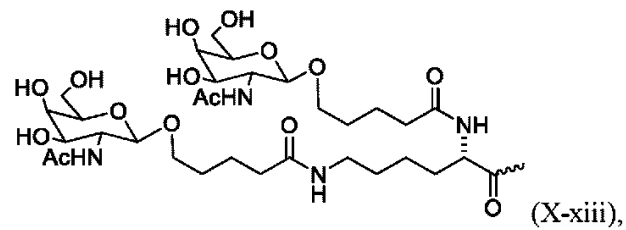
## 【化 1 8】



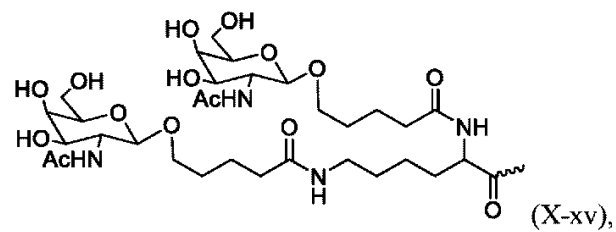
10



20



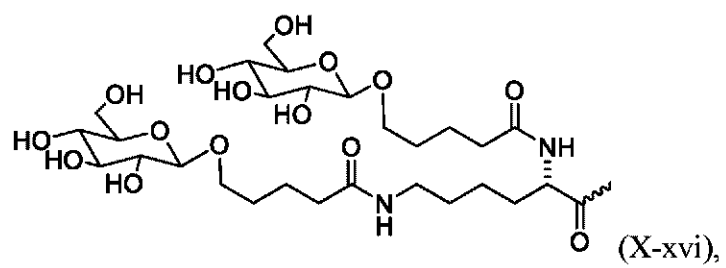
30



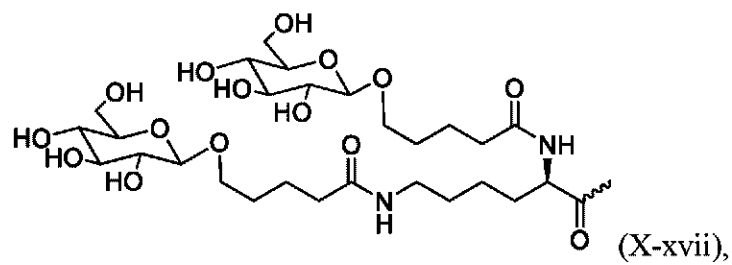
40

50

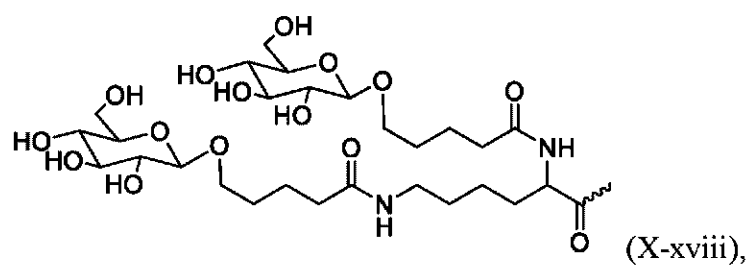
【化 1 9】



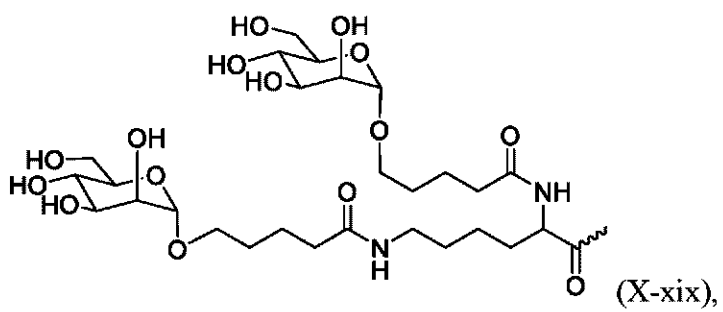
10



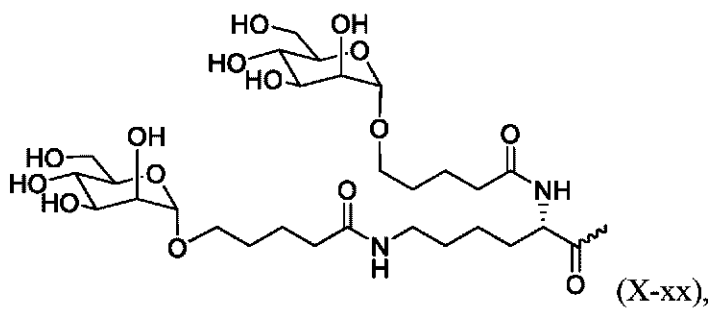
20



30

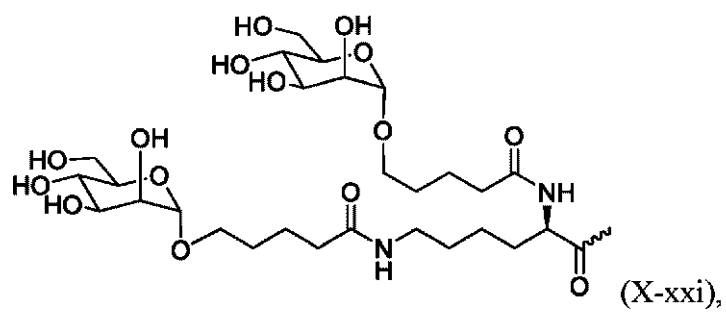


40

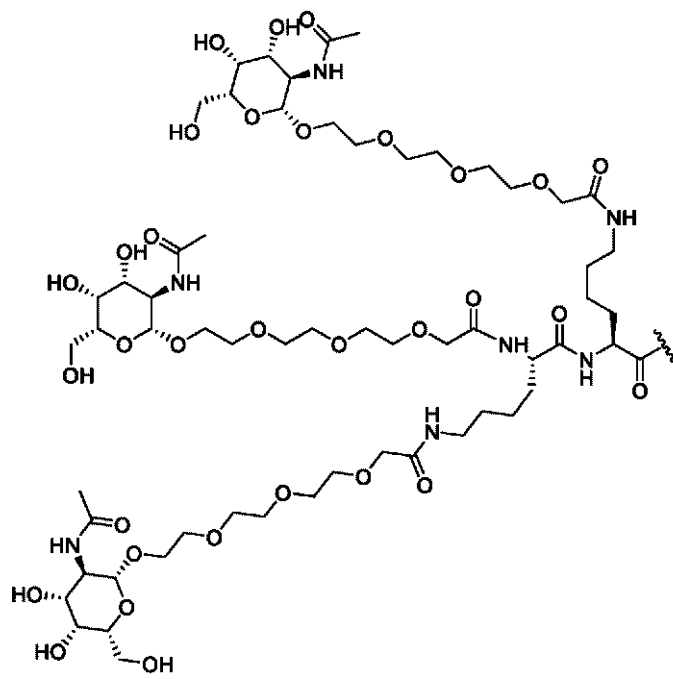


50

【化 2 0】



10



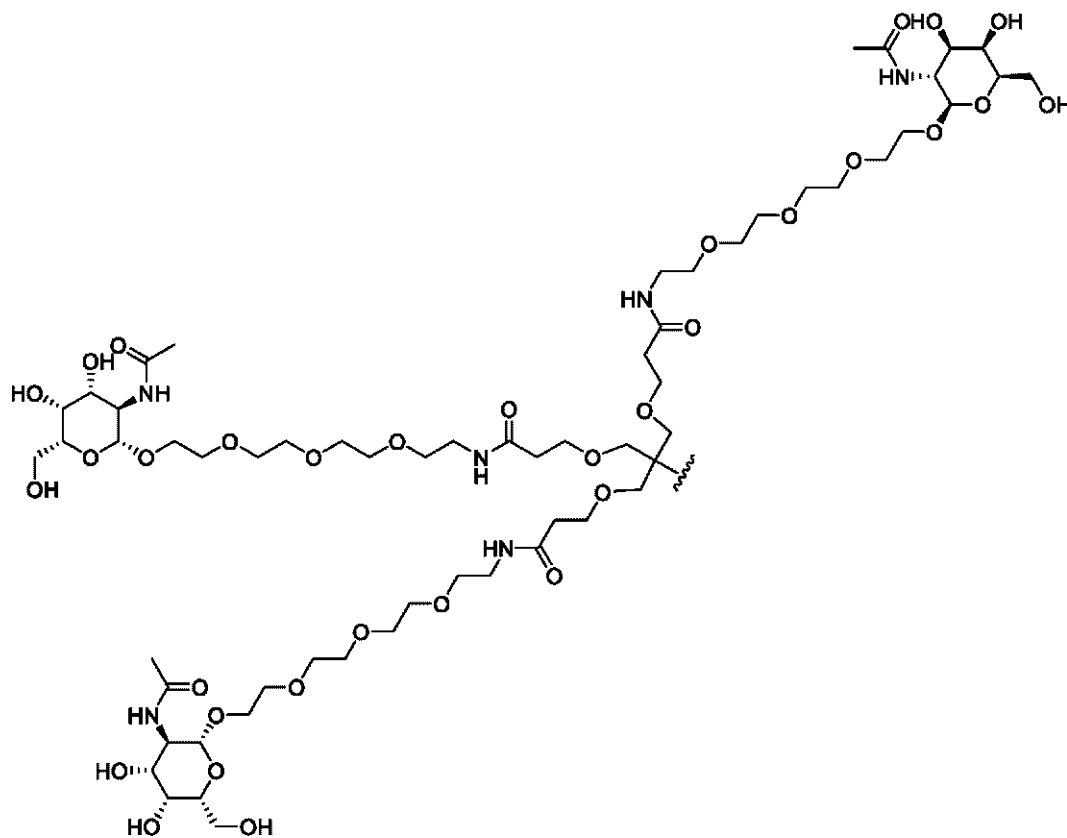
20

30

40

50

【化 2 1】



(X-xxiii)

から選択される化合物を含む。

**【 0 1 8 9 】**

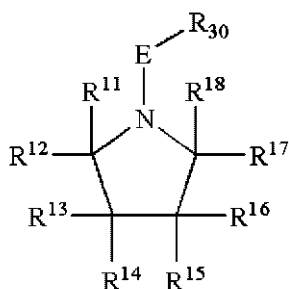
いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-i)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-ii)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-iii)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-iv)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-v)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-vi)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-vii)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-viii)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-ix)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-x)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-xi)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-xii)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-xiii)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-xiv)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-xv)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-xvi)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-xvii)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-xviii)である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物(X-ix)、(X-xxi)、及び(X-xxii)から選択される化合物である。

【0190】

いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、ピロリン環などの環状部分を含むリンカーを含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、式(CII)の構造：

【化22】

式(CII)



10

又はその塩を含み、式中、Eが、非存在又はC(O)、C(O)O、C(O)NH、C(S)、C(S)NH、SO、SO<sub>2</sub>、又はSO<sub>2</sub>NHであり；R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、及びR<sup>18</sup>がそれぞれ、独立して、出現するごとに、H、-CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、又はOR<sup>b</sup>であり；R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>がそれぞれ、独立して、出現するごとに、水素、ヒドロキシル保護基、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるシクロアルキル、任意に置換されるアラルキル、任意に置換されるアルケニル、任意に置換されるヘテロアリール、ポリエチレングリコール(PEG)、ホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、ホスホネート、ホスホノチオエート、ホスホノジチオエート、ホスホロチオエート、ホスホロチオレート、ホスホロジチオエート、ホスホロチオロチオネート、ホスホジエステル、ホスホトリエステル、活性化リン酸基、活性化ホスファイト基、ホスホロアミダイト、固体担体、-P(Z<sup>1</sup>)(Z<sup>2</sup>)-O-ヌクレオシド、-P(Z<sup>1</sup>)(Z<sup>2</sup>)-O-オリゴヌクレオチド、-P(Z<sup>1</sup>)(O-リンカー-R<sup>L</sup>)-O-ヌクレオシド、又は-P(Z<sup>1</sup>)(O-リンカー-R<sup>L</sup>)-O-オリゴヌクレオチドであり；R<sup>30</sup>が、独立して、出現するごとに、-リンカー-R<sup>L</sup>又はR<sup>31</sup>であり；R<sup>L</sup>が、水素又はリガンドであり；R<sup>31</sup>が、-C(O)CH(N(R<sup>32</sup>))<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>N(R<sup>32</sup>)<sub>2</sub>であり；R<sup>32</sup>が、独立して、出現するごとに、H、-R<sup>L</sup>、-リンカー-R<sup>L</sup>又はR<sup>31</sup>であり；Z<sup>1</sup>が、独立して、出現するごとに、O又はSであり；Z<sup>2</sup>が、独立して、出現するごとに、O、S、N(アルキル)又は任意に置換されるアルキルであり；hが、独立して、出現するごとに、1~20である。

20

30

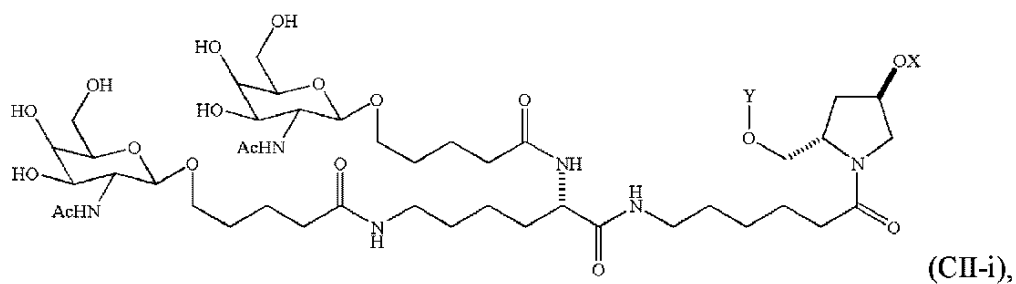
【0191】

いくつかの実施形態では、式(CII)の化合物は、

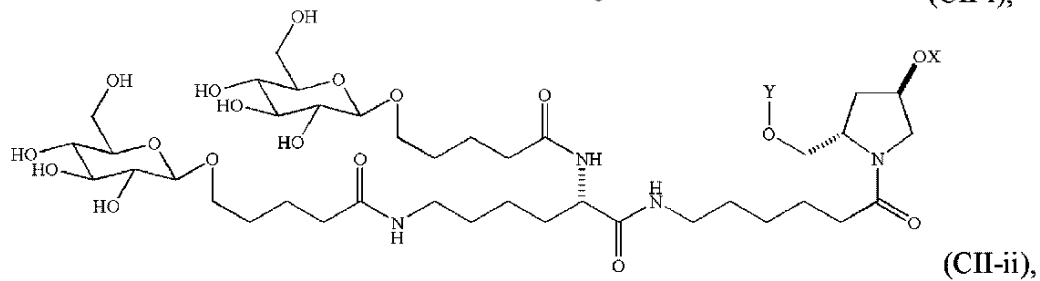
40

50

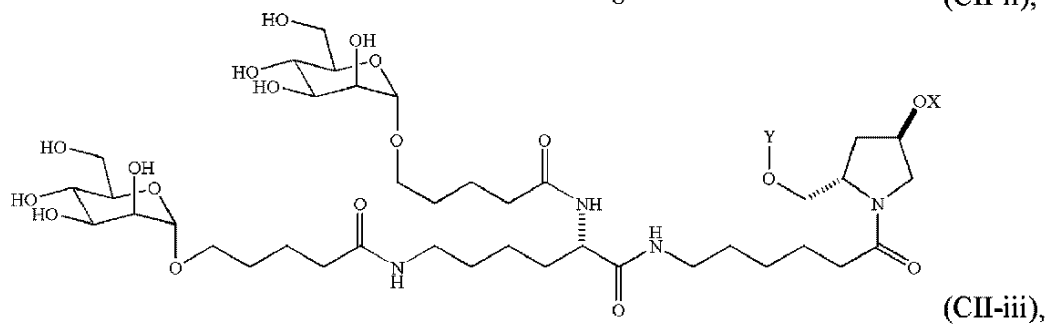
## 【化 2 3】



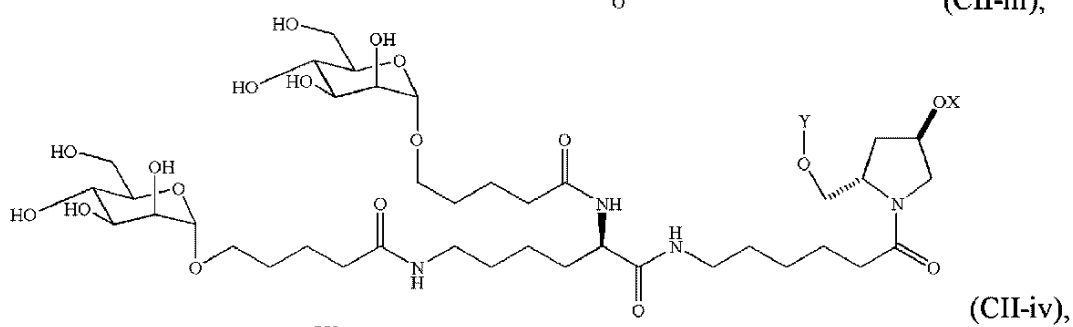
10



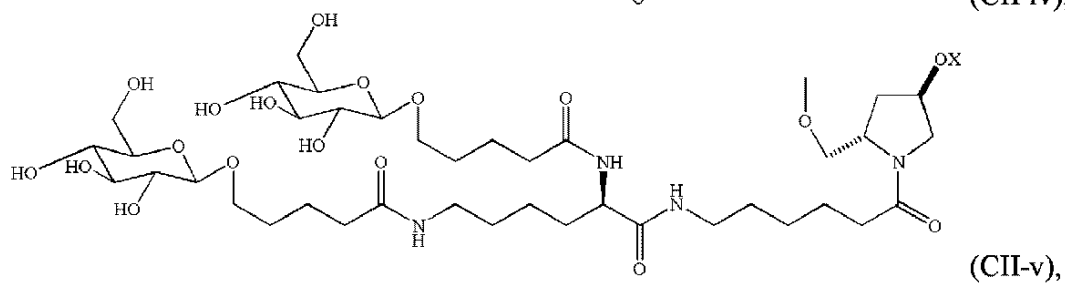
20



30

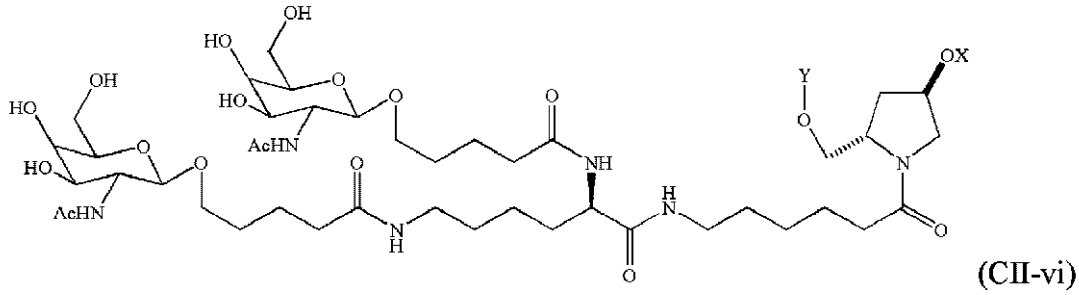


40



50

## 【化 2 4】



10

から選択される。

## 【0192】

いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、米国特許第8,106,022号明細書（全体が参照により本明細書に組み込まれる）に開示される化合物又はサブ構造である。

## 【0193】

いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物（CII-i）である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物（CII-ii）である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物（CII-iii）である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物（CII-iv）である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物（CII-v）である。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、化合物（CII-vi）である。

20

## 【0194】

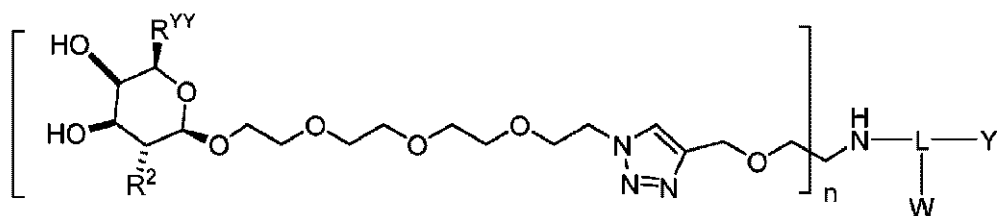
いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、式（C-1）、（C-2）、（C-3）若しくは（C-4）の化合物：

30

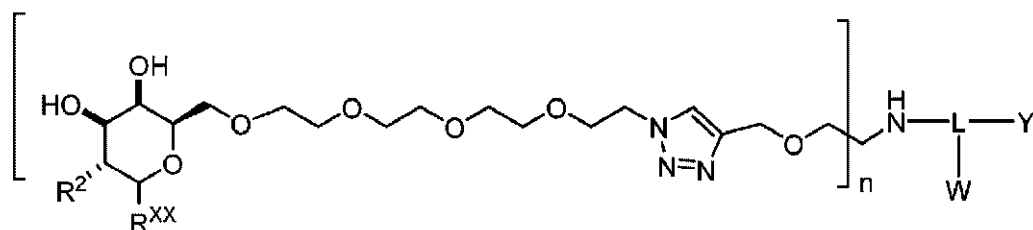
40

50

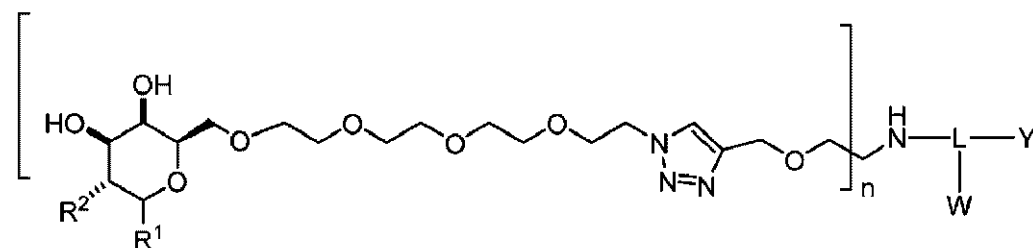
## 【化 2 5】



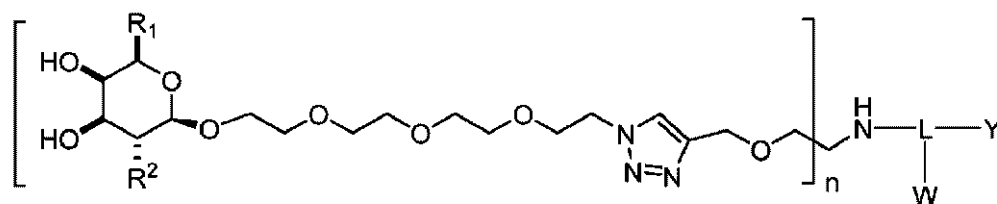
(C-1)



(C-2)



(C-3)



(C-4)

又はその薬学的に許容される塩であり、式中： $n$ が、1、2、又は3であり； $W$ が、非存在又はペプチドであり； $L$ が $-(T-Q-T-Q)_m-$ であり、ここで、各 $T$ が、独立して、非存在であるか又は $(C_1 \sim C_{10})$ アルキレン、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルケニレン、若しくは $(C_2 \sim C_{10})$ アルキニレンであり、ここで、前記 $T$ の1つ以上の炭素基がそれぞれ、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、及び $-N(R^4)-$ から独立して選択されるヘテロ原子基で置換され得、ここで、ヘテロ原子基が、少なくとも2個の炭素原子で隔てられ、ここで、アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレンがそれぞれ、独立して、1つ以上のハロ原子で置換され得；各 $Q$ が、独立して、非存在であるか又は $C(O)$ 、 $C(O)-NR^4$ 、 $NR^4-C(O)$ 、 $O-C(O)-NR^4$ 、 $NR^4-C(O)-O$ 、 $-CH_2-$ 、ヘテロアリアル、又は $O$ 、 $S$ 、 $S-S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、及び $NR^4$ から選択されるヘテロ原子基であり、ここで、少なくとも2個の炭素原子が、任意の他のヘテロ原子基からヘテロ原子基 $O$ 、 $S$ 、 $S-S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及び $NR^4$ を隔て；各 $R^4$ が、独立して、 $-H$ 、 $-(C_1 \sim C_{20})$ アルキル、又は $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルであり、ここで、少なくとも2個の炭素原子で隔てられるアルキル又はシクロアルキルの1

**【 0 1 9 5 】**

10

**【 0 1 9 6 】**

【化 2 6】



【 0 1 9 7 】

【化 2 7】



50

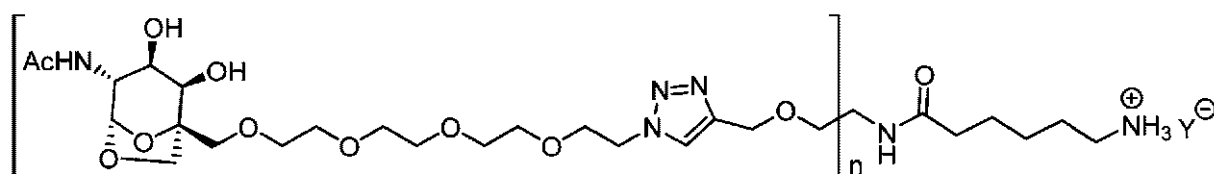
$O - R^4$ 、 $R^4 - C(O)$ 、 $O - C(O) - R^4$ 、 $R^4 - C(O) - O$ 、 $-CH_2-$ 、  
 ヘテロアリール、又は  $O$ 、 $S$ 、 $S-S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、及び  $NR^4$  から選択され  
 るヘテロ原子基であり、ここで、少なくとも 2 個の炭素原子が、任意の他のヘテロ原子基  
 からヘテロ原子基  $O$ 、 $S$ 、 $S-S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$  及び  $NR^4$  を隔て；各  $R^4$  が、  
 独立して、 $-H$ 、 $-(C_1 \sim C_{20})$  アルキル、 $-(C_1 \sim C_{20})$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_{20})$  アルキニル、又は  $(C_3 \sim C_6)$  シクロアルキルであり、ここで、少なくとも  
 2 個の炭素原子で隔てられるアルキル又はシクロアルキルの 1～6 つの  $-CH_2-$  基が、  
 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は  $-N(R^4)-$  で置換され得、アルキルの  $-CH_3$  が、 $-N(R^4)$   
 $)_2$ 、 $-OR^4$ 、及び  $-S(R^4)$  から選択されるヘテロ原子基で置換され得、ここで、  
 ヘテロ原子基が、少なくとも 2 個の炭素原子で隔てられ；ここで、アルキル、アルケニル  
 、アルキニル、及びシクロアルキルが、ハロ原子で置換され得；各  $m$  が、独立して、0、  
 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30  
 、31、32、33、34、35、36、37、38、39、又は 40 である。

10

【0198】

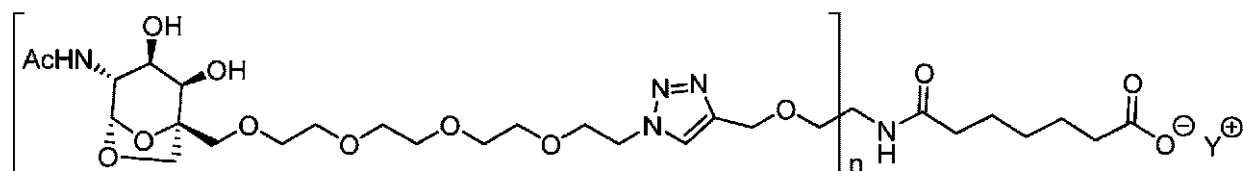
いくつかの実施形態では、式 (E) の化合物は、

【化 28】



20

(F-1)



30

(F-2)

又はその薬学的に許容される塩から選択され、 $Y$  が、式 (E) において定義されるとおり  
 である。

【0199】

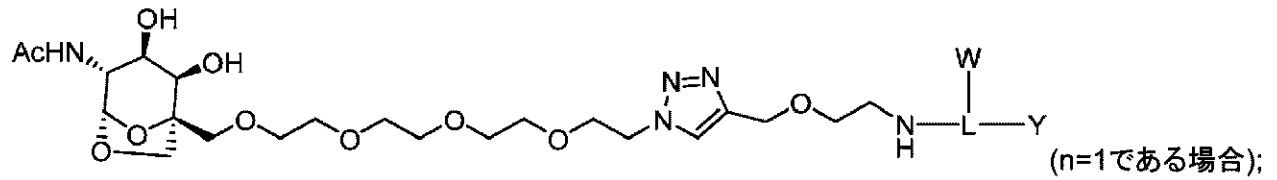
いくつかの実施形態では、 $n$  が 1 である。いくつかの実施形態では、 $n$  が 2 である。い  
 くつかの実施形態では、 $n$  が 3 である。

【0200】

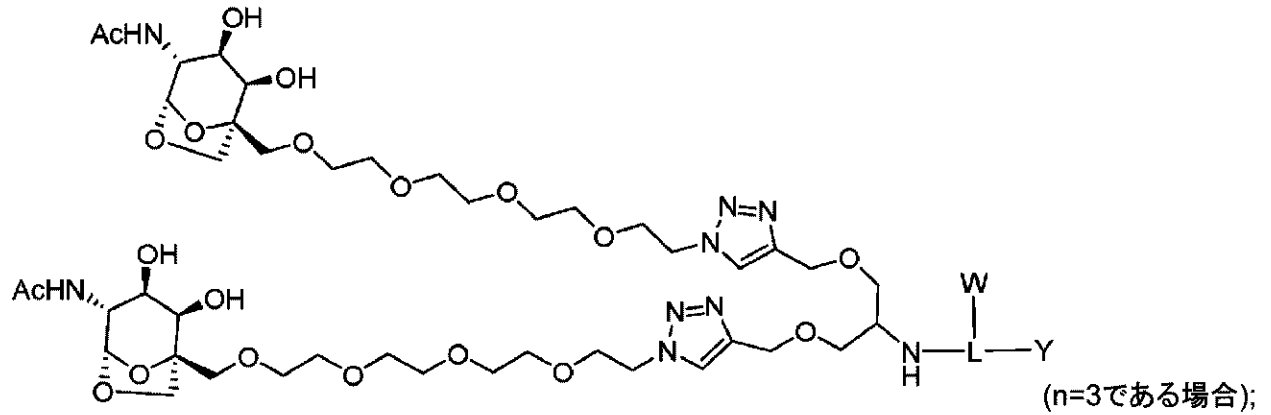
式 (E) の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、

40

## 【化 2 9】

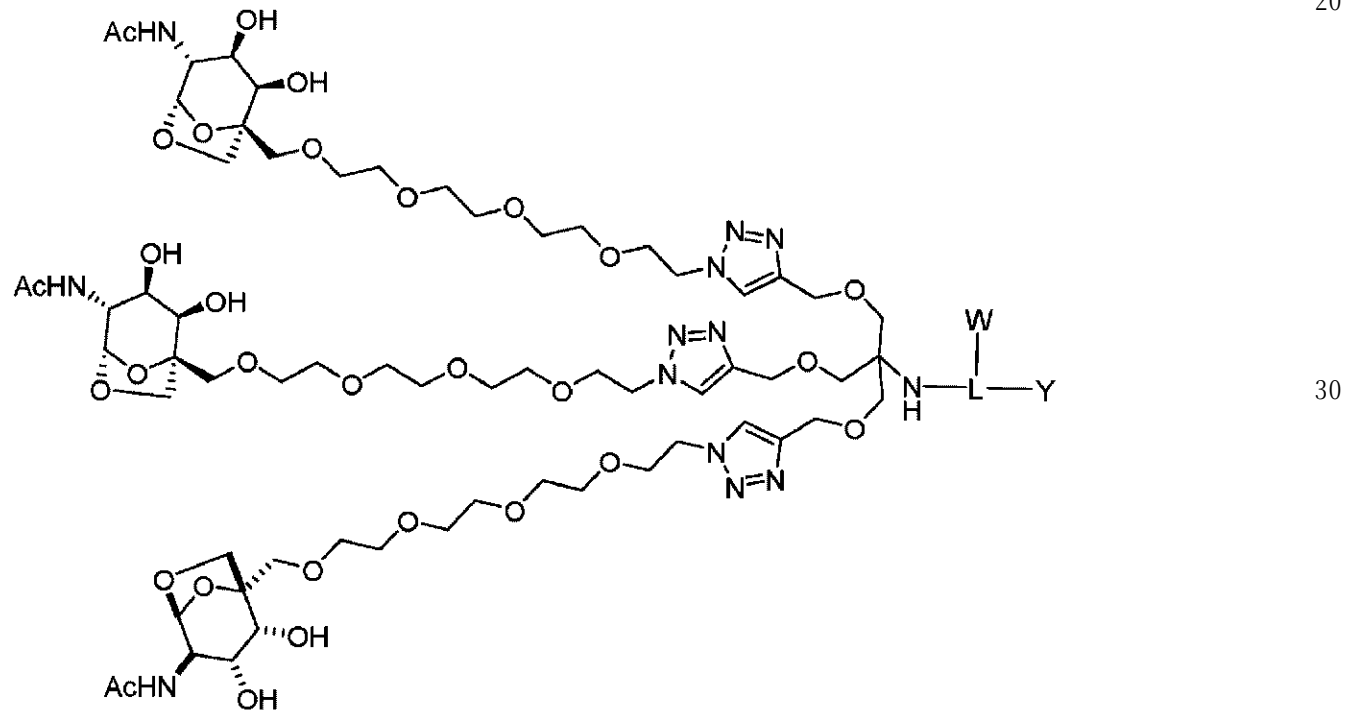


## (E-1)



10

20



30

40

又はその薬学的に許容される塩である。

## 【0201】

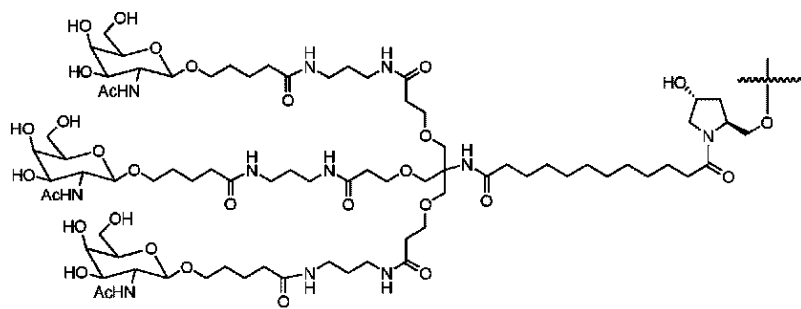
いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、国際公開第2017/083368号パンフレット（全体が参照により本明細書に組み込まれる）に開示される化合物又はサブ構造である。

## 【0202】

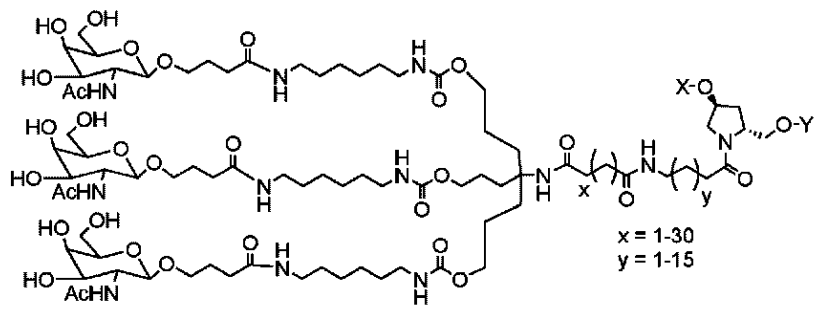
他の実施形態では、ASGPR結合部分は、

50

## 【化 3 0】



10



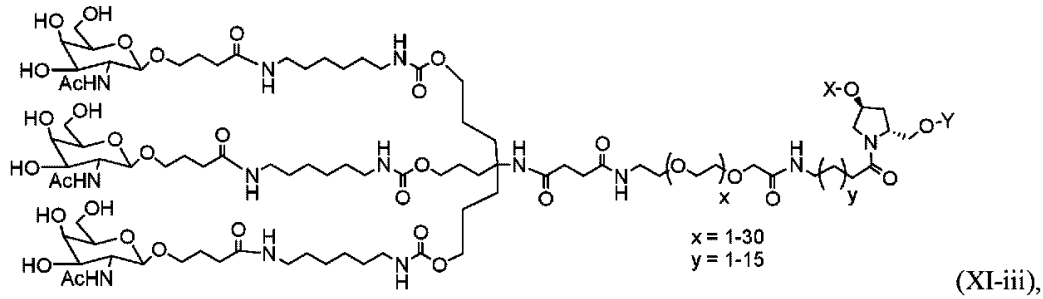
20

30

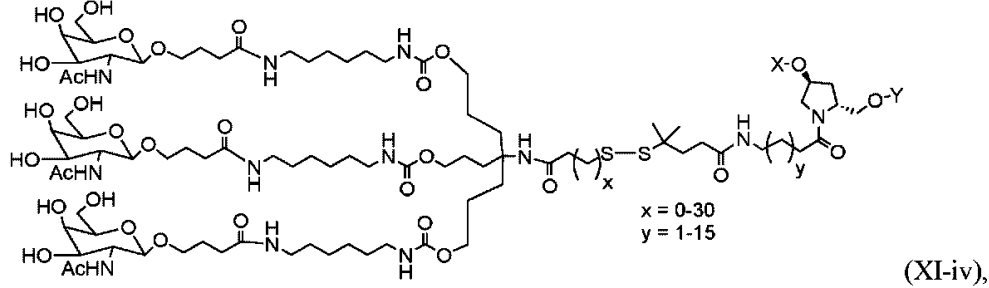
40

50

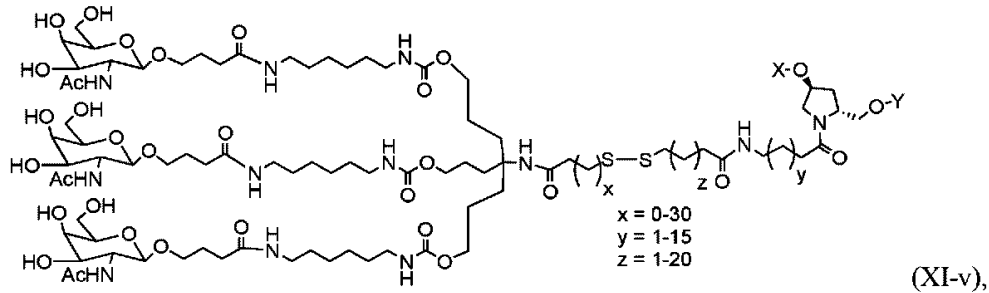
## 【化 3 1】



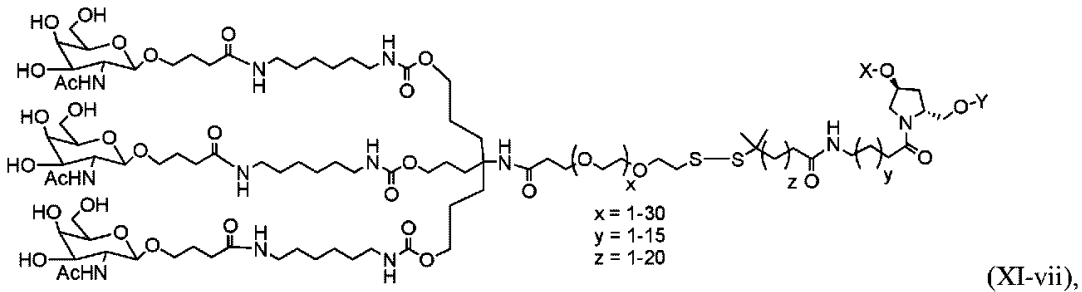
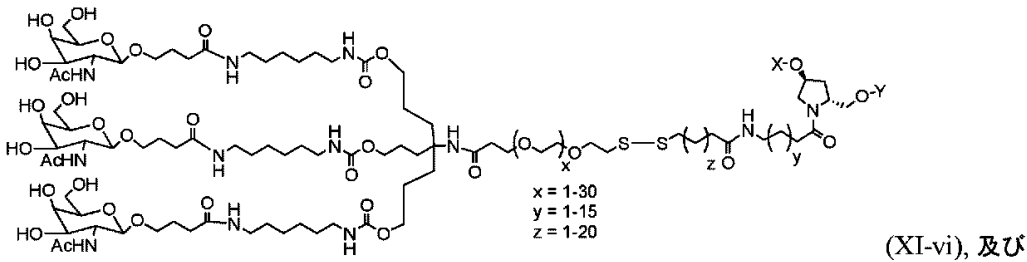
10



20



30



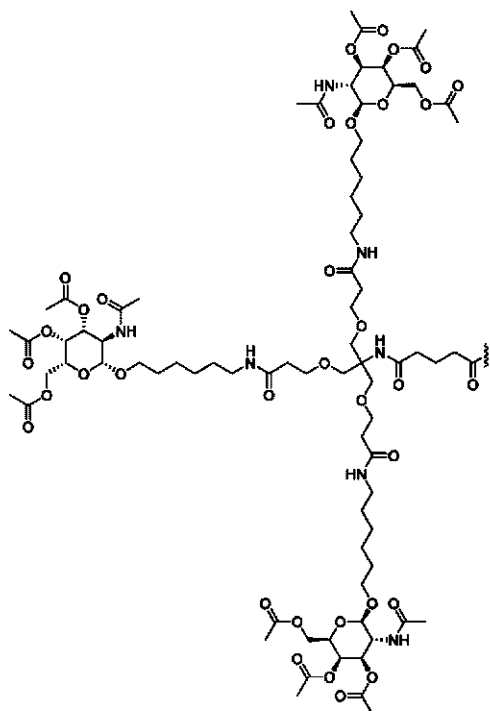
40

から選択され、X又はYの一方が、分岐点、リンカー、又はTREM、例えば、TREM配列内のリンカー、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、又は末端であり、X及びYの他方が水素である。

## 【0203】

ある実施形態では、ASGPR結合部分は、式(XII-a)の構造：

## 【化 3 2】



10

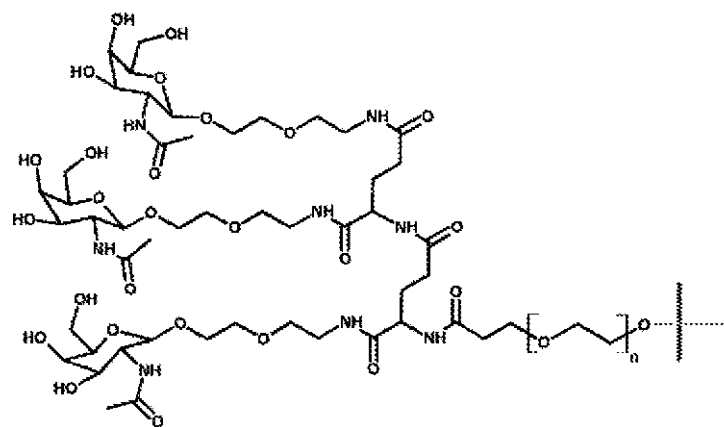
20

を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、Nucleic Acids (2016) 5 : e317又は国際公開第2015 / 042447号パンフレット（それぞれ、全体が参照により本明細書に組み込まれる）に開示される化合物又はサブ構造である。

## 【0204】

いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分は、式(V-a)の構造：

## 【化 3 3】



(V-a)

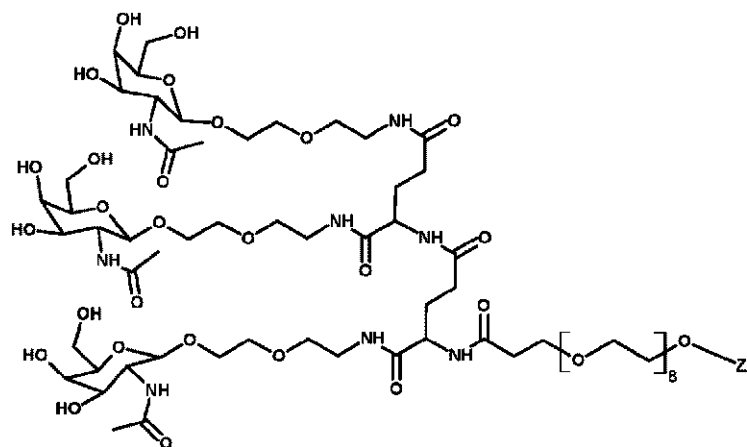
30

40

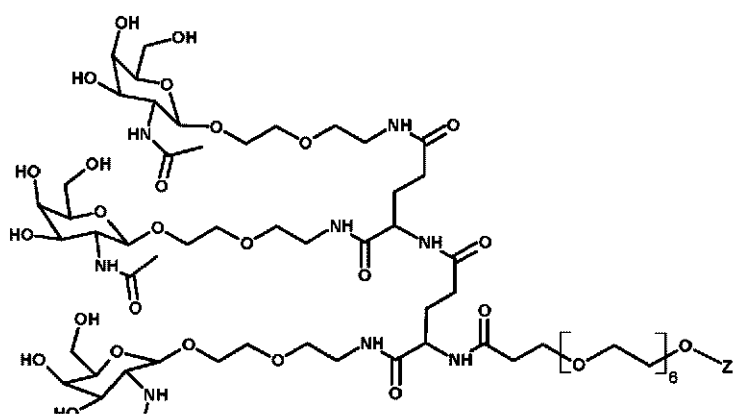
を含み、式中、 $n$ が、1～20の整数である。いくつかの実施形態では、式(V-a)の化合物は、

50

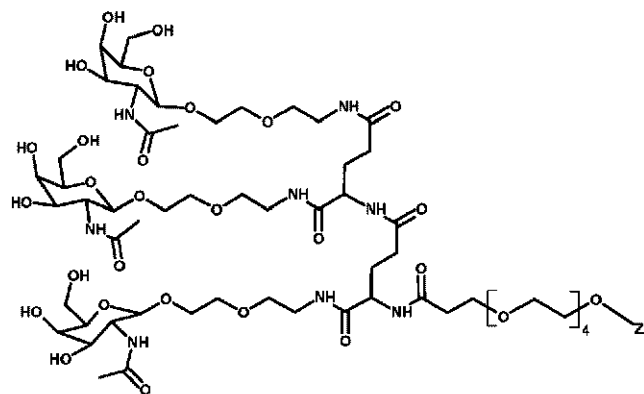
## 【化 3 4】



(V-a-i),



(V-a-ii), 及び



(V-a-iii)

から選択され、式中、Zが、オリゴマー化合物、例えば、TREMのAS<sub>t</sub>内のリンカー又は核酸塩基である。

## 【0205】

別の実施形態では、ASGPR結合部分は、式(V-b)の構造：

10

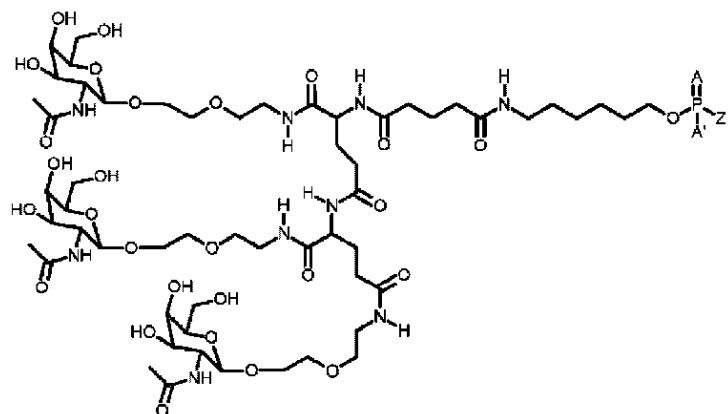
20

30

40

50

## 【化 3 5】



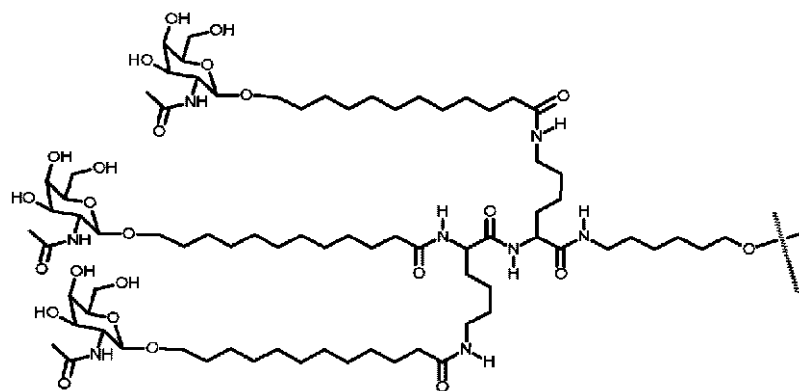
(V-b)

を含み、式中、A が、O 又は S であり、A' が、O、S、又は NH であり、Z が、オリゴマー化合物、例えば、リンカー又は TREM、例えば、TREM 配列内のリンカー、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、又は末端である。

## 【0206】

いくつかの実施形態では、ASGPR 結合部分は、

## 【化 3 6】



(V-b-i)

を含む。

## 【0207】

いくつかの実施形態では、ASGPR 結合部分は、

10

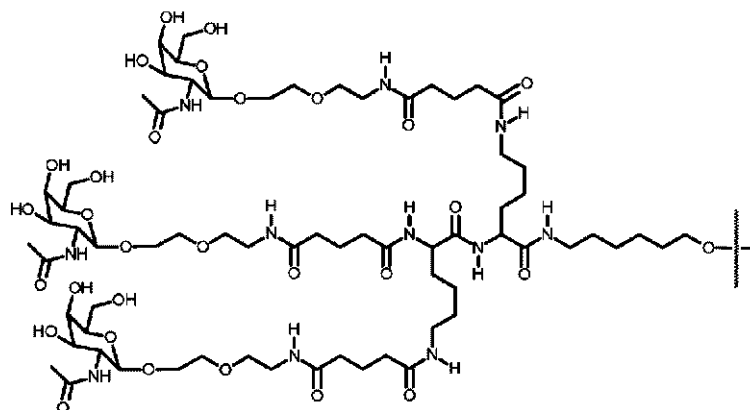
20

30

40

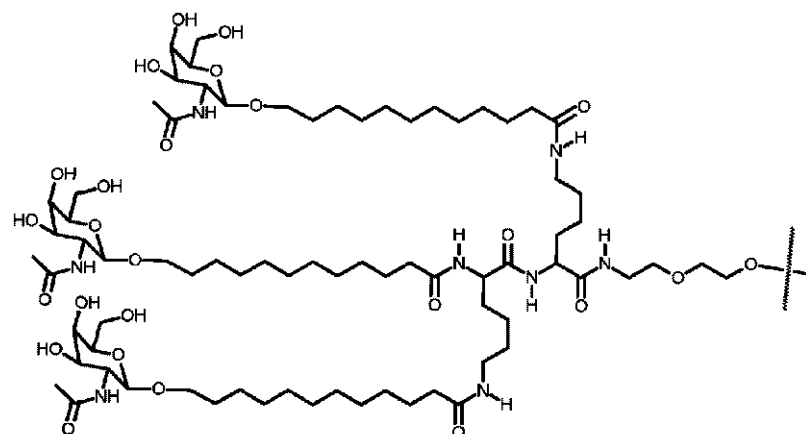
50

## 【化 3 7】



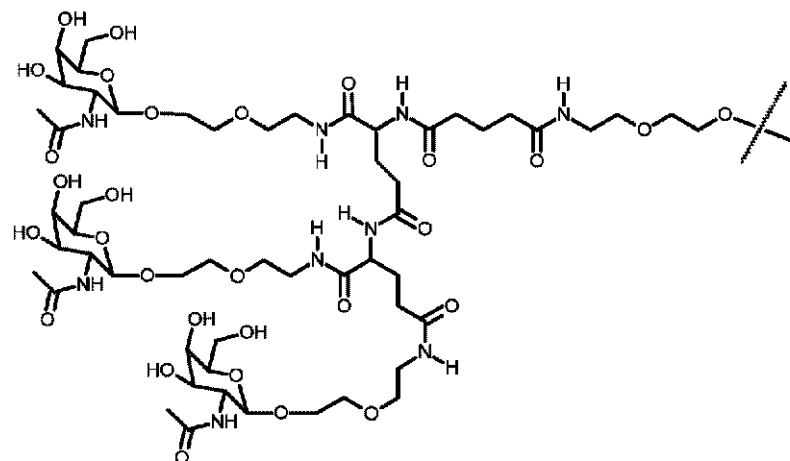
(V-c-i),

10



(V-d-i), 及び

20



(V-e-i)

30

から選択される。

40

## 【0208】

ある実施形態では、ASGPR結合部分は、国際公開第2017/156012号パンフレット（全体が参照により本明細書に組み込まれる）に開示される化合物又はサブ構造である。

## 【0209】

いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分内のヒドロキシル基が、例えば、アセチル又はアセトニド部分で保護される。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分内のヒドロキシル基が、アセチル基で保護される。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分内のヒドロキシル基が、アセトニド基で保護される。例えば、ASGPR結合部分内の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個、又はそれ以上のヒドロキ

50

シル基が、例えば、アセチル基又はアセトニド基で保護され得る。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分内のヒドロキシシル基の全てが保護される。

【0210】

ASGPR結合部分を含む例示的なTREMは、0.01nM~100mMのASGPRに対する結合親和性を有し得る。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、10mM、例えば、7.5mM、5mM、2.5mM、1mM、0.75mM、0.5mM、0.25mM、0.1mM、75nM、50nM、25nM、10nM、5nM未満、又はそれ以下の結合親和性を有する。

【0211】

ASGPR結合部分を含む例示的なTREMは、細胞内、例えば、肝細胞内に取り込まれ得る。いくつかの実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、ASGPR結合部分を含まないTREMと比較して、細胞内への増加した取り込みを有する。例えば、ASGPR結合部分を含むTREMは、ASGPR結合部分を含まないTREMより1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.75、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75、100倍超又はそれ以上多く、細胞内に取り込まれ得る。

【0212】

さらなる例示的なASGPR部分が、米国特許第8,828,956号明細書；同第9,867,882号明細書；同第10,450,568号明細書；同第10,808,246号明細書；米国特許出願公開第2015/0246133号明細書；同第2015/0203843号明細書；及び同第2012/0095200号明細書；及びPCT公開国際公開第2013/166155号パンフレット、同第2012/030683号パンフレット、及び同第2013/166121号パンフレット（それぞれ、全体が参照により本明細書に組み込まれる）にさらに詳細に記載される。

【0213】

ASGPRリンカー

ASGPR結合部分は、炭水化物をTREMに連結する少なくとも1つのリンカーを含む。いくつかの実施形態では、TREMは、本明細書に記載されるリンカーを介して、1つ以上の炭水化物（例えば、式(I)の、例えば、GalNAc部分）に結合される。リンカーは、1価又は多価、例えば、2価、3価、4価、又は5価であり得る。いくつかの実施形態では、リンカーは、

10

20

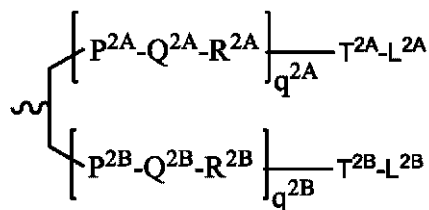
30

40

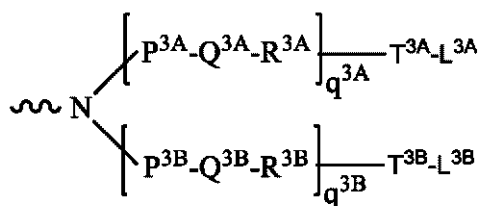
50

【化 3 8】

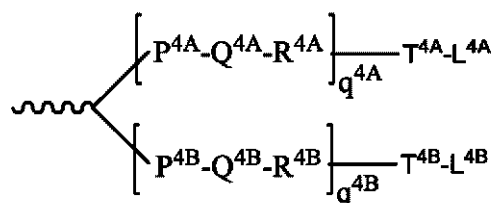
式 XXXI



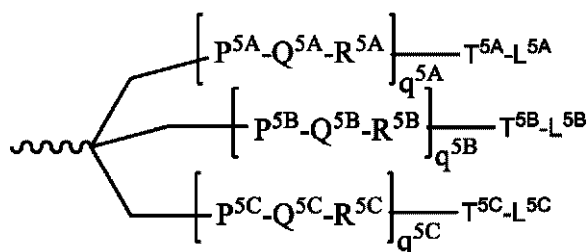
式 XXXII



10



式 (VI)



式 (VII)

20

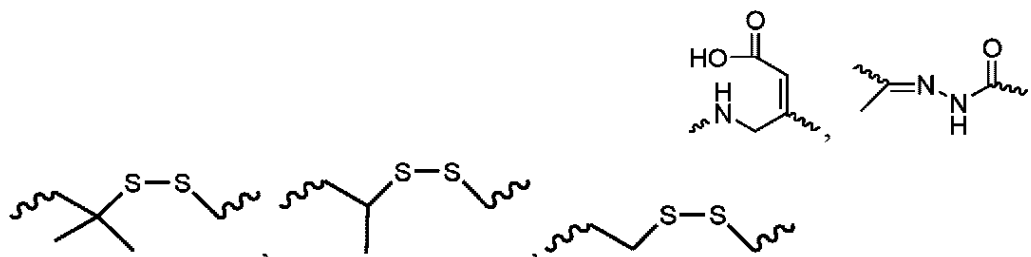
式 XXXIII

式 XXXIV

から選択される構造を含み、式中、 $q^{2A}$ 、 $q^{2B}$ 、 $q^{3A}$ 、 $q^{3B}$ 、 $q^{4A}$ 、 $q^{4B}$ 、 $q^{5A}$ 、 $q^{5B}$ 及び $q^{5C}$ が、独立して、出現するごとに、0~20を表し、ここで、繰返し単位が、同じか又は異なってもよく； $P^{2A}$ 、 $P^{2B}$ 、 $P^{3A}$ 、 $P^{3B}$ 、 $P^{4A}$ 、 $P^{4B}$ 、 $P^{5A}$ 、 $P^{5B}$ 、 $P^{5C}$ 、 $T^{2A}$ 、 $T^{2B}$ 、 $T^{3A}$ 、 $T^{3B}$ 、 $T^{4A}$ 、 $T^{4B}$ 、 $T^{4A}$ 、 $T^{5B}$ 、 $T^{5C}$ がそれぞれ、独立して、出現するごとに、非存在、CO、NH、O、S、OC(O)、NHC(O)、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH又はCH<sub>2</sub>Oであり； $Q^{2A}$ 、 $Q^{2B}$ 、 $Q^{3A}$ 、 $Q^{3B}$ 、 $Q^{4A}$ 、 $Q^{4B}$ 、 $Q^{5A}$ 、 $Q^{5B}$ 、 $Q^{5C}$ が、独立して、出現するごとに、非存在、アルキレン、置換アルキレンであり、ここで、1つ以上のメチレンが、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N(R<sup>N</sup>)、C(R')=C(R'')、C≡C又はC(O)の1つ以上によって介在又は終端され得； $R^{2A}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{4B}$ 、 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ がそれぞれ、独立して、出現するごとに、非存在、NH、O、S、CH<sub>2</sub>、C(O)O、C(O)NH、NHCH(R<sup>a</sup>)C(O)、-C(O)-CH(R<sup>a</sup>)-NH-、CO、CH=N-O、

30

【化 3 9】



40

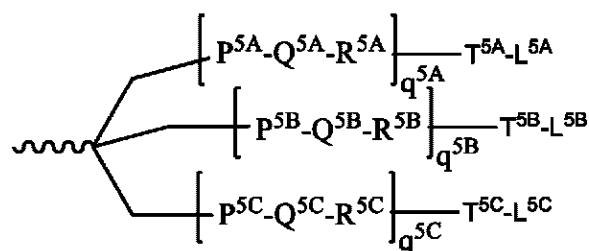
又はヘテロシクリルであり；

$L^{2A}$ 、 $L^{2B}$ 、 $L^{3A}$ 、 $L^{3B}$ 、 $L^{4A}$ 、 $L^{4B}$ 、 $L^{5A}$ 、 $L^{5B}$ 及び $L^{5C}$ が、リガンドを表し；すなわち、それぞれ、独立して、出現するごとに、単糖（GalNAcなど）、二糖、三糖、四糖、オリゴ糖、又は多糖であり； $R^a$ が、H又はアミノ酸側鎖である。

50

【0214】

いくつかの実施形態では、リンカーは、  
【化40】



式(VI)

10

を含み、式中、 $L^{5A}$ 、 $L^{5B}$ 及び $L^{5C}$ が、例えば、本明細書に記載されるような、G a l N A c 誘導体などの単糖を表す。

【0215】

切断可能連結基は、細胞の外部で十分に安定しているが、標的細胞への侵入後、切断されて、リンカーと一緒に保持されている2つの部分を放出するものである。好ましい実施形態では、切断可能連結基は、対象の血液中、又は第2の参照条件下（例えば、血液又は血清中で見られる条件を模倣するか又は表すように選択され得る）より、標的細胞内又は第1の参照条件下（例えば、細胞内条件を模倣するか又は表すように選択され得る）で、少なくとも約10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍若しくはそれ以上、又は少なくとも約100倍速く切断される。

20

【0216】

切断可能連結基は、切断剤、例えば、pH、酸化還元電位又は分解分子の存在に対して感受性である。一般に、切断剤は、血清又は血液中より細胞の内部で、より多く見られる又はより高いレベル若しくは活性で見られる。このような分解剤の例としては、例えば、酸化若しくは還元酵素、又は還元によって酸化還元切断可能連結基を分解し得る、細胞中に存在するメルカプタンなどの還元剤；エステラーゼ；酸性環境を生成し得るエンドソーム又は薬剤、例えば、5以下のpHをもたらすもの；一般酸、ペプチダーゼ（基質特異的であり得る）、及びホスファターゼとして作用することによって、酸で切断可能な連結基を加水分解又は分解し得る酵素を含む、特定の基質のために選択されるか又は基質特異性を有さない酸化還元剤が挙げられる。

30

【0217】

ジスルフィド結合などの切断可能連結基は、pHに対して感受性であり得る。ヒト血清のpHが、7.4である一方、平均細胞内pHは、わずかに低く、約7.1～7.3の範囲である。エンドソームは、5.5～6.0の範囲のより酸性のpHを有し、リソソームは、約5.0のさらにより酸性のpHを有する。いくつかのリンカーは、好ましいpHで切断され、それによって、細胞の内部のリガンドから、又は細胞の所望の区画中へとカチオン性脂質を放出する切断可能連結基を有するであろう。

40

【0218】

リンカーは、特定の酵素によって切断可能な切断可能連結基を含み得る。リンカーに組み込まれる切断可能連結基のタイプは、標的とされる細胞に依存し得る。例えば、肝臓標的のリガンドは、エステル基を含むリンカーを介してカチオン性脂質に連結され得る。肝細胞は、エステラーゼに富み、したがって、リンカーは、エステラーゼリッチでない細胞型より肝細胞内でより効率的に切断されるであろう。エステラーゼに富む他の細胞型は、肺、腎皮質、及び精巣の細胞を含む。ペプチド結合を含有するリンカーは、肝細胞及び滑膜細胞などの、ペプチダーゼに富む細胞型を標的とするときに使用され得る。

【0219】

一般に、候補の切断可能連結基の適合性は、候補の連結基を切断する分解剤の能力（又

50

は条件)を試験することによって評価され得る。また、血液中で又は他の非標的組織と接触しているときに切断に抵抗する能力について候補の切断可能連結基を試験することも望ましいであろう。したがって、第1及び第2の条件の間で切断に対する相対的感受性を決定することができ、ここで、第1の条件は、標的細胞内での切断を示すように選択され、第2の条件は、他の組織又は体液、例えば、血液又は血清中での切断を示すように選択される。評価は、無細胞系中、細胞中、細胞培養物中、器官若しくは組織培養物中、又は全身の動物中で行われ得る。無細胞又は培養条件で初期評価を行うこと、及び全身の動物におけるさらなる評価によって確認することが有用であり得る。好ましい実施形態では、有用な候補の化合物は、血液又は血清中(又は細胞外条件を模倣するように選択されるインビトロ条件下)と比較して、細胞内(又は細胞内条件を模倣するように選択されるインビトロ条件下)で少なくとも約2、4、10、20、30、40、50、60、70、80、90、又は約100倍速く切断される。

10

#### 【0220】

ある実施形態では、切断可能連結基は、還元又は酸化後に切断される酸化還元切断可能連結基である。還元的に切断可能な連結基の例は、ジスルフィド連結基( $-S-S-$ )である。候補の切断可能連結基が、好適な「還元的に切断可能な連結基」であるかどうか、又は例えば、特定のTREM部分及び特定の標的化剤とともに使用するのに好適であるかどうかを決定するために、本明細書に記載される方法に頼ることができる。例えば、候補は、細胞、例えば、標的細胞内で観察されるであろう切断速度を模倣する、当該技術分野において公知の試薬を用いて、ジチオスレイトール(DTT)、又は他の還元剤とのインキュベーションによって評価され得る。候補はまた、血液又は血清条件を模倣するように選択される条件下で評価され得る。ある実施形態では、候補の化合物は、血液中で約10%以下だけ切断される。他の実施形態では、有用な候補の化合物は、血液中(又は細胞外条件を模倣するように選択されるインビトロ条件下)と比較して、細胞内(又は細胞内条件を模倣するように選択されるインビトロ条件下)で少なくとも約2、4、10、20、30、40、50、60、70、80、90、又は約100倍速く分解される。候補の化合物の切断速度は、細胞内培地を模倣するように選択される条件下で、及び細胞外培地を模倣するように選択される条件と比較して、標準的な酵素反応速度アッセイを用いて決定され得る。

20

#### 【0221】

別の実施形態では、切断可能リンカーは、ホスフェートベースの切断可能連結基を含む。ホスフェートベースの切断可能連結基は、リン酸基を分解又は加水分解する薬剤によって切断される。細胞内のリン酸基を切断する薬剤の例は、細胞内のホスファターゼなどの酵素である。ホスフェートベースの連結基の例は、 $-O-P(O)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(S)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(S)(SR_k)-O-$ 、 $-S-P(O)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(O)(OR_k)-S-$ 、 $-S-P(O)(OR_k)-S-$ 、 $-O-P(S)(OR_k)-S-$ 、 $-S-P(S)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(O)(R_k)-O-$ 、 $-S-P(O)(R_k)-O-$ 、 $-S-P(S)(R_k)-O-$ 、 $-S-P(O)(R_k)-S-$ 、 $-O-P(S)(R_k)-S-$ である。好ましい実施形態は、 $-O-P(O)(OH)-O-$ 、 $-O-P(S)(OH)-O-$ 、 $-O-P(S)(SH)-O-$ 、 $-S-P(O)(OH)-O-$ 、 $-O-P(O)(OH)-S-$ 、 $-S-P(O)(OH)-S-$ 、 $-O-P(S)(OH)-S-$ 、 $-S-P(S)(OH)-O-$ 、 $-O-P(O)(H)-O-$ 、 $-O-P(S)(H)-O-$ 、 $-S-P(O)(H)-O-$ 、 $-S-P(S)(H)-O-$ 、 $-S-P(O)(H)-S-$ 、 $-O-P(S)(H)-S-$ である。好ましい実施形態は、 $-O-P(O)(OH)-O-$ である。これらの候補は、上述されるものと類似の方法を用いて評価され得る。

30

40

#### 【0222】

別の実施形態では、切断可能リンカーは、酸で切断可能な連結基を含む。酸切断可能連結基は、酸性条件下で切断される連結基である。好ましい実施形態では、酸で切断可能な連結基は、約6.5以下(例えば、約6.0、5.75、5.5、5.25、5.0、又

50

はそれ以下)のpHを有する酸性環境中で、又は一般酸として作用し得る酵素などの薬剤によって切断される。細胞内で、エンドソーム及びリソソームなどの特定の低pH細胞小器官が、酸で切断可能な連結基のための切断環境を提供し得る。酸で切断可能な連結基の例としては、限定はされないが、ヒドラゾン、エステル、及びアミノ酸のエステルが挙げられる。酸で切断可能な基は、一般式 $-C=NN-$ 、 $C(O)O$ 、又は $-OC(O)$ を有し得る。好ましい実施形態は、エステル(アルコキシ基)の酸素に結合される炭素が、アリール基、置換アルキル基、又は三級アルキル基、例えばジメチルペンチル又は $t$ -ブチルである場合である。これらの候補は、上述されるものと類似の方法を用いて評価され得る。

#### 【0223】

別の実施形態では、切断可能リンカーは、エステルベースの切断可能連結基を含む。エステルベースの切断可能連結基は、細胞内のエステラーゼ及びアミダーゼなどの酵素によって切断される。エステルベースの切断可能連結基の例としては、限定はされないが、アルキレン、アルケニレン及びアルキニレン基のエステルが挙げられる。エステル切断可能連結基は、一般式 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)-$ を有する。これらの候補は、上述されるものと類似の方法を用いて評価され得る。

#### 【0224】

さらに別の実施形態では、切断可能リンカーは、ペプチドベースの切断可能連結基を含む。ペプチドベースの切断可能連結基は、細胞内のペプチダーゼ及びプロテアーゼなどの酵素によって切断される。ペプチドベースの切断可能連結基は、アミノ酸間に形成されて、オリゴペプチド(例えば、ジペプチド、トリペプチドなど)及びポリペプチドを生じるペプチド結合である。ペプチドベースの切断可能基は、アミド基( $-C(O)NH-$ )を含まない。アミド基は、任意のアルキレン、アルケニレン又はアルキニレン(alkynylene)間で形成され得る。ペプチド結合は、アミノ酸間で形成されて、ペプチド及びタンパク質を生じる特殊なタイプのアミド結合である。ペプチドベースの切断基は、一般に、アミノ酸間で形成されて、ペプチド及びタンパク質を生じるペプチド結合(すなわち、アミド結合)に限定され、全体のアミド官能基を含まない。ペプチドベースの切断可能連結基は、一般式 $-NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-$ (配列番号13)を有し、式中、RA及びRBが、2つの隣接するアミノ酸のR基である。これらの候補は、上述されるものと類似の方法を用いて評価され得る。

#### 【0225】

ASGPR結合部分は、TREMのドメイン(ASドメイン1、DHドメイン、ACHドメイン、VLドメイン、THドメイン、及び/又はASドメイン2)内の任意のヌクレオチド位置に結合され得る。ある実施形態では、ASGPR部分は、TREM内の核酸塩基、末端、又はヌクレオチド間結合に結合される。ある実施形態では、ASGPR部分は、TREM内の核酸塩基に結合される。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、TREMのドメイン(ASドメイン1、DHドメイン、ACHドメイン、VLドメイン、THドメイン、及び/又はASドメイン2)内の任意のアデニン核酸塩基に結合される。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、TREMのドメイン(ASドメイン1、DHドメイン、ACHドメイン、VLドメイン、THドメイン、及び/又はASドメイン2)内の任意のシトシン核酸塩基に結合される。ある実施形態では、それは、TREMのドメイン(ASドメイン1、DHドメイン、ACHドメイン、VLドメイン、THドメイン、及び/又はASドメイン2)内の任意のグアノシン核酸塩基に結合される。ある実施形態では、それは、TREMのドメイン(ASドメイン1、DHドメイン、ACHドメイン、VLドメイン、THドメイン、及び/又はASドメイン2)内の任意のウラシル核酸塩基に結合される。ある実施形態では、それは、TREMのドメイン(ASドメイン1、DHドメイン、ACHドメイン、VLドメイン、THドメイン、及び/又はASドメイン2)内の任意のチミン核酸塩基に結合される。

#### 【0226】

ある実施形態では、ASGPR結合部分は、TREM位置1においてTREM内に存在

10

20

30

40

50

10

## 20

30

## 40

50

20

## 30

40

## 50

ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置50においてT R E M内に存在する（例えば、T R E M位置50において核酸塩基内に存在する）。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置51においてT R E M内に存在する（例えば、T R E M位置51において核酸塩基内に存在する）。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置52においてT R E M内に存在する（例えば、T R E M位置52において核酸塩基内に存在する）。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置53においてT R E M内に存在する（例えば、T R E M位置53において核酸塩基内に存在する）。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置54においてT R E

10

## 20

30

## 40

50

**【 0 2 3 3 】**

**【 0 2 3 4 】**

**【 0 2 3 5 】**

ある実施形態では、ASGPR結合部分は、TREM位置44（A）において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、TREM位置45（G）において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、ASGPR結合部分は、TREM位置4

6 (G)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置47 (U)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置48 (U)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置49 (C)において核酸塩基に結合される。

【0236】

ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置50 (C)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置51 (G)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置52 (G)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置53 (G)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置54 (U)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置55 (U)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置56 (C)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置57 (G)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置58 (A)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置59 (G)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置60 (U)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置61 (C)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置62 (C)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置63 (C)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置64 (G)において核酸塩基に結合される。

10

20

【0237】

ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置76 (A)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置75 (C)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置74 (C)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置73 (G)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置72 (C)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置71 (U)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置70 (G)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置69 (A)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置68 (G)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置67 (G)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置66 (C)において核酸塩基に結合される。ある実施形態では、A S G P R結合部分は、T R E M位置65 (G)において核酸塩基に結合される。

30

【0238】

ある実施形態では、A S G P R結合部分を含むT R E Mは、表1で開示されるデオキシリボ核酸 (DNA) 配列、例えば、表1で開示される配列番号1~451のいずれか1つによってコードされるリボ核酸 (RNA) 配列を含む。ある実施形態では、A S G P R結合部分を含むT R E Mは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1~451のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なRNA配列を含む。ある実施形態では、A S G P R結合部分を含むT R E Mは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1~451のいずれか1つに対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なDNA配列によってコードされるRNA配

40

50

列を含む。

【0239】

ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表1で開示されるDNA配列によってコードされるRNA配列の少なくとも5、10、15、20、25、又は30個の連続したヌクレオチド、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列の少なくとも5、10、15、20、25、又は30個の連続したヌクレオチドを含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なRNA配列の少なくとも5、10、15、20、25、又は30個の連続したヌクレオチドを含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つに対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なDNA配列によってコードされるRNA配列の少なくとも5、10、15、20、25、又は30個の連続したヌクレオチドを含む。

10

【0240】

ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列の少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なRNA配列の少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つに対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なDNA配列によってコードされるRNA配列の少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%を含む。

20

30

【0241】

ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表1で開示されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列の少なくとも5リボヌクレオチド(nt)、10nt、15nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt又は60nt（ただし全長未満）を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一なRNA配列の少なくとも5リボヌクレオチド(nt)、10nt、15nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt又は60nt（ただし全長未満）を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つに対して少なくとも80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有するDNA配列によってコードされるRNA配列の少

40

50

なくとも5リボヌクレオチド (nt)、10nt、15nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt又は60nt (ただし全長未満) を含む。

【0242】

ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表4で開示されるデオキシリボ核酸 (DNA) 配列、例えば、表4で開示される配列番号452～561のいずれか1つによってコードされるリボ核酸 (RNA) 配列を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表4で提供されるDNA配列、例えば、表4で開示される配列番号452～561のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なRNA配列を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表4で提供されるDNA配列、例えば、表4で開示される配列番号452～561のいずれか1つに対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なDNA配列によってコードされるRNA配列を含む。

10

【0243】

ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表4で提供されるDNA配列、例えば、表4で開示される配列番号452～561のいずれか1つによってコードされるRNA配列の少なくとも5リボヌクレオチド (nt)、10nt、15nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt又は60nt (ただし全長未満) を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表4で提供されるDNA配列、例えば、表4で開示される配列番号452～561のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一なRNA配列の少なくとも5リボヌクレオチド (nt)、10nt、15nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt又は60nt (ただし全長未満) を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表4で提供されるDNA配列、例えば、表4で開示される配列番号452～561のいずれか1つに対して少なくとも80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有するDNA配列によってコードされるRNA配列の少なくとも5リボヌクレオチド (nt)、10nt、15nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt又は60nt (ただし全長未満) を含む。

20

30

【0244】

ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表12で提供される化合物、例えば、化合物番号99～131のいずれか1つである。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、化合物99である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、化合物100である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、化合物101である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、化合物102である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、化合物103である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、化合物104である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、化合物105である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、化合物106である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、化合物107である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、化合物108である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、化合物109である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、化合物110である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、化合物111である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、化合物112である。ある実施形態では、ASGPR結合

40

50

部分を含む T R E M は、化合物 1 1 3 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 1 4 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 1 5 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 1 6 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 1 7 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 1 8 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 1 9 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 2 0 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 2 1 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 2 2 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 2 3 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 2 4 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 2 5 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 2 6 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 2 7 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 2 8 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 2 9 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 3 0 である。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、化合物 1 3 1 である。

10

**【0245】**

ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、表 1 2 で提供される T R E M、例えば、表 1 2 で提供される化合物 1 0 0 ~ 1 3 1 のいずれか 1 つの R N A 配列に対して少なくとも 6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 2 %、8 5 %、8 7 %、8 8 %、9 0 %、9 2 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一な R N A 配列を有する化合物を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、表 1 2 で提供される T R E M、例えば、表 1 2 で開示される化合物 1 0 0 ~ 1 3 1 のいずれか 1 つの少なくとも 5 リボヌクレオチド ( n t )、1 0 n t、1 5 n t、2 0 n t、2 5 n t、3 0 n t、3 5 n t、4 0 n t、4 5 n t、5 0 n t、5 5 n t 又は 6 0 n t (ただし全長未満) を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、表 1 2 で提供される T R E M、例えば、表 1 2 で開示される化合物 1 0 0 ~ 1 3 1 のいずれか 1 つに対して少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % 又は 1 0 0 % 同一な T R E M の少なくとも 5 リボヌクレオチド ( n t )、1 0 n t、1 5 n t、2 0 n t、2 5 n t、3 0 n t、3 5 n t、4 0 n t、4 5 n t、5 0 n t、5 5 n t 又は 6 0 n t (ただし全長未満) を含む。

20

30

**【0246】**

ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、表 1 2 で提供される配列、例えば、配列番号 6 2 2 ~ 6 5 4 のいずれか 1 つを含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 2 2 を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 2 3 を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 2 4 を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 2 5 を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 2 6 を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 2 7 を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 2 8 を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 2 9 を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 3 0 を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 3 1 を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 3 2 を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 3 3 を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 3 4 を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 3 5 を含む。ある実施形態では、A S G P R 結合部分を含む T R E M は、配列番号 6 3 6 を含む。ある実施

40

50

形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号637を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号638を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号639を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号640を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号641を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号642を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号643を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号644を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号645を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号646を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号647を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号648を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号649を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号650を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号651を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号652を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号653を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号654を含む。

10

#### 【0247】

ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表12で提供されるTREM、例えば、表12で提供される配列番号622～654のいずれか1つの配列に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一な配列を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表12で提供されるTREM、例えば、表12で開示される配列番号622～654のいずれか1つの少なくとも5リボヌクレオチド(nt)、10nt、15nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt又は60nt（ただし全長未満）を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表12で提供されるTREM、例えば、表12で開示される配列番号622～654のいずれか1つに対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一なTREMの少なくとも5リボヌクレオチド(nt)、10nt、15nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt又は60nt（ただし全長未満）を含む。

20

30

#### 【0248】

ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、表12で提供されるTREM、例えば、表12で提供される配列番号622～652のいずれか1つから1リボヌクレオチド(nt)、2nt、3nt、4nt、5nt、6nt、7nt、8nt、9nt、10nt、12nt、14nt、16nt、18、nt、又は20nt以下異なる配列を含む。

#### 【0249】

ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号622に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号650に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号653に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である。

40

#### 【0250】

ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号622から少なく

50

とも1リボヌクレオチド (nt)、2 nt、3 nt、4 nt、5 nt、6 nt、7 nt、8 nt、9 nt、10 nt、12 nt、14 nt、16 nt、18 nt、20 nt、25 nt、30 nt、40 nt、45 nt、50 nt、55 nt、又はそれ以上異なる配列を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号622から1リボヌクレオチド (nt)、2 nt、3 nt、4 nt、5 nt、6 nt、7 nt、8 nt、9 nt、10 nt、12 nt、14 nt、16 nt、18 nt、又は20 nt以下異なる配列を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号650から少なくとも1リボヌクレオチド (nt)、2 nt、3 nt、4 nt、5 nt、6 nt、7 nt、8 nt、9 nt、10 nt、12 nt、14 nt、16 nt、18 nt、20 nt、25 nt、30 nt、40 nt、45 nt、50 nt、55 nt、又はそれ以上異なる配列を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号653から少なくとも1リボヌクレオチド (nt)、2 nt、3 nt、4 nt、5 nt、6 nt、7 nt、8 nt、9 nt、10 nt、12 nt、14 nt、16 nt、18 nt、20 nt、25 nt、30 nt、40 nt、45 nt、50 nt、55 nt、又はそれ以上異なる配列を含む。ある実施形態では、ASGPR結合部分を含むTREMは、配列番号653から1リボヌクレオチド (nt)、2 nt、3 nt、4 nt、5 nt、6 nt、7 nt、8 nt、9 nt、10 nt、12 nt、14 nt、16 nt、18 nt、又は20 nt以下異なる配列を含む。

10

20

【0251】

#### 化学修飾TREM

いくつかの実施形態では、TREM実体（例えば、本明細書に記載されるTREM、TREMコア断片又はTREM断片）は、ASGPR結合部分に加えて、化学修飾、例えば、表5～9のいずれか1つに記載される修飾をさらに含む。化学修飾は、当該技術分野において公知の方法に従って作製され得る。ある実施形態では、化学修飾は、細胞、例えば、ヒト細胞が、内在性tRNA上に作製しない修飾である。

【0252】

ある実施形態では、化学修飾は、細胞、例えば、ヒト細胞が、内在性tRNA上に作製し得る修飾であるが、そのような修飾は、それが天然tRNA上で起こらない位置にある。ある実施形態では、化学修飾は、天然でそのような修飾を有さないドメイン、リンカー又はアーム中にある。ある実施形態では、化学修飾は、天然でそのような修飾を有さないドメイン、リンカー又はアーム内の位置にある。ある実施形態では、化学修飾は、天然でそのような修飾を有さないヌクレオチド上にある。ある実施形態では、化学修飾は、天然でそのような修飾を有さないドメイン、リンカー又はアーム内の位置におけるヌクレオチド上にある。

30

【0253】

本開示に取り上げられる核酸のいずれも、“Current protocols in nucleic acid chemistry”, Beaucage, S. L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA（参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるものなどの、当該技術分野において十分に確立された方法によって、合成及び／又は修飾され得る。修飾としては、例えば、末端修飾、例えば、5'末端修飾（リン酸化、コンジュゲーション、逆結合 (inverted linkage)）又は3'末端修飾（コンジュゲーション、DNAヌクレオチド、逆結合など）；塩基修飾、例えば、安定化塩基、不安定化塩基、又は広範なパートナーと塩基対形成する塩基による置換、塩基の除去（脱塩基ヌクレオチド）、又はコンジュゲートされた塩基；糖修飾（例えば、2'位若しくは4'位で）又は糖の置換；及び／又はホスホジエステル結合の修飾若しくは置換を含む骨格修飾が挙げられる。本明細書に記載される実施形態に有用なTREM化合物の具体例としては、限定はさ

40

50

れないが、修飾された骨格を含むか又は天然のヌクレオシド間結合を含まない T R E M が挙げられる。修飾された骨格を有する T R E M としては、特に、骨格中にリン原子を有さないものが挙げられる。本明細書の趣旨では、及び当該技術分野において時折言及されるように、ヌクレオシド間骨格中にリン原子を有さない修飾 R N A はまた、オリゴヌクレオシドであると思なされ得る。いくつかの実施形態では、修飾 T R E M は、そのヌクレオシド間骨格中にリン原子を有するであろう。

#### 【0254】

修飾 T R E M 骨格としては、例えば、ホスホロチオネート、キラルホスホロチオネート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキルホスホトリエステル、メチルホスホネート並びに 3'-アルキレンホスホネート及びキラルホスホネートを含む他のアルキルホスホネート、ホスフィネート、3'-アミノホスホロアミデート及びアミノアルキルホスホロアミデートを含むホスホロアミデート、チオノホスホロアミデート、チオノアルキルホスホネート、チオノアルキルホスホトリエステル、及び通常の 3'-5' 結合を有するボラノホスフェート、これらの 2'-5' 結合類似体、及び、ヌクレオシド単位の隣接する対が、3'-5' ~ 5'-3' 又は 2'-5' ~ 5'-2' に結合する、反転極性を有するものが挙げられる。様々な塩、混合塩及び遊離酸形態も含まれる。

#### 【0255】

上記のリン含有結合の調製を開示する代表的な米国特許としては、限定はされないが、米国特許第 3, 687, 808 号明細書；同第 4, 469, 863 号明細書；同第 4, 476, 301 号明細書；同第 5, 023, 243 号明細書；同第 5, 177, 195 号明細書；同第 5, 188, 897 号明細書；同第 5, 264, 423 号明細書；同第 5, 276, 019 号明細書；同第 5, 278, 302 号明細書；同第 5, 286, 717 号明細書；同第 5, 321, 131 号明細書；同第 5, 399, 676 号明細書；同第 5, 405, 939 号明細書；同第 5, 453, 496 号明細書；同第 5, 455, 233 号明細書；同第 5, 466, 677 号明細書；同第 5, 476, 925 号明細書；同第 5, 519, 126 号明細書；同第 5, 536, 821 号明細書；同第 5, 541, 316 号明細書；同第 5, 550, 111 号明細書；同第 5, 563, 253 号明細書；同第 5, 571, 799 号明細書；同第 5, 587, 361 号明細書；同第 5, 625, 050 号明細書；同第 6, 028, 188 号明細書；同第 6, 124, 445 号明細書；同第 6, 160, 109 号明細書；同第 6, 169, 170 号明細書；同第 6, 172, 209 号明細書；同第 6, 239, 265 号明細書；同第 6, 277, 603 号明細書；同第 6, 326, 199 号明細書；同第 6, 346, 614 号明細書；同第 6, 444, 423 号明細書；同第 6, 531, 590 号明細書；同第 6, 534, 639 号明細書；同第 6, 608, 035 号明細書；同第 6, 683, 167 号明細書；同第 6, 858, 715 号明細書；同第 6, 867, 294 号明細書；同第 6, 878, 805 号明細書；同第 7, 015, 315 号明細書；同第 7, 041, 816 号明細書；同第 7, 273, 933 号明細書；同第 7, 321, 029 号明細書；及び米国再発行特許第 R E 3 9 4 6 4 号明細書が挙げられ、これらのそれぞれの全内容が、参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0256】

内部にリン原子を含まない修飾 T R E M 骨格は、短鎖アルキル若しくはシクロアルキルヌクレオシド間結合、混合ヘテロ原子及びアルキル又はシクロアルキルヌクレオシド間結合、又は 1 つ以上の短鎖ヘテロ原子又は複素環式ヌクレオシド間結合によって形成される骨格を有する。これらとしては、モルホリノ結合（一部がヌクレオシドの糖部分から形成された）を有するもの；シロキサン骨格；スルフィド、スルホキシド及びスルホン骨格；ホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格；メチレンホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格；アルケン含有骨格；スルファメート骨格；メチレンイミノ及びメチレンヒドラジノ骨格；スルホネート及びスルホンアミド骨格；アミド骨格；並びに混合 N、O、S 及び C H<sub>2</sub> 構成要素部分を有する他のものが挙げられる。上記のオリゴヌクレオシドの調製を教示する代表的な米国特許としては、限定はされないが、米国特許第 5, 034, 506 号明細書；同第 5, 166, 315 号明細書；同第 5, 185, 444 号明細書；同

第5, 214, 134号明細書; 同第5, 216, 141号明細書; 同第5, 235, 033号明細書; 同第5, 64, 562号明細書; 同第5, 264, 564号明細書; 同第5, 405, 938号明細書; 同第5, 434, 257号明細書; 同第5, 466, 677号明細書; 同第5, 470, 967号明細書; 同第5, 489, 677号明細書; 同第5, 541, 307号明細書; 同第5, 561, 225号明細書; 同第5, 596, 086号明細書; 同第5, 602, 240号明細書; 同第5, 608, 046号明細書; 同第5, 610, 289号明細書; 同第5, 618, 704号明細書; 同第5, 623, 070号明細書; 同第5, 663, 312号明細書; 同第5, 633, 360号明細書; 同第5, 677, 437号明細書; 及び同第5, 677, 439号明細書が挙げられ、これらのそれぞれの全内容が、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0257】

他の実施形態では、好適なRNA模倣体が、TREMにおける使用のために考えられ、ここで、糖及びヌクレオシド間結合の両方、すなわち、ヌクレオチド単位の骨格が、新規な基で置換される。塩基単位は、適切な核酸標的化合物とのハイブリダイゼーションのために維持される。優れたハイブリダイゼーション特性を有することが示されている、1つのこのようなオリゴマー化合物である、RNA模倣体は、ペプチド核酸(PNA)と呼ばれる。PNA化合物において、RNAの糖骨格が、アミド含有骨格、特に、アミノエチルグリシン骨格で置換される。核酸塩基は、保持され、骨格のアミド部分のアザ窒素原子に直接又は間接的に結合される。PNA化合物の調製を教示する代表的な米国特許としては、限定はされないが、米国特許第5, 539, 082号明細書; 同第5, 714, 331号明細書; 及び同第5, 719, 262号明細書が挙げられ、これらのそれぞれの全内容が、参照により本明細書に組み込まれる。本開示のTREMに使用するのに好適なさらなるPNA化合物は、例えば、Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500に記載される。

20

【0258】

本開示に取り上げられるいくつかの実施形態は、ホスホロチオエート骨格を有するTREM及びヘテロ原子骨格を有するオリゴヌクレオシドを含み、特に、上述される米国特許第5, 489, 677号明細書の $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-$  [メチレン(メチルイミノ)又はMMI骨格として知られている]、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$  及び  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  [式中、天然のホスホジエステル骨格が、 $-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-$ として表される]、及び上述される米国特許第5, 602, 240号明細書のアミド骨格を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に取り上げられるTREMは、上述される米国特許第5, 034, 506号明細書のモルホリノ骨格構造を有する。

30

【0259】

本明細書に取り上げられるTREMは、2'位において、OH; F; O-、S-、又はN-アルキル; O-、S-、又はN-アルケニル; O-、S-又はN-アルキニル; 又はO-アルキル-O-アルキルのうちの1つを含むことができ、ここで、アルキル、アルケニル及びアルキニルは、置換又は非置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル又は $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル及びアルキニルであり得る。例示的な好適な修飾は、 $\text{O}[(\text{CH}_2)_n\text{O}]_m\text{CH}_3$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{ONH}_2$ 、及び $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{ON}[(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3]_2$ を含み、式中、n及びmが、1~約10である。他の実施形態では、TREMは、2'位において、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 低級アルキル、置換低級アルキル、アルカニール、アラニール、O-アルカニール又はO-アラニール、SH、SCH<sub>3</sub>、OCN、Cl、Br、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、SOCH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、ONO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルカニール、アミノアルキルアミノ、ポリアルキルアミノ、置換シリル、RNA切断基、レポーター基、挿入基(interpolator)、TREMの薬物動態特性を改善するための基、又はTREMの薬力学的特性を改善するための基、及び同様の特性を有する他の置換基のうちの1つを含む得る。

40

50

## 【0260】

いくつかの実施形態では、修飾は、2'-メトキシエトキシ(2'-O-(2-メトキシエチル)又は2'-MOEとしても知られている2'-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) (Martinet al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78: 486-504)、すなわち、アルコキシ-アルコキシ基を含む。別の例示的な修飾は、本明細書において以下の実施例に記載される、2'-DMAOEとしても知られている2'-ジメチルアミノオキシエトキシ、すなわち、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>基、及び2'-ジメチルアミノエトキシエトキシ(当該技術分野において、2'-O-ジメチルアミノエトキシエチル又は2'-DMAEOEとしても知られている)、すなわち、2'-O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>である。

10

## 【0261】

他の修飾は、2'-メトキシ(2'-OCH<sub>3</sub>)、2'-アミノプロポキシ(2'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)及び2'-フルオロ(2'-F)を含む。同様の修飾を、TREM内の他の位置、特に、3'末端ヌクレオチド上又は2'-5'結合TREM中の糖の3'位及び5'末端ヌクレオチドの5'位で行うこともできる。TREMはまた、ペントフラノシル糖の代わりにシクロブチル部分などの糖模倣体を有し得る。このような修飾された糖構造の調製を教示する代表的な米国特許としては、限定はされないが、米国特許第4,981,957号明細書；同第5,118,800号明細書；同第5,319,080号明細書；同第5,359,044号明細書；同第5,393,878号明細書；同第5,446,137号明細書；同第5,466,786号明細書；同第5,514,785号明細書；同第5,519,134号明細書；同第5,567,811号明細書；同第5,576,427号明細書；同第5,591,722号明細書；同第5,597,909号明細書；同第5,610,300号明細書；同第5,627,053号明細書；同第5,639,873号明細書；同第5,646,265号明細書；同第5,658,873号明細書；同第5,670,633号明細書；及び同第5,700,920号明細書が挙げられ、これらのいくつかは、本出願と所有者が同一である。上記のそれぞれの全内容が、参照により本明細書に組み込まれる。

20

## 【0262】

TREMは、核酸塩基(当該技術分野において多くの場合、単に「塩基」と呼ばれる)修飾又は置換も含み得る。本明細書で使用される場合、「非修飾」又は「天然」核酸塩基は、プリン塩基アデニン(A)及びグアニン(G)、並びにピリミジン塩基チミン(T)、シトシン(C)及びウラシル(U)を含む。修飾核酸塩基は、デオキシチミン(dT)、5-メチルシトシン(5-me-C)、5-ヒドロキシメチルシトシン、キサントシン、ヒポキサントシン、2-アミノアデニン、アデニン及びグアニンの6-メチル及び他のアルキル誘導体、アデニン及びグアニンの2-プロピル及び他のアルキル誘導体、2-チオウラシル、2-チオチミン及び2-チオシトシン、5-ハロウラシル及びシトシン、5-プロピニルウラシル及びシトシン、6-アゾウラシル、シトシン及びチミン、5-ウラシル(シュードウラシル)、4-チオウラシル、8-ハロ、8-アミノ、8-チオール、8-チオアルキル、8-ヒドロキシル及び他の8-置換アデニン及びグアニン、5-ハロ、特に、5-ブロモ、5-トリフルオロメチル及び他の5-置換ウラシル及びシトシン、7-メチルグアニン及び7-メチルアデニン、8-アザグアニン及び8-アザアデニン、7-デアザグアニン及び7-デアザアデニン(daazaadenine)及び3-デアザグアニン及び3-デアザアデニンなどの他の合成及び天然核酸塩基を含む。さらなる核酸塩基としては、米国特許第3,687,808号明細書に開示されるもの、Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008に開示されるもの；The Concise Encyclopedia Of Polymer Science and Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990に開示されるもの、Englisch et al., Angewan

30

40

50

dte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613によって開示されるもの、及びSanghvi, Y. S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993によって開示されるものが挙げられる。これらの核酸塩基のいくつかは、本発明に取り上げられるオリゴマー化合物の結合親和性を高めるのに特に有用である。これらとしては、2-アミノプロピルアデニン、5-プロピニルウラシル及び5-プロピニルシトシンを含む、5-置換ピリミジン、6-アザピリミジン及びN-2、N-6及び0-6置換プリンが挙げられる。5-メチルシトシン置換が、核酸二本鎖安定性を0.6~1.2℃だけ増加させることが示されており(Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278)、例示的な塩基置換であり、特に2'-0-メトキシエチル糖修飾と組み合わせられる場合は尚更である。

10

20

30

40

50

#### 【0263】

上記の修飾核酸塩基並びに他の修飾核酸塩基のいくつかの調製を教示する代表的な米国特許としては、限定はされないが、上記の米国特許第3,687,808号明細書、4,845,205号明細書；同第5,130,30号明細書；同第5,134,066号明細書；同第5,175,273号明細書；同第5,367,066号明細書；同第5,432,272号明細書；同第5,457,187号明細書；同第5,459,255号明細書；同第5,484,908号明細書；同第5,502,177号明細書；同第5,525,711号明細書；同第5,552,540号明細書；同第5,587,469号明細書；同第5,594,121、5,596,091号明細書；同第5,614,617号明細書；同第5,681,941号明細書；同第5,750,692号明細書；同第6,015,886号明細書；同第6,147,200号明細書；同第6,166,197号明細書；同第6,222,025号明細書；同第6,235,887号明細書；同第6,380,368号明細書；同第6,528,640号明細書；同第6,639,062号明細書；同第6,617,438号明細書；同第7,045,610号明細書；同第7,427,672号明細書；及び同第7,495,088号明細書が挙げられ、これらのそれぞれの全内容が、参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0264】

TREMはまた、1つ以上の二環式糖部分を含むように修飾され得る。「二環式糖」は、2個の原子の架橋によって修飾されたフラノシル環である。「二環式ヌクレオシド」(「BNA」)は、糖環の2個の炭素原子を結合する架橋を含む糖部分を有し、それによって、二環式環系を形成する、ヌクレオシドである。特定の実施形態では、架橋は、糖環の4'-炭素及び2'-炭素を結合する。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の薬剤は、TREMのRNAを含んでもよく、これはまた、1つ以上のロケット核酸(LNA)を含むように修飾され得る。ロケット核酸は、リボース部分が2'及び4'炭素を結合する追加の架橋を含む修飾リボース部分を有するヌクレオチドである。言い換えると、LNAは、4'-CH<sub>2</sub>-O-2'架橋を含む二環式糖部分を含むヌクレオチドである。この構造は、3'endo構造的立体配置におけるリボースを有効に「ロックする」。オリゴヌクレオチド配列にロケット核酸を加えると、血清中のそれらの安定性が増加し、オフターゲット効果が低下されることが示されている(Elmen, J. et al, (2005) Nucleic Acids Research 33(1):439-447; Mok, OR. et al, (2007) Mol Cane Ther 6(3):833-843; Grunweller, A. et al, (2003) Nucleic Acids Research 31(12):3185-3193)。

#### 【0265】

ある実施形態では、本明細書に記載されるTREM、TREMコア断片又はTREM断片は、表5で提供される化学修飾、又はそれらの組み合わせを含む。

【 0 2 6 6 】

【 表 2 5 】

表 5: 例示的な修飾

| 名称                         |
|----------------------------|
| 7-デアザ-アデノシン                |
| N1-メチル-アデノシン               |
| N6, N6 (ジメチル)アデニン          |
| N6-cis-ヒドロキシ-イソペンテニル-アデノシン |
| チオ-アデノシン                   |
| 2-(アミノ)アデニン                |
| 2-(アミノプロピル)アデニン            |
| 2-(メチルチオ) N6 (イソペンテニル)アデニン |
| 2-(アルキル)アデニン               |
| 2-(アミノアルキル)アデニン            |
| 2-(アミノプロピル)アデニン            |
| 2-(ハロ)アデニン                 |
| 2-(プロピル)アデニン               |

|                                |
|--------------------------------|
| 2'-アジド-2'-デオキシ-アデノシン           |
| 2'-デオキシ-2'- $\alpha$ -アミノアデノシン |
| 2'-デオキシ-2'- $\alpha$ -アジドアデノシン |
| 6-(アルキル)アデニン                   |
| 6-(メチル)アデニン                    |
| 6-(アルキル)アデニン                   |
| 6-(メチル)アデニン                    |
| 7-(デアザ)アデニン                    |
| 8-(アルケニル)アデニン                  |
| 8-(アルキニル)アデニン                  |
| 8-(アミノ)アデニン                    |
| 8-(チオアルキル)アデニン                 |
| 8-(アルケニル)アデニン                  |
| 8-(アルキル)アデニン                   |

10

20

【 0 2 6 7 】

30

40

50

【表 2 6】

|                                   |
|-----------------------------------|
| 8-(アルキニル)アデニン                     |
| 8-(アミノ)アデニン                       |
| 8-(ハロ)アデニン                        |
| 8-(ヒドロキシル)アデニン                    |
| 8-(チオアルキル)アデニン                    |
| 8-(チオール)アデニン                      |
| 8-アジド-アデノシン                       |
| アザアデニン                            |
| デアザアデニン                           |
| N6-(メチル)アデニン                      |
| N6-(イソペンチル)アデニン                   |
| 7-デアザ-8-アザ-アデノシン                  |
| 7-メチルアデニン                         |
| 1-デアザアデノシン                        |
| 2'-フルオロ-N6-Bz-デオキシアデノシン           |
| 2'-OMe-2-アミノ-アデノシン                |
| 2'O-メチル-N6-Bz-デオキシアデノシン           |
| 2'- $\alpha$ -エチニルアデノシン           |
| 2-アミノアデニン                         |
| 2-アミノアデノシン                        |
| 2-アミノ-アデノシン                       |
| 2'- $\alpha$ -トリフルオロメチルアデノシン      |
| 2-アジドアデノシン                        |
| 2'- $\beta$ -エチニルアデノシン            |
| 2-プロモアデノシン                        |
| 2'- $\beta$ -トリフルオロメチルアデノシン       |
| 2-クロロアデノシン                        |
| 2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロアデノシン          |
| 2'-デオキシ-2'- $\alpha$ -メルカプトアデノシン  |
| 2'-デオキシ-2'- $\alpha$ -チオメトキシアデノシン |

|                                  |
|----------------------------------|
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -アミノアデノシン    |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -アジドアデノシン    |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -プロモアデノシン    |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -クロロアデノシン    |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -フルオロアデノシン   |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -ヨードアデノシン    |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -メルカプトアデノシン  |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -チオメトキシアデノシン |
| 2-フルオロアデノシン                      |
| 2-ヨードアデノシン                       |
| 2-メルカプトアデノシン                     |
| 2-メトキシ-アデニン                      |
| 2-メチルチオ-アデニン                     |
| 2-トリフルオロメチルアデノシン                 |
| 3-デアザ-3-プロモアデノシン                 |
| 3-デアザ-3-クロロアデノシン                 |
| 3-デアザ-3-フルオロアデノシン                |
| 3-デアザ-3-ヨードアデノシン                 |
| 3-デアザアデノシン                       |
| 4'-アジドアデノシン                      |
| 4'-炭素環式アデノシン                     |
| 4'-エチニルアデノシン                     |
| 5'-ホモ-アデノシン                      |
| 8-アザ-アデノシン                       |
| 8-プロモ-アデノシン                      |
| 8-トリフルオロメチルアデノシン                 |
| 9-デアザアデノシン                       |
| 2-アミノプリン                         |
| 7-デアザ-2,6-ジアミノプリン                |
| 7-デアザ-8-アザ-2,6-ジアミノプリン           |
| 7-デアザ-8-アザ-2-アミノプリン              |
| 2,6-ジアミノプリン                      |

10

20

30

40

【 0 2 6 8 】

50

【表 2 7】

|                                 |
|---------------------------------|
| 7-デアザ-8-アザ-アデニン, 7-デアザ-2-アミノプリン |
| 4-メチルシチジン                       |
| 5-アザ-シチジン                       |
| シュード-イソ-シチジン                    |
| ピロロ-シチジン                        |
| $\alpha$ -チオ-シチジン               |
| 2-(チオ)シトシン                      |
| 2'-アミノ-2'-デオキシ-シトシン             |
| 2'-アジド-2'-デオキシ-シトシン             |
| 2'-デオキシ-2'- $\alpha$ -アミノシチジン   |
| 2'-デオキシ-2'- $\alpha$ -アジドシチジン   |
| 3 (デアザ) 5 (アザ)シトシン              |
| 3 (メチル)シトシン                     |
| 3-(アルキル)シトシン                    |
| 3-(デアザ) 5 (アザ)シトシン              |
| 3-(メチル)シチジン                     |
| 4,2'-O-ジメチルシチジン                 |
| 5 (ハロ)シトシン                      |
| 5 (メチル)シトシン                     |
| 5 (プロピニル)シトシン                   |
| 5 (トリフルオロメチル)シトシン               |
| 5-(アルキル)シトシン                    |
| 5-(アルキニル)シトシン                   |
| 5-(ハロ)シトシン                      |
| 5-(プロピニル)シトシン                   |
| 5-(トリフルオロメチル)シトシン               |
| 5-プロモ-シチジン                      |
| 5-ヨード-シチジン                      |
| 5-プロピニルシトシン                     |
| 6-(アゾ)シトシン                      |
| 6-アザ-シチジン                       |
| アザシトシン                          |

|                                  |
|----------------------------------|
| デアザシトシン                          |
| N4 (アセチル)シトシン                    |
| 1-メチル-1-デアザ-シュードイソシチジン           |
| 1-メチル-シュードイソシチジン                 |
| 2-メトキシ-5-メチル-シチジン                |
| 2-メトキシ-シチジン                      |
| 2-チオ-5-メチル-シチジン                  |
| 4-メトキシ-1-メチル-シュードイソシチジン          |
| 4-メトキシ-シュードイソシチジン                |
| 4-チオ-1-メチル-1-デアザ-シュードイソシチジン      |
| 4-チオ-1-メチル-シュードイソシチジン            |
| 4-チオ-シュードイソシチジン                  |
| 5-アザ-ゼブラリン                       |
| 5-メチル-ゼブラリン                      |
| ピロロ-シュードイソシチジン                   |
| ゼブラリン                            |
| (E)-5-(2-プロモ-ビニル)シチジン            |
| 2,2'-無水-シチジン                     |
| 2'-フルオロ-N4-Bz-シチジン               |
| 2'-フルオロ-N4-アセチル-シチジン             |
| 2'-O-メチル-N4-アセチル-シチジン            |
| 2'-O-メチル-N4-Bz-シチジン              |
| 2'-a-エチニルシチジン                    |
| 2'-a-トリフルオロメチルシチジン               |
| 2'-b-エチニルシチジン                    |
| 2'-b-トリフルオロメチルシチジン               |
| 2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン          |
| 2'-デオキシ-2'- $\alpha$ -メルカプトシチジン  |
| 2'-デオキシ-2'- $\alpha$ -チオメトキシシチジン |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -アミノシチジン     |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -アジドシチジン     |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -プロモシチジン     |

10

20

30

40

【 0 2 6 9 】

50

【表 2 8】

|                           |
|---------------------------|
| 2'-デオキシ-2'-β-クロロシチジン      |
| 2'-デオキシ-2'-β-フルオロシチジン     |
| 2'-デオキシ-2'-β-ヨードシチジン      |
| 2'-デオキシ-2'-β-メルカプトシチジン    |
| 2'-デオキシ-2'-β-チオメトキシシチジンTP |
| 2'-O-メチル-5-(1-プロピニル)シチジン  |
| 3'-エチニルシチジン               |
| 4'-アジドシチジン                |
| 4'-炭素環式シチジン               |
| 4'-エチニルシチジン               |
| 5-(1-プロピニル)アラ-シチジン        |
| 5-(2-クロロ-フェニル)-2-チオシチジン   |
| 5-(4-アミノ-フェニル)-2-チオシチジン   |
| 5-アミノアリル-シトシン             |
| 5-シアノシチジン                 |
| 5-エチニルアラ-シチジン             |
| 5-エチニルシチジン                |
| 5'-ホモ-シチジン                |
| 5-メトキシシチジン                |
| 5-トリフルオロメチル-シチジン          |
| N4-アミノ-シチジン               |
| N4-ベンゾイル-シチジン             |
| シュードイソシチジン                |
| 6-チオ-グアノシン                |
| 7-デアザ-グアノシン               |
| 8-オキソ-グアノシン               |
| N1-メチル-グアノシン              |
| α-チオ-グアノシン                |
| 2-(プロピル)グアニン              |
| 2-(アルキル)グアニン              |
| 2'-アミノ-2'-デオキシ-グアノシン      |
| 2'-アジド-2'-デオキシ-グアノシン      |

|                       |
|-----------------------|
| 2'-デオキシ-2'-α-アミノグアノシン |
| 2'-デオキシ-2'-α-アジドグアノシン |
| 6-(メチル)グアニン           |
| 6-(アルキル)グアニン          |
| 6-(メチル)グアニン           |
| 6-メチル-グアノシン           |
| 7-(アルキル)グアニン          |
| 7-(デアザ)グアニン           |
| 7-(メチル)グアニン           |
| 7-(アルキル)グアニン          |
| 7-(デアザ)グアニン           |
| 7-(メチル)グアニン           |
| 8-(アルキル)グアニン          |
| 8-(アルキニル)グアニン         |
| 8-(ハロ)グアニン            |
| 8-(チオアルキル)グアニン        |
| 8-(アルケニル)グアニン         |
| 8-(アルキル)グアニン          |
| 8-(アルキニル)グアニン         |
| 8-(アミノ)グアニン           |
| 8-(ハロ)グアニン            |
| 8-(ヒドロキシル)グアニン        |
| 8-(チオアルキル)グアニン        |
| 8-(チオール)グアニン          |
| アザグアニン                |
| デアザグアニン               |
| N(メチル)グアニン            |
| N-(メチル)グアニン           |
| 1-メチル-6-チオ-グアノシン      |
| 6-メトキシ-グアノシン          |
| 6-チオ-7-デアザ-8-アザ-グアノシン |
| 6-チオ-7-デアザ-グアノシン      |

10

20

30

40

【 0 2 7 0 】

50

【表 2 9】

|                                   |
|-----------------------------------|
| 6-チオ-7-メチル-グアノシン                  |
| 7-デアザ-8-アザ-グアノシン                  |
| 7-メチル-8-オキソ-グアノシン                 |
| N2,N2-ジメチル-6-チオ-グアノシン             |
| N2-メチル-6-チオ-グアノシン                 |
| 1-Me-グアノシン                        |
| 2'-フルオロ-N2-イソブチル-グアノシン            |
| 2'-O-メチル-N2-イソブチル-グアノシン           |
| 2'- $\alpha$ -エチニルグアノシン           |
| 2'- $\alpha$ -トリフルオロメチルグアノシン      |
| 2'- $\beta$ -エチニルグアノシン            |
| 2'- $\beta$ -トリフルオロメチルグアノシン       |
| 2'-デオキシ-2',2'-ジフルオログアノシン          |
| 2'-デオキシ-2'- $\alpha$ -メルカプトグアノシン  |
| 2'-デオキシ-2'- $\alpha$ -チオメトキシグアノシン |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -アミノグアノシン     |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -アジドグアノシン     |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -プロモグアノシン     |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -クロログアノシン     |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -フルオログアノシン    |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -ヨードグアノシン     |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -メルカプトグアノシン   |
| 2'-デオキシ-2'- $\beta$ -チオメトキシグアノシン  |
| 4'-アジドグアノシン                       |
| 4'-炭素環式グアノシン                      |
| 4'-エチニルグアノシン                      |
| 5'-ホモ-グアノシン                       |
| 8-プロモ-グアノシン                       |
| 9-デアザグアノシン                        |
| N2-イソブチル-グアノシン                    |
| 7-メチルイノシン                         |
| アリルアミノ-チミジン                       |

|                                            |
|--------------------------------------------|
| アザチミジン                                     |
| デアザチミジン                                    |
| デオキシ-チミジン                                  |
| 5-プロピニルウラシル                                |
| $\alpha$ -チオ-ウリジン                          |
| 1-(アミノアルキルアミノ-カルボニルエチレニル)-2(チオ)-シュードウラシル   |
| 1-(アミノアルキルアミノカルボニルエチレニル)-2,4-(ジチオ)シュードウラシル |
| 1-(アミノアルキルアミノカルボニルエチレニル)-4(チオ)シュードウラシル     |
| 1-(アミノアルキルアミノカルボニルエチレニル)-シュードウラシル          |
| 1-(アミノカルボニルエチレニル)-2(チオ)-シュードウラシル           |
| 1-(アミノカルボニルエチレニル)-2,4-(ジチオ)シュードウラシル        |
| 1-(アミノカルボニルエチレニル)-4(チオ)シュードウラシル            |
| 1-(アミノカルボニルエチレニル)-シュードウラシル                 |
| 1-置換2-(チオ)-シュードウラシル                        |
| 1-置換2,4-(ジチオ)シュードウラシル                      |
| 1-置換4(チオ)シュードウラシル                          |
| 1-置換シュードウラシル                               |
| 1-(アミノアルキルアミノ-カルボニルエチレニル)-2-(チオ)-シュードウラシル  |
| 1-メチル-3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)シュードウリジン        |
| 1-メチル-3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)シュード-ウリジン       |
| 1-メチル-シュード-UTP                             |
| 2(チオ)シュードウラシル                              |
| 2'デオキシウリジン                                 |
| 2'フルオロウリジン                                 |
| 2-(チオ)ウラシル                                 |
| 2,4-(ジチオ)シュードウラシル                          |
| 2'-メチル, 2'-アミノ, 2'アジド, 2'フルオロ-グアノシン        |
| 2'-アミノ-2'-デオキシ-ウリジン                        |

10

20

30

40

50

【0 2 7 1】

【表 3 0】

|                                 |
|---------------------------------|
| 2'-アジド-2'-デオキシ-ウリジン             |
| 2'-アジド-デオキシウリジン                 |
| 2'-O-メチルシュードウリジン                |
| 2' デオキシウリジン                     |
| 2' フルオロウリジン                     |
| 2'-デオキシ-2'- $\alpha$ -アミノウリジンTP |
| 2'-デオキシ-2'- $\alpha$ -アジドウリジンTP |
| 2-メチルシュードウリジン                   |
| 3-(3 アミノ-3-カルボキシプロピル)ウラシル       |
| 4-(チオ)シュードウラシル                  |
| 4-(チオ)シュードウラシル                  |
| 4-(チオ)ウラシル                      |
| 4-チオウラシル                        |
| 5-(1,3-ジアゾール-1-アルキル)ウラシル        |
| 5-(2-アミノプロピル)ウラシル               |
| 5-(アミノアルキル)ウラシル                 |
| 5-(ジメチルアミノアルキル)ウラシル             |
| 5-(グアニジニウムアルキル)ウラシル             |
| 5-(メトキシカルボニルメチル)-2-(チオ)ウラシル     |
| 5-(メトキシカルボニル-メチル)ウラシル           |
| 5-(メチル)-2-(チオ)ウラシル              |
| 5-(メチル)-2,4-(ジチオ)ウラシル           |
| 5 (メチル) 4 (チオ)ウラシル              |
| 5 (メチルアミノメチル)-2 (チオ)ウラシル        |
| 5 (メチルアミノメチル)-2,4 (ジチオ)ウラシル     |
| 5 (メチルアミノメチル)-4 (チオ)ウラシル        |
| 5 (プロピニル)ウラシル                   |
| 5 (トリフルオロメチル)ウラシル               |
| 5-(2-アミノプロピル)ウラシル               |
| 5-(アルキル)-2-(チオ)シュードウラシル         |
| 5-(アルキル)-2,4 (ジチオ)シュードウラシル      |
| 5-(アルキル)-4 (チオ)シュードウラシル         |

|                             |
|-----------------------------|
| 5-(アルキル)シュードウラシル            |
| 5-(アルキル)ウラシル                |
| 5-(アルキニル)ウラシル               |
| 5-(アリルアミノ)ウラシル              |
| 5-(シアノアルキル)ウラシル             |
| 5-(ジアルキルアミノアルキル)ウラシル        |
| 5-(ジメチルアミノアルキル)ウラシル         |
| 5-(グアニジニウムアルキル)ウラシル         |
| 5-(ハロ)ウラシル                  |
| 5-(1,3-ジアゾール-1-アルキル)ウラシル    |
| 5-(メトキシ)ウラシル                |
| 5-(メトキシカルボニルメチル)-2-(チオ)ウラシル |
| 5-(メトキシカルボニル-メチル)ウラシル       |
| 5-(メチル) 2(チオ)ウラシル           |
| 5-(メチル) 2,4 (ジチオ)ウラシル       |
| 5-(メチル) 4 (チオ)ウラシル          |
| 5-(メチル)-2-(チオ)シュードウラシル      |
| 5-(メチル)-2,4 (ジチオ)シュードウラシル   |
| 5-(メチル)-4 (チオ)シュードウラシル      |
| 5-(メチル)シュードウラシル             |
| 5-(メチルアミノメチル)-2 (チオ)ウラシル    |
| 5-(メチルアミノメチル)-2,4(ジチオ)ウラシル  |
| 5-(メチルアミノメチル)-4-(チオ)ウラシル    |
| 5-(プロピニル)ウラシル               |
| 5-(トリフルオロメチル)ウラシル           |
| 5-アミノアリル-ウリジン               |
| 5-プロモ-ウリジン                  |
| 5-ヨード-ウリジン                  |
| 5-ウラシル                      |
| 6 (アゾ)ウラシル                  |
| 6-(アゾ)ウラシル                  |
| 6-アザ-ウリジン                   |

10

20

30

40

【 0 2 7 2 】

50

【表 3 1】

|                              |
|------------------------------|
| アリルアミノ-ウラシル                  |
| アザウラシル                       |
| デアザウラシル                      |
| N3 (メチル)ウラシル                 |
| シュード-ウリジン-1-2-エタン酸           |
| シュードウラシル                     |
| 4-チオ-シュードウリジン                |
| 1-カルボキシメチル-シュードウリジン          |
| 1-メチル-1-デアザ-シュードウリジン         |
| 1-プロピニル-ウリジン                 |
| 1-タウリノメチル-1-メチル-ウリジン         |
| 1-タウリノメチル-4-チオ-ウリジン          |
| 1-タウリノメチル-シュードウリジン           |
| 2-メトキシ-4-チオ-シュードウリジン         |
| 2-チオ-1-メチル-1-デアザ-シュードウリジン    |
| 2-チオ-1-メチル-シュードウリジン          |
| 2-チオ-5-アザ-ウリジン               |
| 2-チオ-ジヒドロシュードウリジン            |
| 2-チオ-ジヒドロウリジン                |
| 2-チオ-シュードウリジン                |
| 4-メトキシ-2-チオ-シュードウリジン         |
| 4-メトキシ-シュードウリジン              |
| 4-チオ-1-メチル-シュードウリジン          |
| 4-チオ-シュードウリジン                |
| 5-アザ-ウリジン                    |
| ジヒドロシュードウリジン                 |
| (±)1-(2-ヒドロキシプロピル)シュードウリジン   |
| (2R)-1-(2-ヒドロキシプロピル)シュードウリジン |
| (2S)-1-(2-ヒドロキシプロピル)シュードウリジン |
| (E)-5-(2-ブロモ-ビニル)アラ-ウリジン     |
| (E)-5-(2-ブロモ-ビニル)ウリジン        |
| (Z)-5-(2-ブロモ-ビニル)アラ-ウリジン     |

|                                   |
|-----------------------------------|
| (Z)-5-(2-ブロモ-ビニル)ウリジン             |
| 1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-シュードウリジン      |
| 1-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)シュードウリジン |
| 1-(2,2-ジエトキシエチル)シュードウリジン          |
| 1-(2,4,6-トリメチルベンジル)シュードウリジン       |
| 1-(2,4,6-トリメチル-ベンジル)シュード-ウリジン     |
| 1-(2,4,6-トリメチル-フェニル)シュード-ウリジン     |
| 1-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)シュード-ウリジン     |
| 1-(2-アミノ-エチル)シュードウリジン             |
| 1-(2-ヒドロキシエチル)シュードウリジン            |
| 1-(2-メトキシエチル)シュードウリジン             |
| 1-(3,4-ビス-トリフルオロメトキシベンジル)シュードウリジン |
| 1-(3,4-ジメトキシベンジル)シュードウリジン         |
| 1-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)シュード-ウリジン    |
| 1-(3-アミノ-プロピル)シュードウリジン            |
| 1-(3-シクロプロピル-プロパ-2-イニル)シュードウリジンTP |
| 1-(4-アミノ-4-カルボキシブチル)シュードウリジン      |
| 1-(4-アミノ-ベンジル)シュードウリジン            |
| 1-(4-アミノ-ブチル)シュードウリジン             |
| 1-(4-アミノ-フェニル)シュードウリジン            |
| 1-(4-アジドベンジル)シュードウリジン             |
| 1-(4-ブロモベンジル)シュードウリジン             |
| 1-(4-クロロベンジル)シュードウリジン             |
| 1-(4-フルオロベンジル)シュードウリジン            |
| 1-(4-ヨードベンジル)シュードウリジン             |
| 1-(4-メタンスルホニルベンジル)シュードウリジン        |
| 1-(4-メトキシブチル)シュードウリジン             |
| 1-(4-メトキシ-ベンジル)シュードウリジン           |
| 1-(4-メトキシ-フェニル)シュードウリジン           |

10

20

30

40

【 0 2 7 3 】

50

【表 3 2】

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| 1-(4-メチルベンジル)シュードウリジン                                 |
| 1-(4-メチル-ベンジル)シュードウリジン                                |
| 1-(4-ニトロベンジル)シュードウリジン                                 |
| 1-(4-ニトロ-ベンジル)シュードウリジン                                |
| 1-(4-ニトロ-フェニル)シュードウリジン                                |
| 1-(4-チオメキシベンジル)シュードウリジン                               |
| 1-(4-トリフルオロメキシベンジル)シュードウリジン                           |
| 1-(4-トリフルオロメチルベンジル)シュードウリジン                           |
| 1-(5-アミノ-ペンチル)シュードウリジン                                |
| 1-(6-アミノ-ヘキシル)シュードウリジン                                |
| 1,6-ジメチル-シュードウリジン                                     |
| 1-[3-(2-{2-[2-(2-アミノエトキシ)-エトキシ]-エトキシ}-プロピオニル)シュードウリジン |
| 1-{3-[2-(2-アミノエトキシ)-エトキシ]-プロピオニル} シュードウリジン            |
| 1-アセチルシュードウリジン                                        |
| 1-アルキル-6-(1-プロピニル)-シュードウリジン                           |
| 1-アルキル-6-(2-プロピニル)-シュードウリジン                           |
| 1-アルキル-6-アリル-シュードウリジン                                 |
| 1-アルキル-6-エチニル-シュードウリジン                                |
| 1-アルキル-6-ホモアリル-シュードウリジン                               |
| 1-アルキル-6-ビニル-シュードウリジン                                 |
| 1-アリルシュードウリジン                                         |
| 1-アミノメチル-シュードウリジン                                     |
| 1-ベンゾイルシュードウリジン                                       |
| 1-ベンジルオキシメチルシュードウリジン                                  |
| 1-ベンジル-シュードウリジン                                       |
| 1-ビオチニル-PEG2-シュードウリジン                                 |
| 1-ビオチニルシュードウリジン                                       |
| 1-ブチル-シュードウリジン                                        |
| 1-シアノメチルシュードウリジン                                      |
| 1-シクロブチルメチル-シュードウリジン                                  |
| 1-シクロブチル-シュードウリジン                                     |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1-シクロヘプチルメチル-シュードウリジン             |
| 1-シクロヘプチル-シュードウリジン                |
| 1-シクロヘキシルメチル-シュードウリジン             |
| 1-シクロヘキシル-シュードウリジン                |
| 1-シクロオクチルメチル-シュードウリジン             |
| 1-シクロオクチル-シュードウリジン                |
| 1-シクロペンチルメチル-シュードウリジン             |
| 1-シクロペンチル-シュードウリジン                |
| 1-シクロプロピルメチル-シュードウリジン             |
| 1-シクロプロピル-シュードウリジン                |
| 1-エチル-シュードウリジン                    |
| 1-ヘキシル-シュードウリジン                   |
| 1-ホモアリルシュードウリジン                   |
| 1-ヒドロキシメチルシュードウリジン                |
| 1-イソ-プロピル-シュードウリジン                |
| 1-Me-2-チオ-シュードウリジン                |
| 1-Me-4-チオ-シュードウリジン                |
| 1-Me- $\alpha$ -チオ-シュードウリジン       |
| 1-メタンスルホニルメチルシュードウリジン             |
| 1-メトキシメチルシュードウリジン                 |
| 1-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)シュードウリジン |
| 1-メチル-6-(4-モルホリノ)-シュードウリジン        |
| 1-メチル-6-(4-チオモルホリノ)-シュードウリジン      |
| 1-メチル-6-(置換フェニル)シュードウリジン          |
| 1-メチル-6-アミノ-シュードウリジン              |
| 1-メチル-6-アジド-シュードウリジン              |
| 1-メチル-6-プロモ-シュードウリジン              |
| 1-メチル-6-ブチル-シュードウリジン              |
| 1-メチル-6-クロロ-シュードウリジン              |
| 1-メチル-6-シアノ-シュードウリジン              |
| 1-メチル-6-ジメチルアミノ-シュードウリジン          |

10

20

30

40

【 0 2 7 4 】

50

【表 3 3】

|                               |
|-------------------------------|
| 1-メチル-6-エトキシ-シュード-ウリジン        |
| 1-メチル-6-エチルカルボキシレート-シュード-ウリジン |
| 1-メチル-6-エチル-シュード-ウリジン         |
| 1-メチル-6-フルオロ-シュード-ウリジン        |
| 1-メチル-6-ホルミル-シュード-ウリジン        |
| 1-メチル-6-ヒドロキシアミノ-シュード-ウリジン    |
| 1-メチル-6-ヒドロキシ-シュード-ウリジン       |
| 1-メチル-6-ヨード-シュード-ウリジン         |
| 1-メチル-6-イソ-プロピル-シュード-ウリジン     |
| 1-メチル-6-メトキシ-シュード-ウリジン        |
| 1-メチル-6-メチルアミノ-シュード-ウリジン      |
| 1-メチル-6-フェニル-シュード-ウリジン        |
| 1-メチル-6-プロピル-シュード-ウリジン        |
| 1-メチル-6-tert-ブチル-シュード-ウリジン    |
| 1-メチル-6-トリフルオロメチル-シュード-ウリジン   |
| 1-メチル-6-トリフルオロメチル-シュード-ウリジン   |
| 1-ホルホリノメチルシュードウリジン            |
| 1-ペンチル-シュード-ウリジンウリジン          |
| 1-フェニル-シュード-ウリジン              |
| 1-ピバロイルシュードウリジン               |
| 1-プロパルギルシュードウリジン              |
| 1-プロピル-シュード-ウリジン              |
| 1-プロピニル-シュードウリジン              |
| 1-p-トリル-シュード-ウリジン             |
| 1-tert-ブチル-シュード-ウリジン          |
| 1-チオメトキシメチルシュードウリジン           |
| 1-チオホルホリノメチルシュードウリジン          |
| 1-トリフルオロアセチルシュードウリジン          |
| 1-トリフルオロメチル-シュードウリジン          |
| 1-ビニルシュードウリジン                 |

|                          |
|--------------------------|
| 2,2'-無水-ウリジン             |
| 2'-プロモ-デオキシウリジン          |
| 2'-F-5-メチル-2'-デオキシ-ウリジン  |
| 2'-OMe-5-Me-ウリジン         |
| 2'-OMe-シュードウリジン          |
| 2'-α-エチニルウリジン            |
| 2'-α-トリフルオロメチルウリジン       |
| 2'-β-エチニルウリジン            |
| 2'-β-トリフルオロメチルウリジン       |
| 2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロウリジン  |
| 2'-デオキシ-2'-a-メルカプトウリジン   |
| 2'-デオキシ-2'-α-チオメトキシウリジン  |
| 2'-デオキシ-2'-β-アミノウリジン     |
| 2'-デオキシ-2'-β-アジドウリジン     |
| 2'-デオキシ-2'-β-ブロモウリジン     |
| 2'-デオキシ-2'-β-クロロウリジン     |
| 2'-デオキシ-2'-β-フルオロウリジン    |
| 2'-デオキシ-2'-β-ヨードウリジン     |
| 2'-デオキシ-2'-β-メルカプトウリジン   |
| 2'-デオキシ-2'-β-チオメトキシウリジン  |
| 2-メトキシ-4-チオ-ウリジン         |
| 2-メトキシウリジン               |
| 2'-O-メチル-5-(1-プロピニル)ウリジン |
| 3-アルキル-シュード-ウリジン         |
| 4'-アジドウリジン               |
| 4'-炭素環式ウリジン              |
| 4'-エチニルウリジン              |
| 5-(1-プロピニル)アラ-ウリジン       |
| 5-(2-フラニル)ウリジン           |
| 5-シアノウリジン                |
| 5-ジメチルアミノウリジン            |
| 5'-ホモ-ウリジン               |

10

20

30

40

【 0 2 7 5 】

50

【表 3 4】

|                               |
|-------------------------------|
| 5-ヨード-2'-フルオロ-デオキシウリジン        |
| 5-フェニルエチニルウリジン                |
| 5-トリジューテロメチル-6-ジューテロウリジン      |
| 5-トリフルオロメチル-ウリジン              |
| 5-ビニルアラウリジン                   |
| 6-(2,2,2-トリフルオロエチル)-シュード-ウリジン |
| 6-(4-モルホリノ)-シュード-ウリジン         |
| 6-(4-チオモルホリノ)-シュード-ウリジン       |
| 6-(置換フェニル)-シュード-ウリジン          |
| 6-アミノ-シュード-ウリジン               |
| 6-アジド-シュード-ウリジン               |
| 6-ブロモ-シュード-ウリジン               |
| 6-ブチル-シュード-ウリジン               |
| 6-クロロ-シュード-ウリジン               |
| 6-シアノ-シュード-ウリジン               |
| 6-ジメチルアミノ-シュード-ウリジン           |
| 6-エトキシ-シュード-ウリジン              |
| 6-エチルカルボキシレート-シュード-ウリジン       |
| 6-エチル-シュード-ウリジン               |
| 6-フルオロ-シュード-ウリジン              |
| 6-ホルミル-シュード-ウリジン              |
| 6-ヒドロキシアミノ-シュード-ウリジン          |
| 6-ヒドロキシ-シュード-ウリジン             |
| 6-ヨード-シュード-ウリジン               |
| 6-イソ-プロピル-シュード-ウリジン           |
| 6-メトキシ-シュード-ウリジン              |
| 6-メチルアミノ-シュード-ウリジン            |
| 6-メチル-シュード-ウリジン               |

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| 6-フェニル-シュード-ウリジン                                          |
| 6-フェニル-シュード-ウリジン                                          |
| 6-プロピル-シュード-ウリジン                                          |
| 6-tert-ブチル-シュード-ウリジン                                      |
| 6-トリフルオロメトキシ-シュード-ウリジン                                    |
| 6-トリフルオロメチル-シュード-ウリジン                                     |
| $\alpha$ -チオ-シュード-ウリジン                                    |
| シュードウリジン1-(4-メチルベンゼンスルホン酸)TP                              |
| シュードウリジン1-(4-メチル安息香酸)TP                                   |
| シュードウリジン1-[3-(2-エトキシ)]プロピオン酸                              |
| シュードウリジン1-[3-{2-(2-[2-(2-エトキシ)-エトキシ]-エトキシ)-エトキシ}]プロピオン酸   |
| シュードウリジン1-[3-{2-(2-[2-{2(2-エトキシ)-エトキシ}-エトキシ)-エトキシ}]プロピオン酸 |
| シュードウリジン1-[3-{2-(2-[2-エトキシ]-エトキシ)-エトキシ}]プロピオン酸            |
| シュードウリジン1-[3-{2-(2-エトキシ)-エトキシ}]プロピオン酸                     |
| シュードウリジン1-メチルホスホン酸                                        |
| シュードウリジンTP 1-メチルホスホン酸ジエチルエステル                             |
| シュード-ウリジン-N1-3-プロピオン酸                                     |
| シュード-ウリジン-N1-4-ブタン酸                                       |
| シュード-ウリジン-N 1-5-ペンタン酸                                     |
| シュード-ウリジン-N1-6-ヘキサン酸                                      |
| シュード-ウリジン-N1-7-ヘプタン酸                                      |
| シュード-ウリジン-N1-メチル-p-安息香酸                                   |
| シュード-ウリジン-N1-p-安息香酸                                       |

10

20

30

40

## 【0276】

ある実施形態では、本明細書に記載される T R E M、T R E M コア断片又は T R E M 断片は、表 6 で提供される修飾、又はそれらの組み合わせを含む。表 6 で提供される修飾は、RNA 中に天然に存在し、本明細書において、天然に存在しない位置における合成 T R E M、T R E M コア断片又は T R E M 断片上で使用される。

## 【0277】

50

## 【表 3 5】

表 6: さらなる例示的な修飾

| 名称                                   |
|--------------------------------------|
| 2-メチルチオ-N6-(cis-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン   |
| 2-メチルチオ-N6-メチルアデノシン                  |
| 2-メチルチオ-N6-スレオニルカルバモイルアデノシン          |
| N6-グリシニルカルバモイルアデノシン                  |
| N6-イソペンテニルアデノシン                      |
| N6-メチルアデノシン                          |
| N6-スレオニルカルバモイルアデノシン                  |
| 1,2'-O-ジメチルアデノシン                     |
| 1-メチルアデノシン                           |
| 2'-O-メチルアデノシン                        |
| 2'-O-リボシルアデノシン(ホスフェート)               |
| 2-メチルアデノシン                           |
| 2-メチルチオ-N6 イソペンテニルアデノシン              |
| 2-メチルチオ-N6-ヒドロキシノルバリルカルバモイルアデノシン     |
| 2'-O-メチルアデノシン                        |
| 2'-O-リボシルアデノシン(ホスフェート)               |
| イソペンテニルアデノシン                         |
| N6-(cis-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン           |
| N6,2'-O-ジメチルアデノシン                    |
| N6,2'-O-ジメチルアデノシン                    |
| N6,N6,2'-O-トリメチルアデノシン                |
| N6,N6-ジメチルアデノシン                      |
| N6-アセチルアデノシン                         |
| N6-ヒドロキシノルバリルカルバモイルアデノシン             |
| N6-メチル-N6-スレオニルカルバモイルアデノシン           |
| 2-メチルアデノシン                           |
| 2-メチルチオ-N <sup>6</sup> -イソペンテニルアデノシン |
| 2-チオシチジン                             |
| 3-メチルシチジン                            |
| 5-ホルミルシチジン                           |

|                        |
|------------------------|
| 5-ヒドロキシメチルシチジン         |
| 5-メチルシチジン              |
| N4-アセチルシチジン            |
| 2'-O-メチルシチジン           |
| 2'-O-メチルシチジン           |
| 5,2'-O-ジメチルシチジン        |
| 5-ホルミル-2'-O-メチルシチジン    |
| リシジン                   |
| N4,2'-O-ジメチルシチジン       |
| N4-アセチル-2'-O-メチルシチジン   |
| N4-メチルシチジン             |
| N4,N4-ジメチル-2'-OMe-シチジン |
| 7-メチルグアノシン             |
| N2,2'-O-ジメチルグアノシン      |
| N2-メチルグアノシン            |
| ワイオシン                  |
| 1,2'-O-ジメチルグアノシン       |
| 1-メチルグアノシン             |
| 2'-O-メチルグアノシン          |
| 2'-O-リボシルグアノシン(ホスフェート) |
| 2'-O-メチルグアノシン          |
| 2'-O-リボシルグアノシン(ホスフェート) |
| 7-アミノメチル-7-デアザグアノシン    |
| 7-シアノ-7-デアザグアノシン       |
| アルカエオシン                |
| メチルワイオシン               |
| N2,7-ジメチルグアノシン         |

10

20

30

40

## 【0 2 7 8】

50

【表 3 6】

|                                     |
|-------------------------------------|
| N2,N2,2'-O-トリメチルグアノシン               |
| N2,N2,7-トリメチルグアノシン                  |
| N2,N2-ジメチルグアノシン                     |
| N2, 7,2'-O-トリメチルグアノシン               |
| 1-メチルイノシン                           |
| イノシン                                |
| 1,2'-O-ジメチルイノシン                     |
| 2'-O-メチルイノシン                        |
| 2'-O-メチルイノシン                        |
| エポキシキューオシン                          |
| ガラクトシル-キューオシン                       |
| マンノシル-キューオシン                        |
| 2'-O-メチルウリジン                        |
| 2-チオウリジン                            |
| 3-メチルウリジン                           |
| 5-カルボキシメチルウリジン                      |
| 5-ヒドロキシウリジン                         |
| 5-メチルウリジン                           |
| 5-タウリノメチル-2-チオウリジン                  |
| 5-タウリノメチルウリジン                       |
| ジヒドロウリジン                            |
| シュードウリジン                            |
| (3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ウリジン          |
| 1-メチル-3-(3-アミノ-5-カルボキシプロピル)シュードウリジン |
| 1-メチルシュードウリジン                       |
| 1-メチル-シュードウリジン                      |
| 2'-O-メチルウリジン                        |
| 2'-O-メチルシュードウリジン                    |
| 2'-O-メチルウリジン                        |
| 2-チオ-2'-O-メチルウリジン                   |
| 3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ウリジン           |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 3,2'-O-ジメチルウリジン                      |
| 3-メチル-シュード-ウリジン                      |
| 4-チオウリジン                             |
| 5-(カルボキシヒドロキシメチル)ウリジン                |
| 5-(カルボキシヒドロキシメチル)ウリジンメチルエステル         |
| 5,2'-O-ジメチルウリジン                      |
| 5,6-ジヒドロ-ウリジン                        |
| 5-アミノメチル-2-チオウリジン                    |
| 5-カルバモイルメチル-2'-O-メチルウリジン             |
| 5-カルバモイルメチルウリジン                      |
| 5-カルボキシヒドロキシメチルウリジン                  |
| 5-カルボキシヒドロキシメチルウリジンメチルエステル           |
| 5-カルボキシメチルアミノメチル-2'-O-メチルウリジン        |
| 5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン            |
| 5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン            |
| 5-カルボキシメチルアミノメチルウリジン                 |
| 5-カルボキシメチルアミノメチルウリジン                 |
| 5-カルバモイルメチルウリジン                      |
| 5-メトキシカルボニルメチル-2'-O-メチルウリジン          |
| 5-メトキシカルボニルメチル-2-チオウリジン              |
| 5-メトキシカルボニルメチルウリジン                   |
| 5-メトキシウリジン                           |
| 5-メチル-2-チオウリジン                       |
| 5-メチルアミノメチル-2-セレノウリジン                |
| 5-メチルアミノメチル-2-チオウリジン                 |
| 5-メチルアミノメチルウリジン                      |
| 5-メチルジヒドロウリジン                        |
| 5-オキシ酢酸-ウリジン                         |
| 5-オキシ酢酸-メチルエステル-ウリジンNI-メチル-シュード-ウリジン |

10

20

30

40

【 0 2 7 9 】

50

【表 3 7】

|                                 |
|---------------------------------|
| ウリジン5-オキシ酢酸                     |
| ウリジン5-オキシ酢酸メチルエステル              |
| 3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)-ウリジン      |
| 5-(イソ-ペンテニルアミノメチル)-2-チオウリジン     |
| 5-(イソ-ペンテニルアミノメチル)-2'-O-メチルウリジン |
| 5-(イソ-ペンテニルアミノメチル)ウリジン          |

|                |
|----------------|
| ワイプトシン         |
| ヒドロキシワイプトシン    |
| イソワイオシン        |
| ペルオキシワイプトシン    |
| 未修飾ヒドロキシワイプトシン |
| 4-デメチルワイオシン    |
| アルトリトール        |

10

## 【0280】

ある実施形態では、本明細書に記載される T R E M、T R E M コア断片又は T R E M 断片は、表 7 で提供される化学修飾、又はそれらの組み合わせを含む。

## 【0281】

【表 3 8】

表 7: さらなる例示的な化学修飾

| 名称                                |
|-----------------------------------|
| 2,6-(ジアミノ)プリン                     |
| 1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサジン-1-イル |
| 1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェンチアジン-1-イル    |
| 1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル    |
| 1,3,5-(トリアザ)-2,6-(ジオキサ)-ナフタレン     |
| 2(アミノ)プリン                         |
| 2,4,5-(トリメチル)フェニル                 |
| 2'-メチル, 2'アミノ, 2'アジド, 2'フルオロ-シチジン |
| 2'-メチル, 2'アミノ, 2'アジド, 2'フルオロ-アデニン |
| 2'メチル, 2'アミノ, 2'アジド, 2'フルオロ-ウリジン  |
| 2'-アミノ-2'-デオキシリボース                |
| 2-アミノ-6-クロロ-プリン                   |
| 2-アザ-イノシニル                        |
| 2'-アジド-2'-デオキシリボース                |
| 2'フルオロ-2'-デオキシリボース                |
| 2'-フルオロ-修飾塩基                      |
| 2'-O-メチル-リボース                     |
| 2-オキソ-7-アミノピリドピリミジン-3-イル          |
| 2-オキソ-ピリドピリミジン-3-イル               |
| 2-ピリジノン                           |
| 3 ニトロピロール                         |

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| 3-(メチル)-7-(プロピニル)イソカルボスチリリル                        |
| 3-(メチル)イソカルボスチリリル                                  |
| 4-(フルオロ)-6-(メチル)ベンズイミダゾール                          |
| 4-(メチル)ベンズイミダゾール                                   |
| 4-(メチル)インドリル                                       |
| 4,6-(ジメチル)インドリル                                    |
| 5 ニトロインドール                                         |
| 5置換ピリミジン                                           |
| 5-(メチル)イソカルボスチリリル                                  |
| 5-ニトロインドール                                         |
| 6-(アザ)ピリミジン                                        |
| 6-(アノ)チミン                                          |
| 6-(メチル)-7-(アザ)インドリル                                |
| 6-クロロ-プリン                                          |
| 6-フェニル-ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル                         |
| 7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェンチアジン-1-イル |
| 7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサジン-1-イル |
| 7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル    |
| 7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェンチアジン-1-イル    |

20

30

40

## 【0282】

50

【表 3 9】

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| 7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル        |
| 7-(アザ)インドリル                                            |
| 7-(グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサジン-1-イル |
| 7-(グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェンチアジン-1-イル |
| 7-(グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサジン-1-イル |
| 7-(グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル    |
| 7-(グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェンチアジン-1-イル    |
| 7-(グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル    |
| 7-(プロピニル)イソカルボスチリル                                     |
| 7-(プロピニル)イソカルボスチリル、プロピニル-7-(アザ)インドリル                   |
| 7-デアザ-イノシニル                                            |
| 7-置換1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサジン-1-イル                  |
| 7-置換1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル                     |
| 9-(メチル)-イミジゾビリジニル                                      |
| アミノインドリル                                               |
| アントラセニル                                                |
| ビス-オルト-(アミノアルキルヒドロキシ)-6-フェニル-ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル       |
| ビス-オルト-置換-6-フェニル-ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル                   |
| ジフルオロトリル                                               |
| ヒポキサンチン                                                |
| イミジゾビリジニル                                              |
| イノシニル                                                  |
| イソカルボスチリル                                              |
| イソグアノシン                                                |
| N2-置換プリン                                               |
| N6-メチル-2-アミノ-プリン                                       |
| N6-置換プリン                                               |
| N-アルキル化誘導体                                             |
| ナフタレニル                                                 |
| ニトロベンズイミダゾリル                                           |
| ニトロイミダゾリル                                              |

|                                               |
|-----------------------------------------------|
| ニトロインダゾリル                                     |
| ニトロピラゾリル                                      |
| ヌブラリン                                         |
| O6-置換プリン                                      |
| O-アルキル化誘導体                                    |
| オルト-(アミノアルキルヒドロキシ)-6-フェニル-ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル |
| オルト-置換-6-フェニル-ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル             |
| オキソホルマイシンTP                                   |
| パラ-(アミノアルキルヒドロキシ)-6-フェニル-ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル  |
| パラ-置換-6-フェニル-ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル              |
| ペンタセニル                                        |
| フェナントラセニル                                     |
| フェニル                                          |
| プロピニル-7-(アザ)インドリル                             |
| ピレニル                                          |
| ピリドピリミジン-3-イル                                 |
| ピリドピリミジン-3-イル, 2-オキソ-7-アミノ-ピリドピリミジン-3-イル      |
| ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル                           |
| ピロロピリジニル                                      |
| ピロロピリジニル                                      |
| スチルベンジル                                       |
| 置換1,2,4-トリアゾール                                |
| テトラセニル                                        |
| チュベルシジン                                       |
| キサンチン                                         |
| キサントシン                                        |
| 2-チオ-ゼブラリン                                    |
| 5-アザ-2-チオ-ゼブラリン                               |
| 7-デアザ-2-アミノ-プリン                               |
| ビリジン-4-オンリボヌクレオシド                             |
| 2-アミノ-リボシド                                    |
| ホルマイシンA                                       |
| ホルマイシンB                                       |
| ピロロシン                                         |
| 2'-OH-アラ-アデノシン                                |
| 2'-OH-アラ-シチジン                                 |

10

20

30

40

【0 2 8 3】

【表 4 0】

|                |
|----------------|
| 2'-OH-アラ-ウリジン  |
| 2'-OH-アラ-グアノシン |

|                              |
|------------------------------|
| 5-(2-カルボメトキシビニル)ウリジン         |
| N6-(19-アミノ-ペンタオキサノナデシル)アデノシン |

【0 2 8 4】

ある実施形態では、本明細書に記載される T R E M、T R E M コア断片又は T R E M 断

50

片は、表 8 で提供される化学修飾、又はそれらの組み合わせを含む。

【 0 2 8 5 】

【表 4 1】

表 8: 例示的な骨格修飾

| 名称                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| 3'-アルキレンホスホネート                                                              |
| 3'-アミノホスホロアミデート                                                             |
| アルケン含有骨格                                                                    |
| アミノアルキルホスホロアミデート                                                            |
| アミノアルキルホスホトリエステル                                                            |
| ボラノホスフェート                                                                   |
| -CH <sub>2</sub> -O-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -                   |
| -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> - |
| -CH <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -                                      |
| キラルホスホネート                                                                   |
| キラルホスホロチオエート                                                                |
| ホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格                                                        |
| メチレン(メチルイミノ)                                                                |
| メチレンホルムアセチル及びチオホルムアセチル骨格                                                    |
| メチレンイミノ及びメチレンヒドラジノ骨格                                                        |
| モルホリノ結合                                                                     |
| -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                     |
| ヘテロ原子ヌクレオシド間結合を有するオリゴヌクレオシド                                                 |
| ホスフィネート                                                                     |
| ホスホロアミデート                                                                   |
| ホスホロジチオエート                                                                  |
| ホスホロチオエートヌクレオシド間結合                                                          |
| ホスホロチオエート                                                                   |

|                           |
|---------------------------|
| ホスホトリエステル                 |
| PNA                       |
| シロキサン骨格                   |
| スルファメート骨格                 |
| スルフィド、スルホキシド、及びスルホン骨格     |
| スルホネート及びスルホンアミド骨格         |
| チオノアルキルホスホネート             |
| チオノアルキルホスホトリエステル          |
| チオノホスホロアミデート              |
| メチルホスホネート                 |
| ホスホノアセテート                 |
| ホスホロチオエート                 |
| 制限核酸(CNA)                 |
| 2'-O-メチル                  |
| 2'-O-メトキシエチル(MOE)         |
| 2' フルオロ                   |
| ロック核酸(LNA)                |
| (S)-制限エチル( <i>cEt</i> )   |
| フルオロヘキシトール核酸(FHNA)        |
| 5'-ホスホロチオエート              |
| ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー(PMO) |
| トリシクロ-DNA (tcDNA)         |
| (S) 5'-C-メチル              |
| (E)-ビニルホスホネート             |
| メチルホスホネート                 |

10

20

30

40

50

【 0 2 8 6 】

【表 4 2】

|                         |
|-------------------------|
| ホスフェートを有する(S) 5'-C-メチル  |
| ホスフェートを有する(R) 5'-C-メチル  |
| DNA                     |
| (R) 5'-C-メチル            |
| GNA (グリコール核酸)           |
| アルキルホスホネート              |
| ホスホロチオエート               |
| 制限核酸(CNA)               |
| 2'-O-メチル                |
| 2'-O-メトキシエチル(MOE)       |
| 2' フルオロ                 |
| ロケット核酸(LNA)             |
| (S)-制限エチル( <i>cEt</i> ) |

|                            |
|----------------------------|
| フルオロヘキシトール核酸(FHNA)         |
| 5'-ホスホロチオエート               |
| ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー (PMO) |
| トリシクロ-DNA (tcDNA)          |
| (S) 5'-C-メチル               |
| (E)-ビニルホスホネート              |
| メチルホスホネート                  |
| ホスフェートを有する(S) 5'-C-メチル     |
| ホスフェートを有する(R) 5'-C-メチル     |
| DNA                        |
| (R) 5'-C-メチル               |
| GNA (グリコール核酸)              |
| アルキルホスホネート                 |

10

## 【0 2 8 7】

ある実施形態では、本明細書に記載される T R E M、T R E M コア断片又は T R E M 断片は、表 9 で提供される非天然修飾、又はそれらの組み合わせを含む。

20

## 【0 2 8 8】

【表 4 3】

表 9: 例示的な非天然骨格修飾

|                           |
|---------------------------|
| 合成骨格修飾の名称                 |
| ホスホロチオエート                 |
| 制限核酸(CNA)                 |
| 2' O'メチル化                 |
| 2'-O-メトキシエチルリボース(MOE)     |
| 2' フルオロ                   |
| ロケット核酸(LNA)               |
| (S)-制限エチル( <i>cEt</i> )   |
| フルオロヘキシトール核酸(FHNA)        |
| 5'ホスホロチオエート               |
| ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー(PMO) |
| トリシクロ-DNA (tcDNA)         |
| (S) 5'-C-メチル              |
| (E)-ビニルホスホネート             |
| メチルホスホネート                 |
| ホスフェートを有する(S) 5'-C-メチル    |

30

40

## 【0 2 8 9】

## T R E M、T R E M コア断片及び T R E M 断片融合

ある実施形態では、本明細書で開示される T R E M、T R E M コア断片及び T R E M 断片は、追加の部分、例えば、融合部分を含む。ある実施形態では、融合部分を、精製のために使用して、T R E M、T R E M コア断片及び T R E M 断片のフォールディングを改変してもよいし、標的化部分として使用してもよい。ある実施形態では、融合部分は、タグ、リンカーを含み得るか、切断可能であり得るか又は酵素のための結合部位を含み得る。

50

ある実施形態では、融合部分は、T R E M、T R E Mコア断片及びT R E M断片のN末端又はT R E M、T R E Mコア断片及びT R E M断片のC末端に配置され得る。ある実施形態では、融合部分は、T R E M、T R E Mコア断片及びT R E M断片をコードする同じ又は異なる核酸分子によってコードされ得る。

【0290】

T R E Mコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるT R E Mは、本明細書で提供されるコンセンサス配列を含む。

【0291】

ある実施形態では、本明細書で開示されるT R E Mは、式I z z zのコンセンサス配列（z z zは、20種のアミノ酸のいずれかを示し、式Iは、全ての種に対応する）を含む。

10

【0292】

ある実施形態では、本明細書で開示されるT R E Mは、式I I z z zのコンセンサス配列（z z zは、20種のアミノ酸のいずれかを示し、式I Iは、哺乳動物に対応する）を含む。

【0293】

ある実施形態では、本明細書で開示されるT R E Mは、式I I I z z zのコンセンサス配列（z z zは、20種のアミノ酸のいずれかを示し、式I I Iは、ヒトに対応する）を含む。

20

【0294】

ある実施形態では、z z zは、20種のアミノ酸：アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、メチオニン、ロイシン、リジン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、又はバリンのいずれかを示す。

【0295】

ある実施形態では、本明細書で開示されるT R E Mは、以下：

- a) 生理的条件下で、残基R<sub>0</sub>は、リンカー領域、例えば、リンカー1領域を形成するか；
- b) 生理的条件下で、残基R<sub>1</sub>－R<sub>2</sub>－R<sub>3</sub>－R<sub>4</sub>－R<sub>5</sub>－R<sub>6</sub>－R<sub>7</sub>及び残基R<sub>65</sub>－R<sub>66</sub>－R<sub>67</sub>－R<sub>68</sub>－R<sub>69</sub>－R<sub>70</sub>－R<sub>71</sub>は、ステム領域、例えば、A S t Dステム領域を形成するか；
- c) 生理的条件下で、残基R<sub>8</sub>－R<sub>9</sub>は、リンカー領域、例えば、リンカー2領域を形成するか；
- d) 生理的条件下で、残基－R<sub>10</sub>－R<sub>11</sub>－R<sub>12</sub>－R<sub>13</sub>－R<sub>14</sub> R<sub>15</sub>－R<sub>16</sub>－R<sub>17</sub>－R<sub>18</sub>－R<sub>19</sub>－R<sub>20</sub>－R<sub>21</sub>－R<sub>22</sub>－R<sub>23</sub>－R<sub>24</sub>－R<sub>25</sub>－R<sub>26</sub>－R<sub>27</sub>－R<sub>28</sub>は、ステム－ループ領域、例えば、Dアーム領域を形成するか；
- e) 生理的条件下で、残基－R<sub>29</sub>は、リンカー領域、例えば、リンカー3領域を形成するか；
- f) 生理的条件下で、残基－R<sub>30</sub>－R<sub>31</sub>－R<sub>32</sub>－R<sub>33</sub>－R<sub>34</sub>－R<sub>35</sub>－R<sub>36</sub>－R<sub>37</sub>－R<sub>38</sub>－R<sub>39</sub>－R<sub>40</sub>－R<sub>41</sub>－R<sub>42</sub>－R<sub>43</sub>－R<sub>44</sub>－R<sub>45</sub>－R<sub>46</sub>は、ステム－ループ領域、例えば、A Cアーム領域を形成するか；
- g) 生理的条件下で、残基－[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>は、例えば、本明細書に記載されるとおりの可変領域を含むか；
- h) 生理的条件下で、残基－R<sub>48</sub>－R<sub>49</sub>－R<sub>50</sub>－R<sub>51</sub>－R<sub>52</sub>－R<sub>53</sub>－R<sub>54</sub>－R<sub>55</sub>－R<sub>56</sub>－R<sub>57</sub>－R<sub>58</sub>－R<sub>59</sub>－R<sub>60</sub>－R<sub>61</sub>－R<sub>62</sub>－R<sub>63</sub>－R<sub>64</sub>は、ステム－ループ領域、例えば、Tアーム領域を形成するか；又は
- i) 生理的条件下で、残基R<sub>72</sub>は、リンカー領域、例えば、リンカー4領域を形成するかから選択される特性を含む。

30

40

【0296】

50

## アラニン TREM コンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示される TREM は、式 I A L A (配列番号 562) の配列、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> - R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub> - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> - R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

10

(式中、R が、リボヌクレオチド残基であり、A l a に関するコンセンサスは、R<sub>0</sub> = 非存在であり；

R<sub>14</sub>、R<sub>57</sub> = 独立して A 又は非存在であり；

R<sub>26</sub> = A、C、G 又は非存在であり；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub> = 独立して N 又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>65</sub> = 独立して A、C、U 又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>56</sub> = 独立して A、G 又は非存在であり；

20

R<sub>7</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>72</sub> = 独立して A、G、U 又は非存在であり；

R<sub>24</sub>、R<sub>69</sub> = 独立して A、U 又は非存在であり；

R<sub>70</sub>、R<sub>71</sub> = 独立して C 又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> = 独立して C、G 又は非存在であり；

R<sub>12</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>68</sub> = 独立して C、G、U 又は非存在であり；

R<sub>13</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>61</sub> = 独立して C、U 又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>23</sub> = 独立して G 又は非存在であり；

R<sub>2</sub> = G、U 又は非存在であり；

30

R<sub>8</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>54</sub> = 独立して U 又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> = N 又は非存在であり；

ここで、例えば、x = 1 ~ 271 (例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271 である)

40

を含み、TREM は、以下の特性：15% 以下の残基は N であるか；又は 20 以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

50

## 【0297】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIALA（配列番号563）の配列を含み、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> - R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub> - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> - R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

10

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Alaに関するコンセンサスは、R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub> = 非存在であり；

R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>57</sub> = 独立してA又は非存在であり；

R<sub>15</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>64</sub> = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>16</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>59</sub> = 独立してN又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>66</sub> = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>56</sub> = 独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>72</sub> = 独立してA、G、U又は非存在であり；

20

R<sub>6</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>69</sub> = 独立してA、U又は非存在であり；

R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>70</sub>、R<sub>71</sub> = 独立してC又は非存在であり；

R<sub>3</sub> = C、G又は非存在であり；

R<sub>12</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>48</sub> = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>13</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub> = 独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>52</sub> = 独立してG又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>33</sub> = 独立してG、U又は非存在であり；

R<sub>21</sub>、R<sub>54</sub> = 独立してU又は非存在であり；

30

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又はx = 271である）

40

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

## 【0298】

50

ある実施形態では、本明細書で開示される T R E M は、式 I I I A L A (配列番号 5 6 4) の配列を含み、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> - R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub> - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> - R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

(式中、R が、リボヌクレオチド残基であり、A l a に関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub> = 非存在であり；

R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>57</sub>、R<sub>72</sub> = 独立して A 又は非存在であり；

R<sub>15</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>64</sub> = 独立して A、C、G 又は非存在であり；

R<sub>16</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>50</sub> = 独立して N 又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>66</sub> = 独立して A、C、U 又は非存在であり；

R<sub>5</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>56</sub> = 独立して A、G 又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>63</sub> = 独立して A、G、U 又は非存在であり；

R<sub>6</sub>、R<sub>35</sub> = 独立して A、U 又は非存在であり；

R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>70</sub>、R<sub>71</sub> = 独立して C 又は非存在であり；

R<sub>12</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>59</sub> = 独立して C、G、U 又は非存在であり；

R<sub>13</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub> = 独立して C、U 又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>52</sub> = 独立して G 又は非存在であり；

R<sub>33</sub>、R<sub>36</sub> = 独立して G、U 又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>54</sub>、R<sub>69</sub> = 独立して U 又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> = N 又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 2 7 1 (例えば、x = 1 ~ 2 5 0、x = 1 ~ 2 2 5、x = 1 ~ 2 0 0、x = 1 ~ 1 7 5、x = 1 ~ 1 5 0、x = 1 ~ 1 2 5、x = 1 ~ 1 0 0、x = 1 ~ 7 5、x = 1 ~ 5 0、x = 1 ~ 4 0、x = 1 ~ 3 0、x = 1 ~ 2 9、x = 1 ~ 2 8、x = 1 ~ 2 7、x = 1 ~ 2 6、x = 1 ~ 2 5、x = 1 ~ 2 4、x = 1 ~ 2 3、x = 1 ~ 2 2、x = 1 ~ 2 1、x = 1 ~ 2 0、x = 1 ~ 1 9、x = 1 ~ 1 8、x = 1 ~ 1 7、x = 1 ~ 1 6、x = 1 ~ 1 5、x = 1 ~ 1 4、x = 1 ~ 1 3、x = 1 ~ 1 2、x = 1 ~ 1 1、x = 1 ~ 1 0、x = 1 0 ~ 2 7 1、x = 2 0 ~ 2 7 1、x = 3 0 ~ 2 7 1、x = 4 0 ~ 2 7 1、x = 5 0 ~ 2 7 1、x = 6 0 ~ 2 7 1、x = 7 0 ~ 2 7 1、x = 8 0 ~ 2 7 1、x = 1 0 0 ~ 2 7 1、x = 1 2 5 ~ 2 7 1、x = 1 5 0 ~ 2 7 1、x = 1 7 5 ~ 2 7 1、x = 2 0 0 ~ 2 7 1、x = 2 2 5 ~ 2 7 1、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 1 0、x = 1 1、x = 1 2、x = 1 3、x = 1 4、x = 1 5、x = 1 6、x = 1 7、x = 1 8、x = 1 9、x = 2 0、x = 2 1、x = 2 2、x = 2 3、x = 2 4、x = 2 5、x = 2 6、x = 2 7、x = 2 8、x = 2 9、x = 3 0、x = 4 0、x = 5 0、x = 6 0、x = 7 0、x = 8 0、x = 9 0、x = 1 0 0、x = 1 1 0、x = 1 2 5、x = 1 5 0、x = 1 7 5、x = 2 0 0、x = 2 2 5、x = 2 5 0、又は x = 2 7 1 である)

を含み、T R E M は、以下の特性：1 5 % 以下の残基は N であるか；又は 2 0 以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0 2 9 9】

アルギニン T R E M コンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示される T R E M は、式 I A R G（配列番号 5 6 5）の配列を含み、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> - R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub> - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> - R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

（式中、R が、リボヌクレオチド残基であり、A r g に関するコンセンサスは、

R<sub>57</sub> = A 又は非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>27</sub> = 独立して A、C、G 又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub>、R<sub>69</sub>、R<sub>70</sub>、R<sub>71</sub> = 独立して N 又は非存在であり；

R<sub>13</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>41</sub> = 独立して A、C、U 又は非存在であり；

R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>56</sub> = 独立して A、G 又は非存在であり；

R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>72</sub> = 独立して A、G、U 又は非存在であり；

R<sub>18</sub> = A、U 又は非存在であり；

R<sub>38</sub> = C 又は非存在であり；

R<sub>35</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>61</sub> = 独立して C、G、U 又は非存在であり；

R<sub>28</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>60</sub> = 独立して C、U 又は非存在であり；

R<sub>0</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>52</sub> = 独立して G 又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>39</sub> = 独立して G、U 又は非存在であり；

R<sub>36</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>54</sub> = 独立して U 又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> = N 又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271 である）

を含み、T R E M は、以下の特性：15% 以下の残基は N であるか；又は 20 以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0300】

ある実施形態では、本明細書で開示される T R E M は、式 I I A R G（配列番号 5 6 6）の配列、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub>

$R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Argに関するコンセンサスは、

$R_{18}$  = 非存在であり；

$R_{24}$ 、 $R_{57}$  = 独立してA又は非存在であり；

$R_{41}$  = A、C又は非存在であり；

$R_3$ 、 $R_7$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{50}$  = 独立してA、C、G又は非存在であり；

$R_2$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{68}$ 、 $R_{70}$  = 独立してN又は非存在であり；

$R_{49}$ 、 $R_{71}$  = 独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{72}$  = 独立してA、G又は非存在であり；

$R_{14}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{63}$  = 独立してA、G、U又は非存在であり；

$R_{16}$ 、 $R_{21}$  = 独立してA、U又は非存在であり；

$R_{38}$ 、 $R_{61}$  = 独立してC又は非存在であり；

$R_{33}$ 、 $R_{48}$  = 独立してC、G又は非存在であり；

$R_4$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{64}$ 、 $R_{69}$  = 独立してC、G、U又は非存在であり；

$R_{13}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{65}$  = 独立してC、U又は非存在であり；

$R_0$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{52}$  = 独立してG又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_{39}$ 、 $R_{42}$  = 独立してG、U又は非存在であり；

$R_{17}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{54}$ 、 $R_{59}$  = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$  = N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$  (例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0301】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式II I ARG (配列番号567)の配列、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12}$

$R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Argに関するコンセンサスは、

$R_{18}$  = 非存在であり；

$R_{15}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{57}$  = 独立してA又は非存在であり；

$R_{34}$ 、 $R_{44}$  = 独立してA、C又は非存在であり；

$R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_{58}$  = 独立してA、C、G又は非存在であり；

$R_2$ 、 $R_6$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{70}$  = 独立してN又は非存在であり；

$R_{37}$ 、 $R_{49}$  = 独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{50}$  = 独立してA、G又は非存在であり；

$R_{14}$ 、 $R_{63}$ 、 $R_{68}$  = 独立してA、G、U又は非存在であり；

$R_{16}$  = A、U又は非存在であり；

$R_{38}$ 、 $R_{61}$  = 独立してC又は非存在であり；

$R_7$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{48}$  = 独立してC、G又は非存在であり；

$R_{64}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{69}$  = 独立してC、G、U又は非存在であり；

$R_4$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{65}$ 、 $R_{71}$  = 独立してC、U又は非存在であり；

$R_0$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{72}$  = 独立してG又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{39}$ 、 $R_{42}$  = 独立してG、U又は非存在であり；

$R_{17}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{54}$ 、 $R_{59}$  = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$  = N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$  (例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0302】

アスパラギンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I<sub>ASN</sub>の配列（配列番号568）、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} -$

R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub> - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> - R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、A s nに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub> = 非存在であり；

R<sub>41</sub> = A 又は非存在であり；

R<sub>14</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>56</sub> = 独立して A、C、G 又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub>、R<sub>70</sub>、R<sub>71</sub> = 独立して N 又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>59</sub> = 独立して A、C、U 又は非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>72</sub> = 独立して A、G 又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>69</sub> = 独立して A、G、U 又は非存在であり；

R<sub>40</sub>、R<sub>57</sub> = 独立して A、U 又は非存在であり；

R<sub>60</sub> = C 又は非存在であり；

R<sub>33</sub> = C、G 又は非存在であり；

R<sub>21</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>64</sub> = 独立して C、G、U 又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>61</sub> = 独立して C、U 又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>52</sub> = 独立して G 又は非存在であり；

R<sub>54</sub> = G、U 又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>53</sub> = 独立して U 又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> = N 又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271 (例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271 である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0303】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIASN（配列番号569）の配列を含み、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> - R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R

23-R24-R25-R26-R27-R28-R29-R30-R31-R32-R33  
 -R34-R35-R36-R37-R38-R39-R40-R41-R42-R43-R  
 44-R45-R46-[R47]<sub>x</sub>-R48-R49-R50-R51-R52-R53-R  
 54-R55-R56-R57-R58-R59-R60-R61-R62-R63-R6  
 4-R65-R66-R67-R68-R69-R70-R71-R72

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、A s nに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub>=非存在であり、

R<sub>24</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>62</sub>=独立してA又は非存在であり；

R<sub>59</sub>=A、C又は非存在であり；

R<sub>14</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>66</sub>=独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>17</sub>、R<sub>29</sub>=独立してN又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>55</sub>=独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub>、

R<sub>69</sub>、R<sub>70</sub>、R<sub>72</sub>=独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>58</sub>=独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>40</sub>、R<sub>57</sub>=独立してA、U又は非存在であり；

R<sub>5</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>60</sub>=独立してC又は非存在であり；

R<sub>33</sub>、R<sub>65</sub>=独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>21</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>71</sub>=独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>64</sub>=独立して  
 C、U又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>52</sub>=独立してG又は非存在であり；

R<sub>54</sub>=G、U又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>53</sub>=独  
 立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、  
 x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x  
 =1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27  
 、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~  
 21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=  
 1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、  
 x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50  
 ~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~27  
 1、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~27  
 1、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、  
 x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=  
 16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=  
 24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=  
 50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125  
 、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271であ  
 る）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基  
 は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0304】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIASN（配列番号57  
 0）の配列を含み、

R<sub>0</sub>-R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-R<sub>8</sub>-R<sub>9</sub>-R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub>-R<sub>12</sub>  
 -R<sub>13</sub>-R<sub>14</sub>-R<sub>15</sub>-R<sub>16</sub>-R<sub>17</sub>-R<sub>18</sub>-R<sub>19</sub>-R<sub>20</sub>-R<sub>21</sub>-R<sub>22</sub>-R  
 23-R<sub>24</sub>-R<sub>25</sub>-R<sub>26</sub>-R<sub>27</sub>-R<sub>28</sub>-R<sub>29</sub>-R<sub>30</sub>-R<sub>31</sub>-R<sub>32</sub>-R<sub>33</sub>

$R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、A s nに関するコンセンサスは、

$R_0$ 、 $R_{18}$  = 非存在であり、

$R_{24}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{62}$  = 独立してA又は非存在であり；

$R_{59}$  = A、C又は非存在であり；

$R_{14}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{66}$  = 独立してA、C、G又は非存在であり；

$R_{11}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{55}$  = 独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_9$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{68}$ 、 $R_{69}$ 、 $R_{70}$  = 独立してA、G又は非存在であり；

$R_{44}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{58}$  = 独立してA、G、U又は非存在であり；

$R_{57}$  = A、U又は非存在であり；

$R_5$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{60}$  = 独立してC又は非存在であり；

$R_{33}$ 、 $R_{65}$  = 独立してC、G又は非存在であり；

$R_{17}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{29}$  = 独立してC、G、U又は非存在であり；

$R_3$ 、 $R_6$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{63}$ 、 $R_{64}$ 、 $R_{71}$  = 独立してC、U又は非存在であり；

$R_7$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{72}$  = 独立してG又は非存在であり；

$R_{54}$  = G、U又は非存在であり；

$R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_8$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{39}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{53}$  = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$  = N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$  (例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0305】

アスパラギン酸TREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IASP (配列番号571)の配列を含み、

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}$

$R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、A s pに関するコンセンサスは、

$R_0$  = 非存在であり、

$R_{24}$ 、 $R_{71}$  = 独立してA、C又は非存在であり；

$R_{33}$ 、 $R_{46}$  = 独立してA、C、G又は非存在であり；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{63}$ 、 $R_{64}$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{68}$ 、 $R_{69}$  = 独立してN又は非存在であり；

$R_{13}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{57}$ 、 $R_{65}$  = 独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{72}$  = 独立してA、G又は非存在であり；

$R_7$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{42}$  = 独立してA、G、U又は非存在であり；

$R_{39}$  = C又は非存在であり；

$R_{50}$ 、 $R_{62}$  = 独立してC、G又は非存在であり；

$R_{30}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{70}$  = 独立してC、G、U又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{59}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{61}$  = 独立してC、U又は非存在であり；

$R_{19}$ 、 $R_{52}$  = 独立してG又は非存在であり；

$R_1$  = G、U又は非存在であり；

$R_{23}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{54}$  = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$  = N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0306】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIASP（配列番号572）の配列を含み、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R$

44-R45-R46-[R47]<sub>x</sub>-R48-R49-R50-R51-R52-R53-R54-R55-R56-R57-R58-R59-R60-R61-R62-R63-R64-R65-R66-R67-R68-R69-R70-R71-R72

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、A s pに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>23</sub>=独立して非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>40</sub>=独立してA又は非存在であり；

R<sub>24</sub>、R<sub>71</sub>=独立してA、C又は非存在であり；

R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub>=独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>66</sub>=独立してN又は非存在であり；

R<sub>57</sub>、R<sub>63</sub>=独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>72</sub>=独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>65</sub>=独立してA、U又は非存在であり；

R<sub>39</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>62</sub>=独立してC又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>70</sub>=独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>55</sub>=独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>60</sub>=独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>15</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>52</sub>=独立してG又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>69</sub>=独立してG、U又は非存在であり；

R<sub>16</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>54</sub>=独立してU又は非存在であり；

[R47]<sub>x</sub>=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~271、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~271、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0307】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIASP（配列番号573）の配列を含み、

R<sub>0</sub>-R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-R<sub>8</sub>-R<sub>9</sub>-R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub>-R<sub>12</sub>-R<sub>13</sub>-R<sub>14</sub>-R<sub>15</sub>-R<sub>16</sub>-R<sub>17</sub>-R<sub>18</sub>-R<sub>19</sub>-R<sub>20</sub>-R<sub>21</sub>-R<sub>22</sub>-R<sub>23</sub>-R<sub>24</sub>-R<sub>25</sub>-R<sub>26</sub>-R<sub>27</sub>-R<sub>28</sub>-R<sub>29</sub>-R<sub>30</sub>-R<sub>31</sub>-R<sub>32</sub>-R<sub>33</sub>-R<sub>34</sub>-R<sub>35</sub>-R<sub>36</sub>-R<sub>37</sub>-R<sub>38</sub>-R<sub>39</sub>-R<sub>40</sub>-R<sub>41</sub>-R<sub>42</sub>-R<sub>43</sub>-R<sub>44</sub>-R<sub>45</sub>-R<sub>46</sub>-[R47]<sub>x</sub>-R<sub>48</sub>-R<sub>49</sub>-R<sub>50</sub>-R<sub>51</sub>-R<sub>52</sub>-R<sub>53</sub>-R<sub>54</sub>-R<sub>55</sub>-R<sub>56</sub>-R<sub>57</sub>-R<sub>58</sub>-R<sub>59</sub>-R<sub>60</sub>-R<sub>61</sub>-R<sub>62</sub>-R<sub>63</sub>-R<sub>64</sub>-R<sub>65</sub>-R<sub>66</sub>-R<sub>67</sub>-R<sub>68</sub>-R<sub>69</sub>-R<sub>70</sub>-R<sub>71</sub>-R<sub>72</sub>

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、A s pに関するコンセンサスは、  
R<sub>0</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>23</sub>=非存在であり、  
R<sub>9</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>71</sub>=独立してA又は非存在であり；  
R<sub>2</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>57</sub>=独立してA、C又は非存在であり；  
R<sub>6</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub>=独立してA、G  
又は非存在であり；  
R<sub>3</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>62</sub>=独立してC又は非存在であり；  
R<sub>66</sub>=C、G又は非存在であり；  
R<sub>5</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>59</sub>、  
R<sub>60</sub>、R<sub>63</sub>=独立してC、U又は非存在であり；  
R<sub>10</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>49</sub>、  
R<sub>50</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>69</sub>、R<sub>70</sub>、R<sub>72</sub>=独立してG又は非存在であり；  
R<sub>22</sub>、R<sub>58</sub>=独立してG、U又は非存在であり；  
R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>53</sub>、  
R<sub>54</sub>=独立してU又は非存在であり；  
[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、  
x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x  
=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27  
、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~  
21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=  
1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、  
x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50  
~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~27  
1、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~27  
1、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、  
x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=  
16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=  
24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=  
50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125  
、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271であ  
る）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基  
は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0308】

システインTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I<sub>CYS</sub>（配列番号574）  
の配列を含み、

R<sub>0</sub>-R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-R<sub>8</sub>-R<sub>9</sub>-R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub>-R<sub>12</sub>  
-R<sub>13</sub>-R<sub>14</sub>-R<sub>15</sub>-R<sub>16</sub>-R<sub>17</sub>-R<sub>18</sub>-R<sub>19</sub>-R<sub>20</sub>-R<sub>21</sub>-R<sub>22</sub>-R  
23-R<sub>24</sub>-R<sub>25</sub>-R<sub>26</sub>-R<sub>27</sub>-R<sub>28</sub>-R<sub>29</sub>-R<sub>30</sub>-R<sub>31</sub>-R<sub>32</sub>-R<sub>33</sub>  
-R<sub>34</sub>-R<sub>35</sub>-R<sub>36</sub>-R<sub>37</sub>-R<sub>38</sub>-R<sub>39</sub>-R<sub>40</sub>-R<sub>41</sub>-R<sub>42</sub>-R<sub>43</sub>-R  
44-R<sub>45</sub>-R<sub>46</sub>-[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>-R<sub>48</sub>-R<sub>49</sub>-R<sub>50</sub>-R<sub>51</sub>-R<sub>52</sub>-R<sub>53</sub>-  
R<sub>54</sub>-R<sub>55</sub>-R<sub>56</sub>-R<sub>57</sub>-R<sub>58</sub>-R<sub>59</sub>-R<sub>60</sub>-R<sub>61</sub>-R<sub>62</sub>-R<sub>63</sub>-R<sub>6</sub>  
4-R<sub>65</sub>-R<sub>66</sub>-R<sub>67</sub>-R<sub>68</sub>-R<sub>69</sub>-R<sub>70</sub>-R<sub>71</sub>-R<sub>72</sub>

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Cysに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>=非存在であり、  
R<sub>14</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>57</sub>=独立してA又は非存在であり；  
R<sub>41</sub>=A、C又は非存在であり；  
R<sub>10</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>62</sub>=独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub>、R<sub>69</sub>、R<sub>70</sub>=独立してN又は非存在であり；

R<sub>65</sub>=A、C、U又は非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>56</sub>=独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>51</sub>=独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>18</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>55</sub>=独立してC又は非存在であり；

R<sub>2</sub>=C、G又は非存在であり；

R<sub>21</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>50</sub>=独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>71</sub>、R<sub>72</sub>=独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>19</sub>=独立してG又は非存在であり；

R<sub>17</sub>=G、U又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>54</sub>=独立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~271、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~271、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0309】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIcys（配列番号575）の配列を含み、

R<sub>0</sub>-R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-R<sub>8</sub>-R<sub>9</sub>-R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub>-R<sub>12</sub>-R<sub>13</sub>-R<sub>14</sub>-R<sub>15</sub>-R<sub>16</sub>-R<sub>17</sub>-R<sub>18</sub>-R<sub>19</sub>-R<sub>20</sub>-R<sub>21</sub>-R<sub>22</sub>-R<sub>23</sub>-R<sub>24</sub>-R<sub>25</sub>-R<sub>26</sub>-R<sub>27</sub>-R<sub>28</sub>-R<sub>29</sub>-R<sub>30</sub>-R<sub>31</sub>-R<sub>32</sub>-R<sub>33</sub>-R<sub>34</sub>-R<sub>35</sub>-R<sub>36</sub>-R<sub>37</sub>-R<sub>38</sub>-R<sub>39</sub>-R<sub>40</sub>-R<sub>41</sub>-R<sub>42</sub>-R<sub>43</sub>-R<sub>44</sub>-R<sub>45</sub>-R<sub>46</sub>-[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>-R<sub>48</sub>-R<sub>49</sub>-R<sub>50</sub>-R<sub>51</sub>-R<sub>52</sub>-R<sub>53</sub>-R<sub>54</sub>-R<sub>55</sub>-R<sub>56</sub>-R<sub>57</sub>-R<sub>58</sub>-R<sub>59</sub>-R<sub>60</sub>-R<sub>61</sub>-R<sub>62</sub>-R<sub>63</sub>-R<sub>64</sub>-R<sub>65</sub>-R<sub>66</sub>-R<sub>67</sub>-R<sub>68</sub>-R<sub>69</sub>-R<sub>70</sub>-R<sub>71</sub>-R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Cysに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>23</sub>=非存在であり；

R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>57</sub>=独立してA又は非存在であり；

R<sub>44</sub>=A、C又は非存在であり；

R<sub>27</sub>、R<sub>62</sub>=独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>16</sub>=A、C、G、U又は非存在であり；

$R_{30}$ 、 $R_{70}$ ＝独立してA、C、U又は非存在であり；  
 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{66}$ ＝独立してA、G又は非存在であり；  
 $R_{20}$ 、 $R_{51}$ ＝独立してA、G、U又は非存在であり；  
 $R_{35}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{69}$ ＝独立してC又は非存在であり；  
 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_{15}$ ＝独立してC、G又は非存在であり；  
 $R_{13}$ ＝C、G、U又は非存在であり；  
 $R_6$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{68}$ 、 $R_{71}$ 、 $R_{72}$ ＝独立してC、U又は非存在であり；  
 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{63}$ ＝独立してG又は非存在であり；  
 $R_8$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{64}$ ＝独立してG、U又は非存在であり；  
 $R_{12}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{54}$ 、 $R_{65}$ ＝独立してU又は非存在であり；  
 $R_{59}$ ＝U、又は非存在であり；  
 $[R_{47}]_x$ ＝N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0310】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIICYS（配列番号576）の配列を含み、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Cysに関するコンセンサスは、

$R_0$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{23}$ ＝非存在であり、

$R_{14}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{39}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{57}$ 、 $R_{58}$ ＝独立してA又は非存在であり；

$R_{44}$ 、 $R_{70}$ ＝独立してA、C又は非存在であり；

$R_{62}$ ＝A、C、G又は非存在であり；

$R_{16}$ ＝N又は非存在であり；

R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>66</sub>＝独立してA又は非存在であり；

R<sub>28</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>69</sub>＝独立してC又は非存在であり；  
R<sub>4</sub>、R<sub>15</sub>＝独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>6</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>68</sub>、R<sub>71</sub>、R<sub>72</sub>＝独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>63</sub>＝独立してG又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>64</sub>＝独立してG、U又は非存在であり；

R<sub>12</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>54</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>65</sub>＝独立してU又は非存在であり；

〔R<sub>47</sub>〕<sub>x</sub>＝N又は非存在であり；

例えば、x＝1～271（例えば、x＝1～250、x＝1～225、x＝1～200、x＝1～175、x＝1～150、x＝1～125、x＝1～100、x＝1～75、x＝1～50、x＝1～40、x＝1～30、x＝1～29、x＝1～28、x＝1～27、x＝1～26、x＝1～25、x＝1～24、x＝1～23、x＝1～22、x＝1～21、x＝1～20、x＝1～19、x＝1～18、x＝1～17、x＝1～16、x＝1～15、x＝1～14、x＝1～13、x＝1～12、x＝1～11、x＝1～10、x＝10～271、x＝20～271、x＝30～271、x＝40～271、x＝50～271、x＝60～271、x＝70～271、x＝80～271、x＝100～271、x＝125～271、x＝150～271、x＝175～271、x＝200～271、x＝225～271、x＝1、x＝2、x＝3、x＝4、x＝5、x＝6、x＝7、x＝8、x＝9、x＝10、x＝11、x＝12、x＝13、x＝14、x＝15、x＝16、x＝17、x＝18、x＝19、x＝20、x＝21、x＝22、x＝23、x＝24、x＝25、x＝26、x＝27、x＝28、x＝29、x＝30、x＝40、x＝50、x＝60、x＝70、x＝80、x＝90、x＝100、x＝110、x＝125、x＝150、x＝175、x＝200、x＝225、x＝250、又はx＝271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

〔0311〕

グルタミンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I<sub>GLN</sub>（配列番号577）の配列を含み、

R<sub>0</sub>－R<sub>1</sub>－R<sub>2</sub>－R<sub>3</sub>－R<sub>4</sub>－R<sub>5</sub>－R<sub>6</sub>－R<sub>7</sub>－R<sub>8</sub>－R<sub>9</sub>－R<sub>10</sub>－R<sub>11</sub>－R<sub>12</sub>－R<sub>13</sub>－R<sub>14</sub>－R<sub>15</sub>－R<sub>16</sub>－R<sub>17</sub>－R<sub>18</sub>－R<sub>19</sub>－R<sub>20</sub>－R<sub>21</sub>－R<sub>22</sub>－R<sub>23</sub>－R<sub>24</sub>－R<sub>25</sub>－R<sub>26</sub>－R<sub>27</sub>－R<sub>28</sub>－R<sub>29</sub>－R<sub>30</sub>－R<sub>31</sub>－R<sub>32</sub>－R<sub>33</sub>－R<sub>34</sub>－R<sub>35</sub>－R<sub>36</sub>－R<sub>37</sub>－R<sub>38</sub>－R<sub>39</sub>－R<sub>40</sub>－R<sub>41</sub>－R<sub>42</sub>－R<sub>43</sub>－R<sub>44</sub>－R<sub>45</sub>－R<sub>46</sub>－〔R<sub>47</sub>〕<sub>x</sub>－R<sub>48</sub>－R<sub>49</sub>－R<sub>50</sub>－R<sub>51</sub>－R<sub>52</sub>－R<sub>53</sub>－R<sub>54</sub>－R<sub>55</sub>－R<sub>56</sub>－R<sub>57</sub>－R<sub>58</sub>－R<sub>59</sub>－R<sub>60</sub>－R<sub>61</sub>－R<sub>62</sub>－R<sub>63</sub>－R<sub>64</sub>－R<sub>65</sub>－R<sub>66</sub>－R<sub>67</sub>－R<sub>68</sub>－R<sub>69</sub>－R<sub>70</sub>－R<sub>71</sub>－R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、G<sub>LN</sub>に関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub>＝非存在であり；

R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>57</sub>＝独立してA又は非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>56</sub>＝独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub>、R<sub>69</sub>、R<sub>70</sub>＝独立してN又は非存在であり；

R<sub>17</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>71</sub>＝独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_{15}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{52}$ ＝独立してA、G又は非存在であり；  
 $R_1$ 、 $R_7$ 、 $R_{72}$ ＝独立してA、G、U又は非存在であり；  
 $R_3$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{64}$ ＝独立してC、G、U又は非存在であり；  
 $R_{28}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{59}$ 、 $R_{61}$ ＝独立してC、U又は非存在であり；  
 $R_{10}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ ＝独立してG又は非存在であり；  
 $R_{39}$ ＝G、U又は非存在であり；  
 $R_8$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{54}$ ＝独立してU又は非存在であり；  
 $[R_{47}]_x = N$ 又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、  
 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x$   
 $= 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$   
 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim$   
 $21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x =$   
 $1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、  
 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50$   
 $\sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 27$   
 $1$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 27$   
 $1$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、  
 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x =$   
 $16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x =$   
 $24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x =$   
 $50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$   
 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基  
 は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0312】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式II GLN（配列番号578）  
 の配列、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12}$   
 $- R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R$   
 $23 - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33}$   
 $- R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R$   
 $44 - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} -$   
 $R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{6}$   
 $4 - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、GLNに関するコンセンサスは、

$R_0$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{23}$ ＝非存在であり、  
 $R_{14}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{57}$ ＝独立してA又は非存在であり；  
 $R_{17}$ 、 $R_{71}$ ＝独立してA、C又は非存在であり；  
 $R_{25}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{69}$ ＝独立してA、C、G又は非存  
 在であり；  
 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{63}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{68}$ ＝  
 独立してN又は非存在であり；  
 $R_{31}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{65}$ 、 $R_{70}$ ＝独立してA、C、U又は非存在であり；  
 $R_{15}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{52}$ ＝独立してA、G又は非存在で  
 あり；  
 $R_2$ 、 $R_7$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{72}$ ＝独立してA、G、U又は  
 非存在であり；  
 $R_3$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{64}$ ＝独立してC、G、U又は非存在

であり；

R<sub>6</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>61</sub>＝独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>＝独立してG又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>39</sub>＝独立してG、U又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>54</sub>＝独立してU又は非存在であり；

〔R<sub>47</sub>〕<sub>x</sub>＝N又は非存在であり；

例えば、x＝1～271（例えば、x＝1～250、x＝1～225、x＝1～200、x＝1～175、x＝1～150、x＝1～125、x＝1～100、x＝1～75、x＝1～50、x＝1～40、x＝1～30、x＝1～29、x＝1～28、x＝1～27、x＝1～26、x＝1～25、x＝1～24、x＝1～23、x＝1～22、x＝1～21、x＝1～20、x＝1～19、x＝1～18、x＝1～17、x＝1～16、x＝1～15、x＝1～14、x＝1～13、x＝1～12、x＝1～11、x＝1～10、x＝10～271、x＝20～271、x＝30～271、x＝40～271、x＝50～271、x＝60～271、x＝70～271、x＝80～271、x＝100～271、x＝125～271、x＝150～271、x＝175～271、x＝200～271、x＝225～271、x＝1、x＝2、x＝3、x＝4、x＝5、x＝6、x＝7、x＝8、x＝9、x＝10、x＝11、x＝12、x＝13、x＝14、x＝15、x＝16、x＝17、x＝18、x＝19、x＝20、x＝21、x＝22、x＝23、x＝24、x＝25、x＝26、x＝27、x＝28、x＝29、x＝30、x＝40、x＝50、x＝60、x＝70、x＝80、x＝90、x＝100、x＝110、x＝125、x＝150、x＝175、x＝200、x＝225、x＝250、又はx＝271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

〔0313〕

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIGLN（配列番号579）の配列、

R<sub>0</sub>－R<sub>1</sub>－R<sub>2</sub>－R<sub>3</sub>－R<sub>4</sub>－R<sub>5</sub>－R<sub>6</sub>－R<sub>7</sub>－R<sub>8</sub>－R<sub>9</sub>－R<sub>10</sub>－R<sub>11</sub>－R<sub>12</sub>－R<sub>13</sub>－R<sub>14</sub>－R<sub>15</sub>－R<sub>16</sub>－R<sub>17</sub>－R<sub>18</sub>－R<sub>19</sub>－R<sub>20</sub>－R<sub>21</sub>－R<sub>22</sub>－R<sub>23</sub>－R<sub>24</sub>－R<sub>25</sub>－R<sub>26</sub>－R<sub>27</sub>－R<sub>28</sub>－R<sub>29</sub>－R<sub>30</sub>－R<sub>31</sub>－R<sub>32</sub>－R<sub>33</sub>－R<sub>34</sub>－R<sub>35</sub>－R<sub>36</sub>－R<sub>37</sub>－R<sub>38</sub>－R<sub>39</sub>－R<sub>40</sub>－R<sub>41</sub>－R<sub>42</sub>－R<sub>43</sub>－R<sub>44</sub>－R<sub>45</sub>－R<sub>46</sub>－〔R<sub>47</sub>〕<sub>x</sub>－R<sub>48</sub>－R<sub>49</sub>－R<sub>50</sub>－R<sub>51</sub>－R<sub>52</sub>－R<sub>53</sub>－R<sub>54</sub>－R<sub>55</sub>－R<sub>56</sub>－R<sub>57</sub>－R<sub>58</sub>－R<sub>59</sub>－R<sub>60</sub>－R<sub>61</sub>－R<sub>62</sub>－R<sub>63</sub>－R<sub>64</sub>－R<sub>65</sub>－R<sub>66</sub>－R<sub>67</sub>－R<sub>68</sub>－R<sub>69</sub>－R<sub>70</sub>－R<sub>71</sub>－R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Glnに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>23</sub>＝非存在であり、

R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>57</sub>＝独立してA又は非存在であり；

R<sub>17</sub>、R<sub>71</sub>＝独立してA、C又は非存在であり；

R<sub>5</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>69</sub>＝独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>68</sub>＝独立してN又は非存在であり；

R<sub>43</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>70</sub>＝独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>15</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>52</sub>＝独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>66</sub>＝独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>31</sub>＝A、U又は非存在であり；

R<sub>32</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>60</sub>＝独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>67</sub>＝独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>6</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>61</sub>＝独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>＝独立してG又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>72</sub>＝独立してG、U又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>54</sub>＝独立してU又は非存在であり；

〔R<sub>47</sub>〕<sub>x</sub>＝N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

〔0314〕

グルタミン酸TREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IGLU（配列番号580）の配列、

R<sub>0</sub>－R<sub>1</sub>－R<sub>2</sub>－R<sub>3</sub>－R<sub>4</sub>－R<sub>5</sub>－R<sub>6</sub>－R<sub>7</sub>－R<sub>8</sub>－R<sub>9</sub>－R<sub>10</sub>－R<sub>11</sub>－R<sub>12</sub>－R<sub>13</sub>－R<sub>14</sub>－R<sub>15</sub>－R<sub>16</sub>－R<sub>17</sub>－R<sub>18</sub>－R<sub>19</sub>－R<sub>20</sub>－R<sub>21</sub>－R<sub>22</sub>－R<sub>23</sub>－R<sub>24</sub>－R<sub>25</sub>－R<sub>26</sub>－R<sub>27</sub>－R<sub>28</sub>－R<sub>29</sub>－R<sub>30</sub>－R<sub>31</sub>－R<sub>32</sub>－R<sub>33</sub>－R<sub>34</sub>－R<sub>35</sub>－R<sub>36</sub>－R<sub>37</sub>－R<sub>38</sub>－R<sub>39</sub>－R<sub>40</sub>－R<sub>41</sub>－R<sub>42</sub>－R<sub>43</sub>－R<sub>44</sub>－R<sub>45</sub>－R<sub>46</sub>－〔R<sub>47</sub>〕<sub>x</sub>－R<sub>48</sub>－R<sub>49</sub>－R<sub>50</sub>－R<sub>51</sub>－R<sub>52</sub>－R<sub>53</sub>－R<sub>54</sub>－R<sub>55</sub>－R<sub>56</sub>－R<sub>57</sub>－R<sub>58</sub>－R<sub>59</sub>－R<sub>60</sub>－R<sub>61</sub>－R<sub>62</sub>－R<sub>63</sub>－R<sub>64</sub>－R<sub>65</sub>－R<sub>66</sub>－R<sub>67</sub>－R<sub>68</sub>－R<sub>69</sub>－R<sub>70</sub>－R<sub>71</sub>－R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Gluに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>＝非存在であり；

R<sub>34</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>68</sub>、R<sub>69</sub>＝独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>70</sub>、R<sub>71</sub>＝独立してN又は非存在であり；

R<sub>13</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>61</sub>＝独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>56</sub>＝独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>72</sub>＝独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>57</sub>＝独立してA、U又は非存在であり；

R<sub>39</sub>＝C、G又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>62</sub>＝独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>18</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>60</sub>＝独立してC、U又は非存在で

あり；

$R_{19} = G$  又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{54}$  = 独立して U 又は非存在であり；

〔 $R_{47}$ 〕  $x = N$  又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は  $x = 271$  である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

〔0315〕

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIGLU（配列番号581）の配列、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Gluに関するコンセンサスは、

$R_0$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{23}$  = 非存在であり、

$R_{17}$ 、 $R_{40}$  = 独立して A 又は非存在であり；

$R_{26}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{68}$ 、 $R_{69}$ 、 $R_{71}$  = 独立して A、C、G 又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{70}$  = 独立して N 又は非存在であり；

$R_{44}$ 、 $R_{61}$  = 独立して A、C、U 又は非存在であり；

$R_9$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{63}$  = 独立して A、G 又は非存在であり；

$R_7$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{72}$  = 独立して A、G、U 又は非存在であり；

$R_{29}$ 、 $R_{57}$  = 独立して A、U 又は非存在であり；

$R_{60}$  = C 又は非存在であり；

$R_{39}$  = C、G 又は非存在であり；

$R_3$ 、 $R_6$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{65}$  = 独立して C、G、U 又は非存在であり；

$R_4$ 、 $R_8$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{59}$  = 独立して C、U 又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>=独立してG又は非存在であり；

R<sub>22</sub>、R<sub>64</sub>=独立してG、U又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>54</sub>=独立してU又は非存在であり；

〔R<sub>47</sub>〕x=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、  
x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x  
=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27  
、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~  
21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=  
1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、  
x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50  
~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~27  
1、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~27  
1、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、  
x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=  
16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=  
24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=  
50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125  
、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271であ  
る）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基  
は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

〔0316〕

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIGLU（配列番号58  
2）の配列、

R<sub>0</sub>—R<sub>1</sub>—R<sub>2</sub>—R<sub>3</sub>—R<sub>4</sub>—R<sub>5</sub>—R<sub>6</sub>—R<sub>7</sub>—R<sub>8</sub>—R<sub>9</sub>—R<sub>10</sub>—R<sub>11</sub>—R<sub>12</sub>  
—R<sub>13</sub>—R<sub>14</sub>—R<sub>15</sub>—R<sub>16</sub>—R<sub>17</sub>—R<sub>18</sub>—R<sub>19</sub>—R<sub>20</sub>—R<sub>21</sub>—R<sub>22</sub>—R<sub>23</sub>—R<sub>24</sub>—R<sub>25</sub>—R<sub>26</sub>—R<sub>27</sub>—R<sub>28</sub>—R<sub>29</sub>—R<sub>30</sub>—R<sub>31</sub>—R<sub>32</sub>—R<sub>33</sub>  
—R<sub>34</sub>—R<sub>35</sub>—R<sub>36</sub>—R<sub>37</sub>—R<sub>38</sub>—R<sub>39</sub>—R<sub>40</sub>—R<sub>41</sub>—R<sub>42</sub>—R<sub>43</sub>—R<sub>44</sub>—R<sub>45</sub>—R<sub>46</sub>—〔R<sub>47</sub>〕x—R<sub>48</sub>—R<sub>49</sub>—R<sub>50</sub>—R<sub>51</sub>—R<sub>52</sub>—R<sub>53</sub>—  
R<sub>54</sub>—R<sub>55</sub>—R<sub>56</sub>—R<sub>57</sub>—R<sub>58</sub>—R<sub>59</sub>—R<sub>60</sub>—R<sub>61</sub>—R<sub>62</sub>—R<sub>63</sub>—R<sub>64</sub>—R<sub>65</sub>—R<sub>66</sub>—R<sub>67</sub>—R<sub>68</sub>—R<sub>69</sub>—R<sub>70</sub>—R<sub>71</sub>—R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Gluに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>23</sub>=非存在であり、

R<sub>14</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>71</sub>=独立してA又は非存在であり；

R<sub>44</sub>=A、C又は非存在であり；

R<sub>43</sub>=A、C、G又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>66</sub>=独立してN又は非存在であり；

R<sub>21</sub>、R<sub>41</sub>=独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>68</sub>、R<sub>70</sub>=独立してA、G  
又は非存在であり；

R<sub>5</sub>、R<sub>46</sub>=独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>29</sub>、R<sub>57</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>72</sub>=独立してA、U又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>60</sub>=独立してC又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>69</sub>=独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>6</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>65</sub>=独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>62</sub>  
=独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>64</sub>=独立してG又は非存在であり；

R<sub>15</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>32</sub>=独立してG、U又は非存在であり；

10

20

30

40

50

R<sub>8</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>54</sub>、R<sub>59</sub>=独立してU又は非存在であり；  
 [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、  
 x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x  
 =1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27  
 、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~  
 21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=  
 1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、  
 x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50  
 ~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~27  
 1、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~27  
 1、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、  
 x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=  
 16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=  
 24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=  
 50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125  
 、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271であ  
 る）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基  
 は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0317】

グリシンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IGLYの配列（配列番号5  
 83）、

R<sub>0</sub>—R<sub>1</sub>—R<sub>2</sub>—R<sub>3</sub>—R<sub>4</sub>—R<sub>5</sub>—R<sub>6</sub>—R<sub>7</sub>—R<sub>8</sub>—R<sub>9</sub>—R<sub>10</sub>—R<sub>11</sub>—R<sub>12</sub>—  
 R<sub>13</sub>—R<sub>14</sub>—R<sub>15</sub>—R<sub>16</sub>—R<sub>17</sub>—R<sub>18</sub>—R<sub>19</sub>—R<sub>20</sub>—R<sub>21</sub>—R<sub>22</sub>—R<sub>2</sub>  
 3—R<sub>24</sub>—R<sub>25</sub>—R<sub>26</sub>—R<sub>27</sub>—R<sub>28</sub>—R<sub>29</sub>—R<sub>30</sub>—R<sub>31</sub>—R<sub>32</sub>—R<sub>33</sub>—  
 R<sub>34</sub>—R<sub>35</sub>—R<sub>36</sub>—R<sub>37</sub>—R<sub>38</sub>—R<sub>39</sub>—R<sub>40</sub>—R<sub>41</sub>—R<sub>42</sub>—R<sub>43</sub>—R<sub>4</sub>  
 4—R<sub>45</sub>—R<sub>46</sub>—[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>—R<sub>48</sub>—R<sub>49</sub>—R<sub>50</sub>—R<sub>51</sub>—R<sub>52</sub>—R<sub>53</sub>—R  
 54—R<sub>55</sub>—R<sub>56</sub>—R<sub>57</sub>—R<sub>58</sub>—R<sub>59</sub>—R<sub>60</sub>—R<sub>61</sub>—R<sub>62</sub>—R<sub>63</sub>—R<sub>64</sub>  
 —R<sub>65</sub>—R<sub>66</sub>—R<sub>67</sub>—R<sub>68</sub>—R<sub>69</sub>—R<sub>70</sub>—R<sub>71</sub>—R<sub>72</sub>

（式中、Rが、ボヌクレオチド残基であり、Glyに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>=非存在であり；

R<sub>24</sub>=A又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>51</sub>=独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>3</sub>  
 1、R<sub>32</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>49</sub>、  
 R<sub>58</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub>=独立してN又は非存在であり；  
 R<sub>59</sub>=A、C、U又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>56</sub>=独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>20</sub>、R<sub>25</sub>=独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>57</sub>、R<sub>72</sub>=独立してA、U又は非存在であり；

R<sub>38</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>60</sub>=独立してC又は非存在であり；

R<sub>52</sub>=C、G又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>54</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>69</sub>、R<sub>70</sub>=独立してC、G  
 、U又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>71</sub>=独立してC、U又は非存在で  
 あり；

R<sub>8</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>53</sub>=独立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>=N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

10

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0318】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIGLY（配列番号584）の配列を含み、

20

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Glyに関するコンセンサスは、

30

$R_0$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{23}$ ＝非存在であり、

$R_{24}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{72}$ ＝独立してA又は非存在であり；

$R_{26}$ ＝A、C又は非存在であり；

$R_3$ 、 $R_7$ 、 $R_{68}$ ＝独立してA、C、G又は非存在であり；

$R_5$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{67}$ ＝独立してA、C、G、U又は非存在であり；

$R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{34}$ ＝独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{56}$ ＝独立してA、G又は非存在であり；

40

$R_{12}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{46}$ ＝独立してA、G、U又は非存在であり；

$R_{57}$ ＝A、U又は非存在であり；

$R_{17}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{39}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{71}$ ＝独立してC又は非存在であり；

$R_6$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{64}$ 、 $R_{66}$ ＝独立してC、G又は非存在であり；

$R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{65}$ ＝独立してC、G、U又は非存在であり；

$R_{13}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{69}$ ＝独立してC、U又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{70}$ ＝独立してG又は非存在であり；

$R_{21}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{63}$ ＝独立してG、U又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{54}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{59}$ ＝独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$ ＝N又は非存在であり；

50

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

10

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0319】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIGLY（配列番号585）の配列、

20

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Glyに関するコンセンサスは、

30

$R_0$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{23}$ ＝非存在であり、

$R_{24}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{72}$ ＝独立してA又は非存在であり；

$R_{26}$ ＝A、C又は非存在であり；

$R_3$ 、 $R_7$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{68}$ ＝独立してA、C、G又は非存在であり；

$R_5$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{67}$ ＝独立してN又は非存在であり；

$R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{34}$ ＝独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{56}$ ＝独立してA、G又は非存在であり；

$R_{12}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{46}$ ＝独立してA、G、U又は非存在であり；

$R_{16}$ 、 $R_{57}$ ＝独立してA、U又は非存在であり；

40

$R_{17}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{39}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{71}$ ＝独立してC又は非存在であり；

$R_6$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{64}$ 、 $R_{66}$ ＝独立してC、G又は非存在であり；

$R_{37}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{65}$ ＝独立してC、G、U又は非存在であり；

$R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{69}$ ＝独立してC、U又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{70}$ ＝独立してG又は非存在であり；

$R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{63}$ ＝独立してG、U又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{54}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{59}$ ＝独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x = N$ 又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、

50

x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271 である)

10

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0320】

ヒスチジンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IHIS（配列番号586）の配列、

20

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> - R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub> - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> - R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Hisに関するコンセンサスは、

30

R<sub>23</sub> = 非存在であり；

R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>57</sub> = 独立してA又は非存在であり；

R<sub>72</sub> = A、C又は非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>69</sub> = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub> = 独立してN又は非存在であり；

R<sub>13</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>65</sub> = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>40</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>70</sub> = 独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>32</sub> = 独立してA、G、U又は非存在であり；

40

R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub> = 独立してC又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>64</sub> = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>71</sub> = 独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>52</sub> = 独立してG又は非存在であり；

R<sub>0</sub> = G、U又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>54</sub> = 独立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x

50

= 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、  
 x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~  
 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x =  
 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、  
 x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50  
 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 27  
 1、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 27  
 1、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、  
 x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x =  
 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x =  
 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x =  
 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125  
 、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271 である  
 )

10

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基  
 は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0321】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I I H I Sの配列（配列番号  
 587）、

20

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> -  
 R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>2</sub>  
 3 - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> -  
 R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>4</sub>  
 4 - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R  
 54 - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub>  
 - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、H i sに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>23</sub> = 非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>57</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>72</sub>  
 = 独立してA又は非存在であり；

30

R<sub>3</sub> = A、C、U又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>70</sub> = 独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>49</sub> = A、U又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>71</sub>  
 = 独立してC又は非存在であり；

R<sub>25</sub> = C、G又は非存在であり；

R<sub>9</sub> = C、G、U又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>68</sub> = 独立してC、U  
 又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>40</sub>、  
 R<sub>46</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>69</sub> = 独立してG又は非存在であり；

40

R<sub>16</sub> = G、U又は非存在であり；

R<sub>5</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>54</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>65</sub>  
 = 独立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、  
 x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x  
 = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27  
 、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~  
 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x =

50

1～15、 $x=1\sim14$ 、 $x=1\sim13$ 、 $x=1\sim12$ 、 $x=1\sim11$ 、 $x=1\sim10$ 、 $x=10\sim271$ 、 $x=20\sim271$ 、 $x=30\sim271$ 、 $x=40\sim271$ 、 $x=50\sim271$ 、 $x=60\sim271$ 、 $x=70\sim271$ 、 $x=80\sim271$ 、 $x=100\sim271$ 、 $x=125\sim271$ 、 $x=150\sim271$ 、 $x=175\sim271$ 、 $x=200\sim271$ 、 $x=225\sim271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である)

10

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0322】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIIHISの配列（配列番号588）、

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

20

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Hisに関するコンセンサスは、

$R_0$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{23}$ =非存在であり；

$R_7$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{57}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{63}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{72}$ =独立してA又は非存在であり；

$R_3$ =A、C又は非存在であり；

$R_4$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{70}$ =独立してA、G又は非存在であり；

$R_{49}$ =A、U又は非存在であり；

30

$R_2$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{71}$ =独立してC又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{68}$ =独立してC、U又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_6$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{39}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{64}$ 、 $R_{69}$ =独立してG又は非存在であり；  
 $R_5$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{54}$ 、 $R_{59}$ 、 $R_{65}$ =独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$ =N又は非存在であり；

例えば、 $x=1\sim271$ （例えば、 $x=1\sim250$ 、 $x=1\sim225$ 、 $x=1\sim200$ 、 $x=1\sim175$ 、 $x=1\sim150$ 、 $x=1\sim125$ 、 $x=1\sim100$ 、 $x=1\sim75$ 、 $x=1\sim50$ 、 $x=1\sim40$ 、 $x=1\sim30$ 、 $x=1\sim29$ 、 $x=1\sim28$ 、 $x=1\sim27$ 、 $x=1\sim26$ 、 $x=1\sim25$ 、 $x=1\sim24$ 、 $x=1\sim23$ 、 $x=1\sim22$ 、 $x=1\sim21$ 、 $x=1\sim20$ 、 $x=1\sim19$ 、 $x=1\sim18$ 、 $x=1\sim17$ 、 $x=1\sim16$ 、 $x=1\sim15$ 、 $x=1\sim14$ 、 $x=1\sim13$ 、 $x=1\sim12$ 、 $x=1\sim11$ 、 $x=1\sim10$ 、 $x=10\sim271$ 、 $x=20\sim271$ 、 $x=30\sim271$ 、 $x=40\sim271$ 、 $x=50\sim271$ 、 $x=60\sim271$ 、 $x=70\sim271$ 、 $x=80\sim271$ 、 $x=100\sim271$ 、 $x=125\sim271$ 、 $x=150\sim271$ 、 $x=175\sim271$ 、 $x=200\sim271$ 、 $x=225\sim271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=$

40

50

16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0323】

イソロイシンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IILEの配列（配列番号589）、

R<sub>0</sub>－R<sub>1</sub>－R<sub>2</sub>－R<sub>3</sub>－R<sub>4</sub>－R<sub>5</sub>－R<sub>6</sub>－R<sub>7</sub>－R<sub>8</sub>－R<sub>9</sub>－R<sub>10</sub>－R<sub>11</sub>－R<sub>12</sub>－R<sub>13</sub>－R<sub>14</sub>－R<sub>15</sub>－R<sub>16</sub>－R<sub>17</sub>－R<sub>18</sub>－R<sub>19</sub>－R<sub>20</sub>－R<sub>21</sub>－R<sub>22</sub>－R<sub>23</sub>－R<sub>24</sub>－R<sub>25</sub>－R<sub>26</sub>－R<sub>27</sub>－R<sub>28</sub>－R<sub>29</sub>－R<sub>30</sub>－R<sub>31</sub>－R<sub>32</sub>－R<sub>33</sub>－R<sub>34</sub>－R<sub>35</sub>－R<sub>36</sub>－R<sub>37</sub>－R<sub>38</sub>－R<sub>39</sub>－R<sub>40</sub>－R<sub>41</sub>－R<sub>42</sub>－R<sub>43</sub>－R<sub>44</sub>－R<sub>45</sub>－R<sub>46</sub>－[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>－R<sub>48</sub>－R<sub>49</sub>－R<sub>50</sub>－R<sub>51</sub>－R<sub>52</sub>－R<sub>53</sub>－R<sub>54</sub>－R<sub>55</sub>－R<sub>56</sub>－R<sub>57</sub>－R<sub>58</sub>－R<sub>59</sub>－R<sub>60</sub>－R<sub>61</sub>－R<sub>62</sub>－R<sub>63</sub>－R<sub>64</sub>－R<sub>65</sub>－R<sub>66</sub>－R<sub>67</sub>－R<sub>68</sub>－R<sub>69</sub>－R<sub>70</sub>－R<sub>71</sub>－R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Ileに関するコンセンサスは、

R<sub>23</sub>=非存在であり；

R<sub>38</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>57</sub>、R<sub>72</sub>=独立してA又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>26</sub>=独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>0</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub>、R<sub>69</sub>=独立してN又は非存在であり；

R<sub>22</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>65</sub>=独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>40</sub>=独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>56</sub>=独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>18</sub>、R<sub>54</sub>=独立してA、U又は非存在であり；

R<sub>60</sub>=C又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>70</sub>=独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>5</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>71</sub>=独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>55</sub>=独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>=独立してG又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>39</sub>=独立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>=N又は非存在であり；

例えば、x=1～271（例えば、x=1～250、x=1～225、x=1～200、x=1～175、x=1～150、x=1～125、x=1～100、x=1～75、x=1～50、x=1～40、x=1～30、x=1～29、x=1～28、x=1～27、x=1～26、x=1～25、x=1～24、x=1～23、x=1～22、x=1～21、x=1～20、x=1～19、x=1～18、x=1～17、x=1～16、x=1～15、x=1～14、x=1～13、x=1～12、x=1～11、x=1～10、x=10～271、x=20～271、x=30～271、x=40～271、x=50～271、x=60～271、x=70～271、x=80～271、x=100～271、x=125～271、x=150～271、x=175～271、x=200～271、x=225～271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=

50、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0324】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIILE（配列番号590）の配列、

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}$   
 $-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R$   
 $23-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}$   
 $-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R$   
 $44-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-$   
 $R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R$   
 $64-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

10

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Ileに関するコンセンサスは、

$R_0$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{23}$ =非存在であり、

$R_{24}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{57}$ 、 $R_{72}$ =独立してA又は非存在であり；

$R_{26}$ 、 $R_{65}$ =独立してA、C又は非存在であり；

20

$R_{58}$ 、 $R_{59}$ 、 $R_{67}$ =独立してN又は非存在であり；

$R_{22}$ =A、C、U又は非存在であり；

$R_6$ 、 $R_9$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{51}$ 、

$R_{63}$ 、 $R_{69}$ =独立してA、G又は非存在であり；

$R_{37}$ 、 $R_{56}$ =独立してA、G、U又は非存在であり；

$R_{54}$ =A、U又は非存在であり；

$R_{28}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{71}$ =独立してC又は非存在であり；

$R_2$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{70}$ =独立してC、G又は非存在であり；

$R_5$ =C、G、U又は非存在であり；

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{49}$ 、

$R_{53}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{64}$ 、 $R_{66}$ =独立してC、U又は非存在であり；

30

$R_1$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{68}$ =独立してG又は非存在であり；

$R_7$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{32}$ =独立してG、U又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{39}$ =独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$ =N又は非存在であり；

例えば、 $x=1\sim 271$ （例えば、 $x=1\sim 250$ 、 $x=1\sim 225$ 、 $x=1\sim 200$ 、 $x=1\sim 175$ 、 $x=1\sim 150$ 、 $x=1\sim 125$ 、 $x=1\sim 100$ 、 $x=1\sim 75$ 、 $x=1\sim 50$ 、 $x=1\sim 40$ 、 $x=1\sim 30$ 、 $x=1\sim 29$ 、 $x=1\sim 28$ 、 $x=1\sim 27$ 、 $x=1\sim 26$ 、 $x=1\sim 25$ 、 $x=1\sim 24$ 、 $x=1\sim 23$ 、 $x=1\sim 22$ 、 $x=1\sim 21$ 、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50\sim 271$ 、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ であ

40

50

る)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの方又は両方を有することを条件とする。

【0325】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIILE（配列番号591）の配列、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> - R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub> - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> - R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Ileに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>23</sub>=非存在であり、

R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>57</sub>、R<sub>72</sub>=独立してA又は非存在であり；

R<sub>26</sub>、R<sub>65</sub>=独立してA、C又は非存在であり；

R<sub>22</sub>、R<sub>59</sub>=独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>6</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>69</sub>=独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>37</sub>=A、G、U又は非存在であり；

R<sub>13</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>71</sub>=独立してC又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>70</sub>=独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>58</sub>、R<sub>67</sub>=独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>66</sub>=独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>68</sub>=独立してG又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>12</sub>=独立してG、U又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>54</sub>=独立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~271、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~271、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの方又は両方を有することを条件とする。

## 【0326】

## メチオニンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I<sub>MET</sub>（配列番号592）の配列、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> - R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub> - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> - R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Metに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>23</sub> = 非存在であり；

R<sub>14</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>57</sub> = 独立してA又は非存在であり；

R<sub>60</sub> = A、C又は非存在であり；

R<sub>33</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>70</sub> = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub>、R<sub>69</sub>、R<sub>71</sub> = 独立してN又は非存在であり；

R<sub>18</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>65</sub> = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>51</sub> = 独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>56</sub> = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>72</sub> = A、U又は非存在であり；

R<sub>37</sub> = C又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>55</sub> = 独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>64</sub> = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>36</sub>、R<sub>61</sub> = 独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>52</sub> = 独立してG又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>54</sub> = 独立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又はx = 271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

## 【0327】

10

20

30

40

50

ある実施形態では、本明細書で開示される T R E M は、式 I I M E T（配列番号 5 9 3）の配列を含み、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> - R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub> - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> - R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

（式中、R が、リボヌクレオチド残基であり、M e t に関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub> = 非存在であり、

R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>57</sub>、R<sub>72</sub> = 独立して A 又は非存在であり；

R<sub>59</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>65</sub> = 独立して A、C 又は非存在であり；

R<sub>6</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>67</sub> = 独立して A、C、G 又は非存在であり；

R<sub>4</sub> = N 又は非存在であり；

R<sub>21</sub>、R<sub>42</sub> = 独立して A、C、U 又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>51</sub> = 独立して A、G 又は非存在であり；

R<sub>17</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>58</sub> = 独立して A、G、U 又は非存在であり；

R<sub>63</sub> = A、U 又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>37</sub> = 独立して C 又は非存在であり；

R<sub>48</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>70</sub> = 独立して C、G 又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>68</sub> = 独立して C、G、U 又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>71</sub> = 独立して C、U 又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>69</sub> = 独立して G 又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>50</sub> = 独立して G、U 又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>54</sub> = 独立して U 又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> = N 又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 2 7 1（例えば、x = 1 ~ 2 5 0、x = 1 ~ 2 2 5、x = 1 ~ 2 0 0、x = 1 ~ 1 7 5、x = 1 ~ 1 5 0、x = 1 ~ 1 2 5、x = 1 ~ 1 0 0、x = 1 ~ 7 5、x = 1 ~ 5 0、x = 1 ~ 4 0、x = 1 ~ 3 0、x = 1 ~ 2 9、x = 1 ~ 2 8、x = 1 ~ 2 7、x = 1 ~ 2 6、x = 1 ~ 2 5、x = 1 ~ 2 4、x = 1 ~ 2 3、x = 1 ~ 2 2、x = 1 ~ 2 1、x = 1 ~ 2 0、x = 1 ~ 1 9、x = 1 ~ 1 8、x = 1 ~ 1 7、x = 1 ~ 1 6、x = 1 ~ 1 5、x = 1 ~ 1 4、x = 1 ~ 1 3、x = 1 ~ 1 2、x = 1 ~ 1 1、x = 1 ~ 1 0、x = 1 0 ~ 2 7 1、x = 2 0 ~ 2 7 1、x = 3 0 ~ 2 7 1、x = 4 0 ~ 2 7 1、x = 5 0 ~ 2 7 1、x = 6 0 ~ 2 7 1、x = 7 0 ~ 2 7 1、x = 8 0 ~ 2 7 1、x = 1 0 0 ~ 2 7 1、x = 1 2 5 ~ 2 7 1、x = 1 5 0 ~ 2 7 1、x = 1 7 5 ~ 2 7 1、x = 2 0 0 ~ 2 7 1、x = 2 2 5 ~ 2 7 1、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 1 0、x = 1 1、x = 1 2、x = 1 3、x = 1 4、x = 1 5、x = 1 6、x = 1 7、x = 1 8、x = 1 9、x = 2 0、x = 2 1、x = 2 2、x = 2 3、x = 2 4、x = 2 5、x = 2 6、x = 2 7、x = 2 8、x = 2 9、x = 3 0、x = 4 0、x = 5 0、x = 6 0、x = 7 0、x = 8 0、x = 9 0、x = 1 0 0、x = 1 1 0、x = 1 2 5、x = 1 5 0、x = 1 7 5、x = 2 0 0、x = 2 2 5、x = 2 5 0、又は x = 2 7 1 である）

を含み、T R E M は、以下の特性：1 5 % 以下の残基は N であるか；又は 2 0 以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0 3 2 8】

ある実施形態では、本明細書で開示される T R E M は、式 I I I M E T（配列番号 5 9

## 4) の配列、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> - R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub> - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> - R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Metに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>=非存在であり、

R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>57</sub>、R<sub>72</sub>=独立してA又は非存在であり；

R<sub>59</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>65</sub>=独立してA、C又は非存在であり；

R<sub>6</sub>、R<sub>67</sub>=独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>21</sub>=独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>51</sub>=独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>17</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>58</sub>=独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>49</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>63</sub>=独立してA、U又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>60</sub>=独立してC又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>70</sub>=独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>5</sub>、R<sub>66</sub>=独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>71</sub>=独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>69</sub>=独立してG又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>68</sub>=独立してG、U又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>54</sub>=独立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271 (例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~271、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~271、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0329】

ロイシンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式ILEU (配列番号595) の配列、

10

20

30

40

50

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Leuに関するコンセンサスは、

$R_0$  = 非存在であり；

$R_{38}$ 、 $R_{57}$  = 独立してA又は非存在であり；

$R_{60}$  = A、C又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{56}$  = 独立してA、C、G又は非存在であり；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{63}$ 、 $R_{65}$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{68}$ 、 $R_{69}$ 、 $R_{70}$  = 独立してN又は非存在であり；

$R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{55}$  = 独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{39}$ 、 $R_{72}$  = 独立してA、G又は非存在であり；

$R_{24}$ 、 $R_{40}$  = 独立してA、G、U又は非存在であり；

$R_{52}$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{64}$ 、 $R_{71}$  = 独立してC、G、U又は非存在であり；

$R_{36}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{59}$  = 独立してC、U又は非存在であり；

$R_{19}$  = G又は非存在であり；

$R_{20}$  = G、U又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_{54}$  = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$  = N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$  (例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0330】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IILEUの配列（配列番号596）

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33}$

$R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Leuに関するコンセンサスは、

$R_0$  = 非存在であり、

$R_{38}$ 、 $R_{57}$ 、 $R_{72}$  = 独立してA又は非存在であり；

$R_{60}$  = A、C又は非存在であり；

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{69}$  = 独立してA、C、G又は非存在であり；

$R_6$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{63}$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{70}$  = 独立してN又は非存在であり；

$R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{55}$  = 独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_9$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{39}$  = 独立してA、G又は非存在であり；

$R_7$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{45}$  = 独立してA、G、U又は非存在であり；

$R_{25}$  = A、U又は非存在であり；

$R_{13}$  = C、G又は非存在であり；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{64}$ 、 $R_{65}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{68}$  = 独立してC、G、U又は非存在であり；

$R_{18}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{59}$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{71}$  = 独立してC、U又は非存在であり；

$R_{19}$ 、 $R_{51}$  = 独立してG又は非存在であり；

$R_{10}$ 、 $R_{20}$  = 独立してG、U又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{54}$  = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$  = N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

を含み、

TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0331】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIILEUの配列（配列番号597）

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R$

2 3 - R 2 4 - R 2 5 - R 2 6 - R 2 7 - R 2 8 - R 2 9 - R 3 0 - R 3 1 - R 3 2 - R 3 3  
 - R 3 4 - R 3 5 - R 3 6 - R 3 7 - R 3 8 - R 3 9 - R 4 0 - R 4 1 - R 4 2 - R 4 3 - R  
 4 4 - R 4 5 - R 4 6 - [ R 4 7 ] x - R 4 8 - R 4 9 - R 5 0 - R 5 1 - R 5 2 - R 5 3 -  
 R 5 4 - R 5 5 - R 5 6 - R 5 7 - R 5 8 - R 5 9 - R 6 0 - R 6 1 - R 6 2 - R 6 3 - R 6  
 4 - R 6 5 - R 6 6 - R 6 7 - R 6 8 - R 6 9 - R 7 0 - R 7 1 - R 7 2

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、L e uに関するコンセンサスは、

R 0 = 非存在であり、

R 3 8、R 5 7、R 7 2 = 独立してA又は非存在であり；

R 6 0 = A、C又は非存在であり；

R 4、R 5、R 4 8、R 5 0、R 5 6、R 5 8、R 6 9 = 独立してA、C、G又は非存在で  
 あり；

R 6、R 3 3、R 4 3、R 4 6、R 4 9、R 6 3、R 6 6、R 7 0 = 独立してN又は非存在  
 であり；

R 1 1、R 1 2、R 1 7、R 2 1、R 2 2、R 2 8、R 3 1、R 3 7、R 4 1、R 4 4、R 5  
 5 = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R 1、R 9、R 1 4、R 1 5、R 2 4、R 2 7、R 3 4、R 3 9 = 独立してA、G又は非存  
 在であり；

R 7、R 2 9、R 3 2、R 4 0、R 4 5 = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R 2 5 = A、U又は非存在であり；

R 1 3 = C、G又は非存在であり；

R 2、R 3、R 1 6、R 3 0、R 5 2、R 6 2、R 6 4、R 6 7、R 6 8 = 独立してC、G、  
 U又は非存在であり；

R 1 8、R 3 5、R 4 2、R 5 3、R 5 9、R 6 1、R 6 5、R 7 1 = 独立してC、U又は非  
 存在であり；

R 1 9、R 5 1 = 独立してG又は非存在であり；

R 1 0、R 2 0、R 2 6 = 独立してG、U又は非存在であり；

R 8、R 2 3、R 3 6、R 5 4 = 独立してU又は非存在であり；

[ R 4 7 ] x = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 2 7 1 (例えば、x = 1 ~ 2 5 0、x = 1 ~ 2 2 5、x = 1 ~ 2 0 0、  
 x = 1 ~ 1 7 5、x = 1 ~ 1 5 0、x = 1 ~ 1 2 5、x = 1 ~ 1 0 0、x = 1 ~ 7 5、x  
 = 1 ~ 5 0、x = 1 ~ 4 0、x = 1 ~ 3 0、x = 1 ~ 2 9、x = 1 ~ 2 8、x = 1 ~ 2 7  
 、x = 1 ~ 2 6、x = 1 ~ 2 5、x = 1 ~ 2 4、x = 1 ~ 2 3、x = 1 ~ 2 2、x = 1 ~  
 2 1、x = 1 ~ 2 0、x = 1 ~ 1 9、x = 1 ~ 1 8、x = 1 ~ 1 7、x = 1 ~ 1 6、x =  
 1 ~ 1 5、x = 1 ~ 1 4、x = 1 ~ 1 3、x = 1 ~ 1 2、x = 1 ~ 1 1、x = 1 ~ 1 0、  
 x = 1 0 ~ 2 7 1、x = 2 0 ~ 2 7 1、x = 3 0 ~ 2 7 1、x = 4 0 ~ 2 7 1、x = 5 0  
 ~ 2 7 1、x = 6 0 ~ 2 7 1、x = 7 0 ~ 2 7 1、x = 8 0 ~ 2 7 1、x = 1 0 0 ~ 2 7  
 1、x = 1 2 5 ~ 2 7 1、x = 1 5 0 ~ 2 7 1、x = 1 7 5 ~ 2 7 1、x = 2 0 0 ~ 2 7  
 1、x = 2 2 5 ~ 2 7 1、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、  
 x = 8、x = 9、x = 1 0、x = 1 1、x = 1 2、x = 1 3、x = 1 4、x = 1 5、x =  
 1 6、x = 1 7、x = 1 8、x = 1 9、x = 2 0、x = 2 1、x = 2 2、x = 2 3、x =  
 2 4、x = 2 5、x = 2 6、x = 2 7、x = 2 8、x = 2 9、x = 3 0、x = 4 0、x =  
 5 0、x = 6 0、x = 7 0、x = 8 0、x = 9 0、x = 1 0 0、x = 1 1 0、x = 1 2 5  
 、x = 1 5 0、x = 1 7 5、x = 2 0 0、x = 2 2 5、x = 2 5 0、又はx = 2 7 1であ  
 る)

を含み、

T R E Mは、以下の特性：1 5 %以下の残基はNであるか；又は2 0以下の残基は非存在  
 であること的一方又は両方を有することを条件とする。

【0 3 3 2】

リジンT R E Mコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるT R E Mは、式I L Y S (配列番号5 9 8)

10

20

30

40

50

の配列を含み、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Lysに関するコンセンサスは、

$R_0$  = 非存在であり、

$R_{14}$  = A又は非存在であり；

$R_{40}$ 、 $R_{41}$  = 独立してA、C又は非存在であり；

$R_{34}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{51}$  = 独立してA、C、G又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{63}$ 、 $R_{65}$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{68}$ 、 $R_{69}$ 、 $R_{70}$  = 独立してN又は非存在であり；

$R_{13}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{59}$ 、 $R_{71}$  = 独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_9$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{56}$  = 独立してA、G又は非存在であり；

$R_{24}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{72}$  = 独立してA、G、U又は非存在であり；

$R_{18}$ 、 $R_{57}$  = 独立してA、U又は非存在であり；

$R_{10}$ 、 $R_{33}$  = 独立してC、G又は非存在であり；

$R_{42}$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{64}$  = 独立してC、G、U又は非存在であり；

$R_{28}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{60}$  = 独立してC、U又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{39}$ 、 $R_{54}$  = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$  = N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$  (例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0333】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式II LYS (配列番号599) の配列を含み、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12}$

$R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Lysに関するコンセンサスは、

$R_0$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{23}$ ＝非存在であり、

$R_{14}$ ＝A又は非存在であり；

$R_{40}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{43}$ ＝独立してA、C又は非存在であり；

$R_3$ 、 $R_7$ ＝独立してA、C、G又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_6$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{63}$ 、 $R_{65}$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{68}$ ＝独立してN又は非存在であり；

$R_2$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{71}$ ＝独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_9$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{70}$ 、 $R_{72}$ ＝独立してA、G又は非存在であり；

$R_5$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{69}$ ＝独立してA、G、U又は非存在であり；

$R_{57}$ ＝A、U又は非存在であり；

$R_{10}$ 、 $R_{61}$ ＝独立してC、G又は非存在であり；

$R_4$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{64}$ ＝独立してC、G、U又は非存在であり；

$R_{28}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{59}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{62}$ ＝独立してC、U又は非存在であり；

$R_{33}$ 、 $R_{51}$ ＝独立してG又は非存在であり；

$R_8$ ＝G、U又は非存在であり；

$R_{22}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{39}$ 、 $R_{54}$ ＝独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$ ＝N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0334】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIILYS（配列番号600）の配列を含み、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12}$

$R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Lysに関するコンセンサスは、

$R_0$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{23}$ =非存在であり、

$R_9$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{41}$ =独立してA又は非存在であり；

$R_{40}$ =A、C又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_7$ 、 $R_{31}$ =独立してA、C、G又は非存在であり；

$R_{48}$ 、 $R_{65}$ 、 $R_{68}$ =独立してN又は非存在であり；

$R_2$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{63}$ 、 $R_{66}$ =独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_5$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{70}$ 、 $R_{72}$ =独立してA、G又は非存在であり；

$R_6$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{49}$ =独立してA、G、U又は非存在であり；

$R_{12}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{57}$ =独立してA、U又は非存在であり；

$R_{11}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{43}$ =独立してC又は非存在であり；

$R_{10}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{61}$ =独立してC、G又は非存在であり；

$R_4$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{64}$ =独立してC、G、U又は非存在であり；

$R_{37}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{59}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{71}$ =独立してC、U又は非存在であり；

$R_{33}$ 、 $R_{51}$ =独立してG又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{69}$ =独立してG、U又は非存在であり；

$R_{16}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{39}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{54}$ =独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$ =N又は非存在であり；

例えば、 $x=1\sim 271$ （例えば、 $x=1\sim 250$ 、 $x=1\sim 225$ 、 $x=1\sim 200$ 、 $x=1\sim 175$ 、 $x=1\sim 150$ 、 $x=1\sim 125$ 、 $x=1\sim 100$ 、 $x=1\sim 75$ 、 $x=1\sim 50$ 、 $x=1\sim 40$ 、 $x=1\sim 30$ 、 $x=1\sim 29$ 、 $x=1\sim 28$ 、 $x=1\sim 27$ 、 $x=1\sim 26$ 、 $x=1\sim 25$ 、 $x=1\sim 24$ 、 $x=1\sim 23$ 、 $x=1\sim 22$ 、 $x=1\sim 21$ 、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50\sim 271$ 、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0335】

フェニルアラニンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I<sub>PH</sub>Eの配列（配列番号601）、

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}$

3-R<sub>24</sub>-R<sub>25</sub>-R<sub>26</sub>-R<sub>27</sub>-R<sub>28</sub>-R<sub>29</sub>-R<sub>30</sub>-R<sub>31</sub>-R<sub>32</sub>-R<sub>33</sub>-  
 R<sub>34</sub>-R<sub>35</sub>-R<sub>36</sub>-R<sub>37</sub>-R<sub>38</sub>-R<sub>39</sub>-R<sub>40</sub>-R<sub>41</sub>-R<sub>42</sub>-R<sub>43</sub>-R<sub>4</sub>  
 4-R<sub>45</sub>-R<sub>46</sub>-[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>-R<sub>48</sub>-R<sub>49</sub>-R<sub>50</sub>-R<sub>51</sub>-R<sub>52</sub>-R<sub>53</sub>-R  
 54-R<sub>55</sub>-R<sub>56</sub>-R<sub>57</sub>-R<sub>58</sub>-R<sub>59</sub>-R<sub>60</sub>-R<sub>61</sub>-R<sub>62</sub>-R<sub>63</sub>-R<sub>64</sub>  
 -R<sub>65</sub>-R<sub>66</sub>-R<sub>67</sub>-R<sub>68</sub>-R<sub>69</sub>-R<sub>70</sub>-R<sub>71</sub>-R<sub>72</sub>

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Pheに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>23</sub>=非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>57</sub>、R<sub>72</sub>=独立してA又は非存在であり；

R<sub>71</sub>=A、C又は非存在であり；

R<sub>41</sub>、R<sub>70</sub>=独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R  
 48、R<sub>49</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub>、R<sub>69</sub>=独立してN又は  
 非存在であり；

R<sub>16</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>65</sub>=独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>15</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>56</sub>=独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>51</sub>=独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>22</sub>、R<sub>24</sub>=独立してA、U又は非存在であり；

R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub>=独立してC又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>64</sub>=独立してC、G、U又は非存在で  
 あり；

R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>59</sub>=独立してC、U又は非  
 存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>52</sub>=独立してG又は非存在であり；

R<sub>1</sub>=G、U又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>54</sub>=独立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、  
 x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x  
 =1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27  
 、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~  
 21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=  
 1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、  
 x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50  
 ~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~27  
 1、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~27  
 1、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、  
 x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=  
 16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=  
 24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=  
 50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125  
 、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271であ  
 る）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基  
 は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0336】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式II<sub>PHE</sub>の配列（配列番号  
 602）、

R<sub>0</sub>-R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-R<sub>8</sub>-R<sub>9</sub>-R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub>-R<sub>12</sub>-  
 R<sub>13</sub>-R<sub>14</sub>-R<sub>15</sub>-R<sub>16</sub>-R<sub>17</sub>-R<sub>18</sub>-R<sub>19</sub>-R<sub>20</sub>-R<sub>21</sub>-R<sub>22</sub>-R<sub>2</sub>  
 3-R<sub>24</sub>-R<sub>25</sub>-R<sub>26</sub>-R<sub>27</sub>-R<sub>28</sub>-R<sub>29</sub>-R<sub>30</sub>-R<sub>31</sub>-R<sub>32</sub>-R<sub>33</sub>-

10

20

30

40

50

R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Pheに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>23</sub>=非存在であり；

R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>57</sub>、R<sub>72</sub>=独立してA又は非存在であり；

R<sub>46</sub>、R<sub>71</sub>=独立してA、C又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>70</sub>=独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>45</sub>=A、C、U又は非存在であり；

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>69</sub>=独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>29</sub>=A、G、U又は非存在であり；

R<sub>5</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>67</sub>=独立してA、U又は非存在であり；

R<sub>35</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub>=独立してC又は非存在であり；

R<sub>21</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>62</sub>=独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>68</sub>=独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>66</sub>=独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>64</sub>=独立してG又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>50</sub>=独立してG、U又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>54</sub>、R<sub>65</sub>=独立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~271、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~271、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの方又は両方を有することを条件とする。

【0337】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIPHEの配列（配列番号603）、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> - R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub> - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> - R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R

5 4 - R 5 5 - R 5 6 - R 5 7 - R 5 8 - R 5 9 - R 6 0 - R 6 1 - R 6 2 - R 6 3 - R 6 4  
- R 6 5 - R 6 6 - R 6 7 - R 6 8 - R 6 9 - R 7 0 - R 7 1 - R 7 2

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、P h eに関するコンセンサスは、

R 0、R 1 8、R 2 2、R 2 3 = 非存在であり；

R 5、R 7、R 1 4、R 2 4、R 2 6、R 3 2、R 3 4、R 3 8、R 3 9、R 4 1、R 5 7、  
R 7 2 = 独立してA又は非存在であり；

R 4 6 = A、C又は非存在であり；

R 7 0 = A、C、G又は非存在であり；

R 4、R 6、R 1 5、R 5 6、R 6 9 = 独立してA、G又は非存在であり；

R 9、R 4 5 = 独立してA、U又は非存在であり；

R 2、R 1 1、R 1 3、R 3 5、R 4 3、R 4 9、R 5 5、R 6 0、R 6 8、R 7 1 = 独立し  
てC又は非存在であり；

R 3 3 = C、G又は非存在であり；

R 3、R 2 8、R 3 6、R 4 8、R 5 8、R 5 9、R 6 1 = 独立してC、U又は非存在であ  
り；

R 1、R 1 0、R 1 9、R 2 0、R 2 1、R 2 5、R 2 7、R 2 9、R 3 7、R 4 0、R 5 1  
、R 5 2、R 6 3、R 6 4 = 独立してG又は非存在であり；

R 8、R 1 2、R 1 6、R 1 7、R 3 0、R 3 1、R 4 2、R 4 4、R 5 0、R 5 3、R 5 4  
、R 6 5、R 6 6、R 6 7 = 独立してU又は非存在であり；

[R 4 7] x = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 2 7 1 (例えば、x = 1 ~ 2 5 0、x = 1 ~ 2 2 5、x = 1 ~ 2 0 0、  
x = 1 ~ 1 7 5、x = 1 ~ 1 5 0、x = 1 ~ 1 2 5、x = 1 ~ 1 0 0、x = 1 ~ 7 5、x  
= 1 ~ 5 0、x = 1 ~ 4 0、x = 1 ~ 3 0、x = 1 ~ 2 9、x = 1 ~ 2 8、x = 1 ~ 2 7  
、x = 1 ~ 2 6、x = 1 ~ 2 5、x = 1 ~ 2 4、x = 1 ~ 2 3、x = 1 ~ 2 2、x = 1 ~  
2 1、x = 1 ~ 2 0、x = 1 ~ 1 9、x = 1 ~ 1 8、x = 1 ~ 1 7、x = 1 ~ 1 6、x =  
1 ~ 1 5、x = 1 ~ 1 4、x = 1 ~ 1 3、x = 1 ~ 1 2、x = 1 ~ 1 1、x = 1 ~ 1 0、  
x = 1 0 ~ 2 7 1、x = 2 0 ~ 2 7 1、x = 3 0 ~ 2 7 1、x = 4 0 ~ 2 7 1、x = 5 0  
~ 2 7 1、x = 6 0 ~ 2 7 1、x = 7 0 ~ 2 7 1、x = 8 0 ~ 2 7 1、x = 1 0 0 ~ 2 7  
1、x = 1 2 5 ~ 2 7 1、x = 1 5 0 ~ 2 7 1、x = 1 7 5 ~ 2 7 1、x = 2 0 0 ~ 2 7  
1、x = 2 2 5 ~ 2 7 1、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、  
x = 8、x = 9、x = 1 0、x = 1 1、x = 1 2、x = 1 3、x = 1 4、x = 1 5、x =  
1 6、x = 1 7、x = 1 8、x = 1 9、x = 2 0、x = 2 1、x = 2 2、x = 2 3、x =  
2 4、x = 2 5、x = 2 6、x = 2 7、x = 2 8、x = 2 9、x = 3 0、x = 4 0、x =  
5 0、x = 6 0、x = 7 0、x = 8 0、x = 9 0、x = 1 0 0、x = 1 1 0、x = 1 2 5  
、x = 1 5 0、x = 1 7 5、x = 2 0 0、x = 2 2 5、x = 2 5 0、又はx = 2 7 1であ  
る)

を含み、T R E Mは、以下の特性：1 5 %以下の残基はNであるか；又は2 0以下の残基  
は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0 3 3 8】

プロリンT R E Mコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるT R E Mは、式I P R Oの配列（配列番号 6  
0 4）、

R 0 - R 1 - R 2 - R 3 - R 4 - R 5 - R 6 - R 7 - R 8 - R 9 - R 1 0 - R 1 1 - R 1 2 -  
R 1 3 - R 1 4 - R 1 5 - R 1 6 - R 1 7 - R 1 8 - R 1 9 - R 2 0 - R 2 1 - R 2 2 - R 2  
3 - R 2 4 - R 2 5 - R 2 6 - R 2 7 - R 2 8 - R 2 9 - R 3 0 - R 3 1 - R 3 2 - R 3 3 -  
R 3 4 - R 3 5 - R 3 6 - R 3 7 - R 3 8 - R 3 9 - R 4 0 - R 4 1 - R 4 2 - R 4 3 - R 4  
4 - R 4 5 - R 4 6 - [R 4 7] x - R 4 8 - R 4 9 - R 5 0 - R 5 1 - R 5 2 - R 5 3 - R  
5 4 - R 5 5 - R 5 6 - R 5 7 - R 5 8 - R 5 9 - R 6 0 - R 6 1 - R 6 2 - R 6 3 - R 6 4  
- R 6 5 - R 6 6 - R 6 7 - R 6 8 - R 6 9 - R 7 0 - R 7 1 - R 7 2

(式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、P r oに関するコンセンサスは、

10

20

30

40

50

R<sub>0</sub> = 非存在であり

R<sub>14</sub>、R<sub>57</sub> = 独立して A 又は非存在であり；

R<sub>70</sub>、R<sub>72</sub> = 独立して A、C 又は非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>27</sub> = 独立して A、C、G 又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub> = 独立して N 又は非存在であり；

R<sub>35</sub>、R<sub>65</sub> = 独立して A、C、U 又は非存在であり；

R<sub>24</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>56</sub> = 独立して A、G 又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>51</sub> = 独立して A、G、U 又は非存在であり；

R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub> = 独立して C 又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>71</sub> = 独立して C、G 又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>69</sub> = 独立して C、G、U 又は非存在であり；

R<sub>13</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>59</sub> = 独立して C、U 又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>52</sub>、= 独立して G 又は非存在であり；

R<sub>2</sub> = 独立して G、U 又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>54</sub> = 独立して U 又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> = N 又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

[0339]

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIPROの配列（配列番号605）、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub> - R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub> - R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub> - R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub> - R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>]<sub>x</sub> - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> - R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub> - R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Proに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub> = 非存在であり；

$R_{14}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{57}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{65}$ 、 $R_{68}$  = 独立して A 又は非存在であり；  
 $R_{61}$  = A、C、G 又は非存在であり；  
 $R_{43}$  = N 又は非存在であり；  
 $R_{37}$  = A、C、U 又は非存在であり；  
 $R_{24}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{63}$  = 独立して A、G 又は非存在であり；  
 $R_3$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{70}$ 、 $R_{71}$ 、 $R_{72}$  = 独立して C 又は非存在であり；  
 $R_5$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{66}$  = 独立して C、G 又は非存在であり；  
 $R_{20}$  = C、G、U 又は非存在であり；  
 $R_{35}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{62}$  = 独立して C、U 又は非存在であり；  
 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_6$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{39}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{64}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{69}$  = 独立して G 又は非存在であり；  
 $R_{11}$ 、 $R_{16}$  = 独立して G、U 又は非存在であり；  
 $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{54}$ 、 $R_{59}$  = 独立して U 又は非存在であり；  
 $[R_{47}]_x$  = N 又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は  $x = 271$  である）

を含み、TREM は、以下の特性：15% 以下の残基は N であるか；又は 20 以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0340】

ある実施形態では、本明細書で開示される TREM は、式 IIIIPRO の配列（配列番号 606）、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

（式中、R が、リボヌクレオチド残基であり、Pro に関するコンセンサスは、

$R_0$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$  = 非存在であり；  
 $R_{14}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{57}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{65}$ 、 $R_{68}$  = 独立して A 又は非存在であり；  
 $R_{37}$  = A、C、U 又は非存在であり；  
 $R_{24}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{40}$  = 独立して A、G 又は非存在であり；  
 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{62}$ 、

R<sub>66</sub>、R<sub>70</sub>、R<sub>71</sub>、R<sub>72</sub>＝独立してC又は非存在であり；

R<sub>34</sub>、R<sub>42</sub>＝独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>43</sub>＝C、G、U又は非存在であり；

R<sub>41</sub>＝C、U又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>69</sub>＝独立してG又は非存在であり；

R<sub>16</sub>＝G、U又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>54</sub>、R<sub>59</sub>＝独立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>＝N又は非存在であり；

例えば、x＝1～271（例えば、x＝1～250、x＝1～225、x＝1～200、x＝1～175、x＝1～150、x＝1～125、x＝1～100、x＝1～75、x＝1～50、x＝1～40、x＝1～30、x＝1～29、x＝1～28、x＝1～27、x＝1～26、x＝1～25、x＝1～24、x＝1～23、x＝1～22、x＝1～21、x＝1～20、x＝1～19、x＝1～18、x＝1～17、x＝1～16、x＝1～15、x＝1～14、x＝1～13、x＝1～12、x＝1～11、x＝1～10、x＝10～271、x＝20～271、x＝30～271、x＝40～271、x＝50～271、x＝60～271、x＝70～271、x＝80～271、x＝100～271、x＝125～271、x＝150～271、x＝175～271、x＝200～271、x＝225～271、x＝1、x＝2、x＝3、x＝4、x＝5、x＝6、x＝7、x＝8、x＝9、x＝10、x＝11、x＝12、x＝13、x＝14、x＝15、x＝16、x＝17、x＝18、x＝19、x＝20、x＝21、x＝22、x＝23、x＝24、x＝25、x＝26、x＝27、x＝28、x＝29、x＝30、x＝40、x＝50、x＝60、x＝70、x＝80、x＝90、x＝100、x＝110、x＝125、x＝150、x＝175、x＝200、x＝225、x＝250、又はx＝271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0341】

セリンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I<sub>SER</sub>の配列（配列番号607）、

R<sub>0</sub>－R<sub>1</sub>－R<sub>2</sub>－R<sub>3</sub>－R<sub>4</sub>－R<sub>5</sub>－R<sub>6</sub>－R<sub>7</sub>－R<sub>8</sub>－R<sub>9</sub>－R<sub>10</sub>－R<sub>11</sub>－R<sub>12</sub>－R<sub>13</sub>－R<sub>14</sub>－R<sub>15</sub>－R<sub>16</sub>－R<sub>17</sub>－R<sub>18</sub>－R<sub>19</sub>－R<sub>20</sub>－R<sub>21</sub>－R<sub>22</sub>－R<sub>23</sub>－R<sub>24</sub>－R<sub>25</sub>－R<sub>26</sub>－R<sub>27</sub>－R<sub>28</sub>－R<sub>29</sub>－R<sub>30</sub>－R<sub>31</sub>－R<sub>32</sub>－R<sub>33</sub>－R<sub>34</sub>－R<sub>35</sub>－R<sub>36</sub>－R<sub>37</sub>－R<sub>38</sub>－R<sub>39</sub>－R<sub>40</sub>－R<sub>41</sub>－R<sub>42</sub>－R<sub>43</sub>－R<sub>44</sub>－R<sub>45</sub>－R<sub>46</sub>－[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>－R<sub>48</sub>－R<sub>49</sub>－R<sub>50</sub>－R<sub>51</sub>－R<sub>52</sub>－R<sub>53</sub>－R<sub>54</sub>－R<sub>55</sub>－R<sub>56</sub>－R<sub>57</sub>－R<sub>58</sub>－R<sub>59</sub>－R<sub>60</sub>－R<sub>61</sub>－R<sub>62</sub>－R<sub>63</sub>－R<sub>64</sub>－R<sub>65</sub>－R<sub>66</sub>－R<sub>67</sub>－R<sub>68</sub>－R<sub>69</sub>－R<sub>70</sub>－R<sub>71</sub>－R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Serに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>＝非存在であり；

R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>57</sub>＝独立してA又は非存在であり；

R<sub>41</sub>＝A、C又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub>、R<sub>69</sub>、R<sub>70</sub>＝独立してN又は非存在であり；

R<sub>18</sub>＝A、C、U又は非存在であり；

R<sub>15</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>56</sub>＝独立してA、G又は非存在であり；

$R_{11}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{72}$ ＝独立してA、G、U又は非存在であり；  
 $R_{39}$ ＝A、U又は非存在であり；  
 $R_{60}$ ＝C又は非存在であり；  
 $R_{38}$ ＝C、G又は非存在であり；  
 $R_{17}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{71}$ ＝独立してC、G、U又は非存在であり；  
 $R_8$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{59}$ 、 $R_{61}$ ＝独立してC、U又は非存在であり；  
 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ ＝独立してG又は非存在であり；  
 $R_{52}$ ＝G、U又は非存在であり；  
 $R_{53}$ 、 $R_{54}$ ＝独立してU又は非存在であり；  
 $[R_{47}]_x$ ＝N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、  
 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、  
 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、  
 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、  
 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、  
 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0342】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IISER（配列番号608）の配列、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Serに関するコンセンサスは、

$R_0$ 、 $R_{23}$ ＝非存在であり、  
 $R_{14}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{57}$ ＝独立してA又は非存在であり；  
 $R_{44}$ ＝A、C又は非存在であり；  
 $R_{25}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{48}$ ＝独立してA、C、G又は非存在であり；  
 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{69}$ 、 $R_{70}$ ＝独立してN又は非存在であり；  
 $R_{12}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{65}$ ＝独立してA、C、U又は非存在であり；  
 $R_9$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{63}$ ＝独立してA、G又は非存在であり；  
 $R_7$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{72}$ ＝独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>39</sub> = A、U 又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>61</sub> = 独立して C 又は非存在であり；

R<sub>13</sub>、R<sub>38</sub> = 独立して C、G 又は非存在であり；

R<sub>6</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>68</sub> = 独立して C、G、U 又は非存在であり；

R<sub>36</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>71</sub> = 独立して C、U 又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>51</sub> = 独立して G 又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>52</sub> = 独立して G、U 又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>54</sub> = 独立して U 又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>] x = N 又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、  
x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x  
= 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27  
、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~  
21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x =  
1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、  
x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50  
~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 27  
1、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 27  
1、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、  
x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x =  
16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x =  
24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x =  
50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125  
、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271 であ  
る）

を含み、TREM は、以下の特性：15% 以下の残基は N であるか；又は 20 以下の残基  
は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0343】

ある実施形態では、本明細書で開示される TREM は、式 I I I S E R（配列番号 60  
9）の配列を含み、

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub>  
- R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub>  
- R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub>  
- R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub>  
- R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>] x - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> -  
R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub>  
- R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

（式中、R が、リボヌクレオチド残基であり、Ser に関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>23</sub> = 非存在であり、

R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>57</sub>、R<sub>58</sub> = 独立して A 又は非存在であり；

R<sub>44</sub> = A、C 又は非存在であり；

R<sub>25</sub>、R<sub>48</sub> = 独立して A、C、G 又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>69</sub>、R<sub>70</sub> = 独立して N 又は非存在であ  
り；

R<sub>12</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>62</sub> = 独立して A、C、U 又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>63</sub> = 独立して  
A、G 又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>50</sub> = 独立して A、G、U 又は非存在であり；

R<sub>30</sub>、R<sub>39</sub> = 独立して A、U 又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>61</sub> = 独立して C 又は非存在であり；

$R_{13}$ 、 $R_{38}$ ＝独立してC、G又は非存在であり；  
 $R_6$ 、 $R_{64}$ ＝独立してC、G、U又は非存在であり；  
 $R_{31}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{59}$ 、 $R_{65}$ 、 $R_{68}$ 、 $R_{71}$ ＝独立してC、  
 U又は非存在であり；  
 $R_{10}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{52}$ ＝独立してG又は非存在であり；  
 $R_1$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{72}$ ＝独立してG、U又は非存在であり；  
 $R_8$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{54}$ ＝独立してU又は非存在であり；  
 $[R_{47}]_x = N$ 又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、  
 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x$   
 $= 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$   
 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim$   
 $21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x =$   
 $1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、  
 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50$   
 $\sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 27$   
 $1$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 27$   
 $1$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、  
 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x =$   
 $16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x =$   
 $24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x =$   
 $50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$   
 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である  
 る）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基  
 は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0344】

スレオニンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式ITHRの配列（配列番号6  
 10）、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} -$   
 $R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_2$   
 $3 - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} -$   
 $R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_4$   
 $4 - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R$   
 $54 - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64}$   
 $- R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Thrに関するコンセンサスは、

$R_0$ 、 $R_{23}$ ＝非存在であり；  
 $R_{14}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{57}$ ＝独立してA又は非存在であり；  
 $R_{56}$ 、 $R_{70}$ ＝独立してA、C、G又は非存在であり；  
 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_3$   
 $7$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{63}$ 、  
 $R_{64}$ 、 $R_{65}$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{68}$ 、 $R_{72}$ ＝独立してN又は非存在であり；  
 $R_{13}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{61}$ ＝独立してA、C、U又は非存在であり；  
 $R_1$ 、 $R_9$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{69}$ ＝独立してA、G又は非存在であり；  
 $R_{15}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{51}$ ＝独立してA、G、U又は非存在であり；  
 $R_{40}$ 、 $R_{53}$ ＝独立してA、U又は非存在であり；  
 $R_{33}$ 、 $R_{43}$ ＝独立してC、G又は非存在であり；  
 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{59}$ ＝独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>54</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>71</sub>＝独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>52</sub>＝独立してG又は非存在であり；

R<sub>19</sub>＝G、U又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>39</sub>＝独立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>] x＝N又は非存在であり；

例えば、x＝1～271（例えば、x＝1～250、x＝1～225、x＝1～200、x＝1～175、x＝1～150、x＝1～125、x＝1～100、x＝1～75、x＝1～50、x＝1～40、x＝1～30、x＝1～29、x＝1～28、x＝1～27、x＝1～26、x＝1～25、x＝1～24、x＝1～23、x＝1～22、x＝1～21、x＝1～20、x＝1～19、x＝1～18、x＝1～17、x＝1～16、x＝1～15、x＝1～14、x＝1～13、x＝1～12、x＝1～11、x＝1～10、x＝10～271、x＝20～271、x＝30～271、x＝40～271、x＝50～271、x＝60～271、x＝70～271、x＝80～271、x＝100～271、x＝125～271、x＝150～271、x＝175～271、x＝200～271、x＝225～271、x＝1、x＝2、x＝3、x＝4、x＝5、x＝6、x＝7、x＝8、x＝9、x＝10、x＝11、x＝12、x＝13、x＝14、x＝15、x＝16、x＝17、x＝18、x＝19、x＝20、x＝21、x＝22、x＝23、x＝24、x＝25、x＝26、x＝27、x＝28、x＝29、x＝30、x＝40、x＝50、x＝60、x＝70、x＝80、x＝90、x＝100、x＝110、x＝125、x＝150、x＝175、x＝200、x＝225、x＝250、又はx＝271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15％以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0345】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IITHR（配列番号611）の配列を含み、

R<sub>0</sub>－R<sub>1</sub>－R<sub>2</sub>－R<sub>3</sub>－R<sub>4</sub>－R<sub>5</sub>－R<sub>6</sub>－R<sub>7</sub>－R<sub>8</sub>－R<sub>9</sub>－R<sub>10</sub>－R<sub>11</sub>－R<sub>12</sub>－R<sub>13</sub>－R<sub>14</sub>－R<sub>15</sub>－R<sub>16</sub>－R<sub>17</sub>－R<sub>18</sub>－R<sub>19</sub>－R<sub>20</sub>－R<sub>21</sub>－R<sub>22</sub>－R<sub>23</sub>－R<sub>24</sub>－R<sub>25</sub>－R<sub>26</sub>－R<sub>27</sub>－R<sub>28</sub>－R<sub>29</sub>－R<sub>30</sub>－R<sub>31</sub>－R<sub>32</sub>－R<sub>33</sub>－R<sub>34</sub>－R<sub>35</sub>－R<sub>36</sub>－R<sub>37</sub>－R<sub>38</sub>－R<sub>39</sub>－R<sub>40</sub>－R<sub>41</sub>－R<sub>42</sub>－R<sub>43</sub>－R<sub>44</sub>－R<sub>45</sub>－R<sub>46</sub>－[R<sub>47</sub>] x－R<sub>48</sub>－R<sub>49</sub>－R<sub>50</sub>－R<sub>51</sub>－R<sub>52</sub>－R<sub>53</sub>－R<sub>54</sub>－R<sub>55</sub>－R<sub>56</sub>－R<sub>57</sub>－R<sub>58</sub>－R<sub>59</sub>－R<sub>60</sub>－R<sub>61</sub>－R<sub>62</sub>－R<sub>63</sub>－R<sub>64</sub>－R<sub>65</sub>－R<sub>66</sub>－R<sub>67</sub>－R<sub>68</sub>－R<sub>69</sub>－R<sub>70</sub>－R<sub>71</sub>－R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Thrに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>23</sub>＝非存在であり、

R<sub>14</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>57</sub>＝独立してA又は非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>70</sub>＝独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>68</sub>＝独立してN又は非存在であり；

R<sub>13</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>62</sub>＝独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>69</sub>＝独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>67</sub>＝独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>40</sub>、R<sub>53</sub>＝独立してA、U又は非存在であり；

R<sub>35</sub>＝C又は非存在であり；

R<sub>33</sub>、R<sub>43</sub>＝独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>72</sub>＝独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>71</sub>＝独立

してC、U又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>52</sub>=独立してG又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>54</sub>=独立してU又は非存在であり；

〔R<sub>47</sub>〕x=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、  
x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x  
=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27  
、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~  
21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=  
1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、  
x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50  
~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~27  
1、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~27  
1、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、  
x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=  
16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=  
24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=  
50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125  
、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271であ  
る）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基  
は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

〔0346〕

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIITHR（配列番号61  
2）の配列、

R<sub>0</sub>—R<sub>1</sub>—R<sub>2</sub>—R<sub>3</sub>—R<sub>4</sub>—R<sub>5</sub>—R<sub>6</sub>—R<sub>7</sub>—R<sub>8</sub>—R<sub>9</sub>—R<sub>10</sub>—R<sub>11</sub>—R<sub>12</sub>  
—R<sub>13</sub>—R<sub>14</sub>—R<sub>15</sub>—R<sub>16</sub>—R<sub>17</sub>—R<sub>18</sub>—R<sub>19</sub>—R<sub>20</sub>—R<sub>21</sub>—R<sub>22</sub>—R<sub>23</sub>  
—R<sub>24</sub>—R<sub>25</sub>—R<sub>26</sub>—R<sub>27</sub>—R<sub>28</sub>—R<sub>29</sub>—R<sub>30</sub>—R<sub>31</sub>—R<sub>32</sub>—R<sub>33</sub>  
—R<sub>34</sub>—R<sub>35</sub>—R<sub>36</sub>—R<sub>37</sub>—R<sub>38</sub>—R<sub>39</sub>—R<sub>40</sub>—R<sub>41</sub>—R<sub>42</sub>—R<sub>43</sub>—R<sub>44</sub>  
—R<sub>45</sub>—R<sub>46</sub>—〔R<sub>47</sub>〕x—R<sub>48</sub>—R<sub>49</sub>—R<sub>50</sub>—R<sub>51</sub>—R<sub>52</sub>—R<sub>53</sub>—  
R<sub>54</sub>—R<sub>55</sub>—R<sub>56</sub>—R<sub>57</sub>—R<sub>58</sub>—R<sub>59</sub>—R<sub>60</sub>—R<sub>61</sub>—R<sub>62</sub>—R<sub>63</sub>—R<sub>64</sub>  
—R<sub>65</sub>—R<sub>66</sub>—R<sub>67</sub>—R<sub>68</sub>—R<sub>69</sub>—R<sub>70</sub>—R<sub>71</sub>—R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Thrに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>23</sub>=非存在であり、

R<sub>14</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>57</sub>=独立してA又は非存在であり；

R<sub>44</sub>=A、C又は非存在であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>56</sub>=独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>68</sub>=独立してN又は非存在で  
あり；

R<sub>13</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>62</sub>=独立してA、C、U又は非存在であり  
；

R<sub>1</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>69</sub>=独立してA、G又は非  
存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>67</sub>=独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>53</sub>=A、U又は非存在であり；

R<sub>35</sub>=C又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>70</sub>=独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>5</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>65</sub>=独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>71</sub>=独立し  
てC、U又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>52</sub>＝独立してG又は非存在であり；

R<sub>32</sub>＝G、U又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>54</sub>、R<sub>72</sub>＝独立してU又は非存在であり；

〔R<sub>47</sub>〕x＝N又は非存在であり；

例えば、x＝1～271（例えば、x＝1～250、x＝1～225、x＝1～200、x＝1～175、x＝1～150、x＝1～125、x＝1～100、x＝1～75、x＝1～50、x＝1～40、x＝1～30、x＝1～29、x＝1～28、x＝1～27、x＝1～26、x＝1～25、x＝1～24、x＝1～23、x＝1～22、x＝1～21、x＝1～20、x＝1～19、x＝1～18、x＝1～17、x＝1～16、x＝1～15、x＝1～14、x＝1～13、x＝1～12、x＝1～11、x＝1～10、x＝10～271、x＝20～271、x＝30～271、x＝40～271、x＝50～271、x＝60～271、x＝70～271、x＝80～271、x＝100～271、x＝125～271、x＝150～271、x＝175～271、x＝200～271、x＝225～271、x＝1、x＝2、x＝3、x＝4、x＝5、x＝6、x＝7、x＝8、x＝9、x＝10、x＝11、x＝12、x＝13、x＝14、x＝15、x＝16、x＝17、x＝18、x＝19、x＝20、x＝21、x＝22、x＝23、x＝24、x＝25、x＝26、x＝27、x＝28、x＝29、x＝30、x＝40、x＝50、x＝60、x＝70、x＝80、x＝90、x＝100、x＝110、x＝125、x＝150、x＝175、x＝200、x＝225、x＝250、又はx＝271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの方又は両方を有することを条件とする。

〔0347〕

トリプトファンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式ITRPの配列（配列番号613）

R<sub>0</sub>－R<sub>1</sub>－R<sub>2</sub>－R<sub>3</sub>－R<sub>4</sub>－R<sub>5</sub>－R<sub>6</sub>－R<sub>7</sub>－R<sub>8</sub>－R<sub>9</sub>－R<sub>10</sub>－R<sub>11</sub>－R<sub>12</sub>－R<sub>13</sub>－R<sub>14</sub>－R<sub>15</sub>－R<sub>16</sub>－R<sub>17</sub>－R<sub>18</sub>－R<sub>19</sub>－R<sub>20</sub>－R<sub>21</sub>－R<sub>22</sub>－R<sub>23</sub>－R<sub>24</sub>－R<sub>25</sub>－R<sub>26</sub>－R<sub>27</sub>－R<sub>28</sub>－R<sub>29</sub>－R<sub>30</sub>－R<sub>31</sub>－R<sub>32</sub>－R<sub>33</sub>－R<sub>34</sub>－R<sub>35</sub>－R<sub>36</sub>－R<sub>37</sub>－R<sub>38</sub>－R<sub>39</sub>－R<sub>40</sub>－R<sub>41</sub>－R<sub>42</sub>－R<sub>43</sub>－R<sub>44</sub>－R<sub>45</sub>－R<sub>46</sub>－〔R<sub>47</sub>〕x－R<sub>48</sub>－R<sub>49</sub>－R<sub>50</sub>－R<sub>51</sub>－R<sub>52</sub>－R<sub>53</sub>－R<sub>54</sub>－R<sub>55</sub>－R<sub>56</sub>－R<sub>57</sub>－R<sub>58</sub>－R<sub>59</sub>－R<sub>60</sub>－R<sub>61</sub>－R<sub>62</sub>－R<sub>63</sub>－R<sub>64</sub>－R<sub>65</sub>－R<sub>66</sub>－R<sub>67</sub>－R<sub>68</sub>－R<sub>69</sub>－R<sub>70</sub>－R<sub>71</sub>－R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Trpに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>＝非存在であり；

R<sub>24</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>57</sub>＝独立してA又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>48</sub>＝独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub>＝独立してN又は非存在であり；

R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>71</sub>＝独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>56</sub>＝独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>72</sub>＝独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>37</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub>＝独立してC又は非存在であり；

R<sub>12</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>69</sub>、R<sub>70</sub>＝独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>62</sub>＝独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>52</sub>＝独立してG又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>54</sub>＝独立してU又は非存在であり；

〔R<sub>47</sub>〕<sub>x</sub>＝N又は非存在であり；

例えば、x＝1～271（例えば、x＝1～250、x＝1～225、x＝1～200、x＝1～175、x＝1～150、x＝1～125、x＝1～100、x＝1～75、x＝1～50、x＝1～40、x＝1～30、x＝1～29、x＝1～28、x＝1～27、x＝1～26、x＝1～25、x＝1～24、x＝1～23、x＝1～22、x＝1～21、x＝1～20、x＝1～19、x＝1～18、x＝1～17、x＝1～16、x＝1～15、x＝1～14、x＝1～13、x＝1～12、x＝1～11、x＝1～10、x＝10～271、x＝20～271、x＝30～271、x＝40～271、x＝50～271、x＝60～271、x＝70～271、x＝80～271、x＝100～271、x＝125～271、x＝150～271、x＝175～271、x＝200～271、x＝225～271、x＝1、x＝2、x＝3、x＝4、x＝5、x＝6、x＝7、x＝8、x＝9、x＝10、x＝11、x＝12、x＝13、x＝14、x＝15、x＝16、x＝17、x＝18、x＝19、x＝20、x＝21、x＝22、x＝23、x＝24、x＝25、x＝26、x＝27、x＝28、x＝29、x＝30、x＝40、x＝50、x＝60、x＝70、x＝80、x＝90、x＝100、x＝110、x＝125、x＝150、x＝175、x＝200、x＝225、x＝250、又はx＝271である）

を含み、

TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

〔0348〕

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式II<sub>TRP</sub>の配列（配列番号614）

R<sub>0</sub>－R<sub>1</sub>－R<sub>2</sub>－R<sub>3</sub>－R<sub>4</sub>－R<sub>5</sub>－R<sub>6</sub>－R<sub>7</sub>－R<sub>8</sub>－R<sub>9</sub>－R<sub>10</sub>－R<sub>11</sub>－R<sub>12</sub>－R<sub>13</sub>－R<sub>14</sub>－R<sub>15</sub>－R<sub>16</sub>－R<sub>17</sub>－R<sub>18</sub>－R<sub>19</sub>－R<sub>20</sub>－R<sub>21</sub>－R<sub>22</sub>－R<sub>23</sub>－R<sub>24</sub>－R<sub>25</sub>－R<sub>26</sub>－R<sub>27</sub>－R<sub>28</sub>－R<sub>29</sub>－R<sub>30</sub>－R<sub>31</sub>－R<sub>32</sub>－R<sub>33</sub>－R<sub>34</sub>－R<sub>35</sub>－R<sub>36</sub>－R<sub>37</sub>－R<sub>38</sub>－R<sub>39</sub>－R<sub>40</sub>－R<sub>41</sub>－R<sub>42</sub>－R<sub>43</sub>－R<sub>44</sub>－R<sub>45</sub>－R<sub>46</sub>－〔R<sub>47</sub>〕<sub>x</sub>－R<sub>48</sub>－R<sub>49</sub>－R<sub>50</sub>－R<sub>51</sub>－R<sub>52</sub>－R<sub>53</sub>－R<sub>54</sub>－R<sub>55</sub>－R<sub>56</sub>－R<sub>57</sub>－R<sub>58</sub>－R<sub>59</sub>－R<sub>60</sub>－R<sub>61</sub>－R<sub>62</sub>－R<sub>63</sub>－R<sub>64</sub>－R<sub>65</sub>－R<sub>66</sub>－R<sub>67</sub>－R<sub>68</sub>－R<sub>69</sub>－R<sub>70</sub>－R<sub>71</sub>－R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Trpに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>＝非存在であり、

R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>57</sub>、R<sub>72</sub>＝独立してA又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>71</sub>＝独立してA、C又は非存在であり；

R<sub>6</sub>、R<sub>44</sub>＝独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>21</sub>＝A、C、U又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>63</sub>＝独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>58</sub>＝A、G、U又は非存在であり；

R<sub>46</sub>＝A、U又は非存在であり；

R<sub>37</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>62</sub>＝独立してC又は非存在であり；

R<sub>12</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>67</sub>＝独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>32</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>68</sub>＝独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>70</sub>＝独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>69</sub>＝独立してG又は非存在であり；

R<sub>5</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>66</sub>＝独立してG、U又は非存

10

20

30

40

50

在であり；

R<sub>17</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>54</sub>=独立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、  
x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x  
=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27  
、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~  
21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=  
1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、  
x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50  
~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~27  
1、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~27  
1、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、  
x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=  
16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=  
24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=  
50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125  
、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

を含み、

TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0349】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIITRPの配列（配列番号615）、

R<sub>0</sub>-R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-R<sub>8</sub>-R<sub>9</sub>-R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub>-R<sub>12</sub>-  
R<sub>13</sub>-R<sub>14</sub>-R<sub>15</sub>-R<sub>16</sub>-R<sub>17</sub>-R<sub>18</sub>-R<sub>19</sub>-R<sub>20</sub>-R<sub>21</sub>-R<sub>22</sub>-R<sub>2</sub>  
3-R<sub>24</sub>-R<sub>25</sub>-R<sub>26</sub>-R<sub>27</sub>-R<sub>28</sub>-R<sub>29</sub>-R<sub>30</sub>-R<sub>31</sub>-R<sub>32</sub>-R<sub>33</sub>-  
R<sub>34</sub>-R<sub>35</sub>-R<sub>36</sub>-R<sub>37</sub>-R<sub>38</sub>-R<sub>39</sub>-R<sub>40</sub>-R<sub>41</sub>-R<sub>42</sub>-R<sub>43</sub>-R<sub>4</sub>  
4-R<sub>45</sub>-R<sub>46</sub>-[R<sub>47</sub>]<sub>x</sub>-R<sub>48</sub>-R<sub>49</sub>-R<sub>50</sub>-R<sub>51</sub>-R<sub>52</sub>-R<sub>53</sub>-R  
54-R<sub>55</sub>-R<sub>56</sub>-R<sub>57</sub>-R<sub>58</sub>-R<sub>59</sub>-R<sub>60</sub>-R<sub>61</sub>-R<sub>62</sub>-R<sub>63</sub>-R<sub>64</sub>  
-R<sub>65</sub>-R<sub>66</sub>-R<sub>67</sub>-R<sub>68</sub>-R<sub>69</sub>-R<sub>70</sub>-R<sub>71</sub>-R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Trpに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>=非存在であり；

R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>57</sub>、R<sub>72</sub>=独立してA又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>71</sub>=独立してA、C又は非存在であり；

R<sub>6</sub>、R<sub>44</sub>=独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>21</sub>=A、C、U又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>63</sub>=独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>58</sub>=A、G、U又は非存在であり；

R<sub>46</sub>=A、U又は非存在であり；

R<sub>37</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>62</sub>=独立してC又は非存在であり；

R<sub>12</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>67</sub>=独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>32</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>68</sub>=独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>70</sub>=独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>52</sub>、R<sub>69</sub>=独立してG又は非存在であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>66</sub>＝独立してG、U又は非存在であり；

R<sub>17</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>54</sub>＝独立してU又は非存在であり；

〔R<sub>47</sub>〕x＝N又は非存在であり；

例えば、x＝1～271（例えば、x＝1～250、x＝1～225、x＝1～200、x＝1～175、x＝1～150、x＝1～125、x＝1～100、x＝1～75、x＝1～50、x＝1～40、x＝1～30、x＝1～29、x＝1～28、x＝1～27、x＝1～26、x＝1～25、x＝1～24、x＝1～23、x＝1～22、x＝1～21、x＝1～20、x＝1～19、x＝1～18、x＝1～17、x＝1～16、x＝1～15、x＝1～14、x＝1～13、x＝1～12、x＝1～11、x＝1～10、x＝10～271、x＝20～271、x＝30～271、x＝40～271、x＝50～271、x＝60～271、x＝70～271、x＝80～271、x＝100～271、x＝125～271、x＝150～271、x＝175～271、x＝200～271、x＝225～271、x＝1、x＝2、x＝3、x＝4、x＝5、x＝6、x＝7、x＝8、x＝9、x＝10、x＝11、x＝12、x＝13、x＝14、x＝15、x＝16、x＝17、x＝18、x＝19、x＝20、x＝21、x＝22、x＝23、x＝24、x＝25、x＝26、x＝27、x＝28、x＝29、x＝30、x＝40、x＝50、x＝60、x＝70、x＝80、x＝90、x＝100、x＝110、x＝125、x＝150、x＝175、x＝200、x＝225、x＝250、又はx＝271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

〔0350〕

チロシンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I<sub>TYR</sub>の配列（配列番号616）、

R<sub>0</sub>－R<sub>1</sub>－R<sub>2</sub>－R<sub>3</sub>－R<sub>4</sub>－R<sub>5</sub>－R<sub>6</sub>－R<sub>7</sub>－R<sub>8</sub>－R<sub>9</sub>－R<sub>10</sub>－R<sub>11</sub>－R<sub>12</sub>－R<sub>13</sub>－R<sub>14</sub>－R<sub>15</sub>－R<sub>16</sub>－R<sub>17</sub>－R<sub>18</sub>－R<sub>19</sub>－R<sub>20</sub>－R<sub>21</sub>－R<sub>22</sub>－R<sub>23</sub>－R<sub>24</sub>－R<sub>25</sub>－R<sub>26</sub>－R<sub>27</sub>－R<sub>28</sub>－R<sub>29</sub>－R<sub>30</sub>－R<sub>31</sub>－R<sub>32</sub>－R<sub>33</sub>－R<sub>34</sub>－R<sub>35</sub>－R<sub>36</sub>－R<sub>37</sub>－R<sub>38</sub>－R<sub>39</sub>－R<sub>40</sub>－R<sub>41</sub>－R<sub>42</sub>－R<sub>43</sub>－R<sub>44</sub>－R<sub>45</sub>－R<sub>46</sub>－〔R<sub>47</sub>〕x－R<sub>48</sub>－R<sub>49</sub>－R<sub>50</sub>－R<sub>51</sub>－R<sub>52</sub>－R<sub>53</sub>－R<sub>54</sub>－R<sub>55</sub>－R<sub>56</sub>－R<sub>57</sub>－R<sub>58</sub>－R<sub>59</sub>－R<sub>60</sub>－R<sub>61</sub>－R<sub>62</sub>－R<sub>63</sub>－R<sub>64</sub>－R<sub>65</sub>－R<sub>66</sub>－R<sub>67</sub>－R<sub>68</sub>－R<sub>69</sub>－R<sub>70</sub>－R<sub>71</sub>－R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Tyrに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>＝非存在であり

R<sub>14</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>57</sub>＝独立してA又は非存在であり；

R<sub>41</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>71</sub>＝独立してA、C、G又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>58</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>68</sub>、R<sub>69</sub>、R<sub>70</sub>＝独立してN又は非存在であり；

R<sub>22</sub>、R<sub>65</sub>＝独立してA、C、U又は非存在であり；

R<sub>15</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>56</sub>＝独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>72</sub>＝独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>23</sub>、R<sub>53</sub>＝独立してA、U又は非存在であり；

R<sub>35</sub>、R<sub>60</sub>＝独立してC又は非存在であり；

R<sub>20</sub>＝C、G又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>61</sub>、R<sub>64</sub>＝独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>55</sub>＝独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>19</sub>、R<sub>52</sub>＝独立してG又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>54</sub>、R<sub>59</sub>＝独立してU又は非存在であり；

〔R<sub>47</sub>〕<sub>x</sub>＝N又は非存在であり；

例えば、x＝1～271（例えば、x＝1～250、x＝1～225、x＝1～200、x＝1～175、x＝1～150、x＝1～125、x＝1～100、x＝1～75、x＝1～50、x＝1～40、x＝1～30、x＝1～29、x＝1～28、x＝1～27、x＝1～26、x＝1～25、x＝1～24、x＝1～23、x＝1～22、x＝1～21、x＝1～20、x＝1～19、x＝1～18、x＝1～17、x＝1～16、x＝1～15、x＝1～14、x＝1～13、x＝1～12、x＝1～11、x＝1～10、x＝10～271、x＝20～271、x＝30～271、x＝40～271、x＝50～271、x＝60～271、x＝70～271、x＝80～271、x＝100～271、x＝125～271、x＝150～271、x＝175～271、x＝200～271、x＝225～271、x＝1、x＝2、x＝3、x＝4、x＝5、x＝6、x＝7、x＝8、x＝9、x＝10、x＝11、x＝12、x＝13、x＝14、x＝15、x＝16、x＝17、x＝18、x＝19、x＝20、x＝21、x＝22、x＝23、x＝24、x＝25、x＝26、x＝27、x＝28、x＝29、x＝30、x＝40、x＝50、x＝60、x＝70、x＝80、x＝90、x＝100、x＝110、x＝125、x＝150、x＝175、x＝200、x＝225、x＝250、又はx＝271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

〔0351〕

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I I<sub>TYR</sub>の配列（配列番号617）

R<sub>0</sub>－R<sub>1</sub>－R<sub>2</sub>－R<sub>3</sub>－R<sub>4</sub>－R<sub>5</sub>－R<sub>6</sub>－R<sub>7</sub>－R<sub>8</sub>－R<sub>9</sub>－R<sub>10</sub>－R<sub>11</sub>－R<sub>12</sub>－R<sub>13</sub>－R<sub>14</sub>－R<sub>15</sub>－R<sub>16</sub>－R<sub>17</sub>－R<sub>18</sub>－R<sub>19</sub>－R<sub>20</sub>－R<sub>21</sub>－R<sub>22</sub>－R<sub>23</sub>－R<sub>24</sub>－R<sub>25</sub>－R<sub>26</sub>－R<sub>27</sub>－R<sub>28</sub>－R<sub>29</sub>－R<sub>30</sub>－R<sub>31</sub>－R<sub>32</sub>－R<sub>33</sub>－R<sub>34</sub>－R<sub>35</sub>－R<sub>36</sub>－R<sub>37</sub>－R<sub>38</sub>－R<sub>39</sub>－R<sub>40</sub>－R<sub>41</sub>－R<sub>42</sub>－R<sub>43</sub>－R<sub>44</sub>－R<sub>45</sub>－R<sub>46</sub>－〔R<sub>47</sub>〕<sub>x</sub>－R<sub>48</sub>－R<sub>49</sub>－R<sub>50</sub>－R<sub>51</sub>－R<sub>52</sub>－R<sub>53</sub>－R<sub>54</sub>－R<sub>55</sub>－R<sub>56</sub>－R<sub>57</sub>－R<sub>58</sub>－R<sub>59</sub>－R<sub>60</sub>－R<sub>61</sub>－R<sub>62</sub>－R<sub>63</sub>－R<sub>64</sub>－R<sub>65</sub>－R<sub>66</sub>－R<sub>67</sub>－R<sub>68</sub>－R<sub>69</sub>－R<sub>70</sub>－R<sub>71</sub>－R<sub>72</sub>

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Tyrに関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>23</sub>＝非存在であり、

R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>57</sub>＝独立してA又は非存在であり；

R<sub>44</sub>、R<sub>69</sub>＝独立してA、C又は非存在であり；

R<sub>71</sub>＝A、C、G又は非存在であり；

R<sub>68</sub>＝N又は非存在であり；

R<sub>58</sub>＝A、C、U又は非存在であり；

R<sub>33</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>63</sub>＝独立してA、G又は非存在であり；

R<sub>6</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>72</sub>＝独立してA、G、U又は非存在であり；

R<sub>31</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>53</sub>＝独立してA、U又は非存在であり；

R<sub>13</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>60</sub>＝独立してC又は非存在であり；

R<sub>20</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>70</sub>＝独立してC、G又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>66</sub>＝独立してC、G、U又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>61</sub>＝独立してC、U又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>52</sub>＝独立してG又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>46</sub>＝独立してG、U又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>54</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>65</sub>＝独立してU又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>] x = N 又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、  
x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x  
= 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27  
、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~  
21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x =  
1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、  
x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50  
~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 27  
1、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 27  
1、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、  
x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x =  
16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x =  
24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x =  
50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125  
、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271 であ  
る）

10

を含み、

TREM は、以下の特性：15% 以下の残基は N であるか；又は 20 以下の残基は非存在  
であることの一方又は両方を有することを条件とする。

20

【0352】

ある実施形態では、本明細書で開示される TREM は、式 I I I<sub>Tyr</sub> の配列（配列番  
号 618）

R<sub>0</sub> - R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - R<sub>7</sub> - R<sub>8</sub> - R<sub>9</sub> - R<sub>10</sub> - R<sub>11</sub> - R<sub>12</sub>  
- R<sub>13</sub> - R<sub>14</sub> - R<sub>15</sub> - R<sub>16</sub> - R<sub>17</sub> - R<sub>18</sub> - R<sub>19</sub> - R<sub>20</sub> - R<sub>21</sub> - R<sub>22</sub> - R<sub>23</sub>  
- R<sub>24</sub> - R<sub>25</sub> - R<sub>26</sub> - R<sub>27</sub> - R<sub>28</sub> - R<sub>29</sub> - R<sub>30</sub> - R<sub>31</sub> - R<sub>32</sub> - R<sub>33</sub>  
- R<sub>34</sub> - R<sub>35</sub> - R<sub>36</sub> - R<sub>37</sub> - R<sub>38</sub> - R<sub>39</sub> - R<sub>40</sub> - R<sub>41</sub> - R<sub>42</sub> - R<sub>43</sub> - R<sub>44</sub>  
- R<sub>45</sub> - R<sub>46</sub> - [R<sub>47</sub>] x - R<sub>48</sub> - R<sub>49</sub> - R<sub>50</sub> - R<sub>51</sub> - R<sub>52</sub> - R<sub>53</sub> -  
R<sub>54</sub> - R<sub>55</sub> - R<sub>56</sub> - R<sub>57</sub> - R<sub>58</sub> - R<sub>59</sub> - R<sub>60</sub> - R<sub>61</sub> - R<sub>62</sub> - R<sub>63</sub> - R<sub>64</sub>  
- R<sub>65</sub> - R<sub>66</sub> - R<sub>67</sub> - R<sub>68</sub> - R<sub>69</sub> - R<sub>70</sub> - R<sub>71</sub> - R<sub>72</sub>

30

（式中、R が、リボヌクレオチド残基であり、Tyr に関するコンセンサスは、

R<sub>0</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>23</sub> = 非存在であり、

R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>39</sub>、R<sub>57</sub>、R<sub>72</sub> = 独立して A 又は非  
存在であり；

R<sub>44</sub>、R<sub>69</sub> = 独立して A、C 又は非存在であり；

R<sub>71</sub> = A、C、G 又は非存在であり；

R<sub>37</sub>、R<sub>41</sub>、R<sub>56</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>63</sub> = 独立して A、G 又は非存在であり；

R<sub>6</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>68</sub> = 独立して A、G、U 又は非存在であり；

R<sub>31</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>58</sub> = 独立して A、U 又は非存在であり；

R<sub>13</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>49</sub>、R<sub>60</sub>、R<sub>61</sub> = 独立して C 又は非存在であり；

40

R<sub>5</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>67</sub>、R<sub>70</sub> = 独立して C、G 又は非存在であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> = 独立して C、G、U 又は非存在であり；

R<sub>11</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>55</sub>、R<sub>66</sub> = 独立して C、U 又は非存在であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>51</sub>、R<sub>52</sub> = 独立  
して G 又は非存在であり；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>42</sub>、R<sub>46</sub> = 独立して G、U 又は非存在であり；

R<sub>8</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>38</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>53</sub>、R<sub>54</sub>、R<sub>59</sub>、R<sub>65</sub>  
= 独立して U 又は非存在であり；

[R<sub>47</sub>] x = N 又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、

50

$x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である)

10

を含み、

TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0353】

バリンTREMコンセンサス配列

20

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I VALの配列（配列番号619）、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Valに関するコンセンサスは、

30

$R_0$ 、 $R_{23}$  = 非存在であり；

$R_{24}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{57}$  = 独立してA又は非存在であり；

$R_9$ 、 $R_{72}$  = 独立してA、C、G又は非存在であり；

$R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{63}$ 、 $R_{64}$ 、 $R_{65}$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{67}$ 、 $R_{68}$ 、 $R_{69}$ 、 $R_{70}$  = 独立してN又は非存在であり；

$R_{17}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{59}$  = 独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_{10}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{56}$  = 独立してA、G又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{53}$  = 独立してA、G、U又は非存在であり；

40

$R_{39}$  = C又は非存在であり；

$R_{13}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{55}$  = 独立してC、G、U又は非存在であり；

$R_{11}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{71}$  = 独立してC、U又は非存在であり；

$R_{19}$  = G又は非存在であり；

$R_{20}$  = G、U又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{54}$  = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$  = N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$

50

、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である)

10

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0354】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIVALの配列（配列番号620）、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

20

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Valに関するコンセンサスは、

$R_0$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{23}$ ＝非存在であり；

$R_{24}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{57}$ ＝独立してA又は非存在であり；

$R_{64}$ 、 $R_{70}$ 、 $R_{72}$ ＝独立してA、C、G又は非存在であり；

$R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{49}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{65}$ ＝独立してN又は非存在であり；

30

$R_6$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{59}$ ＝独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{51}$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{56}$ ＝独立してA、G又は非存在であり；

$R_7$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{63}$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{68}$ ＝独立してA、G、U又は非存在であり；

$R_{69}$ ＝A、U又は非存在であり；

$R_{39}$ ＝C又は非存在であり；

$R_5$ 、 $R_{67}$ ＝独立してC、G又は非存在であり；

$R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{61}$ ＝独立してC、G、U又は非存在であり；

40

$R_{11}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{71}$ ＝独立してC、U又は非存在であり；

$R_{19}$ ＝G又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{42}$ ＝独立してG、U又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{54}$ ＝独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$ ＝N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim$

50

21、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50\sim 271$ 、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0355】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIVaLの配列（配列番号621）、

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

（式中、Rが、リボヌクレオチド残基であり、Valに関するコンセンサスは、

$R_0$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{23}$ =非存在であり；

$R_{24}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{57}$ 、 $R_{72}$ =独立してA又は非存在であり；

$R_{29}$ 、 $R_{64}$ 、 $R_{70}$ =独立してA、C、G又は非存在であり；

$R_{49}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{62}$ =独立してN又は非存在であり；

$R_{16}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{59}$ 、 $R_{65}$ =独立してA、C、U又は非存在であり；

$R_9$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{66}$ =独立してA、G又は非存在であり；

$R_7$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{33}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{63}$ 、 $R_{68}$ =独立してA、G、U又は非存在であり；

$R_{69}$ =A、U又は非存在であり；

$R_{39}$ =C又は非存在であり；

$R_5$ 、 $R_{67}$ =独立してC、G又は非存在であり；

$R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{55}$ =独立してC、G、U又は非存在であり；

$R_6$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{34}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{60}$ 、 $R_{61}$ 、 $R_{71}$ =独立してC、U又は非存在であり；

$R_{10}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{51}$ =独立してG又は非存在であり；

$R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{42}$ =独立してG、U又は非存在であり；

$R_8$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{54}$ =独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_x$ =N又は非存在であり；

例えば、 $x=1\sim 271$ （例えば、 $x=1\sim 250$ 、 $x=1\sim 225$ 、 $x=1\sim 200$ 、 $x=1\sim 175$ 、 $x=1\sim 150$ 、 $x=1\sim 125$ 、 $x=1\sim 100$ 、 $x=1\sim 75$ 、 $x=1\sim 50$ 、 $x=1\sim 40$ 、 $x=1\sim 30$ 、 $x=1\sim 29$ 、 $x=1\sim 28$ 、 $x=1\sim 27$ 、 $x=1\sim 26$ 、 $x=1\sim 25$ 、 $x=1\sim 24$ 、 $x=1\sim 23$ 、 $x=1\sim 22$ 、 $x=1\sim 21$ 、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=$

1～15、x=1～14、x=1～13、x=1～12、x=1～11、x=1～10、  
x=10～271、x=20～271、x=30～271、x=40～271、x=50  
～271、x=60～271、x=70～271、x=80～271、x=100～27  
1、x=125～271、x=150～271、x=175～271、x=200～27  
1、x=225～271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、  
x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=  
16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=  
24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=  
50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125  
、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271であ  
る)

10

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基  
は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0356】

可変領域コンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、R<sub>47</sub>位で可変領域を含む。あ  
る実施形態では、可変領域は、1～271個のリボヌクレオチドの長さ（例えば、1～2  
50、1～225、1～200、1～175、1～150、1～125、1～100、1  
～75、1～50、1～40、1～30、1～29、1～28、1～27、1～26、1  
～25、1～24、1～23、1～22、1～21、1～20、1～19、1～18、1  
～17、1～16、1～15、1～14、1～13、1～12、1～11、1～10、1  
0～271、20～271、30～271、40～271、50～271、60～271  
、70～271、80～271、100～271、125～271、150～271、1  
75～271、200～271、225～271、1、2、3、4、5、6、7、8、9  
、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、  
23、24、25、26、27、28、29、30、40、50、60、70、80、9  
0、100、110、125、150、175、200、225、250、又は271個  
のリボヌクレオチド）である。ある実施形態では、可変領域は、アデニン、シトシン、グ  
アニン又はウラシルのいずれか1つ、全て又は組み合わせを含む。

20

【0357】

ある実施形態では、可変領域は、表4で開示されるデオキシリボ核酸（DNA）配列、  
例えば、表4で開示される配列番号452～561のいずれか1つによってコードされる  
リボ核酸（RNA）配列を含む。

30

【0358】

40

50

## 【表 4 4】

表4: 例示的な可変領域配列。

|    | 配列番号 | 配列                    |
|----|------|-----------------------|
| 1  | 452  | AAAATATAAATATATTTC    |
| 2  | 453  | AAGCT                 |
| 3  | 454  | AAGTT                 |
| 4  | 455  | AATTCTTCGGAATGT       |
| 5  | 456  | AGA                   |
| 6  | 457  | AGTCC                 |
| 7  | 458  | CAACC                 |
| 8  | 459  | CAATC                 |
| 9  | 460  | CAGC                  |
| 10 | 461  | CAGGCGGGTTCTGCCCCGCGC |
| 11 | 462  | CATACCTGCAAGGGTATC    |
| 12 | 463  | CGACCGCAAGGTTGT       |
| 13 | 464  | CGACCTTGCGGTCAT       |
| 14 | 465  | CGATGCTAATCACATCGT    |
| 15 | 466  | CGATGGTGACATCAT       |
| 16 | 467  | CGATGGTTTACATCGT      |
| 17 | 468  | CGCCGTAAGGTGT         |
| 18 | 469  | CGCCTTAGGTGT          |
| 19 | 470  | CGCCTTTCGACGCGT       |
| 20 | 471  | CGCTTCACGGCGT         |
| 21 | 472  | CGGCAGCAATGCTGT       |
| 22 | 473  | CGGCTCCGCCTTC         |
| 23 | 474  | CGGGTATCACAGGGTC      |
| 24 | 475  | CGGTGCGCAAGCGCTGT     |
| 25 | 476  | CGTACGGGTGACCGTACC    |
| 26 | 477  | CGTCAAAGACTTC         |
| 27 | 478  | CGTCGTAAGACTT         |
| 28 | 479  | CGTTGAATAAACGT        |
| 29 | 480  | CTGTC                 |
| 30 | 481  | GGCC                  |
| 31 | 482  | GGGGATT               |
| 32 | 483  | GGTC                  |

【 0 3 5 9 】

【表 4 5】

|    |     |                        |
|----|-----|------------------------|
| 33 | 484 | GGTTT                  |
| 34 | 485 | GTAG                   |
| 35 | 486 | TAACTAGATACTTTTCAGAT   |
| 36 | 487 | TACTCGTATGGGTGC        |
| 37 | 488 | TACTTTGCGGTGT          |
| 38 | 489 | TAGGCGAGTAACATCGTGC    |
| 39 | 490 | TAGGCGTGAATAGCGCCTC    |
| 40 | 491 | TAGGTCGCGAGAGCGGCGC    |
| 41 | 492 | TAGGTCGCGTAAGCGGCGC    |
| 42 | 493 | TAGGTGGTTATCCACGC      |
| 43 | 494 | TAGTC                  |
| 44 | 495 | TAGTT                  |
| 45 | 496 | TATACGTGAAAGCGTATC     |
| 46 | 497 | TATAGGGTCAAAAACCTCTATC |
| 47 | 498 | TATGCAGAAATACCTGCATC   |
| 48 | 499 | TCCCCATACGGGGGC        |
| 49 | 500 | TCCCGAAGGGGTTC         |
| 50 | 501 | TCTACGTATGTGGGC        |
| 51 | 502 | TCTCATAGGAGTTC         |
| 52 | 503 | TCTCCTCTGGAGGC         |
| 53 | 504 | TCTTAGCAATAAGGT        |
| 54 | 505 | TCTTGTAGGAGTTC         |
| 55 | 506 | TGAACGTAAGTTTCGC       |
| 56 | 507 | TGAACTGCGAGGTTC        |
| 57 | 508 | TGAC                   |
| 58 | 509 | TGACCGAAAGGTCGT        |
| 59 | 510 | TGACCGCAAGGTCGT        |
| 60 | 511 | TGAGCTCTGCTCTC         |
| 61 | 512 | TGAGGCCTCACGGCCTAC     |
| 62 | 513 | TGAGGGCAACTTCGT        |
| 63 | 514 | TGAGGGTCATACCTCC       |
| 64 | 515 | TGAGGGTGCAAATCCTCC     |
| 65 | 516 | TGCCGAAAGGCGT          |
| 66 | 517 | TGCCGTAAGGCGT          |
| 67 | 518 | TGCGGTCTCCGCGC         |
| 68 | 519 | TGCTAGAGCAT            |
| 69 | 520 | TGCTCGTATAGAGCTC       |
| 70 | 521 | TGGACAATTGTCTGC        |
| 71 | 522 | TGGACAGATGTCCGT        |
| 72 | 523 | TGGACAGGTGTCCGC        |
| 73 | 524 | TGGACGGTTGTCCGC        |
| 74 | 525 | TGGACTTGTGGTC          |
| 75 | 526 | TGGAGATTCTCTCCGC       |

10

20

30

40

【 0 3 6 0 】

50

【表 4 6】

|     |     |                     |
|-----|-----|---------------------|
| 76  | 527 | TGGCATAGGCCTGC      |
| 77  | 528 | TGGCTTATGTCTAC      |
| 78  | 529 | TGGGAGTTAATCCCGT    |
| 79  | 530 | TGGGATCTTCCCGC      |
| 80  | 531 | TGGGCAGAAATGTCTC    |
| 81  | 532 | TGGGCGTTCGCCCCG     |
| 82  | 533 | TGGGCTTCGCCCCG      |
| 83  | 534 | TGGGGGATAACCCCGT    |
| 84  | 535 | TGGGGGTTTCCCGT      |
| 85  | 536 | TGGT                |
| 86  | 537 | TGGTGGCAACACCGT     |
| 87  | 538 | TGGTTTATAGCCGT      |
| 88  | 539 | TGTACGGTAATACCGTACC |
| 89  | 540 | TGTCCGCAAGGACGT     |
| 90  | 541 | TGTCCTAACGGACGT     |
| 91  | 542 | TGTCCTATTAACGGACGT  |
| 92  | 543 | TGTCCTTCACGGGCGT    |
| 93  | 544 | TGTCTTAGGACGT       |
| 94  | 545 | TGTGCGTTAACGCGTACC  |
| 95  | 546 | TGTGTGCAAGGCACC     |
| 96  | 547 | TGTTTCGTAAGGACTT    |
| 97  | 548 | TTACAGAAATGTGTC     |
| 98  | 549 | TTCCCTCGTGGAGT      |
| 99  | 550 | TTCCCTCTGGGAGC      |
| 100 | 551 | TTCCCTTGTGGATC      |
| 101 | 552 | TTCTTCGGGAGC        |
| 102 | 553 | TTCTAGCAATAGAGT     |
| 103 | 554 | TTCTCCACTGGGGAGC    |
| 104 | 555 | TTCTCGAGAGGGAGC     |
| 105 | 556 | TTCTCGTATGAGAGC     |
| 106 | 557 | TTTAAGGTTTCCCTTAAC  |
| 107 | 558 | TTTCATTGTGGAGT      |
| 108 | 559 | TTTCGAAGGAATCC      |
| 109 | 560 | TTTCTTCGGAAGC       |
| 110 | 561 | TTTGGGGCAACTCAAC    |

10

20

30

40

## 【0 3 6 1】

対応するヌクレオチド位置

候補の配列中の選択されたヌクレオチド位置が、参照配列（例えば、配列番号 6 2 2、配列番号 6 2 3、配列番号 6 2 4）中の選択された位置に対応するかどうかを決定するために、以下の評価の 1 つ以上が行われる。

## 【0 3 6 2】

評価 A：

1. 候補の配列が、表 9 及び 10 中のコンセンサス配列のそれぞれとアラインされる。アラインされた大部分の位置を有する（アラインされた候補の配列の位置の少なくとも 60 % を有する）コンセンサス配列が選択される。

## 【0 3 6 3】

50

アライメントが以下のように行われる。表 10 A ~ 10 B からの候補の配列及びアイソデコーダー ( i s o d e c o d e r ) コンセンサス配列は、表 11 からのマッチスコア、-1 のミスマッチペナルティ、-1 のギャップ開始ペナルティ、及び -0.5 のギャップ伸長ペナルティ、及び末端ギャップに関するペナルティなしを用いて実施される場合、Needleman-Wunsch アルゴリズムで計算されるグローバルペアワイズアライメントに基づいてアラインされる。次に、最も高い全体アライメントスコアを有するアライメントが、アライメントにおけるマッチされた位置の数を計数し、それを、候補の配列又はコンセンサス配列中の非 N 塩基の数の大きい方で除算し、結果に 100 を乗算することによって、候補及びコンセンサス配列の間の類似性パーセントを決定するのに使用される。(候補及び単一のコンセンサス配列の) マルチプルアライメントが、同じスコアで並んだ場合、類似性パーセントは、同点のアライメントから計算された最大の類似性パーセントである。このプロセスは、表 10 A ~ 10 B 中の残りのアイソデコーダーコンセンサス配列のそれぞれを用いて候補の配列について繰り返され、最大の類似性パーセントをもたらすアライメントが選択される。このアライメントが、60% 以上の類似性パーセントを有する場合、それは、有効なアライメントと見なされ、候補の配列中の位置を、コンセンサス配列中の位置に関連付けるのに使用され、その他の場合、候補の配列は、アイソデコーダーコンセンサス配列のいずれにもアラインしなかったと見なされる。この時点で同点がある場合、全ての同点のコンセンサス配列は、分析における工程 2 に進められる。

10

【0364】

2. 工程 1 からの選択されたコンセンサス配列を用いて、候補の配列中の選択された位置 (例えば、修正された位置) とアラインするコンセンサス配列位置番号を決定することができる。次に、コンセンサス配列中のアラインされた位置の位置番号を、候補の配列中の選択された位置に割り当て、言い換えると、候補の配列中の選択された位置が、コンセンサス配列の番号付けに従って番号付けされる。工程 1 からの同点のコンセンサス配列があり、それらが、この工程 2 において異なる位置番号を示す場合、全てのこのような位置番号は、工程 5 に進められる。

20

【0365】

3. 参照配列が、工程 1 において選択されたコンセンサス配列とアラインされる。アライメントは、工程 1 に記載されるように行われる。

【0366】

30

4. 工程 3 中のアライメントから、参照配列中の選択された位置 (例えば、修正された位置) とアラインするコンセンサス配列位置番号を決定する。次に、コンセンサス配列中のアラインされた位置の位置番号を、参照配列中の選択された位置に割り当て、言い換えると、参照配列中の選択された位置が、コンセンサス配列の番号付けに従って番号付けされる。この時点で同点がある場合、全ての同点のコンセンサス配列は、分析における工程 5 に進められる。

【0367】

5. 工程 2 中の参照配列について決定された位置番号の値が、工程 4 中の候補の配列について決定された位置番号の値と同じである場合、位置は、対応していると定義される。

【0368】

40

評価 B :

参照配列 (例えば、本明細書に記載される T R E M 配列) 及び候補の配列が、互いに對してアラインされる。アライメントは、以下のように行われる。

【0369】

参照配列及び候補の配列は、表 11 からのマッチスコア、-1 のミスマッチペナルティ、-1 のギャップ開始ペナルティ、及び -0.5 のギャップ伸長ペナルティ、及び末端ギャップに関するペナルティなしを用いて実施される場合、Needleman-Wunsch アルゴリズムで計算されるグローバルペアワイズアライメントに基づいてアラインされる。次に、最も高い全体アライメントスコアを有するアライメントが、アライメントに基づいてマッチされた数を計数し、それを、候補又は参照配列中の非 N 塩基の数の大きい

50

方で除算し、結果に100を乗算することによって、候補及び参照配列間の類似性パーセントを決定するのに使用される。マルチプルアライメントが、同じスコアで並んだ場合、類似性パーセントは、同点のアライメントから計算された最大の類似性パーセントである。このアライメントが、60%以上の類似性パーセントを有する場合、それは、有効なアライメントと見なされ、候補の配列中の位置を、参照配列中の位置に関連付けるのに使用され、その他の場合、候補の配列は、参照配列にアラインしなかったと見なされる。

#### 【0370】

参照配列中の選択されたヌクレオチド位置（例えば、修正された位置）が、候補の配列中の選択されたヌクレオチド位置（例えば、修正された位置）とペアになる場合、位置は、対応していると定義される。

10

#### 【0371】

評価C：

tRNA分子のためのグローバル番号付けシステムとして機能する、tRNAviz方法（例えば、Lin et al., Nucleic Acids Research, 47:W1, pages W542-W547, 2 July 2019に記載されるような）とも呼ばれる包括的なtRNA番号付けシステム（CtNS）に従って、候補の配列に、ヌクレオチド位置番号が割り当てられる。アライメントは、以下のように行われる。

#### 【0372】

1. 候補の配列に、tRNAviz方法に従ってヌクレオチド位置が割り当てられる。tRNAvizデータベース中に存在しない新規な配列については、データベース中の最も近い配列についての番号付けが得られる。例えば、TREMが、データベース中の配列から、任意の所与のヌクレオチド位置において異なる場合、前記所与のヌクレオチド位置に野生型配列を有するtRNAについての番号付けが使用される。

20

#### 【0373】

2. 参照配列に、1に記載される方法に従って、ヌクレオチド位置が割り当てられる。

#### 【0374】

3. 工程1中の参照配列について決定された位置番号の値が、工程2中の候補の配列について決定された位置番号の値と同じである場合、位置は、対応していると定義される。

#### 【0375】

参照配列及び候補の配列中の選択された位置が、評価A、B、及びCの少なくとも1つに対応していることが分かった場合、位置は対応する。例えば、2つの位置が、評価Aの下で対応していると分かったが、評価B又は評価Cの下で対応しない場合、位置は、対応していると定義される。同様に、2つの位置が、評価Bの下で対応していると分かったが、評価A又は評価Cの下で対応しない場合、位置は、対応していると定義される。さらに、2つの位置が、評価Cの下で対応していると分かったが、評価A又は評価Bの下で対応しない場合、位置は、対応していると定義される。

30

#### 【0376】

上記に示される番号付けは、説明しやすさのために使用され、必要な配列を示唆するものではない。2つ以上の評価が行われる場合、それらは、任意の順序で行われ得る。

40

#### 【0377】

## 【表 4 7】

表10A. アイソデコーダーファミリーのメンバーをアラインすることによって各アイソデコーダーについてコンピュータで生成されるコンセンサス配列

| 配列<br>番号 | アミノ酸 | アンチコドン | コンセンサス配列                                                                          |
|----------|------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 1200     | Ala  | AGC    | GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTG<br>CTTAGCATGCAAGAGGTAGTGGGATCGATG<br>CCCACATTCTCCA |
| 1201     | Ala  | CGC    | GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGC<br>TTCGCATGTATGAGGTCCCGGGTTCGATCCC<br>CGGCATCTCCA  |

10

## 【 0 3 7 8 】

20

30

40

50

【表 4 8】

|      |     |     |                                                                                     |
|------|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1202 | Ala | TGC | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGC<br>TTTGCATGTATGAGGCCCGGGTTCGATCCC<br>CGGCACCTCCA     |
| 1203 | Arg | ACG | GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTG<br>ACTACGGATCAGAAGATTCCAGGTTGCACTC<br>CTGGCTGGCTCG   |
| 1204 | Arg | CCG | GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTG<br>ATTCCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTC<br>CCTTCGTGGTCG   |
| 1205 | Arg | CCT | GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGG<br>CCTCCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTC<br>CCACCTGGGGTA   |
| 1206 | Arg | TCG | GACCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTG<br>ACTTCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTC<br>CCTCCGTGGTCG   |
| 1207 | Arg | TCT | GGCTCTGTGGCGCAATGGATNAGCGCATTG<br>GACTTCTAATTCAAAGGTTGCGGGTTCGAGT<br>CCNCCAGAGTCG   |
| 1208 | Asn | GTT | GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCG<br>GCTGTTAACCGNAAAGGTTGGTGGTTCGAGC<br>CCACCCAGGGACG |
| 1209 | Asp | GTC | TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGC<br>CTGTACGCGGGAGACCGGGGTTGATTCCC<br>CGACGGGGAG      |
| 1210 | Cys | GCA | GGGGGTATAGCTCAGNGGGTAGAGCATTG<br>ACTGCAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATC<br>CGGGTGCCCCCT    |
| 1211 | Gln | CTG | GGTTCCATGGTGTAATGGTNAGCACTCTGGA<br>CTCTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAGTCTC<br>GGTGGAACCT    |
| 1212 | Gln | TTG | GGTCCCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGA<br>CTTTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTC<br>GGTGGGACCT    |
| 1213 | Glu | CTC | TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCG<br>CTCTCACCGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCC<br>GGTCAGGGAA    |
| 1214 | Glu | TTC | TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCG<br>CTTTCACCGCNGCGGCCCGGGTTCGATTCCC<br>GGTCAGGGAA    |
| 1215 | Gly | CCC | GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCC<br>TCCACGCNGGAGACCCGGGTTCGATTCCCG<br>GCCAATGCA      |
| 1216 | Gly | GCC | GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCC<br>TGCCACGCGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCG<br>GCCAATGCA     |

【 0 3 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 4 9】

|      |     |     |                                                                                                |
|------|-----|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1217 | Gly | TCC | GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGCTGC<br>CTTCCAAGCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCC<br>GGCCAACGCA              |
| 1218 | Ile | AAT | GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGT<br>GCTAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCC<br>CCGTACGGGCCA             |
| 1219 | Ile | TAT | GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGT<br>ACTTATAATGCCGAGGTTGTGAGTTCGAGCC<br>TCACCTGGAGCA             |
| 1220 | Leu | AAG | GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTG<br>GATTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGG<br>GTTTCGAATCCCACCGCTGCCA    |
| 1221 | Leu | CAA | GTCAGGATGGCCGAGTGGTCNTAAGGCGCC<br>AGACTCAAGTTCTGGTCTCCGNATGGAGGCG<br>TGGGTTTCGAATCCCACCTCTGACA |
| 1222 | Leu | CAG | GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTG<br>CGTTCAGGTCGCAGTCTCCCCTGGAGGCGTG<br>GGTTCGAATCCCACCTCCTGACA   |
| 1223 | Leu | TAA | ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGG<br>ACTTAAGATCCAATGGACAGATGTCCGCGTG<br>GGTTCGAACCCCACTCCTGGTA    |
| 1224 | Leu | TAG | GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTG<br>GATTTAGGCTCCAGTCTCTTCGNGGCGTGG<br>GTTTCGAATCCCACCGCTGCCA     |
| 1225 | Lys | CTT | GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAG<br>ACTCTTAATCTCAGGGTCGTGGGTTTCGAGCC<br>CCACGTTGGGCGNNN          |
| 1226 | Lys | TTT | GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAG<br>ACTTTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTC<br>CCTGTTTCAGGCG             |
| 1227 | Met | CAT | GCCCTCTTAGCGCAGTNGGCAGCGCGTCAGT<br>CTCATAATCTGAAGGTCCTGAGTTCGAGCCT<br>CAGAGAGGGCA              |
| 1228 | Phe | GAA | GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAG<br>ACTGAAGATCNTAAAGGTCCCTGGTTCAATC<br>CCGGGTTTCGGCA             |
| 1229 | Pro | AGG | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCT<br>TAGGATGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCC<br>CGGACGAGCCC               |
| 1230 | Pro | CGG | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCT<br>TCGGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCC<br>GGACGAGCCC               |
| 1231 | Pro | TGG | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCT<br>TTGGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCC<br>GGACGAGCCC               |

10

20

30

40

【 0 3 8 0 】

50

【表 5 0】

|      |      |     |                                                                                               |
|------|------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1232 | Ser  | AGA | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGG<br>ACTAGAAATCCATTGGGGTTTCCCCGCGCAG<br>GTTCTGAATCCTGCCGACTACG   |
| 1233 | Ser  | CGA | GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGG<br>ACTCGAAATCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAG<br>GTTCTGAATCCTGCTCACAGCG   |
| 1234 | Ser  | GCT | GACGAGGNNTGGCCGAGTGGTTAAGGCGAT<br>GGACTGCTAATCCATTGTGCTCTGCACGCGT<br>GGGTTCTGAATCCCATCCTCGTCG |
| 1235 | Ser  | TGA | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGG<br>ACTTGAAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAG<br>GTTCTGAATCCTGCCGGCTACG   |
| 1236 | Thr  | AGT | GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTG<br>TCTAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTCGAATC<br>CCAGCGGGGCCT            |
| 1237 | Thr  | CGT | GGCNCTGTGGCTNAGTNGGNTAAAGCGCCG<br>GTCTCGTAAACCNGGAGATCNTGGGTTCGA<br>ATCCCANCNNGGCCT           |
| 1238 | Thr  | TGT | GGCTCCATAGCTCAGNGGGTAGAGCACTG<br>GTCTTGTAACAGGGGTCGCGAGTTCAAAT<br>CTCGCTGGGGCCT               |
| 1239 | Trp  | CCA | GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGA<br>CTCCAGATCAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCA<br>CGTCGGGGTCA              |
| 1240 | Tyr  | GTA | CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGG<br>ACTGTAGATCCTTAGGTGCTGGTTCGATTC<br>CGGCTCGAAGGA              |
| 1241 | Val  | AAC | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTCGC<br>CTAACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAAC<br>CGGGCGGAAACA             |
| 1242 | Val  | CAC | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTCGC<br>CTCACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAAC<br>CGGGCGGAAACA             |
| 1243 | Val  | TAC | GGTTCATAGTGTAGTGGTTATCACGTCTGC<br>TTTACACGCGAGAAGGTCCTGGGTTCGAGCCC<br>CAGTGGAACCA             |
| 1244 | iMet | CAT | AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGG<br>CCCATAACCCAGAGGTCGATGGATCGAAAC<br>CATCCTCTGCTA              |

【 0 3 8 1】

【表 5 1】

表10B. アイソデコーダーファミリーのメンバーをアラインすることによって各アイソデコーダーについて  
コンピュータで生成されるコンセンサス配列

| 配列<br>番号 | アミノ酸 | アンチコドン | コンセンサス配列 |
|----------|------|--------|----------|
|----------|------|--------|----------|

【 0 3 8 2】

10

20

30

40

50

【表 5 2】

|      |     |     |                                                                                        |
|------|-----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1245 | Ala | AGC | GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGC<br>TTAGCATGCAAGAGGTAGTGGGATCGATGCC<br>CACATTCTCCANN    |
| 1246 | Ala | CGC | GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCT<br>TCGCATGTATGAGGTCCCGGGTTCGATCCCC<br>GGCATCTCCANN     |
| 1247 | Ala | TGC | GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCT<br>TTGCATGTATGAGGCCCGGGTTCGATCCCC<br>GGCACCTCCANN      |
| 1248 | Arg | ACG | GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGA<br>CTACGGATCAGAAGATTCCAGGTTTCGACTCC<br>TGGCTGGCTCGNN   |
| 1249 | Arg | CCG | GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGA<br>TTCCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCC<br>CTTCGTGGTCGNN    |
| 1250 | Arg | CCT | GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGC<br>CTCCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCC<br>CACCTGGGGTANN    |
| 1251 | Arg | TCG | GACCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGA<br>CTTCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCC<br>CTCCGTGGTCGNN    |
| 1252 | Arg | TCT | GGCTCTGTGGCGCAATGGATNAGCGCATTGG<br>ACTTCTAATTCAAAGGTTGCGGGTTCGAGTC<br>CCNCCAGAGTCGNN   |
| 1253 | Asn | GTT | GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTTCG<br>GCTGTTAACCGNAAAGGTTGGTGGTTCGAGC<br>CCACCCAGGGACGNN |
| 1254 | Asp | GTC | TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGCC<br>TGTCACGCGGGAGACCGGGGTTTCGATTCCCC<br>GACGGGGAGNN    |
| 1255 | Cys | GCA | GGGGGTATAGCTCAGNGGGTAGAGCATTGA<br>CTGCAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCC<br>GGGTGCCCCCTNN     |
| 1256 | Gln | CTG | GGTTCCATGGTGTAATGGTNAGCACTCTGGA<br>CTCTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAGTCTC<br>GGTGGAACCTNN     |
| 1257 | Gln | TTG | GGTCCCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGA<br>CTTTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTC<br>GGTGGAACCTNN     |
| 1258 | Glu | CTC | TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTTCGGCG<br>CTCTACCGCCGCGGCCCGGGTTCGATTCCC<br>GGTCAGGGAANN     |
| 1259 | Glu | TTC | TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTTCGGCG<br>CTTTCACCGCNGCGGCCCGGGTTCGATTCCC<br>GGTCAGGGAANN    |

10

20

30

40

【 0 3 8 3 】

50

【表 5 3】

|      |     |     |                                                                                                  |
|------|-----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1260 | Gly | CCC | GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCT<br>CCCACGCNGGAGACCCGGGTTTCGATTCCCGG<br>CCAATGCANNN              |
| 1261 | Gly | GCC | GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCT<br>GCCACGCGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCGG<br>CCAATGCANNN               |
| 1262 | Gly | TCC | GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAAGCATAGCTGC<br>CTTCCAAGCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCC<br>GGCCAACGCANNN            |
| 1263 | Ile | AAT | GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGT<br>GCTAATAACGCCAAGGTTCGCGGGTTCGATCC<br>CCGTACGGGCCANNN           |
| 1264 | Ile | TAT | GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGT<br>ACTTATAATGCCGAGGTTGTGAGTTTCGAGCC<br>TCACCTGGAGCANNN           |
| 1265 | Leu | AAG | GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGG<br>ATTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGG<br>TTCGAATCCCACCGCTGCCANNN    |
| 1266 | Leu | CAA | GTCAGGATGGCCGAGTGGTCNTAAGGCGCCA<br>GACTCAAGTTCTGGTCTCCGATGGAGGCGT<br>GGGTTTGAATCCCACCTTCTGACANNN |
| 1267 | Leu | CAG | GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGC<br>GTTTCAAGTTCGAGTCTCCCTGGAGGCGTGG<br>GTTTGAATCCCACCTCCTGACANNN  |
| 1268 | Leu | TAA | ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGA<br>CTTAAGATCCAATGGACAGATGTCCGCGTGG<br>GTTTGAACCCCACTCCTGGTANNN   |
| 1269 | Leu | TAG | GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGG<br>ATTTAGGCTCCAGTCTCTTCGGNGGCGTGGG<br>TTCGAATCCCACCGCTGCCANNN    |
| 1270 | Lys | CTT | GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGA<br>CTCTTAATCTCAGGGTTCGTTGGGTTTCGAGCCCC<br>ACGTTGGGCGNNNNNN       |
| 1271 | Lys | TTT | GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGA<br>CTTTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCC<br>TGTTTCAAGGCGNNN           |
| 1272 | Met | CAT | GCCCTCTTAGCGCAGTNGGCAGCGCGTCAGT<br>CTCATAATCTGAAGGTCCTGAGTTTCGAGCCT<br>CAGAGAGGGCANNN            |
| 1273 | Phe | GAA | GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGA<br>CTGAAGATCNTAAAGGTCCCTGGTTCAATCC<br>CGGGTTTCGGCANNN            |
| 1274 | Pro | AGG | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTT<br>AGGATGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCC<br>GACGAGCCNNN               |

10

20

30

40

【 0 3 8 4 】

50

【表 5 4】

|      |      |     |                                                                                                  |
|------|------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1275 | Pro  | CGG | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTT<br>CGGGTGCAGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCG<br>GACGAGCCNNN              |
| 1276 | Pro  | TGG | GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTT<br>TGGGTGCAGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCG<br>GACGAGCCNNN              |
| 1277 | Ser  | AGA | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGA<br>CTAGAAATCCATTGGGGTTTCCCCGCGCAGG<br>TTCGAATCCTGCCGACTACGNNN    |
| 1278 | Ser  | CGA | GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGA<br>CTCGAAATCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAGG<br>TTCGAATCCTGCTCACAGCGNNN    |
| 1279 | Ser  | GCT | GACGAGGNNNTGGCCGAGTGGTTAAGGCGAT<br>GGACTGCTAATCCATTGTGCTCTGCACGCGT<br>GGGTTTCAATCCCATCCTCGTCGNNN |
| 1280 | Ser  | TGA | GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGA<br>CTTGAAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGG<br>TTCGAATCCTGCCGGCTACGNNN    |
| 1281 | Thr  | AGT | GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTG<br>TCTAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTCGAATC<br>CCAGCGGGGCCTNNN            |
| 1282 | Thr  | CGT | GGCNCCTGTGGCTNAGTNGGNTAAAGCGCCGG<br>TCTCGTAAACCNCGGAGATCCTGGGTTCGAAT<br>CCANCNNGGCCTNNN          |
| 1283 | Thr  | TGT | GGCTCCATAGCTCAGNNGGGTTAGAGCACTGG<br>TCTTGTAACACAGGGGTTCGCGAGTTCAAATC<br>TCGCTGGGGCCTNNN          |
| 1284 | Trp  | CCA | GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGAC<br>TCCAGATCAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCAC<br>GTCGGGGTCANNN              |
| 1285 | Tyr  | GTA | CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGA<br>CTGTAGATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCG<br>GCTCGAAGGANNN             |
| 1286 | Val  | AAC | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTCCGCC<br>TAACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCG<br>GGCGGAAACANNN            |
| 1287 | Val  | CAC | GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTCCGCC<br>TCACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAACCG<br>GGCGGAAACANNN            |
| 1288 | Val  | TAC | GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCACGTCTGCT<br>TTACACGCGAGAAGGTCCTGGGTTCGAGCCCC<br>AGTGGAACCANNN            |
| 1289 | iMet | CAT | AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGG<br>CCCATAACCCAGAGGTCGATGGATCGAAACC<br>ATCCTCTGCTANNN              |

10

20

30

40

【 0 3 8 5 】

50

## 【表 5 5】

表 11: スコア値アライメント

| 行  | 候補の<br>ヌクレオチド | 参照<br>ヌクレオチド | マッチ<br>スコア |
|----|---------------|--------------|------------|
| 1  | A             | A            | 1          |
| 2  | T             | T            | 1          |
| 3  | U             | T            | 1          |
| 4  | C             | C            | 1          |
| 5  | G             | G            | 1          |
| 6  | A             | N            | 0          |
| 7  | T             | N            | 0          |
| 8  | C             | N            | 0          |
| 9  | G             | N            | 0          |
| 10 | N             | A            | 0          |
| 11 | N             | T            | 0          |
| 12 | N             | C            | 0          |
| 13 | N             | G            | 0          |
| 14 | N             | N            | 0          |

10

20

## 【0386】

TREM、TREMコア断片、及びTREM断片を作製する方法

オリゴヌクレオチドを合成するための方法は、当該技術分野において公知であり、本明細書で開示されるTREM、TREMコア断片又はTREM断片を作製するのに使用され得る。例えば、TREM、TREMコア断片又はTREM断片は、固相合成又は液相合成を用いて合成され得る。

## 【0387】

ある実施形態では、本明細書で開示される合成方法に従って作製されたTREM、TREMコア断片又はTREM断片は、細胞から発現及び単離されたTREMと比較して、又は天然tRNAと比較して、異なる修飾プロファイルを有する。

## 【0388】

5'-シリル-2'-オルトエステル(2'-ACE)化学によって合成TREMを作製するための例示的な方法が、実施例3において提供される。実施例3において提供される方法はまた、合成TREMコア断片又は合成TREM断片を作製するのに使用され得る。さらなる合成方法が、Hartsel SA et al., (2005) Oligonucleotide Synthesis, 033-050 (全内容が参照により本明細書に組み込まれる)に開示される。

40

## 【0389】

TREM組成物

ある実施形態では、TREM組成物、例えば、TREM医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤を含む。例示的な賦形剤としては、FDA Inactive Ingredient Database (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>)において提供されるものが挙げられる。

## 【0390】

ある実施形態では、TREM組成物、例えば、TREM医薬組成物は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、

50

80、90、100又は150グラムのTREM、TREMコア断片又はTREM断片を含む。ある実施形態では、TREM組成物、例えば、TREM医薬組成物は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50又は100ミリグラムのTREM、TREMコア断片又はTREM断片を含む。

【0391】

ある実施形態では、TREM組成物、例えば、TREM医薬組成物は、少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90、95又は99%の乾燥重量のTREM、TREMコア断片又はTREM断片である。

【0392】

ある実施形態では、TREM組成物は、少なくとも $1 \times 10^6$ 個のTREM分子、少なくとも $1 \times 10^7$ 個のTREM分子、少なくとも $1 \times 10^8$ 個のTREM分子又は少なくとも $1 \times 10^9$ 個のTREM分子を含む。

10

【0393】

ある実施形態では、TREM組成物は、少なくとも $1 \times 10^6$ 個のTREMコア断片分子、少なくとも $1 \times 10^7$ 個のTREMコア断片分子、少なくとも $1 \times 10^8$ 個のTREMコア断片分子又は少なくとも $1 \times 10^9$ 個のTREMコア断片分子を含む。

【0394】

ある実施形態では、TREM組成物は、少なくとも $1 \times 10^6$ 個のTREM断片分子、少なくとも $1 \times 10^7$ 個のTREM断片分子、少なくとも $1 \times 10^8$ 個のTREM断片分子又は少なくとも $1 \times 10^9$ 個のTREM断片分子を含む。

20

【0395】

ある実施形態では、本明細書で開示される作製方法のいずれかによって生成されるTREM組成物は、当該技術分野において公知のインビトロ負荷反応を用いてアミノ酸で負荷され得る。

【0396】

ある実施形態では、TREM組成物は、1つ以上の種のTREM、TREMコア断片、又はTREM断片を含む。ある実施形態では、TREM組成物は、単一の種のTREM、TREMコア断片、又はTREM断片を含む。ある実施形態では、TREM組成物は、第1のTREM、TREMコア断片、又はTREM断片種及び第2のTREM、TREMコア断片、又はTREM断片種を含む。ある実施形態では、TREM組成物は、X個のTREM、TREMコア断片、又はTREM断片種を含み、ここで、 $X = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ 、又は10である。

30

【0397】

ある実施形態では、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片は、表1における核酸によってコードされる配列と少なくとも70、75、80、85、90、若しくは95、又は100%の同一性を有する。

【0398】

ある実施形態では、TREMは、本明細書で提供されるコンセンサス配列を含む。

【0399】

TREM組成物は、液体組成物、凍結乾燥組成物又は凍結された組成物として製剤化され得る。

40

【0400】

いくつかの実施形態では、TREM組成物は、医薬としての使用、例えば、医薬TREM組成物に好適であるように製剤化され得る。ある実施形態では、医薬TREM組成物は、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片を分離及び／又は精製するのに使用される材料及び／又は試薬を実質的に含まない。

【0401】

いくつかの実施形態では、TREM組成物は、注射用水とともに製剤化され得る。いくつかの実施形態では、注射用水とともに製剤化されるTREM組成物は、医薬としての使用に好適であり、例えば、医薬TREM組成物を含む。

50

## 【0402】

## TREM特性評価

本明細書で開示される方法のいずれかによって生成される、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片、又はTREM組成物、例えば、医薬TREM組成物は、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片の純度、無菌性、濃度、構造、又は機械活性などの、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片又はTREM組成物に関連する特性について評価され得る。上記の特性のいずれかは、特性の値を提供することによって、例えば、TREM、TREMコア断片、若しくはTREM断片、若しくはTREM組成物、又はTREM組成物の生成における中間体を評価又は試験することによって評価され得る。値はまた、標準値又は基準値と比較され得る。評価に応じて、TREM組成物は、例えば、発売の準備ができているか、ヒト治験のための生成基準を満たすか、ISO標準に従うか、cGMP標準に従うか、又は他の医薬標準に従うかに分類され得る。評価に応じて、TREM組成物は、さらなる処理にかけられてもよく、例えば、それは、一定分量に、例えば、単一又は複数投与量に分けられてもよいし、容器、例えば、最終的に使用するバイアル内に配置されてもよいし、包装されてもよいし、輸送されてもよいし、又は市販されてもよい。実施形態において、評価に応じて、特徴の1つ以上が、TREM組成物を最適化するために調節されてもよいし、加工されてもよいし、再加工されてもよい。例えば、TREM組成物は、(i) TREM組成物の純度を上げるか；(ii) 組成物中の断片の量を減少させるか；(iii) 組成物中の内毒素の量を減少させるか；(iv) 組成物のインビトロ翻訳活性を増大させるか；(v) 組成物のTREM濃度を増大させるか；又は(vi) 組成物中に存在する任意のウイルス混入物を不活性するか若しくは除去する（例えば、組成物のpHを下げるか又は濾過によって）ために調節されてもよいし、加工されてもよいし、再加工されてもよい。

10

20

## 【0403】

ある実施形態では、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、すなわち、質量によって、少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の純度を有する。

## 【0404】

ある実施形態では、TREM（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、全長TREMに対して0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%未満のTREM断片を有する。

30

## 【0405】

ある実施形態では、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、例えば、リムルスアメボサイトライゼート（LAL）試験によって測定されるような陰性結果の、内毒素の低レベル又は欠如を有する。

## 【0406】

ある実施形態では、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、例えば、実施例12～13に記載されるアッセイによって測定されたとおりのインビトロ翻訳活性を有する。

40

## 【0407】

ある実施形態では、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、少なくとも0.1 ng/mL、0.5 ng/mL、1 ng/mL、5 ng/mL、10 ng/mL、50 ng/mL、0.1 µg/mL、0.5 µg/mL、1 µg/mL、2 µg/mL、5 µg/mL、10 µg/mL、20 µg/mL、30 µg/mL、40 µg/mL、50 µg/mL、60 µg/mL、70 µg/mL、80 µg/mL、100 µg/mL、200 µg/mL、300 µg/mL、500 µg/mL、1000 µg/mL、5000 µg/mL、10

50

、000ug/mL、又は100,000ug/mLのTREM濃度を有する。

【0408】

ある実施形態では、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、無菌性であり、例えば、組成物又は調製物は、無菌的条件下で試験された場合に100未満の生存可能な微生物の増殖を裏付け、組成物又は調製物は、USP<71>の規格を満たし、且つ／又は組成物又は調製物は、USP<85>の規格を満たす。

【0409】

ある実施形態では、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、検出不可能なレベルのウイルス混入物を有し、例えば、ウイルス混入物を有しない。ある実施形態では、組成物中に存在するいずれのウイルス混入物、例えば、残留ウイルスも、不活性化されるか又は除去される。ある実施形態では、いずれのウイルス混入物、例えば、残留ウイルスも、例えば、組成物のpHを下げることによって、不活性化される。ある実施形態では、ウイルス混入物、例えば、いずれの残留ウイルスも、例えば、濾過又は当該分野で知られる他の方法によって、除去される。

【0410】

TREM投与

本明細書に記載されるいずれのTREM組成物、又は医薬組成物も、例えば、インビトロ、エキスピボ又はインピボでの細胞、組織及び／又は器官への直接的な投与によって、細胞、組織又は対象に投与され得る。インピボ投与は、例えば、局所、全身及び／又は非経口経路による、例えば、静脈内、皮下、腹腔内、髄腔内、筋肉内、眼球、経鼻、泌尿生殖器、皮内、経皮、経腸、硝子体内、脳内、髄腔内、又は硬膜外を介するものであり得る。

【0411】

ベクター及び担体

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるTREM、TREMコア断片、TREM断片、又はTREM組成物は、ベクターを使用して、細胞、例えば、哺乳動物細胞又はヒト細胞に送達される。ベクターは、例えば、プラスミド又はウイルスであり得る。いくつかの実施形態では、送達は、インピボ、インビトロ、エキスピボ、又はインサイチュである。いくつかの実施形態では、ウイルスは、アデノ随伴ウイルス(AAV)、レンチウイルス、又はアデノウイルスである。いくつかの実施形態では、系又は系の成分は、ウイルス様粒子又はピロソームで細胞に送達される。いくつかの実施形態では、送達は、2つ以上のウイルス、ウイルス様粒子又はピロソームを使用する。

【0412】

担体

本明細書に記載されるTREM、TREM組成物、又は医薬TREM組成物は、担体を含み得るか、担体とともに製剤化され得るか、又は担体中において送達され得る。

【0413】

ウイルスベクター

担体は、ウイルスベクター（例えば、TREM、TREMコア断片、又はTREM断片をコードする配列を含むウイルスベクター）であり得る。ウイルスベクターを、細胞又は対象（例えば、ヒト対象又は動物モデル）に投与して、TREM、TREMコア断片、TREM断片、TREM組成物又は医薬TREM組成物を送達してもよい。

【0414】

ウイルスベクターは、全身的に又は局所的に投与され（例えば、注射され）得る。ウイルスゲノムは、外来遺伝子の哺乳動物細胞への効率的な送達のために使用され得るベクターの豊富な供給源を提供する。ウイルスゲノムは、そのようなゲノム内に含有されるポリヌクレオチドが通常、普遍形質導入又は特殊形質導入によって哺乳動物細胞の核ゲノムに組み込まれるため、送達に有用なベクターとして当該技術分野で知られる。これらのプロ

セスは、天然のウイルス複製サイクルの一部として起こり、遺伝子組込みを誘導するために追加のタンパク質又は試薬を必要としない。ウイルスベクターの例としては、レトロウイルス（例えば、レトロウイルス科ファミリーウイルスベクター）、アデノウイルス（例えば、Ad5、Ad26、Ad34、Ad35、及びAd48）、パルボウイルス（例えば、アデノ随伴ウイルス）、コロナウイルス、オルソミクソウイルス（例えば、インフルエンザウイルス）などのマイナス鎖RNAウイルス、ラブドウイルス（例えば、狂犬病及び水疱性口内炎ウイルス）、パラミクソウイルス（例えば、麻疹及びセンダイ）、ピコルナウイルス及びアルファウイルスなどのプラス鎖RNAウイルス、並びにアデノウイルス、ヘルペスウイルス（例えば、単純ヘルペスウイルス1型及び2型、エプスタイン・バーウイルス、サイトメガロウイルス、複製欠損ヘルペスウイルス）、及びポックスウイルス（例えば、ワクシニア、改変ワクシニアアンカラ（MVA）、鶏痘及びカナリア痘）を含む二本鎖DNAウイルスが挙げられる。他のウイルスとしては、例えば、ノーウォークウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、レオウイルス、パポバウイルス、ヘパドナウイルス、ヒトパピローマウイルス、ヒト泡沫状ウイルス、及び肝炎ウイルスが挙げられる。レトロウイルスの例としては、トリ白血病肉腫、トリC型ウイルス、哺乳動物C型、B型ウイルス、D型ウイルス、オンコレトロウイルス、HTLV-BLV群、レンチウイルス、アルファレトロウイルス、ガンマレトロウイルス、スプーマウイルス（Coffin, J. M., *Retroviridae: The viruses and their replication*, Virology (Third Edition) Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996）が挙げられる。他の例としては、マウス白血病ウイルス、マウス肉腫ウイルス、マウス哺乳動物腫瘍ウイルス、ウシ白血病ウイルス、ネコ白血病ウイルス、ネコ肉腫ウイルス、トリ白血病ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス、ヒビ内在性ウイルス、テナガザル白血病ウイルス、マソン・ファイザー・サルウイルス、サル免疫不全ウイルス、サル肉腫ウイルス、ラウス肉腫ウイルス及びレンチウイルスが挙げられる。ベクターの他の例は、例えば、教示が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,801,030号明細書において記載される。いくつかの実施形態では、系又は系の成分は、ウイルス様粒子又はピロソームで細胞に送達される。

10

20

30

40

50

#### 【0415】

##### 細胞及び小胞系担体

本明細書に記載されるTREM、TREMコア断片、TREM断片、TREM組成物又は医薬TREM組成物は、小胞又は他の膜系担体において細胞に投与され得る。

#### 【0416】

実施形態において、本明細書に記載されるTREM、TREMコア断片、TREM断片、TREM組成物又は医薬TREM組成物は、細胞、小胞若しくは他の膜系担体において又はそれを介して投与される。一実施形態では、TREM、TREMコア断片、TREM断片、TREM組成物又は医薬TREM組成物は、リポソーム又は他の同様の小胞において製剤化され得る。リポソームは、内部水性区画の周囲にある単層又は多層状脂質二重層及び相対的に不透過性の外側の親油性リン脂質二重層で構成される球状小胞構造である。リポソームは、アニオン性、中性又はカチオン性であり得る。リポソームは、生体適合性、無毒性であり、親水性及び親油性薬物分子の両方を送達することができ、それらの積荷を血漿酵素によって分解から保護することができ、且つ生体膜及び血液脳関門（BBB）を通して積荷を輸送できる（例えば、概説についてはSpuch and Navarro, *Journal of Drug Delivery*, vol. 2011, 記事ID 469679, 12ページ, 2011. doi:10.1155/2011/469679を参照のこと）。

#### 【0417】

小胞は、いくつかの異なる型の脂質から作られ得るが；リン脂質が、薬物担体としてのリポソームを生成するために最も一般的に使用される。多層状小胞脂質の調製のための方法は、当該技術分野で知られている（例えば、多層状小胞脂質の調製に関する教示が、参

照により本明細書に組み込まれる米国特許第 6, 693, 086 号明細書を参照されたい)。小胞形成は、脂質フィルムが水溶液と混合されるときに自然に起こり得るが、それはまた、ホモジナイザー、ソニケーター、又は押し出し装置を使用することによる振盪の形態で力がかかることによって促進され得る（例えば、概説に関しては Spuch and Navarro, Journal of Drug Delivery, vol. 2011, 記事 ID 469679, 12 ページ, 2011. doi: 10.1155/2011/469679 を参照のこと）。押し出された脂質は、押し出された脂質の調製に関する教示が、参照により本明細書に組み込まれる Templeton et al., Nature Biotech, 15: 647-652, 1997 において記載されるとおり、サイズを低減するフィルターに通して押し出すことによって調製され得る。

10

#### 【0418】

脂質ナノ粒子は、担体の別の例であり、本明細書に記載される TREM、TREM コア断片、TREM 断片、TREM 組成物又は医薬 TREM 組成物のための生体適合性及び生分解性の送達系を提供する。ナノ構造脂質担体 (NLC) は、SLN の特徴を保持し、薬物安定性及び負荷能を向上させ、且つ薬物漏出を防ぐ修飾された固体脂質ナノ粒子 (SLN) である。ポリマーナノ粒子 (PNP) は、薬物送達の重要な成分である。これらのナノ粒子は、特定の標的に対する薬物送達を効率的に方向づけすることができ、且つ薬物安定性及び制御された薬物放出を向上させることができる。リポソームとポリマーを組み合わせる新規の種類の担体である脂質-ポリマーナノ粒子 (PLN) もまた、利用され得る。これらのナノ粒子は、PNP 及びリポソームの補完的な利点を有する。PLN は、コア-シェル構造で構成され；ポリマーコアは、安定した構造をもたらし、且つリン脂質シェルは、良好な生体適合性を提供する。そのため、2つの成分は、薬物のカプセル封入効率を増大させ、表面修飾を容易にし、且つ水溶性薬物の漏出を防ぐ。概説に関して、例えば、Li et al., 2017, Nanomaterials 7, 122; doi: 10.3390/nano7060122 を参照されたい。

20

#### 【0419】

例示的な脂質ナノ粒子が、国際出願 PCT/US 2014/053907 号明細書（全内容が参照により本明細書に組み込まれる）に開示される。例えば、PCT/US 2014/053907 号明細書の段落 [403~406] 又は [410~413] に記載される LNP は、本明細書に記載される TREM、TREM コア断片、TREM 断片、又は TREM 組成物又は医薬 TREM 組成物のための担体として使用され得る。

30

#### 【0420】

さらなる例示的な脂質ナノ粒子が、米国特許第 10, 562, 849 号明細書（全内容が参照により本明細書に組み込まれる）に開示される。例えば、米国特許第 10, 562, 849 号明細書の第 1~3 欄に記載されるような式 (I) の LNP は、本明細書に記載される TREM、TREM コア断片、TREM 断片、又は TREM 組成物又は医薬 TREM 組成物のための担体として使用され得る。

#### 【0421】

ナノ粒子製剤（例えば、脂質ナノ粒子）に使用され得る脂質としては、例えば、国際公開第 2019217941 号パンフレット（参照により組み込まれる）の表 4 に記載されるものが挙げられ、例えば、脂質含有ナノ粒子は、国際公開第 2019217941 号パンフレットの表 4 における脂質の 1 つ以上を含み得る。脂質ナノ粒子は、追加の要素、例えば、国際公開第 2019217941 号パンフレット（参照により組み込まれる）の表 5 に記載されるポリマーなどのポリマーを含み得る。

40

#### 【0422】

いくつかの実施形態では、コンジュゲート脂質が、存在する場合、PEG-ジアシルグリセロール (DAG) (1- (モノメトキシポリエチレングリコール) -2, 3-ジミリストイルグリセロール (PEG-DMG) など)、PEG-ジアルキルオキシプロピル (DAA)、PEG-リン脂質、PEG-セラミド (Cer)、PEG 化ホスファチジルエタノールアミン (PEG-PE)、PEG コハク酸ジアシルグリセロール (PEG-S-D

50

A G) (4-0-(2', 3'-ジ(テトラデカノイルオキシ)プロピル-1-0-(w-メトキシ(ポリエトキシ)エチル)ブタンジオエート(PEG-S-DMG)など)、PEGジアルコキシプロピルカルバム、N-(カルボニル-メトキシポリエチレングリコール2000)-1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミンナトリウム塩、及び国際公開第2019051289号パンフレット(参照により組み込まれる)の表2に記載されるもの、並びに上記の組み合わせのうちの1つ以上を含み得る。

#### 【0423】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子に組み込まれ得るステロールとしては、国際公開第2009/127060号パンフレット又は米国特許出願公開第2010/0130588号明細書(参照により組み込まれる)に記載されるものなどのコレステロール又はコレステロール誘導体の1つ以上が挙げられる。追加の例示的なステロールとしては、Eygerris et al(2020)(参照により本明細書に組み込まれる)に記載されるものを含む植物ステロールが挙げられる。

#### 【0424】

いくつかの実施形態では、脂質粒子は、イオン化性脂質、非カチオン性脂質、粒子の凝集を阻害するコンジュゲート脂質、及びステロールを含む。これらの成分の量は、独立して、及び所望の特性を達成するために変化され得る。例えば、いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、総脂質の約20mol%~約90mol%(他の実施形態では、それは、20~70%(mol)、30~60%(mol)又は40~50%(mol)；脂質ナノ粒子中に存在する総脂質の約50mol%~約90mol%であり得る)の量のイオン化性脂質、総脂質の約5mol%~約30mol%の量の非カチオン性脂質、総脂質の約0.5mol%~約20mol%の量のコンジュゲート脂質、及び総脂質の約20mol%~約50mol%の量のステロールを含む。総脂質対核酸の比率は、必要に応じて変化され得る。例えば、総脂質対核酸(質量又は重量)比は、約10:1~約30:1であり得る。

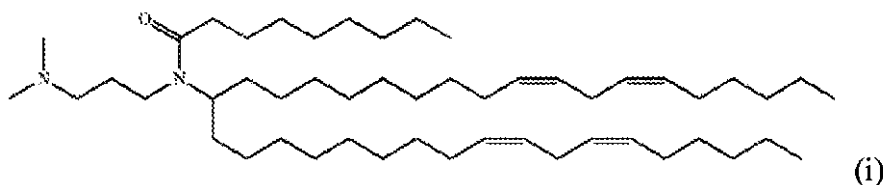
#### 【0425】

いくつかの実施形態では、脂質対核酸比(質量/質量比；w/w比)は、約1:1~約25:1、約10:1~約14:1、約3:1~約15:1、約4:1~約10:1、約5:1~約9:1、又は約6:1~約9:1の範囲内であり得る。脂質及び核酸の量は、所望のN/P比、例えば、3、4、5、6、7、8、9、10又はそれ以上のN/P比を得るように調整され得る。一般に、脂質ナノ粒子製剤の全脂質含量は、約5mg/mL~約30mg/mLの範囲であり得る。

#### 【0426】

本明細書に記載される組成物、例えば、本明細書に記載される核酸(例えば、RNA)の送達のための脂質ナノ粒子を形成するために(例えば、他の脂質成分と組み合わせて)使用され得る脂質化合物のいくつかの非限定的な例としては、

#### 【化41】



が挙げられ、

いくつかの実施形態では、式(i)を含むLNPが、本明細書に記載されるTREM組成物を、肝臓及び/又は肝細胞に送達するのに使用される。

#### 【0427】

[illegible]

いくつかの実施形態では、式 (i i) を含む L N P が、本明細書に記載される T R E M 組成物を、肝臓及び／又は肝細胞に送達するのに使用される。

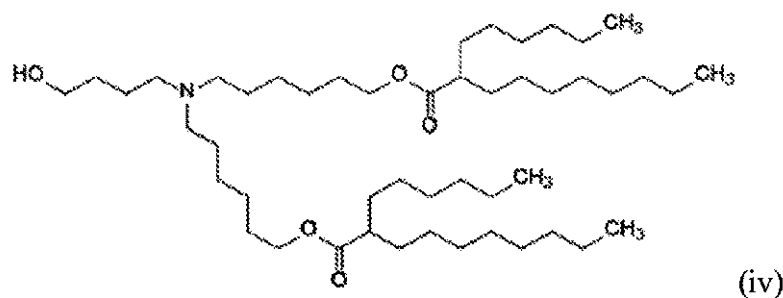
10

CN(C)CCCCNC(=O)CCCCCCCCCCCCCCCOC(=O)CCCCCCCCCCCCC

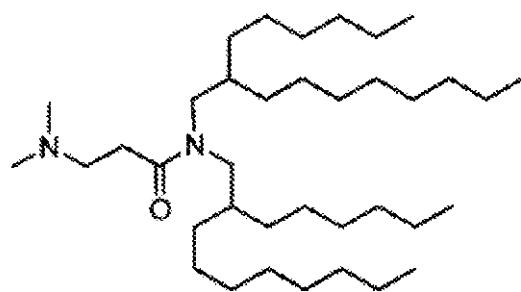
いくつかの実施形態では、式 ( i i i ) を含む L N P が、本明細書に記載される T R E M 組成物を、肝臓及び／又は肝細胞に送達するのに使用される。

20

【化 4 4】



30

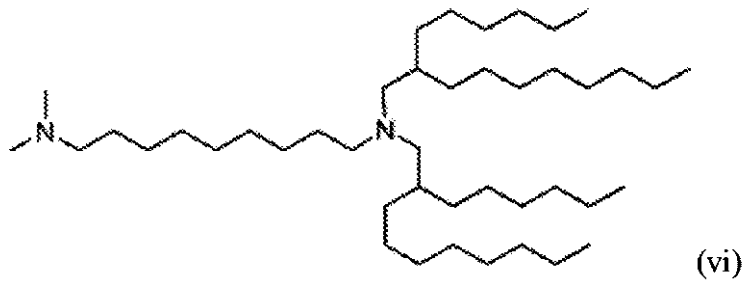


いくつかの実施形態では、式 (v) を含む LNP が、本明細書に記載される TREM 組成物を、肝臓及び／又は肝細胞に送達するのに使用される。

40

**【 0 4 3 0 】**

【化 4 5】

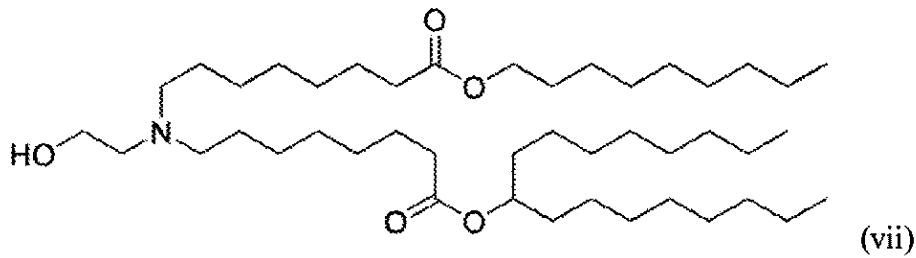


10

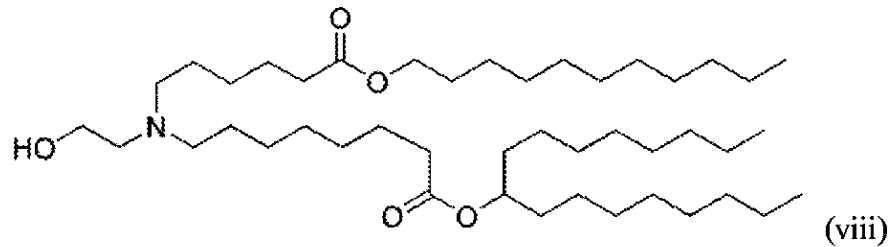
いくつかの実施形態では、式 (v i) を含む L N P が、本明細書に記載される T R E M 組成物を、肝臓及び／又は肝細胞に送達するのに使用される。

【 0 4 3 1】

【化 4 6】



20

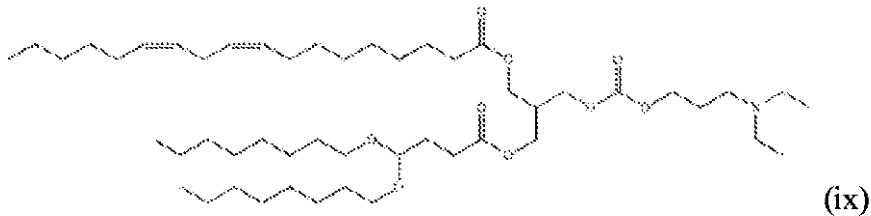


30

いくつかの実施形態では、式 (v i i i) を含む L N P が、本明細書に記載される T R E M 組成物を、肝臓及び／又は肝細胞に送達するのに使用される。

【 0 4 3 2】

【化 4 7】



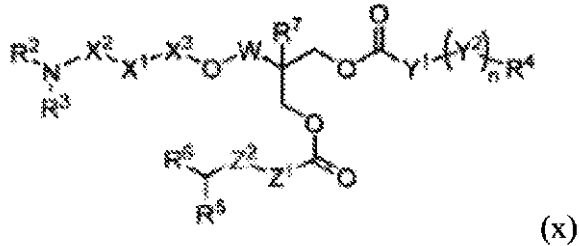
40

【 0 4 3 3】

いくつかの実施形態では、式 (i x) を含む L N P が、本明細書に記載される T R E M 組成物を、肝臓及び／又は肝細胞に送達するのに使用される。

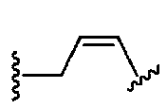
50

## 【化 4 8】

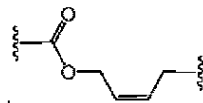


式中、 $X^1$  が、 $O$ 、 $NR^1$ 、又は直接結合であり、 $X^2$  が、 $C 2 \sim 5$  アルキレンであり、 $X^3$  が、 $C(=O)$  又は直接結合であり、 $R^1$  が、 $H$  又は  $Me$  であり、 $R^3$  が、 $C i \sim 3$  アルキルであり、 $R^2$  が、 $C i \sim 3$  アルキルであり、又は  $R^2$  が、それらが結合される窒素原子及び  $X^2$  の  $1 \sim 3$  個の炭素原子と一緒に、 $4$  員、 $5$  員、若しくは  $6$  員環を形成し、又は  $X^1$  が、 $NR^1$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が、それらが結合される窒素原子と一緒に、 $5$  員若しくは  $6$  員環を形成し、又は  $R^2$  が、 $R^3$  及びそれらが結合される窒素原子と一緒に、 $5$  員、 $6$  員、若しくは  $7$  員環を形成し、 $Y^1$  が、 $C 2 \sim 12$  アルキレンであり、 $Y^2$  が、

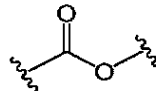
## 【化 4 9】



(いずれかの配向で、)



(いずれかの配向で、)

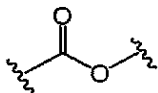


(いずれかの配向で)

から選択され、

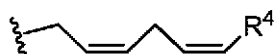
$n$  が、 $0 \sim 3$  であり、 $R^4$  が、 $C i \sim 15$  アルキルであり、 $Z^1$  が、 $C i \sim 6$  アルキレン又は直接結合であり、 $Z^2$  が

## 【化 5 0】



(いずれかの配向で) であるか又は非存在であり、ただし、 $Z^1$  が直接結合であり、 $Z^2$  が非存在である場合； $R^5$  が、 $C 5 \sim 9$  アルキル又は  $C 6 \sim 10$  アルコキシであり、 $R^6$  が、 $C 5 \sim 9$  アルキル又は  $C 6 \sim 10$  アルコキシであり、 $W$  が、メチレン又は直接結合であり、 $R^7$  が、 $H$  又は  $Me$ 、又はその塩であり、ただし、 $R^3$  及び  $R^2$  が、 $C 2$  アルキルであり、 $X^1$  が、 $O$  であり、 $X^2$  が、直鎖状  $C 3$  アルキレンであり、 $X^3$  が、 $C(=O)$  であり、 $Y^1$  が、直鎖状  $C e$  アルキレンであり、 $(Y^2)_n - R^4$  が、

## 【化 5 1】

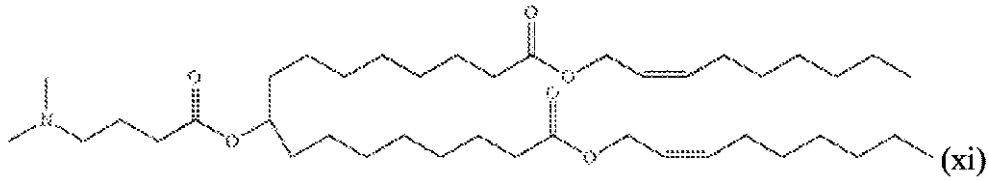


であり、 $R^4$  が、直鎖状  $C 5$  アルキルであり、 $Z^1$  が、 $C 2$  アルキレンであり、 $Z^2$  が、非存在であり、 $W$  が、メチレンであり、 $R^7$  が、 $H$  である場合、 $R^5$  及び  $R^6$  が、 $C x$  アルコキシでない。

## 【0 4 3 4】

いくつかの実施形態では、式 (x i i) を含む  $LNP$  が、本明細書に記載される  $TREM$  組成物を、肝臓及び／又は肝細胞に送達するのに使用される。

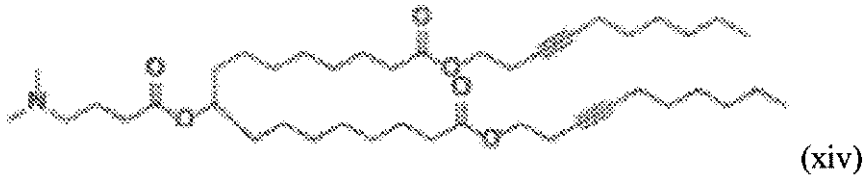
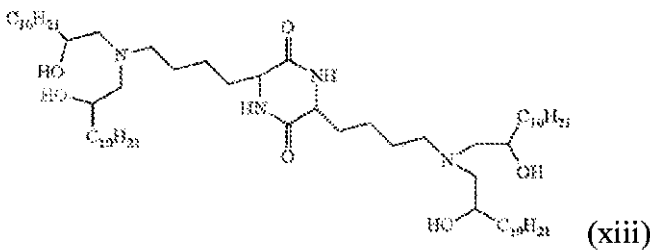
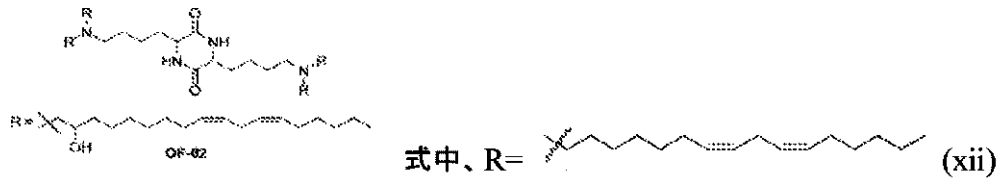
【化 5 2】



いくつかの実施形態では、式 (x i) を含む L N P が、本明細書に記載される T R E M 組成物を、肝臓及び／又は肝細胞に送達するのに使用される。

【 0 4 3 5】

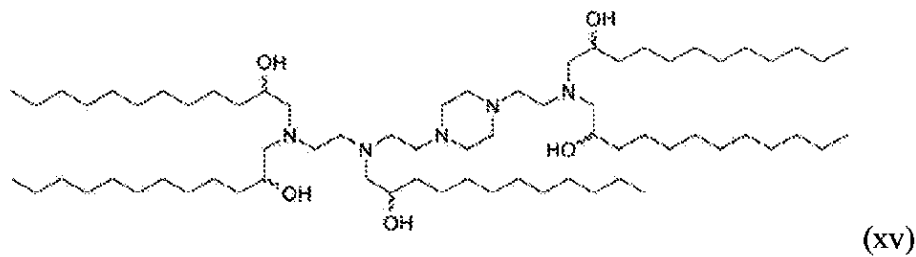
【化 5 3】



いくつかの実施形態では、L N P は、式 (x i i i) の化合物及び式 (x i v) の化合物を含む。

【 0 4 3 6】

【化 5 4】



いくつかの実施形態では、式 (x v) を含む L N P が、本明細書に記載される T R E M 組成物を、肝臓及び／又は肝細胞に送達するのに使用される。

【 0 4 3 7】

10

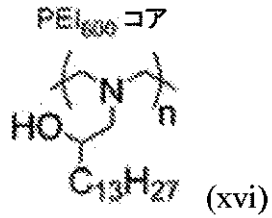
20

30

40

50

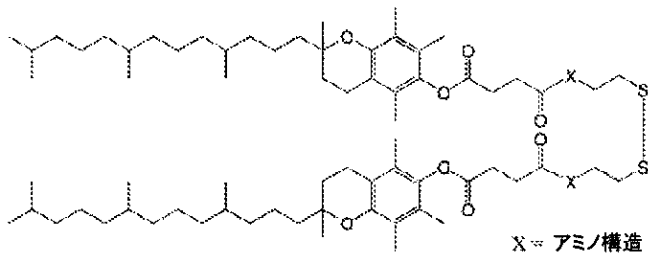
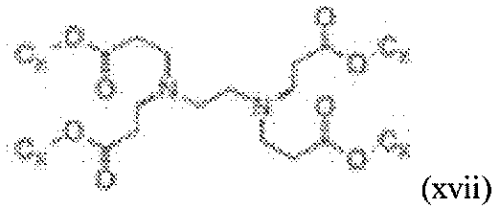
【化 5 5】



いくつかの実施形態では、式 (x v i) の配合物を含む L N P が、本明細書に記載される T R E M 組成物を、肺内皮細胞に送達するのに使用される。

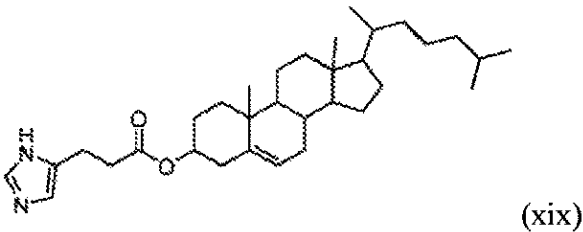
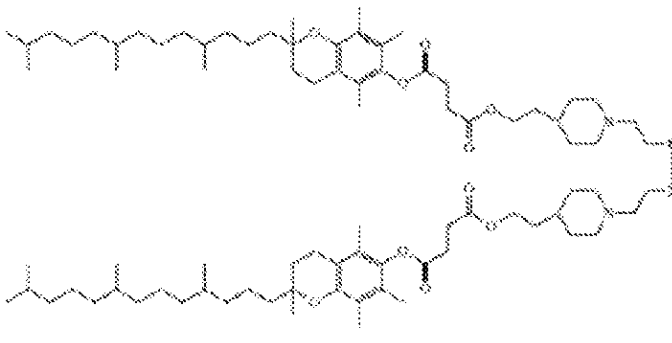
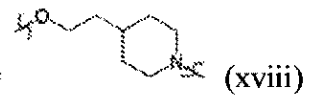
【 0 4 3 8】

【化 5 6】



X = アミノ構造

式中、X=



【 0 4 3 9】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物、例えば、本明細書に記載される T R E M を送達するための脂質ナノ粒子を形成するのに使用される脂質化合物は、以下の反応のうちの 1 つによって作製される：

10

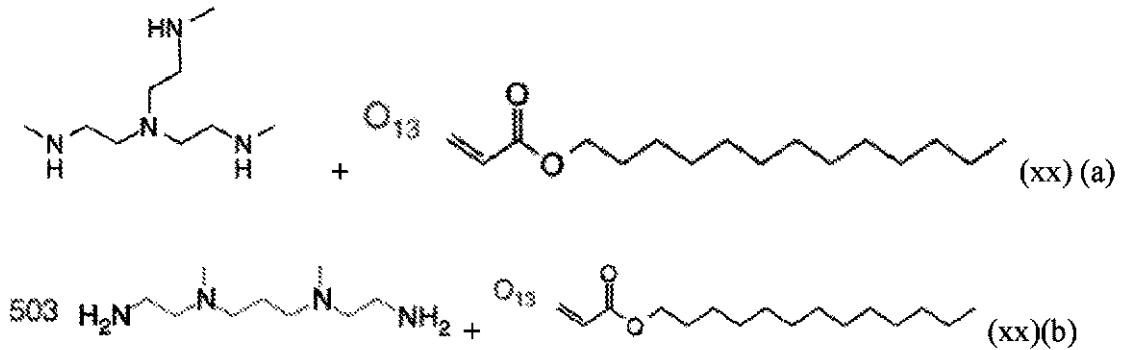
20

30

40

50

## 【化 5 7】



10

## 【0 4 4 0】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物（例えば、TREM組成物）は、イオン化性脂質を含むLNP中で提供される。いくつかの実施形態では、イオン化性脂質は、例えば、米国特許第9,867,888号明細書（全体が参照により本明細書に組み込まれる）の実施例1に記載されるようなヘプタデカン-9-イル8-（（2-ヒドロキシエチル）（6-オキソ-6-（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（SM-102）である。いくつかの実施形態では、イオン化性脂質は、例えば、国際公開第2015/095340号パンフレット（全体が参照により本明細書に組み込まれる）の実施例13において合成されるような9Z,12Z)-3-（（4,4-ビス（オクチルオキシ）ブタノイル）オキシ）-2-（（（3-（ジエチルアミノ）プロポキシ）カルボニル）オキシ）メチル）プロピルオクタデカ-9,12-ジエノエート（LP01）である。いくつかの実施形態では、イオン化性脂質は、例えば、米国特許出願公開第2012/0027803号明細書（全体が参照により本明細書に組み込まれる）の実施例7、8、又は9において合成されるようなジ（（Z）-ノナ-2-エン-1-イル）9-（（4-ジメチルアミノ）-ブタノイル）オキシ）ヘプタデカンジオエート（L319）である。いくつかの実施形態では、イオン化性脂質は、例えば、国際公開第2010/053572号パンフレット（全体が参照により本明細書に組み込まれる）の実施例14及び16において合成されるような1,1'-（（2-（4-（2-（（2-（ビス（2-ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（2-ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン-1-イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン-2-オール）（C12-200）である。いくつかの実施形態では、イオン化性脂質は、イミダゾールコレステロールエステル（ICE）脂質（3S,10R,13R,17R）-10,13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル3-（1H-イミダゾール-4-イル）プロパノエート、例えば、国際公開第2020/106946号パンフレット（全体が参照により本明細書に組み込まれる）からの構造（I）である。

20

30

## 【0 4 4 1】

いくつかの実施形態では、イオン化性脂質は、カチオン性脂質、イオン化性カチオン性脂質、例えば、pHに応じて正荷電若しくは中性形態で存在し得るカチオン性脂質、又は容易にプロトン化され得るアミン含有脂質であり得る。いくつかの実施形態では、カチオン性脂質は、例えば、生理的条件下で、正に荷電することが可能である脂質である。例示的なカチオン性脂質は、正電荷を有する1つ以上のアミン基を含む。いくつかの実施形態では、脂質粒子は、中性脂質、イオン化性アミン含有脂質、生分解性アルキン脂質、ステロイド、多価不飽和脂質を含むリン脂質、構造脂質（例えば、ステロール）、PEG、コレステロール及びポリマーコンジュゲート脂質のうちの1つ以上との配合物中のカチオン性脂質を含む。いくつかの実施形態では、カチオン性脂質は、イオン化性カチオン性脂質であり得る。本明細書で開示される例示的なカチオン性脂質は、6.0を超える有効pK

40

50

aを有し得る。実施形態において、脂質ナノ粒子は、第1のカチオン性脂質と異なる有効 $pK_a$ （例えば、第1の有効 $pK_a$ より高い）を有する第2のカチオン性脂質を含み得る。脂質ナノ粒子は、40～60molパーセントのカチオン性脂質、中性脂質、ステロイド、ポリマーコンジュゲート脂質、及び治療剤、例えば、脂質ナノ粒子内に封入されるか又はそれと結合された本明細書に記載されるTREMを含み得る。いくつかの実施形態では、TREMは、カチオン性脂質と同時に配合される。TREMは、LNP、例えば、カチオン性脂質を含むLNPの表面に吸着され得る。いくつかの実施形態では、TREMは、LNP、例えば、カチオン性脂質を含むLNP内に封入され得る。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、例えば、標的化剤で被覆された標的部分を含み得る。実施形態において、LNP製剤は、生分解性である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される1つ以上の脂質、例えば、式(i)、(ii)、(iii)、(vii)及び／又は(ix)を含む脂質ナノ粒子は、少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、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%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも98%又は100%のTREMを封入する。

10

#### 【0442】

脂質ナノ粒子製剤に使用され得る例示的なイオン化性脂質としては、限定はされないが、国際公開第2019051289号パンフレット（参照により本明細書に組み込まれる）の表1に列挙されるものが挙げられる。追加の例示的な脂質としては、限定はされないが、以下の式の1つ以上：米国特許出願公開第2016/0311759号明細書のX；米国特許出願公開第20150376115号明細書又は米国特許出願公開第2016/0376224号明細書のI；米国特許出願公開第20160151284号明細書のI、II又はIII；米国特許出願公開第20170210967号明細書のI、IA、II、又はIIA；米国特許出願公開第20150140070号明細書のI-c；米国特許出願公開第2013/0178541号明細書のA；米国特許出願公開第2013/0303587又は米国特許出願公開第2013/0123338号明細書のI；米国特許出願公開第2015/0141678号明細書のI；米国特許出願公開第2015/0239926号明細書のII、III、IV、又はV；米国特許出願公開第2017/0119904号明細書のI；国際公開第2017/117528号パンフレットのI又はII；米国特許出願公開第2012/0149894号明細書のA；米国特許出願公開第2015/0057373号明細書のA；国際公開第2013/116126号パンフレットのA；米国特許出願公開第2013/0090372号明細書のA；米国特許出願公開第2013/0274523号明細書のA；米国特許出願公開第2013/0274504号明細書のA；米国特許出願公開第2013/0053572号明細書のA；国際公開第2013/016058号パンフレットのA；国際公開第2012/162210号パンフレットのA；米国特許出願公開第2008/042973号明細書のI；米国特許出願公開第2012/01287670号明細書のI、II、III、又はIV；米国特許出願公開第2014/0200257号明細書のI又はII；米国特許出願公開第2015/0203446号明細書のI、II、又はIII；米国特許出願公開第2015/0005363号明細書のI又はII；米国特許出願公開第2014/0308304号明細書のI、IA、IB、IC、ID、II、IIA、IIB、IIC、IID、又はIII～XXIV；米国特許出願公開第2013/0338210号明細書の；国際公開第2009/132131号パンフレットのI、II、III、又はIV；米国特許出願公開第2012/01011478号明細書のA；米国特許出願公開第2012/0027796号明細書のI又はXXXV；米国特許出願公開第2012/0058144号明細書のXIV又はXVII；米国特許出願公開第2013/0323269号明細書の；米国特許出願公開第2011/0117125号明細書のI；米国特許出願公開第2011/0256175号明細書のI、II、又はIII；米国特許出願公開第2012/0202871号明細書のI、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X

20

30

40

50

、X I、X I I；米国特許出願公開第2011/0076335号明細書のI、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、X、X I I、X I I I、X I V、X V、又はX V I；米国特許出願公開第2006/008378号明細書のI又はI I；米国特許出願公開第2013/0123338号明細書のI；米国特許出願公開第2015/0064242号明細書のI又はX-A-Y-Z；米国特許出願公開第2013/0022649号明細書のX V I、X V I I、又はX V I I I；米国特許出願公開第2013/0116307号明細書のI、I I、又はI I I；米国特許出願公開第2013/0116307号明細書のI、I I、又はI I I；米国特許出願公開第2010/0062967号明細書のI又はI I；米国特許出願公開第2013/0189351号明細書のI~X；米国特許出願公開第2014/0039032号明細書のI；米国特許出願公開第2018/0028664号明細書のV；米国特許出願公開第2016/0317458号明細書のI；米国特許出願公開第2013/0195920号明細書のI；米国特許第10, 221, 127号明細書の5、6、又は10；国際公開第2018/081480号パンフレットのI I I-3；国際公開第2020/081938号パンフレットのI-5又はI-8；米国特許第9, 867, 888号明細書の18又は25；米国特許出願公開第2019/0136231号明細書のA；国際公開第2020/219876号パンフレットのI I；米国特許出願公開第2012/0027803号明細書の1；米国特許出願公開第2019/0240349号明細書のO F-02；米国特許第10, 086, 013号明細書の23；M i a o e t a l (2020) のc K K-E 12/A 6；国際公開第2010/053572号パンフレットのC 12-200；D a h l m a n e t a l (2017) の7 C 1；W h i t e h e a d e t a l の304-O 13又は503-O 13；米国特許第9, 708, 628号明細書のT S-P 4 C 2；国際公開第2020/106946号パンフレットのI；国際公開第2020/106946号パンフレットのIが挙げられる。

10

20

30

40

50

#### 【0443】

いくつかの実施形態では、イオン化性脂質は、例えば、国際公開第2019051289A9号パンフレット（全体が参照により本明細書に組み込まれる）の実施例9に記載されるようなM C 3（6 Z，9 Z，28 Z，3 l Z）-ヘプタトリアコンター6，9，28，3 l-テトラエン- l 9-イル-4-（ジメチルアミノ）ブタノエート（D L i n-M C 3-D M A又はM C 3）である。いくつかの実施形態では、イオン化性脂質は、例えば、国際公開第2019051289A9号パンフレット（全体が参照により本明細書に組み込まれる）の実施例10に記載されるような脂質A T X-002である。いくつかの実施形態では、イオン化性脂質は、例えば、国際公開第2019051289A9号パンフレット（全体が参照により本明細書に組み込まれる）の実施例11に記載されるような（l 3 Z，l 6 Z）-A，A-ジメチル-3-ノニルドコサー l 3，l 6-ジエン- l-アミン（化合物32）である。いくつかの実施形態では、イオン化性脂質は、例えば、国際公開第2019051289A9号パンフレット（全体が参照により本明細書に組み込まれる）の実施例12に記載されるような化合物6又は化合物22である。

#### 【0444】

例示的な非カチオン性脂質としては、限定はされないが、ジステアロイル-s n-グリセロ-ホスホエタノールアミン、ジステアロイルホスファチジルコリン（D S P C）、ジオレイルホスファチジルコリン（D O P C）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（D P P C）、ジオレオイルホスファチジルグリセロール（D O P G）、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール（D P P G）、ジオレオイル-ホスファチジルエタノールアミン（D O P E）、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン（P O P C）、パルミトイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン（P O P E）、ジオレオイル-ホスファチジルエタノールアミン4-（N-マレイミドメチル）-シクロヘキサン-1-カルボキシレート（D O P E-m a l）、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン（D P P E）、ジミリストイルホスホエタノールアミン（D M P E）、ジステアロイル-ホスファチジル-エタノールアミン（D S P E）、モノメチル-ホスファチジルエタノールアミン

(16-オ-モノメチルPEなど)、ジメチル-ホスファチジルエタノールアミン(16-オ-ジメチルPEなど)、18-*l*-trans PE、*l*-ステアロイル-2-オレオイル-ホスファチジルエタノールアミン(SOPE)、水素化大豆ホスファチジルコリン(HSPC)、卵ホスファチジルコリン(EPC)、ジオレオイルホスファチジルセリン(DOPS)、スフィンゴミエリン(SM)、ジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)、ジミリストイルホスファチジルグリセロール(DMPG)、ジステアロイルホスファチジルグリセロール(DSPG)、ジェルコイルホスファチジルコリン(DEPC)、パルミトイルオレオイルホスファチジルグリセロール(POPG)、ジェライドイル-ホスファチジルエタノールアミン(DEPE)、レシチン、ホスファチジルエタノールアミン、リゾレシチン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、卵スフィンゴミエリン(ESM)、セファリン、カルジオリピン、ホスファチジン酸、セレブロシド、ジセチルホスフェート、リゾホスファチジルコリン、ジリノレオイルホスファチジルコリン、又はそれらの混合物が挙げられる。他のジアシルホスファチジルコリン及びジアシルホスファチジルエタノールアミンリン脂質も使用され得ることが理解される。これらの脂質中のアシル基は、好ましくは、C10~C24炭素鎖を有する脂肪酸に由来するアシル基、例えば、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、又はオレオイルである。追加の例示的な脂質としては、特定の実施形態では、限定はされないが、Kim et al. (2020) dx.doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386 (参照により本明細書に組み込まれる)に記載されるものが挙げられる。このような脂質としては、いくつかの実施形態では、mRNA (例えば、DGT S) との肝臓トランスフェクションを改善することが分かっている植物脂質が挙げられる。

10

20

30

40

50

#### 【0445】

脂質ナノ粒子に使用するのに好適な非カチオン性脂質の他の例としては、限定はされないが、非リン脂質、例えば、ステアリルアミン、ドデシルアミン、ヘキサデシルアミン、パルミチン酸アセチル、リシノール酸グリセロール、ステアリン酸ヘキサデシル、ミリスチン酸イソプロピル、両性アクリルポリマー、ラウリル硫酸トリエタノールアミン、アルキル-アリアルサルフェートポリエチルオキシ化脂肪酸アミド、ジオクタデシルジメチルアンモニウムブロミド、セラミド、スフィンゴミエリンなどが挙げられる。他の非カチオン性脂質が、国際公開第2017/099823号パンフレット又は米国特許出願公開第2018/0028664号明細書(全内容が参照により本明細書に組み込まれる)に記載される。

#### 【0446】

いくつかの実施形態では、非カチオン性脂質は、オレイン酸又は米国特許出願公開第2018/0028664号明細書(全体が参照により本明細書に組み込まれる)の式I、II、若しくはIVの化合物である。非カチオン性脂質は、例えば、脂質ナノ粒子中に存在する総脂質の0~30%(mol)を占め得る。いくつかの実施形態では、非カチオン性脂質含量は、脂質ナノ粒子中に存在する総脂質の5~20%(mol)又は10~15%(mol)である。実施形態において、イオン化性脂質対中性脂質のモル比は、約2:1~約8:1の範囲(例えば、約2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、又は8:1)である。

#### 【0447】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、いずれのリン脂質も含まない。

#### 【0448】

いくつかの態様では、脂質ナノ粒子は、膜完全性を提供するために、ステロールなどの成分をさらに含み得る。脂質ナノ粒子に使用され得る1つの例示的なステロールは、コレステロール及びその誘導体である。コレステロール誘導体の非限定的な例としては、極性類似体、例えば、5 $\alpha$ -コレスタノール、5 $\beta$ -コプロスタノール、コレステリル-(2'-ヒドロキシ)-エチルエーテル、コレステリル-(4'-ヒドロキシ)-ブチルエーテル、及び6-ケトコレスタノール；非極性類似体、例えば、5 $\alpha$ -コレスタン、コレス

テノン、5 $\alpha$ -コレスタノン、5 $\beta$ -コレスタノン、及びデカン酸コレステリル；及びそれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、コレステロール誘導体は、極性類似体、例えば、コレステリル-（4'-ヒドロキシ）-ブチルエーテルである。例示的なコレステロール誘導体が、PCT公開国際公開第2009/127060号パンフレット及び米国特許出願公開第2010/0130588号明細書（これらはそれぞれ、全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載される。

#### 【0449】

いくつかの実施形態では、ステロールなどの、膜完全性を提供する成分は、脂質ナノ粒子中に存在する総脂質の0~50%（mol）（例えば、0~10%、10~20%、20~30%、30~40%、又は40~50%）を占め得る。いくつかの実施形態では、そのような成分は、脂質ナノ粒子の総脂質含量の20~50%（mol）30~40%（mol）である。

10

#### 【0450】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、ポリエチレングリコール（PEG）又はコンジュゲート脂質分子を含み得る。一般に、これらは、脂質ナノ粒子の凝集を阻害し、及び／又は立体安定化を提供するのに使用される。例示的なコンジュゲート脂質としては、限定はされないが、PEG-脂質コンジュゲート、ポリオキサゾリン（POZ）-脂質コンジュゲート、ポリアミド-脂質コンジュゲート（ATA-脂質コンジュゲートなど）、カチオン性ポリマー脂質（CPL）コンジュゲート、及びそれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、コンジュゲート脂質分子は、PEG-脂質コンジュゲート、例えば、（メトキシポリエチレングリコール）コンジュゲート脂質である。

20

#### 【0451】

例示的なPEG-脂質コンジュゲートとしては、限定はされないが、PEG-ジアシルグリセロール（DAG）（1-（モノメトキシ-ポリエチレングリコール）-2，3-ジミリストイルグリセロール（PEG-DMG）など）、PEG-ジアルキルオキシプロピル（DAA）、PEG-リン脂質、PEG-セラミド（Cer）、peg化ホスファチジルエタノールアミン（PEG-PE）、PEGコハク酸ジアシルグリセロール（PEGSDAG）（4-0-（2'，3'-ジ（テトラデカノイルオキシ）プロピル）-1-0-（w-メトキシ（ポリエトキシ）エチル）ブタンジオエート（PEG-S-DMG）など）、PEGジアルコキシプロピルカルバム、N-（カルボニル-メトキシポリエチレングリコール2000）-1，2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミンナトリウム塩、又はそれらの混合物が挙げられる。追加の例示的なPEG-脂質コンジュゲートが、例えば、米国特許第5，885，613号明細書、米国特許第6，287，591号明細書、米国特許出願公開第2003/0077829号明細書、米国特許出願公開第2003/0077829号明細書、米国特許出願公開第2005/0175682号明細書、米国特許出願公開第2008/0020058号明細書、米国特許出願公開第2011/0117125号明細書、米国特許出願公開第2010/0130588号明細書、米国特許出願公開第2016/0376224号明細書、米国特許出願公開第2017/0119904号明細書、及び米国特許出願第099823号明細書（これらは全て、全内容が参照により本明細書に組み込まれる）に記載される。いくつかの実施形態では、PEG-脂質は、米国特許出願公開第2018/0028664号明細書（全内容が参照により本明細書に組み込まれる）の式III、III-a-I、III-a-2、III-b-1、III-b-2、又はVの化合物である。いくつかの実施形態では、PEG-脂質は、米国特許出願公開第20150376115号明細書又は米国特許出願公開第2016/0376224号明細書（これらは両方とも、全内容が参照により本明細書に組み込まれる）の式IIのものである。いくつかの実施形態では、PEG-DAAコンジュゲートは、例えば、PEG-ジラウリルオキシプロピル、PEG-ジミリスチルオキシプロピル、PEG-ジパルミチルオキシプロピル、又はPEG-ジステアリルオキシプロピルであり得る。PEG-脂質は、PEG-DMG、PEG-ジラウリルグリセロール、PEG-ジパルミトイルグリセロール、PEG-ジステリルグリセロール、PEG-

30

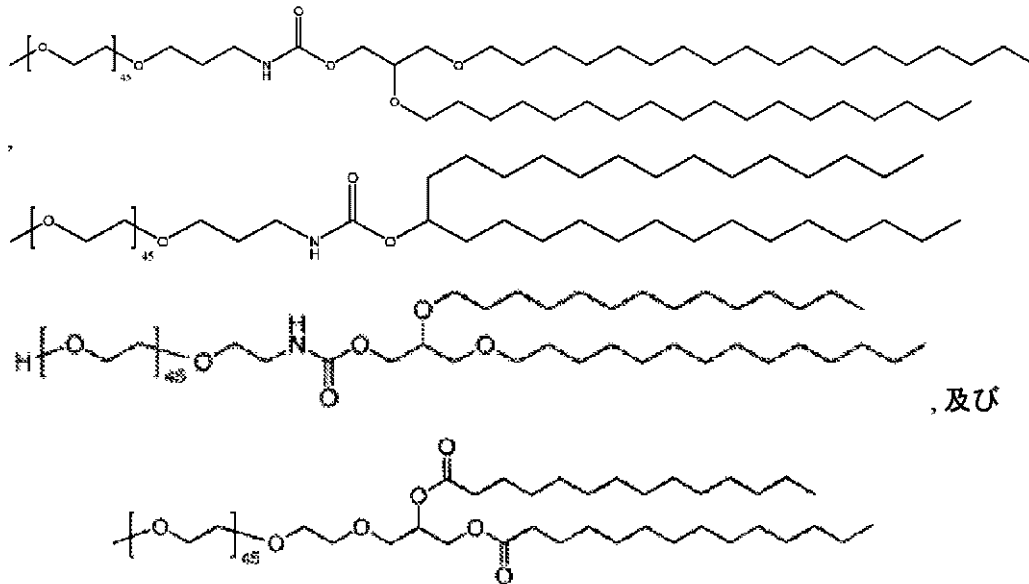
40

50

ジラウリルグリカミド、PEG-ジミリスチルグリカミド、PEG-ジパルミトイルグリカミド、PEG-ジステリルグリカミド、PEG-コレステロール（ $1-[8'-(\text{コレスター}-5-\text{エン}-3[\beta]-\text{オキシ})\text{カルボキサミド}-3', 6'-\text{ジオキサオクタニル}]$ カルバモイル- $[\omega]$ -メチル-ポリ（エチレングリコール）、PEG-DMB（3, 4-ジテトラデコキシルベンジル- $[\omega]$ -メチル-ポリ（エチレングリコール）エーテル）、及び1, 2-ジミリスチル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ（ポリエチレングリコール）-2000]のうちの1つ以上であり得る。いくつかの実施形態では、PEG-脂質は、PEG-DMG、1, 2-ジミリスチル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ（ポリエチレングリコール）-2000]を含む。いくつかの実施形態では、PEG-脂質は、

【化58】

10



20

から選択される構造を含む。

【0452】

30

いくつかの実施形態では、PEG以外の分子とコンジュゲートされた脂質も、PEG-脂質の代わりに使用され得る。例えば、ポリオキサゾリン（POZ）-脂質コンジュゲート、ポリアミド-脂質コンジュゲート（ATTA-脂質コンジュゲートなど）、及びカチオン性ポリマー脂質（GPL）コンジュゲートが、PEG-脂質の代わりに又はそれに加えて使用され得る。

【0453】

例示的なコンジュゲート脂質、すなわち、PEG-脂質、（POZ）-脂質コンジュゲート、ATTA-脂質コンジュゲート及びカチオン性ポリマー脂質が、国際公開第2019051289A9号パンフレット（これらは全て、全内容が参照により本明細書に組み込まれる）の表2に列挙されるPCT及びLIS特許出願に記載される。

40

【0454】

いくつかの実施形態では、PEG又はコンジュゲート脂質は、脂質ナノ粒子中に存在する総脂質の0~20%（mol）を占め得る。いくつかの実施形態では、PEG又はコンジュゲート脂質含量は、脂質ナノ粒子中に存在する総脂質の0.5~10%又は2~5%（mol）である。イオン化性脂質、非カチオン性脂質、ステロール、及びPEG/コンジュゲート脂質のモル比は、必要に応じて変化され得る。例えば、脂質粒子は、組成物のモル又は総重量当たり30~70%のイオン化性脂質、組成物のモル又は総重量当たり0~60%のコレステロール、組成物のモル又は総重量当たり0~30%の非カチオン性脂質及び組成物のモル又は総重量当たり1~10%のコンジュゲート脂質を含み得る。好ましくは、組成物は、組成物のモル又は総重量当たり30~40%のイオン化性脂質、組成

50

物のモル又は総重量当たり40～50%のコレステロール、及び組成物のモル又は総重量当たり10～20%の非カチオン性脂質を含む。いくつかの他の実施形態では、組成物は、組成物のモル又は総重量当たり50～75%のイオン化性脂質、組成物のモル又は総重量当たり20～40%のコレステロール、及び組成物のモル又は総重量当たり5～10%の非カチオン性脂質及び組成物のモル又は総重量当たり1～10%のコンジュゲート脂質である。組成物は、組成物のモル又は総重量当たり60～70%のイオン化性脂質、組成物のモル又は総重量当たり25～35%のコレステロール、及び組成物のモル又は総重量当たり5～10%の非カチオン性脂質を含有し得る。組成物はまた、組成物のモル又は総重量当たり最大で90%のイオン化性脂質及び組成物のモル又は総重量当たり2～15%の非カチオン性脂質を含有し得る。製剤はまた、例えば、組成物のモル又は総重量当たり8～30%のイオン化性脂質、組成物のモル又は総重量当たり5～30%の非カチオン性脂質、及び組成物のモル又は総重量当たり0～20%のコレステロール；組成物のモル又は総重量当たり4～25%のイオン化性脂質、組成物のモル又は総重量当たり4～25%の非カチオン性脂質、組成物のモル又は総重量当たり2～25%のコレステロール、組成物のモル又は総重量当たり10～35%のコンジュゲート脂質、及び組成物のモル又は総重量当たり5%のコレステロール；又は組成物のモル又は総重量当たり2～30%のイオン化性脂質、組成物のモル又は総重量当たり2～30%の非カチオン性脂質、組成物のモル又は総重量当たり1～15%のコレステロール、組成物のモル又は総重量当たり2～35%のコンジュゲート脂質、及び組成物のモル又は総重量当たり1～20%のコレステロール；或いは組成物のモル又は総重量当たり最大で90%のイオン化性脂質及び組成物のモル又は総重量当たり2～10%の非カチオン性脂質、或いは組成物のモル又は総重量当たり100%のカチオン性脂質を含む脂質ナノ粒子製剤であり得る。いくつかの実施形態では、脂質粒子製剤は、50：10：38.5：1.5のモル比で、イオン化性脂質、リン脂質、コレステロール及びPEG化脂質を含む。いくつかの他の実施形態では、脂質粒子製剤は、60：38.5：1.5のモル比で、イオン化性脂質、コレステロール及びPEG化脂質を含む。

10

20

30

40

50

#### 【0455】

いくつかの実施形態では、脂質粒子は、イオン化性脂質、非カチオン性脂質（例えばリン脂質）、ステロール（例えば、コレステロール）及びPEG化脂質を含み、ここで、脂質のモル比は、イオン化性脂質では20～70モルパーセントの範囲であり、目標は40～60であり、非カチオン性脂質のモルパーセントは、0～30の範囲であり、目標は0～15であり、ステロールのモルパーセントは、20～70の範囲であり、目標は30～50であり、PEG化脂質のモルパーセントは、1～6の範囲であり、目標は2～5である。

#### 【0456】

いくつかの実施形態では、脂質粒子は、50：10：38.5：1.5のモル比で、イオン化性脂質／非カチオン性脂質／ステロール／コンジュゲート脂質を含む。

#### 【0457】

ある態様では、本開示は、リン脂質、レシチン、ホスファチジルコリン及びホスファチジルエタノールアミンを含む脂質ナノ粒子製剤を提供する。

#### 【0458】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の化合物も含まれ得る。それらの化合物は、別々に投与され得、又は追加の化合物は、本発明の脂質ナノ粒子に含まれ得る。言い換えると、脂質ナノ粒子は、核酸又は第1の核酸と異なる少なくとも第2の核酸に加えて、他の化合物を含有し得る。限定はされないが、他の追加の化合物は、小型若しくは大型有機又は無機分子、単糖、二糖、三糖、オリゴ糖、多糖類、ペプチド、タンパク質、ペプチド類似体及びその誘導体、ペプチド模倣薬、核酸、核酸類似体及びその誘導体、生体材料から作製された抽出物、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され得る。

#### 【0459】

いくつかの実施形態では、LNPは、標的化ドメインの付加によって特定の組織に指向

される。例えば、生物学的リガンドが、LNPの表面に提示されて、同族受容体を提示する細胞との相互作用を促進し、それによって、受容体との結合及び細胞が受容体を発現する組織へのカーゴ送達を駆動し得る。いくつかの実施形態では、生物学的リガンドは、肝臓への送達を駆動するリガンドであり得、例えば、GalNAcを提示するLNPは、アシアロ糖タンパク質受容体(ASGPR)を提示する肝細胞への核酸カーゴの送達をもたらす。Akinc et al. Mol Ther 18(7):1357-1364(2010)の論文は、観察可能なLNPカーゴ効果(例えば、上記のAkinc et al. 2010の図6を参照)についてASGPRに依存的なLNPを得るための、PEG-脂質に対する3価GalNAcリガンドのコンジュゲーション(GalNAc-PEG-DSG)を教示している。例えば、葉酸塩、トランスフェリン、又は抗体を組み込む他のリガンド提示LNP製剤は、国際公開第2017223135号パンフレット(全体が参照により本明細書に組み込まれる)、さらには、その中に使用される参考文献、すなわち、Kolhatkar et al., Curr Drug Discov Technol. 2011 8:197-206; Musacchio and Torchilin, Front Biosci. 2011 16:1388-1412; Yu et al., Mol Membr Biol. 2010 27:286-298; Patil et al., Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2008 25:1-61; Benoit et al., Biomacromolecules. 2011 12:2708-2714; Zhao et al., Expert Opin Drug Deliv. 2008 5:309-319; Akinc et al., Mol Ther. 2010 18:1357-1364; Srinivasan et al., Methods Mol Biol. 2012 820:105-116; Ben-Arie et al., Methods Mol Biol. 2012 757:497-507; Peer 2010 J Control Release. 20:63-68; Peer et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 104:4095-4100; Kim et al., Methods Mol Biol. 2011 721:339-353; Subramanya et al., Mol Ther. 2010 18:2028-2037; Song et al., Nat Biotechnol. 2005 23:709-717; Peer et al., Science. 2008 319:627-630; 及びPeer及びLieberman, Gene Ther. 2011 18:1127-1133に記載される。

10

20

30

40

50

#### 【0460】

いくつかの実施形態では、LNPは、従来の成分、例えば、イオン化性カチオン性脂質、両親媒性リン脂質、コレステロール及びポリ(エチレングリコール)(PEG)脂質を含む製剤への器官選択的ターゲティング(Selective Organ Targeting)(SORT)分子の付加によって、組織特異的活性のために選択される。Cheng et al. Nat Nanotechnol 15(4):313-320(2020)の教示は、補助的な「SORT」成分の付加が、インビボRNA送達プロファイルを正確に改変し、SORT分子のパーセンテージ及び生物物理的特性に応じて、組織特異的(例えば、肺、肝臓、脾臓)遺伝子送達及び編集を媒介することを実証している。

#### 【0461】

いくつかの実施形態では、LNPは、生分解性、イオン化性脂質を含む。いくつかの実施形態では、LNPは、(9Z, 12Z)-3-((4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)-2-(((3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)カルボニル)オキシ)メチル)プロピルオクタデカ-9, 12-ジエノエート(3-((4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)-2-(((3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)カルボニル)オキシ)メチル)プロピル(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエノエート)とも呼ばれる)又は別のイオン化性脂質を含む。例えば、国際公開第2019/067992号パンフレット、国際公開第/2017/173054号パンフレッ

ト、国際公開第2015/095340号パンフレット、及び国際公開第2014/136086号パンフレット、並びにその中に提供される参考文献の脂質を参照されたい。いくつかの実施形態では、LNP脂質に関するカチオン性及びイオン化性という用語は、同義的であり、例えば、イオン化性脂質は、pHに応じてカチオン性である。

#### 【0462】

いくつかの実施形態では、LNP製剤の平均LNP直径は、例えば、動的光散乱(DLS)によって測定される、数10nm～数100nmであり得る。いくつかの実施形態では、LNP製剤の平均LNP直径は、約40nm～約150nm、例えば、約40nm、45nm、50nm、55nm、60nm、65nm、70nm、75nm、80nm、85nm、90nm、95nm、100nm、105nm、110nm、115nm、120nm、125nm、130nm、135nm、140nm、145nm、又は150nmであり得る。いくつかの実施形態では、LNP製剤の平均LNP直径は、約50nm～約100nm、約50nm～約90nm、約50nm～約80nm、約50nm～約70nm、約50nm～約60nm、約60nm～約100nm、約60nm～約90nm、約60nm～約80nm、約60nm～約70nm、約70nm～約100nm、約70nm～約90nm、約70nm～約80nm、約80nm～約100nm、約80nm～約90nm、又は約90nm～約100nmであり得る。いくつかの実施形態では、LNP製剤の平均LNP直径は、約70nm～約100nmであり得る。特定の実施形態では、LNP製剤の平均LNP直径は、約80nmであり得る。いくつかの実施形態では、LNP製剤の平均LNP直径は、約100nmであり得る。いくつかの実施形態では、LNP製剤の平均LNP直径は、約1mm～約500mm、約5mm～約200mm、約10mm～約100mm、約20mm～約80mm、約25mm～約60mm、約30mm～約55mm、約35mm～約50mm、又は約38mm～約42mmの範囲である。

#### 【0463】

LNPは、ある場合には、比較的均質であり得る。多分散指数は、LNPの均質性、例えば、脂質ナノ粒子の粒度分布を示すのに使用され得る。小さい(例えば、0.3未満の)多分散指数は、一般に、狭い粒度分布を示す。LNPは、約0～約0.25、例えば、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20、0.21、0.22、0.23、0.24、又は0.25の多分散指数を有し得る。いくつかの実施形態では、LNPの多分散指数は、約0.10～約0.20であり得る。

#### 【0464】

LNPのゼータ電位は、組成物の界面動電位を示すのに使用され得る。いくつかの実施形態では、ゼータ電位は、LNPの表面電荷を表し得る。より高度に荷電された種は、身体内の細胞、組織、及び他の要素と不必要に相互作用し得るため、正又は負の比較的低い電荷を有する脂質ナノ粒子が一般に望ましい。いくつかの実施形態では、LNPのゼータ電位は、約-10mV～約+20mV、約-10mV～約+15mV、約-10mV～約+10mV、約-10mV～約+5mV、約-10mV～約0mV、約-10mV～約-5mV、約-5mV～約+20mV、約-5mV～約+15mV、約-5mV～約+10mV、約-5mV～約+5mV、約-5mV～約0mV、約0mV～約+20mV、約0mV～約+15mV、約0mV～約+10mV、約0mV～約+5mV、約+5mV～約+20mV、約+5mV～約+15mV、又は約+5mV～約+10mVであり得る。

#### 【0465】

TREMの封入の効率は、提供される初期量と比べた、調製後にLNPで封入されるか又は他の形でLNPと結合されるTREMの量を表す。封入効率は、高い(例えば、ほぼ100%)のが望ましい。封入効率は、例えば、1つ以上の有機溶媒又は洗浄剤で脂質ナノ粒子を分解する前及び後で脂質ナノ粒子を含有する溶液中のTREMの量を比較することによって、測定され得る。アニオン交換樹脂が、溶液中の遊離タンパク質又は核酸(例えば、RNA)の量を測定するのに使用され得る。蛍光が、溶液中の遊離TREMの量を

測定するのに使用され得る。本明細書に記載される脂質ナノ粒子の場合、TREMの封入効率は、少なくとも50%、例えば50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%であり得る。いくつかの実施形態では、封入効率は、少なくとも80%であり得る。いくつかの実施形態では、封入効率は、少なくとも90%であり得る。いくつかの実施形態では、封入効率は、少なくとも95%であり得る。

#### 【0466】

LNPは、任意選択により、1つ以上のコーティングを含み得る。いくつかの実施形態では、LNPは、コーティングを有するカプセル、フィルム、又は錠剤に製剤化され得る。本明細書に記載される組成物を含むカプセル、フィルム、又は錠剤は、任意の有用なサイズ、引張り強さ、硬度又は密度を有し得る。

#### 【0467】

LNPの追加の例示的な脂質、製剤、方法、及び特性評価が、国際公開第2020061457号パンフレット（全体が参照により本明細書に組み込まれる）によって教示される。

#### 【0468】

いくつかの実施形態では、インビトロ又はエクスピボ細胞リポフェクションが、Lipofectamine MessengerMax (Thermo Fisher) 又は TransIT-mRNA Transfection Reagent (Mirus Bio) を用いて行われる。特定の実施形態では、LNPは、GenVoy\_\_ILMイオン化性脂質混合物 (Precision NanoSystems) を用いて製剤化される。特定の実施形態では、LNPは、2,2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノエチル-[1,3]-ジオキソラン (DLin-KC2-DMA) 又はジリノレイルメチル-4-ジメチルアミノブチレート (DLin-MC3-DMA又はMC3) を用いて製剤化され、その製剤及びインビボでの使用が、Jayaraman et al. Angew Chem Int Ed Engl 51(34):8529-8533 (2012)（全体が参照により本明細書に組み込まれる）に教示される。

#### 【0469】

CRISPR-Casシステム、例えば、Cas9-gRNA RNP、gRNA、Cas9 mRNAの送達のために最適化されたLNP製剤が、国際公開第2019067992号パンフレット及び国際公開第2019067910号パンフレット（両方とも参照により組み込まれる）に記載される。

#### 【0470】

核酸の送達に有用な追加の特定のLNP製剤が、米国特許第8158601号明細書及び米国特許第8168775号明細書（両方とも参照により組み込まれる）に記載され、これは、ONPATPROの名称で販売されているパチシラン中で使用される製剤を含む。

#### 【0471】

エキソソームも、本明細書に記載されるTREM、TREMコア断片、TREM断片、又はTREM組成物又は医薬TREM組成物のための薬物送達ビヒクルとして使用され得る。概説に関して、Ha et al. July 2016. Acta Pharmaceutica Sinica B. 6巻, 4号, 287-296ページ; <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.02.001>を参照されたい。

#### 【0472】

エクスピボで分化した赤血球もまた、本明細書に記載されるTREM、TREMコア断片、TREM断片、TREM組成物又は医薬TREM組成物のための担体として使用され得る。例えば、国際公開第2015073587号パンフレット；国際公開第2017123646号パンフレット；国際公開第2017123644号パンフレット；国際公開第2018102740号パンフレット；国際公開第2016183482号パンフレット

ト；国際公開第2015153102号パンフレット；国際公開第2018151829号パンフレット；国際公開第2018009838号パンフレット；Shi et al. 2014. Proc Natl Acad Sci USA. 111(28):10131-10136；米国特許第9,644,180号明細書；Huang et al. 2017. Nature Communications 8:423；Shi et al. 2014. Proc Natl Acad Sci USA. 111(28):10131-10136を参照されたい。

【0473】

例えば、国際公開第2018208728号パンフレットに記載されるとおりのフソーム（Fusosome）組成物もまた、本明細書に記載されるTREM、TREMコア断片、TREM断片、TREM組成物又は医薬TREM組成物を送達する担体として使用され得る。

10

【0474】

ビロソーム及びウイルス様粒子（VLP）も、本明細書に記載されるTREM、TREMコア断片、TREM断片、又はTREM組成物、又は医薬TREM組成物を、標的化細胞に送達するための担体として使用され得る。

【0475】

例えば、国際公開第2011097480A1号パンフレット、国際公開第2013070324A1号パンフレット、又は国際公開第2017004526A1号パンフレットに記載されるような植物ナノ小胞も、本明細書に記載されるTREM、TREMコア断片、TREM断片、又はTREM組成物、又は医薬TREM組成物を送達するための担体として使用され得る。

20

【0476】

担体を用いない送達

本明細書に記載されるTREM、TREMコア断片又はTREM断片、TREM組成物又は医薬TREM組成物は、例えば、TREM、TREMコア断片又はTREM断片、TREM組成物又は医薬TREM組成物の裸の送達（naked delivery）により、担体を用いずに細胞に投与され得る。

【0477】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用される場合の裸の送達は、担体を用いない送達を指す。いくつかの実施形態では、担体を用いない送達、例えば、裸の送達は、部分、例えば、標的化ペプチドを用いた送達を含む。

30

【0478】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるTREM、TREMコア断片又はTREM断片、又はTREM組成物、又は医薬TREM組成物は、例えば、裸の送達により、担体を用いずに細胞に送達される。いくつかの実施形態では、担体を用いない送達、例えば、裸の送達は、部分、例えば、標的化ペプチドを用いた送達を含む。

【0479】

TREMの使用

ASGPR結合部分を含むTREMを含む組成物（例えば、本明細書に記載される医薬TREM組成物）は、細胞、組織又は対象における機能を調節することができる。実施形態では、本明細書に記載されるASGPR結合部分を含むTREMを含む組成物（例えば、医薬TREM組成物）は、以下のパラメーターのうちの1つ以上を調節する（増加又は低下させる）のに十分な量で及び十分な時間にわたって、細胞又は組織と接触され、又はそれを必要とする対象に投与される：アダプター機能（例えば、同族又は非同族アダプター機能）、例えば、ポリペプチド鎖の開始又は伸長の速度、効率、堅牢性、及び／又は特異性；リボソーム結合及び／又は占有；調節機能（例えば、遺伝子サイレンシング又はシグナル伝達）；細胞運命；mRNA安定性；タンパク質安定性；タンパク質形質導入；タンパク質区画化。パラメーターは、例えば、参照組織、細胞又は対象（例えば、健常、野生型又は対照細胞、組織又は対象）と比較して、少なくとも5%（例えば、少なくとも1

40

50

0 %、15 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、100 %、150 %、200 %又はそれ以上) 調節され得る。

【0480】

別の態様では、本開示は、未成熟終止コドン (PTC) を含む内在性オープンリーディングフレーム (ORF) を有する対象を治療する方法であって、本明細書で開示される TREM、TREM コア断片、又は TREM 断片を含む TREM 組成物を提供することであって、TREM が、ORF 中の PTC と対形成するアンチコドンを含む、提供すること；対象を治療するのに十分な量で及び／又は十分な時間にわたって、対象を、TREM、TREM コア断片又は TREM 断片を含む組成物と接触させ、それによって、対象を治療することを含む、方法を提供する。ある実施形態では、PTC は、UAA、UGA 又は UAG を含む。

10

【0481】

別の態様では、本開示は、未成熟終止コドン (PTC) に関連する疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、本明細書で開示される TREM、TREM コア断片、又は TREM 断片を含む TREM 組成物を提供すること；対象を治療するのに十分な量で及び／又は十分な時間にわたって、対象を、TREM、TREM コア断片又は TREM 断片を含む組成物と接触させ、それによって、対象を治療することを含む、方法を提供する。ある実施形態では、PTC は、UAA、UGA 又は UAG を含む。ある実施形態では、PTC に関連する疾患又は障害は、本明細書に記載される疾患又は障害、例えば、癌又は単一遺伝子疾患である。

20

【0482】

本明細書で開示される方法のいずれかのある実施形態では、第1の配列を有するコドンは、UAA、UGA 又は UAG から選択される未成熟終止コドン (PTC) をもたらず、突然変異 (例えば、点突然変異、例えば、ナンセンス突然変異) を含む。ある実施形態では、第1の配列又は PTC を有するコドンは、UAA 突然変異を含む。ある実施形態では、第1の配列又は PTC を有するコドンは、UGA 突然変異を含む。ある実施形態では、第1の配列又は PTC を有するコドンは、UAG 突然変異を含む。

【0483】

別の態様では、本開示は、本明細書で開示される TREM、TREM コア断片、又は TREM 断片を作製する方法であって、第1のヌクレオチドを第2のヌクレオチドに連結して、TREM を形成することを含む、方法を提供する。

30

【0484】

ある実施形態では、TREM、TREM コア断片又は TREM 断片は、非天然 (例えば、合成) である。

【0485】

ある実施形態では、TREM、TREM コア断片又は TREM 断片は、無細胞固相合成によって作製される。

【0486】

別の態様では、本開示は、細胞内の tRNA プールを調節する方法であって、本明細書で開示される TREM、TREM コア断片、又は TREM 断片を提供すること、及び細胞を、TREM、TREM コア断片又は TREM 断片と接触させ、それによって、細胞内の tRNA プールを調節することを含む、方法を提供する。

40

【0487】

ある態様では、本開示は、細胞、組織、又は対象を、本明細書で開示される TREM、TREM コア断片、又は TREM 断片と接触させる方法であって、細胞、組織又は対象を、TREM、TREM コア断片又は TREM 断片と接触させ、それによって、細胞、組織、又は対象を、TREM、TREM コア断片又は TREM 断片と接触させることを含む、方法を提供する。

【0488】

別の態様では、本開示は、TREM、TREM コア断片又は TREM 断片を、細胞、組

50

織、又は対象に送達する方法であって、細胞、組織、又は対象を提供すること、及び細胞、組織、又は対象、本明細書で開示される T R E M、T R E M コア断片、又は T R E M 断片を接触させることを含む、方法を提供する。

【0489】

ある態様では、本開示は、第1の配列を有するコドンを含む内在性オープンリーディングフレーム (O R F) を含む細胞内の t R N A プールを調節する方法であって、

任意選択により、(i) 及び (i i) の一方又は両方の存在量についての知識を取得すること、例えば、細胞内の (i) 及び (i i) の相対量についての知識を取得することであって、(i) が、第1の配列を有する O R F のコドンと対形成するアンチコドンを有する t R N A 部分 (第1の t R N A 部分) であり、(i i) が、細胞内の第1の配列を有するコドン以外のコドンと対形成するアンチコドンを有するイソアクセプター t R N A 部分 (第2の t R N A 部分) である、取得すること；

細胞内の第1の t R N A 部分及び第2の t R N A 部分の相対量を調節するのに十分な量で及び／又は十分な時間にわたって、細胞を、本明細書に記載の T R E M、T R E M コア断片、又は T R E M 断片と接触させ、それによって、細胞内の t R N A プールを調節することを含み、ここで、T R E M、T R E M コア断片又は T R E M 断片が、第1の配列を有するコドン；又は第1の配列を有するコドン以外のコドンと対形成するアンチコドンを有する、方法を提供する。

【0490】

ある態様では、本開示は、第1の配列を有するコドンを含む O R F を有する対象における t R N A プールを調節する方法であって、

任意選択により、(i) 及び (i i) の一方又は両方の存在量についての知識を取得すること、例えば、対象における (i) 及び (i i) の相対量についての知識を取得することであって、(i) が、第1の配列を有する O R F のコドンと対形成するアンチコドンを有する t R N A 部分 (第1の t R N A 部分) であり、(i i) が、対象における第1の配列を有するコドン以外のコドンと対形成するアンチコドンを有するイソアクセプター t R N A 部分 (第2の t R N A 部分) である、取得すること；

対象における第1の t R N A 部分及び第2の t R N A 部分の相対量を調節するのに十分な量で及び／又は十分な時間にわたって、対象を本明細書に記載の T R E M、T R E M コア断片、又は T R E M 断片と接触させ、それによって、対象における t R N A プールを調節することを含み、ここで、T R E M、T R E M コア断片又は T R E M 断片が、第1の配列を有するコドン；又は第1の配列を有するコドン以外のコドンと対形成するアンチコドンを有する、方法を提供する。

【0491】

本明細書に引用される全ての参考文献及び刊行物は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0492】

列挙される実施形態

1. アシアロ糖タンパク質受容体 (A S G P R) 結合部分を含む t R N A エフェクター分子 (T R E M) であって、A S G P R 結合部分が、T R E M のヌクレオチド内の核酸塩基に、又は T R E M の末端 (例えば、5' 又は 3' 末端) で、又は T R E M のヌクレオチド間結合内に結合される、t R N A エフェクター分子 (T R E M) 。

【0493】

2. A S G P R 結合部分が、T R E M のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態1に記載の T R E M 。

【0494】

3. A S G P R 結合部分が、T R E M の末端 (例えば、5' 又は 3' 末端) に結合される、実施形態1～2のいずれか1項に記載の T R E M 。

【0495】

4. A S G P R 結合部分が、T R E M のヌクレオチド間結合内に存在する、実施形態1

10

20

30

40

50

～ 3 のいずれか 1 項に記載の T R E M。

【 0 4 9 6 】

5 .

( i ) 式 A の配列：

[ L 1 ] <sub>y</sub> - [ A S t ドメイン 1 ] <sub>x</sub> - [ L 2 ] <sub>x</sub> - [ D H ドメイン ] <sub>x</sub> - [ L 3 ] <sub>x</sub> - [ A C H ドメイン ] <sub>x</sub> - [ V L ドメイン ] <sub>y</sub> - [ T H ドメイン ] <sub>x</sub> - [ L 4 ] <sub>x</sub> - [ A S t ドメイン 2 ] <sub>x</sub>、( A )；及び

( i i ) アシアロ糖タンパク質受容体 ( A S G P R ) 結合部分 (例えば、G a l N A c 部分、例えば、G a l N A c )

を含む T R E M であって；

式中、y が、0 又は 1 であり、x が 1 である、T R E M。

【 0 4 9 7 】

6 . A S G P R 結合部分が、A S t ドメイン 1 内のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態 5 に記載の T R E M。

【 0 4 9 8 】

7 . A S G P R 結合部分が、T R E M 内の位置 1 ～ 9 のいずれか 1 つにおいて核酸塩基に結合される、実施形態 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の T R E M。

【 0 4 9 9 】

8 . A S G P R 結合部分が、D H ドメイン内のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態 5 に記載の T R E M。

【 0 5 0 0 】

9 . A S G P R 結合部分が、T R E M 内の位置 1 0 ～ 2 6 のいずれか 1 つにおいてヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、請求項 1 ～ 8 に記載の T R E M。

【 0 5 0 1 】

1 0 . A S G P R 結合部分が、A C H ドメイン内のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態 5 に記載の T R E M。

【 0 5 0 2 】

1 1 . A S G P R 結合部分が、位置 2 7 ～ 4 3 のいずれか 1 つにおいてヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の T R E M。

【 0 5 0 3 】

1 2 . A S G P R 結合部分が、T H ドメイン内のヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態 5 に記載の T R E M。

【 0 5 0 4 】

1 3 . A S G P R 結合部分が、位置 5 0 ～ 6 4 のいずれか 1 つにおいてヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の T R E M。

【 0 5 0 5 】

1 4 . A S G P R 結合部分が、A S t ドメイン 2 内の核酸塩基に結合される、実施形態 5 に記載の T R E M。

【 0 5 0 6 】

1 5 . A S G P R 結合部分が、T R E M 内の位置 6 5 ～ 7 6 のいずれか 1 つにおいて核酸塩基に結合される、実施形態 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の T R E M。

【 0 5 0 7 】

1 6 . A S G P R 結合部分 (例えば、G a l N A c 部分、例えば、G a l N A c ) が、共有結合を介して (例えば、核酸塩基部分中の窒素又は炭素原子において) T R E M 分子のヌクレオチドの核酸塩基部分に結合される、実施形態 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の T R E M。

【 0 5 0 8 】

1 7 . 核酸塩基が、天然核酸塩基又は非天然核酸塩基である、実施形態 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の T R E M。

【 0 5 0 9 】

10

20

30

40

50

18. 核酸塩基が、ウラシル、アデニン、グアニン、シトシン、チミン、又はそれらの変異体を含む、実施形態1～17のいずれか1項に記載のTREM。

【0510】

19. ASGPR結合部分が、GalNAc部分（例えば、GalNAc又はGalNAc類似体）を含む、実施形態1～18のいずれか1項に記載のTREM分子。

【0511】

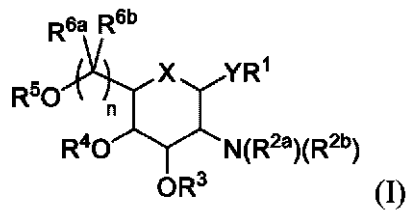
20. ASGPR結合部分が、複数のGalNAc部分を含む、実施形態1～19のいずれか1項に記載のTREM分子。

【0512】

21. ASGPR結合部分が、式(I)の構造：

【化59】

10



又はその塩を含み、式中：

20

X及びYのそれぞれが、独立して、O、N(R<sup>7</sup>)、又はSであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、C(O)－アルキル、C(O)－アルケニル、C(O)－アルキニル、C(O)－ヘテロアルキル、C(O)－ハロアルキル、C(O)－アリール、C(O)－ヘテロアリール、C(O)－シクロアルキル、又はC(O)－ヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上のR<sup>8</sup>で任意に置換され；

又はR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が、それらが結合される酸素原子と一緒に、1つ以上のR<sup>8</sup>で任意に置換されるヘテロシクリル環を形成し；

30

R<sup>2a</sup>が、水素又はアルキルであり；R<sup>2b</sup>が、－C(O)アルキル（例えば、C(O)CH<sub>3</sub>）であり；

R<sup>6a</sup>及びR<sup>6b</sup>のそれぞれが、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、－OR<sup>A</sup>、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上のR<sup>9</sup>で任意に置換され；

R<sup>7</sup>が、水素、アルキル、又はC(O)－アルキルであり；

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>のそれぞれが、独立して、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり；

40

R<sup>A</sup>が、水素、又はアルキル、アルケニル、アルキニルであり、nが、0～6の整数であり、式(I)の構造が、リンカー又はTREMに結合され得る、実施形態1～20のいずれか1項に記載のTREM分子。

【0513】

22. GalNAc部分が、式(I)の複数の構造を含む、実施形態21に記載のTREM。

【0514】

23. GalNAc部分が、リンカーをさらに含む、実施形態21～22のいずれか1

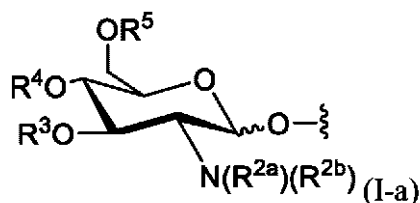
50

項に記載の T R E M。

【 0 5 1 5 】

2 4 . A S G P R 結合部分が、式 ( I - a ) の構造 :

【 化 6 0 】



10

又はその塩を含み、式中 :

$R^{2a}$  が、水素又はアルキルであり ;

$R^{2b}$  が、 $-C(O)$  アルキル (例えば、 $C(O)CH_3$ ) であり ;

$R^3$ 、 $R^4$ 、及び  $R^5$  のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C(O)$  - アルキル、 $C(O)$  - アルケニル、 $C(O)$  - アルキニル、 $C(O)$  - ヘテロアルキル、 $C(O)$  - ハロアルキル、 $C(O)$  - アリール、 $C(O)$  - ヘテロアリール、 $C(O)$  - シクロアルキル、又は  $C(O)$  - ヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の  $R^8$  で任意に置換され ;

20

$R^8$  が、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、ここで、

【 化 6 1 】

“”

が、任意の配置における結合を表し、

30

【 化 6 2 】

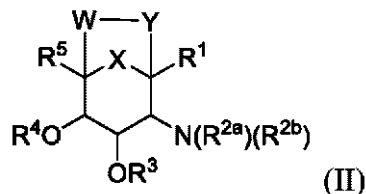
“”

が、リンカー又は T R E M への結合点を表す、実施形態 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の T R E M。

【 0 5 1 6 】

2 5 . A S G P R 結合部分が、式 ( I I ) の構造 :

【 化 6 3 】



40

又はその塩を含み、式中 :

X が、O、N ( $R^7$ )、又は S であり ;

W 又は Y のそれぞれが、独立して、O 又は  $C(R^{10a})(R^{10b})$  であり、ここで、W 及び Y の一方が O であり ;

50

$R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C(O)$ -アルキル、 $C(O)$ -アルケニル、 $C(O)$ -アルキニル、 $C(O)$ -ヘテロアルキル、 $C(O)$ -ハロアルキル、 $C(O)$ -アリール、 $C(O)$ -ヘテロアリール、 $C(O)$ -シクロアルキル、又は $C(O)$ -ヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の $R^8$ で任意に置換され；

又は $R^3$ 及び $R^4$ が、それらが結合される酸素原子と一緒にあって、1つ以上の $R^8$ で任意に置換されるヘテロシクリル環を形成し；

$R^{2a}$ が、水素又はアルキルであり； $R^{2b}$ が、 $-C(O)$ アルキル（例えば、 $C(O)CH_3$ ）であり；

$R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ のそれぞれが、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-OR^A$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の $R^9$ で任意に置換され； $R^7$ が、水素、アルキル、又は $C(O)$ -アルキルであり；

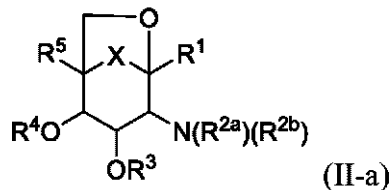
$R^8$ 及び $R^9$ のそれぞれが、独立して、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり； $R^{10a}$ 及び $R^{10b}$ のそれぞれが、独立して、水素、ヘテロアルキル、ハロアルキル、又はハロであり； $R^A$ が、水素、又はアルキル、アルケニル、アルキニルであり、

式(I)の構造が、リンカー又はTREMに結合され得る、実施形態1～24のいずれか1項に記載のTREM。

【0517】

26. ASGPR結合部分が、式(II)の構造：

【化64】



又はその塩を含み、式中、Xが、O、N( $R^7$ )、又はSであり；

$R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C(O)$ -アルキル、 $C(O)$ -アルケニル、 $C(O)$ -アルキニル、 $C(O)$ -ヘテロアルキル、 $C(O)$ -ハロアルキル、 $C(O)$ -アリール、 $C(O)$ -ヘテロアリール、 $C(O)$ -シクロアルキル、又は $C(O)$ -ヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の $R^8$ で任意に置換され；

又は $R^3$ 及び $R^4$ が、それらが結合される酸素原子と一緒にあって、1つ以上の $R^8$ で任意に置換されるヘテロシクリル環を形成し；

$R^{2a}$ が、水素又はアルキルであり； $R^{2b}$ が、 $-C(O)$ アルキル（例えば、 $C(O)CH_3$ ）であり； $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ のそれぞれが、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-OR^A$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シ

クロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の $R^9$ で任意に置換され；

$R^7$ が、水素、アルキル、又は $C(O)-$ アルキルであり；

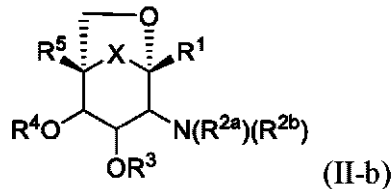
$R^8$ 及び $R^9$ のそれぞれが、独立して、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり； $R^A$ が、水素、又はアルキル、アルケニル、アルキニルであり、

式(I)の構造が、リンカー又はTREMに結合され得る、実施形態1～25のいずれか1項に記載のTREM。

【0518】

27. ASGPR結合部分が、式(II-b)の構造：

【化65】



又はその塩を含み、式中：

Xが、O、N( $R^7$ )、又はSであり；

$R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルケニル、 $C(O)-$ アルキニル、 $C(O)-$ ヘテロアルキル、 $C(O)-$ ハロアルキル、 $C(O)-$ アリール、 $C(O)-$ ヘテロアリール、 $C(O)-$ シクロアルキル、又は $C(O)-$ ヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の $R^8$ で任意に置換され；

又は $R^3$ 及び $R^4$ が、それらが結合される酸素原子と一緒にあって、1つ以上の $R^8$ で任意に置換されるヘテロシクリル環を形成し；

$R^{2a}$ が、水素又はアルキルであり； $R^{2b}$ が、 $-C(O)$ アルキル（例えば、 $C(O)CH_3$ ）であり；

$R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ のそれぞれが、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-OR^A$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルが、1つ以上の $R^9$ で任意に置換され；

$R^7$ が、水素、アルキル、又は $C(O)-$ アルキルであり； $R^8$ 及び $R^9$ のそれぞれが、独立して、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり；

$R^A$ が、水素、又はアルキル、アルケニル、アルキニルであり、式(I)の構造が、リンカー又はTREMに結合され得る、実施形態1～26のいずれか1項に記載のTREM。

【0519】

28. ASGPR結合部分が、式(III)の構造：

10

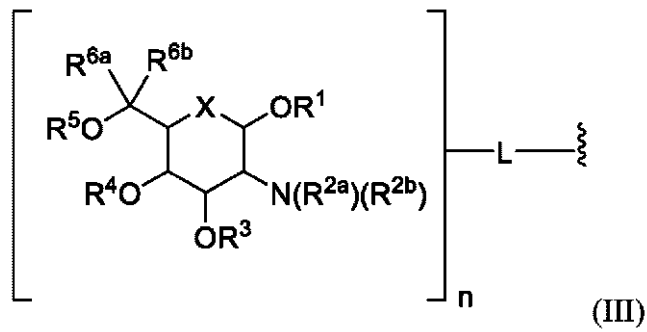
20

30

40

50

【化 6 6】



10

又はその塩を含み、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^{2b}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{6a}$ 、及び $\text{R}^{6b}$ のそれぞれ並びにそれらのサブ変数が、式（I）について定義されるとおりであり、Lがリンカーであり、nが、1～100の整数であり、ここで、

【化 6 7】



が、分岐点への結合点、さらなるリンカー、又はTREMの1つ以上のドメイン内のヌクレオチドを表す、実施形態1～27のいずれか1項に記載のTREM。

20

【0520】

29. Lが、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、又はハロアルキレン基を含む、実施形態28に記載のTREM。

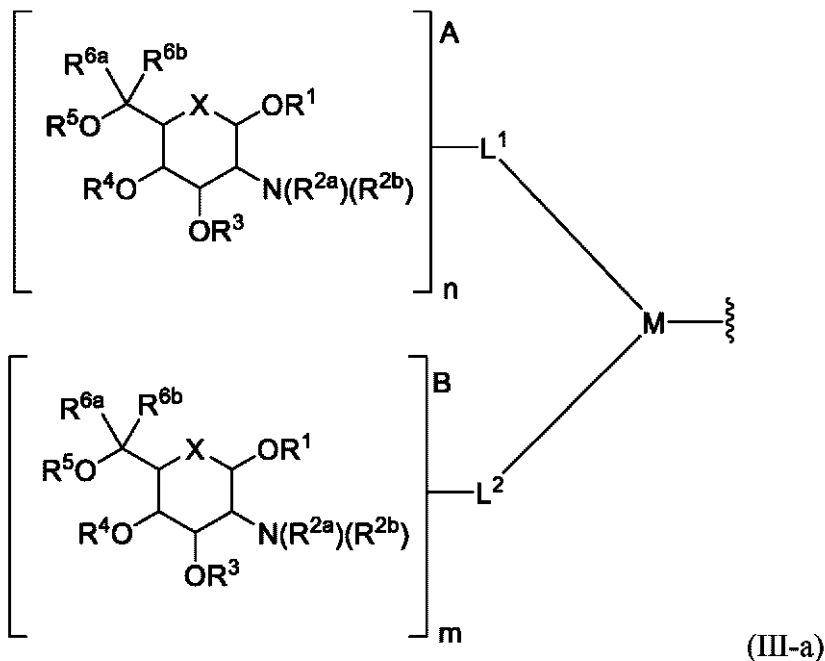
【0521】

30. Lが、カルボニル、アミド、アミン、又はエステル部分を含む、実施形態28～29のいずれか1項に記載のTREM。

【0522】

31. ASGPR結合部分が、式（III-a）の構造：

【化 6 8】



30

40

又はその塩を含み、式中：

50

$R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{6a}$ 、及び $R^{6b}$ のそれぞれ並びにそれらのサブ変数が、式(I)について定義されるとおりであり、 $L^1$ 及び $L^2$ のそれぞれが、独立して、リンカーであり、 $m$ 及び $n$ のそれぞれが、独立して、1～100の整数であり、 $M$ が、リンカーであり、ここで、

【化69】



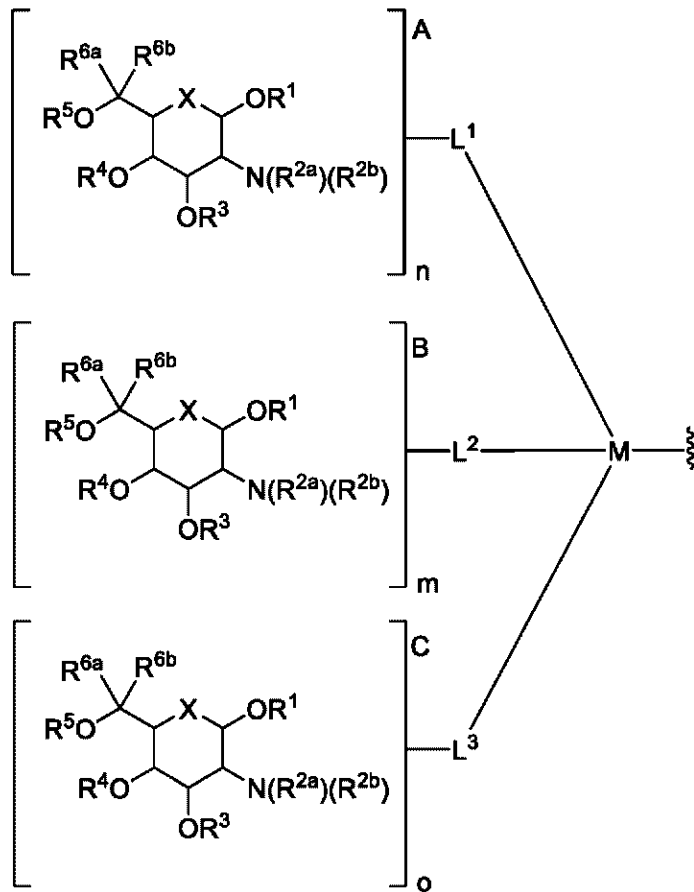
が、分岐点への結合点、さらなるリンカー、又はTREMの1つ以上のドメイン内のヌクレオチドを表す、実施形態1～30のいずれか1項に記載のTREM。

10

【0523】

32. ASGPR結合部分が、式(II-b)の構造：

【化70】



20

30

(II-b)

又はその塩を含み、式中：

$R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{6a}$ 、及び $R^{6b}$ のそれぞれ並びにそれらのサブ変数が、式(I)について定義されるとおりであり；

40

$L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、リンカーであり；

$m$ 、 $n$ 、及び $o$ のそれぞれが、独立して、1～100の整数であり；

$M$ が分岐点であり、ここで、

【化71】



が、分岐点への結合点、さらなるリンカー、又はTREMの1つ以上のドメイン内のヌクレオチドを表す、実施形態1～31のいずれか1項に記載のTREM。

50

【0524】

33.  $L^1$ 、 $L^2$ のそれぞれ、及び任意に $L^3$ が、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、又はハロアルキレン基を含む、実施形態31～32のいずれか1項に記載のTREM。

【0525】

34.  $L^1$ 、 $L^2$ のそれぞれ、及び任意に $L^3$ が、独立して、カルボニル、アミド、アミン、又はエステル部分を含む、実施形態31～33のいずれか1項に記載のTREM。

【0526】

35. Mが、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、又はハロアルキレン基を含む、実施形態31～34のいずれか1項に記載のTREM。

10

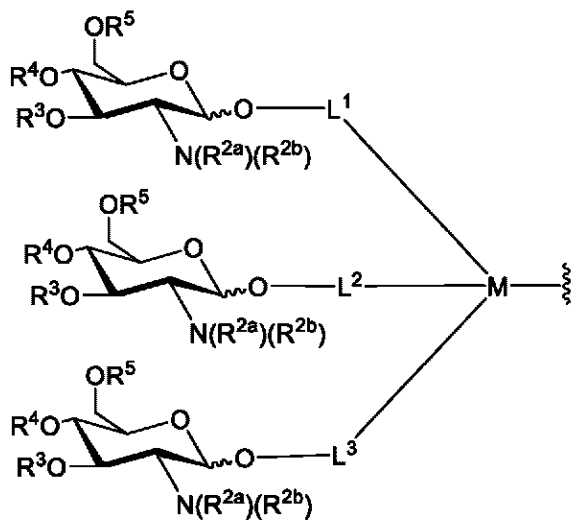
【0527】

36. Mが、カルボニル、アミド、アミン、又はエステル部分を含む、実施形態31～35のいずれか1項に記載のTREM。

【0528】

37. ASGPR結合部分が、式(II-c)の構造：

【化72】



20

30

又はその塩を含み、式中：

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ のそれぞれ、及びそれらのサブ変数が、式(I)について定義されたとおりであり；

$L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、リンカーであり；

Mが分岐点であり、ここで、

【化73】



40

が、分岐点への結合点、さらなるリンカー、又はTREMの1つ以上のドメイン内のヌクレオチドを表す、実施形態1～36のいずれか1項に記載のTREM。

【0529】

38.  $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、又はハロアルキレン基を含む、実施形態37に記載のTREM。

【0530】

39.  $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ のそれぞれが、独立して、カルボニル、アミド、アミン、又はエステル部分を含む、実施形態37～38のいずれか1項に記載のTREM。

【0531】

50

40. Mが、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、又はハロアルキレン基を含む、実施形態37～39のいずれか1項に記載のTREM。

【0532】

41. Mが、カルボニル、アミド、アミン、又はエステル部分を含む、実施形態37～40のいずれか1項に記載のTREM。

【0533】

42. TREMが、表12で提供されるTREM、例えば、化合物99～131のいずれか1つから選択される、実施形態1～41のいずれか1項に記載のTREM。

【0534】

43. ASGPR結合部分が、化合物(X-i)～(X-xxiii)のいずれか1つ、及び／又はそれらの塩若しくは保護形態から選択される、実施形態1～42のいずれか1項に記載のTREM。

【0535】

44. ASGPR結合部分が、化合物(X-i)、化合物(X-xxii)、及び化合物(X-xxiii)のいずれか1つ、及び／又はそれらの塩若しくは保護形態から選択される、実施形態1～43のいずれか1項に記載のTREM。

【0536】

45. ASGPR結合部分が、化合物(X-i)及び／又はそれらの塩若しくは保護形態である、実施形態1～44のいずれか1項に記載のTREM。

【0537】

45. ASGPR結合部分が、化合物(X-xxii)及び／又はそれらの塩若しくは保護形態である、実施形態1～44のいずれか1項に記載のTREM。

【0538】

46. ASGPR結合部分が、化合物(X-xxiii)及び／又はそれらの塩若しくは保護形態である、実施形態1～44のいずれか1項に記載のTREM。

【0539】

47. ASGPR結合部分が、TREM位置1、16、17、19、20、21、46、47、又は50のいずれか1つにおいて、ヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態1～46のいずれか1項に記載のTREM。

【0540】

48. ASGPR結合部分が、1、2、3、4、5、6、7、8、又は9から選択される複数のTREM位置において、ヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態1～46のいずれか1項に記載のTREM。

【0541】

49. ASGPR結合部分が、TREM位置10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、又は26のいずれか1つにおいて、ヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態1～46のいずれか1項に記載のTREM。

【0542】

50. ASGPR結合部分が、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、又は26から選択される複数のTREM位置において、ヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態1～46のいずれか1項に記載のTREM。

【0543】

51. ASGPR結合部分が、TREM位置27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、又は43のいずれか1つにおいて、ヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態1～46のいずれか1項に記載のTREM。

【0544】

52. ASGPR結合部分が、27、28、29、30、31、32、33、34、3

10

20

30

40

50

5、36、37、38、39、40、41、42、又は43から選択される複数のTREM位置において、ヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態1～46のいずれか1項に記載のTREM。

【0545】

53. ASGPR結合部分が、TREM位置50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、又は64のいずれか1つにおいて、ヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態1～46のいずれか1項に記載のTREM。

【0546】

54. ASGPR結合部分が、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、又は64から選択される複数のTREM位置において、ヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態1～46のいずれか1項に記載のTREM。

10

【0547】

55. ASGPR結合部分が、TREM位置65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、又は76のいずれか1つにおいて、ヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態1～46のいずれか1項に記載のTREM。

【0548】

56. ASGPR結合部分が、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、又は76から選択される複数のTREM位置において、ヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態1～46のいずれか1項に記載のTREM。

20

【0549】

57. ASGPR結合部分が、例えば、配列番号1～654の1つを含むTREMの、TREM位置1、16、17、19、20、21、46、47、又は50のいずれか1つにおいて、ヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態1～46のいずれか1項に記載のTREM。

【0550】

58. ASGPR結合部分が、例えば、配列番号1～654の1つを含むTREMの、TREM位置1、16、17、19、20、21、46、47、又は50のいずれか1つにおいて、ヌクレオチド内の核酸塩基に結合される、実施形態1～46のいずれか1項に記載のTREM。

30

【0551】

59. TREMが、配列番号1～654のいずれか1つから選択される配列を含む、実施形態1～58のいずれか1項に記載のTREM。

【0552】

60. TREMが、表12で提供されるTREM、例えば、配列番号622～654のいずれか1つから選択される配列を含む、実施形態1～59のいずれか1項に記載のTREM。

【0553】

61. TREMが、配列番号622、配列番号650、及び配列番号653から選択される配列を含む、実施形態1～60のいずれか1項に記載のTREM。

40

【0554】

62. TREMが、表12で提供されるTREM、例えば、表12で提供される配列番号622～654のいずれか1つの配列に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一な配列を含む、実施形態1～61のいずれか1項に記載のTREM。

【0555】

63. TREMが、表12で提供されるTREM、例えば、表12で提供される配列番号622～654のいずれか1つの配列に対して少なくとも90%、92%、95%、9

50

6 %、97 %、98 %、又は99 %同一な配列を含む、実施形態1～62のいずれか1項に記載のTREM。

【0556】

64. TREMが、表12で提供されるTREM、例えば、表12で開示される配列番号622～654のいずれか1つの少なくとも5リボヌクレオチド(nt)、10nt、15nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt、60nt、65nt、70nt、又は75nt(ただし全長未満)を含む、実施形態1～63のいずれか1項に記載のTREM。

【0557】

65. TREMが、表12で提供されるTREM、例えば、表12で開示される配列番号622～654のいずれか1つの少なくとも60nt、65nt、70nt、又は75ntを含む、実施形態1～64のいずれか1項に記載のTREM。

10

【0558】

66. TREMが、表12で提供されるTREM、例えば、表12で開示される配列番号622～654のいずれか1つに対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一なTREMの少なくとも5リボヌクレオチド(nt)、10nt、15nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt、60nt、65nt、70nt、又は75nt(ただし全長未満)を含む、実施形態1～65のいずれか1項に記載のTREM。

20

【0559】

67. TREMが、表12で提供されるTREM、例えば、表12で開示される配列番号622～654のいずれか1つに対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一なTREMの少なくとも60nt、65nt、70nt、又は75ntを含む、実施形態1～66のいずれか1項に記載のTREM。

【0560】

68. TREMが、表12で提供されるTREM、例えば、表12で提供される配列番号622～652のいずれか1つから、1リボヌクレオチド(nt)、2nt、3nt、4nt、5nt、6nt、7nt、8nt、9nt、10nt、12nt、14nt、16nt、18nt、又は20nt以下異なる配列を含む、請求項1～67のいずれか1項に記載のTREM。

30

【0561】

69. TREMが、配列番号622、配列番号650、及び配列番号653から選択される、実施形態1～68のいずれか1項に記載のTREM。

【0562】

70. TREMが、配列番号622に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である、実施形態1～69のいずれか1項に記載のTREM。

【0563】

71. TREMが、配列番号650に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である、実施形態1～69のいずれか1項に記載のTREM。

40

【0564】

72. TREMが、配列番号653に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一である、実施形態1～69のいずれか1項に記載のTREM。

【0565】

50

73. TREMが、表12で提供される化合物、例えば、化合物番号99～131のいずれか1つである、実施形態1～72のいずれか1項に記載のTREM。

【0566】

74. TREMが、例えば、ASGPR結合部分又は天然tRNAを含まないTREMと比べて、タンパク質合成を補助する能力を保持する、実施形態1～40のいずれかに記載のTREM。

【0567】

75. TREMが、例えば、ASGPR結合部分又は天然tRNAを含まないTREMと比べて、シンテターゼによって負荷される能力を保持する、実施形態1～74のいずれかに記載のTREM。

【0568】

76. TREMが、例えば、ASGPR結合部分又は天然tRNAを含まないTREMと比べて、伸長因子によって結合される能力を保持する、実施形態1～75のいずれかに記載のTREM。

【0569】

77. TREMが、例えば、ASGPR結合部分又は天然tRNAを含まないTREMと比べて、アミノ酸をペプチド鎖中に導入する能力を保持する、実施形態1～76のいずれかに記載のTREM。

【0570】

78. TREMが、例えば、ASGPR結合部分又は天然tRNAを含まないTREMと比べて、伸長を補助するか又は開始を補助する能力を保持する、実施形態1～77のいずれかに記載のTREM。

【0571】

79. TREMが、0.01nM～100mMの、ASGPRに対する結合親和性を有する、実施形態1～78のいずれかに記載のTREM。

【0572】

80. TREMが、例えば、表5～8のいずれか1つにおける、化学修飾、例えば、本明細書に記載される化学修飾を含む、実施形態1～79のいずれかに記載のTREM。

【0573】

81. 先行する実施形態のいずれか1項に記載のTREMを含む医薬組成物。

【0574】

82. 薬学的に許容される成分、例えば、賦形剤をさらに含む、実施形態81に記載の医薬組成物。

【0575】

83. 実施形態1～80のいずれか1項に記載のTREMを含む脂質ナノ粒子製剤。

【0576】

84. 請求項81～82のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む脂質ナノ粒子製剤。

【0577】

86. 対象又は細胞への、実施形態1～80のいずれか1項に記載のTREM、又は81～82のいずれか1項に記載の医薬組成物、又は実施形態83～84のいずれか1項に記載の脂質ナノ粒子の送達方法。

【0578】

87. PTCに関連する疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、実施形態1～80のいずれか1項、又は81～82のいずれか1項に記載の医薬組成物、又は実施形態83～84のいずれか1項に記載の脂質ナノ粒子を対象に投与し、それによって、疾患又は障害を有する対象を治療することを含む、方法。

【実施例】

【0579】

以下の実施例は、本開示のいくつかの実施形態をさらに説明するために提供されているが、本発明の範囲を限定することを意図したものではなく；当業者に知られる他の手順、

10

20

30

40

50

方法論、又は技術が代替的に使用され得ることが、それらの例示的な性質によって理解されるであろう。

【 0 5 8 0 】

【 表 5 6 】

実施例の内容の表

|        |                                                                                                       |    |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 実施例 1  | 選択された ASGPR 結合部分の調製                                                                                   |    |
| 実施例 2  | 選択されたヌクレオチドの調製                                                                                        |    |
| 実施例 3  | 例示的な TREM の合成                                                                                         | 10 |
| 実施例 4  | 末端アミノリンカーを有する TREM の合成                                                                                |    |
| 実施例 5  | ASGPR 結合部分を含む TREM の合成                                                                                |    |
| 実施例 6  | プローブとしてのビオチンコンジュゲート TREM 分子の合成                                                                        |    |
| 実施例 7  | プローブとしてのビオチンコンジュゲート TREM 分子の合成                                                                        |    |
| 実施例 8  | HPLC による GalNAc-TREM の分析                                                                              |    |
| 実施例 9  | 質量分光分析による GalNAc-TREM の分析                                                                             | 20 |
| 実施例 10 | ASGPR を発現する細胞への GalNAc-TREM のインビトロ送達                                                                  |    |
| 実施例 11 | 初代ヒト肝細胞への GalNAc-TREM のインビトロ送達                                                                        |    |
| 実施例 12 | トランスフェクションによる ASGPRG 結合部分を含む TREM の投与による<br>レポータータンパク質中の未成熟終止コドン(PTC)のリードスルー                          |    |
| 実施例 13 | ASGPR を発現する細胞内での ASGPR 結合部分を含む TREM の投与による<br>レポータータンパク質中の未成熟終止コドン(PTC)のリードスルー                        |    |
| 実施例 14 | ASGPR 結合部分を含む TREM の投与による $\alpha$ -ガラクトシダーゼ(GLA)ORF 中<br>の未成熟終止コドン(PTC)のリードスルー                       | 30 |
| 実施例 15 | ASGPR 結合部分を含む TREM の投与による機能的 GLA タンパク質を<br>生成する $\alpha$ -ガラクトシダーゼ(GLA)ORF 中の未成熟終止コドン(PTC)の<br>リードスルー |    |

【 0 5 8 1 】

【 表 5 7 】

|        |                                              |
|--------|----------------------------------------------|
| 実施例 16 | GalNAc-TREM の投与による ORF 中のミスセンス突然変異の修正        |
| 実施例 17 | GalNAc-TREM の投与による SMC 含有 ORF のタンパク質発現レベルの評価 |
| 実施例 18 | GalNAc-TREM 投与による SMC 含有 ORF のタンパク質翻訳速度の調節   |

【 0 5 8 2 】

実施例 1：選択された ASGPR 結合部分の調製

化合物 200：L1-((2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-3-アセトアミド-4

10

20

30

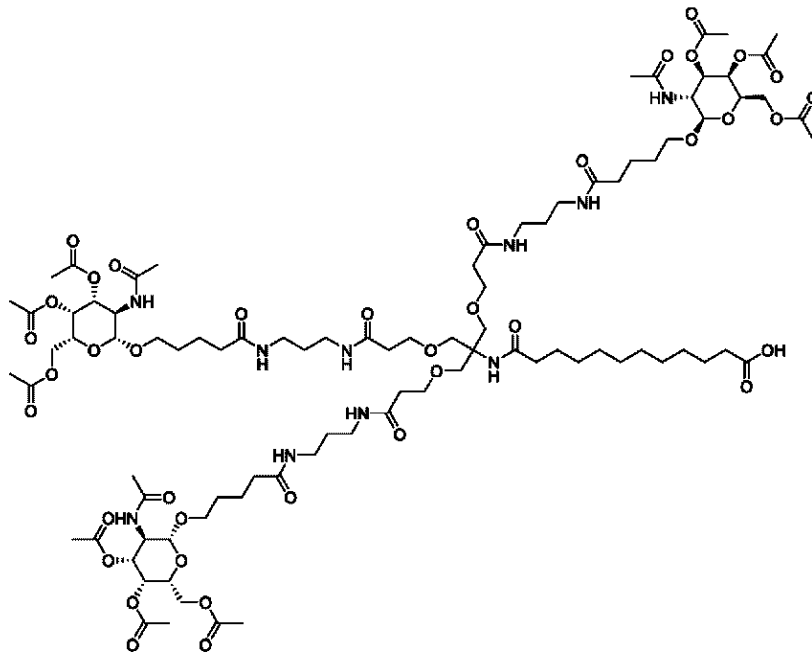
40

50

， 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) - 16 , 16 - ビス ( ( 3 - ( ( 3 - ( 5 - ( ( ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R , 6 R ) - 3 - アセトアミド - 4 , 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) ペンタンアミド ) - プロピル ) アミノ ) - 3 - オキソプロポキシ ) メチル ) - 5 , 11 , 18 - トリオキソ - 14 - オキサ - 6 , 10 , 17 - トリアザノナコサン - 29 - オン酸 (化合物 100) は、Nair K. et al. (2014) J. Am. Chem. Soc, 134 (49), 16958 - 16961 (全体が参照により本明細書に組み込まれる) によって提供される手順に従って調製され得る。

【化 74】

10



20

(200)

【0583】

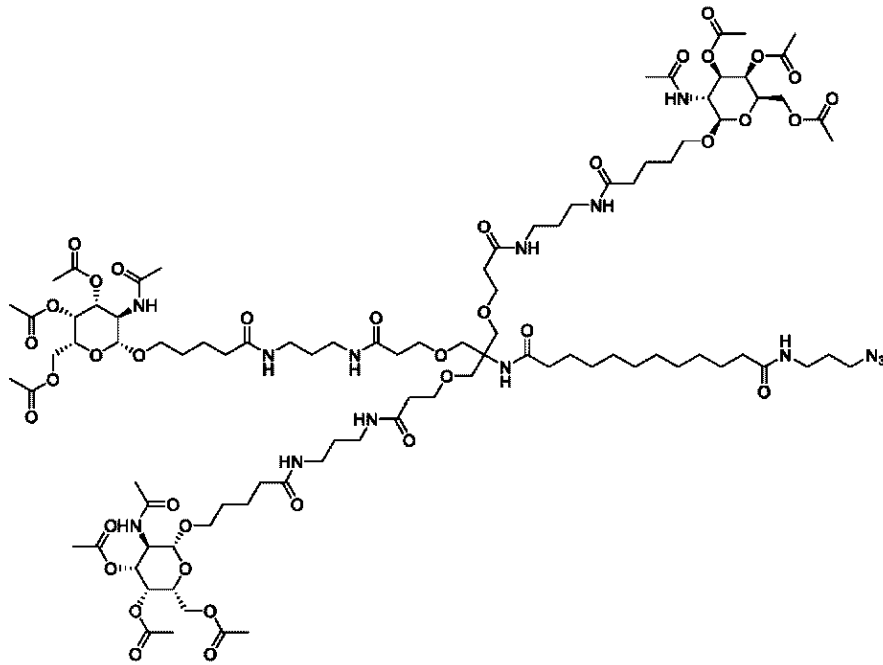
30

化合物 201 : トレブラー (Trebler) GalNAc アジド (N - (N - プロパルギルドデカノイルアミド) - トリス {2 - オキサ - 6 , 10 - ジアザ - 5 , 11 - ジオキソ - 15 - [3 , 4 , 6 - トリ - O - アセチル - 2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - β - D - グルコピラノシルオキシ] ペンタデシル} メタン) は、市販されている (例えば、Primetich 製 ; カタログ番号 0079) 。

40

50

【化 7 5】

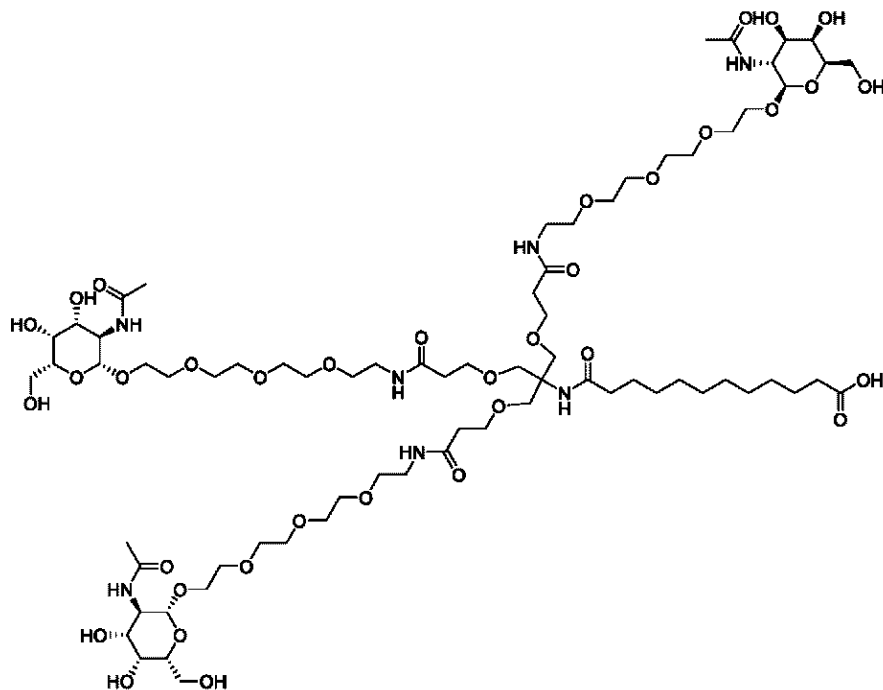


(201)

【 0 5 8 4】

化合物 202 : 1 - ( ( ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R , 6 R ) - 3 - アセトアミド - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) - 18 , 18 - ビス ( 17 - ( ( ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R , 6 R ) - 3 - アセトアミド - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) オキシ ) - 5 - オキソ - 2 , 9 , 12 , 15 - テトラオキサ - 6 - アザヘプタデシル ) - 13 , 20 - ジオキソ - 3 , 6 , 9 , 16 - テトラオキサ - 12 , 19 - ジアザヘントリアコンタン - 31 - オン酸

【化 7 6】



(202)

10

20

30

40

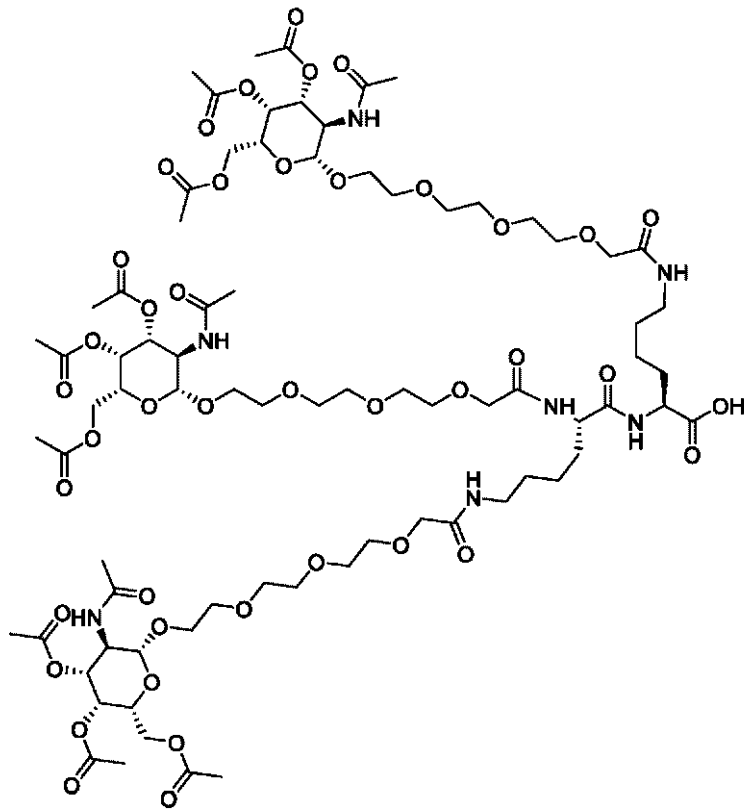
50

## 【0585】

化合物203：(17S, 20S) - 1 - ( ( (2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 20 - (1 - ( ( (2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 11 - オキソ - 3, 6, 9 - トリオキサ - 12 - アザヘキサデカン - 16 - イル) - 17 - (2 - (2 - (2 - (2 - ( ( (2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) アセトアミド) - 11, 18 - ジオキソ - 3, 6, 9 - トリオキサ - 12, 19 - ジアザヘンイコサン - 21 - オン酸を、米国特許第9, 796, 756号明細書(全体が参照により本明細書に組み込まれる)に概説される手順に従って調製した。

10

## 【化77】



20

30

(203)

## 【0586】

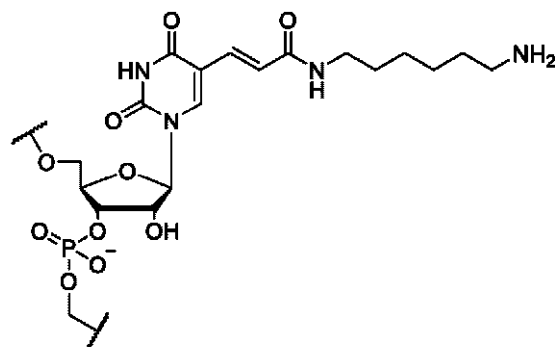
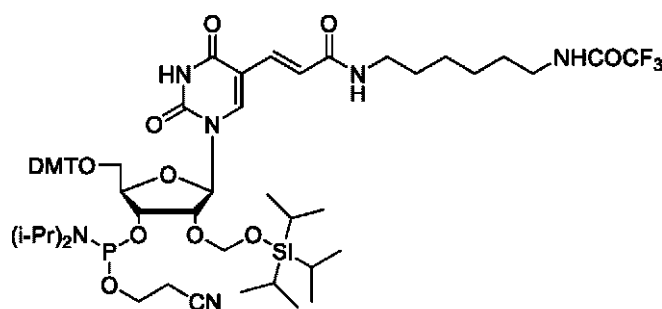
## 実施例2：選択されたヌクレオチドの調製

アミノ核酸塩基1：AN1 (C6-Uホスホロアミダイト (5' - ジメトキシトリチル - 5 - [N - (トリフルオロアセチルアミノヘキシル) - 3 - アクリルイミド] - ウリジン、2' - O - トリイソプロピルシリルオキシメチル - 3' - [(2 - シアノエチル) - (N, N - ジイソプロピル)] - ホスホロアミダイト) ) などの、核酸塩基におけるアミンハンドルを含む修飾ヌクレオチドが、Glen Research; catalog # 10-3039から購入され得る。簡潔に述べると、トリフルオロアセテートとして保護された第一級アミンを有するアミノ修飾因子C6-Uホスホロアミダイトが購入され、TREMに組み込まれて、アミノ核酸塩基AN1が得られた。

40

50

【化 7 8】



10

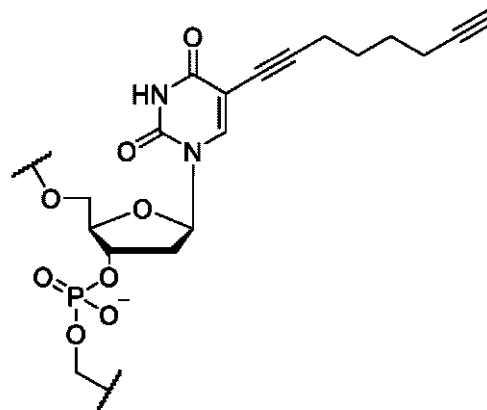
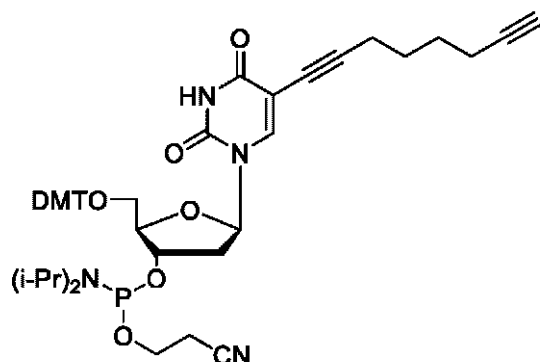
(AN1)

【0587】

アルキン核酸塩基 2 : AN 2 (C 8 - アルキン - d T - C E ホスホロアミダイト (5' - ジメトキシトリチル - 5 - (オクタ - 1, 7 - ジイニル) - 2' - デオキシウリジン、3' - [(2 - シアノエチル) - (N, N - ジイソプロピル)] - ホスホロアミダイト) などの、核酸塩基にアルキンハンドルを含む修飾ヌクレオチドが、Glen Research; カタログ番号 10 - 1540 から購入され得る。C 8 - アルキン - d T - C E ホスホロアミダイトが、標準的なホスホロアミダイト化学によって T R E M 分子に組み込まれて、アミノ核酸塩基 AN 2 が得られる。

20

【化 7 9】



30

(AN2)

【0588】

実施例 3 : 例示的な T R E M の合成

この実施例は、例示的な T R E M の合成を説明する。T R E M は、標準的な固相合成方法及びホスホロアミダイト化学 (例えば、Scaringe S. et al. (2004) Curr Protoc Nucleic Acid Chem, 2.10.1 - 2.10.16; Usman N. et al. (1987) J. Am. Chem. Soc, 109, 7845 - 7854 を参照) に従って、化学的に合成され、HPLC によって精製され得る。合成に使用される例示的なヌクレオチドホスホロアミダイトとしては、5' - O - ジメトキシトリチル - N 6 - (ベンゾイル) - 2' - O - t - ブチルジメチルシリル - アデノシン - 3' - O - (2 - シアノエチル - N, N - ジイソプロピルアミノ) ホスホロアミダイト、5' - O - ジメトキシトリチル - N 4 - (アセチル) - 2' - O - t - ブチルジメチルシリル - シチジン - 3' - O - (2 - シアノエチル - N, N - ジイソプロピルアミノ) ホスホロアミダイト、5' - O - ジメトキシトリチル - N 2 - (イソブチリル) - 2' - O - t - ブチルジメチルシリル - グアノシン - 3' - O - (2 - シアノエチル -

40

50

N, N-ジイソプロピルアミノ) ホスホロアミダイト、及び 5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O-t-ブチルジメチルシリル-ウリジン-3'-O-(2-シアノエチル-N, N-ジイソプロピルアミノ) ホスホロアミダイトが挙げられ、特に、(1) ARG-UCU-TREM の配列を含むが、UCU の代わりにUCA に対応するアンチコドン配列 (すなわち、配列番号 622) を有するアルギニン非同族 TREM (例えば、TREM-Arg-TGA) ; (2) SER-GCU-TREM の配列を含むが、GCU の代わりにCUA に対応するアンチコドン配列 (すなわち、配列番号 653) を有する TREM-Ser-TAG と呼ばれるセリン非同族 TREM ; 及び (3) GLN-CUG-TREM の配列を含むが、CUG の代わりにUUA に対応するアンチコドン配列 (すなわち、配列番号 650) を有する TREM-Gln-TAA と呼ばれるグルタミン非同族 TREM を含む多数の TREM がこのように合成された。

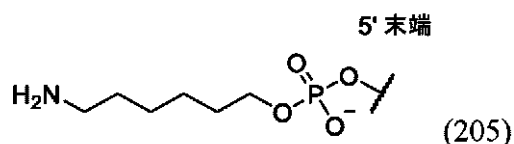
10

#### 【0589】

実施例 4 : 末端アミノリンカーを有する TREM の合成

この実施例は、5' 末端にアミノリンカーを有する TREM 分子の合成を説明する。アミノリンカーが、合成装置においてホスホロアミダイト化学によってオリゴヌクレオチドの 5' 末端に付加される。例えば、TFA-アミノ C6 CED ホスホロアミダイト (オリゴヌクレオチドの 5' 末端に組み込まれ得る (化合物 205))。同様の化学が、アミノリンカーを 3' 末端に結合するのに用いられ得る。

#### 【化 80】



20

#### 【0590】

さらに、アミノリンカーは、アミノヘキシルリンカーを含むホスホロアミダイトを使用することによって、TREM 配列に組み込まれ得る。これらの場合、ChemGenes から ; カタログ番号 CLP-1563 で市販される 6-(4-モノメトキシトリチルアミノ)ヘキシル-(2-シアノエチル)-(N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイトなどの化合物が使用され得る。

30

#### 【0591】

実施例 5 : ASGPR 結合部分を含む TREM の合成

この実施例は、ASGPR 結合部分を含む例示的な TREM の合成を説明する。アミド形成及びトリアゾールベースのクリックケミストリーを用いることを含む、ASGPR 結合部分を TREM に結合するいくつかの方法が使用され得る。

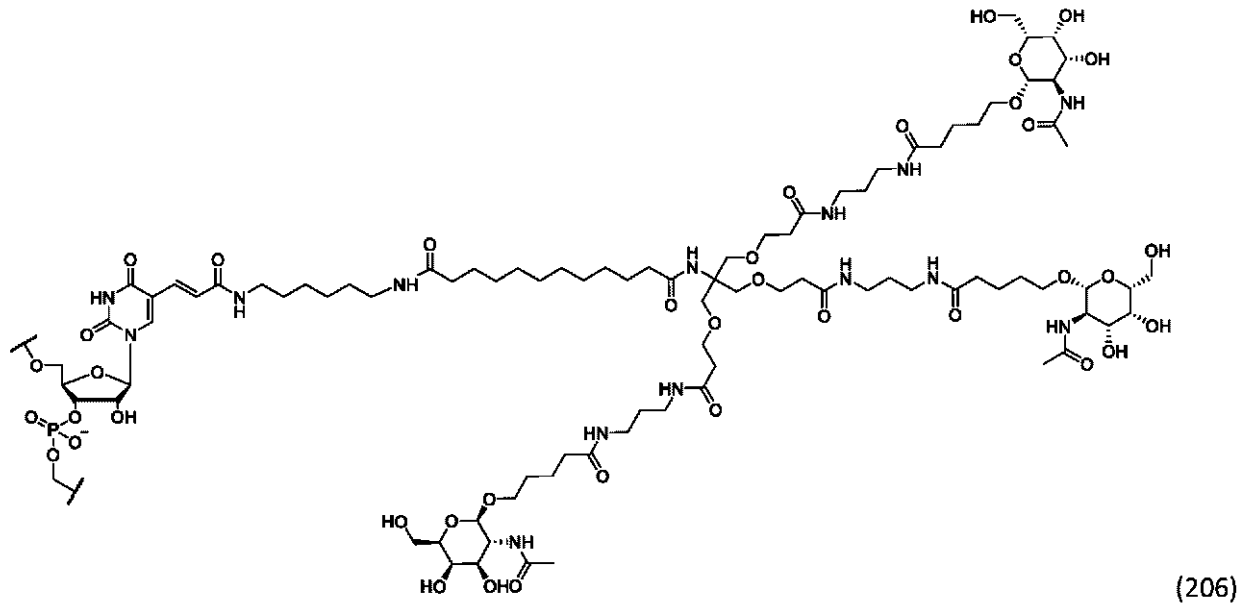
#### 【0592】

例えば、実施例 1 におけるカルボン酸 3 分岐 GalNAc 分子 (化合物 200) を、アミド結合形成反応によって、アミノリンカーを有するオリゴヌクレオチドと結合した。簡潔に述べると、乾燥アセトニトリル (又は乾燥 DMF) 中の化合物 200 (2 当量)、HATU (1.8 当量) 及びジイソプロピルエチルアミン (8 当量) の溶液を、2 分間にわたってボルテックスした。この溶液に、実施例 4 に概説されるアミノリンカーを有する TREM などの、アミノリンカーを有する TREM の水溶液 (1 当量) を加えた。反応混合物を、2 分間にわたってボルテックスし、60 分間にわたって室温に保ち、この時点で、溶媒を減圧下で除去し、水で希釈し、逆相カラムクロマトグラフィー又はイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。GalNAc 部分が保護基を含有する場合、これらの保護基を、適切な処理によって除去した。例えば、GalNAc 部分中の遊離ヒドロキシル基が、アセチル基で保護された場合、水酸化アンモニウム処理を、室温で 6 時間行った後、精製を行って、最終的な GalNAc-TREM コンジュゲート (206) を得た。

40

50

## 【化 8 1】



10

## 【0593】

化合物 200、202、及び 203 などの、遊離カルボキシレートを有する ASGPR 結合部分を、まず、ペンタフルオロフェニルエステル (PFPE) へと活性化した後、遊離アミンを、TREM 上に、3' 若しくは 5' 末端のいずれかで又は内部で核酸塩基アミン上に結合した (例えば、核酸塩基上のリンカー)。

20

## 【0594】

さらに、化合物 200、202、及び 203 などの、遊離カルボキシレートを有する特定の ASGPR 結合部分を、N-ヒドロキシスクシンイミド (NHS) 活性化化合物へと転化することによって、TREM を、様々な ASGPR 結合部分に結合した。簡潔に述べると、カルボキシレート保有 ASGPR 結合部分を、ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解させ、N-ヒドロキシスクシンイミド (NHS、1.1 当量) 及び N, N-ジイソプロピルカルボジイミド (1.1 当量) を加えた。溶液を室温で 18 時間攪拌し、さらなる精製なしで TREM に直接結合した。遊離アミン基を有する TREM、例えば、末端アミノリンカーを有する TREM 又は修飾ヌクレオチド (例えば、AN1 又は AN2) を有する TREM を、50 mM の炭酸ナトリウム / 重炭酸塩緩衝液 pH 9.6 及びジメチルスルホキシド (DMSO) 4:6 v/v の混合物に溶解させた。この溶液に、DMF 中の 1.2 モル当量の NHS エステル活性化 ASGPR 結合部分溶液を加えた。反応を、室温で 1 時間行い、その後、さらに 1.2 モル当量の、DMF 中の NHS エステル活性化 ASGPR 結合部分を加えた。1 時間後、反応物を、水で 15 倍希釈し、1.2 µm フィルターに通してろ過し、逆相 HPLC (Xbridge C18 Prep 19 × 50 mm、100 mM の酢酸トリエチルアミン pH 7 / 95% のアセトニトリル緩衝系を用いる) によって精製した。次に、ASGPR 結合部分上の任意の保護基を、例えば、3 M の酢酸ナトリウム pH 5.2 及び 80% のエタノールによる処理によって除去した。

30

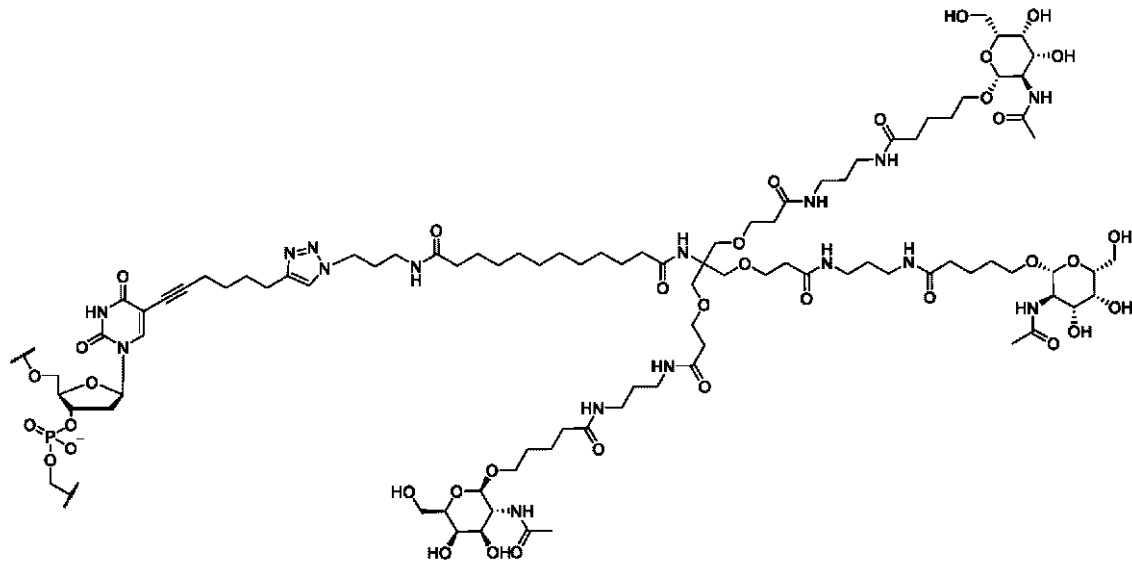
40

## 【0595】

或いは、アルキン基を有する TREM 分子を、トレブラー (Treblar) GalNAc アジド (化合物 201) などの、アジド基を有する ASGPR 結合部分にコンジュゲートした。反応を、銅で触媒されるアジド-アルキン環状付加 (全体が参照により本明細書に組み込まれる、Saneyoshi H. et al. (2017) Bioorg. Med. Chem, 25, 3350-3356) によって行い、標準的な技術を用いて精製して、以下の化合物 207 などのトリアゾリル含有部分を得た。

50

【化 8 2】



10

(207)

【0596】

表12は、本明細書で提供されるプロトコルに従って、ASGPR結合部分を含有して調製されたTREMのリストを要約する。配列中の各TREMは、非コンジュゲート（例えば、対照）であるか、又はi) 本明細書に記載されるASGPR結合部分（表中で「GalNAc」と略記される）；ii) Cy3などのフルオロフォア；及び／若しくはiii) リンカー（表中で「5-LC-N」と略記される）のいずれかにコンジュゲートされる。各TREMの分子量を、LC-MSによって確認し、決定された分子量が、各TREMについて計算された分子量の+/-0.04%以内であることが分かった。

20

【0597】

30

40

50

## 【表 5 8】

表12: ASGPR結合部分を含む例示的なTREM

| 化合物<br>番号 | 配列<br>番号 | 記述子                                        | 配列                                                                                                          | 計算<br>MW |
|-----------|----------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 99        | 622      | Arg-TGA<br>(非コンジュゲート)                      | GGCUCCGUGGCGCAAUGGAUAG<br>CGCAUUGGACUUCAAAUUCAAA<br>GGUUCCGGGUUCGAGUCCCGGC<br>GGAGUCGCCA                    |          |
| 100       | 623      | Arg-TGA<br>(5'末端に<br>おける1-G-<br>GalNAc-結合) | [GalNAc]-[TE]-<br>GGGCUCCGUGGCGCAAUGGAUA<br>GCGCAUUGGACUUCAAAUUCAA<br>AGGUUCCGGGUUCGAGUCCCGG<br>CGGAGUCGCCA | 26,355.7 |
| 101       | 624      | Arg-TGA (16-U-<br>GalNAc)                  | GGCUCCGUGGCGCAAU[GalNAc]<br>GGAUAGCGCAUUGGACUUCAAA<br>UUCAAAGGUUCCGGGUUCGAGU<br>CCCGGCGGAGUCGCCA            | 26,343.8 |
| 102       | 625      | Arg-TGA (20-U-<br>GalNAc)                  | GGCUCCGUGGCGCAAUGGAU[Gal<br>NAc]AGCGCAUUGGACUUCAAA<br>UCAAAGGUUCCGGGUUCGAGUC<br>CCGGCGGAGUCGCCA             | 26,343.8 |
| 103       | 626      | Arg-TGA (47-U-<br>GalNAc)                  | GGCUCCGUGGCGCAAUGGAUAG<br>CGCAUUGGACUUCAAAUUCAAA<br>GGU[GalNAc]UCCGGGUUCGAGUC<br>CCGGCGGAGUCGCCA            | 26,343.8 |
| 104       | 627      | Arg-TGA (16-U-<br>GalNAc) 及び5'-<br>Cy3     | [Cy3]GGCUCCGUGGCGCAAU[GalN<br>Ac]GGAUAGCGCAUUGGACUUCA<br>AAUUCAAAGGUUCCGGGUUCGA<br>GUCCCGGCGGAGUCGCCA       | 26,851.0 |
| 105       | 628      | Arg-TGA (20-U-<br>GalNAc) 及び5'-<br>Cy3     | [Cy3]GGCUCCGUGGCGCAAUGGA<br>U[GalNAc]AGCGCAUUGGACUUCA<br>AAUUCAAAGGUUCCGGGUUCGA<br>GUCCCGGCGGAGUCGCCA       | 26,851.0 |
| 106       | 629      | Arg-TGA (47-U-<br>GalNAc) 及び5'-<br>Cy3     | [Cy3]GGCUCCGUGGCGCAAUGGA<br>UAGCGCAUUGGACUUCAAAUUC<br>AAAGGU[GalNAc]UCCGGGUUCGA<br>GUCCCGGCGGAGUCGCCA       | 26,851.0 |
| 107       | 630      | Arg-TGA (16-<br>リンカー)                      | GGCUCCGUGGCGCAAU[5-LC-N]<br>GGAUAGCGCAUUGGACUUCAAA<br>UUCAAAGGUUCCGGGUUCGAGU<br>CCCGGCGGAGUCGCCA            | 24,676.9 |

【 0 5 9 8 】

10

20

30

40

50

【表 5 9】

|     |     |                                 |                                                                                                                   |          |
|-----|-----|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 108 | 631 | Arg-TGA (20-リンカー)               | GGCUCCGUGGCGCAAUGGAU[5-LC-N]AGCGCAUUGGACUUCAAA<br>UUCAAAGGUUCCGGGUUCGAGU<br>CCCGGCGGAGUCGCCA                      | 24,676.9 |
| 109 | 632 | Arg-TGA (47-リンカー)               | GGCUCCGUGGCGCAAUGGAUAG<br>CGCAUUGGACUUCAAAUUCAAA<br>GGU[5-LC-N]UCCGGGUUCGAGUCCC<br>GGCGGAGUCGCCA                  | 24,676.9 |
| 110 | 633 | Gln-TAA (16-U-GalNAc)           | GGUUCCAUGGUGUAAU[GalNAc]G<br>GUAAGCACUCUGGACUUUAAA<br>CCAGCGAUCCGAGUUCGAGUCUC<br>GGUGGAACCUCCA                    | 25,890.5 |
| 111 | 634 | Gln-TAA (19-U-GalNAc)           | GGUUCCAUGGUGUAAUGGU[GalNAc]<br>AAGCACUCUGGACUUUAAA<br>CCAGCGAUCCGAGUUCGAGUCUC<br>GGUGGAACCUCCA                    | 25,890.5 |
| 112 | 635 | Gln-TAA (16-U-GalNAc) 及び 5'-Cy3 | [Cy3]GGUUCCAUGGUGUAAU[GalNAc]<br>GGUAAGCACUCUGGACUUU<br>AAAUCCAGCGAUCCGAGUUCGA<br>GUCUCGGUGGAACCUCCA              | 26,397.7 |
| 113 | 636 | Gln-TAA (19-U-GalNAc) 及び 5'-Cy3 | [Cy3]GGUUCCAUGGUGUAAUGGU<br>[GalNAc]AAGCACUCUGGACUUUA<br>AAUCCAGCGAUCCGAGUUCGAG<br>UCUCGGUGGAACCUCCA              | 26,397.7 |
| 114 | 637 | Gln-TAA (47-U-GalNAc) 及び 5'-Cy3 | [Cy3]GGUUCCAUGGUGUAAUGGU<br>AAGCACUCUGGACUUUAAA<br>UCCAGCGAU[GalNAc]CCGAGUUCGAG<br>UCUCGGUGGAACCUCCA              | 26,397.7 |
| 115 | 638 | Gln-TAA (16-リンカー)               | GGUUCCAUGGUGUAAU[5-LC-N]<br>GGUAAGCACUCUGGACUUUAA<br>AUCCAGCGAUCCGAGUUCGAGU<br>CUCGGUGGAACCUCCA                   | 24,223.6 |
| 116 | 639 | Gln-TAA (19-リンカー)               | GGUUCCAUGGUGUAAUGGU[5-LC-N]<br>AAGCACUCUGGACUUUAAA<br>UCCAGCGAUCCGAGUUCGAGUCUC<br>GGUGGAACCUCCA                   | 24,223.6 |
| 117 | 640 | Gln-TAA (47-リンカー)               | GGUUCCAUGGUGUAAUGGUAAG<br>CACUCUGGACUUUAAA<br>UCCAGCGAU[5-LC-N]CCGAGUUCGAGU<br>CUCGGUGGAACCUCCA                   | 24,223.6 |
| 118 | 641 | Ser-TAG (5'末端における1-G-GalNAc-結合) | [GalNAc]-[TE]-<br>GACGAGGUGGCCGAGUGGUUAA<br>GGCGAUGGACUCUAAA<br>UCCAUUGGUGCUCACGCGUGGGUUCG<br>AAUCCCAUCCUCGUCGCCA | 29,170.4 |
| 119 | 642 | Ser-TAG (16-U-GalNAc)           | GACGAGGUGGCCGAGU[GalNAc]<br>GUUAAAGGCGAUGGACUCUAAA<br>UCCAUUGGUGCUCGACGCGUGG                                      | 29,158.4 |

【 0 5 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 6 0】

|     |     |                                        |                                                                                                                    |          |
|-----|-----|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|     |     |                                        | GUUCGAAUCCCAUCCUCGUCGCC<br>A                                                                                       |          |
| 120 | 643 | Ser-TAG (20-<br>U-GalNAc)              | GACGAGGUGGCCGAGUGGUU[Gal<br>NAc]AAGGCGAUGGACUCUAAAU<br>CCAUUGUGCUCUGCACGCGUGG<br>GUUCGAAUCCCAUCCUCGUCGCC<br>A      | 29,158.4 |
| 121 | 644 | Ser-TAG (46-<br>U-GalNAc)              | GACGAGGUGGCCGAGUGGUUAA<br>GGCGAUGGACUCUAAAUCCAUU<br>GU[GalNAc]GCUCUGCACGCGUGG<br>GUUCGAAUCCCAUCCUCGUCGCC<br>A      | 29,158.4 |
| 122 | 645 | Ser-TAG (20-<br>U-GalNAc) 及び<br>5'-Cy3 | [Cy3]GACGAGGUGGCCGAGUGGU<br>U[GalNAc]AAGGCGAUGGACUCUA<br>AAUCCAUGUGCUCUGCACGCG<br>UGGGUUCGAAUCCCAUCCUCGUC<br>GCCA  | 29,665.7 |
| 123 | 646 | Ser-TAG (46-<br>U-GalNAc) 及び<br>5'-Cy3 | [Cy3]GACGAGGUGGCCGAGUGGU<br>UAAGGCGAUGGACUCUAAAUCC<br>AUUGU[GalNAc]GCUCUGCACGCG<br>UGGGUUCGAAUCCCAUCCUCGUC<br>GCCA | 29,665.7 |
| 124 | 647 | Ser-TAG (16-<br>リンカー)                  | GACGAGGUGGCCGAGU[5-LC-<br>N]GGUUAAGGCGAUGGACUCUAA<br>AUCCAUGUGCUCUGCACGCGU<br>GGGUUCGAAUCCCAUCCUCGUCG<br>CCA       | 27,491.6 |
| 125 | 648 | Ser-TAG (20-<br>リンカー)                  | GACGAGGUGGCCGAGUGGUU[5-<br>LC-N]AAGGCGAUGGACUCUAA<br>AUCCAUGUGCUCUGCACGCGU<br>GGGUUCGAAUCCCAUCCUCGUCG<br>CCA       | 27,491.6 |
| 126 | 649 | Ser-TAG (46-<br>リンカー)                  | GACGAGGUGGCCGAGUGGUUAA<br>GGCGAUGGACUCUAAAUCCA<br>UUGU[5-LC-<br>N]GCUCUGCACGCGUGGGU<br>UCGAAUCCCAUCCUCGUCGCCA      | 27,491.6 |
| 127 | 650 | Gln-TAA<br>(非コンジュゲート)                  | GGUCCAUGGUGUAAUGGUAAG<br>CACUCUGGACUUUAAAUCCAGC<br>GAUCCGAGUUCGAGUCUCGGUG<br>GAACCUCCA                             |          |
| 128 | 651 | Gln-TAA-1-G-<br>GalNAc                 | [GalNAc]-[TE]-<br>GGUCCAUGGUGUAAUGGUAAG<br>CACUCUGGACUUUAAAUCCAGC<br>GAUCCGAGUUCGAGUCUCGGUG<br>GAACCUCCA           |          |
| 129 | 652 | Gln-TAA-47-<br>U-GalNAc                | GGUCCAUGGUGUAAUGGUAAG<br>CACUCUGGACUUUAAAUCCAGC<br>GAU[GalNAc]CCGAGUUCGAGUCU<br>CGGUGGAACCUCCA                     |          |

【 0 6 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 6 1】

|     |     |                                        |                                                                                                                     |  |
|-----|-----|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 130 | 653 | Ser-TAG<br>(非コンジュゲート)                  | GACGAGGUGGCCGAGUGGUUAA<br>GGCGAUGGACUCUAAAUCCA<br>UUGUGCUCUGCACGCGUGGGUUCG<br>AAUCCCAUCCUCGUCGCCA                   |  |
| 131 | 654 | Ser-TAG (16-<br>U-GalNAc) 及び<br>5'-Cy3 | [Cy3]GACGAGGUGGCCGAGU[Gal<br>NAc]GGUUAAGGCGAUGGACUCU<br>AAAUCCAUUGUGCUCUGCACGCG<br>GUGGGUUCGAAUCCCAUCCUCG<br>UCGCCA |  |

10

## 【0601】

実施例 6：プローブとしてのビオチンコンジュゲート T R E M 分子の合成

この実施例は、ビオチンコンジュゲート T R E M 分子の合成を説明する。これらの分子は、例えば、G a l N A c - T R E M コンジュゲート模倣体として用いられ得、T R E M 配列に沿ったどの位置が標識するのに好適であるかを調べるのに有用であり得る。(+) - ビオチン N - ヒドロキシスクシンイミドエステルが、S i g m a - A l d r i c h ( c a t a l o g # H 1 7 5 9 ) から購入され得る。遊離アミンを有する T R E M 分子は、例えば、実施例 4 に上述されるように合成され、次に、例えば、B e n g s t r o m M . e t a l . ( 1 9 9 0 ) N u c l e o s . N u c l e o t . N u c l . 9 , 1 2 3 - 1 2 7 に概説されるような方法に従って、(+) - ビオチン N - ヒドロキシスクシンイミドエステルと結合されて、アミド結合が形成され得る。簡潔に述べると、アミノ塩基修飾を有する T R E M 分子及び過剰な (+) - ビオチン N - ヒドロキシスクシンイミドエステルの溶液が、一緒に混合され、37℃で数時間にわたってボルテックスされ得る。L C M S 分析が、反応が完了したかどうかを決定するのに使用される。溶媒が減圧下で除去され、得られた残渣が、水で希釈され、次に、逆相カラムクロマトグラフィーを用いた精製に供されて、最終化合物（例えば、化合物 208）が得られる。

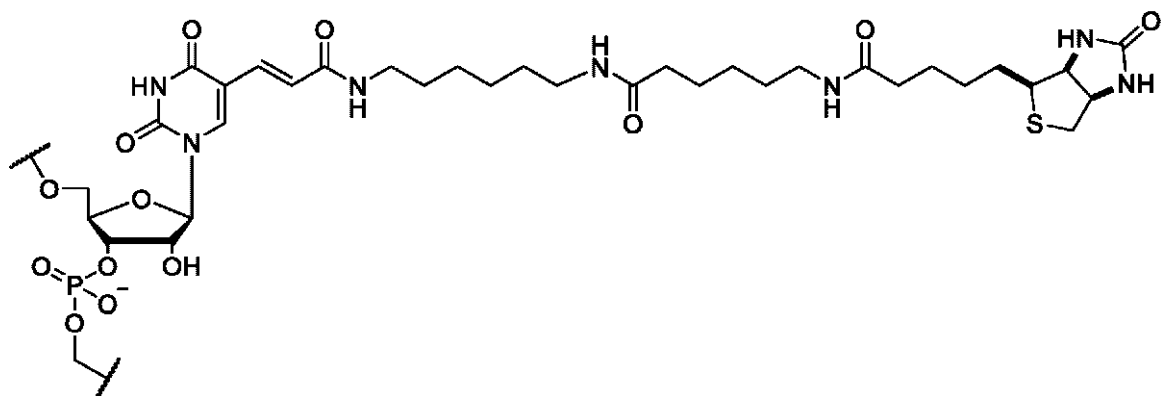
20

## 【0602】

例えば、ビオチン部分を、それぞれ T R E M - A r g - T G A - ビオチン - 20 及び T R E M - A r g - T G A - ビオチン - 47 と呼ばれる位置 20 及び位置 47 におけるアルギニン非同族 T R E M 分子上に組み込んだ。アルギニン非同族 T R E M 分子は、A R G - U C U - T R E M ボディの配列を含むが、U C U の代わりに U C A に対応するアンチコドン配列を有する。

30

## 【化 8 3】



(208)

40

## 【0603】

実施例 7：プローブとしてのビオチンコンジュゲート T R E M 分子の合成

50

この実施例は、5'末端でビオチンとコンジュゲートされたTREM分子の合成を説明する。(+)ービオチンNーヒドロキシスクシンイミドエステルは、Sigma-Aldrich (カタログ番号H1759) から購入され得る。5'末端にアミノリンカーを有するTREM分子は、例えば、実施例4に記載されるように調製され得る。次に、例えば、Bengstrom M. et al. (1990) Nucleos. Nucleot. Nuc l. 9, 123-127に概説される方法に従って、アミノー修飾TREMが、(+)ービオチンNーヒドロキシスクシンイミドエステルと結合されて、アミド結合が形成される。簡潔に述べると、アミノー修飾TREM及び過剰な(+)ービオチンNーヒドロキシスクシンイミドエステルの溶液が、一緒に混合され、37℃で数時間にわたってボルテックスされる。LCMS分析を用いて、反応が完了したかどうかを決定する。溶媒が減圧下で除去され、得られた残渣が、水で希釈され、次に、逆相カラムクロマトグラフィーを用いた精製に供されて、最終的な化合物(例えば、化合物209)が得られる。

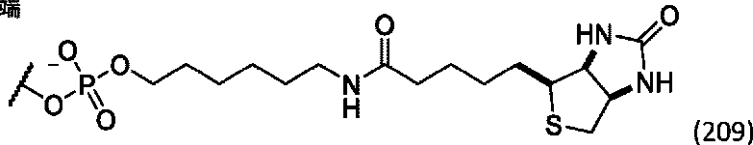
10

【0604】

例えば、ビオチン部分を、TREM-Arg-TGA-5'ービオチンと呼ばれるアルギニン非同族TREM分子上に組み込んだ。アルギニン非同族TREM分子は、ARG-UCU-TREMボディの配列を含むが、UCUの代わりにUCAに対応するアンチコドン配列を有する。

【化84】

5'末端



20

【0605】

実施例8：HPLCによるGalNAc-TREMの分析

この実施例は、HPLCによるGalNAc-TREM分子の分析を説明する。GalNAc-TREM分子は、例えば、組成物の純度及び均一性を評価するために、HPLCによって分析され得る。Waters BEH C18カラム(2.1mm×50mm×1.7µm)を用いたWaters Aquity UPLCシステムが、この分析に使用され得る。試料は、0.5nmolのオリゴヌクレオチドを75µLの水に溶解させ、2µLの溶液を注入することによって調製され得る。使用される緩衝液は、60℃で0.5mL/分の流量で、緩衝液Aとして、10%のCH<sub>3</sub>CN(アセトニトリル)を含む50mMの酢酸ジメチルヘキシルアンモニウム及び緩衝液B(5分間にわたって25~75%の緩衝液Bの勾配)として、75%のCH<sub>3</sub>CNを含む50mMの酢酸ジメチルヘキシルアンモニウムであり得る。

30

【0606】

実施例9：質量分光分析によるGalNAc-TREMの分析

この実施例は、GalNAc-TREM分子の質量分光分析を説明する。オリゴヌクレオチドについてのESI-LCMSデータは、Thermo Ultimate 3000-LTQ-XL質量分析計において取得され得る。試料は、0.5nmolのオリゴヌクレオチドを75µLの水に溶解させ、10µLの溶液をNovatia C18(HTCS-HTC1-4)トラップカラムに直接注入することによって調製され得る。トラップカラム中への注入の後、試料は、85%のCH<sub>3</sub>CN、50mMのHFIP(ヘキサフルオロ-2-プロパノール)、10µMのEDTA(エチレンジアミン四酢酸)、0.35%のDIPEA(N,N-ジイソプロピルエチルアミン)を用いてLTQ-MSへと直接溶出され得、質量電荷比(m/z)が決定される。

40

【0607】

実施例10. ASGPRを発現する細胞へのGalNAc-TREMのインビトロ送達

この実施例は、無試薬条件(gymnotic condition)(トランスフェ

50

クション試薬なし) 下でASGPRを発現するU2OS細胞内への例示的なGalNAcコンジュゲートTREMのインビトロ送達を説明する。この実施例に記載される方法は、送達後のASGR発現細胞内のGalNAc-TREMのレベルを評価するのに用いられ得る。

【0608】

#### 宿主細胞修飾

ASGP受容体(ASGPR)を安定して発現するように操作されたU2OS細胞株を、プラスミドトランスフェクション及び選択を用いて生成した。簡潔に述べると、細胞を、ASGPR遺伝子及びピューロマイシン選択カセットをコードするプラスミドで共トランスフェクトした。翌日、細胞を、ピューロマイシンにより選択した。残りの細胞を増殖させ、ASGPR発現について試験した。

10

【0609】

#### 無試薬条件下におけるGalNAc-TREMの送達

ASGPR操作U2OS細胞を回収し、完全増殖培地中で $4 \times 10^4$ 個の細胞/mLになるまで希釈し、100  $\mu$ Lの希釈された細胞懸濁液を、96ウェルプレート(Corning, USA)に加えた。プレートを、ウェル底への細胞付着のために37°Cの5%のCO<sub>2</sub>培養器に入れた。20~24時間後、5'末端(Cy3)で、フルオロフォアで修飾された様々なGalNAc-TREMを、RNaseフリー水中で10倍濃度(例えば1000 nM)に希釈し、1:10希釈でウェルに加えた。GalNAc-TREMの細胞内レベルを決定するためのtRNA定量化アッセイの前に、プレートを、20~24時間にわたって37°Cの5%のCO<sub>2</sub>培養器に入れた。

20

【0610】

#### ライブイメージングを用いた定量的tRNA送達

tRNA送達の20~24時間後、プレートを、培養器から取り出した。吸引した後、培養培地(Hoechst 33342; ThermoFisher, USA)を、完全増殖培地中で1:10,000に希釈し、細胞に加えた。プレートを、10分間にわたって室温(約25°C)でインキュベートし、次に、1×DPBSで6回洗浄した。最後の洗浄の後、プレートに、完全増殖培地(100  $\mu$ L/ウェル)を加えた。次に、プレートを、20倍の倍率で、3つのチャンネル(Cy3/DAPI/Brightfield)を備えたImageXpress Pico Microscope(Molecular Device, USA)でイメージングした。Cy3チャンネルの平均強度を、顕微鏡ソフトウェアからの「細胞スコアリング」機能によって定量した。TREMに沿った3つの異なる位置(化合物112、113、及び114)においてGalNAcとコンジュゲートされたGln-TAAのASGPR1発現U2OS細胞による無試薬取り込み(free uptake)を、蛍光顕微鏡法を用いてCy3タグを視覚化することによって検出した(図1A~1F)。陰性対照細胞(図1G~1H)を、非コンジュゲートGln-TAA TREMに曝露した一方、陽性対照(図1I~1J)を、RNAiMAXトランスフェクション試薬を用いたGalNAc修飾Gln-TAA TREMに曝露した。図2は、顕微鏡法結果の平均強度の定量化であり、TREMの無試薬取り込みが、TREMのトランスフェクションで促進された取り込みと同程度に良好であったことを実証している。同様の結果が、Ser-TAG(化合物122及び123; 図3A~3H及び図4)及びArg-TGA(化合物104、105、及び106; 図5A~5J及び図6)修飾TREMで得られた。

30

40

【0611】

#### 実施例11. 初代ヒト肝細胞へのGalNAc-TREMのインビトロ送達

この実施例は、無試薬条件(トランスフェクション試薬なし)下で初代ヒト肝細胞内へのGalNAcコンジュゲートTREMのインビトロ送達を送達する。この実施例に記載される方法は、送達後に肝細胞内のGalNAc-TREMのレベルを評価するのに用いられ得る。

【0612】

50

Liverpoolの1つのクライオバイアル、10のドナーヒト付着可能(cryoplateable)肝細胞(X008001-P, BioIVT, USA)を、注意深く解凍し、37℃で、予め温めたINVITROGRO CP培地中で希釈した。総細胞数及び生存細胞の数を、細胞計数器を用いて決定した。>70%の生存率が、上首尾な解凍手順で予測された。細胞を、 $7 \times 10^5$ 個の生存細胞/mLにさらに希釈し、70uLの希釈された細胞懸濁液を、コラーゲン被覆96ウェルプレート(354649, Corning, USA)に播種した。プレートを、前後左右に穏やかに振とうして、細胞を均一に分配した。プレートを、37℃の5%のCO<sub>2</sub>培養器に入れた。2時間後、プレートを、INVITROGRO CP培地で注意深く洗浄した。GalNAc-TREMを、増殖培地中で作用濃度(例えば100nM)に希釈し、ウェルに加えた。GalNAc-TREMの細胞内を決定するためのtRNA定量アッセイの前に、プレートを、20~24時間にわたって37℃の5%のCO<sub>2</sub>培養器に入れた。

10

【0613】

Cy3ライブイメージングを用いた定量的tRNA送達

tRNA送達の20~24時間後の時点で、プレートを、培養器から取り出した。吸引した後、培養培地、Hoechst 33342(62249, Thermofisher, USA)を、INVITROGRO CP培地中で1:10,000に希釈し、細胞に加えた。プレートを、10分間にわたって室温(約25℃)でインキュベートし、次に、1×DPBSで6回洗浄した。最後の洗浄の後、プレートに、INVITROGRO CP培地(100uL/ウェル)を加えた。次に、プレートを、20倍の倍率で、3つのチャンネル(Cy3/DAPI/Brightfield)を備えたImageXpress Pico Microscope(Molecular Device, USA)でイメージングした。Cy3チャンネルの平均強度を、顕微鏡ソフトウェアからの「細胞スコアリング」機能によって定量した。図7A~7Jは、Cy3コンジュゲート修飾Gln-TAA TREMの蛍光顕微鏡画像を示す。初代ヒト肝細胞によるTREMの無試薬取り込みは、TREM及びトランスフェクション試薬とともにインキュベートされた細胞と同程度に効率的であるか又はそれより良好であった。図8は、平均強度によって測定される際、各TREMの取り込みの定量化である。同様の結果が、Ser-TAG TREM(図9A~9H及び図10)及びArg-TGA TREM(図11A~11J及び図12)で得られた。

20

30

【0614】

実施例12. トランスフェクションによるASGPR結合部分を含むTREMの投与によるレポータータンパク質中の未成熟終止コドン(PTC)のリードスルー

この実施例は、PTCを有するタンパク質を発現する細胞内でPTCをリードスルーするASGPR結合部分を有する非同族TREM(「GalNAc-TREM」)の能力を試験するアッセイを説明する。この実施例は、3つの異なるGalNAc-修飾TREM(Gln-TAA, Ser-TAG、又はArg-TGA)を説明するが、他の19のアミノ酸のいずれか1つを規定するTREMも使用され得る。試験される特定のGalNAc TREMが、上記の表12に要約される。

40

【0615】

宿主細胞修飾

未成熟終止コドン(PTC)を含有するNanoLucレポーター構築物を安定に発現する細胞株を、製造業者の指示書に従ってFlpInシステムを用いて生成した。

【0616】

トランスフェクションによる宿主細胞内への非同族GalNAc-TREMの送達

各TREMの適切なフォールディングを確実にするために、GalNAc-TREMを、85℃で2分間加熱し、次に、スナップを4℃で5分間冷却した。GalNAc-TREMをNanoLucレポーター細胞内に送達するために、逆トランスフェクション反応を、製造業者の指示書に従ってリポフェクタミン(lipofectamine) RNAiMAX(ThermoFisher Scientific, USA)を用いて、Na

50

n o L u c レポーター細胞において行った。簡潔に述べると、G a l N A c - T R E M の 5 u L の 2 . 5 u M の 溶 液 を、2 0 u L の R N A i M A X / O p t i M E M 混 合 物 中 で 希 釈 した。室 温 で 3 0 分 間 に わ た っ て 穏 や か に 混 合 した 後、2 5 u L の G a l N A c - T R E M / ト ラ ン ス フ ェ ク シ ョ ン 混 合 物 を、9 6 ウ ェ ル プ レ ー ト に 加 え、2 0 ~ 3 0 分 間 静 置 させてから、細胞を加えた。N a n o L u c レポーター細胞を回収し、完全増殖培地中で  $4 \times 10^5$  個の細胞 / m L に希釈し、1 0 0 u L の希釈された細胞懸濁液を加え、G a l N A c - T R E M を 含 む プ レ ー ト に 混 合 した。2 4 時 間 後、1 0 0 u L の 完 全 増 殖 培 地 を、細胞の健康のために 9 6 ウ ェ ル プ レ ー ト に 加 え た。

【0617】

#### 翻訳抑制アッセイ

細胞内への G a l N A c - T R E M 送 達 の 4 8 時 間 後 の レ ポ ー タ ー 構 築 物 に お け る P T C を リ ー ド ス ル ー す る G a l N A c - T R E M の 有 効 性 を モ ニ タ ー す る た め に、N a n o G l o 生 物 発 光 ア ッ セ イ ( P r o m e g a , U S A ) を、製 造 業 者 の 指 示 書 に 従 っ て 行 っ た。簡 潔 に 述 べ る と、細胞培地を交換し、室温になるまで平衡化した。N a n o G l o 試 薬 を、緩 衝 液 を 基 質 と 5 0 : 1 の 比 率 で 混 合 す る こ と に よ っ て 調 製 した。5 0 u L の 混 合 N a n o G l o 試 薬 を、9 6 ウ ェ ル プ レ ー ト に 添 加 し、1 0 分 間 に わ た っ て 6 0 0 r p m で、シェーカーで混合した。2 分 後、プレートを、1 0 0 0 g で 遠 心 分 離 した 後、室 温 で 5 分 間 の イ ン キ ュ ベ ー シ ョ ン 工 程 を 行 っ て か ら、試 料 の 生 物 発 光 を 測 定 した。陽 性 対 照 と して、P T C を 有 さ ない N a n o L u c レポーター構築物を発現する宿主細胞を使用した。陰 性 対 照 と して、P T C を 有 す る が G a l N A c - T R E M が ト ラ ン ス フ ェ ク ト さ れ て い ない N a n o L u c レポーター構築物を発現する宿主細胞を使用した。G a l N A c - T R E M の 有 効 性 を、陽 性 対 照 の N a n o L u c 発 光 に 対 す る 実 験 試 料 に お け る N a n o L u c 発 光 の 比 率 と して、又 は 陰 性 対 照 の N a n o L u c 発 光 に 対 す る 実 験 試 料 に お け る N a n o L u c 発 光 の 比 率 と して 測 定 した。G a l N A c - T R E M が 機 能 的 で あ る 場 合、N a n o L u c レポーターにおける停止突然変異をリードスルーし、陰 性 対 照 に お い て 測 定 さ れ る 発 光 読 み 取 り よ り 高 い 発 光 読 み 取 り を 生 成 す る こ と が 可 能 で あ り 得 る こ と が 予 測 された。G a l N A c - T R E M が 機 能 的 で な か っ た 場 合、停 止 突 然 変 異 は レ ス キ ュ ー さ れ ず、陰 性 対 照 よ り 少 な い か 又 は そ れ と 同 等 の 発 光 が 検 出 された。異なる位置で、G a l N A c で それ ぞ れ 修 飾 さ れ た G l n - T A A T R E M は、A S G P R 1 - U 2 O S - n L u c - P T C レポーター細胞における濃度依存的なリードスルー能力を実証した (図 1 3 )。S e r - T A G 及 び A r g - T G A T R E M は、同 様 の 濃 度 依 存 的 な リ ー ド ス ル ー 能 力 を 実 証 した (図 1 4 及 び 1 5 )。

【0618】

T R E M 配 列 中 に A S G P R 結 合 部 分 を 含 む こ と の 影 響 を 評 価 し、以 下 の 表 1 3 に 要 約 す る。各 修 飾 T R E M に つ い て の デ ー タ が、モ ッ ク 試 料 と 比 較 した l o g 2 倍 変 化 と して 提 供 さ れ、こ こ で、「1」は、4 . 0 0 未 満 の l o g 2 倍 変 化 を 示 し；「2」は、4 . 0 1 以 上 の l o g 2 倍 変 化 及 び 7 . 0 0 未 満 の l o g 2 倍 変 化 を 示 し；「3」は、7 . 0 1 以 上 の l o g 2 倍 変 化 を 示 す。結 果 は、A S G P R 結 合 部 分 及 び 他 の 修 飾 が、多 くの 位 置 で 許 容 さ れ た が、特 定 の 部 位 が、修 飾 に 対 し て 感 受 性 で あ っ た か 又 は 修 飾 さ れ た 場 合 に 改 善 さ れ た 活 性 を 示 した こ と を 示 す。

【0619】

10

20

30

40

50

## 【表 6 2】

表 13: ASGPR 結合部分で修飾された例示的な TREM のリードスルー能力

| 化合物番号 | 結果 | 化合物番号 | 結果 | 化合物番号 | 結果 |
|-------|----|-------|----|-------|----|
| 100   | 1  | 109   | 2  | 118   | 1  |
| 101   | 2  | 110   | 2  | 119   | 3  |
| 102   | 2  | 111   | 2  | 120   | 1  |
| 103   | 2  | 112   | 2  | 121   | 1  |
| 104   | 2  | 113   | 2  | 122   | 1  |
| 105   | 2  | 114   | 3  | 123   | 1  |
| 106   | 2  | 115   | 3  | 124   | 3  |
| 107   | 2  | 116   | 3  | 125   | 3  |
| 108   | 2  | 117   | 3  | 126   | 3  |

10

20

## 【0 6 2 0】

実施例 1 3 : A S G P R を発現する細胞内での A S G P R 結合部分を含む T R E M の投与によるレポータータンパク質中の未成熟終止コドン ( P T C ) のリードスルー

この実施例は、P T C を有するレポータータンパク質を発現する細胞株中で P T C をリードスルーする非同族 G a l N A c - T R E M の能力を試験するアッセイを説明する。この実施例は、特定の T R E M 配列を説明するが、2 0 のアミノ酸のいずれか 1 つを規定する非同族 T R E M が使用され得る。

## 【0 6 2 1】

## 宿主細胞修飾

A S G P R を安定に発現するように操作された細胞株及び未成熟終止コドン ( P T C ) を含有する N a n o L u c レポーター構築物を、製造業者の指示書に従って F l p I n システムを用いて生成する。簡潔に述べると、H E K 2 9 3 T ( 2 9 3 T A T C C ( 登録商標 ) C R L - 3 2 1 6 ) 細胞を、製造業者の指示書に従ってリポフェクタミン ( L i p o f e c t a m i n e ) 2 0 0 0 を用いて、p c D N A 5 / F R T - N a n o L u c - T A A 及び p O G 4 4 F l p - リコンビナーゼ発現ベクターなどの P T C を有する N a n o l u c レポーターを含有する発現ベクターとコトランスフェクトした。2 4 時間後、培地を、新鮮な培地と交換する。翌日、細胞を、1 : 2 に分割し、5 日間にわたって 1 0 0 u g / m L のハイグロマイシンにより選択する。残りの細胞を増殖させ、レポーター構築物発現について試験する。その増殖工程の後、細胞を、A S G R I 遺伝子及び選択カセット、例えばピューロマイシンカセットをコードするプラスミドと共トランスフェクトする。翌日、細胞を、ピューロマイシンにより選択する。残りの細胞を増殖させ、A S G P R 発現について試験する。

30

40

## 【0 6 2 2】

## 非同族 G a l N A c - T R E M の合成及び調製

この実施例では、アルギニン非同族 G a l N A c - T R E M は、それが、A R G - U C U - T R E M ボディの配列を含むが、U C U の代わりに U C A に対応するアンチコドン配列を有するように生成され、G a l N A c 部分にコンジュゲートされる。アルギニン非同族 G a l N A c - T R E M は、上述されるように合成され、本明細書に記載される方法を用いてその品質が管理され得る。適切なフォールディングを確実にするために、T R E M を、8 5 ° C で 2 分間加熱し、次に、スナップを 4 ° C で 5 分間冷却する。

50

## 【0623】

宿主細胞内への非同族 GalNAc-TREM の送達

100 nM のアルギニン非同族 GalNAc-TREM は、本明細書に記載されるように、無試薬で又はトランスフェクション試薬を用いて、哺乳動物細胞に送達され得る。

## 【0624】

翻訳抑制アッセイ

レポーター構築物における PTC をリードスルーするアルギニン非同族 GalNAc-TREM の有効性をモニターするために、TREM 送達の約 24~48 時間後、細胞を評価する。細胞培地を交換し、細胞を室温になるまで平衡化する。ONE-Glo (商標) EX 試薬の細胞培地への等体積を、ウェルに添加し、3 分間にわたって 500 rpm で、オービタルシェーカーで混合した後、NanoDLR (商標) Stop & Glo の等体積の細胞培地を添加し、続いて、3 分間にわたって 500 rpm で、オービタルシェーカーで混合する。反応物を、室温で 10 分間インキュベートし、NanoLuc 活性を、プレートリーダーにおいて発光を読み取ることによって検出する。陽性対照として、PTC を有さない NanoLuc レポーター構築物を発現する宿主細胞を使用する。陰性対照として、PTC を有するが GalNAc-TREM がトランスフェクトされていない NanoLuc レポーター構築物を発現する宿主細胞を使用する。GalNAc-TREM の有効性は、陽性対照の NanoLuc 発光に対する実験試料における NanoLuc 発光の比率として測定され得る。アルギニン非同族 TREM が機能的である場合、NanoLuc レポーターにおける停止突然変異のリードスルーが起こり、陰性対照において測定される発光読み取りよりも高い発光読み取りを生成し得ることが予測される。アルギニン非同族 TREM が機能的でない場合、停止突然変異はレスキューされ得ず、陰性対照より少ないか又はそれと同等の発光が検出される。

## 【0625】

実施例 14: ASGPR 結合部分を含む TREM の投与による  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ (GLA) ORF 中の未成熟終止コドン (PTC) のリードスルー

この実施例は、再プログラム化ファブリー病患者由来細胞株から分化された肝細胞内の  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ (GLA) オープンリーディングフレーム (ORF) における、R220X などの、PTC をリードスルーする非同族 GalNAc-TREM の能力を試験するアッセイを説明する。この実施例は、アルギニン非同族 GalNAc-TREM を説明するが、他の 19 のアミノ酸のいずれか 1 つを規定する非同族 TREM が使用され得る。

## 【0626】

患者由来細胞

R220X などの、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ (GLA) オープンリーディングフレーム (ORF) における PTC を有するファブリー病の患者に由来する線維芽細胞は、Coriell Institute (カタログ番号 GM00881 及び GM02769) などの、施設又は機関から入手され得る。患者由来線維芽細胞は、既に示されるように、iPSC へと再プログラムされ、肝細胞へと分化される (Takahashi, K. & Yamanaka, S. (2006) Cell 126, 663-676 (2006); Park I. et al. (2008) Nature 451, 141-146); Jia, B. et al. (2014) Life Sci. 108, 22-29)。

## 【0627】

非同族 GalNAc-TREM の合成及び調製

この実施例では、アルギニン非同族 GalNAc-TREM は、それが、ARG-UCU-TREM ボディの配列を含むが、UCU の代わりに UCA に対応するアンチコドン配列を有するように生成され、GalNAc 部分にコンジュゲートされる。アルギニン非同族 GalNAc-TREM は、上述されるように合成され、実施例 8~9 に記載される方法を用いてその品質が管理され得る。適切なフォールディングを確実にするために、TREM を 85°C で 2 分間加熱し、次に、スナップを 4°C で 5 分間冷却する。

## 【0628】

肝細胞内への非同族G a l N A c - T R E Mの送達

100 nMのアルギニン非同族G a l N A c - T R E Mが、ファブリー病患者由来線維芽細胞から生じるi P S C由来肝細胞細胞に無試薬で送達され得る。

## 【0629】

翻訳抑制アッセイ

G L A O R FにおけるP T Cをリードスルーするアルギニン非同族G a l N A c - T R E Mの有効性をモニターするために、トランスフェクションの24～48時間後、細胞培地を交換し、細胞を溶解させる。ウエスタンブロット検出を用いて、非同族G a l N A c - T R E Mの有効性を、T R E Mを受けていない対照肝細胞において見られるG L A発現レベルと比較して、A r g非同族T R E Mと共に投与された再プログラム化肝細胞内で、この実施例ではG L A酵素の、完全長タンパク質発現のレベルとして測定する。例えば、対照として、疾患に罹患していない人の細胞（すなわち、W T G L A転写産物を含むO R Fを有する細胞）が使用され得る。非同族G a l N A c - T R E Mが機能的である場合、それは、P T Cをリードスルーすることが可能であり、完全長タンパク質レベルが、非同族G a l N A c - T R E Mを投与されていない再プログラム化肝細胞において見られるよりも高いレベルで検出されるであろうことが予測される。非同族T R E Mが機能的でない場合、完全長タンパク質レベルは、非同族G a l N A c - T R E Mを投与されていない患者由来線維芽細胞又は再プログラム化肝細胞において検出されるのと同様のレベルで検出されるであろう。

## 【0630】

実施例15：A S G P R結合部分を含むT R E Mの投与による機能的G L Aタンパク質を生成する $\alpha$ -ガラクトシダーゼ（G L A）O R F中の未成熟終止コドン（P T C）のリードスルー

この実施例は、機能的G L Aタンパク質の産生を生成するために、再プログラム化ファブリー病患者由来細胞株から分化された肝細胞内の $\alpha$ -ガラクトシダーゼ（G L A）オープンリーディングフレーム（O R F）中のR 2 2 0 Xなどの、P T Cをリードスルーする非同族G a l N A c - T R E Mの能力を試験するアッセイを説明する。この実施例は、アルギニン非同族G a l N A c - T R E Mを説明するが、他の19のアミノ酸のいずれか1つを規定する非同族T R E Mが使用され得る。R 2 2 0 Xなどの、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ（G L A）オープンリーディングフレーム（O R F）におけるP T Cを有するファブリー病の患者に由来する線維芽細胞は、C o r i e l l I n s t i t u t e（カタログ番号G M 0 0 8 8 1及びG M 0 2 7 6 9）などの、施設又は機関から入手され得る。細胞は、実施例14で提供される例示的なプロトコルに従って、再プログラムされ、分化され得る。

## 【0631】

アルギニン非同族G a l N A c - T R E M媒介性P T Cリードスルーの結果として産生されるG L Aタンパク質の機能性をモニターするため、G L Aタンパク質活性アッセイが、製造業者の指示書に従って $\alpha$ -ガラクトシダーゼ活性アッセイキット（A b c a m）を用いて行われ得る。或いは、G L A活性が、D e s n i c k R J, e t a l. J L a b C l i n M e d. 1973; 81: 157-71に既に記載されるように、人工基質4-メチルウンベリフェリル- $\alpha$ -D-ガラクトシドを用いて決定され得る。

## 【0632】

実施例16：G a l N A c - T R E Mの投与によるO R F中のミスセンス突然変異の修正

この実施例は、ミスセンス突然変異を修正するためのG a l N A c - T R E Mの投与を説明する。この実施例では、G a l N A c - T R E Mは、ミスセンス突然変異を有するレポーターを、タンパク質におけるW Tアミノ酸（ミスセンス位置で）の組み込みによって野生型（W T）タンパク質へと翻訳する。

## 【0633】

宿主細胞修飾

470nm及び390nmの波長におけるGFP励起を防ぐ、ミスセンス突然変異、例えばT203I又はE222Gを含有するGFPレポーター構築物を安定に発現する細胞株が、製造業者の指示書に従ってFlpInシステムを用いて生成され得る。簡潔に述べると、HEK293T(293T ATCC(登録商標)CRL-3216)細胞を、製造業者の指示書に従ってリポフェクタミン(Lipofectamine)2000を用いて、pcDNA5/FRT-NanoLuc-TAA及びpOG44 Flp-リコンビナーゼ発現ベクターなどのミスセンス突然変異を有するGFPレポーターを含有する発現ベクターとコトランスフェクトする。24時間後、培地を、新鮮な培地と交換する。翌日、細胞を、1:2に分割し、5日間にわたって100ug/mLのハイグロマイシンにより選択する。残りの細胞を増殖させ、レポーター構築物発現について試験する。

10

【0634】

宿主細胞内への非同族GalNAc-TREMのトランスフェクション

TREMを哺乳類細胞に送達するために、100nMのGalNAc-TREMを、製造業者の指示書に従ってリポフェクタミン(Lipofectamine)2000試薬を用いて、ミスセンス突然変異を有するORFを発現する細胞へとトランスフェクトする。6~18時間後、トランスフェクション培地を除去し、新鮮な完全培地と交換する。

【0635】

ミスセンス突然変異修正アッセイ

レポーター構築物におけるミスセンス突然変異を修正するGalNAc-TREMの有効性をモニターするために、GalNAc-TREMの無試薬送達の24~48時間後、細胞培地を交換し、細胞蛍光を測定する。GalNAc部分にコンジュゲートされないTREMが、実験において陰性対照として使用され、WT GFPを発現する細胞が、アッセイのための陽性対照として使用される。GalNAc-TREMが機能的である場合、GFPタンパク質は、陽性対照において観察されるように、蛍光光度計を用いて390nmの励起波長を照射されるときに蛍光を発したことが予測される。GalNAc-TREMが機能的でない場合、GFPタンパク質は、陰性対照において観察されるように、470nmの波長で励起されるときにのみ蛍光を発し、これは、ミスセンス突然変異が修正されなかったことを示している。

20

【0636】

実施例17: GalNAc-TREMの投与によるSMC含有ORFのタンパク質発現レベルの評価

30

この実施例は、SMC含有ORFの発現レベルを変化させるGalNAc-TREMの投与を説明する。

【0637】

SMC含有タンパク質のタンパク質発現レベルに対するGalNAc-TREM投与の効果を調べるためのシステムを作成するために、この実施例では、アディポヌトリンをコードするPNPL3A遺伝子から、PNPL3A rs738408 ORF配列を含有するプラスミドが、正常なヒト肝細胞細胞株THLE-3にトランスフェクトされ、PNPLA3のコーディングエクソンにフレームシフト突然変異を含むようにCRISPR/Casによって編集されて、内在性PNPLA3(THLE-3\_\_PNPLA3KO細胞)をノックアウトする。対照として、THLE-3\_\_PNPLA3KO細胞のアリコートが、野生型PNPL3A ORF配列を含有するプラスミドでトランスフェクトされる。

40

【0638】

SMC含有ORFのタンパク質レベルの評価

GalNAc-TREMが、rs738408 ORF配列を含有するTHLE-3\_\_PNPLA3KO細胞並びに野生型PNPL3A ORF配列を含有するTHLE-3\_\_PNPLA3KO細胞に送達される。この実施例では、GalNAc-TREMは、CCTコドンと塩基対形成する、すなわち、配列GGCUCGUUGGUCUAGGGGUAUGAUUCUCGCUUAGGGUGCGAGAGGUCCCGGGUUCAAAUC CCGGACGAGCCCを有するAGGアンチコドンを含むプロリンアイソアクセ

50

ブターを含有する。時間的経過が、1時間の間隔の時点を有する30分間～6時間の範囲で行われる。各時点で、細胞をトリプシン処理し、洗浄し、溶解させた。細胞溶解物を、ウエスタンブロット法によって分析し、ブロットを、アディポヌトリンタンパク質に対する抗体を用いて調べる。GAPDH、アクチン又はチューブリンなどの総タンパク質ローディングコントロールも、ローディングコントロールとして調べる。

【0639】

この実施例に記載される方法は、rs738408 ORF含有細胞におけるアディポヌトリンタンパク質の発現レベルを評価するために使用するのに用いられ得る。

【0640】

実施例18：GalNAc-TREMの投与によるSMC含有ORFのタンパク質翻訳速度の調節

この実施例は、SMC含有ORFのタンパク質翻訳の速度を変化させるGalNAc-TREMの投与を説明する。

【0641】

インビトロ翻訳系における翻訳伸長速度に対するGalNAc-TREM添加の効果をモニターするため、この実施例では、RRLシステム(Promega)が使用され、ここで、レポーター遺伝子(GFP)の経時的な蛍光変化が、翻訳速度の代わりとなる。

【0642】

SMC含有ORFのタンパク質翻訳速度の評価

まず、アンチコドンと可変ループとの間の配列を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた内在性tRNAが枯渇された哺乳動物溶解物が生成され得る(例えば、Cui et al., 2018, Nucleic Acids Res., 46(12): 6387-6400を参照)。この実施例では、GCAコドンと塩基対形成する、すなわち、配列GGGGAUGUAGCUCAGUGGUAGAGCGCAUGCUUUGCAUGUAUGAGGUCCCGGGUUCGAUCCCCCGGCAUCUCCAを有するUGCアンチコドンを含むアラニンアイソアセプターを含むTREMが、0.1~0.5ug/uLの、リンカーによってGFP ORFに融合される野生型TERT ORFをコードするmRNA又はリンカーによってGFP ORFに融合されるrs2736098 TERT ORFをコードするmRNAに加えて、インビトロ翻訳アッセイ溶解物に添加される。GFP mRNA翻訳の経過が、1時間の期間にわたって30秒ごとに収集されたデータ点で、 $\lambda_{ex} 485 / \lambda_{em} 528$ を用いて、37℃でマイクロプレートリーダーにおいて蛍光増加によってモニターされる。経時的な蛍光変化の量が、GalNAc-TREM添加を伴う及び伴わないrs2736098 ORFと比較した、野生型ORFの翻訳伸長速度を決定するためにプロットされる。この実施例に記載される方法は、GalNAc-TREMの存在下又は非存在下で、rs2736098 ORF及び野生型ORFの翻訳速度を評価するために使用するのに用いられ得る。

10

20

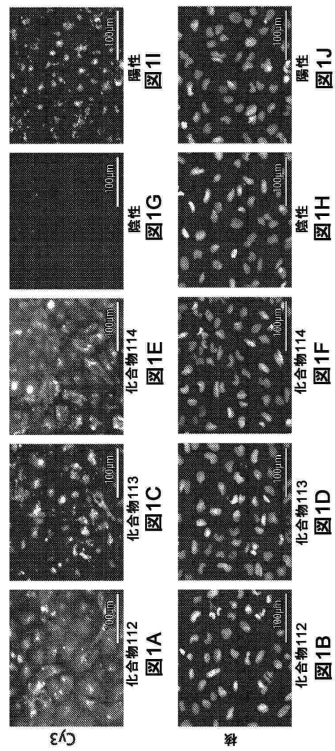
30

40

50

【図面】

【図 1】



【図 2】

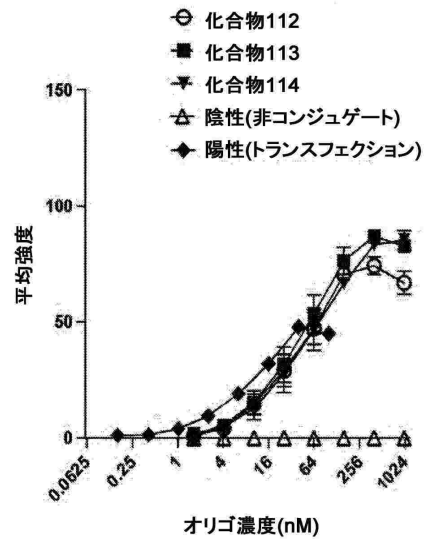
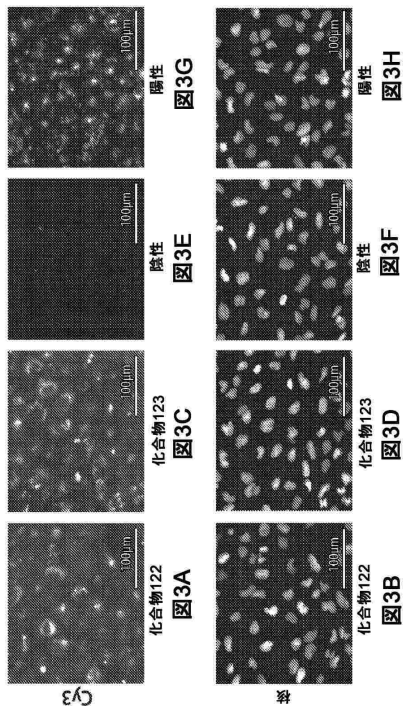


図2

【図 3】



【図 4】

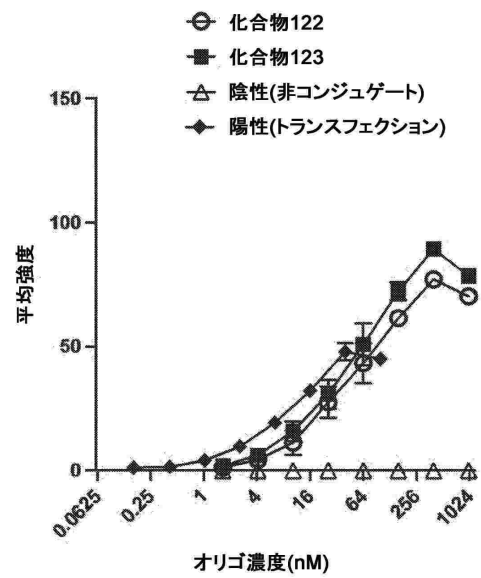


図4

10

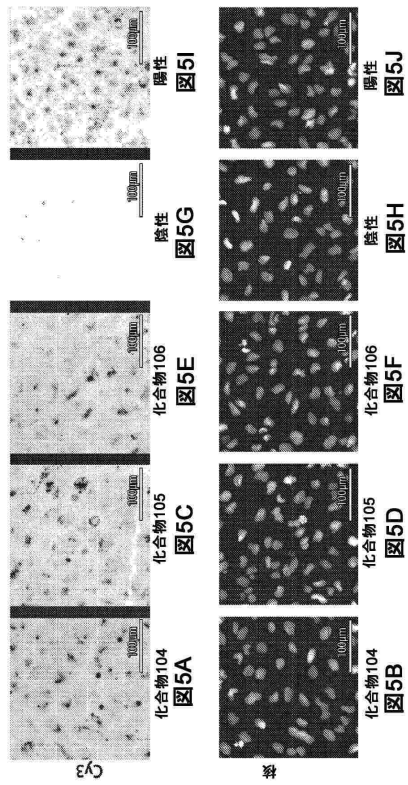
20

30

40

50

【図 5】



【図 6】

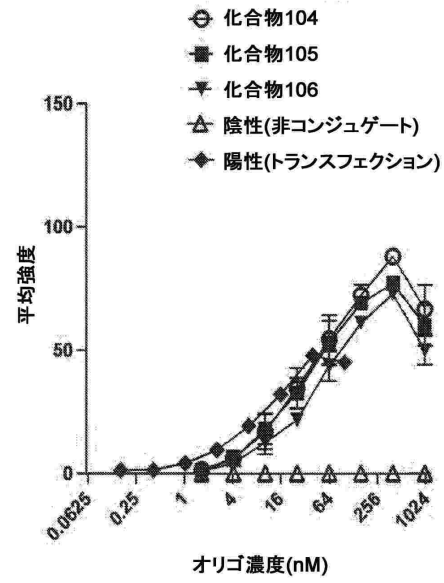
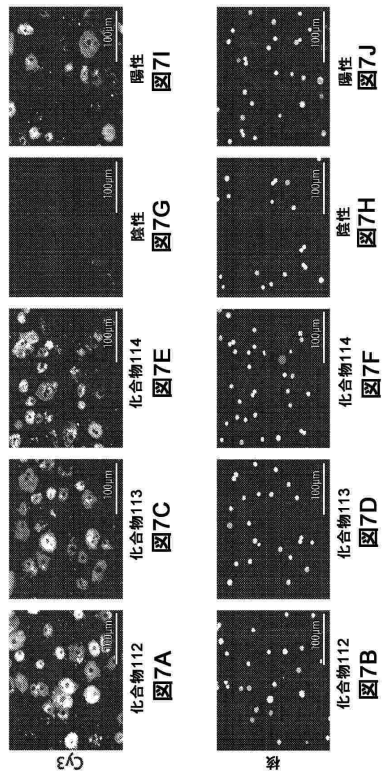


図6

【図 7】



【図 8】

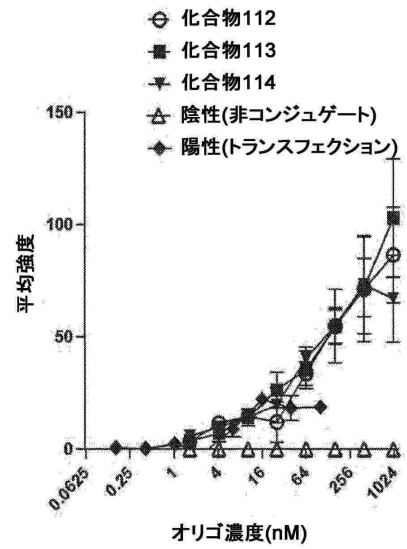
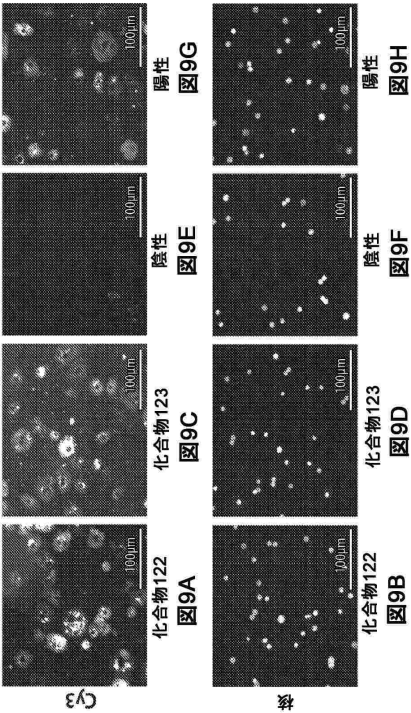


図8

【 図 9 】



【 図 1 0 】

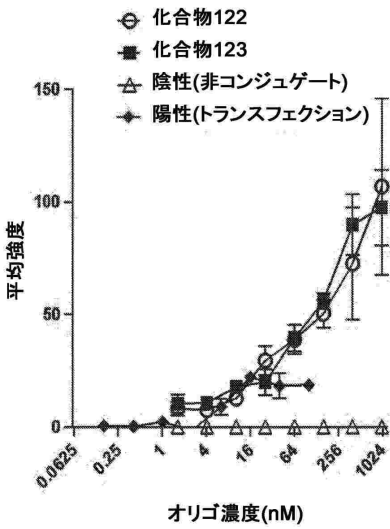
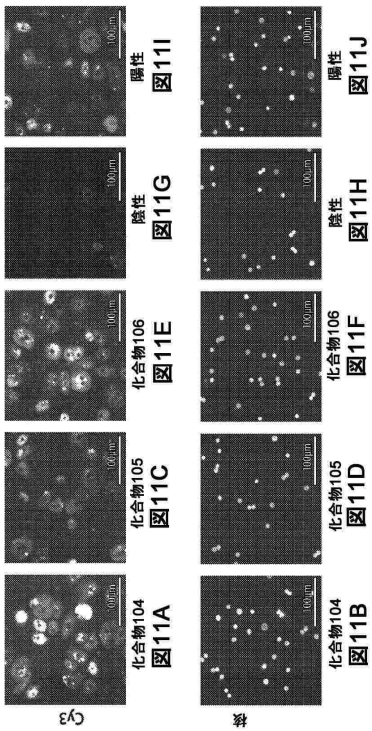


図10

【 図 1 1 】



【 図 1 2 】

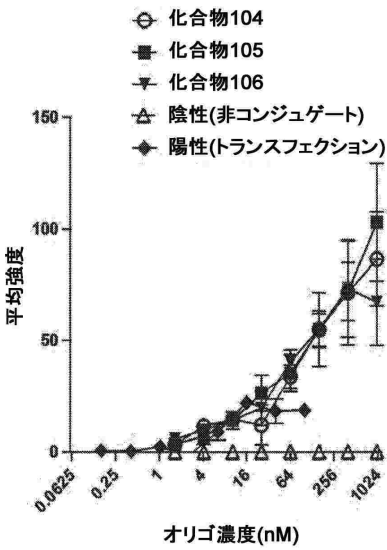


図12

10

20

30

40

50

【図 13】

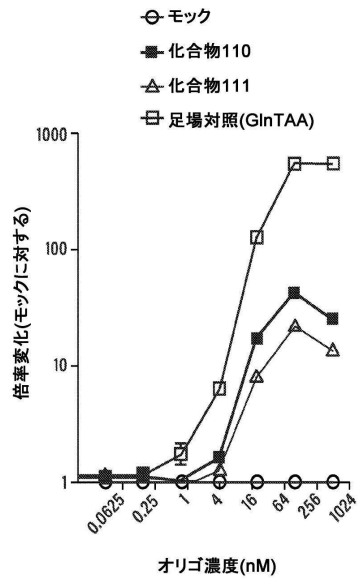


図13

【図 14】

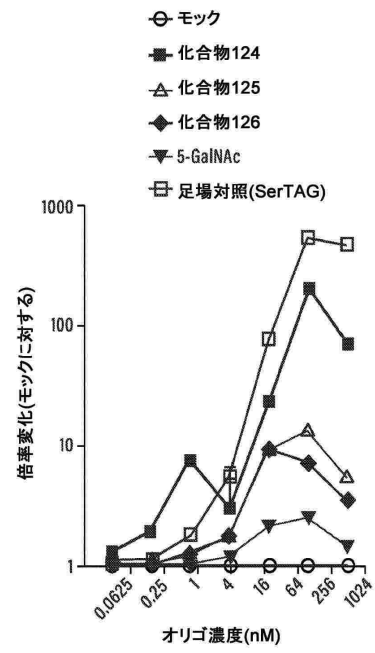


図14

【図 15】

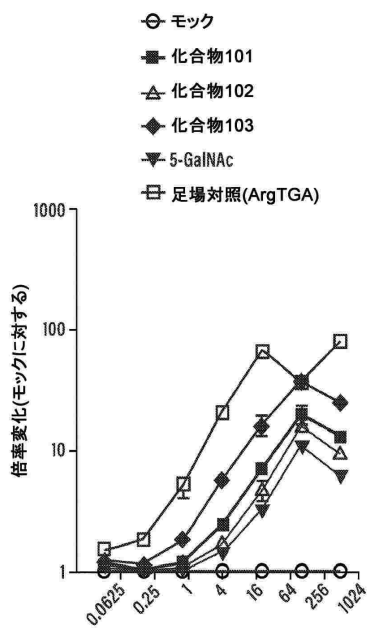


図15

10

20

30

40

50

【配列表】  
2024501288000001.app

10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
**PCT/US2021/065159**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. C12N15/11 C12N15/67<br>ADD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                         |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                         |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                         |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br><b>C12N C40B</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                         |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                         |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br><b>EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                         |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                         |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                    | Relevant to claim No.                                                   |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | WO 2006/045116 A2 (SCRIPPS RESEARCH INST [US]; SCHULTZ PETER G [US] ET AL.)<br>27 April 2006 (2006-04-27)<br>figure 1                                                                                                                                                                                                                                 | 1-3, 50,<br>60, 61, 64                                                  |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | MATSUBARA TERUHIKO ET AL: "Incorporation of glycosylated amino acid into protein by an in vitro translation system",<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL,<br>vol. 23, no. 20,<br>15 August 2013 (2013-08-15), pages<br>5634-5636, XP028731075,<br>ISSN: 0960-894X, DOI:<br>10.1016/J.BMCL.2013.08.035<br>figures 1,2 | 1-3, 50,<br>60, 61, 64                                                  |
| -----<br>-/-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                         |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                         |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>25 April 2022</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Date of mailing of the international search report<br><b>04/05/2022</b> |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Authorized officer<br><b>Bucka, Alexander</b>                           |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2021/065159

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                               |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                             | Relevant to claim No.         |
| X                                                    | XU RAN ET AL: "Site-specific incorporation of the mucin-type N-acetylgalactosamine-alpha-O-threonine into protein in Escherichia coli", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 126, no. 48, 11 November 2004 (2004-11-11), pages 15654-15655, XP002515396, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/JA044711Z figure 1 | 1-3, 50,<br>60, 61, 64        |
| Y                                                    | WO 2020/243560 A1 (FLAGSHIP PIONEERING INC [US]) 3 December 2020 (2020-12-03)<br><br>claims 1-18; examples 29,30,34; sequence 94                                                                                                                                                                                                               | 2-49,<br>51-59,<br>62, 63, 65 |
| X                                                    | YUANYU HUANG: "Preclinical and Clinical Advances of GalNAc-Decorated Nucleic Acid Therapeutics", MOLECULAR THERAPY-NUCLEIC ACIDS, vol. 6, 14 December 2016 (2016-12-14), pages 116-132, XP055485332, US<br>ISSN: 2162-2531, DOI: 10.1016/j.omtn.2016.12.003                                                                                    | 1, 50, 60,<br>61, 64          |
| Y                                                    | page 126 - page 128; figures 1,2; table 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2-49,<br>51-59,<br>62, 63, 65 |
| A                                                    | MATULIC-ADAMIC JASENKA ET AL: "Synthesis of N-acetyl-D-galactosamine and folic acid conjugated ribozymes", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 13, no. 5, 10 July 2002 (2002-07-10), pages 1071-1078, XP002521069, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/BC025525Q [retrieved on 2002-07-10] figure 1                          | 1-65                          |
| A                                                    | NEUNER SANDRO ET AL: "Synthesis of aminoacylatedN6,N6-dimethyladenosine solid support for efficient access to hydrolysis-resistant 3'-charged tRNA mi", BIOORGANIC, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 22, no. 24, 13 October 2014 (2014-10-13), pages 6989-6995, XP029102525, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2014.09.054 figure 1             | 1-65                          |

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 3

10

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2021/065159

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                  | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | <p>OGAWA ATSUSHI ET AL: "A Novel Label-Free Biosensor Using an Aptazyme-Suppressor-tRNA Conjugate and an Amber Mutated Reporter Gene",<br/>CHEMBIOCHEM,<br/>vol. 9, no. 14,<br/>22 September 2008 (2008-09-22), pages<br/>2204-2208, XP55914140,<br/>ISSN: 1439-4227, DOI:<br/>10.1002/cbic.200800294<br/>figures 1,3<br/>-----</p> | 1-65                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/065159

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☐ forming part of the international application as filed:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/065159

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2006045116 A2                          | 27-04-2006          | EP 1809758 A2              | 25-07-2007          |
|                                           |                     | JP 2008516637 A            | 22-05-2008          |
|                                           |                     | US 2006110796 A1           | 25-05-2006          |
|                                           |                     | US 2008064059 A1           | 13-03-2008          |
|                                           |                     | US 2008241903 A1           | 02-10-2008          |
|                                           |                     | WO 2006045116 A2           | 27-04-2006          |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| WO 2020243560 A1                          | 03-12-2020          | CN 114269921 A             | 01-04-2022          |
|                                           |                     | EP 3976782 A1              | 06-04-2022          |
|                                           |                     | WO 2020243560 A1           | 03-12-2020          |
| -----                                     |                     |                            |                     |

## フロントページの続き

(32)優先日 令和2年12月23日(2020.12.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/130,373

(32)優先日 令和2年12月23日(2020.12.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/130,381

(32)優先日 令和2年12月23日(2020.12.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/130,377

(32)優先日 令和2年12月23日(2020.12.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

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

弁護士 山本 健策

(72)発明者 アナスタシアディス, テオニー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ケンブリッジ パークウェイ  
55, 8ティーエイチ フロア, スイート 800イー

(72)発明者 バトラー, デイビッド チャールズ ドネール

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ケンブリッジ パークウェイ  
55, 8ティーエイチ フロア, スイート 800イー

(72)発明者 クビサ, ニール

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ケンブリッジ パークウェイ  
55, 8ティーエイチ フロア, スイート 800イー

(72)発明者 リー, チンイー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ケンブリッジ パークウェイ  
55, 8ティーエイチ フロア, スイート 800イー

(72)発明者 エンガーヌー ウェティー, アルマンド ガティアン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ケンブリッジ パークウェイ  
55, 8ティーエイチ フロア, スイート 800イー

(72)発明者 ワン, グアンリアン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ケンブリッジ パークウェイ  
55, 8ティーエイチ フロア, スイート 800イー

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZC41