202221121

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202221121 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：110128729 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 04 日

(51)Int. Cl.： *C12N15/113 (2010.01)* *A61K31/713 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/08/04 美國 63/061,040
2021/02/19 美國 63/151,445

(71)申請人：美商黛瑟納製藥公司 (美國) DICERNA PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：布朗 鮑伯 BROWN, BOB DALE (US)；奧斯本 邁爾 OSBORN, MAIRE (US)；
茜吉蘭 阿爾門 CHANGELIAN, ARMEN (US)；張春陽 ZHANG, CHUNYANG (CN)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：17 共 621 頁

(54)名稱

抑制ＰＬＰ１表現之組成物及方法

(57)摘要

本文中提供抑制 PLP1 表現的寡核苷酸。亦提供包括彼之組成物及其用途，特定而言關於治療與 PLP1 表現相關的疾病、病症、及/或病況之用途。

Oligonucleotides are provided herein that inhibit PLP1expression. Also provided are compositions including the same and uses thereof, particularly uses relating to treating diseases, disorders and/or conditions associated with PLP1expression.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抑制ＰＬＰ１表現之組成物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING PLP1 EXPRESSION

【中文】

本文中提供抑制*PLP1*表現的寡核苷酸。亦提供包括彼之組成物及其用途，特定而言關於治療與*PLP1*表現相關的疾病、病症、及/或病況之用途。

【英文】

Oligonucleotides are provided herein that inhibit *PLP1* expression. Also provided are compositions including the same and uses thereof, particularly uses relating to treating diseases, disorders and/or conditions associated with *PLP1* expression.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抑制ＰＬＰ１表現之組成物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING PLP1 EXPRESSION

【技術領域】

【0001】本發明係關於抑制PLP1表現之組成物及方法。

[相關申請案]

【0002】本申請案主張美國專利申請案序號17/63,061,040(2020年8月4日提出申請)及美國臨時專利申請案序號63/151,445(2021年2月19日提出申請)之權益。其全部內容係以引用方式併入本文中。

【先前技術】

【0003】髓鞘質蛋白脂質蛋白質(myelin proteolipid protein, PLP)係在中樞神經系統(central nervous system, CNS)的髓鞘質中發現之最豐富的蛋白質。該四分子交聯體(tetraspan)蛋白質在髓鞘質之結構及功能中起主要作用且對寡樹突膠細胞與軸突之間的通信很重要(

Gruenenfelder等人之J ANAT, 219: 33-43 (2011))。該蛋白質具有神經保護作用；其係將蛋白質正確螯隔(sequestration)到髓鞘質腔室中所需，據稱對軸突-神經膠質(axo-glial)代謝及軸突之長期支持很重要(Werner等人之J NEUROSCI, 27: 7717-30 (2007))。

【0004】*PLP1*基因表現係以時空方式(spatio-temporal manner)調控(Wight及Dobretsova, CELL MOL LIFE SCI, 61: 810-21(2004))。高水平係在活耀的髓鞘形成(myelination)發展期同時在寡樹突膠細胞中產生。其表現必須受到嚴格調控，如與*PLP1*之表現相關的X性聯遺傳疾病所證。

【0005】在人類中，含有*PLP1*基因之染色體區域之分段缺失(segmental deletion)(Raskind等人之AM J HUM GENET, 49: 1355-60(1991)；Inoue等人之AM J HUM GENET, 71: 838-853(2002))、及重複(Sistermans等人之NEUROLOGY, 50: 1749-54(1998)；Inoue等人之ANN NEUROL, 45: 624-32(1999)；Mimault等人之AM J HUM GENET, 65: 360-69 (1999)；Hodes等人之AM J HUM GENET, 67: 14-22 (2000))、或更高拷貝數(Wolf等人之BRAIN 128: 743-51(2005))均可導致髓鞘形成異常的病症(dysmyelinating disorder)家族性腦中葉硬化症(Pelizaeus-Merzbacher disease, PMD)或相關的對偶基因病症(allelic disorder)，第2型痙攣性截癱(spastic paraplegia type 2, SPG2)。

【0006】需要靶向*PLP1*基因以預防此類疾病之策略。

【發明內容】

【0007】本揭露至少部分基於發現小干擾RNA(small interfering RNA, siRNA)(包括本文中所述之合成RNAi寡核苷酸)係可用於沉默編碼與腦組織中之神經疾病或病症相關的蛋白質的mRNA，諸如在神經元及神經膠細胞(包括寡樹突神經膠質細胞、微膠質細胞、及星狀細胞)中表現之mRNA。令人驚訝地發現，在不存在細胞或組織特異性靶向配體或遞送媒劑(vehicle)(諸如病毒載體、脂質體、或脂質奈米粒子)之情況下，此類RNAi寡核苷酸有效地沉默在神經膠質細胞(諸如寡樹突神經膠質細胞中)表現之mRNA。亦發現，此類RNAi寡核苷酸當與醫藥上可接受之載劑調配時，提供直接投予至個體之腦脊髓液(cerebral spinal fluid, CSF)之組成物，諸如藉由鞘內、腦室內(intracerebroventricular)、或大池內(intracisternal magna)投予。出乎預料地，在將RNAi寡核苷酸單次或重複投予到非人類靈長類的CFS中之後，此類RNAi寡核苷酸證明在不同腦區域中將目標mRNA(PLP1)之表現持久減弱長達84天。

【0008】本揭露部分基於發現雙股寡核苷酸(例如，RNAi寡核苷酸)降低中樞神經系統(CNS)中之PLP1表現。因此，鑑定在*PLP1* mRNA內的目標序列並生成結合至這些目標序列並抑制*PLP1* mRNA表現的RNAi寡核苷酸。如本文中所示，RNAi寡核苷酸抑制CNS之不同區域中之鼠類

*Plp1*表現、及/或猴子及人類*PLP1*表現。不受理論限制，本文中所述之RNAi寡核苷酸可用於治療與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況(例如，家族性腦中葉硬化症(PMD)及/或第2型痙攣性截癱(SPG2))。在一些具體實施例中，本文中所述之RNAi寡核苷酸可用於治療與異常*PLP1*表現(例如，由*PLP1*基因重複或有害的*PLP1*突變對偶基因之表現產生的*PLP1*過表現)相關的疾病、病症、或病況。在一些具體實施例中，本文中所述之RNAi寡核苷酸可用於治療與*PLP1*基因之突變相關的疾病、病症、或病況。

【0009】由於*PLP1*重複係與PMD相關的常見突變，因此採用具有重複鼠類*Plp1*基因之小鼠模型來證明本文中所述之RNAi寡核苷酸的功效。靶向鼠類*Plp1*之RNAi寡核苷酸不僅降低*Plp1* mRNA及蛋白質之水平，亦逆轉在重複模型中所誘導之星形細胞膠質化(astrogliosis)及髓鞘形成異常(dysmyelination)。值得注意的是，因為PLP1係正常腦功能所必需的，事實證明RNAi寡核苷酸不會完全切除(ablate)*Plp1*表現，但*Plp1*之水平降低類似於野生型小鼠中所表現之水平。不希望受理論束縛，這些結果指示本文中所述之RNAi寡核苷酸不僅可用於治療與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況，而且可用於維持足夠的*PLP1*表現之水平，以支持有益的腦功能並避免不需要的副作用。

【0010】亦已證明靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸降低神經膠質纖維酸性蛋白質(glial fibrillary acidic protein, GFAP)(星形細胞膠質化之標記)之表現。當星狀細胞對

CNS中之損傷及疾病反應時，就會發生星形細胞膠質化。如本文中所述，GFAP表現增加發生在具有*Plp1*重複之小鼠模型中，指示CNS中之損傷。如本文中所證明，靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸不僅此小鼠模型中降低*PLP1*表現，而且亦降低*GFAP*。不希望受理論束縛，在已接受或正在接受用本揭露之RNAi寡核苷酸治療的個體中監測GFAP之表現水平可用於監測治療結果、監測與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況之進展及/或判定對用本揭露之RNAi寡核苷酸治療之反應性。

【0011】因此，在一些態樣中，本揭露提供降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0012】在一些態樣中，本揭露提供降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中反義股包含與SEQ ID NO：212至231中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0013】在任何前述或相關態樣中，正義股的長度為15至50個核苷酸。在一些態樣中，正義股的長度為18至36個核苷酸。

【0014】在任何前述或相關態樣中，反義股的長度為

15至30個核苷酸。

【0015】在任何前述或相關態樣中，反義股的長度為22個核苷酸且其中反義股及正義股形成長度為至少19個核苷酸、視需要地長度為至少20個核苷酸之雙股體區域。

【0016】在任何前述或相關態樣中，互補之區域的長度為至少19個連續核苷酸，視需要地長度為至少20個核苷酸。

【0017】在任何前述或相關態樣中，正義股之3'端包含如S1-L-S2所示之主幹環(stem-loop)，其中S1係與S2互補，且其中L在S1與S2之間形成長度為3至5個核苷酸的環。

【0018】在一些態樣中，本揭露提供降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為15至50個核苷酸之正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0019】在其他態樣中，本揭露提供降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為15至50個核苷酸之正義股及長度為15至30個核苷酸的反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0020】在又其他態樣中，本揭露提供降低*PLP1*表

現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為15至50個核苷酸之正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為19個連續核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸。

【0021】在進一步態樣中，本揭露提供降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為18至36個核苷酸之正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為19個連續核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸。

【0022】在其他態樣中，本揭露提供降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為18至36個核苷酸之正義股及長度為22個核苷酸之反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為19個連續核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸。

【0023】在一些態樣中，本揭露提供降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為18至36個核苷酸之正義股及長度為22個核苷酸之反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中正義股之3'端包含如S1-L-S2所示之主幹環，其中S1係與S2互補，且其中L在S1與S2之間形成長度為3至5個核苷酸的環，其中反義股包含與SEQ ID

NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為19個連續核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸。

【0024】在其他態樣中，本揭露提供降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為36個核苷酸之正義股及長度為22個核苷酸之反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中正義股之3'端包含如S1-L-S2所示之主幹環，其中S1係與S2互補，且其中L在S1與S2之間形成長度為3至5個核苷酸的環，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為19個連續核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸。

【0025】在又其他態樣中，本揭露提供降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為36個核苷酸之正義股及長度為22個核苷酸之反義股，其中正義股及反義股形成長度為至少19個核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸之雙股體區域，其中正義股之3'端包含如S1-L-S2所示之主幹環，其中S1係與S2互補，且其中L在S1與S2之間形成長度為3至5個核苷酸的環，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為19個連續核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸。

【0026】一種降低*PLP1*表現之雙股RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含：

(i)長度為19至30個核苷酸之反義股，其中反義股包含：包含與*PLP1* mRNA目標序列互補之區域之核苷酸序列，其中互補之區域係選自SEQ ID NO：235至254，及

(ii)長度為19至50個核苷酸之正義股，其包含與反義股互補之區域，其中反義股與正義股係分開的股(separate strands)，其等形成不對稱雙股體區域，在反義股之3'末端處具有1至4個核苷酸之突出端。在一些態樣中，正義股包含選自SEQ ID NO：212至231的核苷酸序列。

【0027】在任何前述或相關態樣中，目標序列包含SEQ ID NO：212至231中任一者。

【0028】在任何前述或相關態樣中，互補之區域與*PLP1* mRNA目標序列的長度差異不超過3個核苷酸。在其他態樣中，互補之區域係與*PLP1* mRNA目標序列完全互補。

【0029】在任何前述或相關態樣中，L係三環或四環。在一些態樣中，L係四環。在一些態樣中，四環包含序列5'-GAAA-3'。在一些態樣中，L之一或多個的核苷酸包含2'-O-甲基修飾。在一些態樣中，L之各核苷酸包含2'-O-甲基修飾。

【0030】在任何前述或相關態樣中，S1及S2的長度為1至10個核苷酸且具有相同的長度。在一些態樣中，S1及S2的長度為1個核苷酸、2個核苷酸、3個核苷酸、4個核苷酸、5個核苷酸、6個核苷酸、7個核苷酸、8個核苷酸、9個核苷酸、或10個核苷酸。在一些態樣中，S1及S2的長度

為6個核苷酸。在一些態樣中，主幹環包含序列5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(SEQ ID NO：190)。

【0031】在任何前述或相關態樣中，反義股包含長度為一或多個核苷酸之3'突出端序列。在一些態樣中，3'突出端序列的長度為2個核苷酸，視需要地其中3'突出端序列係GG。

【0032】在任何前述或相關態樣中，寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷酸。在一些態樣中，經修飾之核苷酸包含2'-修飾。在一些態樣中，2'-修飾係選自2'-胺基乙基、2'-氟、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸的修飾。在一些態樣中，包含寡核苷酸之所有核苷酸係經修飾，視需要地其中修飾係選自2'-氟及2'-O-甲基的2'修飾。

【0033】在任何前述或相關態樣中，正義股之約10至15%、10%、11%、12%、13%、14%、或15%的核苷酸包含2'-氟修飾。在一些態樣中，反義股之約25至35%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、或35%的核苷酸包含2'-氟修飾。在一些態樣中，寡核苷酸之約15至25%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、或25%的核苷酸包含2'-氟修飾。

【0034】在任何前述或相關態樣中，正義股包含36個核苷酸，且自5'至3'位置編號為1至36，其中位置8至11包含2'-氟修飾。在一些態樣中，反義股包含22個核苷酸，且

自5'至3'位置編號為1至22，且其中位置2、3、4、5、7、10、及14包含2'-氟修飾。在一些態樣中，寡核苷酸之剩餘核苷酸包含2'-O-甲基修飾。

【0035】在任何前述或相關態樣中，寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯(internucleotide linkage)。在一些態樣中，至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯係硫代磷酸酯鍵聯。

【0036】在任何前述或相關態樣中，反義股之5'-核苷酸之糖之4'-碳包含磷酸酯類似物(phosphate analog)。在一些態樣中，磷酸酯類似物係氧基甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯、或丙二醯基膦酸酯(malonylphosphonate)，視需要地其中磷酸酯類似物係包含5'-甲氧基膦酸酯-4'-氧基之4'磷酸酯類似物。在一些態樣中，磷酸酯類似物係4'-氧基甲基膦酸酯。

【0037】在任何前述或相關態樣中，寡核苷酸之至少一個核苷酸係共軛至一或多個靶向配體。在一些態樣中，各靶向配體包含碳水化合物、胺糖、膽固醇、多肽、或脂質。在一些態樣中，各靶向配體包含N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)部份。在一些態樣中，GalNAc部份係單價GalNAc部份、二價GalNAc部份、三價GalNAc部份、或四價GalNAc部份。在一些態樣中，高達4個主幹環之L之核苷酸各自共軛至單價GalNAc部份。

【0038】在一些態樣中，寡核苷酸不包含靶向配體。

【0039】在任何前述或相關態樣中，正義股包含SEQ

ID NO：76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、及110中任一者之核苷酸序列。

【0040】在任何前述或相關態樣中，反義股包含SEQ ID NO：77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、及111中任一者之核苷酸序列。

【0041】在任何前述或相關態樣中，正義股及反義股包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：76及77；

(b) 分別為SEQ ID NO：78及79；

(c) 分別為SEQ ID NO：80及81；

(d) 分別為SEQ ID NO：82及83；

(e) 分別為SEQ ID NO：84及85；

(f) 分別為SEQ ID NO：86及87；

(g) 分別為SEQ ID NO：88及89；

(h) 分別為SEQ ID NO：90及91；

(i) 分別為SEQ ID NO：92及93；

(j) 分別為SEQ ID NO：94及95；

(k) 分別為SEQ ID NO：96及97；

(l) 分別為SEQ ID NO：98及99；

(m) 分別為SEQ ID NO：100及101；

(n) 分別為SEQ ID NO：102及103；

(o) 分別為SEQ ID NO：104及105；

(p) 分別為SEQ ID NO：106及107；

(q) 分別為SEQ ID NO：108及109；及

(r) 分別為SEQ ID NO：110及111。

【0042】在一些態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：76中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：77中所示之核苷酸序列。在其他態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：78中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：79中所示之核苷酸序列。在其他態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：80中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：81中所示之核苷酸序列。在一些態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：82中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：83中所示之核苷酸序列。在其他態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：84中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：85中所示之核苷酸序列。在又其他態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：86中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：87中所示之核苷酸序列。在一些態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：88中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：89中所示之核苷酸序列。在其他態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：90中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：91中所示之核苷酸序列。在又其他態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：92中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：93中所示之核苷酸序列。在一些態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：

94中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：95中所示之核苷酸序列。在其他態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：96中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：97中所示之核苷酸序列。在又其他態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：98中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：99中所示之核苷酸序列。在一些態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：100中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：101中所示之核苷酸序列。在其他態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：102中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：103中所示之核苷酸序列。在又其他態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：104中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：105中所示之核苷酸序列。在一些態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：106中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：107中所示之核苷酸序列。在其他態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：108中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：109中所示之核苷酸序列。在又其他態樣中，正義股包含如SEQ ID NO：110中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：111中所示之核苷酸序列。

【0043】在一些態樣中，本揭露提供降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中包含正義股及反義股之所有核苷酸係經修飾，其中反義股包含與SEQ ID

NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0044】在進一步態樣中，本揭露提供降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中包含正義股及反義股之所有核苷酸係經修飾，其中反義股之5'-核苷酸之糖的4'-碳包含磷酸酯類似物，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0045】在其他態樣中，本揭露提供降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中包含正義股及反義股之所有核苷酸係經修飾，其中反義股之5'-核苷酸之糖之4'-碳包含磷酸酯類似物，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0046】在一些態樣中，本揭露提供降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中包含正義股及反義股之所有核苷酸係經修飾，其中正義股及反義股包含一或多個經2'-氟及2'-O-甲基修飾之核苷酸及至少一個硫代磷酸酯鍵聯，其中反義股之5'-核苷酸之糖之4'-碳包含磷酸酯類似物，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區

域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0047】在任何前述或相關態樣中，正義股包含SEQ ID NO：112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、及191中任一者。

【0048】在任何前述或相關態樣中，反義股包含SEQ ID NO：113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、及192中任一者。在任何前述或相關態樣中，反義股包含SEQ ID NO：113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、及207中任一者。

【0049】在任何前述或相關態樣中，正義股及反義股係選自由下列所組成之群組：

(a) 分別為SEQ ID NO：112及113；

(b) 分別為SEQ ID NO：114及115；

(c) 分別為SEQ ID NO：116及117；

(d) 分別為SEQ ID NO：118及119；

(e) 分別為SEQ ID NO：120及121；

(f) 分別為SEQ ID NO：122及123；

(g) 分別為SEQ ID NO：124及125；

(h) 分別為SEQ ID NO：126及127；

(i) 分別為SEQ ID NO：128及129；

(j) 分別為SEQ ID NO：130及131；

(k) 分別為SEQ ID NO：131及133；

(l) 分別為SEQ ID NO：134及135；

(m) 分別為SEQ ID NO：136及137；

(n) 分別為SEQ ID NO：138及139；

(o) 分別為SEQ ID NO：140及141；

(p) 分別為SEQ ID NO：142及143；

(q) 分別為SEQ ID NO：144及145；

(r) 分別為SEQ ID NO：146及147；及

(s) 分別為SEQ ID NO：191及192。

【0050】在任何前述或相關態樣中，正義股及反義股係選自由下列所組成之群組：

(a) 分別為SEQ ID NO：112及113；

(b) 分別為SEQ ID NO：114及115；

(c) 分別為SEQ ID NO：116及117；

(d) 分別為SEQ ID NO：118及119；

(e) 分別為SEQ ID NO：120及121；

(f) 分別為SEQ ID NO：122及123；

(g) 分別為SEQ ID NO：124及125；

(h) 分別為SEQ ID NO：126及127；

(i) 分別為SEQ ID NO：128及129；

(j) 分別為SEQ ID NO：130及131；

(k) 分別為SEQ ID NO：131及133；

(l) 分別為SEQ ID NO：134及135；

(m) 分別為SEQ ID NO：136及137；

(n) 分別為SEQ ID NO：138及139；

(o) 分別為SEQ ID NO：140及141；

(p) 分別為SEQ ID NO：142及143；

(q) 分別為SEQ ID NO：144及145；

(r) 分別為SEQ ID NO：146及147；及

(s) 分別為SEQ ID NO：191及207。

【0051】在一些態樣中，正義股包含SEQ ID NO：112，且其中反義股包含SEQ ID NO：113。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：114，且其中反義股包含SEQ ID NO：115。在又其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：116，且其中反義股包含SEQ ID NO：117。在一些態樣中，正義股包含SEQ ID NO：118，且其中反義股包含SEQ ID NO：119。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：120，且其中反義股包含SEQ ID NO：121。在又其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：122，且其中反義股包含SEQ ID NO：123。在一些態樣中，正義股包含SEQ ID NO：124，且其中反義股包含SEQ ID NO：125。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：126，且其中反義股包含SEQ ID NO：127。在一些態樣中，正義股包含SEQ ID NO：128，且其中反義股包含SEQ ID NO：129。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：130，且其中反義股包含SEQ ID NO：131。在又其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：132，且其中反義股包含SEQ ID NO：133。在一些態樣中，正義股包含SEQ ID NO：134，且其中反義股包含SEQ

ID NO：135。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：136，且其中反義股包含SEQ ID NO：137。在又其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：138，且其中反義股包含SEQ ID NO：139。在一些態樣中，正義股包含SEQ ID NO：140，且其中反義股包含SEQ ID NO：141。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：142，且其中反義股包含SEQ ID NO：143。在一些態樣中，正義股包含SEQ ID NO：144，且其中反義股包含SEQ ID NO：145。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：146，且其中反義股包含SEQ ID NO：147。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：191，且其中反義股包含SEQ ID NO：192。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：191，且其中反義股包含SEQ ID NO：207。

【0052】在一些態樣中，本揭露提供治療患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體之方法，該方法包含向個體投予治療有效量的如本文中所述之RNAi寡核苷酸、或其醫藥組成物，從而治療個體。在一些態樣中，RNAi寡核苷酸係投予至中樞神經系統。在一些態樣中，RNAi寡核苷酸係投予至腦脊髓液。在一些態樣中，RNAi寡核苷酸係鞘內、腦室內、或大池內注射投予。在一些態樣中，投予單次劑量的RNAi寡核苷酸。在其他態樣中，投予超過一次劑量的RNAi寡核苷酸。

【0053】在任何前述或相關態樣中，*PLP1*表現降低達約1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、

10週、11週、或12週。在一些態樣中，*PLP1*表現降低達約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、或6個月。在一些態樣中，*PLP1*表現降低達約7天、14天、21天、28天、35天、42天、49天、56天、63天、70天、77天、84天、或91天。

【0054】在一些態樣中，本揭露提供醫藥組成物，其包含如本文中所述之RNAi寡核苷酸、及醫藥上可接受之載劑、遞送劑或賦形劑。

【0055】在其他態樣中，本揭露提供將寡核苷酸遞送至個體之方法，該方法包含將本文中所述之醫藥組成物投予至個體。

【0056】在另一態樣中，本揭露提供降低細胞、細胞群體、或個體中之*PLP1*表現之方法，該方法包含下列步驟：

i. 使細胞或細胞群體與本文中所述之RNAi寡核苷酸或醫藥組成物接觸；或

ii. 向個體投予本文中所述之RNAi寡核苷酸或醫藥組成物。在一些態樣中，降低*PLP1*表現包含降低*PLP1* mRNA之量或水平、PLP1蛋白質之量或水平、或兩者兼具。在一些態樣中，*PLP1*表現降低達約1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、或12週。在一些態樣中，*PLP1*表現降低達約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、或6個月。在一些態樣中，*PLP1*表現降低達約7天、14天、21天、28天、35天、42天、49天、

56天、63天、70天、77天、84天、或91天。在一些態樣中，個體患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況。在一些態樣中，與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況係家族性腦中葉硬化症(PMD)或第2型痙攣性截癱(SPG2)。在一些態樣中，RNAi寡核苷酸、或醫藥組成物係與第二組成物或治療劑組合投予。

【0057】在其他態樣中，本揭露提供治療患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體之方法，該方法包含向個體投予治療有效量的包含正義股及反義股之RNAi寡核苷酸，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0058】在另一態樣中，本揭露提供治療患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體之方法，該方法包含向個體投予治療有效量的包含選自表5中所示之行之正義股及反義股的RNAi寡核苷酸、或其醫藥組成物，從而治療個體。

【0059】在其他態樣中，本揭露提供治療患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體之方法，該方法包含向個體投予治療有效量的包含正義股及反義股之RNAi寡核苷酸，其中正義股及反義股包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：76及77；

(b) 分別為SEQ ID NO：78及79；

(c) 分別為SEQ ID NO：80及81；

(d) 分別為SEQ ID NO：82及83；

(e) 分別為SEQ ID NO：84及85；

(f) 分別為SEQ ID NO：86及87；

(g) 分別為SEQ ID NO：88及89；

(h) 分別為SEQ ID NO：90及91；

(i) 分別為SEQ ID NO：92及93；

(j) 分別為SEQ ID NO：94及95；

(k) 分別為SEQ ID NO：96及97；

(l) 分別為SEQ ID NO：98及99；

(m) 分別為SEQ ID NO：100及101；

(n) 分別為SEQ ID NO：102及103；

(o) 分別為SEQ ID NO：104及105；

(p) 分別為SEQ ID NO：106及107；

(q) 分別為SEQ ID NO：108及109；及

(r) 分別為SEQ ID NO：110及111。

【0060】在其他態樣中，本揭露提供治療患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體之方法，該方法包含向個體投予治療有效量的包含正義股及反義股之RNAi寡核苷酸，其中正義股及反義股選自由下列所組成之群組：

(a) 分別為SEQ ID NO：112及113；

(b) 分別為SEQ ID NO：114及115；

(c) 分別為SEQ ID NO：116及117；

(d) 分別為SEQ ID NO：118及119；

(e) 分別為SEQ ID NO：120及121；

(f) 分別為SEQ ID NO：122及123；

(g) 分別為SEQ ID NO：124及125；

(h) 分別為SEQ ID NO：126及127；

(i) 分別為SEQ ID NO：128及129；

(j) 分別為SEQ ID NO：130及131；

(k) 分別為SEQ ID NO：131及133；

(l) 分別為SEQ ID NO：134及135；

(m) 分別為SEQ ID NO：136及137；

(n) 分別為SEQ ID NO：138及139；

(o) 分別為SEQ ID NO：140及141；

(p) 分別為SEQ ID NO：142及143；

(q) 分別為SEQ ID NO：144及145；

(r) 分別為SEQ ID NO：146及147；及

(s) 分別為SEQ ID NO：191及192。

【0061】在其他態樣中，本揭露提供治療患有與PLP1表現相關的疾病、病症、或病況的個體之方法，該方法包含向個體投予治療有效量的包含正義股及反義股之RNAi寡核苷酸，其中正義股及反義股選自由下列所組成之群組：

(a) 分別為SEQ ID NO：112及113；

(b) 分別為SEQ ID NO：114及115；

(c) 分別為SEQ ID NO：116及117；

(d) 分別為SEQ ID NO：118及119；

(e) 分別為SEQ ID NO：120及121；

(f) 分別為SEQ ID NO：122及123；

(g) 分別為SEQ ID NO：124及125；

(h) 分別為SEQ ID NO：126及127；

(i) 分別為SEQ ID NO：128及129；

(j) 分別為SEQ ID NO：130及131；

(k) 分別為SEQ ID NO：131及133；

(l) 分別為SEQ ID NO：134及135；

(m) 分別為SEQ ID NO：136及137；

(n) 分別為SEQ ID NO：138及139；

(o) 分別為SEQ ID NO：140及141；

(p) 分別為SEQ ID NO：142及143；

(q) 分別為SEQ ID NO：144及145；

(r) 分別為SEQ ID NO：146及147；及

(s) 分別為SEQ ID NO：191及207。

【0062】在一些態樣中，正義股包含SEQ ID NO：112，且其中反義股包含SEQ ID NO：113。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：114，且其中反義股包含SEQ ID NO：115。在又其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：116，且其中反義股包含SEQ ID NO：117。在一些態樣中，正義股包含SEQ ID NO：118，且其中反義股包含SEQ ID NO：119。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：120，且其中反義股包含SEQ ID NO：121。在又其他態樣

中，正義股包含SEQ ID NO：122，且其中反義股包含SEQ ID NO：123。在一些態樣中，正義股包含SEQ ID NO：124，且其中反義股包含SEQ ID NO：125。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：126，且其中反義股包含SEQ ID NO：127。在一些態樣中，正義股包含SEQ ID NO：128，且其中反義股包含SEQ ID NO：129。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：130，且其中反義股包含SEQ ID NO：131。在又其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：132，且其中反義股包含SEQ ID NO：133。在一些態樣中，正義股包含SEQ ID NO：134，且其中反義股包含SEQ ID NO：135。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：136，且其中反義股包含SEQ ID NO：137。在又其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：138，且其中反義股包含SEQ ID NO：139。在一些態樣中，正義股包含SEQ ID NO：140，且其中反義股包含SEQ ID NO：141。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：142，且其中反義股包含SEQ ID NO：143。在一些態樣中，正義股包含SEQ ID NO：144，且其中反義股包含SEQ ID NO：145。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：146，且其中反義股包含SEQ ID NO：147。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：191，且其中反義股包含SEQ ID NO：192。在其他態樣中，正義股包含SEQ ID NO：191，且其中反義股包含SEQ ID NO：207。

【0063】在一些態樣中，與*PLP1*表現相關的疾病、

病症、或病況係家族性腦中葉硬化症(PMD)或第2型痙攣性截癱(SPG2)。

【0064】在任何前述或相關態樣中，RNAi寡核苷酸係投予至中樞神經系統。在一些態樣中，RNAi寡核苷酸係投予至腦脊髓液。在一些態樣中，RNAi寡核苷酸係鞘內、腦室內、或由大池內注射投予。在一些態樣中，投予單次劑量的RNAi寡核苷酸。在其他態樣中，投予超過一次劑量的RNAi寡核苷酸。

【0065】在任何前述或相關態樣中，*PLP1*表現降低達約1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、或12週。在一些態樣中，*PLP1*表現降低達約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、或6個月。在一些態樣中，*PLP1*表現降低達約7天、14天、21天、28天、35天、42天、49天、56天、63天、70天、77天、84天、或91天。

【0066】在一些態樣中，本揭露提供本文中所述之RNAi寡核苷酸或醫藥組成物於製造用於治療與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況，視需要地用於治療家族性腦中葉硬化症(PMD)或第2型痙攣性截癱(SPG2)的藥劑之用途。

【0067】在一些態樣中，本揭露提供本文中所述之RNAi寡核苷酸或醫藥組成物，供使用於、或可適用於治療與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況，視需要地用於治療家族性腦中葉硬化症(PMD)或第2型痙攣性截癱

(SPG2)之用途。

【0068】在其他態樣中，本揭露提供套組，其包含本文中所述之RNAi寡核苷酸、視需要的醫藥上可接受之載劑、及包含用於投予至患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體之說明之藥品仿單。

【0069】在任何前述或相關態樣中，與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況係家族性腦中葉硬化症(PMD)或第2型痙攣性截癱(SPG2)。

【0070】在一些態樣中，本揭露提供組成物，其包含降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸及醫藥上可接受之載劑，其中寡核苷酸包含形成雙股體區域之正義股及反義股，其中反義股包含與*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸，且其中組成物經調配以供投予至個體之腦脊髓液(CSF)。在一些態樣中，RNAi寡核苷酸係本文中所述之RNAi寡核苷酸。在一些態樣中，組成物經調配以供鞘內、腦室內、或大池內投予。在一些態樣中，寡核苷酸不包含靶向配體。在一些態樣中，寡核苷酸未經調配於脂質、脂質體、或脂質奈米粒子遞送媒劑中。在一些態樣中，醫藥上可接受之載劑包含磷酸鹽緩衝鹽水。

【0071】在其他態樣中，本揭露提供降低個體之中樞神經系統中之*PLP1*之表現之方法，其包含投予包含RNAi寡核苷酸及醫藥上可接受之載劑之組成物，其中寡核苷酸包含形成雙股體區域之正義股及反義股，其中反義股包含

與*PLP1* mRNA補性區域，其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸，且其中組成物經調配以供投予至腦脊髓液(CSF)，從而降低中樞神經系統中之*PLP1*表現。在一些態樣中，RNAi寡核苷酸係本文中所述之RNAi寡核苷酸。在一些態樣中，投予單次劑量或超過一次劑量的RNAi寡核苷酸。在一些態樣中，*PLP1*表現降低達約1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、或12週。在一些態樣中，*PLP1*表現降低達約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、或6個月。在一些態樣中，*PLP1*表現降低達約7天、14天、21天、28天、35天、42天、49天、56天、63天、70天、77天、84天、或91天。在一些態樣中，*PLP1*表現在腦中之至少一個區域中降低。在一些態樣中，腦中之至少一個區域係選自：額葉皮質、頂葉皮質(parietal cortex)、顳葉皮質、枕葉皮質、及小腦。在一些態樣中，*PLP1*表現在頸脊髓(cervical spinal cord)、胸脊髓(thoracic spinal cord)、腰脊髓(lumbar spinal cord)、及/或腰背根神經節(lumbar dorsal root ganglion)中降低。在一些態樣中，組成物及/或寡核苷酸不包含靶向配體。在一些態樣中，寡核苷酸未經調配於脂質、脂質體、或脂質奈米粒子遞送媒劑中。在一些態樣中，醫藥上可接受之載劑包含磷酸鹽緩衝鹽水。

【0072】在一些態樣中，本揭露提供降低個體之中樞神經系統中之GFAP表現之方法，其包含投予本文中所述之RNAi寡核苷酸。在一些態樣中，個體中之*GFAP* mRNA

表現、GFAP蛋白質表現、或兩者均降低。在一些態樣中，個體患有星形細胞膠質化而GFAP表現之降低使個體中之星形細胞膠質化降低。在其他態樣中，本揭露提供降低個體中之星形細胞膠質化之方法，其包含投予本文中所述之RNAi寡核苷酸。在一些態樣中，本揭露提供降低個體中之脫髓鞘作用之方法，其包含投予本文中所述之RNAi寡核苷酸。在其他態樣中，本揭露提供降低個體中之髓鞘形成異常之方法，其包含投予本文中所述之RNAi寡核苷酸。

【0073】在一些態樣中，本揭露提供判定已接受或正在接受靶向*PLP1*之RNA寡核苷酸治療的患者對治療之反應性之方法，其包含：判定患者樣本中之GFAP表現水平，其中GFAP表現水平降低指示患者對治療之反應性。

【0074】在其他態樣中，本揭露提供判定患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的患者對治療之反應性之方法，其包含：

(i)將靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療投予至患者；及

(ii)判定患者樣本中之GFAP表現水平，

其中患者之GFAP表現水平降低指示對治療之反應性。

【0075】在進一步態樣中，本揭露提供判定患有星形細胞膠質化的患者對治療之反應性之方法，其包含：

(i)將靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療投予至患者；及

(ii)判定患者樣本中之GFAP表現水平，

其中患者之GFAP表現水平降低指示對治療之反應性。

【圖式簡單說明】

【0076】[**圖1A**]至[**圖1B**]提供繪示設計用於抑制鼠類*PLP1* mRNA表現之寡核苷酸之功效的圖。在C57BL/6小鼠中在鞘內注射調配於PBS中之250μg的PLP1寡核苷酸之後7天，測量CNS組織中之*PLP1* mRNA剩餘百分比(%)，其係相對於經PBS處理之小鼠中之PLP1 mRNA%。**圖1A**繪示在腰脊髓中之*PLP1* mRNA%。**圖1B**繪示在額葉皮質中之*PLP1* mRNA%。

【0077】[**圖2A**]至[**圖2D**]提供繪示基於圖1A至圖1B中所示之抑制功效所選擇之3種寡核苷酸之劑量反應的圖。在C57BL/6小鼠中在鞘內注射調配於PBS中之100μg或250μg的指定PLP1寡核苷酸(PLP1-2339、PLP1-2398、及PLP1-2340；具有**實施例2**中所述之修飾模式，具有完全硫代磷酸酯化之環)之後7天，測量CNS組織中之鼠類*PLP1* mRNA剩餘百分比(%)，其係相對於經PBS處理之小鼠中之PLP1 mRNA%。在腰脊髓(**圖2A**)、腦幹(**圖2B**)、海馬體(**圖2C**)、及額葉皮質(**圖2D**)中測定% mRNA。

【0078】[**圖3**]提供繪示N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)共軛之雙股RNAi (dsRNAi)寡核苷酸之通用結構及化學修飾模式之示意圖。2'-OMe=2'-O-甲基；2'-F=2'-氟。

【0079】[**圖4A**]至[**圖4D**]提供繪示基於**圖1A**至**圖1B**中

所示之抑制功效所選擇之3種寡核苷酸之劑量反應的圖。在C57BL/6小鼠中在鞘內注射調配於PBS中之30μg、100μg、或300μg的指定PLP1寡核苷酸(PLP1-2339、PLP1-2398、及PLP1-2340；具有繪示於**圖3**中之修飾模式，具有GalNAc共軛之環)之後7天，測量CNS組織中之鼠類*PLP1* mRNA剩餘百分比(%)，其係相對於經PBS處理之小鼠中之PLP1 mRNA%。在額葉皮質(**圖4A**)、小腦(**圖4B**)、腦幹(**圖4C**)、及腰脊髓(**圖4D**)中測定% mRNA。

【0080】[**圖5**]提供繪示設計用於抑制人類及/或非人類靈長類*PLP1* mRNA表現之寡核苷酸之功效的圖，其係在CD-1小鼠中使用液動注射(hydrodynamic injection, HDI)模型進行。在皮下給藥3mg/kg的經共軛至N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)之PLP1寡核苷酸(設計用於靶向外顯子3至8，且調配於PBS中)之後3天，將編碼人類*PLP1* mRNA之質體經由HDI注射到小鼠中並在1天後在來自小鼠之肝臟樣本中測量人類*PLP1* mRNA百分比(%)，其係相對於經PBS處理之小鼠。

【0081】[**圖6**]提供的圖繪示基於圖3中所示之抑制功效選擇之6種寡核苷酸(靶向外顯子3至5)之劑量反應。使用圖5中所述之相同的HDI模型，不同之處在於投予至小鼠的劑量為0.3mg/kg或1mg/kg。在來自小鼠之肝臟樣本中測量人類*PLP1* mRNA之百分比(%)，其係相對於經PBS處理之小鼠。

【0082】[**圖7**]提供繪示具有2'-氟及2'-O-甲基修飾(包

括2'-O-甲基四環)之寡核苷酸之結構及修飾模式之示意圖。2'-OMe=2'-O-甲基；2'-F=2'-氟。

【0083】[**圖8A**]至[**圖8C**]提供在單次鞘內300μg推注劑量的指定PLP1寡核苷酸(其經GalNAc四環(如**圖3**中所繪示)或2'-O-甲基四環(如**圖7**中所繪示)修飾)之後，小鼠腰脊髓中之*PLP1* mRNA剩餘百分比(%)的圖。在第7天收集PLP1-2340(**8A**)之組織、在第28天收集PLP1-2398(**8B**)之組織、及在第56收集PLP1-2339(**8C**)之組織以供*PLP1* mRNA測量。將人造腦脊髓液(aCSF)(無寡核苷酸)用作對照。

【0084】[**圖9A**]提供繪示在非人類靈長類中在單次劑量(第0天45mg)或多次劑量(第0天及第7天45mg)的PLP1-436(其具有繪示於**圖7**中之修飾模式)之後之*PLP1* mRNA剩餘百分比的圖。在整個研究中監測動物並在第28天及第84天收集組織以供*PLP1* mRNA測量。將人造腦脊髓液(aCSF)(無寡核苷酸)用作對照。

【0085】[**圖9B**]提供在非人類靈長類中在單次劑量(第0天45mg)或多次劑量(如**圖9A**中所述處理)的PLP1-436(其具有**圖7**中所繪示之修飾模式)之後，測量*PLP1* mRNA之全腦原位雜交之影像。將人造腦脊髓液(aCSF)(無寡核苷酸)用作對照。

【0086】[**圖10**]提供繪示PLP1-2340(其具有**圖7**中所繪示之修飾模式)之劑量反應的圖。在C57BL/6小鼠中在腦室內(intracerebroventricular, i.c.v)注射10μg、30μg、100μg、或300μg的調配於aCSF中之寡核苷酸之後7天，測

量CNS組織中之鼠類*PLP1* mRNA剩餘百分比(%)。在額葉皮質、海馬體、腦幹、及腰脊髓中測定剩餘mRNA百分比(%)。將人造腦脊髓液(aCSF)(無寡核苷酸)用作對照。

【0087】[**圖11A**]至[**圖11B**]提供繪示PLP1-2340(其具有**圖7**中所繪示之修飾模式)之劑量反應的圖。在C57BL/6及*Plp1*-dup小鼠中在i.c.v.注射30μg、100μg、300μg、或500μg的調配於PBS中之寡核苷酸之後7天，測量CNS組織中之*Plp1* mRNA剩餘百分比(%)。在額葉皮質、感覺皮質、海馬體(**圖11A**)、小腦、腦幹、及腰脊髓(**圖11B**)中測定剩餘mRNA百分比(%)。將人造腦脊髓液(aCSF)(無寡核苷酸)用作對照。

【0088】[**圖12A**]至[**圖12E**]提供繪示在C57BL/6及*Plp1*-dup小鼠中在PLP1-2340(其具有**圖7**中所繪示之修飾模式)之單次500μg i.c.v.注射之後，*Plp1* mRNA剩餘百分比(%)的圖。在第7、14、28、56、及84天收集組織以供*Plp1* mRNA測量。在額葉皮質(**12A**)、海馬體(**12B**)、小腦(**12C**)、腦幹(**12D**)、及腰脊髓(**12E**)中測定剩餘mRNA百分比(%)。將人造腦脊髓液(aCSF)(無寡核苷酸)用作對照。

【0089】[**圖13**]在*Plp1*-dup小鼠中i.c.v.投予500μg的PLP1-2340或CSF之後56天在胼胝體中之PLP1蛋白質表現之免疫螢光影像。將經aCSF處理之C57Bl/6小鼠用作對照。

【0090】[**圖14A**]至[**圖14E**]提供繪示在C57BL/6及*Plp1*-dup小鼠中在PLP1-2340(其具有**圖7**中所繪示之修飾

模式)之單次500μg i.c.v.注射之後，*Gfap* mRNA剩餘百分比(%)的圖。在第7、14、28、56、及84天收集組織以供*Gfap* mRNA測量。在額葉皮質(**14A**)、海馬體(**14B**)、小腦(**14C**)、腦幹(**14D**)、及腰脊髓(**14E**)中測定剩餘mRNA百分比(%)。將人造腦脊髓液(aCSF)(無寡核苷酸)用作對照。

【0091】[**圖15**]提供在*Plp1*-dup小鼠中在i.c.v.投予500μg的PLP1-2340或aCSF之後56天在全腦中之GFAP蛋白質表現之免疫螢光影像。將經aCSF處理的C57Bl/6小鼠用作對照。*在C57Bl/6 (aCSF)中之黑色圓圈係DAPI染色之假影。

【0092】[**圖16A**]至[**圖16C**]提供在新生(P4)小鼠中之PLP1-2340(其具有**圖7**中所繪示之修飾模式)之劑量反應。在C57BL/6小鼠中在i.c.v注射10μg、30μg、100μg、或250μg的調配於PBS中之寡核苷酸之後7天，測量CNS組織中之鼠類*Plp1*(**圖16A**)、*Mbp*(**圖16B**)、及*Gfap*(**圖16C**) mRNA剩餘百分比(%)。在左半球、右半球、及腰脊髓中測定剩餘mRNA百分比(%)。將人造腦脊髓液(aCSF)(無寡核苷酸)用作對照。

【0093】[**圖17A**]至[**圖17E**]提供繪示在C57BL/6及*Plp1*-dup小鼠中在PLP1-2340(其具有**圖7**中所繪示之修飾模式)之單次250μg i.c.v.注射之後，*Plp1* mRNA剩餘百分比(%)的圖。小鼠係在年齡P4時注射，且在P28時收集組織以供*Plp1* mRNA測量。在額葉皮質(**17A**)、海馬體(**17B**)、小腦(**17C**)、腦幹(**17D**)、及腰脊髓(**17E**)中測定剩餘mRNA百

分比(%)。將人造腦脊髓液(aCSF)(無寡核苷酸)用作對照。

【實施方式】

【0094】根據一些態樣，本揭露提供降低中樞神經系統中之*PLP1*表現的寡核苷酸。在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸係設計用於治療與CNS中之PLP表現相關的疾病。在一些方面中，本揭露提供藉由降低細胞(例如，CNS之細胞)中之*PLP1*基因表現來治療與PLP表現相關的疾病之方法。

***PLP1*表現之寡核苷酸抑制劑**

【0095】本揭露尤其是提供抑制*PLP1*表現的寡核苷酸(例如，RNAi寡核苷酸)。在一些具體實施例中，抑制*PLP1*表現的寡核苷酸係靶向*PLP1* mRNA。

***PLP1*目標序列**

【0096】在一些具體實施例中，寡核苷酸係靶向包含*PLP1* mRNA之目標序列。在一些具體實施例中，寡核苷酸、或其部分、片段、或股(例如，雙股寡核苷酸之反義股或引導股)結合或黏著至包含*PLP1* mRNA之目標序列，從而抑制*PLP1*表現。在一些具體實施例中，寡核苷酸靶向*PLP1*目標序列，以達體內抑制*PLP1*表現之目的。在一些具體實施例中，靶向*PLP1*目標序列之寡核苷酸抑制*PLP1*表現之量或程度與寡核苷酸之效力相關聯。在一些

具體實施例中，靶向*PLP1*目標序列之寡核苷酸抑制*PLP1*表現之量或程度與用寡核苷酸治療之患有與PLP1表現相關的疾病、病症、或病況之個體或患者之治療益處之量或程度相關聯。

【0097】通過檢查編碼PLP1之mRNA(包括多種不同物種(例如，人類、馬來猴、小鼠、及大鼠，參見例如，實施例1)之mRNA)之核苷酸序列及體內及體外測試(參見例如，實施例2至5)之結果，已發現*PLP1* mRNA之某些核苷酸序列比其他核苷酸序列更適於基於寡核苷酸之抑制(oligonucleotide-based-inhibition)，且因此可用作本文中之寡核苷酸之目標序列。在一些具體實施例中，本文中所述之寡核苷酸(例如，雙股寡核苷酸)之正義股包含*PLP1*目標序列。在一些具體實施例中，本文中所述之雙股寡核苷酸之正義股之一部分或區域包含*PLP1*目標序列。在一些具體實施例中，*PLP1*目標序列包含SEQ ID NO：171至188中任一者之核苷酸序列、或由其所組成。在一些具體實施例中，*PLP1*目標序列包含SEQ ID NO：212至231中任一者之核苷酸序列、或由其所組成。在一些具體實施例中，*PLP1*目標序列包含SEQ ID NO：171中所示之核苷酸序列。在一些具體實施例中，*PLP1*目標序列包含SEQ ID NO：212中所示之核苷酸序列。在一些具體實施例中，*PLP1*目標序列包含SEQ ID NO：219中所示之核苷酸序列。在一些具體實施例中，*PLP1*目標序列包含SEQ ID NO：224中所示之核苷酸序列。在一些具體實施例中，

*PLP1*目標序列包含SEQ ID NO：215中所示之核苷酸序列。在一些具體實施例中，*PLP1*目標序列包含SEQ ID NO：213中所示之核苷酸序列。在一些具體實施例中，*PLP1*目標序列包含SEQ ID NO：220中所示之核苷酸序列。

***PLP1*靶向序列**

【0098】在一些具體實施例中，出於靶向細胞中之mRNA並抑制其表現之目的，本文中之寡核苷酸具有與*PLP1* mRNA(例如，在*PLP1* mRNA之目標序列內)互補之區域。在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸包含*PLP1*靶向序列(例如，雙股寡核苷酸之反義股或引導股)，其具有藉由互補(瓦生克立克(Watson-Crick))鹼基配對結合或黏著至*PLP1*目標序列的互補之區域。出於抑制*PLP1* mRNA表現之目的，靶向序列或互補之區域通常具有合適的長度及鹼基含量，以使寡核苷酸(或其股)能夠結合或黏著至*PLP1* mRNA。在一些具體實施例中，靶向序列或互補之區域的長度為至少約12、至少約13、至少約14、至少約15、至少約16、至少約17、至少約18、至少約19、至少約20、至少約21、至少約22、至少約23、至少約24、至少約25、至少約26、至少約27、至少約28、至少約29、或至少約30個核苷酸。在一些具體實施例中，靶向序列或互補之區域係至少約12、至少約13、至少約14、至少約15、至少約16、至少約17、至少約18、至少約19、或至少約20個核苷

酸。在一些具體實施例中，靶向序列或互補之區域的長度為約12至約30個(例如，12至30個、12至22個、15至25個、17至21個、18至27個、19至27個、或15至30個)核苷酸。在一些具體實施例中，靶向序列或互補之區域的長度為約12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30個核苷酸。在一些具體實施例中，靶向序列或互補之區域的長度為18個核苷酸。在一些具體實施例中，靶向序列或互補之區域的長度為19個核苷酸。在一些具體實施例中，靶向序列或互補之區域的長度為20個核苷酸。在一些具體實施例中，靶向序列或互補之區域的長度為21個核苷酸。在一些具體實施例中，靶向序列或互補之區域的長度為22個核苷酸。在一些具體實施例中，靶向序列或互補之區域的長度為23個核苷酸。在一些具體實施例中，靶向序列或互補之區域的長度為24個核苷酸。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212至231中任一者之序列互補的靶向序列或互補之區域，且靶向序列或互補之區域的長度為18個核苷酸。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212至231中任一者之序列互補的靶向序列或互補之區域，且靶向序列或互補之區域的長度為19個核苷酸。

【0099】在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸包含與*PLP1*目標序列完全互補的靶向序列或互補之區域(例如，雙股寡核苷酸之反義股或引導股)。在一些具體實施例中，靶向序列或互補之區域係與*PLP1*目標序列部分互

補。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、及110中任一者之序列完全互補的靶向序列或互補之區域。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、及110中任一者之序列部分互補的靶向序列或互補之區域。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212至231中任一者之序列完全互補的靶向序列或互補之區域。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212中所示之序列完全互補的靶向序列或互補之區域。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212、219、224、215、213、或220中所示之序列完全互補的靶向序列或互補之區域。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212至231中任一者之序列部分互補的靶向序列或互補之區域。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212之序列部分互補的靶向序列或互補之區域。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212、219、224、215、213、或220之序列部分互補的靶向序列或互補之區域。

【0100】在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸包含與包含*PLP1* mRNA之核苷酸之連續序列互補的靶向序列或互補之區域，其中核苷酸之連續序列長度為約12至約30個核苷酸(例如，長度為12至30、12至28、12至26、12至

24、12至20、12至18、12至16、14至22、16至20、18至20、18至19個核苷酸)。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與包含*PLP1* mRNA之核苷酸之連續序列互補的靶向序列或互補之區域，其中核苷酸之連續序列長度為10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20個核苷酸。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與包含*PLP1* mRNA之核苷酸之連續序列互補的靶向序列或互補之區域，其中核苷酸之連續序列長度為19個核苷酸。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與包含*PLP1* mRNA之核苷酸之連續序列互補的靶向序列或互補之區域，其中核苷酸之連續序列長度為20個核苷酸。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、及110中任一者之核苷酸之連續序列互補的靶向序列或互補之區域，視需要地其中核苷酸之連續序列長度為19個核苷酸。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212至231中任一者之核苷酸之連續序列互補的靶向序列或互補之區域，視需要地其中核苷酸之連續序列長度為19個核苷酸。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212之核苷酸之連續序列互補的靶向序列或互補之區域，視需要地其中核苷酸之連續序列長度為19個核苷酸。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212、219、224、215、213、或220之核苷酸之連續序列互補的靶向序列或互補之區域，視需要地其中核苷酸之連續序列長度為19個核苷酸。

【0101】在一些具體實施例中，寡核苷酸之靶向序列或互補之區域係與如SEQ ID NO：76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、及110中之任一者中所示之序列之連續核苷酸互補且跨越反義股之整個長度。在一些具體實施例中，寡核苷酸之互補之區域係與如SEQ ID NO：76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、及110中之任一者中所示之序列之連續核苷酸互補且跨越反義股之整個長度。在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸包含互補之區域(例如，在雙股寡核苷酸之反義股上)，其與跨越如SEQ ID NO：76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、及110中之任一者中所示之序列之核苷酸1至20之核苷酸之連續延伸段至少部分(例如，完全)互補。在一些具體實施例中，寡核苷酸之靶向序列或互補之區域係與如SEQ ID NO：212至231中之任一者中所示之序列之連續核苷酸互補且跨越反義股之整個長度。在一些具體實施例中，寡核苷酸之互補之區域係與如SEQ ID NO：212至231中之任一者中所示之序列之連續核苷酸互補且跨越反義股之整個長度之一部分。在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸包含互補之區域(例如，在雙股寡核苷酸之反義股上)，其與跨越如SEQ ID NO：212至231中之任一者中所示之序列之核苷酸1至19之核苷酸之連續延伸段至少部分(例如，完全)互補。

【0102】在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸包含與對應的*PLP1*目標序列具有一或更多個鹼基配對(base pair, bp)錯配之靶向序列或互補之區域。在一些具體實施例中，靶向序列或互補之區域與對應的*PLP1*目標序列可具有至多約1個、至多約2個、至多約3個、至多約4個、至多約5個等的錯配，前提是靶向序列或互補之區域在適當的雜交條件下結合或黏著至*PLP1* mRNA之能力及/或寡核苷酸抑制*PLP1*表現之能力得以維持。替代地，在一些具體實施例中，靶向序列或互補之區域與對應的*PLP1*目標序列包含不超過1個、不超過2個、不超過3個、不超過4個、或不超過5個的錯配，前提是靶向序列或互補之區域在適當的雜交條件下結合或黏著至*PLP1* mRNA之能力及/或寡核苷酸抑制*PLP1*表現之能力得以維持。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與對應的目標序列具有1個錯配之靶向序列或互補之區域。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與對應的目標序列具有2個錯配之靶向序列或互補之區域。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與對應的目標序列具有3個錯配之靶向序列或互補之區域。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與對應的目標序列具有4個錯配之靶向序列或互補之區域。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與對應的目標序列具有5個錯配之靶向序列或互補之區域。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與對應的目標序列超過一個錯配(例如，2、3、4、5、或更多個錯配)之靶向序列或互補之區域，其中該等錯配中之至少2個

(例如，全部)係連續地定位(例如，接連2、3、4、5、或更多個錯配)、或其中該等錯配係散置在整個靶向序列或互補之區域中之任何位置中。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與對應的目標序列超過一個錯配(例如，2、3、4、5、或更多個錯配)之靶向序列或互補之區域，其中該等錯配中之至少2個(例如，全部)係連續地定位(例如，接連2、3、4、5、或更多個錯配)、或其中至少一或多個非錯配鹼基對係位在錯配之間、或其組合。

【0103】在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212至231中任一者之核苷酸之連續序列互補的靶向序列或互補之區域，其中靶向序列或互補之區域與對應的*PLP1*目標序列可具有至多約1個、至多約2個、至多約3個、至多約4個、至多約5個等的錯配。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212至231中任一者之核苷酸之連續序列互補的靶向序列或互補之區域，其中靶向序列或互補之區域與對應的*PLP1*目標序列可具有不超過1個、不超過2個、不超過3個、不超過4個、或不超過5個的錯配。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212之核苷酸之連續序列互補的靶向序列或互補之區域，其中靶向序列或互補之區域與對應的*PLP1*目標序列可具有至多約1個、至多約2個、至多約3個、至多約4個、至多約5個等的錯配。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含與SEQ ID NO：212之核苷酸之連續序列互補的靶向序列或互補之區域，其中靶向序列或互補之區域與對應的

*PLP1*目標序列可具有不超過1個、不超過2個、不超過3個、不超過4個、或不超過5個的錯配。

寡核苷酸之類型

【0104】在本文中之方法中，多種寡核苷酸類型及/或結構可用於靶向PLP1 mRNA，包括但不限於，RNAi寡核苷酸、反義股寡核苷酸、miRNA等。出於抑制PLP1表現之目的，亦設想本文中或他處所述之任何寡核苷酸類型用作框架以併入本文中之*PLP1* mRNA靶向序列中。

【0105】在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸藉由參與切丁酶參與(例如，RNAi寡核苷酸)之上游或下游的RNA干擾(RNAi)途徑來抑制*PLP1*表現。例如，已開發有每股具有約19至25個核苷酸大小且具有至少一個1至5個核苷酸之3'突出端之RNAi寡核苷酸(參見例如，美國專利第8,372,968號)。亦已開發出藉由切丁酶加工以生成活性RNAi產物之更長的寡核苷酸(參見例如，美國專利第8,883,996號。進一步的工作產生其中至少一股之至少一端延伸超過雙股體靶向區域之延伸之雙股寡核苷酸，包括其中該等股中之一者包括熱力上學穩定之四環結構的結構(參見例如，美國專利第8,513,207號及第8,927,705號，以及國際專利申請公開案第WO 2010/033225號)。此類結構可包括單股延伸部分(extensions)(在分子之一側或兩側上)以及雙股延伸部分。

【0106】在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸參

與切丁酶之參與之下游的RNAi途徑(例如，切丁酶切割)。在一些具體實施例中，寡核苷酸在正義股之3'端中具有突出端(例如，長度為1、2、或3個核苷酸)。在一些具體實施例中，寡核苷酸(例如，siRNA)包含與目標mRNA(例如，*PLP1* mRNA)反義的21個核苷酸引導股及互補隨從股，其中兩股黏著以形成19-bp雙股體及在任一或兩個3'端處之2個核苷酸突出端。亦設想更長的寡核苷酸設計，包括具有23個核苷酸之引導股及21個核苷酸之隨從股的寡核苷酸，其中在分子之右側(隨從股之3'端/引導股之5'端)上存在鈍端，且在分子之左側(隨從股之5'端/引導股之3'端)上存在二個核苷酸的3'引導股突出端。在此類分子中，存在21 bp雙股體區域。參見例如，美國專利第9,012,138號；第9,012,621號及第9,193,753號。

【0107】在一些具體實施例中，本文中所揭示之寡核苷酸包含長度均在約17至26個(例如，17至26個、20至25個、或21至23個)核苷酸之範圍內的正義股及反義股。在一些具體實施例中，本文中所揭示之寡核苷酸包含長度均在約19至22個核苷酸之範圍內的正義股及反義股。在一些具體實施例中，正義股及反義股具有相等長度。在一些具體實施例中，在本文中所揭示之寡核苷酸包含正義股及反義股，使得在正義股或反義股、或正義股及反義股兩者上存在3'突出端。在一些具體實施例中，對於具有長度均在約21至23個核苷酸之範圍內的正義股及反義股的寡核苷酸，在正義股、反義股、或正義股及反義股兩者上之3'突

出端長度為1或2個核苷酸。在一些具體實施例中，寡核苷酸具有22個核苷酸之引導股及20個核苷酸之隨從股，其中在分子之右側(隨從股之3'端/引導股之5'端)上存在鈍端，且在分子之左側(隨從股之5'端/引導股之3'端)上存在2個核苷酸的3'引導股突出端。在此類分子中，存在20 bp雙股體區域。

【0108】與本文中之組成物及方法一起使用的其他寡核苷酸設計包括：16-mer siRNA(參見例如，**NUCLEIC ACIDS IN CHEMISTRY AND BIOLOGY**, Blackburn (ed.), Royal Society of Chemistry, 2006)、shRNA(例如，具有19 bp或更短的主幹(stem)；參見例如Moore等人之(2010) METHODS MOL. BIOL.629:141-58)、鈍siRNA(例如，長度為19 bp；參見例如Kraynack & Baker (2006) *RNA* 12:163-76)、不對稱siRNA(aiRNA；參見例如，Sun等人之(2008)NAT. BIOTECHNOL. 26:1379-82)、不對稱較短的雙股體siRNA(參見例如，Chang等人之(2009) MOL. THER.17:725-732)、分叉siRNA(參見例如，Hohjoh (2004) FEBS LETT.557:193-98)、單股siRNA(Elsner(2012)NAT. BIOTECHNOL.30: 1063)、啞鈴形環狀siRNA(參見例如，Abe等人之(2007) J. AM. CHEM. SOC.129:15108-09)、及小內部分段干擾RNA (siRNA；參見例如，Bramsen等人之(2007) NUCLEIC ACIDS RES. 35:5886-97)。可用於一些具體實施例中以降低或抑制*PLP1*之表現之進一步非限制性實施例係微RNA (miRNA)、短髮夾RNA(shRNA)、及短siRNA(參見例如，Hamilton等

人之(2002) *EMBO J.* 21:4671-79；亦參見，美國專利申請公開案第2009/0099115號)。

【0109】但是，在一些具體實施例中，本文中用於降低或抑制*PLP1*表現之寡核苷酸係單股的(single-stranded, ss)。此類結構可包括但不限於單股RNAi分子。近來的努力已證明單股RNAi分子之活性(參見例如，Matsui等人之(2016) *Mol. Ther.*24:946-955)。然而，在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸係反義寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)。反義寡核苷酸係具有核鹼基序列的單股寡核苷酸，當以5'至3'方向書寫或描繪時，該核鹼基序列包含特定核酸之靶向區段的反向補體(reverse complement)且係經合適地修飾(例如，作為間隔體(gapmer))以便誘導RNaseH介導之其目標RNA在細胞中之切割或(例如，作為混合體(mixmer))以便抑制目標mRNA在細胞中之轉譯。本文中所使用之ASO可經所屬技術領域中已知之任何合適方式修飾，包括例如，如美國專利第9,567,587號中所示(包括例如，長度、核鹼基(嘧啶、嘌呤)之糖部份、及核鹼基之雜環部份之改變)。進一步，數十年來，已使用ASO來降低指定目標基因之表現(參見例如，Bennett等人之(2017) *Annu. Rev. Pharmacol.* 57:81-105)。

雙股RNAi寡核苷酸

【0110】在一些態樣中，本揭露提供靶向*PLP1* mRNA

並抑制*PLP1*表現(例如，經由RNAi途徑)之雙股(double-stranded, ds)RNAi寡核苷酸，其包含正義股(本文中亦稱為隨從股)及反義股(本文中亦稱為引導股)。在一些具體實施例中，正義股及反義股係分開的股且不是共價連接的。在一些具體實施例中，正義股及反義股係共價連接的。在一些具體實施例中，正義股及反義股形成雙股體區域，其中正義股及反義股、或其一部份以互補方式(例如，藉由瓦生克立克(Watson-Crick)鹼基配對)相互結合。

【0111】在一些具體實施例中，正義股具有第一區域(R1)及第二區域(R2)，其中R2包含第一子區域(S1)、四環或三環(L)、及第二子區域(S2)，其中L係位在S1與S2之間。且其中S1及S2形成第二雙股體(D2)。D2可具有不同的長度。在一些具體實施例中，D2長度為約1至6 bp。在一些具體實施例中，D2長度為2至6、3至6、4至6、5至6、1至5、2至5、3至5、或4至5 bp。在一些具體實施例中，D2長度為1、2、3、4、5、或6 bp。在一些具體實施例中，D2長度為6 bp。

【0112】在一些具體實施例中，正義股之R1及反義股形成第一雙股體(D1)。在一些具體實施例中，D1長度為約15個(例如，至少約15、至少約16、至少約17、至少約18、至少約19、至少約20、或至少約21個)核苷酸。在一些具體實施例中，D1長度在約12至30個核苷酸之範圍內(例如，長度為12至30個、12至27個、15至22個、18至22個、18至25個、18至27個、18至30個、或21至30個核苷

酸)。在一些具體實施例中，D1長度為至少約12個核苷酸(例如，長度為至少約12、至少約15、至少約20、至少約25、或至少約30個核苷酸)。在一些具體實施例中，D1長度為12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30個核苷酸。在一些具體實施例中，D1長度為19個核苷酸。在一些具體實施例中，D1長度為20個核苷酸。在一些具體實施例中，包含正義股及反義股之D1不會跨越正義股及/或反義股之整個長度。在一些具體實施例中，包含正義股及反義股之D1跨越正義股或反義股或兩者之整個長度。在某些具體實施例中，包含正義股及反義股之D1跨越正義股及反義股兩者之整個長度。

【0113】在一些具體實施例中，本文中所提供之dsRNAi寡核苷酸包含具有SEQ ID NO：76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、及110中任一者之序列的正義股及包含SEQ ID NO：77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、及111中任一者之互補序列的反義股，如**表5**中所排列。在一些具體實施例中，正義股包含SEQ ID NO：76之序列且反義股包含SEQ ID NO：77之序列。

【0114】在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸包含正義股及反義股，其包含選自下列的序列：

(a)分別為SEQ ID NO：76及77；

(b)分別為SEQ ID NO：78及79；

(c)分別為SEQ ID NO：80及81；

(d)分別為SEQ ID NO：82及83；

(e)分別為SEQ ID NO：84及85；

(f)分別為SEQ ID NO：86及87；

(g)分別為SEQ ID NO：88及89；

(h)分別為SEQ ID NO：90及91；

(i)分別為SEQ ID NO：92及93；

(j)分別為SEQ ID NO：94及95；

(k)分別為SEQ ID NO：96及97；

(l)分別為SEQ ID NO：98及99；

(m)分別為SEQ ID NO：100及101；

(n)分別為SEQ ID NO：102及103；

(o)分別為SEQ ID NO：104及105；

(p)分別為SEQ ID NO：106及107；

(q)分別為SEQ ID NO：108及109；及

(r)分別為SEQ ID NO：110及111。

【0115】應當理解，在一些具體實施例中，在描述寡核苷酸(例如，dsRNAi寡核苷酸)或其他核酸之結構中可參考序列表中所呈現之序列。在此類具體實施例中，實際的寡核苷酸或其他核酸當與指定序列相比時可具有一或多個替代核苷酸(例如，DNA核苷酸之RNA對應物或RNA核苷酸之DNA對應物)及/或一或多個經修飾之核苷酸及/或一或多個經修飾之核苷酸間鍵聯及/或一或多個其他修飾，同

時保留與特定序列基本上相同或類似的互補性質。

【0116】在一些具體實施例中，本文中之dsRNAi寡核苷酸包含25個核苷酸正義股及27個核苷酸反義股，當受切丁酶作用時，產生併入到成熟RISC中之反義股。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸之正義股係長於27個核苷酸(例如，28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、49、或50個核苷酸)。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸之正義股係長於25個核苷酸(例如，26、27、28、29、或30個核苷酸)。

【0117】在一些具體實施例中，本文中之dsRNAi寡核苷酸具有一個當相較於另一個5'端時係熱力學上較不穩定的5'端。在一些具體實施例中，提供不對稱dsRNAi寡核苷酸，其包含在正義股之3'端處之鈍端及在反義股之3'端處之3'突出端。在一些具體實施例中，在反義股上之3'突出端長度為約1至8個核甘酸(例如，1、2、3、4、5、6、7、或8個核苷酸)。一般而言，dsRNAi寡核苷酸在反義(引導)股之3'端上具有兩個核苷酸的突出端。然而，其他突出端係可能的。在一些具體實施例中，突出端係3'突出端，其包含在1與6個核苷酸之間、視需要地1至5、1至4、1至3、1至2、2至6、2至5、2至4、2至3、3至6、3至5、3至4、4至6、4至5、5至6個核苷酸、或1、2、3、4、5、或6個核苷酸的長度。然而，在一些具體實施例中，突出端係5'突出端，其包含在1與6個核苷酸之間、視需要地1至5、

1至4、1至3、1至2、2至6、2至5、2至4、2至3、3至6、3至5、3至4、4至6、4至5、5至6個核苷酸、或1、2、3、4、5、或6個核苷酸的長度。

【0118】在一些具體實施例中，在反義股之3'端上之兩個末端核苷酸係經修飾。在一些具體實施例中，在反義股之3'端上的兩個末端核苷酸與目標mRNA(例如，*PLP1* mRNA)互補。在一些具體實施例中，在反義股之3'端上的兩個末端核苷酸不與目標mRNA互補。在一些具體實施例中，在本文中之dsRNAi寡核苷酸之反義股之3'端上之兩個末端核苷酸係未配對的。在一些具體實施例中，在本文中之dsRNAi寡核苷酸之反義股之3'端上之兩個末端核苷酸包含未配對的GG。在一些具體實施例中，在本文中之dsRNAi寡核苷酸之反義股之3'端上之兩個末端核苷酸不與目標mRNA互補。在一些具體實施例中，在dsRNAi寡核苷酸之各3'端上之兩個末端核苷酸係GG。一般而言，在雙股寡核苷酸之各3'端上之兩個末端GG核苷酸中之一或兩者不與目標mRNA互補。

【0119】在一些具體實施例中，在正義股與反義股之間存在一或多個(例如，1、2、3、4、或5個)錯配。若在正義股與反義股之間存在超過一個錯配，則彼等可連續地定位(例如，接連2、3、或更多個)、或散置在整個互補之區域中。在一些具體實施例中，正義股之3'端含有一或多個錯配。在一個具體實施例中，在正義股之3'端處併入兩個錯配。在一些具體實施例中，在dsRNAi寡核苷酸之正

義股之3'端處之鹼基錯配或去穩定化之區段改善或增加dsRNAi寡核苷酸之效力。

反義股

【0120】在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸之反義股被稱為「引導股」。例如，反義股與RNA誘導型沉默化複合體(RNA-induced silencing complex, RISC)接合並與阿爾古(Argonaute)蛋白質諸如Ago2結合、或與一或多種類似因子接合或結合，並指揮目標基因之沉默，反義股被稱為引導股。在一些具體實施例中，與引導股互補的正義股被稱為「隨從股」。

【0121】在一些具體實施例中，本文中之dsRNAi寡核苷酸包含長度為至多約50個核苷酸(例如，長度為至多50、至多40、至多35、至多30、至多27、至多25、至多21、至多19、至多17、至多15、或至多12個核苷酸)之反義股。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸包含長度為至少約12個核苷酸(例如，至少12、至少15、至少19、至少21、至少22、至少25、至少27、至少30、至少35、或至少38個核苷酸)之反義股。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸包含長度在約12至約40個(例如，12至40、12至36、12至32、12至28、15至40、15至36、15至32、15至30、15至28、17至22、17至25、19至27、19至30、20至40、22至40、25至40、或32至40)核苷酸之範圍內的反義股。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸包

含長度為15至30個核苷酸之反義股。在一些具體實施例中，在本文中所揭示之dsRNAi寡核苷酸中任一者之反義股的長度為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、或40個核苷酸。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸包含長度為22個核苷酸之反義股。

【0122】在一些具體實施例中，本文中所揭示之靶向*PLP1* mRNA並抑制*PLP1*表現的dsRNAi寡核苷酸包含反義股，其包含如SEQ ID NO：77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、及111中之任一者中所示之序列。在一些具體實施例中，本文中之dsRNAi寡核苷酸包含反義股，其包含如SEQ ID NO：77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、及111中之任一者中所示之序列之至少12個(例如，至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、或至少23個)連續核苷酸。

正義股

【0123】在一些具體實施例中，本文中所揭示之靶向*PLP1* mRNA並抑制*PLP1*表現之dsRNAi寡核苷酸包含如SEQ ID NO：76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、及110中之任一

者中所示之正義股序列。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸具有正義股，該正義股包含如SEQ ID NO：76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、及110中之任一者中所示之序列的至少12個(例如，至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、或至少23個)連續核苷酸。

【0124】在一些具體實施例中，本文中之dsRNAi寡核苷酸包含長度為至多約50個核苷酸(例如，長度為至多50、至多40、至多36、至多30、至多27、至多25、至多21、至多19、至多17、或至多12個核苷酸)之正義股(或隨從股)。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸可具有長度為至少約12個核苷酸(例如，至少12、至少15、至少19、至少21、至少25、至少27、至少30、或至少38個)之正義股。在一些具體實施例中，寡核苷酸可具有長度在約12至約50個(例如，12至50、12至40、12至36、12至32、12至28、15至40、15至36、15至32、15至28、17至21、17至25、19至27、19至30、20至40、22至40、25至40、或32至40)核苷酸之範圍內之正義股。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸包含長度為15至50個核苷酸之正義股。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸包含長度為18至36個核苷酸之正義股。在一些具體實施例中，寡核苷酸可具有長度為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、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、或50個核苷酸之正義股。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸包含長度為36個核苷酸之正義股。

【0125】在一些具體實施例中，正義股在其3'端處包含主幹環結構。在一些具體實施例中，主幹環係由股內鹼基配對(intrastrand base pairing)所形成。在一些具體實施例中，正義股在其5'端處包含主幹環結構。在一些具體實施例中，主幹係長度為2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、或14個核苷酸之雙股體。在一些具體實施例中，主幹環提供dsRNAi寡核苷酸抗降解(例如，酶降解)保護、促進或改善對目標細胞、組織、或器官(例如，肝臟)之靶向及/或遞送、或兩者兼具。例如，在一些具體實施例中，主幹環之環提供包含一或多種修飾的核苷酸，該等修飾促進、改善、或增加對目標mRNA(例如，*PLP1* mRNA)之靶向、目標基因表現(例如，*PLP1*表現)之抑制、及/或對目標細胞、組織、或器官(例如，CNS)之遞送、或其組合。在一些具體實施例中，主幹環本身或對主幹環之(多種)修飾實質上不影響dsRNAi寡核苷酸之固有基因表現抑制活性，但卻促進、改善、或增加穩定性(例如，提供抗降解保護)及/或寡核苷酸對目標細胞、組織、或器官(例如，CNS)之遞送。在某些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸包含：包含(例如，在其3'端處)如S1-L-S2所示之主幹環之正義股，其中S1係與S2互補，且其中L在S1與S2之間形

成長度為至多約10個核苷酸(例如，長度為3、4、5、6、7、8、9、或10個核苷酸)的單股環(single-stranded loop)。在一些具體實施例中，環(L)長度為3個核苷酸。在一些具體實施例中，環(L)長度為4個核苷酸。

【0126】在一些具體實施例中，具有如上所述之結構S1-L-S2之主幹環之環(L)係三環。在一些具體實施例中，三環包含核醣核苷酸、去氧核醣核苷酸、經修飾之核苷酸、遞送配體、及其組合。

【0127】在一些具體實施例中，具有如上所述之結構S1-L-S2之主幹環之環(L)係四環(例如，在帶切口之四環結構內)。在一些具體實施例中，四環包含核醣核苷酸、去氧核醣核苷酸、經修飾之核苷酸、遞送配體、及其組合。

雙股體長度

【0128】在一些具體實施例中，在正義股與及反義之間所形成之雙股體的長度為至少12個(例如，至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、或至少21個)核苷酸。在一些具體實施例中，在正義股與及反義之間所形成之雙股體的長度係在12至30個核苷酸之範圍內(例如，長度為12至30、12至27、12至22、15至25、18至30、18至22、18至25、18至27、18至30、19至30、或21至30個核苷酸)。在一些具體實施例中，在正義股與及反義之間所形成之雙股體的長度為12、13、14、15、16、17、18、19、29、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30個

核苷酸。在一些具體實施例中，在正義股與及反義之間所形成之雙股體不會跨越正義股及/或反義股之整個長度。在一些具體實施例中，在正義股與及反義之間的雙股體跨越正義股或反義股之整個長度。在一些具體實施例中，在正義股與及反義之間的雙股體跨越正義股及反義股兩者之整個長度。

寡核苷酸端

【0129】在一些具體實施例中，在本文中之寡核苷酸包含正義股及反義股，使得在正義股或反義股、或正義股及反義股兩者上存在3'突出端。在一些具體實施例中，本文中所提供之dsRNAi寡核苷酸具有一個當相較於另一個5'端時係熱力學上較不穩定的5'端。在一些具體實施例中，提供不對稱dsRNAi寡核苷酸，其包括在正義股之3'端處之鈍端及在反義股之3'端處之突出端。在一些具體實施例中，在反義股上之3'突出端長度為1至8個核甘酸(例如，1、2、3、4、5、6、7、或8個核苷酸)。

【0130】一般而言，用於RNAi之寡核苷酸在反義(引導)股之3'端上具有兩個(2)核苷酸的突出端。然而，其他突出端係可能的。在一些具體實施例中，突出端係3'突出端，其包含在一與六個核苷酸之間、視需要地一至五、一至四、一至三、一至二、二至六、二至五、二至四、二至三、三至六、三至五、三至四、四至六、四至五、五至六個核苷酸、或一、二、三、四、五、或六個核苷酸的長

度。在一些具體實施例中，突出端係5'突出端，其包含在一與六個核苷酸之間、視需要地一至五、一至四、一至三、一至二、二至六、二至五、二至四、二至三、三至六、三至五、三至四、四至六、四至五、五至六個核苷酸、或一、二、三、四、五、或六個核苷酸的長度。在一些具體實施例中，3'突出端包含嘌呤核苷酸。在一些具體實施例中3'突出端係選自AA、GG、AG、及GA。在一些具體實施例中，3'突出端係GG或AA。在一些具體實施例中，3'突出端係GG。

【0131】在一些具體實施例中，正義股及/或反義股之3'端或5'端之一或多個(例如，2、3、4個)末端核苷酸係經修飾。例如，在一些具體實施例中，在反義股之3'端之一或兩個末端核苷酸係經修飾。在一些具體實施例中，在反義股之3'端處之最後一個核苷酸係經修飾，例如，包含2'修飾，例如，2'-O-甲氧基乙基。在一些具體實施例中，在反義股之2'端處之最後一個或兩個末端核苷酸與目標互補。在一些具體實施例中，在反義股之3'端處之最後一個或兩個末端核苷酸不與目標互補。

【0132】在一些具體實施例中，本文中之dsRNAi寡核苷酸在正義股之3'端處包含步驟環結構且在反義股之3'端處包含兩個末端突出端核苷酸。在一些具體實施例中，本文中之dsRNAi寡核苷酸包含帶切口之四環結構，其中3'端正義股包含主幹環結構且在反義股之3'端處包含兩個末端突出端核苷酸。在一些具體實施例中，兩個末端突出端

核苷酸係GG。一般而言，反義股之兩個末端GG核苷酸中之一或兩者不與目標互補。

【0133】在一些具體實施例中，正義股或反義股之5'端及/或3'端具有倒置之帽核苷酸(cap nucleotide)。

【0134】在一些具體實施例中，在正義股及/或反義股之3'端或5'端之末端核苷酸之間提供一或多個(例如，2、3、4、5、6個)經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些具體實施例中，在正義股及/或反義股之2'端或5'端處之突出端之間提供經修飾之核苷酸間鍵聯。

寡核苷酸修飾

【0135】在一些具體實施例中，本文中所述之dsRNAi寡核苷酸包含修飾。寡核苷酸(例如，dsRNAi寡核苷酸)可以各種方式修飾以改善或控制專一性、穩定性、遞送、生物可用性、對核酸酶降解之抗性、免疫原性、鹼基-配對性質、RNA分佈、及細胞攝取、及與治療研究用途相關的其他特徵。

【0136】在一些具體實施例中，修飾係經修飾之糖。在一些具體實施例中，修飾係5'末端磷酸酯基團。在一些具體實施例中，修飾係經修飾之核苷間鍵聯。在一些具體實施例中，修飾係經修飾之鹼基。在一些具體實施例中，修飾係可逆的修飾。在一些具體實施例中，本文中所述之寡核苷酸可包含本文中所述之修飾中任一者或其任何組合。例如，在一些具體實施例中，本文中所述之寡核苷酸

包含至少一個經修飾之糖、5'末端磷酸酯基團、至少一個經修飾之核苷間鍵聯、至少一個經修飾之鹼基、及至少一個可逆的修飾。

【0137】寡核苷酸(例如，dsRNAi寡核苷酸)上之修飾之數目及那些核苷酸修飾之位置可能影響寡核苷酸之性質。例如，寡核苷酸可藉由將彼等共軛以將彼等包含在脂質奈米粒子(lipid nanoparticle, LNP)或類似載體中來在體內遞送。然而，當寡核苷酸不受LNP或類似載體保護時，對該等核苷酸中之至少一些進行修飾可為有利的。因此，在一些具體實施例中，寡核苷酸之所有或實質上所有的核苷酸均係經修飾。在一些具體實施例中，超過一半的核苷酸係經修飾。在一些具體實施例中，少於一半的核苷酸係經修飾。在一些具體實施例中，包含寡核苷酸之所有核苷酸之糖部份在2'位置處均係經修飾。修飾可為可逆或不可逆的。在一些具體實施例中，如本文中所述之寡核苷酸具有足以引起所欲特性(例如，防止酶降解、體內投予之後對靶向所欲細胞之能力、及/或熱力學穩定性)之一定數量及類型的經修飾之核苷酸。

【0138】在一些具體實施例中，本文中所述之正義股長度為36個核苷酸且自5'至3'位置編號為1至36。在一些具體實施例中，本文中所述之反義股長度為22個核苷酸且自5'至3'位置編號為1至22。在一些具體實施例中，本文中所述之位置編號奉行此編號格式。

糖修飾

【0139】在一些具體實施例中，本文中所述之dsRNAi寡核苷酸包含經修飾之糖。在一些具體實施例中，經修飾之糖(本文中亦稱為糖類似物)包括經修飾之去氧核糖或核糖部份，其中，例如，一或多個修飾發生在糖之2'、3'、4'、及/或5'碳位置處。在一些具體實施例中，經修飾之糖亦可包括非天然替代碳結構，諸如存在於下列中者：鎖核酸(locked nucleic acid)(「LNA」；參見例如Koshkin等人之(1998) TETRAHEDON 54:3607-30)、未鎖核酸(unlocked nucleic acid)(「UNA」；參見例如Snead等人之(2013) MOL. THER-NUCL. ACIDS 2:e103)、及橋接核酸(bridged nucleic acid)(「BNA」；參見例如Imanishi & Obika (2002) CHEM COMMUN.(CAMB) 21:1653-59)。

【0140】在一些具體實施例中，糖中之核苷酸修飾包含2'修飾。在一些具體實施例中，2'修飾可為2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-氟(2'-F)、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、或2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。在一些具體實施例中，修飾係2'-F、2'-OMe、或2'-MOE。在一些具體實施例中，糖中之修飾包含糖環之修飾，其可包含糖環之一或多個碳之修飾。例如，核苷酸之糖之修飾可包含將糖之2'-氧連接至糖之1'-碳或4'-碳，或將2'-氧經由伸乙基或亞甲基橋連接至1'-碳或4'-碳。在一些具體實施例中，經修

飾之核苷酸具有非環狀糖，其缺乏2'-碳至3'-碳的鍵。在一些具體實施例中，經修飾之核苷酸具有硫醇基團，例如，在糖之4'位置中。

【0141】在一些具體實施例中，本文中所述之dsRNAi寡核苷酸包含至少約1個經修飾之核苷酸(例如，至少1、至少5、至少10、至少15、至少20、至少25、至少30、至少35、至少40、至少45、至少50、至少55、至少60、或更多個)。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸之正義股包含至少約1個經修飾之核苷酸(例如，至少1、至少5、至少10、至少15、至少20、至少25、至少30、至少35、或更多個)。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸之反義股包含至少約1個經修飾之核苷酸(例如，至少1、至少5、至少10、至少15、至少20、或更多個)。

【0142】在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸之正義股之所有核苷酸均係經修飾。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸之反義股之所有核苷酸均係經修飾。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸(亦即，正義股及反義股二者)之所有核苷酸均係經修飾。在一些具體實施例中，經修飾之核苷酸包含2'-修飾(例如，2'-F或2'-OMe、2'-MOE、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸)。在一些具體實施例中，經修飾之核苷酸包含2'-修飾(例如，2'-F或2'-OMe)。

【0143】在一些具體實施例中，本揭露提供具有不同修飾模式之dsRNAi寡核苷酸。在一些具體實施例中，經

修飾之dsRNAi寡核苷酸包含具有如實施例及序列表中所示之修飾模式之正義股序列及如實施例及序列表中所示之修飾模式之反義股序列。

【0144】在一些具體實施例中，在本文中所揭示之dsRNAi寡核苷酸包含具有經2'-F修飾之核苷酸之反義股。在一些具體實施例中，在本文中所揭示之dsRNAi寡核苷酸包含：包含經2'-F及2'-OMe修飾之核苷酸之反義股。在一些具體實施例中，在本文中所揭示之dsRNAi寡核苷酸包含具有經2'-F修飾之核苷酸之正義股。在一些具體實施例中，在本文中所揭示之dsRNAi寡核苷酸包含：包含經2'-F及2'-OMe修飾之核苷酸之正義股。

【0145】在一些具體實施例中，在本文中所述之dsRNAi寡核苷酸包含正義股，其中正義股之約10至15%、10%、11%、12%、13%、14%、或15%的核苷酸包含2'-氟修飾。在一些具體實施例中，正義股之約11%的核苷酸包含2'-氟修飾。在一些具體實施例中，在本文中所述之dsRNAi寡核苷酸包含反義股，其中反義股之約25至35%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、或35%的核苷酸包含2'-氟修飾。在一些具體實施例中，反義股之約32%的核苷酸包含2'-氟修飾。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸具有約15至25%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、或25%的其核苷酸包含2'-氟修飾。在一些具體實施例中，dsRNAi寡核苷酸中之約19%的核苷酸包含2'-氟修飾。

【0146】在一些具體實施例中，對於這些寡核苷酸，正義股之位置8、9、10、或11中之一或多者係經2'-F基團修飾。在一些具體實施例中，對於這些寡核苷酸，正義股中之位置1至7及12至20處之各核苷酸處之糖部份係經2'-OMe修飾。在一些具體實施例中，對於這些寡核苷酸，在正義股中之位置1至7及12至36處之各核苷酸處之糖部份係經2'-OMe修飾。

【0147】在一些具體實施例中，反義股具有3個核苷酸在糖部份之2'-位置處經2'-F修飾。在一些具體實施例中，在反義股之位置2、5、及14處之糖部份及視需要地在位置1、3、7、及10處之至多3個核苷酸係經2'-F修飾。在一些具體實施例中，在反義股之位置2、5、及14處之糖部份及視需要地在位置3、4、7、及10處之至多3個核苷酸係經2'-F修飾。在其他具體實施例中，在反義股之位置2、5、及14處之各位置處之糖部份係經2'-F修飾。在其他具體實施例中，在反義股之位置1、2、5、及14處之各位置處之糖部份係經2'-F修飾。在其他具體實施例中，在反義股之位置2、4、5、及14處之各位置處之糖部份係經2'-F修飾。在又其他具體實施例中，在反義股之位置1、2、3、5、7、及14處之各位置處之糖部份係經2'-F修飾。在其他具體實施例中，在反義股之位置2、3、4、5、7、及14處之各位置處之糖部份係經2'-F修飾。在又另一具體實施例中，在反義股之位置1、2、3、5、10、及14處之各位置處之糖部份係經2'-F修飾。在其他具體實施例中，在反義股

之位置2、3、4、5、10、及14處之各位置處之糖部份係經2'-F修飾。在另一具體實施例中，在反義股之位置2、3、5、7、10、及14處之各位置處之糖部份係經2'-F修飾。在其他具體實施例中，在反義股之位置2、3、4、5、7、10、及14處之各位置處之糖部份係經2'-F修飾。

【0148】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在位置2及14處具有經2'-F修飾之糖部份。在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在位置2、5、及14處具有經2'-F修飾之糖部份。在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在位置1、2、5、及14處具有經2'-F修飾之糖部份。在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在位置2、4、5、及14處具有經2'-F修飾之糖部份。在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在位置1、2、3、5、7、及14處具有經2'-F修飾之糖部份。在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在位置2、3、4、5、7、及14處具有經2'-F修飾之糖部份。在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在位置1、2、3、5、10、及14處具有經2'-F修飾之糖部份。在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在位置2、3、4、5、10、及14處具有經2'-F修飾之糖部份。在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在位置2、3、4、5、7、10、及14處具有經2'-F修飾之糖部份。

【0149】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在反義股之位置2、5、及14處之各核苷酸具有經2'-F修飾之糖部份，且反義股之各剩餘核苷酸之糖部份經選自由下列所組成之群組的修飾修飾：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

【0150】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在反義股之位置1、2、5、及14處之各核苷酸具有經2'-F修飾之糖部份，且反義股之各剩餘核苷酸之糖部份經選自由下列所組成之群組的修飾修飾：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

【0151】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在反義股之位置2、4、5、及14處之各核苷酸具有經2'-F修飾之糖部份，且反義股之各剩餘核苷酸之糖部份經選自由下列所組成之群組的修飾修飾：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

【0152】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在反義股之位置1、2、3、5、7、及14處之各核苷酸具有經2'-F修飾之糖部份，且反義股之各剩餘核苷酸之糖部份經選自由下列所組成之群組的修飾修飾：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

【0153】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在反義股之位置2、3、4、5、7、及14處之各核苷酸具有經2'-F修飾之糖部份，且反義股之各剩餘核苷酸之糖部份經選自由下列所組成之群組的修飾修飾：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

【0154】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在反義股之位置1、2、3、5、10、及14處之各核苷酸具有經2'-F修飾之糖部份，且反義股之各剩餘核苷酸之糖部份經選自由下列所組成之群組的修飾修飾：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

【0155】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在反義股之位置2、3、4、5、10、及14處之各核苷酸具有經2'-F修飾之糖部份，且反義股之各剩餘核苷酸之糖部份經選自由下列所組成之群組的修飾修飾：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

【0156】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在反義股之位置2、3、5、7、10、及14處之各核苷酸具有經2'-F修飾之糖部份，且反義股之各剩餘核苷酸之糖部份經選自由下列所組成之群組的修飾修飾：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

【0157】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在反義股之位置2、3、4、5、7、10、及14處之各核苷酸具有經2'-F修飾之糖部份，且反義股之各剩餘核苷酸之糖部份經選自由下列所組成之群組的修飾修飾：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

【0158】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在位置1、位置2、位置3、位置4、位置5、位置6、位置7、位置8、位置9、位置10、位置11、位置12、位置13、位置14、位置15、位置16、位置17、位置18、位置19、位置20、位置21、或位置22處具有經2'-F修飾之糖部份。

【0159】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在位置1、位置2、位置3、位置4、位置5、位置6、位置7、位置8、位置9、位置10、位置11、位置12、位置13、位置14、位置15、位置16、位置17、位置18、位置19、位置20、位置21、或位置22處具有經2'-OMe修飾之糖部份。

【0160】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含反義股，其在位置1、位置2、位置3、位置4、位置5、位置6、位置7、位置8、位置9、位置10、位置11、位置12、位置13、位置14、位置15、位置16、位置17、位置18、位置19、位置20、位置21、或位置22處具有經選自由下列所組成之群組的修飾修飾之糖部份：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

【0161】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含正義股，其在位置8至11處具有經2'-F修飾之糖部

份。在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含正義股，其在位置1至7、及12至17、或12至20處具有經2'OMe修飾之糖部份。在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸具有正義股，其在位置1至7、及12至17、12至20、或12至22處具有經2'OMe修飾之糖部份。在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含正義股，其在正義股之位置1至7、及12至17、或12至20處之各核苷酸具有經選自由下列所組成之群組的修飾修飾之糖部份：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含正義股，其在正義股之位置1至7、及12至17、12至20、或12至22處之各核苷酸具有經選自由下列所組成之群組的修飾修飾之糖部份：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

【0162】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含正義股，其在位置1、位置2、位置3、位置4、位置5、位置6、位置7、位置8、位置9、位置10、位置11、位置12、位置13、位置14、位置15、位置16、位置17、位置18、位置19、位置20、位置21、位置22、位置23、位置

24、位置25、位置26、位置27、位置28、位置29、位置30、位置31、位置32、位置33、位置34、位置35、或位置36處具有經2'-F修飾之糖部份。

【0163】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含正義股，其在位置1、位置2、位置3、位置4、位置5、位置6、位置7、位置8、位置9、位置10、位置11、位置12、位置13、位置14、位置15、位置16、位置17、位置18、位置19、位置20、位置21、位置22、位置23、位置24、位置25、位置26、位置27、位置28、位置29、位置30、位置31、位置32、位置33、位置34、位置35、或位置36處具有經2'-OMe修飾之糖部份。

【0164】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸包含正義股，其在位置1、位置2、位置3、位置4、位置5、位置6、位置7、位置8、位置9、位置10、位置11、位置12、位置13、位置14、位置15、位置16、位置17、位置18、位置19、位置20、位置21、位置22、位置23、位置24、位置25、位置26、位置27、位置28、位置29、位置30、位置31、位置32、位置33、位置34、位置35、或位置36處具有經選自由下列所組成之群組的修飾修飾之糖部份：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

【0165】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核

苷酸包含反義股，其在反義股之位置2、3、4、5、7、10、及14處之各核苷酸具有經2'-F修飾之糖部分，且反義股之各剩餘核苷酸之糖部份經選自由下列所組成之群組的修飾修飾：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)；及正義股，其在正義股之位置8至11處之各核苷酸處具有經2'-F修飾之糖部分，且反義股之各剩餘核苷酸之糖部份經選自由下列所組成之群組的修飾修飾：2'-O-丙炔基、2'-O-丙基胺基、2'-胺基、2'-乙基、2'-胺基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基](2'-O-NMA)、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

【0166】在一些具體實施例中，寡核苷酸之正義股及反義股包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：76及77；

(b) 分別為SEQ ID NO：78及79；

(c) 分別為SEQ ID NO：80及81；

(d) 分別為SEQ ID NO：82及83；

(e) 分別為SEQ ID NO：84及85；

(f) 分別為SEQ ID NO：86及87；

(g) 分別為SEQ ID NO：88及89；

(h) 分別為SEQ ID NO：90及91；

(i) 分別為SEQ ID NO：92及93；

(j) 分別為SEQ ID NO：94及95；

(k) 分別為SEQ ID NO：96及97；

(l) 分別為SEQ ID NO：98及99；

(m) 分別為SEQ ID NO：100及101；

(n) 分別為SEQ ID NO：102及103；

(o) 分別為SEQ ID NO：104及105；

(p) 分別為SEQ ID NO：106及107；

(q) 分別為SEQ ID NO：108及109；及

(r) 分別為SEQ ID NO：110及111。

其中正義股之位置8、9、10、或11中之一或多者係經2'-F基團修飾。

5'-末端磷酸酯

【0167】在一些具體實施例中，本文中所述之寡核苷酸包含5'-末端磷酸酯。在一些具體實施例中，RNAi寡核苷酸之5'-末端磷酸酯基團增強與Ago2的相互作用。然而，包含5'-磷酸酯基團的寡核苷酸可容易經由磷酸酶或其他酶降解，其可限制彼等的體內生物可用性。在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸(例如雙股寡核苷酸)包括對此種降解具有抗性的5'-磷酸酯之類似物。在一些具體實施例中，磷酸酯類似物係氧基甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯、或丙二醯基膦酸酯、或其組合。在某些具體實施例中，寡核苷酸股之5'端附接至模擬天然5'-磷酸酯基團之靜電及空間

特性的化學部份(「磷酸酯模擬物(phosphate mimic)」)。

【0168】在一些具體實施例中，寡核苷酸在糖之4'-碳位置處具有磷酸酯類似物(稱為「4'-磷酸酯類似物(4'-phosphate analog)」)。參見例如國際專利申請公開案第WO 2018/045317號。在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸包含在5'-末端核苷酸處之4'-磷酸酯類似物。在一些實施例中，磷酸酯類似物係氧基甲基膦酸酯，其中氧基甲基基團之氧原子係結合至糖部份(例如，在其4'碳處)或其類似物。在其他具體實施例中，4'-磷酸酯類似物係硫基甲基膦酸酯或胺基甲基膦酸酯，其中硫基甲基基團之硫原子或胺基甲基基團之氮原子係結合至糖部份之4'-碳或其類似物。在某些具體實施例中，4'-磷酸酯類似物係氧基甲基膦酸酯。在一些具體實施例中，氧基甲基膦酸酯係由式-O-CH_2-$PO(OH)_2$、-O-CH_2-$PO(OR)_2$、或-O-CH2-POOH(R)所表示，其中R係獨立地選自H、CH_3、烷基、CH_2CH_2CN、$CH_2OCOC(CH_3)_3$、$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、或保護基團。在某些具體實施例中，烷基係CH_2CH_3。更一般地，R係獨立地選自由H、CH_3、或CH_2CH_3。在一些具體實施例中，R係CH3。在一些具體實施例中，4'-磷酸酯類似物係5'-甲氧基膦酸酯-4'-氧基。在一些具體實施例中，4'-磷酸酯類似物係4'-氧基甲基膦酸酯。在一些具體實施例中，具有4'-膦酸酯類似物之經修飾之核苷酸係尿苷。在一些具體實施例中，經修飾之核苷酸係4'-O-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基尿苷。

【0169】在一些具體實施例中，寡核苷酸之正義股及反義股包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：76及77；

(b) 分別為SEQ ID NO：78及79；

(c) 分別為SEQ ID NO：80及81；

(d) 分別為SEQ ID NO：82及83；

(e) 分別為SEQ ID NO：84及85；

(f) 分別為SEQ ID NO：86及87；

(g) 分別為SEQ ID NO：88及89；

(h) 分別為SEQ ID NO：90及91；

(i) 分別為SEQ ID NO：92及93；

(j) 分別為SEQ ID NO：94及95；

(k) 分別為SEQ ID NO：96及97；

(l) 分別為SEQ ID NO：98及99；

(m) 分別為SEQ ID NO：100及101；

(n) 分別為SEQ ID NO：102及103；

(o) 分別為SEQ ID NO：104及105；

(p) 分別為SEQ ID NO：106及107；

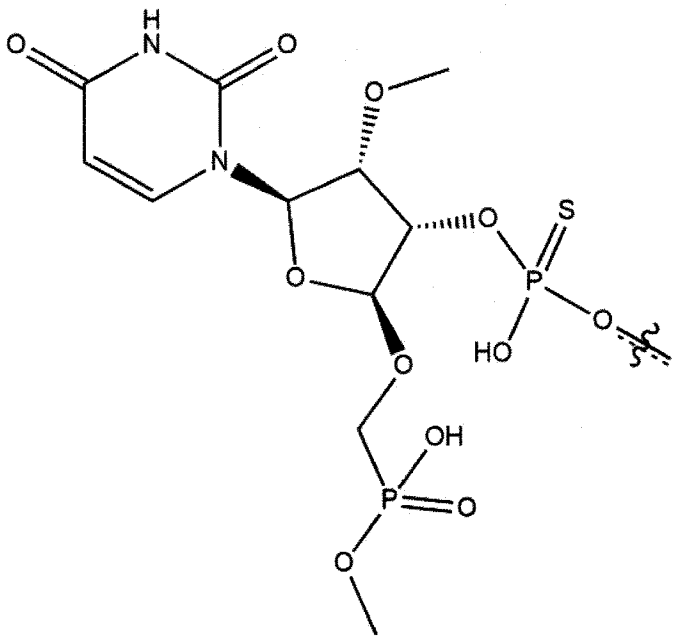
(q) 分別為SEQ ID NO：108及109；及

(r) 分別為SEQ ID NO：110及111。

其中寡核苷酸包含5'-末端磷酸酯，視需要地為5'-末端磷酸酯類似物。

【0170】在一些具體實施例中，本文中所提供之dsRNAi寡核苷酸包含：包含在5'-末端核苷酸處之4'-磷酸

酯類似物之正義股，其中5'-末端核苷酸包含下列結構：



4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基尿苷硫代磷酸酯

[MePhosphonate-4O-mUs]

經修飾之核苷間鍵聯

【0171】在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸(例如，dsRNAi寡核苷酸)包含經修飾之核苷間鍵聯。在一些具體實施例中，磷酸酯修飾或取代導致寡核苷酸包含至少約一個(例如，至少1個、至少2個、至少個、或至少5個)經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些具體實施例中，在本文中所揭示之寡核苷酸中之任一者包含約1至約10個(例如，1至10個、2至8個、4至6個、3至10個、5至10個、1至5個、1至3個、或1至2個)經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些具體實施例中，本文中所揭示之寡核苷酸包中之任一者包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10個經修飾之核苷酸

間鍵聯。

【0172】經修飾之核苷酸間鍵聯可為二硫代磷酸酯鍵聯、硫代磷酸酯鍵聯、磷酸三酯鍵聯、硫羰烷基膦酸酯鍵聯(thionoalkylphosphonate linkage)、硫羰烷基膦酸三酯鍵聯、亞磷醯胺鍵聯、膦酸酯鍵聯、或硼烷磷酸酯鍵聯。在一些具體實施例中，如本文中所揭示之寡核苷酸中任一者之至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯係硫代磷酸酯鍵聯。

【0173】在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸(例如，dsRNAi寡核苷酸)在正義股之位置1及2、反義股之位置1及2、反義股之位置2及3、反義股之位置3及4、反義股之位置20及21、及反義股之位置21及22中之一或多者之間具有硫代磷酸酯鍵聯。在一些具體實施例中，本文中所述之寡核苷酸在正義股之位置1及2、反義股之位置1及2、反義股之位置2及3、反義股之位置3及4、反義股之位置20及21、及反義股之位置21及22中之各者之間具有硫代磷酸酯鍵聯。在一些具體實施例中，本文中所述之寡核苷酸在下列中之各者之間具有硫代磷酸酯鍵聯：(i)正義股之位置1及2；及(ii)反義股之位置1及2、位置2及3、位置3及4、位置20及21、及位置21及22。

【0174】在一些具體實施例中，寡核苷酸之正義股及反義股包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：76及77；

(b) 分別為SEQ ID NO：78及79；

(c) 分別為SEQ ID NO：80及81；

(d) 分別為SEQ ID NO：82及83；

(e) 分別為SEQ ID NO：84及85；

(f) 分別為SEQ ID NO：86及87；

(g) 分別為SEQ ID NO：88及89；

(h) 分別為SEQ ID NO：90及91；

(i) 分別為SEQ ID NO：92及93；

(j) 分別為SEQ ID NO：94及95；

(k) 分別為SEQ ID NO：96及97；

(l) 分別為SEQ ID NO：98及99；

(m) 分別為SEQ ID NO：100及101；

(n) 分別為SEQ ID NO：102及103；

(o) 分別為SEQ ID NO：104及105；

(p) 分別為SEQ ID NO：106及107；

(q) 分別為SEQ ID NO：108及109；及

(r) 分別為SEQ ID NO：110及111。

其中寡核苷酸包含經修飾之核苷酸間鍵聯。

鹼基修飾

【0175】在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸(例如，dsRNAi寡核苷酸)具有一或多個經修飾之核鹼基。在一些具體實施例中，經修飾之核鹼基(本文中亦稱為鹼基類似物)係連接在核苷酸糖部份之1'位置處。在某些具體實施例中，經修飾之核鹼基係含氮鹼基。在某些具體實施例中，經修飾之核鹼基不含氮原子。參見例如，美國專利

申請公開案第2008/0274462號。在一些具體實施例中，經修飾之核苷酸係通用鹼基(universal base)。在某些具體實施例中，經修飾之核苷酸不含核鹼基(無鹼基)。

【0176】在一些具體實施例中，通用鹼基係位於經修飾之核苷酸中之核苷酸糖部份之1'位置處、或核苷酸糖部份取代中之等效位置處之雜環部份，當存在於雙股體中時，其可與超過一種類型的鹼基相對定位而實質上不改變雙股體之結構。在一些具體實施例中，相較於與目標核酸完全互補的參考單股核酸(例如，寡核苷酸)，含有通用鹼基之單股核酸與目標核酸形成雙股體，該雙股體具有比與互補核酸所形成之雙股體更低之T_m。在一些具體實施例中，當相較於其中通用鹼基已被鹼基置換以生成單個錯配的參考單股核酸時，含有通用鹼基之單股核酸與目標核酸形成雙股體，該雙股體具有比與包含錯配之核酸所形成之雙股體更高的T_m。

【0177】通用結合核苷酸之非限制性實施例包括，但不限於肌苷(inosine)、1-β-D-呋喃核糖基-5-硝基吲哚及/或1-β-D-呋喃核糖基-3-硝基吡咯(參見美國專利申請公開案第2007/0254362號；Van Aerschot等人之(1995) Nucleic Acids Res.23:4363-4370；Loakes等人之(1995) Nucleic Acids Res. 23:2361-66；及Loakes & Brown (1994) Nucleic Acids Res.22:4039-43)。

靶向配體

【0178】在一些具體實施例中，所欲的是將本揭露之寡核苷酸(例如，dsRNAi寡核苷酸)靶向一或多個細胞或一或多個器官。此種策略可有助於避免在其他器官中之非所欲作用或避免寡核苷酸對不受益於寡核苷酸的細胞、組織、或器官之過度損耗。因此，在一些具體實施例中，本文中所揭示之寡核苷酸(例如，dsRNAi寡核苷酸)係經修飾以促進對特定組織、細胞、或器官之靶向(例如，以促進將寡核苷酸遞送至CNS)。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含至少一個(例如，1、2、3、4、5、6、或更多個核苷酸)共軛至一或多個靶向配體之核苷酸。

【0179】在一些具體實施例中，靶向配體包含碳水化合物、胺糖、膽固醇、肽、多肽、蛋白質或蛋白質之部分(例如，抗體或抗體片段)、或脂質。在一些實施例中，靶向配體係適體。例如，靶向配體可為用於靶向腫瘤脈管系統或神經膠質瘤細胞的RGD肽，靶向腫瘤脈管系統或氣孔(stoma)、運鐵蛋白、乳鐵蛋白之CREKA肽，或靶向在CNS脈管系統上表現之目標運鐵蛋白受體之適體，或靶向神經膠質瘤細胞上之EGFR的抗EGFR抗體。在某些具體實施例中，靶向配體係一或多個GalNAc部份。

【0180】在一些具體實施例中，寡核苷酸之1或多個(例如，1、2、3、4、5、或6)核苷酸係各自共軛至單獨的靶向配體。在一些具體實施例中，寡核苷酸之2至4個核苷酸係各自共軛至單獨的靶向配體。在一些具體實施例中，靶向配體係共軛至在正義股或反義股之任一端處之2至4個

核苷酸(例如，靶向配體係共軛至正義股或反義股之5'或3'端上之2至4個核苷酸突出端或延伸部分)，使得靶向配體類似於牙刷之刷毛且寡核苷酸類似於牙刷。例如，寡核苷酸可包含在正義股之5'或3'端處之主幹環且主幹之環之1、2、3、或4個核苷酸可個別地共軛至靶向配體。在一些具體實施例中，由本揭露所提供之寡核苷酸(例如，ds寡核苷酸)包含在正義股之3'端處之主幹環，其中主幹環之環包含三環或四環，且其中包含三環或四環之3或4個核苷酸分別個別地共軛至靶向配體。

【0181】GalNAc係ASGPR之高親和力配體，該ASGPR主要表現在肝細胞之竇狀表面(sinusoidal surface)上且在含有末端半乳糖或GalNAc殘基之循環糖蛋白(去唾液酸糖蛋白)之結合、內化、及後續清除中具有主要作用。GalNAc部份與本揭露之寡核苷酸之共軛(間接或直接)可用於將這些寡核苷酸靶向至細胞上表現之ASGPR。在一些具體實施例中，本揭露之寡核苷酸係共軛至一或多個GalNAc部份，其中GalNAc部份將寡核苷酸靶向在人類肝細胞(例如，人類肝細胞)上表現之ASGPR。在一些具體實施例中，GalNAc部份將寡核苷酸靶向至肝。

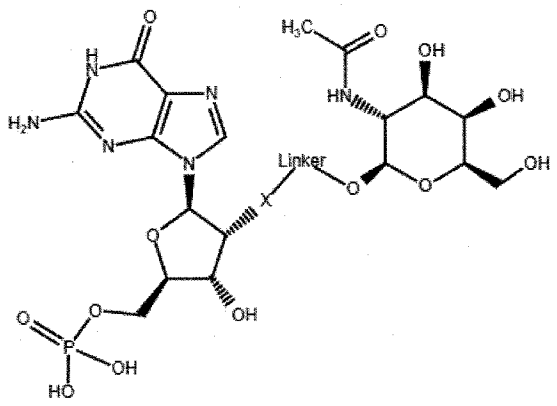
【0182】在一些具體實施例中，本揭露之寡核苷酸係直接地或間接地共軛至單價GalNAc。在一些具體實施例中，寡核苷酸係直接地或間接地共軛至超過一個單價GalNAc(亦即，係共軛至2、3、或4個單價GalNAc部份，且一般係共軛至3或4的單價GalNAc部份)。在一些具體實

施例中，寡核苷酸係共軛至一或多個二價GalNAc、三價GalNAc、或四價GalNAc部份。

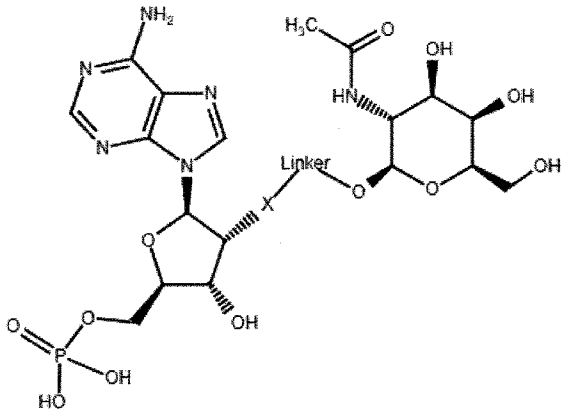
【0183】在一些具體實施例中，寡核苷酸之1或多個(例如，1、2、3、4、5、或6)核苷酸各自共軛至GalNAc部份。在一些具體實施例中，四環之2至4個核苷酸各自共軛至單獨的GalNAc。在一些具體實施例中，三環之1至3個核苷酸各自共軛至單獨的GalNAc。在一些具體實施例中，靶向配體係共軛至在正義股或反義股之任一端處之2至4個核苷酸(例如配體係共軛至正義股或反義股之5'或3'端上之2至4個核苷酸突出端或延伸部分)，使得GalNAc部份類似於牙刷之刷毛且寡核苷酸類似於牙刷。在一些具體實施例中，GalNAc部份係共軛至正義股之核苷酸。例如，四個(4)GalNAc部份可共軛至正義股之四環中之核苷酸，其中各GalNAc部份係共軛至1個核苷酸。

【0184】在一些具體實施例中，四環係腺嘌呤及鳥嘌呤核苷酸之任何組合。

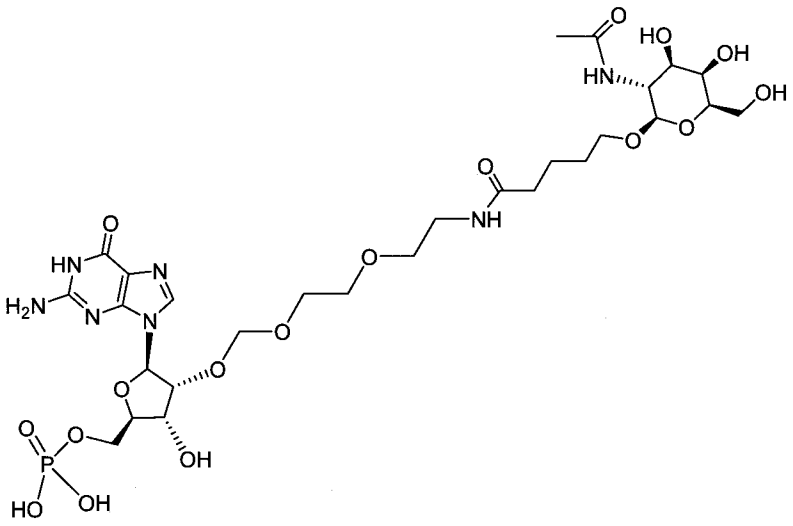
【0185】在一些具體實施例中，四環(L)具有經由本文中所述之任何連接子附接至四環之任何一個或多個鳥嘌呤的單價GalNAc部份，如下所示(X=雜原子)：



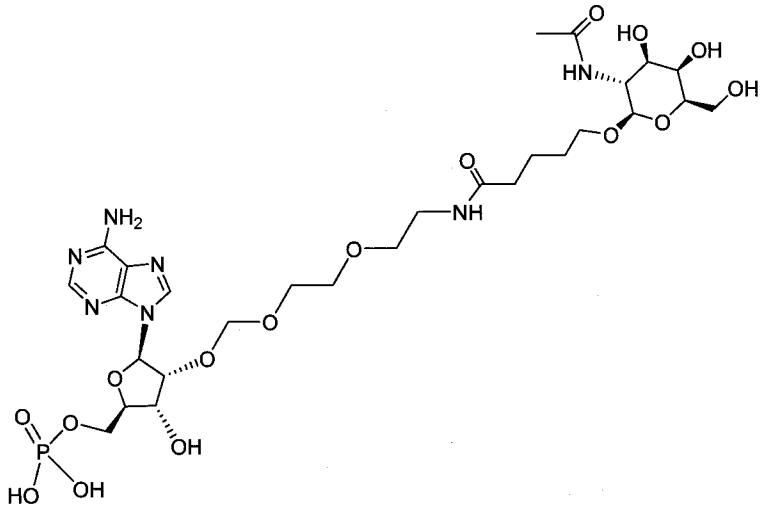
【0186】在一些具體實施例中，四環(L)具有經由本文中所述之任何連接子附接至四環之任何一個或多個腺嘌呤之單價GalNAc部份，如下所示(X=雜原子)：



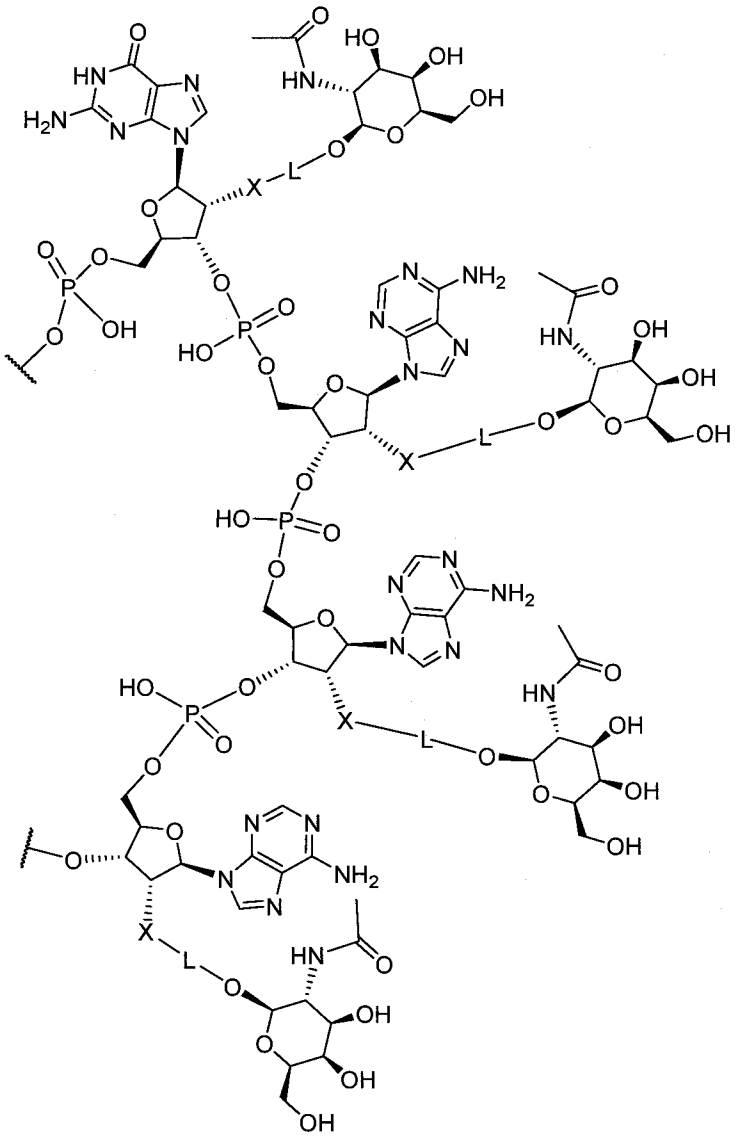
【0187】在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸包含附接至鳥嘌呤核苷酸之單價GalNAc，稱為[ademG-GalNAc]或2'-胺基二乙氧基甲醇-鳥嘌呤-GalNAc，如下所繪示：



【0188】在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸包含附接至腺嘌呤核苷酸之單價GalNAc，稱為[ademA-GalNAc]或2'-胺基二乙氧基甲醇-腺嘌呤-GalNAc，如下所繪示：

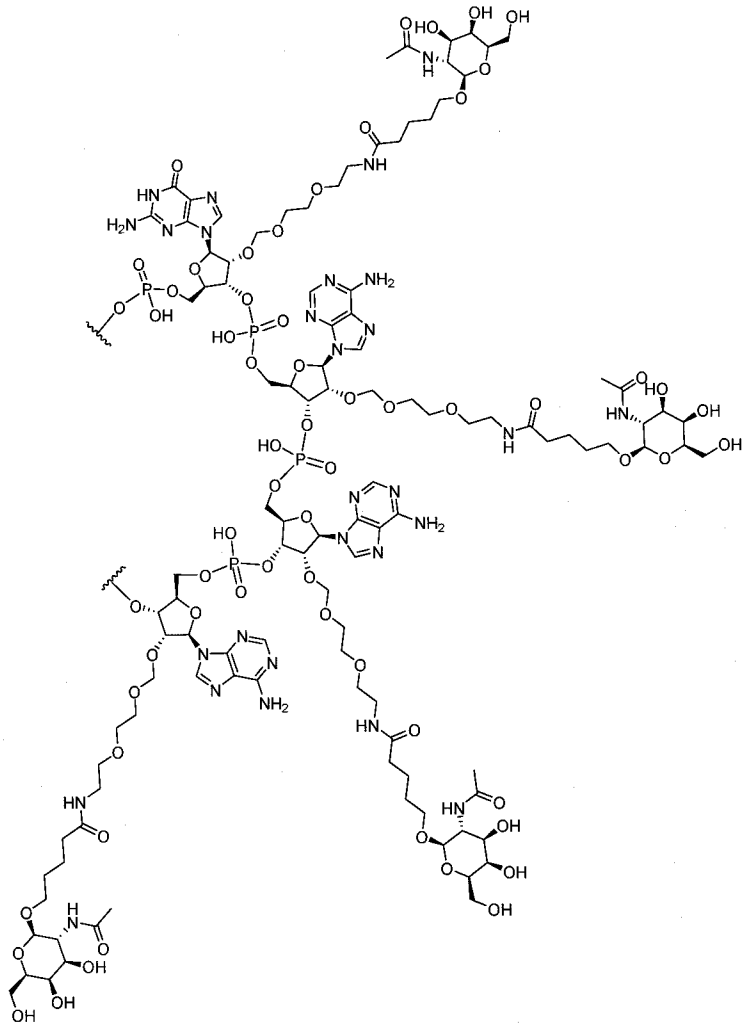


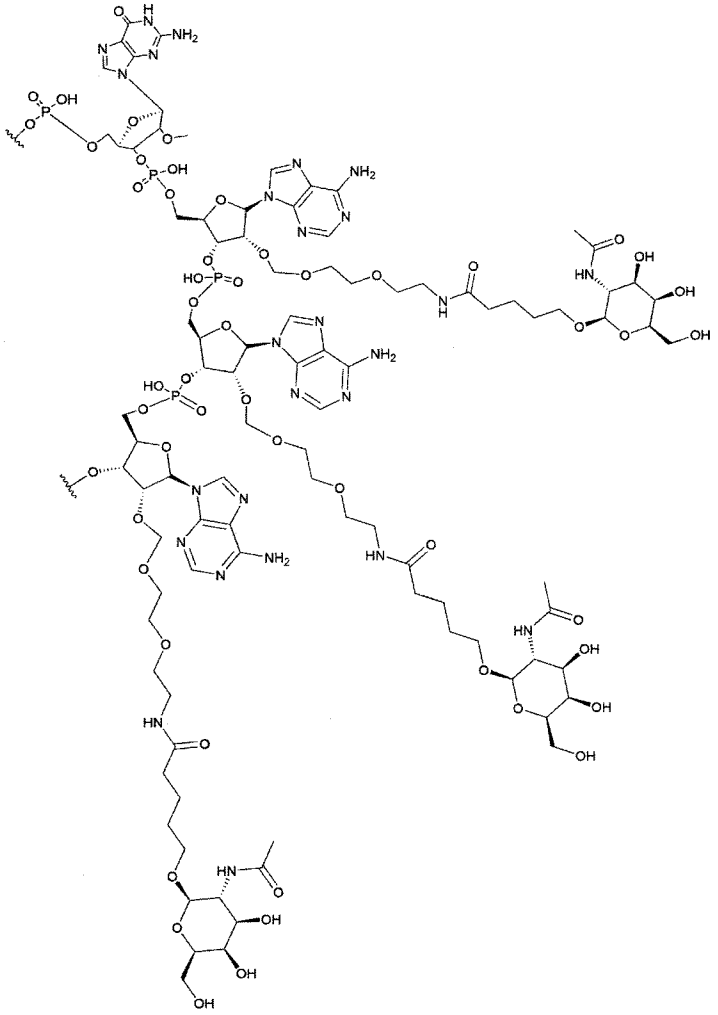
【0189】下文顯示針對包含5'至3'核苷酸序列GAAA(L=連接子，X=雜原子)顯示主幹附接點之環之此種共軛之實施例。此種環可存在於例如**表5**中所列之正義股之位置27至30處且如**圖3**所示。在化學式中，係用於描述與寡核苷酸股之附接點。



【0190】適當的方法或化學(例如，點擊化學(click chemistry))可用於將靶向配體連接至核苷酸。在一些具體實施例中，靶向配體使用點擊連接子(click linker)共軛至核苷酸。在一些具體實施例中，基於縮醛之連接子(acetal-based linker)用於將靶向配體共軛至本文中所述之寡核苷酸中任一者之核苷酸。基於縮醛之連接子揭示於例如國際專利申請公開案第WO 2016/100401號中。在一些具體實施例中，連接子係不穩定的連接子。然而，在其他具

體實施例中，連接子係穩定的。下文顯示針對包含5'至3'核苷酸GAAA之環之實施例，其中GalNAc部份係使用縮醛連接子附接至環之3或4個核苷酸。此種環可存在於例如**表5**中所列之正義股中任一者之位置27至30處且如**圖3**所示。在化學式中，~~~ 係與寡核苷酸股之附接點。





【0191】如上所述，各種適當的方法或化學合成技術(例如，點擊化學)可用於將靶向配體連接至核苷酸。在一些具體實施例中，靶向配體使用點擊連接子(click linker)共軛至核苷酸。在一些具體實施例中，基於縮醛之連接子用於將靶向配體共軛至本文中所述之寡核苷酸中任一者之核苷酸。基於縮醛之連接子揭示於例如國際專利申請公開案第WO 2016/100401號中。在一些具體實施例中，連接子係不穩定的連接子。然而，在其他具體實施例中，連接子係穩定的連接子。

【0192】在一些具體實施例中，在靶向配體(例如，

GalNAc部份)與dsRNAi寡核苷酸之間提供雙股體延伸部分(例如，長度為至多3、4、5、或6 bp)。在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸(例如，dsRNAi寡核苷酸)不具有共軛至其之GalNAc。

例示性PLP1靶向dsRNAi寡核苷酸

【0193】在一些具體實施例中，本揭露提供靶向*PLP1* mRNA並降低PLP1表現的dsRNAi寡核苷酸(本文中稱為*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸)，其中寡核苷酸包含形成雙股體區域之正義股及反義股，且其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中該互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。在一些具體實施例中，互補之區域的長度為15至20個核苷酸。在一些具體實施例中，互補之區域的長度為15個核苷酸、16個核苷酸、17個核苷酸、18個核苷酸、19個核苷酸、或20個核苷酸。在一些具體實施例中，互補之區域的長度為至少19個連續核苷酸。在一些具體實施例中，互補之區域的長度為至少20個核苷酸。在一些具體實施例中，互補之區域的長度為19個核苷酸。在一些具體實施例中，互補之區域的長度為20個核苷酸。在一些具體實施例中，*PLP1* mRNA目標序列包含SEQ ID No：212至231中之任一者。

【0194】在一些具體實施例中，正義股的長度為15至50個核苷酸。在一些具體實施例中，正義股的長度為18至

36個核苷酸。在一些具體實施例中，正義股的長度為36個核苷酸。在一些具體實施例中，反義股的長度為15至30個核苷酸。在一些具體實施例中，反義股的長度為22個核苷酸。在一些具體實施例中，正義股的長度為36個核苷酸且反義股的長度為22個核苷酸，且正義股及反義股形成長度為至少19個核苷酸的雙股體區域。在一些具體實施例中，雙股體區域的長度為20個核苷酸。

【0195】在一些具體實施例中，由本揭露所提供之降低PLP1表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含如S1-L-S2所示之主幹環，其中S1係與S2互補，且其中L在S1與S2之間形成長度為3至5個核苷酸的環。在一些具體實施例中，S1及S2的長度為1至10個核苷酸且具有相同的長度。在一些具體實施例中，S1及S2的長度為1個核苷酸、2個核苷酸、3個核苷酸、4個核苷酸、5個核苷酸、6個核苷酸、7個核苷酸、8個核苷酸、9個核苷酸、或10個核苷酸。在一些具體實施例中，S1及S2的長度為6個核苷酸。在一些具體實施例中，環的長度為3個核苷酸。在一些具體實施例中，環的長度為4個核苷酸。在一些具體實施例中，環的長度為5個核苷酸。在一些具體實施例中，L係三環或四環。在一些具體實施例中，L係三環。在一些具體實施例中，L係四環。在一些具體實施例中，四環包含序列5'-GAAA-3'。在一些具體實施例中，主幹環包含序列5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(SEQ ID NO：190)。在一些具體實施例中，包含L之高達4個核苷酸各自共軛至靶向配

體。在一些具體實施例中，包含L之1個核苷酸、2個核苷酸、3個核苷酸、或4個核苷酸各自共軛至靶向配體。在一些具體實施例中，包含L之3個核苷酸各自共軛至靶向配體。在一些具體實施例中，L係包含序列5'-GAAA-3'之四環，其中包含四環之各腺苷(A)核苷共軛至包含單價N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)部份之靶向配體。

【0196】在一些具體實施例中，四環中之各核苷酸係經2'-O-甲基修飾之核苷酸。在一些具體實施例中，四環包含序列5'-GAAA-3'且各核苷酸包含2'-O-甲基修飾。

【0197】在一些具體實施例中，寡核苷酸之四環中之各核苷酸係經2'-O-甲基修飾之核苷酸，且寡核苷酸不包含靶向配體且/或未經調配於遞送媒劑(例如，脂質奈米粒子)中。在一些具體實施例中，寡核苷酸包含：包含序列5'-GAAA-3'之四環且各核苷酸包含2'-O-甲基修飾，並且寡核苷酸不包含靶向配體且/或未經調配於遞送媒劑(例如，脂質奈米粒子)中。

【0198】在一些具體實施例中，反義股包含長度為一或多個核苷酸之3'突出端序列。在一些具體實施例中，3'突出端序列的長度為2個(2)核苷酸。在一些具體實施例中，3'突出端包含嘌呤核苷酸。在一些具體實施例中，3'突出端之序列係5'-AA-3'、5'-GG-3'、5'-AG-3'、或5'-GA-3'。在一些實施態樣中，3'突出端之序列係5'-GG-3'。

【0199】在一些具體實施例中，由本揭露所提供之降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含長度為36個

核苷酸之正義股及長度為22個核苷酸之反義股，其中正義股及反義股形成長度為至少19個核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸之雙股體區域，其中正義股之3'端包含如S1-L-S2所示之主幹環，其中S1係與S2互補，且其中L在S1與S2之間形成長度為3至5個核苷酸的環，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為19個連續核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸。

【0200】在一些具體實施例中，由本揭露所提供之降低PLP1表現之PLP1靶向dsRNAi寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷酸。在一些具體實施例中，經修飾之核苷酸包含具有2'-修飾之五(5)碳糖(例如，核糖)。在一些具體實施例中，2'-修飾係選自2'-胺基乙基、2'-氟、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸的修飾。在一些具體實施例中，2'-修飾係2'-氟或2'-O-甲基。在一些具體實施例中，包含*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸之所有核苷酸係經修飾。在一些具體實施例中，包含*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸之所有核苷酸係經選自2'-氟及2'-O-甲基的2'-修飾修飾。

【0201】在一些具體實施例中，*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯。在一些具體實施例中，至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯係硫代磷酸酯鍵聯。

【0202】在一些具體實施例中，*PLP1*靶向dsRNAi寡

核苷酸包含反義股，其中反義股之5'-末端核苷酸之糖之4'-碳包含磷酸酯類似物。在一些具體實施例中，磷酸酯類似物係氧基甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯、或丙二醯基膦酸酯、或其組合。在一些具體實施例中，磷酸酯類似物係4'-磷酸酯類似物，其包含5'-甲氧基膦酸酯-4'-氧基。在一些具體實施例中，磷酸酯類似物係4'-磷酸酯類似物，其包含4'-氧基甲基膦酸酯。

【0203】在一些具體實施例中，由本揭露所提供之降低PLP1表現之PLP1*PLP1*dsRNAi寡核苷酸包含正義股及反義股，其中包含正義股及反義股之所有核苷酸係經修飾，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。在一些具體實施例中，反義股之5'-末端核苷酸包含5'-甲氧基膦酸酯-4'-氧基-2'-O-甲基尿苷(5'-methoxyphosphonate-4'-oxy-2'-O-methyluridine) [MePhosphonate-4O-mU]，如本文中所述。在一些具體實施例中，反義股之5'-末端核苷酸包含硫代磷酸酯鍵聯。在一些具體實施例中，反義股及正義股包含經一或多個2'-氟(2'-F)及2'-O-甲基(2'-OMe)修飾之核苷酸及至少一個硫代磷酸酯鍵聯。在一些具體實施例中，反義股包含四個(4)硫代磷酸酯鍵聯且正義股包含一個(1)硫代磷酸酯鍵聯。

【0204】在一些具體實施例中，*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含

(i)長度為19至30個核苷酸之反義股，其中反義股包

含：包含與*PLP1* mRNA目標序列互補之區域之核苷酸序列，其中互補之區域係選自SEQ ID NO：235至254，及

(ii)長度為19至50個核苷酸之正義股，其包含與反義股互補之區域，其中反義股與正義股係分開的股，其等形成不對稱雙股體區域，在反義股之3'末端處具有1至4個核苷酸之突出端。

【0205】在一些具體實施例中，*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含

(i)長度為19至30個核苷酸之反義股，其中反義股包含：包含與*PLP1* mRNA目標序列互補之區域之核苷酸序列，其中互補之區域係選自SEQ ID NO：235至254，及

(ii)長度為19至50個核苷酸之正義股，其包含與反義股互補之區域，其中正義股包含作為其3'端之如S1-L-S2所示之主幹環，其中S1係與S2互補，且其中L在S1與S2之間形成長度為3至5個核苷酸的環，其中反義股與正義股係分開的股，其等形成不對稱雙股體區域，在反義股之3'末端處具有1至4個核苷酸之突出端。

【0206】在一些具體實施例中，*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含

(i)長度為19至30個核苷酸之反義股，其中反義股包含：包含與*PLP1* mRNA目標序列互補之區域之核苷酸序列，其中互補之區域係選自SEQ ID NO：235至254，及

(ii)長度為19至50個核苷酸之正義股，其包含與反義股互補之區域，其中正義股包含作為其3'端之如S1-L-S2所

示之主幹環，其中S1係與S2互補，且其中L在S1與S2之間形成長度為3至5個核苷酸的環，其中L包含經2'-OMe修飾之核苷酸，其中反義股與正義股係分開的股，其等形成不對稱雙股體區域，在反義股之3'末端處具有1至4個核苷酸之突出端。

【0207】在一些具體實施例中，降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：

正義股，其包含在位置8至11處之經2'-F修飾之核苷酸，在位置1至7、12至26、及31至36處之經2'-OMe修飾之核苷酸，在位置27、28、及29處之GalNAcAc共軛之核苷酸；及在位置1與2之間的硫代磷酸酯鍵聯；

反義股，其包含在位置2、3、5、7、10、及14處之經2'-F修飾之核苷酸，在位置1、4、6、8、9、11至13、及15至22處之經2'-OMe修飾之核苷酸，在位置1與2、位置2與3、位置20與21、及位置21與22之間的硫代磷酸酯鍵聯，及在位置1處包含4’ 磷酸酯類似物之5'-末端核苷酸，視需要地其中5'-末端核苷酸包含4'-O-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基尿苷[MePhosphonate-4O-mU]；其中反義股之位置1至20與正義股之位置1至20為雙股體區域，其中正義股之位置21至36形成主幹環，其中位置27至30形成主幹環之環，視需要地其中位置27至30包含四環，其中位置21及22包含突出端，且其中正義股及反義股包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：76及77

(b) 分別為SEQ ID NO：78及79；

(c) 分別為SEQ ID NO：80及81；

(d) 分別為SEQ ID NO：82及83；

(e) 分別為SEQ ID NO：84及85；

(f) 分別為SEQ ID NO：86及87；

(g) 分別為SEQ ID NO：88及89；

(h) 分別為SEQ ID NO：90及91；

(i) 分別為SEQ ID NO：92及93；

(j) 分別為SEQ ID NO：94及95；

(k) 分別為SEQ ID NO：96及97；

(l) 分別為SEQ ID NO：98及99；

(m) 分別為SEQ ID NO：100及101；

(n) 分別為SEQ ID NO：102及103；

(o) 分別為SEQ ID NO：104及105；

(p) 分別為SEQ ID NO：106及107；

(q) 分別為SEQ ID NO：108及109；及

(r) 分別為SEQ ID NO：110及111。

【0208】在一些具體實施例中，降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：

正義股，其包含在位置8至11處之經2'-F修飾之核苷酸，在位置1至7、12至26、及31至36處之經2'-OMe修飾之核苷酸，在位置17、28、及29處之GalNAcAc共軛之核苷酸；及在位置1與2之間的硫代磷酸酯鍵聯；

反義股，其包含在位置2、3、5、7、10、及14處之經

2'-F修飾之核苷酸，在位置1、6、8、9、11至13、及15至22處之經2'-OMe修飾之核苷酸，在位置1與2、位置2與3、位置20與21、及位置21與22之間的硫代磷酸酯鍵聯，及在位置1處包含4'磷酸酯類似物之5'-末端核苷酸，視需要地其中5'-末端核苷酸包含4'-O-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基尿苷[MePhosphonate-4O-mU]；其中反義股之位置1至20與正義股之位置1至20為雙股體區域，其中正義股之位置21至36形成主幹環，其中位置27至30形成主幹環之環，視需要地其中位置27至30包含四環，其中位置21及22包含突出端，且其中正義股及反義股包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：76及77

(b) 分別為SEQ ID NO：78及79；

(c) 分別為SEQ ID NO：80及81；

(d) 分別為SEQ ID NO：82及83；

(e) 分別為SEQ ID NO：84及85；

(f) 分別為SEQ ID NO：86及87；

(g) 分別為SEQ ID NO：88及89；

(h) 分別為SEQ ID NO：90及91；

(i) 分別為SEQ ID NO：92及93；

(j) 分別為SEQ ID NO：94及95；

(k) 分別為SEQ ID NO：96及97；

(l) 分別為SEQ ID NO：98及99；

(m) 分別為SEQ ID NO：100及101；

(n) 分別為SEQ ID NO：102及103；

(o) 分別為SEQ ID NO：104及105；

(p) 分別為SEQ ID NO：106及107；

(q) 分別為SEQ ID NO：108及109；及

(r) 分別為SEQ ID NO：110及111。

【0209】在一些具體實施例中，降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：

正義股，其包含在位置8至11處之經2'-F修飾之核苷酸，在位置1至7、及12至36處之經2'-OMe修飾之核苷酸；及在位置1與2之間的硫代磷酸酯鍵聯；

反義股，其包含在位置2、3、5、7、10、及14處之經2'-F修飾之核苷酸，在位置1、6、8、9、11至13、及15至22處之經2'-OMe修飾之核苷酸，在位置1與2、位置2與3、位置20與21、及位置21與22之間的硫代磷酸酯鍵聯，及在位置1處包含4'磷酸酯類似物之5'-末端核苷酸，視需要地其中5'-末端核苷酸包含4'-O-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基尿苷[MePhosphonate-4O-mU]；其中反義股之位置1至20與正義股之位置1至20為雙股體區域，其中正義股之位置21至36形成主幹環，其中位置27至30形成主幹環之環，視需要地其中位置27至30包含四環，其中位置21及22包含突出端，且其中正義股及反義股包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：76及77

(b) 分別為SEQ ID NO：78及79；

(c) 分別為SEQ ID NO：80及81；

(d) 分別為SEQ ID NO：82及83；

(e) 分別為SEQ ID NO：84及85；

(f) 分別為SEQ ID NO：86及87；

(g) 分別為SEQ ID NO：88及89；

(h) 分別為SEQ ID NO：90及91；

(i) 分別為SEQ ID NO：92及93；

(j) 分別為SEQ ID NO：94及95；

(k) 分別為SEQ ID NO：96及97；

(l) 分別為SEQ ID NO：98及99；

(m) 分別為SEQ ID NO：100及101；

(n) 分別為SEQ ID NO：102及103；

(o) 分別為SEQ ID NO：104及105；

(p) 分別為SEQ ID NO：106及107；

(q) 分別為SEQ ID NO：108及109；及

(r) 分別為SEQ ID NO：110及111。

【0210】在一些具體實施例中，降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：

正義股，其包含在位置8至11處之經2'-F修飾之核苷酸，在位置1至7、及12至36處之經2'-OMe修飾之核苷酸；及在位置1與2之間的硫代磷酸酯鍵聯；

反義股，其包含在位置2、3、5、7、10、及14處之經2'-F修飾之核苷酸，在位置1、6、8、9、11至13、及15至22處之經2'-OMe修飾之核苷酸，在位置1與2、位置2與3、

位置3與4、位置20與21、及位置21與22之間的硫代磷酸酯鍵聯，及在位置1處包含4'-磷酸酯類似物之5'-末端核苷酸，視需要地其中5'-末端核苷酸包含4'-O-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基尿苷[MePhosphonate-4O-mU]；其中反義股之位置1至20與正義股之位置1至20為雙股體區域，其中正義股之位置21至36形成主幹環，其中位置27至30形成主幹環之環，視需要地其中位置27至30包含四環，其中位置21及22包含突出端，且其中正義股及反義股包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：76及77

(b) 分別為SEQ ID NO：78及79；

(c) 分別為SEQ ID NO：80及81；

(d) 分別為SEQ ID NO：82及83；

(e) 分別為SEQ ID NO：84及85；

(f) 分別為SEQ ID NO：86及87；

(g) 分別為SEQ ID NO：88及89；

(h) 分別為SEQ ID NO：90及91；

(i) 分別為SEQ ID NO：92及93；

(j) 分別為SEQ ID NO：94及95；

(k) 分別為SEQ ID NO：96及97；

(l) 分別為SEQ ID NO：98及99；

(m) 分別為SEQ ID NO：100及101；

(n) 分別為SEQ ID NO：102及103；

(o) 分別為SEQ ID NO：104及105；

(p) 分別為SEQ ID NO：106及107；

(q) 分別為SEQ ID NO：108及109；及

(r) 分別為SEQ ID NO：110及111。

【0211】在一些具體實施例中，由本揭露所提供之降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：包含如SEQ ID NO：76所示之核苷酸序列之正義股及包含如SEQ ID NO：77所示之核苷酸序列之反義股。

【0212】在一些具體實施例中，由本揭露所提供之降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：包含如SEQ ID NO：88所示之核苷酸序列之正義股及包含如SEQ ID NO：89所示之核苷酸序列之反義股。在一些具體實施例中，由本揭露所提供之降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：包含如SEQ ID NO：96所示之核苷酸序列之正義股及包含如SEQ ID NO：97所示之核苷酸序列之反義股。在一些具體實施例中，由本揭露所提供之降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：包含如SEQ ID NO：80所示之核苷酸序列之正義股及包含如SEQ ID NO：81所示之核苷酸序列之反義股。在一些具體實施例中，由本揭露所提供之降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：包含如SEQ ID NO：78所示之核苷酸序列之正義股及包含如SEQ ID NO：79所示之核苷酸序列之反義股。在一些具體實施例中，由本揭露所提供之降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：包含如SEQ ID NO：90所示之核苷酸序列之正義股及包含如SEQ

ID NO：91所示之核苷酸序列之反義股。

【0213】在一些具體實施例中，降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含下列修飾模式：

正義股：[mXs][mX][mX][mX][mX][mX][mX][fX][fX][fX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX]

反義股：[MePhosphonate-4O-mXs][fXs][fX][fX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mXs][mXs][mX]

修飾鍵：**表4**

【0214】在一些具體實施例中，降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含下列修飾模式：

正義股：[mXs][mX][mX][mX][mX][mX][mX][fX][fX][fX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX]

反義股：[MePhosphonate-4O-mXs][fXs][fXs][fX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mXs][mXs][mX]

修飾鍵：**表4**

【0215】在一些具體實施例中，由本揭露所提供之降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含選自SEQ ID NO：112、114、116、118、120、122、124、126、128、

130、132、134、136、138、140、142、144、146、及191的正義股及選自SEQ ID NO：113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、及192的反義股。在一些具體實施例中，由本揭露所提供之降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含選自SEQ ID NO：112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、及191的正義股及選自SEQ ID NO：113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、及207的反義股。

【0216】在一些具體實施例中，由本揭露所提供之降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含正義股及反義股，其中正義股及反義股係選自下列：

(a)分別為SEQ ID NO：112及113；

(b)分別為SEQ ID NO：114及115；

(c)分別為SEQ ID NO：116及117；

(d)分別為SEQ ID NO：118及119；

(e)分別為SEQ ID NO：120及121；

(f)分別為SEQ ID NO：122及123；

(g)分別為SEQ ID NO：124及125；

(h)分別為SEQ ID NO：126及127；

(i)分別為SEQ ID NO：128及129；

(j)分別為SEQ ID NO：130及131；

(k)分別為SEQ ID NO：132及133；

(l)分別為SEQ ID NO：134及135；

(m)分別為SEQ ID NO：136及137；

(n)分別為SEQ ID NO：138及139；

(o)分別為SEQ ID NO：140及141；

(p)分別為SEQ ID NO：142及143；

(q)分別為SEQ ID NO：144及145；

(r)分別為SEQ ID NO：146及147；及

(s)分別為SEQ ID NO：191及192。

【0217】在一些具體實施例中，由本揭露所提供之降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含正義股及反義股，其中正義股及反義股係選自下列：

(a)分別為SEQ ID NO：112及113；

(b)分別為SEQ ID NO：114及115；

(c)分別為SEQ ID NO：116及117；

(d)分別為SEQ ID NO：118及119；

(e)分別為SEQ ID NO：120及121；

(f)分別為SEQ ID NO：122及123；

(g)分別為SEQ ID NO：124及125；

(h)分別為SEQ ID NO：126及127；

(i)分別為SEQ ID NO：128及129；

(j)分別為SEQ ID NO：130及131；

(k)分別為SEQ ID NO：132及133；

(l)分別為SEQ ID NO：134及135；

(m)分別為SEQ ID NO：136及137；

(n)分別為SEQ ID NO：138及139；

(o)分別為SEQ ID NO：140及141；

(p)分別為SEQ ID NO：142及143；

(q)分別為SEQ ID NO：144及145；

(r)分別為SEQ ID NO：146及147；及

(s)分別為SEQ ID NO：191及207。

【0218】在一些具體實施例中，降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：112之正義股，及包含SEQ ID NO：113之反義股。

【0219】在一些具體實施例中，降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：191之正義股，及包含SEQ ID NO：192之反義股。

【0220】在一些具體實施例中，降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：191之正義股，及包含SEQ ID NO：207之反義股。

【0221】在一些具體實施例中，降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：124之正義股，及包含SEQ ID NO：125之反義股。在一些具體實施例中，降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：132之正義股，及包含SEQ ID NO：133之反義股。在一些具體實施例中，降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：116之正義股，及包含SEQ ID NO：117之反義股。在一些具體實施例中，降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包

含：包含SEQ ID NO：114之正義股，及包含SEQ ID NO：115之反義股。在一些具體實施例中，降低*PLP1*表現之*PLP1*靶向dsRNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：126之正義股，及包含SEQ ID NO：127之反義股。

調配物

【0222】已開發促進寡核苷酸使用之各種調配物。例如，可使用調配物將寡核苷酸(例如，dsRNAi寡核苷酸)遞送至個體或細胞環境，該調配物使降解最小化、促進遞送及/或攝取，或為調配物中之寡核苷酸提供另一種有益特性。在一些具體實施例中，本文中提供者係包含降低*PLP1*之表現之寡核苷酸(例如，dsRNAi寡核苷酸)之組成物。此類組成物可經合適地調配使得當投予至個體(到目標細胞之最直接環境(immediate environment)中或全身性地)時，足夠的寡核苷酸部分進入細胞以降低*PLP1*表現。任何各種合適的寡核苷酸調配物可用於遞送寡核苷酸以供*PLP1*之降低，如在本文中所揭示。在一些具體實施例中，將寡核苷酸經調配於緩衝溶液中，諸如磷酸鹽緩衝鹽水溶液、脂質體、微包結構、及殼體。在一些具體實施例中，將寡核苷酸經調配於緩衝溶液中，諸如磷酸鹽緩衝鹽水溶液。

【0223】具有陽離子脂質之寡核苷酸之調配物可用於促進將寡核苷酸轉染到細胞中。例如，可使用陽離子脂質，諸如轉化脂(lipofectin)、陽離子甘油衍生物、及聚陽

離子分子(例如，聚離胺酸)。合適的脂質包括寡非他命(Oligofectamine)、脂染胺(Lipofectamine)(Life Technologies)、NC388(Ribozyme Pharmaceuticals, Inc., Boulder, Colo.)、或FuGene 6(Roche)，所有均可根據製造商的說明使用。在一些具體實施例中，寡核苷酸未與促進轉染到細胞中之組分調配。

【0224】因此，在一些具體實施例中，調配物包含脂質奈米粒子。在一些具體實施例中，賦形劑包含脂質體、脂質、脂質複合物、微球、微粒子、奈米球或奈米粒子，或可以其他方式調配以供投予至有其需要之個體之細胞、組織、器官、或身體(參見例如，Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 22nd edition, Pharmaceutical Press, 2013)。

【0225】在一些具體實施例中，本文中之調配物包含賦形劑。在一些具體實施例中，賦形劑賦予組成物改善之穩定性、改善之吸收、改善之溶解度及/或活性成分之治療增強。在一些具體實施例中，賦形劑係緩衝劑(例如，檸檬酸鈉、磷酸鈉、tris鹼、或氫氧化鈉)或媒劑(例如，緩衝之溶液、石蠟油、及二甲亞碸、或礦物油)。在一些具體實施例中，寡核苷酸經冷凍乾燥以延長其儲存期限並接著在使用之前(例如，投予至個體)製成溶液。因此，包含本文中所述之寡核苷酸中任一者之組成物中之賦形劑可為凍乾保護劑(lyoprotectant)(例如，甘露醇、乳糖、聚乙二醇、或聚乙烯吡咯啶酮)或崩潰溫度調節劑(collapse

temperature modifier)(例如葡聚糖、Ficoll™、或明膠)。

【0226】在一些具體實施例中，醫藥組成物經調配以與其預期之投予路徑相容。投予路徑之實例包括腸胃外(例如，靜脈內、肌內、腹膜內、皮內、皮下)、經口(例如，吸入)、經皮(例如，局部)、經黏膜、及經直腸投予。

【0227】在一些具體實施例中，醫藥組成物經調配以供投予到中樞神經系統中。在一些具體實施例中，醫藥組成物經調配以供投予到腦脊髓液中。在一些具體實施例中，醫藥組成物經調配以供投予至脊髓。在一些具體實施例中，醫藥組成物經調配以供鞘內投予。在一些具體實施例中，醫藥組成物經調配以供投予至腦。在一些具體實施例中，醫藥組成物經調配以供腦室內投予。在一些具體實施例中，醫藥組成物經調配以用於腦幹。在一些具體實施例中，醫藥組成物經調配以供大池內投予。

【0228】適於可注射用途之醫藥組成物包括滅菌水溶液(當水溶性時)或分散液及用於即時製備的滅菌可注射溶液或分散液之滅菌粉末。就靜脈內投予而言，合適的載劑包括生理鹽水、抑菌水、Cremophor EL™(BASF, Parsippany, N.J.)、或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇、及液態聚乙二醇、及類似者)、及其合適的混合物之溶劑或分散介質。在許多情況下，較佳的是在組成物中包括等滲劑，例如糖、多元醇(諸如甘露醇、山梨醇)、氯化鈉。無菌可注射溶液可藉由將寡核苷酸以所需量與視需要之上文所列

舉之成分中之一種或組合併入所選擇之溶劑中，隨後進行過濾滅菌來製備。

【0229】在一些具體實施例中，組成物可含有至少約0.1%的治療劑(例如，降低*PLP1*表現之dsRNAi寡核苷酸)或更多，儘管該(等)活性成分之百分比可在總組成物之重量或體積之約1%至約80%或更多之間。製備此類醫藥調配物之所屬技術領域中具有通常知識者應設想諸如溶解度、生物可用性、生物半衰期、投予途徑、產品儲存期限以及其他藥理學考慮因素的因素，且因此，各種劑量及治療方案均可為所欲的。

使用方法

降低PLP1表現

【0230】在一些具體實施例中，本揭露提供將有效量的本文中之寡核苷酸中任一者與細胞或細胞群體與細胞或細胞群體接觸或遞送至其以降低*PLP1*表現之方法。在一些具體實施例中，*PLP1*表現之降低係藉由測量細胞中之*PLP1* mRNA、PLP1蛋白質、或PLP1活性之量或水平降低來判定。該等方法包括本文中所述及所屬技術領域中具有通常知識者已知者。

【0231】在一些具體實施例中，本揭露提供降低中樞神經系統中之*PLP1*表現之方法。在一些具體實施例中，中樞神經系統包含腦及脊髓。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在腦中之至少一個區域中降低。在一些具體實

施例中，腦之區域包括額葉皮質、頂葉皮質、顳葉皮質、枕葉皮質、及小腦。在一些具體實施例中，腦之區域包括額葉皮質、小腦、海馬體、腰脊髓、及腦幹。在一些具體實施例中，腦之區域包括額葉皮質、頂葉皮質、顳葉皮質、枕葉皮質、小腦、海馬體、腰脊髓、及腦幹。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在脊髓中之至少一個區域中降低。在一些具體實施例中，脊髓之區域包括頸脊髓、胸脊髓、腰脊髓、及/或腰背根神經節。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在腦中之至少一個區域中及脊髓中之至少一個區域中降低。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在腰脊髓、胸脊髓、頸脊髓、腦幹、額葉皮質、頂葉皮質、枕葉皮質中之至少一者中降低。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在腰脊髓、胸脊髓、頸脊髓中之至少一者中降低。

【0232】在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達1至12週。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12週。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達1至4個月。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達1至6個月。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達1，2，3、或4個月。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達

1、2、3、4、5、或6個月。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達7至91天。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、77、84、或91天。

【0233】在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達1至12週。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12週。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達1至4週。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達1至6個月。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達1，2，3、或4個月。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達1，2，3、4、5、或6個月。在一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達7至91天。在

一些具體實施例中，*PLP1*表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、77、84、或91天。

【0234】本文中所提供之方法可用於任何適當的細胞類型。在一些具體實施例中，細胞係表現*PLP1* mRNA的任何細胞(例如，寡樹突神經膠質細胞)。在一些具體實施例中，細胞係獲自個體之初代細胞。在一些具體實施例中，初代細胞已經經歷有限次數的繼代，使得細胞實質上維持天然表型特性。在一些具體實施例中，寡核苷酸被遞送至的細胞係離體或活體外的(亦即，可遞送至培養物中之細胞或遞送至細胞駐留之生物體)。

【0235】在一些具體實施例中，使用所屬技術領域中已知之核酸遞送方法將本文中所揭示之寡核苷酸遞送至細胞或細胞群體，該等方法包括但不限於含有寡核苷酸之溶液或醫藥組成物之注射、受由寡核苷酸所覆蓋之粒子的撞擊(bombardment)、將細胞或細胞群體暴露於含有寡核苷酸之溶液中、在寡核苷酸之存在下細胞膜之電穿孔。可使用將寡核苷酸遞送至細胞之所屬技術領域中已知之其他方法，諸如脂質介導之載劑輸送、化學介導之輸送、及陽離子脂質體轉染(諸如磷酸鈣)、及其他等等。

【0236】在一些具體實施例中，*PLP1*表現之降低係藉由評估與*PLP1*表現相關的細胞或細胞群體之一或多種分子、性質、或特性的檢定或技術，或藉由評估直接指示

細胞或細胞群體中之*PLP1*表現的分子(例如，*PLP1* mRNA或PLP1蛋白質)的檢定或技術來判定。在一些具體實施例中，本文中所提供之寡核苷酸降低*PLP1*表現之程度係藉由將與寡核苷酸接觸的細胞或細胞群體中之*PLP1*表現與對照細胞或細胞群體(例如，未與寡核苷酸接觸或與對照寡核苷酸接觸的細胞或細胞群體)進行比較來評估。在一些具體實施例中，可預先判定對照細胞或細胞群體中之*PLP1*表現之對照量或水平，使得在執行每一次檢定或技術之情況下，無需測量對照量或水平。預先判定的水平或值可採用各種形式。在一些具體實施例中，預先判定的水平或值可為單一截止值，諸如中位數或平均值。

【0237】在一些具體實施例中，將本文中所述之寡核苷酸(例如，雙股寡核苷酸)與細胞或細胞群體接觸或遞送至其導致*PLP1*表現降低。在一些具體實施例中，*PLP1*表現降低係相對於未與寡核苷酸接觸或與對照寡核苷酸接觸的細胞或細胞群體中之PLP1表現之對照量或水平。在一些具體實施例中，*PLP1*表現降低相對於PLP1表現之對照量或水平係約1%或更低、約5%或更低、約10%或更低、約15%或更低、約20%或更低、約25%或更低、約30%或更低、約35%或更低、約40%或更低、約45%或更低、約50%或更低、約55%或更低、約60%或更低、約70%或更低、約80%或更低、或約90%或更低。在一些具體實施例中，*PLP1*表現之對照量或水平係未與本文中之寡核苷酸接觸的細胞或細胞群體中之*PLP1* mRNA及/或PLP1蛋白質之量

或水平。在一些具體實施例中，根據本文中之方法將寡核苷酸遞送至細胞或細胞群體之效果係在任何有限時間段或時間量(例如，數分鐘、數小時、數天、數週、數個月)之後評估。例如，在一些具體實施例中，在將寡核苷酸與細胞或細胞群體接觸或遞送至其之後至少約4小時、約8小時、約12小時、約18小時、約24小時；或至少約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天、約14天、約21天、約28天、約35天、約42天、約49天、約56天、約63天、約70天、約77天、或約84天或更多天，測定細胞或細胞群體中之*PLP1*表現。在一些具體實施例中，在將寡核苷酸與細胞或細胞群體接觸或遞送至其之後至少約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、或約6個月或更久，測定細胞或細胞群體中之*PLP1*表現。

【0238】在一些具體實施例中，寡核苷酸係呈轉殖基因之形式遞送，該轉殖基因係經工程化以在細胞中表現寡核苷酸或包含寡核苷酸之股(例如，其正義股及反義股)。在一些具體實施例中，使用經工程化以表現本文中所揭示之任何寡核苷酸的轉殖基因來遞送寡核苷酸。轉殖基因可使用病毒載體(例如，腺病毒、反轉錄病毒、痘瘡病毒、痘病毒、腺相關的病毒或單純疱疹病毒)或非病毒載體(例如，質體或合成mRNA)來遞送。在一些具體實施例中，轉殖基因可直接注射至個體。

降低GFAP表現

【0239】在一些具體實施例中，本揭露提供使用本文中所述之寡核苷酸(亦即，*PLP1*靶向寡核苷酸)降低神經膠質纖維酸性蛋白質(GFAP)表現之方法。GFAP係在成熟星狀細胞中發現之細胞骨架蛋白質且係星形細胞膠質化之標記。星形細胞膠質化係通常由星狀細胞對CNS損傷及疾病作出反應所定義之過程，且涵蓋星狀細胞之分子變化、細胞變化、及功能變化。星形細胞膠質化之病理學範圍自輕度至重度。針對與例如，阿茲海默症(Alzheimer's disease)、巴金森氏症(Parkinson's disease)、HIV失智症(HIV-dementia)、及PMD相關的星形細胞膠質化均觀察到GFAP表現增加。

【0240】在一些具體實施例中，降低*GFAP*表現包含降低*GFAP* mRNA之量或水平、GFAP蛋白質之量或水平、或兩者兼具。在一些具體實施例中，GFAP表現降低達約1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、或12週。在一些具體實施例中，GFAP表現降低達約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、或6個月。在一些態樣中，GFAP表現降低達約7天、14天、21天、28天、35天、42天、49天、56天、63天、70天、77天、84天、或91天。

【0241】在一些具體實施例中，本揭露提供將有效量的本文中之寡核苷酸(例如，PLP1靶向dsRNAi寡核苷酸)與

細胞或細胞群體接觸或遞送至其以降低*GFAP*表現之方法。在一些具體實施例中，*GFAP*表現之降低係藉由測量細胞中之*GFAP* mRNA、GFAP蛋白質、或GFAP活性之量或水平降低來判定。該等方法包括本文中所述及所屬技術領域中具有通常知識者已知者。

【0242】在一些具體實施例中，本揭露提供降低中樞神經系統(例如，腦及脊髓)中之GFAP表現之方法。在一些具體實施例中，GFAP表現在腦中之至少一個區域中降低。在一些具體實施例中，GFAP表現在額葉皮質、海馬體、小腦、腦幹、腰脊髓、或其任何組合中降低。在一些具體實施例中，GFAP表現在脊髓中之至少一個區域中降低。在一些具體實施例中，GFAP表現在頸脊髓、胸脊髓、腰脊髓、及/或腰背根神經節、或其任何組合中降低。在一些具體實施例中，GFAP表現在腦中之至少一個區域中及脊髓中之至少一個區域中降低。在一些具體實施例中，GFAP表現在腰脊髓、胸脊髓、頸脊髓中之至少一者中降低。

【0243】在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達1至12週。在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12週。在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達1至4個月。在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達1至6個月。

在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達1，2，3、或4個月。在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達1、2、3、4、5、或6個月。在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達7至91天。在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後降低達7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、77、84、或91天。

【0244】在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達1至12週。在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12週。在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達1至4週。在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達1至6個月。在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達1，2，3、或4個月。在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達

1，2，3、4、5、或6個月。在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達7至91天。在一些具體實施例中，GFAP表現在投予本文中所述之寡核苷酸之後在腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中降低達7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、77、84、或91天。

【0245】在一些具體實施例中，將本文中所述之寡核苷酸(例如，雙股寡核苷酸)與細胞或細胞群體接觸或遞送至其導致GFAP表現降低。在一些具體實施例中，GFAP表現降低係相對於未與寡核苷酸接觸或與對照寡核苷酸接觸的細胞或細胞群體中之GFAP表現之對照量或水平。在一些具體實施例中，GFAP表現降低相對於GFAP表現之對照量或水平係約1%或更低、約5%或更低、約10%或更低、約15%或更低、約20%或更低、約25%或更低、約30%或更低、約35%或更低、約40%或更低、約45%或更低、約50%或更低、約55%或更低、約60%或更低、約70%或更低、約80%或更低、或約99%或更低。在一些具體實施例中，*GFAP*表現之對照量或水平係未與本文中之寡核苷酸接觸的細胞或細胞群體中之*GFAP* mRNA及/或GFAP蛋白質之量或水平。在一些具體實施例中，根據本文中之方法將寡核苷酸遞送至細胞或細胞群體之效果係在任何有限時間段或時間量(例如，數分鐘、數小時、數天、數週、數個月)之後評估。例如，在一些具體實施例中，在將寡核苷酸與細

胞或細胞群體接觸或遞送至其之後至少約4小時、約8小時、約12小時、約18小時、約24小時；或至少約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天、約14天、約21天、約28天、約35天、約42天、約49天、約56天、約63天、約70天、約77天、或約84天或更多天，測定細胞或細胞群體中之GFAP表現。在一些具體實施例中，在將寡核苷酸與細胞或細胞群體接觸或遞送至其之後至少約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、或約6個月或更多個月，測定細胞或細胞群體中之GFAP表現。

治療方法

【0246】本揭露亦提供寡核苷酸，供使用於、或可適用於治療由*PLP1*表現降低而受益之個體(例如，患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況之人類)。在一些態樣中，本揭露提供寡核苷酸，供使用於、或可適用於治療患有與*PLP1*之表現相關的疾病、病症、或病況之個體。本揭露亦提供寡核苷酸，供使用於、或可適於製造用於治療與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的藥劑或醫藥組成物。在一些具體實施例中，寡核苷酸，供使用於、或可適用於靶向*PLP1* mRNA並降低*PLP1*表現(例如，經由RNAi途徑)。在一些具體實施例中，寡核苷酸，供使用於、或可適用於靶向*PLP1* mRNA並降低*PLP1* mRNA、PLP1蛋白質及/或PLP1活性之量或水平。

【0247】此外，在本文中之方法之一些具體實施例中，選擇患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況或易感染其的個體以用本文中之寡核苷酸(例如，雙股寡核苷酸)進行治療。在一些具體實施例中，該方法包含選擇具有與PLP1表現、或傾向於與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況之標記(例如，生物標記)的個體，該等標記諸如但不限於*PLP1* mRNA、PLP1蛋白質、或其組合。同樣地，且如下詳述，由本揭露所提供之方法之一些具體實施例包括諸如測量或獲得*PLP1*表現之標記(例如，PLP1)之基線值之步驟，並接著將如此獲得之值與一或多個其他基線值或在個體經投予寡核苷酸之後所獲得之值進行比較以評定治療之效果。

【0248】本揭露亦提供用本文中所提供之寡核苷酸治療患有、懷疑患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況、或處於發展與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況之風險中之個體。在一些態樣中，本揭露提供使用本文中所提供之寡核苷酸治療或減弱與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況之發作或進展之方法。在其他態樣中，本揭露提供使用本文中所提供之寡核苷酸以在患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體中達到一或多種治療益處之方法。在本文中之方法之一些具體實施例中，藉由投予治療有效量的本文中所提供之寡核苷酸中之任一者或多者來治療個體。在一些具體實施例中，治療包含降低*PLP1*表現。在一些具體實施例中，個體係治療性治療。

在一些具體實施例中，個體係預防性治療。

【0249】在本文中之方法之一些具體實施例中，將本文中所提供之寡核苷酸、或包含寡核苷酸之醫藥組成物投予至患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體，使得個體中之*PLP1*表現降低，從而治療個體。在一些具體實施例中，個體中之*PLP1* mRNA之量或水平降低。在一些具體實施例中，個體中之PLP1蛋白質之量或水平降低。

【0250】在本文中之方法之一些具體實施例中，將本文中所提供之寡核苷酸、或包含寡核苷酸之醫藥組成物投予至患有與PLP1表現相關的疾病、病症、或病況的個體，使得個體中之*PLP1*表現當相較於投予寡核苷酸或醫藥組成物前之*PLP1*表現時降低至少約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%。在本文中之方法之一些具體實施例中，將本文中所提供之寡核苷酸、或包含寡核苷酸之醫藥組成物投予至患有與PLP1表現相關的疾病、病症、或病況的個體，使得個體中之*PLP1*表現當相較於投予寡核苷酸或醫藥組成物前之*PLP1*表現時降低至少約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%達1至12週、1至6個月、或7至91天。在一些具體實施例中，個體中之*PLP1*表現當相較於未接受寡核苷酸或醫

藥組成物或接受對照寡核苷酸、醫藥組成物或治療的個體(例如，參考或對照個體)中之*PLP1*表現時降低至少30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%。在一些具體實施例中，個體中之*PLP1*表現當相較於未接受寡核苷酸或醫藥組成物或接受對照寡核苷酸、醫藥組成物或治療的個體(例如，參考或對照個體)中之*PLP1*表現時降低至少30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%達1至12週、1至6個月、或7至91天。

【0251】在本文中之方法之一些具體實施例中，將本文中之寡核苷酸、或包含寡核苷酸之醫藥組成物投予至患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體，使得個體中之*PLP1* mRNA之量或水平當相較於投予寡核苷酸或醫藥組成物前之PLP1 mRNA之量或水平時降低至少約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%。在本文中之方法之一些具體實施例中，將本文中之寡核苷酸、或包含寡核苷酸之醫藥組成物投予至患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體，使得個體中之*PLP1* mRNA之量或水平當相較於投予寡核苷酸或醫藥組成物前之PLP1 mRNA之量或水平時降低至少約30%、約35%、約40%、約45%、約

50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%達1至12週、1至6個月、或7至91天。在一些具體實施例中，個體中之PLP1 mRNA之量或水平當相較於未接受寡核苷酸或醫藥組成物或接受對照寡核苷酸、醫藥組成物或治療的個體(例如，參考或對照個體)中之*PLP1* mRNA之量或水平時降低至少30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%。在一些具體實施例中，個體中之*PLP1* mRNA之量或水平當相較於未接受寡核苷酸或醫藥組成物或接受對照寡核苷酸、醫藥組成物或治療的個體(例如，參考或對照個體)中之*PLP1* mRNA之量或水平時降低至少30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%達1至12週、1至6個月、或7至91天。

【0252】在本文中之方法之一些具體實施例中，將本文中之寡核苷酸、或包含寡核苷酸之醫藥組成物投予至患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體，使得個體中之PLP1蛋白質之量或水平當相較於投予寡核苷酸或醫藥組成物前之PLP1蛋白質之量或水平時降低至少約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%。在本文中之方法之一

些具體實施例中，將本文中之寡核苷酸、或包含寡核苷酸之醫藥組成物投予至患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體，使得個體中之PLP1蛋白質之量或水平當相較於投予寡核苷酸或醫藥組成物前之PLP1蛋白質之量或水平時降低至少約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%達1至12週、1至6個月、或7至91天。在一些具體實施例中，個體中之PLP1蛋白質之量或水平當相較於未接受寡核苷酸或醫藥組成物或接受對照寡核苷酸、醫藥組成物或治療的個體(例如，參考或對照個體)中之PLP1蛋白質之量或水平時降低至少30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%。在一些具體實施例中，個體中之PLP1蛋白質之量或水平當相較於未接受寡核苷酸或醫藥組成物或接受對照寡核苷酸、醫藥組成物或治療的個體(例如，參考或對照個體)中之PLP1蛋白質之量或水平時降低至少30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%達1至12週、1至6個月、或7至91天。

【0253】在本文中之方法之一些具體實施例中，將本文中之寡核苷酸、或包含寡核苷酸之醫藥組成物投予至患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體，使得

個體中之PLP1活性之量或水平當相較於投予寡核苷酸或醫藥組成物前之PLP1活性之量或水平時降低至少約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%。在本文中之方法之一些具體實施例中，將本文中之寡核苷酸、或包含寡核苷酸之醫藥組成物投予至患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體，使得個體中之PLP1活性之量或水平當相較於投予寡核苷酸或醫藥組成物前之PLP1活性之量或水平時降低至少約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%達1至12週、1至6個月、或7至91天。在一些具體實施例中，個體中之PLP1活性之量或水平當相較於未接受寡核苷酸或醫藥組成物或接受對照寡核苷酸、醫藥組成物或治療的個體(例如，參考或對照個體)中之PLP1活性之量或水平時降低至少30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%。在一些具體實施例中，個體中之PLP1活性之量或水平當相較於未接受寡核苷酸或醫藥組成物或接受對照寡核苷酸、醫藥組成物或治療的個體(例如，參考或對照個體)中之PLP1活性之量或水平時降低至少30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約

90%、約95%、約99%、或大於99%達1至12週、1至6個月、或7至91天。

【0254】測定個體中或來自個體之樣本中之*PLP1*表現、*PLP1* mRNA之量或水平、PLP1蛋白質之量或水平、及/或PLP1活性之量或水平之合適的方法係所屬技術領域中已知的。進一步，本文中所示之實施例說明測定*PLP1*表現之例示性方法。

【0255】在一些具體實施例中，*PLP1*表現、*PLP1* mRNA之量或水平、PLP1蛋白質之量或水平、PLP1活性之量或水平、或其任何組合在細胞(例如，寡樹突神經膠質細胞)、細胞群體或細胞群(例如，類器官)、器官(例如，額葉皮質)、血液或其部分(例如，血漿)、組織(例如，腦組織)、樣本(例如，腦生檢樣本)、或自個體獲得或分離之任何其他生物材料中降低。在一些具體實施例中，*PLP1*表現、*PLP1* mRNA之量或水平、PLP1蛋白質之量或水平、PLP1活性之量或水平、或其任何組合在超過一種類型的細胞(例如，寡樹突神經膠質細胞及一或多種其他類型的細胞)、超過一群的細胞、超過一種器官(例如，腦及一或多種其他器官)、超過一種血液之部分(例如，血漿及一或多種其他血液之部分)、超過一種類型的組織(例如，腦組織及一或多種其他類型的組織)、自個體獲得或分離之超過一種類型的樣本(例如，腦生檢樣本及一或多種其他類型的生檢樣本)中降低。在一些具體實施例中，*PLP1*表現、*PLP1* mRNA之量或水平、PLP1蛋白質之量或水平、

PLP1活性之量或水平、或其任何組合在額葉皮質、頂葉皮質、顳葉皮質、枕葉皮質、小腦、腦幹、頸脊髓、胸脊髓、腰脊髓、或腰背根神經節中之一或多者中降低。

【0256】與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況之實施例包括家族性腦中葉硬化症(PMD)及第2型痙攣性截癱(SPG2)。在與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況(例如，PMD，SPG2)中，*PLP1*表現異常且導致病狀(pathology)。例如，在引起家族性腦中葉硬化症的PLP1基因中最多的突變導致*PLP1*基因之重複。PMD中之*PLP1*基因重複導致蛋白脂質蛋白質1及DM20之產生增加。其他突變導致常為錯誤折疊的異常蛋白質之產生。過量或異常蛋白質被補集在細胞結構內而無法移動到細胞膜中。因此，蛋白脂質蛋白質1及DM20不能形成髓鞘質。過量蛋白質之累積導致神經纖維之膨脹及破壞。其他突變使*PLP1*基因缺失，其阻止蛋白脂質蛋白質1及DM20蛋白質產生並導致細胞膜中缺乏這些蛋白質，其引起任何形成的髓鞘質不穩定且迅速被破壞。所有的這些*PLP1*基因突變導致髓鞘形成低下(hypomyelination)、神經纖維損傷、及神經系統功能之損害，導致家族性腦中葉硬化症之徵象及症狀(Garbern (2007) Mol Life Sci 64(1):50-65；Garbern (2005) J Neurol Sci 228(2):201-03)。

【0257】在一些具體實施例中，將本文中所提供之寡核苷酸、或包含寡核苷酸之醫藥組成物投予至患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體，使得個體

中之*GFAP*表現降低，從而治療個體。在一些具體實施例中，將本文中所提供之寡核苷酸、或包含寡核苷酸之醫藥組成物投予至患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體，使得個體中之*GFAP*表現當相較於投予寡核苷酸或醫藥組成物前之*GFAP*表現時降低至少約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、或大於99%。

【0258】在一些具體實施例中，本揭露提供降低個體中之與*PLP1*表現相關的星形細胞膠質化之方法。在一些具體實施例中，星形細胞膠質化係藉由(但不限於)GFAP之上調、細胞肥大、及星狀細胞增殖來測量。測量GFAP表現、細胞肥大、及星狀細胞增殖之方法係所屬技術領域中已知的。實施例包括但不限於免疫染色、qPCR、及西方墨點分析。在一些具體實施例中，將本文中之寡核苷酸、或包含寡核苷酸之醫藥組成物投予至患有與*PLP1*表現相關的星形細胞膠質化的個體，使得星形細胞膠質化降低，如藉由GFAP表現降低所測量。在一些具體實施例中，將本文中之寡核苷酸、或包含寡核苷酸之醫藥組成物投予至患有與*PLP1*表現相關的星形細胞膠質化的個體，使得星形細胞膠質化降低，如藉由細胞肥大降低所測量。在一些具體實施例中，將本文中之寡核苷酸、或包含寡核苷酸之醫藥組成物投予至患有與*PLP1*表現相關的星形細胞膠質化的個體，使得星形細胞膠質化降低，如藉由細胞增殖降

低所測量。

【0259】在一些具體實施例中，本揭露提供降低患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體中之脫髓鞘作用之方法。脫髓鞘作用係髓鞘質之喪失，髓鞘質係一脂肪組織類型，其圍繞並保護全身神經。脫髓鞘作用引起神經缺損，諸如視力變化、虛弱、感覺改變、及行為或認知問題。測量脫髓鞘作用之方法係所屬技術領域中具有通常知識者已知的且包括但不限於測量與脫髓鞘作用相關的生物標記諸如MBP(髓鞘質鹼性蛋白質(myelin basic protein))之水平、及腦成像以鑑定脫髓鞘作用。在一些具體實施例中，降低脫髓鞘作用之方法包含將本文中所述之RNAi寡核苷酸投予至有其需要之個體。

【0260】由於彼等的高度特異性，本文中之寡核苷酸(例如，dsRNAi寡核苷酸)特異性地靶向細胞、組織群、或器官群(例如，腦)之目標基因之mRNA。在疾病之預防中，目標基因可為引發或維持疾病所需之基因或已鑑定為與感染疾病之高風險相關的基因。在治療疾病中，可使寡核苷酸與展現或負責介導疾病之細胞、組織群、或器官群(例如，腦)接觸。例如，可使與所有或部分的與*PLP1*表現相關的病症或病況相關的野生型(亦即，天然)或突變基因實質上相同的寡核苷酸與所關注之細胞或組織類型(諸如寡樹突神經膠質細胞或其他腦細胞)接觸或引入到其中。

【0261】在一些具體實施例中，目標基因可為來自任何哺乳動物(諸如人類)之目標基因。任何基因可根據本文

中所述之方法沉默。

【0262】本文中所述之方法一般涉及向個體投予治療有效量的本文中之寡核苷酸(例如，dsRNAi寡核苷酸)，即能夠產生所欲治療結果的量。治療上可接受之量(therapeutically acceptable amount)可為可治療性治療疾病或病症的量。任一個體之適當的劑量將視某些因素而定，包括個體的身材、體表面積、年齡、待投予之特定組成物、組成物中之活性成分群、投予時間及投予途徑、一般健康狀況、及待同時投予之其他藥物。

【0263】在一些具體實施例中，個體係經腸(例如，經口、由胃飼管(gastric feeding tube)、由十二指腸飼管(duodenal feeding tube)、經由胃造口術、或經直腸)、腸胃外(例如，皮下注射、靜脈內注射或輸注、或動脈內注射或輸注、骨內輸注、肌內注射、顱內注射、腦室內注射、鞘內)、局部(例如，皮上、吸入、經由眼藥水或通過黏膜)、或藉由直接注射到目標器官(例如，個體之腦)中投予本文中之組成物中之任一者。一般而言，本文中之寡核苷酸(例如，dsRNAi寡核苷酸)經靜脈內或皮下投予。在一些具體實施例中，本文中所述之寡核苷酸係投予至腦脊髓液。在一些具體實施例中，本文中所述之寡核苷酸經鞘內投予。在一些具體實施例中，本文中所述之寡核苷酸經腦室內投予。在一些具體實施例中，本文中所述之寡核苷酸係藉大池內注射投予。

【0264】作為非限制性實施例組，本文中之寡核苷酸

(例如，dsRNAi寡核苷酸)一般將每季(每三個月一次)、每兩個月(每兩個月一次)、每月、或每週投予。例如，寡核苷酸可每週或以每隔兩週、或三週投予。替代地，寡核苷酸可每天投予。在一些具體實施例中，個體經投予一或多個負載劑量(loading dose)的寡核苷酸，隨後為一或多個維持劑量(maintenance dose)的寡核苷酸。

【0265】在一些具體實施例中，待治療之個體係人類、或非人類靈長類、或其他哺乳動物個體。其他例示性個體包括家養動物，諸如狗及貓；家畜，諸如馬、牛、豬、羊、山羊、及雞；及動物，諸如小鼠、大鼠、豚鼠、及倉鼠。

判定對治療反應性之方法

【0266】在一些具體實施例中，與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況亦與*GFAP*表現增加相關。因此，在一些具體實施例中，GFAP表現(蛋白質或mRNA)係判定患者對*PLP1*靶向RNAi寡核苷酸之治療具有反應之生物標記。在一些具體實施例中，GFAP表現係監測患者對用*PLP1*靶向RNAi寡核苷酸治療具有反應之生物標記。

【0267】在一些具體實施例中，本揭露提供判定已接受或正在接受靶向*PLP1*之RNA寡核苷酸治療的患者之治療反應之方法，該方法包含：測定患者中之GFAP表現水平，其中GFAP表現水平降低指示對治療具有反應。

【0268】在一些具體實施例中，本揭露提供判定患有

與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的患者之治療反應之方法，該方法包含(i)投予靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療，及(ii)測定患者中之GFAP表現水平，其中GFAP表現水平降低指示對治療具有反應。在一些具體實施例中，本揭露提供判定患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的患者之治療反應之方法，該方法包含(i)投予靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療，其中RNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：76之核苷酸序列之正義股及包含SEQ ID NO：77之核苷酸序列之反義股，及(ii)測定患者中之GFAP表現水平，其中GFAP表現水平降低指示對治療具有反應。在一些具體實施例中，本揭露提供判定患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的患者之治療反應之方法，該方法包含(i)投予靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療，其中RNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：112之核苷酸序列之正義股及包含SEQ ID NO：113之核苷酸序列之反義股，及(ii)測定患者中之GFAP表現水平，其中GFAP表現水平降低指示對治療具有反應。在一些具體實施例中，本揭露提供判定患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的患者之治療反應之方法，該方法包含(i)投予靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療，其中RNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：191之核苷酸序列之正義股及包含SEQ ID NO：192之核苷酸序列之反義股，及(ii)測定患者中之GFAP表現水平，其中GFAP表現水平降低指示對治療具有反應。在一些具體實施例中，本揭露提供判定患有與

*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的患者之治療反應之方法，該方法包含(i)投予靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療，其中RNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：191之核苷酸序列之正義股及包含SEQ ID NO：207之核苷酸序列之反義股，及(ii)測定患者中之GFAP表現水平，其中GFAP表現水平降低指示對治療具有反應。

【0269】在一些具體實施例中，本揭露提供判定患有星形細胞膠質化的患者之治療反應之方法，該方法包含(i)投予靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療、及(ii)測定患者中之GFAP表現水平，其中GFAP表現水平降低指示對治療具有反應。在一些具體實施例中，本揭露提供判定患有星形細胞膠質化的患者之治療反應之方法，該方法包含(i)投予靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療，其中RNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：76之核苷酸序列之正義股及包含SEQ ID NO：77之核苷酸序列之反義股，及(ii)測定患者中之GFAP表現水平，其中GFAP表現水平降低指示對治療具有反應。在一些具體實施例中，本揭露提供判定患有星形細胞膠質化的患者之治療反應之方法，該方法包含(i)投予靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療，其中RNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：112之核苷酸序列之正義股及包含SEQ ID NO：113之核苷酸序列之反義股，及(ii)測定患者中之GFAP表現水平，其中GFAP表現水平降低指示對治療具有反應。在一些具體實施例中，本揭露提供判定患有星形細胞膠質化的患者之治療反應之方法，該方法包含(i)投予靶

向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療，其中RNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：191之核苷酸序列之正義股及包含SEQ ID NO：192之核苷酸序列之反義股，及(ii)測定患者中之GFAP表現水平，其中GFAP表現水平降低指示對治療具有反應。在一些具體實施例中，本揭露提供判定患有星形細胞膠質化的患者之治療反應之方法，該方法包含(i)投予靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療，其中RNAi寡核苷酸包含：包含SEQ ID NO：191之核苷酸序列之正義股及包含SEQ ID NO：207之核苷酸序列之反義股，及(ii)測定患者中之GFAP表現水平，其中GFAP表現水平降低指示對治療具有反應。

【0270】在一些具體實施例中，GFAP表現水平係相較於GFAP表現之預先判定的健康範圍。在一些具體實施例中，預先判定的健康範圍係基於在測量GFAP表現時未經歷腦損傷或腦傷害的患者群體中之GFAP表現。在一些具體實施例中，GFAP表現水平係相對於GFAP表現之預先判定的生病範圍。在一些具體實施例中，GFAP表現之預先判定的生病範圍係基於在測量GFAP表現時已患有腦損傷或腦傷害的患者群體中之GFAP表現。在一些具體實施例中，GFAP表現之預先判定的生病範圍係基於在測量GFAP表現時已患有星形細胞膠質化的患者群體中之GFAP表現。

【0271】在一些具體實施例中，在患者經投予靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療之後，GFAP表現水平自預先判

定的生病範圍降低至預先判定的健康範圍。

【0272】在一些具體實施例中，在患者接受一劑量的靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療之前判定GFAP表現水平。在一些具體實施例中，在患者接受初始劑量的靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療之前及在整個療程中判定GFAP表現水平。

【0273】先前已鑑定GFAP為神經元及神經膠質傷害之循環生物標記。因此，在一些具體實施例中，患有與*PLP1*相關的疾病、病症、或病況的患者具有在循環系統中表現之GFAP。在一些具體實施例中，GFAP表現係在患者樣本中判定。在一些具體實施例中，樣本係選自血液、血清、血漿、及腦脊髓液。

【0274】在一些具體實施例中，靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療係本文中所述之寡核苷酸中之任一者。

【0275】測定患者樣本中之GFAP表現之方法係所屬技術領域中具有通常知識者已知的。例示性方法包括但不限於免疫檢定、免疫墨點法、免疫沉澱檢定、免疫染色法、定量檢定、免疫螢光檢定、或化學發光檢定。在一些具體實施例中，GFAP水平係藉由免疫檢定測量，例如，使用特異性結合GFAP的抗體或其抗原結合片段的酶聯免疫吸附檢定(ELISA)。

套組

【0276】在一些具體實施例中，本揭露提供套組，其

包含本文中所述之寡核苷酸、及使用說明。在一些具體實施例中，套組包含本文中所述之寡核苷酸、及含有套組及/或其任何組分之使用說明之藥品仿單。在一些具體實施例中，套組(在合適的容器中)包含本文中所述之寡核苷酸、一或多種對照、及各種緩衝劑、試劑、酶、及所屬技術領域中熟知之其他標準成分。在一些具體實施例中，容器包含至少一個小瓶、孔、試管、燒瓶、瓶、注射器、或其他容器裝置，寡核苷酸被放置在其中，且在一些情況下，經合適的等分。在其中提供額外組分之一些具體實施例中，套組含有額外的容器，此組分被放置在其中。套組亦可包括含有將寡核苷酸及任何其他試劑密封隔離以供商業銷售之裝置。此類容器可包括經射出成型或吹模成型之塑膠容器，所需小瓶被保留在其中。容器及/或套組可包括具有使用說明及/或警告之標籤。

【0277】在一些具體實施例中，套組包含本文中所述之寡核苷酸及醫藥上可接受之載劑、或包含寡核苷酸之醫藥組成物及在有其需要之個體中治療或延遲與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況之進展之說明。

【0278】在一些具體實施例中，套組包含本文中所述之寡核苷酸及醫藥上可接受之載劑或包含寡核苷酸之醫藥組成物，及將寡核苷酸或醫藥組成物投予至腦脊髓液以在有其需要之個體中降低腦中之至少一個區域中及/或脊髓中之至少一個區域中之*PLP1*表現之說明。

其他具體實施例

【0279】本揭露關於下列具體實施例。在整個本節中，術語具體實施例縮寫為「E」，後接序數。例如，E1等同於具體實施例1。

【0280】E1. 一種降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0281】E2. 在具體實施例1之RNAi寡核苷酸中，其中正義股的長度為15至50個核苷酸。

【0282】E3. 在具體實施例1或2之RNAi寡核苷酸中，其中正義股的長度為18至36個核苷酸。

【0283】E4. 如具體實施例1至3中任一者之RNAi寡核苷酸，其中反義股的長度為15至30個核苷酸。

【0284】E5. 如具體實施例1至4中任一者之RNAi寡核苷酸，其中反義股的長度為至少22個核苷酸且反義股及正義股形成長度為至少19個核苷酸、視需要地長度為至少20個核苷酸之雙股體區域。

【0285】E6. 如具體實施例1至5中任一項之RNAi寡核苷酸，其中互補之區域的長度為至少19個連續核苷酸，視需要地長度為至少20個核苷酸。

【0286】E7. 如具體實施例1至6中任一項之RNAi寡核苷酸，其中正義股之3'端包含如S1-L-S2所示之主幹環，

其中S1係與S2互補，且其中L在S1與S2之間形成長度為3至5個核苷酸的環。

【0287】E8. 一種降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為15至50個核苷酸之正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0288】E9. 一種降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為15至50個核苷酸之正義股及長度為15至30個核苷酸的反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0289】E10. 一種降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為15至50個核苷酸之正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為19個連續核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸。

【0290】E11. 一種降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為18至36個核苷酸之正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互

補之區域，且其中互補之區域的長度為19個連續核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸。

【0291】E12. 一種降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為18至36個核苷酸之正義股及長度為22個核苷酸之反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為19個連續核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸。

【0292】E13. 一種降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為18至36個核苷酸之正義股及長度為22個核苷酸之反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中正義股之3'端包含如S1-L-S2所示之主幹環，其中S1係與S2互補，且其中L在S1與S2之間形成長度為3至5個核苷酸的環，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為19個連續核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸。

【0293】E14. 一種降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為36個核苷酸之正義股及長度為22個核苷酸之反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中正義股之3'端包含如S1-L-S2所示之主幹環，其中S1係與S2互補，且其中L在S1與S2之間形成長度為3至5個核苷酸的環，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域

的長度為19個連續核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸。

【0294】E15. 一種降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含長度為36個核苷酸之正義股及長度為22個核苷酸之反義股，其中正義股及反義股形成長度為至少19個核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸之雙股體區域，其中正義股之3'端包含如S1-L-S2所示之主幹環，其中S1係與S2互補，且其中L在S1與S2之間形成長度為3至5個核苷酸的環，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為19個連續核苷酸，視需要地長度為20個核苷酸。

【0295】E16. 如具體實施例1至15中任一者之RNAi寡核苷酸，其中互補之區域與*PLP1* mRNA目標序列的長度差異不超過3個核苷酸。

【0296】E17. 如具體實施例1至15中任一者之RNAi寡核苷酸，其中互補之區域與*PLP1* mRNA目標序列完全互補。

【0297】E18. 如具體實施例7及13至17中任一者之RNAi寡核苷酸，其中L係三環或四環。

【0298】E19. 如具體實施例18之RNAi寡核苷酸，其中L係四環。

【0299】E20. 如具體實施例19之RNAi寡核苷酸，其中四環包含序列5'-GAAA-3'。

【0300】E21. 如具體實施例7及13至20中任一者之RNAi寡核苷酸，其中L之一或多個的核苷酸包含2'-O-甲基

修飾。

【0301】E22. 如具體實施例21之RNAi寡核苷酸，其中L之各核苷酸包含2'-O-甲基修飾。

【0302】E23. 如具體實施例7及13至22中任一者之RNAi寡核苷酸，其中S1及S2的長度為1至10個核苷酸且具有相同的長度。

【0303】E24. 如具體實施例23之RNAi寡核苷酸，其中S1及S2的長度為1個核苷酸、2個核苷酸、3個核苷酸、4個核苷酸、5個核苷酸、6個核苷酸、7個核苷酸、8個核苷酸、9個核苷酸、或10個核苷酸。

【0304】E25. 如具體實施例24之RNAi寡核苷酸，其中S1及S2的長度為6個核苷酸。

【0305】E26. 如具體實施例7及13至25中任一項之RNAi寡核苷酸，其中主幹環包含序列5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO：190)。

【0306】E27. 如具體實施例1至26中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中反義股包含長度為一或多個核苷酸之3'突出端序列。

【0307】E28. 如具體實施例27之RNAi寡核苷酸，其中3'突出端序列的長度為2個核苷酸，視需要地其中3'突出端序列係GG。

【0308】E29. 如前述具體實施例中任一者之RNAi寡核苷酸，其中寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷酸。

【0309】E30. 如具體實施例29之RNAi寡核苷酸，其

中經修飾之核苷酸包含2'-修飾。

【0310】E31. 如具體實施例30之RNAi寡核苷酸，其中2'-修飾係選自2'-胺基乙基、2'-氟、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸的修飾。

【0311】E32. 如具體實施例29至31中任一者之RNAi寡核苷酸，其中包含寡核苷酸之所有核苷酸係經修飾，視需要地其中修飾係選自2'-氟及2'-O-甲基的2'修飾。

【0312】E33. 如具體實施例29之RNAi寡核苷酸，其中正義股之約10至15%、10%、11%、12%、13%、14%、或15%的核苷酸包含2'-氟修飾。

【0313】E34. 如具體實施例29或33之RNAi寡核苷酸，其中反義股之約25至35%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、或35%的核苷酸包含2'-氟修飾。

【0314】E35. 如具體實施例29之RNAi寡核苷酸，其中寡核苷酸之約15至25%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、或25%的核苷酸包含2'-氟修飾。

【0315】E36. 如具體實施例29之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含36個核苷酸，且自5'至3'位置編號為1至36，其中位置8至11包含2'-氟修飾。

【0316】E37. 如具體實施例29或36之RNAi寡核苷酸，其中反義股包含22個核苷酸，且自5'至3'位置編號為1至22，且其中位置2、3、4、5、7、10、及14包含2'-氟修

飾。

【0317】E38. 如具體實施例33至37中任一者之RNAi寡核苷酸，其中寡核苷酸之剩餘核苷酸包含2'-O-甲基修飾。

【0318】E39. 如前述具體實施例中任一者之RNAi寡核苷酸，其中寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯。

【0319】E40. 如具體實施例39之RNAi寡核苷酸，其中至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯係硫代磷酸酯鍵聯。

【0320】E41. 如前述具體實施例中任一者之RNAi寡核苷酸，其中反義股之5'-核苷酸之糖之4'-碳包含磷酸酯類似物。

【0321】E42. 如具體實施例41之RNAi寡核苷酸，其中磷酸酯類似物係氧基甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯、或丙二醯基膦酸酯，視需要地其中磷酸酯類似物係包含5'-甲氧基膦酸酯-4'-氧基之4'磷酸酯類似物。

【0322】E43. 如任何前述具體實施例中任一者之RNAi寡核苷酸，其中寡核苷酸之至少一個核苷酸係共軛至一或多個靶向配體。

【0323】E44. 如具體實施例43之RNAi寡核苷酸，其中各靶向配體包含碳水化合物、胺糖、膽固醇、多肽、或脂質。

【0324】E45. 如具體實施例43之RNAi寡核苷酸，其中各靶向配體包含N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)部份。

【0325】E46. 如具體實施例45之RNAi寡核苷酸，其中GalNAc部份係單價GalNAc部份、二價GalNAc部份、三價GalNAc部份、或四價GalNAc部份。

【0326】E47. 如具體實施例13至46中任一者之RNAi寡核苷酸，其中高達4個主幹環之L之核苷酸各自共軛至單價GalNAc部份。

【0327】E48. 如具體實施例1至47中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含SEQ ID NO：76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、及110中任一者之核苷酸序列。

【0328】E49. 如具體實施例1至48中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中反義股包含SEQ ID NO：77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、及111中任一者之核苷酸序列。

【0329】E50. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股及反義股包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：76及77；

(b) 分別為SEQ ID NO：78及79；

(c) 分別為SEQ ID NO：80及81；

(d) 分別為SEQ ID NO：82及83；

(e) 分別為SEQ ID NO：84及85；

(f) 分別為SEQ ID NO：86及87；

(g) 分別為SEQ ID NO：88及89；

(h) 分別為SEQ ID NO：90及91；

(i) 分別為SEQ ID NO：92及93；

(j) 分別為SEQ ID NO：94及95；

(k) 分別為SEQ ID NO：96及97；

(l) 分別為SEQ ID NO：98及99；

(m) 分別為SEQ ID NO：100及101；

(n) 分別為SEQ ID NO：102及103；

(o) 分別為SEQ ID NO：104及105；

(p) 分別為SEQ ID NO：106及107；

(q) 分別為SEQ ID NO：108及109；及

(r) 分別為SEQ ID NO：110及111。

【0330】E51. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：76中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：77中所示之核苷酸序列。

【0331】E52. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：78中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：79中所示之核苷酸序列。

【0332】E53. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：80中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：81中所示之核苷酸序列。

【0333】E54. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi

寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：82中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：83中所示之核苷酸序列。

【0334】E55. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：84中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：85中所示之核苷酸序列。

【0335】E56. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：86中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：87中所示之核苷酸序列。

【0336】E57. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：88中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：89中所示之核苷酸序列。

【0337】E58. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：90中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：91中所示之核苷酸序列。

【0338】E59. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：92中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：93中所示之核苷酸序列。

【0339】E60. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi

寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：94中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：95中所示之核苷酸序列。

【0340】E61. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：96中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：97中所示之核苷酸序列。

【0341】E62. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：98中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：99中所示之核苷酸序列。

【0342】E63. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：100中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：101中所示之核苷酸序列。

【0343】E64. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：102中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：103中所示之核苷酸序列。

【0344】E65. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：104中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：105中所示之核苷酸序列。

【0345】E66. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi

寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：106中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：107中所示之核苷酸序列。

【0346】E67. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：108中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：109中所示之核苷酸序列。

【0347】E68. 如具體實施例1至49中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股包含如SEQ ID NO：110中所示之核苷酸序列，其中反義股包含如SEQ ID NO：111中所示之核苷酸序列。

【0348】E69. 一種降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中包含正義股及反義股之所有核苷酸係經修飾，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0349】E70. 一種降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中包含正義股及反義股之所有核苷酸係經修飾，其中反義股之5'-核苷酸之糖之4'-碳包含磷酸酯類似物，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0350】E71. 一種降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中包含正義股及反義股之所有核苷酸係經修飾，其中反義股之5'-核苷酸之糖之4'-碳包含磷酸酯類似物，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0351】E72. 一種降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，寡核苷酸包含正義股及反義股，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中包含正義股及反義股之所有核苷酸係經修飾，其中正義股及反義股包含一或多個經2'-氟及2'-O-甲基修飾之核苷酸及至少一個硫代磷酸酯鍵聯，其中反義股之5'-核苷酸之糖之4'-碳包含磷酸酯類似物，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【0352】E73. 如具體實施例69至72中任一者之RNAi寡核苷酸，其中互補之區域與*PLP1* mRNA目標序列的長度差異不超過3個核苷酸。

【0353】E74. 如具體實施例69至72中任一者之RNAi寡核苷酸，其中互補之區域與*PLP1* mRNA目標序列完全互補。

【0354】E75. 如具體實施例69至72中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO：112、116、118、

120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、及191中之任一者。

【0355】E76. 如具體實施例69至75中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中反義股包含SEQ ID NO：113、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、及192中之任一者。

【0356】E77. 如具體實施例69至76中任一者之RNAi寡核苷酸中，其中正義股及反義股選自由下列所組成之群組：

(a) 分別為SEQ ID NO：112及113；

(b) 分別為SEQ ID NO：114及115；

(c) 分別為SEQ ID NO：116及117；

(d) 分別為SEQ ID NO：118及119；

(e) 分別為SEQ ID NO：120及121；

(f) 分別為SEQ ID NO：122及123；

(g) 分別為SEQ ID NO：124及125；

(h) 分別為SEQ ID NO：126及127；

(i) 分別為SEQ ID NO：128及129；

(j) 分別為SEQ ID NO：130及131；

(k) 分別為SEQ ID NO：131及133；

(l) 分別為SEQ ID NO：134及135；

(m) 分別為SEQ ID NO：136及137；

(n) 分別為SEQ ID NO：138及139；

(o) 分別為SEQ ID NO：140及141；

(p) 分別為SEQ ID NO：142及143；

(q) 分別為SEQ ID NO：144及145；

(r) 分別為SEQ ID NO：146及147；及

(s) 分別為SEQ ID NO：191及192。

【0357】E78. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:112，且其中反義股包含SEQ ID NO：113。

【0358】E79.如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:114，且其中反義股包含SEQ ID NO：115。

【0359】E80. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:116，且其中反義股包含SEQ ID NO：117。

【0360】E81. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:118，且其中反義股包含SEQ ID NO：119。

【0361】E82. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:120，且其中反義股包含SEQ ID NO：121。

【0362】E83. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:122，且其中反義股包含SEQ ID NO：123。

【0363】E84. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:124，且其中反義

股包含SEQ ID NO：125。

【0364】E85. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:126，且其中反義股包含SEQ ID NO：127。

【0365】E86. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:128，且其中反義股包含SEQ ID NO：129。

【0366】E87. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:130，且其中反義股包含SEQ ID NO：131。

【0367】E88. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:132，且其中反義股包含SEQ ID NO：133。

【0368】E89. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:134，且其中反義股包含SEQ ID NO：135。

【0369】E90. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:136，且其中反義股包含SEQ ID NO：137。

【0370】E91. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:138，且其中反義股包含SEQ ID NO：139。

【0371】E92. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:140，且其中反義

股包含SEQ ID NO：141。

【0372】E93. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:142，且其中反義股包含SEQ ID NO：143。

【0373】E94. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:144，且其中反義股包含SEQ ID NO：145。

【0374】E95. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO:146，且其中反義股包含SEQ ID NO：147。

【0375】E96. 如具體實施例69至77中任一者之RNAi寡核苷酸，其中正義股包含SEQ ID NO：191，且其中反義股包含SEQ ID NO：192。

【0376】E97. 一種治療患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體之方法，該方法包含向個體投予治療有效量的如前述具體實施例中任一者之RNAi寡核苷酸、或其醫藥組成物，從而治療個體。

【0377】E98. 如具體實施例97之方法，其中RNAi寡核苷酸係鞘內、腦室內、或大池內注射投予。

【0378】E99. 如具體實施例97或98之方法，其中投予單次劑量的RNAi寡核苷酸。

【0379】E100. 如具體實施例97或98之方法，其中投予超過一次劑量的RNAi寡核苷酸。

【0380】E101. 如具體實施例97至100中任一者之方

法，其中*PLP1*表現降低達約1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、或12週。

【0381】E102. 如具體實施例97至100中任一者之方法，其中*PLP1*表現降低達約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、或6個月。

【0382】E103. 如具體實施例97至100中任一者之方法，其中*PLP1*表現降低達約7天、14天、21天、28天、35天、42天、49天、56天、63天、70天、77天、84天、或91天。

【0383】E104. 一種醫藥組成物，其包含如具體實施例1至96中任一者之RNAi寡核苷酸、及醫藥上可接受之載劑、遞送劑、或賦形劑。

【0384】E105. 一種將寡核苷酸遞送至個體之方法，該方法含將如具體實施例104之醫藥組成物投予至個體。

【0385】E106. 一種降低細胞、細胞群體、或個體中之*PLP1*表現之方法，該方法包含下列步驟：

【0386】i. 使細胞或細胞群體與如具體實施例1至96中任一者之RNAi寡核苷酸或如具體實施例104之醫藥組成物接觸；或

【0387】ii. 向個體投予如具體實施例1至83中任一者之RNAi寡核苷酸、或如具體實施例85之醫藥組成物。

【0388】E107. 如具體實施例106之方法，其中降低*PLP1*表現包含降低*PLP1* mRNA之量或水平、PLP1蛋白質之量或水平、或兩者兼具。

【0389】E108. 如具體實施例106之方法，其中*PLP1*表現降低達約1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、或12週。

【0390】E109. 如具體實施例106之方法，其中*PLP1*表現降低達約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、或6個月。

【0391】E110. 如具體實施例106之方法，其中*PLP1*表現降低達約7天、14天、21天、28天、35天、42天、49天、56天、63天、70天、77天、84天、或91天。

【0392】E111. 如具體實施例106至110中任一者之方法，其中個體患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況。

【0393】E112. 如具體實施例97或111之方法，其中與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況係家族性腦中葉硬化症(PMD)或第2型痙攣性截癱(SPG2)。

【0394】E113. 如具體實施例97及105至112中任一者之方法，其中將RNAi寡核苷酸、或醫藥組成物與第二組成物或治療劑組合投予。

【0395】E114. 一種治療患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體之方法，該方法包含向個體投予治療有效量的包含正義股及反義股之RNAi寡核苷酸，其中正義股及反義股形成雙股體區域，其中反義股包含與SEQ ID NO：171至188中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷

酸。

【0396】E115. 如具體實施例114之方法，其中互補之區域與*PLP1* mRNA目標序列的長度差異不超過3個核苷酸。

【0397】E116. 如具體實施例114之方法，其中互補之區域與*PLP1* mRNA目標序列完全互補。

【0398】E117. 一種治療患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體之方法，該方法包含向個體投予治療有效量的包含選自**表**5中所示之行之正義股及反義股的RNAi寡核苷酸、或其醫藥組成物，從而治療個體。

【0399】E118. 一種治療患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體之方法，該方法包含向個體投予治療有效量的包含正義股及反義股之RNAi寡核苷酸，其中正義股及反義股包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：76及77；

(b) 分別為SEQ ID NO：78及79；

(c) 分別為SEQ ID NO：80及81；

(d) 分別為SEQ ID NO：82及83；

(e) 分別為SEQ ID NO：84及85；

(f) 分別為SEQ ID NO：86及87；

(g) 分別為SEQ ID NO：88及89；

(h) 分別為SEQ ID NO：90及91；

(i) 分別為SEQ ID NO：92及93；

(j) 分別為SEQ ID NO：94及95；

(k) 分別為SEQ ID NO：96及97；

(l) 分別為SEQ ID NO：98及99；

(m) 分別為SEQ ID NO：100及101；

(n) 分別為SEQ ID NO：102及103；

(o) 分別為SEQ ID NO：104及105；

(p) 分別為SEQ ID NO：106及107；

(q) 分別為SEQ ID NO：108及109；及

(r) 分別為SEQ ID NO：110及111。

【0400】E119. 一種治療患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體之方法，該方法包含向個體投予治療有效量的包含正義股及反義股之RNAi寡核苷酸，其中正義股及反義股選自由下列所組成之群組：

(a) 分別為SEQ ID NO：112及113；

(b) 分別為SEQ ID NO：114及115；

(c) 分別為SEQ ID NO：116及117；

(d) 分別為SEQ ID NO：118及119；

(e) 分別為SEQ ID NO：120及121；

(f) 分別為SEQ ID NO：122及123；

(g) 分別為SEQ ID NO：124及125；

(h) 分別為SEQ ID NO：126及127；

(i) 分別為SEQ ID NO：128及129；

(j) 分別為SEQ ID NO：130及131；

(k) 分別為SEQ ID NO：131及133；

(l) 分別為SEQ ID NO：134及135；

(m) 分別為SEQ ID NO：136及137；

(n) 分別為SEQ ID NO：138及139；

(o) 分別為SEQ ID NO：140及141；

(p) 分別為SEQ ID NO：142及143；

(q) 分別為SEQ ID NO：144及145；

(r) 分別為SEQ ID NO：146及147；及

(s) 分別為SEQ ID NO：191及192。

【0401】E120. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：112，且其中反義股包含SEQ ID NO：113。

【0402】E121. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：114，且其中反義股包含SEQ ID NO：115。

【0403】E122. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：116，且其中反義股包含SEQ ID NO：117。

【0404】E123. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：118，且其中反義股包含SEQ ID NO：119。

【0405】E124. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：120，且其中反義股包含SEQ ID NO：121。

【0406】E125. 如具體實施例119之方法，其中正義

股包含SEQ ID NO：122，且其中反義股包含SEQ ID NO：123。

【0407】E126. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：124，且其中反義股包含SEQ ID NO：125。

【0408】E127. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：126，且其中反義股包含SEQ ID NO：127。

【0409】E128. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：128，且其中反義股包含SEQ ID NO：129。

【0410】E129. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：130，且其中反義股包含SEQ ID NO：131。

【0411】E130. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：132，且其中反義股包含SEQ ID NO：133。

【0412】E131. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：134，且其中反義股包含SEQ ID NO：135。

【0413】E132. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：136，且其中反義股包含SEQ ID NO：137。

【0414】E133. 如具體實施例119之方法，其中正義

股包含SEQ ID NO：138，且其中反義股包含SEQ ID NO：139。

【0415】E134. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：140，且其中反義股包含SEQ ID NO：141。

【0416】E135. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：142，且其中反義股包含SEQ ID NO：143。

【0417】E136. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：144，且其中反義股包含SEQ ID NO：145。

【0418】E137. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：146，且其中反義股包含SEQ ID NO：147。

【0419】E138. 如具體實施例119之方法，其中正義股包含SEQ ID NO：191，且其中反義股包含SEQ ID NO：192。

【0420】E139. 如具體實施例114至138中任一者之方法，其中與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況係家族性腦中葉硬化症(PMD)或第2型痙攣性截癱(SPG2)。

【0421】E140. 如具體實施例114至139中任一者之方法，其中RNAi寡核苷酸係鞘內、腦室內、或大池內注射投予。

【0422】E141. 如具體實施例114至140中任一者之方

法，其中投予單次劑量的RNAi寡核苷酸。

【0423】E142. 如具體實施例114至140中任一者之方法，其中投予超過一次劑量的RNAi寡核苷酸。

【0424】E143. 如具體實施例114至142中任一者之方法，其中*PLP1*表現降低達約1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、或12週。

【0425】E144. 如具體實施例114至142中任一者之方法，其中*PLP1*表現降低達約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、或6個月。

【0426】E145. 如具體實施例114至142中任一者之方法，其中*PLP1*表現降低達約7天、14天、21天、28天、35天、42天、49天、56天、63天、70天、77天、84天、或91天。

【0427】E146. 一種如具體實施例1至96中任一者之RNAi寡核苷酸、或如具體實施例104之醫藥組成物於製造用於治療與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況，視需要地用於治療家族性腦中葉硬化症(PMD)或第2型痙攣性截癱(SPG2)的藥劑之用途。

【0428】E147. 一種如具體實施例1至96中任一者之RNAi寡核苷酸、或如具體實施例104之醫藥組成物，供使用於、或可適用於治療與*PLP*1表現相關的疾病、病症、或病況，視需要地用於治療家族性腦中葉硬化症(PMD)或第2型痙攣性截癱(SPG2)。

【0429】E148. 一種套組，其包含具體實施1至96中

任一項之RNAi寡核苷酸、視需要的醫藥上可接受之載劑、及包含用於投予至患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體之說明之藥品仿單。

【0430】E149. 一種如具體實施例146中之RNAi寡核苷酸或醫藥組成物，供使用於、或可適用於如具體實施例147，或如具體實施例148之套組之用途，其中與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況係家族性腦中葉硬化症(PMD)或第2型痙攣性截癱(SPG2)。

【0431】E150. 一種組成物，其包含降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸及醫藥上可接受之載劑，其中寡核苷酸包含形成雙股體區域之正義股及反義股，其中反義股包含與*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸，且其中組成物經調配以供投予至個體之腦脊髓液(CSF)。

【0432】E151. 如具體實施例150之組成物，其包含具體實施例1至96中任一者之RNAi寡核苷酸。

【0433】E152. 如具體實施例150或151之組成物，其中組成物經調配以供鞘內、腦室內、或大池內投予。

【0434】E153. 如具體實施例150至1152中任一者之組成物，其中寡核苷酸不包含靶向配體。

【0435】E154. 如具體實施例150至153中任一者之組成物，其中寡核苷酸未經調配於脂質、脂質體、或脂質奈米粒子遞送媒劑中。

【0436】E155. 如具體實施例150至154中任一者之組

成物，其中醫藥上可接受之載劑包含磷酸鹽緩衝鹽水。

【0437】E156. 一種降低個體之中樞神經系統中之*PLP1*之表現之方法，其包含投予包含RNAi寡核苷酸及醫藥上可接受之載劑之組成物，其中寡核苷酸包含形成雙股體區域之正義股及反義股，其中反義股包含與*PLP1* mRNA互補之區域，其中互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸，且其中組成物經調配以供投予至腦脊髓液(CSF)，從而降低中樞神經系統中之*PLP1*表現。

【0438】E157. 如具體實施例156之方法，其中組成物包含如具體實施例1至96中任一者之RNAi寡核苷酸。

【0439】E158. 如具體實施例156至157中任一者之方法，其中投予單次劑量或超過一次劑量。

【0440】E159. 如具體實施例156至158中任一者之方法，其中*PLP1*表現降低達約1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、或12週。

【0441】E160. 如具體實施例156至158中任一者之方法，其中*PLP1*表現降低達約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、或6個月。

【0442】E161. 如具體實施例156至158中任一者之方法，其中*PLP1*表現降低達約7天、14天、21天、28天、35天、42天、49天、56天、63天、70天、77天、84天、或91天。

【0443】E162. 如具體實施例156至161中任一者之方法，*PLP1*表現在腦中之至少一個區域中降低。

【0444】E163. 如具體實施例162之方法，其中腦中之至少一個區域係選自：額葉皮質、頂葉皮質、顳葉皮質、枕葉皮質、及小腦。

【0445】E164. 如具體實施例156至163中任一者之方法，其中*PLP1*表現在頸脊髓、胸脊髓、腰脊髓、及/或腰背根神經節中降低。

【0446】E165. 如具體實施例156至164中任一者之方法，其中組成物及/或寡核苷酸不包含靶向配體。

【0447】E166. 如具體實施例156至165中任一者之方法，其中寡核苷酸未經調配於脂質、脂質體、或脂質奈米粒子遞送媒劑中。

【0448】E167. 如具體實施例156至166中任一者之方法，其中醫藥上可接受之載劑包含磷酸鹽緩衝鹽水。

定義

【0449】如本文中所使用，「大約(approximately)」或「約(about)」在應用於一或多個所關注之值時，係指類似於所陳述之參考值的值。在某些具體實施例中，除非另有陳述或以其他方式自上下文顯而易見，否則「約」係指落入所陳述之參考值之任一方向(大於或小於)的25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、或更少內的值之範圍(除非此種數字會超出可能值之100%)。

【0450】如本文中所使用，「投予(administer/administering/administration)」及類似者係指以藥理學上有用之方式將物質(例如，寡核苷酸)提供至個體(例如，以治療個體之病況)。

【0451】如本文中所使用，「去唾液酸糖蛋白受體(asialoglycoprotein receptor)」或「ASGPR」係指由主要的48 kDa次單元(ASGPR-1)及次要的40 kDa次單元(ASGPR-2)所形成之二分C型凝集素(bipartite C-type lectin)。ASGPR主要表現在肝細胞之竇狀表面上且在含有末端半乳糖或GalNAc殘基之循環糖蛋白(去唾液酸糖蛋白)之結合、內化、及後續清除中具有主要作用。

【0452】如本文中所使用，「減弱(attenuate/attenuating/attenuation)」及類似者係指降低或有效地停止。作為非限制性實施例，本文中之治療中之一或多者可降低或有效地停止個體中與PLP1表現相關的疾病(例如，PMD)之發作或進展。此減弱可藉由下列所例示：例如，個體中之與PLP1表現相關的疾病(例如，PMD)之一或多個態樣(例如，症狀、組織特徵、及細胞、發炎性、或免疫活性等)減少、沒有可偵測到的疾病之一或多個態樣之進展(惡化)、或沒有可偵測到的疾病之態樣(當可能以其他方式預期疾病之態樣時)。

【0453】如本文中所使用，「互補(complementary)」係指在兩個核苷酸(例如，在兩個相對核酸上或在單一核酸股之相對區域上)之間允許兩個核苷酸彼此形成鹼基對

的結構關係。例如，與相對核酸之嘧啶核苷酸互補的一個核酸之嘌呤核苷酸可藉由彼此形成氫鍵來鹼基配對在一起。在一些具體實施例中，互補核苷酸可以瓦生克立克方式(Watson-Crick manner)或以允許形成穩定雙股體之任何其他方式鹼基配對。在一些具體實施例中，兩個核酸可具有彼此互補以形成互補之區域之多個核苷酸之區域，如本文中所述。

【0454】如本文中所使用，「去氧核糖核苷酸(deoxyribonucleotide)」係指當相較於核糖核苷酸時，在其戊糖之2'位置處具有氫代替羥基之核苷酸。經修飾之去氧核糖核苷酸係除了在2'位置處之外具有一或多個修飾或原子之取代(包括糖、磷酸酯基團或鹼基中之修飾或取代，或糖、磷酸酯基團或鹼基之修飾或取代)的去氧核糖核苷酸。

【0455】如本文中所使用，「雙股寡核苷酸(double-stranded oligonucleotide/ds oligonucleotide)」係指實質上呈雙股體形式的寡核苷酸。在一些具體實施例中，雙股寡核苷酸之雙股體區域群之互補鹼基配對係在共價分離核酸股之核苷酸之反平行序列(antiparallel sequence)之間形成。在一些具體實施例中，雙股寡核苷酸之雙股體區域群之互補鹼基配對係在共價連接的核酸股之核苷酸之反平行序列之間形成。在一些具體實施例中，雙股寡核苷酸之雙股體區群之互補鹼基配對係由單一核酸股所形成，該單一核酸股經折疊(例如，經由髮夾)以提供鹼基配對在一起的

核苷酸之互補的反平行序列。在一些具體實施例中，雙股寡核苷酸包含兩條彼此完全雙股體化的共價分離之核酸股。然而，在一些具體實施例中，雙股寡核苷酸包含兩條部分雙股體化(例如，在一端或兩端處具有突出端)的共價分離之核酸股。在一些具體實施例中，雙股寡核苷酸包含部分互補的核苷酸之反平行序列，且因此，可具有一或多個錯配，該等錯配可包括內部錯配或端錯配。

【0456】如本文中所使用，關於核酸(例如，寡核苷酸)之「雙股體(duplex)」係指通過核苷酸之兩個反平行序列之互補鹼基配對所形成之結構。

【0457】如本文中所使用，「賦形劑(excipient)」係指可包括在組成物中，例如，提供或促成所欲稠度或穩定效果之非治療劑。

【0458】如本文中所使用，「不穩定的連接子(labile linker)」係指可切割(例如，藉由酸性pH)的連接子「相當穩定的連接子(fairly stable linker)」係指不可切割的連接子。

【0459】如本文中所使用，「環(loop)」係指核酸(例如，寡核苷酸)之未配對區域，其由兩個核酸之反平行區域所側接，該等兩個核酸之反平行區域彼此充分互補，使得在適當的雜交條件下(例如，在磷酸鹽緩衝溶液中、在細胞中)，側接未配對區域的兩個反平行區域雜交以形成雙股體(稱為「主幹」)。

【0460】如本文中所使用，「經修飾之核苷酸間鍵聯

(modified internucleotide linkage)」係指當與包含磷酸二酯鍵之參考核苷酸間鍵聯相比時，具有一或多個化學修飾之核苷酸間鍵聯。一些具體實施例中，經修飾之核苷酸係非天然存在之鍵聯。一般而言，經修飾之核苷酸間鍵聯為其中存在經修飾之核苷酸間鍵聯的核酸賦予一或多種所欲特性。例如，經修飾之核苷酸可改善熱穩定性、對降解之抗性、核酸酶抗性、溶解度、生物可用性、生物活性、免疫原性降低等。

【0461】如本文中所使用。「經修飾之核苷酸(modified nucleotide)」係指當與選自下列之對應參考核苷酸相比時，具有一或多個化學修飾之核苷酸：腺嘌呤核糖核苷酸、鳥嘌呤核糖核苷酸、胞嘧啶核糖核苷酸、尿嘧啶核糖核苷酸、腺嘌呤去氧核糖核苷酸、鳥嘌呤去氧核糖核苷酸、胞嘧啶去氧核糖核苷酸、及胸苷去氧核糖核苷酸。一些具體實施例中，經修飾之核苷酸係非天然存在之核苷酸。在一些具體實施例中，經修飾之核苷酸在其糖、核鹼基及/或磷酸酯基團中具有一或多個化學修飾。在一些具體實施例中，經修飾之核苷酸具有一或多個共軛至對應參考核苷酸之化學部分。一般而言，經修飾之核苷酸為其中存在經修飾之核苷酸的核酸賦予一或多種所欲特性。例如，經修飾之核苷酸可改善熱穩定性、對降解之抗性、核酸酶抗性、溶解度、生物可用性、生物活性、免疫原性降低等。

【0462】如本文中所使用，「帶切口之四環結構

(nicked tetraloop structure)」係指dsRNAi寡核苷酸之結構，其特徵在於分開正義(隨從)股及反義(引導)股，其中正義股具有與反義股互補之區域，且其中該等股中之至少一股(通常為正義股)具有四環，其經組態以在該至少一股內穩定所形成之相鄰主幹區域。

【0463】如本文中所使用，「寡核苷酸(oligonucleotide)」係指短核酸(例如，長度為小於約100個核苷酸)寡核苷酸可為單股(single-stranded, ss)或ds。寡核苷酸可具有或可不具有雙股體區域。作為非限制性實施例組，寡核苷酸可為但不限於小干擾RNA(siRNA)、微RNA(miRNA)、短髮夾RNA(shRNA)、切丁酶基質干擾RNA(dsiRNA)、反義寡核苷酸、短siRNA、或單股siRNA。在一些具體實施例中，雙股寡核苷酸係RNAi寡核苷酸。

【0464】如本文中所使用，「突出端(overhang)」係指由延伸超過互補股之末端之一條股或區域產生的末端非鹼基配對之核苷酸群，該一條股或區域與該互補股形成雙股體。在一些具體實施例中，突出端包含自雙股寡核苷酸之5'末端或3'末端處之雙股體區域延伸之一或多個未配對核苷酸。在某些具體實施例中，突出端係在雙股寡核苷酸之反義股或正義股上之3'或5'突出端。

【0465】如本文中所使用，「磷酸酯類似物(phosphate analog)」係指模擬磷酸酯基團之靜電及/或空間特性的化學部份。在一些具體實施例中，磷酸酯類似物定位在寡核苷酸之5'末端核苷酸處，代替通常易受酶移除影

響之5'磷酸酯。在一些具體實施例中，5'磷酸酯類似物含有磷酸酶抗性鍵聯(phosphatase-resistant linkage)。磷酸酯類似物之實施例包括但不限於5'膦酸酯，諸如5'亞甲基膦酸酯(5'-MP)及5'-(E)-乙烯基膦酸酯(5'-VP)。在一些具體實施例中，寡核苷酸在5'末端核苷酸處之糖之4'-碳位置處具有磷酸酯類似物(稱為「4'-磷酸酯類似物」)。4'-磷酸酯類似物之實施例係氧基甲基膦酸酯，其中氧基甲基之氧原子係結合至糖部份(例如，在其4'碳處)或其類似物。參見例如，美國臨時專利申請案第62/383,207號(2016年9月2日申請)及第62/393,401號(2016年9月12日申請)。已開發出針對寡核苷酸之5'端之其他修飾(參見例如，國際專利申請案第WO 2011/133871號；美國專利第8,927,513號；及Prakash等人之(2015) Nucleic Acids Res.43:2993-3011)。

【0466】如本文中所使用，「PLP」及「PLP1」可互換使用且係指髓鞘質蛋白脂質蛋白質或蛋白脂質蛋白質1。PLP1基因編碼兩種蛋白質異構體(PLP及DM20)，其代表在中樞神經系統之髓鞘質中之主要的蛋白質部分。兩種產物係藉由選擇式剪接自相同的初級轉錄物生成。PLP1主要被發現在中樞神經系統中之神經中而DM20主要產生在將腦及脊髓連接至肌肉(周邊神經系統)的神經中。這些兩種蛋白質被發現在神經細胞之細胞膜內，其中彼等構成了髓鞘質之大部分且將髓鞘質與細胞錨定。人類PLP之胺基酸序列係於SEQ ID NO：189中所示。編碼野生型人類PLP之mRNA係於SEQ ID NO：1中所示。

【0467】如本文中所使用，基因(例如，*PLP1*)之「降低表現(reduced expression)」係指由基因編碼之RNA轉錄物(例如，*PLP1* mRNA)或蛋白質之量或水平減少及/或細胞、細胞群體、樣本、或個體中之基因之活性之量或水平當相較於適當參考(例如，參考細胞、細胞群體、樣本、或個體)時減少。例如，將細胞與本文中之寡核苷酸(例如，包含反義股之寡核苷酸，該反義股具有與包含*PLP1* mRNA之核苷酸序列互補的核苷酸序列)接觸之行為，可導致*PLP1* mRNA、PLP2蛋白質及/或PLP1活性(例如，經由RNAi途徑使*PLP1* mRNA失活及/或降解)之量或水平當相較於未用雙股寡核苷酸處理之細胞時減少。類似地，且如本文中所使用，「降低表現(reducing expression)」係指導致基因(例如，*PLP1*)之表現降低的行為。

【0468】如本文中所使用，「*PLP1*表現之降低(reduction of PLP1 expression)」係指細胞、細胞群體、樣本、或個體中之*PLP1* mRNA、PLP1蛋白質及/或PLP1活性之量或水平當相較於適當參考(例如，參考細胞、細胞群體、樣本、或個體)時減少。

【0469】如本文中所使用，「互補之區域(region of complementarity)」係指與核苷酸之反平行序列充分互補以允許在適當雜交條件(例如，於磷酸鹽緩衝液中、於細胞中等)下在核苷酸之兩個序列之間雜交的核酸(例如，雙股寡核苷酸)之核苷酸序列。在一些具體實施例中，本文中之寡核苷酸包含具有與mRNA目標序列互補之區域之靶

向序列。

【0470】如本文中所使用，「核糖核苷酸(ribonucleotide)」係指具有核糖作為其戊糖之核苷酸，該戊糖在其2'位置處含有羥基。經修飾之核糖核苷酸係除了在2'位置處之外具有一或多個修飾或原子之取代(包括核糖、磷酸酯基團或鹼基中之修飾或取代，或核糖、磷酸酯基團或鹼基之修飾或取代)的核糖核苷酸。

【0471】如本文中所使用，「RNAi寡核苷酸(RNAi oligonucleotide)」係指(a)具有正義股(隨從)及反義股(引導)之雙股寡核苷酸，其中反義股或反義股之部分由阿爾古2(Argonaute 2, Ago2)核酸內切酶使用於切割目標mRNA(例如，*PLP1* mRNA)，或(b)具有單一反義股之單股寡核苷酸，其中該反義股(或反義股之部分)由Ago2核酸內切酶使用於切割目標mRNA(例如，*PLP1* mRNA)。

【0472】如本文中所使用，「股(strand)」係指通過核苷酸間鍵聯(例如，磷酸二酯鍵聯或硫代磷酸酯鍵聯)將核苷酸連接在一起之單一連續序列。在一些具體實施例中，股具有兩個自由端(例如，5'端及3'端)。

【0473】如本文中所使用，「個體(subject)」意指任何哺乳動物，包括小鼠、兔子、及人類。在一個具體實施例中，個體係人類或NHP。此外，「個體(individual)」或「患者(patient)」可與「個體(subject)」可互換使用。

【0474】如本文中所使用，「合成的(synthetic)」係指人工合成(例如，使用機器(例如，固態核酸合成儀))或

不是衍生自通常產生分子之天然來源(例如，細胞或生物體)的核酸或其他分子。

【0475】如本文中所使用，「靶向配體(targeting ligand)」係指選擇性地結合至所關注之組織或細胞之同源分子(例如，受體)且出於將其他物質靶向至所關注之組織或細胞之目的而可與另一物質共軛的分子(例如，碳水化合物、胺糖、膽固醇、多肽、或脂質)。例如，在一些具體實施例中，出於將寡核苷酸靶向至所關注之特定組織或細胞之目的，可將靶向配體共軛至寡核苷酸。在一些具體實施例中，靶向配體選擇性結合至細胞表面受體。因此，在一些具體實施例中，靶向配體當共軛至寡核苷酸時通過選擇性結合至在細胞表面上表現之受體及細胞對包含寡核苷酸、靶向配體、及受體之複合物之核內體內化(endosomal internalization)而將寡核苷酸遞送到特定細胞中。在一些具體實施例中，靶向配體經由連接子共軛至寡核苷酸，連接子在細胞內化之後或期間被切割使得寡核苷酸在細胞中自靶向配體釋放。

【0476】如本文中所使用，「四環(tetraloop)」係指使由核苷酸之側接序列之雜交所形成之相鄰雙股體之穩定性增加的環。穩定性之增加可偵測為相鄰主幹雙股體之解鏈溫度(Tm)之增加，即該解鏈溫度高過由隨機選擇之核苷酸序列所組成之一組具有可相比長度之環的相鄰主幹雙股體平均預期之Tm。例如，四環可賦予包含長度為至少約2個鹼基對(bp)之髮夾在10 mM $NaHPO_4$中至少約50℃、至少

約55℃、至少約56℃、至少約58℃、至少約60℃、至少約65℃、或至少約75℃之T_m。在一些具體實施例中，四環可藉由堆疊相互作用來穩定相鄰主幹雙股體中之bp。此外，四環中之核苷酸間的相互作用包括但不限於非瓦生克立克(non-Watson-Crick)鹼基配對、堆疊相互作用、氫鍵結及接觸相互作用(Cheong等人之(1990) *Nature* 346:680-682；Heus & Pardi (1991) SCIENCE 253:191-94)。在一些具體實施例中，四環包含3至6個核苷酸或由其所組成且一般係4至5個核苷酸。在某些具體實施例中，四環包含3、4、5、至6個核苷酸或由其所組成，該等核苷酸可經修飾或可不經修飾(例如，可共軛至或可不共軛至靶向部份)。在某些具體實施例中，四環包含3、4、5、至6個核苷酸或由其所組成，該等核苷酸可經修飾或可不經修飾(例如，可共軛至或可不共軛至靶向配體)。在一個具體實施例中，四環由4個核苷酸所組成。任何核苷酸可用於四環中且此類核苷酸可使用如Cornish-Bowden (1985) NUCLEIC ACIDS RES. 13:3021-30中所述之標準IUPAC-IUB符號。例如，字母「N」可用於意指任何鹼基均可在該位置，字母「R」可用於顯示A(腺嘌呤)或G(鳥嘌呤)可在該位置，而「B」可用於顯示C(胞嘧啶)、G(鳥嘌呤)、T(胸腺嘧啶)、或U(尿嘧啶)可在該位置。四環之實施例包括四環之UNCG家族(例如，UUCG)、四環之GNRA家族(例如，GAAA)、及CUUG四環(Woese等人之(1990) PROC. NATL.ACAD.SCI. *USA* 87:8467-71；Antao等人之(1991) NUCLEIC ACIDS RES.19:

5901-05)。DNA四環之實施例包括四環之d(GNNA)家族(例如，d(GTTA)、d(GNRA))四環之家族、四環之d(GNAB)、四環之d(CNNG)家族、及四環之d(TNCG)(例如，d(TTCG))。參見例如，Nakano等人之(2002) BIOCHEM. 41:4281-92；Shinji等人之(2000) NIPPON KAGAKKAI KOEN YOKOSHU 78:731。在一些具體實施例中，四環含在帶切口之四環結構內。

【0477】如本文中所使用，「治療(treat/treating)」係指出於就現有病況(例如，疾病、病症)而言改善個體之健康及/或幸福或預防或減少病況發生之可能性之目的而向有其需要的個體提供照護之行為，例如藉由將治療劑(例如，寡核苷酸)投予至個體。在一些具體實施例中，治療涉及降低個體所經歷之病況(例如，疾病、病症)之至少一種徵象、症狀、或促成因素之頻率或嚴重度。

[實施例]

實施例1：生成*PLP1*靶向雙股(DS) RNAi寡核苷酸

【0478】蛋白脂質蛋白質1 (PLP1)係跨膜髓鞘質蛋白脂質，為CNS中發現之主要髓鞘質蛋白質。*PLP1*基因中之突變可導致各種疾病，包括家族性腦中葉硬化症(PMD)。鑑定並生成了能夠抑制*PLP1* mRNA表現之寡核苷酸。

PLP1 mRNA目標序列之鑑定

【0479】本文中所述之靶向鼠類*Plp1*、非人類靈長類

(NHP或「猴子」)*PLP1*、及/或人類*PLP1* mRNA並經由RNAi途徑抑制mRNA表現之雙股RNAi寡核苷酸在之後實施例中稱為「*PLP1* RNAi寡核苷酸」。如實施例中所使用之術語「*PLP1*表現(PLP1 expression)」係指鼠類*Plp1*、非人類靈長類(NHP或「猴子」)*PLP1*、及/或人類*PLP1* mRNA表現。如實施例中所使用之術語「*PLP1* mRNA目標序列(*PLP1* mRNA target sequence)」係指鼠類*Plp1*、非人類靈長類(NHP或「猴子」)*PLP1*、及/或人類*PLP1* mRNA目標序列。為生成*PLP1* RNAi寡核苷酸，使用基於電腦之演算法以計算鑑定出適用於檢定RNAi途徑抑制*PLP1*表現之*PLP1* mRNA目標序列。演算法提供RNAi寡核苷酸引導(反義)股序列，該等序列各自具有與人類(Hs)或鼠類(Mm) mRNA(例如，分別為SEQ ID NO：1及2；**表1**)之合適的*PLP1* mRNA目標序列互補之區域。由於跨物種的序列保守性，所以針對人類*PLP1* mRNA所鑑定之*PLP1* mRNA目標序列中之一些係與鼠類(mM) *Plp1* mRNA(SEQ ID NO：2；**表1**)及/或猴子(Mf) *PLP1* mRNA(SEQ ID NO：3；**表1**)之對應*PLP1* mRNA目標序列同源。預測包含與具有核苷酸序列類似性之同源*PLP1* mRNA目標序列互補之區域之*PLP1* RNAi寡核苷酸具有靶向同源PLP1 mRNA(例如，人類*PLP1*及猴子*PLP1* mRNA)之能力。例示性*PLP1* mRNA目標序列提供於**表2**中。

表1. 例示性人類**PLP1**、猴子**PLP1**、及小鼠**Plp1 mRNA**序列

物種	GenBank Ref Seq #	SEQ ID NO
人類(Hs)	NM_001128834.2	1
小鼠(Mm)	NM_011123.4	2
馬來猴(Mf)	NM_001283166.1	3

表2. 例示性**PLP1 mRNA**目標序列

目標序列	物種	SEQ ID NO
AUGAGUAUCUCAUUAAUGUAAUUCA	Mm	148
AGUAUCUCAUUAAUGUGAUACAUGC	Mm	149
AUUAAUGUGAUUCAUGCUUACCAGT	Mm	150
GAGCAUAGUUCUUUUUGAAAACAAG	Mm	151
AGCAUAGUUCUUUUUGAAAACAAGA	Mm	152
AGAAAGCAUCACAAAAAUAAUUGAA	Mm	153
GAAAGCAUCACAAAAAUAUAUGAAA	Mm	154
CAUCACAAAAAUAUUUGAAAUUGTA	Mm	155
ACAGAUGAUUUUACUUGCUAAUATT	Mm	156
CAGAUGAUUUUACUUGCUAAUAUTA	Mm	157
AUUUUACUUGCUAAUAUUAACUCAG	Mm	158
AAGUUACUGUCUCUUGGUAAAUATA	Mm	159
GGAAAAGUUAUUGUAGCUGAUUCAT	Mm	160
GAAAAGUUAUUGUAGCUGUAUCATT	Mm	161
AAAGUUAUUGUAGCUGUUUAAUUGT	Mm	162
AAGUUAUUGUAGCUGUUUCAUUGTA	Mm	163
GAAGGUGAAAUAAUCUAUAACUUTT	Mm	164
GUUUUGGUUUAAUAUAACAAAUAAC	Mm	165
GAUAGAGAAUUUUGAUUUUAACAAC	Mm	166
AUAGAGAAUUUUGAUUUUAACAACA	Mm	167

AGAAUUUUGAUUUUAACAAAAUAAA	Mm	168
AGUGAAUUGUUCUAUUUGAACUCAA	Mm	169
GUGAAUUGUUCUAUUUGACAUCAAT	Mm	170
ACAGAAAAGCUAAUUGAGACCUAUU	Hs-Mf-Mm	171
CAGAAAAGCUAAUUGAGACCUAUUU	Hs-Mf-Mm	172
GCUAAUUGAGACCUAUUUCUCCAAA	Hs-Mf-Mm	173
CUAAUUGAGACCUAUUUCUCCAAAA	Hs-Mf-Mm	174
GACUAUGAGUAUCUCAUCAAUGUGA	Hs-Mf	175
ACUAUGAGUAUCUCAUCAAUGUGAU	Hs-Mf	176
AUGAGUAUCUCAUCAAUGUGAUCCA	Hs-Mf	177
GAGUAUCUCAUCAAUGUGAUCCAUG	Hs-Mf	178
AGUAUCUCAUCAAUGUGAUCCAUGC	Hs-Mf	179
CUGUGCCUGUGUACAUUUACUUCAA	Hs-Mf	180
CUGUGUACAUUUACUUCAACACCUG	Hs-Mf-Mm	181
GUGUACAUUUACUUCAACACCUGGA	Hs-Mf	182
CCAGAAUGUAUGGUGUUCUCCCAUG	Hs-Mf-Mm	183
CAGCUGAGUUCCAAAUGACCUUCCA	Hs-Mf-Mm	184
AAUGACCUUCCACCUGUUUAUUGCU	Hs-Mf-Mm	185
GACCUUCCACCUGUUUAUUGCUGCA	Hs-Mf-Mm	186
GCUCACCUUCAUGAUUGCUGCCACU	Hs-Mf-Mm	187
ACCUUCAUGAUUGCUGCCACUUACA	Hs-Mf-Mm	188
ACAGAAAAGCUAAUUGAGA	Hs-Mf-Mm	212
CAGAAAAGCUAAUUGAGAC	Hs-Mf-Mm	213
GAAAAGCUAAUUGAGACCU	Hs-Mf-Mm	214
GCUAAUUGAGACCUAUUUC	Hs-Mf-Mm	215
CUAAUUGAGACCUAUUUCU	Hs-Mf-Mm	216
GACUAUGAGUAUCUCAUCA	Hs-Mf	217
ACUAUGAGUAUCUCAUCAA	Hs-Mf	218
AUGAGUAUCUCAUCAAUGU	Hs-Mf	219
GAGUAUCUCAUCAAUGUGA	Hs-Mf	220
AGUAUCUCAUCAAUGUGAU	Hs-Mf	221
CGGGUGUGUCAUUGUUUGG	Hs-Mf	222
CUGUGCCUGUGUACAUUUA	Hs-Mf	223
CUGUGUACAUUUACUUCAA	Hs-Mf-Mm	224
GUGUACAUUUACUUCAACA	Hs-Mf	225
CCAGAAUGUAUGGUGUUCU	Hs-Mf-Mm	226
CAGCUGAGUUCCAAAUGAC	Hs-Mf-Mm	227
AAUGACCUUCCACCUGUUU	Hs-Mf-Mm	228
GACCUUCCACCUGUUUAUU	Hs-Mf-Mm	229
GCUCACCUUCAUGAUUGCU	Hs-Mf-Mm	230
ACCUUCAUGAUUGCUGCCA	Hs-Mf-Mm	231
ACAGAUGAUUUUACUUGCU	Mm	232
CAGAUGAUUUUACUUGCUA	Mm	233
AAGUUACUGUCUCUUGGUA	Mm	234

Hs-Mf =人類/猴子同源**PLP1 mRNA**目標序列
Hs-Mf-Mm =人類/猴子/小鼠同源**PLP1 mRNA**目標序列

【0480】如下所述合成*PLP1* RNAi寡核苷酸，各具有包含與由演算法所鑑定之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域之獨特反義(引導)股及具有包含由演算法所鑑定之*PLP1* mRNA目標序列之對應隨從(正義)股。

合成PLP1 RNAi寡核苷酸

【0481】*PLP1* RNAi寡核苷酸係使用本文中所述之方法化學合成。具體而言，RNA寡核苷酸係使用通常如針對19至23mer siRNA所述之固相寡核苷酸合成方法合成(參見例如，Scaringe等人之(1990) NUCLEIC ACIDS RES. 18:5433-5441及Usman等人之(1987)J. AM. CHEM.SOC.109:7845-7845，亦參見美國專利案第5,804,683號；第5,831,071號；第5,998,203號；第6,008,400號；第6,111,086號；第6,117,657號；第6,353,098號；第6,362,323號；第6,437,117及第6,469,158號)。

【0482】將正義股及反義股分別地合成為個別的RNA寡核苷酸並根據標準方法進行HPLC純化(Integrated DNA Technologies; Coralville, IA)。例如，RNA寡核苷酸係使用固相亞磷醯胺化學法(solid phase phosphoramidite chemistry)、去保護來合成，並在NAP-5管柱(Amersham Pharmacia Biotech; Piscataway, NJ)上使用標準方法去鹽(Damha & Olgivie (1993) METHODS MOL.BIOL.20:81-114；Wincott等人之(1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:2677-2684)。RNA寡核苷酸係使用離子交換高效液相層析法(ion-

exchange high performance liquid chromatography, IE-HPLC)在Amersham Source 15Q管柱(1.0 cm x 25 cm; Amersham Pharmacia Biotech)上使用15分鐘的步進式線性梯度(step-linear gradient)來純化。梯度自90：10的緩衝液A：B變化至52：48的緩衝液A：B，其中緩衝液A係100 mM Tris pH 8.5而緩衝液B係100 mM Tris pH 8.5，1 M NaCl。在260 nm處監測樣本並收集對應於全長RNA寡核苷酸之物種、合併、在NAP-5管柱上去鹽、並冷凍乾燥。

【0483】各RNA寡核苷酸之純度係藉由毛細管電泳(capillary electrophoresis, CE)在Beckman PACE 5000 (Beckman Coulter, Inc.; Fullerton, CA)上判定。CE毛細管具有100μm內徑且含有ssDNA 100R凝膠(Beckman-Coulter)。一般而言，將約0.6 nmole的RNA寡核苷酸注射到毛細管中，在444 V/cm之電場中運行並藉由在260 nm處之UV吸光度來偵測。變性Tris-Borate-7 M-尿素電泳緩衝液購自Beckman-Coulter。藉由CE所分析，獲得至少90%純的RNA寡核苷酸供使用於下述實施例中。化合物鑑定係藉由Voyager DE™ Biospectometry Work Station(Applied Biosystems; Foster City, CA)之基質輔助雷射脫附飛行時間(matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight, MALDI-TOF)質譜儀依循製造商的建議規程來驗證。獲得所有RNA寡核苷酸之相對分子量，其常在預期分子量之0.2%內。

【0484】將單股RNA寡核苷酸重新懸浮(例如，以100

μM濃度)於由100 mM乙酸鉀、30 mM HEPES (pH 7.5)所組成之雙股體緩衝液中。將互補的正義股及反義股以等莫耳量混合以產生例如，50μM雙股體之最終溶液。將樣本在RNA緩衝液(IDT)中加熱至100℃ 5'，並在使用之前使其冷卻至室溫。將雙股RNAi寡核苷酸儲存在-20℃下。將單股RNA寡核苷酸冷凍乾燥儲存或儲存在-80℃下之無核酸酶之水中。

實施例2：*PLP1* RNAi寡核苷酸在中樞神經系統中抑制鼠類*Plp1* mRNA表現

【0485】為評估由實施例1中所述之方法生成之*PLP1* RNAi寡核苷酸在中樞神經系統(CNS)中抑制*PLP1*表現之能力，將小鼠用靶向鼠類*Plp1* mRNA之*PLP1* RNAi寡核苷酸處理。簡而言之，使用**表2**中所提供之*PLP1* mRNA目標序列生成十八種(18)靶向鼠類*Plp1* mRNA的*PLP1* RNAi寡核苷酸(**表3**)，各均包含帶切口之四環結構，具有36-mer隨從股及22-mer引導股。

表3. 靶向鼠類Plp1 mRNA之PLP1 RNAi寡核苷酸

寡核苷酸	DP#	SEQ ID NO (正義)	SEQ ID NO (反義)	SEQ ID NO (正義)	SEQ ID NO (反義)
		未經修飾		經修飾	
PLP1-353	DP17453P:DP17452G	4	5	40	41
PLP1-356	DP17443P:DP17442G	6	7	42	43
PLP1-364	DP17447P:DP17446G	8	9	44	45
PLP1-2191	DP17437P:DP17436G	10	11	46	47
PLP1-2192	DP17439P:DP17438G	12	13	48	49
PLP1-2197	DP17425P:DP17424G	14	15	50	51
PLP1-2339	DP17427P:DP17426G	16	17	52	53
PLP1-2340	DP17449P:DP17448G	18	19	54	55
PLP1-2346	DP17441P:DP17440G	20	21	56	57
PLP1-2398	DP17429P:DP17428G	22	23	58	59
PLP1-2779	DP17457P:DP17456G	24	25	60	61
PLP1-2780	DP17435P:DP17434G	26	27	62	63
PLP1-2977	DP17445P:DP17444G	28	29	64	65
PLP1-3007	DP17455P:DP17454G	30	31	66	67
PLP1-3130	DP17431P:DP17430G	32	33	68	69
PLP1-3134	DP17451P:DP17450G	34	35	70	71
PLP1-3254	DP17423P:DP17422G	36	37	72	73
PLP1-3255	DP17433P:DP17432G	38	39	74	75

【0486】**表3**中所提供之*PLP1* RNAi寡核苷酸之隨從股及引導股各自包含不同模式的經修飾之核苷酸及硫代磷酸酯鍵聯(SEQ ID No：40至75)。經修飾之核苷酸及硫代磷酸酯鍵聯之模式如下所示：

正義股：5'-mX-*S*-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-*S*-mX-*S*-mX-*S*-mX-*S*-mX-*S*-mX-*S*-mX-*S*-mX-*S*-mX-*S*-mX-*S*-mX-*S*-mX-*S*-mX-*S*-mX-*S*-mX-*S*-mX-*S*-mX-3'

雜交至：

反義股：5'-[MePhosphonate-4O-mX]-*S*-fX-*S*-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-*S*-mX-*S*-mX-3'

(修飾鍵：**表4**)。

表4.修飾鍵

符號	修飾/鍵聯
mX	經2'-*O*-甲基修飾之核苷酸
fX	經2'-氟修飾之核苷酸
-*S*-	硫代磷酸酯鍵聯
-	磷酸二酯鍵聯
[MePhosphonate-4O-mX]	經5'-甲氧基膦酸酯-4-氧基修飾之核苷酸

【0487】將**表3**中所提供之*PLP1* RNAi寡核苷酸以調配於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中之250μg(10mg/kg)之劑量經由鞘內注射(10 μl)投予到6至8週齡之C57/BL6雌性小鼠之腰椎中(n=5)。小鼠對照組(n=5)僅投予PBS。注射後七(7)天，將小鼠使用CO_2窒息隨後斷頭來犧牲。解剖全腦及腰脊髓並保存以供RT-qPCR分析。提取RNA以藉由qPCR來測定*PLP1* mRNA水平(對內源性持家基因*Rpl23*或*Gapdh*標準化，如所示)。使用PrimeTime™ qPCR Probe Assays (IDT)來測定*PLP1* mRNA之水平。使用PrimeTime™ qPCR Probe Assays來執行qPCR，其由引子對及經螢光標記之5'核酸酶探針所組成，該探針特異於*PLP1* mRNA跨越外顯子4至6之區域。在用*PLP1* RNAi寡核苷酸處理之小鼠之腰脊髓及額葉皮質樣本中之*PLP1* mRNA剩餘百分比係使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$(「δ-δ Ct」)法(Livak及Schmittgen (2001) METHODS 25:402-408)來測定。

【0488】如**圖1A**及**圖1B**所示，多種*PLP1* RNAi寡核苷

酸在小鼠之CNS中在注射部位之近端(例如，腰脊髓；**圖1A**)及遠端(例如，額葉皮質；**圖1B**)區域處抑制PLP1表現。*PLP1*表現之抑制係藉由將經*PLP1* RNAi寡核苷酸處理之小鼠樣本中之*PLP1* mRNA剩餘百分比相對於經PBS處理之小鼠樣本中之*PLP1* mRNA剩餘百分比進行比較來判定。這些結果證明，*PLP1* RNAi寡核苷酸在鞘內注射到腰椎中之後，在CNS之不同解剖區域中抑制*PLP1*表現。選擇*PLP1* RNAi寡核苷酸PLP-2339、PLP1-2398、及PLP1-2340以供進一步評估(**實施例3**)。

實施例3：*PLP1* RNAi寡核苷酸呈劑量依賴性之方式抑制鼠類*Plp1*表現

經硫代磷酸酯修飾之四環

【0489】為進一步評估**實施例2**中所述之*PLP1* RNAi寡核苷酸在CNS中抑制*PLP1*表現之能力，將小鼠注射兩種不同劑量水平之*PLP1* RNAi寡核苷酸。具體而言，將6至8週齡之C57/BL6雌性小鼠注射**實施例2**中所述之*PLP1* RNAi寡核苷酸之子集(亦即，經硫代磷酸酯修飾之四環)。在分開的處理組中，將調配於PBS中之三種(3) *PLP1* RNAi寡核苷酸(PLP1-2339；正義股SEQ ID NO：52、反義股SEQ ID NO：53，PLP1-2398；正義股SEQ ID NO：58、反義股SEQ ID NO：59，及PLP1-2340；正義股SEQ ID NO：54、反義股SEQ ID NO：55)以100μg或250μg劑量(4mg/kg或10mg/kg劑量水平)藉由鞘內注射投予到腰椎中(各處理組n

=5)。小鼠之對照組(n=5)僅投予PBS。在注射後七(7)天之後，將小鼠使用CO_2窒息隨後斷頭來犧牲。解剖全腦及腰脊髓並保存以供RT-qPCR分析。如**實施例2**中所述提取及測量RNA以測定在腰脊髓、腦幹、海馬體、及額葉皮質中之*PLP1* mRNA水平。

【0490】如**圖2A至圖2D**中所示，所指示之*PLP1* RNAi寡核苷酸在小鼠之CNS中在注射部位近端(例如，腰脊髓、腦幹；**圖2A至圖2B**)及遠端(例如，海馬體、額葉皮質；**圖2C至圖2D**)區域處抑制PLP1表現，與**實施例2**中所述之結果一致。進一步，在注射部位之近端及遠端兩者區域(例如，腰脊髓、腦幹、海馬體、及額葉皮質)中，PLP1-2339呈劑量依賴性之方式抑制表現，而PLP1-2398及PLP1-2340在兩種劑量下在注射部位之近端區域(例如，腰脊髓；腦幹)中對*PLP1*表現之抑制保持大約相等。如在**實施例2**中，*PLP1*表現之抑制係藉由將經*PLP1* RNAi寡核苷酸處理之小鼠樣本中之*PLP1* mRNA剩餘百分比相對於經PBS處理之對照小鼠樣本中之*PLP1* mRNA剩餘百分比進行比較來判定。這些結果證明，*PLP1* RNAi寡核苷酸在鞘內注射到腰椎中之後在CNS中呈劑量依賴性之方式抑制*PLP1*表現。

經GalNAc修飾之四環

【0491】在用經硫代磷酸酯修飾之四環驗證遞送至CNS之後，評估額外的修飾模式是否會將所述之RNAi寡核

苷酸遞送至CNS。因此，將上文測試之3種寡核苷酸(PLP1-2339、PLP1-2398、及PLP1-2340)使用**圖3**中所繪示之模式修飾。具體而言，包含四環之該等核苷酸中之三者各自共軛至GalNAc部份(CAS#14131-60-3)。其分子結構如下文所示：

正義股：5' mX-*S*-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX[-mX-]$_{16}$-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX 3'

雜交至：

反義股：5' [MePhosphonate-4O-mX]-*S*-fX-*S*-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-*S*-mX-*S*-mX 3'

(修飾鍵：**表4**及[ademX-GalNAc] = GalNAc共軛之核苷酸)

【0492】與上文類似，在分開的處理組中，將調配於PBS中之三種(3) *PLP1* RNAi寡核苷酸(PLP1-2339；正義股SEQ ID NO：193、反義股SEQ ID NO：200，PLP1-2398；正義股SEQ ID NO：195、反義股SEQ ID NO：202，及PLP1-2340正義股SEQ ID NO：194、反義股SEQ ID NO：201)以30μg、100μg、或300μg劑量藉由鞘內注射(各處理組n=4至5)投予到腰椎中。小鼠之對照組(n=5)僅投予PBS。在注射後七(7)天之後，將小鼠使用CO_2窒息隨後斷頭來犧牲。解剖全腦及腰脊髓並保存以供RT-qPCR分析。

如**實施例2**中所述萃取及測量RNA以測定在腰脊髓、腦幹、海馬體、及額葉皮質中之PLP1 mRNA水平。

【0493】如**圖4A至圖4D**中所示，所指示之*PLP1* RNAi寡核苷酸在小鼠之CNS中在注射部位近端(例如，腰脊髓、腦幹；**圖4A至圖4B**)及遠端(例如，海馬體、額葉皮質；**圖4C至圖4D**)區域處抑制*PLP1*表現，與**圖2A至圖2D**中所述之結果一致。如在**實施例2**中，*PLP1*表現之抑制係藉由將經*PLP1* RNAi寡核苷酸處理之小鼠樣本中之*PLP1* mRNA剩餘百分比相對於經PBS處理之對照小鼠樣本中之*PLP1* mRNA剩餘百分比進行比較來判定。這些結果證明，具有經GalNAc修飾之四環之*PLP1* RNAi寡核苷酸在鞘內注射到腰椎中之後在CNS中呈劑量依賴性之方式抑制*PLP1*表現，其類似於具有經硫代磷酸酯修飾之四環之*PLP1* RNAi寡核苷酸。

實施例4：GalNAc共軛之*PLP1* RNAi寡核苷酸抑制小鼠肝臟表現模型中之人類*PLP1*表現

【0494】為評估由實施例1中所述之方法生成之*PLP1* RNAi寡核苷酸抑制人類*PLP1* mRNA表現之能力，使用液動注射(HDI)小鼠模型以在肝臟中瞬間表現人類*PLP1* mRNA(在之後實施例中稱為「HDI小鼠」)。具體而言，生成18種(18)靶向人類及猴子*PLP1* mRNA的*PLP1* RNAi寡核苷酸(**表5**)。

表5. GalNAc共軛之人類/猴子PLP1 RNAi寡核苷酸

寡核苷酸	DP#	外顯子	SEQ ID NO (正義)	SEQ ID NO (反義)	SEQ ID NO (正義)	SEQ ID NO (反義)
			未經修飾		經修飾	
PLP1-436	DP19173P:DP19172G	3	76	77	112	113
PLP1-437	DP19181P:DP19180G	3	78	79	114	115
PLP1-444	DP19183P:DP19182G	3	80	81	116	117
PLP1-445	DP19179P:DP19178G	3	82	83	118	119
PLP1-478	DP19169P:DP19168G	4	84	85	120	121
PLP1-479	DP19191P:DP19190G	4	86	87	122	123
PLP1-482	DP19171P:DP19170G	4	88	89	124	125
PLP1-484	DP19167P:DP19166G	4	90	91	126	127
PLP1-485	DP19165P:DP19164G	4	92	93	128	129
PLP1-821	DP19163P:DP19162G	5	94	95	130	131
PLP1-827	DP19195P:DP19194G	5	96	97	132	133
PLP1-829	DP19177P:DP19176G	5	98	99	134	135
PLP1-920	DP19175P:DP19174G	6	100	101	136	137
PLP1-998	DP19193P:DP19192G	7	102	103	138	139
PLP1-1011	DP19185P:DP19184G	7	104	105	140	141
PLP1-1014	DP19197P:DP19196G	7	106	107	142	143
PLP1-1071	DP19187P:DP19186G	8	108	109	144	145
PLP1-1075	DP19189P:DP19188G	8	110	111	146	147

表5中所提供之*PLP1* RNAi寡核苷酸係雙股RNAi寡核苷酸，其包含帶切口之四環之GalNAc共軛之結構，具有36-mer隨從股及22-mer引導股。使用**表2**中所提供之*PLP1* mRNA目標序列生成十八種(18)靶向人類及猴子*PLP1* mRNA的*PLP1* RNAi寡核苷酸(**表3**)。進一步，包含隨從股及引導股之核苷酸序列具有不同模式的經修飾之核苷酸及硫代磷酸酯鍵聯(SEQ ID No：112至147)。包含四環之該等核苷酸中之三者各自共軛至GalNAc部份(CAS#14131-60-3)，如**實施例3**中所述及**圖3**中所繪示。

【0495】在經工程化以在小鼠肝臟之肝細胞中瞬間表現人類*PLP1* mRNA之小鼠中評估表5中所列之GalNAc共軛之*PLP1* RNAi寡核苷酸。簡而言之，將6至8週大的雌性

CD-1小鼠(n=5)以3mg/kg調配於PBS中之劑量皮下投予所指示之GalNAc共軛之*PLP1* RNAi寡核苷酸。小鼠對照組(n=5)僅投予PBS。三天後(72小時)，在普遍存在的巨細胞病毒(cytomegalovirus, CMV)啟動子序列之控制下，將小鼠液動注射(HDI)編碼全人源*PLP1*基因(25μg)之DNA質體。在引入DNA質體一天之後，收集來自HDI小鼠之肝臟樣本。如**實施例2**中所述，將源自這些HDI小鼠之全RNA進行qRT-PCR分析以測定*PLP1* mRNA水平。使用被包括在DNA質體上之NeoR基因將該些值針對轉染效率進行標準化。

【0496】在測試之十八種(18)GalNAc共軛之*PLP1* RNAi寡核苷酸中，有十三種(13)顯示ED_{50}在3mg/kg之下(**圖5**)。以3mg/kg測試之GalNAc共軛之*PLP1* RNAi寡核苷酸中之十者(10)觀察到有效活性(如藉由*PLP1* mRNA沉默>75%，*PLP1* mRNA剩餘<25%來判定)。這些結果證明，設計用於靶向人類*PLP1* mRNA之GalNAc共軛之PLP1 RNAi寡核苷酸抑制HDI小鼠中之人類*PLP1* mRNA表現，如藉由經GalNAc共軛之*PLP1* RNAi寡核苷酸處理之HDI小鼠相對於僅經PBS處理之對照HDI小鼠之肝臟樣本中之人類*PLP1* mRNA表現之量降低來判定。如在**實施例2**中，*PLP1*表現之抑制顯示於**圖5**中，其藉由將經*PLP1* RNAi寡核苷酸處理之HDI小鼠肝臟樣本中之*PLP1* mRNA剩餘百分比與僅經PBS處理之對照HDI小鼠樣本中之*PLP1* mRNA剩餘百分比進行比較來判定。選擇該等GalNAc共軛之*PLP1* RNAi寡核

苷酸中之六者(6)(PLP-436、PLP1-437、PLP1-444、PLP1-482、PLP1-484、及PLP1-827)以供進一步評估。

實施例5：GalNAc共軛之*PLP1* RNAi寡核苷酸呈劑量依賴性之方式抑制人類*PLP1*表現

【0497】為進一步評估**實施例4**中所述之GalNAc共軛之*PLP1* RNAi寡核苷酸抑制*PLP1*表現之能力，小鼠經兩種不同劑量水平之GalNAc共軛之*PLP1* RNAi寡核苷酸處理。具體而言，在分開的處理組中，將調配於PBS中之GalNAc共軛之*PLP1* RNAi寡核苷酸PLP1-436、PLP1-437、PLP1-444、PLP1-482、PLP1-484、及PLP1-827以0.3 mg/kg或1mg/kg之劑量水平皮下投予至如**實施例4**中所述之CD-1小鼠。將人類*PLP1* DNA表現質體投予至小鼠中並收集肝臟以如**實施例4**中所述進行qRT-PCR。如**圖6**中所示，所有測試的GalNAc共軛之*PLP1* RNAi寡核苷酸呈劑量依賴性之方式抑制人類PLP1表現。如在實施例2中，人類PLP1表現之抑制顯示於圖6中，其藉由將經*PLP1* RNAi寡核苷酸處理之HDI小鼠肝臟樣本中之*PLP1* mRNA剩餘百分比與僅經PBS處理之對照HDI小鼠樣本中之*PLP1* mRNA剩餘百分比進行比較來判定。

實施例6：包含2'-O-甲基四環之*PLP1* RNAi寡核苷酸抑制*PLP1*表現並證實小鼠中之耐受性

【0498】為進一步評估RNAi寡核苷酸對抑制中樞神

經系統中之*PLP1*表現之能力，生成具有經2'-O-甲基修飾之四環之靶向*PLP1* mRNA之RNAi寡核苷酸。*PLP1*靶向RNAi寡核苷酸係經修飾使得四環具有經2'-O-甲基修飾之核苷酸(例如參見，**圖7**針對經修飾之*PLP1* RNAi寡核苷酸之通用結構及化學修飾模式之描繪)。包含2'-O-甲基四環之RNAi寡核苷酸之分子結構如下文所示：

正義股：5' mX-*S*-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX[-mX-]$_{16}$-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX 3'

雜交至：

反義股：5' [MePhosphonate-4O-mX]-*S*-fX-*S*-fX-*S*-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-*S*-mX-*S*-mX 3'

(修飾鍵：**表4**)

【0499】將小鼠如**實施例3**中所述經以下三組處理：aCSF、PLP1-2340(具有**圖3**中所繪示之修飾模式；正義股SEQ ID NO：194，反義股SEQ ID NO：201)、及PLP1-2340(具有如**圖7**中所繪示之修飾模式；正義股SEQ ID NO：199，反義股SEQ ID NO：206)。處理之後，在第7天、第28天、及第56天自腰脊髓組織樣本提取RNA以藉由qPCR測定*PLP1* mRNA水平(對內源性持家基因*RPL23*標準化)。使用PrimeTime™ qPCR Probe Assays(IDT)來測定*PLP1* mRNA之水平。使用PrimeTime™ qPCR Probe Assays來執行qPCR，其由引子對及經螢光標記之5'核酸酶探針所

組成，該探針特異於*PLP1* mRNA。在經處理之小鼠樣本中之*PLP1* mRNA剩餘百分比係使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$(「δ-δ Ct」)法(Livak及Schmittgen (2001) Methods 25:402-08)來測定。

【0500】如**圖8A至圖8C**中所示，所指示之*PLP1* RNAi寡核苷酸(經GalNAc四環或2'-OMe四環修飾)以類似水平抑制小鼠之CNS中之*PLP1*表現。

實施例7：包含2'-O-甲基四環之*PLP1* RNAi寡核苷酸抑制非人類靈長類中樞神經系統中之*PLP1*表現

【0501】評估包含2'-O-甲基四環(如**圖7**中所繪示)之*PLP1* RNAi寡核苷酸抑制非人類靈長類(NHP)中之*PLP1*表現之能力。在本**實施例**中所使用之包含經2'-O-甲基修飾之四環之*PLP1*靶向RNAi寡核苷酸具有分別如SEQ ID NO：191及192或191及207中所示之正義股及反義股(PLP1-436)。將*PLP1*靶向RNAi寡核苷酸或對照(人造腦脊髓液(artificial cerebral spinal fluid, aCSF))經由單次劑量或多次劑量注射到腦大池內(i.c.m)(30 mg/mL下1.5 mL)來投予至非人類靈長類(馬來猴)。在第0天給予動物45 mg劑量(單次劑量)或在第0天及第七天給予45 mg劑量(多次劑量)。注射後第二十八(28)天或八十四(84)天，解剖全腦及腰脊髓並保存以供RT-qPCR分析。自額葉皮質、頂葉皮質、顳葉皮質、枕葉皮質、小腦、腦幹、頸脊髓、胸脊髓、腰脊髓、及腰背根神經節之組織樣本提取RNA以藉由qPCR測定*PLP1* mRNA水平(對內源性持家基因*RPL23*及*GAPDH*標

準化，如所示)。使用PrimeTime™ qPCR Probe Assays (IDT)來測定*PLP1* mRNA之水平。使用PrimeTime™ qPCR Probe Assays來執行qPCR，其由引子對及經螢光標記之5'核酸酶探針所組成，該探針特異於*PLP1* mRNA。在經處理之NHP樣本中之*PLP1* mRNA剩餘百分比係使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$(「δ-δ Ct」)法(Livak及Schmittgen(2001) Methods 25:402-08)來判定。

表6. 研究設計

群別	測試物品	DP號碼	劑量	體積	ROA	N	給藥日	持續期(天數)
A	aCSF		-	1.5 mL	i.c.m. 推注	3	0	28
B	GalXC-PLP1-436	DP21591P: DP20254G	45 mg	1.5 mL	i.c.m. 推注	4	0	28
C	GalXC-PLP1-436	DP21591P: DP20254G	45 mg	1.5 mL	i.c.m. 推注	4	0, 7	28
D	aCSF		-	1.5 mL	i.c.m. 推注	3	0	84
E	GalXC-PLP1-436	DP21591P: DP20254G	45 mg	1.5 mL	i.c.m. 推注	4	0	84
F	GalXC-PLP1-436	DP21591P: DP20254G	45 mg	1.5 mL	i.c.m. 推注	4	0, 7	84

【0502】單次劑量及多次劑量處理均導致NHP之CNS中之*PLP1* mRNA表現降低，且多次劑量處理在第28天及第84天在多個腦區域中均觀察到降低增加(**圖9A**)。使用在全腦中之*PLP1* mRNA表現之原位雜交標記(in situ hybridization labelling)進一步驗證qPCR分析之結果。橫跨腦半球、在頸脊髓中、及灰質及白質中均觀察到*PLP1*之降低(數據未顯示)。此外，在PLP1-436之單次劑量或多次劑量投予之後，全腦切片之原位雜交證實PLP1靶向RNAi寡核苷酸橫跨腦之數個區域廣泛分佈(**圖9B**)。任一群別均未見到不良臨床觀察(no adverse clinical observation)

。此研究證實，包含2'-O-甲基四環且具有無靶向配體之靶向*PLP1* mRNA之RNAi寡核苷酸降低CNS中之*PLP1* mRNA表現。進一步，這些結果顯示在單次或重複劑量之投予之後至少三個(3)月，CNS中之目標基因表現之降低仍可測量到，證實*PLP1*靶向RNAi寡核苷酸在CNS中提供延長之藥效持久性(pharmacodynamic durability)之能力。

實施例8：選擇用於腦室內投予以抑制*PLP1*表現之參考劑量

【0503】為進一步評估RNAi寡核苷酸對抑制中樞神經系統中之*PLP1*表現之能力，生成具有經2'-O-甲基修飾之四環之靶向*PLP1* mRNA之RNAi寡核苷酸以供腦室內(i.c.v)投予至小鼠。*PLP1*靶向RNAi寡核苷酸係經修飾，使得四環具有如**實施例6**中所述之經2'-O-甲基修飾之核苷酸。在本實施例中所使用之包含經2'-O-甲基修飾之四環之*PLP1*靶向RNAi寡核苷酸具有分別如SEQ ID NO：18及19中未經修飾之正義股及反義股；及分別如SEQ ID NO：199及206中所示之經修飾之正義股及反義股(PLP1-2340)。將*Plp1*靶向RNAi寡核苷酸或對照(人造腦脊髓液(aCSF))經由以10μg、30μg、100 μg、或300 μg(於10 μl中)之單次推注(single-bolus)i.c.v注射投予至6週大的CD-1雌鼠。動物在第0天給藥。注射後七天，解剖全腦及腰脊髓並保存以供RT-qPCR分析。自額葉皮質、海馬體、腦幹、及腰脊髓之組織樣本提取RNA以藉由qPCR測定*Plp1* mRNA水平(對內

源性持家基因*RPL23*標準化)。如**實施例6**中所述測定*Plp1* mRNA之水平。

表7. 研究設計

群別	測試物品	DP號碼	劑量(ug)	體積(uL)	ROA	N	給藥日	持續期(天數)
A	aCSF	aCSF	NA	10	i.c.v. 推注	4	0	7
B	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P: DP19069G	10	10	i.c.v. 推注	4	0	7
C	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P: DP19069G	30	10	i.c.v. 推注	4	0	7
D	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P: DP19069G	100	10	i.c.v. 推注	4	0	7
E	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P: DP19069G	300	10	i.v.m. 推注	4	0	7

【0504】處理導致小鼠之CNS中之*Plp1* mRNA表現隨著*PLP1* RNAi寡核苷酸之劑量增加而降低(**圖10**)。此研究證實，單次i.c.v.投予能夠降低小鼠之CNS中之*Plp1*。

實施例9：包含2'-O-甲基四環之*PLP1* RNAi寡核苷酸在*Plp1*-dup小鼠中呈劑量依賴性之方式抑制*Plp1*表現

【0505】導致PLP1重複之突變常見於患有家族性腦中葉硬化症之人類患者中。為評定*Plp1* RNAi寡核苷酸在存在*Plp1*之表現增加(亦即，複製)之情況下降低*Plp1*表現之效率，使用*Plp1*-dup小鼠(Clark等人之(2013) The Journal of Neuroscience, 33(29): 11788-99)。相較於野生型小鼠，已知*Plp1*-dup之*Plp1*向上增加1000%。為建立處理之有效劑量，將*PLP1*靶向RNAi寡核苷酸(描述於**實施例8**中；

PLP1-2340具有分別為SEQ ID NO：199及206之正義股及反義股)或對照(人造腦脊髓液(aCSF))經由以30μg、100 μg、300 μg、或500μg(於10 μl)之單次推注i.c.v注射投予至11至12週大的C57B/L或*Plp1*-dup雄性小鼠。動物在第0天給藥，且注射後七天，解剖全腦及腰脊髓並保存以供RT-qPCR分析。自額葉皮質、海馬體、腦幹，感覺皮質，小腦、及腰脊髓之組織樣本提取RNA以藉由qPCR測定*Plp1* mRNA水平(對內源性持家基因*RPL23*標準化)。如**實施例6**中所述測定*Plp1* mRNA之水平。

表**8.** 研究設計

群別	測試物品	DP號碼	劑量(ug)	體積(uL)	ROA	N	持續期(天數)
A	aCSF	N/A	NA	C57BL/6	i.c.v. 推注	8	7
B	aCSF	N/A	NA	*Plp1*-dup	i.c.v. 推注	8	
C	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	30	C57BL/6	i.c.v. 推注	8	7
D	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	100	C57BL/6	i.c.v. 推注	8	7
E	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	300	C57BL/6	i.c.v. 推注	8	7
F	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	500	C57BL/6	i.c.v. 推注	8	7
G	aCSF	N/A	NA	C57BL/6	i.c.v. 推注	8	7
H	aCSF	N/A	NA	*Plp1*-dup	i.c.v. 推注	8	7
I	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	30	*Plp1*-dup	i.c.v. 推注	8	7
J	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	100	*Plp1*-dup	i.c.v. 推注	8	7
K	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	300	*Plp1*-dup	i.c.v. 推注	8	7
L	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	500	*Plp1*-dup	i.c.v. 推注	8	7

【0506】處理導致野生型(C57B/L)及*Plp1*-dup小鼠兩者之CNS中之*Plp1* mRNA表現隨著*PLP1* RNAi寡核苷酸之劑量增加而降低(**圖11A及圖11B**)。此研究證實，單次i.c.v.投予能夠降低CNS中之*Plp1*。具體而言，在表現*Plp1*複製之小鼠中觀察到有效的減量，證明*Plp1* RNAi寡核苷酸對降低*Plp1*表現之效率。值得注意的是，在一些劑量下*Plp1*未被減量至野生型水平之下，因為在CNS中需要一些*Plp1*之表現以獲得適當的腦功能。

實施例10：包含2'-O-甲基四環之*PLP1* RNAi寡核苷酸抑制*Plp1*表現並降低星形細胞膠質化

【0507】星形細胞膠質化係由於傷害之後的損傷在中樞神經系統中之反應(例如，神經退化性疾病諸如家族性腦中葉硬化症)。通過此過程，星狀細胞改變彼等的分子表現及形態，包括但不限於增加之增殖及肥大。星形細胞膠質化之已知標記係神經膠質纖維酸性蛋白質(GFAP)之增加。作為中間絲，GFAP維持星狀細胞之細胞結構及機械強度，從而為星狀細胞對損傷之反應提供穩定性。

【0508】正如預期，當相較於野生型小鼠時，*Plp1*-dup小鼠在整個腦中表現更高水平的*Plp1* mRNA及Plp1蛋白質(數據未顯示)。因為*Plp1*僅在寡樹突神經膠質細胞中表現，因此研究Plp1-dup小鼠中之寡樹突神經膠質細胞之數量。*Plp1*之增加似乎不是由於寡樹突神經膠質細胞之增加(數據未顯示)。然而，隨著增加之Plp1，在91天大的小

鼠之胼胝體中觀察到明顯的髓鞘質退化及形態破壞。此外，在整個CNS(例如，在腦幹及脊髓灰質中)中觀察到強烈的星狀細胞活化(如通過GFAP表現所測量)(數據未顯示)。此數據表明在表現高水平Plp1之小鼠中星形細胞膠質化增加(亦即，GFAP增加)。

【0509】對*Plp1* RNAi寡核苷酸隨著時間推移降低*Plp1*表現及最終降低GFAP表現之能力進行評定。具體而言，將*PLP1*靶向RNAi寡核苷酸(描述於**實施例8**中；PLP1-2340，具有分別為SEQ ID NO：199及206之正義股及反義股)或對照(人造腦脊髓液(aCSF))經由以500μg之單次推注i.c.v注射投予至11至12週大的C57B/L或*Plp1*-dup雄性小鼠。動物在第0天給藥。在注射後第7、14、28、56、及84天，自小鼠群別中解剖全腦及腰脊髓並保存以供RT-qPCR分析。自額葉皮質、海馬體、腦幹，小腦、及腰脊髓之組織樣本提取RNA以藉由qPCR測定*Plp1* mRNA水平(對內源性持家基因*RPL23*標準化)。如**實施例6**中所述測定*Plp1* mRNA之水平。

表9. 研究設計

劑量 (ug)	劑量 (ug)	品系	ROA	測試物品	持續期 (週)	N
A	N/A	C57Bl/6	ICV	aCSF	1	9
B	N/A	*Plp1*-dup	ICV	aCSF	1	9
C	500	*Plp1*-dup	ICV	PLP1-2340	1	9
D	N/A	C57Bl/6	ICV	aCSF	2	9
E	N/A	*Plp1*-dup	ICV	aCSF	2	9
F	500	*Plp1*-dup	ICV	PLP1-2340	2	9
G	N/A	C57Bl/6	ICV	aCSF	4	9
H	N/A	*Plp1*-dup	ICV	aCSF	4	9
I	500	*Plp1*-dup	ICV	PLP1-2340	4	9
J	N/A	C57Bl/6	ICV	aCSF	8	9
K	N/A	*Plp1*-dup	ICV	aCSF	8	9
L	500	*Plp1*-dup	ICV	PLP1-2340	8	9
M	N/A	C57Bl/6	ICV	aCSF	12	9
N	N/A	*Plp1*-dup	ICV	aCSF	12	9
O	500	*Plp1*-dup	ICV	PLP1-2340	12	9
P	N/A	C57Bl/6	ICV	aCSF	16	9
Q	N/A	*Plp1*-dup	ICV	aCSF	16	9
R	500	*Plp1*-dup	PLP1-2340	PLP1-2340	16	9

【0510】處理導致*Plp1*-dup小鼠之CNS(額葉皮質、海馬體、小腦、腦幹、及腰脊髓)中之*Plp1* mRNA表現降低(**圖12A至圖12E**)。具體而言，在第7天觀察到高達75%*Plp1*沉默、在第14天大於80%、在第28天高達85%、且通過第56天及第84天觀察到高達75%沉默。亦觀察到胼胝體中之PLP1表現降低(**圖13**)。此研究證實，隨著時間推移，單次i.c.v.投予能夠持續降低CNS中之*Plp1*。具體而言，在表現*Plp1*複製之小鼠中觀察到有效的減量，證明*Plp1* RNAi寡核苷酸對降低*Plp1*表現之效率。

【0511】用*Plp1* RNAi寡核苷酸處理亦導致*Gfap* 表現之降低。當相較於C57BL/6時，*Plp1*-dup小鼠具有高達約1100%的*Gfap*過表現。在用PLP1-2340投予之後，*Gfap*表現下降至野生型水平(**圖14A至圖14E**)。早在第7天，在一

些腦區域(例如，腦幹)中觀察到降低，而早在第14天在其他區域(例如，海馬體及小腦)中觀察到降低。腦中之Gfap表現及最終Gfap蛋白質之降低(如藉由全腦切片之免疫螢光所測量；**圖15**)，與在投予Plp1 RNAi寡核苷酸之後至少56天之胼胝體中之星形細胞膠質化及髓鞘形成異常之降低/逆轉相對應。此研究證實，單次i.c.v.投予*PLP1*靶向RNAi寡核苷酸降低*Gfap*表現並降低星形細胞膠質化及髓鞘形成異常。

實施例11：包含2'-O-甲基四環之*PLP1* RNAi寡核苷酸在新生小鼠中呈劑量依賴性之方式抑制小鼠*Plp1*表現

【0512】為判定處理新生小鼠之有效劑量，將*PLP1*靶向RNAi寡核苷酸(描述於**實施例8**中；PLP1-2340，具有分別為SEQ ID NO：199及206之正義股及反義股)或對照(人造腦脊髓液(aCSF))經由以10μg、30μg、100μg、或250μg之單次推注i.c.v注射投予至年齡P4之C57BL/6(age P4 C57BL/6)雄性小鼠。動物在第0天給藥，且注射後七天，解剖全腦及腰脊髓並保存以供RT-qPCR分析。自左半球、右半球、及脊髓提取RNA，以藉由qPCR測定*Plp1*、*Gfap*、及*Mbp*(髓鞘質鹼性蛋白質)mRNA水平(對內源性持家基因*RPL23*標準化)。如**實施例6**中所述測定mRNA之水平。

【0513】

表**10.** 研究設計

群別	劑量 (ug)	品系	ROA	年齡	測試物品	N	持續期 (天)
A	N/A	C57B/L	ICV	P4	aCSF	9	7
B	10	C57B/L	ICV	P4	PLP1-2340	9	7
C	30	C57B/L	ICV	P4	PLP1-2340	9	7
D	100	C57B/L	ICV	P4	PLP1-2340	9	7
E	250	C57B/L	ICV	P4	PLP1-2340	9	7

【0514】處理導致在各腦區域中之*Plp1* mRNA表現隨著在P4投予*Plp1* RNAi寡核苷酸之劑量增加而降低(**圖16A**)。然而，在P4投予之小鼠中沒有觀察到*Mbp*或*Gfap*表現之差異(分別為**圖16B**及**圖16C**)。此研究證實，單次i.c.v.投予能夠降低新生小鼠之CNS中之*Plp1*。

實施例12：包含2'-O-甲基四環之*PLP1* RNAi寡核苷酸抑制新生小鼠之早期干預中之小鼠*Plp1*表現

【0515】與異常*PLP1*表現相關的疾病通常會影響兒童。為評定*PLP1*靶向RNAi寡核苷酸作為治療早期干預之能力，將*PLP1*靶向RNAi寡核苷酸(描述於**實施例8**中；PLP1-2340，具有分別為SEQ ID NO：199及206之正義股及反義股)或對照(人造腦脊髓液(aCSF))經由以250μg之單次推注i.c.v注射投予P4 C57Bl/6及Plp1-dup雄性小鼠。動物在第0天給藥，且注射後24天(日齡P28)，解剖全腦及腰脊髓並保存以供RT-qPCR分析。自額葉皮質、海馬體、小腦、腦幹、及腰脊髓提取RNA，以藉由qPCR測定*Plp1*、*Gfap*、及*Mbp* mRNA水平(對內源性持家基因*RPL23*標準化)。如**實施例6**中所述測定mRNA之水平

表**11.** 研究設計

群別	劑量 (ug)	品系	ROA	年齡	測試物品	N	持續期 (天)
A	N/A	C57B/L	ICV	P4	aCSF	10	24 (P28)
B	N/A	*Plp1*-dup	ICV	P4	aCSF	10	24 (P28)
C	250	*Plp1*-dup	ICV	P4	PLP1-2340	10	24 (P28)

【0516】處理導致各腦區域中之*Plp1* mRNA表現降低(**圖17A至17E**)。此研究證實，單次新生i.c.v.投予降低新生小鼠之CNS中之*Plp1*表現。

序列表

名稱	說明	序列	SEQ ID NO
人類 (Hs)	人類 *PLP1* mRNA NM_001128834.2 (基因庫 Ref #)	ACUUUCAUGGCUUCUCACGCUUGUGCUGCAUA UCCCACACCAAUUAGACCCAAGGAUCAGUUGG AAGUUUCCAGGACAUCUUCAUUUUAUUUCCAC CCUCAAUCCACAUUUCCAGAUGUCUCUGCAGC AAAGCGAAAUUCCAGGAGAAGAGGACAAAGA UACUCAGAGAGAAAAAGUAAAAGACCGAAGA AGGAGGCUGGAGAGACCAGGAUCCUUCCAGCU GAACAAAGUCAGCCACAAAGCAGACUAGCCAG CCGGCUACAAUUGGAGUCAGAGUCCCAAAGAC AUGGGCUUGUUAGAGUGCUGUGCAAGAUGUC UGGUAGGGGCCCCCUUUGCUUCCCUGGUGGCC ACUGGAUUGUGUUUCUUUGGGGUGGCACUGU UCUGUGGCUGUGGACAUGAAGCCCUCACUGGC ACAGAAAAGCUAAUUGAGACCUAUUUCUCCAA AAACUACCAAGACUAUGAGUAUCUCAUCAAUG UGAUCCAUGCCUUCCAGUAUGUCAUCUAUGGA ACUGCCUCUUUCUUCUUCCUUUAUGGGGCCCU CCUGCUGGCUGAGGGCUUCUACACCACCGGCG CAGUCAGGCAGAUCUUUGGCGACUACAAGACC ACCAUCUGCGGCAAGGGCCUGAGCGCAACGGU AACAGGGGGCCAGAAGGGGAGGGGUUCCAGA GGCCAACAUCAAGCUCAUUCUUUGGAGCGGGU GUGUCAUUGUUUGGGAAAAUGGCUAGGACAU CCCGACAAGUUUGUGGGCAUCACCUAUGCCCU GACCGUUGUGUGGCUCCUGGUGUUUGCCUGCU CUGCUGUGCCUGUGUACAUUUACUUCAACACC UGGACCACCUGCCAGUCUAUUGCCUUCCCCAG CAAGACCUCUGCCAGUAUAGGCAGUCUCUGUG CUGAUGCCAGAAUGUAUGGUGUUCUCCCAUGG AAUGCUUUCCCUGGCAAGGUUUGUGGCUCCAA CCUUCUGUCCAUCUGCAAAACAGCUGAGUUCC AAAUGACCUUCCACCUGUUUAUUGCUGCAUUU GUGGGGGCUGCAGCUACACUGGUUUCCCUGCU CACCUUCAUGAUUGCUGCCACUUACAACUUUG CCGUCCUUAAACUCAUGGGCCGAGGCACCAAG UUCUGAUCCCCCGUAGAAAUCCCCCUUUCUCU AAUAGCGAGGCUCUAACCACACAGCCUACAAU GCUGCGUCUCCCAUCUUAACUCUUUGCCUUUG CCACCAACUGGCCCUCUUCUUACUUGAUGAGU GUAACAAGAAAGGAGAGUCUUGCAGUGAUUA AGGUCUCUCUUUGGACUCUCCCCUCUUAUGUA CCUCUUUUAGUCAUUUUGCUUCAUAGCUGGUU	1

		CCUGCUAGAAAUGGGAAAUGCCUAAGAAGAU GACUUCCCAACUGCAAGUCACAAAGGAAUGGA GGCUCUAAUUGAAUUUUCAAGCAUCUCCUGAG GAUCAGAAAGUAAUUUCUUCUCAAAGGGUAC UUCCACUGAUGGAAACAAAGUGGAAGGAAAG AUGCUCAGGUACAGAGAAGGAAUGUCUUUGG UCCUCUUGCCAUCUAUAGGGGCCAAAUAUAUU CUCUUUGGUGUACAAAAUGGAAUUCAUUCUG GUCUCUCUAUUACCACUGAAGAUAGAAGAAA AAAGAAUGUCAGAAAAACAAUAAGAGCGUUU GCCCAAAUCUGCCUAUUGCAGCUGGGAGAAGG GGGUCAAAGCAAGGAUCUUUCACCCACAGAAA GAGAGCACUGACCCCGAUGGCGAUGGACUACU GAAGCCCUAACUCAGCCAACCUUACUUACAGC AUAAGGGAGCGUAGAAUCUGUGUAGACGAAG GGGGCAUCUGGCCUUACACCUCGUUAGGGAAG AGAAACAGGGUGUUGUCAGCAUCUUCUCACUC CCUUCUCCUUGAUAACAGCUACCAUGACAACC CUGUGGUUUCCAAGGAGCUGAGAAUAGAAGG AAACUAGCUUACAUGAGAACAGACUGGCCUGA GGAGCAGCAGUUGCUGGUGGCUAAUGGUGUA ACCUGAGAUGGCCCUCUGGUAGACACAGGAUA GAUAACUCUUUGGAUAGCAUGUCUUUUUUUC UGUUAAUUAGUUGUGUACUCUGGCCUCUGUC AUAUCUUCACAAUGGUGCUCAUUUCAUGGGG UAUUAUCCAUUCAGUCAUCGUAGGUGAUUUG AAGGUCUUGAUUUGUUUUAGAAUGAUGCACA UUUCAUGUAUUCCAGUUUGUUUAUUACUUAU UUGGGGUUGCAUCAGAAAUGUCUGGAGAAUA AUUCUUUGAUUAUGACUGUUUUUUAAACUAG GAAAAUUGGACAUUAAGCAUCACAAAUGAUA UUAAAAAUUGGCUAGUUGAAUCUAUUGGGAU UUUCUACAAGUAUUCUGCCUUUGCAGAAACAG AUUUGGUGAAUUUGAAUCUCAAUUUGAGUAA UCUGAUCGUUCUUUCUAGCUAAUGGAAAAUG AUUUUACUUAGCAAUGUUAUCUUGGUGUGUU AAGAGUUAGGUUUAACAUAAAGGUUAUUUUC UCCUGAUAUAGAUCACAUAACAGAAUGCACCA GUCAUCAGCUAUUCAGUUGGUAAGCUUCCAGG AAAAAGGACAGGCAGAAAGAGUUUGAGACCU GAAUAGCUCCCAGAUUUCAGUCUUUUCCUGUU UUUGUUAACUUUGGGUUAAAAAAAAAAAAAG UCUGAUUGGUUUUAAUUGAAGGAAAGAUUUG UACUACAGUUCUUUUGUUGUAAAGAGUUGUG UUGUUCUUUUCCCCCAAAGUGGUUUCAGCAAU AUUUAAGGAGAUGUAAGAGCUUUACAAAAAG	

		ACACUUGAUACUUGUUUUCAAACCAGUAUACA AGAUAAGCUUCCAGGCUGCAUAGAAGGAGGA GAGGGAAAAUGUUUUGUAAGAAACCAAUCAA GAUAAAGGACAGUGAAGUAAUCCGUACCUUG UGUUUUGUUUUGAUUUAAUAACAUAACAAAU AACCAACCCUUCCCUGAAAACCUCACAUGCAU ACAUACACAUAUAUACACACACAAAGAGAGUU AAUCAACUGAAAGUGUUUCCUUCAUUUCUGA UAUAGAAUUGCAAUUUUAACACACAUAAAGG AUAAACUUUUAGAAACUUAUCUUACAAAGUG UAUUUUAUAAAAUUAAAGAAAAUAAAAUUAA GAAUGUUCUCAAUCAAAAAAAAAAAAAAA	
小鼠 (Mm)	小鼠 *Plp1* mRNA NM_01112 3.4 (基因庫 Ref #)	CUUUUCAUUGCAGGAGAAGAGGACAAAGAUA CUCAGAGAGAAAAAGUAAAGGACAGAAGAAG GAGACUGGAGAGACCAGGAUCCUUCCAGCUGA GCAAAGUCAGCCGCAAAACAGACUAGCCAACA GGCUACAAUUGGAGUCAGAGUGCCAAAGACA UGGGCUUGUUAGAGUGUUGUGCUAGAUGUCU GGUAGGGGCCCCCUUUGCUUCCCUGGUGGCCA CUGGAUUGUGUUUCUUUGGAGUGGCACUGUU CUGUGGAUGUGGACAUGAAGCUCUCACUGGU ACAGAAAAGCUAAUUGAGACCUAUUUCUCCAA AAACUACCAGGACUAUGAGUAUCUCAUUAAU GUGAUUCAUGCUUUCCAGUAUGUCAUCUAUG GAACUGCCUCUUUCUUCUUCCUUUAUGGGGCC CUCCUGCUGGCUGAGGGCUUCUACACCACCGG CGCUGUCAGGCAGAUCUUUGGCGACUACAAGA CCACCAUCUGCGGCAAGGGCCUGAGCGCAACG GUAACAGGGGGCCAGAAGGGGAGGGGUUCCA GAGGCCAACAUCAAGCUCAUUCUUUGGAGCGG GUGUGUCAUUGUUUGGGAAAAUGGCUAGGAC AUCCCGACAAGUUUGUGGGCAUCACCUAUGCC CUGACUGUUGUAUGGCUCCUGGUGUUUGCCUG CUCGGCUGUACCUGUGUACAUUUACUUCAAUA CCUGGACCACCUGUCAGUCUAUUGCCUUCCCU AGCAAGACCUCUGCCAGUAUAGGCAGUCUCUG CGCUGAUGCCAGAAUGUAUGGUGUUCUCCCAU GGAAUGCUUUCCCUGGCAAGGUUUGUGGCUCC AACCUUCUGUCCAUCUGCAAAACAGCUGAGUU CCAAAUGACCUUCCACCUGUUUAUUGCUGCGU UUGUGGGUGCUGCGGCCACACUAGUUUCCCUG CUCACCUUCAUGAUUGCUGCCACUUACAACUU CGCCGUCCUUAAACUCAUGGGCCGAGGCACCA AGUUCUGAGCUCCCAUAGAAACUCCCCUUUGU CUAAUAGCAAGGCUCUAACCACACAGCCUACA GUGUUGUGUUUUAACUCUGCCUUUGCCACUGA	2

		UUGGCCCUCUUCUUACUUGAUGAGUAUAACAA GAAAGGAGAGUCUUGCAGUGAUUAAUCUCUC UCUGUGGACUCUCCCUCUUAGUACCUCUUUUA GUCAUUUUGCUCCACAGCAGGCUCCUGCUAGA AAUGGGGGAUGCCUGAGAAGGUGACUCCCCAG CUGCAAGUCGCAGAGGAGUGAAAGCUCUAAU UGAUUUUGCAAGCAUCUCCUGAAGACCAGGAU GUGCUUCCUUCUCAAAGGGCACUUCCAACUGA GGAGAGCAGAACGGAAAGGUUCUCAGGUAGA GAGCAGAAAUGUCCCUGGUCUUCUUGCCAUCA GUAGGAGUCAAAUACAUUCUCUUUGAUGCAC AAAACCAAGAACUCACUCUUACCUUCCUGUUU CCACUGAAGACAGAAGAAAAUAAAAAGAAUG CUAGCAGAGCAAUAUAGCAUUUGCCCAAAUCU GCCUCCUGCAGCUGGGAGAAGGGUGUCAAAGC AAGGAUCUUUCGCCCUUAGAAAGAGAGCUCUG ACGCCAGUGGCAAUGGACUAUUUAAGCCCUAA CUCAGCCAACCUUCCUUACGGCAAUUAGGGAG CACAGUGCCUGUAUAGACAAAGCGGGGCGGAG GGGGGGGGCAUCAUCUGUCCUUAUAGCUCAUU AGGAAGAGAAACAGUGUUGUCAGGAUCAUCU CACUCCCUUCUCCUUGAUAACAGCUACCAUGA CAACCUUGUGGUUUCCAAGGAGCUGAGAAUA GAAAGGAACUAGCUUAUUUGAAAUAAGACUG UGACCUAAGGAGCAUCAGUUGGUGGAUGCUA AAGGUGUAAUUUGAAAUGGCCUUCGGGUAAA UGCAAGAUACUUAACUCUUUGGAUAGCAUGU GUUCUUCCCCCACCCCUAUCCGCUAGUUCUGG CCCCUGGCCUCUGGCAUAAUAUCUUCACAAUG GUGCUUUUUUUCCUGGGGUUUUAUCCAUUCAC UCAUAGCAGGUGAUUAGACGAUCUUGAUUAG UUUCAUAUUUCCCAAUUGUUUAUCUCUUGUU UGGAGUUGUAUCAGAAAGACCUGGAGGAUGA UUCUUUGAGCAUAGUUCUUUUUGAAAACAAG AAAGAGAAACUGGGCAGAAAGCAUCACAAAA AUAUUUGAAAUUGUACGGUCCCAUGAAAUUA UUGGGAAUUCCCCCAAGUAGUCUACCAUUUGU AGAACUAGGCUUGAUAAAUUUGAACCUCAAU UUGAAUAAUUGGUCUGGUAUUUUCUUUUCUA AUAAAUGACAGAUGAUUUUACUUGCUAAUAU UAUCUCAGCAUUUUGAUAAUUUAGGCUUACC AUAGAAGUUACUGUCUCUUGGUAUAUAUAGG UCACAUAAUAGAUUCUGCCAGCUGUUAGCUGU UCAGUUCAUAAGCUUCCAUAGAGCUCUGGAGC CGCAGAGAGGACAGGCAGAAUUUGAAACCUA AAGAACUCCCAGAUUUCAGGCUUAUCCUGUAU	

		UUGUUAACUUUGGGUGAAAGAAAGAAAGAAA GAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAA AGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGA AAGAAAGAAAGAAAAAGAAAGGAAGGAAGGA AGGAAGGAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGA AAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAG AAAGAAAGAGAAAAAAAAAGCCCCUGAUCGA AUUUCCUGGAGGAAAAGUUAUUGUAGCUGUU UCAUUGUAGAUUUGUGCUGUCAUUCCCCAAAG UGCUUUCUGCUGUGUUGAAAGAGAUAUAAGA AUUUACAAGAAGACACUUGAGACUUGUUCUU GGGCCAAUAUAUAAGGUAAACAAGCAGGAUG CACAAGAGUGAGGAGAGCUAAAAGGACAUGU AAGAAACCAAUCAAGAUCAAGGAAGGUGAAA UAAUCUAUAUCUUUUAUUUUGUUUUGGUUUA AUAUAACAGAUAACCAACCAUUCCCUUAAAAA UCUCACAUGCACACACACACACACACACACAC ACACGUACAAAGAGAGUUAAUCAACUGCAAG UGUUUCCUUCAUUUCUGAUAGAGAAUUUUGA UUUUAACAACAUAAAGGAUAAACUUUUAGAA ACUCAUCUUACAAAAUGUAUUUUAUAAAAUU AAAGAAAAUAAAAUUAAGAAUGUUCUCAAUC AAACAUCGUGUCCUUUGAGUGAAUUGUUCUA UUUGACCUCAAUAACAGGUACUUAAUUAUAG UUAGCUCGAGGUGCUCAUGUAUCUUUCAGGCC AUGUAAGUUAUUCUUAUACUACUUCUAUGAA AAAUGUAAUAGAUAAUGCAUUAUUAUUAUUA UUGUUUCUUUUUUAUACUAAAGAUAUGAAAA AAUAUAUGCAAAAUGCAAAACAAUUACCGAA AGAAACUCAGUAAAUACUUGUCUCAAAUUGA	
馬來猴 (Mf)	猴子 PLP1 mRNA NM_00128 3166.1 (基因庫 Ref #)	AGAGAGAAAAAGUAAAAGACCGAAGAAGGAG GCUGGAGAGACCAGGAUCCUUCUUCCAGCUGA ACAAAGUCAGCCACAAAGCAGACUAGCCAGCC GGCUACAAUUGGAGUCAGAGUCCCAAAGACAU GGGCUUGUUAGAGUGCUGUGCAAGAUGUCUG GUAGGGGCCCCCUUUGCUUCCCUGGUGGCCAC UGGAUUGUGUUUCUUUGGGGUGGCACUAUUC UGUGGCUGUGGACAUGAAGCCCUCACUGGCAC AGAAAAGCUAAUUGAGACCUAUUUCUCCAAA AACUACCAGGACUAUGAGUAUCUCAUCAAUGU GAUCCAUGCCUUCCAGUAUGUCAUCUAUGGAA CUGCCUCUUUCUUCUUCCUUUAUGGGGCCCUC CUGCUGGCUGAGGGCUUCUACACCACCGGCGC AGUCAGGCAGAUCUUUGGCGACUACAAGACCA CCAUCUGCGGCAAGGGCCUGAGCGCAACGGUA ACAGGGGGCCAGAAGGGGAGGGGUUCCAGAG	3

		GCCAACAUCAAGCUCAUUCUUUGGAGCGGGUG UGUCAUUGUUUGGGAAAAUGGCUAGGACAUC CCGACAAGUUUGUGGGCAUCACCUAUGCCCUG ACCGUUGUGUGGCUCCUGGUGUUUGCCUGCUC UGCUGUGCCUGUGUACAUUUACUUCAACACCU GGACCACCUGCCAGUCUAUUGCCUUCCCCAGC AAGACCUCUGCCAGUAUAGGCAGUCUCUGUGC UGAUGCCAGAAUGUAUGGUGUUCUCCCAUGG AAUGCUUUCCCUGGCAAGGUUUGUGGCUCCAA CCUUCUGUCCAUCUGCAAAACAGCUGAGUUCC AAAUGACCUUCCACCUGUUUAUUGCUGCAUUU GUGGGGGCUGCAGCUACACUGAUUUCCCUGCU CACCUUCAUGAUUGCUGCCACUUACAACUUUG CCGUCCUUAAACUCAUGGGCCGAGGCACCAAG UUCUGAUCCCCCAUAGAAAUCCCCCUUUCUCU AAUAGCGAGGCUCUAACCACACAGCCUACAAU GCUGCGUCUCCCAUCUUAACUCUUUGCCUUUG CCACCGACUGGCCCUCUUCUUACUUGACGAGU GUAACAAGAAAGGAGAGUCUUGCAGUGAUUA AGGUCUCUCUUUGGACUCUCCCCUGUUAUGUA CCUCUUUUAGUCAUUUUGCUUCACAGCUGGUU CCUGCUAGAAAUGGGAAAUGCCUAAGAAGAU GACUCCCCAACUGCAAGUCACAAAGGAAUGGA GGCUCUAAUUGAAUUUUCAAGCAUCUCCUGAG GAUCAGAAAGUAAUUUCUUCUCAAAGAGUAC UUCCACUGAUGGAAACAAAGUGGAAGGAAAG AUGCUCAGGUACAGAGAAGGAAUGUCUUUGG UCCCCUUGCCAUUUAUAGGGGCCAAAUAUAUU CUCUUUGGUGUACAA	
PLP1-353	未經修飾之正義股	AUGAGUAUCUCAUUAAUGUAGCAGCCGAAAG GCUGC	4
PLP1-353	未經修飾之反義股	UACAUUAAUGAGAUACUCAUGG	5
PLP1-356	未經修飾之正義股	AGUAUCUCAUUAAUGUGAUAGCAGCCGAAAG GCUGC	6
PLP1-356	未經修飾之反義股	UAUCACAUUAAUGAGAUACUGG	7
PLP1-364	未經修飾之正義股	AUUAAUGUGAUUCAUGCUUAGCAGCCGAAAG GCUGC	8
PLP1-364	未經修飾之反義股	UAAGCAUGAAUCACAUUAAUGG	9
PLP1-2191	未經修飾之正義股	AGAAAGCAUCACAAAAAUAAGCAGCCGAAAG GCUGC	10

PLP1-2191	未經修飾之反義股	UUAUUUUUGUGAUGCUUUCUGG	11
PLP1-2192	未經修飾之正義股	GAAAGCAUCACAAAAAUAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	12
PLP1-2192	未經修飾之反義股	UAUAUUUUUGUGAUGCUUUCGG	13
PLP1-2197	未經修飾之正義股	CAUCACAAAAAUAUUUGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	14
PLP1-2197	未經修飾之反義股	UUUCAAAUAUUUUUGUGAUGGG	15
PLP1-2339	未經修飾之正義股	ACAGAUGAUUUUACUUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	16
PLP1-2339	未經修飾之反義股	UAGCAAGUAAAAUCAUCUGUGG	17
PLP1-2340	未經修飾之正義股	CAGAUGAUUUUACUUGCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	18
PLP1-2340	未經修飾之反義股	UUAGCAAGUAAAAUCAUCUGGG	19
PLP1-2346	未經修飾之正義股	AUUUUACUUGCUAAUAUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	20
PLP1-2346	未經修飾之反義股	UUAAUAUUAGCAAGUAAAAUGG	21
PLP1-2398	未經修飾之正義股	AAGUUACUGUCUCUUGGUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	22
PLP1-2398	未經修飾之反義股	UUACCAAGAGACAGUAACUUGG	23
PLP1-2779	未經修飾之正義股	GGAAAAGUUAUUGUAGCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	24
PLP1-2779	未經修飾之反義股	UCAGCUACAAUAACUUUUCCGG	25
PLP1-2780	未經修飾之正義股	GAAAAGUUAUUGUAGCUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	26
PLP1-2780	未經修飾之反義股	UACAGCUACAAUAACUUUUCGG	27
PLP1-2977	未經修飾之正義股	GAAGGUGAAAUAAUCUAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	28
PLP1-	未經修飾之	UUAUAGAUUAUUUCACCUUCGG	29

2977	反義股		
PLP1-3007	未經修飾之正義股	GUUUUGGUUUAAUAUAACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	30
PLP1-3007	未經修飾之反義股	UUGUUAUAUUAAACCAAAACGG	31
PLP1-3130	未經修飾之正義股	AUAGAGAAUUUUGAUUUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	32
PLP1-3130	未經修飾之反義股	UUAAAAUCAAAAUUCUCUAUGG	33
PLP1-3134	未經修飾之正義股	AGAAUUUUGAUUUUAACAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	34
PLP1-3134	未經修飾之反義股	UUUGUUAAAAUCAAAAUUCUGG	35
PLP1-3254	未經修飾之正義股	AGUGAAUUGUUCUAUUUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	36
PLP1-3254	未經修飾之反義股	UUCAAAUAGAACAAUUCACUGG	37
PLP1-3255	未經修飾之正義股	GUGAAUUGUUCUAUUUGACAGCAGCCGAAAGGCUGC	38
PLP1-3255	未經修飾之反義股	UGUCAAAUAGAACAAUUCACGG	39
PLP1-353	經修飾之正義股	[mAs][mU][fG][mA][fG][mU][mA][fU][mC][fU][mC][fA][fU][mU][fA][mA][fU][mG][mU][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	40
PLP1-353	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fC][fA][fU][mU][fA][mA][mU][fG][mA][mG][mA][fU][mA][fC][mU][mC][fA][mUs][mGs][mG]	41
PLP1-356	經修飾之正義股	[mAs][mG][fU][mA][fU][mC][mU][fC][mA][fU][mU][fA][fA][mU][fG][mU][fG][mA][mU][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	42
PLP1-356	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fU][fC][fA][mC][fA][mU][mU][fA][mA][mU][mG][fA][mG][fA][mU][mA][fC][mUs][mGs][mG]	43
PLP1-364	經修飾之正義股	[mAs][mU][fU][mA][fA][mU][mG][fU][mG][fA][mU][fU][fC][mA][fU][mG][fC][mU][mU][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	44

PLP1-364	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fA][fG][fC][mA][fU][mG][mA][fA][mU][mC][mA][fC][mA][fU][mU][mA][fA][mUs][mGs][mG]	45
PLP1-2191	經修飾之正義股	[mAs][mG][fA][mA][fA][mG][mC][fA][mU][fC][mA][fC][fA][mA][fA][mA][fA][mU][mA][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	46
PLP1-2191	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fA][fU][fU][mU][fU][mU][mG][fU][mG][mA][mU][fG][mC][fU][mU][mU][fC][mUs][mGs][mG]	47
PLP1-2192	經修飾之正義股	[mGs][mA][fA][mA][fG][mC][mA][fU][mC][fA][mC][fA][fA][mA][fA][mA][fU][mA][mU][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	48
PLP1-2192	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fU][fA][fU][mU][fU][mU][mU][fG][mU][mG][mA][fU][mG][fC][mU][mU][fU][mCs][mGs][mG]	49
PLP1-2197	經修飾之正義股	[mCs][mA][fU][mC][fA][mC][mA][fA][mA][fA][mA][fU][fA][mU][fU][mU][fG][mA][mA][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	50
PLP1-2197	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fU][fC][fA][mA][fA][mU][mA][fU][mU][mU][mU][fU][mG][fU][mG][mA][fU][mGs][mGs][mG]	51
PLP1-2339	經修飾之正義股	[mAs][mC][fA][mG][fA][mU][mG][fA][mU][fU][mU][fU][fA][mC][fU][mU][fG][mC][mU][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	52
PLP1-2339	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fG][fC][fA][mA][fG][mU][mA][fA][mA][mA][mU][fC][mA][fU][mC][mU][fG][mUs][mGs][mG]	53
PLP1-2340	經修飾之正義股	[mCs][mA][fG][mA][fU][mG][mA][fU][mU][fU][mU][fA][fC][mU][fU][mG][fC][mU][mA][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	54
PLP1-2340	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fA][fG][fC][mA][fA][mG][mU][fA][mA][mA][mA][fU][mC][fA][mU][mC][fU][mGs][mGs][mG]	55
PLP1-2346	經修飾之正義股	[mAs][mU][fU][mU][fU][mA][mC][fU][mU][fG][mC][fU][fA][mA][fU][mA][fU][mU][mA][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	56
PLP1-2346	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fA][fA][fU][mA][fU][mU][mA][fG][mC][mA][mA][fG][mU][fA][mA][mA][fA][mUs][mGs][mG]	57

PLP1-2398	經修飾之正義股	[mAs][mA][fG][mU][fU][mA][mC][fU][mG][fU][mC][fU][fC][mU][fU][mG][fG][mU][mA][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	58
PLP1-2398	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fA][fC][fC][mA][fA][mG][mA][fG][mA][mC][mA][fG][mU][fA][mA][mC][fU][mUs][mGs][mG]	59
PLP1-2779	經修飾之正義股	[mGs][mG][fA][mA][fA][mA][mG][fU][mU][fA][mU][fU][fG][mU][fA][mG][fC][mU][mG][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	60
PLP1-2779	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fCs][fA][fG][fC][mU][fA][mC][mA][fA][mU][mA][mA][fC][mU][fU][mU][mU][fC][mCs][mGs][mG]	61
PLP1-2780	經修飾之正義股	[mGs][mA][fA][mA][fA][mG][mU][fU][mA][fU][mU][fG][fU][mA][fG][mC][fU][mG][mU][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	62
PLP1-2780	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fC][fA][fG][mC][fU][mA][mC][fA][mA][mU][mA][fA][mC][fU][mU][mU][fU][mCs][mGs][mG]	63
PLP1-2977	經修飾之正義股	[mGs][mA][fA][mG][fG][mU][mG][fA][mA][fA][mU][fA][fA][mU][fC][mU][fA][mU][mA][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	64
PLP1-2977	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fA][fU][fA][mG][fA][mU][mU][fA][mU][mU][mU][fC][mA][fC][mC][mU][fU][mCs][mGs][mG]	65
PLP1-3007	經修飾之正義股	[mGs][mU][fU][mU][fU][mG][mG][fU][mU][fU][mA][fA][fU][mA][fU][mA][fA][mC][mA][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	66
PLP1-3007	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fG][fU][fU][mA][fU][mA][mU][fU][mA][mA][mA][fC][mC][fA][mA][mA][fA][mCs][mGs][mG]	67
PLP1-3130	經修飾之正義股	[mAs][mU][fA][mG][fA][mG][mA][fA][mU][fU][mU][fU][fG][mA][fU][mU][fU][mU][mA][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	68
PLP1-3130	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fA][fA][fA][mA][fU][mC][mA][fA][mA][mA][mU][fU][mC][fU][mC][mU][fA][mUs][mGs][mG]	69
PLP1-3134	經修飾之正義股	[mAs][mG][fA][mA][fU][mU][mU][fU][mG][fA][mU][fU][fU][mU][fA][mA][fC][mA][mA][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	70

PLP1-3134	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fU][fG][fU][mU][fA][mA][mA][fA][mU][mC][mA][fA][mA][fA][mU][mU][fC][mUs][mGs][mG]	71
PLP1-3254	經修飾之正義股	[mAs][mG][fU][mG][fA][mA][mU][fU][mG][fU][mU][fC][fU][mA][fU][mU][fU][mG][mA][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	72
PLP1-3254	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fC][fA][fA][mA][fU][mA][mG][fA][mA][mC][mA][fA][mU][fU][mC][mA][fC][mUs][mGs][mG]	73
PLP1-3255	經修飾之正義股	[mGs][mU][fG][mA][fA][mU][mU][fG][mU][fU][mC][fU][fA][mU][fU][mU][fG][mA][mC][mA][mGs][mCs][mAs][mGs][mCs][mCs][mGs][mAs][mAs][mAs][mGs][mGs][mCs][mUs][mGs][mC]	74
PLP1-3255	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fGs][fU][fC][fA][mA][fA][mU][mA][fG][mA][mA][mC][fA][mA][fU][mU][mC][fA][mCs][mGs][mG]	75
PLP1-436	未經修飾之正義股	ACAGAAAAGCUAAUUGAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	76
PLP1-436	未經修飾之反義股	UUCUCAAUUAGCUUUUCUGUGG	77
PLP1-437	未經修飾之正義股	CAGAAAAGCUAAUUGAGACAGCAGCCGAAAGGCUGC	78
PLP1-437	未經修飾之反義股	UGUCUCAAUUAGCUUUUCUGGG	79
PLP1-444	未經修飾之正義股	GCUAAUUGAGACCUAUUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	80
PLP1-444	未經修飾之反義股	UGAAAUAGGUCUCAAUUAGCGG	81
PLP1-445	未經修飾之正義股	CUAAUUGAGACCUAUUUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	82
PLP1-445	未經修飾之反義股	UAGAAAUAGGUCUCAAUUAGGG	83
PLP1-478	未經修飾之正義股	GACUAUGAGUAUCUCAUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	84
PLP1-478	未經修飾之反義股	UUGAUGAGAUACUCAUAGUCGG	85
PLP1-479	未經修飾之正義股	ACUAUGAGUAUCUCAUCAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	86
PLP1-479	未經修飾之反義股	UUUGAUGAGAUACUCAUAGUGG	87

PLP1-482	未經修飾之正義股	AUGAGUAUCUCAUCAAUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	88
PLP1-482	未經修飾之反義股	UACAUUGAUGAGAUACUCAUGG	89
PLP1-484	未經修飾之正義股	GAGUAUCUCAUCAAUGUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	90
PLP1-484	未經修飾之反義股	UUCACAUUGAUGAGAUACUCGG	91
PLP1-485	未經修飾之正義股	AGUAUCUCAUCAAUGUGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	92
PLP1-485	未經修飾之反義股	UAUCACAUUGAUGAGAUACUGG	93
PLP1-821	未經修飾之正義股	CUGUGCCUGUGUACAUUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	94
PLP1-821	未經修飾之反義股	UUAAAUGUACACAGGCACAGGG	95
PLP1-827	未經修飾之正義股	CUGUGUACAUUUACUUCAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	96
PLP1-827	未經修飾之反義股	UUUGAAGUAAAUGUACACAGGG	97
PLP1-829	未經修飾之正義股	GUGUACAUUUACUUCAACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	98
PLP1-829	未經修飾之反義股	UUGUUGAAGUAAAUGUACACGG	99
PLP1-920	未經修飾之正義股	CCAGAAUGUAUGGUGUUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	100
PLP1-920	未經修飾之反義股	UAGAACACCAUACAUUCUGGGG	101
PLP1-998	未經修飾之正義股	CAGCUGAGUUCCAAAUGACAGCAGCCGAAAGGCUGC	102
PLP1-998	未經修飾之反義股	UGUCAUUUGGAACUCAGCUGGG	103
PLP1-1011	未經修飾之正義股	AAUGACCUUCCACCUGUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	104
PLP1-1011	未經修飾之反義股	UAAACAGGUGGAAGGUCAUUGG	105

PLP1-1014	未經修飾之正義股	GACCUUCCACCUGUUUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	106
PLP1-1014	未經修飾之反義股	UAAUAAACAGGUGGAAGGUCGG	107
PLP1-1071	未經修飾之正義股	GCUCACCUUCAUGAUUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	108
PLP1-1071	未經修飾之反義股	UAGCAAUCAUGAAGGUGAGCGG	109
PLP1-1075	未經修飾之正義股	ACCUUCAUGAUUGCUGCCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	110
PLP1-1075	未經修飾之反義股	UUGGCAGCAAUCAUGAAGGUGG	111
PLP1-436	經修飾之正義股	[mAs][mC][mA][mG][mA][mA][mA][fA][fG][fC][fU][mA][mA][mU][mU][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	112
PLP1-436	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fC][fU][fC][mA][fA][mU][mU][fA][mG][mC][mU][fU][mU][mU][mC][mU][mG][mUs][mGs][mG]	113
PLP1-437	經修飾之正義股	[mCs][mA][mG][mA][mA][mA][mA][fG][fC][fU][fA][mA][mU][mU][mG][mA][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	114
PLP1-437	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fGs][fU][fC][fU][mC][fA][mA][mU][fU][mA][mG][mC][fU][mU][mU][mU][mC][mU][mGs][mGs][mG]	115
PLP1-444	經修飾之正義股	[mGs][mC][mU][mA][mA][mU][mU][fG][fA][fG][fA][mC][mC][mU][mA][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	116
PLP1-444	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fGs][fA][fA][fA][mU][fA][mG][mG][fU][mC][mU][mC][fA][mA][mU][mU][mA][mG][mCs][mGs][mG]	117
PLP1-445	經修飾之正義股	[mCs][mU][mA][mA][mU][mU][mG][fA][fG][fA][fC][mC][mU][mA][mU][mU][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	118

		GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
PLP1-445	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fG][fA][fA][mA][fU][mA][mG][fG][mU][mC][mU][fC][mA][mA][mU][mU][mA][mGs][mGs][mG]	119
PLP1-478	經修飾之正義股	[mGs][mA][mC][mU][mA][mU][mG][fA][fG][fU][fA][mU][mC][mU][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	120
PLP1-478	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fG][fA][fU][mG][fA][mG][mA][fU][mA][mC][mU][fC][mA][mU][mA][mG][mU][mCs][mGs][mG]	121
PLP1-479	經修飾之正義股	[mAs][mC][mU][mA][mU][mG][mA][fG][fU][fA][fU][mC][mU][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	122
PLP1-479	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fU][fG][fA][mU][fG][mA][mG][fA][mU][mA][mC][fU][mC][mA][mU][mA][mG][mUs][mGs][mG]	123
PLP1-482	經修飾之正義股	[mAs][mU][mG][mA][mG][mU][mA][fU][fC][fU][fC][mA][mU][mC][mA][mA][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	124
PLP1-482	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fC][fA][fU][mU][fG][mA][mU][fG][mA][mG][mA][fU][mA][mC][mU][mC][mA][mUs][mGs][mG]	125
PLP1-484	經修飾之正義股	[mGs][mA][mG][mU][mA][mU][mC][fU][fC][fA][fU][mC][mA][mA][mU][mG][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	126
PLP1-484	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fC][fA][fC][mA][fU][mU][mG][fA][mU][mG][mA][fG][mA][mU][mA][mC][mU][mCs][mGs][mG]	127
PLP1-485	經修飾之正義股	[mAs][mG][mU][mA][mU][mC][mU][fC][fA][fU][fC][mA][mA][mU][mG][mU][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-	128

		GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
PLP1-485	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fU][fC][fA][mC][fA][mU][mU][fG][mA][mU][mG][fA][mG][mA][mU][mA][mC][mUs][mGs][mG]	129
PLP1-821	經修飾之正義股	[mCs][mU][mG][mU][mG][mC][mC][fU][fG][fU][fG][mU][mA][mC][mA][mU][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	130
PLP1-821	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fA][fA][fA][mU][fG][mU][mA][fC][mA][mC][mA][fG][mG][mC][mA][mC][mA][mGs][mGs][mG]	131
PLP1-827	經修飾之正義股	[mCs][mU][mG][mU][mG][mU][mA][fC][fA][fU][fU][mU][mA][mC][mU][mU][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	132
PLP1-827	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fU][fG][fA][mA][fG][mU][mA][fA][mA][mU][mG][fU][mA][mC][mA][mC][mA][mGs][mGs][mG]	133
PLP1-829	經修飾之正義股	[mGs][mU][mG][mU][mA][mC][mA][fU][fU][fU][fA][mC][mU][mU][mC][mA][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	134
PLP1-829	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fG][fU][fU][mG][fA][mA][mG][fU][mA][mA][mA][fU][mG][mU][mA][mC][mA][mCs][mGs][mG]	135
PLP1-920	經修飾之正義股	[mCs][mC][mA][mG][mA][mA][mU][fG][fU][fA][fU][mG][mG][mU][mG][mU][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	136
PLP1-920	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fG][fA][fA][mC][fA][mC][mC][fA][mU][mA][mC][fA][mU][mU][mC][mU][mG][mGs][mGs][mG]	137
PLP1-998	經修飾之正義股	[mCs][mA][mG][mC][mU][mG][mA][fG][fU][fU][fC][mC][mA][mA][mA][mU][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-	138

		GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
PLP1-998	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fGs][fU][fC][fA][mU][fU][mU][mG][fG][mA][mA][mC][fU][mC][mA][mG][mC][mU][mGs][mGs][mG]	139
PLP1-1011	經修飾之正義股	[mAs][mA][mU][mG][mA][mC][mC][fU][fU][fC][fC][mA][mC][mC][mU][mG][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	140
PLP1-1011	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fA][fA][fC][mA][fG][mG][mU][fG][mG][mA][mA][fG][mG][mU][mC][mA][mU][mUs][mGs][mG]	141
PLP1-1014	經修飾之正義股	[mGs][mA][mC][mC][mU][mU][mC][fC][fA][fC][fC][mU][mG][mU][mU][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	142
PLP1-1014	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fA][fU][fA][mA][fA][mC][mA][fG][mG][mU][mG][fG][mA][mA][mG][mG][mU][mCs][mGs][mG]	143
PLP1-1071	經修飾之正義股	[mGs][mC][mU][mC][mA][mC][mC][fU][fU][fC][fA][mU][mG][mA][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	144
PLP1-1071	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fG][fC][fA][mA][fU][mC][mA][fU][mG][mA][mA][fG][mG][mU][mG][mA][mG][mCs][mGs][mG]	145
PLP1-1075	經修飾之正義股	[mAs][mC][mC][mU][mU][mC][mA][fU][fG][fA][fU][mU][mG][mC][mU][mG][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	146
PLP1-1075	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fG][fG][fC][mA][fG][mC][mA][fA][mU][mC][mA][fU][mG][mA][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	147
mRNA1	Mm	AUGAGUAUCUCAUUAAUGUAAUUCA	148
mRNA2	Mm	AGUAUCUCAUUAAUGUGAUACAUGC	149
mRNA3	Mm	AUUAAUGUGAUUCAUGCUUACCAGT	150

mRNA4	Mm	GAGCAUAGUUCUUUUUGAAAACAAG	151
mRNA5	Mm	AGCAUAGUUCUUUUUGAAAACAAGA	152
mRNA6	Mm	AGAAAGCAUCACAAAAAUAAUUGAA	153
mRNA7	Mm	GAAAGCAUCACAAAAAUAUAUGAAA	154
mRNA8	Mm	CAUCACAAAAAUAUUUGAAAUUGTA	155
mRNA9	Mm	ACAGAUGAUUUUACUUGCUAAUATT	156
mRNA10	Mm	CAGAUGAUUUUACUUGCUAAUAUTA	157
mRNA11	Mm	AUUUUACUUGCUAAUAUUAACUCAG	158
mRNA12	Mm	AAGUUACUGUCUCUUGGUAAAUATA	159
mRNA13	Mm	GGAAAAGUUAUUGUAGCUGAUUCAT	160
mRNA14	Mm	GAAAAGUUAUUGUAGCUGUAUCATT	161
mRNA15	Mm	AAAGUUAUUGUAGCUGUUUAAUUGT	162
mRNA16	Mm	AAGUUAUUGUAGCUGUUUCAUUGTA	163
mRNA17	Mm	GAAGGUGAAAUAAUCUAUAACUUTT	164
mRNA18	Mm	GUUUUGGUUUAAUAUAACAAAUAAC	165
mRNA19	Mm	GAUAGAGAAUUUUGAUUUUAACAAC	166
mRNA20	Mm	AUAGAGAAUUUUGAUUUUAACAACA	167
mRNA21	Mm	AGAAUUUUGAUUUUAACAAAAUAAA	168
mRNA22	Mm	AGUGAAUUGUUCUAUUUGAACUCAA	169
mRNA23	Mm	GUGAAUUGUUCUAUUUGACAUCAAT	170
mRNA24	Hs-Mf-Mm	ACAGAAAAGCUAAUUGAGACCUAUU	171
mRNA25	Hs-Mf-Mm	CAGAAAAGCUAAUUGAGACCUAUUU	172
mRNA26	Hs-Mf-Mm	GCUAAUUGAGACCUAUUUCUCCAAA	173
mRNA27	Hs-Mf-Mm	CUAAUUGAGACCUAUUUCUCCAAAA	174
mRNA28	Hs-Mf	GACUAUGAGUAUCUCAUCAAUGUGA	175
mRNA29	Hs-Mf	ACUAUGAGUAUCUCAUCAAUGUGAU	176
mRNA30	Hs-Mf	AUGAGUAUCUCAUCAAUGUGAUCCA	177
mRNA31	Hs-Mf	GAGUAUCUCAUCAAUGUGAUCCAUG	178
mRNA32	Hs-Mf	AGUAUCUCAUCAAUGUGAUCCAUGC	179
mRNA33	Hs-Mf	CUGUGCCUGUGUACAUUUACUUCAA	180
mRNA34	Hs-Mf-Mm	CUGUGUACAUUUACUUCAACACCUG	181
mRNA35	Hs-Mf	GUGUACAUUUACUUCAACACCUGGA	182
mRNA36	Hs-Mf-Mm	CCAGAAUGUAUGGUGUUCUCCCAUG	183
mRNA37	Hs-Mf-Mm	CAGCUGAGUUCCAAAUGACCUUCCA	184
mRNA38	Hs-Mf-Mms	AAUGACCUUCCACCUGUUUAUUGCU	185
mRNA39	Hs-Mf-Mm	GACCUUCCACCUGUUUAUUGCUGCA	186
mRNA40	Hs-Mf-Mm	GCUCACCUUCAUGAUUGCUGCCACU	187
mRNA41	Hs-Mf-Mm	ACCUUCAUGAUUGCUGCCACUUACA	188
人類 (Hs)	PLP1胺基酸序列	MGLLECCARCLVGAPFASLVATGLCFFGVALFCG CGHEALTGTEKLIETYFSKNYQDYEYLINVIHAFQ YVIYGTASFFFLYGALLLAEGFYTTGAVRQIFGDY KTTICGKGLSATVTGGQKGRGSRGQHQAHSLERV CHCLGKWLGHPDKFVGITYALTVVWLLVFACSA	189

		VPVYIYFNTWTTCQSIAFPSKTSASIGSLCADARM YGVLPWNAFPGKVCGSNLLSICKTAEFQMTFHLFI AAFVGAAATLVSLLTFMIAATYNFAVLKLMGRG TKF	
主幹環	主幹環序列	GCAGCCGAAAGGCUGC	190
GalXC-PLP1-436	經修飾之正義股	[mAs][mC][mA][mG][mA][mA][mA][fA][fG][fC][fU][mA][mA][mU][mU][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][mA][mA][mA][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	191
GalXC-PLP1-436	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fC][fU][fC][mA][fA][mU][mU][fA][mG][mC][mU][fU][mU][mU][mC][mU][mG][mUs][mGs][mG]	192
PLP1-2339	經修飾之正義股	[mAs][mC][mA][mG][mA][mU][mG][fA][fU][fU][fU][mU][mA][mC][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	193
PLP1-2340	經修飾之正義股	[mCs][mA][mG][mA][mU][mG][mA][fU][fU][fU][fU][mA][mC][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	194
PLP1-2398	經修飾之正義股	[mAs][mA][mG][mU][mU][mA][mC][fU][fG][fU][fC][mU][mC][mU][mU][mG][mG][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	195
PLP1-2398	經修飾之正義股-	[mAs][mA][mG][mU][mU][mA][mC][fU][fG][fU][fC][mU][mC][mU][mU][mG][mG][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][mA][mA][mA][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	196
PLP1-0718	經修飾之正義股	[mCs][mG][mG][mG][mU][mG][mU][fG][fU][fC][fA][mU][mU][mG][mU][mU][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	197
PLP1-0439	經修飾之正義股	[mGs][mA][mA][mA][mA][mG][mC][fU][fA][fA][fU][mU][mG][mA][mG][mA][mC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-	198

		GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
PLP1-2340	經修飾之正義股	[mCs][mA][mG][mA][mU][mG][mA][fU][fU][fU][fU][mA][mC][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][mA][mA][mA][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	199
PLP1-2339	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fG][fC][fA][mA][fG][mU][mA][fA][mA][mA][mU][fC][mA][mU][mC][mU][mG][mUs][mGs][mG]	200
PLP1-2340	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fA][fG][fC][mA][fA][mG][mU][fA][mA][mA][mA][fU][mC][mA][mU][mC][mU][mGs][mGs][mG]	201
PLP1-2398	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fA][fC][fC][mA][fA][mG][mA][fG][mA][mC][mA][fG][mU][mA][mA][mC][mU][mUs][mGs][mG]	202
PLP1-2398	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fC][fC][mA][fA][mG][mA][fG][mA][mC][mA][fG][mU][mA][mA][mC][mU][mUs][mGs][mG]	203
PLP1-0718	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fCs][fC][fA][fA][mA][fC][mA][mA][fU][mG][mA][mC][fA][mC][mA][mC][mC][mC][mGs][mGs][mG]	204
PLP1-0439	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fG][fG][fU][mC][fU][mC][mA][fA][mU][mU][mA][fG][mC][mU][mU][mU][mU][mCs][mGs][mG]	205
PLP1-2340	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fC][mA][fA][mG][mU][fA][mA][mA][mA][fU][mC][mA][mU][mC][mU][mGs][mGs][mG]	206
PLP1-0436	經修飾之反義股	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fC][mA][fA][mU][mU][fA][mG][mC][mU][fU][mU][mU][mC][mU][mG][mUs][mGs][m	207

		G]	
PLP1-0718	36mer 正義股	CGGGUGUGUCAUUGUUUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	208
PLP1-0439	36mer 正義股	GAAAAGCUAAUUGAGACCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	209
PLP1-0718	22mer 反義股	UCCAAACAAUGACACACCCGGG	210
PLP1-0439	22mer 反義股	UAGGUCUCAAUUAGCUUUUCGG	211
PLP1-0436	19mer 正義股	ACAGAAAAGCUAAUUGAGA	212
PLP1-0437	19mer 正義股	CAGAAAAGCUAAUUGAGAC	213
PLP1-0439	19mer 正義股	GAAAAGCUAAUUGAGACCU	214
PLP1-0444	19mer 正義股	GCUAAUUGAGACCUAUUUC	215
PLP1-0445	19mer 正義股	CUAAUUGAGACCUAUUUCU	216
PLP1-0478	19mer 正義股	GACUAUGAGUAUCUCAUCA	217
PLP1-0479	19mer 正義股	ACUAUGAGUAUCUCAUCAA	218
PLP1-0482	19mer 正義股	AUGAGUAUCUCAUCAAUGU	219
PLP1-0484	19mer 正義股	GAGUAUCUCAUCAAUGUGA	220
PLP1-0485	19mer 正義股	AGUAUCUCAUCAAUGUGAU	221
PLP1-0718	19mer 正義股	CGGGUGUGUCAUUGUUUGG	222
PLP1-0821	19mer 正義股	CUGUGCCUGUGUACAUUUA	223
PLP1-0827	19mer 正義股	CUGUGUACAUUUACUUCAA	224
PLP1-0829	19mer 正義股	GUGUACAUUUACUUCAACA	225
PLP1-0920	19mer 正義股	CCAGAAUGUAUGGUGUUCU	226
PLP1-0998	19mer 正義股	CAGCUGAGUUCCAAAUGAC	227

PLP1-1011	19mer 正義股	AAUGACCUUCCACCUGUUU	228
PLP1-1014	19mer 正義股	GACCUUCCACCUGUUUAUU	229
PLP1-1071	19mer 正義股	GCUCACCUUCAUGAUUGCU	230
PLP1-1075	19mer 正義股	ACCUUCAUGAUUGCUGCCA	231
PLP1-2339	19mer 正義股	ACAGAUGAUUUUACUUGCU	232
PLP1-2340	19mer 正義股	CAGAUGAUUUUACUUGCUA	233
PLP1-2398	19mer 正義股	AAGUUACUGUCUCUUGGUA	234
PLP1-0436	19mer 反義股	UCUCAAUUAGCUUUUCUGU	235
PLP1-0437	19mer 反義股	GUCUCAAUUAGCUUUUCUG	236
PLP1-0439	19mer 反義股	AGGUCUCAAUUAGCUUUUC	237
PLP1-0444	19mer 反義股	GAAAUAGGUCUCAAUUAGC	238
PLP1-0445	19mer 反義股	AGAAAUAGGUCUCAAUUAG	239
PLP1-0478	19mer 反義股	UGAUGAGAUACUCAUAGUC	240
PLP1-0479	19mer 反義股	UUGAUGAGAUACUCAUAGU	241
PLP1-0482	19mer 反義股	ACAUUGAUGAGAUACUCAU	242
PLP1-0484	19mer 反義股	UCACAUUGAUGAGAUACUC	243
PLP1-0485	19mer 反義股	AUCACAUUGAUGAGAUACU	244
PLP1-0718	19mer 反義股	CCAAACAAUGACACACCCG	245
PLP1-0821	19mer 反義股	UAAAUGUACACAGGCACAG	246
PLP1-0827	19mer 反義股	UUGAAGUAAAUGUACACAG	247
PLP1-0829	19mer 反義股	UGUUGAAGUAAAUGUACAC	248
PLP1-0920	19mer 反義股	AGAACACCAUACAUUCUGG	249
PLP1-0998	19mer 反義股	GUCAUUUGGAACUCAGCUG	250

PLP1-1011	19mer 反義股	AAACAGGUGGAAGGUCAUU	251
PLP1-1014	19mer 反義股	AAUAAACAGGUGGAAGGUC	252
PLP1-1071	19mer 反義股	AGCAAUCAUGAAGGUGAGC	253
PLP1-1075	19mer 反義股	UGGCAGCAAUCAUGAAGGU	254
PLP1-2339	19mer 反義股	AGCAAGUAAAAUCAUCUGU	255
PLP1-2340	19mer 反義股	UAGCAAGUAAAAUCAUCUG	256
PLP1-2398	19mer 反義股	UACCAAGAGACAGUAACUU	257

【序列表】

<110> 黛瑟納製藥公司(DICERNA PHARMACEUTICALS, INC.)

<120> 抑制PLP1表現之組成物及方法

<130> DICN-001/001WO 344302-2041

<140> TW 110128729
<141> 2021-08-04

<150> US 63/151,445
<151> 2021-02-19

<150> US 63/061,040
<151> 2020-08-04

<160> 257

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 3153
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1
acuuucaugg cuucucacgc uugugcugca uaucccacac caauuagacc caaggaucag 60

uuggaaguuu ccaggacauc uucauuuuau uuccacccuc aauccacauu uccagauguc 120

ucugcagcaa agcgaaauuc caggagaaga ggacaaagau acucagagag aaaaaguaaa 180

agaccgaaga aggaggcugg agagaccagg auccuuccag cugaacaaag ucagccacaa 240

agcagacuag ccagccggcu acaauuggag ucagaguccc aaagacaugg gcuuguuaga 300

gugcugugca agaugucugg uaggggcccc cuuugcuucc cugguggcca cuggauugug 360

uuucuuuggg guggcacugu ucuguggcug uggacaugaa gcccucacug gcacagaaaa 420

gcuaauugag accuauuucu ccaaaaacua ccaagacuau gaguaucuca ucaaugugau 480

ccaugccuuc caguauguca ucuauggaac ugccucuuuc uucuuccuuu augggggccu 540

ccugcuggcu gagggcuucu acaccaccgg cgcagucagg cagaucuuug gcgacuacaa 600

gaccaccauc ugcggcaagg gccugagcgc aacgguaaca gggggccaga aggggagggg 660

uuccagaggc caacaucaag cucauucuuu ggagcgggug ugucauuguu ugggaaaaug 720

gcuaggacau cccgacaagu uuguggggcau caccuaugcc cugaccguug uguggcuccu 780

gguguuugcc ugcucugcug ugccugugua cauuuacuuc aacaccugga ccaccugcca 840

gucuauugcc uuccccagca agaccucugc caguauaggc agucucugug cugaugccag 900

aauguauggu guucucccau ggaaugcuuu cccuggcaag guuuguggcu ccaaccuucu 960

guccaucugc aaaacagcug aguuccaaau gaccuuccac cuguuuauug cugcauuugu 1020

gggggcugca gcuacacugg uuucccugcu caccuucaug auugcugcca cuuacaacuu 1080

ugccguccuu aaacucaugg gccgaggcac caaguucuga ucccccguag aaaucccccu 1140

uucucuaaua gcgaggcucu aaccacacag ccuacaaugc ugcgucuccc aucuuaacuc 1200

uuugccuuug ccaccaacug gcccucuucu uacuugauga guguaacaag aaaggagagu 1260

cuugcaguga uuaaggucuc ucuuuggacu cuccccucuu auguaccucu uuuagucauu 1320

uugcuucaua gcugguuccu gcuagaaaug ggaaaugccu aagaagauga cuucccaacu 1380

gcaagucaca aaggaaugga ggcucuaauu gaauuuucaa gcaucuccug aggaucagaa 1440

aguaauuucu ucucaaaggg uacuuccacu gauggaaaca aaguggaagg aaagaugcuc 1500

agguacagag aaggaauguc uuugguccuc uugccaucua uaggggccaa auauauucuc 1560

uuugguguac aaaauggaau ucauucuggu cucucuauua ccacugaaga uagaagaaaa 1620

aagaauguca gaaaaacaau aagagcguuu gcccaaaucu gccuauugca gcugggagaa 1680

gggggucaaa gcaaggaucu uucacccaca gaaagagagc acugaccccg auggcgaugg 1740

acuacugaag cccuaacuca gccaaccuua cuuacagcau aagggagcgu agaaucugug 1800

uagacgaagg gggcaucugg ccuuacaccu cguuagggaa gagaaacagg guguugucag 1860

caucuucuca cucccuucuc cuugauaaca gcuaccauga caacccugug guuuccaagg 1920

agcugagaau agaaggaaac uagcuuacau gagaacagac uggccugagg agcagcaguu 1980

gcugguggcu aauggguguaa ccugagaugg cccucuggua gacacaggau agauaacucu 2040

uuggauagca ugucuuuuuu ucuguuaauu aguuguguac ucuggccucu gucauaucuu 2100

cacaauggug cucauuucau gggguauuau ccauucaguc aucguaggug auuugaaggu 2160

cuugauuugu uuuagaauga ugcacauuuc auguauucca guuuguuuau uacuuauuug 2220

ggguugcauc agaaaugucu ggagaauaau ucuuugauua ugacuguuuu uuaaacuagg 2280

aaaauuggac auuaagcauc acaaaugaua uuaaaaauug gcuaguugaa ucuauuggga 2340

uuuucuacaa guauucugcc uuugcagaaa cagauuuggu gaauuugaau cucaauuuga 2400

guaaucugau cguucuuucu agcuaaugga aaaugauuuu acuuagcaau guuaucuugg 2460

uguguuaaga guuagguuua acauaaaggu uauuuucucc ugauauagau cacauaacag 2520

aaugcaccag ucaucagcua uucaguuggu aagcuuccag gaaaaaggac aggcagaaag 2580

aguuugagac cugaauagcu cccagauuuc agucuuuucc uguuuuuguu aacuuugggu 2640

uaaaaaaaaa aaaagucuga uugguuuuaa uugaaggaaa gauuuguacu acaguucuuu 2700

uguuguaaag aguuguguug uucuuuuccc ccaaaguggu uucagcaaua uuuaaggaga 2760

uguaagagcu uuacaaaaag acacuugaua cuuguuuuca aaccaguaua caagauaagc 2820

uuccaggcug cauagaagga ggagagggaa aauguuuugu aagaaaccaa ucaagauaaa 2880

ggacagugaa guaauccgua ccuuguguuu uguuuugauu uaauaacaua acaaauaacc 2940

aacccuuccc ugaaaaccuc acaugcauac auacacauau auacacacac aaagagaguu 3000

aaucaacuga aaguguuucc uucauuucug auauagaauu gcaauuuuaa cacacauaaa 3060

ggauaaacuu uuagaaacuu aucuuacaaa guguauuuua uaaaauuaaa gaaaauaaaa 3120

uuaagaaugu ucucaaucaa aaaaaaaaaa aaa 3153

<210> 2
<211> 3461
<212> RNA
<213> 小鼠

<400> 2
cuuuucauug caggagaaga ggacaaagau acucagagag aaaaaguaaa ggacagaaga 60

aggagacugg agagaccagg auccuuccag cugagcaaag ucagccgcaa aacagacuag 120

ccaacaggcu acaauuggag ucagagugcc aaagacaugg gcuuguuaga guguugugcu 180

agaugucugg uaggggcccc cuuugcuucc cugguggcca cuggauugug uuucuuugga 240

guggcacugu ucuguggaug uggacaugaa gcucucacug guacagaaaa gcuaauugag 300

accuauuucu ccaaaaacua ccaggacuau gaguaucuca uuaaugugau ucaugcuuuc 360

caguauguca ucuauggaac ugccucuuuc uucuuccuuu augggggcccu ccugcuggcu 420

gagggcuucu acaccaccgg cgcugucagg cagaucuuug gcgacuacaa gaccaccauc 480

ugcggcaagg gccugagcgc aacgguaaca ggggggccaga aggggagggg uuccagaggc 540

caacaucaag cucauucuuu ggagcgggug ugucauuguu ugggaaaaug gcuaggacau 600

cccgacaagu uuguggggcau caccuaugcc cugacuguug uauggcuccu gguguuugcc 660

ugcucggcug uaccugugua cauuuacuuc aauaccugga ccaccuguca gucuauugcc 720

uucccuagca agaccucugc caguauaggc agucucugcg cugaugccag aauguauggu 780

guucucccau ggaaugcuuu cccuggcaag guuuguggcu ccaaccuucu guccaucugc 840

aaaacagcug aguuccaaau gaccuuccac cuguuuauug cugcguuugu gggugcugcg 900

gccacacuag uuucccugcu caccuucaug auugcugcca cuuacaacuu cgccguccuu 960

aaacucaugg gccgaggcac caaguucuga gcucccauag aaacucccCu uugucuaaua 1020

gcaaggcucu aaccacacag ccuacagugu uguguuuuaa cucugccuuu gccacugauu 1080

ggcccucuuc uuacuugaug aguauaacaa gaaaggagag ucuugcagug auuaaucucu 1140

cucuguggac ucucccucuu aguaccucuu uuagucauuu ugcuccacag caggcuccug 1200

cuagaaaugg gggaugccug agaaggugac uccccagcug caagucgcag aggagugaaa 1260

gcucuaauug auuuugcaag caucuccuga agaccaggau gugcuuccuu cucaaagggc 1320

acuuccaacu gaggagagca gaacggaaag guucucaggu agagagcaga aaugucccug 1380

gucuucuugc caucaguagg agucaaauac auucucuuug augcacaaaa ccaagaacuc 1440

acucuuaccu uccuguuucc acugaagaca gaagaaaaua aaaagaaugc uagcagagca 1500

auauagcauu ugcccaaauc ugccuccugc agcugggaga agggugucaa agcaaggauc 1560

uuucgcccuu agaaagagag cucugacgcc aguggcaaug gacuauuuaa gcccuaacuc 1620

agccaaccuu ccuuacggca auuagggagc acagugccug uauagacaaa gcgggggcgga 1680

ggggggggGc aucaucuguc cuuauagcuc auuaggaaga gaaacagugu ugucaggauc 1740

aucucacucc cuucuccuug auaacagcua ccaugacaac cuuguggguuu ccaaggagcu 1800

gagaauagaa aggaacuagc uuauuugaaa uaagacugug accuaaggag caucaguugg 1860

uggaugcuaa agguguaauu ugaaauggcc uucggguaaa ugcaagauac uuaacucuuu 1920

ggauagcaug uguucuuccc ccaccccuau ccgcuaguuc uggccccugg ccucuggcau 1980

aauaucuuca caauggugcu uuuuuuccug ggguuuuauc cauucacuca uagcagguga 2040

uuagacgauc uugauuaguu ucauauuucc caauuguuua ucucuuguuu ggaguuguau 2100

cagaaagacc uggaggauga uucuuugagc auaguucuuu uugaaaacaa gaaagagaaa 2160

cugggcagaa agcaucacaa aaauauuuga aauuguacgg ucccaugaaa uuauugggaa 2220

uucccccaag uagucuacca uuuguagaac uaggcuugau aaauuugaac cucaauuuga 2280

auaauugguc ugguauuuuc uuuucuaaua aaugacagau gauuuuacuu gcuaauauua 2340

ucucagcauu uugauaauuu aggcuuacca uagaaguuac ugucucuugg uauauauagg 2400

ucacauaaua gauucugcca gcuguuagcu guucaguuca uaagcuucca uagagcucug 2460

gagccgcaga gaggacaggc agaauuugaa accuaaagaa cucccagauu ucaggcuuau 2520

ccuguauuug uuaacuuugg gugaaagaaa gaaagaaaga aagaaagaaa gaaagaaaga 2580

aagaaagaaa gaaagaaaga aagaaagaaa gaaagaaaga aagaaagaaa gaaaaagaaa 2640

ggaaggaagg aaggaaggaa gaaagaaaga aagaaagaaa gaaagaaaga aagaaagaaa 2700

gaaagaaaga aagaaagaaa gagaaaaaaa aagccccuga ucgaauuucc uggaggaaaa 2760

guuauuguag cuguuucauu guagauuugu gcugucauuc cccaaagugc uuucugcugu 2820

guugaaagag auauaagaau uuacaagaag acacuugaga cuuguucuug ggccaauaua 2880

uaagguaaac aagcaggaug cacaagagug aggagagcua aaaggacaug uaagaaacca 2940

aucaagauca aggaagguga aauaaucuau aucuuuuauu uuguuuuggu uuaauauaac 3000

agauaaccaa ccauucccuu aaaaaucuca caugcacaca cacacacaca cacacacaca 3060

cguacaaaga gaguuaauca acugcaagug uuuccuucau uucugauaga gaauuuugau 3120

uuuaacaaca uaaaggauaa acuuuuagaa acucaucuua caaaauguau uuuauaaaau 3180

uaaagaaaau aaaauuaaga auguucucaa ucaaacaucg uguccuuuga gugaauuguu 3240

cuauuugacc ucaauaacag guacuuaauu auaguuagcu cgaggugcuc auguaucuuu 3300

caggccaugu aaguuauucu uauacuacuu cuaugaaaaa uguaauagau aaugcauuau 3360

uauuauuauu guuucuuuuu uauacuaaag auaugaaaaa auauaugcaa aaugcaaaac 3420

aauuaccgaa agaaacucag uaaauacuug ucucaaauug a 3461

<210> 3
<211> 1411
<212> RNA
<213> 食蟹猴

<400> 3
agagagaaaa aguaaaagac cgaagaagga ggcuggagag accaggaucc uucuuccagc 60

ugaacaaagu cagccacaaa gcagacuagc cagccggcua caauuggagu cagaguccca 120

aagacauggg cuuguuagag ugcugugcaa gaugucuggu aggggccccc uuugcuuccc 180

ugguggccac uggauugugu uucuuuggggg uggcacuauu cuguggcugu ggacaugaag 240

cccucacugg cacagaaaag cuaauugaga ccuauuucuc caaaaacuac caggacuaug 300

aguaucucau caaugugauc caugccuucc aguaugucau cuauggaacu gccucuuucu 360

ucuuccuuua uggggcccuc cugcuggcug agggcuucua caccaccggc gcagucaggc 420

agaucuuugg cgacuacaag accaccaucu gcggcaaggg ccugagcgca acgguaacag 480

ggggccagaa ggggaggggu uccagaggcc aacaucaagc ucauucuuug gagcgggugu 540

gucauuguuu gggaaaaugg cuaggacauc ccgacaaguu ugugggcauc accuaugccc 600

ugaccguugu guggcuccug guguuugccu gcucugcugu gccuguguac auuuacuuca 660

acaccuggac caccugccag ucuauugccu uccccagcaa gaccucugcc aguauaggca 720

gucucugugc ugaugccaga auguauggug uucucccaug gaaugcuuuc ccuggcaagg 780

uuuguggcuc caaccuucug uccaucugca aaacagcuga guuccaaaug accuuccacc 840

uguuuauugc ugcauuugug ggggcugcag cuacacugau uucccugcuc accuucauga 900

uugcugccac uuacaacuuu gccguccuua aacucauggg ccgaggcacc aaguucugau 960

cccccauaga aaucccccuu ucucuaauag cgaggcucua accacacagc cuacaaugcu 1020

gcgucuccca ucuuaacucu uugccuuugc caccgacugg cccucuucuu acuugacgag 1080

uguaacaaga aaggagaguc uugcagugau uaaggucucu cuuuggacuc uccccuguua 1140

uguaccucuu uuagucauuu ugcuucacag cugguuccug cuagaaaugg gaaaugccua 1200

agaagaugac uccccaacug caagucacaa aggaauggag gcucuaauug aauuuucaag 1260

caucuccuga ggaucagaaa guaauuucuu cucaaagagu acuuccacug auggaaacaa 1320

aguggaagga aagaugcuca gguacagaga aggaaugucu uugguccccu ugccauuuau 1380

aggggccaaa uauauucucu uugguguaca a 1411

<210> 4
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 4
augaguaucu cauuaaugua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 5
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 5
uacauuaaug agauacucau gg 22

<210> 6
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 6
aguaucucau uaaugugaua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 7

<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 7
uaucacauua augagauacu gg 22

<210> 8
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 8
auuaauguga uucaugcuua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 9
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 9
uaagcaugaa ucacauuaau gg 22

<210> 10
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 10
agaaagcauc acaaaaauaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 11
<211> 22
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 11
uuauuuuugu gaugcuuucu gg 22

<210> 12
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 12
gaaagcauca caaaaauaua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 13
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 13
uauauuuuug ugaugcuuuc gg 22

<210> 14
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 14
caucacaaaa auauuugaaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 15
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 15
uuucaaauau uuuugugaug gg 22

<210> 16
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 16
acagaugauu uuacuugcua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 17
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 17
uagcaaguaa aaucaucugu gg 22

<210> 18
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 18
cagaugauuu uacuugcuaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 19
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 19
uuagcaagua aaaucaucug gg 22

<210> 20
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 20
auuuuacuug cuaauauuaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 21
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 21
uuaauauuag caaguaaaau gg 22

<210> 22
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 22
aaguuacugu cucuugguaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 23
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 23

uuaccaagag acaguaacuu gg 22

<210> 24
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 24
ggaaaaguua uuguagcuga gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 25
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 25
ucagcuacaa uaacuuuucc gg 22

<210> 26
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 26
gaaaaguuau uguagcugua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 27
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 27
uacagcuaca auaacuuuuc gg 22

<210> 28
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 28
gaaggugaaa uaaucuauaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 29
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 29
uuauagauua uuucaccuuc gg 22

<210> 30
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 30
guuuugguuu aauauaacaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 31
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 31
uuguuauauu aaaccaaaac gg 22

<210> 32

<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 32
auagagaauu uugauuuuaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 33
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 33
uuaaaaucaa aauucucuau gg 22

<210> 34
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 34
agaauuuuga uuuuaacaaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 35
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 35
uuuguuaaaa ucaaaauucu gg 22

<210> 36
<211> 36
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 36
agugaauugu ucuauuugaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 37
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 37
uucaaauaga acaauucacu gg 22

<210> 38
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 38
gugaauuguu cuauuugaca gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 39
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 39
ugucaaauag aacaauucac gg 22

<210> 40
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 40
augaguaucu cauuaaugua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 41
<211> 22
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 41
uacauuaaug agauacucau gg 22

<210> 42
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 42
aguaucucau uaaugugaua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 43
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature

<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 43
uaucacauua augagauacu gg 22

<210> 44
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 44
auuaauguga uucaugcuua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 45
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)

<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 45
uaagcaugaa ucacauuaau gg 22

<210> 46
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 46
agaaagcauc acaaaaauaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 47
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 47
uuauuuuugu gaugcuuucu gg 22

<210> 48
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 48
gaaagcauca caaaaauaua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 49
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 49
uauauuuuug ugaugcuuuc gg 22

<210> 50
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)

<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)

<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 50
caucacaaaa auauuugaaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 51
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 51
uuucaaauau uuuugugaug gg 22

<210> 52
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 52
acagaugauu uuacuugcua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 53
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 53
uagcaaguaa aaucaucugu gg 22

<210> 54
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 54
cagaugauuu uacuugcuaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 55
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)

<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 55
uuagcaagua aaaucaucug gg 22

<210> 56
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 56
auuuuacuug cuaauauuaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 57
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 57
uuaauauuag caaguaaaau gg 22

<210> 58
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 58
aaguuacugu cucuugguaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 59
<211> 22
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 59
uuaccaagag acaguaacuu gg 22

<210> 60
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)

<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)

<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 60
ggaaaaguua uuguagcuga gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 61
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>

<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 61
ucagcuacaa uaacuuuucc gg 22

<210> 62
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 62
gaaaaguuau uguagcugua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 63
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 63
uacagcuaca auaacuuuuc gg 22

<210> 64
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 64
gaaggugaaa uaaucuauaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 65
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)

<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)

<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 65
uuauagauua uuucaccuuc gg 22

<210> 66
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 66

guuuugguuu aauauaacaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 67
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 67
uuguuauauu aaaccaaaac gg 22

<210> 68
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 68
auagagaauu uugauuuuaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 69
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 69
uuaaaaucaa aauucucuau gg 22

<210> 70
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)

<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)

<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 70
agaauuuuga uuuuaacaaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 71
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 71
uuuguuaaaa ucaaaauucu gg 22

<210> 72
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 72
agugaauugu ucuauuugaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 73
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 73
uucaaauaga acaauucacu gg 22

<210> 74
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 74
gugaauuguu cuauuugaca gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 75
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)

<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 75
ugucaaauag aacaauucac gg 22

<210> 76
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 76
acagaaaagc uaauugagaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 77
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 77
uucucaauua gcuuuucugu gg 22

<210> 78
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 78
cagaaaagcu aauugagaca gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 79
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 79
ugucucaauu agcuuuucug gg 22

<210> 80
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 80
gcuaauugag accuauuuca gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 81
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 81
ugaaauaggu cucaauuagc gg 22

<210> 82
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 82
cuaauugaga ccuauuucua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 83
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 83
uagaaauagg ucucaauuag gg 22

<210> 84
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 84
gacuaugagu aucucaucaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 85
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 85
uugaugagau acucauaguc gg 22

<210> 86
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 86
acuaugagua ucucaucaaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 87
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 87
uuugaugaga uacucauagu gg 22

<210> 88
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 88
augaguaucu caucaaugua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 89
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 89
uacauugaug agauacucau gg 22

<210> 90
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 90
gaguaucuca ucaaugugaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 91
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 91
uucacauuga ugagauacuc gg 22

<210> 92
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 92
aguaucucau caaugugaua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 93
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 93
uaucacauug augagauacu gg 22

<210> 94
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 94
cugugccugu guacauuuaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 95
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 95
uuaaauguac acaggcacag gg 22

<210> 96
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 96
cuguguacau uuacuucaaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 97
<211> 22

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 97
uuugaaguaa auguacacag gg 22

<210> 98
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 98
guguacauuu acuucaacaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 99
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 99
uuguugaagu aaauguacac gg 22

<210> 100
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 100
ccagaaugua ugguguucua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 101
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 101
uagaacacca uacauucugg gg 22

<210> 102
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 102
cagcugaguu ccaaaugaca gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 103
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 103
ugucauuugg aacucagcug gg 22

<210> 104
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 104
aaugaccuuc caccuguuua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 105
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 105
uaaacaggug gaaggucauu gg 22

<210> 106
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 106
gaccuuccac cuguuuauua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 107
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 107
uaauaaacag guggaagguc gg 22

<210> 108
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 108
gcucaccuuc augauugcua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 109
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 109
uagcaaucau gaaggugagc gg 22

<210> 110
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 110
accuucauga uugcugccaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 111
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 111
uuggcagcaa ucaugaaggu gg 22

<210> 112
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 112
acagaaaagc uaauugagaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 113
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 113
uucucaauua gcuuuucugu gg 22

<210> 114
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 114
cagaaaagcu aauugagaca gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 115
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)

<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 115
ugucucaauu agcuuuucug gg 22

<210> 116
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 116
gcuaauugag accuauuuca gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 117
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 117
ugaaauaggu cucaauuagc gg 22

<210> 118
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 118
cuaauugaga ccuauuucua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 119
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 119
uagaaauagg ucucaauuag gg 22

<210> 120
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)

<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)

<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 120
gacuaugagu aucucaucaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 121
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 121
uugaugagau acucauaguc gg 22

<210> 122
<211> 36

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 122
acuaugagua ucucaucaaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 123
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 123
uuugaugaga uacucauagu gg 22

<210> 124
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 124
augaguaucu caucaaugua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 125
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)

<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 125
uacauugaug agauacucau gg 22

<210> 126
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 126
gaguaucuca ucaaugugaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 127
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 127
uucacauuga ugagauacuc gg 22

<210> 128
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 128
aguaucucau caaugugaua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 129
<211> 22
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 129
uaucacauug augagauacu gg 22

<210> 130
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)

<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)

<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 130
cugugccugu guacauuuaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 131
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 131
uuaaauguac acaggcacag gg 22

<210> 132
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 132
cuguguacau uuacuucaaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 133
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 133
uuugaaguaa auguacacag gg 22

<210> 134
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 134
guguacauuu acuucaacaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 135

<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)

<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 135
uuguugaagu aaauguacac gg 22

<210> 136
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 136
ccagaaugua ugguguucua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 137
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 137
uagaacacca uacauucugg gg 22

<210> 138
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 138
cagcugaguu ccaaaugaca gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 139
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 139
ugucauuugg aacucagcug gg 22

<210> 140
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)

<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)

<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 140
aaugaccuuc caccuguuua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 141
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 141
uaaacaggug gaaggucauu gg 22

<210> 142
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 142
gaccuuccac cuguuuauua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 143
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature

<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 143
uaauaaacag guggaagguc gg 22

<210> 144
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 144
gcucaccuuc augauugcua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 145
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)

<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 145
uagcaaucau gaaggugagc gg 22

<210> 146
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 146

accuucauga uugcugccaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 147
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 147
uuggcagcaa ucaugaaggu gg 22

<210> 148
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 148
augaguaucu cauuaaugua auuca 25

<210> 149
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 149
aguaucucau uaaugugaua caugc 25

<210> 150
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(24)
<223> 核醣核苷酸

<400> 150
auuaauguga uucaugcuua ccagt 25

<210> 151
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 151
gagcauaguu cuuuuugaaa acaag 25

<210> 152
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 152
agcauaguuc uuuuugaaaa caaga 25

<210> 153
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 153
agaaagcauc acaaaaauaa uugaa 25

<210> 154
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 154
gaaagcauca caaaaauaua ugaaa 25

<210> 155
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(23)
<223> 核醣核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> 核醣核苷酸

<400> 155
caucacaaaa auauuugaaa uugta 25

<210> 156
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(23)
<223> 核醣核苷酸

<400> 156
acagaugauu uuacuugcua auatt 25

<210> 157
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(23)
<223> 核醣核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> 核醣核苷酸

<400> 157
cagaugauuu uacuugcuaa uauta 25

<210> 158
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 158
auuuuacuug cuaauauuaa cucag 25

<210> 159
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(23)
<223> 核醣核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> 核醣核苷酸

<400> 159
aaguuacugu cucuugguaa auata 25

<210> 160
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(24)
<223> 核醣核苷酸

<400> 160
ggaaaaguua uuguagcuga uucat 25

<210> 161
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(23)
<223> 核醣核苷酸

<400> 161
gaaaaguuau uguagcugua ucatt 25

<210> 162
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(24)
<223> 核醣核苷酸

<400> 162
aaaguuauug uagcuguuua auugt 25

<210> 163
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(23)
<223> 核醣核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> 核醣核苷酸

<400> 163
aaguuauugu agcuguuuca uugta 25

<210> 164
<211> 25
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(23)
<223> 核醣核苷酸

<400> 164
gaaggugaaa uaaucuauaa cuutt 25

<210> 165
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 165
guuuugguuu aauauaacaa auaac 25

<210> 166
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 166
gauagagaau uuugauuuua acaac 25

<210> 167
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 167
auagagaauu uugauuuuaa caaca 25

<210> 168
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 168
agaauuuuga uuuuaacaaa auaaa 25

<210> 169
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 169
agugaauugu ucuauuugaa cucaa 25

<210> 170
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 170
gugaauuguu cuauuugaca ucaat 25

<210> 171
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 171
acagaaaagc uaauugagac cuauu 25

<210> 172
<211> 25

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 172
cagaaaagcu aauugagacc uauuu 25

<210> 173
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 173
gcuaauugag accuauuucu ccaaa 25

<210> 174
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 174
cuaauugaga ccuauuucuc caaaa 25

<210> 175
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 175
gacuaugagu aucucaucaa uguga 25

<210> 176
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 176
acuaugagua ucucaucaau gugau 25

<210> 177
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 177
augaguaucu caucaaugug aucca 25

<210> 178
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 178
gaguaucuca ucaaugugau ccaug 25

<210> 179
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 179
aguaucucau caaugugauc caugc 25

<210> 180
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 180
cugugccugu guacauuuac uucaa 25

<210> 181
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 181
cuguguacau uuacuucaac accug 25

<210> 182
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 182
guguacauuu acuucaacac cugga 25

<210> 183
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 183
ccagaaugua ugguguucuc ccaug 25

<210> 184
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 184
cagcugaguu ccaaaugacc uucca 25

<210> 185
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 185
aaugaccuuc caccuguuua uugcu 25

<210> 186
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 186
gaccuuccac cuguuuauug cugca 25

<210> 187
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 187
gcucaccuuc augauugcug ccacu 25

<210> 188
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 188
accuucauga uugcugccac uuaca 25

<210> 189
<211> 277
<212> PRT
<213> 智人

<400> 189

Met Gly Leu Leu Glu Cys Cys Ala Arg Cys Leu Val Gly Ala Pro Phe
1 5 10 15

Ala Ser Leu Val Ala Thr Gly Leu Cys Phe Phe Gly Val Ala Leu Phe
20 25 30

Cys Gly Cys Gly His Glu Ala Leu Thr Gly Thr Glu Lys Leu Ile Glu
35 40 45

Thr Tyr Phe Ser Lys Asn Tyr Gln Asp Tyr Glu Tyr Leu Ile Asn Val
50 55 60

Ile His Ala Phe Gln Tyr Val Ile Tyr Gly Thr Ala Ser Phe Phe Phe
65 70 75 80

Leu Tyr Gly Ala Leu Leu Leu Ala Glu Gly Phe Tyr Thr Thr Gly Ala
85 90 95

Val Arg Gln Ile Phe Gly Asp Tyr Lys Thr Thr Ile Cys Gly Lys Gly
100 105 110

Leu Ser Ala Thr Val Thr Gly Gly Gln Lys Gly Arg Gly Ser Arg Gly
115 120 125

Gln His Gln Ala His Ser Leu Glu Arg Val Cys His Cys Leu Gly Lys
130 135 140

Trp Leu Gly His Pro Asp Lys Phe Val Gly Ile Thr Tyr Ala Leu Thr
145 150 155 160

Val Val Trp Leu Leu Val Phe Ala Cys Ser Ala Val Pro Val Tyr Ile

165 170 175

Tyr Phe Asn Thr Trp Thr Thr Cys Gln Ser Ile Ala Phe Pro Ser Lys
180 185 190

Thr Ser Ala Ser Ile Gly Ser Leu Cys Ala Asp Ala Arg Met Tyr Gly
195 200 205

Val Leu Pro Trp Asn Ala Phe Pro Gly Lys Val Cys Gly Ser Asn Leu
210 215 220

Leu Ser Ile Cys Lys Thr Ala Glu Phe Gln Met Thr Phe His Leu Phe
225 230 235 240

Ile Ala Ala Phe Val Gly Ala Ala Ala Thr Leu Val Ser Leu Leu Thr
245 250 255

Phe Met Ile Ala Ala Thr Tyr Asn Phe Ala Val Leu Lys Leu Met Gly
260 265 270

Arg Gly Thr Lys Phe
275

<210> 190
<211> 16
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 190
gcagccgaaa ggcugc 16

<210> 191
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 191
acagaaaagc uaauugagaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 192
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 192
uucucaauua gcuuuucugu gg 22

<210> 193
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 193
acagaugauu uuacuugcua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 194
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)

<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)

<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 194
cagaugauuu uacuugcuaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 195
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 195
aaguuacugu cucuugguaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 196
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 196
aaguuacugu cucuugguaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 197
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 197
cggguguguc auuguuugga gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 198
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經GalNAc共軛

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 198
gaaaagcuaa uugagaccua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 199
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)

<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)

<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (24)..(24)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (25)..(25)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (26)..(26)

<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (27)..(27)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (28)..(28)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (29)..(29)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (30)..(30)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (31)..(31)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (32)..(32)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (33)..(33)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (34)..(34)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (35)..(35)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (36)..(36)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 199
cagaugauuu uacuugcuaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 200
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 200
uagcaaguaa aaucaucugu gg 22

<210> 201
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 201
uuagcaagua aaaucaucug gg 22

<210> 202
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 202
uuaccaagag acaguaacuu gg 22

<210> 203
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(4)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 203
uuaccaagag acaguaacuu gg 22

<210> 204
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)

<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-0-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)

<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 204
uccaaacaau gacacacccg gg 22

<210> 205
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>

<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 205
uaggucucaa uuagcuuuuc gg 22

<210> 206
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(4)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 206
uuagcaagua aaaucaucug gg 22

<210> 207
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(4)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經4'-單甲基膦酸酯-2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (4)..(4)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基

<222> (14)..(14)
<223> 經2'-氟修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> 經由硫代磷酸酯連接

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<220>
<221> 經修飾之_鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 經2'-O-甲基修飾

<400> 207
uucucaauua gcuuuucugu gg

<210> 208
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 208
cggguguguc auuguuugga gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 209
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 209
gaaaagcuaa uugagaccua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 210
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 210
uccaaacaau gacacacccg gg 22

<210> 211
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 211
uaggucucaa uuagcuuuuc gg 22

<210> 212
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 212
acagaaaagc uaauugaga 19

<210> 213
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 213
cagaaaagcu aauugagac 19

<210> 214
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 214
gaaaagcuaa uugagaccu 19

<210> 215
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 215
gcuaauugag accuauuuc 19

<210> 216
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 216
cuaauugaga ccuauuucu 19

<210> 217
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 217
gacuaugagu aucucauca 19

<210> 218
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 218
acuaugagua ucucaucaa 19

<210> 219
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 219
augaguaucu caucaaugu 19

<210> 220
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 220
gaguaucuca ucaauguga 19

<210> 221
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 221
aguaucucau caaugugau 19

<210> 222
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 222
cggguguguc auuguuugg 19

<210> 223
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 223
cugugccugu guacauuua 19

<210> 224
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 224
cuguguacau uuacuucaa 19

<210> 225
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 225
guguacauuu acuucaaca 19

<210> 226
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 226
ccagaaugua ugguguucu 19

<210> 227
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 227
cagcugaguu ccaaaugac 19

<210> 228
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 228
aaugaccuuc caccuguuu 19

<210> 229
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 229
gaccuuccac cuguuuauu 19

<210> 230
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 230
gcucaccuuc augauugcu 19

<210> 231
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 231
accuucauga uugcugcca 19

<210> 232
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 232
acagaugauu uuacuugcu 19

<210> 233
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 233
cagaugauuu uacuugcua 19

<210> 234
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 234
aaguuacugu cucuuggua 19

<210> 235
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 235
ucucaauuag cuuuucugu 19

<210> 236
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 236
gucucaauua gcuuuucug 19

<210> 237
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 237
aggucucaau uagcuuuuc 19

<210> 238
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 238
gaaauagguc ucaauuagc 19

<210> 239
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 239
agaaauaggu cucaauuag 19

<210> 240
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 240
ugaugagaua cucauaguc 19

<210> 241
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 241
uugaugagau acucauagu 19

<210> 242
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 242
acauugauga gauacucau 19

<210> 243
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 243
ucacauugau gagauacuc 19

<210> 244
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 244
aucacauuga ugagauacu 19

<210> 245
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 245
ccaaacaaug acacacccg 19

<210> 246
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 246
uaaauguaca caggcacag 19

<210> 247
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 247
uugaaguaaa uguacacag 19

<210> 248
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 248
uguugaagua aauguacac 19

<210> 249
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 249
agaacaccau acauucugg 19

<210> 250
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 250
gucauuugga acucagcug 19

<210> 251
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 251
aaacaggugg aaggucauu 19

<210> 252
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 252
aauaaacagg uggaagguc 19

<210> 253
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 253
agcaaucaug aaggugagc 19

<210> 254
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 254
uggcagcaau caugaaggu 19

<210> 255
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 255
agcaaguaaa aucaucugu 19

<210> 256
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 256
uagcaaguaa aaucaucug 19

<210> 257
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 257
uaccaagaga caguaacuu 19

202221121

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種降低*PLP1*表現之RNAi寡核苷酸，該寡核苷酸包含正義股及反義股，其中該正義股及該反義股形成雙股體區域，其中該反義股包含與SEQ ID NO：171至188及212至231中任一者之*PLP1* mRNA目標序列互補之區域，且其中該互補之區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【請求項2】如請求項1之RNAi寡核苷酸，其中(i)該正義股的長度為15至50個核苷酸或長度為18至36個核苷酸；及/或(ii)該反義股的長度為15至30個核苷酸或長度為22個核苷酸。

【請求項3】如請求項1至2中任一項之RNAi寡核苷酸，其中該反義股及正義股形成長度為至少19個核苷酸、視需要地長度為至少20個核苷酸之雙股體區域。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之RNAi寡核苷酸，其中該互補之區域的長度為至少19個連續核苷酸。

【請求項5】如請求項1至4中任一項之RNAi寡核苷酸，其中該互補之區域(i)與該*PLP1* mRNA目標序列的長度差異不超過3個核苷酸，或(ii)與該*PLP1* mRNA目標序列完全地互補。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之RNAi寡核苷酸，其中該正義股之3'端包含如S1-L-S2所示之主幹環(stem-loop)，其中S1係與S2互補，且其中L在S1與S2之間形成長度為3至5個核苷酸的環，且視需要地其中L係三環或四環。

【請求項7】如請求項6之RNAi寡核苷酸，其中該四環包含序列5'-GAAA-3'。

【請求項8】如請求項6至7中任一項之RNAi寡核苷酸，其中L之一或多個該核苷酸包含2'-O-甲基修飾，視需要地其中L之各核苷酸包含2'-O-甲基修飾。

【請求項9】如請求項6至8中任一項之RNAi寡核苷酸，其中該S1及S2的長度為1至10個核苷酸且具有相同的長度，視需要地其中S1及S2的長度各自為6個核苷酸。

【請求項10】如請求項6至9中任一項之RNAi寡核苷酸，其中該主幹環包含序列5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(SEQ ID NO：190)。

【請求項11】如請求項1至10中任一項之RNAi寡核苷酸，其中該反義股包含長度為一或多個核苷酸之3'突出端序列(overhang sequence)，視需要地其中該3'突出端序列的長度為2個核苷酸，且進一步視需要地其中該3'突出端序列係GG。

【請求項12】如請求項1至11中任一項之RNAi寡核苷酸，其中該寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷酸。

【請求項13】如請求項12之RNAi寡核苷酸，其中該經修飾之核苷酸包含2'-修飾，視需要地其中該2'-修飾係選自2'-胺基乙基、2'-氟、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基、及2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸的修飾。

【請求項14】如請求項12至13中任一項之RNAi寡核苷酸，其中包含該寡核苷酸的所有核苷酸係經修飾，視需

要地其中該修飾係選自2'-氟及2'-O-甲基的2'修飾。

【請求項15】如請求項13至14中任一項之RNAi寡核苷酸，其中(i)該正義股之約10至15%、10%、11%、12%、13%、14%或15%的核苷酸包含2'-氟修飾；(ii)該反義股之約25至35%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、或35%的核苷酸包含2'-氟修飾；及/或(iii)該寡核苷酸之約15至25%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、或25%的核苷酸包含2'-氟修飾。

【請求項16】如請求項13至14中任一項之RNAi寡核苷酸，其中(i)該正義股包含具有自5'至3'位置編號為1至36的36個核苷酸，其中位置8至11包含2'-氟修飾；及/或(ii)該反義股包含具有自5'至3'位置編號為1至22的22個核苷酸，且其中位置2、3、4、5、7、10、及14包含2'-氟修飾。

【請求項17】如請求項15至16中任一項之RNAi寡核苷酸，其中該寡核苷酸之剩餘核苷酸包含2'-O-甲基修飾。

【請求項18】如請求項1至17中任一項之RNAi寡核苷酸，其中該寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯，視需要地其中該至少一個經修飾之核苷酸間鍵聯係硫代磷酸酯鍵聯。

【請求項19】如請求項1至18中任一項之RNAi寡核苷酸，其中該反義股之5'-核苷酸之糖的4'-碳包含磷酸酯類似物(phosphate analog)，視需要地其中該磷酸酯類似物係

氧基甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯、或丙二醯基膦酸酯(malonylphosphonate)，且進一步視需要地其中該磷酸酯類似物係包含4'-氧基甲基膦酸酯的4'-磷酸酯類似物。

【請求項20】如請求項1至19中任一項之RNAi寡核苷酸，其中該寡核苷酸之至少一個核苷酸係共軛至一或多個靶向配體，其中該一或多個靶向配體係選自碳水化合物、胺糖、膽固醇、多肽、脂質、及N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)部份。

【請求項21】如請求項20之RNAi寡核苷酸，其中該GalNAc部份係單價GalNAc部份、二價GalNAc部份、三價GalNAc部份、或四價GalNAc部份。

【請求項22】如請求項1至21中任一項之RNAi寡核苷酸，其中

(i)該正義股包含選自SEQ ID NO：76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、及110中任一者的核苷酸序列；及/或

(ii)該反義股包含選自SEQ ID NO：77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、及111中任一者的核苷酸序列；或

(iii)該正義股及該反義股包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：76及77；

(b) 分別為SEQ ID NO：78及79；

(c) 分別為SEQ ID NO：80及81；

(d) 分別為SEQ ID NO：82及83；

(e) 分別為SEQ ID NO：84及85；

(f) 分別為SEQ ID NO：86及87；

(g) 分別為SEQ ID NO：88及89；

(h) 分別為SEQ ID NO：90及91；

(i) 分別為SEQ ID NO：92及93；

(j) 分別為SEQ ID NO：94及95；

(k) 分別為SEQ ID NO：96及97；

(l) 分別為SEQ ID NO：98及99；

(m) 分別為SEQ ID NO：100及101；

(n) 分別為SEQ ID NO：102及103；

(o) 分別為SEQ ID NO：104及105；

(p) 分別為SEQ ID NO：106及107；

(q) 分別為SEQ ID NO：108及109；及

(r) 分別為SEQ ID NO：110及111。

【請求項23】如請求項1至21中任一項之RNAi寡核苷酸，其中：

(i)該正義股包含選自SEQ ID NO：112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146及191中任一者的核苷酸序列；及/或

(ii)該反義股包含選自SEQ ID NO：113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、及192中任一者的核苷酸序

列；或

(iii)該正義股及該反義股包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：112及113；

(b) 分別為SEQ ID NO：114及115；

(c) 分別為SEQ ID NO：116及117；

(d) 分別為SEQ ID NO：118及119；

(e) 分別為SEQ ID NO：120及121；

(f) 分別為SEQ ID NO：122及123；

(g) 分別為SEQ ID NO：124及125；

(h) 分別為SEQ ID NO：126及127；

(i) 分別為SEQ ID NO：128及129；

(j) 分別為SEQ ID NO：130及131；

(k) 分別為SEQ ID NO：131及133；

(l) 分別為SEQ ID NO：134及135；

(m) 分別為SEQ ID NO：136及137；

(n) 分別為SEQ ID NO：138及139；

(o) 分別為SEQ ID NO：140及141；

(p) 分別為SEQ ID NO：142及143；

(q) 分別為SEQ ID NO：144及145；

(r) 分別為SEQ ID NO：146及147；

(s) 分別為SEQ ID NO：191及192；及

(t) 分別為SEQ ID NO：191及207。

【請求項24】一種醫藥組成物，其包含如請求項1至

23中任一項之RNAi寡核苷酸、及醫藥上可接受之載劑、遞送劑(delivery agent)、或賦形劑。

【請求項25】如請求項24之醫藥組成物，其中該組成物經調配以供投予至腦脊髓液(CSF)，從而降低中樞神經系統中之*PLP1*表現。

【請求項26】如請求項24或25之醫藥組成物，其中該組成物及/或該寡核苷酸不包含靶向配體，及/或該寡核苷酸未經調配於脂質、脂質體、或脂質奈米粒子遞送媒劑中。

【請求項27】一種治療患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體之方法，該方法包含向該個體投予治療有效量的如請求項1至23中任一項之RNAi寡核苷酸、或如請求項24至26中任一項之醫藥組成物，從而治療該個體。

【請求項28】如請求項27之方法，其中該RNAi寡核苷酸係鞘內、腦室內(intracerebroventricularly)、或大池內(intracisternal magna)注射投予。

【請求項29】如請求項27或28之方法，其中與*PLP1*表現相關的該疾病、病症、或病況係家族性腦中葉硬化症(PMD)或第2型痙攣性截癱(SPG2)。

【請求項30】如請求項27至29中任一項之方法，其中治療包含降低個體中之星形細胞膠質化(astrogliosis)或脫髓鞘作用。

【請求項31】一種如請求項1至23中任一項之RNAi寡

核苷酸、或如請求項24至26中任一項之醫藥組成物於製造用於治療與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況，視需要地用於治療家族性腦中葉硬化症(PMD)或第2型痙攣性截癱(SPG2)的藥劑之用途。

【請求項32】如請求項1至23中任一項之RNAi寡核苷酸、或如請求項24至26中任一項之醫藥組成物，供使用於、或可適用於治療與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況，視需要地用於治療家族性腦中葉硬化症(PMD)或第2型痙攣性截癱(SPG2)。

【請求項33】一種套組，其包含如請求項1至23中任一項之RNAi寡核苷酸、視需要醫藥上可接受之載劑、及藥品仿單，該藥品仿單包含用於投予至患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的個體之說明。

【請求項34】一種判定已接受或正在接受靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療的患者對治療之反應性之方法，其包含：

判定該患者樣本中之GFAP表現水平，

其中該GFAP表現水平降低指示該患者對治療之反應性。

【請求項35】一種判定患有與*PLP1*表現相關的疾病、病症、或病況的患者對治療之反應性之方法，其包含：

(i)將靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療投予至患者；及

(ii)判定該患者樣本中之GFAP表現水平，

其中該GFAP表現水平降低指示該患者對治療之反應性。

【請求項36】一種判定患有星形細胞膠質化的患者對治療之反應性之方法，其包含：

(i)將靶向*PLP1*之RNAi寡核苷酸治療投予至患者；及

(ii)判定該患者樣本中之GFAP表現水平，

其中該GFAP表現水平降低指示該患者對治療之反應性。

【請求項37】如請求項34至36中任一項之方法，其中該GFAP表現水平係相較於GFAP表現之預先判定的健康範圍。

【請求項38】如請求項37方法，其中該預先判定的健康範圍係基於在無任何報告腦傷害或損傷的患者群體中之GFAP表現水平。

【請求項39】如請求項34至36中任一項之方法，其中該GFAP表現水平係相較於GFAP表現之預先判定的生病範圍。

【請求項40】如請求項39之方法，其中該預先判定的生病範圍係基於在報告為患有星形細胞膠質化且沒有接受治療的患者群體中之GFAP表現水平。

【請求項41】如請求項34至40中任一項之方法，其中該患者在接受或投予該RNAi寡核苷酸治療前經診斷有星形細胞膠質化。

【請求項42】如請求項34至41中任一項之方法，其中

該RNAi寡核苷酸治療使該GFAP表現水平自預先判定的生病範圍降低至預先判定的健康範圍。

【請求項43】如請求項34至42中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該患者接受或經投予該RNAi寡核苷酸治療之前測量GFAP表現水平，且其中該水平係在該預先判定的生病範圍內。

【請求項44】如請求項34至43中任一項之方法，其中該樣本係選自血液、血清、血漿、或腦脊髓液(CSF)。

【請求項45】如請求項34至44中任一項之方法，其中該RNAi寡核苷酸治療包含：

(i)正義股，其包含選自SEQ ID NO：76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、及110中任一者的核苷酸序列；及/或

(ii)反義股，其包含選自SEQ ID NO：77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、及111中任一者的核苷酸序列；或

(iii)正義股及反義股，其包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：76及77；

(b) 分別為SEQ ID NO：78及79；

(c) 分別為SEQ ID NO：80及81；

(d) 分別為SEQ ID NO：82及83；

(e) 分別為SEQ ID NO：84及85；

(f) 分別為SEQ ID NO：86及87；

(g) 分別為SEQ ID NO：88及89；

(h) 分別為SEQ ID NO：90及91；

(i) 分別為SEQ ID NO：92及93；

(j) 分別為SEQ ID NO：94及95；

(k) 分別為SEQ ID NO：96及97；

(l) 分別為SEQ ID NO：98及99；

(m) 分別為SEQ ID NO：100及101；

(n) 分別為SEQ ID NO：102及103；

(o) 分別為SEQ ID NO：104及105；

(p) 分別為SEQ ID NO：106及107；

(q) 分別為SEQ ID NO：108及109；及

(r) 分別為SEQ ID NO：110及111；或

(iv)正義股，其包含選自SEQ ID NO：112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146及191中任一者的核苷酸序列；及/或

(v)反義股，其包含選自SEQ ID NO：113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、及192中任一者的核苷酸序列；或

(vi)正義股及反義股，其包含選自由下列所組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO：112及113；

(b) 分別為SEQ ID NO：114及115；

(c) 分別為SEQ ID NO：116及117；

(d) 分別為SEQ ID NO：118及119；

(e) 分別為SEQ ID NO：120及121；

(f) 分別為SEQ ID NO：122及123；

(g) 分別為SEQ ID NO：124及125；

(h) 分別為SEQ ID NO：126及127；

(i) 分別為SEQ ID NO：128及129；

(j) 分別為SEQ ID NO：130及131；

(k) 分別為SEQ ID NO：131及133；

(l) 分別為SEQ ID NO：134及135；

(m) 分別為SEQ ID NO：136及137；

(n) 分別為SEQ ID NO：138及139；

(o) 分別為SEQ ID NO：140及141；

(p) 分別為SEQ ID NO：142及143；

(q) 分別為SEQ ID NO：144及145；

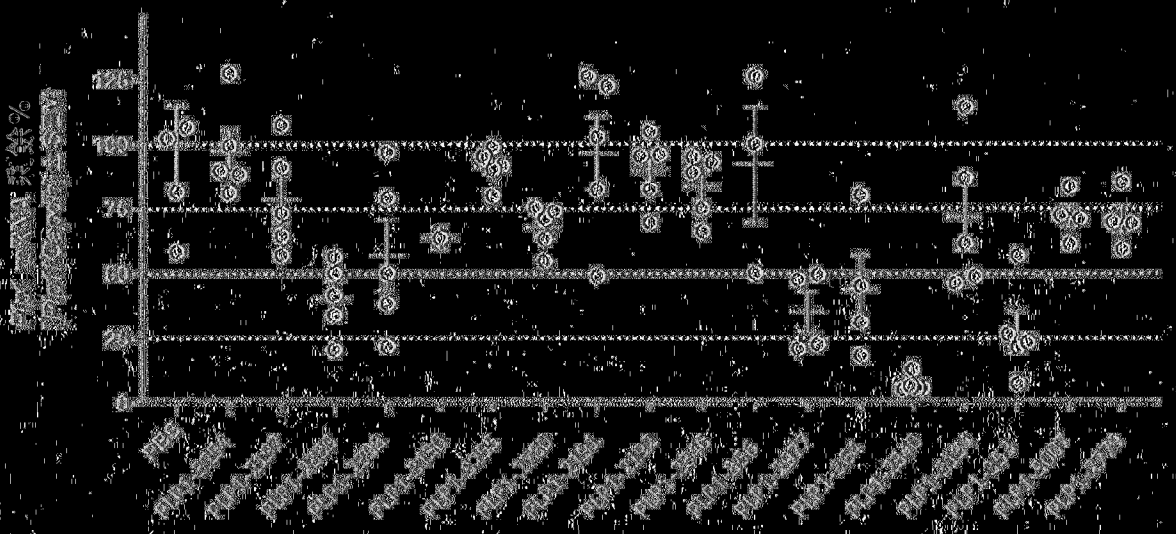
(r) 分別為SEQ ID NO：146及147；

(s) 分別為SEQ ID NO：191及192；及

(t) 分別為SEQ ID NO：191及207。

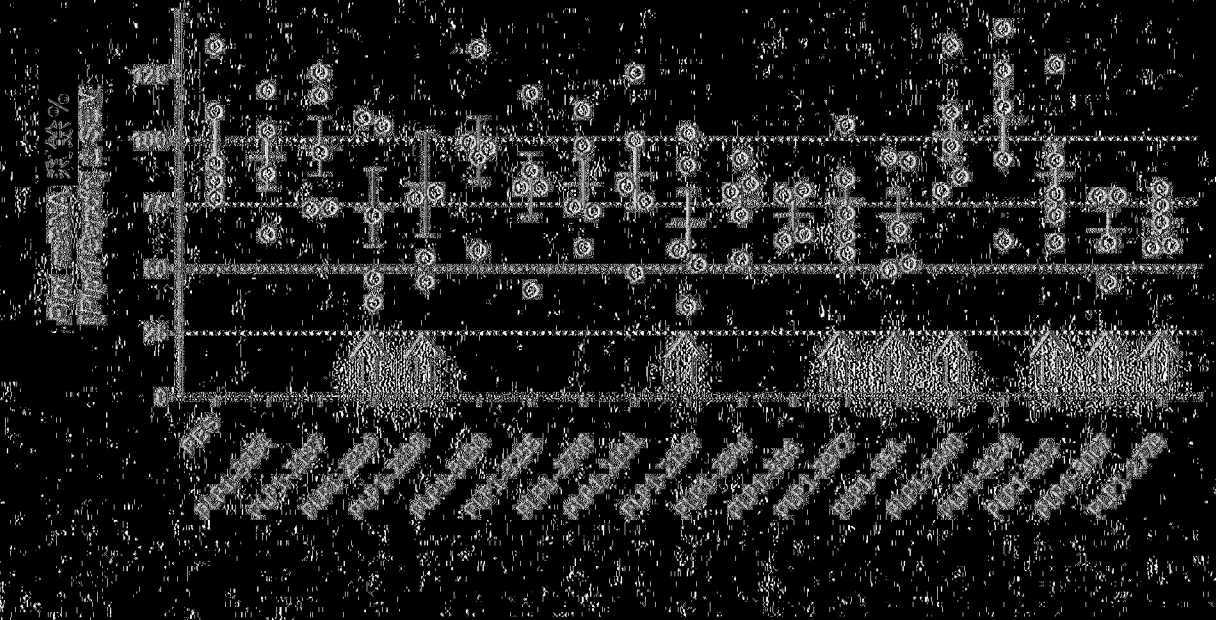
【發明圖式】

腰脊髓



【圖 1A】

葡萄皮質



【圖 1B】

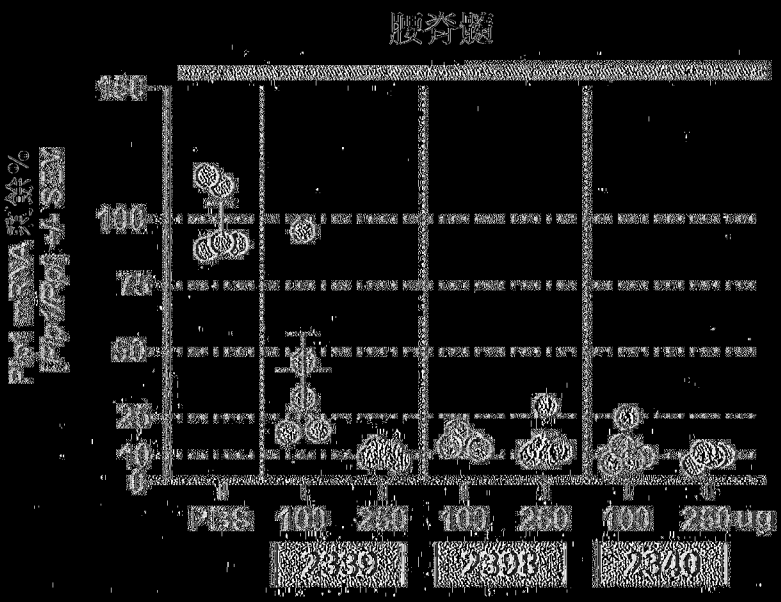

腰脊髓
PMI mRNA 殘餘%
150
100
75
50
25
10
0
PBS
100
250
100
250
100
250 ug
2339
2398
2340

圖 2A

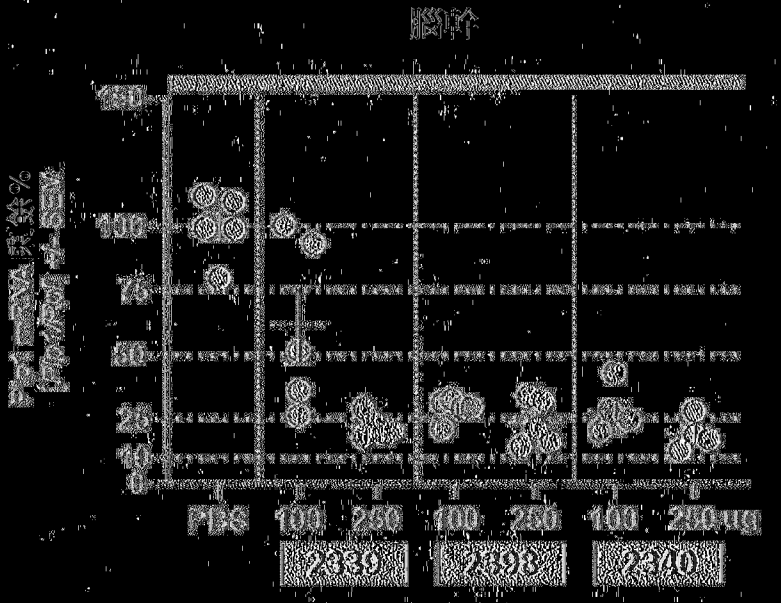
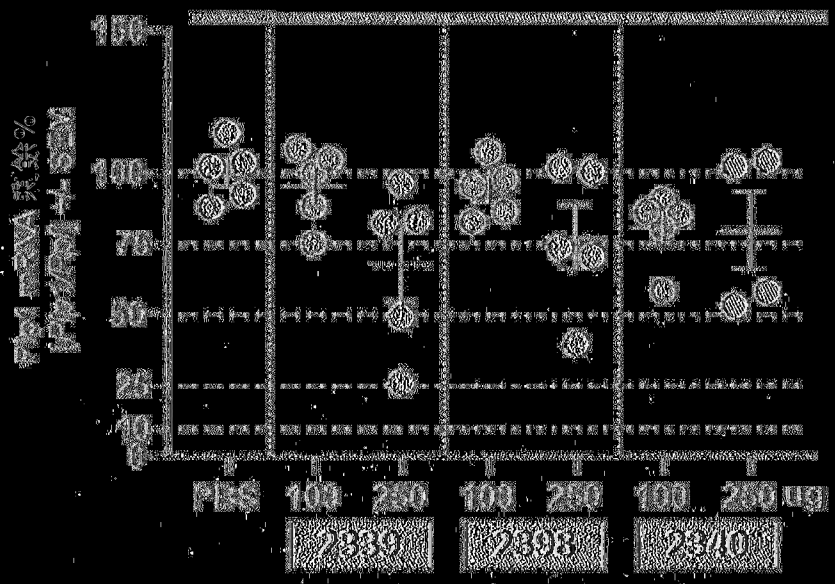

腦幹
PMI mRNA 殘餘%
150
100
75
50
25
10
0
PBS
100
250
100
250
100
250 ug
2339
2398
2340

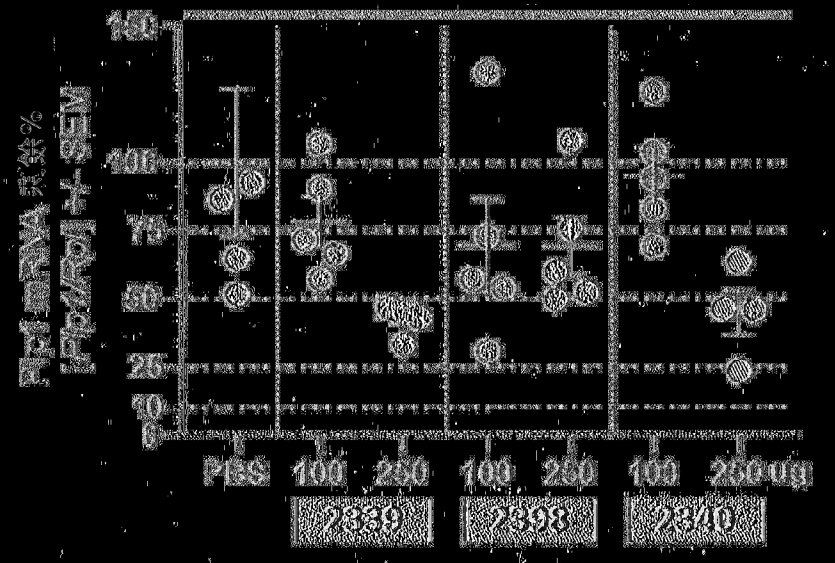
圖 2B

海馬體

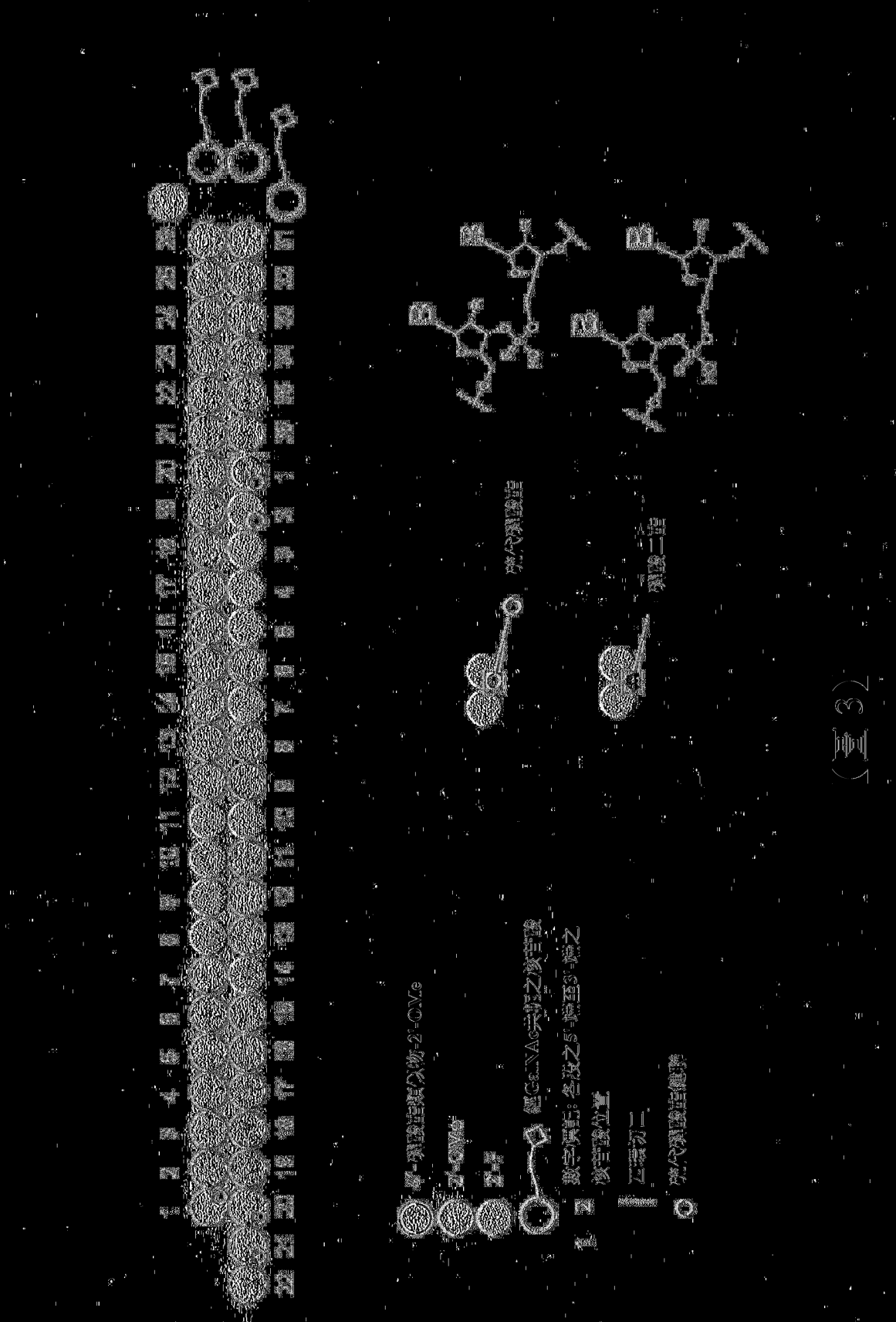


|(圖 2C)|

額葉皮質



|(圖 2D)|


圖3
第一光學膜
第二光學膜
第一光學膜之外表面
第一光學膜之內表面
第二光學膜之內表面
第二光學膜之外表面
第一光學膜之外表面-2'-CVe
第一光學膜之內表面-2'-CVe
第二光學膜之內表面-2'-CVe
第二光學膜之外表面-2'-CVe

額葉皮質

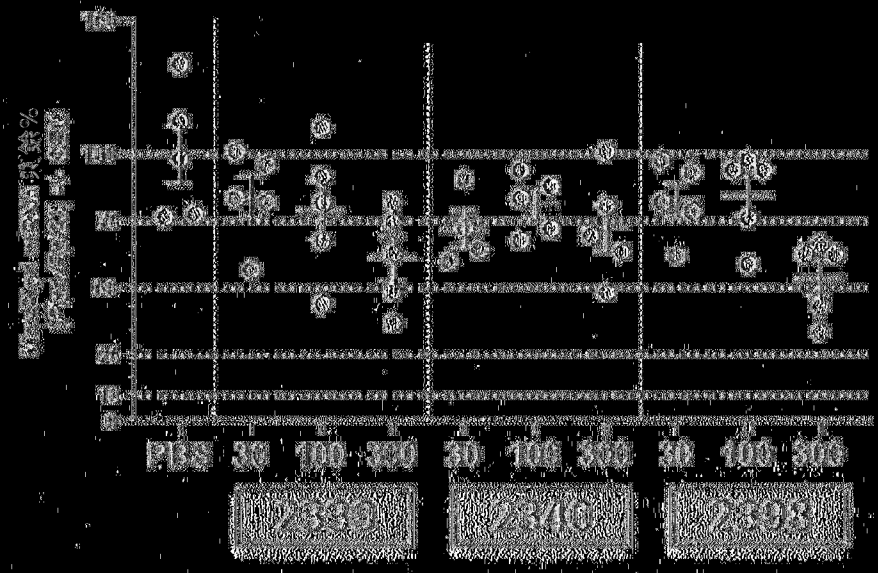


圖 4A

小腦

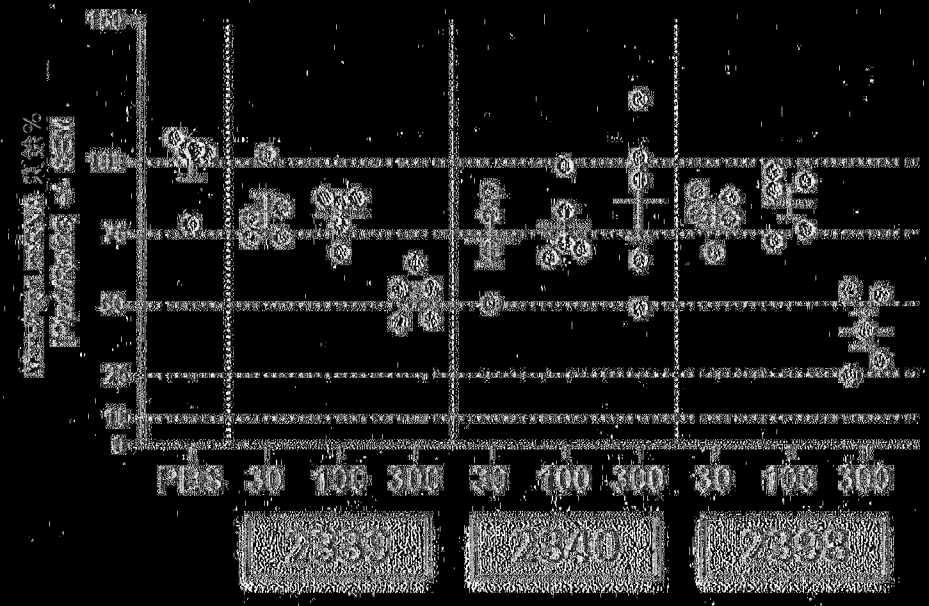


圖 4B

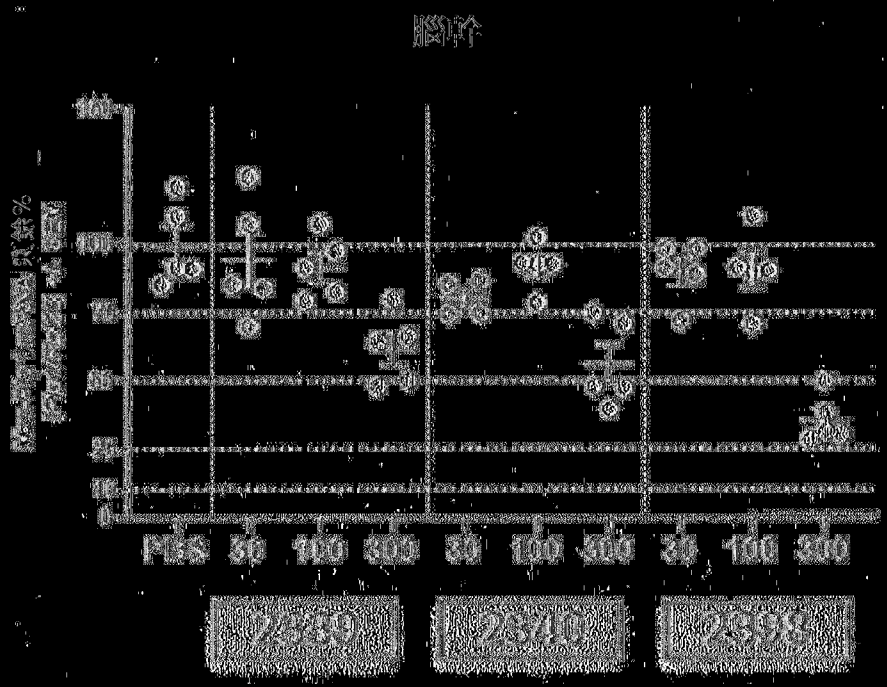

腦幹
160
140
120
100
80
60
40
20
0
PHS 30 100 300 30 100 300 30 100 300

圖 4C

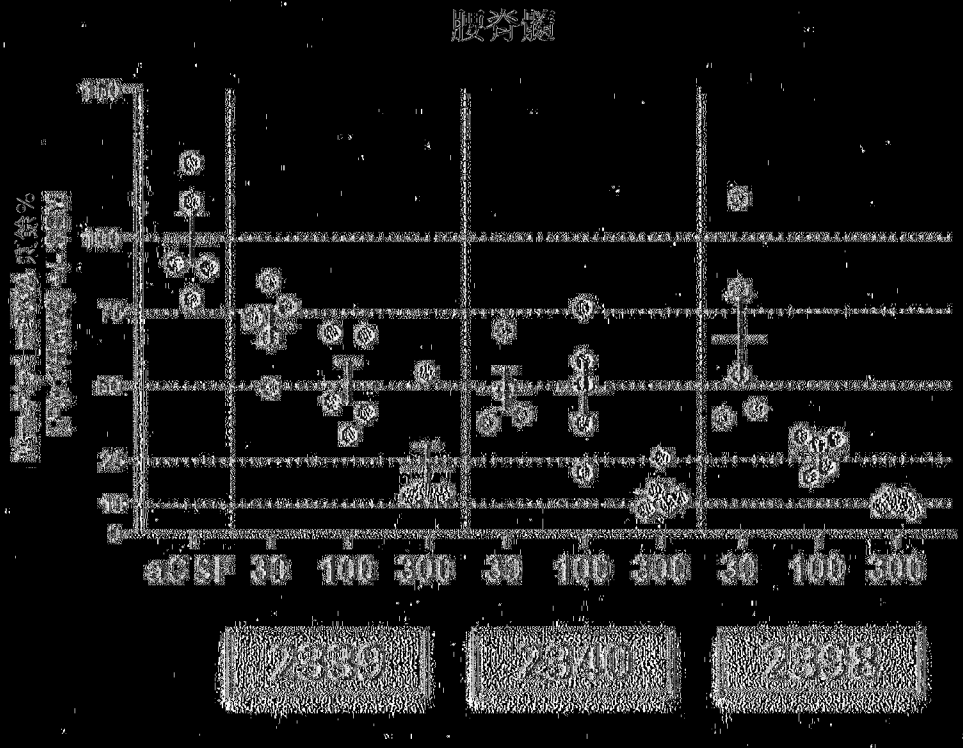

腰脊髓
100
80
60
40
20
0
aCSF 30 100 300 30 100 300 30 100 300

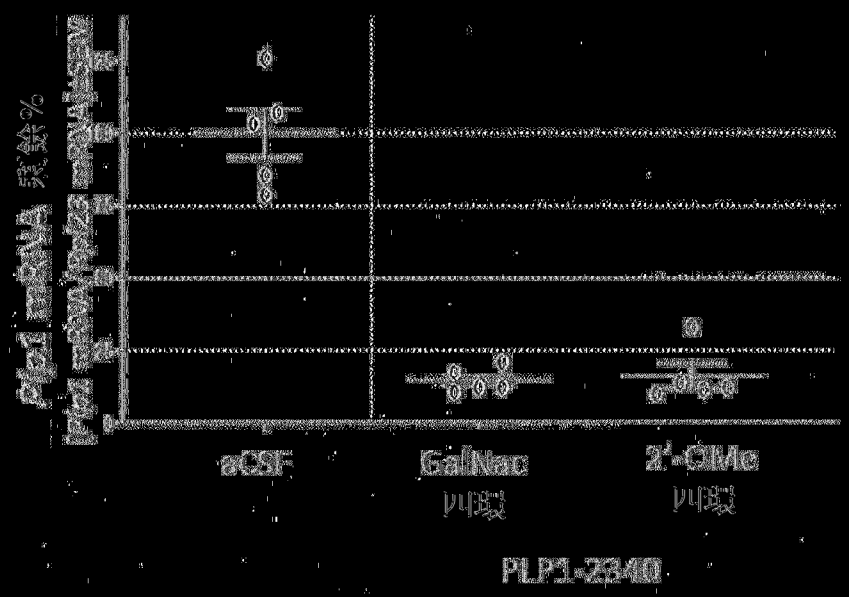
圖 4D

圖5
[Pol] mRNA 濃度 %
[Pol]/[DNA] 與 SEM

圖 3

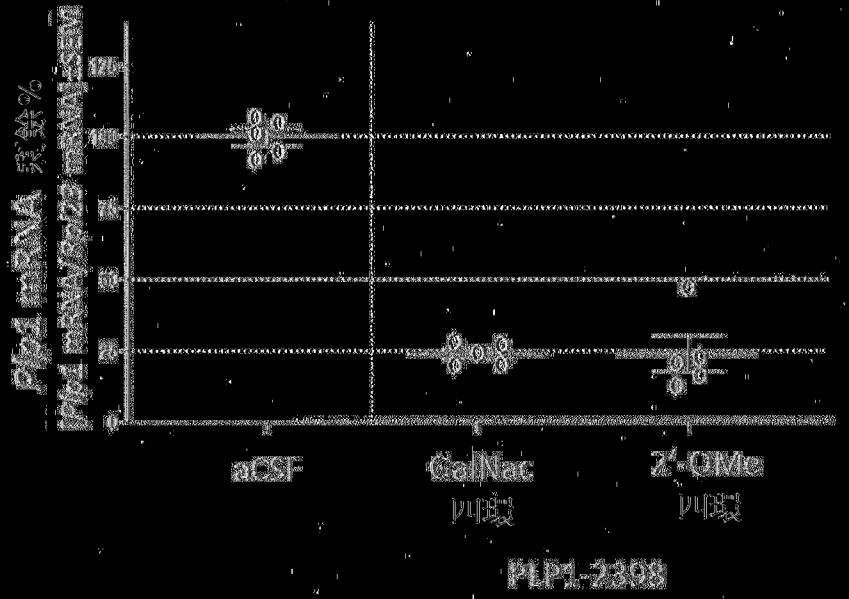
圖7

小鼠 PLP1 減量 (第7天)

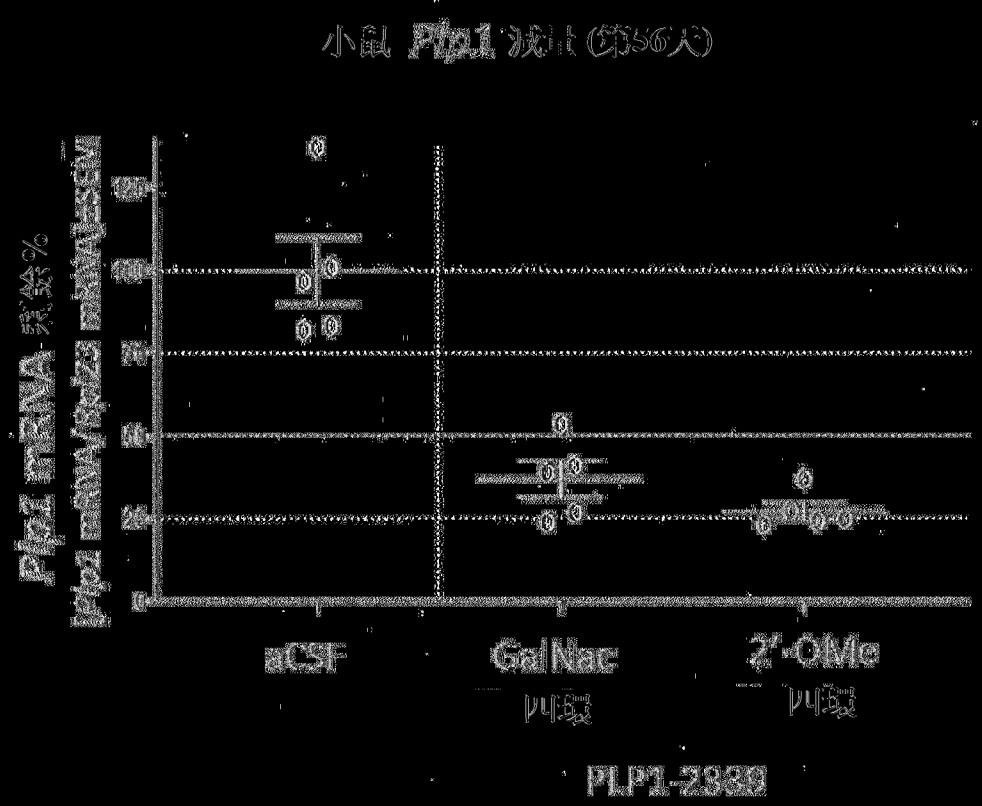


(圖 8A)

小鼠 PLP1 減量 (第28天)



(圖 8B)



(圖 8C)

第一階段
第二階段
第三階段
第四階段
第五階段
第六階段
第七階段
第八階段
第九階段
第十階段
第十一階段
第十二階段
第十三階段
第十四階段
第十五階段
第十六階段
第十七階段
第十八階段
第十九階段
第二十階段
第二十一階段
第二十二階段
第二十三階段
第二十四階段
第二十五階段
第二十六階段
第二十七階段
第二十八階段
第二十九階段
第三十階段
第三十一階段
第三十二階段
第三十三階段
第三十四階段
第三十五階段
第三十六階段
第三十七階段
第三十八階段
第三十九階段
第四十階段
第四十一階段
第四十二階段
第四十三階段
第四十四階段
第四十五階段
第四十六階段
第四十七階段
第四十八階段
第四十九階段
第五十階段
第五十一階段
第五十二階段
第五十三階段
第五十四階段
第五十五階段
第五十六階段
第五十七階段
第五十八階段
第五十九階段
第六十階段
第六十一階段
第六十二階段
第六十三階段
第六十四階段
第六十五階段
第六十六階段
第六十七階段
第六十八階段
第六十九階段
第七十階段
第七十一階段
第七十二階段
第七十三階段
第七十四階段
第七十五階段
第七十六階段
第七十七階段
第七十八階段
第七十九階段
第八十階段
第八十一階段
第八十二階段
第八十三階段
第八十四階段
第八十五階段
第八十六階段
第八十七階段
第八十八階段
第八十九階段
第九十階段
第九十一階段
第九十二階段
第九十三階段
第九十四階段
第九十五階段
第九十六階段
第九十七階段
第九十八階段
第九十九階段
第一百階段
第一百一階段
第一百二階段
第一百三階段
第一百四階段
第一百五階段
第一百六階段
第一百七階段
第一百八階段
第一百九階段
第一百十階段
第一百十一階段
第一百十二階段
第一百十三階段
第一百十四階段
第一百十五階段
第一百十六階段
第一百十七階段
第一百十八階段
第一百十九階段
第一百二十階段
第一百二十一階段
第一百二十二階段
第一百二十三階段
第一百二十四階段
第一百二十五階段
第一百二十六階段
第一百二十七階段
第一百二十八階段
第一百二十九階段
第一百三十階段
第一百三十一階段
第一百三十二階段
第一百三十三階段
第一百三十四階段
第一百三十五階段
第一百三十六階段
第一百三十七階段
第一百三十八階段
第一百三十九階段
第一百四十階段
第一百四十一階段
第一百四十二階段
第一百四十三階段
第一百四十四階段
第一百四十五階段
第一百四十六階段
第一百四十七階段
第一百四十八階段
第一百四十九階段
第一百五十階段
第一百五十一階段
第一百五十二階段
第一百五十三階段
第一百五十四階段
第一百五十五階段
第一百五十六階段
第一百五十七階段
第一百五十八階段
第一百五十九階段
第一百六十階段
第一百六十一階段
第一百六十二階段
第一百六十三階段
第一百六十四階段
第一百六十五階段
第一百六十六階段
第一百六十七階段
第一百六十八階段
第一百六十九階段
第一百七十階段
第一百七十一階段
第一百七十二階段
第一百七十三階段
第一百七十四階段
第一百七十五階段
第一百七十六階段
第一百七十七階段
第一百七十八階段
第一百七十九階段
第一百八十階段
第一百八十一階段
第一百八十二階段
第一百八十三階段
第一百八十四階段
第一百八十五階段
第一百八十六階段
第一百八十七階段
第一百八十八階段
第一百八十九階段
第一百九十階段
第一百九十一階段
第一百九十二階段
第一百九十三階段
第一百九十四階段
第一百九十五階段
第一百九十六階段
第一百九十七階段
第一百九十八階段
第一百九十九階段
第二百階段
第二百一階段
第二百二階段
第二百三階段
第二百四階段
第二百五階段
第二百六階段
第二百七階段
第二百八階段
第二百九階段
第二百十階段
第二百十一階段
第二百十二階段
第二百十三階段
第二百十四階段
第二百十五階段
第二百十六階段
第二百十七階段
第二百十八階段
第二百十九階段
第二百二十階段
第二百二十一階段
第二百二十二階段
第二百二十三階段
第二百二十四階段
第二百二十五階段
第二百二十六階段
第二百二十七階段
第二百二十八階段
第二百二十九階段
第二百三十階段
第二百三十一階段
第二百三十二階段
第二百三十三階段
第二百三十四階段
第二百三十五階段
第二百三十六階段
第二百三十七階段
第二百三十八階段
第二百三十九階段
第二百四十階段
第二百四十一階段
第二百四十二階段
第二百四十三階段
第二百四十四階段
第二百四十五階段
第二百四十六階段
第二百四十七階段
第二百四十八階段
第二百四十九階段
第二百五十階段
第二百五十一階段
第二百五十二階段
第二百五十三階段
第二百五十四階段
第二百五十五階段
第二百五十六階段
第二百五十七階段
第二百五十八階段
第二百五十九階段
第二百六十階段
第二百六十一階段
第二百六十二階段
第二百六十三階段
第二百六十四階段
第二百六十五階段
第二百六十六階段
第二百六十七階段
第二百六十八階段
第二百六十九階段
第二百七十階段
第二百七十一階段
第二百七十二階段
第二百七十三階段
第二百七十四階段
第二百七十五階段
第二百七十六階段
第二百七十七階段
第二百七十八階段
第二百七十九階段
第二百八十階段
第二百八十一階段
第二百八十二階段
第二百八十三階段
第二百八十四階段
第二百八十五階段
第二百八十六階段
第二百八十七階段
第二百八十八階段
第二百八十九階段
第二百九十階段
第二百九十一階段
第二百九十二階段
第二百九十三階段
第二百九十四階段
第二百九十五階段
第二百九十六階段
第二百九十七階段
第二百九十八階段
第二百九十九階段
第三百階段
第三百一階段
第三百二階段
第三百三階段
第三百四階段
第三百五階段
第三百六階段
第三百七階段
第三百八階段
第三百九階段
第三百十階段
第三百十一階段
第三百十二階段
第三百十三階段
第三百十四階段
第三百十五階段
第三百十六階段
第三百十七階段
第三百十八階段
第三百十九階段
第三百二十階段
第三百二十一階段
第三百二十二階段
第三百二十三階段
第三百二十四階段
第三百二十五階段
第三百二十六階段
第三百二十七階段
第三百二十八階段
第三百二十九階段
第三百三十階段
第三百三十一階段
第三百三十二階段
第三百三十三階段
第三百三十四階段
第三百三十五階段
第三百三十六階段
第三百三十七階段
第三百三十八階段
第三百三十九階段
第三百四十階段
第三百四十一階段
第三百四十二階段
第三百四十三階段
第三百四十四階段
第三百四十五階段
第三百四十六階段
第三百四十七階段
第三百四十八階段
第三百四十九階段
第三百五十階段
第三百五十一階段
第三百五十二階段
第三百五十三階段
第三百五十四階段
第三百五十五階段
第三百五十六階段
第三百五十七階段
第三百五十八階段
第三百五十九階段
第三百六十階段
第三百六十一階段
第三百六十二階段
第三百六十三階段
第三百六十四階段
第三百六十五階段
第三百六十六階段
第三百六十七階段
第三百六十八階段
第三百六十九階段
第三百七十階段
第三百七十一階段
第三百七十二階段
第三百七十三階段
第三百七十四階段
第三百七十五階段
第三百七十六階段
第三百七十七階段
第三百七十八階段
第三百七十九階段
第三百八十階段
第三百八十一階段
第三百八十二階段
第三百八十三階段
第三百八十四階段
第三百八十五階段
第三百八十六階段
第三百八十七階段
第三百八十八階段
第三百八十九階段
第三百九十階段
第三百九十一階段
第三百九十二階段
第三百九十三階段
第三百九十四階段
第三百九十五階段
第三百九十六階段
第三百九十七階段
第三百九十八階段
第三百九十九階段
第四百階段
第四百一階段
第四百二階段
第四百三階段
第四百四階段
第四百五階段
第四百六階段
第四百七階段
第四百八階段
第四百九階段
第四百十階段
第四百十一階段
第四百十二階段
第四百十三階段
第四百十四階段
第四百十五階段
第四百十六階段
第四百十七階段
第四百十八階段
第四百十九階段
第四百二十階段
第四百二十一階段
第四百二十二階段
第四百二十三階段
第四百二十四階段
第四百二十五階段
第四百二十六階段
第四百二十七階段
第四百二十八階段
第四百二十九階段
第四百三十階段
第四百三十一階段
第四百三十二階段
第四百三十三階段
第四百三十四階段
第四百三十五階段
第四百三十六階段
第四百三十七階段
第四百三十八階段
第四百三十九階段
第四百四十階段
第四百四十一階段
第四百四十二階段
第四百四十三階段
第四百四十四階段
第四百四十五階段
第四百四十六階段
第四百四十七階段
第四百四十八階段
第四百四十九階段
第四百五十階段
第四百五十一階段
第四百五十二階段
第四百五十三階段
第四百五十四階段
第四百五十五階段
第四百五十六階段
第四百五十七階段
第四百五十八階段
第四百五十九階段
第四百六十階段
第四百六十一階段
第四百六十二階段
第四百六十三階段
第四百六十四階段
第四百六十五階段
第四百六十六階段
第四百六十七階段
第四百六十八階段
第四百六十九階段
第四百七十階段
第四百七十一階段
第四百七十二階段
第四百七十三階段
第四百七十四階段
第四百七十五階段
第四百七十六階段
第四百七十七階段
第四百七十八階段
第四百七十九階段
第四百八十階段
第四百八十一階段
第四百八十二階段
第四百八十三階段
第四百八十四階段
第四百八十五階段
第四百八十六階段
第四百八十七階段
第四百八十八階段
第四百八十九階段
第四百九十階段
第四百九十一階段
第四百九十二階段
第四百九十三階段
第四百九十四階段
第四百九十五階段
第四百九十六階段
第四百九十七階段
第四百九十八階段
第四百九十九階段
第五百階段

（第9A圖）

天數
多次數
單次數
CMC
CMC
CMC

圖 3B

選擇題
下列有關 DNA 複製的敘述，
(A)
(B)
(C)
(D)
填充題
在 DNA 複製過程中，
(1)
(2)
(3)
(4)
簡答題
說明 DNA 複製的意義。
(1)
(2)
(3)
(4)
計算題
某 DNA 分子含有 1000 個鹼基對，
(1)
(2)
(3)
(4)

相對於對照組之倍數變化
Mmp-Plp1 mRNA 相對%
[Plp1/Rpl32] +/- SEM
對照組
Pdgfra(PDGFRα)
Plp1(PLP)
Rpl32(Control)
(2A)
圖

圖3
Mm-Plp1 mRNA 剩餘%
[Plp1/Rplp2] +/- SEM
500
400
300
200
100
0
100
80
60
40
20
0
未成熟寡突
前髓鞘寡突
髓鞘寡突

(c) 0.3 mM IPTG
Control (pSG)
pPplA (pSG)
pPplA-pplA (pSG)
未誘導
誘導後
Mm-pplA mRNA 殘留%
[PplA/RplZ3] +/- SEM
0
20
40
60
80
100
Mm-pplA
Mm-pplA-pplA
Mm-pplA-pplA-pplA
Mm-pplA-pplA-pplA-pplA
Mm-pplA-pplA-pplA-pplA-pplA

圖（C）
Plp1-dup (cre+)
Plp1-dup (cre-)
C57BL/6 (cre-)
給予他莫西芬後天數
M/m-Plp1 mRNA 表現%
[Plp1/Rpl32] +/- SEM
0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
2.50
3.00
0
20
40
60
80
100

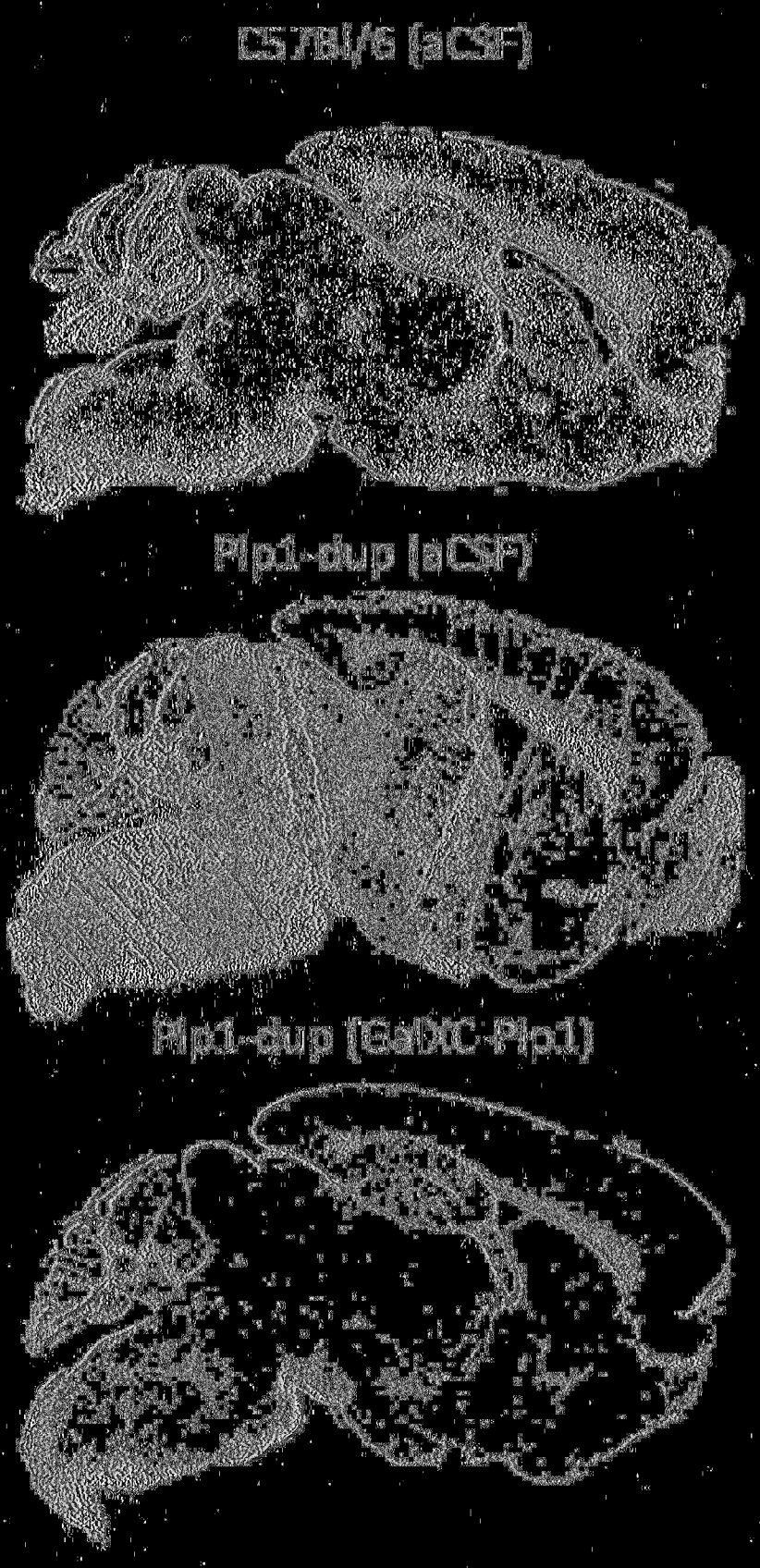
LSC Hela 細胞
M/m-Pip5 mRNA 殘餘%
[Pip5/Rap123] +/- SEM
0
20
40
60
80
100
0
50
100
150
200
250
300
感染後小時
Rap123-GFP
Pip5-GFP
Pip5-Rap123

圖 23

數位式CMOS影像感測器
數元
(A7圖)

無線CAP設備
(第3圖)
第251頁，共351頁(發明說明書)
110128729
表單編號 A0202

(C7)
圖
(Graphical user interface)
(Graphical user interface)
(Graphical user interface)



(圖 15)

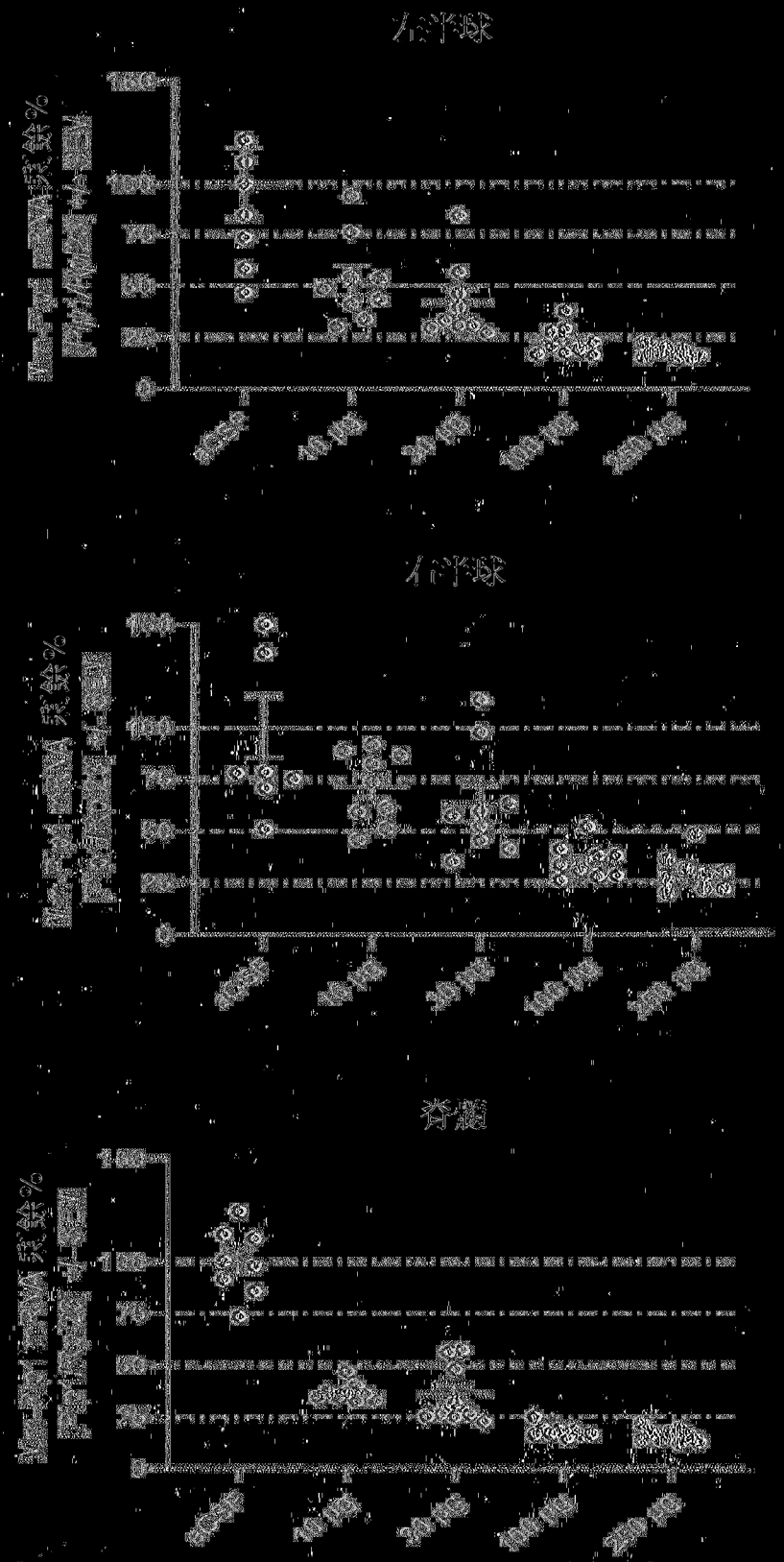
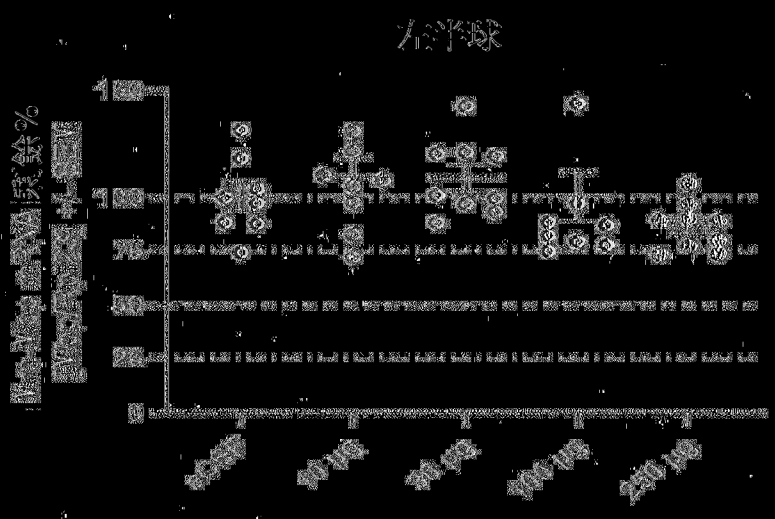
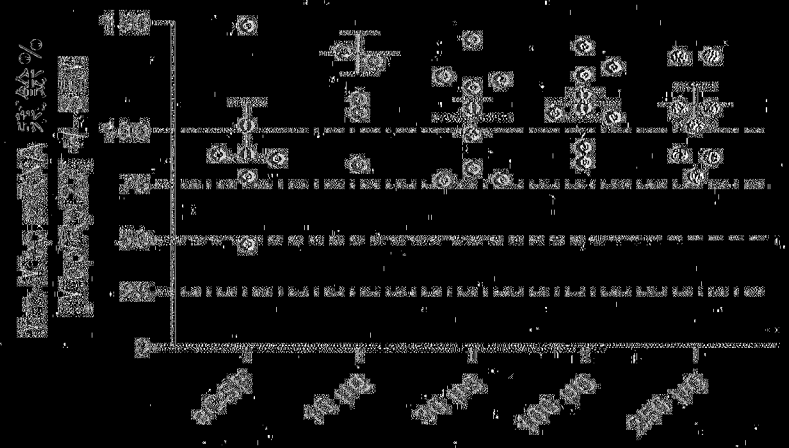
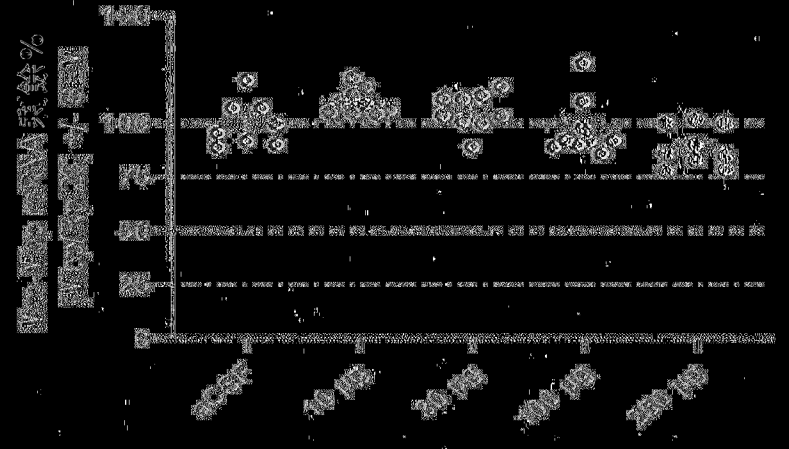


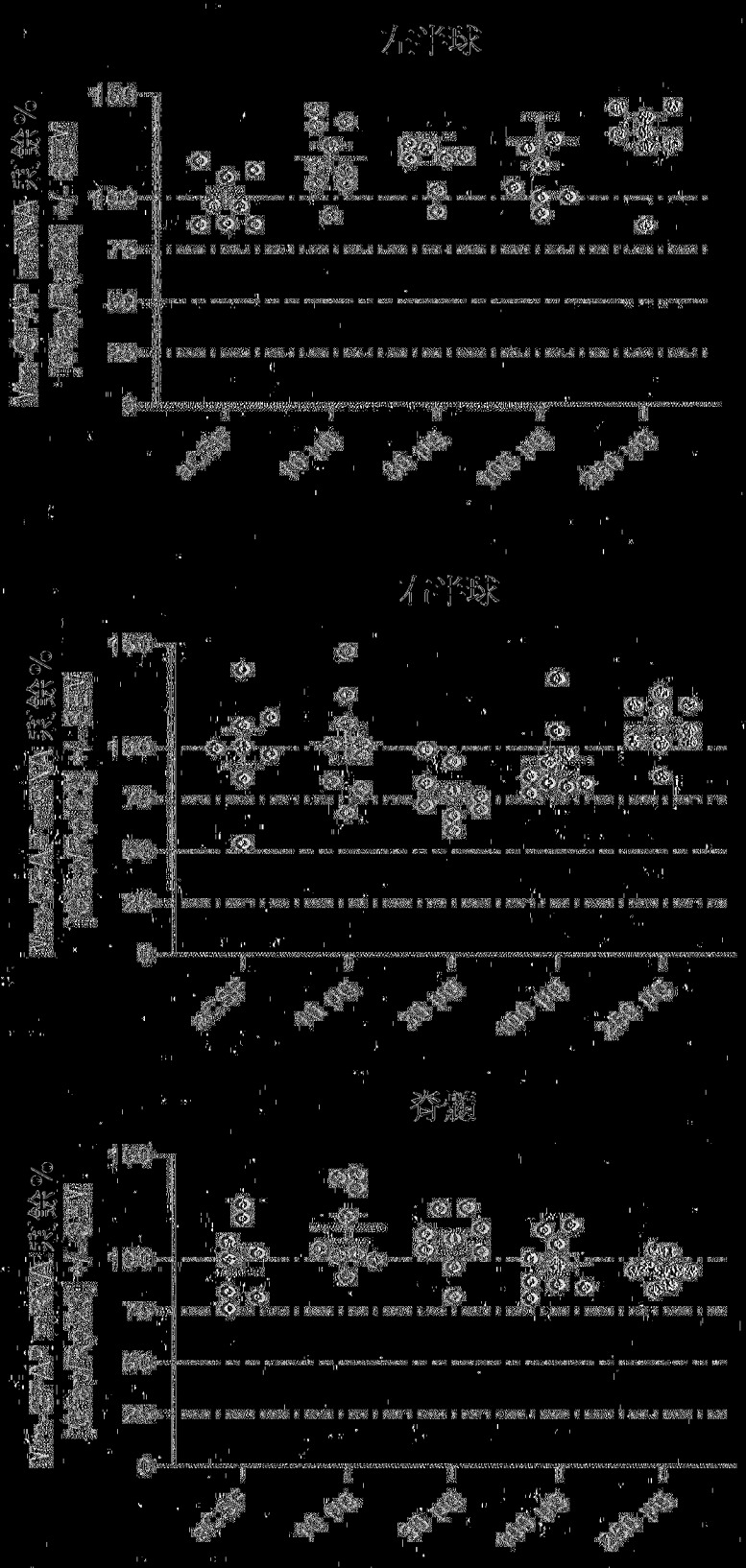
圖 16A



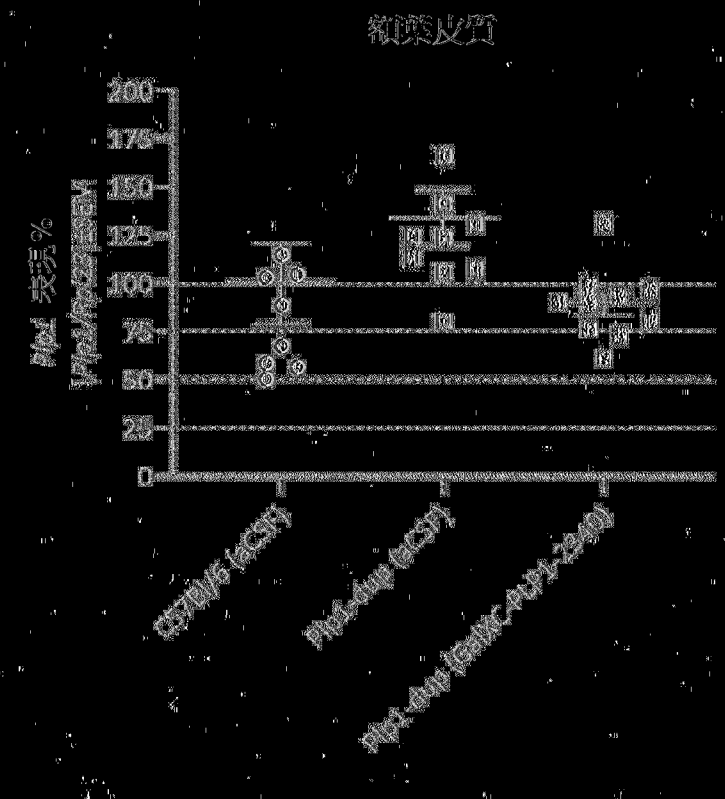




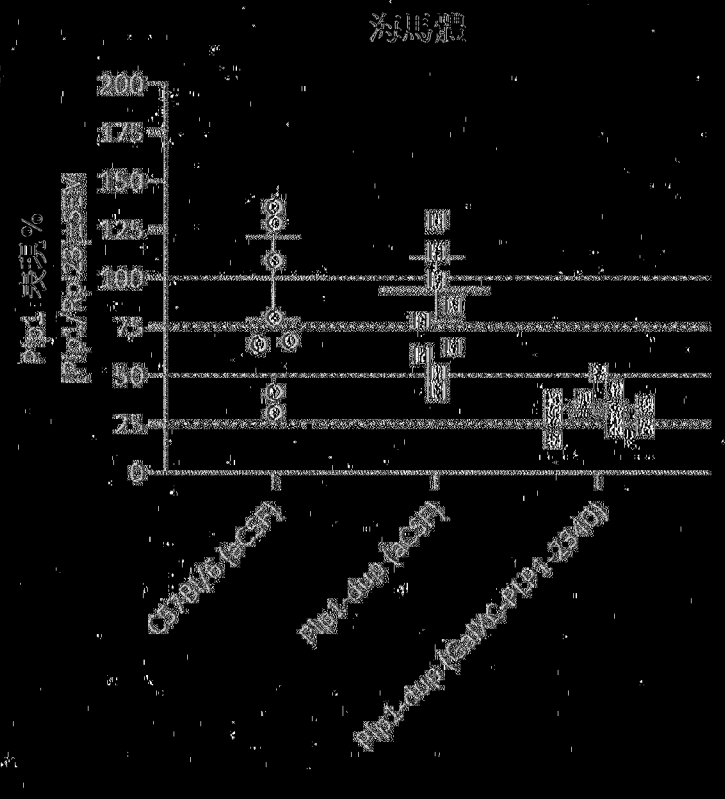
（附 16B）


不浮球
150
125
100
75
50
25
0
浮球
150
125
100
75
50
25
0
脊髓
150
125
100
75
50
25
0

(圖 16C)


新藥皮質
200
175
150
125
100
75
50
25
0
Mean Neutrophil Count %
平均嗜中性球數 %
Control (aCSF)
Pilot-drug (aCSF)
Pilot-drug (Simulated CSF pH=7.2-7.4)

(圖 17A)


海馬體
200
175
150
125
100
75
50
25
0
Mean Neutrophil Count %
平均嗜中性球數 %
Control (aCSF)
Pilot-drug (aCSF)
Pilot-drug (Simulated CSF pH=7.2-7.4)

(圖 17B)

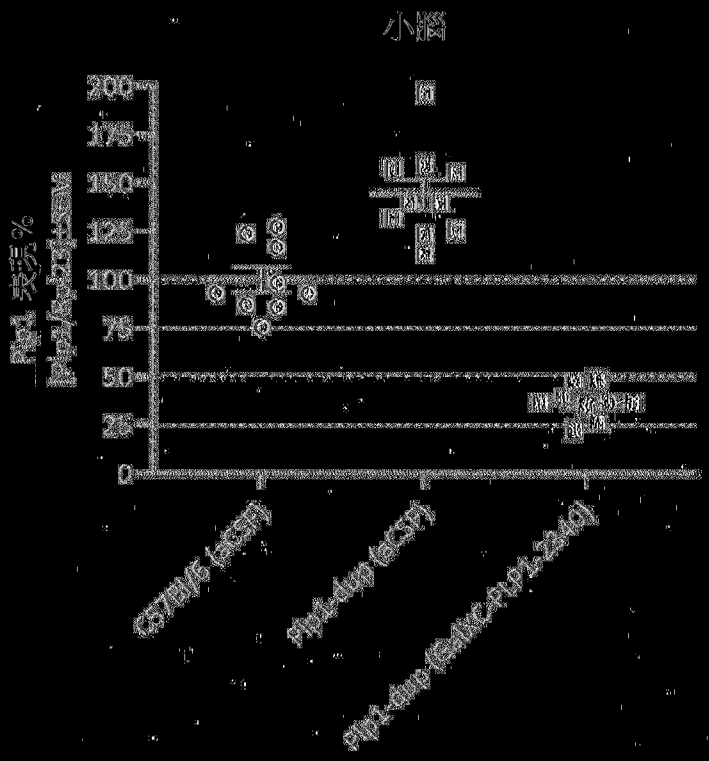

小腦
200
175
150
125
100
75
50
25
0
C57BL/6 (aCSF)
Pip4-dup (aCSF)
Pip4-dup (Resiniferatoxin 23h/d)

圖 1C

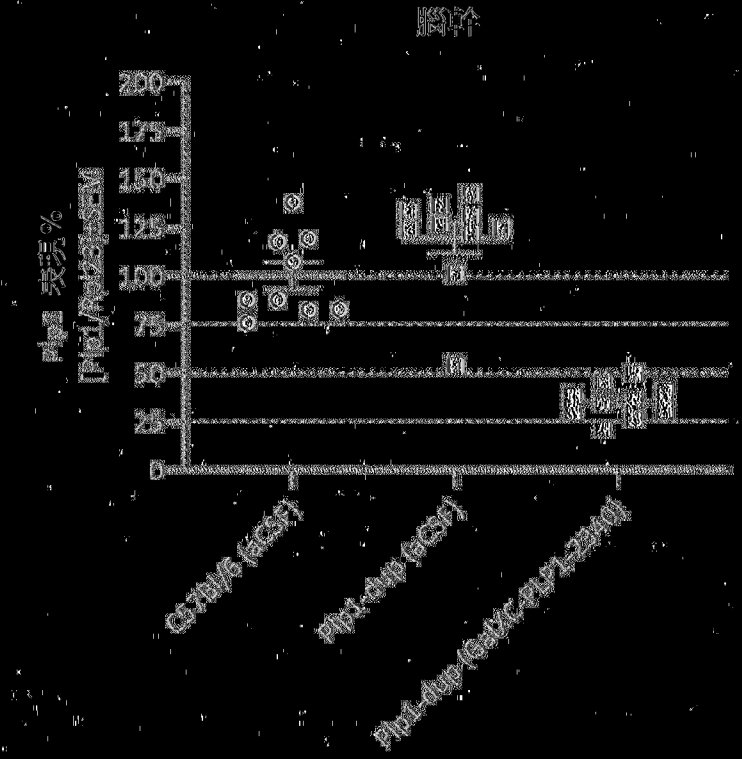

腦幹
200
175
150
125
100
75
50
25
0
C57BL/6 (aCSF)
Pip4-dup (aCSF)
Pip4-dup (Resiniferatoxin 23h/d)

圖 1D

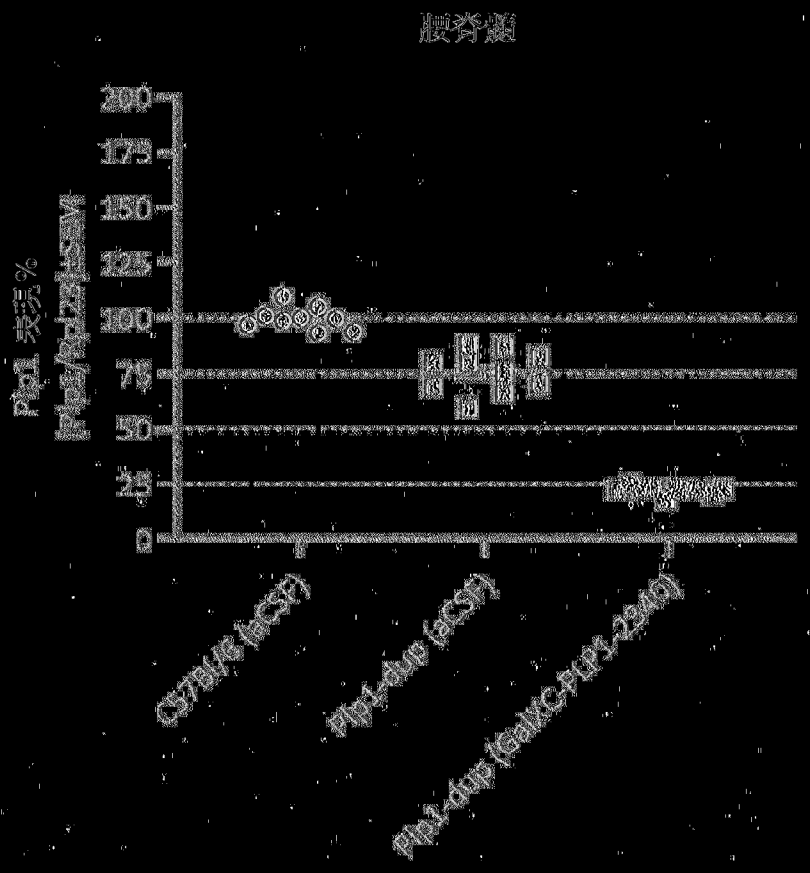

腰脊類
200
175
150
125
100
75
50
25
0
Pipl-dup (aCSF)
Pipl-dup (GABAC-Pipl-2mM)

圖 17E