(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-541989
(P2024-541989A)
(43)公表日　令和6年11月13日(2024.11.13)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/113(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	ＺＺＮＡ	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/713(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/713		
Ａ６１Ｐ	*37/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全229頁）

(21)出願番号　特願2024-525385(P2024-525385)
(86)(22)出願日　令和4年10月27日(2022.10.27)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月20日(2024.6.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/047987
(87)国際公開番号　WO2023/076451
(87)国際公開日　令和5年5月4日(2023.5.4)
(31)優先権主張番号　63/273,215
(32)優先日　令和3年10月29日(2021.10.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　505369158
アルナイラム ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド
ＡＬＮＹＬＡＭ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100122301
弁理士　冨田 憲史
(74)代理人　100170520
弁理士　笹倉 真奈美
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　補体因子Ｂ（ＣＦＢ）ｉＲＮＡ組成物およびその使用方法

(57)【要約】
本発明は、補体因子Ｂ（ＣＦＢ）遺伝子ターゲティングＲＮＡｉ剤、例えば、ｄｓＲＮＡ剤に関する。本発明はまた、このようなＲＮＡｉ剤を使用してＣＦＢ遺伝子の発現を阻害する方法、および対象におけるＣＦＢ関連疾患を処置または防止する方法にも関する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、ＣＦＢをコードするｍＲＮＡに対する相補性領域を含み、相補性領域が、表２～３のうちのいずれか１つにおけるアンチセンスヌクレオチド配列のうちのいずれか１つと、３ヌクレオチド以下異なる、少なくとも１５の連続ヌクレオチドを含む、細胞内の補体因子Ｂ（ＣＦＢ）の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）。
【請求項２】
表２～３のうちのいずれか１つのセンスヌクレオチド配列のいずれかを含むセンス鎖を含む、請求項１に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項３】
表２～３のうちのいずれか１つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれかを含むアンチセンス鎖を含む、請求項１に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項４】
表２～３のうちのいずれか１つのセンスヌクレオチド配列のいずれかを含むセンス鎖、および表２～３のうちのいずれか１つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれかを含むアンチセンス鎖を含む、請求項１に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項５】
表２～３のうちのいずれか１つのセンスヌクレオチド配列のいずれかと、４ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、および表２～３のうちのいずれか１つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれかと、４ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む、請求項１に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項６】
表２～３のうちのいずれか１つのセンスヌクレオチド配列のいずれかと、３ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、および表２～３のうちのいずれか１つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれかと、３ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む、請求項１に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項７】
表２～３のうちのいずれか１つのセンスヌクレオチド配列のいずれかと、２ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、および表２～３のうちのいずれか１つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれかと、２ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む、請求項１に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項８】
表２～３のうちのいずれか１つのセンスヌクレオチド配列のいずれかと、１ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、および表２～３のうちのいずれか１つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれかと、１ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む、請求項１に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項９】
二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、センス鎖が、配列番号１のヌクレオチド５０４～５２６、６４０～６６２、６４１～６６３、９９５～１０１７、９９７～１０１９、１０３４～１０５６、１１４１～１１６３、１１４５～１１６７、１３８９～１４１１、１４７３～１４９５、１８２６～１８４８、１８２８～１８５０、１８４２～１８６４、２２４２～２２６４、２３９１～２４１３、２３９３～２４１５、２４３８～２４６０、または２４５３～２４７５のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つと、３ヌクレオチド以下異なる、少なくとも１５の連続ヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖が、配列番号８の対応するヌクレオチド配列と、３ヌクレオチド以下異なる、少なくとも１５の連続ヌクレオチドを含む、細胞内の補体因子Ｂ（ＣＦＢ）の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）。
【請求項１０】
アンチセンス鎖が、ＡＤ－１７２６０５７；ＡＤ－１７２５７６３；ＡＤ－１７２５７

７７；ＡＤ－１７２５０５７；ＡＤ－１７２５０９６；ＡＤ－１７２８７８６；ＡＤ－１７２５０５９；ＡＤ－１７２８２７６；ＡＤ－１７２８２７８；ＡＤ－１７２６９３６；ＡＤ－１７２５４７２；ＡＤ－１７２４７１５；ＡＤ－１７２７２９２；ＡＤ－１７３０４７７；ＡＤ－１７２７２８８；ＡＤ－１７３０１６７；ＡＤ－１７２５４０８；およびＡＤ－１７２５７６１からなる群から選択される二重鎖の、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つと、４ヌクレオチド以下異なる、少なくとも１５の連続ヌクレオチドを含む、請求項１から９のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項１１】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、ＡＤ－１７２６０５７；ＡＤ－１７２５７６３；ＡＤ－１７２５７７７；ＡＤ－１７２５０５７；ＡＤ－１７２５０９６；ＡＤ－１７２８７８６；ＡＤ－１７２５０５９；ＡＤ－１７２８２７６；ＡＤ－１７２８２７８；ＡＤ－１７２６９３６；ＡＤ－１７２５４７２；ＡＤ－１７２４７１５；ＡＤ－１７２７２９２；ＡＤ－１７３０４７７；ＡＤ－１７２７２８８；ＡＤ－１７３０１６７；ＡＤ－１７２５４０８；およびＡＤ－１７２５７６１からなる群から選択される二重鎖の、センス鎖およびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つと、４ヌクレオチド以下異なる、少なくとも１５の連続ヌクレオチドを含む、請求項１から１０のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項１２】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、ＡＤ－１７２６０５７；ＡＤ－１７２５７６３；ＡＤ－１７２５７７７；ＡＤ－１７２５０５７；ＡＤ－１７２５０９６；ＡＤ－１７２８７８６；ＡＤ－１７２５０５９；ＡＤ－１７２８２７６；ＡＤ－１７２８２７８；ＡＤ－１７２６９３６；ＡＤ－１７２５４７２；ＡＤ－１７２４７１５；ＡＤ－１７２７２９２；ＡＤ－１７３０４７７；ＡＤ－１７２７２８８；ＡＤ－１７３０１６７；ＡＤ－１７２５４０８；およびＡＤ－１７２５７６１からなる群から選択される二重鎖の、センス鎖およびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つと、３ヌクレオチド以下異なる、少なくとも１５の連続ヌクレオチドを含む、請求項１から１１のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項１３】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、ＡＤ－１７２６０５７；ＡＤ－１７２５７６３；ＡＤ－１７２５７７７；ＡＤ－１７２５０５７；ＡＤ－１７２５０９６；ＡＤ－１７２８７８６；ＡＤ－１７２５０５９；ＡＤ－１７２８２７６；ＡＤ－１７２８２７８；ＡＤ－１７２６９３６；ＡＤ－１７２５４７２；ＡＤ－１７２４７１５；ＡＤ－１７２７２９２；ＡＤ－１７３０４７７；ＡＤ－１７２７２８８；ＡＤ－１７３０１６７；ＡＤ－１７２５４０８；およびＡＤ－１７２５７６１からなる群から選択される二重鎖のセンス鎖およびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つと、２ヌクレオチド以下異なる、少なくとも１５の連続ヌクレオチドを含む、請求項１から１２のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項１４】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、ＡＤ－１７２６０５７；ＡＤ－１７２５７６３；ＡＤ－１７２５７７７；ＡＤ－１７２５０５７；ＡＤ－１７２５０９６；ＡＤ－１７２８７８６；ＡＤ－１７２５０５９；ＡＤ－１７２８２７６；ＡＤ－１７２８２７８；ＡＤ－１７２６９３６；ＡＤ－１７２５４７２；ＡＤ－１７２４７１５；ＡＤ－１７２７２９２；ＡＤ－１７３０４７７；ＡＤ－１７２７２８８；ＡＤ－１７３０１６７；ＡＤ－１７２５４０８；およびＡＤ－１７２５７６１からなる群から選択される二重鎖のセンス鎖およびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つと、１ヌクレオチド以下異なる、少なくとも１５の連続ヌクレオチドを含む、請求項１から１３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項１５】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、ＡＤ－１７２６０５７；ＡＤ－１７２５７６３；ＡＤ－１７２５７７７；ＡＤ－１７２５０５７；ＡＤ－１７２５０９６；ＡＤ－１７２８７

８６；ＡＤ－１７２５０５９；ＡＤ－１７２８２７６；ＡＤ－１７２８２７８；ＡＤ－１７２６９３６；ＡＤ－１７２５４７２；ＡＤ－１７２４７１５；ＡＤ－１７２７２９２；ＡＤ－１７３０４７７；ＡＤ－１７２７２８８；ＡＤ－１７３０１６７；ＡＤ－１７２５４０８；およびＡＤ－１７２５７６１からなる群から選択される二重鎖のセンス鎖およびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列を含む、請求項１から１４のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項１６】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、ＡＤ－１７２６０５７；ＡＤ－１７２５７６３；ＡＤ－１７２５７７７；ＡＤ－１７２５０５７；ＡＤ－１７２５０９６；ＡＤ－１７２８７８６；ＡＤ－１７２５０５９；ＡＤ－１７２８２７６；ＡＤ－１７２８２７８；ＡＤ－１７２６９３６；ＡＤ－１７２５４７２；ＡＤ－１７２４７１５；ＡＤ－１７２７２９２；ＡＤ－１７３０４７７；ＡＤ－１７２７２８８；ＡＤ－１７３０１６７；ＡＤ－１７２５４０８；およびＡＤ－１７２５７６１からなる群から選択される二重鎖のセンス鎖およびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列からなる、請求項１から１５のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項１７】

少なくとも１つの修飾ヌクレオチドを含む、請求項１から１６のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項１８】

センス鎖のヌクレオチドの実質的に全ては、修飾を含むか；アンチセンス鎖のヌクレオチドの実質的に全ては、修飾を含むか；またはセンス鎖のヌクレオチドの実質的に全て、およびアンチセンス鎖のヌクレオチドの実質的に全ては、修飾を含む、請求項１から１７のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項１９】

センス鎖のヌクレオチドの全ては、修飾を含むか；アンチセンス鎖のヌクレオチドの全ては、修飾を含むか；またはセンス鎖のヌクレオチドの全て、およびアンチセンス鎖のヌクレオチドの全ては、修飾を含む、請求項１から１８のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項２０】

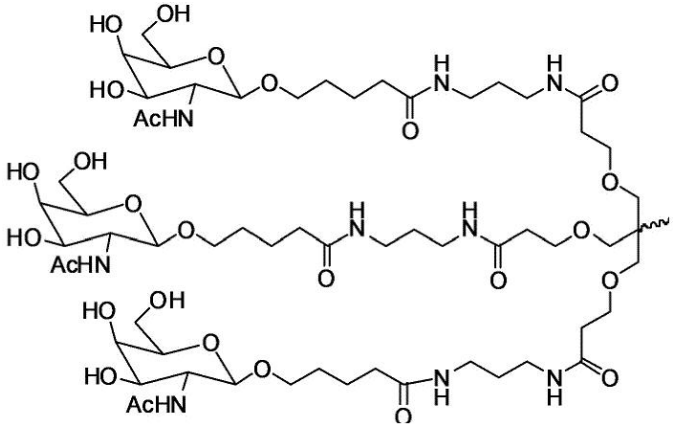
ヌクレオチド修飾のうちの少なくとも１つが、デオキシヌクレオチド修飾、３’末端デオキシチミジン（ｄＴ）ヌクレオチド修飾、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド修飾、２’－フルオロヌクレオチド修飾、２’－デオキシヌクレオチド修飾、ロックヌクレオチド修飾、アンロックヌクレオチド修飾、配座固定ヌクレオチド修飾、拘束エチルヌクレオチド修飾、脱塩基ヌクレオチド修飾、２’－アミノヌクレオチド修飾、２’－Ｏ－アリルヌクレオチド修飾、２’－Ｃ－アルキルヌクレオチド修飾、２’－メトキシエチルヌクレオチド修飾、２’－Ｏ－アルキルヌクレオチド修飾、モルホリノヌクレオチド修飾、ホスホロアミデートヌクレオチド修飾、非天然塩基を含むヌクレオチド修飾、テトラヒドロピランヌクレオチド修飾、１，５－アンヒドロヘキシトールヌクレオチド修飾、シクロヘキセニルヌクレオチド修飾、ホスホロチオエート基を含むヌクレオチドのヌクレオチド修飾、メチルホスホネート基を含むヌクレオチドのヌクレオチド修飾、２’－リン酸を含むヌクレオチドのヌクレオチド修飾、５’－リン酸を含むヌクレオチドのヌクレオチド修飾、５’－リン酸模倣体を含むヌクレオチドのヌクレオチド修飾、熱不安定性ヌクレオチド修飾、グリコール修飾ヌクレオチド（ＧＮＡ）のヌクレオチド修飾、および２－Ｏ－（Ｎ－メチルアセトアミド）ヌクレオチド修飾；ならびにこれらの組合せからなる群から選択される、請求項１７から１９のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項２１】

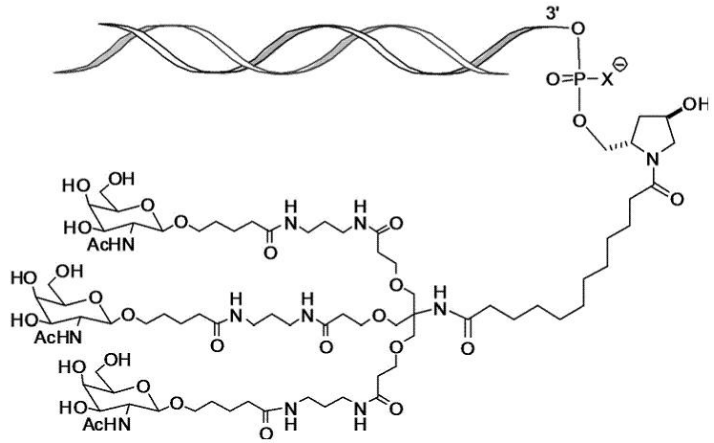
ヌクレオチド修飾が、ＬＮＡ、ＨＮＡ、ＣｅＮＡ、２’－メトキシエチル、２’－Ｏ－アルキル、２’－Ｏ－アリル、２’－Ｃ－アリル、２’－フルオロ、２’－デオキシ、２’－ヒドロキシ、およびグリコール修飾ヌクレオチド（ＧＮＡ）；およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項１７から１９のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項２２】
ヌクレオチドのヌクレオチド修飾のうちの少なくとも１つが、デオキシヌクレオチドのヌクレオチド修飾、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド修飾、２’－フルオロヌクレオチド修飾、２’－デオキシヌクレオチド修飾、グリコール（ＧＮＡ）ヌクレオチド修飾、２’－リン酸を含むヌクレオチドのヌクレオチド修飾、ビニルホスホネートヌクレオチド修飾；および２’－Ｏ　ヘキサデシルヌクレオチド修飾；ならびにこれらの組合せからなる群から選択される、請求項１７から１９のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項２３】
ヌクレオチド上の修飾のうちの少なくとも１つが、熱不安定性ヌクレオチド修飾である、請求項１７から１９のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ。
【請求項２４】
熱不安定性ヌクレオチド修飾が、脱塩基修飾；二重鎖内の対向ヌクレオチドとのミスマッチ；ならびに、不安定性糖修飾、２’－デオキシ修飾、非環状ヌクレオチド、アンロック核酸（ＵＮＡ）、およびグリコール修飾核酸（ＧＮＡ）からなる群から選択される、請求項２３に記載のｄｓＲＮＡ。
【請求項２５】
二本鎖領域が、１９～３０ヌクレオチド対の長さである、請求項１から２４のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項２６】
二本鎖領域が、１９～２５ヌクレオチド対の長さである、請求項２５に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項２７】
二本鎖領域が、１９～２３ヌクレオチド対の長さである、請求項２５に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項２８】
二本鎖領域が、２３～２７ヌクレオチド対の長さである、請求項２５に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項２９】
二本鎖領域が、２１～２３ヌクレオチド対の長さである、請求項２５に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項３０】
各鎖が、独立に、３０ヌクレオチド以下の長さである、請求項１から２９のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項３１】
センス鎖が、２１ヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖が、２３ヌクレオチドの長さである、請求項１から３０のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項３２】
相補性領域が、少なくとも１７ヌクレオチドの長さである、請求項１から３１のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項３３】
相補性領域が、１９～２３ヌクレオチドの長さである、請求項１から３２のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項３４】
相補性領域が、１９～２１ヌクレオチドの長さである、請求項１から３３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項３５】
少なくとも１つの鎖が、少なくとも１ヌクレオチドの３’突出を含む、請求項１から３４のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項３６】
少なくとも１つの鎖が、少なくとも２ヌクレオチドの３’突出を含む、請求項１から３

５のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項３７】
リガンドをさらに含む、請求項１から３６のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項３８】
リガンドが、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖の３’末端とコンジュゲートされている、請求項３７に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項３９】
リガンドが、Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）誘導体である、請求項３７または３８に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項４０】
リガンドが、一価、二価、または三価の分枝状リンカーを介して接合されている１つまたは複数のＧａｌＮＡｃ誘導体である、請求項３７から３９のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項４１】
リガンドが
【化１】



である、請求項３９または４０に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項４２】
以下の図式
【化２】



において示されるリガンドとコンジュゲートされ、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項４１に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項４３】
Ｘが、Ｏである、請求項４２に記載のｄｓＲＮＡ剤。
【請求項４４】

少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはメチルホスホネートヌクレオチド間連結をさらに含む、請求項１から４３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項４５】

ホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはメチルホスホネートヌクレオチド間連結が、１つの鎖の３’末端にある、請求項４４に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項４６】

鎖が、アンチセンス鎖である、請求項４５に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項４７】

鎖が、センス鎖である、請求項４５に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項４８】

ホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはメチルホスホネートヌクレオチド間連結が、１つの鎖の５’末端にある、請求項４４に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項４９】

鎖が、アンチセンス鎖である、請求項４８に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項５０】

鎖が、センス鎖である、請求項４８に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項５１】

ホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはメチルホスホネートヌクレオチド間連結が、１つの鎖の５’末端および３’末端の両方にある、請求項４２に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項５２】

鎖が、アンチセンス鎖である、請求項５０に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項５３】

二重鎖のアンチセンス鎖の５’末端の１位における塩基対が、ＡＵ塩基対である、請求項１から５２のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤。

【請求項５４】

請求項１から５３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤を含有する細胞。

【請求項５５】

補体因子Ｂ（ＣＦＢ）をコードする遺伝子の発現を阻害するための医薬組成物であって、請求項１から５３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤を含む医薬組成物。

【請求項５６】

ｄｓＲＮＡ剤が、非緩衝液中にある、請求項５５に記載の医薬組成物。

【請求項５７】

非緩衝液が、生理食塩液または水である、請求項５６に記載の医薬組成物。

【請求項５８】

前記ｄｓＲＮＡ剤が、緩衝液中にある、請求項５５に記載の医薬組成物。

【請求項５９】

緩衝液が、酢酸塩、クエン酸塩、プロラミン、炭酸塩、もしくはリン酸塩、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項５８に記載の医薬組成物。

【請求項６０】

緩衝液が、リン酸緩衝生理食塩液（ＰＢＳ）である、請求項５９に記載の医薬組成物。

【請求項６１】

細胞内の補体因子Ｂ（ＣＦＢ）遺伝子の発現を阻害する方法であって、細胞を、請求項１から５３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤、または請求項５５から６０のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させ、これにより、細胞内のＣＦＢ遺伝子の発現を阻害することを含む方法。

【請求項６２】

細胞が、対象内部の細胞である、請求項６１に記載の方法。

【請求項６３】

対象が、ヒトである、請求項６２に記載の方法。

【請求項６４】
対象が、補体因子Ｂ（ＣＦＢ）関連障害を有する、請求項６２に記載の方法。
【請求項６５】
細胞を、ｄｓＲＮＡ剤と接触させることが、補体因子Ｂの発現を、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または９５％阻害する、請求項６１から６４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６６】
補体因子Ｂの発現を阻害することが、対象の血清中の補体因子Ｂタンパク質レベルを、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または９５％低下させる、請求項６１から６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６７】
補体因子Ｂ発現の低減から利益を得る障害を有する対象を処置する方法であって、対象へと、治療有効量の、請求項１から５３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤、または請求項５５から６０のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与し、これにより、補体因子Ｂ発現の低減から利益を得る障害を有する対象を処置することを含む方法。
【請求項６８】
補体因子Ｂ発現の低減から利益を得る障害を有する対象における、少なくとも１つの症状を防止する方法であって、対象へと、予防有効量の、請求項１から５３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤、または請求項５５から６０のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与し、これにより、補体因子Ｂ発現の低減から利益を得る障害を有する対象における、少なくとも１つの症状を防止することを含む方法。
【請求項６９】
障害が、補体因子Ｂ関連障害である、請求項６７または６８に記載の方法。
【請求項７０】
補体因子Ｂ関連障害が、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、喘息、関節リウマチ（ＲＡ）；抗リン脂質抗体症候群；ループス腎炎；虚血再灌流障害；典型または感染性溶血性尿毒症症候群（ｔＨＵＳ）；デンスデポジット病（ＤＤＤ）；視神経脊髄炎（ＮＭＯ）；多巣性運動ニューロパチー（ＭＭＮ）；多発性硬化症（ＭＳ）；黄斑変性［例えば、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）］；溶血、肝酵素上昇、および血小板減少（ＨＥＬＬＰ）症候群；血栓性血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）；自然流産；微量免疫型血管炎；表皮水疱症；習慣性流産；子癇前症、外傷性脳損傷、重症筋無力症、寒冷凝集素症、皮膚筋炎水疱性類天疱瘡、志賀毒素産生性大腸菌による溶血性尿毒症症候群、Ｃ３ニューロパチー、抗好中球細胞質抗体関連血管炎［例えば、多発血管炎性肉芽腫症（以前は、ウェグナー肉芽腫症として公知）、チャーグ・ストラウス症候群、および顕微鏡的多発血管炎］、体液および血管移植拒絶、移植片機能不全、心筋梗塞（例えば、心筋梗塞における組織損傷および虚血）、同種移植、敗血症（例えば、敗血症の転帰不良）、冠動脈疾患、皮膚筋炎、グレーブス病、アテローム性動脈硬化、アルツハイマー病、全身性炎症反応敗血症、敗血症性ショック、脊髄損傷、糸球体腎炎、橋本甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血（ＡＩＨＡ）、ＩＴＰ、グッドパスチャー症候群、デゴス病、抗リン脂質抗体症候群（ＡＰＳ）、劇症型ＡＰＳ（ＣＡＰＳ）、心血管障害、心筋炎、脳血管障害、末梢（例えば、筋骨格）血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸血管障害、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性エリテマトーデス関連血管炎、関節リウマチと関連する血管炎、免疫複合体血管炎、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管障害、川崎病（動脈炎）、静脈ガス塞栓症（ＶＧＥ）、ならびにステント留置、回転式粥腫切除術、および経皮経管冠状動脈形成術（ＰＴＣＡ）後の再狭窄からなる群から選択される、請求項６９に記載の方法。
【請求項７１】
補体因子Ｂ関連疾患が、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えば、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、多発性嚢胞腎、膜性腎症、加齢黄斑変性、非典型溶血性尿毒症症候群、血栓性微小血管障害症、重症筋無力症、虚血再灌流障害、発

作性夜間ヘモグロビン尿症、および関節リウマチからなる群から選択される、請求項６９に記載の方法。
【請求項７２】
補体因子Ｂ関連疾患が、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えば、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、および多発性嚢胞腎からなる群から選択される、請求項６９に記載の方法。
【請求項７３】
対象が、ヒトである、請求項６７から７２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７４】
ｄｓＲＮＡ剤が、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇの用量もしくは約５ｍｇまたは１０００ｍｇの用量で、対象に投与される、請求項６７から７３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７５】
ｄｓＲＮＡ剤が、対象へと、皮下投与される、請求項６７から７４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７６】
ＣＦＢ関連疾患の処置のための薬剤を、対象に投与することをさらに含む、請求項６７から７５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７７】
補体成分Ｃ５をターゲティングするｉＲＮＡ剤または補体成分Ｃ３をターゲティングするｉＲＮＡ剤を、対象に投与することをさらに含む、請求項６７から７５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７８】
対象に由来する試料（複数可）中の補体因子Ｂレベルを決定することをさらに含む、請求項５９から６９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７９】
対象試料（複数可）中の補体因子Ｂレベルが、血液試料（複数可）中または血清試料（複数可）中の補体因子Ｂタンパク質レベルである、請求項７８に記載の方法。
【請求項８０】
請求項１から５３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤、または請求項５５から６０のいずれか一項に記載の医薬組成物を含むキット。
【請求項８１】
請求項１から５３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤、または請求項５５から６０のいずれか一項に記載の医薬組成物を含むバイアル。
【請求項８２】
請求項１から５３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤、または請求項５５から６０のいずれか一項に記載の医薬組成物を含むシリンジ。
【請求項８３】
請求項１から５３のいずれか一項に記載のｄｓＲＮＡ剤のいずれかのアンチセンス鎖を含むＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０２１年１０月２９日に出願された米国特許仮出願第６３／２７３，２１５号の利益を主張する。前出願の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
補体は、１８９０年代に最初に発見され、正常な血清に存在する熱安定性抗体による細菌の死滅を補助するかまたは「補完する」ことが見出された［Walport, M.J. (2001)

N Engl J Med. 344:1058］。補体系は、血液中の可溶性タンパク質として存在するか、または膜結合タンパク質として存在するかのいずれかである３０個以上のタンパク質からなる。補体の活性化は、化学誘引からアポトーシスの範囲の過度の生理応答を誘発する、有効なアナフィラトキシンＣ３ａおよびＣ５ａの形成をもたらす補体活性化経路として公知の酵素反応の連続的なカスケードをもたらす。初めは、補体は、侵入する病原体に対して強くて速い応答が開始される自然免疫において重要な役割を果たすと考えられた。しかしながら、近年、補体は、病原体の排除を助けるＴ細胞およびＢ細胞を含む獲得免疫［Dunkelberger JR and Song WC. (2010) Cell Res. 20:34; Molina H, et al. (1996) Proc Natl Acad Sci U S A. 93:3357］、病原体の再侵入を防止する免疫記憶の維持においても重要な役割を果たし、多くのヒトの病理学的状態に関与することが明らかになってきている［Qu, H, et al. (2009) Mol Immunol. 47:185; Wagner, E. and Frank MM. (2010) Nat Rev Drug Discov. 9:43］。

【０００３】

補体活性化は、３つの異なる経路：代替的、古典およびレクチン（図１）を通って生じることが公知であり、ほとんどが不活性な酵素前駆体として存在し、次いで順に切断および活性化されるタンパク質を含む。

【０００４】

古典経路は、抗体－抗原複合体によって、またはＣ反応性タンパク質（ＣＲＰ）によって活性化されることが多く、その両方とも補体成分Ｃ１ｑと相互作用する。さらに、古典経路は、免疫複合体の非存在下でアポトーシス小体に存在するホスファチジルセリンによって活性化されうる。

【０００５】

レクチン経路は、病原体の表面の複合糖質残基に結合するマンノース結合レクチン（ＭＢＬ）によって開始される。古典経路またはレクチン経路の活性化は、（Ｃ４ｂ２ｂ）Ｃ３転換酵素の活性化をもたらす。

【０００６】

代替的経路は、標的表面のＣ３の加水分解によって自然に生成されるＣ３ｂの結合によって活性化される。この表面結合Ｃ３ｂは、次いでＢ因子によって認識され、複合体Ｃ３ｂＢを形成する。Ｃ３ｂＢ複合体は、次に、因子Ｄによって切断され、ＡＰのＣ３転換酵素の活性形態を生じる（Ｃ３ｂＢｂ）。Ｃ３転換酵素の両型は、Ｃ３を切断し、Ｃ３ｂを形成する。Ｃ３ｂは、次いで、さらにＢ因子に結合してＡＰを通る補体活性化を増強する（いわゆる代替的または増幅ループ）か、または活性Ｃ５転換酵素の形成をもたらし（Ｃ３ｂＢｂＣ３ｂまたはＣ４ｂＣ２ｂＣ３ｂ）、Ｃ５を切断し、膜侵襲複合体（ＭＡＣ）（Ｃ５ｂ－９）の形成をもたらす後期イベントを誘発する。

【０００７】

補体系の不適切な活性化は、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えばループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、多発性嚢胞腎、膜性腎症、加齢黄斑変性、非典型溶血性尿毒症症候群、血栓性微小血管障害症、重症筋無力症、虚血再灌流障害、発作性夜間ヘモグロビン尿症、および関節リウマチを含む、多くの異なる疾患の病理の伝播または開始の要因である。

【０００８】

現在まで、代替的経路、例えばＣ５－Ｃ５ａ軸を標的化する１つの治療、抗Ｃ５抗体、エクリズマブ［Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標）］だけが、補体成分関連疾患の処置のために利用可能である。エクリズマブは、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、および重症筋無力症の処置に有効であることが示され、現在、さらなる補体成分関連疾患の臨床試験が評価されているが、エクリズマブ治療は、コストが高い、毎週高用量の注入後、隔週の維持注入が必要である。さらに、およそ５０％のエクリズマブ処置したＰＮＨ対象は、低レベルの溶血を示し、引き続き輸液を必要とする［Hill A, et al. (2010) Haematologica 95(4):567-73］。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】
【０００９】
したがって、当技術分野において、例えば補体因子Ｂ活性の活性化による補体活性化と関連する疾患、障害および状態を処置するための組成物および方法が必要とされている。
【課題を解決するための手段】
【００１０】
本発明は、補体因子Ｂ（ＣＦＢ）をコードする遺伝子のＲＮＡ転写物の、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）媒介切断に影響を及ぼすｉＲＮＡ組成物を提供する。補体因子Ｂ（ＣＦＢ）は、細胞内、例えば、ヒト対象などの対象内部の細胞内のでありうる。
【００１１】
したがって、一態様において、本発明は、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、センス鎖が、配列番号１のヌクレオチド配列と、０、１、２、または３ヌクレオチド以下異なる、少なくとも１５、例えば、１５、１６、１７、１８、１９、２０、または２１の連続ヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖が、配列番号８のヌクレオチド配列の対応する部分と、１、２、または３ヌクレオチド以下異なる、少なくとも１５、例えば、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、または２３の連続ヌクレオチドを含む、細胞内の補体因子Ｂ（ＣＦＢ）の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）剤を提供する。
【００１２】
別の態様において、本発明は、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、アンチセンス鎖が、補体因子Ｂ（ＣＦＢ）をコードするｍＲＮＡと相補的な領域を含み、相補的な領域が、表２～３のうちのいずれか１つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれか１つと、０、１、２、または３ヌクレオチド以下異なる、少なくとも１５、例えば１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、または２３の連続ヌクレオチドを含む、細胞内の補体因子Ｂ（ＣＦＢ）の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）を提供する。
【００１３】
一実施形態において、ｄｓＲＮＡ剤は、表２～３のうちのいずれか１つのセンスヌクレオチド配列のいずれかを含むセンス鎖を含む。
【００１４】
一実施形態において、ｄｓＲＮＡ剤は、表２～３のうちのいずれか１つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれかを含むアンチセンス鎖を含む。
【００１５】
一実施形態において、ｄｓＲＮＡ剤は、表２～３のうちのいずれか１つのセンスヌクレオチド配列のいずれかを含むセンス鎖、および表２～３のうちのいずれか１つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれかを含むアンチセンス鎖を含む。
【００１６】
一実施形態において、ｄｓＲＮＡ剤は、表２～３のうちのいずれか１つのセンスヌクレオチド配列のいずれかと、４ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、および表２～３のうちのいずれか１つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれかと、４ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。
【００１７】
一実施形態において、ｄｓＲＮＡ剤は、表２～３のうちのいずれか１つのセンスヌクレオチド配列のいずれかと、３ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、および表２～３のうちのいずれか１つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれかと、３ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。
【００１８】
一実施形態において、ｄｓＲＮＡ剤は、表２～３のうちのいずれか１つのセンスヌクレオチド配列のいずれかと、２ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、

および表２～３のうちのいずれか１つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれかと、２ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。

【００１９】

一実施形態において、ｄｓＲＮＡ剤は、表２～３のうちのいずれか１つのセンスヌクレオチド配列のいずれかと、１ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むセンス鎖、および表２～３のうちのいずれか１つのアンチセンスヌクレオチド配列のいずれかと、１ヌクレオチド以下異なるヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。

【００２０】

別の態様において、本発明は、二本鎖領域を形成するセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、センス鎖が、配列番号１のヌクレオチド５０４～５２６、６４０～６６２、６４１～６６３、９９５～１０１７、９９７～１０１９、１０３４～１０５６、１１４１～１１６３、１１４５～１１６７、１３８９～１４１１、１４７３～１４９５、１８２６～１８４８、１８２８～１８５０、１８４２～１８６４、２２４２～２２６４、２３９１～２４１３、２３９３～２４１５、２４３８～２４６０、または２４５３～２４７５のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つと、０、１、２、３または４ヌクレオチド以下異なる、少なくとも１５、例えば１５、１６、１７、１８、１９、２０、または２１の連続ヌクレオチドを含み、アンチセンス鎖が、配列番号８の対応するヌクレオチド配列に由来する、少なくとも１５、例えば１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、または２３の連続ヌクレオチドを含む、細胞内の補体因子Ｂ（ＣＦＢ）の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）を提供する。

【００２１】

一実施形態において、アンチセンス鎖は、ＡＤ－１７２６０５７；ＡＤ－１７２５７６３；ＡＤ－１７２５７７７；ＡＤ－１７２５０５７；ＡＤ－１７２５０９６；ＡＤ－１７２８７８６；ＡＤ－１７２５０５９；ＡＤ－１７２８２７６；ＡＤ－１７２８２７８；ＡＤ－１７２６９３６；ＡＤ－１７２５４７２；ＡＤ－１７２４７１５；ＡＤ－１７２７２９２；ＡＤ－１７３０４７７；ＡＤ－１７２７２８８；ＡＤ－１７３０１６７；ＡＤ－１７２５４０８；およびＡＤ－１７２５７６１からなる群から選択される二重鎖の、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つと、０、１、２、３、または４ヌクレオチド以下異なる、少なくとも１５、例えば１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、または２３の連続ヌクレオチドを含む。

【００２２】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、ＡＤ－１７２６０５７；ＡＤ－１７２５７６３；ＡＤ－１７２５７７７；ＡＤ－１７２５０５７；ＡＤ－１７２５０９６；ＡＤ－１７２８７８６；ＡＤ－１７２５０５９；ＡＤ－１７２８２７６；ＡＤ－１７２８２７８；ＡＤ－１７２６９３６；ＡＤ－１７２５４７２；ＡＤ－１７２４７１５；ＡＤ－１７２７２９２；ＡＤ－１７３０４７７；ＡＤ－１７２７２８８；ＡＤ－１７３０１６７；ＡＤ－１７２５４０８；およびＡＤ－１７２５７６１からなる群から選択される二重鎖の、センス鎖およびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つと、０、１、２、３、または４ヌクレオチド以下異なる、少なくとも１５、例えば１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、または２３の連続ヌクレオチドを含む。

【００２３】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、ＡＤ－１７２６０５７；ＡＤ－１７２５７６３；ＡＤ－１７２５７７７；ＡＤ－１７２５０５７；ＡＤ－１７２５０９６；ＡＤ－１７２８７８６；ＡＤ－１７２５０５９；ＡＤ－１７２８２７６；ＡＤ－１７２８２７８；ＡＤ－１７２６９３６；ＡＤ－１７２５４７２；ＡＤ－１７２４７１５；ＡＤ－１７２７２９２；ＡＤ－１７３０４７７；ＡＤ－１７２７２８８；ＡＤ－１７３０１６７；ＡＤ－１７２５４０８；およびＡＤ－１７２５７６１からなる群から選択される二重鎖の、センス鎖およびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列を含む。

【００２４】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、ＡＤ－１７２６０５７；ＡＤ

－１７２５７６３；ＡＤ－１７２５７７７；ＡＤ－１７２５０５７；ＡＤ－１７２５０９６；ＡＤ－１７２８７８６；ＡＤ－１７２５０５９；ＡＤ－１７２８２７６；ＡＤ－１７２８２７８；ＡＤ－１７２６９３６；ＡＤ－１７２５４７２；ＡＤ－１７２４７１５；ＡＤ－１７２７２９２；ＡＤ－１７３０４７７；ＡＤ－１７２７２８８；ＡＤ－１７３０１６７；ＡＤ－１７２５４０８；およびＡＤ－１７２５７６１からなる群から選択される二重鎖の、センス鎖およびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列からなる。

【００２５】

一実施形態において、ｄｓＲＮＡ剤は、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドを含む。

【００２６】

一実施形態において、センス鎖のヌクレオチドの実質的に全ては、修飾を含むか；アンチセンス鎖のヌクレオチドの実質的に全ては、修飾を含むか；またはセンス鎖のヌクレオチドの実質的に全て、およびアンチセンス鎖のヌクレオチドの実質的に全ては、修飾を含む。

【００２７】

一実施形態において、センス鎖のヌクレオチドの全ては、修飾を含むか；アンチセンス鎖のヌクレオチドの全ては、修飾を含むか；またはセンス鎖のヌクレオチドの全て、およびアンチセンス鎖のヌクレオチドの全ては、修飾を含む。

【００２８】

一実施形態において、修飾ヌクレオチドのうちの少なくとも１つは、デオキシヌクレオチド、３’末端デオキシチミジン（ｄＴ）ヌクレオチド、２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオチド、２’－フルオロ修飾ヌクレオチド、２’－デオキシ修飾ヌクレオチド、ロックヌクレオチド、アンロックヌクレオチド、配座固定ヌクレオチド、拘束エチルヌクレオチド、脱塩基ヌクレオチド、２’－アミノ修飾ヌクレオチド、２’－Ｏ－アリル－修飾ヌクレオチド、２’－Ｃ－アルキル－修飾ヌクレオチド、２’－メトキシエチル修飾ヌクレオチド、２’－Ｏ－アルキル修飾ヌクレオチド、モルホリノヌクレオチド、ホスホルアミデート、非天然塩基を含むヌクレオチド、テトラヒドロピラン修飾ヌクレオチド、１，５－アンヒドロヘキシトール修飾ヌクレオチド、シクロヘキセニル修飾ヌクレオチド、ホスホロチオエート基を含むヌクレオチド、メチルホスホネート基を含むヌクレオチド、５’－リン酸を含むヌクレオチド、５’－リン酸模倣体を含むヌクレオチド、２’－リン酸基、例えば、シチジン－２’－リン酸（Ｃ２ｐ）；グアノシン－２’－リン酸（Ｇ２ｐ）；ウリジン－２’－リン酸（Ｕ２ｐ）；アデノシン－２’－リン酸（Ａ２ｐ）を含むヌクレオチド；熱不安定性ヌクレオチド、グリコール修飾ヌクレオチド（ＧＮＡ）、および２－Ｏ－（Ｎ－メチルアセトアミド）修飾ヌクレオチド；ならびにこれらの組合せからなる群から選択される。

【００２９】

一実施形態において、ヌクレオチド上の修飾は、ＬＮＡ、ＨＮＡ、ＣｅＮＡ、２’－メトキシエチル、２’－Ｏ－アルキル、２’－Ｏ－アリル、２’－Ｃ－アリル、２’－フルオロ、２’－デオキシ、２’－ヒドロキシル、およびグリコール；ならびにこれらの組合せからなる群から選択される。

【００３０】

一実施形態において、修飾ヌクレオチドのうちの少なくとも１つは、デオキシヌクレオチド、２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオチド、２’－フルオロ修飾ヌクレオチド、２’－デオキシ－修飾ヌクレオチド、グリコール修飾ヌクレオチド（ＧＮＡ）、例えば、Ｇｇｎ、Ｃｇｎ、Ｔｇｎ、またはＡｇｎ、２’－リン酸基を含むヌクレオチド、およびビニルホスホネートヌクレオチド；ならびにこれらの組合せからなる群から選択される。

【００３１】

別の実施形態において、ヌクレオチド上の修飾のうちの少なくとも１つは、熱不安定性ヌクレオチド修飾である。

【００３２】

一実施形態において、熱不安定性ヌクレオチド修飾は、脱塩基修飾；二重鎖内の対向ヌクレオチドとのミスマッチ；ならびに不安定性糖修飾、２’－デオキシ修飾、非環状ヌク

レオチド、アンロック核酸（ＵＮＡ）、およびグリセロール核酸（ＧＮＡ）からなる群から選択される。

【００３３】

二本鎖領域は、１９～３０ヌクレオチド対の長さ；１９～２５ヌクレオチド対の長さ；１９～２３ヌクレオチド対の長さ；２３～２７ヌクレオチド対の長さ；または２１～２３ヌクレオチド対の長さでありうる。

【００３４】

一実施形態において、各鎖は、独立に、３０ヌクレオチド以下の長さである。

【００３５】

一実施形態において、センス鎖は、２１ヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖は、２３ヌクレオチドの長さである。

【００３６】

相補性領域は、少なくとも１７ヌクレオチドの長さ；１９～２３ヌクレオチドの長さ；または１９ヌクレオチドの長さでありうる。

【００３７】

一実施形態において、少なくとも１つの鎖は、少なくとも１ヌクレオチドの３’突出を含む。別の実施形態において、少なくとも１つの鎖は、少なくとも２ヌクレオチドの３’突出を含む。

【００３８】

一実施形態において、ｄｓＲＮＡ剤は、リガンドをさらに含む。

【００３９】

一実施形態において、リガンドは、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖の３’末端とコンジュゲートされている。

【００４０】

一実施形態において、リガンドは、Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）誘導体である。

【００４１】

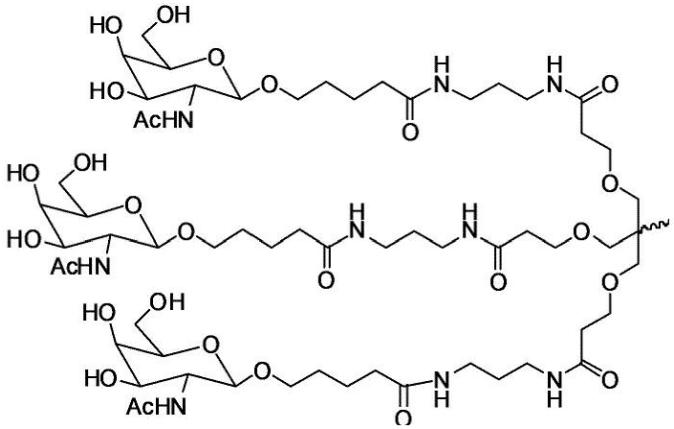
一実施形態において、リガンドは、一価、二価、または三価の分枝状リンカーを介して接合されている１つまたは複数のＧａｌＮＡｃ誘導体である。

【００４２】

一実施形態において、リガンドは、

【００４３】

【化１】



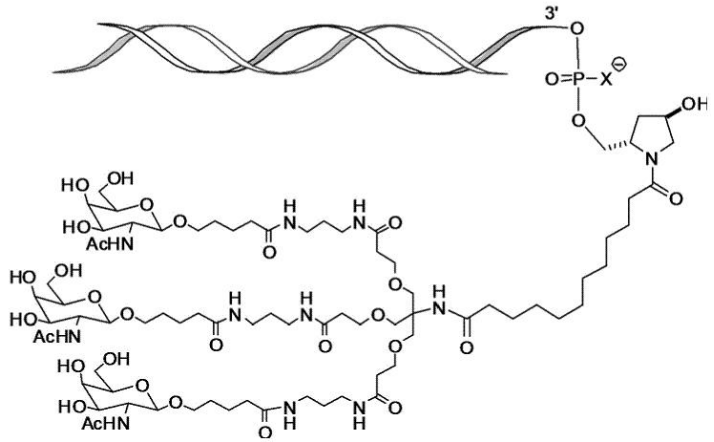
である。

【００４４】

一実施形態において、ｄｓＲＮＡ剤は、以下の図式

【００４５】

【化２】



において示されるリガンドとコンジュゲートされ、Ｘは、ＯまたはＳである。

【００４６】

一実施形態において、Ｘは、Ｏである。

【００４７】

一実施形態において、ｄｓＲＮＡ剤は、少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはメチルホスホネートヌクレオチド間連結をさらに含む。

【００４８】

一実施形態において、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはメチルホスホネートヌクレオチド間連結は、１つの鎖の３’末端、例えば、アンチセンス鎖またはセンス鎖にある。

【００４９】

別の実施形態において、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはメチルホスホネートヌクレオチド間連結は、１つの鎖の５’末端、例えば、アンチセンス鎖またはセンス鎖にある。

【００５０】

一実施形態において、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはメチルホスホネートヌクレオチド間連結は、１つの鎖の５’末端および３’末端の両方にある。一実施形態において、鎖は、アンチセンス鎖である。

【００５１】

一実施形態において、二重鎖のアンチセンス鎖の５’末端の１位における塩基対は、ＡＵ塩基対である。

【００５２】

本発明はまた、本発明のｄｓＲＮＡ剤のうちのいずれか、および本発明のｄｓＲＮＡ剤のうちのいずれかを含む医薬組成物を含有する細胞も提供する。

【００５３】

本発明の医薬組成物は、ｄｓＲＮＡ剤を、非緩衝液中、例えば、生理食塩液または水中に含む場合もあり、本発明の医薬組成物は、ｄｓＲＮＡ剤を、緩衝液中、例えば、酢酸塩、クエン酸塩、プロクラミン塩、炭酸塩、もしくはリン酸塩、またはこれらの任意の組合せを含む緩衝液；あるいはリン酸緩衝生理食塩液（ＰＢＳ）中に含む場合もある。

【００５４】

一態様において、本発明は、細胞内の補体因子Ｂ（ＣＦＢ）遺伝子の発現を阻害する方法を提供する。方法は、細胞を、本発明のｄｓＲＮＡ、または本発明の医薬組成物のいずれかと接触させ、これにより、細胞内のＣＦＢ遺伝子の発現を阻害することを含む。

【００５５】

一実施形態において、細胞は、対象、例えば、ヒト対象、例えば、補体因子Ｂ関連障害を有する対象の内部の細胞である。そのような障害は、典型的には、炎症または免疫系活

性化、例えば、膜侵襲複合体媒介性溶解、アナフィラキシー、または溶血と関連する。補体因子Ｂ関連障害の非限定例は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、喘息、関節リウマチ（ＲＡ）；抗リン脂質抗体症候群；ループス腎炎；虚血再灌流障害；典型または感染性溶血性尿毒症症候群（ｔＨＵＳ）；デンスデポジット病（ＤＤＤ）；視神経脊髄炎（ＮＭＯ）；多巣性運動ニューロパチー（ＭＭＮ）；多発性硬化症（ＭＳ）；黄斑変性［例えば、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）］；溶血、肝酵素上昇、および血小板減少（ＨＥＬＬＰ）症候群；血栓性血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）；自然流産；微量免疫型血管炎；表皮水疱症；習慣性流産；子癇前症；外傷性脳損傷、重症筋無力症、寒冷凝集素症、皮膚筋炎水疱性類天疱瘡、志賀毒素産生性大腸菌による溶血性尿毒症症候群、Ｃ３ニューロパチー、抗好中球細胞質抗体関連血管炎［例えば、多発血管炎性肉芽腫症（以前は、ウェグナー肉芽腫症として公知）、チャーグ・ストラウス症候群、および顕微鏡的多発血管炎］、体液および血管移植拒絶、移植片機能不全、心筋梗塞（例えば、心筋梗塞における組織損傷および虚血）、同種移植、敗血症（例えば、敗血症の転帰不良）、冠動脈疾患、皮膚筋炎、グレーブス病、アテローム性動脈硬化、アルツハイマー病、全身性炎症反応敗血症、敗血症性ショック、脊髄損傷、糸球体腎炎、橋本甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血（ＡＩＨＡ）、ＩＴＰ、グッドパスチャー症候群、デゴス病、抗リン脂質抗体症候群（ＡＰＳ）、劇症型ＡＰＳ（ＣＡＰＳ）、心血管障害、心筋炎、脳血管障害、末梢（例えば、筋骨格）血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸血管障害、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性エリテマトーデス関連血管炎、関節リウマチと関連する血管炎、免疫複合体血管炎、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管障害、川崎病（動脈炎）、静脈ガス塞栓症（ＶＧＥ）、ならびにステント留置、回転式粥腫切除術、および経皮経管冠状動脈形成術（ＰＴＣＡ）後の再狭窄を含む（例えば、Holers (2008) Immunological Reviews 223:300-316; Holers and Thurman (2004) Molecular Immunology 41:147-152;米国特許出願公開第２００７０１７２４８３号を参照されたい）。

【００５６】

一実施形態において、補体因子Ｂ関連疾患は、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えば、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、多発性嚢胞腎、膜性腎症、加齢黄斑変性、非典型溶血性尿毒症症候群、血栓性微小血管障害症、重症筋無力症、虚血再灌流障害、発作性夜間ヘモグロビン尿症、および関節リウマチからなる群から選択される。

【００５７】

別の実施形態において、補体因子Ｂ関連疾患は、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えば、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、および多発性嚢胞腎からなる群から選択される。

【００５８】

一実施形態において、細胞を、ｄｓＲＮＡ剤と接触させることは、ＣＦＢの発現を、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または９５％阻害する。

【００５９】

一実施形態において、ＣＦＢの発現を阻害することは、対象の血清中のＣＦＢタンパク質レベルを、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または９５％低下させる。

【００６０】

一態様において、本発明は、補体因子Ｂ（ＣＦＢ）発現の低減から利益を得る障害を有する対象を処置する方法を提供する。方法は、対象へと、治療有効量の、本発明のｄｓＲＮＡ、または本発明の医薬組成物のいずれかを投与し、これにより、ＣＦＢ発現の低減から利益を得る障害を有する対象を処置することを含む。

【００６１】

別の態様において、本発明は、その障害の診断基準に満たない、障害の少なくとも１つの徴候または症状を有する対象において、補体因子Ｂ（ＣＦＢ）発現の低減から利益を得

る障害の発症を防止する方法を提供する。方法は、対象へと予防有効量の、任意の本発明のｄｓＲＮＡ、または任意の本発明の医薬組成物を投与し、これにより、対象が、ＣＦＢ発現の低減から利益を得る障害の診断基準を満たすまで進行することを防止することを含む。

【００６２】

一実施形態において、障害は、補体因子Ｂ（ＣＦＢ）関連障害である。

【００６３】

一実施形態において、対象は、ヒトである。

【００６４】

一実施形態において、ｄｓＲＮＡ剤は、対象へと、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇの用量において投与される。

【００６５】

一実施形態において、ｄｓＲＮＡ剤は、対象へと、皮下投与される。

【００６６】

一実施形態において、ＣＦＢの、対象試料中レベルは、血液試料中または血清試料中の、ＣＦＢタンパク質レベルである。

【００６７】

一実施形態において、対象への薬剤の投与は、溶血の減少またはＣＦＢタンパク質蓄積の減少を引き起こす。

【００６８】

ある特定の実施形態において、本発明の方法は、さらなる治療剤を対象へと投与することをさらに含む。

【００６９】

一部の態様において、さらなる治療剤は、その全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９，２４９，４１５号に記載されているｉＲＮＡ剤など、Ｃ５遺伝子をターゲティングするｉＲＮＡ剤である。

【００７０】

他の態様において、さらなる治療剤は、その全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第１０，４６５，１９４号に記載されているｉＲＮＡ剤など、補体因子Ｂ（ＣＦＢ）遺伝子をターゲティングするｉＲＮＡ剤である。

【００７１】

他の態様において、さらなる治療剤は、抗補体成分Ｃ５抗体、またはその抗原結合断片［例えばエクリズマブ、ラブリズマブ－ｃｗｖｚ、またはポゼリマブ（ＲＥＧＮ３９１８）］など、Ｃ５の阻害剤、またはＣ５ペプチド阻害剤（例えば、ジルコプラン）である。エクリズマブは、高親和性により補体成分Ｃ５に特異的に結合する、ヒト化モノクローナルＩｇＧ２／４、カッパ軽鎖抗体であり、Ｃ５のＣ５ａおよびＣ５ｂへの切断を阻害し、それにより、終末補体複合体Ｃ５ｂ－９の生成を阻害する。エクリズマブは、その全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第６，３５５，２４５号に記載されている。ラブリズマブ－ｃｗｖｚは、高親和性により補体成分Ｃ５に特異的に結合する、ヒト化ＩｇＧ２／４モノクローナル抗体であり、Ｃ５のＣ５ａおよびＣ５ｂへの切断を阻害し、それにより、終末補体複合体Ｃ５ｂ－９の生成を阻害する。ラブリズマブ－ｃｗｖｚは、その全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１５１３４８９４号に記載されている。ポゼリマブ（その全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第２０１７０３５５７５７号に記載されている、Ｈ４Ｈ１２１６６Ｐとしても公知である）は、補体因子Ｃ５をブロックするようにデザインされた完全ヒトＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ジルコプランは、ナノモル以下の親和性により補体成分５（Ｃ５）に結合する、合成の、大環状ペプチドであり、古典、代替的、またはレクチン経路の活性化時に、Ｃ５ａおよびＣ５ｂへのその切断をアロステリックに阻害する（例えば、その全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１７１０５９３９号を参照されたい）。

【００７２】
さらに他の態様において、さらなる治療剤は、Ｃ３ペプチド阻害剤、またはその類似体である。一実施形態において、Ｃ３ペプチド阻害剤は、コンプスタチンである。コンプスタチンは、強力かつ選択的なＣ３阻害活性を有する環状トリデカペプチドである。コンプスタチン、およびその類似体は、それらの各々の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第７，８８８，３２３号、同第７，９８９，５８９号、および同第８，４４２，７７６号、米国特許出願公開第２０１２／０１７８６９４号および同第２０１３／００５３３０２号、ならびに国際出願ＰＣＴ／ＷＯ２０１２／１７４０５５、同第ＷＯ２０１２／２１７８０８３号、同第ＷＯ２０１３／０３６７７８号に記載される。
【００７３】
ある特定の実施形態において、種々のＣＦＢ関連疾患のために当技術分野において公知の処置は、本発明のＲＮＡｉ剤と組み合わせて使用される。
【００７４】
本発明はまた、本発明のｄｓＲＮＡ、または本発明の医薬組成物のいずれかと、適宜、使用のための指示書とを含むキットも提供する。
【００７５】
本発明は、本発明のｄｓＲＮＡ剤のいずれかのアンチセンス鎖を含むＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）をさらに提供する。
【００７６】
別の実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、その薬学的に許容される塩である。本明細書のＲＮＡｉ剤の各々の「薬学的に許容される塩」は、ナトリウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、マグネシウム塩、それらの混合物を含むがこれらに限定されない。当業者は、ＲＮＡｉ剤が、適宜修飾されたホスホジエステル骨格および／または他の酸性修飾のいずれか（例えば、５’末端ホスホネート基）の遊離酸性基当たり１つのカチオンを有するポリカチオン性塩として提供されることを理解するであろう。例えば、「ｎ」ヌクレオチドの長さのオリゴヌクレオチドは、ｎ－１の適宜修飾されたホスホジエステルを含有し、２１ｎｔの長さのオリゴヌクレオチドは、最大２０カチオンを有する塩（例えば、２０ナトリウムカチオン）として提供されうる。同様に、２１ｎｔの長さのセンス鎖および２３ｎｔの長さのアンチセンス鎖を有するＲＮＡｉ剤は、最大４２カチオンを有する塩（例えば、４２ナトリウムカチオン）として提供されうる。前述の実施例において、ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸または５’末端ビニルホスホネート基も含み、ＲＮＡｉ剤は、最大４４カチオンを有する塩（例えば、４４ナトリウムカチオン）として提供されてもよい。
【００７７】
本発明は、以下の詳細な説明および図面により、さらに例示される。
【図面の簡単な説明】
【００７８】
【図１】図１は、３つの補体経路：代替的、古典およびレクチンを示す。
【図２】図２は、７日目の、指定したｄｓＲＮＡ二重鎖の単回１ｍｇ／ｋｇ用量を皮下投与した、マウス（群当たりｎ＝３）におけるヒトＣＦＢタンパク質のレベルを示すグラフである。ヒトＣＦＢタンパク質レベルは、ＰＢＳ処置によって決定した対照レベルと比較して示した。
【発明を実施するための形態】
【００７９】
本発明は、補体因子Ｂ（ＣＦＢ）遺伝子のＲＮＡ転写物の、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）媒介切断を実行する（ｅｆｆｅｃｔ）ｉＲＮＡ組成物を提供する。遺伝子は、細胞内、例えば、ヒト対象などの対象内部の細胞内の遺伝子でありうる。これらのｉＲＮＡの使用は、哺乳動物における、対応する遺伝子（補体因子Ｂ遺伝子）のｍＲＮＡのターゲティング分解を可能とする。
【００８０】

本発明のｉＲＮＡは、他の哺乳動物種の補体因子Ｂオーソログ内において保存される遺伝子の部分を含め、ヒト補体因子Ｂ遺伝子をターゲティングするようにデザインされている。理論に限定されることを意図せずに述べると、これらのｉＲＮＡにおける、前出の特性および特異的標的部位または特異的修飾の組合せまたは部分的組合せは、本発明のｉＲＮＡに、有効性、安定性、効能、持続性、および安全性の改善を付与すると考えられる。

【００８１】

したがって、本発明は、補体因子Ｂ遺伝子のＲＮＡ転写物の、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）媒介切断に影響を及ぼすｉＲＮＡ組成物を使用して、補体因子Ｂ関連障害、疾患、または状態、例えば、炎症または免疫系活性化、例えば、膜侵襲複合体媒介性溶解、アナフィラキシー、または溶血、例えばＣ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えばループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、および多発性嚢胞腎、を伴う障害、疾患、または状態を処置および防止する方法を提供する。

【００８２】

本発明のｉＲＮＡは、最大において、約３０ヌクレオチドまたはこれ未満の長さ、例えば、１９～３０、１９～２９、１９～２８、１９～２７、１９～２６、１９～２５、１９～２４、１９～２３、１９～２２、１９～２１、１９～２０、２０～３０、２０～２９、２０～２８、２０～２７、２０～２６、２０～２５、２０～２４、２０～２３、２０～２２、２０～２１、２１～３０、２１～２９、２１～２８、２１～２７、２１～２６、２１～２５、２１～２４、２１～２３または２１～２２ヌクレオチドの長さであり、補体因子Ｂ遺伝子のｍＲＮＡ転写物の少なくとも一部と、実質的に相補的である領域を有するＲＮＡ鎖（アンチセンス鎖）を含む。ある特定の実施形態において、本開示のＲＮＡｉ剤は、約２１～２３ヌクレオチドの長さであり、補体因子Ｂ遺伝子のｍＲＮＡ転写物の少なくとも一部と、実質的に相補的である領域を有するＲＮＡ鎖（アンチセンス鎖）を含む。

【００８３】

ある特定の実施形態において、本発明の二本鎖ＲＮＡｉ剤の鎖の一方または両方は、補体因子Ｂ遺伝子のｍＲＮＡ転写物の少なくとも一部と、実質的に相補的である、少なくとも１９連続ヌクレオチドの領域を伴う、最大において、６６ヌクレオチドの長さ、例えば、３６～６６、２６～３６、２５～３６、３１～６０、２２～４３、２７～５３ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、長さの長いアンチセンス鎖を有する、このようなｉＲＮＡ剤は、好ましくは、２０～６０ヌクレオチドの長さの、第２のＲＮＡ鎖（センス鎖）を含むことが可能であり、この場合、センス鎖およびアンチセンス鎖は、１８～３０連続ヌクレオチドの二重鎖を形成する。

【００８４】

本発明のｉＲＮＡの使用は、哺乳動物における、対応する遺伝子（補体因子Ｂ遺伝子）のｍＲＮＡのターゲティング分解を可能にする。インビトロおよびインビボ（ｉｎ　ｖｉｖｏ）アッセイを使用して、本発明者らは、補体因子Ｂ遺伝子をターゲティングするｉＲＮＡが、ＲＮＡｉを、強力に媒介する結果として、補体因子Ｂ遺伝子発現の著明な阻害をもたらすことを裏付けている。したがって、これらのｉＲＮＡを含む方法および組成物は、補体因子Ｂ関連障害、例えば、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えばループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、および多発性嚢胞腎を有する対象を処置するために有用である。

【００８５】

したがって、本発明は、ＣＦＢ遺伝子のＲＮＡ転写物の、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）媒介切断に影響を及ぼすｉＲＮＡ組成物を使用して、補体因子Ｂ遺伝子の発現の阻害または低減から利益を得る障害、例えば、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えばループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、および多発性嚢胞腎などの補体因子Ｂ関連疾患を有する対象を処置するための方法および組合せ療法を提供する。

【００８６】

本発明はまた、補体因子Ｂ遺伝子の発現の阻害または低減から利益を得る障害、例えば

Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えばループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、および多発性嚢胞腎を有する対象における、少なくとも１つの症状を防止するための方法も提供する。

【００８７】

ある特定の実施形態において、対象へのｄｓＲＮＡの投与は、ＣＦＢ　ｍＲＮＡレベル、ＣＦＢタンパク質レベル、ＣＨ$_{50}$活性（総溶血補体価の尺度）、ＡＨ$_{50}$（補体の代替的経路の溶血活性の尺度）、乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）（血管内溶血の尺度）、ヘモグロビンレベル；Ｃ３、Ｃ９、Ｃ５、Ｃ５ａ、Ｃ５ｂ、および可溶性Ｃ５ｂ－９複合体のうちのいずれか１つまたはそれ以上のレベルの減少を引き起こす。

【００８８】

以下の「発明を実施するための形態」は、ｉＲＮＡを含有する組成物をどのようにして作り、使用して、補体因子Ｂ遺伝子の発現を阻害するのかについて開示するほか、補体因子Ｂ遺伝子の発現の阻害または低減から利益を得る対象、例えば、補体因子Ｂ関連障害に罹患しやすいか、またはこれを伴うと診断された対象を処置するための組成物、使用、および方法を開示する。

【００８９】

Ｉ．定義

本発明が、よりたやすく理解されうるように、まず、ある特定の用語について規定する。加えて、パラメータの値または値の範囲が列挙される場合は常に、値および列挙される値の中間の範囲もまた、本発明の一部であると意図されることに注意されたい。

【００９０】

本明細書において、「ある（ａ）」および「ある（ａｎ）」という冠詞は、１つまたは１つを超える（すなわち、少なくとも１つの）、冠詞の文法的対象を指すように使用される。例として述べると、「要素」とは、１つの要素または１つを超える要素、例えば、複数の要素を意味する。

【００９１】

本明細書において、「～を含むこと」という用語は、「～を含むがこれらに限定されないこと」という語句を意味するように使用され、これと互換的に使用される。

【００９２】

本明細書において、「または」という用語は、文脈により、そうでないことが明確に指し示されない限りにおいて、「および／または」という用語を意味するように使用され、これと互換的に使用される。例えば、「センス鎖またはアンチセンス鎖」は、「センス鎖もしくはアンチセンス鎖、またはセンス鎖およびアンチセンス鎖」と理解される。

【００９３】

「約」という用語は、本明細書において、当技術分野における、典型的な公差の範囲内にあることを意味するように使用される。例えば、「約」とは、平均値から、約２標準偏差であると理解されうる。ある特定の実施形態において、「約」は、±１０％を意味する。ある特定の実施形態において、「約」は、±５％を意味する。「約」が、一連の数または範囲の前に存在する場合、「約」は、一連の数または数の範囲の各々を修飾しうることが理解される。

【００９４】

数または一連の数の前の、「少なくとも」、「以上」または「またはこれを超える」という用語は、「少なくとも」という用語と隣接する数、および文脈から明らかである通り、論理的に含まれうる後続の全ての数または整数を含むように理解される。例えば、核酸分子内のヌクレオチドの数は、整数でなければならない。例えば、「２１ヌクレオチドの核酸分子のうちの、少なくとも１９のヌクレオチド」とは、１９、２０、または２１のヌクレオチドが、指し示された特性を有することを意味する。「少なくとも」が、一連の数または範囲の前に存在する場合、「少なくとも」は、一連の数または数の範囲の各々を修飾しうることが理解される。

【００９５】

本明細書において使用される、「～以下（ｎｏ　ｍｏｒｅ　ｔｈａｎ）」または「～以下（ｏｒ　ｌｅｓｓ）」は、文脈から論理的である通り、この語句と隣接する値、および、ゼロまでの、これを論理的に下回る値または整数であると理解される。例えば、「２ヌクレオチド以下」の突出を伴う二重鎖は、２、１、または０ヌクレオチドの突出を有する。「以下」が、一連の数または範囲の後に存在する場合、「以下」は、一連の数または数の範囲の各々を修飾しうることが理解される。本明細書において使用された、範囲は、上限および下限の両方を含む。

【００９６】

本明細書において使用される検出法は、存在する解析物の量が、方法の検出レベルを下回ることの決定を含みうる。

【００９７】

指し示される標的部位と、センス鎖またはアンチセンス鎖のヌクレオチド配列との間において齟齬が生じる場合は、指し示される配列が優先される。

【００９８】

配列と転写物上に指し示されるその部位、または他の配列との間において齟齬が生じる場合は、本明細書において列挙されるヌクレオチド配列が優先される。

【００９９】

本明細書において使用される、「補体因子Ｂ」という用語は、「ＣＦＢ」という用語と互換的に使用され、当技術分野において、ＡＨＵＳ、ＢＦ、ＣＦＡＢ、ＢＦＤ、ＦＢ、ＧＢＧ、ＦＢＩ１２、Ｂ－因子、プロパージン、Ｈ２－Ｂｆ、グリシンリッチベータ糖タンパク質、Ｃ３促進因子前駆体（Ｃ３　Ｐｒｏａｃｃｅｌｅｒａｔｏｒ）、プロパージン因子２Ｂ、Ｃ３活性化因子前駆体（Ｃ３　Ｐｒｏａｃｔｉｖａｔｏｒ）、ＰＢＦ２、グリシンリッチベータ糖タンパク質、Ｃ３／Ｃ５転換酵素、ＥＣ３．４．２１、およびＥＣ３．４．２１．４７３としてもまた知られる、周知の遺伝子およびポリペプチドを指す。

【０１００】

「ＣＦＢ」という用語は、そのアミノ酸配列およびヌクレオチド配列が、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＧＩ：１７３２７４６１５１において見出されうる、ヒトＣＦＢ；そのアミノ酸配列およびヌクレオチド配列が、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＧＩ：２１８１５６２８８およびＧＩ：２１８１５６２９０において見出されうる、マウスＣＦＢ；そのアミノ酸配列およびヌクレオチド配列が、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＧＩ：２１８１５６２８４において見出されうる、ラットＣＦＢ；および、そのアミノ酸配列およびヌクレオチド配列が、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＧＩ：５７１１４２０１において見出されうる、チンパンジーＣＦＢを含む。「ＣＦＢ」という用語は、そのアミノ酸配列およびヌクレオチド配列が、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＧＩ：５４４４２８９１９において、およびマカク属（Ｍａｃａｃａ）ゲノムプロジェクトウェブサイト（ｍａｃａｑｕｅ．ｇｅｎｏｍｉｃｓ．ｏｒｇ．ｃｎ／ｐａｇｅ／ｓｐｅｃｉｅｓ／ｉｎｄｅｘ．ｊｓｐ）において、遺伝子ＥＮＳＭＭＵＰ０００００００００９８５（ｌｏｃｕｓ＝ｓｃａｆｆｏｌｄ３８８１：４７８３０：５３６２０）での登録において見出されうる、カニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）ＣＦＢも含む。ＣＦＢ　ｍＲＮＡ配列のさらなる例については、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ、ＵｎｉＰｒｏｔ、ＯＭＩＭ、およびマカク属ゲノムプロジェクトウェブサイトを使用してたやすく入手可能である。

例示的なＣＦＢヌクレオチド配列はまた、配列番号１～７においても見出されうる。配列番号８～１４は、それぞれ、配列番号１～７のアンチセンス配列である。

【０１０１】

本明細書において使用される、「ＣＦＢ」という用語はまた、ＣＦＢ遺伝子の、天然に存在するＤＮＡ配列変異も指す。ＣＦＢ遺伝子内の配列変異の非限定例は、アミノ酸残基５３３のリジンのアルギニンへの変更をもたらす、エクソン１２における１５９８Ａ＞Ｇ；アミノ酸残基２８６のフェニルアラニンのロイシンへの変更をもたらす、エクソン６における８５８Ｃ＞Ｇ；およびアミノ酸残基３２３のリジンのアラニンへの変更をもたらす、エクソン７における９６７Ａ＞Ｇを含む（Tawadrous H. et al. (2010) Pediatr

Nephrol. 25:947; Goicoechea de Jorge E et al. (2007) Proc Natl Acad Sci. USA 104:240）。本明細書において使用される、「ＣＦＢ」という用語はまた、ＣＦＢ遺伝子内の一塩基多型も指す。ＣＦＢ遺伝子内の多くの配列変異が同定されており、例えば、ＮＣＢＩ　ｄｂＳＮＰおよびＵｎｉＰｒｏｔにおいて見出されうる（例えば、ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｓｎｐを参照されたい）。

【０１０２】

ＣＦＢについてのさらなる情報は、例えば、ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｇｅｎｅ／６２９において見出される。

【０１０３】

ＣＦＢ　ｍＲＮＡ配列のさらなる例については、公開データベース、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ、ＵｎｉＰｒｏｔ、ＯＭＩＭ、およびマカク属（Ｍａｃａｃａ）ゲノムプロジェクトウェブサイトを介してたやすく入手可能である。

【０１０４】

前出のＧｅｎＢａｎｋ受託番号および遺伝子データベース番号の各々については、本出願の出願日現在の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０５】

本明細書において使用される、「標的配列」とは、補体因子Ｂ遺伝子の転写時に形成されるｍＲＮＡ分子であって、一次転写産物のＲＮＡプロセシングの産物であるｍＲＮＡを含むｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の連続部分を指す。配列の標的部分は、ＣＦＢ遺伝子の転写時に形成されるｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列のこの部分における、またはこの近傍における、ｉＲＮＡにより導かれる切断のための基質として用いられるのに、少なくとも十分に長いであろう。一実施形態において、標的配列は、ＣＦＢのタンパク質コード領域内にある。

【０１０６】

標的配列は、約１９～３６ヌクレオチドの長さ、例えば、約１９～３０ヌクレオチドの長さでありうる。例えば、標的配列は、約１９～３０ヌクレオチド、１９～３０、１９～２９、１９～２８、１９～２７、１９～２６、１９～２５、１９～２４、１９～２３、１９～２２、１９～２１、１９～２０、２０～３０、２０～２９、２０～２８、２０～２７、２０～２６、２０～２５、２０～２４、２０～２３、２０～２２、２０～２１、２１～３０、２１～２９、２１～２８、２１～２７、２１～２６、２１～２５、２１～２４、２１～２３、または２１～２２ヌクレオチドの長さでありうる。一部の実施形態において、標的配列は、約１９～約３０ヌクレオチドの長さである。他の実施形態において、標的配列は、約１９～約２５ヌクレオチドの長さである。さらに他の実施形態において、標的配列は、約１９～約２３ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、標的配列は、約２１～約２３ヌクレオチドの長さである。上記において列挙された範囲および長さの中間の範囲および長さもまた、本開示の一部であると想定される。

【０１０７】

本明細書において使用される、「配列を含む鎖」という用語は、標準的なヌクレオチド命名法を使用して言及される配列により記載されるヌクレオチド鎖を含むオリゴヌクレオチドを指す。

【０１０８】

「Ｇ」、「Ｃ」、「Ａ」、「Ｔ」、および「Ｕ」は、各々、一般に、それぞれ、グアニン、シトシン、アデニン、チミジン、およびウラシルを、塩基として含有するヌクレオチドを表す。しかし、「リボヌクレオチド」または「ヌクレオチド」という用語はまた、下記においてさらに詳述される、修飾ヌクレオチド、またはサロゲートの置きかえ部分（例えば、表１を参照されたい）も指す場合があることが理解されるであろう。当業者は、グアニン、シトシン、アデニン、およびウラシルが、このような置きかえ部分を保有するヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドの塩基対合特性を、実質的に変更せずに、他の部分により置きかえられうることを十分に承知しているであろう。例えば、限定せずに述べると、イノシンを、その塩基として含むヌクレオチドは、アデニン、シトシン、またはウラ

シルを含有するヌクレオチドと塩基対合しうる。よって、ウラシル、グアニン、またはアデニンを含有するヌクレオチドは、本発明において特色づけられるｄｓＲＮＡのヌクレオチド配列内において、例えば、イノシンを含有するヌクレオチドにより置きかえられうる。別の例において、オリゴヌクレオチド内のいずれかの位置におけるアデニンおよびシトシンは、それぞれ、標的ｍＲＮＡと、Ｇ－Ｕゆらぎ塩基対合を形成するように、グアニンおよびウラシルにより置きかえられうる。このような置きかえ部分を含有する配列は、本発明において特色づけられる組成物および方法に適する。

【０１０９】

本明細書において互換的に使用される、「ｉＲＮＡ」、「ＲＮＡｉ剤」、「ｉＲＮＡ剤」、「ＲＮＡ干渉剤」という用語は、この用語が本明細書において規定される通り、ＲＮＡを含有し、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）経路を介して、ＲＮＡ転写物のターゲティング切断を媒介する薬剤を指す。ｉＲＮＡは、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）として公知の過程を介して、ｍＲＮＡの配列特異的分解を方向付ける。ｉＲＮＡは、細胞内、例えば、哺乳動物対象などの対象内部の細胞内の補体因子Ｂ遺伝子の発現を、モジュレートする、例えば、阻害する。

【０１１０】

一実施形態において本発明のＲＮＡｉ剤は、標的ＲＮＡ配列、例えば、補体因子Ｂの標的ｍＲＮＡ配列と相互作用して、標的ＲＮＡの切断を方向付ける一本鎖ＲＮＡを含む。理論に束縛されることを望まずに述べると、細胞へと導入された、長鎖の二本鎖ＲＮＡは、Ｄｉｃｅｒとして公知のＩＩＩ型エンドヌクレアーゼにより、ｓｉＲＮＡへと分解されると考えられる［Sharp et al. (2001) Genes Dev. 15:485］。リボヌクレアーゼＩＩＩ様酵素であるＤｉｃｅｒは、ｄｓＲＮＡを、特徴的な２塩基の３’突出を伴う、１９～２３塩基対の短鎖干渉ＲＮＡへとプロセシングする［Bernstein, et al., (2001) Nature 409:363］。次いで、ｓｉＲＮＡは、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）へと組み込まれ、ここで、１つまたは複数のヘリカーゼが、ｓｉＲＮＡ二重鎖をほどき、相補性のアンチセンス鎖が、標的の認識を誘導することを可能とする［Nykanen, et al., (2001) Cell 107:309］。適切な標的ｍＲＮＡに結合すると、ＲＩＳＣ内の、１つまたは複数のエンドヌクレアーゼは、標的を切断して、サイレンシングを誘導する［Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188］。したがって、一態様において、本発明は、細胞内において生成し、標的遺伝子、すなわち、補体因子Ｂ（ＣＦＢ）遺伝子のサイレンシングを実行するＲＩＳＣ複合体の形成を促進する一本鎖ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）に関する。したがって、本明細書において、「ｓｉＲＮＡ」という用語はまた、上記において記載されたｉＲＮＡを指すようにも使用される。

【０１１１】

ある特定の実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、標的ｍＲＮＡを阻害するように、細胞または生物へと導入される一本鎖ｓｉＲＮＡ（ｓｓＲＮＡｉ）でありうる。一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＲＩＳＣエンドヌクレアーゼであるＡｒｇｏｎａｕｔｅ　２に結合し、次いで、これが、標的ｍＲＮＡを切断する。一本鎖ｓｉＲＮＡは、一般に、１５～３０ヌクレオチドであり、化学修飾されている。一本鎖ｓｉＲＮＡのデザインおよび試験については、それらの各々の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第８，１０１，３４８号、およびLima et al., (2012) Cell 150:883-894において記載されている。本明細書において記載されるアンチセンスヌクレオチド配列のうちのいずれかは、本明細書において記載されるか、またはLima et al., (2012) Cell 150:883-894において記載されている方法により化学修飾された、一本鎖ｓｉＲＮＡとして使用されうる。

【０１１２】

ある特定の実施形態において、本発明の組成物、使用、および方法における使用のための「ｉＲＮＡ」は、二本鎖ＲＮＡであり、本明細書において、「二本鎖ＲＮＡ剤」、「二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）分子」、「ｄｓＲＮＡ剤」、または「ｄｓＲＮＡ」と称される。「ｄｓＲＮＡ」という用語は、２つの、アンチパラレルの、実質的に相補的な核酸鎖を含む二重鎖構造を有する、リボ核酸分子の複合体を指し、標的ＲＮＡ、すなわち補体因子

Ｂ（ＣＦＢ）遺伝子に対して「センス」および「アンチセンス」の方向を有すると称される。本発明の一部の実施形態において、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）は、本明細書において、ＲＮＡ干渉またはＲＮＡｉと称される、転写後遺伝子サイレンシング機構を介して、標的ＲＮＡ、例えば、ｍＲＮＡの分解を誘発する。

【０１１３】

本明細書において使用される、「修飾ヌクレオチド」という用語は、独立に、修飾糖部分、修飾ヌクレオチド間連結、もしくは修飾ヌクレオ塩基、またはこれらの任意の組合せを有するヌクレオチドを指す。したがって、修飾ヌクレオチドという用語は、例えば、官能基または原子の、ヌクレオシド間連結、糖部分、またはヌクレオ塩基への置換、付加、またはこれらからの除去を包含する。本発明の薬剤における使用に適する修飾は、本明細書において開示されるか、または当技術分野において公知である、全ての種類の修飾を含む。ｓｉＲＮＡ型分子において使用される、任意のこのような修飾は、本明細書および特許請求の範囲を目的とする「ｉＲＮＡ」、または「ＲＮＡｉ剤」により包含される。

【０１１４】

本開示のある特定の実施形態において、ヌクレオチドの天然に存在する形態として認められるデオキシヌクレオチドの組入れは、ＲＮＡｉ剤中に存在する場合に、修飾ヌクレオチドを構成すると考えられる。

【０１１５】

二重鎖領域は、ＲＩＳＣ経路を介して、所望の標的ＲＮＡの特異的分解を可能とする、任意の長さであることが可能であり、約１９～３６塩基対の長さ、例えば、約１９～３０塩基対の長さ、例えば、約９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６塩基対の長さ、約１９～３０、１９～２９、１９～２８、１９～２７、１９～２６、１９～２５、１９～２４、１９～２３、１９～２２、１９～２１、１９～２０、２０～３０、２０～２９、２０～２８、２０～２７、２０～２６、２０～２５、２０～２４、２０～２３、２０～２２、２０～２１、２１～３０、２１～２９、２１～２８、２１～２７、２１～２６、２１～２５、２１～２４、２１～２３、または２１～２２塩基対などの長さの範囲でありうる。ある特定の実施形態において、二重鎖領域は、１９～２１塩基対の長さ、例えば、２１塩基対の長さである。上記において列挙された範囲および長さの中間の範囲および長さもまた、本開示の一部であると想定される。

【０１１６】

二重鎖構造を形成する２つの鎖は、１つの大型のＲＮＡ分子の異なる部分の場合もあり、別個のＲＮＡ分子の場合もある。２つの鎖が、１つの大型分子の一部であり、したがって、一方の鎖の３’末端と、対する他方の鎖の５’末端との間において二重鎖構造を形成する、非中断ヌクレオチド鎖により接続される場合、接続するＲＮＡ鎖は、「ヘアピンループ」と称される。ヘアピンループは、少なくとも１つの非対合ヌクレオチドを含みうる。一部の実施形態において、ヘアピンループは、少なくとも４、５、６、７、８、９、１０、２０、２３、またはこれを超える非対合ヌクレオチドを含みうる。一部の実施形態において、ヘアピンループは、１０ヌクレオチド以下でありうる。一部の実施形態において、ヘアピンループは、８非対合ヌクレオチド以下でありうる。一部の実施形態において、ヘアピンループは、４～１０非対合ヌクレオチドでありうる。一部の実施形態において、ヘアピンループは、４～８ヌクレオチドでありうる。

【０１１７】

ある特定の実施形態において、二本鎖オリゴマー化合物の２つの鎖は、一体に連結されうる。２つの鎖は、両末端でまたは一方の末端だけで互いに連結されうる。一方の末端で連結することは、第１の鎖の５’末端が第２の鎖の３’末端に連結される、または第１の鎖の３’末端が第２の鎖の５’末端に連結されることを意味する。２つの鎖が両末端で互いに連結される場合、第１の鎖の５’末端は、第２の鎖の３’末端に連結され、第１の鎖の３’末端は、第２の鎖の５’末端に連結される。２つの鎖は、（Ｎ）ｎ；式中Ｎは、独立に、

修飾または未修飾ヌクレオチドであり、ｎは３～２３である、を含むがこれらに限定されない、オリゴヌクレオチドリンカーによって一体に連結されうる。一部の実施形態（ｅｍｂｏｄｉｅｍｔｎｓ）において、ｎは３～１０、例えば、３、４、５、６、７、８、９または１０である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドリンカーは、ＧＮＲＡ、（Ｇ）４、（Ｕ）４および（ｄＴ）４からなる群から選択され、ここでＮは、修飾または未修飾ヌクレオチドであり、Ｒは、修飾または未修飾プリンヌクレオチドである。リンカーにおけるヌクレオチドの一部は、リンカーにおける他のヌクレオチドとの塩基対相互作用に関与しうる。２つの鎖はまた、非ヌクレオシドリンカー、例えば、本明細書において記載されるリンカーによって一体に連結されうる。任意のオリゴヌクレオチド化学修飾または本明細書において記載される変異が、オリゴヌクレオチドリンカーにおいて使用されうることは、当業者によって理解される。

【０１１８】

ヘアピンおよびダンベル型オリゴマー化合物は、１４、１５、１５、１６、１７、１８、１９、２９、２１、２２、２３、２４または２５ヌクレオチド対以上の二重鎖領域を有する。二重鎖領域は、２００、１００または５０以下の長さであってよい。一部の実施形態において、二重鎖領域の範囲は、１５～３０、１７～２３、１９～２３および１９～２１ヌクレオチド対の長さである。

【０１１９】

ヘアピンオリゴマー化合物は、単鎖突出または末端非対合領域を、一部の実施形態において３’に、および一部の実施形態においてヘアピンのアンチセンス側に有しうる。一部の実施形態において、突出は、１～４、さらに一般には２～３ヌクレオチドの長さである。ＲＮＡ干渉を誘導できるヘアピンオリゴマー化合物は、本明細書において「ｓｈＲＮＡ」とも言及される。

【０１２０】

ｄｓＲＮＡの、２つの実質的な相補鎖が、別個のＲＮＡ分子に含まれる場合、これらの分子、共有結合的に接続される必要はないが、共有結合的に接続される場合がある。２つの鎖が、一方の鎖の３’末端と、対する他方の鎖の５’末端との間において二重鎖構造を形成する、非中断ヌクレオチド鎖以外の手段により、共有結合的に接続される場合、接続構造は、「リンカー」と称される。ＲＮＡ鎖は、同じ数のヌクレオチドを有する場合もあり、異なる数のヌクレオチドを有する場合もある。最大の塩基対数は、最も短いｄｓＲＮＡ鎖中のヌクレオチド数から、二重鎖中に存在する、任意の突出を差し引いた数である。二重鎖構造に加えて、ＲＮＡｉは、１つまたは複数のヌクレオチド突出を含みうる。ＲＮＡｉ剤についての一実施形態において、少なくとも１つの鎖は、少なくとも１ヌクレオチドの３’突出を含む。別の実施形態において、少なくとも１つの鎖は、少なくとも２ヌクレオチドの３’突出、例えば、２、３、４、５、６、７、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５ヌクレオチドの３’突出を含む。他の実施形態において、ＲＮＡｉ剤の、少なくとも１つの鎖は、少なくとも１ヌクレオチドの５’突出を含む。ある特定の実施形態において、少なくとも１つの鎖は、少なくとも２ヌクレオチドの５’突出、例えば、２、３、４、５、６、７、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５ヌクレオチドの５’突出を含む。さらに他の実施形態において、ＲＮＡｉ剤の１つの鎖の、３’末端および５’末端のいずれも、少なくとも１ヌクレオチドの突出を含む。

【０１２１】

ある特定の実施形態において、本発明のｉＲＮＡ剤は、その各鎖が、１９～２３ヌクレオチドを含み、標的ＲＮＡ配列、例えば、補体因子Ｂ（ＣＦＢ）遺伝子と相互作用して、標的ＲＮＡの切断を方向付けるｄｓＲＮＡである。

【０１２２】

一部の実施形態において、本開示のｉＲＮＡは、標的ＲＮＡ配列、例えば、ＣＦＢの標的ｍＲＮＡ配列と相互作用して、標的ＲＮＡの切断を方向付ける、２４～３０ヌクレオチドのｄｓＲＮＡである。

【０１２３】

本明細書において使用される、「ヌクレオチドの突出」という用語は、二本鎖ｉＲＮＡの二重鎖構造から突出する、少なくとも１つの非対合ヌクレオチドを指す。例えば、ｄｓＲＮＡの一方の鎖の３’末端が、他方の鎖の５’末端を越えて伸長するか、またはこの逆である場合、ヌクレオチドの突出が存在する。ｄｓＲＮＡは、少なくとも１ヌクレオチドの突出を含むことが可能であるが；代替的に、突出は、少なくとも２ヌクレオチド、少なくとも３ヌクレオチド、少なくとも４ヌクレオチド、少なくとも５ヌクレオチド、またはこれを超えるヌクレオチドを含みうる。ヌクレオチドの突出は、デオキシヌクレオチド／ヌクレオシドを含む、ヌクレオチド／ヌクレオシド類似体を含みうるか、またはこれらからなりうる。突出（複数可）は、センス鎖上にある場合もあり、アンチセンス鎖上にある場合もあり、これらの任意の組合せの上にある場合もある。さらに、ヌクレオチド（複数可）の突出は、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖またはセンス鎖５’末端に存在する場合もあり、３’末端に存在する場合もあり、両末端に存在する場合もある。

【０１２４】

ｄｓＲＮＡの一実施形態において、少なくとも１つの鎖は、少なくとも１ヌクレオチドの３’突出を含む。別の実施形態において、少なくとも１つの鎖は、少なくとも２ヌクレオチドの、例えば、２、３、４、５、６、７、９、１０、１１、１２、１３、１４または１５ヌクレオチドの３’突出を含む。他の実施形態において、ＲＮＡｉ剤の少なくとも１つの鎖は、少なくとも１ヌクレオチドの５’突出を含む。ある特定の実施形態において、少なくとも１つの鎖は、少なくとも２ヌクレオチド、例えば、２、３、４、５、６、７、９、１０、１１、１２、１３、１４または１５ヌクレオチドの５’突出を含む。さらに他の実施形態において、ＲＮＡｉ剤の１つの鎖の３’末端および５’末端の両方は、少なくとも１ヌクレオチドの突出を含む。

【０１２５】

一実施形態において、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖は、３’末端または５’末端において、１～１０ヌクレオチド、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０ヌクレオチドの突出を有する。一実施形態において、ｄｓＲＮＡのセンス鎖は、３’末端または５’末端において、１～１０ヌクレオチド、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０ヌクレオチドの突出を有する。別の実施形態において、突出内のヌクレオチドのうちの１つまたは複数は、チオリン酸ヌクレオシドにより置きかえられる。

【０１２６】

ある特定の実施形態において、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖は、３’末端または５’末端において、１～１０ヌクレオチド、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０ヌクレオチドの突出を有する。ある特定の実施形態において、センス鎖もしくはアンチセンス鎖、またはこれらの両方における突出は、１０ヌクレオチド、例えば、１～３０ヌクレオチド、２～３０ヌクレオチド、１０～３０ヌクレオチド、１０～２５ヌクレオチド、１０～２０ヌクレオチド、または１０～１５ヌクレオチドの長さを超えて伸長する長さを含みうる。ある特定の実施形態において、伸長突出は、二重鎖のセンス鎖上に存在する。ある特定の実施形態において、伸長突出は、二重鎖のセンス鎖の３’末端上に存在する。ある特定の実施形態において、伸長突出は、二重鎖のセンス鎖の５’末端上に存在する。ある特定の実施形態において、伸長突出は、二重鎖のアンチセンス鎖上に存在する。ある特定の実施形態において、伸長突出は、二重鎖のアンチセンス鎖の３’末端上に存在する。ある特定の実施形態において、伸長突出は、二重鎖のアンチセンス鎖の５’末端上に存在する。ある特定の実施形態において、伸長突出内のヌクレオチドのうちの１つまたは複数は、チオリン酸ヌクレオシドにより置きかえられる。ある特定の実施形態において、突出は、突出が、生理学的条件下において安定である、ヘアピン構造を形成することが可能であるように、自己相補性部分を含む。

【０１２７】

「平滑」または「平滑末端」とは、二本鎖ＲＮＡ剤のこの末端において、非対合ヌクレオチドが存在しない、すなわち、ヌクレオチド突出が存在しないことを意味する。「平滑末端の」二本鎖ＲＮＡ剤は、その全長にわたり、二本鎖である、すなわち、分子のいずれ

の末端においても、ヌクレオチド突出が存在しない。本発明のＲＮＡｉ剤は、一方の末端において、ヌクレオチド突出を伴わないＲＮＡｉ剤（すなわち、１つの突出末端と、１つの平滑末端とを伴う薬剤）、またはいずれの末端においても、ヌクレオチド突出を伴わないＲＮＡｉ剤を含む。このような分子は、その全長にわたり、二本鎖であることが極めて多いであろう。

【０１２８】

「アンチセンス鎖」または「ガイド鎖」という用語は、標的配列、例えば、ＣＦＢ　ｍＲＮＡと実質的に相補的な領域を含む、ｉＲＮＡ鎖、例えば、ｄｓＲＮＡ鎖を指す。

【０１２９】

本明細書において使用される、「相補性領域」という用語は、配列、例えば、標的配列、例えば、本明細書において規定される、補体因子Ｂヌクレオチド配列と実質的に相補的なアンチセンス鎖上の領域を指す。相補性領域が、標的配列と、完全に相補的ではない場合、ミスマッチは、分子の内部領域内の場合もあり、末端領域内の場合もある。一般に、許容度が最も大きなミスマッチは、例えば、ｉＲＮＡの５’末端または３’末端から、５、４、３ヌクレオチドの範囲の末端領域内にある。一部の実施形態において、本発明の二本鎖ＲＮＡ剤は、アンチセンス鎖内に、ヌクレオチドミスマッチを含む。一部の実施形態において、本発明の二本鎖ＲＮＡ剤のアンチセンス鎖は、標的ｍＲＮＡとの、４つ以下のミスマッチを含む、例えば、アンチセンス鎖は、標的ｍＲＮＡとの、４つ、３つ、２つ、１つ、または０のミスマッチを含む。一部の実施形態において、本発明の二本鎖ＲＮＡ剤のアンチセンス鎖は、センス鎖との、４つ以下のミスマッチを含む、例えば、アンチセンス鎖は、センス鎖との、４つ、３つ、２つ、１つ、または０のミスマッチを含む。一部の実施形態において、本発明の二本鎖ＲＮＡ剤は、センス鎖内に、ヌクレオチドミスマッチを含む。一部の実施形態において、本発明の二本鎖ＲＮＡ剤のセンス鎖は、アンチセンス鎖との、４つ以下のミスマッチを含む、例えば、センス鎖は、アンチセンス鎖との、４つ、３つ、２つ、１つ、または０のミスマッチを含む。一部の実施形態において、ヌクレオチドミスマッチは、例えば、ｉＲＮＡの３’末端から、５、４、３ヌクレオチドの範囲内にある。別の実施形態において、ヌクレオチドミスマッチは、例えば、ｉＲＮＡ剤の３’末端ヌクレオチド内にある。一部の実施形態において、ミスマッチ（複数可）は、シード領域内にない。

【０１３０】

したがって、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤は、標的配列との、１つまたは複数のミスマッチを含有しうる。一実施形態において、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤は、３つ以下のミスマッチ（すなわち、３つ、２つ、１つ、または０のミスマッチ）を含有する。一実施形態において、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤は、２つ以下のミスマッチを含有する。一実施形態において、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤は、１つ以下のミスマッチを含有する。一実施形態において、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤は、０のミスマッチを含有する。ある特定の実施形態において、ＲＮＡｉ剤のアンチセンス鎖が、標的配列とのミスマッチを含有する場合、ミスマッチは、相補性領域の５’末端または３’末端から最後の５ヌクレオチドの範囲内に制約されてもよい。例えば、このような実施形態において、２３ヌクレオチドのＲＮＡｉ剤について、ＣＦＢ遺伝子の領域と相補性である鎖は、一般に、中央部の１３ヌクレオチドの範囲内の任意のミスマッチを含有しない。本明細書において記載される方法、または当技術分野において公知の方法は、標的配列とのミスマッチを含有するＲＮＡｉ剤が、ＣＦＢ遺伝子の発現の阻害において、有効であるのかどうかを決定するのに使用されうる。ＣＦＢ遺伝子の発現の阻害における、ミスマッチを伴うＲＮＡｉ剤の有効性の検討は、とりわけ、ＣＦＢ遺伝子内の、特定の相補性領域が、集団内において、多型性の配列変異を有することが公知である場合に、重要である。

【０１３１】

本明細書において使用される、「センス鎖」または「パッセンジャー鎖」という用語は、この用語が本明細書において規定される通り、アンチセンス鎖の領域と、実質的に相補

的である領域を含むｉＲＮＡ鎖を指す。
【０１３２】
本明細書において使用される、「ヌクレオチドの実質的に全てが修飾されている」とは、大部分が修飾されているが、完全には修飾されていないことであり、５つ、４つ、３つ、２つ、または１つを超えない、非修飾ヌクレオチドを含みうる。
【０１３３】
本明細書において使用される、「切断領域」という用語は、切断部位に、直に隣接して配置された領域を指す。切断部位とは、切断が生じる、標的上の部位である。一部の実施形態において、切断領域は、切断部位のいずれかの末端上にあり、切断部位に直に隣接する、３つの塩基を含む。一部の実施形態において、切断領域は、切断部位のいずれかの末端上にあり、切断部位に直に隣接する、２つの塩基を含む。一部の実施形態において、切断部位は、アンチセンス鎖のヌクレオチド１０および１１が結合した部位において特異的に生じ、切断領域は、ヌクレオチド１１、１２、および１３を含む。
【０１３４】
本明細書において使用され、そうでないことが指し示されない限りにおける、「相補性」という用語は、第１のヌクレオチド配列について、第２のヌクレオチド配列との関係において記載するのに使用される場合、当業者により理解される通り、ある特定の条件下において、第２のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドとハイブリダイズし、二重鎖構造を形成する、第１のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの能力を指す。このような条件は、例えば、５０℃または７０℃において、１２～１６時間にわたる、４００ｍＭのＮａＣｌ、４０ｍＭのＰＩＰＥＳ　ｐＨ６．４、１ｍＭのＥＤＴＡ、およびそれに続く洗浄を含みうる、「厳密な条件」でありうる［例えば、"Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, et al. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Pressを参照されたい］。生物の内部において遭遇しうる、生理学的に関連する条件など、他の条件も、適用されうる。当業者は、ハイブリダイズされるヌクレオチドの最終的な適用に従い、２つの配列の相補性についての試験に最も適切な条件のセットを決定することができるであろう。
【０１３５】
ｉＲＮＡ内の相補性配列、例えば、本明細書において記載されるｄｓＲＮＡ内の相補性配列は、第１のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの、第２のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドとの、ヌクレオチド配列の一方または両方の全長にわたる塩基対合を含む。本明細書において、このような配列は、互いに照らして、「完全に相補的」であると称されうる。しかし、本明細書において、第１の配列が、第２の配列に照らして、「実質的に相補的」であると称される場合、２つの配列は、完全に相補的な場合もあり、それらの最終的な適用、例えば、インビトロまたはインビボで、遺伝子発現の阻害に最も関連する条件下において、ハイブリダイズする能力を保持しながら、一般に、３０塩基対までの二重鎖のためのハイブリダイゼーション時において、５つ、４つ、３つ、または２つを超えない１つまたは複数のミスマッチ塩基対を形成する場合もある。しかし、２つのオリゴヌクレオチドが、ハイブリダイゼーション時に、１つまたは複数の一本鎖突出を形成するようにデザインされる場合、このような突出は、相補性の決定に関して、ミスマッチとは考えられないものとする。例えば、２１ヌクレオチドの長さの、１つのオリゴヌクレオチドと、２３ヌクレオチドの長さの、別のオリゴヌクレオチドとを含み、長い方のオリゴヌクレオチドが、短い方のオリゴヌクレオチドと、完全に相補的である、２１ヌクレオチドの配列を含むｄｓＲＮＡも、やはり、本明細書において記載される目的のためには、「完全に相補的」であると称されうる。
【０１３６】
本明細書において使用される「相補性」配列はまた、ハイブリダイズするそれらの能力に関する、上記の要件が満たされる限りにおいて、非ワトソン－クリック型塩基対、または非天然ヌクレオチドおよび修飾ヌクレオチドから形成される塩基対も含みうるか、また

は完全にこれらから形成されうる。このような非ワトソン－クリック型の塩基対は、Ｇ：Ｕゆらぎ塩基対合またはフーグステイン型塩基対合を含むがこれらに限定されない。

【０１３７】

本明細書において、「相補性」、「完全に相補的」、および「実質的に相補的」という用語は、それらの使用の文脈から理解される通り、ｄｓＲＮＡのセンス鎖と、アンチセンス鎖との間、または二本鎖ＲＮＡ剤のアンチセンス鎖と、標的配列などの２つのオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド間の塩基マッチングに関して使用されうる。

【０１３８】

本明細書において使用される、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）「の少なくとも一部と実質的に相補的」であるポリヌクレオチドとは、目的のｍＲＮＡ（例えば、補体因子Ｂ遺伝子をコードするｍＲＮＡ）の連続部分と実質的に相補的であるポリヌクレオチドを指す。例えば、ポリヌクレオチドは、配列が、補体因子Ｂ遺伝子をコードするｍＲＮＡの非中断部分と、実質的に相補的である場合、補体因子Ｂ　ｍＲＮＡの少なくとも一部と相補的である。

【０１３９】

したがって、一部の実施形態において、本明細書において開示されるアンチセンスポリヌクレオチドは、標的であるＣＦＢ配列と、完全に相補的である。

【０１４０】

他の実施形態において、本明細書において開示されるアンチセンスポリヌクレオチドは、標的であるＣＦＢ配列と、実質的に相補的であり、その全長にわたり、配列番号１～７のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列の同等領域、または配列番号１～７のうちのいずれか１つの断片に対して、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、または約９９％相補的であるなど、少なくとも８０％相補的である、連続ヌクレオチド配列を含む。

【０１４１】

一部の実施形態において、本明細書において開示されるアンチセンスポリヌクレオチドは、標的であるＣＦＢ配列の断片と、実質的に相補的であり、その全長にわたり、配列番号１の、ヌクレオチド５０４～５２６、６４０～６６２、６４１～６６３、９９５～１０１７、９９７～１０１９、１０３４～１０５６、１１４１～１１６３、１１４５～１１６７、１３８９～１４１１、１４７３～１４９５、１８２６～１８４８、１８２８～１８５０、１８４２～１８６４、２２４２～２２６４、２３９１～２４１３、２３９３～２４１５、２４３８～２４６０、または２４５３～２４７５の群から選択される、配列番号１の断片に対して、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、または約９９％相補的であるなど、少なくとも８０％相補的である連続ヌクレオチド配列を含む。

【０１４２】

他の実施形態において、本明細書において開示されるアンチセンスポリヌクレオチドは、標的ＣＦＢ配列と、実質的に相補的であり、その全長にわたり、表２～３のうちのいずれか１つにおける、センス鎖ヌクレオチド配列のうちのいずれか１つ、または表２～３のうちのいずれか１つにおける、センス鎖ヌクレオチド配列のうちのいずれか１つの断片と、約８５％、約９０％、約９５％、または完全に相補的であるなど、少なくとも８０％相補的である、連続ヌクレオチド配列を含む。

【０１４３】

一実施形態において、本開示のＲＮＡｉ剤は、アンチセンスポリヌクレオチドと、実質的に相補的であるセンス鎖を含み、アンチセンスポリヌクレオチドは、標的であるＣＦＢ配列と同じであり、この場合、センス鎖ポリヌクレオチドは、その全長にわたり、配列番号８～１４のヌクレオチド配列の同等領域、または配列番号８～１４のうちのいずれか１つの断片に対して、約８５％、約９０％、約９５％または完全に相補的であるなど、少なくとも約８０％相補的である、連続ヌクレオチド配列を含む。

【０１４４】

一部の実施形態において、本開示のｉＲＮＡは、アンチセンスポリヌクレオチドと、実質的に相補的であるセンス鎖を含み、アンチセンスポリヌクレオチドは、標的である補体因子Ｂ配列と相補的であり、この場合、センス鎖ポリヌクレオチドは、その全長にわたり、表２～３のうちのいずれか１つにおける、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つ、または表２～３のうちのいずれか１つにおける、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列のうちのいずれか１つの断片に対して、約８５％、約９０％、約９５％、または完全に相補的であるなど、少なくとも約８０％相補的である、連続ヌクレオチド配列を含む。

【０１４５】

一部の実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、ＡＤ－１７２６０５７；ＡＤ－１７２５７６３；ＡＤ－１７２５７７７；ＡＤ－１７２５０５７；ＡＤ－１７２５０９６；ＡＤ－１７２８７８６；ＡＤ－１７２５０５９；ＡＤ－１７２８２７６；ＡＤ－１７２８２７８；ＡＤ－１７２６９３６；ＡＤ－１７２５４７２；ＡＤ－１７２４７１５；ＡＤ－１７２７２９２；ＡＤ－１７３０４７７；ＡＤ－１７２７２８８；ＡＤ－１７３０１６７；ＡＤ－１７２５４０８；およびＡＤ－１７２５７６１からなる群から選択される。

【０１４６】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２６０５７から選択される。

【０１４７】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２５７６３から選択される。

【０１４８】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２５７７７から選択される。

【０１４９】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２５０５７から選択される。

【０１５０】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２５０９６から選択される。

【０１５１】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２８７８６から選択される。

【０１５２】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２５０５９から選択される。

【０１５３】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２８２７６から選択される。

【０１５４】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２８２７８から選択される。

【０１５５】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２６９３６から選択される。

【０１５６】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２５４７２から選択される。

【０１５７】

一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２４７１５から選択される。
【０１５８】
一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２７２９２から選択される。
【０１５９】
一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７３０４７７から選択される。
【０１６０】
一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２７２８８から選択される。
【０１６１】
一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７３０１６７から選択される。
【０１６２】
一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２５４０８から選択される。
【０１６３】
一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖は、二重鎖ＡＤ－１７２５７６１から選択される。
【０１６４】
一部の実施形態において、二本鎖ｉＲＮＡ剤の二本鎖領域は、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０またはこれを超えるヌクレオチド対の長さ以上である。
【０１６５】
一部の実施形態において、二本鎖ｉＲＮＡ剤のアンチセンス鎖は、少なくとも１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０ヌクレオチドの長さであるか、これに等しい。
【０１６６】
一部の実施形態において、二本鎖ｉＲＮＡ剤のセンス鎖は、少なくとも１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０ヌクレオチドの長さであるか、これに等しい。
【０１６７】
一実施形態において、二本鎖ｉＲＮＡ剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖は、各１８～３０ヌクレオチドの長さである。
【０１６８】
一実施形態において、二本鎖ｉＲＮＡ剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖は、各１９～２５ヌクレオチドの長さである。
【０１６９】
一実施形態において、二本鎖ｉＲＮＡ剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖は、各２１～２３ヌクレオチドの長さである。
【０１７０】
一実施形態において、ｉＲＮＡ剤のセンス鎖は、２１ヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖は、２３ヌクレオチドの長さであり、鎖は、３’末端に２ヌクレオチド長一本鎖突出を有する２１個の連続塩基対の二本鎖領域を形成する。
【０１７１】
一部の実施形態において、各鎖のヌクレオチドの大部分は、リボヌクレオチドであるが、本明細書において、詳細に記載される通り、各鎖または鎖の両方はまた、１つまたは複数の非リボヌクレオチド、例えば、デオキシリボヌクレオチドまたは修飾ヌクレオチドも含みうる。加えて、「ｉＲＮＡ」は、化学修飾を伴うリボヌクレオチドを含む場合がある

。このような修飾は、本明細書において開示されるか、または当技術分野において公知である、全ての種類の修飾を含みうる。ｉＲＮＡ分子において使用される、任意のこのような修飾は、本明細書および特許請求の範囲を目的とする「ｉＲＮＡ」により包含される。

【０１７２】

本開示についてのある特定の実施形態において、ＲＮＡｉ剤中に存在する場合のデオキシヌクレオチドの組入れは、修飾ヌクレオチドを構成すると考えられる。

【０１７３】

一実施形態において、ＣＦＢ遺伝子の発現の少なくとも部分的な抑制は、ＣＦＢ遺伝子が転写され、ＣＦＢ遺伝子の発現が阻害されるように処置される第１の細胞または細胞群から単離されうる、またはそれにおいて検出されうるＣＦＢ　ｍＲＮＡの量の、第１の細胞または細胞群と、実質的に同一であるが、このように処置されていない、第２の細胞または細胞群（対照細胞）と比較した低減により評価される。阻害の程度は：

【０１７４】

【数１】

$$\frac{(\text{対照細胞内のmRNA}) - (\text{処置細胞内のmRNA})}{(\text{対照細胞内のmRNA})} \bullet 100\%$$

として表されうる。

【０１７５】

本明細書において使用される、ｄｓＲＮＡなどの「ｉＲＮＡと細胞を接触させること」という語句は、任意の可能な手段により細胞を接触させることを含む。細胞をｉＲＮＡと接触させることは、インビトロにおいて細胞をｉＲＮＡと接触させること、またはインビボにおいて細胞をｉＲＮＡと接触させることを含む。接触は、直接的になされる場合もあり、間接的になされる場合もある。したがって、例えば、ｉＲＮＡは、方法を実施する個人により、細胞と、物理的に接触させられる場合もあり、代替的に、ｉＲＮＡは、それがその後細胞と接触することを可能とする状況、またはそれをその後細胞と接触させる状況に置かれる場合もある。

【０１７６】

インビトロにおける細胞の接触は、例えば、細胞を、ｉＲＮＡと共にインキュベートすることによりなされうる。インビボにおける細胞の接触は、例えば、ｉＲＮＡを、細胞が位置する組織へと、またはこの近傍に注射することによりなされる場合もあり、薬剤が、その後、接触させられる細胞が位置する組織に到達するように、ｉＲＮＡを、別の領域、例えば、血流または皮下腔へと注射することによりなされる場合もある。例えば、ｉＲＮＡは、ｉＲＮＡを、目的の部位、例えば、肝臓へと方向付けるリガンド、例えば、ＧａｌＮＡｃを含有する場合もあり、これとカップリングされる場合もある。インビトロにおいて接触させる方法と、インビボにおいて接触させる方法との組合せもまた、可能である。例えば、細胞はまた、インビトロにおいて、ｉＲＮＡと接触させられ、その後対象へと移植される場合もある。

【０１７７】

ある特定の実施形態において、細胞をｉＲＮＡと接触させることは、細胞への取込みまたは吸収を容易とするか、またはこれらをもたらすことにより、「ｉＲＮＡを、細胞へと導入すること」または「ｉＲＮＡを、細胞へとデリバリーすること」を含む。ｉＲＮＡの吸収または取込みは、自発的拡散または能動的な細胞内過程を介して生じる場合もあり、補助的薬剤または補助的デバイスにより生じる場合もある。ｉＲＮＡの、細胞への導入は、インビトロにおける導入の場合もあり、インビボにおける導入の場合もある。例えば、インビボにおける導入のために、ｉＲＮＡは、組織部位へと注射される場合もあり、全身投与される場合もある。インビトロにおける、細胞への導入は、電気穿孔およびリポフェクションなど、当技術分野において公知の方法を含む。さらなる手法については、本明細書の下記において記載されるか、または当技術分野において公知である。

【０１７８】
「脂質ナノ粒子」または「ＬＮＰ」という用語は、核酸分子、例えば、ｉＲＮＡ、またはｉＲＮＡが転写されるプラスミドなど、薬学的活性分子を封入する脂質層を含む小胞である。ＬＮＰについては、例えば、それらの全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第６，８５８，２２５号、同第６，８１５，４３２号、同第８，１５８，６０１号、および同第８，０５８，０６９号において記載されている。
【０１７９】
本明細書において使用される、「対象」とは、標的遺伝子を、内因的に発現するか、または異種発現する、霊長動物（ヒト、非ヒト霊長動物、例えば、サルおよびチンパンジーなど）、非霊長動物（ウサギ、ヒツジ、ハムスター、モルモット、イヌ、ラット、またはマウスなど）を含む哺乳動物、または鳥類などの動物である。ある実施形態において、対象は、本明細書において記載される、ＣＦＢ発現の低減から利益を得る疾患もしくは障害のために処置されるか、またはこれらについて評価されるヒト；ＣＦＢ発現の低減から利益を得る疾患もしくは障害の危険性があるヒト；ＣＦＢ発現の低減から利益を得る疾患もしくは障害を有するヒト；またはＣＦＢ発現の低減から利益を得る疾患もしくは障害のために処置されるヒトなどのヒトである。一部の実施形態において、対象は、女性のヒトである。他の実施形態において、対象は、男性のヒトである。一実施形態において、対象は、成人対象である。別の実施形態において、対象は、小児科対象である。
【０１８０】
本明細書において使用される、「～を処置すること」または「処置」という用語は、対象におけるＣＦＢ関連障害の少なくとも１つの徴候または症状の低減など、有益な結果または所望の結果を指す。処置はまた、望ましくないＣＦＢ発現と関連する、１つまたは複数の徴候または症状の軽減；望ましくないＣＦＢの活性化または安定化の程度の減少；望ましくないＣＦＢの活性化または安定化の改善または緩和も含む。「処置」はまた、処置の非存在下において期待される生存と比較した、生存の延長も意味しうる。
【０１８１】
対象におけるＣＦＢもしくは疾患マーカーのレベルまたは症状の文脈における、「低下」という用語は、このようなレベルの、統計学的に有意な低下を指す。低下は、例えば、少なくとも１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、またはこれを超える低下でありうる。ある特定の実施形態において、低下は、少なくとも２０％である。ある特定の実施形態において、低下は、疾患マーカー、例えば、タンパク質レベルまたは遺伝子発現レベルの少なくとも５０％の低下である。対象におけるＣＦＢレベルの文脈における、「低下」は、このような障害を伴わない個体について、正常の範囲内として許容されるレベルまでの減少である。ある特定の実施形態において、標的の発現は正常化される、すなわち、このような障害を伴わない個体で正常の範囲内として許容されるレベルへ、またはレベルまで降下する。例えば、体重、血圧または血清脂質レベルの正常化である。本明細書において使用される、対象における「低下」は、対象における細胞中の遺伝子発現またはタンパク質産生の低下を指す場合があり、対象の全ての細胞または組織における発現の低下を必要としない。例えば、本明細書において使用される、対象における低下は、対象の肝臓における遺伝子発現またはタンパク質産生の低下を含みうる。
【０１８２】
「低下」という用語はまた、疾患または状態の症状を正常化すること、すなわち、ＣＦＢ関連疾患を罹患している対象におけるレベルとＣＦＢ関連疾患を罹患していない正常な対象におけるレベルとの間の差異を低減させることに関連して使用される場合もある。例えば、正常体重７０ｋｇの対象が、処置前に９０ｋｇの体重（２０ｋｇ過体重）であり、処置後に８０ｋｇ（１０ｋｇ過体重）である場合、対象の体重は、正常体重に向けて５０％（１０／２０ｘ１００％）低下している。同様に、女性のＨＤＬレベルが、正常レベルが６０ｍｇ／ｄＬであって、５０ｍｇ／ｄＬ（不十分）から５７ｍｇ／ｄＬに増加する場合、対象の以前のレベルと正常レベルとの間の差異は、７０％低減している（対象レベル

と正常との間の１０ｍｇ／ｄＬの差異が７ｍｇ／ｄＬ低減している、７／１０ｘ１００％）。本明細書において使用される、疾患が症状についての値の上昇と関連する場合、「正常」は、正常の上限値と考えられる。疾患が症状についての値の低減と関連する場合、「正常」は、正常の下限と考えられる。

【０１８３】

本明細書において、ＣＦＢ遺伝子の発現、またはＣＦＢタンパク質の産生の低減から利益を得る、疾患、障害、またはそれらの状態に言及して使用される場合の、「防止」または「～を防止すること」は、疾患の少なくとも１つの徴候または症状を有する対象が、さらなる徴候および症状を発症し、それにより疾患の診断基準を満たすのを防止することを指す。ある特定の実施形態において、防止は、自然経過の研究、または疾患の典型的な進行により予測されるのと比べて、日単位、週単位、月単位、または年単位による、疾患の診断基準を満たすまでの進行の遅延を含む。

【０１８４】

本明細書において使用される、「補体因子Ｂ疾患」または「ＣＦＢ関連疾患」という用語は、補体活性化によって引き起こされるか、またはこれらと関連する、疾患または障害である。「ＣＦＢ関連疾患」という用語は、ＣＦＢ遺伝子の発現、複製、またはタンパク質活性の低減から利益を得る疾患、障害、または状態を含む。ＣＦＢ関連疾患の非限定例は、例えば、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、喘息、関節リウマチ（ＲＡ）；抗リン脂質抗体症候群；ループス腎炎；虚血再灌流障害；典型または感染性溶血性尿毒症症候群（ｔＨＵＳ）；デンスデポジット病（ＤＤＤ）；視神経脊髄炎（ＮＭＯ）；多巣性運動ニューロパチー（ＭＭＮ）；多発性硬化症（ＭＳ）；黄斑変性［例えば、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）］；溶血、肝酵素上昇、および血小板減少（ＨＥＬＬＰ）症候群；血栓性血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）；自然流産；微量免疫型血管炎；表皮水疱症；習慣性流産；子癇前症、外傷性脳損傷、重症筋無力症、寒冷凝集素症、皮膚筋炎水疱性類天疱瘡、志賀毒素産生性大腸菌による溶血性尿毒症症候群、Ｃ３ニューロパチー、抗好中球細胞質抗体関連血管炎［例えば、多発血管炎性肉芽腫症（以前は、ウェグナー肉芽腫症として公知）、チャーグ・ストラウス症候群、および顕微鏡的多発血管炎］、体液および血管移植拒絶、移植片機能不全、心筋梗塞（例えば、心筋梗塞における組織損傷および虚血）、同種移植、敗血症（例えば、敗血症の転帰不良）、冠動脈疾患、皮膚筋炎、グレーブス病、アテローム性動脈硬化、アルツハイマー病、全身性炎症反応敗血症、敗血症性ショック、脊髄損傷、糸球体腎炎、橋本甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血（ＡＩＨＡ）、ＩＴＰ、グッドパスチャー症候群、デゴス病、抗リン脂質抗体症候群（ＡＰＳ）、劇症型ＡＰＳ（ＣＡＰＳ）、心血管障害、心筋炎、脳血管障害、末梢（例えば、筋骨格）血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸血管障害、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性エリテマトーデス関連血管炎、関節リウマチと関連する血管炎、免疫複合体血管炎、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管障害、川崎病（動脈炎）、静脈ガス塞栓症（ＶＧＥ）、ならびにステント留置、回転式粥腫切除術、および経皮経管冠状動脈形成術（ＰＴＣＡ）後の再狭窄を含む（例えば、Holers (2008) Immunological Reviews 223:300-316; Holers and Thurman (2004) Molecular Immunology 41:147-152;米国特許出願公開第２００７０１７２４８３号を参照されたい）。

【０１８５】

一実施形態において、補体因子Ｂ関連疾患は、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えば、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、多発性嚢胞腎、膜性腎症、加齢黄斑変性、非典型溶血性尿毒症症候群、血栓性微小血管障害症、重症筋無力症、虚血再灌流障害、発作性夜間ヘモグロビン尿症、および関節リウマチからなる群から選択される。

【０１８６】

別の実施形態において、補体因子Ｂ関連疾患は、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えば、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、および多発性嚢胞

腎からなる群から選択される。
【０１８７】
種々の疾患（ｄｉｓｅａｓｅ）または状態の徴候および症状に関するさらなる詳細は、本明細書で提示され、当技術分野において周知である。
【０１８８】
本明細書において使用される、「治療有効量」は、ＣＦＢ関連疾患を有する対象へと投与された場合に、疾患の処置を実行する（例えば、既存の疾患、または疾患の１つもしくは複数の症状を減少させるか、改善するか、または維持することにより）のに十分である、ＲＮＡｉ剤の量を含むことが意図される。「治療有効量」は、ＲＮＡｉ剤、薬剤がどのように投与されるのか、疾患ならびにその重症度および既往歴、年齢、体重、家族歴、遺伝子組成、存在する場合、先行処置または併用処置の種類、および処置される対象の、他の個々の特徴に応じて変動しうる。
【０１８９】
本明細書において使用される、「予防有効量」は、ＣＦＢ関連障害の少なくとも1つの徴候または症状を有する対象へと投与された場合に、疾患の全ての診断基準を満たす対象の進行を防止または遅延するのに十分である、ＲＮＡｉ剤の量を含むことが意図される。疾患の防止は、末期の疾患への進行の経過を遅延することを含む。「予防有効量」は、ＲＮＡｉ剤、薬剤がどのように投与されるのか、疾患の危険性の程度および既往歴、年齢、体重、家族歴、遺伝子組成、存在する場合、先行処置または併用処置の種類、および処置される対象の、他の個々の特徴に応じて変動しうる。
【０１９０】
「治療有効量」または「予防有効量」はまた、任意の処置に適用可能な、妥当な有益性／危険性比において、何らかの所望の効果をもたらす、ＲＮＡｉ剤の量も含む。本発明の方法において利用されるｉＲＮＡは、このような処置に適用可能な、妥当な有益性／危険性比をもたらすのに十分な量において投与されうる。
【０１９１】
本明細書において、「薬学的に許容される」という語句は、正しい医学的判断の範囲内において、ヒト対象および動物対象の組織との接触における使用であって、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わず、妥当な有益性／危険性比に見合う使用に適する化合物、素材、組成物、または剤形を指すのに用いられる。
【０１９２】
本明細書において使用される、「薬学的に許容可能な担体」という語句は、液体もしくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、製造補助剤［例えば、滑沢剤、滑石、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、またはステアリン酸亜鉛、またはステアリン（ｓｔｅｒｉｃ）酸］、または対象化合物の、１つの臓器もしくは体内の部分から、別の臓器もしくは体内の部分への移送または輸送に関与する、溶媒封入材料など、薬学的に許容可能な材料（塩を含む）、組成物、または媒体を意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性であり、処置される対象に対して有害でないという意味において、「許容可能」でなければならない。このような担体は、当技術分野において公知である。薬学的に許容される担体は、注射による投与のための担体を含む。
【０１９３】
本明細書において使用される、「試料」という用語は、対象から単離された、同様の体液、細胞、または組織のほか、対象内部に存在する体液、細胞、または組織のコレクションを含む。体液の例は、血液、血清および漿液、血漿、脳脊髄液、眼液、リンパ、尿、唾液などを含む。組織試料は、組織、臓器、または限局領域に由来する試料を含みうる。例えば、試料は、特定の臓器、臓器の部分、またはこれらの臓器内の体液もしくは細胞に由来しうる。ある特定の実施形態において、試料は、肝臓（例えば、全肝臓もしくは肝臓のある特定のセグメント、または、例えば、肝細胞など、肝臓内のある特定の種類の細胞）に由来しうる。一部の実施形態において、「対象に由来する試料」とは、対象から得られた尿を指す。「対象に由来する試料」は、対象からの血液、または血液由来の血清もしく

は血漿を指す場合がある。
【０１９４】
ＩＩ．本発明のｉＲＮＡ
本発明は、補体因子Ｂ遺伝子の発現を阻害するｉＲＮＡを提供する。ある特定の実施形態において、ｉＲＮＡは、対象、例えば、補体因子Ｂ関連障害を発症しやすいヒトなどの哺乳動物内部の細胞などの細胞内のＣＦＢ遺伝子の発現を阻害するための二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）分子を含む。ｄｓＲＮＡｉ剤は、ＣＦＢ遺伝子の発現において形成されるｍＲＮＡのうちの、少なくとも一部と相補性である相補性領域を有するアンチセンス鎖を含む。相補性領域は、約１９～３０ヌクレオチドの長さ（例えば、約３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、または１９ヌクレオチドの長さ）である。ＣＦＢ遺伝子を発現する細胞と接触させると、ｉＲＮＡは、例えば、ＰＣＲもしくは分岐ＤＮＡ（ｂＤＮＡ）ベースの方法、または、例えば、ウェスタンブロット法またはフローサイトメトリー法を使用する免疫蛍光解析などによる、タンパク質ベースの方法によりアッセイされる通り、ＣＦＢ遺伝子（例えば、ヒト、霊長動物、非霊長動物、またはラットのＣＦＢ遺伝子）の発現を、少なくとも約５０％阻害する。ある特定の実施形態において、発現の阻害は、本明細書の実施例に提示されるｑＰＣＲ法により、例えば、この実施例において用意される、適切な生物細胞系内の濃度を１０ｎＭとするｓｉＲＮＡについて決定される。ある特定の実施形態において、インビボにおける発現の阻害は、例えば、３ｍｇ／ｋｇにおける、例えば、単回投与として投与された場合の、ヒト遺伝子を発現する齧歯動物、例えば、ヒト標的遺伝子を発現するマウスまたはＡＡＶ感染マウスの、ＲＮＡ発現の最低レベルにおける、ヒト遺伝子のノックダウンにより決定される。
【０１９５】
ｄｓＲＮＡは、相補的であり、ｄｓＲＮＡが使用される条件下において、二重鎖構造を形成するようにハイブリダイズする、２つのＲＮＡ鎖を含む。ｄｓＲＮＡのうちの一方の鎖（アンチセンス鎖）は、標的配列と、実質的に相補的であり、一般に、完全に相補的である、相補性領域を含む。標的配列は、ＣＦＢ遺伝子の発現時に形成される、ｍＲＮＡの配列に由来しうる。他方の鎖（センス鎖）は、適切な条件下において組み合わされた場合に、２つの鎖がハイブリダイズし、二重鎖構造を形成するように、アンチセンス鎖と相補的である領域を含む。本明細書の別の箇所において記載され、当技術分野において公知の通り、ｄｓＲＮＡの相補性配列はまた、別個のオリゴヌクレオチド上の相補性配列と対比される、単一核酸分子の自己相補性領域としても含有されうる。
【０１９６】
一般に、二重鎖構造は、１５～３０塩基対の長さ、例えば、１５～２９、１５～２８、１５～２７、１５～２６、１５～２５、１５～２４、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１５～２０、１５～１９、１５～１８、１５～１７、１８～３０、１８～２９、１８～２８、１８～２７、１８～２６、１８～２５、１８～２４、１８～２３、１８～２２、１８～２１、１８～２０、１９～３０、１９～２９、１９～２８、１９～２７、１９～２６、１９～２５、１９～２４、１９～２３、１９～２２、１９～２１、１９～２０、２０～３０、２０～２９、２０～２８、２０～２７、２０～２６、２０～２５、２０～２４、２０～２３、２０～２２、２０～２１、２１～３０、２１～２９、２１～２８、２１～２７、２１～２６、２１～２５、２１～２４、２１～２３、または２１～２２塩基対の長さである。ある特定の実施形態において、二重鎖構造は、１８～２５塩基対の長さ、例えば、１８～２５、１８～２４、１８～２３、１８～２２、１８～２１、１８～２０、１９～２５、１９～２４、１９～２３、１９～２２、１９～２１、１９～２０、２０～２５、２０～２４、２０～２３、２０～２２、２０～２１、２１～２５、２１～２４、２１～２３、２１～２２、２２～２５、２２～２４、２２～２３、２３～２５、２３～２４または２４～２５塩基対の長さ、例えば、１９～２１塩基対の長さである。上記において列挙された範囲および長さの中間の範囲および長さもまた、本開示の一部であると想定される。
【０１９７】
同様に、標的配列と相補的な領域は、１５～３０ヌクレオチドの長さ、例えば、１５～

２９、１５～２８、１５～２７、１５～２６、１５～２５、１５～２４、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１５～２０、１５～１９、１５～１８、１５～１７、１８～３０、１８～２９、１８～２８、１８～２７、１８～２６、１８～２５、１８～２４、１８～２３、１８～２２、１８～２１、１８～２０、１９～３０、１９～２９、１９～２８、１９～２７、１９～２６、１９～２５、１９～２４、１９～２３、１９～２２、１９～２１、１９～２０、２０～３０、２０～２９、２０～２８、２０～２７、２０～２６、２０～２５、２０～２４、２０～２３、２０～２２、２０～２１、２１～３０、２１～２９、２１～２８、２１～２７、２１～２６、２１～２５、２１～２４、２１～２３、または２１～２２ヌクレオチドの長さ、例えば、１９～２３ヌクレオチドの長さまたは２１～２３ヌクレオチドの長さである。上記において列挙された範囲および長さの中間の範囲および長さもまた、本開示の一部であると想定される。

【０１９８】

一部の実施形態において、二重鎖構造は、１９～３０塩基対の長さである。同様に、標的配列と相補的な領域は、１９～３０ヌクレオチドの長さである。

【０１９９】

一部の実施形態において、ｄｓＲＮＡは、約１９～約２３ヌクレオチドの長さ、または約２５～約３０ヌクレオチドの長さである。一般に、ｄｓＲＮＡは、Ｄｉｃｅｒ酵素のための基質として用いられるのに十分な程度に長い。例えば、当技術分野において、約２１～２３ヌクレオチドの長さを超えるｄｓＲＮＡが、Ｄｉｃｅｒのための基質として用いられうることは周知である。当業者がまた認識する通り、切断のためにターゲティングされるＲＮＡの領域は、しばしば、ｍＲＮＡ分子である、大型のＲＮＡ分子の一部であることが極めて多い。該当する場合、ｍＲＮＡ標的の「一部」は、それが、ＲＮＡｉにより導かれる切断（すなわち、ＲＩＳＣ経路を介する切断）のための基質となることを可能とするのに十分な長さの、ｍＲＮＡ標的の連続配列である。

【０２００】

当業者はまた、二重鎖領域が、ｄｓＲＮＡの、主要な機能的部分、例えば、約１９～約３０塩基対、例えば、約１９～３０、１９～２９、１９～２８、１９～２７、１９～２６、１９～２５、１９～２４、１９～２３、１９～２２、１９～２１、１９～２０、２０～３０、２０～２９、２０～２８、２０～２７、２０～２６、２０～２５、２０～２４、２０～２３、２０～２２、２０～２１、２１～３０、２１～２９、２１～２８、２１～２７、２１～２６、２１～２５、２１～２４、２１～２３、または２１～２２塩基対の二重鎖領域であることも認識するであろう。したがって、一実施形態において、所望のＲＮＡを、切断のためにターゲティングする、例えば、１５～３０塩基対の機能的二重鎖へとプロセシングされる限りにおいて、３０塩基対を超える二重鎖領域を有する、ＲＮＡ分子またはＲＮＡ分子の複合体は、ｄｓＲＮＡである。したがって、当業者は、一実施形態において、ｍｉＲＮＡが、ｄｓＲＮＡであることを認識するであろう。別の実施形態において、ｄｓＲＮＡは、天然に存在するｍｉＲＮＡではない。別の実施形態において、補体因子Ｂ遺伝子の発現をターゲティングするのに有用なｉＲＮＡ剤は、標的細胞内において、大型のｄｓＲＮＡの切断によっては生成しない。

【０２０１】

本明細書において記載されるｄｓＲＮＡは、例えば、１～４、２～４、１～３、２～３、１、２、３、または４ヌクレオチドの、１つまたは複数の一本鎖ヌクレオチド突出をさらに含みうる。少なくとも１つのヌクレオチドの突出を有するｄｓＲＮＡは、それらの平滑末端対応物と比べて、優れた阻害特性を有しうる。ヌクレオチドの突出は、デオキシヌクレオチド／ヌクレオシドを含む、ヌクレオチド／ヌクレオシド類似体を含みうるか、またはこれらからなりうる。突出（複数可）は、センス鎖上にある場合もあり、アンチセンス鎖上にある場合もあり、これらの任意の組合せの上にある場合もある。さらに、ヌクレオチド（複数可）の突出は、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖またはセンス鎖の５’末端上、３’末端上、または両末端上に存在しうる。

【０２０２】

ｄｓＲＮＡは、当技術分野において公知の標準的方法により合成されうる。本発明の二本鎖ＲＮＡｉ化合物は、２工程手順を使用して調製されうる。まず、二本鎖ＲＮＡ分子の個々の鎖を、個別に調製する。次いで、鎖の構成要素をアニーリングさせる。ｓｉＲＮＡ化合物の個々の鎖は、液相有機合成もしくは固相有機合成、またはこれらの両方を使用して調製されうる。有機合成は、非天然ヌクレオチドまたは修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド鎖が、容易に調製されうるという利点をもたらす。同様に、本発明の一本鎖オリゴヌクレオチドは、液相有機合成もしくは固相有機合成、またはこれらの両方を使用して調製されうる。

【０２０３】

合成の方法とは無関係に、ｓｉＲＮＡ調製物は、製剤のために適切である溶液（例えば、水溶液または有機溶液）中に調製されうる。例えば、ｓｉＲＮＡ調製物は、沈殿され、純粋な２回蒸留水に再溶解され、凍結乾燥されうる。次に乾燥ｓｉＲＮＡは、目的の製剤工程のために適切な溶液中に再懸濁されうる。

【０２０４】

ある態様において、本発明のｄｓＲＮＡは、少なくとも２つのヌクレオチド配列である、センス配列およびアンチセンス配列を含む。センス鎖は、表２～３のうちのいずれか１つに提示された配列群から選択され、センス鎖の、対応するアンチセンス鎖は、表２～３のうちのいずれか１つの配列群から選択される。この態様において、２つの配列のうちの１つは、２つの配列のうちの他方と相補的であり、配列のうちの１つは、補体因子Ｂ遺伝子の発現において生成するｍＲＮＡの配列と、実質的に相補的である。このように、この態様において、ｄｓＲＮＡは、１つのオリゴヌクレオチドが、表２～３のうちのいずれか１つにおいて、センス鎖として記載され、第２のオリゴヌクレオチドが、表２～３のうちのいずれか１つにおいて、センス鎖の、対応するアンチセンス鎖として記載される、２つのオリゴヌクレオチドを含むであろう。

【０２０５】

ある特定の実施形態において、ｄｓＲＮＡの、実質的に相補的な配列は、別個のオリゴヌクレオチドに含有される。他の実施形態において、ｄｓＲＮＡの、実質的に相補的な配列は、単一のオリゴヌクレオチドに含有される。

【０２０６】

表２における配列は、修飾配列またはコンジュゲート配列として記載されないが、本開示のＲＮＡｉのＲＮＡ、例えば、本発明のｄｓＲＮＡは、修飾されていないか、コンジュゲートされていないか、またはその中の記載とは異なる形において修飾されるか、もしくはコンジュゲートされた、表２～３のうちのいずれか１つに明示された配列のうちのいずれか１つを含みうることが理解されるであろう。言い換えると、本発明は、修飾されていないか、コンジュゲートされていないか、または本明細書において記載される通りに修飾されるか、もしくはコンジュゲートされた、表２～３のｄｓＲＮＡを包含する。

【０２０７】

当業者は、約２０～２３塩基対、例えば、２１塩基対の二重鎖構造を有するｄｓＲＮＡが、ＲＮＡ干渉の誘導において、特に、有効であると言われていることについて承知している［Elbashir et al., EMBO 2001, 20:6877-6888］。しかし、他の研究者らは、より短い二重鎖構造またはより長いＲＮＡ二重鎖構造もまた、有効でありうることを見出している［Chu and Rana (2007) RNA 14:1714-1719; Kim et al. (2005) Nat Biotech 23:222-226］。上記において記載された実施形態において、表２～３のうちのいずれか１つに提示されたオリゴヌクレオチド配列の性質により、本明細書において記載されるｄｓＲＮＡは、最小において、２１ヌクレオチドの長さの、少なくとも１つの鎖を含みうる。一方または両方の末端における、少数のヌクレオチドだけを差し引いた、表２～３のうちのいずれか１つ内の配列のうちのいずれか１つを有する、より短い二重鎖も、上記において記載されたｄｓＲＮＡと比較して、同様に有効でありうることが妥当に期待されうる。よって、表２～３のうちのいずれか１つの配列のうちのいずれか１つに由来する、少なくとも１９、２０、またはこれを超える連続ヌクレオチドの配列を有し、

全長配列を含むｄｓＲＮＡの、約５、１０、１５、２０、２５、または３０％を超えない阻害により、補体因子Ｂ遺伝子の発現を阻害する、それらの能力において異なるｄｓＲＮＡは、本発明の範囲内にあることが想定される。

【０２０８】

加えて、表２～３に提示されたＲＮＡは、補体因子Ｂ転写物における、ＲＩＳＣ媒介切断に感受性の部位（複数可）を同定する。このように、本発明は、これらの部位のうちの１つの内部をターゲティングするｉＲＮＡをさらに特色とする。ｉＲＮＡが、この特定の部位の内部のいずれかの位置において、転写物の切断を促進する場合に、本明細書において使用されるｉＲＮＡは、ＲＮＡ転写物の特定部位の内部をターゲティングすると言われる。このようなｉＲＮＡは、一般に、補体因子Ｂ遺伝子内の、選択された配列と隣接する領域から採取された、さらなるヌクレオチド配列へとカップリングされた、表２～３のうちのいずれか１つに提示された配列のうちのいずれか１つに由来する、少なくとも約１９連続ヌクレオチドを含む。

【０２０９】

本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤は、標的配列との、１つまたは複数のミスマッチを含有しうる。一実施形態において、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤は、３つ以下のミスマッチ（すなわち、３つ、２つ、１つ、または０のミスマッチ）を含有する。一実施形態において、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤は、２つ以下のミスマッチを含有する。一実施形態において、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤は、１つ以下のミスマッチを含有する。一実施形態において、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤は、０のミスマッチを含有する。ある特定の実施形態において、ＲＮＡｉ剤のアンチセンス鎖が、標的配列とのミスマッチを含有する場合、ミスマッチは、相補性領域の５’末端または３’末端から最後の５ヌクレオチドの範囲内に制約されてもよい。例えば、このような実施形態において、２３ヌクレオチドのＲＮＡｉ剤について、ＣＦＢ遺伝子の領域と相補性である鎖は、一般に、中央部の１３ヌクレオチドの範囲内の任意のミスマッチを含有しない。本明細書において記載される方法、または当技術分野において公知の方法は、標的配列とのミスマッチを含有するＲＮＡｉ剤が、ＣＦＢ遺伝子の発現の阻害において、有効であるのかどうかを決定するのに使用されうる。ＣＦＢ遺伝子の発現の阻害における、ミスマッチを伴うＲＮＡｉ剤の有効性の検討は、とりわけＣＦＢ遺伝子の、特定の相補性領域が、集団内において、多型性の配列変異を有することが公知である場合に、重要である。

【０２１０】

ＩＩＩ．本発明の修飾ｉＲＮＡ

ある特定の実施形態において、本開示のＲＮＡｉのＲＮＡ、例えば、ｄｓＲＮＡは、修飾されておらず、例えば、当技術分野において公知であり、本明細書において記載される化学修飾またはコンジュゲーションを含まない。他の実施形態において、本開示のＲＮＡｉのＲＮＡ、例えば、ｄｓＲＮＡは、安定性または他の有益な特徴を増強するように、化学修飾されている。本発明のある特定の実施形態において、本開示のＲＮＡｉのヌクレオチドの実質的に全ては、修飾されている。本発明についての他の実施形態において、ｉＲＮＡのヌクレオチドの全て、またはｉＲＮＡのヌクレオチドの実質的に全ては、修飾されている、すなわち、５つ、４つ、３つ、２つ、または１つを超えない非修飾ヌクレオチドが、ｉＲＮＡ鎖内に存在する。

【０２１１】

本発明において特色づけられる核酸は、参照により本明細書に組み込まれる、"Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USAにおいて記載されている方法など、当技術分野において十分に確立された方法により、合成または修飾されうる。修飾は、例えば、末端修飾、例えば、５’末端修飾（リン酸化、コンジュゲーション、反転連結）または３’末端修飾（コンジュゲーション、ＤＮＡヌクレオチド反転連結など）；塩基修飾、例えば、安定化塩基、不安定性塩基、またはパートナーの拡大レパートリーと塩基対合

する塩基による置きかえ、塩基の除去（脱塩基ヌクレオチド）、またはコンジュゲート塩基；糖修飾（例えば、２’位または４’位における）もしくは糖の置きかえ；またはホスホジエステル連結の修飾または置きかえを含む骨格修飾を含む。本明細書において記載される実施形態において有用なｉＲＮＡ化合物の具体例は、修飾骨格を含有するＲＮＡ、または天然ヌクレオシド間連結を含有しないＲＮＡを含むがこれらに限定されない。修飾骨格を有するＲＮＡは、とりわけ、骨格内にリン原子を有さないＲＮＡを含む。本明細書の目的のために、かつ、場合によって、当技術分野において言及される通り、それらのヌクレオシド間骨格内に、リン原子を有さない修飾ＲＮＡはまた、オリゴヌクレオシドであるとも考えられうる。一部の実施形態において、修飾ｉＲＮＡは、それらのヌクレオシド間骨格内に、リン原子を有するであろう。

【０２１２】

修飾ＲＮＡ骨格は、例えば、通常の３’－５’連結を有する、ホスホロチオエート、キラルホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキルホスホトリエステル、メチル、および３’－アルキレンホスホネートおよびキラルホスホネートを含む、他のアルキルホスホネート、ホスフィネート、３’－アミノホスホルアミデートおよびアミノアルキルホスホルアミデートを含むホスホルアミデート、チオノホスホルアミデート、チオノアルキルホスホネート、チオノアルキルホスホトリエステル、ならびにボラノホスフェート、これらの２’－５’連結類似体、ならびに隣接するヌクレオシド単位の対が、５’－３’に対して、３’－５’連結されるか、または５’－２’に対して、２’－５’連結される、逆極性を有する類似体を含む。多様な塩形態、混合塩形態、および遊離酸形態もまた、含まれる。本発明の一部の実施形態において、本発明のｄｓＲＮＡ剤は、遊離酸形態にある。本発明についての他の実施形態において、本発明のｄｓＲＮＡ剤は、塩形態にある。本発明についての一実施形態においてｄｓＲＮＡ剤は、ナトリウム塩形態にある。ある特定の実施形態において、本発明のｄｓＲＮＡ剤が、ナトリウム塩形態にある場合、ナトリウムイオンは、薬剤中に、薬剤中に存在する、ホスホジエステル基またはホスホロチオエート基の実質的に全てに対する対イオンとして存在する。ホスホジエステル連結またはホスホロチオエート連結の実質的に全てが、ナトリウム対イオンを有する薬剤は、ナトリウム対イオンを伴わない、５つ、４つ、３つ、２つ、または１つを超えない、ホスホジエステル連結またはホスホロチオエート連結を含む。一部の実施形態において、本発明のｄｓＲＮＡ剤が、ナトリウム塩形態にある場合、ナトリウムイオンは、薬剤中に、薬剤中に存在する、ホスホジエステル基またはホスホロチオエート基の全てに対する対イオンとして存在する。

【０２１３】

上記のリン含有連結の調製について教示する、代表的な米国特許は、それらの各々の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第３，６８７，８０８号；同第４，４６９，８６３号；同第４，４７６，３０１号；同第５，０２３，２４３号；同第５，１７７，１９５号；同第５，１８８，８９７号；同第５，２６４，４２３号；同第５，２７６，０１９号；同第５，２７８，３０２号；同第５，２８６，７１７号；同第５，３２１，１３１号；同第５，３９９，６７６号；同第５，４０５，９３９号；同第５，４５３，４９６号；同第５，４５５，２３３号；同第５，４６６，６７７号；同第５，４７６，９２５号；同第５，５１９，１２６号；同第５，５３６，８２１号；同第５，５４１，３１６号；同第５，５５０，１１１号；同第５，５６３，２５３号；同第５，５７１，７９９号；同第５，５８７，３６１号；同第５，６２５，０５０号；同第６，０２８，１８８号；同第６，１２４，４４５号；同第６，１６０，１０９号；同第６，１６９，１７０号；同第６，１７２，２０９号；同第６，２３９，２６５号；同第６，２７７，６０３号；同第６，３２６，１９９号；同第６，３４６，６１４号；同第６，４４４，４２３号；同第６，５３１，５９０号；同第６，５３４，６３９号；同第６，６０８，０３５号；同第６，６８３，１６７号；同第６，８５８，７１５号；同第６，８６７，２９４号；同第６，８７８，８０５号；同第７，０１５，３１５号；同第７，０４１，８１６号；同第７，２７３，９３３号；同第７，３２１，０２９号；米国再発行特許第３９４６４号を含むが

これらに限定されない。

【０２１４】

その中においてリン原子を含まない修飾ＲＮＡ骨格は、短鎖アルキルまたはシクロアルキルによるヌクレオシド間連結、混合ヘテロ原子およびアルキルまたはシクロアルキルによるヌクレオシド間連結、または１つもしくは複数の短鎖の、ヘテロ原子または複素環を伴うヌクレオシド間連結により形成される骨格を有する。修飾ＲＮＡ骨格は、モルホリノ連結（部分的に、ヌクレオシドの糖部分から形成される）を有する修飾ＲＮＡ骨格；シロキサン骨格；スルフィド骨格、スルホキシド骨格、およびスルホン骨格；ホルムアセチル骨格およびチオホルムアセチル骨格；メチレンホルムアセチル骨格およびチオホルムアセチル骨格；アルケン含有骨格；スルファメート骨格；メチレンイミノ骨格およびメチレンヒドラジノ骨格；スルホネート骨格およびスルホンアミド骨格；アミド骨格；および混合Ｎ、Ｏ、Ｓ、およびCH_2構成部分を有する骨格を含む。

【０２１５】

上記のオリゴヌクレオシドの調製について教示する、代表的な米国特許は、それらの各々の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第５，０３４，５０６号；同第５，１６６，３１５号；同第５，１８５，４４４号；同第５，２１４，１３４号；同第５，２１６，１４１号；同第５，２３５，０３３号；同第５，６４，５６２号；同第５，２６４，５６４号；同第５，４０５，９３８号；同第５，４３４，２５７号；同第５，４６６，６７７号；同第５，４７０，９６７号；同第５，４８９，６７７号；同第５，５４１，３０７号；同第５，５６１，２２５号；同第５，５９６，０８６号；同第５，６０２，２４０号；同第５，６０８，０４６号；同第５，６１０，２８９号；同第５，６１８，７０４号；同第５，６２３，０７０号；同第５，６６３，３１２号；同第５，６３３，３６０号；同第５，６７７，４３７号；および同第５，６７７，４３９号を含むがこれらに限定されない。

【０２１６】

ヌクレオチド単位の、糖およびヌクレオシド間連結の両方、すなわち、骨格が、新規の基により置きかえられた、本明細書において提示されるｉＲＮＡにおける使用に適するＲＮＡ模倣体が想定される。塩基単位は、適切な核酸ターゲティング（ｔａｒｇｅｔ）化合物とのハイブリダイゼーションのために維持される。ＲＮＡ模倣体が、優れたハイブリダイゼーション特性を有することが示されている、１つのこのようなオリゴマー化合物は、ペプチド核酸（ＰＮＡ）と称される。ＰＮＡ化合物において、ＲＮＡの糖骨格は、アミド含有骨格、特に、アミノエチルグリシン骨格により置きかえられる。ヌクレオ塩基は、保持され、骨格のアミド部分のアザ窒素原子に、直接的に、または間接的に結合される。ＰＮＡ化合物調製について教示する、代表的な米国特許は、それらの各々の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第５，５３９，０８２号；同第５，７１４，３３１号；および同第５，７１９，２６２号を含むがこれらに限定されない。本発明のｉＲＮＡにおける使用に適する、さらなるＰＮＡ化合物については、例えば、Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500において記載されている。

【０２１７】

本発明において特色づけられる、一部の実施形態は、ホスホロチオエート骨格を伴うＲＮＡ、およびヘテロ原子骨格を伴うオリゴヌクレオシドを含み、特に、上記において参照された米国特許第５，４８９，６７７号の$-CH_2-NH-CH_2-$、$-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$［メチレン（メチルイミノ）骨格またはＭＭＩ骨格として公知である］、$-CH_2-O-N(CH_3)-CH_2-$、$-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-CH_2-$、および$-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$、および上記において参照された米国特許第５，６０２，２４０号のアミド骨格を含む。一部の実施形態において、本明細書において特色づけられるＲＮＡは、上記において参照された米国特許第５，０３４，５０６号のモルホリノ骨格構造を有する。天然のホスホジエステル骨格は、Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＣＨ２－として表されうる。

【０２１８】

修飾ＲＮＡはまた、１つまたは複数の置換糖部分も含有しうる。ｉＲＮＡ、例えば、本明細書において特色づけられるｄｓＲＮＡは、２’位において、以下：ＯＨ；Ｆ；Ｏ－アルキル、Ｓ－アルキル、もしくはＮ－アルキル；Ｏ－アルケニル、Ｓ－アルケニル、もしくはＮ－アルケニル；Ｏ－アルキニル、Ｓ－アルキニル、もしくはＮ－アルキニル；またはＯ－アルキル－Ｏ－アルキル［式中、アルキル、アルケニル、およびアルキニルは、置換または非置換の、C_1～C_{10}のアルキル、またはC_2～C_{10}のアルケニルおよびアルキニルでありうる］のうちの１つを含みうる。例示的な適切な修飾は、Ｏ［（CH_2）$_n$Ｏ］$_m$$CH_3$、Ｏ（$CH_2$）$_n$$OCH_3$、Ｏ（$CH_2$）$_n$$NH_2$、Ｏ（$CH_2$）$_n$$CH_3$、Ｏ（$CH_2$）$_n$$ONH_2$、およびＯ（$CH_2$）$_n$ＯＮ［（$CH_2$）$_n$$CH_3$）］$_2$［式中、ｎおよびｍは、１～約１０である］を含む。他の実施形態において、ｄｓＲＮＡは、２’位において、以下：C_1～C_{10}の低級アルキル、置換低級アルキル、アルカリール、アラルキル、Ｏ－アルカリールまたはＯ－アラルキル、ＳＨ、SCH_3、ＯＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、CF_3、OCF_3、$SOCH_3$、SO_2CH_3、ONO_2、NO_2、N_3、NH_2、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルカリール、アミノアルキルアミノ、ポリアルキルアミノ、置換シリル、ＲＮＡ切断基、レポーター基、挿入剤、ｉＲＮＡの薬物動態特性を改善するための基、またはｉＲＮＡの薬力学特性を改善するための基、および同様の特性を有する、他の置換基のうちの１つを含む。一部の実施形態において、修飾は、２’－メトキシエトキシ［２’－Ｏ－（２－メトキシエチル）または２’－ＭＯＥとしても公知の、２’－Ｏ－$CH_2CH_2OCH_3$］（Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78:486-504）、すなわち、アルコキシ－アルコキシ基を含む。別の例示的修飾は、２’－ジメチルアミノオキシエトキシ、すなわち、本明細書の下記の実施例において記載される通り、２’－ＤＭＡＯＥとしても公知の、Ｏ（CH_2）$_2$ＯＮ（CH_3）$_2$基、および２’－ジメチルアミノエトキシエトキシ（当技術分野においてまた、２’－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチルまたは２’－ＤＭＡＥＯＥとしても公知である）、すなわち、２’－Ｏ－CH_2－Ｏ－CH_2－Ｎ（CH_3）$_2$である。さらなる例示的修飾は、５’－Ｍｅ－２’－Ｆヌクレオチド、５’－Ｍｅ－２’－ＯＭｅヌクレオチド、５’－Ｍｅ－２’－デオキシヌクレオチド（これら３つのファミリー内の、Ｒ異性体およびＳ異性体の両方）；２’－アルコキシアルキル；および２’－ＮＭＡ（Ｎ－メチルアセトアミド）を含む。

【０２１９】

他の修飾は、２’－メトキシ（２’－OCH_3）、２’－アミノプロポキシ（２’－$OCH_2CH_2CH_2NH_2$）、および２’－フルオロ（２’－Ｆ）を含む。同様の修飾はまた、ｉＲＮＡのＲＮＡ上の他の位置、特に、３’末端ヌクレオチド上の糖の３’位、または２’－５’連結されたｄｓＲＮＡ内、および５’末端ヌクレオチドの５’位においてもなされうる。ｉＲＮＡはまた、ペントフラノシル糖の代わりに、シクロブチル部分などの糖模倣体も有しうる。このような修飾糖構造について教示する、代表的な米国特許は、それらのうちのある特定の特許が、本出願と共に共同所有される、米国特許第４，９８１，９５７号；同第５，１１８，８００号；同第５，３１９，０８０号；同第５，３５９，０４４号；同第５，３９３，８７８号；同第５，４４６，１３７号；同第５，４６６，７８６号；同第５，５１４，７８５号；同第５，５１９，１３４号；同第５，５６７，８１１号；同第５，５７６，４２７号；同第５，５９１，７２２号；同第５，５９７，９０９号；同第５，６１０，３００号；同第５，６２７，０５３号；同第５，６３９，８７３号；同第５，６４６，２６５号；同第５，６５８，８７３号；同第５，６７０，６３３号；および同第５，７００，９２０号を含むがこれらに限定されない。前出の各々の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２２０】

ｉＲＮＡはまた、ヌクレオ塩基（当技術分野において、単に、「塩基」と称されることが多い）の修飾または置換も含みうる。本明細書において使用される、「非修飾」ヌクレオ塩基または「天然」ヌクレオ塩基は、プリン塩基である、アデニン（Ａ）およびグアニン（Ｇ）、ならびにピリミジン塩基である、チミン（Ｔ）、シトシン（Ｃ）、およびウラシル（Ｕ）を含む。修飾ヌクレオ塩基は、デオキシチミジン（ｄＴ）、５－メチルシトシ

ン（５－ｍｅ－Ｃ）、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、アデニンおよびグアニンの、６－メチル誘導体および他のアルキル誘導体、アデニンおよびグアニンの、２－プロピル誘導体および他のアルキル誘導体、２－チオウラシル、２－チオチミン、および２－チオシトシン、５－ハロウラシルおよび５－ハロシトシン、５－プロピニルウラシルおよび５－プロピニルシトシン、６－アゾウラシル、６－アゾシトシン、および６－アゾチミン、５－ウラシル（シュードウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロアデニンおよび８－ハログアニン、８－アミノアデニンおよび８－アミノグアニン、８－チオールアデニンおよび８－チオールグアニン、８－チオアルキルアデニンおよび８－チオアルキルグアニン、８－ヒドロキシルアデニン類似体（ａｎａｌ）および８－ヒドロキシルグアニン類似体、他の８－置換アデニンおよび８－置換グアニン、５－ハロウラシルおよび５－ハロシトシン、特に、５－ブロモウラシルおよび５－ブロモシトシン、５－トリフルオロメチルウラシルおよび５－トリフルオロメチルシトシン、および他の５－置換ウラシルおよび５－置換シトシン、７－メチルグアニンおよび７－メチルアデニン、８－アザグアニンおよび８－アザアデニン、７－デアザグアニンおよび７－デアザアデニン（ｄａａｚａａｄｅｎｉｎｅ）、ならびに３－デアザグアニンおよび３－デアザアデニンなど、他の合成ヌクレオ塩基および天然ヌクレオ塩基を含む。さらなるヌクレオ塩基は、米国特許第３，６８７，８０８号に開示されているヌクレオ塩基；Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008に開示されているヌクレオ塩基；The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990に開示されているヌクレオ塩基；English et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613により開示されているヌクレオ塩基；およびSanghvi, Y S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993により開示されているヌクレオ塩基を含む。これらのヌクレオ塩基のうちのある特定のヌクレオ塩基は、本発明において特色づけられるオリゴマー化合物の結合アフィニティーを増大させるために、特に、有用である。これらは、５－置換ピリミジン、６－アザピリミジン、ならびにＮ－２置換プリン、Ｎ－６置換プリン、ならびに２－アミノプロピルアデニン、５－プロピニルウラシル、および５－プロピニルシトシンを含む０～６置換プリンを含む。５－メチルシトシン置換は、核酸二重鎖安定性を０．６～１．２℃増大させることが示されており（Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278）、なおより特定すると、２’－Ｏ－メトキシエチル糖修飾と組み合わされた場合に、例示的塩基置換である。

【０２２１】

上記において言及された修飾ヌクレオ塩基のうちのある特定の修飾ヌクレオ塩基のほか、他の修飾ヌクレオ塩基の調製について教示する、代表的な米国特許は、それらの各々の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、上記において言及された、米国特許第３，６８７，８０８号；同第４，８４５，２０５号；同第５，１３０，３０号；同第５，１３４，０６６号；同第５，１７５，２７３号；同第５，３６７，０６６号；同第５，４３２，２７２号；同第５，４５７，１８７号；同第５，４５９，２５５号；同第５，４８４，９０８号；同第５，５０２，１７７号；同第５，５２５，７１１号；同第５，５５２，５４０号；同第５，５８７，４６９号；同第５，５９４，１２１号；同第５，５９６，０９１号；同第５，６１４，６１７号；同第５，６８１，９４１号；同第５，７５０，６９２号；同第６，０１５，８８６号；同第６，１４７，２００号；同第６，１６６，１９７号；同第６，２２２，０２５号；同第６，２３５，８８７号；同第６，３８０，３６８号；同第６，５２８，６４０号；同第６，６３９，０６２号；同第６，６１７，４３８号；同第７，０４５，６１０号；同第７，４２７，６７２号；および同第７，４９５，０８８号を含むがこれらに限定されない。

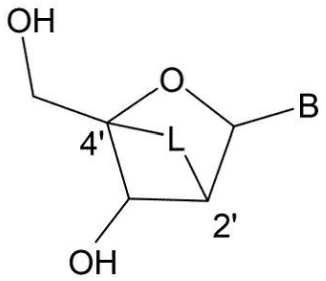
【０２２２】

一部の実施形態において、本開示のｉＲＮＡ剤はまた、１つまたは複数の二環式糖部分を含むようにも修飾されうる。「二環式糖」とは、２つの原子の架橋により修飾されたフラノシル環である。「二環式糖」は、隣接するかまたは隣接しない原子の、２つの炭素の架橋により形成された環により修飾されたフラノシル環である。「二環式ヌクレオシド」（「ＢＮＡ」）は、隣接するかまたは隣接しない、糖環の２つの炭素原子を接続し、これにより、二環式環系を形成する架橋により形成された環を含む糖部分を有するヌクレオシドである。ある特定の実施形態において、架橋は、糖環の４’炭素と、２’炭素とを、２’非環式酸素原子を適宜介して接続する。したがって、一部の実施形態において、本発明の薬剤は、１つまたは複数のロック核酸（ＬＮＡ）を含みうる。ロック核酸は、リボース部分が２’炭素と、４’炭素とを接続する、追加の架橋を含む修飾リボース部分を有するヌクレオチドである。言い換えると、ＬＮＡは、４’－CH_2－Ｏ－２’架橋を含む、二環式糖部分を含むヌクレオチドである。この構造は、リボースを、３’側内部構造コンフォメーション内に、有効に「ロックする」。ロック核酸の、ｓｉＲＮＡへの付加は、血清中のｓｉＲＮＡの安定性を増大させ、オフターゲット効果を低減することが示されている［Elmen, J. et al., (2005) Nucleic Acids Research 33(1):439-447; Mook, OR. et al., (2007) Mol Canc Ther 6(3):833-843; Grunweller, A. et al., (2003) Nucleic Acids Research 31(12):3185-3193］。本発明のポリヌクレオチドにおける使用のための二環式ヌクレオシドの例は、限定せずに述べると、リボシル環の４’原子と、２’原子との間の架橋を含むヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、本発明のアンチセンスポリヌクレオチド剤は、４’－２’架橋を含む、１つまたは複数の二環式ヌクレオシドを含む。

ロックヌクレオシドは、構造（立体化学は省略する）

【０２２３】

【化３】



式中、Ｂは、核酸塩基または修飾核酸塩基であり、Ｌは、リボース環の２’炭素を４’炭素へと接続する連結基である、によって表しうる。

【０２２４】

このような４’－２’架橋二環式ヌクレオシドの例は、４’－（CH_2）－Ｏ－２’（ＬＮＡ）；４’－（CH_2）－Ｓ－２’；４’－（CH_2）$_2$－Ｏ－２’（ＥＮＡ）；４’－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－２’（別称：「拘束エチル」または「ｃＥｔ」）、および４’－ＣＨ（CH_2OCH_3）－Ｏ－２’（およびこれらの類似体；例えば、米国特許第７，３９９，８４５号を参照されたい）；４’－Ｃ（CH_3）（CH_3）－Ｏ－２’（およびこれらの類似体；例えば、米国特許第８，２７８，２８３号を参照されたい）；４’－CH_2－Ｎ（ＯCH_3）－２’（およびこれらの類似体；例えば、米国特許第８，２７８，４２５号を参照されたい）；４’－CH_2－Ｏ－Ｎ（CH_3）－２’（例えば、米国特許公開第２００４／０１７１５７０号を参照されたい）；４’－CH_2－Ｎ（Ｒ）－Ｏ－２’［式中、Ｒは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ１２アルキル、または窒素保護基である］（例えば、米国特許第７，４２７，６７２号を参照されたい）；４’－CH_2－Ｃ（Ｈ）（CH_3）－２’（例えば、Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134を参照されたい）；ならびに４’－CH_2－Ｃ（＝CH_2）－２’（およびこれらの類似体；例えば、米国特許第８，２７８，４２６号を参照されたい）を含むがこれらに限定されない。前出の各々の全内容

は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２２５】

ロック核酸ヌクレオチドの調製について教示する、さらなる、代表的な米国特許および米国特許公開は、それらの各々の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、以下：米国特許第６，２６８，４９０号；同第６，５２５，１９１号；同第６，６７０，４６１号；同第６，７７０，７４８号；同第６，７９４，４９９号；同第６，９９８，４８４号；同第７，０５３，２０７号；同第７，０３４，１３３号；同第７，０８４，１２５号；同第７，３９９，８４５号；同第７，４２７，６７２号；同第７，５６９，６８６号；同第７，７４１，４５７号；同第８，０２２，１９３号；同第８，０３０，４６７号；同第８，２７８，４２５号；同第８，２７８，４２６号；同第８，２７８，２８３号；ＵＳ２００８／００３９６１８；およびＵＳ２００９／００１２２８１を含むがこれらに限定されない。

【０２２６】

例えば、α－Ｌ－リボフラノースおよびβ－Ｄ－リボフラノースを含む、１つまたは複数の糖立体化学配置（ＷＯ９９／１４２２６を参照されたい）を有する、前出の二環式ヌクレオシドのうちのいずれかが調製されうる。

【０２２７】

本開示のｉＲＮＡ剤はまた、１つまたは複数の拘束エチルヌクレオチドを含むようにも修飾されうる。本明細書において使用される、「拘束エチルヌクレオチド」または「ｃＥｔ」とは、４’－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－２’架橋（すなわち、前述の構造におけるＬ）を含む二環式糖部分を含むロック核酸である。一実施形態において、拘束エチルヌクレオチドは、本明細書において、「Ｓ－ｃＥｔ」と称される、Ｓコンフォメーション内にある。

【０２２８】

本発明のｉＲＮＡはまた、１つまたは複数の「配座固定ヌクレオチド」（「ＣＲＮ」）も含みうる。ＣＲＮは、リボースのＣ２’炭素と、Ｃ４’炭素とを接続するリンカー、またはリボースのＣＦＢと、－Ｃ５’炭素とを接続するリンカーを伴うヌクレオチド類似体である。ＣＲＮは、リボース環を、安定的コンフォメーションへとロッし、ｍＲＮＡに対するハイブリダイゼーションアフィニティーを増大させる。リンカーは、リボース環のパッカリングの減少を結果としてもたらす、安定性およびアフィニティーに最適の位置に酸素を配置するのに十分な長さである。

【０２２９】

上記において言及されたＣＲＮのうちのある特定のＣＲＮの調製について教示する、代表的な公報は、それらの各々の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、ＵＳ２０１３／０１９０３８３；およびＷＯ２０１３／０３６８６８号を含むがこれらに限定されない。

【０２３０】

一部の実施形態において、本開示のｉＲＮＡは、ＵＮＡ（アンロック核酸）ヌクレオチドである、１つまたは複数の単量体を含む。ＵＮＡは、アンロック非環状核酸であり、この場合、糖の結合のうちのいずれかが除去され、アンロック「糖」残基を形成する。一例において、ＵＮＡはまた、Ｃ１’－Ｃ４’間結合（すなわち、Ｃ１’炭素と、Ｃ４’炭素との間の、共有結合的炭素－酸素－炭素間結合）が除去された単量体も包含する。別の例において、糖のＣ２’－Ｃ３’間結合（すなわち、Ｃ２’炭素と、Ｃ３’炭素との間の、共有結合的炭素－炭素間結合）が除去されている［参照により本明細書に組み込まれる、Nuc. Acids Symp. Series, 52, 133-134 (2008)およびFluiter et al., Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039を参照されたい］。

【０２３１】

ＵＮＡの調製について教示する、代表的な米国公報は、それらの各々の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、ＵＳ８，３１４，２２７；およびＵＳ２０１３／００９６２８９；ＵＳ２０１３／００１１９２２；およびＵＳ２０１１／０３１３０２０を含むがこれらに限定されない。

【０２３２】
ＲＮＡ分子の末端に対する、潜在的な安定化修飾は、Ｎ－（アセチルアミノカプロイル）－４－ヒドロキシプロリノール（Ｈｙｐ－Ｃ６－ＮＨＡｃ）、Ｎ－（カプロイル－４－ヒドロキシプロリノール（Ｈｙｐ－Ｃ６）、Ｎ－（アセチル－４－ヒドロキシプロリノール（Ｈｙｐ－ＮＨＡｃ）、チミジン－２’－０－デオキシチミジン（エーテル）、Ｎ－（アミノカプロイル）－４－ヒドロキシプロリノール（Ｈｙｐ－Ｃ６－アミノ）、２－ドコサノイル－ウリジン－３’－リン酸、反転２’－デオキシ修飾リボヌクレオチド、例えば、反転ｄＴ（ｉｄＴ）、反転ｄＡ（ｉｄＡ）、および反転脱塩基である２’－デオキシリボヌクレオチド（ｉＡｂ）ならびに他の安定化修飾を含みうる。この修飾についての開示は、ＷＯ２０１１／００５８６１において見出されうる。

【０２３３】
一実施例において、オリゴヌクレオチドの３’または５’末端は、反転２’－デオキシ修飾リボヌクレオチド、例えば、反転ｄＴ（ｉｄＴ）、反転ｄＡ（ｉｄＡ）、または反転脱塩基である２’－デオキシリボヌクレオチド（ｉＡｂ）に連結される。特定の一実施例において、反転２’－デオキシ修飾リボヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの３’末端、例えば本明細書に記載されるセンス鎖の３’末端に連結され、連結は、３’－３’ホスホジエステル連結または３’－３’ホスホロチオエート連結による。

【０２３４】
別の実施例において、センス鎖の３’末端は、３’－３’ホスホロチオエート連結によって、反転脱塩基であるリボヌクレオチド（ｉＡｂ）に連結される。別の実施例において、センス鎖の３’末端は、３’－３’ホスホロチオエート連結によって、反転ｄＡ（ｉｄＡ）に連結される。

【０２３５】
特定の一実施例において、反転２’－デオキシ修飾リボヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの３’末端、例えば、本明細書に記載されるセンス鎖の３’末端に連結され、連結は、３’－３’ホスホジエステル連結または３’－３’ホスホロチオエート連結による。

【０２３６】
別の実施例において、センス鎖の３’末端ヌクレオチドは、反転ｄＡ（ｉｄＡ）であり、３’－３’連結（例えば、３’－３’ホスホロチオエート連結）により、先行するヌクレオチドに連結される。

【０２３７】
本開示のｉＲＮＡのヌクレオチドに対する、他の修飾は、アンチセンスｉＲＮＡ鎖上に、５’リン酸または５’リン酸模倣体、例えば、５’末端のリン酸またはリン酸模倣体を含む。適切なリン酸模倣体については、例えば、それらの全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、ＵＳ２０１２／０１５７５１１において開示されている。

【０２３８】
Ａ．本発明のモチーフを含む修飾ｉＲＮＡ
本発明のある特定の態様において、本発明の二本鎖ＲＮＡ剤は、例えば、それらの各々の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、ＷＯ２０１３／０７５０３５において開示されている、化学修飾を伴う薬剤を含む。本明細書およびＷＯ２０１３／０７５０３５号に示される、３つの連続ヌクレオチド上の、３つの同一な修飾による、１つまたは複数のモチーフは、ｄｓＲＮＡｉ剤のセンス鎖またはアンチセンス鎖、特に切断部位において、またはこの近傍において導入されうる。一部の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖は、他の形において、完全に修飾されうる。これらのモチーフの導入は、存在する場合、センス鎖またはアンチセンス鎖の修飾パターンを中断する。ｄｓＲＮＡｉ剤は、例えば、センス鎖上において、ＧａｌＮＡｃ誘導体リガンドとコンジュゲートされてもよい。

【０２３９】
より具体的には、二本鎖ＲＮＡ剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖が、ｄｓＲＮＡｉ剤の、少なくとも１つの鎖の切断部位において、またはこの近傍において、３つの連続ヌク

レオチド上の、３つの同一な修飾による、１つまたは複数のモチーフを有するように、完全に修飾された場合、ｄｓＲＮＡｉ剤の遺伝子サイレンシング活性が観察された。

【０２４０】

したがって、本発明は、インビボにおいて、標的遺伝子（すなわち、ＣＦＢ遺伝子）の発現を阻害することが可能な、二本鎖ＲＮＡ剤を提供する。ＲＮＡｉ剤は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む。ＲＮＡｉ剤の各鎖は、例えば、１７～３０ヌクレオチドの長さ、２５～３０ヌクレオチドの長さ、２７～３０ヌクレオチドの長さ、１９～２５ヌクレオチドの長さ、１９～２３ヌクレオチドの長さ、１９～２１ヌクレオチドの長さ、２１～２５ヌクレオチドの長さ、または２１～２３ヌクレオチドの長さでありうる。

【０２４１】

センス鎖およびアンチセンス鎖は、典型的に、本明細書においてまた、「ｄｓＲＮＡｉ剤」とも言及される、二重鎖である、二本鎖ＲＮＡ（「ｄｓＲＮＡ」）を形成する。ｄｓＲＮＡｉ剤の二重鎖領域は、例えば、２７～３０ヌクレオチド対の長さ、１９～２５ヌクレオチド対の長さ、１９～２３ヌクレオチド対の長さ、１９～２１ヌクレオチド対の長さ、２１～２５ヌクレオチド対の長さ、または２１～２３ヌクレオチド対の長さでありうる。別の例において、二重鎖領域は、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、および２７ヌクレオチドの長さから選択される。

【０２４２】

ある特定の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤は、鎖の一方または両方の３’末端、５’末端、または両末端において、１つまたは複数の突出領域またはキャッピング基を含有しうる。突出は、独立に、１～６ヌクレオチドの長さ、例えば、２～６ヌクレオチドの長さ、１～５ヌクレオチドの長さ、２～５ヌクレオチドの長さ、１～４ヌクレオチドの長さ、２～４ヌクレオチドの長さ、１～３ヌクレオチドの長さ、２～３ヌクレオチドの長さ、または１～２ヌクレオチドの長さでありうる。ある特定の実施形態において、突出領域は、上記において提示された伸長突出領域を含みうる。突出は、一方の鎖が、他方の鎖より長い結果である場合もあり、同じ長さの２つの鎖が付着末端鎖である結果の場合もある。突出は、標的ｍＲＮＡと、ミスマッチを形成する場合もあり、ターゲティングされる遺伝子配列と相補的である場合もあり、別の配列である場合もある。第１の鎖と、第２の鎖とはまた、例えば、ヘアピンを形成するように、さらなる塩基により接続される場合もあり、他の非塩基リンカーにより接続される場合もある。

【０２４３】

ある特定の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤の突出領域内のヌクレオチドは、各々、独立に、２’－Ｆ、２’－Ｏ－メチル、チミジン（Ｔ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５－メチルウリジン（Ｔｅｏ）、２’－Ｏ－メトキシエチルアデノシン（Ａｅｏ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５－メチルシチジン（ｍ５Ｃｅｏ）、およびこれらの任意の組合せなどの２’糖修飾ヌクレオチドを含むがこれらに限定されない、修飾ヌクレオチドの場合もあり、非修飾ヌクレオチドの場合もある。

【０２４４】

例えば、ＴＴは、いずれかの鎖上のいずれかの末端のための突出配列でありうる。突出は、標的ｍＲＮＡと、ミスマッチを形成する場合もあり、ターゲティングされる遺伝子配列と相補的である場合もあり、別の配列である場合もある。

【０２４５】

ｄｓＲＮＡｉ剤のセンス鎖、アンチセンス鎖、または両方の鎖における、５’突出または３’突出は、リン酸化されうる。一部の実施形態において、突出領域（複数可）は、２つのヌクレオチドの間に、ホスホロチオエートを有する、２つのヌクレオチドを含有し、この場合、２つのヌクレオチドは、同じ場合もあり、異なる場合もある。一部の実施形態において、突出は、センス鎖、アンチセンス鎖、または両方の鎖の３’末端に存在する。一部の実施形態において、この３’突出は、アンチセンス鎖内に存在する。一部の実施形態において、この３’突出は、センス鎖内に存在する。

【０２４６】

ＲＮＡｉ剤は、その全体的な安定性に影響を及ぼさずに、ＲＮＡｉの干渉活性を強化しうる、１つだけの突出を含有しうる。例えば、一本鎖突出は、センス鎖の３’末端に配置される場合もあり、代替的に、アンチセンス鎖の３’末端に配置される場合もある。ＲＮＡｉはまた、アンチセンス鎖の５’末端（すなわち、センス鎖の３’末端）に配置された平滑末端を有する場合もあり、この逆の場合もある。一般に、ｄｓＲＮＡｉ剤のアンチセンス鎖は、３’末端において、ヌクレオチドの突出を有し、５’末端は、平滑末端である。理論に束縛されることを望まずに述べると、アンチセンス鎖の５’末端における平滑末端と、アンチセンス鎖の３’末端突出との非対称性は、ＲＩＳＣ工程へのガイド鎖のローディングに好適である。

【０２４７】

ある特定の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤は、１９ヌクレオチドの長さの両平滑末端であり、センス鎖は、５’末端からの７、８、および９位における、３つの連続ヌクレオチド上における、３つの２’－Ｆ修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフを含有する。アンチセンス鎖は、５’末端からの１１、１２、および１３位における、３つの連続ヌクレオチド上における、３つの２’－Ｏ－メチル修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフを含有する。

【０２４８】

他の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤は、２０ヌクレオチドの長さの両平滑末端であり、センス鎖は、５’末端の８、９、および１０位における、３つの連続ヌクレオチド上における、３つの２’－Ｆ修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフを含有する。アンチセンス鎖は、５’末端の１１、１２、および１３位における、３つの連続ヌクレオチド上における、３つの２’－Ｏ－メチル修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフを含有する。

【０２４９】

さらに他の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤は、２１ヌクレオチドの長さの両平滑末端であり、センス鎖は、５’末端の９、１０、および１１位における、３つの連続ヌクレオチド上における、３つの２’－Ｆ修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフを含有する。アンチセンス鎖は、５’末端の１１、１２、および１３位における、３つの連続ヌクレオチド上における、３つの２’－Ｏ－メチル修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフを含有する。

【０２５０】

ある特定の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤は、２１ヌクレオチドのセンス鎖、および２３ヌクレオチドのアンチセンス鎖を含み、センス鎖は、５’末端の９、１０、および１１位における、３つの連続ヌクレオチド上における、３つの２’－Ｆ修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフを含有し；アンチセンス鎖は、５’末端の１１、１２、および１３位における、３つの連続ヌクレオチド上における、３つの２’－Ｏ－メチル修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフを含有し、ＲＮＡｉ剤の一方の末端は、平滑末端であるが、他方の末端は、２つのヌクレオチドの突出を含む。一実施形態において、２つのヌクレオチドの突出は、アンチセンス鎖の３’末端にある。

【０２５１】

２つのヌクレオチドの突出が、アンチセンス鎖の３’末端にある場合、末端の３つのヌクレオチドの間に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結が存在する場合があり、３ヌクレオチドのうちの２つは、突出ヌクレオチドであり、第３のヌクレオチドは、突出ヌクレオチドに隣接する対合ヌクレオチドである。一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、加えて、センス鎖の５’末端、およびアンチセンス鎖の５’末端の両方において、末端の３つのヌクレオチドの間に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結を有する。ある特定の実施形態において、モチーフの一部であるヌクレオチドを含む、ｄｓＲＮＡｉ剤のセンス鎖内およびアンチセンス鎖内のあらゆるヌクレオチドは、修飾ヌクレオチドである。ある特定の実施形態において、各残基は、独立に、例えば、交互モチーフ内の、２’－Ｏ－メチルまたは２’－フルオロにより修飾される。ｄｓＲＮＡｉ剤は、リガンド（Ｇ

ａｌＮＡｃなど）をさらに含んでもよい。

【０２５２】

ある特定の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、センス鎖は、２５～３０ヌクレオチド残基の長さであり、５’末端ヌクレオチド（１位）から始まり、第１の鎖の１～２３位は、少なくとも８つのリボヌクレオチドを含み；アンチセンス鎖は、３６～６６ヌクレオチド残基の長さであり、３’末端のヌクレオチドから始まり、センス鎖の１～２３位と対合する位置において、二重鎖を形成するように、少なくとも８つのリボヌクレオチドを含み；この場合、アンチセンス鎖の、少なくとも３’末端ヌクレオチドは、センス鎖と非対合であり、３’末端における、最大において６つの連続ヌクレオチドは、センス鎖と非対合であり、これにより、１～６ヌクレオチドの一本鎖３’突出を形成し；アンチセンス鎖の５’末端は、センス鎖と非対合である、１０～３０の連続ヌクレオチドを含み、これにより、１０～３０ヌクレオチドの一本鎖５’突出を形成し；少なくともセンス鎖の５’末端および３’末端ヌクレオチドは、センス鎖と、アンチセンス鎖とが、最大の相補性についてアライメントされる場合に、アンチセンス鎖のヌクレオチドと塩基対合し、これにより、センス鎖と、アンチセンス鎖との間に、実質的な二重鎖領域を形成し；アンチセンス鎖は、二本鎖核酸が、哺乳動物細胞へと導入される場合に、標的遺伝子の発現を低減するように、アンチセンス鎖の、少なくとも１９リボヌクレオチドの長さにわたり、標的ＲＮＡと十分に相補的であり；センス鎖は、３つの連続ヌクレオチド上の、３つの２’－Ｆ修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフを含有し、この場合、モチーフのうちの少なくとも１つは、切断部位において、またはこの近傍において存在する。アンチセンス鎖は、鎖の切断部位において、またはこの近傍において、３つの連続ヌクレオチド上の、２’－Ｏ－メチル修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフを含有する。

【０２５３】

ある特定の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、ｄｓＲＮＡｉ剤は、少なくとも２５ヌクレオチドであり、最大において２９ヌクレオチドの長さである、第１の鎖と、５’末端の１１、１２、および１３位における、３つの連続ヌクレオチド上の、３つの２’－Ｏ－メチル修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフを伴う、最大において３０ヌクレオチドの長さである、第２の鎖とを含み；第１の鎖の３’末端と、第２の鎖の５’末端とは、平滑末端を形成し、第２の鎖は、その３’末端において、第１の鎖より１～４ヌクレオチド長く、少なくとも２５ヌクレオチドの長さである二重鎖領域と、第２の鎖とは、ＲＮＡｉ剤が、哺乳動物細胞へと導入される場合に、標的遺伝子の発現を低減するように、第２の鎖の、少なくとも１９ヌクレオチドの長さにわたり、標的ｍＲＮＡと十分に相補的であり、この場合、Ｄｉｃｅｒによるｄｓ ＲＮＡｉ剤の切断は、第２の鎖の３’末端を含むｓｉＲＮＡを結果としてもたらし、これにより、哺乳動物における標的遺伝子の発現を低減する。ｄｓＲＮＡｉ剤は、リガンドをさらに含んでもよい。

【０２５４】

ある特定の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤のセンス鎖は、３つの連続ヌクレオチド上の、３つの同一な修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフを含有し、この場合、モチーフのうちの１つは、センス鎖内の切断部位において存在する。

【０２５５】

ある特定の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤のアンチセンス鎖はまた、３つの連続ヌクレオチド上の、３つの同一な修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフも含有する場合があり、この場合、モチーフのうちの１つは、アンチセンス鎖内の切断部位において、またはこの近傍において存在する。

【０２５６】

１９～２３ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を有するｄｓＲＮＡｉ剤のために、アンチセンス鎖の切断部位は、典型的に、５’末端の１０、１１、および１２位近傍である。したがって、３つの同一な修飾によるモチーフは、アンチセンス鎖の５’末端の、最初のヌ

クレオチドからのカウント、またはアンチセンス鎖の５’末端の二重鎖領域内の、最初の対合ヌクレオチドからのカウントにより、アンチセンス鎖の９、１０、および１１位；１０、１１、および１２位；１１、１２、および１３位；１２、１３、および１４位；または１３、１４、および１５位に存在しうる。アンチセンス鎖内の切断部位はまた、ｄｓＲＮＡｉ剤の二重鎖領域の５’末端からの長さに従っても変化しうる。

【０２５７】

ｄｓＲＮＡｉ剤のセンス鎖は、鎖の切断部位において、３つの連続ヌクレオチド上の、３つの同一な修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフを含有する場合があり；アンチセンス鎖は、鎖の切断部位において、またはこの近傍において、３つの連続ヌクレオチド上の、３つの同一な修飾のうちの、少なくとも１つのモチーフを有しうる。センス鎖とアンチセンス鎖とが、ｄｓＲＮＡ二重鎖を形成する場合、センス鎖およびアンチセンス鎖は、センス鎖上の３つのヌクレオチドによる１つのモチーフと、アンチセンス鎖上の３つのヌクレオチドによる１つのモチーフとが、少なくとも１つのヌクレオチドの重複を有する、すなわち、センス鎖内のモチーフの３つのヌクレオチドのうちの少なくとも１つが、アンチセンス鎖内のモチーフの３つのヌクレオチドのうちの少なくとも１つと共に、塩基対を形成するようにアライメントされうる。代替的に、少なくとも２つのヌクレオチドが重複する場合もあり、３つのヌクレオチド全てが重複する場合もある。

【０２５８】

一部の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤のセンス鎖は、３つの連続ヌクレオチド上の、３つの同一な修飾による、１つを超えるモチーフを含有しうる。第１のモチーフは、鎖の切断部位において、またはこの近傍において存在する場合があり、他のモチーフは、ウィング修飾でありうる。本明細書における、「ウィング修飾」という用語は、同じ鎖の切断部位またはこの近傍におけるモチーフから隔てられた、鎖の別の部分において存在するモチーフを指す。ウィング修飾は、第１のモチーフに隣接するか、または少なくとも１つもしくは複数のヌクレオチドにより隔てられる。モチーフが、互いと直に隣接する場合、モチーフの化学的特性は、互いと顕著に異なり、モチーフが、１つまたは複数のヌクレオチドにより隔てられている場合（ｔｈａｎ）、化学的特性は、同じ場合もあり、異なる場合もある。２つまたはこれを超えるウィング修飾が存在しうる。例えば、２つのウィング修飾が存在する場合、各ウィング修飾は、切断部位もしくはこの近傍、またはリードモチーフのいずれかの側に存在する、第１のモチーフに対して、１つの末端において存在しうる。

【０２５９】

センス鎖と同様に、ｄｓＲＮＡｉ剤のアンチセンス鎖は、３つの連続ヌクレオチド上の、３つの同一な修飾による、１つを超えるモチーフを含有する場合があり、モチーフのうちの少なくとも１つは、鎖の切断部位において、またはこの近傍において存在する。このアンチセンス鎖もまた、アライメントにおいて、センス鎖上に存在しうるウィング修飾と同様の、１つまたは複数のウィング修飾を含有しうる。

【０２６０】

一部の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤のセンス鎖上またはアンチセンス鎖上のウィング修飾は、典型的に、鎖の３’末端、５’末端、または両末端において、最初の１つまたは２つの末端ヌクレオチドを含まない。

【０２６１】

他の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤のセンス鎖上またはアンチセンス鎖上のウィング修飾は、典型的に、鎖の３’末端、５’末端、または両末端において、二重鎖領域内の、最初の１つまたは２つの対合ヌクレオチドを含まない。

【０２６２】

ｄｓＲＮＡｉ剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖が、各々、少なくとも１つのウィング修飾を含有する場合、ウィング修飾は、二重鎖領域の同じ末端に位置する可能性があり、１つ、２つ、または３つのヌクレオチドの重複を有しうる。

【０２６３】

ｄｓＲＮＡｉ剤のセンス鎖およびアンチセンス鎖が、各々、少なくとも２つのウィング修飾を含有する場合、センス鎖およびアンチセンス鎖は、１つの鎖に由来する、２つずつの修飾が、二重鎖領域の一方の末端に位置し、１つ、２つ、または３つのヌクレオチドの重複を有し；１つの鎖に由来する、２つずつの修飾が、二重鎖領域の他方の末端に位置し、１つ、２つ、または３つのヌクレオチドの重複を有し；１つの鎖に由来する、２つずつの修飾は、リードモチーフの各側に位置し、二重鎖領域内に、１つ、２つ、または３つのヌクレオチドの重複を有するようにアライメントされうる。

【０２６４】

一部の実施形態において、モチーフの一部であるヌクレオチドを含む、ｄｓＲＮＡｉ剤のセンス鎖内およびアンチセンス鎖内のあらゆるヌクレオチドは、修飾されうる。各ヌクレオチドは、非連結型リン酸酸素の一方もしくは両方、または連結型リン酸酸素のうちの１つもしくは複数の、１つまたは複数の変更；リボース糖の構成要素、例えば、リボース糖上の、２’－ヒドロキシルの変更；リン酸部分の、「脱リン酸」リンカーによる全体的な置きかえ；天然に存在する塩基の修飾または置きかえ；およびリボース－リン酸骨格の置きかえまたは修飾を含みうる、同じ修飾または異なる修飾により修飾されうる。

【０２６５】

核酸は、サブユニットのポリマーであるので、修飾の多く、例えば、塩基、またはリン酸部分、またはリン酸部分の非結合型Ｏの修飾は、核酸内において反復される位置において生じる。一部の場合に、修飾は、核酸内の対象位置の全てにおいて生じるであろうが、多くの場合には、そうでないであろう。例として述べると、修飾は、３’末端位または５’末端位だけにおいて生じる場合があり、末端領域内だけにおいて、例えば、末端ヌクレオチド上の位置において、または鎖の最後の２つ、３つ、４つ、５つ、もしくは１０のヌクレオチドにおいて生じうる。修飾は、二重鎖領域、単鎖領域、またはこれらの両方において生じうる。修飾は、ＲＮＡの二重鎖領域だけにおいて生じる場合もあり、ＲＮＡの単鎖領域だけにおいて生じる場合もある。例えば、非結合型Ｏ位におけるホスホロチオエート修飾は、末端の一方または両方だけにおいて生じる場合もあり、末端領域内だけにおいて、例えば、末端ヌクレオチド上の位置において、または鎖の最後の２つ、３つ、４つ、５つ、もしくは１０のヌクレオチドにおいて生じる場合もあり、二重鎖領域内および単鎖領域内において、特に、末端において生じる場合もある。５’末端または両末端は、リン酸化されうる。

【０２６６】

例えば、安定性を増強するために、突出内に特定の塩基を含むか、または単鎖突出内、例えば、５’突出内もしくは３’突出内、またはこれらの両方に修飾ヌクレオチドもしくはヌクレオチドサロゲートを含むことが可能でありうる。例えば、突出内にプリンヌクレオチドを含むことが所望でありうる。一部の実施形態において、３’突出内または５’突出内の塩基の全部または一部は、例えば、本明細書において記載される修飾により修飾されうる。修飾は、例えば、当技術分野において公知の修飾を伴う、リボース糖の２’位における修飾の使用、例えば、ヌクレオ塩基内のリボ糖ではなく２’－デオキシ－２’－フルオロ（２’－Ｆ）または２’－Ｏ－メチル修飾されたデオキシリボヌクレオチドの使用、およびリン酸基内の修飾、例えば、ホスホロチオエート修飾の使用を含みうる。突出は、標的配列と相同である必要がない。

【０２６７】

一部の実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖の各残基は、独立に、ＬＮＡ、ＣＲＮ、ｃＥＴ、ＵＮＡ、ＨＮＡ、ＣｅＮＡ、２’－メトキシエチル、２’－Ｏ－メチル、２’－Ｏ－アリル、２’－Ｃ－アリル、２’－デオキシ、２’－ヒドロキシル、または２’－フルオロにより修飾される。鎖は、１つを超える修飾を含有しうる。一実施形態において、センス鎖およびアンチセンス鎖の各残基は、独立に、２’－Ｏ－メチルまたは２’－フルオロにより修飾される。

【０２６８】

少なくとも２つの異なる修飾は、典型的に、センス鎖上およびアンチセンス鎖上に存在

する。これらの２つの修飾は、２’－Ｏ－メチル修飾の場合もあり、２’－フルオロ修飾の場合もあり、他の修飾の場合もある。

【０２６９】

ある特定の実施形態において、N_aまたはN_bは、交互パターンによる修飾を含む。本明細書において使用される、「交互モチーフ」という用語は、各修飾が、１つの鎖の交互ヌクレオチド上において存在する、１つまたは複数の修飾を有するモチーフを指す。交互ヌクレオチドとは、ヌクレオチド２つごとに１つ、もしくはヌクレオチド３つごとに１つ、または同様のパターンを指す場合がある。例えば、Ａ、Ｂ、およびＣが、各々、ヌクレオチドに対する修飾のうちの、１つ種類を表す場合、交互モチーフは、「ＡＢＡＢＡＢＡＢＡＢ・・・」、「ＡＡＢＢＡＡＢＢＡＡＢＢ・・・」、「ＡＡＢＡＡＢＡＡＢＡＡＢ・・・」、「ＡＡＡＢＡＡＡＢＡＡＡＢ・・・」、「ＡＡＡＢＢＢＡＡＡＢＢＢ・・・」、または「ＡＢＣＡＢＣＡＢＣＡＢＣ・・・」などでありうる。

【０２７０】

交互モチーフ内に含有される修飾の種類は、同じ場合もあり、異なる場合もある。例えば、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄが、各々、ヌクレオチド上の修飾のうちの、１つ種類を表す場合、交互パターン、すなわち、ヌクレオチド１つおきのヌクレオチド上の修飾は、同じでありうるが、センス鎖またはアンチセンス鎖の各々は、「ＡＢＡＢＡＢ・・・」、「ＡＣＡＣＡＣ・・・」、「ＢＤＢＤＢＤ・・・」、または「ＣＤＣＤＣＤ・・・」など、交互モチーフ内の修飾のいくつかの可能性から選択されうる。

【０２７１】

一部の実施形態において、ｄｓ本発明のＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖上の交互モチーフのための修飾パターンと比べてシフトした、センス鎖上の交互モチーフのための修飾パターンを含む。シフトは、センス鎖の修飾ヌクレオチド群が、アンチセンス鎖の異なる修飾ヌクレオチド群に対応し、この逆も成り立つようなシフトでありうる。例えば、センス鎖が、ｄｓＲＮＡ二重鎖内のアンチセンス鎖と対合する場合、二重鎖領域内において、センス鎖内の交互モチーフは、鎖の５’から３’へと、「ＡＢＡＢＡＢ」により始まる場合があり、アンチセンス鎖内の交互モチーフは、鎖の５’から３’へと、「ＢＡＢＡＢＡ」により始まる場合がある。別の例として述べると、センス鎖と、アンチセンス鎖との間において、修飾パターンの、完全なシフトまたは部分的なシフトがなされるように、二重鎖領域内において、センス鎖内の交互モチーフは、鎖の５’から３’へと、「ＡＡＢＢＡＡＢＢ」により始まる場合があり、アンチセンス鎖内の交互モチーフは、鎖の５’から３’へと、「ＢＢＡＡＢＢＡＡ」により始まる場合がある。

【０２７２】

特定の一実施例において、センス鎖内の交互モチーフは、鎖の５’から３’へと、「ＡＢＡＢＡＢ」であり、各Ａは、非修飾のリボヌクレオチドであり、各Ｂは、２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオチドである。

【０２７３】

特定の一実施例において、センス鎖内の交互モチーフは、鎖の５’から３’へと「ＡＢＡＢＡＢ」であり、各Ａは、２’－デオキシ－２’－フルオロ修飾ヌクレオチドであり、各Ｂは、２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオチドである。

【０２７４】

別の特定の実施例において、アンチセンス鎖内の交互モチーフは、鎖の３’から５’へと「ＢＡＢＡＢＡ」であり、各Ａは、２’－デオキシ－２’－フルオロ修飾ヌクレオチドであり、各Ｂは、２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオチドである。

【０２７５】

特定の一実施例において、センス鎖内の交互モチーフは、鎖の５’から３’へと「ＡＢＡＢＡＢ」であり、アンチセンス鎖内の交互モチーフは、鎖の３’から５’へと「ＢＡＢＡＢＡ」であり、各Ａは、非修飾リボヌクレオチドであり、各Ｂは、２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオチドである。

【０２７６】

特定の一実施例において、センス鎖内の交互モチーフは、鎖の５’から３’へと「ＡＢＡＢＡＢ」であり、アンチセンス鎖内の交互モチーフは、鎖の３’から５’へと「ＢＡＢＡＢＡ」であり、各Ａは、２’－デオキシ－２’－フルオロ修飾ヌクレオチドであり、各Ｂは、２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオチドである。

【０２７７】

一部の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤は、初期における、アンチセンス鎖上の、２’－Ｏ－メチル修飾と、２’－Ｆ修飾との交互モチーフパターンと比べて、シフトを有する、初期における、センス鎖上の、２’－Ｏ－メチル修飾と、２’－Ｆ修飾との交互モチーフパターンを含む、すなわち、センス鎖上の２’－Ｏ－修飾ヌクレオチドは、アンチセンス鎖上の２’－Ｆ修飾ヌクレオチドと塩基対合し、この逆も成り立つ。センス鎖の１位は、２’－Ｆ修飾により始まる場合があり、アンチセンス鎖の１位は、２’－Ｏ－メチル修飾により始まる場合がある。

【０２７８】

３つの連続ヌクレオチド上の、３つの同一な修飾による、１つまたは複数のモチーフの、センス鎖またはアンチセンス鎖への導入は、センス鎖内またはアンチセンス鎖内に存在する、初期の修飾パターンを中断する。３つの連続ヌクレオチド上の、３つの同一な修飾による、１つまたは複数のモチーフを、センス鎖またはアンチセンス鎖へと導入することによる、センス鎖またはアンチセンス鎖の修飾パターンに対する、この中断は、標的遺伝子に対する遺伝子サイレンシング活性を増強しうる。

【０２７９】

一部の実施形態において、３つの連続ヌクレオチド上の、３つの同一な修飾によるモチーフが、鎖のうちのいずれかへと導入される場合、モチーフに隣接するヌクレオチドの修飾は、モチーフの修飾と異なる修飾である。例えば、モチーフを含有する配列の一部は、「・・・N_aＹＹＹN_b・・・」［配列中、「Ｙ」は、３つの連続ヌクレオチド上の、３つの同一な修飾によるモチーフの修飾を表し、「N_a」および「N_b」は、モチーフ「ＹＹＹ」に隣接するヌクレオチドに対する修飾であって、Ｙの修飾と異なる修飾を表し、この場合、N_aおよびN_bは、同じ修飾の場合もあり、異なる修飾の場合もある］である。代替的に、ウィング修飾が存在する場合、N_aまたはN_bは、存在する場合もあり、存在しない場合もある。

【０２８０】

ｉＲＮＡは、少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはメチルホスホネートヌクレオチド間連結をさらに含みうる。ホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはメチルホスホネートヌクレオチド間連結による修飾は、センス鎖、アンチセンス鎖、または両方の鎖の、鎖の任意の位置の、任意のヌクレオチドにおいて生じうる。例えば、ヌクレオチド間連結による修飾は、センス鎖上またはアンチセンス鎖上の、あらゆるヌクレオチドにおいて生じる場合もあり；各ヌクレオチド間連結による修飾は、センス鎖上またはアンチセンス鎖上の交互パターンにおいて生じる場合もあり；センス鎖またはアンチセンス鎖が、両方のヌクレオチド間連結による修飾を、交互パターンにおいて含有する場合もある。センス鎖上の、ヌクレオチド間連結による修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖と同じ場合もあり、異なる場合もあり、センス鎖上の、ヌクレオチド間連結による修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖上の、ヌクレオチド間連結による修飾の交互パターンと比べて、シフトを有しうる。一実施形態において、二本鎖ＲＮＡｉ剤は、６つ～８つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含む。一部の実施形態において、アンチセンス鎖は、５’末端における、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結、および３’末端における、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含み、センス鎖は、５’末端または３’末端における、少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結を含む。

【０２８１】

一部の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤は、突出領域内に、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはメチルホスホネートヌクレオチド間連結による修飾を含む。例えば

、突出領域は、２つのヌクレオチドの間に、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはメチルホスホネートヌクレオチド間連結を有する、２つのヌクレオチドを含有しうる。ヌクレオチド間連結による修飾はまた、突出ヌクレオチドを、二重鎖領域内の、末端の対合ヌクレオチドと連結するようにもなされうる。例えば、少なくとも２つ、３つ、４つ、または全ての突出ヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはメチルホスホネートヌクレオチド間連結を介して連結されうるが、突出ヌクレオチドを、突出ヌクレオチドに隣接する、対合ヌクレオチドと連結する、さらなるホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはメチルホスホネートヌクレオチド間連結がなされてもよい。例えば、末端の３つのヌクレオチドの間に、少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結が存在する場合があり、この場合、３つのヌクレオチドのうちの２つは、突出ヌクレオチドであり、第３のヌクレオチドは、突出ヌクレオチドに隣接する対合ヌクレオチドである。これらの末端における３つのヌクレオチドは、アンチセンス鎖の３’末端にある場合もあり、センス鎖の３’末端にある場合もあり、アンチセンス鎖の５’末端にある場合もあり、アンチセンス鎖の５’末端にある場合もある。

【０２８２】

一部の実施形態において、２ヌクレオチドの突出は、アンチセンス鎖の３’末端にあり、末端の３つのヌクレオチドの間に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結が存在するが、この場合、３つのヌクレオチドのうちの２つは、突出ヌクレオチドであり、第３のヌクレオチドは、突出ヌクレオチドに隣接する対合ヌクレオチドである。加えて、ｄｓＲＮＡｉ剤は、末端の３つのヌクレオチドの間に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結を、センス鎖の５’末端、およびアンチセンス鎖の５’末端の両方において有してもよい。

【０２８３】

一実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤は、二重鎖内の標的とのミスマッチ（複数可）、またはこれらの組合せを含む。ミスマッチは、突出領域内において生じる場合もあり、二重鎖領域内において生じる場合もある。塩基対は、解離または融解を促進する、それらの傾向に基づきランク付けされうる［例えば、特定の対合の会合または解離の自由エネルギーについて、最も簡単な手法は、個々の対塩基における対について検討することであるが、最近接塩基対法（ｎｅｘｔ　ｎｅｉｇｈｂｏｒ）または同様の解析もまた、使用されうる］。解離の促進に関して：Ａ：Ｕは、Ｇ：Ｃより好ましく；Ｇ：Ｕは、Ｇ：Ｃより好ましく；Ｉ：Ｃは、Ｇ：Ｃ（Ｉ＝イノシン）より好ましい。ミスマッチ、例えば、非カノニカルまたはカノニカル以外の対合（本明細書の別の箇所において記載される）は、カノニカル（Ａ：Ｔ、Ａ：Ｕ、Ｇ：Ｃ）の対合より好ましく；ユニバーサル塩基を含む対合は、カノニカルの対合より好ましい。

【０２８４】

ある特定の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤は、独立に、Ａ：Ｕ、Ｇ：Ｕ、Ｉ：Ｃ、およびミスマッチ対、例えば、非カノニカルの対合もしくはカノニカルの対合以外の対合、または二重鎖の５’末端における、アンチセンス鎖の解離を促進するように、ユニバーサル塩基を含む対合の群から選択される、アンチセンス鎖の５’末端の二重鎖領域内の、最初の１つ、２つ、３つ、４つ、または５つの塩基対のうちの少なくとも１つを含む。

【０２８５】

ある特定の実施形態において、アンチセンス鎖の５’末端の二重鎖領域内の、１位におけるヌクレオチドは、Ａ、ｄＡ、ｄＵ、Ｕ、およびｄＴから選択される。代替的に、アンチセンス鎖の５’末端の二重鎖領域内の、最初の１つ、２つ、または３つの塩基対のうちの少なくとも１つは、ＡＵ塩基対である。例えば、アンチセンス鎖の５’末端の二重鎖領域内の、最初の塩基対は、ＡＵ塩基対である。

【０２８６】

他の実施形態において、センス鎖の３’末端におけるヌクレオチドが、デオキシチミジン（ｄＴ）であるか、またはアンチセンス鎖の３’末端におけるヌクレオチドが、デオキシチミジン（ｄＴ）である。例えば、センス鎖、アンチセンス鎖、または両方の鎖の３’

末端において、デオキシチミジンヌクレオチドの短い配列、例えば、２つのｄＴヌクレオチドが存在する。

【０２８７】

ある特定の実施形態において、センス鎖配列は、式（Ｉ）：

５’n_p－N_a－（ＸＸＸ）$_i$－N_b－ＹＹＹ－N_b－（ＺＺＺ）$_j$－N_a－n_q３’（Ｉ）

［式中：

ｉおよびｊは、各々、独立に、０または１であり；

ｐおよびｑは、各々、独立に、０～６であり；

各N_aは、独立に、０～２５の修飾ヌクレオチドを含み、各配列が、少なくとも２つの、修飾が異なるヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表し；

各N_bは、独立に、０～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表し；

各n_pおよび各n_qは、独立に、突出ヌクレオチドを表し；

ここで、ＮｂとＹとは、同じ修飾を有さず；

ＸＸＸ、ＹＹＹ、およびＺＺＺは、各々、独立に、３つの連続ヌクレオチド上の、３つの同一な修飾による、１つのモチーフを表す。一実施形態において、ＹＹＹは、全て、２’－Ｆ修飾ヌクレオチドである］

により表されうる。

【０２８８】

一部の実施形態において、N_aまたはN_bは、交互パターンによる修飾を含む。

【０２８９】

一部の実施形態において、ＹＹＹモチーフは、センス鎖の切断部位において、またはこの近傍において存在する。例えば、ｄｓＲＮＡｉ剤が、１７～２３ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を有する場合、ＹＹＹモチーフは、５’末端の、最初のヌクレオチドからのカウントにより；または５’末端の二重鎖領域内の、最初の対合ヌクレオチドにおけるカウントによってもよい、センス鎖の、切断部位（例えば、６、７、８；７、８、９；８、９、１０；９、１０、１１；１０、１１、１２；または１１、１２、１３位において存在しうる）において、またはこの近傍において存在しうる。

【０２９０】

一実施形態において、ｉは、１であり、ｊは、０であるか、またはｉは、０であり、ｊは、１であるか、またはｉおよびｊのいずれも、１である。したがって、センス鎖は、以下の式：

５’n_p－N_a－ＹＹＹ－N_b－ＺＺＺ－N_a－n_q３’（Ｉｂ）；

５’n_p－N_a－ＸＸＸ－N_b－ＹＹＹ－N_a－n_q３’（Ｉｃ）；または

５’n_p－N_a－ＸＸＸ－N_b－ＹＹＹ－N_b－ＺＺＺ－N_a－n_q３’（Ｉｄ）

により表されうる。

【０２９１】

センス鎖が、式（Ｉｂ）により表される場合、N_bは、０～１０、０～７、０～５、０～４、０～２、または０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。各N_aは、独立に、２つ～２０、２つ～１５、または２つ～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表しうる。

【０２９２】

センス鎖が、式（Ｉｃ）として表される場合、N_bは、０～１０、０～７つ、０～１０、０～７つ、０～５つ、０～４つ、０～２つ、または０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。各N_aは、独立に、２つ～２０、２つ～１５、または２つ～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表しうる。

【０２９３】

センス鎖が、式（Ｉｄ）として表される場合、各N_bは、独立に、０～１０、０～７、０～５、０～４、０～２、または０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を

表す。一実施形態において、N_bは、０、１、２、３、４、５、または６である。各N_aは、独立に、２つ～２０、２つ～１５、または２つ～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表しうる。

【０２９４】

Ｘ、Ｙ、およびＺの各々は、互いと同じ場合もあり、異なる場合もある。

【０２９５】

他の実施形態において、ｉは、０であり、ｊは、０であり、センス鎖は、式：

５’ n_p－N_a－ＹＹＹ－N_a－n_q３’（Ｉａ）

により表されうる。

【０２９６】

センス鎖が、式（Ｉａ）により表される場合、各N_aは、独立に、２つ～２０、２つ～１５、または２つ～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表しうる。

【０２９７】

一実施形態において、ＲＮＡｉのアンチセンス鎖配列は、式（ＩＩ）：

５’ n_q’－N_a’－（Ｚ’Ｚ’Z_k’）N_b’－Ｙ’Ｙ’Ｙ’$_b$－’N_a－（Ｘ’Ｘ’X_l’）N_a’－n_p’３’（ＩＩ）

［式中：

ｋおよびｌは、各々、独立に、０または１であり；

ｐ’およびｑ’は、各々、独立に、０～６であり；

各N_a’は、独立に、０～２５の修飾ヌクレオチドを含み、各配列が、少なくとも２つの、修飾が異なるヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表し；

各N_b’は、独立に、０～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表し；

各n_p’および各n_q’は、独立に、突出ヌクレオチドを表し；

ここで、N_b’とＹ’とは、同じ修飾を有さず；

Ｘ’Ｘ’Ｘ’、Ｙ’Ｙ’Ｙ’、およびＺ’Ｚ’Ｚ’は、各々、独立に、３つの連続ヌクレオチド上の、３つの同一な修飾による、１つのモチーフを表す］

により表されうる。

【０２９８】

一部の実施形態において、N_a’またはN_b’は、交互パターンによる修飾を含む。

【０２９９】

Ｙ’Ｙ’Ｙ’モチーフは、アンチセンス鎖の切断部位において、またはこの近傍において存在する。例えば、ｄｓＲＮＡｉ剤が、１７～２３ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を有する場合、Ｙ’Ｙ’Ｙ’モチーフは、５’末端の、最初のヌクレオチドからのカウントにより；または５’末端の二重鎖領域内の、最初の対合ヌクレオチドにおけるカウントによってもよい、アンチセンス鎖の、９、１０、１１；１０、１１、１２；１１、１２、１３；１２、１３、１４；または１３、１４、１５位において存在しうる。一実施形態において、Ｙ’Ｙ’Ｙ’モチーフは、１１、１２、１３位において存在する。

【０３００】

ある特定の実施形態において、Ｙ’Ｙ’Ｙ’モチーフは、全て、２’－ＯＭｅ修飾ヌクレオチドである。

【０３０１】

ある特定の実施形態において、ｋは、１であり、ｌは、０であるか、またはｋは、０であり、ｌは、１であるか、またはｋおよびｌのいずれも、１である。

【０３０２】

したがって、アンチセンス鎖は、以下の式：

５’ n_q’－N_a’－Ｚ’Ｚ’Ｚ’$_b$－’N_a－Ｙ’Ｙ’Ｙ’$_a$－’N_a－n_p’３’（ＩＩｂ）；

５’ n_q’－N_a’－Ｙ’Ｙ’Ｙ’$_b$－’N_a－Ｘ’Ｘ’Ｘ’$_p$－’３’（ＩＩｃ）；または

５’ n_q’－N_a’－Ｚ’Ｚ’Ｚ’$_b$－’N_a－Ｙ’Ｙ’Ｙ’$_b$－’N_a－Ｘ’Ｘ’Ｘ’$_a$－’N_a－n_p’３’（ＩＩｄ）

により表されうる。

【０３０３】

アンチセンス鎖が、式（ＩＩｂ）により表される場合、Ｎｂ’は、０～１０、０～７つ、０～１０、０～７つ、０～５つ、０～４つ、０～２つ、または０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。各Ｎａ’は、独立に、２つ～２０、２つ～１５、または２つ～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。

【０３０４】

アンチセンス鎖が、式（ＩＩｃ）として表される場合、Ｎｂ’は、０～１０、０～７つ、０～１０、０～７つ、０～５つ、０～４つ、０～２つ、または０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。各Ｎａ’は、独立に、２つ～２０、２つ～１５、または２つ～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。

【０３０５】

アンチセンス鎖が、式（ＩＩｄ）として表される場合、各Ｎｂ’は、独立に、０～１０、０～７つ、０～１０、０～７つ、０～５つ、０～４つ、０～２つ、または０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。各Ｎａ’は、独立に、２つ～２０、２つ～１５、または２つ～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。一実施形態において、Ｎｂは、０、１、２、３、４、５、または６である。

【０３０６】

他の実施形態において、ｋは、０であり、ｌは、０であり、アンチセンス鎖は、式：

５’ nｐ’－Ｎａ’－Ｙ’Ｙ’Ｙ’－ａ－Ｎ－ｎｑ’3’（Ｉａ）

により表されうる。

【０３０７】

アンチセンス鎖が、式（ＩＩａ）として表される場合、各Ｎａ’は、独立に、２つ～２０、２つ～１５、または２つ～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。Ｘ’、Ｙ’、およびＺ’の各々は、互いと同じ場合もあり、異なる場合もある。

【０３０８】

センス鎖およびアンチセンス鎖の各ヌクレオチドは、独立に、ＬＮＡ、ＣＲＮ、ＵＮＡ、ｃＥｔ、グリコール核酸（ＧＮＡ）、ヘキシトール核酸（ＨＮＡ）、ＣｅＮＡ、２’－メトキシエチル、２’－Ｏ－メチル、２’－Ｏ－アリル、２’－Ｃ－アリル、２’－ヒドロキシル、または２’－フルオロにより修飾されうる。例えば、センス鎖およびアンチセンス鎖の各ヌクレオチドは、独立に、２’－Ｏ－メチルまたは２’－フルオロにより修飾される。各Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｘ’、Ｙ’、およびＺ’は、特に、２’－Ｏ－メチル修飾を表す場合もあり、２’－フルオロ修飾を表す場合もある。

【０３０９】

一部の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤のセンス鎖は、二重鎖領域が、２１ｎｔである場合に、５’末端の、最初のヌクレオチドからのカウントにより、または５’末端の二重鎖領域内の、最初の対合ヌクレオチドにおけるカウントによってもよい鎖の９、１０、および１１位において存在するＹＹＹモチーフを含有する場合があり；Ｙは、２’－Ｆ修飾を表す。センス鎖は、加えて、二重鎖領域の反対端において、ウィング修飾としての、ＸＸＸモチーフまたはＺＺＺモチーフを含有する場合もあり；ＸＸＸおよびＺＺＺは、各々、独立に、２’－ＯＭｅ修飾または２’－Ｆ修飾を表す。

【０３１０】

一部の実施形態において、アンチセンス鎖は、５’末端の、最初のヌクレオチドからのカウントにより、または５’末端の二重鎖領域内の、最初の対合ヌクレオチドにおけるカウントによってもよい鎖の１１、１２、１３位において存在するＹ’Ｙ’Ｙ’モチーフを含有する場合があり；Ｙ’は、２’－Ｏ－メチル修飾を表す。アンチセンス鎖は、加えて、二重鎖領域の反対端において、ウィング修飾としての、Ｘ’Ｘ’Ｘ’モチーフまたはＺ’Ｚ’Ｚ’モチーフを含有する場合もあり；Ｘ’Ｘ’Ｘ’およびＺ’Ｚ’Ｚ’は、各々、独立に、２’－ＯＭｅ修飾または２’－Ｆ修飾を表す。

【０３１１】

上記の式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、および（Ｉｄ）のうちのいずれか１つにより表されるセンス鎖は、それぞれ、式（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、および（ＩＩｄ）のうちのいずれか１つにより表されるアンチセンス鎖と共に、二重鎖を形成する。

【０３１２】

したがって、本発明の方法における使用のためのｄｓＲＮＡｉ剤は、各鎖が、１４～３０ヌクレオチドを有する、センス鎖およびアンチセンス鎖を含むことが可能であり、ｉＲＮＡ二重鎖は、式（ＩＩＩ）：

センス：５’ n_p－N_a－（ＸＸＸ）$_i$－N_b－ＹＹＹ－N_b－（ＺＺＺ）$_j$－N_a－n_q３’

アンチセンス：３’ n_p’－N_a’－（Ｘ’Ｘ’X_k’）N_b’－Ｙ’Ｙ’Ｙ’$_b$－’N－（Ｚ’Ｚ’Ｚ’）$_l$－N_a’－n_q’５’

（ＩＩＩ）

［式中：

ｉ、ｊ、ｋ、およびｌは、各々、独立に、０または１であり；

ｐ、ｐ’、ｑ、およびｑ’は、各々、独立に、０～６であり；

各N_aおよび各N_a’は、独立に、０～２５の修飾ヌクレオチドを含み、各配列が、少なくとも２つの、修飾が異なるヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表し；

各N_bおよび各N_b’は、独立に、０～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表し；

ここで、それらの各々が存在する場合もあり、存在しない場合もある、各n_p’、n_p、n_q’、およびn_qは、独立に、突出ヌクレオチドを表し；

ＸＸＸ、ＹＹＹ、ＺＺＺ、Ｘ’Ｘ’Ｘ’、Ｙ’Ｙ’Ｙ’、およびＺ’Ｚ’Ｚ’は、各々、独立に、３つの連続ヌクレオチド上の、３つの同一な修飾による、１つのモチーフを表す］

により表されうる。

【０３１３】

一実施形態において、ｉは、０であり、ｊは、０であるか；またはｉは、１であり、ｊは、０であるか；またはｉは、０であり、ｊは、１であるか；またはｉおよびｊのいずれも、０であるか；ｉおよびｊのいずれも、１である。別の実施形態において、ｋは、０であり、ｌは、０であるか；またはｋは、１であり、ｌは、０であり；ｋは、０であり、ｌは、１であるか；またはｋおよびｌのいずれも、０であるか；ｋおよびｌのいずれも、１である。

【０３１４】

ｉＲＮＡ二重鎖を形成する、センス鎖と、アンチセンス鎖との例示的組合せは、下記の式：

５’ n_p－N_a－ＹＹＹ－N_a－n_q３’

３’ n_p’－N_a’－Ｙ’Ｙ’Ｙ’$_a$－’$N n_q$’５’

（ＩＩＩａ）

５’ n_p－N_a－ＹＹＹ－N_b－ＺＺＺ－N_a－n_q３’

３’ n_p’－N_a’－Ｙ’Ｙ’Ｙ’$_b$－’N－Ｚ’Ｚ’Ｚ’$_a$－’$N n_q$’５’

（ＩＩＩｂ）

５’ n_p－N_a－ＸＸＸ－N_b－ＹＹＹ－N_a－n_q３’

３’ n_p’－N_a’－Ｘ’Ｘ’Ｘ’$_b$－’N－Ｙ’Ｙ’Ｙ’$_a$－’N－n_q’５’

（ＩＩＩｃ）

５’ n_p－N_a－ＸＸＸ－N_b－ＹＹＹ－N_b－ＺＺＺ－N_a－n_q３’

３’ n_p’－N_a’－Ｘ’Ｘ’Ｘ’$_b$－’N－Ｙ’Ｙ’Ｙ’$_b$－’N－Ｚ’Ｚ’Ｚ’$_a$—$N n_q$’５’

（ＩＩＩｄ）

を含む。

【０３１５】

ｄｓＲＮＡｉ剤が、式（ＩＩＩａ）により表される場合、各N_aは、独立に、２つ～２０、２つ～１５、または２つ～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を

表す。
【０３１６】
ｄｓＲＮＡｉ剤が、式（ＩＩＩｂ）により表される場合、各N_bは、独立に、１～１０、１～７、１～５、または１～４の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。各N_aは、独立に、２つ～２０、２つ～１５、または２つ～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。
【０３１７】
ｄｓＲＮＡｉ剤が、式（ＩＩＩｃ）として表される場合、各N_b、N_b’は、独立に、０～１０、０～７つ、０～１０、０～７つ、０～５つ、０～４つ、０～２つ、または０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。各N_aは、独立に、２つ～２０、２つ～１５、または２つ～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。
【０３１８】
ｄｓＲＮＡｉ剤が、式（ＩＩＩｄ）として表される場合、各N_b、N_b’は、独立に、０～１０、０～７つ、０～１０、０～７つ、０～５つ、０～４つ、０～２つ、または０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。各N_a、N_a’は、独立に、２つ～２０、２つ～１５、または２つ～１０の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド配列を表す。N_a、N_a’、N_b、およびN_b’の各々は、独立に、交互パターンによる修飾を含む。
【０３１９】
式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）、および（ＩＩＩｄ）における、Ｘ、Ｙ、およびＺの各々は、互いと同じ場合もあり、異なる場合もある。
【０３２０】
ｄｓＲＮＡｉ剤が、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）、および（ＩＩＩｄ）により表される場合、Ｙヌクレオチドのうちの少なくとも１つは、Ｙ’ヌクレオチドのうちの１つと共に、塩基対を形成しうる。代替的に、Ｙヌクレオチドのうちの少なくとも２つは、対応するＹ’ヌクレオチドと共に、塩基対を形成するか；またはＹヌクレオチドの３つ全ては、全て、対応するＹ’ヌクレオチドと共に、塩基対を形成する。
【０３２１】
ｄｓＲＮＡｉ剤が、式（ＩＩＩｂ）または（ＩＩＩｄ）により表される場合、Ｚヌクレオチドのうちの少なくとも１つは、Ｚ’ヌクレオチドのうちの１つと共に、塩基対を形成しうる。代替的に、Ｚヌクレオチドのうちの少なくとも２つは、対応するＺ’ヌクレオチドと共に、塩基対を形成するか；またはＺヌクレオチドの３つ全ては、全て、対応するＺ’ヌクレオチドと共に、塩基対を形成する。
【０３２２】
ｄｓＲＮＡｉ剤が、式（ＩＩＩｃ）または（ＩＩＩｄ）として表される場合、Ｘヌクレオチドのうちの少なくとも１つは、Ｘ’ヌクレオチドのうちの１つと共に、塩基対を形成しうる。代替的に、Ｘヌクレオチドのうちの少なくとも２つは、対応するＸ’ヌクレオチドと共に、塩基対を形成するか；またはＸヌクレオチドの３つ全ては、全て、対応するＸ’ヌクレオチドと共に、塩基対を形成する。
【０３２３】
ある特定の実施形態において、Ｙヌクレオチド上の修飾は、Ｙ’ヌクレオチド上の修飾と異なるか、Ｚヌクレオチド上の修飾は、Ｚ’ヌクレオチド上の修飾と異なるか、またはＸヌクレオチド上の修飾は、Ｘ’ヌクレオチド上の修飾と異なる。
【０３２４】
ある特定の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤が、式（ＩＩＩｄ）により表される場合、N_a修飾は、２’－Ｏ－メチル修飾または２’－フルオロ修飾である。他の実施形態において、ＲＮＡｉ剤が、式（ＩＩＩｄ）により表される場合、N_a修飾は、２’－Ｏ－メチル修飾または２’－フルオロ修飾であり、η_p’＞０であり、少なくとも１つのη_p’は、ホスホロチオエート連結を介して、隣接ヌクレオチドと連結される。さらに他の実施形態に

おいて、ＲＮＡｉ剤が、式（ＩＩＩｄ）により表される場合、N_a修飾は、２’－Ｏ－メチル修飾または２’－フルオロ修飾であり、n_p’＞０であり、少なくとも１つのn_p’は、ホスホロチオエート連結を介して、隣接ヌクレオチドと連結され、センス鎖は、二価または三価の分枝状リンカー（下記に記載される）を介して接合されている１つまたは複数のＧａｌＮＡｃ誘導体とコンジュゲートされている。他の実施形態において、ＲＮＡｉ剤が、式（ＩＩＩｄ）により表される場合、N_a修飾は、２’－Ｏ－メチル修飾または２’－フルオロ修飾であり、n_p’＞０であり、少なくとも１つのn_p’は、ホスホロチオエート連結を介して、隣接ヌクレオチドと連結され、センス鎖は、少なくとも１つのホスホロチオエート連結を含み、センス鎖は、二価または三価の分枝状リンカーを介して接合されている１つまたは複数のＧａｌＮＡｃ誘導体とコンジュゲートされている。

【０３２５】

一部の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤が、式（ＩＩＩａ）により表される場合、N_a修飾は、２’－Ｏ－メチル修飾または２’－フルオロ修飾であり、n_p’＞０であり、少なくとも１つのn_p’は、ホスホロチオエート連結を介して、隣接ヌクレオチドと連結され、センス鎖は、少なくとも１つのホスホロチオエート連結を含み、センス鎖は、二価または三価の分枝状リンカーを介して接合されている１つまたは複数のＧａｌＮＡｃ誘導体とコンジュゲートされている。

【０３２６】

一部の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤は、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）、および（ＩＩＩｄ）により表される少なくとも２つの二重鎖を含有する多量体であり、この場合、二重鎖は、リンカーにより接続される。リンカーは、切断型の場合もあり、切断型でない場合もある。多量体は、リガンドをさらに含んでもよい。二重鎖の各々は、同じ遺伝子をターゲティングする場合もあり、２つの異なる遺伝子をターゲティングする場合もあり；二重鎖の各々は、２つの異なる標的部位における、同じ遺伝子をターゲティングする場合もある。

【０３２７】

一部の実施形態において、ｄｓＲＮＡｉ剤は、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）、および（ＩＩＩｄ）により表される３つ、４つ、５つ、６つ、またはこれを超える二重鎖を含有する多量体であり、この場合、二重鎖は、リンカーにより接続される。リンカーは、切断型の場合もあり、切断型でない場合もある。多量体は、リガンドをさらに含んでもよい。二重鎖の各々は、同じ遺伝子をターゲティングする場合もあり、２つの異なる遺伝子をターゲティングする場合もあり；二重鎖の各々は、２つの異なる標的部位における、同じ遺伝子をターゲティングする場合もある。

【０３２８】

一実施形態において、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）、および（ＩＩＩｄ）のうちの少なくとも１つにより表される、２つのｄｓＲＮＡｉ剤は、５’末端、および３’末端の一方または両方において、互いと連結され、リガンドとコンジュゲートされてもよい。薬剤の各々は、同じ遺伝子をターゲティングする場合もあり、２つの異なる遺伝子をターゲティングする場合もあり；薬剤の各々は、２つの異なる標的部位における、同じ遺伝子をターゲティングする場合もある。

【０３２９】

ある特定の実施形態において、本発明のＲＮＡｉ剤は、２’－フルオロ修飾を含有する、少数のヌクレオチド、例えば、２’－フルオロ修飾を含有する、１０以下のヌクレオチドを含有しうる。例えば、ＲＮＡｉ剤は、２’－フルオロ修飾を伴う、１０、９つ、８つ、７つ、６つ、５つ、４つ、３つ、２つ、１つ、または０のヌクレオチドを含有しうる。具体的な実施形態において、本発明のＲＮＡｉ剤は、２’－フルオロ修飾を伴う、１０のヌクレオチド、例えば、センス鎖内の、２’－フルオロ修飾を伴う、４つのヌクレオチド、およびアンチセンス鎖内の、２’－フルオロ修飾を伴う、６つのヌクレオチドを含有する。別の具体的実施形態において、本発明のＲＮＡｉ剤は、センス鎖内の、２’－フルオロ修飾を伴う、６つのヌクレオチド、例えば、２’－フルオロ修飾を伴う、４つのヌクレ

オチド、およびアンチセンス鎖内の、２’－フルオロ修飾を伴う、２つのヌクレオチドを含有する。

【０３３０】

他の実施形態において、本発明のＲＮＡｉ剤は、２’－フルオロ修飾を含有する、極少数のヌクレオチド、例えば、２’－フルオロ修飾を含有する、２つ以下のヌクレオチドを含有しうる。例えば、ＲＮＡｉ剤は、２’－フルオロ修飾を伴う、２つ、１つ、または０のヌクレオチドを含有しうる。具体的な実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、２’－フルオロ修飾を伴う、２つのヌクレオチド、例えば、センス鎖内の、２－フルオロ（２－ｆｌｕｏｒｏ）修飾を伴う、０のヌクレオチド、およびアンチセンス鎖内の、２’－フルオロ修飾を伴う、２つのヌクレオチドを含有しうる。

【０３３１】

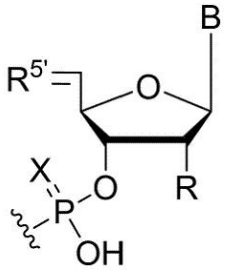
多様な公報が、本発明の方法において使用されうる多量体ｉＲＮＡについて記載している。このような公報は、それらの各々の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、ＷＯ２００７／０９１２６９、米国特許第７，８５８，７６９号、ＷＯ２０１０／１４１５１１、ＷＯ２００７／１１７６８６、ＷＯ２００９／０１４８８７、およびＷＯ２０１１／０３１５２０を含む。

【０３３２】

ある特定の実施形態において、本開示の組成物および方法は、本明細書において記載されるＲＮＡｉ剤のビニルホスホネート（ＶＰ）修飾を含む。例示的実施形態において、本開示の５’－ビニルホスホネート修飾ヌクレオチドは、構造：

【０３３３】

【化４】



［式中、Ｘは、ＯまたはＳであり；
Ｒは、水素、ヒドロキシ、フルオロまたはＣ$_{1}$～$_{20}$アルコキシ（例えば、メトキシもしくはｎ－ヘキサデシルオキシ）であり；
Ｒ^{5}’は、＝Ｃ（Ｈ）－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$であり、Ｃ５’炭素とＲ^{5}’との間の二重結合は、ＥまたはＺ配置（ｏｒｉｅｎｔａｔｉｏｎ）（例えば、Ｅ配置）にあり；および
Ｂは、核酸塩基または修飾核酸塩基であり、ここでＢは、アデニン、グアニン、シトシン、チミンまたはウラシルであってもよい。］
を有する。

【０３３４】

一実施形態において、Ｒ^{5}’は、＝Ｃ（Ｈ）－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$であり、Ｃ５’炭素とＲ５’との間の二重結合は、Ｅ配置にある。別の実施形態において、Ｒはメトキシであり、Ｒ^{5}’は＝Ｃ（Ｈ）－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$であり、Ｃ５’炭素とＲ５’との間の二重結合は、Ｅ配置にある。別の実施形態において、ＸはＳであり、Ｒはメトキシであり、Ｒ^{5}’は＝Ｃ（Ｈ）－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$であり、Ｃ５’炭素とＲ５’との間の二重結合は、Ｅ配置にある。

【０３３５】

本開示のビニルホスホネートは、本開示のｄｓＲＮＡアンチセンス鎖またはセンス鎖へと接合されていてもよい。ある特定の実施形態において、本開示のオンホスホネートは、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖へと接合され、これはｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖の５’末端における接合であってもよい。

【０３３６】
ビニルホスホネート修飾もまた、本開示の組成物および方法のために想定される。例示的ビニルホスホネート構造は、前述の構造を含み、式中、Ｒ５’は、＝Ｃ（Ｈ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）２であり、Ｃ５’炭素とＲ５’との間の二重結合は、ＥまたはＺ配置［例えば、Ｅ配置］にある。
【０３３７】
下記においてより詳細に記載される通り、１つまたは複数の炭水化物部分の、ｉＲＮＡへのコンジュゲーションを含有するｉＲＮＡは、ｉＲＮＡの１つまたは複数の特性を最適化しうる。多くの場合において、炭水化物部分は、ｉＲＮＡの修飾サブユニットへと接合されるであろう。例えば、ｉＲＮＡの、１つまたは複数のリボヌクレオチドサブユニットのリボース糖は、別の部分、例えば、炭水化物リガンドが接合された、非炭水化物（例えば環状）担体により置きかえられうる。本明細書において、サブユニットのリボース糖が、このように置きかえられたリボヌクレオチドサブユニットは、リボース置換修飾サブユニット（ＲＲＭＳ）と称される。環状担体は、炭素環式環系の場合もあり、すなわち、全ての環原子が炭素原子の場合もあり、複素環式環系の場合もある、すなわち、１つまたは複数の環原子が、ヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、硫黄の場合もある。環状担体は、単環式環系の場合もあり、２つまたはこれを超える環、例えば、融合環を含有する場合もある。環状担体は、完全飽和環系の場合もあり、１つまたは複数の二重結合を含有する場合もある。
【０３３８】
リガンドは、担体を介して、ポリヌクレオチドへと接合されていてもよい。担体は、（ｉ）少なくとも１つの「骨格接合点」、例えば、２つの「骨格接合点」、および（ｉｉ）少なくとも１つの「テザリング接合点」を含む。本明細書において使用される、「骨格接合点」とは、官能基、例えば、ヒドロキシル基、または、一般に、担体の、リボ核酸の骨格、例えば、リン酸骨格、または修飾リン酸骨格、例えば、硫黄含有骨格への組込みに利用可能であり、これに適する結合を指す。一部の実施形態において、「テザリング接合点」（ＴＡＰ）とは、選択部分を接続する、環状担体の構成要素である環原子、例えば、炭素原子またはヘテロ原子（骨格接合点をもたらす原子と顕著に異なる原子）を指す。部分は、例えば、炭水化物、例えば、単糖、二糖、三糖、四糖、オリゴ糖、または多糖でありうる。選択部分は、テザーを、環状担体へと介在させることにより接続されてもよい。したがって、環状担体は、官能基、例えば、アミノ基を含むか、または一般に、別の化学的実体、例えば、リガンドの、構成要素である環への組込みまたはテザリングに適する結合をもたらすことが多いであろう。
【０３３９】
ｉＲＮＡは、担体を介して、リガンドへとコンジュゲートされていてもよく、この場合、担体は、環状基の場合もあり、非環状基の場合もあり；一部の実施形態において、環状基は、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、［１，３］ジオキソラン、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノキサリニル、ピリダジノニル、テトラヒドロフラニル、およびデカリンから選択され；一部の実施形態において、非環状基は、セリノール骨格またはジエタノールアミン骨格である。
【０３４０】
ｉ．熱不安定性修飾
【０３４１】
ある特定の実施形態において、ｄｓＲＮＡ分子は、アンチセンス鎖のシード領域内に熱不安定性修飾を組み込むことにより、ＲＮＡ干渉について最適化されうる。本明細書において使用される「シード領域」は、基準鎖の５’末端の２～９位、または基準鎖の５’末端の２～８位を意味する。例えば、熱不安定性修飾は、オフターゲットの遺伝子サイレンシングを低減するまたは阻害するようにアンチセンス鎖のシード領域に組み込まれうる。
【０３４２】

「熱不安定性修飾（複数可）」という用語は、このような修飾（複数可）を有さないｄｓＲＮＡの融解温度（Ｔｍ）より低い全体的なＴｍを有するｄｓＲＮを結果としてもたらす修飾（複数可）を含む。例えば、熱不安定性修飾（複数可）は、摂氏１、２、３または４度などの１～４℃、ｄｓＲＮＡのＴｍを低下できる。また、「熱不安定性ヌクレオチド」という用語は、１つまたは複数の熱不安定性修飾を含有するヌクレオチドを指す。

【０３４３】

アンチセンス鎖の５’末端からカウントして、最初の９ヌクレオチドの位置の範囲内に、二重鎖の、少なくとも１つの熱不安定性修飾を含むアンチセンス鎖を伴うｄｓＲＮＡは、オフターゲットの遺伝子サイレンシング活性を低減していることが発見されている。したがって、一部の実施形態において、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’領域の、最初の９ヌクレオチドの位置の範囲内に、二重鎖の、少なくとも１つの（例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、またはこれを超える）熱不安定性修飾を含む。一部の実施形態において、二重鎖の、１つまたは複数の熱不安定性修飾（複数可）は、アンチセンス鎖の５’末端から、２～９位、例えば、４～８位内に配置される。一部のさらなる実施形態において、二重鎖の熱不安定性修飾（複数可）は、アンチセンス鎖の５’末端から、６、７、または８位に配置される。一部のなおさらなる実施形態において、二重鎖の熱不安定性修飾は、アンチセンス鎖の５’末端の７位に配置される。一部の実施形態において、二重鎖の熱不安定性修飾は、アンチセンス鎖の５’末端から、２、３、４、５、または９位に配置される。

【０３４４】

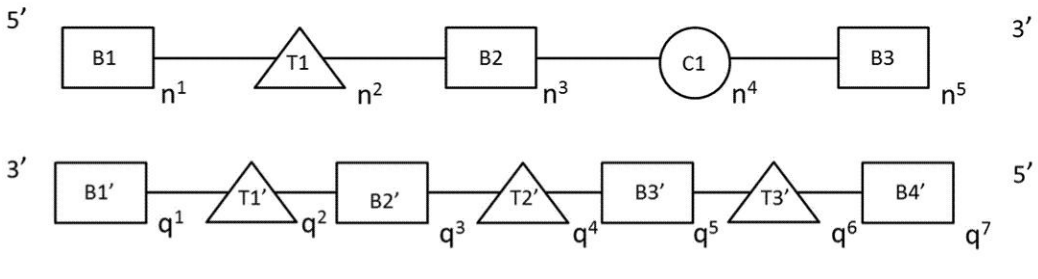
熱不安定性修飾は、脱塩基修飾；対向鎖内の対向ヌクレオチドとのミスマッチ；および２’－デオキシ修飾などの糖修飾、非環状ヌクレオチド、例えば、アンロック核酸（ＵＮＡ）またはグリコール核酸（ＧＮＡ）；および２’－５’－連結リボヌクレオチド（「３’－ＲＮＡ」）を含みうるがこれらに限定されない。

【０３４５】

ｉＲＮＡ剤は、各鎖が、１４～４０ヌクレオチドを有する、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む。ＲＮＡｉ剤は、式（Ｌ）：

【０３４６】

【化５】



(L),

［式（Ｌ）中、Ｂ１、Ｂ２、Ｂ３、Ｂ１’、Ｂ２’、Ｂ３’、およびＢ４’は、各々、独立に、２’－Ｏ－アルキル、２’－置換アルコキシ、２’－置換アルキル、２’－ハロ、ＥＮＡ、およびＢＮＡ／ＬＮＡからなる群から選択される修飾を含有するヌクレオチドである。一実施形態において、Ｂ１、Ｂ２、Ｂ３、Ｂ１’、Ｂ２’、Ｂ３’、およびＢ４’は、各々、２’－ＯＭｅ修飾を含有する。一実施形態において、Ｂ１、Ｂ２、Ｂ３、Ｂ１’、Ｂ２’、Ｂ３’、およびＢ４’は、各々、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆ修飾を含有する。一実施形態において、Ｂ１、Ｂ２、Ｂ３、Ｂ１’、Ｂ２’、Ｂ３’、およびＢ４’のうちの少なくとも１つは、２’－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド（２’－Ｏ－ＮＭＡ）修飾を含有する］

により表されうる。

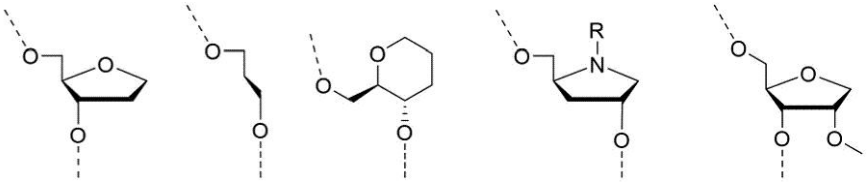
【０３４７】

Ｃ１は、アンチセンス鎖のシード領域（すなわち、アンチセンス鎖の５’末端の２～８位、または基準鎖の５’末端の２～９位）と向かい合う部位に配置された、熱不安定性ヌ

クレオチドである。例えば、Ｃ１は、アンチセンス鎖の５’末端の２～８位におけるヌクレオチドと対合する、センス鎖の位置にある。一例において、Ｃ１は、センス鎖の５’末端の１５位にある。Ｃ１ヌクレオチドは、脱塩基修飾を含みうる、熱不安定性修飾；二重鎖内の対向ヌクレオチドとのミスマッチ；および２’－デオキシ修飾などの糖修飾、または非環状ヌクレオチド、例えば、アンロック核酸（ＵＮＡ）もしくはグリセロール核酸（ＧＮＡ）を保有する。一実施形態において、Ｃ１は、ｉ）アンチセンス鎖内の対向ヌクレオチドとのミスマッチ；ｉｉ）

【０３４８】

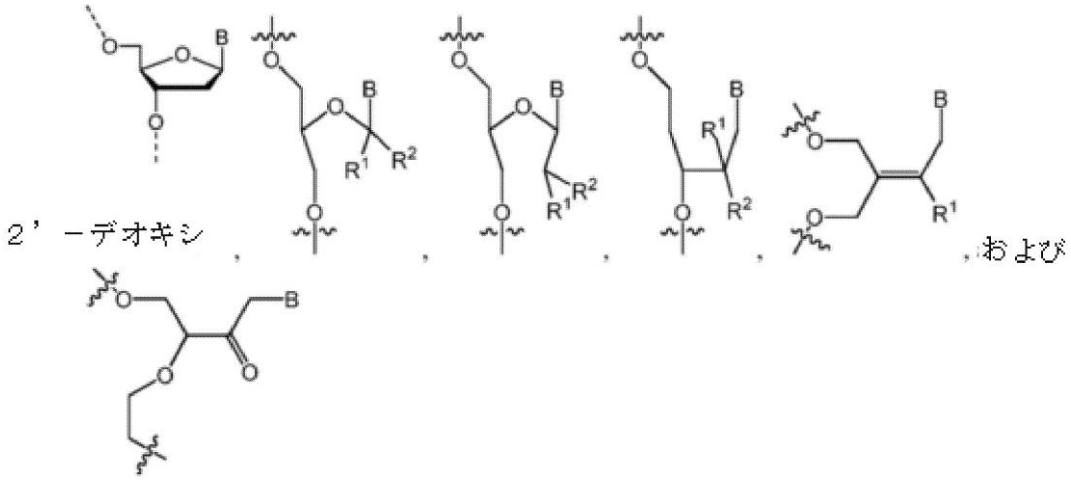
【化６】



からなる群から選択される、脱塩基修飾；およびｉｉｉ）

【０３４９】

【化７】

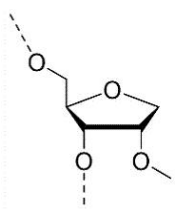


［式中、Ｂは、修飾ヌクレオ塩基または非修飾ヌクレオ塩基であり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、独立に、Ｈ、ハロゲン、ＯＲ$_{3}$、またはアルキルであり；Ｒ$_{3}$は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、または糖である］

からなる群から選択される糖修飾からなる群から選択される、熱不安定性修飾を有する。一実施形態において、Ｃ１内の熱不安定性修飾は、Ｇ：Ｇ、Ｇ：Ａ、Ｇ：Ｕ、Ｇ：Ｔ、Ａ：Ａ、Ａ：Ｃ、Ｃ：Ｃ、Ｃ：Ｕ、Ｃ：Ｔ、Ｕ：Ｕ、Ｔ：Ｔ、およびＵ：Ｔからなる群から選択されるミスマッチであり；ミスマッチ対内の、少なくとも１つのヌクレオ塩基は、２’－デオキシヌクレオ塩基であってもよい。一例において、Ｃ１内の熱不安定性修飾は、ＧＮＡまたは

【０３５０】

【化８】



である。

Ｔ１、Ｔ１’、Ｔ２’、およびＴ３は、各々、独立に、２’－ＯＭｅ修飾の立体的嵩高さ以下の立体的嵩高さをヌクレオチドにもたらす修飾を含むヌクレオチドを表す。立体的嵩高さとは、修飾の立体効果の合計を指す。当業者には、ヌクレオチドの修飾の立体効果を決定するための方法が公知である。修飾は、ヌクレオチドのリボース糖の２’位における修飾の場合もあり、非リボースヌクレオチド、非環状ヌクレオチド、またはヌクレオチドの骨格への修飾であって、リボース糖の２’位への修飾と同様または同等の修飾の場合もあり、２’－ＯＭｅ修飾の立体的嵩高さ以下の立体的嵩高さをヌクレオチドにもたらす。例えば、Ｔ１、Ｔ１’、Ｔ２’、およびＴ３’は、各々、独立に、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ＬＮＡ、２’－Ｆ、および２’－Ｆ－５’－メチルから選択される。一実施形態において、Ｔ１は、ＤＮＡである。一実施形態において、Ｔ１’は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、またはＬＮＡである。一実施形態において、Ｔ２’は、ＤＮＡまたはＲＮＡである。一実施形態において、Ｔ３’は、ＤＮＡまたはＲＮＡである。

n^1、n^3、およびq^1は、独立に、４～１５ヌクレオチドの長さである。

n^5、q^3、およびq^7は、独立に、１～６ヌクレオチド（複数可）の長さである。

n^4、q^2、およびq^6は、独立に、１～３ヌクレオチド（複数可）の長さであり；代替的に、n^4は、０である。

q^5は、独立に、０～１０ヌクレオチド（複数可）の長さである。

n^2およびq^4は、独立に、０～３ヌクレオチド（複数可）の長さである。

【０３５１】

代替的に、n^4は、０～３ヌクレオチドの長さである。

【０３５２】

一実施形態において、n^4は、０でありうる。一例において、n^4は、０であり、q^2およびq^6は、１である。別の例において、n^4は、０であり、q^2およびq^6は、１であり、センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。

【０３５３】

一実施形態において、n^4、q^2、およびq^6は、各々、１である。

【０３５４】

一実施形態において、n^2、n^4、q^2、q^4、およびq^6は、各々、１である。

【０３５５】

一実施形態において、Ｃ１は、センス鎖が、１９～２２ヌクレオチドの長さである場合、センス鎖の５’末端の１４～１７位にあり、n^4は、１である。一実施形態において、Ｃ１は、センス鎖の５’末端の１５位にある。

【０３５６】

一実施形態において、Ｔ３’は、アンチセンス鎖の５’末端の２位に始まる。一例において、Ｔ３’は、アンチセンス鎖の５’末端の２位にあり、q^6は、１に等しい。

【０３５７】

一実施形態において、Ｔ１’は、アンチセンス鎖の５’末端の１４位に始まる。一例において、Ｔ１’は、アンチセンス鎖の５’末端の１４位にあり、q^2は、１に等しい。

【０３５８】

例示的実施形態において、Ｔ３’は、アンチセンス鎖の５’末端の２位からから始まり、Ｔ１’は、アンチセンス鎖の５’末端の１４位から始まる。一例において、Ｔ３’は、アンチセンス鎖の５’末端の２位から始まり、q^6は、１に等しく、Ｔ１’は、アンチセンス鎖の５’末端の１４位から始まり、q^2は、１に等しい。

【０３５９】

一実施形態において、Ｔ１’と、Ｔ３’とは、１１ヌクレオチドの長さ（すなわち、Ｔ１

’ヌクレオチドおよびＴ３’ヌクレオチドをカウントしない）で隔てられている。

【０３６０】

一実施形態において、Ｔ１’は、アンチセンス鎖の５’末端の１４位にある。一例において、Ｔ１’は、アンチセンス鎖の５’末端の１４位にあり、q^2は、１に等しく、２’位、または非リボース、非環状もしくは骨格における位置における修飾は、２’－ＯＭｅリボース未満の立体的嵩高さをもたらす。

【０３６１】

一実施形態において、Ｔ３’は、アンチセンス鎖の５’末端の２位にある。一例において、Ｔ３’は、アンチセンス鎖の５’末端の２位にあり、q^6は、１に等しく、２’位、または非リボース、非環状もしくは骨格における位置における修飾は、２’－ＯＭｅリボース以下の立体的嵩高さをもたらす。

【０３６２】

一実施形態において、Ｔ１は、センス鎖の切断部位にある。一例において、Ｔ１は、センス鎖が、１９～２２ヌクレオチドの長さである場合に、センス鎖の５’末端の１１位にあり、n^2は、１である。例示的実施形態において、Ｔ１は、センス鎖が、１９～２２ヌクレオチドの長さである場合に、センス鎖の５’末端の１１位における、センス鎖の切断部位にあり、n^2は、１である。

【０３６３】

一実施形態において、Ｔ２’は、アンチセンス鎖の５’末端の６位に始まる。一例において、Ｔ２’は、アンチセンス鎖の５’末端の６～１０位にあり、q^4は、１である。

【０３６４】

例示的実施形態において、Ｔ１は、センス鎖が、１９～２２ヌクレオチドの長さである場合に、センス鎖の切断部位、例えば、センス鎖の５’末端の１１位にあり、n^2は、１であり；Ｔ１’は、アンチセンス鎖の５’末端の１４位にあり、q^2は、１に等しく、Ｔ１’への修飾は、リボース糖の２’位、または非リボース、非環状もしくは骨格における位置にあり、２’－ＯＭｅリボースほど立体的に嵩が高くなく；Ｔ２’は、アンチセンス鎖の５’末端の６～１０位にあり、q^4は、１であり；Ｔ３’は、アンチセンス鎖の５’末端の２位にあり、q^6は、１に等しく、Ｔ３’への修飾は、２’位、または非リボース、非環状もしくは骨格における位置にあり、２’－ＯＭｅリボース以下の立体的嵩高さをもたらす。

【０３６５】

一実施形態において、Ｔ２’は、アンチセンス鎖の５’末端の８位に始まる。一例において、Ｔ２’は、アンチセンス鎖の５’末端の８位に始まり、q^4は、２である。

【０３６６】

一実施形態において、Ｔ２’は、アンチセンス鎖の５’末端の９位に始まる。一例において、Ｔ２’は、アンチセンス鎖の５’末端の９位にあり、q^4は、１である。

【０３６７】

一実施形態において、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、１であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、６であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。

【０３６８】

一実施形態において、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であ

り、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、１であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、６であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。

【０３６９】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１である。

【０３７０】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。

【０３７１】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、６であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、７であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１である。

【０３７２】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、６であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、７であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２

位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。

【０３７３】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、１であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、６であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１である。

【０３７４】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、１であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、６であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。

【０３７５】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、５であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、１であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；アンチセンス鎖の３’末端において、少なくとも２つのさらなるＴＴを伴ってもよい。

【０３７６】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、５であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、１であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；アンチセンス鎖の３’末端において、少なくとも２つのさらなるＴＴを伴ってもよく；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末

端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。

【０３７７】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、m^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、m^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、m^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１である。

【０３７８】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、m^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、m^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、m^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。

【０３７９】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、m^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、m^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、m^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１である。

【０３８０】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、m^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、m^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、m^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。

【０３８１】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、m^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、m^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、m^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－

ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１である。

【０３８２】

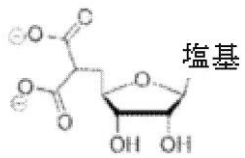
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。

【０３８３】

ＲＮＡｉ剤は、センス鎖またはアンチセンス鎖の５’末端において、リン含有基を含みうる。５’末端のリン含有基は、５’末端ホスフェート（５’－Ｐ）、５’末端ホスホロチオエート（５’－ＰＳ）、５’末端ホスホロジチオエート（５’－P_2S）、５’末端ビニルホスホネート（５’－ＶＰ）、５’末端メチルホスホネート（ＭｅＰｈｏｓ）、または５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニル（

【０３８４】

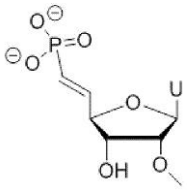
【化９】



）でありうる。５’末端のリン含有基が、５’末端のビニルホスホネート（５’－ＶＰ）である場合、５’－ＶＰは、５’－Ｅ－ＶＰ異性体（すなわち、ｔｒａｎｓ－ビニルホスホネート、

【０３８５】

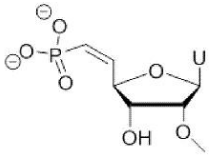
【化１０】



）、５’－Ｚ－ＶＰ異性体（すなわち、ｃｉｓ－ビニルホスホネート、

【０３８６】

【化１１】



）、またはこれらの混合物でありうる。

【０３８７】
一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、センス鎖の５’末端において、リン含有基を含む。一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖の５’末端において、リン含有基を含む。
【０３８８】
一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、５’－Ｐを含む。一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖内に、５’－Ｐを含む。
【０３８９】
一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、５’－ＰＳを含む。一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖内に、５’－ＰＳを含む。
【０３９０】
一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、５’－ＶＰを含む。一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖内に、５’－ＶＰを含む。一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖内に、５’－Ｅ－ＶＰを含む。一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖内に、５’－Ｚ－ＶＰを含む。
【０３９１】
一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、５’－PS_2を含む。一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖内に、５’－PS_2を含む。
【０３９２】
一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、５’－PS_2を含む。一実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖内に、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルを含む。
【０３９３】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＰＳも含む。
【０３９４】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－Ｐも含む。
【０３９５】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＶＰも含む。５’－ＶＰは、５’－Ｅ－ＶＰ、５’－Ｚ－ＶＰ、またはこれらの組合せでありうる。
【０３９６】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、ｎ^{4}は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、^2qは、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^3qは、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、ｑ^{4}は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^5qは、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、^6qは、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、^7qは、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＰＳ$_2$も含む。

【０３９７】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、ｎ^{4}は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、^2qは、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^3qは、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、ｑ^{4}は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^5qは、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、^6qは、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、^7qは、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルも含む。

【０３９８】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、ｎ^{4}は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、^2qは、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^3qは、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、ｑ^{4}は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^5qは、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、^6qは、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、^7qは、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－Ｐも含む。

【０３９９】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、ｎ^{4}は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、^2qは、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^3qは、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、ｑ^{4}は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^5qは、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、^6qは、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、^7qは、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＰＳも含む。

【０４００】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、ｎ^{4}は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、^2qは、１で

あり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＶＰも含む。５’－ＶＰは、５’－Ｅ－ＶＰ、５’－Ｚ－ＶＰ、またはこれらの組合せでありうる。

【０４０１】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－PS_2も含む。

【０４０２】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルも含む。

【０４０３】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－Ｐも含む。

【０４０４】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であ

り、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１である。ｄｓＲＮＡ剤はまた、５’－ＰＳも含む。

【０４０５】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＶＰも含む。５’－ＶＰは、５’－Ｅ－ＶＰ、５’－Ｚ－ＶＰ、またはこれらの組合せでありうる。

【０４０６】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－PS_2も含む。

【０４０７】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルも含む。

【０４０８】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－Ｐも含む。

【０４０９】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であ

り、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＰＳも含む。

【０４１０】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＶＰも含む。５’－ＶＰは、５’－Ｅ－ＶＰ、５’－Ｚ－ＶＰ、またはこれらの組合せでありうる。

【０４１１】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－PS_2も含む。

【０４１２】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－デオキシ－５’－Ｃ－

マロニルも含む。
【０４１３】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、ｎ$_4$は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、ｑ$_4$は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q_7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－Ｐも含む。
【０４１４】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、ｎ$_4$は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、ｑ$_4$は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q_7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＰＳも含む。
【０４１５】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、ｎ$_4$は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、ｑ$_4$は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q_7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＶＰも含む。５’－ＶＰは、５’－Ｅ－ＶＰ、５’－Ｚ－ＶＰ、またはこれらの組合せでありうる。
【０４１６】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、ｎ$_4$は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、ｑ$_4$は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q_7は、１である。ｄｓＲＮＡｉ　ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡｉ　ＲＮＡ）はまた、５’－ＰS_2も含む。
【０４１７】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、ｎ$_4$は、０であり、Ｂ３は、２’ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、ｑ$_4$は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q_7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルも含む。
【０４１８】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であ

り、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、^{2}qは、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^{3}nは、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^{5}nは、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、^{6}qは、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、^{7}qは、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－Ｐも含む。

【０４１９】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^{1}nは、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、^{2}qは、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^{3}nは、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^{5}nは、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、^{6}qは、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、^{7}qは、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＰＳも含む。

【０４２０】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^{1}nは、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、^{2}qは、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^{3}nは、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^{5}nは、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、^{6}qは、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、^{7}qは、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＶＰも含む。５’－ＶＰは、５’－Ｅ－ＶＰ、５’－Ｚ－ＶＰ、またはこれらの組合せでありうる。

【０４２１】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^{1}nは、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、^{2}qは、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^{3}nは、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、^{5}nは、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、^{6}qは、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、^{7}qは、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（

アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－PS_2も含む。

【０４２２】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q_4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q_7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルも含む。

【０４２３】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、q_4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q_7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－Ｐも含む。

【０４２４】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、q_4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q_7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＰＳも含む。

【０４２５】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、q_4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q_7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＶＰも含む。５’－ＶＰは、５’－Ｅ－ＶＰ、５’－Ｚ－ＶＰ、またはこれらの組合せでありうる。

【０４２６】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－

ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－PS_2も含む。

【０４２７】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１である。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルも含む。

【０４２８】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－Ｐも含む。

【０４２９】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＰＳも含む。

【０４３０】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５

位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＶＰも含む。５’－ＶＰは、５’－Ｅ－ＶＰ、５’－Ｚ－ＶＰ、またはこれらの組合せでありうる。

【０４３１】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－PS_2も含む。

【０４３２】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルも含む。

【０４３３】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－Ｐおよびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－Ｐは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、セ

ンス鎖の３’末端にある。
【０４３４】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q_4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q_7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＰＳおよびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－ＰＳは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。
【０４３５】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q_4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q_7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＶＰ（例えば、５’－Ｅ－ＶＰ、５’－Ｚ－ＶＰ、またはこれらの組合せ）、およびターゲティングリガンドも含む。
【０４３６】
一実施形態において、５’－ＶＰは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。
【０４３７】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q_4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q_7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－PS_2およびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－PS_2は、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。

【０４３８】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q_4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q_7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルおよびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。
【０４３９】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_3は、４であり、q_4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q_7は、１であり；センス鎖の１～５位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－Ｐおよびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－Ｐは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。
【０４４０】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_3は、４であり、q_4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q_7は、１であり；センス鎖の１～５位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＰＳおよびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－ＰＳは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。
【０４４１】
一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－

ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＶＰ（例えば、５’－Ｅ－ＶＰ、５’－Ｚ－ＶＰ、またはこれらの組合せ）、およびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－ＶＰは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。

【０４４２】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－PS_2およびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－PS_2は、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。

【０４４３】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－ＯＭｅであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（５’末端からカウントする）内の、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルおよびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。

【０４４４】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^5は、５であ

り、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－Ｐおよびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－Ｐは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。

【０４４５】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＰＳおよびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－ＰＳは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。

【０４４６】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＶＰ（例えば、５’－Ｅ－ＶＰ、５’－Ｚ－ＶＰ、またはこれらの組合せ）、およびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－ＶＰは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。

【０４４７】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１

であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－PS_2およびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－PS_2は、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。

【０４４８】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、Ｔ２’は、２’－Ｆであり、q^4は、２であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、５であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルおよびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。

【０４４９】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－Ｐおよびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－Ｐは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。

【０４５０】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n^1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n^2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n^3は、７であり、n^4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n^5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q^2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^3は、４であり、q^4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q^5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q^6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q^7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い

、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＰＳおよびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－ＰＳは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。

【０４５１】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、q_4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q_7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－ＶＰ（例えば、５’－Ｅ－ＶＰ、５’－Ｚ－ＶＰ、またはこれらの組合せ）、およびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－ＶＰは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。

【０４５２】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、q_4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q_7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－PS_2およびターゲティングリガンドも含む。一実施形態において、５’－PS_2は、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。

【０４５３】

一実施形態において、Ｂ１は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、n_1は、８であり、Ｔ１は、２’Ｆであり、n_2は、３であり、Ｂ２は、２’－ＯＭｅであり、n_3は、７であり、n_4は、０であり、Ｂ３は、２’－ＯＭｅであり、n_5は、３であり、Ｂ１’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_1は、９であり、Ｔ１’は、２’－Ｆであり、q_2は、１であり、Ｂ２’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_3は、４であり、q_4は、０であり、Ｂ３’は、２’－ＯＭｅまたは２’－Ｆであり、q_5は、７であり、Ｔ３’は、２’－Ｆであり、q_6は、１であり、Ｂ４’は、２’－Ｆであり、q_7は、１であり；センス鎖の１～５位（センス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１および２位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴い、アンチセンス鎖の１８～２３位（アンチセンス鎖の５’末端からカウントする）内に、２つのホスホロチオエートヌクレオチド間連結による修飾を伴う。ＲＮＡｉ剤はまた、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルおよびターゲティングリガンドも含む。一実施形態にお

いて、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニルは、アンチセンス鎖の５’末端にあり、ターゲティングリガンドは、センス鎖の３’末端にある。

【０４５４】

特定の実施形態において、本発明のＲＮＡｉ剤は、

（ａ）センス鎖であって、

（ｉ）２１ヌクレオチドの長さ；

（ｉｉ）３’末端へと接合されたＡＳＧＰＲリガンドであって、三価の分枝状リンカーを介して接合された、３つのＧａｌＮＡｃ誘導体を含むＡＳＧＰＲリガンド；ならびに

（ｉｉｉ）１、３、５、７、９～１１、１３、１７、１９、および２１位における２’－Ｆ修飾、ならびに２、４、６、８、１２、１４～１６、１８、および２０位における２’－ＯＭｅ修飾（５’末端からカウントする）

を有するセンス鎖と；

（ｂ）アンチセンス鎖であって、

（ｉ）２３ヌクレオチドの長さ；

（ｉｉ）１、３、５、９、１１～１３、１５、１７、１９、２１、および２３位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに２、４、６～８、１０、１４、１６、１８、２０、および２２位（５’末端からカウントする）における２’Ｆ修飾；ならびに

（ｉｉｉ）ヌクレオチド位置２１と２２との間、およびヌクレオチド位置２２と２３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結

を有するアンチセンス鎖と

を含み；

この場合、ｄｓＲＮＡ剤は、アンチセンス鎖の３’末端における、２つのヌクレオチド突出、およびアンチセンス鎖の５’末端における平滑末端を有する。

【０４５５】

別の特定の実施形態において、本発明のＲＮＡｉ剤は、

（ａ）センス鎖であって、

（ｉ）２１ヌクレオチドの長さ；

（ｉｉ）３’末端へと接合されたＡＳＧＰＲリガンドであって、三価の分枝状リンカーを介して接合された、３つのＧａｌＮＡｃ誘導体を含むＡＳＧＰＲリガンド；

（ｉｉｉ）１、３、５、７、９～１１、１３、１５、１７、１９、および２１位における２’－Ｆ修飾、ならびに２、４、６、８、１２、１４、１６、１８、および２０位における２’－ＯＭｅ修飾（５’末端からカウントする）；ならびに

（ｉｖ）ヌクレオチド位置１と２との間、およびヌクレオチド位置２と３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結

を有するセンス鎖と；

（ｂ）アンチセンス鎖であって、

（ｉ）２３ヌクレオチドの長さ；

（ｉｉ）１、３、５、７、９、１１～１３、１５、１７、１９、および２１～２３位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに２、４、６、８、１０、１４、１６、１８、および２０位（５’末端からカウントする）における２’Ｆ修飾；ならびに

（ｉｉｉ）ヌクレオチド位置１と２との間、ヌクレオチド位置２と３との間、ヌクレオチド位置２１と２２との間、およびヌクレオチド位置２２と２３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結

を有するアンチセンス鎖と

を含み；

この場合、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖の３’末端における、２つのヌクレオチド突出、およびアンチセンス鎖の５’末端における平滑末端を有する。

【０４５６】

別の特定の実施形態において、本発明のＲＮＡｉ剤は、

（ａ）センス鎖であって、

（ｉ）２１ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）３’末端へと接合されたＡＳＧＰＲリガンドであって、三価の分枝状リンカーを介して接合された、３つのＧａｌＮＡｃ誘導体を含むＡＳＧＰＲリガンド；
（ｉｉｉ）１～６、８、１０、および１２～２１位における２’－ＯＭｅ修飾、７、および９位における２’－Ｆ修飾、ならびに１１位（５’末端からカウントする）におけるデオキシヌクレオチド（例えば、ｄＴ）；ならびに
（ｉｖ）ヌクレオチド位置１と２との間、およびヌクレオチド位置２と３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するセンス鎖と；
（ｂ）アンチセンス鎖であって、
（ｉ）２３ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）１、３、７、９、１１、１３、１５、１７、および１９～２３位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに２、４～６、８、１０、１２、１４、１６、および１８位における２’－Ｆ修飾（５’末端からカウントする）；ならびに
（ｉｉｉ）ヌクレオチド位置１と２との間、ヌクレオチド位置２と３との間、ヌクレオチド位置２１と２２との間、およびヌクレオチド位置２２と２３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するアンチセンス鎖と
を含み；
この場合、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖の３’末端における、２つのヌクレオチド突出、およびアンチセンス鎖の５’末端における平滑末端を有する。

【０４５７】

別の特定の実施形態において、本発明のＲＮＡｉ剤は、
（ａ）センス鎖であって、
（ｉ）２１ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）３’末端へと接合されたＡＳＧＰＲリガンドであって、三価の分枝状リンカーを介して接合された、３つのＧａｌＮＡｃ誘導体を含むＡＳＧＰＲリガンド；
（ｉｉｉ）１～６、８、１０、１２、１４、および１６～２１位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに７、９、１１、１３、および１５位における２’－Ｆ修飾；ならびに
（ｉｖ）ヌクレオチド位置１と２との間、およびヌクレオチド位置２と３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するセンス鎖と；
（ｂ）アンチセンス鎖であって、
（ｉ）２３ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）１、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、および２１～２３位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに２～４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、および２０位における２’－Ｆ修飾（５’末端からカウントする）；ならびに
（ｉｉｉ）ヌクレオチド位置１と２との間、ヌクレオチド位置２と３との間、ヌクレオチド位置２１と２２との間、およびヌクレオチド位置２２と２３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するアンチセンス鎖と
を含み；
この場合、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖の３’末端における、２つのヌクレオチド突出、およびアンチセンス鎖の５’末端における平滑末端を有する。

【０４５８】

別の特定の実施形態において、本発明のＲＮＡｉ剤は、
（ａ）センス鎖であって、
（ｉ）２１ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）３’末端へと接合されたＡＳＧＰＲリガンドであって、三価の分枝状リンカーを介して接合された、３つのＧａｌＮＡｃ誘導体を含むＡＳＧＰＲリガンド；

（ｉｉｉ）１～９、および１２～２１位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに１０、および１１位における２’－Ｆ修飾；ならびに
（ｉｖ）ヌクレオチド位置１と２との間、およびヌクレオチド位置２と３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するセンス鎖と；
（ｂ）アンチセンス鎖であって、
（ｉ）２３ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）１、３、５、７、９、１１～１３、１５、１７、１９、および２１～２３位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに２、４、６、８、１０、１４、１６、１８、および２０位における２’－Ｆ修飾（５’末端からカウントする）；ならびに
（ｉｉｉ）ヌクレオチド位置１と２との間、ヌクレオチド位置２と３との間、ヌクレオチド位置２１と２２との間、およびヌクレオチド位置２２と２３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するアンチセンス鎖と
を含み；
この場合、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖の３’末端における、２つのヌクレオチド突出、およびアンチセンス鎖の５’末端における平滑末端を有する。

【０４５９】

別の特定の実施形態において、本発明のＲＮＡｉ剤は、
（ａ）センス鎖であって、
（ｉ）２１ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）３’末端へと接合されたＡＳＧＰＲリガンドであって、三価の分枝状リンカーを介して接合された、３つのＧａｌＮＡｃ誘導体を含むＡＳＧＰＲリガンド；
（ｉｉｉ）１、３、５、７、９～１１、および１３位における２’－Ｆ修飾、および２、４、６、８、１２、および１４～２１位における２’－ＯＭｅ修飾；ならびに
（ｉｖ）ヌクレオチド位置１と２との間、およびヌクレオチド位置２と３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するセンス鎖と；
（ｂ）アンチセンス鎖であって、
（ｉ）２３ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）１、３、５～７、９、１１～１３、１５、１７～１９、および２１～２３位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに２、４、８、１０、１４、１６、および２０位における２’－Ｆ修飾（５’末端からカウントする）；ならびに
（ｉｉｉ）ヌクレオチド位置１と２との間、ヌクレオチド位置２と３との間、ヌクレオチド位置２１と２２との間、およびヌクレオチド位置２２と２３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するアンチセンス鎖と
を含み；
この場合、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖の３’末端における、２つのヌクレオチド突出、およびアンチセンス鎖の５’末端における平滑末端を有する。

【０４６０】

別の特定の実施形態において、本発明のＲＮＡｉ剤は、
（ａ）センス鎖であって、
（ｉ）２１ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）３’末端へと接合されたＡＳＧＰＲリガンドであって、三価の分枝状リンカーを介して接合された、３つのＧａｌＮＡｃ誘導体を含むＡＳＧＰＲリガンド；
（ｉｉｉ）１、２、４、６、８、１２、１４、１５、１７、および１９～２１位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに３、５、７、９～１１、１３、１６、および１８位における２’－Ｆ修飾；ならびに
（ｉｖ）ヌクレオチド位置１と２との間、およびヌクレオチド位置２と３との間（５

’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するセンス鎖と；
（ｂ）アンチセンス鎖であって、
（ｉ）２５ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）１、４、６、７、９、１１～１３、１５、１７、および１９～２３位における２’－ＯＭｅ修飾、２、３、５、８、１０、１４、１６、および１８位における２’－Ｆ修飾、ならびに２４および２５位（５’末端からカウントする）におけるデオキシヌクレオチド（ｄｅｓｏｘｙ－ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ）（例えば、ｄＴ）；ならびに
（ｉｉｉ）ヌクレオチド位置１と２との間、ヌクレオチド位置２と３との間、ヌクレオチド位置２１と２２との間、およびヌクレオチド位置２２と２３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するアンチセンス鎖と
を含み；
この場合、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖の３’末端における、４つのヌクレオチド突出、およびアンチセンス鎖の５’末端における平滑末端を有する。
【０４６１】
別の特定の実施形態において、本発明のＲＮＡｉ剤は、
（ａ）センス鎖であって、
（ｉ）２１ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）３’末端へと接合されたＡＳＧＰＲリガンドであって、三価の分枝状リンカーを介して接合された、３つのＧａｌＮＡｃ誘導体を含むＡＳＧＰＲリガンド；
（ｉｉｉ）１～６、８、および１２～２１位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに７、および９～１１位における２’－Ｆ修飾；ならびに
（ｉｖ）ヌクレオチド位置１と２との間、およびヌクレオチド位置２と３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するセンス鎖と；
（ｂ）アンチセンス鎖であって、
（ｉ）２３ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）１、３～５、７、８、１０～１３、１５、および１７～２３位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに２、６、９、１４、および１６位における２’－Ｆ修飾（５’末端からカウントする）；ならびに
（ｉｉｉ）ヌクレオチド位置１と２との間、ヌクレオチド位置２と３との間、ヌクレオチド位置２１と２２との間、およびヌクレオチド位置２２と２３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するアンチセンス鎖と
を含み；
この場合、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖の３’末端における、２つのヌクレオチド突出、およびアンチセンス鎖の５’末端における平滑末端を有する。
【０４６２】
別の特定の実施形態において、本発明のＲＮＡｉ剤は、
（ａ）センス鎖であって、
（ｉ）２１ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）３’末端へと接合されたＡＳＧＰＲリガンドであって、三価の分枝状リンカーを介して接合された、３つのＧａｌＮＡｃ誘導体を含むＡＳＧＰＲリガンド；
（ｉｉｉ）１～６、８、および１２～２１位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに７、および９～１１位における２’－Ｆ修飾；ならびに
（ｉｖ）ヌクレオチド位置１と２との間、およびヌクレオチド位置２と３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するセンス鎖と；
（ｂ）アンチセンス鎖であって、

（ｉ）２３ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）１、３～５、７、１０～１３、１５、および１７～２３位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに２、６、８、９、１４、および１６位における２’－Ｆ修飾（５’末端からカウントする）；ならびに
（ｉｉｉ）ヌクレオチド位置１と２との間、ヌクレオチド位置２と３との間、ヌクレオチド位置２１と２２との間、およびヌクレオチド位置２２と２３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するアンチセンス鎖と
を含み；
この場合、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖の３’末端における、２つのヌクレオチド突出、およびアンチセンス鎖の５’末端における平滑末端を有する。
【０４６３】
別の特定の実施形態において、本発明のＲＮＡｉ剤は、
（ａ）センス鎖であって、
（ｉ）１９ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）３’末端へと接合されたＡＳＧＰＲリガンドであって、三価の分枝状リンカーを介して接合された、３つのＧａｌＮＡｃ誘導体を含むＡＳＧＰＲリガンド；
（ｉｉｉ）１～４、６、および１０～１９位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに５、および７～９位における２’－Ｆ修飾；ならびに
（ｉｖ）ヌクレオチド位置１と２との間、およびヌクレオチド位置２と３との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するセンス鎖と；
（ｂ）アンチセンス鎖であって、
（ｉ）２１ヌクレオチドの長さ；
（ｉｉ）１、３～５、７、１０～１３、１５、および１７～２１位における２’－ＯＭｅ修飾、ならびに２、６、８、９、１４、および１６位における２’－Ｆ修飾（５’末端からカウントする）；ならびに
（ｉｉｉ）ヌクレオチド位置１と２との間、ヌクレオチド位置２と３との間、ヌクレオチド位置１９と２０との間、およびヌクレオチド位置２０と２１との間（５’末端からカウントする）におけるホスホロチオエートヌクレオチド間連結
を有するアンチセンス鎖と
を含み；
この場合、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖の３’末端における、２つのヌクレオチド突出、およびアンチセンス鎖の５’末端における平滑末端を有する。
【０４６４】
ある特定の実施形態において、本発明の方法における使用のためのｉＲＮＡは、表２～３のうちのいずれか１つにおいて列挙された薬剤から選択される薬剤である。これらの薬剤は、リガンドをさらに含みうる。
【０４６５】
ＩＩＩ．リガンドへとコンジュゲートされたｉＲＮＡ
本開示のＲＮＡｉのＲＮＡの、別の修飾は、ｉＲＮＡへと、活性、細胞内分布、またはｉＲＮＡの、例えば、細胞への取込みを増強する、１つまたは複数のリガンド、部分、またはコンジュゲートを、化学的に連結することを伴う。このような部分は、コレステロール部分などの脂質部分を含むがこれらに限定されない（Letsinger et al., Proc. Natl. Acid. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556）。他の実施形態において、リガンドは、コール酸［Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Let., 1994, 4:1053-1060］、チオエーテル、例えば、ベリル－Ｓ－トリチルチオール［Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306-309; Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765-2770］、チオコレステロール［Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538］、脂肪族鎖、例えば、ドデカンジオールもし

くはウンデシル残基［Saison-Behmoaras et al., EMBO J, 1991, 10:1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259:327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75:49-54］、リン脂質、例えば、ジヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロールもしくはトリエチル－アンモニウム１，２－ジ－Ｏ－ヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロ－３－ホスホネート［Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777-3783］、ポリアミン鎖もしくはポリエチレングリコール鎖［Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969-973］、またはアダマンタン酢酸［Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654］、パルミチル部分［Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237］、またはオクタデシルアミン部分もしくはヘキシルアミノカルボニルオキシコレステロール部分［Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937］である。

【０４６６】

ある特定の実施形態において、リガンドは、それが組み込まれるｉＲＮＡ剤の分布、ターゲティング、または寿命を変更する。ある特定の実施形態において、リガンドは、例えば、このようなリガンドが存在しない分子種と比較した、選択標的、例えば、分子、細胞または細胞型、コンパートメント、例えば、細胞コンパートメントもしくは臓器コンパートメント、組織、臓器、または体内の領域に対するアフィニティーの増強をもたらす。一部の実施形態において、リガンドは、二重鎖核酸内における、二重鎖の対合に参与しない。

【０４６７】

リガンドは、タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）、またはグロブリン）；炭水化物（例えば、デキストラン、プルラン、キチン、キトサン、イヌリン、シクロデキストリン、Ｎ－アセチルグルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミン、またはヒアルロン酸）；または脂質などの天然に存在する物質を含みうる。リガンドはまた、合成ポリマー、例えば、合成ポリアミノ酸などの組換え分子または合成分子でもありうる。ポリアミノ酸の例は、ポリリシン（ＰＬＬ）、ポリＬ－アスパラギン酸、ポリＬ－グルタミン酸、スチレン－無水マレイン酸コポリマー、ポリ（Ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）コポリマー、ジビニルエーテル－無水マレイン酸コポリマー、Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミドコポリマー（ＨＭＰＡ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリウレタン、ポリ（２－エチルアクリル酸）、Ｎ－イソプロピルアクリルアミドポリマー、またはポリホスファジンを含む。ポリアミンの例は、ポリエチレンイミン、ポリリシン（ＰＬＬ）、スペルミン、スペルミジン、ポリアミン、シュードペプチド－ポリアミン、ペプチド模倣体ポリアミン、デンドリマーポリアミン、アルギニン、アミジン、プロトアミン、カチオン性脂質、カチオン性ポルフィリン、ポリアミンの四級塩、またはアルファ－ヘリックス型ペプチドを含む。

【０４６８】

リガンドはまた、ターゲティング基、例えば、細胞ターゲティング剤または組織ターゲティング剤、例えば、レクチン、糖タンパク質、脂質、またはタンパク質、例えば、腎細胞など、指定の細胞型に結合する抗体も含みうる。ターゲティング基は、チロトロピン、メラノトロピン、レクチン、糖タンパク質、サーファクタントタンパク質Ａ、ムチン系炭水化物、多価ラクトース、多価ガラクトース、Ｎ－アセチル－ガラクトサミン、Ｎ－アセチル－グルコサミン多価マンノース、多価フコース、グリコシル化ポリアミノ酸、多価ガラクトース、トランスフェリン、ビスホスホネート、ポリグルタメート、ポリアスパレート、脂質、コレステロール、ステロイド、胆汁酸、フォレート、ビタミンＢ１２、ビタミンＡ、ビオチン、またはＲＧＤペプチドもしくはＲＧＤペプチド模倣体でありうる。ある特定の実施形態において、リガンドは、多価ガラクトース、例えば、Ｎ－アセチルガラクトサミンである。

【０４６９】

リガンドの他の例は、色素、挿入剤（例えば、アクリジン）、架橋剤（例えば、ソラーレン、マイトマイシンＣ）、ポルフィリン（ＴＰＰＣ４、テキサフィリン、サフィリン）、複素環芳香族炭水化物（例えば、フェナジン、ジヒドロフェナジン）、人工エンドヌクレアーゼ（例えば、ＥＤＴＡ）、親油性分子［例えば、コレステロール、コール酸、アダマンタン酢酸、１－ピレン酪酸、ジヒドロテストステロン、１，３－ビス－Ｏ（ヘキサデシル）グリセロール、ゲラニルオキシヘキシル基、ヘキサデシルグリセロール、ボルネオール、メントール、１，３－プロパンジオール、ヘプタデシル基、パルミチン酸、ミリスチン酸，Ｏ３－（オレオイル）リトコール酸、Ｏ３－（オレオイル）コレン酸、ジメトキシトリチル、またはフェノキサジン、およびペプチドコンジュゲート（例えば、アンテナペディアペプチド、Ｔａｔペプチド）、アルキル化剤、リン酸、アミノ、メルカプト、ＰＥＧ（例えば、ＰＥＧ－４０Ｋ）、ＭＰＥＧ、［ＭＰＥＧ］$_2$、ポリアミノ、アルキル、置換されたアルキル、放射性標識化マーカー、酵素、ハプテン（例えば、ビオチン）、輸送／吸収促進剤（例えば、アスピリン、ビタミンＥ、葉酸）、合成リボヌクレアーゼ（例えば、イミダゾール、ビスイミダゾール、ヒスタミン、イミダゾールクラスター、アクリジン－イミダゾールコンジュゲート、テトラアザ大員環のＥｕ３＋複合体）、ジニトロフェニル、ＨＲＰ、またはＡＰを含む。

【０４７０】

リガンドは、タンパク質、例えば、糖タンパク質、もしくはペプチド、例えば、コリガンドに対して特異的アフィニティーを有する分子、または抗体、例えば、肝細胞など、指定の細胞型に結合する抗体でありうる。リガンドはまた、ホルモンおよびホルモン受容体も含みうる。リガンドはまた、脂質、レクチン、炭水化物、ビタミン、補因子、多価ラクトース、多価ガラクトース、Ｎ－アセチル－ガラクトサミン、Ｎ－アセチル－グルコサミン多価マンノース、または多価フコースなど、ペプチド以外の分子種も含みうる。リガンドは、例えば、リポ多糖、ｐ３８ＭＡＰキナーゼの活性化因子、またはＮＦ－κＢの活性化因子でありうる。

【０４７１】

リガンドは、物質、例えば、例えば、細胞骨格を破壊することにより、例えば、細胞微小管、マイクロフィラメント、または中間径フィラメントを破壊することにより、ｉＲＮＡ剤の、細胞への取込みを増大させうる薬物でありうる。薬物は、例えば、タキソール、ビンクリスチン、ビンブラスチン、サイトカラシン、ノコダゾール、ジャプラキノリド、ラトルンクリンＡ、ファロイジン、スウィンホリドＡ、インダノシン、またはミオセルビン（ｍｙｏｓｅｒｖｉｎ）でありうる。

【０４７２】

一部の実施形態において、本明細書において記載される、ｉＲＮＡへと接合されているリガンドは、薬物動態モジュレーター（ＰＫモジュレーター）として作用する。ＰＫモジュレーターは、親油性物質、胆汁酸、ステロイド、リン脂質類似体、ペプチド、タンパク質結合性薬剤、ＰＥＧ、ビタミンなどを含む。例示的なＰＫモジュレーターは、コレステロール、脂肪酸、コール酸、リトコール酸、ジアルキルグリセリド、ジアシルグリセリド、リン脂質、スフィンゴ脂質、ナプロキセン、イブプロフェン、ビタミンＥ、ビオチンを含むがこれらに限定されない。多数のホスホロチオエート連結を含むオリゴヌクレオチドもまた、血清タンパク質に結合することが公知であり、したがって、骨格内に、複数のホスホロチオエート連結を含む、短いオリゴヌクレオチド、例えば約５塩基、１０塩基、１５塩基、または２０塩基のオリゴヌクレオチドもまた、リガンド（例えば、ＰＫモジュレーティングリガンド）として、本発明に適する。加えて、血清成分（例えば、血清タンパク質）に結合するアプタマーもまた、本明細書において記載される実施形態におけるＰＫモジュレーティングリガンドとしての使用に適する。

【０４７３】

本発明のリガンドコンジュゲート型ｉＲＮＡは、連結分子の、オリゴヌクレオチドへの接合に由来する、反応性のペンダント官能基（下記において記載される）など、反応性のペンダント官能基を保有するオリゴヌクレオチドの使用により合成されうる。この反応性

オリゴヌクレオチドは、市販のリガンド、様々な保護基のうちのいずれかを保有する合成リガンド、または連結部分が接合されているリガンドと、直接反応させられうる。

【０４７４】

本発明のコンジュゲートにおいて使用されるオリゴヌクレオチドは、周知の固相合成法を介して、好都合に、かつ、規定的に作製されうる。このような合成のための装置は、例えば、Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍ（登録商標）（Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ、Ｃａｌｉｆ．）を含む、いくつかの販売元により販売されている。加えて、または代替的に、当技術分野において公知である、このような合成のための、他の任意の方法も利用されうる。同様の技法を使用して、ホスホロチオエート誘導体およびアルキル化誘導体など、他のオリゴヌクレオチドを調製することもまた、公知である。

【０４７５】

本発明のリガンドコンジュゲート型ｉＲＮＡ、および配列特異的連結型ヌクレオシドを保有するリガンド分子において、オリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオシドは、標準的なヌクレオチド前駆体もしくはヌクレオシド前駆体、または連結部分を既に保有するヌクレオチドコンジュゲート前駆体もしくはヌクレオシドコンジュゲート前駆体、リガンド分子を既に保有するリガンド－ヌクレオチドコンジュゲート前駆体もしくはリガンド－ヌクレオシドコンジュゲート前駆体、またはヌクレオシド以外のリガンド保有構成要素を用いて、適切なＤＮＡ合成器上においてアセンブルされうる。

【０４７６】

連結部分を既に保有する、ヌクレオチドコンジュゲート前駆体を使用する場合、典型的に、配列特異的連結型ヌクレオシドの合成が完了し、次いで、リガンドコンジュゲート型オリゴヌクレオチドを形成するように、リガンド分子が、連結部分と反応させられる。一部の実施形態において、本発明のオリゴヌクレオチドまたは連結型ヌクレオシドは、市販されており、オリゴヌクレオチド合成において規定的に使用されている、標準的なホスホルアミダイトおよび非標準的なホスホルアミダイトに加えて、リガンド－ヌクレオシドコンジュゲートに由来するホスホルアミダイトを使用して、自動式合成器により合成される。

【０４７７】

Ａ．脂質コンジュゲート

ある特定の実施形態において、リガンドまたはコンジュゲートは、脂質または脂質ベースの分子である。このような脂質または脂質ベースの分子は、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）に結合しうる。ＨＳＡ結合性リガンドは、コンジュゲートの、標的組織、例えば、体内の腎臓以外の標的組織への分布を可能とする。例えば、標的組織は、肝臓の実質細胞を含む肝組織でありうる。ＨＳＡに結合しうる、他の分子もまた、リガンドとして使用されうる。例えば、ナプロキセンまたはアスピリンが使用されうる。脂質または脂質ベースのリガンドは、（ａ）コンジュゲートの分解に対する抵抗性を増大させる場合もあり、（ｂ）標的細胞または標的細胞膜へのターゲティングまたは輸送を増大させる場合もあり、（ｃ）血清タンパク質、例えば、ＨＳＡへの結合を調整するのに使用される場合もある。

【０４７８】

脂質ベースのリガンドは、コンジュゲートの、標的組織への結合を阻害する、例えば、制御するのに使用されうる。例えば、ＨＳＡに強く結合する、脂質または脂質ベースのリガンドは、腎臓へとターゲティングされる可能性が小さく、したがって、体内からクリアリングされる可能性が小さいであろう。ＨＳＡに弱く結合する、脂質または脂質ベースのリガンドは、コンジュゲートを、腎臓へとターゲティングするのに使用されうる。

【０４７９】

ある特定の実施形態において、脂質ベースのリガンドは、ＨＳＡに結合する。一実施形態において、脂質ベースのリガンドは、コンジュゲートが、腎臓以外の組織へと分布するように、十分なアフィニティーにより、ＨＳＡに結合する。しかし、アフィニティーは、ＨＳＡ－リガンド間の結合が解消されえないほどには強くならないことが好ましい。

【０４８０】
他の実施形態において、脂質ベースのリガンドは、コンジュゲートが、腎臓へと分布するように、ＨＳＡに、弱く結合するか、または全く結合しない。腎細胞へとターゲティングする、他の部分もまた、脂質ベースのリガンドの代わりに、またはこれに加えて使用されうる。
【０４８１】
別の態様において、リガンドは、標的細胞、例えば、増殖細胞により取り込まれる部分、例えば、ビタミンである。これらは、特に、例えば、悪性型細胞または非悪性型細胞、例えば、がん細胞による、望ましくない細胞増殖により特徴づけられる障害を処置するために有用である。例示的ビタミンは、ビタミンＡ、Ｅ、およびＫを含む。他の例示的ビタミンは、ビタミンＢ（Ｂ ｖｉｔａｍｉｎ）、例えば、葉酸、Ｂ１２、リボフラビン、ビオチン、ピリドキサル、または肝細胞などの標的細胞により取り込まれる、他のビタミンもしくは栄養物を含む。また、ＨＳＡおよび低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）も含まれる。
【０４８２】
Ｂ．細胞透過剤
別の態様において、リガンドは、ヘリックス型細胞透過剤などの、細胞透過剤である。一実施形態において、薬剤は、両親媒性である。例示的薬剤は、ｔａｔまたはアンテノペディアなどのペプチドである。薬剤が、ペプチドである場合、薬剤は修飾されることが可能であり、ペプチジル模倣体、インバートマー、非ペプチド連結またはシュードペプチド連結、およびＤ－アミノ酸の使用を含む。一実施形態において、ヘリックス剤は、例えば、親油性相および疎油性相を有する、アルファ－ヘリックス剤である。
【０４８３】
リガンドは、ペプチドの場合もあり、ペプチド模倣体の場合もある。ペプチド模倣体（本明細書においてまた、オリゴペプチド模倣体とも言及される）は、天然ペプチドと同様の、規定された三次元構造へとフォールディングすることが可能な分子である。ペプチドおよびペプチド模倣体の、ｉＲＮＡ剤への接合は、細胞による認識および吸収を増強することなどにより、ｉＲＮＡの薬物動態分布に影響を及ぼしうる。ペプチド部分またはペプチド模倣体部分は、約５～５０アミノ酸長、例えば、約５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、または５０アミノ酸長でありうる。
【０４８４】
ペプチドまたはペプチド模倣体は、例えば、細胞透過性ペプチド、カチオン性ペプチド、両親媒性ペプチド、または疎水性ペプチド（例えば、主に、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、またはＰｈｅからなる）でありうる。ペプチド部分は、デンドリマーペプチド、拘束ペプチド、または架橋ペプチドでありうる。別の代替例において、ペプチド部分は、疎水性ＭＴＳ（ｍｅｍｂｒａｎｅ ｔｒａｎｓｌｏｃａｔｉｏｎ ｓｅｑｕｅｎｃｅ）を含みうる。例示的な疎水性ＭＴＳ含有ペプチドは、アミノ酸配列ＡＡＶＡＬＬＰＡＶＬＬＡＬＬＡＰ（配列番号１５）を有する組換え線維芽細胞増殖因子（ＲＦＧＦ）である。疎水性ＭＴＳを含有するＲＦＧＦ類似体［例えば、アミノ酸配列ＡＡＬＬＰＶＬＬＡＡＰ（配列番号１６）はまた、ターゲティング部分でもありうる。ペプチド部分は、ペプチド、オリゴヌクレオチド、およびタンパク質を含む、大型の極性分子を、細胞膜を越えて運びうる、「デリバリー」ペプチドでありうる。例えば、ＨＩＶ Ｔａｔタンパク質［ＧＲＫＫＲＲＱＲＲＲＰＰＱ（配列番号１７）］およびショウジョウバエ属（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）アンテナペディアタンパク質［ＲＱＩＫＩＷＦＱＮＲＲＭＫＷＫＫ（配列番号１８）］に由来する配列は、デリバリーペプチドとして機能することが可能であることが見出されている。ペプチドまたはペプチド模倣体は、ファージディスプレイライブラリー、またはＯＢＯＣ（ｏｎｅ－ｂｅａｄ－ｏｎｅ－ｃｏｍｐｏｕｎｄ）コンビナトリアルライブラリー（Ｌａｍ ｅｔ ａｌ., Ｎａｔｕｒｅ, ３５４:８２-８４, １９９１）から同定されるペプチドなど、ＤＮＡのランダム配列によりコードされうる。細胞をターゲティングすることを目的として組み込まれた単量体単位を介して、ｄｓＲＮＡ剤へとテザリングされるペプチドまたはペプチド模倣体の例

は、アルギニン－グリシン－アスパラギン酸（ＲＧＤ）ペプチドまたはＲＧＤ模倣体である。ペプチド部分は、約５アミノ酸～約４０アミノ酸の長さの範囲でありうる。ペプチド部分は、安定性または直接的なコンフォメーション特性を増大させる構造的修飾などの構造的修飾を有しうる。下記において記載される構造的修飾のうちのいずれかが利用されうる。

【０４８５】

本発明の組成物および方法における使用のためのＲＧＤペプチドは、直鎖状の場合もあり、環状の場合もあり、特異的組織（複数可）へのターゲティングを容易とするように修飾されうる、例えば、グリコシル化またはメチル化されうる。ＲＧＤ含有ペプチドおよびペプチド模倣体は、Ｄ－アミノ酸のほか、合成ＲＧＤ模倣体を含みうる。ＲＧＤに加えて、ＰＥＣＡＭ－１またはＶＥＧＦなどの、インテグリンリガンドをターゲティングする、他の部分も使用することができる。

【０４８６】

「細胞透過性ペプチド」は、細胞、例えば、細菌細胞もしくは真菌細胞などの微生物細胞、またはヒト細胞などの哺乳動物細胞を透過することが可能である。微生物細胞透過性ペプチドは、例えば、α－ヘリックス型直鎖状ペプチド［例えば、ＬＬ－３７またはセクロピンＰ１（Ｃｅｒｏｐｉｎ　Ｐ１）］、ジスルフィド結合含有ペプチド（例えば、α－デフェンシン、β－デフェンシン、またはバクテネシン）、または１つまたは２つの主要アミノ酸だけを含有するペプチド（例えば、ＰＲ－３９またはインドリシジン）でありうる。細胞透過性ペプチドはまた、核局在化シグナル（ＮＬＳ）も含みうる。例えば、細胞透過性ペプチドは、ＨＩＶ－１　ｇｐ４１およびＳＶ４０大型Ｔ抗原のＮＬＳなどの融合ペプチドドメインに由来するＭＰＧなどの二部分型両親媒性ペプチドでありうる（Simeoni et al., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003）。

【０４８７】

Ｃ．炭水化物コンジュゲート

本発明の組成物および方法についての、一部の実施形態において、ｉＲＮＡは、炭水化物をさらに含む。炭水化物コンジュゲートｉＲＮＡは、本明細書において記載される、インビボにおける核酸のデリバリーのほか、インビボにおける治療的使用に適する組成物に有利である。本明細書において使用される、「炭水化物」とは、酸素原子、窒素原子、もしくは硫黄原子が、各炭素原子へと結合した、少なくとも６つの炭素原子（直鎖状の場合もあり、分枝状の場合もあり、環状の場合もある）を有する、１つまたは複数の単糖単位から構成される炭水化物自体；または各々が、酸素原子、窒素原子、もしくは硫黄原子が、各炭素原子へと結合した、少なくとも６つの炭素原子（直鎖状の場合もあり、分枝状の場合もあり、環状の場合もある）を有する、１つまたは複数の単糖単位から構成される炭水化物部分を、その一部として有する化合物である化合物を指す。代表的炭水化物は、糖（約４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、または９つの単糖単位を含有する、単糖、二糖、三糖、およびオリゴ糖）、ならびにデンプン、グリコーゲン、セルロース、および多糖ガムなどの多糖を含む。具体的単糖は、Ｃ５およびこれを上回る糖（例えば、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、またはＣ８）を含み；二糖および三糖は、２つまたは３つの単糖単位（例えば、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、またはＣ８）を有する糖を含む。

【０４８８】

ある特定の実施形態において、本発明の組成物および方法における使用のための炭水化物コンジュゲートは、単糖である。

【０４８９】

ある特定の実施形態において、単糖は、Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）である。１つまたは複数のＮ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）誘導体を含むＧａｌＮＡｃコンジュゲートについては、例えば、その全内容が参照により本明細書に組み込まれる、ＵＳ８，１０６，０２２において記載されている。一部の実施形態において、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートは、ｉＲＮＡを、特定の細胞へとターゲティングするリガンドとして用いられる。一部の実施形態において、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートは、例えば

、肝細胞（例えば、肝細胞）のアシアロ糖タンパク質受容体に対するリガンドとして用いられることにより、ｉＲＮＡを、肝細胞へとターゲティングする。

【０４９０】

一部の実施形態において、炭水化物コンジュゲートは、１つまたは複数のＧａｌＮＡｃ誘導体を含む。ＧａｌＮＡｃ誘導体は、リンカー、例えば、二価または三価の分枝状リンカーを介して接合されていてもよい。一部の実施形態において、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートは、センス鎖の３’末端とコンジュゲートされている。一部の実施形態において、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートは、リンカー、例えば、本明細書において記載されるリンカーを介して、ｉＲＮＡ剤と（例えば、センス鎖の３’末端と）コンジュゲートされている。一部の実施形態において、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートは、センス鎖の５’末端とコンジュゲートされている。一部の実施形態において、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートは、リンカー、例えば、本明細書において記載されるリンカーを介して、ｉＲＮＡ剤と（例えば、センス鎖の５’末端と）コンジュゲートされている。

【０４９１】

本発明のある特定の実施形態において、ＧａｌＮＡｃまたはＧａｌＮＡｃ誘導体は、一価リンカーを介して、本発明のｉＲＮＡ剤へと接合されている。一部の実施形態において、ＧａｌＮＡｃまたはＧａｌＮＡｃ誘導体は、二価リンカーを介して、本発明のｉＲＮＡ剤へと接合されている。本発明についての、さらに他の実施形態において、ＧａｌＮＡｃまたはＧａｌＮＡｃ誘導体は、三価リンカーを介して、本発明のｉＲＮＡ剤へと接合されている。本発明についての他の実施形態において、ＧａｌＮＡｃまたはＧａｌＮＡｃ誘導体は、四価リンカーを介して、本発明のｉＲＮＡ剤へと接合されている。

【０４９２】

ある特定の実施形態において、本発明の二本鎖ＲＮＡｉ剤は、ｉＲＮＡ剤へと接合された、１つのＧａｌＮＡｃまたはＧａｌＮＡｃ誘導体を含む。ある特定の実施形態において、本発明の二本鎖ＲＮＡｉ剤は、各々が、独立に、複数の一価リンカーを介して、二本鎖ＲＮＡｉ剤の、複数のヌクレオチドへと接合された、複数の（例えば、２、３、４、５、または６）ＧａｌＮＡｃまたはＧａｌＮＡｃ誘導体を含む。

【０４９３】

一部の実施形態において、例えば、本発明のｉＲＮＡ剤の２つの鎖が、一方の鎖の３’末端と、それぞれの他方の鎖の５’末端との間の非中断ヌクレオチド鎖により接続され、複数の非対合ヌクレオチドを含むヘアピンループを形成する、１つの大型分子の一部である場合、ヘアピンループ内の、各非対合ヌクレオチドは、独立に、一価リンカーを介して接合された、ＧａｌＮＡｃまたはＧａｌＮＡｃ誘導体を含みうる。ヘアピンループはまた、二重鎖の一方の鎖内の伸長突出によっても形成されうる。

【０４９４】

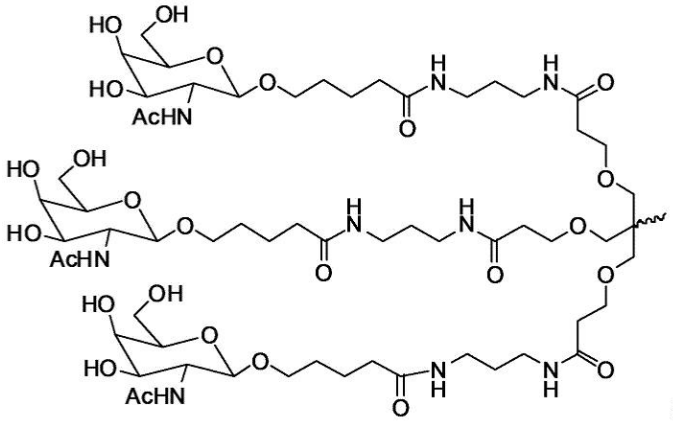
一部の実施形態において、例えば、本発明のｉＲＮＡ剤の２つの鎖が、一方の鎖の３’末端と、それぞれの他方の鎖の５’末端との間の非中断ヌクレオチド鎖により接続され、複数の非対合ヌクレオチドを含むヘアピンループを形成する、１つの大型分子の一部である場合、ヘアピンループ内の、各非対合ヌクレオチドは、独立に、一価リンカーを介して接合された、ＧａｌＮＡｃまたはＧａｌＮＡｃ誘導体を含みうる。ヘアピンループはまた、二重鎖の一方の鎖内の伸長突出によっても形成されうる。

【０４９５】

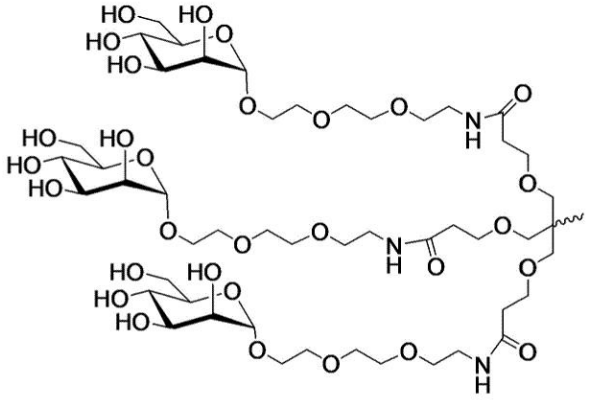
本発明についての一実施形態において組成物および方法における使用のための炭水化物コンジュゲートは、

【０４９６】

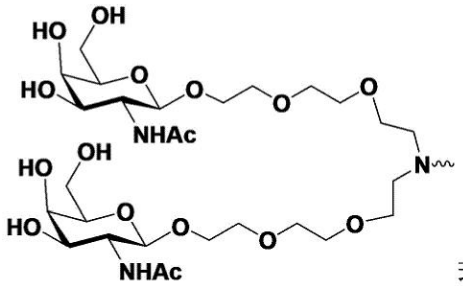
【化１２】



式ＩＩ、

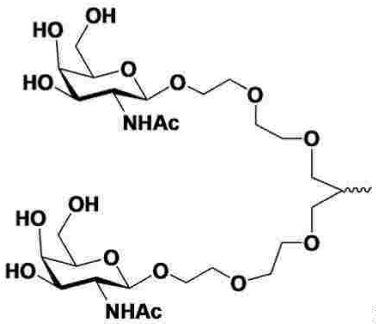


式ＩＩＩ、

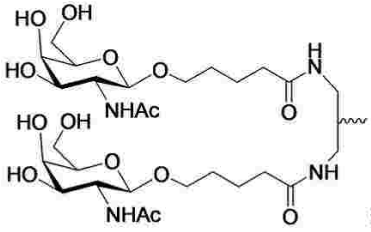


式ＩＶ、

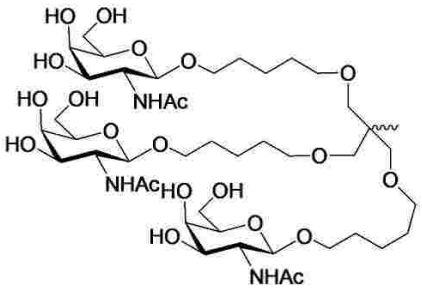
【化１３】



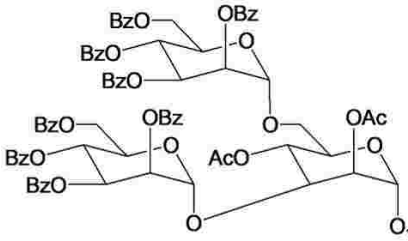
式Ｖ、



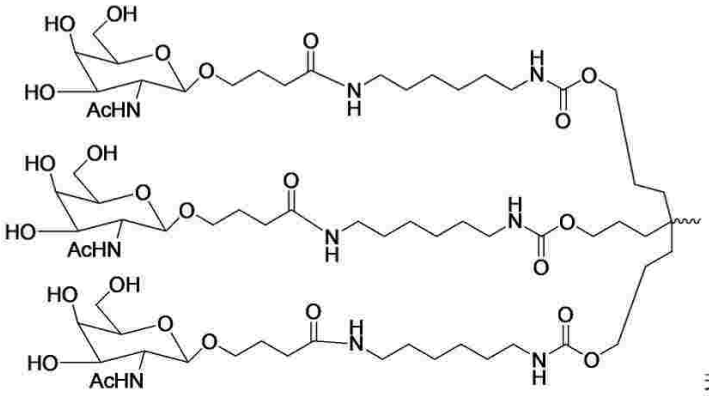
式ＶＩ、



式ＶＩＩ、

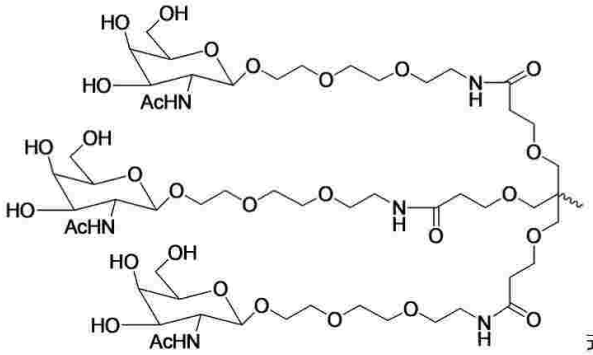


式ＶＩＩＩ、

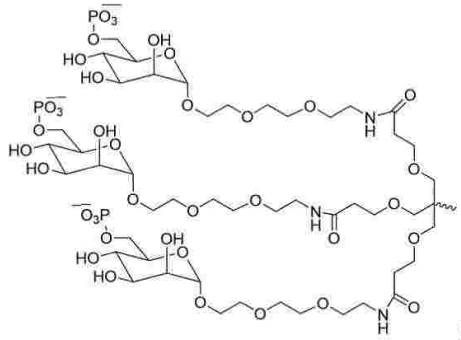


式ＩＸ、

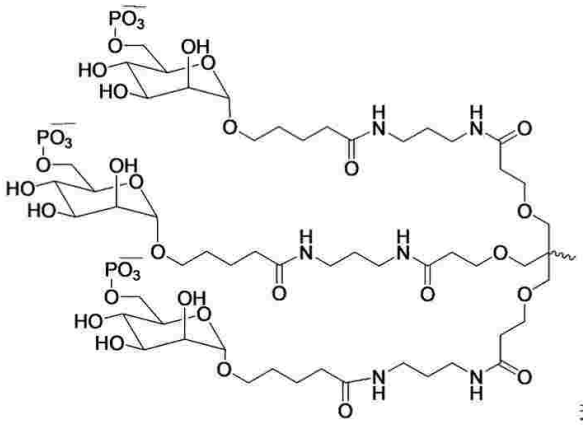
【化１４】



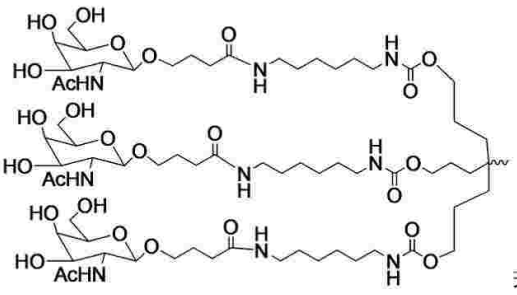
式X、



式ＸＩ、

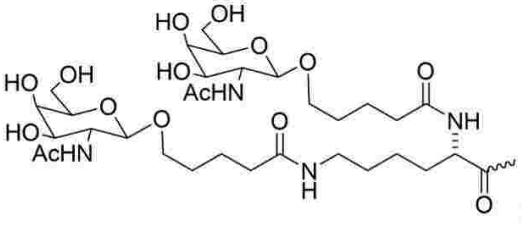


式ＸＩＩ、

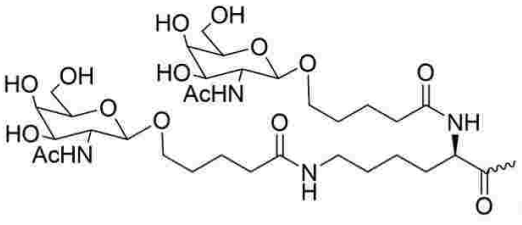


式ＸＩＩＩ、

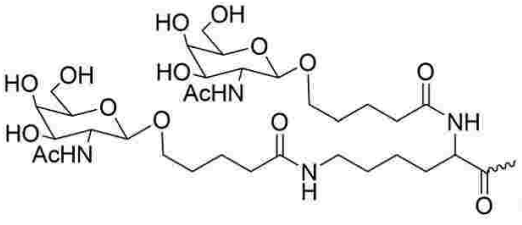
【化１５】



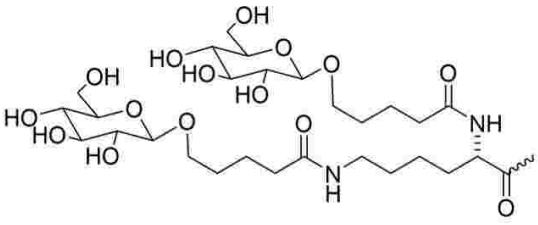
式ＸＩＶ、



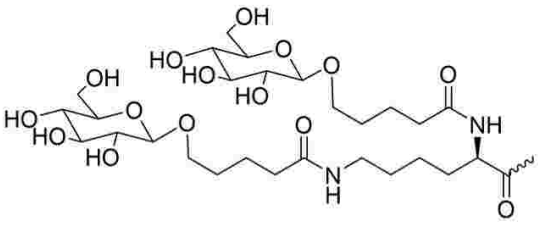
式ＸＶ、



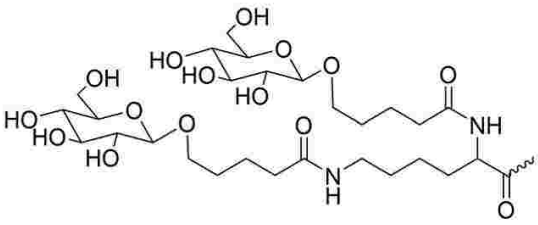
式ＸＶＩ、



式ＸＶＩＩ、

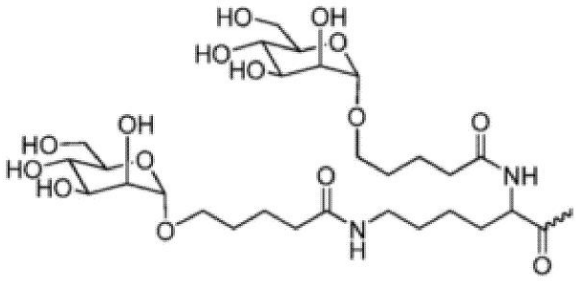


式ＸＶＩＩＩ、



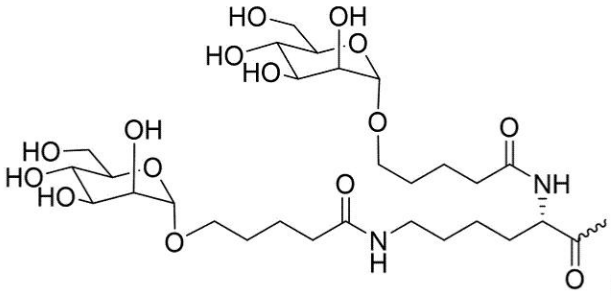
式ＸＩＸ、

【化１６】

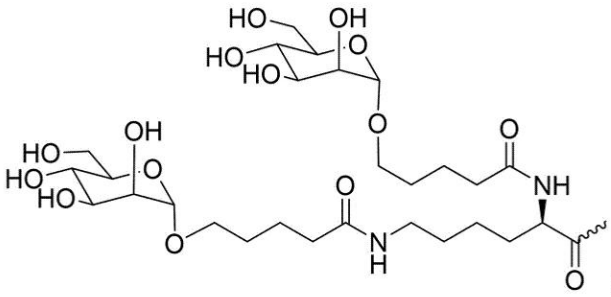


式 XX,

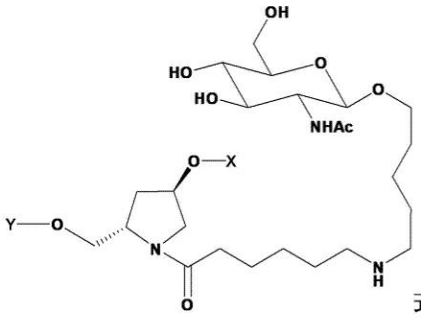
【化１７】



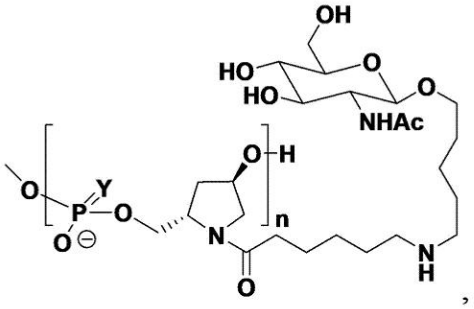
式ＸＸＩ、



式ＸＸＩＩ、



式ＸＸＩＩＩ；

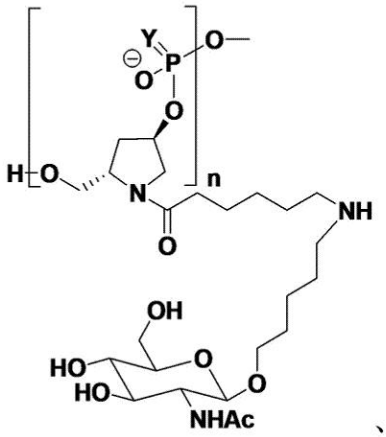


，

式中、ＹはＯまたはＳであり、ｎは３～６である（式ＸＸＩＶ）；

【０４９７】

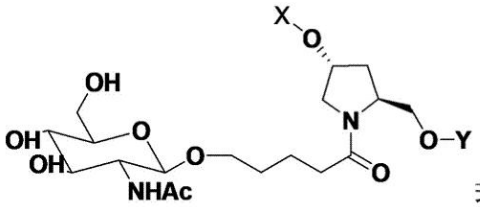
【化１８】



、式中、ＹはＯまたはＳであり、ｎは３～６である（式ＸＸＶ）；

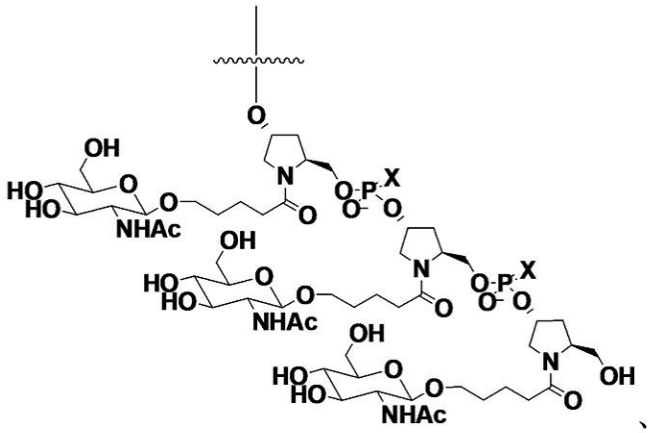
【０４９８】

【化１９】



式ＸＸＶＩ；

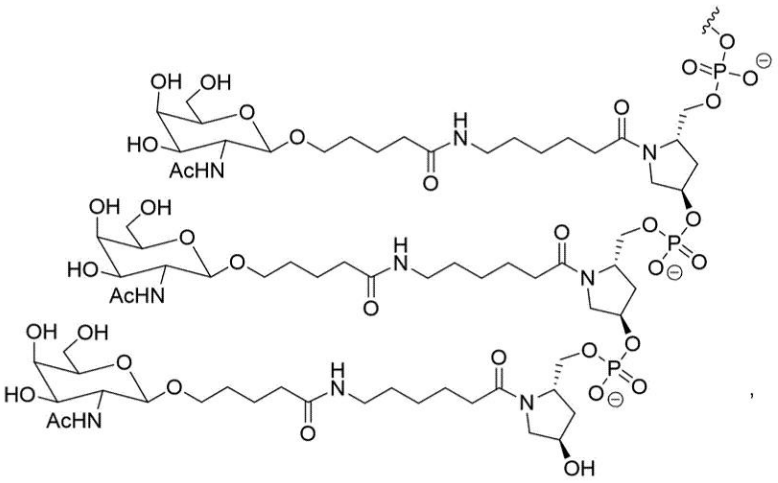
【化２０】



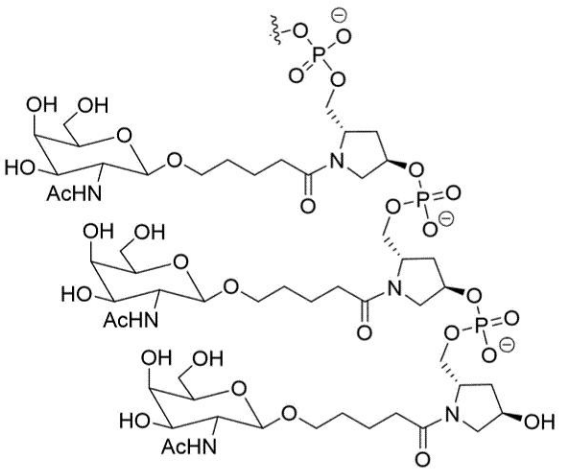
、式中、ＸはＯまたはＳである（式ＸＸＶＩＩ）；

【０４９９】

【化２１】



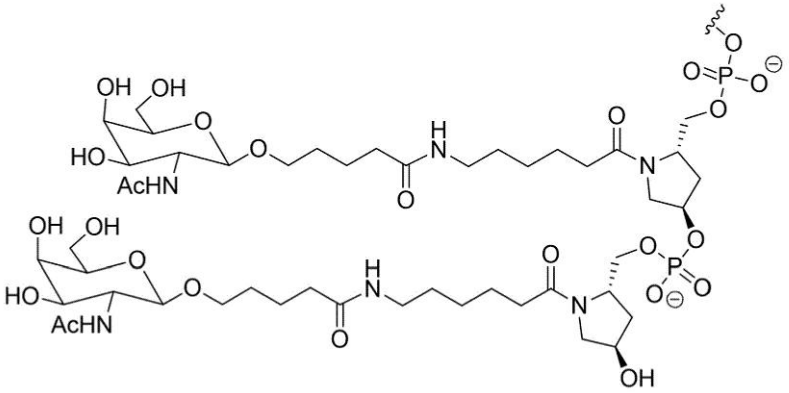
、



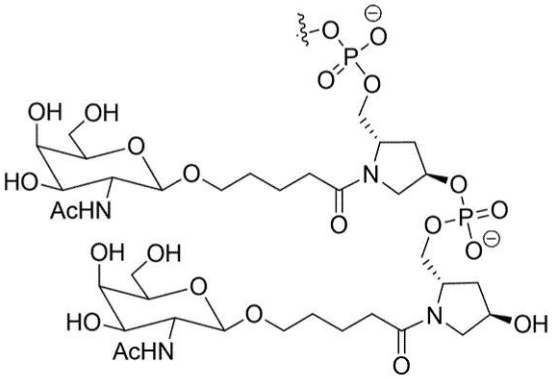
式ＸＸＶＩＩ；式ＸＸＩＸ

；

【化２２】



,

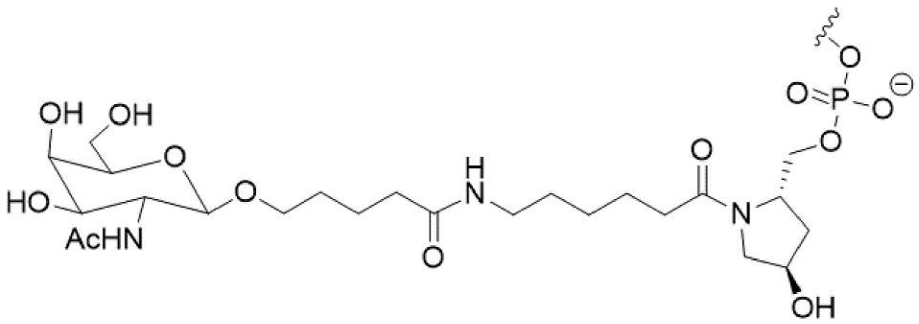


,

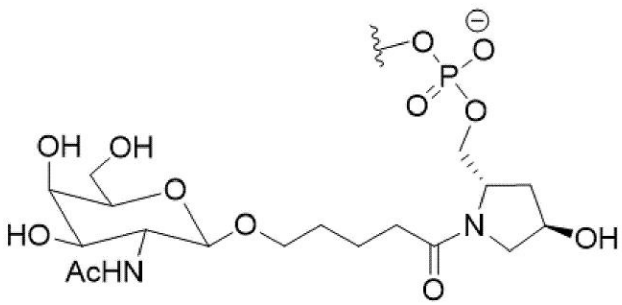
式ＸＸＸ；

式ＸＸＸＩ；

【化２３】



,および

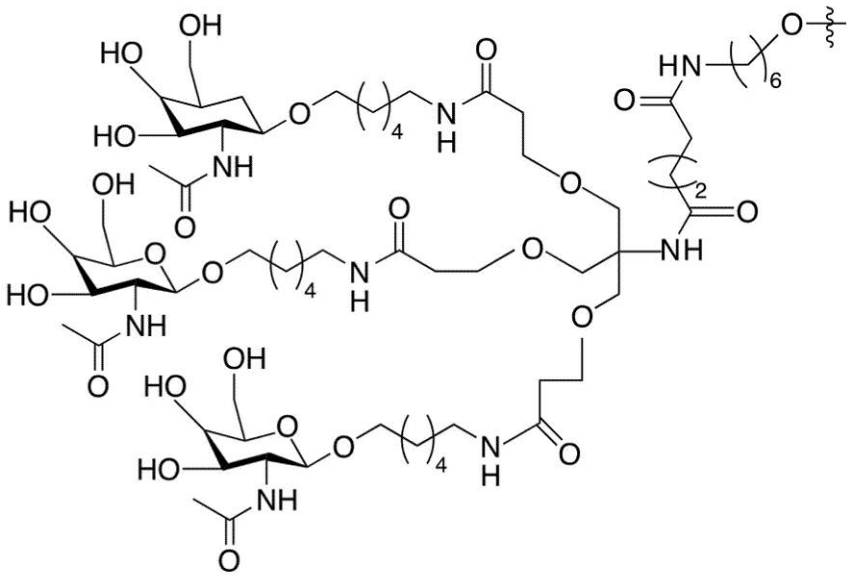


.

式ＸＸＸＩＩ；

式ＸＸＸＩＩＩ

【化２４】



式ＸＸＸＩＶ

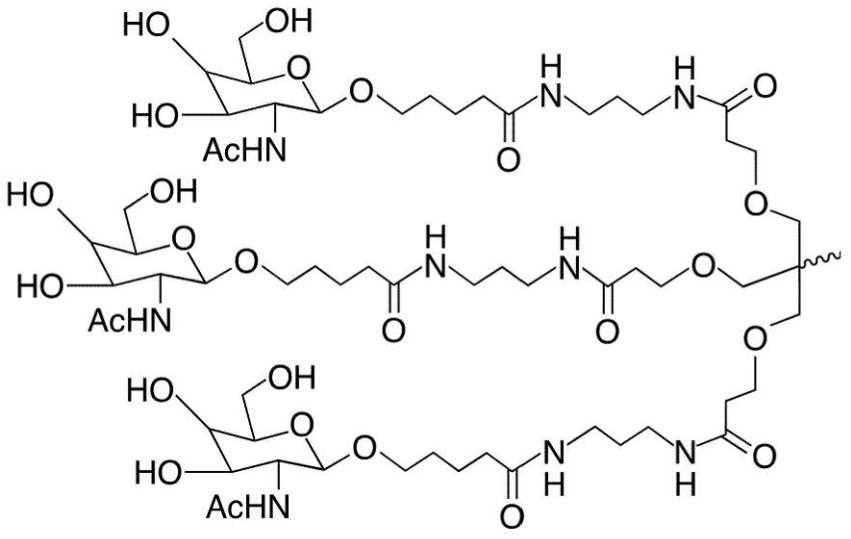
からなる群から選択される。

【０５００】

別の実施形態において、本発明の組成物および方法における使用のための炭水化物コンジュゲートは、単糖である。一実施形態において、単糖は、

【０５０１】

【化２５】



式ＩＩ

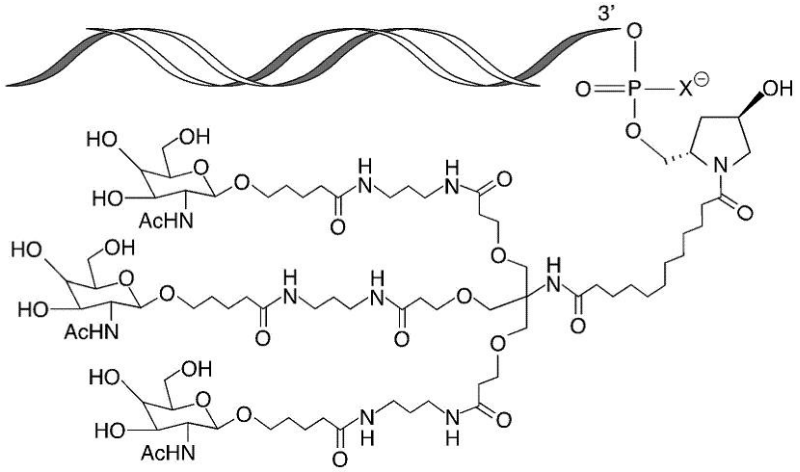
などのＮ－アセチルガラクトサミンである。

【０５０２】

一部の実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、以下の図式［式中、Ｘは、ＯまたはＳである］

【０５０３】

【化２６】



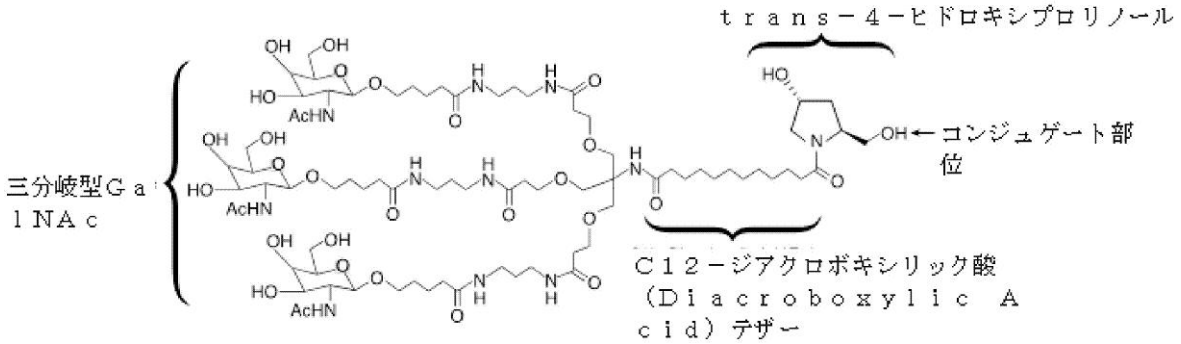
において示されるリンカーを介して、炭水化物コンジュゲートへと接合されている。

【０５０４】

一部の実施形態において、ＲＮＡｉ剤は、表１において規定され、下記：

【０５０５】

【化２７】



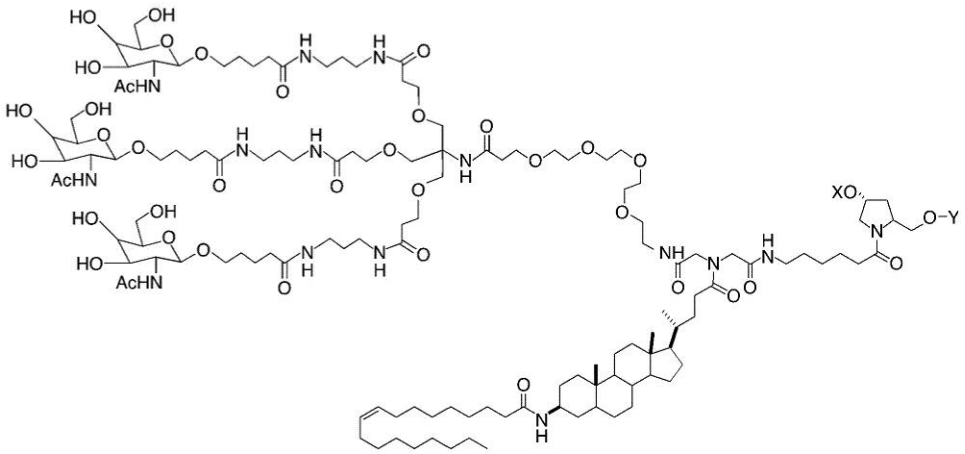
に示される通りに、Ｌ９６とコンジュゲートされている。

【０５０６】

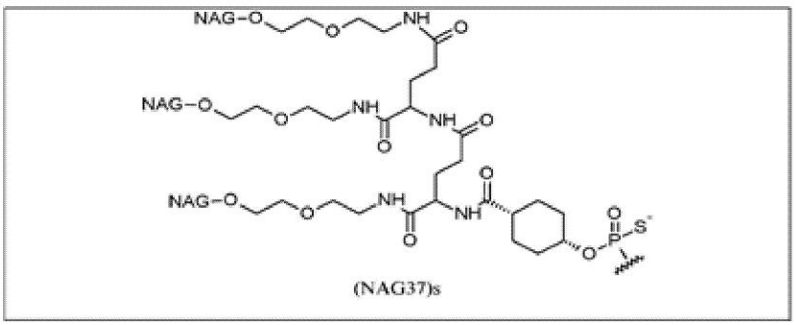
本明細書において記載される実施形態における使用のための、別の代表的炭水化物コンジュゲートは、

【０５０７】

【化２８】



（式ＸＸＸＶＩ）［式中、ＸまたはＹのうちの一方が、オリゴヌクレオチドである場合、他方は、水素である］
を含むがこれらに限定されない。
【０５０８】
一部の実施形態において、適切なリガンドは、それらの全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、ＷＯ２０１９／０５５６３３において開示されているリガンドである。一実施形態において、リガンドは、下記の構造：
【０５０９】
【化２９】



を含む。
【０５１０】
本発明のある特定の実施形態において、ＧａｌＮＡｃまたはＧａｌＮＡｃ誘導体は、一価リンカーを介して、本発明のｉＲＮＡ剤へと接合されている。一部の実施形態において、ＧａｌＮＡｃまたはＧａｌＮＡｃ誘導体は、二価リンカーを介して、本発明のｉＲＮＡ剤へと接合されている。本発明についての、さらに他の実施形態において、ＧａｌＮＡｃまたはＧａｌＮＡｃ誘導体は、三価リンカーを介して、本発明のｉＲＮＡ剤へと接合されている。
【０５１１】
本発明についての一実施形態において二本鎖ＲＮＡｉ剤は、ｉＲＮＡ剤へと接合された、１つまたは複数のＧａｌＮＡｃまたはＧａｌＮＡｃ誘導体を含む。ＧａｌＮＡｃは、センス鎖上またはアンチセンス（ａｎｔｉｓｅｎｓｅ）鎖上のリンカーを介して、任意のヌクレオチドへと接合されていてもよい。ＧａｌＮａｃは、センス鎖の５’末端、センス鎖の３’末端、アンチセンス鎖の５’末端、またはアンチセンス鎖の３’末端へと接合されていてもよい。一実施形態において、ＧａｌＮＡｃは、例えば、三価リンカーを介して、センス鎖の３’末端へと接合されている。
【０５１２】
他の実施形態において、本発明の二本鎖ＲＮＡｉ剤は、各々が、独立に、複数のリンカー、例えば、一価リンカーを介して、二本鎖ＲＮＡｉ剤の、複数のヌクレオチドへと接合された、複数の（例えば、２、３、４、５、または６）ＧａｌＮＡｃまたはＧａｌＮＡｃ誘導体を含む。
【０５１３】
一部の実施形態において、例えば、本発明のｉＲＮＡ剤の２つの鎖が、一方の鎖の３’末端と、それぞれの他方の鎖の５’末端との間の非中断ヌクレオチド鎖により接続され、複数の非対合ヌクレオチドを含むヘアピンループを形成する、１つの大型分子の一部である場合、ヘアピンループ内の、各非対合ヌクレオチドは、独立に、一価リンカーを介して接合された、ＧａｌＮＡｃまたはＧａｌＮＡｃ誘導体を含みうる。
【０５１４】
一部の実施形態において、炭水化物コンジュゲートは、ＰＫモジュレーターまたは細胞透過性ペプチドなどであるがこれらに限定されない、上記において記載された、１つまたは複数のさらなるリガンドをさらに含む。

【０５１５】
本発明における使用に適する、さらなる炭水化物コンジュゲートおよびリンカーは、それらの各々の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１４／１７９６２０号および第ＷＯ２０１４／１７９６２７号において記載されている、炭水化物コンジュゲートおよびリンカーを含む。
【０５１６】
Ｄ．リンカー
一部の実施形態において、本明細書において記載されるコンジュゲートまたはリガンドは、切断型の場合もあり、切断型でない場合もある、多様なリンカーにより、ｉＲＮＡオリゴヌクレオチドへと接合されていてもよい。
【０５１７】
「リンカー」または「連結基」という用語は、化合物の２つの部分を接続する有機部分、例えば、化合物の２つの部分を共有結合的に接合する有機部分を意味する。リンカーは、典型的に、直接的結合、または酸素もしくは硫黄などの原子、ＮＲ８、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＳＯ、SO_2、SO_2NHなどの単位、または置換アルキルもしくは非置換アルキル、置換アルケニルもしくは非置換アルケニル、置換アルキニルもしくは非置換アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルアリールアルキル、アルキルアリールアルケニル、アルキルアリールアルキニル、アルケニルアリールアルキル、アルケニルアリールアルケニル、アルケニルアリールアルキニル、アルキニルアリールアルキル、アルキニルアリールアルケニル、アルキニルアリールアルキニル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルケニル、アルキルヘテロアリールアルキニル、アルケニルヘテロアリールアルキル、アルケニルヘテロアリールアルケニル、アルケニルヘテロアリールアルキニル、アルキニルヘテロアリールアルキル、アルキニルヘテロアリールアルケニル、アルキニルヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロシクリルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルケニル、アルキルヘテロ（ｈｅｒｅｒｏ）シクリルアルキニル、アルケニルヘテロシクリルアルキル、アルケニルヘテロシクリルアルケニル、アルケニルヘテロシクリルアルキニル、アルキニルヘテロシクリルアルキル、アルキニルヘテロシクリルアルケニル、アルキニルヘテロシクリルアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、アルキニルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルヘテロアリールなどであるがこれらに限定されない原子鎖であって、１つもしくは複数のメチレンが、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、Ｎ（Ｒ８）、Ｃ（Ｏ）、置換アリールもしくは非置換アリール、置換ヘテロアリールもしくは非置換ヘテロアリール、または置換複素環もしくは非置換複素環［式中、Ｒ８は、水素、アシル、脂肪族、または置換脂肪族である］により中断もしくは終結する原子鎖を含む。一実施形態において、リンカーは、約１～２４原子、２～２４、３～２４、４～２４、５～２４、６～２４、６～１８、７～１８、８～１８、７～１７、８～１７、６～１６、７～１７、または８～１６原子である。
【０５１８】
切断型連結基とは、細胞外においては十分に安定であるが、標的細胞内に入ると、切断されて、リンカーが一体に保持している、２つの部分を放出する連結基である。一実施形態において、切断型連結基は、標的細胞内、または第１の基準条件（例えば、細胞内条件を模倣するか、またはこれを表すように選択されうる）下において、対象の血液中、または第２の基準条件（例えば、血液中または血清中において見出される条件を模倣するか、またはこれを表すように選択されうる）下の、少なくとも約１０倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、６０倍、７０倍、８０倍、９０倍、もしくはこれを超える速度、または少なくとも１００倍の速度において切断される。
【０５１９】

切断型連結基は、切断剤、例えば、ｐＨ、レドックスポテンシャル、または分解性分子の存在に感受性である。一般に、切断剤は、血清中または血液中より、細胞の内部において、高頻度であるか、または高レベルもしくは高活性において見出される。このような分解剤の例は、特定の基質について選択されるレドックス剤、または基質特異性を有さないレドックス剤であって、例えば、細胞内に存在し、還元によりレドックス切断型連結基を分解しうるメルカプタン；エステラーゼ；エンドソーム、または酸性環境、例えば、５もしくはこれ未満のｐＨを結果としてもたらす酸性環境を創出しうる薬剤；一般酸、ペプチダーゼ（基質特異的でありうる）、およびホスファターゼとして作用することにより、酸切断型連結基を加水分解または分解しうる酵素などの、酸化酵素または還元酵素もしくは還元剤を含むレドックス剤を含む。

【０５２０】

ジスルフィド結合などの切断型連結基は、ｐＨに感受性でありうる。ヒト血清のｐＨは、７．４であるが、細胞内の平均ｐＨは、やや低値であり、約７．１～７．３の範囲である。エンドソームは、５．５～６．０の範囲の、酸性度が強いｐＨを有し、リソソームは、およそ５．０の、酸性度がなお強いｐＨを有する。一部のリンカーは、選択されたｐＨにおいて切断され、これによりカチオン性脂質を、細胞内部のリガンドから、または所望の細胞コンパートメントへと放出する切断型連結基を有するであろう。

【０５２１】

リンカーは、特定の酵素により切断される切断型連結基を含みうる。リンカーへと組み込まれる切断型連結基の種類は、ターゲティングされる細胞に依存しうる。例えば、肝ターゲティングリガンドは、エステル基を含むリンカーを介して、カチオン性脂質へと連結されうる。肝細胞は、エステラーゼに富むので、リンカーは、エステラーゼに富まない細胞型より、肝細胞内において、より効率的に切断されるであろう。エステラーゼに富む、他の細胞型は、肺、腎皮質、および精巣の細胞を含む。

【０５２２】

ペプチド結合を含有するリンカーは、肝細胞および滑膜細胞など、ペプチダーゼに富む細胞型をターゲティングする場合に使用されうる。

【０５２３】

一般に、候補切断型連結基の適性は、候補連結基を切断する、分解剤（または分解条件）の能力について調べることにより査定されうる。また、候補切断型連結基を、血液中の切断、または他の非標的組織との接触時における切断に抵抗する能力について調べることも所望されるであろう。したがって、第１の条件が、標的細胞内の切断を指し示すように選択され、第２の条件が、他の組織内、または体液中、例えば、血液中もしくは血清中の切断を指し示すように選択される場合の、第１の条件と、第２の条件との間における、切断に対する相対感受性を決定することができる。査定は、無細胞系、細胞、細胞培養物、臓器培養物もしくは組織培養物、または動物全体において実施されうる。無細胞条件または培養物条件において初期査定を行い、動物全体における、さらなる査定により確認することが有用でありうる。ある特定の実施形態において、有用な候補化合物は、細胞（または細胞内条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下において）内において、血液中または血清中（または細胞外条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下において）と比較して、少なくとも約２、４、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、または１００倍の速度において切断される。

【０５２４】

ｉ．レドックス切断型連結基

ある特定の実施形態において、切断型連結基は、還元時または酸化時に切断される、レドックス切断型連結基である。還元切断型連結基の例は、ジスルフィド連結基（－Ｓ－Ｓ－）である。候補切断型連結基が、適切な「還元切断型連結基」であるのかどうか、または、例えば、特定のｉＲＮＡ部分および特定のターゲティング剤を伴う使用に適するのかどうかを決定するために、本明細書において記載される方法を検討することができる。例えば、候補物質は、ジチオトレイトール（ＤＴＴ）、または細胞内、例えば、標的細胞内

において観察される切断速度を模倣する、当技術分野において公知の試薬を使用する、他の還元剤を伴うインキュベーションにより査定されうる。候補物質はまた、血液中条件または血清中条件を模倣するように選択される条件下においても査定されうる。一実施形態（ｏｎｅ）において、候補化合物は、血中の最大において、約１０％切断される。他の実施形態において、有用な候補化合物は、細胞（または細胞内条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下において）内において、血液中（または細胞外条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下において）と比較して、少なくとも約２、４、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、または約１００倍の速度において分解される。候補化合物の切断速度は、標準的な酵素反応速度アッセイを、細胞内媒体（ｍｅｄｉａ）を模倣するように選び出された条件下において使用して決定され、細胞外媒体を模倣するように選び出された条件と比較されうる。

【０５２５】

ｉｉ．リン酸ベースの切断型連結基

他の実施形態において、切断型リンカーは、リン酸ベースの切断型連結基を含む。リン酸ベースの切断型連結基は、リン酸基を分解または加水分解する薬剤により切断される。細胞内のリン酸基を切断する薬剤の例は、細胞内のホスファターゼなどの酵素である。リン酸ベースの連結基の例は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＲｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｒｋ）－Ｓであり、式中、各出現においてＲｋは、独立にＣ１～Ｃ２０アルキル、Ｃ１～Ｃ２０ハロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリールまたはＣ７～Ｃ１２アラルキルでありうる。例示的実施形態は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｏ、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｓ－および－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｓ－を含む。ある特定の実施形態において、リン酸ベースの連結基は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－である。これらの候補連結基は、上記において記載された方法と類似の方法を使用して査定されうる。

【０５２６】

ｉｉｉ．酸切断型連結基

他の実施形態において、切断型リンカーは、酸切断型連結基を含む。酸切断型連結基は、酸性条件下において切断される連結基である。ある特定の実施形態において、酸切断型連結基は、ｐＨを約６．５以下（例えば、約６．０、５．５、５．０、またはこれ未満）とする酸性環境において、または一般酸として作用しうる酵素などの薬剤により切断される。細胞内において、エンドソームおよびリソソームなど、特異的な低ｐＨ細胞小器官は、酸切断型連結基のための切断環境をもたらす。酸切断型連結基の例は、ヒドラゾン、エステル、およびアミノ酸のエステルを含むがこれらに限定されない。酸切断型基は、一般式：－Ｃ＝ＮＮ－、Ｃ（Ｏ）Ｏ、または－ＯＣ（Ｏ）を有しうる。例示的実施形態は、エステル（アルコキシ基）の酸素へと接合された炭素が、アリール基、置換アルキル基、またはジメチルペンチルもしくはｔ－ブチルなどの三級アルキル基である実施形態である。これらの候補連結基は、上記において記載された方法と類似の方法を使用して査定されうる。

【０５２７】

ｉｖ．エステルベースの連結基

他の実施形態において、切断型リンカーは、エステルベースの切断型連結基を含む。エステルベースの切断型連結基は、細胞内のエステラーゼおよびアミダーゼなどの酵素によ

り切断される。エステルベースの切断型連結基の例は、アルキレン基、アルケニレン基、およびアルキニレン基のエステルを含むがこれらに限定されない。エステル切断型連結基は、一般式：－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－ＯＣ（Ｏ）－を有する。これらの候補連結基は、上記において記載された方法と類似の方法を使用して査定されうる。

【０５２８】

ｖ．ペプチドベースの切断型連結（ｃｌｅａｖｉｎｇ）基

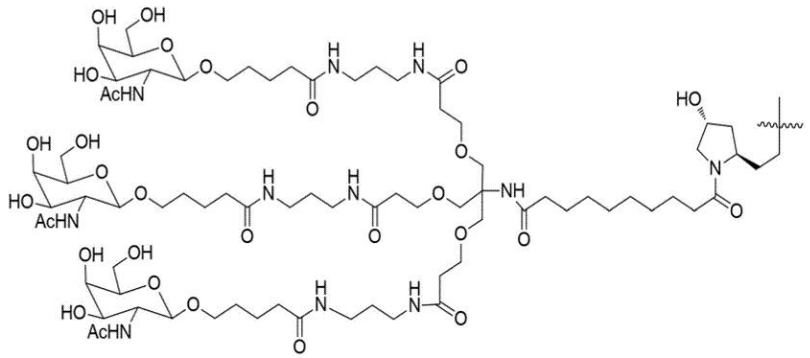
さらに他の実施形態において、切断型リンカーは、ペプチドベースの切断型連結基を含む。ペプチドベースの切断型連結基は、細胞内のペプチダーゼおよびプロテアーゼなどの酵素により切断される。ペプチドベースの切断型連結基は、オリゴペプチド（例えば、ジペプチド、トリペプチドなど）およびポリペプチドをもたらすように、アミノ酸の間において形成されるペプチド結合である。ペプチドベースの切断型連結基は、アミド基［－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－］を含まない。アミド基は、任意のアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン（ａｌｋｙｎｅｌｅｎｅ）の間において形成されうる。ペプチド結合は、アミノ酸の間において形成されて、ペプチドおよびタンパク質をもたらす、特殊な種類のアミド結合である。ペプチドベースの切断型連結基は、一般に、アミノ酸の間において形成され、ペプチドおよびタンパク質をもたらすペプチド結合（すなわち、アミド結合）に限定され、アミド官能基の全体を含まない。ペプチドベースの切断型連結基は、一般式：－ＮＨＣＨＲＡＣ（Ｏ）ＮＨＣＨＲＢＣ（Ｏ）－［式中、ＲＡおよびＲＢは、２つの隣接するアミノ酸のＲ基である］を有する。これらの候補連結基は、上記において記載された方法と類似の方法を使用して査定されうる。

【０５２９】

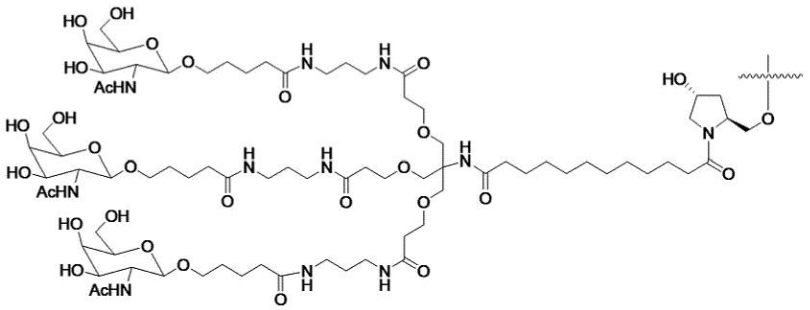
一部の実施形態において、本開示のｉＲＮＡは、リンカーを介して、炭水化物とコンジュゲートされている。ｉＲＮＡの、本発明の組成物および方法のリンカーを伴う、炭水化物コンジュゲートの非限定例は、

【０５３０】

【化３０】

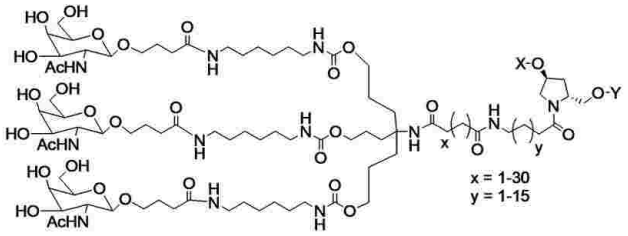


（式ＸＸＸＶＩＩ）、

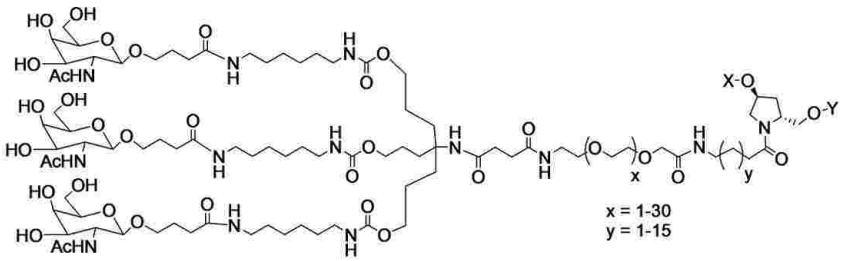


（式ＸＸＸＶＩＩＩ）、

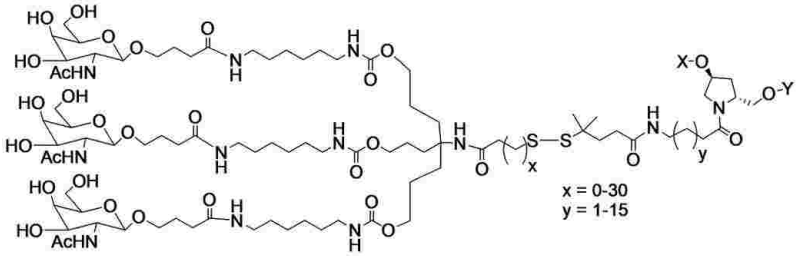
【化３１】



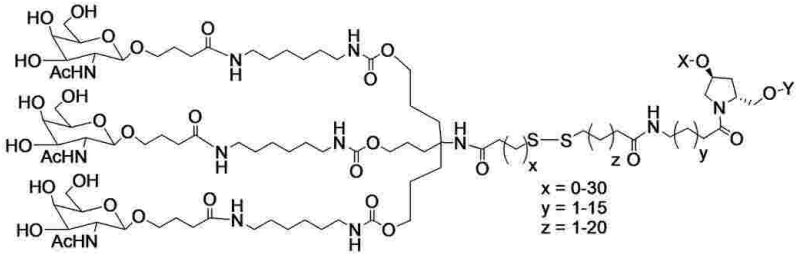
（式ＸＸＸＩＸ）、



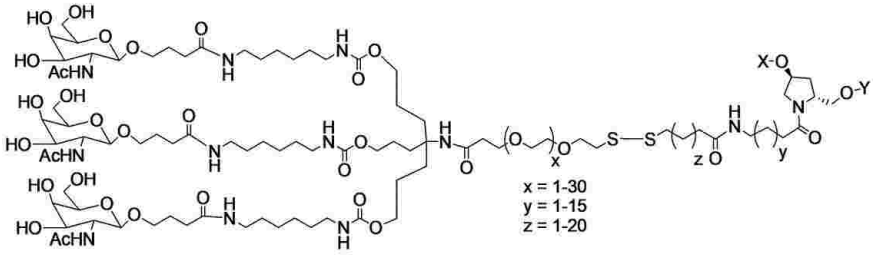
（式ＸＬ）、



（式ＸＬＩ）、

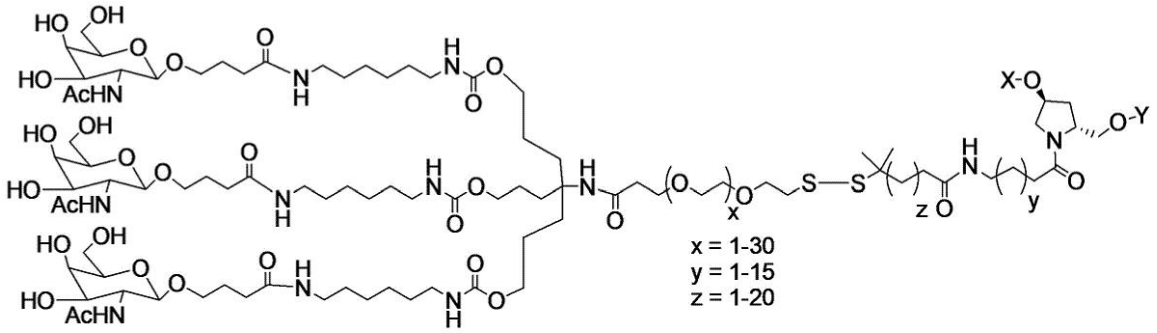


（式ＸＬＩＩ）、



（式ＸＬＩＩＩ）、および

【化３２】



（式ＸＬＩＶ）

［式中、ＸまたはＹのうちの一方が、オリゴヌクレオチドである場合、他方は、水素である］
を含むがこれらに限定されない。

【０５３１】

本発明の組成物および方法についての、ある特定の実施形態において、リガンドは、二価または三価の分枝状リンカーを介して接合された、１つまたは複数の「ＧａｌＮＡｃ」（Ｎ－アセチルガラクトサミン）誘導体である。

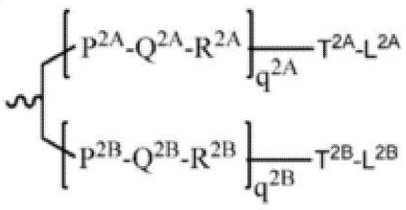
【０５３２】

本発明についての一実施形態においてｄｓＲＮＡは、式（ＸＬＶ）～（ＸＬＶＩＩＩ）のうちのいずれかに示された構造の群から選択される、二価または三価の分枝状リンカー：

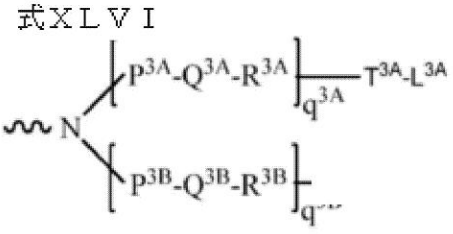
【０５３３】

【化３３】

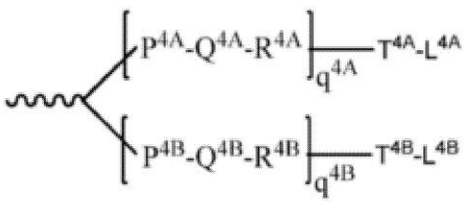
式ＸＬＶ



式ＸＬＶＩ

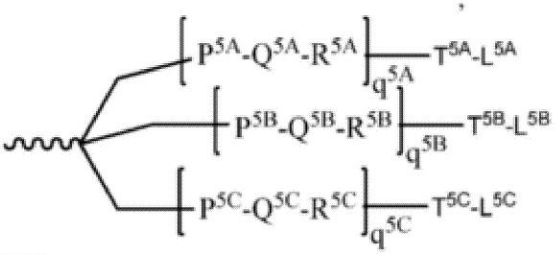


，



式ＸＬＶＩＩ

，



，または

式ＸＬＶＩＩＩ

；

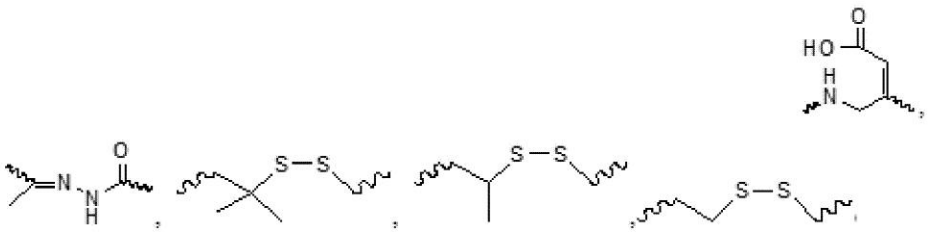
［式中、

ｑ２Ａ、ｑ２Ｂ、ｑ３Ａ、ｑ３Ｂ、ｑ４Ａ、ｑ４Ｂ、ｑ５Ａ、ｑ５Ｂ、およびｑ５Ｃは、独立に、各出現について、０～２０を表し、この場合、反復単位は、同じ場合もあり、異なる場合もあり；

P^{2A}、P^{2B}、P^{3A}、P^{3B}、P^{4A}、P^{4B}、P^{5A}、P^{5B}、P^{5C}、T^{2A}、T^{2B}、T^{3A}、T^{3B}、T^{4A}、T^{4B}、T^{4A}、T^{5B}、T^{5C}は、各々、独立に、各出現について、非存在、ＣＯ、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、ＯＣ（Ｏ）、ＮＨＣ（Ｏ）、CH_2、CH_2N

Ｈ、またはＣＨ$_2$Ｏであり；
　Ｑ^{2A}、Ｑ^{2B}、Ｑ^{3A}、Ｑ^{3B}、Ｑ^{4A}、Ｑ^{4B}、Ｑ^{5A}、Ｑ^{5B}、Ｑ^{5C}は、独立に、各出現について、非存在、アルキレン、置換アルキレンであり、この場合、１つまたは複数のメチレンは、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、ＳＯ$_2$、Ｎ（Ｒ^{N}）、Ｃ（Ｒ’）＝Ｃ（Ｒ’’）、Ｃ≡Ｃ、またはＣ（Ｏ）のうちの１つまたは複数により、中断される場合もあり、終結する場合もあり；
　Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}、Ｒ^{3A}、Ｒ^{3B}、Ｒ^{4A}、Ｒ^{4B}、Ｒ^{5A}、Ｒ^{5B}、Ｒ^{5C}は、各々、独立に、各出現について、非存在、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、ＣＨ$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣＨ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）、－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ（Ｒ^{a}）－ＮＨ－、ＣＯ、ＣＨ＝Ｎ－Ｏ、

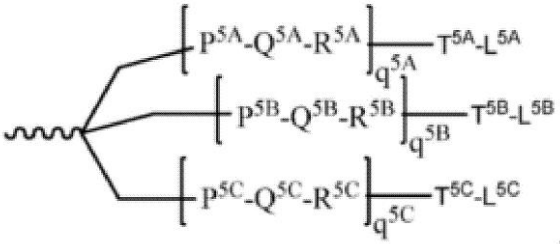
【０５３４】
【化３４】



、またはヘテロシクリルであり；
　Ｌ^{2A}、Ｌ^{2B}、Ｌ^{3A}、Ｌ^{3B}、Ｌ^{4A}、Ｌ^{4B}、Ｌ^{5A}、Ｌ^{5B}およびＬ^{5C}は、各々、独立に、各出現について、リガンドを表す；すなわち、単糖（ＧａｌＮＡｃなど）、二糖、三糖、四糖、オリゴ糖、または多糖を表し；Ｒ^{a}は、Ｈまたはアミノ酸側鎖である］とコンジュゲートされている。三価コンジュゲートＧａｌＮＡｃ誘導体は、式（ＸＬＩＸ）：

【０５３５】
【化３５】

式ＸＬＩＸ



［式中、Ｌ^{5A}、Ｌ^{5B}およびＬ^{5C}は、ＧａｌＮＡｃ誘導体などの単糖を表す］
のＲＮＡｉ剤など、標的遺伝子の発現を阻害するためのＲＮＡｉ剤を伴う使用に、特に、有用である。

【０５３６】
　ＧａｌＮＡｃ誘導体をコンジュゲートする、適切な二価の分枝状リンカーおよび三価の分枝状リンカー基の例は、上記において、式ＩＩ、ＶＩＩ、ＸＩ、Ｘ、およびＸＩＩＩとして列挙された構造を含むがこれらに限定されない。

【０５３７】
　ＲＮＡコンジュゲートの調製について教示する、代表的な米国特許は、それらの各々の全内容が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第４，８２８，９７９号；同第４，９４８，８８２号；同第５，２１８，１０５号；同第５，５２５，４６５号；同第５，５４１，３１３号；同第５，５４５，７３０号；同第５，５５２，５３８号；同第５，５７８，７１７号；同第５，５８０，７３１号；同第５，５９１，５８４号；同第５，１

０９，１２４号；同第５，１１８，８０２号；同第５，１３８，０４５号；同第５，４１４，０７７号；同第５，４８６，６０３号；同第５，５１２，４３９号；同第５，５７８，７１８号；同第５，６０８，０４６号；同第４，５８７，０４４号；同第４，６０５，７３５号；同第４，６６７，０２５号；同第４，７６２，７７９号；同第４，７８９，７３７号；同第４，８２４，９４１号；同第４，８３５，２６３号；同第４，８７６，３３５号；同第４，９０４，５８２号；同第４，９５８，０１３号；同第５，０８２，８３０号；同第５，１１２，９６３号；同第５，２１４，１３６号；同第５，０８２，８３０号；同第５，１１２，９６３号；同第５，２１４，１３６号；同第５，２４５，０２２号；同第５，２５４，４６９号；同第５，２５８，５０６号；同第５，２６２，５３６号；同第５，２７２，２５０号；同第５，２９２，８７３号；同第５，３１７，０９８号；同第５，３７１，２４１号；同第５，３９１，７２３号；同第５，４１６，２０３号；同第５，４５１，４６３号；同第５，５１０，４７５号；同第５，５１２，６６７号；同第５，５１４，７８５号；同第５，５６５，５５２号；同第５，５６７，８１０号；同第５，５７４，１４２号；同第５，５８５，４８１号；同第５，５８７，３７１号；同第５，５９５，７２６号；同第５，５９７，６９６号；同第５，５９９，９２３号；同第５，５９９，９２８号；同第５，６８８，９４１号；同第６，２９４，６６４号；同第６，３２０，０１７号；同第６，５７６，７５２号；同第６，７８３，９３１号；同第６，９００，２９７号；同第７，０３７，６４６号；および同第８，１０６，０２２号を含むがこれらに限定されない。

【０５３８】

所与の化合物内の全ての位置が、一様に修飾されることは必要でなく、実際、前述の修飾のうちの１つを超える修飾は、単一の化合物内に組み込まれる場合もあり、ｉＲＮＡ内の単一のヌクレオシドに組み込まれる場合さえある。本発明はまた、キメラ化合物である、ｉＲＮＡ化合物も含む。

【０５３９】

本発明の文脈における、「キメラ」ｉＲＮＡ化合物または「キメラ」とは、各々が、少なくとも１つの単量体単位、すなわち、ｄｓＲＮＡ化合物の場合におけるヌクレオチドから構成される、２つまたはこれを超える、化学的に顕著に異なる領域を含有する、ｄｓＲＮＡｉ剤などの、ｉＲＮＡ化合物である。これらのｉＲＮＡは、典型的に、ｉＲＮＡに、ヌクレアーゼ分解に対する抵抗性の増大、細胞内取込みの増大、または標的核酸に対する結合アフィニティーの増大を付与するように、ＲＮＡが修飾された、少なくとも１つの領域を含有する。ｉＲＮＡのさらなる領域は、ＲＮＡ：ＤＮＡハイブリッド体またはＲＮＡ：ＲＮＡハイブリッド体を切断することが可能な酵素のための基質として用いられうる。例として述べると、ＲＮアーゼＨは、ＲＮＡ：ＤＮＡ二重鎖のＲＮＡ鎖を切断する、細胞内エンドヌクレアーゼである。したがって、ＲＮアーゼＨの活性化は、ＲＮＡ標的の切断を結果としてもたらし、これにより、ｉＲＮＡによる遺伝子発現の阻害の効率を大幅に増強する。結果として、キメラｄｓＲＮＡが使用される場合、同じ標的領域とハイブリダイズするホスホロチオエートデオキシｄｓＲＮＡと比較して、より短いｉＲＮＡにより同等の結果が得られうることが多い。ＲＮＡ標的の切断は、ゲル電気泳動および、必要な場合、関連の当技術分野において公知の核酸ハイブリダイゼーション法により、常套的に検出されうる。

【０５４０】

ある特定の場合に、ｉＲＮＡのＲＮＡは、非リガンド基により修飾されうる。活性、細胞内分布、またはｉＲＮＡの細胞への取込みを増強するために、多数の非リガンド分子が、ｉＲＮＡへとコンジュゲートされており、このようなコンジュゲーションを実施するための手順は、学術文献において入手可能である。このような非リガンド部分は、コレステロール部分などの脂質部分［Kubo, T. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 2007, 365(1):54-61; Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86:6553］、コール酸［Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053］、チオエーテル、例えば、ヘキシル－Ｓ－トリチルチオール［Manoharan et

al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306; Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765］、チオコレステロール［Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533］、脂肪族鎖、例えば、ドデカンジオールもしくはウンデシル残基［Saison-Behmoaras et al., EMBO J, 1991, 10:111; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259:327; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75:49］、リン脂質、例えば、ジヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロールもしくはトリエチル－アンモニウム１，２－ジ－Ｏ－ヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロ－３－Ｈ－ホスホネート［Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777］、ポリアミン鎖もしくはポリエチレングリコール鎖［Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969］、またはアダマンタン酢酸［Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651］、パルミチル部分［Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229］、またはオクタデシルアミン部分もしくはヘキシルアミノカルボニルオキシコレステロール部分［Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923］を含んだ。このようなＲＮＡコンジュゲートの調製について教示する代表的米国特許は、上記において列挙されている。典型的なコンジュゲーションプロトコールは、配列の１つまたは複数の位置において、アミノリンカーを保有するＲＮＡの合成を伴う。次いで、適切なカップリング試薬または活性化試薬を使用して、アミノ基を、コンジュゲートされている分子と反応させる。コンジュゲーション反応は、ＲＮＡが固体支持体に結合したまま実施される場合もあり、ＲＮＡを切断した後、溶液相中において実施される場合もある。ＨＰＬＣによるＲＮＡコンジュゲートの精製は、典型的に、純粋なコンジュゲートをもたらす。

【０５４１】

ＩＶ．本開示のｉＲＮＡのデリバリー

本開示のｉＲＮＡの、細胞、例えば、ヒト対象（例えば、補体因子Ｂ関連障害に罹患しやすいか、またはこれを伴うと診断された対象など、それを必要とする対象）などの対象内部の細胞へのデリバリーは、多数の異なる形において達成されうる。例えば、デリバリーは、インビトロまたはインビボにおいて、細胞の、本開示のｉＲＮＡとの接触により実施されうる。インビボにおけるデリバリーはまた、ｉＲＮＡ、例えば、ｄｓＲＮＡを含む組成物を、対象へと投与することによっても、直接的に実施されうる。代替的に、インビボにおけるデリバリーは、ｉＲＮＡをコードする、１つまたは複数のベクターを投与し、ｉＲＮＡの直接的な発現をもたらすことにより、間接的にも実施されうる。これらの代替法については、下記において、さらに論じられる。

【０５４２】

一般に、核酸分子をデリバリーする任意の方法（インビトロまたはインビボにおいて）は、本開示のｉＲＮＡを伴う使用に適合させられうる［例えば、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、Akhtar S. and Julian RL. (1992) Trends Cell. Biol. 2(5):139-144；およびＷＯ９４／０２５９５を参照されたい］。インビボにおけるデリバリーについて、ｉＲＮＡ分子をデリバリーするために検討すべき因子は、例えば、デリバリーされた分子の生物学的安定性、非特異的作用の防止、およびデリバリーされた分子の標的組織内蓄積を含む。ＲＮＡ干渉はまた、直接的な注射による、ＣＮＳへの局所的デリバリーによる成功も示している［Dorn, G., et al. (2004) Nucleic Acids 32:e49; Tan, PH., et al (2005) Gene Ther. 12:59-66; Makimura, H., et al (2002) BMC Neurosci. 3:18; Shishkina, GT., et al (2004) Neuroscience 129:521-528; Thakker, ER., et al (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101:17270-17275; Akaneya,Y., et al (2005) J. Neurophysiol. 93:594-602］。ＲＮＡの修飾または医薬担体はまた、ｉＲＮＡの、標的組織へのターゲティングを可能とし、所望されないオフターゲット効果を回避することも可能である。ｉＲＮＡ分子は、細胞内の取込みを増強し、分解を防止するように、コレステロールなどの親油性基との化学コンジュゲーションにより修飾されうる。例えば、親油性コレステロール部分とコンジュゲートされたＡｐｏＢに対して方向付けられたｉＲＮＡが、マウスへと全身注射さ

れる結果として、肝臓および空腸の両方における、ａｐｏＢ　ｍＲＮＡのノックダウンがもたらされた［Soutschek, J., et al (2004) Nature 432:173-178］。

【０５４３】

代替的実施形態において、ｉＲＮＡは、ナノ粒子、デンドリマー、ポリマー、リポソーム、またはカチオン性デリバリーシステムなどの薬物デリバリーシステムを使用してデリバリーされうる。正に帯電したカチオン性デリバリーシステムは、ｉＲＮＡ分子（負に帯電した）の結合を容易とし、また、細胞によるｉＲＮＡの効率的な取込みを可能とするように、負に帯電した細胞膜における相互作用も増強する。カチオン性脂質、デンドリマー、またはポリマーは、ｉＲＮＡに結合される場合もあり、ｉＲＮＡを封入する小胞またはミセル［例えば、Kim SH, et al (2008) Journal of Controlled Release 129(2):107-116を参照されたい］を形成するように誘導される場合もある。小胞またはミセルの形成は、全身投与された場合に、ｉＲＮＡの分解をさらに防止する。カチオン性ｉＲＮＡ複合体を作製し、投与するための方法は、十分に、当業者の能力の範囲内にある［例えば、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、Sorensen, DR, et al (2003) J. Mol. Biol 327:761-766; Verma, UN, et al (2003) Clin. Cancer Res. 9:1291-1300; Arnold, AS et al (2007) J. Hypertens. 25:197-205を参照されたい］。ｉＲＮＡの全身デリバリーに有用な薬物デリバリーシステムの、一部の非限定例は、ＤＯＴＡＰ［Sorensen, DR., et al (2003), supra; Verma, UN, et al (2003), supra］、「固体核酸脂質粒子」［Zimmermann, TS, et al (2006) Nature 441:111-114］、カルジオリピン［Chien, PY, et al (2005) Cancer Gene Ther. 12:321-328; Pal, A, et al (2005) Int J. Oncol. 26:1087-1091］、ポリエチレンイミン［Bonnet ME, et al (2008) Pharm. Res. Aug 16 Epub ahead of print; Aigner, A. (2006) J. Biomed. Biotechnol. 71659］、Ａｒｇ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ＲＧＤ）ペプチド［Liu, S. (2006) Mol. Pharm. 3:472-487］、およびポリアミドアミン［Tomalia, DA, et al (2007) Biochem. Soc. Trans. 35:61-67; Yoo, H., et al (1999) Pharm. Res. 16:1799-1804］を含む。一部の実施形態において、ｉＲＮＡは、シクロデキストリンと共に、全身投与のための複合体を形成する。ｉＲＮＡおよびシクロデキストリンの投与のための方法および医薬組成物は、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる、米国特許第７，４２７，６０５号において見出されうる。

【０５４４】

Ａ．本発明のｉＲＮＡをコードしたベクター

補体因子Ｂ遺伝子をターゲティングするｉＲＮＡは、ＤＮＡベクターまたはＲＮＡベクターへと挿入された転写単位から発現される［例えば、Couture, A, et al., TIG. (1996), 12:5-10；Skillern, A, et al.、ＰＣＴ国際公開第ＷＯ００／２２１１３号；Ｃｏｎｒａｄ、ＰＣＴ国際公開第ＷＯ００／２２１１４号；およびＣｏｎｒａｄ、米国特許第６，０５４，２９９号を参照されたい］。発現は、使用される具体的コンストラクト、および標的組織または標的細胞型に応じて、一過性（数時間～数週間のオーダーにおける）の場合もあり、持続性（数週間～数カ月間またはこれを超える）の場合もある。これらのトランス遺伝子は、組込型の場合もあり、非組込型ベクターの場合もある、直鎖状コンストラクト、環状プラスミド、またはウイルスベクターとして導入されうる。トランス遺伝子はまた、追加の染色体性プラスミドとして受け継がれることを可能とするように構築される場合もある［Gassmann, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1995) 92:1292］。

【０５４５】

本明細書において記載される方法および組成物と共に利用されうるウイルスベクター系は、（ａ）アデノウイルスベクター；（ｂ）レンチウイルスウイルスベクター、モロニーマウス白血病ウイルスなどを含むがこれらに限定されない、レトロウイルスベクター；（ｃ）アデノ随伴ウイルスベクター；（ｄ）単純ヘルペスウイルスベクター；（ｅ）ＳＶ４０ベクター；（ｆ）ポリオーマウイルスベクター；（ｇ）パピローマウイルスベクター；

（ｈ）ピコルナウイルスベクター；（ｉ）オルトポックスウイルスベクター、例えば、ワクシニアウイルスベクター、またはアビポックスウイルスベクター、例えば、カナリアポックスウイルスベクターまたは鶏痘ウイルスベクターなどのポックスウイルスベクター；および（ｊ）ヘルパー依存性アデノウイルスまたはガットレスアデノウイルスを含むがこれらに限定されない。複製欠損ウイルスもまた、有利でありうる。ベクターにより、細胞ゲノムへと組み込まれる場合もあり、組み込まれない場合もある。コンストラクトは、所望の場合、トランスフェクションのためのウイルス配列を含みうる。代替的に、コンストラクトは、エピソーム内の複製が可能なベクター、例えば、ＥＰＶベクターおよびＥＢＶベクターへと組み込まれうる。ｉＲＮＡの組換え発現のためのコンストラクトは、一般に、標的細胞内のｉＲＮＡの発現を確保するように、調節的要素、例えば、プロモーター、エンハンサーなどを要求する。ベクターおよびコンストラクトについて検討すべき他の側面は、当技術分野において公知である。

【０５４６】

Ｖ．本発明の医薬組成物

本発明はまた、本発明のｉＲＮＡを含む、医薬組成物および製剤も含む。本明細書の一実施形態においては、本明細書において記載される、ｉＲＮＡを含有する医薬組成物と、薬学的に許容される担体とが提示される。ｉＲＮＡを含有する医薬組成物は、補体因子Ｂ関連障害を防止または処置するために有用である。このような医薬組成物は、デリバリー方式に基づき製剤化される。一例は、例えば、皮下（ＳＣ）デリバリー、筋内（ＩＭ）デリバリー、または静脈内（ＩＶ）デリバリーによる非経口デリバリーを介する全身投与のために製剤化された組成物である。本発明の医薬組成物は、補体因子Ｂ遺伝子の発現を阻害するのに十分な投与量において投与されうる。

【０５４７】

一部の実施形態において、本発明の医薬組成物は、滅菌である。別の実施形態において、本発明の医薬組成物は、発熱物質非含有である。

【０５４８】

本発明の医薬組成物は、補体因子Ｂ遺伝子の発現を阻害するのに十分な投与量において投与されうる。一般に、本開示のｉＲＮＡの適切な用量は、１日当たり、レシピエントの体重１キログラム当たり、約０．００１～約２００．０ミリグラムの範囲であり、一般に、１日当たり、体重１キログラム当たり、約１～５０ｍｇの範囲であろう。典型的に、本発明のｉＲＮＡの適切な用量は、約０．３ｍｇ／ｋｇおよび約３．０ｍｇ／ｋｇなど、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約５．０ｍｇ／ｋｇの範囲であろう。反復投与レジメンは、毎月、３～６カ月間ごとに１回、または１年ごとに１回など、定期的な、治療量のｉＲＮＡの投与を含みうる。ある特定の実施形態において、ｉＲＮＡは、１カ月ごとに約１回～６カ月ごとに約１回投与される。

【０５４９】

初期の処置レジメンの後、処置は、より低い頻度において投与されうる。処置の持続期間は、疾患の重症度に基づき決定されうる。

【０５５０】

他の実施形態において、投与が、１、２、３、または４カ月を超えない間隔においてなされるように、医薬組成物の単回投与のための用量は、長期にわたり残存しうる。本発明の一部の実施形態において、本発明の医薬組成物の単回投与のための用量は、１カ月ごとに約１回投与される。本発明の他の実施形態において、本発明の医薬組成物の単回投与のための用量は、毎年４回（すなわち、約３カ月ごとに）投与される。本発明についての他の実施形態において、本発明の医薬組成物の単回投与のための用量は、毎年２回（すなわち、６カ月ごとに約１回）投与される。

【０５５１】

当業者は、対象において存在する突然変異、既往の処置、対象の全般的健康状態または年齢、および存在する他の疾患を含むがこれらに限定されない、ある特定の因子が、対象を有効に処置するのに要求される投与量およびタイミングに影響を及ぼしうることを理解

するであろう。さらに、適切な予防有効量または治療有効量の組成物による、対象の処置は、単回処置または処置シリーズを含みうる。

【０５５２】

ｉＲＮＡは、特定の組織（例えば、肝細胞）をターゲティングするようにデリバリーされうる。

【０５５３】

本発明の医薬組成物は、溶液、エマルジョン、およびリポソーム含有製剤を含むがこれらに限定されない。これらの組成物は、あらかじめ形成された液体、自己乳化固体、および自己乳化半固体を含むがこれらに限定されない、様々な成分から作出されうる。製剤は、肝臓をターゲティングする製剤を含む。

【０５５４】

好都合に、単位剤形において提示される、本発明の医薬製剤は、医薬業界において周知の常套的な技法に従い調製されうる。このような技法は、有効成分を、医薬担体（複数可）または賦形剤（複数可）と会合させる工程を含む。一般に、製剤は、有効成分を、液体担体と、一様にかつ緊密に会合させることにより調製される。

【０５５５】

Ａ．さらなる製剤

ｉ．エマルジョン

本発明の組成物は、エマルジョンとして調製および製剤化されうる。エマルジョンは、典型的に、１つの液体が、別の液体中に、通例、直径が０．１μｍを超える液滴の形態において分散させられた、不均一系である［例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335; Higuchi et al., in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301を参照されたい］。エマルジョンは、互いと緊密に混合され、分散させられた、２つの不混和液相を含む二相系であることが多い。一般に、エマルジョンは、油中水（ｗ／ｏ）型の場合もあり、水中油（ｏ／ｗ）型の場合もある。水性相が、微小な液滴へと微細に分割され、微小な液滴として、バルク油性相へと分散させられる場合、結果として得られる組成物は、油中水（ｗ／ｏ）エマルジョンと呼ばれる。代替的に、油性相が、微小な液滴へと微細に分割され、微小な液滴として、バルク水性相へと分散させられる場合、結果として得られる組成物は、水中油（ｏ／ｗ）エマルジョンと呼ばれる。エマルジョンは、分散相に加えて、さらなる成分と、水性相、油性相、または別個の相としてのそれ自体において、溶液として存在しうる、活性薬物とを含有しうる。乳化剤、安定化剤、色素、および抗酸化剤などの医薬賦形剤もまた、必要に応じて、エマルジョン中に存在しうる。医薬エマルジョンはまた、例えば、油中水中油（ｏ／ｗ／ｏ）エマルジョン、および水中油中水（ｗ／ｏ／ｗ）エマルジョンの場合など、２つを超える相から構成される、複数のエマルジョンでもありうる。このような複合体製剤は、単純な二元エマルジョンがもたらさない、ある特定の利点をもたらすことが多い。ｏ／ｗエマルジョンの個々の油滴が、小型の水滴を封入する、複数のエマルジョンは、ｗ／ｏ／ｗエマルジョンを構成する。同様に、油性の連続相中において安定化させられた、水の小球内に封入された油滴系は、ｏ／ｗ／ｏエマルジョンをもたらす。

【０５５６】

エマルジョンは、熱力学的安定性がほとんどまたは全く存在しないことにより特徴づけられる。エマルジョンの分散相または不連続相は、外部相または連続相へと十分に分散さ

せられ、乳化剤または製剤の粘性により、この形態において維持されることが多い。エマルジョンを安定化させる、他の手段は、エマルジョンのいずれかの相へと組み込まれうる乳化剤の使用を伴う。乳化剤は、大きく、４つの類別：合成界面活性剤、天然に存在する乳化剤、吸収塩基、および微細分散固体へと分類されうる［例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199を参照されたい］。

【０５５７】

表面活性剤としてもまた公知の、合成界面活性剤は、エマルジョン製剤において、広範に適用されており、文献中において総説されている［例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199を参照されたい］。界面活性剤は、典型的に、両親媒性であり、親水性部分と、疎水性部分とを含む。界面活性剤の、親水性性質の、疎水性性質に対する比は、親水性／親油性バランス（ＨＬＢ）と称されており、製剤を調製する場合の、界面活性剤の類別および選択において、有用なツールである。界面活性剤は、親水性基の性質に基づき、異なるクラス：非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、両親媒性界面活性剤へと分類されうる［例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285を参照されたい］。

【０５５８】

多種多様な非乳化材料もまた、エマルジョン製剤に含まれ、エマルジョンの特性に寄与する。これらは、脂肪、油、蝋、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪エステル、保湿剤、親水性コロイド、保存剤、および抗酸化剤を含む［Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199］。

【０５５９】

皮内経路、経口経路、および非経口経路を介する、エマルジョン製剤の適用、およびそれらの製造のための方法については、文献において総説されている［例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199を参照されたい］。

【０５６０】

ｉｉ．マイクロエマルジョン

本発明についての一実施形態において、ｉＲＮＡおよび核酸の組成物は、マイクロエマルジョンとして製剤化される。マイクロエマルジョンは、最適に等方性であり、熱力学的に安定な、単一の溶液である、水、油、両親媒物の系として規定されうる［例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV

., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245を参照されたい］。典型的に、マイクロエマルジョンとは、まず、油を、界面活性剤水溶液中に分散させ、次いで、十分量の第４の成分、一般に、中間鎖長のアルコールを添加して、透明系を形成することにより調製される系である。したがって、マイクロエマルジョンはまた、表面活性分子の界面膜により安定化させられる、２つの不混和液体の、熱力学的に安定であり、等方的に透明な分散体としても記載されている［Leung and Shah, in: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215］。

【０５６１】

ｉｉｉ．マイクロ粒子

本開示のｉＲＮＡは、粒子、例えば、マイクロ粒子へと組み込まれうる。マイクロ粒子は、噴霧乾燥により作製されうるが、また、凍結乾燥、蒸発、流動層乾燥、真空乾燥、またはこれらの技法の組合せを含む、他の方法によっても作製されうる。

【０５６２】

ｉｖ．透過増強剤

一実施形態において、本発明は、核酸、特に、ｉＲＮＡの、動物の皮膚への、効率的なデリバリーをもたらす、多様な透過増強剤を利用する。大半の薬物は、溶液中、イオン化形態および非イオン化形態の両方において存在する。しかし、通例、脂質可溶性または親油性の薬物だけが、細胞膜をたやすく越える。越えられる膜が、透過増強剤により処理される場合、非親油性薬物であってもなお、細胞膜を越えることが発見されている。細胞膜を越える、非親油性薬物の拡散の補助に加えて、透過増強剤はまた、親油性薬物の透過性も増強する。

【０５６３】

透過増強剤は、５つの大きな類別、すなわち、界面活性剤、脂肪酸、胆汁塩、キレート化剤、および非キレート化非界面活性剤のうちの１つに属するものとして分類されうる［例えば、Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92を参照されたい］。上述の透過増強剤のクラスの各々、ならびに医薬組成物の製造および医薬剤のデリバリーにおけるこれらの使用は、当技術分野において周知である。

【０５６４】

ｖ．賦形剤

担体化合物と対照的に、「医薬担体」または「賦形剤」とは、１つまたは複数の核酸を、動物へとデリバリーするための、薬学的に許容される溶媒、懸濁剤、または、他の任意の、薬理学的に不活性の媒体である。賦形剤は、液体の場合もあり、固体の場合もあり、核酸、および所与の医薬組成物の他の成分と組み合わされた場合に、所望のバルク、粘稠性などをもたらすように、計画された、念頭にある投与方式により選択される。このような薬剤は、当技術分野において周知である。

【０５６５】

ｖｉ．他の成分

本発明の組成物は、加えて、医薬組成物中に、当技術分野において確立された、それらの用法レベルにおいて、常套的に見出される、他の補助成分を含有しうる。したがって、例えば、組成物は、例えば、鎮痒剤、収斂剤、局所麻酔剤、または抗炎症剤など、さらなる、適合性の、薬学的に活性の材料を含有する場合もあり、着色剤、香味剤、保存剤、抗酸化剤、乳白剤、増粘剤、および安定化剤など、本発明の組成物の多様な剤形の物理的調合において有用な、さらなる材料を含有する場合もある。しかし、このような材料は、添加された場合に、本発明の組成物の成分の生物学的活性に、過度に干渉しないものとする

。製剤は、滅菌処理され、所望の場合に、製剤の核酸（複数可）と、有害な形において相互作用しない補助剤、例えば、滑沢剤、保存剤、安定化剤、保湿剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝剤、着色剤、香味剤、または芳香物質などと混合される。

【０５６６】

水性懸濁液は、懸濁液の粘性を増大させる物質であって、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランを含む物質を含有しうる。懸濁液はまた、安定化剤も含有しうる。

【０５６７】

一部の実施形態において、本発明において特色づけられる医薬組成物は、（ａ）１つまたは複数のｉＲＮＡ、および（ｂ）ｉＲＮＡ以外の機構により機能し、補体因子Ｂ関連障害の処置において有用である、１つまたは複数の薬剤を含む。

【０５６８】

このような化合物の毒性および予防的有効性は、例えば、ＬＤ５０（集団のうちの５０％に対して、致死性である用量）、およびＥＤ５０（集団のうちの５０％において、予防的に有効である用量）を決定するための、細胞培養物または実験動物における、標準的な薬学的手順により決定されうる。毒性作用と、治療効果との用量比は、治療指数であり、ＬＤ５０／ＥＤ５０の比として表される。高治療指数を呈する化合物が好ましい。

【０５６９】

細胞培養アッセイおよび動物研究から得られるデータは、ヒトにおける使用のための、投与量範囲の策定において使用されうる。本発明における、本明細書において特色づけられる組成物の投与量は、一般に、毒性をほとんどまたは全く伴わない、ＥＤ５０、例えばＥＤ８０、またはＥＤ９０を含む、循環濃度の範囲内にある。投与量は、利用される剤形、および利用される投与経路に応じて、この範囲内において変動しうる。本発明において特色づけられる方法において使用される任意の化合物について、予防有効用量は、まず、細胞培養アッセイから推定されうる。細胞培養物中において決定される、ＩＣ５０（すなわち、症状の最大半量の阻害を達成する、被験化合物の濃度）またはこれを超える阻害レベルを含む用量は、化合物または、適切な場合、標的配列のポリペプチド産物の、循環血漿濃度範囲を達成する（例えば、ポリペプチド濃度の低下を達成する）ように、動物モデルにおいて策定されうる。このような情報は、ヒトにおける有用用量を、より正確に決定するのに使用されうる。血漿中レベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーにより測定されうる。

【０５７０】

上記において論じられた、それらの投与に加えて、本発明において特色づけられるｉＲＮＡは、補体因子Ｂ関連障害の防止または処置のために使用される、他の公知の薬剤と組み合わせても投与されうる。いずれにせよ、投与する医師は、当技術分野において公知であるか、または本明細書において記載されている、有効性についての標準的な尺度を使用して観察される結果に基づき、ｉＲＮＡ投与の量およびタイミングを調整することができる。

【０５７１】

ＶＩ．補体因子Ｂの発現を阻害するための方法

本発明はまた、細胞内のＣＦＢ遺伝子の発現を阻害する方法も提供する。方法は、細胞を、細胞内のＣＦＢの発現を阻害するのに有効な量のＲＮＡｉ剤、例えば、二本鎖ＲＮＡ剤と接触させ、これにより、細胞内のＣＦＢの発現を阻害することを含む。

【０５７２】

細胞の、ｉＲＮＡ、例えば、二本鎖ＲＮＡ剤との接触は、インビトロにおいてなされる場合もあり、インビボにおいてなされる場合もある。インビボにおける細胞の、ｉＲＮＡとの接触は、対象、例えば、ヒト対象の内部の細胞または細胞群の、ｉＲＮＡとの接触を含む。細胞を接触させるインビトロ法とインビボ法との組合せもまた、可能である。上記において論じられた通り、細胞の接触は、直接的な場合もあり、間接的な場合もある。さらに、細胞の接触は、本明細書において記載されるか、または当技術分野において公知の

、任意のリガンドを含む、ターゲティングリガンドを介して達せられうる。ある特定の実施形態において、ターゲティングリガンドは、炭水化物部分、例えば、ＧａｌＮＡｃリガンド、またはＲＮＡｉ剤を、目的の部位へと方向付ける、他の任意のリガンドである。

【０５７３】

本明細書において使用される、「～を阻害すること」という用語は、「～を低減すること」、「～をサイレンシングすること」、「～を下方調節すること」、「～を抑制すること」、および他の同様の用語と互換的に使用され、任意のレベルの阻害を含む。

【０５７４】

「補体因子Ｂの発現を阻害すること」という語句は、任意の補体因子Ｂ遺伝子［例えば、マウス補体因子Ｂ遺伝子、ラット補体因子Ｂ遺伝子、サル補体因子Ｂ遺伝子、またはヒト補体因子Ｂ遺伝子など］のほか、補体因子Ｂ遺伝子の変異体または突然変異体の発現の阻害を指すように意図される。したがって、補体因子Ｂ遺伝子は、野生型補体因子Ｂ遺伝子の場合もあり、突然変異体補体因子Ｂ遺伝子の場合もあり、遺伝子操作された細胞、細胞群、もしくは生物の文脈における、トランスジェニック補体因子Ｂ遺伝子の場合もある。

【０５７５】

「補体因子Ｂ遺伝子の発現の阻害」は、補体因子Ｂ遺伝子の、任意のレベルの阻害、例えば、補体因子Ｂ遺伝子の発現の、臨床的に関係するレベルの抑制など、少なくとも部分的な抑制を含む。補体因子Ｂ遺伝子の発現は、補体因子Ｂ遺伝子の発現と関連する、任意の変数のレベル、またはレベルの変化、例えば、補体因子Ｂ　ｍＲＮＡレベルまたは補体因子Ｂタンパク質レベル、または例えば、補体価の尺度としてＣＨ$_{50}$活性、補体の代替的経路の溶血活性を測定するＡＨ$_{50}$、または血管内溶血の尺度として乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）レベル、またはヘモグロビンレベルに基づき評価されうる。Ｃ３、Ｃ９、Ｃ５、Ｃ５ａ、Ｃ５ｂ、および可溶性Ｃ５ｂ－９複合体のレベルも、ＣＦＢ発現を評価するように測定されうる。阻害は、１つまたは複数のこれらの変数の絶対レベルまたは相対レベルの、対照レベルと比較した低下により評価されうる。このレベルは、例えば、対象に由来する試料を含む、個々の細胞または細胞群において評価されうる。補体因子Ｂは、主に、肝臓内において発現され、循環中においても存在することが理解される。

【０５７６】

阻害は、補体因子Ｂの発現と関連する、１つまたは複数の変数の絶対レベルまたは相対レベルの、対照レベルと比較した低下により評価されうる。対照レベルは、当技術分野において利用される、任意の種類の対照レベル、例えば、投与前のベースラインレベル、または非処置であるか、もしくは対照（例えば、緩衝液だけの対照または非活性薬剤対照など）により処置された、同様の対象、細胞、もしくは試料から決定されるレベルでありうる。

【０５７７】

本発明の方法についての、一部の実施形態において、補体因子Ｂ遺伝子の発現は、少なくとも５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％、またはアッセイの検出レベルを下回るレベルまで阻害される。ある特定の実施形態において、補体因子Ｂ遺伝子の発現は、少なくとも７０％阻害される。他の組織内、例えば、脳内における発現の著明な阻害を伴わない、ある特定の組織内、例えば、胆嚢内における、補体因子Ｂ発現の阻害が所望でありうることがさらに理解される。ある特定の実施形態において、発現レベルは、種をマッチさせた、適切な細胞系のｓｉＲＮＡ濃度を１０ｎＭとする、実施例２に提示されるアッセイ法を使用して決定される。

【０５７８】

ある特定の実施形態において、インビボにおける発現の阻害は、例えば、３ｍｇ／ｋｇにおける、例えば、単回投与として投与された場合の、ヒト遺伝子を発現する齧歯動物、例えば、ヒト標的遺伝子（すなわち、補体因子Ｂ）を発現するＡＡＶ感染マウスの、ＲＮＡ発現の最低レベルにおける、ヒト遺伝子のノックダウンにより決定される。モデル動物系における、内因性遺伝子発現のノックダウンもまた、例えば、例えば、３ｍｇ／ｋｇに

おける単回投与後の、ＲＮＡ発現の最低レベルにおいて決定されうる。このような系は、ヒトｉＲＮＡが、モデル動物遺伝子の有効なノックダウンをもたらすように、ヒト遺伝子の核酸配列と、モデル動物遺伝子の核酸配列とが、十分に近縁である場合に有用である。肝臓内のＲＮＡ発現は、実施例２に提示されるＰＣＲ法を使用して決定される。

【０５７９】

補体因子Ｂ遺伝子の発現の阻害は、補体因子Ｂ遺伝子の発現が、第１の細胞または細胞群と、実質的に同一であるが、このように処置されていない、第２の細胞または細胞群［ｉＲＮＡにより処置されていないか、または目的の遺伝子へとターゲティングされるｉＲＮＡにより処置されていない対照細胞（複数可）］と比較して阻害されるように、補体因子Ｂ遺伝子が転写され、処置されている（例えば、１つもしくは複数の細胞を、本発明のｉＲＮＡと接触させることにより、または本発明のｉＲＮＡを、細胞が存在するか、もしくは存在した対象へと投与することにより）、第１の細胞または細胞群（このような細胞は、例えば、対象に由来する試料中に存在しうる）により発現されるｍＲＮＡの量の低減により顕示されうる。ある特定の実施形態において、阻害は、種をマッチさせた細胞系において、１０ｎＭのｓｉＲＮＡ濃度を使用し、以下の式：

【０５８０】

【数２】

$$\frac{(\text{対照細胞内のmRNA}) - (\text{処置細胞内のmRNA})}{(\text{対照細胞内のmRNA})} \bullet 100\%$$

を使用して、処置細胞内のｍＲＮＡのレベルを、対照細胞内のｍＲＮＡのレベルに対する百分率として表す、実施例２に提示される方法により評価される。

【０５８１】

他の実施形態において、補体因子Ｂ遺伝子の発現の阻害は、補体因子Ｂ遺伝子の発現と機能的に関連するパラメータ、例えば、対象に由来する血液中または血清中の補体因子Ｂタンパク質レベルの低減に関して評価されうる。補体因子Ｂ遺伝子のサイレンシングは、内因性補体因子Ｂを発現するか、または発現コンストラクトから異種補体因子Ｂを発現する任意の細胞内において、当技術分野において公知の任意のアッセイにより決定されうる。

【０５８２】

補体因子Ｂタンパク質発現の阻害は、細胞もしくは細胞群により発現するタンパク質レベル、または対象試料中の補体因子Ｂタンパク質レベル（例えば、対象に由来する血液試料中のタンパク質レベル）の低減により顕示されうる。ｍＲＮＡ抑制の評価について、上記において説明された通り、処置細胞内または細胞群内のタンパク質発現レベルの阻害は、同様に、対照細胞内もしくは対照細胞群内のタンパク質レベルに対する百分率として、または対象試料中、例えば、対象に由来する血液中もしくは血清中のタンパク質レベルの変化としても表されうる。

【０５８３】

補体因子Ｂ遺伝子の発現の阻害について評価するのに使用されうる、対照細胞、細胞群、または対象試料は、本発明のＲＮＡｉ剤と接触させられていない細胞、細胞群、または対象試料を含む。例えば、対照細胞、細胞群、または対象試料は、ＲＮＡｉ剤による対象の処置の前における、個々の対象（例えば、ヒト対象または動物対象）に由来する場合もあり、マッチが適切な集団対照に由来する場合もある。

【０５８４】

細胞または細胞群により発現する補体因子Ｂ　ｍＲＮＡのレベルは、ｍＲＮＡ発現について評価するための、当技術分野において公知の任意の方法を使用して決定されうる。一実施形態において、試料中の補体因子Ｂの発現レベルは、転写されるポリヌクレオチド、またはその部分、例えば、補体因子Ｂ遺伝子のｍＲＮＡを検出することにより決定される。ＲＮＡは、例えば、酸フェノール／イソチオシアン酸グアジニン抽出（ＲＮＡｚｏｌ

Ｂ；Ｂｉｏｇｅｎｅｓｉｓ）、ＲＮｅａｓｙ（商標）ＲＮＡ調製キット［Ｑｉａｇｅｎ（登録商標）］またはＰＡＸｇｅｎｅ（商標）［ＰｒｅＡｎａｌｙｔｉｘ（商標）、Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ］の使用を含む、ＲＮＡ抽出法を使用して、細胞から抽出されうる。リボ核酸ハイブリダイゼーションを用いる、典型的なアッセイフォーマットは、核ランオンアッセイ、ＲＴ－ＰＣＲ、ＲＮアーゼ保護アッセイ、ノーザンブロット法、インサイチューハイブリダイゼーション、およびマイクロアレイ解析を含む。

【０５８５】

一部の実施形態において、補体因子Ｂの発現レベルは、核酸プローブを使用して決定される。本明細書において使用される、「プローブ」という用語は、特異的な補体因子Ｂに選択的に結合することが可能な、任意の分子を指す。プローブは、当業者により合成される場合もあり、適切な生物学的調製物に由来する場合もある。プローブは、標識付けされるように、特異的にデザインされうる。プローブとして利用されうる分子の例は、ＲＮＡ、ＤＮＡ、タンパク質、抗体、および有機分子を含むがこれらに限定されない。

【０５８６】

単離ｍＲＮＡは、サザン解析またはノーザン解析、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）解析、およびプローブアレイを含むがこれらに限定されない、ハイブリダイゼーションアッセイまたは増幅アッセイにおいて使用されうる。ｍＲＮＡレベルを決定するための１つ方法は、単離ｍＲＮＡを、補体因子Ｂ　ｍＲＮＡとハイブリダイズしうる核酸分子（プローブ）と接触させることを伴う。一実施形態において、例えば、単離ｍＲＮＡを、アガロースゲル上において泳動させ、ｍＲＮＡを、ゲルから、ニトロセルロースなどの膜へと転写することにより、ｍＲＮＡは、固体表面上に固定化され、プローブと接触させられる。代替的実施形態において、例えば、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ（登録商標）遺伝子チップアレイにおいて、プローブ（複数可）は、固体表面上に固定化され、ｍＲＮＡは、プローブと接触させられる。当業者は、公知のｍＲＮＡ検出法を、補体因子Ｂ　ｍＲＮＡのレベルの決定における使用のために、たやすく適合させることができる。

【０５８７】

試料中の補体因子Ｂの発現レベルを決定するための代替的方法は、例えば、ＲＴ－ＰＣＲ（Ｍｕｌｌｉｓ、１９８７、米国特許第４，６８３，２０２号において明示されている実験的実施形態）、リガーゼ連鎖反応［Barany (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:189-193］、自己持続配列複製［Guatelli et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-1878］、転写増幅系［Kwoh et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177］、Ｑベータレプリカーゼ［Lizardi et al. (1988) Bio/Technology 6:1197］、ローリングサークル複製（Ｌｉｚａｒｄｉら、米国特許第５，８５４，０３３号）、または他の任意の核酸増幅法に続く、当業者に周知の技法を使用する増幅された分子の検出による、例えば、試料中のｍＲＮＡに対する核酸増幅工程または逆転写酵素工程（ｃＤＮＡを調製する工程）を伴う。これらの検出スキームは、とりわけ、このような分子が、極めて少数存在する場合における、核酸分子の検出に有用である。本発明の特定の態様において、ＣＦＢの発現レベルは、定量蛍光ＲＴ－ＰＣＲ［すなわち、ＴａｑＭａｎ（商標）システム］により決定される。ある特定の実施形態において、発現レベルは、例えば、種にマッチさせた細胞系において、１０ｎＭのｓｉＲＮＡ濃度を使用する、実施例２に提示される方法により決定される。

【０５８８】

補体因子Ｂ　ｍＲＮＡの発現レベルは、膜ブロット（ノーザンブロット、サザンブロット、ドットブロットなどのハイブリダイゼーション解析において使用される膜ブロットなど）、またはマイクロウェル、試験管、ゲル、ビーズ、またはファイバー（または結合核酸を含む、任意の固体支持体）を使用してモニタリングされうる。参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第５，７７０，７２２号、同第５，８７４，２１９号、同第５，７４４，３０５号、同第５，６７７，１９５号、および同第５，４４５，９３４号を参照されたい。補体因子Ｂ発現レベルの決定はまた、溶液中の核酸プローブの使用も含みうる。

【０５８９】
ある特定の実施形態において、ｍＲＮＡ発現のレベルは、分岐ＤＮＡ（ｂＤＮＡ）アッセイまたはリアルタイムＰＣＲ（ｑＰＣＲ）を使用して評価される。これらの方法の使用は、本明細書に提示される実施例において記載され、例示される。ある特定の実施形態において、発現レベルは、種をマッチさせた細胞系において、１０ｎＭのｓｉＲＮＡ濃度を使用する、実施例２に提示される方法により決定される。
【０５９０】
ＣＦＢタンパク質発現のレベルは、タンパク質レベルの測定のための、当技術分野において公知の任意の方法を使用して決定されうる。このような方法は、電気泳動、キャピラリー電気泳動、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）、高拡散クロマトグラフィー、流体沈降素反応またはゲル沈降素反応、吸収分光法、比色アッセイ、分光光度アッセイ、フローサイトメトリー、免疫拡散（単一免疫拡散または二重免疫拡散）、免疫電気泳動、ウェスタンブロット法、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、酵素免疫測定アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、免疫蛍光アッセイ、電気化学発光アッセイなどを含む。
【０５９１】
一部の実施形態において、本発明の方法の有効性は、ＣＦＢのｍＲＮＡレベルまたはタンパク質レベル（例えば、肝生検中の）の低下により評価される。
【０５９２】
本発明の方法についての、一部の実施形態において、ｉＲＮＡは、ｉＲＮＡが、対象内部の特異的部位へとデリバリーされるように、対象へと投与される。補体因子Ｂの発現の阻害は、対象内部の特異的部位からの体液または組織（例えば、肝臓または血液）に由来する試料中の補体因子Ｂ　ｍＲＮＡまたは補体因子Ｂタンパク質のレベルまたはレベルの変化の測定を使用して評価されうる。
【０５９３】
本明細書において使用された、解析物のレベルの検出または決定という用語は、素材、例えば、タンパク質、ＲＮＡが存在するのかどうかを決定する工程の実施を意味するように理解される。本明細書において使用される、検出または決定する方法は、使用される方法のための検出レベルを下回る解析物レベルの検出または決定を含む。
【０５９４】
ＶＩＩ．本発明の予防法および処置法
本発明はまた、本発明のｉＲＮＡ、または本発明のｉＲＮＡを含有する組成物を使用して、補体因子Ｂの発現を阻害し、これにより、補体因子Ｂ関連障害、例えば、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、喘息、関節リウマチ（ＲＡ）；抗リン脂質抗体症候群；ループス腎炎；虚血再灌流障害；典型または感染性溶血性尿毒症症候群（ｔＨＵＳ）；デンスデポジット病（ＤＤＤ）；視神経脊髄炎（ＮＭＯ）；多巣性運動ニューロパチー（ＭＭＮ）；多発性硬化症（ＭＳ）；黄斑変性［例えば、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）］；溶血、肝酵素上昇、および血小板減少（ＨＥＬＬＰ）症候群；血栓性血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）；自然流産；微量免疫型血管炎；表皮水疱症；習慣性流産；子癇前症、外傷性脳損傷、重症筋無力症、寒冷凝集素症、皮膚筋炎水疱性類天疱瘡、志賀毒素産生性大腸菌による溶血性尿毒症症候群、Ｃ３ニューロパチー、抗好中球細胞質抗体関連血管炎［例えば、多発血管炎性肉芽腫症（以前は、ウェグナー肉芽腫症として公知）、チャーグ・ストラウス症候群、および顕微鏡的多発血管炎］、体液および血管移植拒絶、移植片機能不全、心筋梗塞（例えば、心筋梗塞における組織損傷および虚血）、同種移植、敗血症（例えば、敗血症の転帰不良）、冠動脈疾患、皮膚筋炎、グレーブス病、アテローム性動脈硬化、アルツハイマー病、全身性炎症反応敗血症、敗血症性ショック、脊髄損傷、糸球体腎炎、橋本甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血（ＡＩＨＡ）、ＩＴＰ、グッドパスチャー症候群、デゴス病、抗リン脂質抗体症候群（ＡＰＳ）、劇症型ＡＰＳ（ＣＡＰＳ）、心血管障害、心筋炎、脳血管障害、末梢（例えば、筋骨格）血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸血管障害、血管炎、ヘノッホ・

シェーンライン紫斑病性腎炎、全身性エリテマトーデス関連血管炎、関節リウマチと関連する血管炎、免疫複合体血管炎、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管障害、川崎病（動脈炎）、静脈ガス塞栓症（ＶＧＥ）、ならびにステント留置、回転式粥腫切除術、および経皮経管冠状動脈形成術（ＰＴＣＡ）後の再狭窄（例えば、Holers (2008) Immunological Reviews 223:300-316; Holers and Thurman (2004) Molecular Immunology 41:147-152;米国特許出願公開第２００７０１７２４８３号を参照されたい）を防止または処置する方法も提供する。

【０５９５】

一実施形態において、補体因子Ｂ関連疾患は、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えば、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、多発性嚢胞腎、膜性腎症、加齢黄斑変性、非典型溶血性尿毒症症候群、血栓性微小血管障害症、重症筋無力症、虚血再灌流障害、発作性夜間ヘモグロビン尿症、および関節リウマチからなる群から選択される。

【０５９６】

別の実施形態において、補体因子Ｂ関連疾患は、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えば、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、および多発性嚢胞腎からなる群から選択される。

【０５９７】

本発明の方法において、細胞は、インビトロまたはインビボにおいて、ｓｉＲＮＡと接触されうる、すなわち、細胞は、対象内部の細胞でありうる。

【０５９８】

本発明の方法を使用する処置に適する細胞は、補体因子Ｂ遺伝子を発現する任意の細胞、例えば、肝細胞、脳細胞、胆嚢細胞、心臓細胞、または腎臓細胞でありうる。一実施形態において、細胞は、肝臓細胞である。本発明の方法における使用に適する細胞は、哺乳動物細胞、例えば、霊長動物細胞（キメラ非ヒト動物におけるヒト細胞を含むヒト細胞、または非ヒト霊長動物細胞、例えば、サル細胞もしくはチンパンジー細胞など）の場合もあり、非霊長動物細胞の場合もある。ある特定の実施形態において、細胞は、ヒト細胞、例えば、ヒト肝細胞である。本発明の方法において、補体因子Ｂ発現は、細胞内において、少なくとも５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、もしくは９５、またはアッセイの検出レベルを下回るレベルまで阻害される。

【０５９９】

本発明のインビボ法は、対象へと、ｉＲＮＡを含有する組成物を投与することを含む場合があり、この場合、ｉＲＮＡは、ＲＮＡｉ剤が投与される哺乳動物の補体因子Ｂ遺伝子のＲＮＡ転写物のうちの、少なくとも一部と相補的なヌクレオチド配列を含む。組成物は、頭蓋内（例えば、脳室内、実質内、および髄腔内）投与、静脈内投与、筋内投与、皮下投与、経皮投与、気道内投与（エアロゾールによる投与）、経鼻、直腸内投与、および局所投与（口腔内投与および舌下投与を含む）を含む、経口経路、腹腔内経路、または非経口経路を含むがこれらに限定されない、当技術分野において公知の任意の手段により投与されうる。ある特定の実施形態において、組成物は、静脈内注入または静脈内注射により投与される。ある特定の実施形態において、組成物は、皮下注射により投与される。ある特定の実施形態において、組成物は、筋内注射により投与される。

【０６００】

一部の実施形態において、投与は、デポー注射を介してである。デポー注射は、長時間にわたって一貫してｉＲＮＡを放出しうる。したがって、デポー注射は、所望の効果、例えば、ＣＦＢの所望の阻害、または治療効果もしくは予防効果を得るために必要な投薬の頻度を低減しうる。デポー注射は、さらに一貫した血清中濃度もまた提供しうる。デポー注射は、皮下注射または筋内注射を含みうる。ある特定の実施形態において、デポー注射は、皮下注射である。

【０６０１】

一部の実施形態において、投与は、ポンプを介してである。ポンプは、外部ポンプまた

は外科的に埋め込まれたポンプでありうる。ある特定の実施形態において、ポンプは、皮下に埋め込まれた浸透圧ポンプである。他の実施形態において、ポンプは、注入ポンプである。注入ポンプは、静脈内、皮下、動脈または硬膜外注入のために使用されうる。ある特定の実施形態において、注入ポンプは、皮下注入ポンプである。他の実施形態において、ポンプは、ｉＲＮＡを肝臓にデリバリーする外科的に埋め込まれたポンプである。

【０６０２】

投与の方式は、局所処置または全身処置が望ましいかどうかに基づいて、および処置される領域に基づいて選択されうる。投与の経路および部位は、ターゲティングを増強するように選択されうる。

【０６０３】

一態様において、本発明はまた、哺乳動物において、補体因子Ｂ遺伝子の発現を阻害するための方法も提供する。方法は、哺乳動物へと、哺乳動物の細胞内の補体因子Ｂ遺伝子をターゲティングするｄｓＲＮＡを含む組成物を投与することと、補体因子Ｂ遺伝子のｍＲＮＡ転写物の分解を得るのに十分な時間にわたり、哺乳動物を維持し、これにより、細胞内の補体因子Ｂ遺伝子の発現を阻害することとを含む。遺伝子発現の低減は、当技術分野において公知の任意の方法、および本明細書の、例えば、実施例２において記載される方法、例えば、ｑＲＴ－ＰＣＲ法により評価されうる。タンパク質産生の低減は、当技術分野において（ｉｔ）公知の任意の方法、例えば、ＥＬＩＳＡにより評価されうる。ある特定の実施形態において、穿刺による肝臓生検試料は、補体因子Ｂ遺伝子発現またはタンパク質発現の低減をモニタリングするための組織素材として用いられる。他の実施形態において、血液試料は、補体因子Ｂタンパク質発現の低減をモニタリングするための対象試料として用いられる。

【０６０４】

本発明は、それを必要とする対象、例えば、補体因子Ｂ関連障害、例えば、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えば、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、および多発性嚢胞腎を伴うと診断された対象における処置法をさらに提供する。

【０６０５】

本発明は、それを必要とする対象における予防法をさらに提供する。本発明の処置法は、本発明のｉＲＮＡを、対象、例えば、補体因子Ｂ発現の低減から利益を得る対象へと、補体因子Ｂ遺伝子をターゲティングするｉＲＮＡ、または補体因子Ｂ遺伝子をターゲティングするｉＲＮＡを含む医薬組成物の予防有効量において投与することを含む。

【０６０６】

一実施形態において、補体因子Ｂ関連疾患は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、喘息、関節リウマチ（ＲＡ）；抗リン脂質抗体症候群；ループス腎炎；虚血再灌流障害；典型または感染性溶血性尿毒症症候群（ｔＨＵＳ）；デンスデポジット病（ＤＤＤ）；視神経脊髄炎（ＮＭＯ）；多巣性運動ニューロパチー（ＭＭＮ）；多発性硬化症（ＭＳ）；黄斑変性［例えば、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）］；溶血、肝酵素上昇、および血小板減少（ＨＥＬＬＰ）症候群；血栓性血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）；自然流産；微量免疫型血管炎；表皮水疱症；習慣性流産；子癇前症、外傷性脳損傷、重症筋無力症、寒冷凝集素症、皮膚筋炎水疱性類天疱瘡、志賀毒素産生性大腸菌による溶血性尿毒症症候群、Ｃ３ニューロパチー、抗好中球細胞質抗体関連血管炎［例えば、多発血管炎性肉芽腫症（以前は、ウェグナー肉芽腫症として公知）、チャーグ・ストラウス症候群、および顕微鏡的多発血管炎］、体液および血管移植拒絶、移植片機能不全、心筋梗塞（例えば、心筋梗塞における組織損傷および虚血）、同種移植、敗血症（例えば、敗血症の転帰不良）、冠動脈疾患、皮膚筋炎、グレーブス病、アテローム性動脈硬化、アルツハイマー病、全身性炎症反応敗血症、敗血症性ショック、脊髄損傷、糸球体腎炎、橋本甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血（ＡＩＨＡ）、ＩＴＰ、グッドパスチャー症候群、デゴス病、抗リン脂質抗体症候群（ＡＰＳ）、劇症型ＡＰＳ（ＣＡＰＳ）、心血管障害、心筋炎、脳血管障害、末梢（例えば、筋骨格）血管障害、腎血管障害、腸間膜／腸血管障害、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎

、全身性エリテマトーデス関連血管炎、関節リウマチと関連する血管炎、免疫複合体血管炎、高安病、拡張型心筋症、糖尿病性血管障害、川崎病（動脈炎）、静脈ガス塞栓症（ＶＧＥ）、ならびにステント留置、回転式粥腫切除術、および経皮経管冠状動脈形成術（ＰＴＣＡ）後の再狭窄（例えば、Holers (2008) Immunological Reviews 223:300-316; Holers and Thurman (2004) Molecular Immunology 41:147-152;米国特許出願公開第２００７０１７２４８３号を参照されたい）からなる群から選択される。

【０６０７】

一実施形態において、補体因子Ｂ関連疾患は、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えば、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、多発性嚢胞腎、膜性腎症、加齢黄斑変性、非典型溶血性尿毒症症候群、血栓性微小血管障害症、重症筋無力症、虚血再灌流障害、発作性夜間ヘモグロビン尿症、および関節リウマチからなる群から選択される。

【０６０８】

別の実施形態において、補体因子Ｂ関連疾患は、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えば、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、および多発性嚢胞腎からなる群から選択される。

【０６０９】

本発明のｉＲＮＡは、「遊離ｉＲＮＡ」として投与されうる。遊離ｉＲＮＡは、医薬組成物の非存在下において投与される。ネイキッドｉＲＮＡは、適切な緩衝液中のネイキッドｉＲＮＡでありうる。緩衝液は、酢酸塩、クエン酸塩、プロラミン、炭酸塩、もしくはリン酸塩、またはこれらの任意の組合せを含みうる。一実施形態において、緩衝液は、リン酸緩衝生理食塩液（ＰＢＳ）である。ｉＲＮＡを含有する緩衝液のｐＨおよび浸透圧は、対象への投与に適するように調整されうる。

【０６１０】

代替的に、本発明のｉＲＮＡは、ｄｓＲＮＡリポソーム製剤などの医薬組成物として投与されうる。

【０６１１】

補体因子Ｂ遺伝子の発現の阻害から利益を得る対象は、ＣＦＢ関連障害、例えば、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えば、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、および多発性嚢胞腎に罹患しやすいか、またはこれを伴うと診断された対象である。

【０６１２】

ある実施形態において、方法は、標的補体因子Ｂ遺伝子の発現が、投与１回当たり、約１、２、３、４、５、６、１～６、１～３、または３～６カ月間などにわたり低下するように、本明細書において特色づけられる組成物を投与することを含む。ある特定の実施形態において、組成物は、３～６カ月ごとに１回投与される。

【０６１３】

一実施形態において、本明細書において特色づけられる方法および組成物に有用なｉＲＮＡは、標的補体因子Ｂ遺伝子のＲＮＡ（一次ＲＮＡまたはプロセシングされたＲＮＡ）を特異的にターゲティングする。ｉＲＮＡを使用して、これらの遺伝子の発現を阻害するための組成物および方法は、本明細書において記載される通りに調製および実施されうる。

【０６１４】

本発明の方法に従う、ｉＲＮＡの投与は、補体因子Ｂ関連障害、例えば、Ｃ３糸球体症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、例えば、ループス腎炎、ＩｇＡ腎症、糖尿病性腎臓病、および多発性嚢胞腎の防止または処置を結果としてもたらしうる。

【０６１５】

対象は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇなど、治療量のｉＲＮＡを投与されうる。対象は、体重に関係なく、固定用量で約５ｍｇ～約１０００ｍｇなど、治療量の

ｉＲＮＡを投与されうる。
【０６１６】
一部の実施形態において、ｉＲＮＡは、皮下投与される、すなわち、皮下注射により投与される。１回または複数回の注射は、所望用量のｉＲＮＡを、対象へとデリバリーするのに使用されうる。注射は、ある期間にわたり反復されうる。
【０６１７】
投与は、定期的に反復されうる。ある特定の実施形態において、初期の処置レジメンの後、処置は、より低い頻度において投与されうる。反復投与レジメンは、１カ月ごとに１回～１年ごとに１回など、定期的な、治療量のｉＲＮＡの投与を含みうる。ある特定の実施形態において、ｉＲＮＡは、１カ月ごとに約１回～３カ月ごとに約１回、または３カ月ごとに約１回～６カ月ごとに約１回投与される。
【０６１８】
本発明は、ＣＦＢ遺伝子の発現の低減または阻害から利益を得る対象、例えば、ＣＦＢ関連疾患を有する対象を処置するためのｉＲＮＡ剤またはその医薬組成物の、他の医薬または他の治療法、例えば、例えば、これらの障害を処置するために現在利用されている医薬または治療法など、公知の医薬または公知の治療法と組み合わせた方法および使用をさらに提供する。
【０６１９】
したがって、本発明についての一部の態様において、本発明のいずれかの単一のｉＲＮＡ剤を含む方法は、さらに、対象へと、１つまたは複数のさらなる治療剤を投与することを含む。ｉＲＮＡ剤、ならびにさらなる治療剤または処置は、同時に、または同じ組合せにおいて、例えば、非経口投与される場合もあり、さらなる治療剤は、別個の組成物の一部として、もしくは別個の時点において、または当技術分野において公知であるか、もしくは本明細書において記載される、別の方法により投与される場合もある。
【０６２０】
一実施形態において、本発明のｉＲＮＡ剤は、抗補体成分Ｃ５抗体、またはその抗原結合断片（例えば、エクリズマブまたはレブリズマブ－ｃｗｖｚ）、補体成分Ｃ５をターゲティングするｉＲＮＡ剤、補体成分Ｃ３をターゲティングするｉＲＮＡ剤、またはＣ３ペプチド阻害剤（例えば、コンプスタチン）と組み合わせて投与される。一実施形態において、本発明のｉＲＮＡ剤が、患者へと投与され、次いで、さらなる治療剤が、患者へと投与される（またはこの逆がなされる）。別の実施形態において、本発明のｉＲＮＡ剤と、さらなる治療剤とは、同時に投与される。
【０６２１】
本発明のｉＲＮＡ剤、ならびにさらなる治療剤または処置は、同時に、または同じ組合せにおいて、例えば、非経口投与される場合もあり、さらなる治療剤は、別個の組成物の一部として、もしくは別個の時点において、または当技術分野において公知であるか、もしくは本明細書において記載される、別の方法により投与される場合もある。
【０６２２】
ＶＩＩＩ．キット
ある特定の態様において、本開示は、ｓｓｉＲＮＡ化合物、例えば、二本鎖ｓｉＲＮＡ化合物による医薬製剤、またはｓｉＲＮＡ化合物（例えば、前駆体、例えば、ｓｉＲＮＡ化合物へとプロセシングされうる、大型のｓｓｉＲＮＡ化合物、あるいはｓｉＲＮＡ化合物、例えば、二本鎖ｓｉＲＮＡ化合物、もしくはｓｓｉＲＮＡ化合物、またはこれらの前駆体をコードするＤＮＡ）を含有する、適切な容器を含むキットを提示する。
【０６２３】
このようなキットは、１つまたは複数のｄｓＲＮＡ剤と、使用のための指示書、例えば、予防有効量または治療有効量のｄｓＲＮＡ剤（複数可）を投与するための指示書とを含む。ｄｓＲＮＡ剤は、バイアル内に入れられる場合もあり、あらかじめ充填されたシリンジ内に入れられる場合もある。キットは、ｄｓＲＮＡ剤を投与するための手段（例えば、あらかじめ充填されたシリンジなどの注射デバイス）、またはＣＦＢの阻害を測定するた

めの手段（例えば、ＣＦＢ　ｍＲＮＡ、ＣＦＢタンパク質、またはＣＦＢ活性の阻害を測定するための手段）をさらに含んでもよい。ＣＦＢの阻害を測定するための、このような手段は、例えば、血漿試料など、対象に由来する試料を得るための手段を含みうる。本発明のキットは、治療有効量有効量または予防有効量を決定するための手段をさらに含んでもよい。

【０６２４】

ある特定の実施形態において、医薬製剤の個々の成分は、１つの容器、例えば、バイアルまたはあらかじめ充填されたシリンジにより提供されうる。代替的に、医薬製剤の成分を、２つまたはこれを超える容器、例えば、ｓｉＲＮＡ化合物の調製物のための１つの容器、および担体化合物のための、少なくとも別の容器により、個別に提供することが所望される場合もある。キットは、１つの箱の中の、１つまたは複数の容器など、多数の異なる構成においてパッケージングされうる。異なる成分は、例えば、キットと共に提供される指示書に従い組み合わされうる。成分は、例えば、医薬組成物を調製および投与するために、本明細書において記載される方法に従い組み合わされうる。キットはまた、デリバリーデバイスも含みうる。

【０６２５】

本発明は、限定的なものとみなされるべきではない、以下の実施例により、さらに例示される。本出願を通して引用される、全ての参考文献、特許、および特許出願公開のほか、非公式の配列表および図面の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【０６２６】

［実施例１］

【０６２７】

ｉＲＮＡの合成

試薬の供給源

本明細書において、試薬の供給源が、具体的に与えられない場合、このような試薬は、分子生物学における適用のための品質／純度基準において、分子生物学のための試薬の任意の供給源から得ることができる。

【０６２８】

ｓｉＲＮＡのデザイン

ヒト補体因子Ｂ（ＣＦＢ）遺伝子をターゲティングするｓｉＲＮＡ、（ヒト：ＮＣＢＩ　ｒｅｆｓｅｑＩＤ　ＮＭ＿００１７１０．６；ＮＣＢＩ　ＧｅｎｅＩＤ：６２９）は、カスタムＲおよびＰｙｔｈｏｎスクリプトを使用してデザインした。ｈｕｍａｎ　ＮＭ＿００１７１０　ＲＥＦＳＥＱ　ｍＲＮＡバージョン６は、２４７６塩基の長さを有する。非修飾ＣＦＢのセンス鎖およびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列についての詳細なリストを、表２に示す。修飾ＣＦＢのセンス鎖およびアンチセンス鎖のヌクレオチド配列についての詳細なリストを、表３に示す。

【０６２９】

本出願を通して、小数を伴わない二重鎖名は、二重鎖のバッチ番号を参照するに過ぎない、小数を伴う二重鎖名と同等であることが理解されるものとする。例えば、ＡＤ－９５９９１７は、ＡＤ－９５９９１７．１と同等である。

【０６３０】

ｓｉＲＮＡの合成

ｓｉＲＮＡは、当技術分野において公知の常套的な方法を使用して合成され、アニーリングされた。

【０６３１】

略述すると、ｓｉＲＮＡ配列は、固体支持体上でのホスホルアミダイト化学反応により、Ｍｅｒｍａｄｅ　１９２合成器（ＢｉｏＡｕｔｏｍａｔｉｏｎ）を使用して、１μｍｏｌのスケールで合成した。固体支持体は、カスタムのＧａｌＮＡｃリガンドをロードされた制御型多孔性ガラス（５００～１０００Å）（３’－ＧａｌＮＡｃコンジュゲート）、

ユニバーサル固体支持体（ＡＭ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）、または目的の第１のヌクレオチドであった。補助的合成試薬および標準的な２－シアノエチルホスホルアミダイト単量体（２’－デオキシ－２’－フルオロ、２’－Ｏ－メチル、ＲＮＡ、ＤＮＡ）は、Ｔｈｅｒｍｏ－Ｆｉｓｈｅｒ（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ、ＷＩ）、Ｈｏｎｇｅｎｅ（Ｃｈｉｎａ）、またはＣｈｅｍｇｅｎｅｓ（Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ、ＭＡ、ＵＳＡ）から得た。さらなるホスホルアミダイト単量体は、市販の供給元から調達するか、インハウスで調製するか、または様々なＣＭＯからカスタム合成を使用して調達した。ホスホルアミダイトは、１００ｍＭの濃度で、アセトニトリルまたは９：１　アセトニトリル：ＤＭＦのいずれか中で、５－エチルチオ－１Ｈ－テトラゾール（ＥＴＴ、アセトニトリル中０．２５Ｍ）を使用して、反応時間４００秒で、カップリングして調製した。ホスホロチオエート連結は、無水アセトニトリル／ピリジン（９：１　ｖ／ｖ）中に、１００ｍＭの３－［（ジメチルアミノ－メチリデン）アミノ］－３Ｈ－１，２，４－ジチアゾール－３－チオン［ＤＤＴＴ；Ｃｈｅｍｇｅｎｅｓ（Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ、ＭＡ、ＵＳＡ）製］溶液を使用して作出した。酸化時間は、５分間であった。全ての配列は、ＤＭＴ基の最終除去（「ＤＭＴ－Ｏｆｆ」）により合成した。

【０６３２】

固相合成が完了したら、固体支持したオリゴリボヌクレオチドを、９６ウェルプレート内、室温でおよそ２時間、３００μＬのメチルアミン（４０％水溶液）によって処置して、固体支持体から切断し、続いて全てのさらなる塩基不安定保護基を除去した。ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）基により保護された、任意の天然のリボヌクレオチド連結（２’－ＯＨ）を含有する配列については、第２の脱保護工程をＴＥＡ．３ＨＦ（トリエチルアミントリヒドロフルオリド）を使用して、実施した。メチルアミン水溶液中の各オリゴヌクレオチド溶液に、２００μＬのジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、および３００μＬのＴＥＡ．３ＨＦを添加し、溶液を、６０℃において、約３０分間にわたりインキュベートした。インキュベーション後、プレートを、室温へと戻し、粗オリゴヌクレオチドを１ｍＬのアセトニトリル（ａｃｅｔｏｎｔｒｉｌｅ）：エタノール（９：１）またはエタノール：イソプロパノール（１：１）を添加することにより、沈殿させた。次いでプレートを、４℃において４５分間遠心分離し、マルチチャネルピペットの助けを借りて、上清を、注意深くデカントした。オリゴヌクレオチドペレットを、２０ｍＭのＮａＯＡｃ中に再懸濁させ、続いて、ＨｉＴｒａｐサイズ除外カラム（５ｍＬ、ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を、オートサンプラー、ＵＶ検出器、導電率計およびフラクションコレクターを装備したＡｇｉｌｅｎｔ　ＬＣ　Ｓｙｓｔｅｍ上において使用して脱塩した。脱塩試料は、９６ウェルプレートに回収し、次いでそれぞれ物質の同一性を確認し、定量するためのＬＣ－ＭＳおよびＵＶスペクトロメトリーによって解析した。

【０６３３】

単鎖の二重鎖化は、Ｔｅｃａｎリキッドハンドリングロボット上において実施した。センス単鎖と、アンチセンス単鎖とを、等モル比において、９６ウェルプレート内で組み合わせて、最終濃度を１×ＰＢＳ中１０μＭにし、プレートをシーリングし、１００℃において、１０分間インキュベートし、続いて２～３時間にわたり、ゆっくりと、室温に戻した。各二重鎖の濃度および同一性を確認し、その後、インビトロスクリーニングアッセイに利用した。

【０６３４】

表１．核酸配列表示において使用される、ヌクレオチド単量体の略号。これらの単量体は、オリゴヌクレオチド内に存在する場合、5'-3'-ホスホジエステル結合により相互に連結されることが理解されるであろう; ヌクレオチドが2'-フルオロ修飾を含有する場合、次いで、フルオロが、親ヌクレオチドのその位置においてヒドロキシを置換することが理解される(すなわち、それは、2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオチドである)。表中のヌクレオチドの略号は、オリゴヌクレオチドの3'-末端位置に置かれる場合、3'-リン酸(すなわち、それらは3'-OHである)を省略することがさらに理解される。

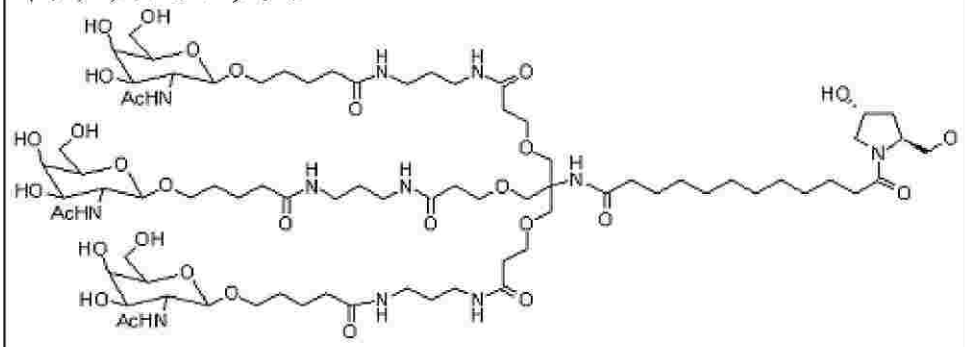
【表１－１】

略号	ヌクレオチド
A	アデノシン-3’-リン酸
Ab	ベータ-L-アデノシン-3`-リン酸
Abs	ベータ-L-アデノシン-3`-ホスホロチオエート
Af	2'-フルオロアデノシン-3'-リン酸
Afs	2'-フルオロアデノシン-3'-ホスホロチオエート
As	アデノシン-3'-ホスホロチオエート
C	シチジン-3'-リン酸
Cb	ベータ-L-シチジン-3`-リン酸
Cbs	ベータ-L-シチジン-3'-ホスホロチオエート
Cf	2'-フルオロシチジン-3'-リン酸
Cfs	2'-フルオロシチジン-3'-ホスホロチオエート
Cs	シチジン-3'-ホスホロチオエート
G	グアノシン-3'-リン酸

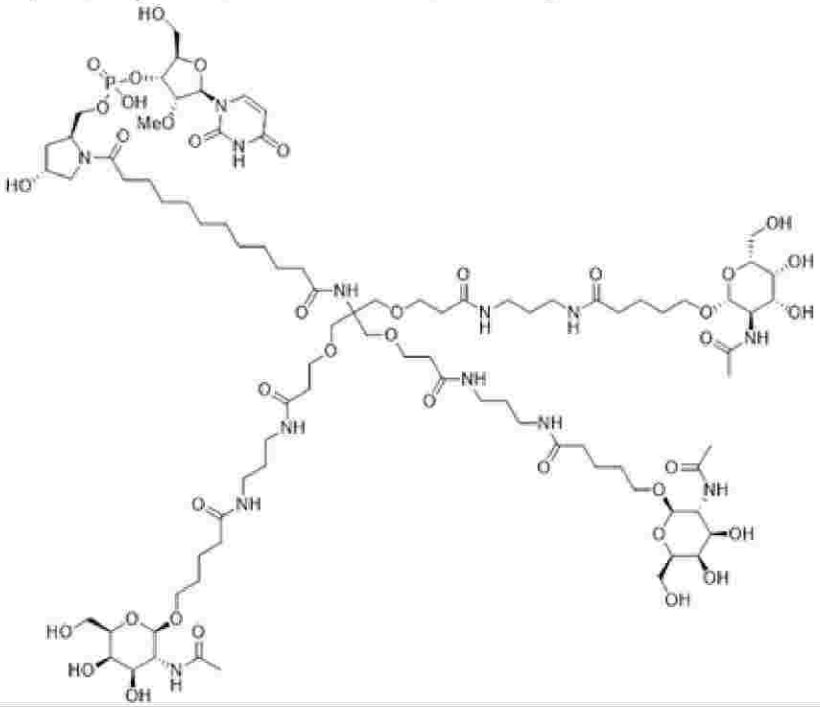
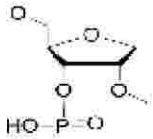
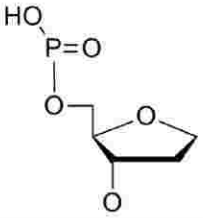
【表１－２】

Gb	ベータ-L-グアノシン-3`-リン酸
Gbs	ベータ-L-グアノシン-3`-ホスホロチオエート
Gf	2'-フルオログアノシン-3'-リン酸
Gfs	2'-フルオログアノシン-3'-ホスホロチオエート
Gs	グアノシン-3'-ホスホロチオエート
T	5'-メチルウリジン-3'-リン酸
Tf	2'-フルオロ-5-メチルウリジン-3'-リン酸
Tfs	2'-フルオロ-5-メチルウリジン-3'-ホスホロチオエート
Ts	5-メチルウリジン-3'-ホスホロチオエート
U	ウリジン-3'-リン酸
Uf	2'-フルオロウリジン-3'-リン酸
Ufs	2'-フルオロウリジン-3'-ホスホロチオエート
Us	ウリジン-3'-ホスホロチオエート
N	修飾または非修飾の、任意のヌクレオチド
a	2'-O-メチルアデノシン-3'-リン酸
as	2'-O-メチルアデノシン-3'-ホスホロチオエート
c	2'-O-メチルシチジン-3'-リン酸
cs	2'-O-メチルシチジン-3'- ホスホロチオエート
g	2'-O-メチルグアノシン-3'-リン酸
gs	2'-O-メチルグアノシン-3'- ホスホロチオエート
t	2'-O-メチル-5-メチルウリジン-3'-リン酸
ts	2'-O-メチル-5-メチルウリジン-3'-ホスホロチオエート
u	2'-O-メチルウリジン-3'-リン酸
us	2'-O-メチルウリジン-3'-ホスホロチオエート
s	ホスホロチオエート連結

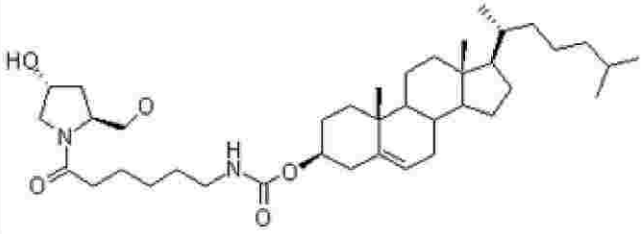
【表１－３】

L96	N-[トリス(GalNAc-アルキル)-アミドデカノイル)]-4-ヒドロキシプロリノール (Hyp-(GalNAc-アルキル)3) (2S,4R)-1-[29-[[2-(アセチルアミノ)-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル]オキシ]-14,14-ビス[[3-[[3-[[5-[[2-(アセチルアミノ)-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル]オキシ]-1-オキソペンチル]アミノ]プロピル]アミノ]-3-オキソプロポキシ]メチル]-1,12,19,25-テトラオキソ-16-オキサ-13,20,24-トリアザノナコス(triazanonacos)-1-イル]-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン 

【表１－４】

uL96	2'-O-メチルウリジン-3'-リン酸 ((2S,4R)-1-[29-[[2-(アセチルアミノ)-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル]オキシ]-14,14-ビス[[3-[[3-[[5-[[2-(アセチルアミノ)-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル]オキシ]-1-オキソペンチル]アミノ]プロピル]アミノ]-3-オキソプロポキシ]メチル]-1,12,19,25-テトラオキソ-16-オキサ-13,20,24-トリアザノナコス(triazanonacos)-1-イル]-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニル)メチルエステル 
Y34	2-ヒドロキシメチル-テトラヒドロフラン-4-メトキシ-3-リン酸 (脱塩基 2'-OMe フラノース) 
Y44	反転脱塩基DNA (2-ヒドロキシメチル-テトラヒドロフラン-5-リン酸) 

【表１－５】

L10	N-(コレステリルカルボキサミドカプロイル)-4-ヒドロキシプロリノール(Hyp-C6-Chol) 
(Agn)	アデノシン-グリコール核酸 (GNA)のS異性体
(Cgn)	シチジン-グリコール核酸 (GNA)のS異性体
(Ggn)	グアノシン-グリコール核酸 (GNA)のS異性体
(Tgn)	チミジン-グリコール核酸 (GNA)のS異性体
P	ホスフェート
VP	ビニル-ホスホネート
dA	2`-デオキシアデノシン-3`-リン酸
dAs	2`-デオキシアデノシン-3`-ホスホロチオエート
dC	2`-デオキシシチジン-3`-リン酸
dCs	2`-デオキシシチジン-3`-ホスホロチオエート
dG	2`-デオキシグアノシン-3`-リン酸

【表１－６】

dGs	2`-デオキシグアノシン-3`-ホスホロチオエート
dT	2`-デオキシチミジン-3`-リン酸
dTs	2`-デオキシチミジン-3`-ホスホロチオエート
dU	2`-デオキシウリジン
dUs	2`-デオキシウリジン-3`-ホスホロチオエート
(C2p)	シチジン-2`-リン酸
(G2p)	グアノシン-2`-リン酸
(U2p)	ウリジン-2`-リン酸
(A2p)	アデノシン-2`-リン酸
(Ahd)	2'-O-ヘキサデシル-アデノシン-3'-リン酸
(Ahds)	2'-O-ヘキサデシル-アデノシン-3'-ホスホロチオエート
(Chd)	2'-O-ヘキサデシル-シチジン-3'-リン酸
(Chds)	2'-O-ヘキサデシル-シチジン-3'-ホスホロチオエート
(Ghd)	2'-O-ヘキサデシル-グアノシン-3'-リン酸
(Ghds)	2'-O-ヘキサデシル-グアノシン-3'-ホスホロチオエート
(Uhd)	2'-O-ヘキサデシル-ウリジン-3'-リン酸
(Uhds)	2'-O-ヘキサデシル-ウリジン-3'-ホスホロチオエート

【０６３５】

【表２－１】

表2. 補体因子B dsRNA剤の、修飾されていないセンス鎖配列およびアンチセンス鎖配列

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1724362	AAGGGAAUGUGACCAGGUCUU	4-24		AAGACCTGGUCACAUUCCCUUCC	2-24	
AD-1724363	AGGGAAUGUGACCAGGUCUAU	5-25		ATAGACCUGGUCACAUUCCCUUC	3-25	
AD-1724364	GGGAAUGUGACCAGGUCUAGU	6-26		ACUAGACCUGGTCACAUUCCCUU	4-26	
AD-1724365	GGAAUGUGACCAGGUCUAGGU	7-27		ACCUAGACCUGGUCACAUUCCCU	5-27	
AD-1724369	UGUGACCAGGUCUAGGUCUGU	11-31		ACAGACCUAGACCUGGUCACAUU	9-31	
AD-1724370	GUGACCAGGUCUAGGUCUGGU	12-32		ACCAGACCUAGACCUGGUCACAU	10-32	
AD-1724376	AGGUCUAGGUCUGGAGUUUCU	18-38		AGAAACTCCAGACCUAGACCUGG	16-38	
AD-1724384	GUCUGGAGUUUCAGCUUGGAU	26-46		ATCCAAGCUGAAACUCCAGACCU	24-46	
AD-1724385	UCUGGAGUUUCAGCUUGGACU	27-47		AGUCCAAGCUGAAACUCCAGACC	25-47	
AD-1724386	CUGGAGUUUCAGCUUGGACAU	28-48		ATGUCCAAGCUGAAACUCCAGAC	26-48	
AD-1724530	UCCUUCCGACUUCUCCAAGAU	269-289		ATCUTGGAGAAGUCGGAAGGAGC	267-289	
AD-1724572	UGUCCUUCUGGCUUCUACCCU	311-331		AGGGTAGAAGCCAGAAGGACACA	309-331	
AD-1724574	UCCUUCUGGCUUCUACCCGUU	313-333		AACGGGTAGAAGCCAGAAGGACA	311-333	
AD-1724575	CCUUCUGGCUUCUACCCGUAU	314-334		ATACGGGUAGAAGCCAGAAGGAC	312-334	
AD-1724576	CUUCUGGCUUCUACCCGUACU	315-335		AGUACGGGUAGAAGCCAGAAGGA	313-335	
AD-1724579	CUGGCUUCUACCCGUACCCUU	318-338		AAGGGUACGGGTAGAAGCCAGAA	316-338	
AD-1724586	CUACCCGUACCCUGUGCAGAU	325-345		ATCUGCACAGGGUACGGGUAGAA	323-345	
AD-1724600	UGCAGACACGUACCUGCAGAU	339-359		ATCUGCAGGUACGUGUCUGCACA	337-359	
AD-1724651	AAGGCAGAGUGCAGAGCAAUU	410-430		AAUUGCTCUGCACUCUGCCUUCC	408-430	
AD-1724653	GGCAGAGUGCAGAGCAAUCCU	412-432		AGGATUGCUCUGCACUCUGCCUU	410-432	
AD-1724685	CGGUCUCCCCUACUACAAUGUU	476-496		AACATUGUAGUAGGGGAGACCGGG	474-496	
AD-1724691	CCCUACUACAAUGUGAGUGAU	482-502		ATCACUCACATUGUAGUAGGGAG	480-502	
AD-1724692	CCUACUACAAUGUGAGUGAUU	483-503		AAUCACTCACATUGUAGUAGGGA	481-503	
AD-1724693	CUACUACAAUGUGAGUGAUGU	484-504		ACAUCACUCACATUGUAGUAGGG	482-504	
AD-1724695	ACUACAAUGUGAGUGAUGAGU	486-506		ACUCAUCACUCACATUGUAGUAG	484-506	
AD-1724698	ACAAUGUGAGUGAUGAGAUCU	489-509		AGAUCUCAUCACUCACATUGUAG	487-509	
AD-1724699	CAAUGUGAGUGAUGAGAUCUU	490-510		AAGATCTCAUCACUCACATUGUA	488-510	
AD-1724700	AAUGUGAGUGAUGAGAUCUCU	491-511		AGAGAUCUCAUCACUCACATUGU	489-511	
AD-1724701	AUGUGAGUGAUGAGAUCUCUU	492-512		AAGAGATCUCATCACUCACAUUG	490-512	
AD-1724702	UGUGAGUGAUGAGAUCUCUUU	493-513		AAAGAGAUCUCAUCACUCACATU	491-513	
AD-1724703	GUGAGUGAUGAGAUCUCUUUU	494-514		AAAAGAGAUCUCAUCACUCACAU	492-514	
AD-1724704	UGAGUGAUGAGAUCUCUUUCU	495-515		AGAAAGAGAUCTCAUCACUCACA	493-515	
AD-1724705	GAGUGAUGAGAUCUCUUUCCU	496-516		AGGAAAGAGAUCUCAUCACUCAC	494-516	

【表２－２】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1724706	AGUGAUGAGAUCUCUUUCCAU	497-517		ATGGAAAGAGATCUCAUCACUCA	495-517	
AD-1724707	GUGAUGAGAUCUCUUUCCACU	498-518		AGUGGAAAGAGAUCUCAUCACUC	496-518	
AD-1724708	UGAUGAGAUCUCUUUCCACUU	499-519		AAGUGGAAAGAGAUCUCAUCACU	497-519	
AD-1724714	GAUCUCUUUCCACUGCUAUGU	505-525		ACAUAGCAGUGGAAAGAGAUCUC	503-525	
AD-1724715	AUCUCUUUCCACUGCUAUGAU	506-526		ATCATAGCAGUGGAAAGAGAUCU	504-526	
AD-1724716	UCUCUUUCCACUGCUAUGACU	507-527		AGUCAUAGCAGTGGAAAGAGAUC	505-527	
AD-1724717	CUCUUUCCACUGCUAUGACGU	508-528		ACGUCATAGCAGUGGAAAGAGAU	506-528	
AD-1724718	UCUUUCCACUGCUAUGACGGU	509-529		ACCGTCAUAGCAGUGGAAAGAGA	507-529	
AD-1724725	ACUGCUAUGACGGUUACACUU	516-536		AAGUGUAACCGTCAUAGCAGUGG	514-536	
AD-1724726	CUGCUAUGACGGUUACACUCU	517-537		AGAGTGTAACCGUCAUAGCAGUG	515-537	
AD-1724730	UAUGACGGUUACACUCUCCGU	521-541		ACGGAGAGUGUAACCGUCAUAGC	519-541	
AD-1724731	AUGACGGUUACACUCUCCGGU	522-542		ACCGGAGAGUGTAACCGUCAUAG	520-542	
AD-1724741	AUCGCACCUGCCAAGUGAAUU	552-572		AAUUCACUUGGCAGGUGCGAUUG	550-572	
AD-1724742	UCGCACCUGCCAAGUGAAUGU	553-573		ACAUTCACUUGGCAGGUGCGAUU	551-573	
AD-1724743	CGCACCUGCCAAGUGAAUGGU	554-574		ACCATUCACUUGGCAGGUGCGAU	552-574	
AD-1724776	CAGACAGCGAUCUGUGACAAU	587-607		ATUGTCACAGATCGCUGUCUGCC	585-607	
AD-1724777	AGACAGCGAUCUGUGACAACU	588-608		AGUUGUCACAGAUCGCUGUCUGC	586-608	
AD-1724778	GACAGCGAUCUGUGACAACGU	589-609		ACGUUGTCACAGAUCGCUGUCUG	587-609	
AD-1724779	ACAGCGAUCUGUGACAACGGU	590-610		ACCGTUGUCACAGAUCGCUGUCU	588-610	
AD-1724780	CAGCGAUCUGUGACAACGGAU	591-611		ATCCGUTGUCACAGAUCGCUGUC	589-611	
AD-1724781	AGCGAUCUGUGACAACGGAGU	592-612		ACUCCGTUGUCACAGAUCGCUGU	590-612	
AD-1724792	UGGCACAAGGAAGGUGGGCAU	643-663		ATGCCCACCUUCCUUGUGCCAAU	641-663	
AD-1724819	CCGCCUUGAAGACAGCGUCAU	670-690		ATGACGCUGUGUCTUCAAGGCGGUA	668-690	
AD-1724823	CUUGAAGACAGCGUCACCUAU	674-694		ATAGGUGACGCTGUCUUCAAGGC	672-694	
AD-1724824	UUGAAGACAGCGUCACCUACU	675-695		AGUAGGTGACGCUGUCUUCAAGG	673-695	
AD-1724825	UGAAGACAGCGUCACCUACCU	676-696		AGGUAGGUGACGCUGUCUUCAAG	674-696	
AD-1724860	GUGUCAGGAAGGUGGCUCUUU	739-759		AAAGAGCCACCTUCCUGACACGU	737-759	
AD-1724894	CCUUCCUGCCAAGACUCCUUU	773-793		AAAGGAGUCUUGGCAGGAAGGCU	771-793	
AD-1724897	UCCUGCCAAGACUCCUUCAUU	776-796		AAUGAAGGAGUCUUGGCAGGAAG	774-796	
AD-1724899	CUGCCAAGACUCCUUCAUGUU	778-798		AACATGAAGGAGUCUUGGCAGGA	776-798	
AD-1724900	UGCCAAGACUCCUUCAUGUAU	779-799		ATACAUGAAGGAGUCUUGGCAGG	777-799	
AD-1724903	CAAGACUCCUUCAUGUACGAU	782-802		ATCGTACAUGAAGGAGUCUUGGC	780-802	
AD-1724904	AAGACUCCUUCAUGUACGACU	783-803		AGUCGUACAUGAAGGAGUCUUGG	781-803	
AD-1724905	AGACUCCUUCAUGUACGACAU	784-804		ATGUCGTACAUGAAGGAGUCUUG	782-804	
AD-1724906	GACUCCUUCAUGUACGACACU	785-805		AGUGTCGUACATGAAGGAGUCUU	783-805	

【表２－３】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1724910	CAAGAGGUGGCCGAAGCUUUU	809-829		AAAAGCTTCGGCCACCTCUUGAG	807-829	
AD-1724919	GCCGAAGCUUUCCUGUCUUCU	818-838		AGAAGACAGGAAAGCUUCGGCCA	816-838	
AD-1724945	AGAGACCAUAGAAGGAGUCGU	844-864		ACGACUCCUUCTAUGGUCUCUGU	842-864	
AD-1724946	GAGACCAUAGAAGGAGUCGAU	845-865		ATCGACTCCUUCTAUGGUCUCUG	843-865	
AD-1724947	AGACCAUAGAAGGAGUCGAUU	846-866		AAUCGACUCCUTCUAUGGUCUCU	844-866	
AD-1724948	GACCAUAGAAGGAGUCGAUGU	847-867		ACAUCGACUCCTUCUAUGGUCUC	845-867	
AD-1724949	ACCAUAGAAGGAGUCGAUGCU	848-868		AGCATCGACUCCUUCUAUGGUCU	846-868	
AD-1725000	CCUUCAGGCUCCAUGAACAUU	920-940		AAUGTUCAUGGAGCCUGAAGGGU	918-940	
AD-1725003	UCAGGCUCCAUGAACAUCUAU	923-943		ATAGAUGUUCATGGAGCCUGAAG	921-943	
AD-1725004	CAGGCUCCAUGAACAUCUACU	924-944		AGUAGATGUUCAUGGAGCCUGAA	922-944	
AD-1725013	UGAACAUCUACCUGGUGCUAU	933-953		ATAGCACCAGGTAGAUGUUCAUG	931-953	
AD-1725015	AACAUCUACCUGGUGCUAGAU	935-955		ATCUAGCACCAGGUAGAUGUUCA	933-955	
AD-1725017	CAUCUACCUGGUGCUAGAUGU	937-957		ACAUCUAGCACCAGGUAGAUGUU	935-957	
AD-1725018	AUCUACCUGGUGCUAGAUGGU	938-958		ACCATCTAGCACCAGGUAGAUGU	936-958	
AD-1725019	UCUACCUGGUGCUAGAUGGAU	939-959		ATCCAUCUAGCACCAGGUAGAUG	937-959	
AD-1725020	CUACCUGGUGCUAGAUGGAUU	940-960		AAUCCATCUAGCACCAGGUAGAU	938-960	
AD-1725021	UACCUGGUGCUAGAUGGAUCU	941-961		AGAUCCAUCUAGCACCAGGUAGA	939-961	
AD-1725022	ACCUGGUGCUAGAUGGAUCAU	942-962		ATGATCCAUCUAGCACCAGGUAG	940-962	
AD-1725023	CCUGGUGCUAGAUGGAUCAGU	943-963		ACUGAUCCAUCTAGCACCAGGUA	941-963	
AD-1725025	UGGUGCUAGAUGGAUCAGACU	945-965		AGUCTGAUCCATCUAGCACCAGG	943-965	
AD-1725027	GUGCUAGAUGGAUCAGACAGU	947-967		ACUGTCTGAUCCAUCUAGCACCA	945-967	
AD-1725028	UGCUAGAUGGAUCAGACAGCU	948-968		AGCUGUCUGAUCCAUCUAGCACC	946-968	
AD-1725033	GAUGGAUCAGACAGCAUUGGU	953-973		ACCAAUGCUGUCUGAUCCAUCUA	951-973	
AD-1725039	CAACUUCACAGGAGCCAAAAU	979-999		ATUUTGGCUCCTGUGAAGUUGCU	977-999	
AD-1725040	AACUUCACAGGAGCCAAAAAU	980-1000		ATUUTUGGCUCCUGUGAAGUUGC	978-1000	
AD-1725041	ACUUCACAGGAGCCAAAAAGU	981-1001		ACUUTUTGGCUCCUGUGAAGUUG	979-1001	
AD-1725042	CUUCACAGGAGCCAAAAAGUU	982-1002		AACUTUTUGGCTCCUGUGAAGUU	980-1002	
AD-1725043	UUCACAGGAGCCAAAAAGUGU	983-1003		ACACTUTUUGGCUCCUGUGAAGU	981-1003	
AD-1725044	UCACAGGAGCCAAAAAGUGUU	984-1004		AACACUTUUUGGCUCCUGUGAAG	982-1004	
AD-1725045	CACAGGAGCCAAAAAGUGUCU	985-1005		AGACACTUUUUGGCUCCUGUGAA	983-1005	
AD-1725046	ACAGGAGCCAAAAAGUGUCUU	986-1006		AAGACACUUUUTGGCUCCUGUGA	984-1006	
AD-1725047	CAGGAGCCAAAAAGUGUCUAU	987-1007		ATAGACACUUUUTUGGCUCCUGUG	985-1007	
AD-1725048	AGGAGCCAAAAAGUGUCUAGU	988-1008		ACUAGACACUUTUUUGGCUCCUGU	986-1008	
AD-1725049	GGAGCCAAAAAGUGUCUAGUU	989-1009		AACUAGACACUTUUUUGGCUCCUG	987-1009	
AD-1725050	GAGCCAAAAAGUGUCUAGUCU	990-1010		AGACTAGACACTUUUUGGCUCCU	988-1010	

【表２－４】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1725051	AGCCAAAAAAGUGUCUAGUCAU	991-1011		ATGACUAGACACUUUUUGGCUCC	989-1011	
AD-1725052	GCCAAAAAAGUGUCUAGUCAAU	992-1012		ATUGACTAGACACUUUUUGGCUC	990-1012	
AD-1725053	CCAAAAAAGUGUCUAGUCAACU	993-1013		AGUUGACUAGACACUUUUUGGCU	991-1013	
AD-1725054	CAAAAAAGUGUCUAGUCAACUU	994-1014		AAGUUGACUAGACACUUUUUGGC	992-1014	
AD-1725055	AAAAAGUGUCUAGUCAACUUU	995-1015		AAAGUUGACUAGACACUUUUUGG	993-1015	
AD-1725056	AAAAGUGUCUAGUCAACUUAU	996-1016		ATAAGUUGACUAGACACUUUUUG	994-1016	
AD-1725057	AAAGUGUCUAGUCAACUUAAU	997-1017		ATUAAGUUGACUAGACACUUUUU	995-1017	
AD-1725058	AAGUGUCUAGUCAACUUAAUU	998-1018		AAUUAAGUUGACUAGACACUUUU	996-1018	
AD-1725059	AGUGUCUAGUCAACUUAAUUU	999-1019		AAAUTAAGUUGACUAGACACUUU	997-1019	
AD-1725060	GUGUCUAGUCAACUUAAUUGU	1000-1020		ACAATUAAGUUGACUAGACACUU	998-1020	
AD-1725061	UGUCUAGUCAACUUAAUUGAU	1001-1021		ATCAAUTAAGUTGACUAGACACU	999-1021	
AD-1725062	GUCUAGUCAACUUAAUUGAGU	1002-1022		ACUCAATUAAGTUGACUAGACAC	1000-1022	
AD-1725066	AGUCAACUUAAUUGAGAAGGU	1006-1026		ACCUTCTCAAUTAAGUUGACUAG	1004-1026	
AD-1725074	UAAUUGAGAAGGUGGCAAGUU	1014-1034		AACUTGCCACCTUCUCAAUUAAG	1012-1034	
AD-1725075	AAUUGAGAAGGUGGCAAGUUU	1015-1035		AAACTUGCCACCUUCUCAAUUAA	1013-1035	
AD-1725079	GAGAAGGUGGCAAGUUAUGGU	1019-1039		ACCATAACUUGCCACCUUCUCAA	1017-1039	
AD-1725080	AGAAGGUGGCAAGUUAUGGUU	1020-1040		AACCAUAACUUGCCACCUUCUCA	1018-1040	
AD-1725082	AAGGUGGCAAGUUAUGGUGUU	1022-1042		AACACCAUAACTUGCCACCUUCU	1020-1042	
AD-1725083	AGGUGGCAAGUUAUGGUGUGU	1023-1043		ACACACCAUAACUUGCCACCUUC	1021-1043	
AD-1725088	GCAAGUUAUGGUGUGAAGCCU	1028-1048		AGGCTUCACACCAUAACUUGCCA	1026-1048	
AD-1725092	GUUAUGGUGUGAAGCCAAGAU	1032-1052		ATCUTGGCUUCACACCAUAACUU	1030-1052	
AD-1725095	AUGGUGUGAAGCCAAGAUAUU	1035-1055		AAUATCTUGGCTUCACACCAUAA	1033-1055	
AD-1725096	UGGUGUGAAGCCAAGAUAUGU	1036-1056		ACAUAUCUUGGCUUCACACCAUA	1034-1056	
AD-1725122	AAAAUUUGGGUCAAAGUGUCU	1082-1102		AGACACTUUGACCCAAAUUUUGG	1080-1102	
AD-1725123	AAAUUUGGGUCAAAGUGUCUU	1083-1103		AAGACACTUUUGACCCAAAUUUUG	1081-1103	
AD-1725125	AUUUGGGUCAAAGUGUCUGAU	1085-1105		ATCAGACACACUUTGACCCAAAUUU	1083-1105	
AD-1725156	GUAAUGCAGACUGGGUCACGU	1116-1136		ACGUGACCCAGTCUGCAUUACUG	1114-1136	
AD-1725157	UAAUGCAGACUGGGUCACGAU	1117-1137		ATCGTGACCCAGUCUGCAUUACU	1115-1137	
AD-1725158	AAUGCAGACUGGGUCACGAAU	1118-1138		ATUCGUGACCCAGUCUGCAUUAC	1116-1138	
AD-1725159	AUGCAGACUGGGUCACGAAGU	1119-1139		ACUUCGTGACCCAGUCUGCAUUA	1117-1139	
AD-1725184	AAUGAAAUCAAUUAUGAAGAU	1145-1165		ATCUTCAUAAUTGAUUUCAUUGA	1143-1165	
AD-1725186	UGAAAUCAAUUAUGAAGACCU	1147-1167		AGGUCUTCAUAAUUGAUUUCAUU	1145-1167	
AD-1725189	AAUCAAUUAUGAAGACCACAU	1150-1170		ATGUGGTCUUCAUAAUUGAUUUC	1148-1170	
AD-1725190	AUCAAUUAUGAAGACCACAAU	1151-1171		ATUGTGGUCUUCAUAAUUGAUUU	1149-1171	
AD-1725191	UCAAUUAUGAAGACCACAAGU	1152-1172		ACUUGUGGUCUTCAUAAUUGAUU	1150-1172	

【表２－５】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1725192	CAAUUAUGAAGACCACAAGUU	1153-1173		AACUUGUGGUCUUCAUAAUUGAU	1151-1173	
AD-1725193	AAUUAUGAAGACCACAAGUUU	1154-1174		AAACUUGUGGUCUUCAUAAUUGA	1152-1174	
AD-1725194	AUUAUGAAGACCACAAGUUGU	1155-1175		ACAACUUGUGGUCUUCAUAAUUG	1153-1175	
AD-1725195	UUAUGAAGACCACAAGUUGAU	1156-1176		ATCAACUUGUGGUCUUCAUAAUU	1154-1176	
AD-1725196	UAUGAAGACCACAAGUUGAAU	1157-1177		ATUCAACUUGUGGUCUUCAUAAU	1155-1177	
AD-1725197	AUGAAGACCACAAGUUGAAGU	1158-1178		ACUUCAACUUGUGGUCUUCAUAA	1156-1178	
AD-1725198	UGAAGACCACAAGUUGAAGUU	1159-1179		AACUUCAACUUGUGGUCUUCAUA	1157-1179	
AD-1725199	GAAGACCACAAGUUGAAGUCU	1160-1180		AGACUUCAACUUGUGGUCUUCAU	1158-1180	
AD-1725200	AAGACCACAAGUUGAAGUCAU	1161-1181		ATGACUUCAACUUGUGGUCUUCA	1159-1181	
AD-1725201	AGACCACAAGUUGAAGUCAGU	1162-1182		ACUGACUUCAACUUGUGGUCUUC	1160-1182	
AD-1725203	ACCACAAGUUGAAGUCAGGGU	1164-1184		ACCCTGACUUCAACUUGUGGUCU	1162-1184	
AD-1725204	CCACAAGUUGAAGUCAGGGAU	1165-1185		ATCCCUGACUUCAACUUGUGGUC	1163-1185	
AD-1725205	CACAAGUUGAAGUCAGGGACU	1166-1186		AGUCCCTGACUTCAACUUGUGGU	1164-1186	
AD-1725206	ACAAGUUGAAGUCAGGGACUU	1167-1187		AAGUCCCUGACTUCAACUUGUGG	1165-1187	
AD-1725208	AAGUUGAAGUCAGGGACUAAU	1169-1189		ATUAGUCCCUGACUUCAACUUGU	1167-1189	
AD-1725211	UUGAAGUCAGGGACUAACACU	1172-1192		AGUGTUAGUCCCUGACUUCAACU	1170-1192	
AD-1725212	UGAAGUCAGGGACUAACACCU	1173-1193		AGGUGUTAGUCCCUGACUUCAAC	1171-1193	
AD-1725215	AGUCAGGGACUAACACCAAGU	1176-1196		ACUUGGTGUTAGUCCCUGACUUC	1174-1196	
AD-1725216	GUCAGGGACUAACACCAAGAU	1177-1197		ATCUTGGUGUTAGUCCCUGACUU	1175-1197	
AD-1725243	CCAGGCAGUGUACAGCAUGAU	1204-1224		ATCATGCUGUACACUGCCUGGAG	1202-1224	
AD-1725244	CAGGCAGUGUACAGCAUGAUU	1205-1225		AAUCAUGCUGTACACUGCCUGGA	1203-1225	
AD-1725245	AGGCAGUGUACAGCAUGAUGU	1206-1226		ACAUCATGCUGTACACUGCCUGG	1204-1226	
AD-1725247	GCAGUGUACAGCAUGAUGAGU	1208-1228		ACUCAUCAUGCTGTACACUGCCU	1206-1228	
AD-1725327	CUGAUGGAUUUGCACAACAUGU	1290-1310		ACAUGUTGTGCAAUCCATCAGUC	1288-1310	
AD-1725328	UGAUGGAUUUGCACAACAUGGU	1291-1311		ACCATGTUGUGCAAUCCATCAGU	1289-1311	
AD-1725329	GAUGGAUUUGCACAACAUGGGU	1292-1312		ACCCAUGUUGTGCAAUCCATCAG	1290-1312	
AD-1725330	AUGGAUUUGCACAACAUGGGCU	1293-1313		AGCCCATGUUGTGCAAUCCATCA	1291-1313	
AD-1725331	UGGAUUUGCACAACAUGGGCGU	1294-1314		ACGCCCATGUUGTGCAAUCCATC	1292-1314	
AD-1725332	GGAUUUGCACAACAUGGGCGGU	1295-1315		ACCGCCCATGUTGTGCAAUCCAU	1293-1315	
AD-1725333	GACCCAAUUACUGUCAUUGAU	1316-1336		ATCAAUGACAGTAAUUGGGUCCC	1314-1336	
AD-1725334	ACCCAAUUACUGUCAUUGAUU	1317-1337		AAUCAATGACAGUAAUUGGGUCC	1315-1337	
AD-1725336	CCAAUUACUGUCAUUGAUGAU	1319-1339		ATCATCAAUGACAGUAAUUGGGU	1317-1339	
AD-1725344	UGUCAUUGAUGAGAUCCGGGU	1327-1347		ACCCGGAUCUCAUCAAUGACAGU	1325-1347	
AD-1725345	GUCAUUGAUGAGAUCCGGGAU	1328-1348		ATCCCGGAUCUCAUCAAUGACAG	1326-1348	
AD-1725347	CAUUGAUGAGAUCCCGGGACUU	1330-1350		AAGUCCCGGAUCUCAUCAAUGAC	1328-1350	

【表２－６】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1725348	AUUGAUGAGAUCCGGGACUUU	1331-1351		AAAGUCCCGGAUCUCAUCAAUGA	1329-1351	
AD-1725376	UUGGCAAGGAUCGCAAAAACU	1359-1379		AGUUUUUGCGAUCCUUGCCAAUG	1357-1379	
AD-1725377	UGGCAAGGAUCGCAAAAACCU	1360-1380		AGGUUUUUGCGAUCCUUGCCAAU	1358-1380	
AD-1725378	GGCAAGGAUCGCAAAAACCCU	1361-1381		AGGGUUUUUGCGAUCCUUGCCAA	1359-1381	
AD-1725397	CAAGGGAGGAUUAUCUGGAUU	1380-1400		AAUCCAGAUAATCCUCCCUUGGG	1378-1400	
AD-1725402	GAGGAUUAUCUGGAUGUCUAU	1385-1405		ATAGACAUCCAGAUAAUCCUCCC	1383-1405	
AD-1725403	AGGAUUAUCUGGAUGUCUAUU	1386-1406		AAUAGACAUCCAGAUAAUCCUCC	1384-1406	
AD-1725404	GGAUUAUCUGGAUGUCUAUGU	1387-1407		ACAUAGACAUCCAGAUAAUCCUC	1385-1407	
AD-1725405	GAUUAUCUGGAUGUCUAUGUU	1388-1408		AACATAGACAUCCAGAUAAUCCU	1386-1408	
AD-1725406	AUUAUCUGGAUGUCUAUGUGU	1389-1409		ACACAUAGACAUCCAGAUAAUCC	1387-1409	
AD-1725407	UUAUCUGGAUGUCUAUGUGUU	1390-1410		AACACATAGACAUCCAGAUAAUC	1388-1410	
AD-1725408	UAUCUGGAUGUCUAUGUGUUU	1391-1411		AAACACAUAGACAUCCAGAUAAU	1389-1411	
AD-1725409	AUCUGGAUGUCUAUGUGUUUU	1392-1412		AAAACACAUAGACAUCCAGAUAA	1390-1412	
AD-1725410	UCUGGAUGUCUAUGUGUUUGU	1393-1413		ACAAACACAUAGACAUCCAGAUA	1391-1413	
AD-1725411	CUGGAUGUCUAUGUGUUUGGU	1394-1414		ACCAAACACAUAGACAUCCAGAU	1392-1414	
AD-1725427	AACCAAGUGAACAUCAAUGCU	1430-1450		AGCAUUGAUGUUCACUUGGUUCA	1428-1450	
AD-1725428	ACCAAGUGAACAUCAAUGCUU	1431-1451		AAGCAUUGAUGUUCACUUGGUUC	1429-1451	
AD-1725429	CCAAGUGAACAUCAAUGCUUU	1432-1452		AAAGCAUUGAUGUUCACUUGGUU	1430-1452	
AD-1725430	CAAGUGAACAUCAAUGCUUUU	1433-1453		AAAAGCAUUGAUGUUCACUUGGU	1431-1453	
AD-1725439	AUCAAUGCUUUGGCUUCCAAU	1442-1462		ATUGGAAGCCAAAGCAUUGAUGU	1440-1462	
AD-1725440	UCAAUGCUUUGGCUUCCAAGU	1443-1463		ACUUGGAAGCCAAAGCAUUGAUG	1441-1463	
AD-1725441	CAAUGCUUUGGCUUCCAAGAU	1444-1464		ATCUUGGAAGCCAAAGCAUUGAU	1442-1464	
AD-1725449	UGGCUUCCAAGAAAGACAAUU	1452-1472		AAUUGUCUUUCUUGGAAGCCAAA	1450-1472	
AD-1725453	UUCCAAGAAAGACAAUGAGCU	1456-1476		AGCUCAUUGUCUUUCUUGGAAGC	1454-1476	
AD-1725454	UCCAAGAAAGACAAUGAGCAU	1457-1477		ATGCTCAUUGUCUUUCUUGGAAG	1455-1477	
AD-1725456	CAAGAAAGACAAUGAGCAACU	1459-1479		AGUUGCTCAUUGUCUUUCUUGGA	1457-1479	
AD-1725457	AAGAAAGACAAUGAGCAACAU	1460-1480		ATGUTGCUCAUTGUCUUUCUUGG	1458-1480	
AD-1725460	AAAGACAAUGAGCAACAUGUU	1463-1483		AACATGTUGCUCAUUGUCUUUCU	1461-1483	
AD-1725462	AGACAAUGAGCAACAUGUGUU	1465-1485		AAACACATGUUGCUCAUUGUCUUU	1463-1485	
AD-1725463	GACAAUGAGCAACAUGUGUUU	1466-1486		AAACACATGUUGCUCAUUGUCUUU	1464-1486	
AD-1725464	ACAAUGAGCAACAUGUGUUCU	1467-1487		AGAACACATGUTGCUCAUUGUCUU	1465-1487	
AD-1725465	CAAUGAGCAACAUGUGUUCAU	1468-1488		ATGAACACAUGTUGCUCAUUGUC	1466-1488	
AD-1725467	AUGAGCAACAUGUGUUCAAAU	1470-1490		ATUUGAACACATGUUGCUCAUUG	1468-1490	
AD-1725469	GAGCAACAUGUGUUCAAAGUU	1472-1492		AACUUUGAACACATGUUGCUCAU	1470-1492	
AD-1725470	AGCAACAUGUGUUCAAAGUCU	1473-1493		AGACTUTGAACACATGUUGCUCA	1471-1493	

【表２－７】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1725472	CAACAUGUGUUCAAAGUCAAU	1473-1495		ATUGACTUUGAACACAUGUUGCU	1473-1495	
AD-1725473	AACAUGUGUUCAAAGUCAAGU	1476-1496		ACUUGACUUUUGAACACAUGUUGC	1474-1496	
AD-1725474	ACAUGUGUUCAAAGUCAAGGU	1477-1497		ACCUTGACUUUUGAACACAUGUUG	1475-1497	
AD-1725476	AUGUGUUCAAAGUCAAGGAUU	1479-1499		AAUCCUTGACUTUGAACACAUGU	1477-1499	
AD-1725477	UGUGUUCAAAGUCAAGGAUAU	1480-1500		ATAUCCTUGACTUUGAACACAUG	1478-1500	
AD-1725478	GUGUUCAAAGUCAAGGAUAUU	1481-1501		AAUATCCUUGACUUUGAACACAU	1479-1501	
AD-1725481	UUCAAAGUCAAGGAUAUGGAU	1484-1504		ATCCAUAUCCUTGACUUUGAACA	1482-1504	
AD-1725482	UCAAAGUCAAGGAUAUGGAAU	1485-1505		ATUCCATAUCCTUGACUUUGAAC	1483-1505	
AD-1725483	CAAAGUCAAGGAUAUGGAAAU	1486-1506		ATUUCCAUAUCCUUGACUUUGAA	1484-1506	
AD-1725534	UGAAAGCCAGUCUCUGAGUCU	1537-1557		AGACTCAGAGACUGGCUUUCAUC	1535-1557	
AD-1725535	GAAAGCCAGUCUCUGAGUCUU	1538-1558		AAGACUCAGAGACUGGCUUUCAU	1536-1558	
AD-1725548	UGAGUCUCUGUGGCAUGGUUU	1551-1571		AAACCATGCCACAGAGACUCAGA	1549-1571	
AD-1725552	UCUCUGUGGCAUGGUUUGGGU	1555-1575		ACCCAAACCAUGCCACAGAGACU	1553-1575	
AD-1725556	UGUGGCAUGGUUUGGGAACAU	1559-1579		ATGUTCCCAAACCAUGCCACAGA	1557-1579	
AD-1725558	UGGCAUGGUUUGGGAACACAU	1561-1581		ATGUGUTCCCAAACCAUGCCACA	1559-1581	
AD-1725580	AAGGGUACCGAUUACCACACAAU	1583-1603		ATUGTGGUAAUCGGUACCCUUCC	1581-1603	
AD-1725582	GGGUACCGAUUACCACACAAGCU	1585-1605		AGCUTGTGGUAAUCGGUACCCUU	1583-1605	
AD-1725585	UACCGAUUACCACACAAGCAACU	1588-1608		AGUUGCTUGUGGUAAUCGGUACC	1586-1608	
AD-1725587	CCGAUUACCACACAAGCAACCAU	1590-1610		ATGGTUGCUUGTGGUAAUCGGUA	1588-1610	
AD-1725588	CGAUUACCACACAAGCAACCAUU	1591-1611		AAUGGUTGCUUGUGGUAAUCGGU	1589-1611	
AD-1725590	AUUACCACACAAGCAACCAUGGU	1593-1613		ACCATGGUUGCTUGUGGUAAUCG	1591-1613	
AD-1725591	UUACCACACAAGCAACCAUGGCU	1594-1614		AGCCAUGGUUGCUUGUGGUAAUC	1592-1614	
AD-1725592	UACCACACAAGCAACCAUGGCAU	1595-1615		ATGCCATGGUUGCUUGUGGUAAU	1593-1615	
AD-1725593	ACCACACAAGCAACCAUGGCAGU	1596-1616		ACUGCCAUGGUTGCUUGUGGUAA	1594-1616	
AD-1725598	AAGCAACCAUGGCAGGCCAAU	1601-1621		ATUGGCCUGCCAUGGUUGCUUGU	1599-1621	
AD-1725603	ACCAUGGCAGGCCAAGAUCUU	1606-1626		AAGATCTUGGCCUGCCAUGGUUG	1604-1626	
AD-1725604	CCAUGGCAGGCCAAGAUCUCU	1607-1627		AGAGAUCUUGGCCUGCCAUGGUU	1605-1627	
AD-1725605	CAUGGCAGGCCAAGAUCUCAU	1608-1628		ATGAGATCUUGGCCUGCCAUGGU	1606-1628	
AD-1725643	GCUGUGGUGUCUGAGUACUUU	1667-1687		AAAGTACUCAGACACCACAGCCC	1665-1687	
AD-1725644	CUGUGGUGUCUGAGUACUUUU	1668-1688		AAAAGUACUCAGACACCACAGCC	1666-1688	
AD-1725645	UGUGGUGUCUGAGUACUUUGU	1669-1689		ACAAAGTACUCAGACACCACAGC	1667-1689	
AD-1725646	GUGGUGUCUGAGUACUUUGUU	1670-1690		AACAAAGUACUCAGACACCACAG	1668-1690	
AD-1725647	UGGUGUCUGAGUACUUUGUGU	1671-1691		ACACAAAGUACTCAGACACCACA	1669-1691	
AD-1725667	CUGACAGCACACAUUGUUUU	1691-1711		AAAACAAUGUGCUGCUGUCAGCA	1689-1711	
AD-1725716	AAGCGGGACCUGGAGAUAGAU	1760-1780		ATCUAUCUCCAGGUCCCGCUUCU	1758-1780	

【表２－８】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1725717	AGCGGGACCUGGAGAUAGAAU	1761-1781		ATUCTATCUCCAGGUCCCGCUUC	1759-1781	
AD-1725756	GAAGCAGGAAUUCCUGAAUUU	1823-1843		AAAUTCAGGAATUCCUGCUUCUU	1821-1843	
AD-1725757	AAGCAGGAAUUCCUGAAUUUU	1824-1844		AAAATUCAGGAAUUCCUGCUUCU	1822-1844	
AD-1725759	GCAGGAAUUCCUGAAUUUUAU	1826-1846		ATAAAATUCAGGAAUUCCUGCUU	1824-1846	
AD-1725760	CAGGAAUUCCUGAAUUUUAUU	1827-1847		AAUAAAAUUCAGGAAUUCCUGCU	1825-1847	
AD-1725761	AGGAAUUCCUGAAUUUUAUGU	1828-1848		ACAUAAAAUUCAGGAAUUCCUGC	1826-1848	
AD-1725762	GGAAUUCCUGAAUUUUAUGAU	1829-1849		ATCATAAAAUUCAGGAAUUCCUG	1827-1849	
AD-1725763	GAAUUCCUGAAUUUUAUGACU	1830-1850		AGUCAUAAAAUTCAGGAAUUCCU	1828-1850	
AD-1725764	AAUUCCUGAAUUUUAUGACUU	1831-1851		AAGUCATAAAATTCAGGAAUUCC	1829-1851	
AD-1725765	AUUCCUGAAUUUUAUGACUAU	1832-1852		ATAGTCAUAAAAUUCAGGAAUUC	1830-1852	
AD-1725766	UUCCUGAAUUUUAUGACUAUU	1833-1853		AAUAGUCAUAAAAUUCAGGAAUU	1831-1853	
AD-1725767	UCCUGAAUUUUAUGACUAUGU	1834-1854		ACAUAGTCAUAAAAUUCAGGAAU	1832-1854	
AD-1725768	CCUGAAUUUUAUGACUAUGAU	1835-1855		ATCATAGUCAUAAAAUUCAGGAA	1833-1855	
AD-1725769	CUGAAUUUUAUGACUAUGACU	1836-1856		AGUCAUAGUCATAAAAUUCAGGA	1834-1856	
AD-1725771	GAAUUUUAUGACUAUGACGUU	1838-1858		AACGTCAUAGUCATAAAAUUCAG	1836-1858	
AD-1725772	AAUUUUAUGACUAUGACGUUU	1839-1859		AAACGUCAUAGTCATAAAAUUCA	1837-1859	
AD-1725773	AUUUUAUGACUAUGACGUUGU	1840-1860		ACAACGTCAUAGUCATAAAAUUC	1838-1860	
AD-1725775	UUUAUGACUAUGACGUUGCCU	1842-1862		AGGCAACGUCATAGUCATAAAAU	1840-1862	
AD-1725776	UUAUGACUAUGACGUUGCCCU	1843-1863		AGGGCAACGUCATAGUCATAAAA	1841-1863	
AD-1725777	UAUGACUAUGACGUUGCCCUU	1844-1864		AAGGGCAACGUCATAGUCATAAA	1842-1864	
AD-1725778	AUGACUAUGACGUUGCCCUGU	1845-1865		ACAGGGCAACGTCATAGUCATAA	1843-1865	
AD-1725779	UGACUAUGACGUUGCCCUGAU	1846-1866		ATCAGGGCAACGUCATAGUCATA	1844-1866	
AD-1725780	GACUAUGACGUUGCCCUGAUU	1847-1867		AATCAGGGCAACGUCATAGUCAT	1845-1867	
AD-1725784	AUGACGUUGCCCUGAUCAAGU	1851-1871		ACUUGATCAGGGCAACGUCATAG	1849-1871	
AD-1725785	UGACGUUGCCCUGAUCAAGCU	1852-1872		AGCUTGAUCAGGGCAACGUCATA	1850-1872	
AD-1725786	GACGUUGCCCUGAUCAAGCUU	1853-1873		AAGCTUGAUCAGGGCAACGUCAT	1851-1873	
AD-1725787	ACGUUGCCCUGAUCAAGCUCU	1854-1874		AGAGCUTGAUCAGGGCAACGUCA	1852-1874	
AD-1725789	GUUGCCCUGAUCAAGCUCAAU	1856-1876		ATUGAGCUUGATCAGGGCAACGU	1854-1876	
AD-1725790	UUGCCCUGAUCAAGCUCAAGU	1857-1877		ACUUGAGCUUGATCAGGGCAACG	1855-1877	
AD-1725828	CAGACUAUCAGGCCCAUUUGU	1895-1915		ACAAAUGGGCCTGATAAGTCUGGC	1893-1915	
AD-1725829	AGACUAUCAGGCCCAUUUGUU	1896-1916		AACAAATGGGCCUGAUAGUCUGG	1894-1916	
AD-1725830	GACUAUCAGGCCCAUUUGUCU	1897-1917		AGACAAAUGGGCCUGAUAGUCUG	1895-1917	
AD-1725831	ACUAUCAGGCCCAUUUGUCUU	1898-1918		AAGACAAAUGGGCCUGAUAGUCU	1896-1918	
AD-1725832	CUAUCAGGCCCAUUUGUCUCU	1899-1919		AGAGACAAAUGGGCCUGAUAGUC	1897-1919	
AD-1725840	CGAGGGAACAACUCGAGCUUU	1927-1947		AAAGCUCGAGUTGUUCCCUCGGU	1925-1947	

【表２－９】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1725841	GAGGGAACAACUCGAGCUUUU	1928-1948		AAAAGCUCGAGUUGUUCCCUCGG	1926-1948	
AD-1725842	AGGGAACAACUCGAGCUUUGU	1929-1949		ACAAAGCUCGAGUUGUUCCCUCG	1927-1949	
AD-1725845	GAACAACUCGAGCUUUGAGGU	1932-1952		ACCUCAAAGCUCGAGUUGUUCCC	1930-1952	
AD-1725846	AACAACUCGAGCUUUGAGGCU	1933-1953		AGCCTCAAAGCTCGAGUUGUUCC	1931-1953	
AD-1725848	CAACUCGAGCUUUGAGGCUUU	1935-1955		AAAGCCTCAAAGCUCGAGUUGUU	1933-1955	
AD-1725849	AACUCGAGCUUUGAGGCUUCU	1936-1956		AGAAGCCUCAAAGCUCGAGUUGU	1934-1956	
AD-1725850	ACUCGAGCUUUGAGGCUUCCU	1937-1957		AGGAAGCCUCAAAGCUCGAGUUG	1935-1957	
AD-1725854	GAGCUUUGAGGCUUCCUCCAU	1941-1961		ATGGAGGAAGCCUCAAAGCUCGA	1939-1961	
AD-1725855	AGCUUUGAGGCUUCCUCCAAU	1942-1962		ATUGGAGGAAGCCUCAAAGCUCG	1940-1962	
AD-1725856	GCUUUGAGGCUUCCUCCAACU	1943-1963		AGUUGGAGGAAGCCUCAAAGCUC	1941-1963	
AD-1725857	CUUUGAGGCUUCCUCCAACUU	1944-1964		AAGUUGGAGGAAGCCUCAAAGCU	1942-1964	
AD-1725858	UUUGAGGCUUCCUCCAACUAU	1945-1965		ATAGTUGGAGGAAGCCUCAAAGC	1943-1965	
AD-1725861	GAGGCUUCCUCCAACUACCAU	1948-1968		ATGGTAGUUGGAGGAAGCCUCAA	1946-1968	
AD-1725862	AGGCUUCCUCCAACUACCACU	1949-1969		AGUGGUAGUUGGAGGAAGCCUCA	1947-1969	
AD-1725864	GCUUCCUCCAACUACCACUUU	1951-1971		AAAGTGGUAGUTGGAGGAAGCCU	1949-1971	
AD-1725866	UUCCUCCAACUACCACUUGCU	1953-1973		AGCAAGTGGUAGUUGGAGGAAGC	1951-1973	
AD-1725867	UCCUCCAACUACCACUUGCCU	1954-1974		AGGCAAGUGGUAGUUGGAGGAAG	1952-1974	
AD-1725872	CAACUACCACUUGCCAGCAAU	1959-1979		ATUGCUGGCAAGUGGUAGUUGGA	1957-1979	
AD-1725874	ACUACCACUUGCCAGCAACAU	1961-1981		ATGUTGCUGGCAAGUGGUAGUUG	1959-1981	
AD-1725907	CUCCCUGCACAGGAUAUCAAU	1994-2014		ATUGAUAUCCUGUGCAGGGAGCA	1992-2014	
AD-1725908	UCCCUGCACAGGAUAUCAAAU	1995-2015		ATUUGATAUCCTGUGCAGGGAGC	1993-2015	
AD-1725909	CCCUGCACAGGAUAUCAAAGU	1996-2016		ACUUTGAUAUCCUGUGCAGGGAG	1994-2016	
AD-1725911	CUGCACAGGAUAUCAAAGCUU	1998-2018		AAGCTUTGAUATCCUGUGCAGGG	1996-2018	
AD-1725916	CAGGAUAUCAAAGCUCUGUUU	2003-2023		AAACAGAGCUUTGAUAUCCUGUG	2001-2023	
AD-1725919	GAUAUCAAAGCUCUGUUUGUU	2006-2026		AACAAACAGAGCUUUGAUAUCCU	2004-2026	
AD-1725925	AAAGCUCUGUUUGUGUCUGAU	2012-2032		ATCAGACACAAACAGAGCUUUGA	2010-2032	
AD-1725957	GCUGACUCGGAAGGAGGUCUU	2044-2064		AAGACCTCCUUCCGAGUCAGCUU	2042-2064	
AD-1725958	CUGACUCGGAAGGAGGUCUAU	2045-2065		ATAGACCUCCUTCCGAGUCAGCU	2043-2065	
AD-1725961	ACUCGGAAGGAGGUCUACAUU	2048-2068		AAUGTAGACCUCCUUCCGAGUCA	2046-2068	
AD-1725963	UCGGAAGGAGGUCUACAUCAU	2050-2070		ATGATGTAGACCUCCUUCCGAGU	2048-2070	
AD-1725964	CGGAAGGAGGUCUACAUCAAU	2051-2071		ATUGAUGUAGACCUCCUUCCGAG	2049-2071	
AD-1725967	AAGGAGGUCUACAUCAAGAAU	2054-2074		ATUCTUGAUGUAGACCUCCUUCC	2052-2074	
AD-1725968	AGGAGGUCUACAUCAAGAAUU	2055-2075		AAUUCUTGAUGTAGACCUCCUUC	2053-2075	
AD-1725974	AAGAAAGGCAGCUGUGAGAGU	2081-2101		ACUCTCACAGCTGCCUUUCUUAU	2079-2101	
AD-1725977	AAAGGCAGCUGUGAGAGAGAU	2084-2104		ATCUCUCUCACAGCUGCCUUUCU	2082-2104	

【表２－１０】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1725983	AGCUGUGAGAGAGAUGCUCAU	2090-2110		ATGAGCAUCUCTCUCACAGCUGC	2088-2110	
AD-1725985	CUGUGAGAGAGAUGCUCAAUU	2092-2112		AAUUGAGCAUCTCUCUCACAGCU	2090-2112	
AD-1725986	UGUGAGAGAGAUGCUCAAUAU	2093-2113		ATAUTGAGCAUCUCUCUCACAGC	2091-2113	
AD-1725987	GUGAGAGAGAUGCUCAAUAUU	2094-2114		AAUATUGAGCATCUCUCUCACAG	2092-2114	
AD-1725988	UGAGAGAGAUGCUCAAUAUGU	2095-2115		ACAUAUTGAGCAUCUCUCUCACA	2093-2115	
AD-1725989	GAGAGAGAUGCUCAAUAUGCU	2096-2116		AGCATATUGAGCAUCUCUCUCAC	2094-2116	
AD-1725991	CAGGCUAUGACAAAGUCAAGU	2118-2138		ACUUGACUUUGUCAUAGCCUGGG	2116-2138	
AD-1725992	AGGCUAUGACAAAGUCAAGGU	2119-2139		ACCUTGACUUUGUCAUAGCCUGG	2117-2139	
AD-1725993	GGCUAUGACAAAGUCAAGGAU	2120-2140		ATCCTUGACUUUGUCAUAGCCUG	2118-2140	
AD-1725999	GACAAAGUCAAGGACAUCUCU	2126-2146		AGAGAUGUCCUTGACUUUGUCAU	2124-2146	
AD-1726014	UCGGUUCCUUUGUACUGGAGU	2161-2181		ACUCCAGUACAAAGGAACCGAGG	2159-2181	
AD-1726015	CGGUUCCUUUGUACUGGAGGU	2162-2182		ACCUCCAGUACAAAGGAACCGAG	2160-2182	
AD-1726016	GGUUCCUUUGUACUGGAGGAU	2163-2183		ATCCTCCAGUACAAAGGAACCGA	2161-2183	
AD-1726018	UUCCUUUGUACUGGAGGAGUU	2165-2185		AACUCCTCCAGTACAAAGGAACC	2163-2185	
AD-1726020	CCUUUGUACUGGAGGAGUGAU	2167-2187		ATCACUCCTCCCAGUACAAAGGAA	2165-2187	
AD-1726023	UUGUACUGGAGGAGUGAGUCU	2170-2190		AGACTCACUCCTCCAGUACAAAG	2168-2190	
AD-1726024	UGUACUGGAGGAGUGAGUCCU	2171-2191		AGGACUCACUCCTCCAGUACAAA	2169-2191	
AD-1726025	GUACUGGAGGAGUGAGUCCCU	2172-2192		AGGGACTCACUCCTCCAGUACAA	2170-2192	
AD-1726027	ACUGGAGGAGUGAGUCCCUAU	2174-2194		ATAGGGACUCACUCCTCCAGUAC	2172-2194	
AD-1726029	UGGAGGAGUGAGUCCCUAUGU	2176-2196		ACAUAGGGACUCACUCCTCCAGU	2174-2196	
AD-1726031	GAGGAGUGAGUCCCUAUGCUU	2178-2198		AAGCAUAGGGACUCACUCCTCCA	2176-2198	
AD-1726033	GGAGUGAGUCCCUAUGCUGAU	2180-2200		ATCAGCAUAGGGACUCACUCCTC	2178-2200	
AD-1726034	GAGUGAGUCCCUAUGCUGACU	2181-2201		AGUCAGCAUAGGGACUCACUCCTU	2179-2201	
AD-1726036	CAAUACUUGCAGAGGUGAUUU	2203-2223		AAAUCACCUCUGCAAGUAUUGGG	2201-2223	
AD-1726037	AAUACUUGCAGAGGUGAUUCU	2204-2224		AGAATCACCUCTGCAAGUAUUGG	2202-2224	
AD-1726039	UACUUGCAGAGGUGAUUCUGU	2206-2226		ACAGAATCACCTCTGCAAGUAUU	2204-2226	
AD-1726041	CUUGCAGAGGUGAUUCUGGCU	2208-2228		AGCCAGAAUCACCUCUGCAAGUA	2206-2228	
AD-1726042	UUGCAGAGGUGAUUCUGGCGU	2209-2229		ACGCCAGAAUCACCUCUGCAAGU	2207-2229	
AD-1726048	UGAUAGUUCACAAGAGAAGUU	2235-2255		AACUTCTCUUGTGAACUAUCAAG	2233-2255	
AD-1726049	GAUAGUUCACAAGAGAAGUCU	2236-2256		AGACTUCUCUUGTGAACUAUCAA	2234-2256	
AD-1726050	AUAGUUCACAAGAGAAGUCGU	2237-2257		ACGACUTCTCUTGTGAACUAUCA	2235-2257	
AD-1726051	UAGUUCACAAGAGAAGUCGUU	2238-2258		AACGACTUCUCTUGTGAACUAUC	2236-2258	
AD-1726052	AGUUCACAAGAGAAGUCGUUU	2239-2259		AAACGACUUCUCTUUGTGAACUAU	2237-2259	
AD-1726053	GUUCACAAGAGAAGUCGUUUU	2240-2260		AAAACGACUUCTCTUUGTGAACUA	2238-2260	
AD-1726054	UUCACAAGAGAAGUCGUUUCU	2241-2261		AGAAACGACUUCTCTUUGTGAACU	2239-2261	

【表２－１１】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1726055	UCACAAGAGAAGUCGUUUCAU	2242-2262		ATGAAACGACUTCUCUUGUGAAC	2240-2262	
AD-1726056	CACAAGAGAAGUCGUUUCAUU	2243-2263		AAUGAAACGACTUCUCUUGUGAA	2241-2263	
AD-1726057	ACAAGAGAAGUCGUUUCAUUU	2244-2264		AAAUGAAACGACUUCUCUUGUGA	2242-2264	
AD-1726058	CAAGAGAAGUCGUUUCAUUCU	2245-2265		AGAATGAAACGACUUCUCUUGUG	2243-2265	
AD-1726059	AAGAGAAGUCGUUUCAUUCAU	2246-2266		ATGAAUGAAACGACUUCUCUUGU	2244-2266	
AD-1726060	AGAGAAGUCGUUUCAUUCAAU	2247-2267		ATUGAATGAAACGACUUCUCUUG	2245-2267	
AD-1726061	GAGAAGUCGUUUCAUUCAAGU	2248-2268		ACUUGAAUGAAACGACUUCUCUU	2246-2268	
AD-1726062	AGAAGUCGUUUCAUUCAAGUU	2249-2269		AACUTGAAUGAAACGACUUCUCU	2247-2269	
AD-1726063	GAAGUCGUUUCAUUCAAGUUU	2250-2270		AAACTUGAAUGAAACGACUUCUC	2248-2270	
AD-1726064	AAGUCGUUUCAUUCAAGUUGU	2251-2271		ACAACUTGAAUGAAACGACUUCU	2249-2271	
AD-1726065	AGUCGUUUCAUUCAAGUUGGU	2252-2272		ACCAACTUGAATGAAACGACUUC	2250-2272	
AD-1726079	GAGUAGUGGAUGUCUGCAAAU	2286-2306		ATUUGCAGACATCCACUACUCCC	2284-2306	
AD-1726080	AGUAGUGGAUGUCUGCAAAAU	2287-2307		ATUUTGCAGACAUCCACUACUCC	2285-2307	
AD-1726081	GUAGUGGAUGUCUGCAAAAAU	2288-2308		ATUUTUGCAGACAUCCACUACUC	2286-2308	
AD-1726082	UAGUGGAUGUCUGCAAAAACU	2289-2309		AGUUTUTGCAGACAUCCACUACU	2287-2309	
AD-1726083	AGUGGAUGUCUGCAAAAACCU	2290-2310		AGGUTUTUGCAGACAUCCACUAC	2288-2310	
AD-1726084	GUGGAUGUCUGCAAAAACCAU	2291-2311		ATGGTUTUUGCAGACAUCCACUA	2289-2311	
AD-1726085	UGGAUGUCUGCAAAAACCAGU	2292-2312		ACUGGUTUTUUGCAGACAUCCACU	2290-2312	
AD-1726086	GGAUGUCUGCAAAAACCAGAU	2293-2313		ATCUGGTUTUUUGCAGACAUCCAC	2291-2313	
AD-1726087	GAUGUCUGCAAAAACCAGAAU	2294-2314		ATUCTGGUUUUTGCAGACAUCCA	2292-2314	
AD-1726090	GUCUGCAAAAACCAGAAGCGU	2297-2317		ACGCTUCUGGUTUTUUGCAGACAU	2295-2317	
AD-1726091	UCUGCAAAAACCAGAAGCGGU	2298-2318		ACCGCUTCUGGTUTUUUGCAGACA	2296-2318	
AD-1726092	CUGCAAAAACCAGAAGCGGCU	2299-2319		AGCCGCTUCUGGUTUTUUUGCAGAC	2297-2319	
AD-1726095	CAAAAACCAGAAGCGGCAAAU	2302-2322		ATUUGCCGCUUCUGGUTUTUUGCA	2300-2322	
AD-1726096	AAAAACCAGAAGCGGCAAAAU	2303-2323		ATUUTGCCGCUTCUGGUTUTUUGC	2301-2323	
AD-1726097	AAAACCAGAAGCGGCAAAAGU	2304-2324		ACUUTUGCCGCTUCUGGUTUTUUG	2302-2324	
AD-1726098	AAACCAGAAGCGGCAAAAGCU	2305-2325		AGCUTUTGCCGCUUCUGGUTUTUU	2303-2325	
AD-1726099	AACCAGAAGCGGCAAAAGCAU	2306-2326		ATGCTUTUTGCCGCUTCUGGUTUTU	2304-2326	
AD-1726103	AGAAGCGGCAAAAGCAGGUAU	2310-2330		ATACCUGCUUUTGCCGCUTCUGG	2308-2330	
AD-1726113	AAAGCAGGUACCUGCUCACGU	2320-2340		ACGUGAGCAGGTACCUGCUTUTUG	2318-2340	
AD-1726159	CAAGUGCUGCCCUGGCUGAAU	2366-2386		ATUCAGCCAGGGCAGCACUUGAA	2364-2386	
AD-1726171	UGGCUGAAGGAGAAACUCCAU	2378-2398		ATGGAGTUTUCUCCUUCAGCCAGG	2376-2398	
AD-1726184	AACUCCAAGAUGAGGAUUUGU	2391-2411		ACAAAUCCUCATCUUGGAGUUUC	2389-2411	
AD-1726187	UCCAAGAUGAGGAUUUGGGUU	2394-2414		AACCCAAAUCCTCAUCUUGGAGU	2392-2414	
AD-1726189	CAAGAUGAGGAUUUGGGUUUU	2396-2416		AAAACCCAAAUCCUCAUCUUGGA	2394-2416	

【表２－１２】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1726191	AGAUGAGGAUUUGGGUUUUCU	2398-2418		AGAAAACCCAAAUCCUCAUCUUG	2396-2418	
AD-1726201	GUGGGAUUGAAUUAAAACAGU	2446-2466		ACUGUUUUAAUUCAAUCCCACGC	2444-2466	
AD-1726202	UGGGAUUGAAUUAAAACAGCU	2447-2467		AGCUGUUUUAAUUCAAUCCCACG	2445-2467	
AD-1726203	GGGAUUGAAUUAAAACAGCUU	2448-2468		AAGCUGUUUUAAUUCAAUCCCAC	2446-2468	
AD-1726206	AUUGAAUUAAAACAGCUGCGU	2451-2471		ACGCAGCUGUUUUAAUUCAAUCC	2449-2471	
AD-1726207	UUGAAUUAAAACAGCUGCGAU	2452-2472		ATCGCAGCUGUUUUAAUUCAAUC	2450-2472	
AD-1726208	UGAAUUAAAACAGCUGCGACU	2453-2473		AGUCGCAGCUGUUUUAAUUCAAU	2451-2473	
AD-1726209	GAAUUAAAACAGCUGCGACAU	2454-2474		ATGUCGCAGCUGUUUUAAUUCAA	2452-2474	
AD-1726815	CUGGCUUCUACCCGUACCCUU	469-489		AAGGGUACGGGUAGAAGCCAGAA	467-489	
AD-1726927	CCCUACUACAAUGUGAGUGAU	633-653		AUCACUCACACAUUGUAGUAGGGAG	631-653	
AD-1726928	CCUACUACAAUGUGAGUGAUU	634-654		AAUCACUCACACAUUGUAGUAGGGA	632-654	
AD-1726931	ACUACAAUGUGAGUGAUGAGU	637-657		ACUCACUCACACAUUGUAGUAGG	635-657	
AD-1726934	ACAAUGUGAGUGAUGAGAUCU	640-660		AGAUCUCAUCACUCACACAUUGUAG	638-660	
AD-1726935	CAAUGUGAGUGAUGAGAUCUU	641-661		AAGAUCUCAUCACUCACACAUUGUA	639-661	
AD-1726936	AAUGUGAGUGAUGAGAUCUCU	642-662		AGAGAUCUCAUCACUCACACAUUGU	640-662	
AD-1726937	AUGUGAGUGAUGAGAUCUCUU	643-663		AAGAGAUCUCAUCACUCACACAUUG	641-663	
AD-1726938	UGUGAGUGAUGAGAUCUCUUU	644-664		AAAGAGAUCUCAUCACUCACACAUU	642-664	
AD-1726939	GUGAGUGAUGAGAUCUCUUUU	645-665		AAAAGAGAUCUCAUCACUCACACAU	643-665	
AD-1726940	UGAGUGAUGAGAUCUCUUUUCU	646-666		AGAAAGAGAUCUCAUCACUCACACA	644-666	
AD-1726941	GAGUGAUGAGAUCUCUUUCCU	647-667		AGGAAAGAGAUCUCAUCACUCACAC	645-667	
AD-1726942	AGUGAUGAGAUCUCUUUCCAU	648-668		AUGGAAAGAGAUCUCAUCACUCACA	646-668	
AD-1726944	UGAUGAGAUCUCUUUCCACUU	650-670		AAGUGGAAAGAGAUCUCAUCACUCA	648-670	
AD-1726952	UCUCUUUCCACUGCUAUGACU	658-678		AGUCAUAGCAGUGGAAAGAGAUC	656-678	
AD-1726961	ACUGCUAUGACGGUUACACUU	667-687		AAGUGUAACCGUCAUAGCAGUGG	665-687	
AD-1727012	CAGACAGCGAUCUGUGACAAU	738-758		AUUGUCACAGAUCGCUGUCUUCGCC	736-758	
AD-1727059	CUUGAAGACAGCGUCACCUAU	825-845		AUAGGUGACGCUGUCUUCAAGGC	823-845	
AD-1727140	AAGACUCCCUUCAUGUACGACU	934-954		AGUCGUACAUGAAGGGAGUCUUGG	932-954	
AD-1727142	GACUCCCUUCAUGUACGACACU	936-956		AGUGUCGUACAUGAAGGGAGUCUU	934-956	
AD-1727181	AGAGACCAUAGAAGGAGUCGU	995-1015		ACGACUCCCUUCUAUGGUCUCUGU	993-1015	
AD-1727183	AGACCAUAGAAGGAGUCGAUU	997-1017		AAUCGACUCCCUUCUAUGGUCUCU	995-1017	
AD-1727184	GACCAUAGAAGGAGUCGAUGU	998-1018		ACAUCGACUCCCUUCUAUGGUCUC	996-1018	
AD-1727249	UGAACAUCUACCUGGUGCUAU	1084-1104		AUAGCACCAGGUAGAUGUUCAUG	1082-1104	
AD-1727261	UGGUGCUAGAUGGAUCAGACU	1096-1116		AGUCUGAUCCAUCUAGCACCAGG	1094-1116	
AD-1727263	GUGCUAGAUGGAUCAGACAGU	1098-1118		ACUGUCUGAUCCAUCUAGCACCA	1096-1118	
AD-1727275	CAACUUCACAGGAGCCAAAAU	1130-1150		AUUUUGGCUCCUGUGAAGUUGCU	1128-1150	

【表２－１３】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1727276	AACUUCACAGGAGCCAAAAAU	1131-1151		AUUUUUGGCUCCUGUGAAGUUGC	1129-1151	
AD-1727278	CUUCACAGGAGCCAAAAAGUU	1133-1153		AACUUUUUGGCUCCUGUGAAGUU	1131-1153	
AD-1727285	GGAGCCAAAAAGUGUCUAGUU	1140-1160		AACUAGACACUUUUUGGCUCCUG	1138-1160	
AD-1727286	GAGCCAAAAAGUGUCUAGUCU	1141-1161		AGACUAGACACUUUUUGGCUCCU	1139-1161	
AD-1727288	GCCAAAAAGUGUCUAGUCAAU	1143-1163		AUUGACUAGACACUUUUUGGCUC	1141-1163	
AD-1727289	CCAAAAAGUGUCUAGUCAACU	1144-1164		AGUUGACUAGACACUUUUUGGCU	1142-1164	
AD-1727290	CAAAAAGUGUCUAGUCAACUU	1145-1165		AAGUUGACUAGACACUUUUUGGC	1143-1165	
AD-1727291	AAAAAGUGUCUAGUCAACUUU	1146-1166		AAAGUUGACUAGACACUUUUUGG	1144-1166	
AD-1727292	AAAAGUGUCUAGUCAACUUAU	1147-1167		AUAAGUUGACUAGACACUUUUUG	1145-1167	
AD-1727293	AAAGUGUCUAGUCAACUUAAU	1148-1168		AUUAAGUUGACUAGACACUUUUU	1146-1168	
AD-1727298	GUCUAGUCAACUUAAUUGAGU	1153-1173		ACUCAAUUAAGUUGACUAGACAC	1151-1173	
AD-1727310	UAAUUGAGAAGGUGGCAAGUU	1165-1185		AACUUGCCACCUUCUCAAUUAAG	1163-1185	
AD-1727318	AAGGUGGCAAGUUAUGGUGUU	1173-1193		AACACCAUAACUUGCCACCUUCU	1171-1193	
AD-1727324	GCAAGUUAUGGUGUGAAGCCU	1179-1199		AGGCUUCACACCAUAACUUGCCA	1177-1199	
AD-1727331	AUGGUGUGAAGCCAAGAUAUU	1186-1206		AAUAUCUUGGCUUCACACCAUAA	1184-1206	
AD-1727358	AAAAUUUGGGUCAAAGUGUCU	1233-1253		AGACACUUUGACCCAAAUUUUGG	1231-1253	
AD-1727359	AAAUUUGGGUCAAAGUGUCUU	1234-1254		AAGACACUUUGACCCAAAUUUUG	1232-1254	
AD-1727361	AUUUGGGUCAAAGUGUCUGAU	1236-1256		AUCAGACACUUUGACCCAAAUUU	1234-1256	
AD-1727392	GUAAUGCAGACUGGGUCACGU	1267-1287		ACGUGACCCAGUCUGCAUUACUG	1265-1287	
AD-1727420	AAUGAAAUCAAUUAUGAAGAU	1296-1316		AUCUUCAUAAUUGAUUUCAUUGA	1294-1316	
AD-1727427	UCAAUUAUGAAGACCACAAGU	1303-1323		ACUUGUGGUCUUCAUAAUUGAUU	1301-1323	
AD-1727428	CAAUUAUGAAGACCACAAGUU	1304-1324		AACUUGUGGUCUUCAUAAUUGAU	1302-1324	
AD-1727430	AUUAUGAAGACCACAAGUUGU	1306-1326		ACAACUUGUGGUCUUCAUAAUUG	1304-1326	
AD-1727431	UUAUGAAGACCACAAGUUGAU	1307-1327		AUCAACUUGUGGUCUUCAUAAUU	1305-1327	
AD-1727432	UAUGAAGACCACAAGUUGAAU	1308-1328		AUUCAACUUGUGGUCUUCAUAAU	1306-1328	
AD-1727433	AUGAAGACCACAAGUUGAAGU	1309-1329		ACUUCAACUUGUGGUCUUCAUAA	1307-1329	
AD-1727434	UGAAGACCACAAGUUGAAGUU	1310-1330		AACUUCAACUUGUGGUCUUCAUA	1308-1330	
AD-1727435	GAAGACCACAAGUUGAAGUCU	1311-1331		AGACUUCAACUUGUGGUCUUCAU	1309-1331	
AD-1727436	AAGACCACAAGUUGAAGUCAU	1312-1332		AUGACUUCAACUUGUGGUCUUCA	1310-1332	
AD-1727441	CACAAGUUGAAGUCAGGGACU	1317-1337		AGUCCCUGACUUCAACUUGUGGU	1315-1337	
AD-1727442	ACAAGUUGAAGUCAGGGACUU	1318-1338		AAGUCCCUGACUUCAACUUGUGG	1316-1338	
AD-1727481	AGGCAGUGUACAGCAUGAUGU	1357-1377		ACAUCAUGCUGUACACUGCCUGG	1355-1377	
AD-1727483	GCAGUGUACAGCAUGAUGAGU	1359-1379		ACUCAUCAUGCUGUACACUGCCU	1357-1379	
AD-1727565	GAUGGAUUGCACAACAUGGGU	1443-1463		ACCCAUGUUGUGCAAUCCAUCAG	1441-1463	
AD-1727566	AUGGAUUGCACAACAUGGGCU	1444-1464		AGCCCAUGUUGUGCAAUCCAUCA	1442-1464	

【表２－１４】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1727568	GGAUUGCACAACAUGGGCGGU	1446-1466		ACCGCCCAUGUUGUGCAAUCCAU	1444-1466	
AD-1727569	GACCCAAUUACUGUCAUUGAU	1467-1487		AUCAAUGACAGUAAUUGGGUCCC	1465-1487	
AD-1727570	ACCCAAUUACUGUCAUUGAUU	1468-1488		AAUCAAUGACAGUAAUUGGGUCC	1466-1488	
AD-1727572	CCAAUUACUGUCAUUGAUGAU	1470-1490		AUCAUCAAUGACAGUAAUUGGGU	1468-1490	
AD-1727584	AUUGAUGAGAUCCGGGACUUU	1482-1502		AAAGUCCCGGAUCUCAUCAAUGA	1480-1502	
AD-1727612	UUGGCAAGGAUCGCAAAAACU	1510-1530		AGUUUUUGCGAUCCUUGCCAAUG	1508-1530	
AD-1727633	CAAGGGAGGAUUAUCUGGAUU	1531-1551		AAUCCAGAUAAUCCUCCCUUGGG	1529-1551	
AD-1727638	GAGGAUUAUCUGGAUGUCUAU	1536-1556		AUAGACAUCCAGAUAAUCCUCCC	1534-1556	
AD-1727639	AGGAUUAUCUGGAUGUCUAUU	1537-1557		AAUAGACAUCCAGAUAAUCCUCC	1535-1557	
AD-1727640	GGAUUAUCUGGAUGUCUAUGU	1538-1558		ACAUAGACAUCCAGAUAAUCCUC	1536-1558	
AD-1727641	GAUUAUCUGGAUGUCUAUGUU	1539-1559		AACAUAGACAUCCAGAUAAUCCU	1537-1559	
AD-1727642	AUUAUCUGGAUGUCUAUGUGU	1540-1560		ACACAUAGACAUCCAGAUAAUCC	1538-1560	
AD-1727643	UUAUCUGGAUGUCUAUGUGUU	1541-1561		AACACAUAGACAUCCAGAUAAUC	1539-1561	
AD-1727644	UAUCUGGAUGUCUAUGUGUUU	1542-1562		AAACACAUAGACAUCCAGAUAAUC	1540-1562	
AD-1727645	AUCUGGAUGUCUAUGUGUUUU	1543-1563		AAAACACAUAGACAUCCAGAUAA	1541-1563	
AD-1727646	UCUGGAUGUCUAUGUGUUUGU	1544-1564		ACAAACACAUAGACAUCCAGAUA	1542-1564	
AD-1727663	AACCAAGUGAACAUCAAUGCU	1581-1601		AGCAUUGAUGUUCACUUGGUUCA	1579-1601	
AD-1727664	ACCAAGUGAACAUCAAUGCUU	1582-1602		AAGCAUUGAUGUUCACUUGGUUC	1580-1602	
AD-1727665	CCAAGUGAACAUCAAUGCUUU	1583-1603		AAGCAUUGAUGUUCACUUGGUU	1581-1603	
AD-1727666	CAAGUGAACAUCAAUGCUUUU	1584-1604		AAAGCAUUGAUGUUCACUUGGU	1582-1604	
AD-1727675	AUCAAUGCUUUGGCUUCCAAU	1593-1613		AUUGGAAGCCAAAGCAUUGAUGU	1591-1613	
AD-1727677	CAAUGCUUUGGCUUCCAAGAU	1595-1615		AUCUUGGAAGCCAAAGCAUUGAU	1593-1615	
AD-1727685	UGGCUUCCAAGAAAGACAAUU	1603-1623		AAUUGUCUUUCUUGGAAGCCAAA	1601-1623	
AD-1727689	UUCCAAGAAAGACAAUGAGCU	1607-1627		AGCUCAUUGUCUUUCUUGGAAGC	1605-1627	
AD-1727690	UCCAAGAAAGACAAUGAGCAU	1608-1628		AUGCUCAUUGUCUUUCUUGGAAG	1606-1628	
AD-1727693	AAGAAAGACAAUGAGCAACAU	1611-1631		AUGUUGCUCAUUGUCUUUCUUGG	1609-1631	
AD-1727696	AAAGACAAUGAGCAACAUGUU	1614-1634		AACAUGUUGCUCAUUGUCUUUCU	1612-1634	
AD-1727698	AGACAAUGAGCAACAUGUGUU	1616-1636		AACACAUGUUGCUCAUUGUCUUUU	1614-1636	
AD-1727699	GACAAUGAGCAACAUGUGUUU	1617-1637		AAACACAUGUUGCUCAUUGUCUUU	1615-1637	
AD-1727700	ACAAUGAGCAACAUGUGUUCU	1618-1638		AGAACACAUGUUGCUCAUUGUCUU	1616-1638	
AD-1727701	CAAUGAGCAACAUGUGUUCAU	1619-1639		AUGAACACAUGUUGCUCAUUGUC	1617-1639	
AD-1727703	AUGAGCAACAUGUGUUCAAAU	1621-1641		AUUUGAACACAUGUUGCUCAUUG	1619-1641	
AD-1727705	GAGCAACAUGUGUUCAAAGUU	1623-1643		AACUUUGAACACAUGUUGCUCAU	1621-1643	
AD-1727708	CAACAUGUGUUCAAAGUCAAU	1626-1646		AUUGACUUUGAACACAUGUUGCU	1624-1646	
AD-1727709	AACAUGUGUUCAAAGUCAAGU	1627-1647		ACUUGACUUUGAACACAUGUUGC	1625-1647	

【表２－１５】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1727710	ACAUGUGUUCAAAGUCAAGGU	1628-1648		ACCUUGACUUUGAACACAUGUUG	1626-1648	
AD-1727712	AUGUGUUCAAAGUCAAGGAUU	1630-1650		AAUCCUUGACUUUGAACACAUGU	1628-1650	
AD-1727713	UGUGUUCAAAGUCAAGGAUAU	1631-1651		AUAUCCUUGACUUUGAACACAUG	1629-1651	
AD-1727714	GUGUUCAAAGUCAAGGAUAUU	1632-1652		AAUAUCCUUGACUUUGAACACAU	1630-1652	
AD-1727717	UUCAAAGUCAAGGAUAUGGAU	1635-1655		AUCCAUAUCCUUGACUUUGAACA	1633-1655	
AD-1727718	UCAAAGUCAAGGAUAUGGAAU	1636-1656		AUUCCAUAUCCUUGACUUUGAAC	1634-1656	
AD-1727821	UACCGAUUACCACACAAGCAACU	1739-1759		AGUUGCUUGUGGUAAUCGGUACC	1737-1759	
AD-1727823	CCGAUUACCACACAAGCAACCAU	1741-1761		AUGGUUGCUUGUGGUAAUCGGUA	1739-1761	
AD-1727826	AUUACCACACAAGCAACCAUGGU	1744-1764		ACCAUGGUUGCUUGUGGUAAUCG	1742-1764	
AD-1727829	ACCACACAAGCAACCAUGGCAGU	1747-1767		ACUGCCAUGGUUGCUUGUGGUAA	1745-1767	
AD-1727883	UGGUGUCUGAGUACUUUGUGU	1822-1842		ACACAAAGUACUCAGACACCACA	1820-1842	
AD-1727977	GAAGCAGGAAUUCCUGAAUUU	1974-1994		AAAUUCAGGAAUUCCUGCUUCUU	1972-1994	
AD-1727978	AAGCAGGAAUUCCUGAAUUUU	1975-1995		AAAAUUCAGGAAUUCCUGCUUCU	1973-1995	
AD-1727980	GCAGGAAUUCCUGAAUUUUAU	1977-1997		AUAAAAUUCAGGAAUUCCUGCUU	1975-1997	
AD-1727981	CAGGAAUUCCUGAAUUUUAUU	1978-1998		AAUAAAAUUCAGGAAUUCCUGCU	1976-1998	
AD-1727984	GAAUUCCUGAAUUUUAUGACU	1981-2001		AGUCAUAAAAUUCAGGAAUUCCU	1979-2001	
AD-1727985	AAUUCCUGAAUUUUAUGACUU	1982-2002		AAGUCAUAAAAUUCAGGAAUUCC	1980-2002	
AD-1727986	AUUCCUGAAUUUUAUGACUAU	1983-2003		AUAGUCAUAAAAUUCAGGAAUUC	1981-2003	
AD-1727987	UUCCUGAAUUUUAUGACUAUU	1984-2004		AAUAGUCAUAAAAUUCAGGAAUU	1982-2004	
AD-1727989	CCUGAAUUUUAUGACUAUGAU	1986-2006		AUCAUAGUCAUAAAAUUCAGGAA	1984-2006	
AD-1727990	CUGAAUUUUAUGACUAUGACU	1987-2007		AGUCAUAGUCAUAAAAUUCAGGA	1985-2007	
AD-1727992	GAAUUUUAUGACUAUGACGUU	1989-2009		AACGUCAUAGUCAUAAAAUUCAG	1987-2009	
AD-1727993	AAUUUUAUGACUAUGACGUUU	1990-2010		AAACGUCAUAGUCAUAAAAUUCA	1988-2010	
AD-1727994	AUUUUAUGACUAUGACGUUGU	1991-2011		ACAACGUCAUAGUCAUAAAAUUC	1989-2011	
AD-1727996	UUUAUGACUAUGACGUUGCCU	1993-2013		AGGCAACGUCAUAGUCAUAAAAU	1991-2013	
AD-1727999	AUGACUAUGACGUUGCCCUGU	1996-2016		ACAGGGCAACGUCAUAGUCAUAA	1994-2016	
AD-1728049	CAGACUAUCAGGCCCAUUUGU	2046-2066		ACAAAUGGGCCUGAUAGUCUGGC	2044-2066	
AD-1728050	AGACUAUCAGGCCCAUUUGUU	2047-2067		AACAAAUGGGCCUGAUAGUCUGG	2045-2067	
AD-1728061	CGAGGGAACAACUCGAGCUUU	2078-2098		AAAGCUCGAGUUGUUCCCUCGGU	2076-2098	
AD-1728062	GAGGGAACAACUCGAGCUUUU	2079-2099		AAAGCUCGAGUUGUUCCCUCGG	2077-2099	
AD-1728067	AACAACUCGAGCUUUGAGGCU	2084-2104		AGCCUCAAAGCUCGAGUUGUUCC	2082-2104	
AD-1728085	GCUUCCUCCAACUACCUUU	2102-2122		AAAGUGGUAGUUGGAGGAAGCCU	2100-2122	
AD-1728132	CUGCACAGGAUAUCAAAGCUU	2149-2169		AAGCUUUGAUAUCCUGUGCAGGG	2147-2169	
AD-1728137	CAGGAUAUCAAAGCUCUGUUU	2154-2174		AAACAGAGCUUUGAUAUCCUGUG	2152-2174	
AD-1728140	GAUAUCAAAGCUCUGUUUGUU	2157-2177		AACAAACAGAGCUUUGAUAUCCU	2155-2177	

【表２－１６】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1728146	AAAGCUCUGUUUGUGUCUGAU	2163-2183		AUCAGACACAAACAGAGCUUUGA	2161-2183	
AD-1728195	AAGAAAGGCAGCUGUGAGAGU	2232-2252		ACUCUCACAGCUGCCUUUCUUAU	2230-2252	
AD-1728204	AGCUGUGAGAGAGAUGCUCAU	2241-2261		AUGAGCAUCUCUCUCACAGCUGC	2239-2261	
AD-1728206	CUGUGAGAGAGAUGCUCAAUU	2243-2263		AAUUGAGCAUCUCUCUCACAGCU	2241-2263	
AD-1728207	UGUGAGAGAGAUGCUCAAUAU	2244-2264		AUAUUGAGCAUCUCUCUCACAGC	2242-2264	
AD-1728208	GUGAGAGAGAUGCUCAAUAUU	2245-2265		AAUAUUGAGCAUCUCUCUCACAG	2243-2265	
AD-1728209	UGAGAGAGAUGCUCAAUAUGU	2246-2266		ACAUAUUGAGCAUCUCUCUCACA	2244-2266	
AD-1728210	GAGAGAGAUGCUCAAUAUGCU	2247-2267		AGCAUAUUGAGCAUCUCUCUCAC	2245-2267	
AD-1728212	CAGGCUAUGACAAAGUCAAGU	2269-2289		ACUUGACUUUUGUCAUAGCCUGG	2267-2289	
AD-1728214	GGCUAUGACAAAGUCAAGGAU	2271-2291		AUCCUUGACUUUUGUCAUAGCCUG	2269-2291	
AD-1728220	GACAAAGUCAAGGACAUCUCU	2277-2297		AGAGAUGUCCUUGACUUUUGUCAU	2275-2297	
AD-1728244	UUGUACUGGAGGAGUGAGUCU	2321-2341		AGACUCACUCCUCCAGUACAAAG	2319-2341	
AD-1728258	AAUACUUUGCAGAGGUGAUUCU	2355-2375		AGAAUCACCUCUCUGCAAGUAUUGG	2353-2375	
AD-1728260	UACUUUGCAGAGGUGAUUCUGU	2357-2377		ACAGAAUCACCUCUCUGCAAGUAUU	2355-2377	
AD-1728269	UGAUAGUUCACAAGAGAAGUU	2386-2406		AACUUCUCUUUGUGAACUAUCAAG	2384-2406	
AD-1728270	GAUAGUUCACAAGAGAAGUCU	2387-2407		AGACUUCUCUUUGUGAACUAUCAA	2385-2407	
AD-1728271	AUAGUUCACAAGAGAAGUCGU	2388-2408		ACGACUUCUCUUUGUGAACUAUCA	2386-2408	
AD-1728272	UAGUUCACAAGAGAAGUCGUU	2389-2409		AACGACUUCUCUUUGUGAACUAUC	2387-2409	
AD-1728273	AGUUCACAAGAGAAGUCGUUU	2390-2410		AAACGACUUCUCUUUGUGAACUAU	2388-2410	
AD-1728274	GUUCACAAGAGAAGUCGUUUU	2391-2411		AAAACGACUUCUCUUUGUGAACUA	2389-2411	
AD-1728275	UUCACAAGAGAAGUCGUUUCU	2392-2412		AGAAACGACUUCUCUUUGUGAACU	2390-2412	
AD-1728276	UCACAAGAGAAGUCGUUUCAU	2393-2413		AUGAAACGACUUCUCUUUGUGAAC	2391-2413	
AD-1728277	CACAAGAGAAGUCGUUUCAUU	2394-2414		AAUGAAACGACUUCUCUUUGUGAA	2392-2414	
AD-1728278	ACAAGAGAAGUCGUUUCAUUU	2395-2415		AAAUGAAACGACUUCUCUUUGUGA	2393-2415	
AD-1728279	CAAGAGAAGUCGUUUCAUUCU	2396-2416		AGAAUGAAACGACUUCUCUUUGUG	2394-2416	
AD-1728280	AAGAGAAGUCGUUUCAUUCAU	2397-2417		AUGAAUGAAACGACUUCUCUUUGU	2395-2417	
AD-1728282	GAGAAGUCGUUUCAUUCAAGU	2399-2419		ACUUGAAUGAAACGACUUCUCUUU	2397-2419	
AD-1728283	AGAAGUCGUUUCAUUCAAGUU	2400-2420		AACUUGAAUGAAACGACUUCUCUU	2398-2420	
AD-1728284	GAAGUCGUUUCAUUCAAGUUU	2401-2421		AAACUUGAAUGAAACGACUUCUCU	2399-2421	
AD-1728285	AAGUCGUUUCAUUCAAGUUGU	2402-2422		ACAACUUGAAUGAAACGACUUCUC	2400-2422	
AD-1728286	AGUCGUUUCAUUCAAGUUGGU	2403-2423		ACCAACUUGAAUGAAACGACUUC	2401-2423	
AD-1728300	GAGUAGUGGAUGUCUGCAAAU	2437-2457		AUUUGCAGACAUCCACUACUCCC	2435-2457	
AD-1728301	AGUAGUGGAUGUCUGCAAAAU	2438-2458		AUUUUGCAGACAUCCACUACUCC	2436-2458	
AD-1728302	GUAGUGGAUGUCUGCAAAAAU	2439-2459		AUUUUUGCAGACAUCCACUACUC	2437-2459	
AD-1728303	UAGUGGAUGUCUGCAAAAACU	2440-2460		AGUUUUUGCAGACAUCCACUACU	2438-2460	

【表２－１７】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1728307	GGAUGUCUGCAAAAACCAGAU	2444-2464		AUCUGGUUUUUGCAGACAUCCAC	2442-2464	
AD-1728308	GAUGUCUGCAAAAACCAGAAU	2445-2465		AUUCUGGUUUUUGCAGACAUCCA	2443-2465	
AD-1728311	GUCUGCAAAAACCAGAAGCGU	2448-2468		ACGCUUCUGGUUUUUGCAGACAU	2446-2468	
AD-1728312	UCUGCAAAAACCAGAAGCGGU	2449-2469		ACCGCUUCUGGUUUUUGCAGACA	2447-2469	
AD-1728317	AAAAACCAGAAGCGGCAAAAU	2454-2474		AUUUUGCCGCUUCUGGUUUUUGC	2452-2474	
AD-1728318	AAAACCAGAAGCGGCAAAAGU	2455-2475		ACUUUUGCCGCUUCUGGUUUUUG	2453-2475	
AD-1728320	AACCAGAAGCGGCAAAAGCAU	2457-2477		AUGCUUUUGCCGCUUCUGGUUUU	2455-2477	
AD-1728324	AGAAGCGGCAAAAGCAGGUAU	2461-2481		AUACCUGCUUUUGCCGCUUCUGG	2459-2481	
AD-1728405	AACUCCAAGAUGAGGAUUUGU	2542-2562		ACAAAUCCUCAUCUUGGAGUUUC	2540-2562	
AD-1728408	UCCAAGAUGAGGAUUUGGGUU	2545-2565		AACCCAAAUCCUCAUCUUGGAGU	2543-2565	
AD-1728410	CAAGAUGAGGAUUUGGGUUUU	2547-2567		AAAACCCAAAUCCUCAUCUUGGA	2545-2567	
AD-1728412	AGAUGAGGAUUUGGGUUUUCU	2549-2569		AGAAAACCCAAAUCCUCAUCUUG	2547-2569	
AD-1728422	GUGGGAUUGAAUUAAAACAGU	2597-2617		ACUGUUUUUAAUUCAAUCCCACGC	2595-2617	
AD-1728423	UGGGAUUGAAUUAAAACAGCU	2598-2618		AGCUGUUUUUAAUUCAAUCCCACG	2596-2618	
AD-1728424	GGGAUUGAAUUAAAACAGCUU	2599-2619		AAGCUGUUUUUAAUUCAAUCCCAC	2597-2619	
AD-1728427	AUUGAAUUAAAACAGCUGCGU	2602-2622		ACGCAGCUGUUUUUAAUUCAAUCC	2600-2622	
AD-1728447	AAGGGAAUGUGACCAGGUCUU	155-175		AAGACCUGGUCACAUUCCCUUCC	153-175	
AD-1728461	AGGUCUAGGUCUGGAGUUUCU	169-189		AGAAACUCCAGACCUAGACCUGG	167-189	
AD-1728470	UCUGGAGUUUCAGCUUGGACU	178-198		AGUCCAAGCUGAAACUCCAGACC	176-198	
AD-1728471	CUGGAGUUUCAGCUUGGACAU	179-199		AUGUCCAAGCUGAAACUCCAGAC	177-199	
AD-1728659	UCCUUCUGGCUUCUACCCGUU	464-484		AACGGGUAGAAGCCAGAAGGACA	462-484	
AD-1728664	CUGGCUUCUACCCGUACCCUU	469-489		AAGGGUACGGGUAGAAGCCAGAA	467-489	
AD-1728671	CUACCCGUACCCUGUGCAGAU	476-496		AUCUGCACAGGGUACGGGUAGAA	474-496	
AD-1728685	UGCAGACACGUACCUGCAGAU	490-510		AUCUGCAGGUACGUGUCUGCACA	488-510	
AD-1728736	AAGGCAGAGUGCAGAGCAAUU	561-581		AAUUGCTCUGCACUCUGCCUUCC	559-581	
AD-1728777	CCUACUACAAUGUGAGUGAUU	634-654		AAUCACTCACAUUGUAGUAGGGA	632-654	
AD-1728784	CAAUGUGAGUGAUGAGAUCUU	641-661		AAGATCTCAUCACUCACAUUGUA	639-661	
AD-1728786	AUGUGAGUGAUGAGAUCUCUU	643-663		AAGAGATCUCAUCACUCACAUUG	641-663	
AD-1728787	UGUGAGUGAUGAGAUCUCUUU	644-664		AAAGAGAUCUCAUCACUCACAUU	642-664	
AD-1728789	UGAGUGAUGAGAUCUCUUUCU	646-666		AGAAAGAGAUCUCAUCACUCACA	644-666	
AD-1728793	UGAUGAGAUCUCUUUCCACUU	650-670		AAGUGGAAAGAGAUCUCAUCACU	648-670	
AD-1728801	UCUCUUUCCACUGCUAUGACU	658-678		AGUCAUAGCAGUGGAAAGAGAUC	656-678	
AD-1728802	CUCUUUCCACUGCUAUGACGU	659-679		ACGUCATAGCAGUGGAAAGAGAU	657-679	
AD-1728810	ACUGCUAUGACGGUUACACUU	667-687		AAGUGUAACCGUCAUAGCAGUGG	665-687	
AD-1728811	CUGCUAUGACGGUUACACUCU	668-688		AGAGTGTAACCGUCAUAGCAGUG	666-688	

【表２－１８】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1728827	UCGCACCUGCCAAGUGAAUGU	704-724		ACAUUCACUUGGCAGGUGCGAUU	702-724	
AD-1728861	CAGACAGCGAUCUGUGACAAU	738-758		AUUGUCACAGAUCGCUGUCUGCC	736-758	
AD-1728863	GACAGCGAUCUGUGACAACGU	740-760		ACGUUGUCACAGAUCGCUGUCUG	738-760	
AD-1728877	UGGCACAAGGAAGGUGGGCAU	794-814		AUGCCCACCUUCCUUGUGCCAAU	792-814	
AD-1728909	UUGAAGACAGCGUCACCUACU	826-846		AGUAGGUGACGCUGUCUUCAAGG	824-846	
AD-1728990	AGACUCCUUCAUGUACGACAU	935-955		AUGUCGUACAUGAAGGAGUCUUG	933-955	
AD-1728995	CAAGAGGUGGCCGAAGCUUUU	960-980		AAAAGCUUCGGCCACCUCUUGAG	958-980	
AD-1729031	GAGACCAUAGAAGGAGUCGAU	996-1016		AUCGACUCCUUCUAUGGUCUCUG	994-1016	
AD-1729089	CAGGCUCCAUGAACAUCUACU	1075-1095		AGUAGAUGUUCAUGGAGCCUGAA	1073-1095	
AD-1729103	AUCUACCUGGUGCUAGAUGGU	1089-1109		ACCAUCUAGCACCAGGUAGAUGU	1087-1109	
AD-1729105	CUACCUGGUGCUAGAUGGAUU	1091-1111		AAUCCAUCUAGCACCAGGUAGAU	1089-1111	
AD-1729106	UACCUGGUGCUAGAUGGAUCU	1092-1112		AGAUCCAUCUAGCACCAGGUAGA	1090-1112	
AD-1729110	UGGUGCUAGAUGGAUCAGACU	1096-1116		AGUCUGAUCCAUCUAGCACCAGG	1094-1116	
AD-1729112	GUGCUAGAUGGAUCAGACAGU	1098-1118		ACUGUCUGAUCCAUCUAGCACCA	1096-1118	
AD-1729130	CACAGGAGCCAAAAAGUGUCU	1136-1156		AGACACUUUUUGGCUCCUGUGAA	1134-1156	
AD-1729132	CAGGAGCCAAAAAGUGUCUAU	1138-1158		AUAGACACUUUUUGGCUCCUGUG	1136-1158	
AD-1729134	GGAGCCAAAAAGUGUCUAGUU	1140-1160		AACUAGACACUUUUUGGCUCCUG	1138-1160	
AD-1729136	AGCCAAAAAGUGUCUAGUCAU	1142-1162		AUGACUAGACACUUUUUGGCUCC	1140-1162	
AD-1729137	GCCAAAAAGUGUCUAGUCAAU	1143-1163		AUUGACUAGACACUUUUUGGCUC	1141-1163	
AD-1729139	CAAAAAGUGUCUAGUCAACUU	1145-1165		AAGUUGACUAGACACUUUUUGGC	1143-1165	
AD-1729141	AAAAGUGUCUAGUCAACUUAU	1147-1167		AUAAGUUGACUAGACACUUUUUG	1145-1167	
AD-1729142	AAAGUGUCUAGUCAACUUAAU	1148-1168		AUUAAGUUGACUAGACACUUUUU	1146-1168	
AD-1729151	AGUCAACUUAAUUGAGAAGGU	1157-1177		ACCUUCUCAAUUAAGUUGACUAG	1155-1177	
AD-1729180	AUGGUGUGAAGCCAAGAUAUU	1186-1206		AAUAUCUUGGCUUCACACCAUAA	1184-1206	
AD-1729207	AAAAUUUGGGUCAAAGUGUCU	1233-1253		AGACACUUUGACCCAAAUUUUGG	1231-1253	
AD-1729242	UAAUGCAGACUGGGUCACGAU	1268-1288		AUCGUGACCCAGUCUGCAUUACU	1266-1288	
AD-1729269	AAUGAAAUCAAUUAUGAAGAU	1296-1316		AUCUUCAUAAUUGAUUUCAUUGA	1294-1316	
AD-1729271	UGAAAUCAAUUAUGAAGACCU	1298-1318		AGGUCUUCAUAAUUGAUUUCAUU	1296-1318	
AD-1729274	AAUCAAUUAUGAAGACCACAU	1301-1321		AUGUGGUCUUCAUAAUUGAUUUC	1299-1321	
AD-1729277	CAAUUAUGAAGACCACAAGUU	1304-1324		AACUUGUGGUCUUCAUAAUUGAU	1302-1324	
AD-1729280	UUAUGAAGACCACAAGUUGAU	1307-1327		AUCAACUUGUGGUCUUCAUAAUU	1305-1327	
AD-1729285	AAGACCACAAGUUGAAGUCAU	1312-1332		AUGACUUCAACUUGUGGUCUUCA	1310-1332	
AD-1729288	ACCACAAGUUGAAGUCAGGGU	1315-1335		ACCCUGACUUCAACUUGUGGUCU	1313-1335	
AD-1729290	CACAAGUUGAAGUCAGGGACU	1317-1337		AGUCCCUGACUUCAACUUGUGGU	1315-1337	
AD-1729296	UUGAAGUCAGGGACUAACACU	1323-1343		AGUGUUAGUCCCUGACUUCAACU	1321-1343	

【表２－１９】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1729297	UGAAGUCAGGGACUAACACCU	1324-1344		AGGUGUUAGUCCCUGACUUCAAC	1322-1344	
AD-1729300	AGUCAGGGACUAACACCAAGU	1327-1347		ACUUGGUGUUAGUCCCUGACUUC	1325-1347	
AD-1729413	UGAUGGAUUGCACAACAUGGU	1442-1462		ACCAUGUUGUGCAAUCCAUCAGU	1440-1462	
AD-1729461	UUGGCAAGGAUCGCAAAAACU	1510-1530		AGUUUUUGCGAUCCUUGCCAAUG	1508-1530	
AD-1729462	UGGCAAGGAUCGCAAAAACCU	1511-1531		AGGUUUUUGCGAUCCUUGCCAAU	1509-1531	
AD-1729463	GGCAAGGAUCGCAAAAACCCU	1512-1532		AGGGUUUUUGCGAUCCUUGCCAA	1510-1532	
AD-1729487	GAGGAUUAUCUGGAUGUCUAU	1536-1556		AUAGACAUCCAGAUAAUCCUCCC	1534-1556	
AD-1729514	CCAAGUGAACAUCAAUGCUUU	1583-1603		AAAGCAUUGAUGUUCACUUGGUU	1581-1603	
AD-1729515	CAAGUGAACAUCAAUGCUUUU	1584-1604		AAAAGCAUUGAUGUUCACUUGGU	1582-1604	
AD-1729524	AUCAAUGCUUUGGCUUCCAAU	1593-1613		AUUGGAAGCCAAAGCAUUGAUGU	1591-1613	
AD-1729525	UCAAUGCUUUGGCUUCCAAGU	1594-1614		ACUUGGAAGCCAAAGCAUUGAUG	1592-1614	
AD-1729538	UUCCAAGAAAGACAAUGAGCU	1607-1627		AGCUCAUUGUCUUUCUUGGAAGC	1605-1627	
AD-1729539	UCCAAGAAAGACAAUGAGCAU	1608-1628		AUGCUCAUUGUCUUUCUUGGAAG	1606-1628	
AD-1729541	CAAGAAAGACAAUGAGCAACU	1610-1630		AGUUGCUCAUUGUCUUUCUUGGA	1608-1630	
AD-1729545	AAAGACAAUGAGCAACAUGUU	1614-1634		AACAUGUUGCUCAUUGUCUUUCU	1612-1634	
AD-1729548	GACAAUGAGCAACAUGUGUUU	1617-1637		AAACACAUGUUGCUCAUUGUCUU	1615-1637	
AD-1729550	CAAUGAGCAACAUGUGUUCAU	1619-1639		AUGAACACAUGUUGCUCAUUGUC	1617-1639	
AD-1729552	AUGAGCAACAUGUGUUCAAAU	1621-1641		AUUUGAACACAUGUUGCUCAUUG	1619-1641	
AD-1729555	AGCAACAUGUGUUCAAAGUCU	1624-1644		AGACUUUGAACACAUGUUGCUCA	1622-1644	
AD-1729557	CAACAUGUGUUCAAAGUCAAU	1626-1646		AUUGACUUUGAACACAUGUUGCU	1624-1646	
AD-1729559	ACAUGUGUUCAAAGUCAAGGU	1628-1648		ACCUUGACUUUGAACACAUGUUG	1626-1648	
AD-1729561	AUGUGUUCAAAGUCAAGGAUU	1630-1650		AAUCCUUGACUUUGAACACAUGU	1628-1650	
AD-1729562	UGUGUUCAAAGUCAAGGAUAU	1631-1651		AUAUCCUUGACUUUGAACACAUG	1629-1651	
AD-1729567	UCAAAGUCAAGGAUAUGGAAU	1636-1656		AUUCCATAUCCUUGACUUUGAAC	1634-1656	
AD-1729568	CAAAGUCAAGGAUAUGGAAAU	1637-1657		AUUUCCAUAUCCUUGACUUUGAA	1635-1657	
AD-1729619	UGAAAGCCAGUCUCUGAGUCU	1688-1708		AGACUCAGAGACUGGCUUUCAUC	1686-1708	
AD-1729643	UGGCAUGGUUUGGGAACACAU	1712-1732		AUGUGUUCCCAAACCAUGCCACA	1710-1732	
AD-1729667	GGGUACCGAUUACCACAAGCU	1736-1756		AGCUUGUGGUAAUCGGUACCCUU	1734-1756	
AD-1729670	UACCGAUUACCACAAGCAACU	1739-1759		AGUUGCUUGUGGUAAUCGGUACC	1737-1759	
AD-1729673	CGAUUACCACAAGCAACCAUU	1742-1762		AAUGGUUGCUUGUGGUAAUCGGU	1740-1762	
AD-1729677	UACCACAAGCAACCAUGGCAU	1746-1766		AUGCCAUGGUUGCUUGUGGUAAU	1744-1766	
AD-1729688	ACCAUGGCAGGCCAAGAUCUU	1757-1777		AAGAUCUUGGCCUGCCAUGGUUG	1755-1777	
AD-1729690	CAUGGCAGGCCAAGAUCUCAU	1759-1779		AUGAGAUCUUGGCCUGCCAUGGU	1757-1779	
AD-1729729	CUGUGGUGUCUGAGUACUUUU	1819-1839		AAAAGUACUCAGACACCACAGCC	1817-1839	
AD-1729802	AGCGGGACCUGGAGAUAGAAU	1912-1932		AUUCUATCUCCAGGUCCCGCUUC	1910-1932	

【表２－２０】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1729841	GAAGCAGGAAUUCCUGAAUUU	1974-1994		AAAUUCAGGAAUUCCUGCUUCUU	1972-1994	
AD-1729849	AAUUCCUGAAUUUUUAUGACUU	1982-2002		AAGUCAUAAAAUUCAGGAAUUCC	1980-2002	
AD-1729850	AUUCCUGAAUUUUUAUGACUAU	1983-2003		AUAGUCAUAAAAUUCAGGAAUUC	1981-2003	
AD-1729852	UCCUGAAUUUUUAUGACUAUGU	1985-2005		ACAUAGUCAUAAAAUUCAGGAAU	1983-2005	
AD-1729854	CUGAAUUUUUAUGACUAUGACU	1987-2007		AGUCAUAGUCAUAAAAUUCAGGA	1985-2007	
AD-1729856	GAAUUUUUAUGACUAUGACGUU	1989-2009		AACGUCAUAGUCAUAAAAUUCAG	1987-2009	
AD-1729861	UUAUGACUAUGACGUUGCCCU	1994-2014		AGGGCAACGUCAUAGUCAUAAAA	1992-2014	
AD-1729862	UAUGACUAUGACGUUGCCCUU	1995-2015		AAGGGCAACGUCAUAGUCAUAAA	1993-2015	
AD-1729869	AUGACGUUGCCCUGAUCAAGU	2002-2022		ACUUGAUCAGGGCAACGUCAUAG	2000-2022	
AD-1729870	UGACGUUGCCCUGAUCAAGCU	2003-2023		AGCUUGAUCAGGGCAACGUCAUA	2001-2023	
AD-1729872	ACGUUGCCCUGAUCAAGCUCU	2005-2025		AGAGCUUGAUCAGGGCAACGUCA	2003-2025	
AD-1729926	GAGGGAACAACUCGAGCUUUU	2079-2099		AAAAGCUCGAGUUGUUCCCUCGG	2077-2099	
AD-1729933	CAACUCGAGCUUUGAGGCUUU	2086-2106		AAAGCCUCAAAGCUCGAGUUGUU	2084-2106	
AD-1729941	GCUUUGAGGCUUCCUCCAACU	2094-2114		AGUUGGAGGAAGCCUCAAAGCUC	2092-2114	
AD-1729947	AGGCUUCCUCCAACUACCACU	2100-2120		AGUGGUAGUUGGAGGAAGCCUCA	2098-2120	
AD-1729951	UUCCUCCAACUACCACUUGCU	2104-2124		AGCAAGTGGUAGUUGGAGGAAGC	2102-2124	
AD-1729992	CUCCCUGCACAGGAUAUCAAU	2145-2165		AUUGAUAUCCUGUGCAGGGAGCA	2143-2165	
AD-1729993	UCCCUGCACAGGAUAUCAAAU	2146-2166		AUUUGATAUCCUGUGCAGGGAGC	2144-2166	
AD-1729994	CCCUGCACAGGAUAUCAAAGU	2147-2167		ACUUUGAUAUCCUGUGCAGGGAG	2145-2167	
AD-1729996	CUGCACAGGAUAUCAAAGCUU	2149-2169		AAGCTUTGAUAUCCUGUGCAGGG	2147-2169	
AD-1730001	CAGGAUAUCAAAGCUCUGUUU	2154-2174		AAACAGAGCUUUGAUAUCCUGUG	2152-2174	
AD-1730042	GCUGACUCGGAAGGAGGUCUU	2195-2215		AAGACCTCCUUCCGAGUCAGCUU	2193-2215	
AD-1730048	UCGGAAGGAGGUCUACAUCAU	2201-2221		AUGATGTAGACCUCCUUCCGAGU	2199-2221	
AD-1730053	AGGAGGUCUACAUCAAGAAUU	2206-2226		AAUUCUTGAUGUAGACCUCCUUC	2204-2226	
AD-1730059	AAGAAAGGCAGCUGUGAGAGU	2232-2252		ACUCTCACAGCUGCCUUUCUUAU	2230-2252	
AD-1730068	AGCUGUGAGAGAUGCUCAU	2241-2261		AUGAGCAUCUCUCUCACAGCUGC	2239-2261	
AD-1730071	UGUGAGAGAUGCUCAAUAU	2244-2264		AUAUTGAGCAUCUCUCUCACAGC	2242-2264	
AD-1730077	AGGCUAUGACAAAGUCAAGGU	2270-2290		ACCUTGACUUUGUCAUAGCCUGG	2268-2290	
AD-1730103	UUCCUUUGUACUGGAGGAGUU	2316-2336		AACUCCCTCCAGUACAAAGGAACC	2314-2336	
AD-1730108	UUGUACUGGAGGAGUGAGUCU	2321-2341		AGACTCACUCCCUCCAGUACAAAG	2319-2341	
AD-1730110	GUACUGGAGGAGUGAGUCCCU	2323-2343		AGGGACTCACUCCUCCAGUACAA	2321-2343	
AD-1730112	ACUGGAGGAGUGAGUCCCUAU	2325-2345		AUAGGGACUCACUCCUCCAGUAC	2323-2345	
AD-1730118	GGAGUGAGUCCCUAUGCUGAU	2331-2351		AUCAGCAUAGGGACUCACUCCUC	2329-2351	
AD-1730122	AAUACUUGCAGAGGUGAUUCU	2355-2375		AGAATCACCUCUGCAAGUAUUGG	2353-2375	
AD-1730133	UGAUAGUUCACAAGAGAAGUU	2386-2406		AACUTCTCUUGUGAACUAUCAAG	2384-2406	

【表２－２１】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	NM_001710.6内の範囲	配列番号
AD-1730143	CAAGAGAAGUCGUUUUCAUUCU	2396-2416		AGAAUGAAACGACUUCUCUUGUG	2394-2416	
AD-1730164	GAGUAGUGGAUGUCUGCAAAU	2437-2457		AUUUGCAGACAUCCACUACUCCC	2435-2457	
AD-1730167	UAGUGGAUGUCUGCAAAAACU	2440-2460		AGUUUUGCAGACAUCCACUACU	2438-2460	
AD-1730168	AGUGGAUGUCUGCAAAAACCU	2441-2461		AGGUUUUGCAGACAUCCACUAC	2439-2461	
AD-1730169	GUGGAUGUCUGCAAAAACCAU	2442-2462		AUGGUUUUGCAGACAUCCACUA	2440-2462	
AD-1730171	GGAUGUCUGCAAAAACCAGAU	2444-2464		AUCUGGUUUUGCAGACAUCCAC	2442-2464	
AD-1730183	AAACCAGAAGCGGCAAAAGCU	2456-2476		AGCUUUUGCCGCUUCUGGUUUUU	2454-2476	
AD-1730184	AACCAGAAGCGGCAAAAGCAU	2457-2477		AUGCUUUUGCCGCUUCUGGUUUU	2455-2477	
AD-1730256	UGGCUGAAGGAGAAACUCCAU	2529-2549		AUGGAGUUUCUCCUUCAGCCAGG	2527-2549	
AD-1730287	UGGGAUUGAAUUAAAACAGCU	2598-2618		AGCUGUUUUAAUUCAAUCCCACG	2596-2618	
AD-1730288	GGGAUUGAAUUAAAACAGCUU	2599-2619		AAGCUGUUUUAAUUCAAUCCCAC	2597-2619	
AD-1730293	UGAAUUAAAACAGCUGCGACU	2604-2624		AGUCGCAGCUGUUUUAAUUCAAU	2602-2624	
AD-1730476	AAUUAAAACAGCUGCGACAAU	2455-2475		AUUGUCGCAGCUGUUUUAAUUCA	2453-2475	
AD-1730477	AAUUAAAACAGCUGCGACAAU	2455-2475		ATUGTCGCAGCTGUUUUAAUUCA	2453-2475	
AD-1730478	AUUAAAACAGCUGCGACAACU	2456-2476		AGUUGUCGCAGCUGUUUUAAUUC	2454-2476	

【０６３６】

【表３－１】

表3. 補体因子B dsRNA剤の、修飾されたセンス鎖配列およびアンチセンス鎖配列

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1724362	asasggaauGfUfGfaccaggucuuL96		asdAsgadCcdTggucdAcAfuucccuusesc		GGAAGGGAAUGUGACCAGGUCUA	
AD-1724363	asgsggaaugUfGfAfccaggucuauL96		asdTsagdAcdCuggudCaCfauucccususc		GAAGGGAAUGUGACCAGGUCUAG	
AD-1724364	gsgsgaauguGfAfCfcaggucuaguL96		asdCsuadGadCcuggdTcAfcauucccsusu		AAGGGAAUGUGACCAGGUCUAGG	
AD-1724365	gsgsaaugugAfCfCfaggucuagguL96		asdCscudAgdAccugdGuCfacauucccsesu		AGGGAAUGUGACCAGGUCUAGGU	
AD-1724369	usgsugaccaGfGfUfcuaggucuguL96		asdCsagdAcdCuagadCeUfggucacasusu		AUGUGACCAGGUCUAGGUCUGG	
AD-1724370	gsusgaccagGfUfCfuaggucugguL96		asdCscadGadCcuagdAeCfuggucacsasu		AUGUGACCAGGUCUAGGUCUGGA	
AD-1724376	asgsgucuagGfUfCfuggaguuucuL96		asdGsaadAcdTccagdAcCfuagaccusgsg		CCAGGUCUAGGUCUGGAGUUUCA	
AD-1724384	gsusguggagUfUfUfcagcuuggaauL96		asdTscdAadGcugadAaCfuccagacsesu		AGGUCUGGAGUUUCAGCUUGGAC	
AD-1724385	uscsuggagaUfUfCfagcuuggacuL96		asdGsucdCadAgcugdAaAfcuccagasesc		GGUCUGGAGUUUCAGCUUGGACA	
AD-1724386	csusggaguuUfCfAfgcuuggacauL96		asdTsgudCcdAagcudGaAfacuccagsasc		GUCUGGAGUUUCAGCUUGGACAC	
AD-1724530	uscscuuccgAfCfUfucuccaagauL96		asdTscudTgdGagaadGuCfggaaggasgsc		GCUCCUUCCGACUUCUCCAAGAG	
AD-1724572	usgscuccucUfGfGfcuucuaccuL96		asdGsggdTadGaagcdCaGfaaggacascsa		UGUGGUCCUUCUGGCUUCUACCCG	
AD-1724574	uscscuucugGfCfUfucuacccguuL96		asdAscgdGgdTagaadGcCfagaaggascsa		UGUCCUUCUGGCUUCUACCCGUA	
AD-1724575	cscsuucuggCfUfUfcuacccguauL96		asdTsacdGgdGuagadAgCfcagaaggsasc		GUCCUUCUGGCUUCUACCCGUAC	
AD-1724576	csusucuggcUfUfCfuacccguacuL96		asdGsuadCgdGguagdAaGfccagaagsgsa		UCCUUCUGGCUUCUACCCGUACC	
AD-1724579	csusggcuucUfAfCfccguacccuuL96		asdAsggdGudAcgggdTaGfaagccagsasa		UUCUGGCUUCUACCCGUACCCUG	
AD-1724586	csusacccguAfCfCfcugugcagauL96		asdTscudGcdAcagggdGuAfcgggaagsasa		UUCUACCCGUACCCUGUGCAGAC	
AD-1724600	usgscagacaCfGfUfaccugcagauL96		asdTscudGcdAgguadCgUfgucugcascsa		UGUGCAGACACGUACCUGCAGAU	
AD-1724651	asasggcagaGfUfGfcagagcaauuL96		asdAsuudGcdTcugcdAcUfcugceuuscsc		GGAAGGCAGAGUGCAGAGCAAUC	
AD-1724653	gsgscagaguGfCfCfAfgagcaaucuL96		asdGsgadTudGcucudGcAfcucugccsusu		AAGGCAGAGUGCAGAGCAAUCCA	
AD-1724685	csgsgucuccCfUfAfcuacaauguuL96		asdAscadTudGuagudAgGfgagaccgsgsg		CCCGGUCUCCCUACUACAAUGUG	
AD-1724691	cscscuacuaCfAfAfugugagugauuL96		asdTscadCudCacaudTgUfagugagggsasg		CUCCCUACUACAAUGUGAGUGAU	
AD-1724692	cscsuacuacAfAfUfgugagugauuL96		asdAsucdAcdTcacadTuGfuagugagggsgsa		UCCCUACUACAAUGUGAGUGAUG	
AD-1724693	csusacuacaAfUfGfugagugauguL96		asdCsaudCadCucacdAuUfguagugagsgsg		CCCUACUACAAUGUGAGUGAUGA	
AD-1724695	ascsuacaauGfUfGfugaugagguL96		asdCsucdAudCacucdAcAfuuguagugusasg		CUACUACAAUGUGAGUGAUGAGGA	
AD-1724698	ascsaaugugAfGfUfgaugagaucuL96		asdGsaudCudCaucadCuCfacaauugusasg		CUACAAUGUGAGUGAUGAGGAUCU	
AD-1724699	csasaugugaGfUfGfaugagaucuuL96		asdAsgadTcdTcaucdAcUfcacaauugsusa		UACAAUGUGAGUGAUGAGGAUCUC	
AD-1724700	asasugugagUfGfAfugagaucucuL96		asdGsagdAudCucaudCaCfucacaauusgsu		ACAAUGUGAGUGAUGAGGAUCUCU	
AD-1724701	asusugugagUfGfAfUfgagaucucuuL96		asdAsagdGadTcucadTcAfcucacaaususg		CAAUGUGAGUGAUGAGGAUCUCUU	
AD-1724702	usgsugaggaAfUfGfagaucucuuuL96		asdAsagdAgdAucucdAuCfacucacasusu		AAUGUGAGUGAUGAGGAUCUCUUU	
AD-1724703	gsusgaggugAfUfGfAfgaucucuuuuL96		asdAsaadGadGaucudCaUfcacucacsasu		AUGUGAGUGAUGAGGAUCUCUUUC	
AD-1724704	usgsagugauGfAfUfgaucucuuucuL96		asdGsaadAgdAgaucdTcAfucacucascsa		UGUGAGUGAUGAGGAUCUCUUUCC	
AD-1724705	gsasgugaugAfGfAfucucuuucccuL96		asdGsgadAadGagaudCuCfaucacucsasc		GUGAGUGAUGAGGAUCUCUUUCCA	

【表３－２】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1724706	asgsugaugaGfAfUfcucuuuccauL96		asdTsggdAadAgagadTcUfcaucacuscsa		UGAGUGAUGAGAUCUCUUUCCAC	
AD-1724707	gsusgaugagAfUfCfucuuuccacuL96		asdGsugdGadAagagdAuCfucaucacusc		GAGUGAUGAGAUCUCUUUCCACU	
AD-1724708	usgsaugagaUfCfUfcuuuccacuuL96		asdAsgudGgdAaagadGaUfcucaucascsu		AGUGAUGAGAUCUCUUUCCACUG	
AD-1724714	gsasucucuuUfCfCfacugcuaugaL96		asdCsaudAgdCagugdGaAfagagaucsusc		GAGAUCUCUUUCCACUGCUAUGA	
AD-1724715	asusucucuuuCfCfAfcugcuaugaaL96		asdTscadTadGcagugdTgGfaaagagasusc		AGAUCUCUUUCCACUGCUAUGAC	
AD-1724716	uscsucuuucCfAfCfugcuaugacuL96		asdGsucdAudAgcagdTgGfaaagagasusc		GAUCUCUUUCCACUGCUAUGACG	
AD-1724717	csuscuuucaCfAfCfUfgcuaugacguL96		asdCsgudCadTagcadGuGfgaaagagsasu		AUCUCUUUCCACUGCUAUGACGG	
AD-1724718	uscsuuuccaCfUfGfCfcuaugacggsu		asdCscgdTcdAuagcdAgUfggaaagagsgsa		UCUCUUUCCACUGCUAUGACGGU	
AD-1724725	ascsugcuauGfAfCfCfgguuacacuuL96		asdAsgudGudAaccgdTcAfuagcagusgsg		CCACUGCUAUGACGGUUACACUC	
AD-1724726	csusgcuaugAfCfGfguuacacucuL96		asdGsagdTgdTaaccdGuCfauagcagsusg		CACUGCUAUGACGGUUACACUCU	
AD-1724730	usasugacggUfUfAfcacucuccggL96		asdCsggdAgdAgugudAacCfcgcauasgsc		GCUAUGACGGUUACACUCUCCGG	
AD-1724731	asusgacgguUfAfCfacucuccggaL96		asdCscgdGadGagugdTaAfccgcauasusg		CUAUGACGGUUACACUCUCCGGG	
AD-1724741	asuscgcaccUfGfCfcaagugaauuL96		asdAsuudCadCuugdCaGfgugcgauusug		CAAUCGCACCUGCCAAGUGAAUG	
AD-1724742	uscsgcaccuGfCfCfaagugaauguL96		asdCsaudTcdAcuugdGcAfggugcgasusu		AAUCGCACCUGCCAAGUGAAUGG	
AD-1724743	csgscaccugCfCfAfagugaauggL96		asdCscdTudCacuudGgCfaggugcgasu		AUCGCACCUGCCAAGUGAAUGGC	
AD-1724776	csasgacagcGfAfUfcugugacaauL96		asdTsugdTcdAcagudTcGfcugucugcsc		GGCAGACAGCGAUCUGUGACAAC	
AD-1724777	asgsacagcgAfUfCfugugacaacuL96		asdGsuudGudCacagdAuCfgcugucusgsc		GCAGACAGCGAUCUGUGACAACG	
AD-1724778	gsascagcgaUfCfUfgugacaacguL96		asdCsgudTgdTcacadGaUfcgcugucsusg		CAGACAGCGAUCUGUGACAACGG	
AD-1724779	ascsagcgauCfUfGfugacaacgguL96		asdCscgdTudGucacdAgAfucgcugucscsu		AGACAGCGAUCUGUGACAACGGA	
AD-1724780	csasgcgaucUfGfUfgacaacggauL96		asdTsccdGudTgucadCaGfaucgcugsusc		GACAGCGAUCUGUGACAACGGAG	
AD-1724781	asgscgaucuGfUfGfacaacggaguL96		asdCsucdCgdTgucdAcAfgaucgcusgsu		ACAGCGAUCUGUGACAACGGAGC	
AD-1724792	usgsgcacaaGfGfAfagguggcaauL96		asdTsgcdCcdAccudCcUfugugcasasu		AUUGGCACAAGGAAGGUGGGCAG	
AD-1724819	cscsgccuugAfAfGfacagcgucauL96		asdTsgadCgdCugucdTuCfaaggcggsusa		UACCGCCUUGAAGACAGCGUCAC	
AD-1724823	csusugaagaCfAfGfgucgcuauuL96		asdTsagdGudGacgcdTgUfcucaagsgsc		GCCUUGAAGACAGCGUCACCUAC	
AD-1724824	ususgaagacAfGfCfgucgcuaccuL96		asdGsuudCgdTgacgdCuGfucucaasgsg		CCUUGAAGACAGCGUCACCUACC	
AD-1724825	usgsaagacaGfCfGfucgcuaccuuL96		asdGsgudAgdGugacdGcUfgucuucasasg		CUUGAAGACAGCGUCACCUACCA	
AD-1724860	gsusgucaggAfAfGfgugcucuuuL96		asdAsagdAgdCcaccdTuCfcugacacsgsu		ACGUGUCAGGAAGGUGGCUCUUG	
AD-1724894	cscsuuccugCfCfAfagacuccuuuL96		asdAsagdGadGucuudCgcCfaggaaggscsu		AGCCUUCCUGCCAAGACUCCUUC	
AD-1724897	uscscugccaAfGfAfcuccuucauuL96		asdAsugdAadGgagudCuUfggcaggasasg		CUUCCUGCCAAGACUCCUUCAUG	
AD-1724899	csusgccaagAfCfUfccuucauguuL96		asdAscadTgdAaggadGuCfuuggcaggsga		UCCUGCCAAGACUCCUUCAUGUA	
AD-1724900	usgscaagaCfUfCfcuucauguauL96		asdTsacdAudGaaggdAgUfcuuggcasgsg		CCUGCCAAGACUCCUUCAUGUAC	
AD-1724903	csasagacucCfUfUfcauguacgauL96		asdTscgdTadCaugadAgGfagucuugsgsc		GCCAAGACUCCUUCAUGUACGAC	
AD-1724904	asasgacuccUfUfCfauguacgacuL96		asdGsucdCgdAcaugdAaGfgagucuusgsg		CCAAGACUCCUUCAUGUACGACA	
AD-1724905	asgsacuccuUfCfAfuguacgacauL96		asdTsgudCgdTacaudGaAfggagucususg		CAAGACUCCUUCAUGUACGACAC	
AD-1724906	gsascuccuuCfAfUfguacgacacuL96		asdGsugdTcdGuacadTgAfaggagucsusu		AAGACUCCUUCAUGUACGACACC	

【表３－３】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1724910	csasagagguGfGfCfcgaagcuuuuL96		asdAsaadGcdTucggdCcAfccucuugsag		CUCAAGAGGUGGCCGAAGCUUUC	
AD-1724919	gscscgaagcUfUfUfccugucucuuL96		asdGsaadGadCaggadAaGfcuucggcscsa		UGGCCGAAGCUUUCCUGUCUUCC	
AD-1724945	asgsagaccaUfAfGfaaggagucgcuL96		asdCsgadCudCcuucdTaUfggucucusgsu		ACAGAGACCAUAGAAGGAGUCGA	
AD-1724946	gsasgaccauAfGfAfaggagucgauL96		asdTsegdAcdTccuudCuAfuggucucsusg		CAGAGACCAUAGAAGGAGUCGAU	
AD-1724947	asgsaccauaGfAfAfggaggucgauuL96		asdAsucdGadCuccudTcUfuggucucscsu		AGAGACCAUAGAAGGAGUCGAUG	
AD-1724948	gsascauagAfAfGfgaggucgauguL96		asdCsaudCgdAccuccdTuCfuaggucsusc		GAGACCAUAGAAGGAGUCGAUGC	
AD-1724949	ascscauagaAfGfGfagucgaugcuL96		asdGscadTcdGacucdCuUfcuaggucsesu		AGACCAUAGAAGGAGUCGAUGCU	
AD-1725000	cscsaucaggCfUfCfcaugaacauuL96		asdAsugdTudCauggdAgCfcugaaggsgsu		ACCUUCAGGCUCCAUGAACAUC	
AD-1725003	uscsaggcucCfAfUfgaacaucuauL96		asdTsagdAudGuucadTgGfagccugasasg		CUUCAGGCUCCAUGAACAUCUAC	
AD-1725004	csasggcuccAfUfGfaacaucuacuL96		asdGsuadCadTguucdAuGfgagccugsasa		UUCAGGCUCCAUGAACAUCUACC	
AD-1725013	usgsaacaucUfAfCfCfcuggugcuauL96		asdTsagdCadCcaggdTaGfaguucasusg		CAUGAACAUCUACCUGGUGCUAG	
AD-1725015	asascaucuaCfCfUfggugcuagauL96		asdTscudAgdCaccadGgUfagauguuscsa		UGAACAUCUACCUGGUGCUAGAU	
AD-1725017	csasucuaccUfGfGfugcuagauguL96		asdCsaudCudAgcacdCaGfguagaugsusu		AACAUCUACCUGGUGCUAGAUGG	
AD-1725018	asuscuaccuGfGfUfgcuagauggauL96		asdCscadTcdTagcadCcAfgguagaugsusu		ACAUCUACCUGGUGCUAGAUGGA	
AD-1725019	uscsuaccugGfUfGfcuagauggauuL96		asdTsccdAudCuagcdAcCfagguagasusg		CAUCUACCUGGUGCUAGAUGGAU	
AD-1725020	csusaccuggUfGfCfuagauggauuL96		asdAsucdCadTcuagdCaCfcagguagsasu		AUCUACCUGGUGCUAGAUGGAUC	
AD-1725021	usascculggaGfCfUfagauggaucuL96		asdGsaudCcdAucuadGcAfccagguasgsa		UCUACCUGGUGCUAGAUGGAUCA	
AD-1725022	ascscuggugCfUfAfgauggaucauL96		asdTsgadTcdCaucudAgCfaccaggusasg		CUACCUGGUGCUAGAUGGAUCAG	
AD-1725023	cscsuggugcUfAfGfgauggaucaguL96		asdCsugdAudCcaucdTaGfcaccaggsusa		UACCUGGUGCUAGAUGGAUCAGA	
AD-1725025	usgsgugcuaGfAfUfggaucagacuL96		asdGsucdTgdAuccadTcUfagcaccasgsg		CCUGGUGCUAGAUGGAUCAGACA	
AD-1725027	gsusgcuagaUfGfGfaucagacaguL96		asdCsugdTcdTgaucdCaUfcuagcacscsa		UGGUGCUAGAUGGAUCAGACAGC	
AD-1725028	usgscuagauGfGfAfucagacagcuL96		asdGscudGudCugaudCcAfucuagcascsc		GGUGCUAGAUGGAUCAGACAGCA	
AD-1725033	gsasugguucAfGfAfcagcauuggcuL96		asdCscadAudGcugudCuGfaucccaucsusa		UAGAUGGAUCAGACAGCAUUGGG	
AD-1725039	csasacuucaCfAfGfgagccaaaauL96		asdTsuudTgdGcucdCuGfugaaguusgsc		AGCAACUUCACAGGAGCCAAAAG	
AD-1725040	asascuucacAfGfGfagccaaaauguL96		asdTsuudTudGgcudCuGfugaaguusgsc		GCAACUUCACAGGAGCCAAAAGU	
AD-1725041	ascsuucacaGfGfAfgccaaaauguL96		asdCsuudTudTggcudCcUfgugaagususg		CAACUUCACAGGAGCCAAAAGUG	
AD-1725042	csusucacagGfAfGfccaaaauguL96		asdAscudTudTuggcdTcCfugugaagsusu		AACUUCACAGGAGCCAAAAGUGG	
AD-1725043	ususcacaggAfGfCfccaaaauguL96		asdCsacdTudTuuggdCuCfcugugaasgsu		ACUUCACAGGAGCCAAAAGUGU	
AD-1725044	uscsacaggaGfCfCfCfaaaauguuL96		asdAscadCudTuuugdGcUfccugugaasgs		CUUCACAGGAGCCAAAAGUGUC	
AD-1725045	csascaggagCfCfCfAfaaauguucuL96		asdGsacdAcdTuuuudCgCfuccugugsasa		UUCACAGGAGCCAAAAGUGUCU	
AD-1725046	ascsaggagcCfCfAfAfaauguucuuL96		asdAsgadCadCuuuudTgGfcuccugugsga		UCACAGGAGCCAAAAGUGUCUA	
AD-1725047	csasggagccAfAfAfaaguucuauL96		asdTsagdAcdAcuuudTuGfgcuccugsusg		CACAGGAGCCAAAAGUGUCUAG	
AD-1725048	asgsgagccaAfAfAfaguucuaguL96		asdCsuadGadCacuudTuUfggcuccusgsu		ACAGGAGCCAAAAGUGUCUAGU	
AD-1725049	gsgsagccaaAfAfAfguucuaguuL96		asdAscudAgdAcacudTuUfuggcuccsusg		CAGGAGCCAAAAGUGUCUAGUC	
AD-1725050	gsasgccaaaAfAfGfguucuaguuL96		asdGsacdTadGacacdTuUfuuggcucscsu		AGGAGCCAAAAGUGUCUAGUCA	

10

20

30

40

50

【表３－４】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1725051	asgscCaaaaAfGfUfgucuagucauL96		asdTsgadCudAgacadCuUfuuggcuscsc		GGAGCCAAAAAGUGUCUAGUCAA	
AD-1725052	gscscaaaaaGfUfGfucuagucaauL96		asdTsugdAcdTagacdAcUfuuuggcsusc		GAGCCAAAAAGUGUCUAGUCAAC	
AD-1725053	cscsaaaaagUfGfUfcuagucaacuL96		asdGsuudGadCuagadCaCfuuuuggscsu		AGCCAAAAAGUGUCUAGUCAACU	
AD-1725054	csasaaaaaguGfUfCfuagucaacuuL96		asdAsgudTgdAcuagdAcAfcuuuuuggsgsc		GCCAAAAAGUGUCUAGUCAACUU	
AD-1725055	asasaaaguGfUfCfUfagucaacuuuL96		asdAsagdTudGacuadGaCfacuuuuuggsg		CCAAAAAGUGUCUAGUCAACUUA	
AD-1725056	asasaaguguGfUfAfgucaacuuaauL96		asdTsaadGudTgacudAgAfcacuuuuusgg		CAAAAAGUGUCUAGUCAACUUAA	
AD-1725057	asasaguguCfUfAfGfucaacuuaauL96		asdTsuadAgdTgacdTaGfacacuuuusuu		AAAAAGUGUCUAGUCAACUUAAU	
AD-1725058	asasgugucuAfGfUfcaacuuaauuL96		asdAsuudAadGugugadCuAfgacacuuusuu		AAAAGUGUCUAGUCAACUUAAUU	
AD-1725059	asgsugucuaGfUfCfaacuuaauuuL96		asdAsaudTadAgugdAcUfagacacuusuu		AAAGUGUCUAGUCAACUUAAUUG	
AD-1725060	gsusgucuagUfCfUfAfacuuaauuguL96		asdCsaadTudAgguudGaCfuagacacsusu		AAGUGUCUAGUCAACUUAAUUGA	
AD-1725061	usgsucuaguCfUfAfCfuuaauuugauL96		asdTscadAudTaagudTgAfcuagacascsu		AGUGUCUAGUCAACUUAAUUGAG	
AD-1725062	gsuscuagucAfUfAfCfuaauuugguL96		asdCsucdAadTuaagdTuGfucuagacsasc		GUGUCUAGUCAACUUAAUUGAGA	
AD-1725066	asgscuaacuUfAfUfAfuugagaaggaL96		asdCscudTcdTcaaudTaAfguugacusasg		CUAGUCAACUUAAUUGAGAAGGU	
AD-1725074	usasauugagAfAfUfGfuggcaaguuuL96		asdAscudTgdCcacdTuCfucaauuasasg		CUUAAUUGAGAAGGUGGCAAGUU	
AD-1725075	asasuugagaAfGfUfggcaaguuuuL96		asdAsacdTudGccacdCuUfcucaauusasa		UUAAUUGAGAAGGUGGCAAGUUA	
AD-1725079	gsasgaaggucGfGfUfCfaaguuauggauL96		asdCscadTadAcuugdCcAfccuucucsasa		UUGAGAAGGUGGCAAGUUAUGGUU	
AD-1725080	asgsaaggucGfUfCfAfaguuauggauuL96		asdAsccdAudAacuudGcCfaccuucuscsa		UGAGAAGGUGGCAAGUUAUGGUUG	
AD-1725082	asasggcgcAfAfGfUfuauggugugauL96		asdAscadCcdAuaacdTuGfccaccuuscsu		AGAAGGUGGCAAGUUAUGGUUGU	
AD-1725083	asgsuggcaAfGfUfUfuauggugugauL96		asdCsacdAcdCauaadCuUfgccaccuusgc		GAAGGUGGCAAGUUAUGGUUGUG	
AD-1725088	gscsaguuaUfGfGfUfugugaagccuL96		asdGsgcdTudCacacdCaUfaacuugcscsa		UGGCAAGUUAUGGUUGUGAAGCCA	
AD-1725092	gsusuauggguGfUfGfaagccaagauL96		asdTscudTgdGcuucdAcAfccauaacsusu		AAGUUAUGGUUGUGAAGCCAAGAU	
AD-1725095	asusggugugAfAfGfCfcaagauauuL96		asdAsuadTcdTuggcdTuCfacaccausasa		UUAUGGUUGUGAAGCCAAGAUAUG	
AD-1725096	usgsgugugaAfGfCfCfaagauauguL96		asdCsaudAudCuuggdCuUfcacaccasusa		UAUGGUUGUGAAGCCAAGAUAUGG	
AD-1725122	asasauuuggGfGfUfCfaaagugucuL96		asdGsacdAcdTuugadCcCfaaauuuusgsg		CCAAAAUUUGGGUCAAAGUGUCUG	
AD-1725123	asasauuuggGfUfCfUfaaagugucuuL96		asdAsgadCadCuuugdAcCfcaaauuususg		CAAAAUUUGGGUCAAAGUGUCUG	
AD-1725125	asusuggguCfAfAfagugucugauL96		asdTscadGadCacuudTgAfccaaauusu		AAAUUUGGGUCAAAGUGUCUGAA	
AD-1725156	gsusaugcaGfAfCfUfggucacguL96		asdCsgudGadCccagdTcUfgcauuacsusg		CAGUAAUGCCAGACUGGGUCACGA	
AD-1725157	usasaugcagAfCfUfGfggucacgauL96		asdTscgdTgdAcccadGuCfugcauuasesu		AGUAAUGCCAGACUGGGUCACGAA	
AD-1725158	asasugcagaCfUfGfGfgucacgaauL96		asdTsucdGudGacccdAgUfcugcauusasc		GUAAUGCCAGACUGGGUCACGAAG	
AD-1725159	asusgcagacUfGfGfGfgucacgaaguL96		asdCsuudCgdTgacccdCaGfucugcaususa		UAAUGCCAGACUGGGUCACGAAGC	
AD-1725184	asasugaaauCfAfAfUfuuagaagauuL96		asdTscudTcdAuaaudTgAfuuucauusgsa		UCAAUGAAAUCAAUUAUGAAGAC	
AD-1725186	usgsaaaucaAfUfUfAfugaagaccuL96		asdGsgudCudTcauadAuUfgauuucasusu		AAUGAAAUCAAUUAUGAAGACCA	
AD-1725189	asasucaauuAfUfGfAfagaccacauL96		asdTsgudCgdTcuucdAuAfauugauususc		GAAAUCAAUUAUGAAGACCACAA	
AD-1725190	asuscaauuaUfGfAfAfgaccacaauL96		asdTsugdTgdGucuudCaUfaauugaususu		AAAUCAAUUAUGAAGACCACAAG	
AD-1725191	uscsaauuauGfAfAfgaccacaagaL96		asdCsuudGudGgucudTcAfuaauugasusu		AAUCAAUUAUGAAGACCACAAGU	

【表３－５】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1725192	csasaauuaugAfAfGfaccacaaguuL96		asdAscudTgdTggucdTuCfauaauugsasu		AUCAAUUAUGAAGACCACAAGUU	
AD-1725193	asasuuaugaAfGfAfccacaaguuuL96		asdAsacdTudGuggudCuUfcauaauusgsa		UCAAUUAUGAAGACCACAAGUUG	
AD-1725194	asusuaugaaGfAfCfcacaaguugL96		asdCsaadCudTguggdTcUfucauaaususg		CAAUUAUGAAGACCACAAGUUGA	
AD-1725195	ususaugaagAfCfCfacaaguugaaL96		asdTscadAcdTuguggdGuCfuucauaasusu		AAUUAUGAAGACCACAAGUUGAA	
AD-1725196	usasugaagaCfCfAfcaaguugaauL96		asdTsucdAadCuuguudGgUfcuucauasasu		AUUAUGAAGACCACAAGUUGAAG	
AD-1725197	asusgaagaCfCfAfCfaaguugaaguL96		asdCsuudCadAcuuugdTgGfucuucausasa		UUAUGAAGACCACAAGUUGAAGU	
AD-1725198	usgsaagaccAfCfAfaguugaaguuL96		asdAscudTcdAacuudGuGfgucuucasusa		UAUGAAGACCACAAGUUGAAGUC	
AD-1725199	gsasagaccaCfAfAfguugaagucuL96		asdGsacdTudCaacudTgUfggucuucsasu		AUGAAGACCACAAGUUGAAGUCA	
AD-1725200	asasgaccacAfAfGfuugaagucauL96		asdTsgadCudTcaacdTuGfuggucuucsa		UGAAGACCACAAGUUGAAGUCAG	
AD-1725201	asgsaccacaAfGfUfugaagucagL96		asdCsugdAcdTucaadCuUfguggucususc		GAAGACCACAAGUUGAAGUCAGG	
AD-1725203	ascscacaagUfUfGfaagucaggaL96		asdCscdTgdAcuucdAaCfuuguggucsu		AGACCACAAGUUGAAGUCAGGGA	
AD-1725204	cscsacaaguUfGfAfagucaggaaL96		asdTscdCudGacuudCaAfcuuguggsusc		GACCACAAGUUGAAGUCAGGGAC	
AD-1725205	csascaaguuGfAfAfgucaggacuL96		asdGsucdCcdTgacudTcAfacuugugsgsu		ACCACAAGUUGAAGUCAGGGACU	
AD-1725206	ascsaguugAfAfGfucaggacauuL96		asdAsgudCcdCugacdTuCfaacuugusgsg		CCACAAGUUGAAGUCAGGGACUA	
AD-1725208	asasguugaaGfUfCfaggacuaauL96		asdTsuadGudCccugdAcUfucaacuusgsu		ACAAGUUGAAGUCAGGGACUAAC	
AD-1725211	usasgaagucAfGfUfgacuaacacuL96		asdGsugdTudAgucddCuGfacuucaascsu		AGUUGAAGUCAGGGACUAACACC	
AD-1725212	usgsaagucaGfUfGfacuaacaccuL96		asdGsgudGudTagucdCcUfgacuucasasc		GUUGAAGUCAGGGACUAACACCA	
AD-1725215	asgsucagggAfCfUfaacaccaaguL96		asdCsuudGgdTguuadGuCfccugacususc		GAAGUCAGGGACUAACACCAAGA	
AD-1725216	gsuscagggaCfUfAfaacaccaaguL96		asdTscudTgdGugudAgUfcccugacsusu		AAGUCAGGGACUAACACCAAGAA	
AD-1725243	cscsaggcagUfGfUfacagcaugauL96		asdTscadTgdCugudCaCfugccuggsasg		CUCCAGGCAGUGUACAGCAUGAU	
AD-1725244	csasggcaguGfUfAfcagcaugauuL96		asdAsucdAudGcugudAcAfcugccuggsgsa		UCCAGGCAGUGUACAGCAUGAUG	
AD-1725245	asgsgcagugUfAfCfagcaugauguL96		asdCsaudCadTgcugdTaCfacugccusgsg		CCAGGCAGUGUACAGCAUGAUGA	
AD-1725247	gscsaguguaCfAfGfcaugaugagL96		asdCsucdAudCaugcdTgUfacacugcscsu		AGGCAGUGUACAGCAUGAUGAGC	
AD-1725327	csusgauggaUfUfGfcacaacauguL96		asdCsaudGudTgugcdAaUfccaucagsusc		GACUGAUGGAUUGCACAACAUGG	
AD-1725328	usgsauggauUfGfCfacaacaugguL96		asdCscadTgdTugugdCaAfuccaucasgsu		ACUGAUGGAUUGCACAACAUGGG	
AD-1725329	gsasuggauuGfCfAfcaacaugguL96		asdCsccdAudGuugudGcAfaucaucsasg		CUGAUGGAUUGCACAACAUGGGC	
AD-1725330	asusggauugCfAfCfaacaugguL96		asdGsccdCadTguugdTgCfaaucaucsa		UGAUGGAUUGCACAACAUGGGCG	
AD-1725331	usgsgauugcAfCfAfcaugggcguL96		asdCsgcdCcdCaugudGuGfcaaucasusc		GAUGGAUUGCACAACAUGGGCGG	
AD-1725332	gsgsauugcaCfAfAfcaugggcguL96		asdCscgdCcdCaugudTgUfgcaaucasau		AUGGAUUGCACAACAUGGGCGGG	
AD-1725333	gsascccaauUfAfCfUfgucaauugauL96		asdTscadAudGacagdTaAfuugggucgsc		GGGACCCAAUUACUGUCAUUGAU	
AD-1725334	ascsccaauuAfCfUfgucaauugauuL96		asdAsucdAadTgacadGuAfauugggucgsc		GGACCCAAUUACUGUCAUUGAUG	
AD-1725336	cscsaauuacUfUfGfUfcaauugaugauL96		asdTscadTcdAaugadCaGfuaauugggsgsu		ACCCAAUUACUGUCAUUGAUGAG	
AD-1725344	usgsucaauugAfUfGfagaucccggguL96		asdCscdCgdAaucudAuCfaaugacasgsu		ACUGUCAUUGAUGAGAUCCCGGGA	
AD-1725345	gsuscaauugaUfGfAfgaucccgggauL96		asdTscdCgdGaucudCaUfcaaugacsasg		CUGUCAUUGAUGAGAUCCCGGGAC	
AD-1725347	csasuugaugAfGfAfucccgggacuuL96		asdAsgudCcdCggaudCuCfaucaaugsasc		GUCAUUGAUGAGAUCCCGGGACUU	

【表３－６】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1725348	asusugaugaGfAfUfcgggacuuuL96		asdAsagdTcdCggagdTcUfcaucaausgsa		UCAUUGAUGAGAUCCGGGACUUG	
AD-1725376	usugggcaagGfAfUfcgcaaaaacuL96		asdGsuudTudTgcgadTcCfuugccaausgsg		CAUUGGCAAGGAUCGCAAAAACC	
AD-1725377	usgsgcaaggAfUfCfgcaaaaaccuL96		asdGsgudTudTugcgdAuCfcuugccaasasu		AUUGGCAAGGAUCGCAAAAACCC	
AD-1725378	gsgscaaggaUfCfGfcaaaaacccuL96		asdGsggdTudTuugcdGaUfccuugccsasa		UUGGCAAGGAUCGCAAAAACCCA	
AD-1725397	csasaggaggGfAfUfuaucuggauuL96		asdAsucdCadGauaaadTcCfuccuugsgsg		CCCAAGGGAGGAUUAUCUGGAUG	
AD-1725402	gsasggauuaUfCfUfggaugucuauL96		asdTsagdAcdAuccadGaUfaauccucscsc		GGGAGGAUUAUCUGGAUGUCUAU	
AD-1725403	asgsgauuauCfUfGfgaugucuauuL96		asdAsuadGadCauccdAgAfuaauccuscsc		GGAGGAUUAUCUGGAUGUCUAUG	
AD-1725404	gsgsauuauuCfUfGfGfauguctauguL96		asdCsaudAgdAcauccdCaGfuaauccusuc		GAGGAUUAUCUGGAUGUCUAUGU	
AD-1725405	gsasuuauucuGfGfAfUfgucuauguuL96		asdAscadTadGacaudCcAfguaaauccsesu		AGGAUUAUCUGGAUGUCUAUGUG	
AD-1725406	asusuaucugGfAfUfgucuaugugL96		asdCsacdAudAgacadTcCfagauaausesc		GGAUUAUCUGGAUGUCUAUGUGU	
AD-1725407	ususaucuggAfUfGfucuaugugL96		asdAscadCadTagacdAuCfcagauaasusc		GAUUAUCUGGAUGUCUAUGUGUU	
AD-1725408	usasucuggaUfGfUfcuaugugL96		asdAsacdAcdAuagadCaUfccagauasasu		AUUAUCUGGAUGUCUAUGUGUUU	
AD-1725409	asuscuggauGfUfCfuaugugL96		asdAsaadCadCauagdAcAfuccagauasasa		UUAUCUGGAUGUCUAUGUGUUUG	
AD-1725410	uscsuggaugUfCfUfaugugL96		asdCsaadAcdAcauadGaCfauccagasasa		UAUCUGGAUGUCUAUGUGUUUGG	
AD-1725411	csusggauguCfUfAfugugL96		asdCscadAadCacaudAgAfcauccagsasu		AUCUGGAUGUCUAUGUGUUUGGG	
AD-1725427	asascaaguGfAfAfcaucaaugcuL96		asdGscadTudGaugudTcAfcuuggusesa		UGAACCAAGUGAACAUCAAUGCU	
AD-1725428	ascscaagugAfAfCfaucaaugcuuL96		asdAsgcdAudTgaugdTuCfacuuggususc		GAACCAAGUGAACAUCAAUGCUU	
AD-1725429	cscsaagugaAfCfAfucaaugcuuuL96		asdAsagdCadTugaudGuUfcacuuggsusu		AACCAAGUGAACAUCAAUGCUUU	
AD-1725430	csasagugaaCfAfUfcaaugcuuuuL96		asdAsaadGcdAuugadTgUfucacuugsgsu		ACCAAGUGAACAUCAAUGCUUUG	
AD-1725439	asuscaaugcUfUfUfggcuuccaaaL96		asdTsugdGadAgccadAaGfcauugausgsu		ACAUCAAUGCUUUGGCUUCCAAG	
AD-1725440	uscsaaugccuUfUfGfgcuuccaagaL96		asdCsuudGgdAagccdAaAfgcauugasusg		CAUCAAUGCUUUGGCUUCCAAGA	
AD-1725441	csasaugccuuUfGfGfcuuccaagaaL96		asdTscudTgdGaagcdCaAfagcauugsasu		AUCAAUGCUUUGGCUUCCAAGAA	
AD-1725449	usgsgcuuccAfAfGfaaagacaauuL96		asdAsuudGudCuuucdTuGfgaagccasasa		UUUGGCUUCCAAGAAAGACAAUG	
AD-1725453	ususcaagaAfAfGfacaaugagcuL96		asdGscudCadTugucdTuUfcuuggaasgsc		GCUUCCAAGAAAGACAAUGAGCA	
AD-1725454	uscscaagaaAfGfAfcaaugagcauL96		asdTsgcdTcdAuugudCuUfucuuggasasg		CUUCCAAGAAAGACAAUGAGCAA	
AD-1725456	csasagaaagAfCfAfaugagcaacuL96		asdGsuudGcdTcauudGuCfuuucuuggsgsa		UCCAAGAAAGACAAUGAGCAACA	
AD-1725457	asasgaagaCfAfAfugagcaacauL96		asdTsgudTgdCucaudTgUfcuuucuuasgsg		CCAAGAAAGACAAUGAGCAACAU	
AD-1725460	asasagacaaUfGfAfgcaacauguuL96		asdAscdTgdTugcudCaUfugucuuuusesu		AGAAAGACAAUGAGCAACAUGUG	
AD-1725462	asgsacaaugAfGfCfaacauguguuL96		asdAscadCadTguugdCuCfauugucususu		AAAGACAAUGAGCAACAUGUGUU	
AD-1725463	gsascaaugaGfCfAfacauguguuuL96		asdAsacdAcdAuguudGcUfcauugucsusu		AAGACAAUGAGCAACAUGUGUUC	
AD-1725464	ascsaaugagCfAfAfcauguguucuL96		asdGsaadCadCaugudTgCfucauugusesu		AGACAAUGAGCAACAUGUGUUCA	
AD-1725465	csasaugagcAfAfCfauguguucauL96		asdTsgadAcdAcaugdTuGfcucauugsusc		GACAAUGAGCAACAUGUGUUCAA	
AD-1725467	asusgagcaaCfAfUfguguucaaauL96		asdTsudGadAcacadTgUfugcucauusug		CAAUGAGCAACAUGUGUUCAAAG	
AD-1725469	gsasgcaacaUfGfUfguucaaaguuL96		asdAscudTudGaacadCaUfgugcucsasu		AUGAGCAACAUGUGUUCAAAGUC	
AD-1725470	asgscaacauGfUfGfuucaaagucuL96		asdGsacdTudTgaacdAcAfugugcuscsa		UGAGCAACAUGUGUUCAAAGUCA	

【表３－７】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1725472	csasacauguGfUfUfcaaagucaauL96		asdTsugdAcdTnugadAcAfcauguqscsu		AGCAACAUGUUGUUCAAAGUCAAG	
AD-1725473	asascaugugUfUfCfaaagucaagL96		asdCsnudGadCnnugdAaCfacauguusgsc		GCAACAUGUUGUUCAAAGUCAAGG	
AD-1725474	ascsauguguUfCfAfaagucaaggL96		asdCscudTgdAcnnudGaAfcacauguusgsg		CAACAUGUGUUCAAAGUCAAGGA	
AD-1725476	asusguguucAfAfAfgucaaggaauL96		asdAsucdCudTgacudTuGfaacacausgsu		ACAUGUGUUCAAAGUCAAGGAUA	
AD-1725477	usgsuguucaAfAfGfucaaggaauuL96		asdTsaudCcdTugacdTuUfgaacacasusg		CAUGUGUUCAAAGUCAAGGAUAU	
AD-1725478	gsusguucaaAfGfUfcaaggaauuuL96		asdAsuadTcdCnugadCuUfugaacacsasu		AUGUGUUCAAAGUCAAGGAUAUG	
AD-1725481	ususcaaaguCfAfAfggaauuggaaL96		asdTscdAudAuccndTgAfcnuugaasesa		UGUUCAAAGUCAAGGAUAUGGAA	
AD-1725482	uscsaaagucAfAfGfgaauuggaauL96		asdTsncdCadTaucndTuGfacnuuugasasc		GUUCAAAGUCAAGGAUAUGGAAA	
AD-1725483	csasaagucaAfGfUfaauuggaaauL96		asdTsnudCcdAuaucdCuUfgacnuuugsasa		UUCAAAGUCAAGGAUAUGGAAAA	
AD-1725534	usgsaagccAfGfUfCfucugagucuL96		asdGsacdTcdAgagadCuGfgcuuucasusc		GAUGAAAGCCAGUCUCUCUGAGUCCU	
AD-1725535	gsasaagccaGfUfCfUfcugaguccuuL96		asdAsgadCudCagagdAcUfggcuuucasasu		AUGAAAGCCAGUCUCUCUGAGUCCUC	
AD-1725548	usgsagucucUfGfUfggcaugguuuL96		asdAsacdCadTgccadCaGfagacucasgsa		UCUGAGUCUCUGUGGCAUGGUUU	
AD-1725552	uscsucugugGfCfAfUfggguuuggguL96		asdCscedAadAccadGccCfacagagasesu		AGUCUCUGUGGCAUGGUUUGGGA	
AD-1725556	usgsuggcauGfGfUfUfuuggaacauL96		asdTsgudTcdCcaaadCcAfugccacasgsa		UCUGUGGCAUGGUUUGGGAACAC	
AD-1725558	usgsgcauggUfUfUfggaacacauL96		asdTsgudGudTcccadAaCfcaugccasesa		UGUGGCAUGGUUUGGGAACACAG	
AD-1725580	asasggguacCfGfAfuuacacaauL96		asdTsugdTgdGuaaudCgGfuaccuusesc		GGAAGGGUACCGAUUACCACAAG	
AD-1725582	gsgsguaccgAfUfUfaccacaagcuL96		asdGscudTgdTgguadAuCfgguaccesusu		AAGGGUACCGAUUACCACAAGCA	
AD-1725585	usasccgauuAfCfCfacaagcaacuL96		asdGsuudGcdTugugdGuAfaucggusesc		GGUACCGAUUACCACAAGCAACC	
AD-1725587	cscsgauuacCfAfCfaagcaaccauL96		asdTsggdTudGcugdTgGfuaaucggsusa		UACCGAUUACCACAAGCAACCAU	
AD-1725588	csgsauuaccAfCfAfagcaaccauuL96		asdAsugdGudTgcuudGuGfguaaucggsgsu		ACCGAUUACCACAAGCAACCAUG	
AD-1725590	asusuaccacAfAfGfcaaccaugguL96		asdCscadTgdGuugcdTuGfugguaausesg		CGAUUACCACAAGCAACCAUGGC	
AD-1725591	ususaccacaAfGfCfaaccauggcuL96		asdGscedAudGguugdCuUfgugguaasusc		GAUUACCACAAGCAACCAUGGCA	
AD-1725592	usascacaaGfCfAfaccauggcauL96		asdTsgcdCadTgguudGcUfuguggusasu		AUUACCACAAGCAACCAUGGCAG	
AD-1725593	ascscacaagCfAfAfccauggcaguL96		asdCsugdCcdAuggudTgCfuuguggusasa		UUACCACAAGCAACCAUGGCAGG	
AD-1725598	asasgcaaccAfUfGfgcaggccaauL96		asdTsugdGcdCugccdAuGfguugcuusgsu		ACAAGCAACCAUGGCAGGCCAAG	
AD-1725603	ascscauggcAfGfGfccaagaucuuL96		asdAsgadTcdTuggcdCuGfccauggususg		CAACCAUGGCAGGCCAAGAUCUC	
AD-1725604	cscsauggcaGfGfCfcaagaucucuL96		asdGsagdAudCuuggdCcUfgccauggsusu		AACCAUGGCAGGCCAAGAUCUCA	
AD-1725605	csasuggcagGfCfCfaagaucucauL96		asdTsgadGadTcuugdGcCfugccaugsgsu		ACCAUGGCAGGCCAAGAUCUCAG	
AD-1725643	gscsuggguGfUfCfUfgaguacuuuuL96		asdAsaadTadCucagdAcAfccacagcsesc		GGGCUGUGGUGUCUGAGUACUUUU	
AD-1725644	csusuggugUfCfUfUfgaguacuuuuL96		asdAsaadGudAcucadGaCfaccacagcsesc		GGCUGUGGUGUCUGAGUACUUUG	
AD-1725645	usgsuggugucUfUfGfUfgaguacuuugL96		asdCsaadAgdTacucdAgAfcaccacagsgsc		GCUGUGGUGUCUGAGUACUUUGU	
AD-1725646	gsusgguguc UfGfAfguacuuuguguL96		asdAscadAadGuacudCaGfacaccacasasg		CUGUGGUGUCUGAGUACUUUGUG	
AD-1725647	usgsguucuGfAfGfUfacuuuguguL96		asdCsacdAadAguacdTcAfgacaccasesa		UGUGGUGUCUGAGUACUUUGUGC	
AD-1725667	csusgacagcAfGfUfCfacauuguuuuL96		asdAsaadCadAuguudCuGfcugucagsesa		UGCUGACAGCAGUCACAUUGUUUC	
AD-1725716	asasgcggga CfCfUfgagauagauL96		asdTscudAudCuccadGgUfccgcuusesu		AGAAGCGGGACCUGGAGAUAGAA	

【表３－８】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1725717	asgscgggacCfUfGfggaugaagaauL96		asdTsucdTadTcuccdAgGfucccgcususc		GAAGCGGGACCUGGAGAUAGAAG	
AD-1725756	gsasagcaggAfAfUfUfccugaauuuuL96		asdAsaudTcdAggaadTuCfcugcuucsusu		AAGAAGCAGGAAUUCCUGAAUUU	
AD-1725757	asasgcaggaAfUfUfCfccugaauuuuuL96		asdAsaadTudCaggadAuUfccugcuuscsu		AGAAGCAGGAAUUCCUGAAUUUU	
AD-1725759	gscsaggaauUfCfCfUfgaauuuuuaauL96		asdTsaadAadTucaggdGaAfuuccugcsusu		AAGCAGGAAUUCCUGAAUUUUAU	
AD-1725760	csasggaauuCfCfUfGfaauuuuuaauuL96		asdAsuadAadAauucadGgAfauuccugcsgsu		AGCAGGAAUUCCUGAAUUUUAUG	
AD-1725761	asgsgaauucCfUfGfaauuuuuaugeuL96		asdCsaudAadAauucdAgGfaauuccusgsc		GCAGGAAUUCCUGAAUUUUAUGA	
AD-1725762	gsgsaauucUfGfUfAfauuuuaugauL96		asdTscadTadAaauudCaGfgaauucsusg		CAGGAAUUCCUGAAUUUUAUGAC	
AD-1725763	gsasauccuGfAfUfuuuuaugacuL96		asdGsucdAudAaaaudTcAfggaauucsesu		AGGAAUUCCUGAAUUUUAUGACU	
AD-1725764	asasuuccugAfAfUfUfuuuaugacuuL96		asdAsgudCadTaaaadTuCfaggaauucsc		GGAAUUCCUGAAUUUUAUGACUA	
AD-1725765	asusuccugaAfUfUfUfuuaugacuauL96		asdTsagdTcdAuaaadAuUfcaggaauusc		GAAUUCCUGAAUUUUAUGACUAU	
AD-1725766	ususccugaaUfUfUfUfuaugacuauuL96		asdAsuadGudCauaadAaUfucaggaasusu		AAUUCCUGAAUUUUAUGACUAUG	
AD-1725767	uscscugaauUfUfUfUfaugacuaugeuL96		asdCsaudAgdTcauadAaAfuucaggasasu		AUUCCUGAAUUUUAUGACUAUGA	
AD-1725768	cscsugaauuUfUfUfAfugacuaugauL96		asdTscadTadCucaudAaAfauucaggsasa		UUCCUGAAUUUUAUGACUAUGAC	
AD-1725769	csusgaauuuUfAfUfUfgacuaugacuL96		asdGsucdAudAgucadTaAfaauucagsgsa		UCCUGAAUUUUAUGACUAUGACG	
AD-1725771	gsasauuuuuaUfGfAfCfuauugacguuL96		asdAscgdTcdAuugudCaUfaaaauucsasg		CUGAAUUUUAUGACUAUGACGUU	
AD-1725772	asasuuuuauGfAfCfUfauugacguuuL96		asdAsacdGudCauugdTcAfuaaaauucsa		UGAAUUUUAUGACUAUGACGUUG	
AD-1725773	asusuuuaugAfCfUfUfaugacguugeuL96		asdCsaadCgdTcauadGuCfauaaaauusc		GAAUUUUAUGACUAUGACGUUGC	
AD-1725775	ususuaugacUfAfUfUfgacguugccuL96		asdGsgcdAadCgucadTaGfucauaaasasu		AUUUUAUGACUAUGACGUUGCCC	
AD-1725776	ususuaugacuAfUfUfGfacguugccuuL96		asdGsggdCadAcgucdAuAfgucauaasasa		UUUUAUGACUAUGACGUUGCCCU	
AD-1725777	usasugacuaUfUfGfAfcguugccuuuL96		asdAsggdGcdAacgudCaUfugucauasasa		UUUAUGACUAUGACGUUGCCCUG	
AD-1725778	asusgacuauGfAfCfUfguugcccuguL96		asdCsagdCgdCaacgdTcAfuagucausasa		UUAUGACUAUGACGUUGCCCUGA	
AD-1725779	usgsacuauuGfAfCfUfguugcccugauL96		asdTscadCgdGcaacdGuCfauagucasusa		UAUGACUAUGACGUUGCCCUGAU	
AD-1725780	gsascuauugaCfGfUfUfugcccugauuL96		asdAsucdAgdGgcaadCgUfcauagucsasu		AUGACUAUGACGUUGCCCUGAUC	
AD-1725784	asusgacguuGfCfCfUfcugaucaagcuL96		asdCsuudGadTcaggdGcAfacgucausasg		CUAUGACGUUGCCCUGAUCAAGC	
AD-1725785	usgsacguugCfCfCfUfgaucaagcuuL96		asdGscudTgdAucagdCgCfaacgucasusa		UAUGACGUUGCCCUGAUCAAGCU	
AD-1725786	gsascguugeCfCfUfUfgaucaagcuuL96		asdAsgcdTudGaucadGgGfcaacgucsasu		AUGACGUUGCCCUGAUCAAGCUC	
AD-1725787	ascsguugccCfUfGfaucaagcucuL96		asdGsagdCudTgaucdAgGfgcaacgusesa		UGACGUUGCCCUGAUCAAGCUCA	
AD-1725789	gsusugcccuGfAfUfCfaagcucaaauL96		asdTsugdAgdCuugadTcAfgggcaacgsgu		ACGUUGCCCUGAUCAAGCUCAAG	
AD-1725790	usugcccugAfUfCfCfaagcucaagcuL96		asdCsuudGadGcuugdAuCfagggcaascsg		CGUUGCCCUGAUCAAGCUCAAGA	
AD-1725828	csasgacuauCfAfGfgcccauuugcuL96		asdCsaadAudGggccdTgAfuagucugsgsc		GCCAGACUAUCAGGGCCCAUUUGU	
AD-1725829	asgsactauucAfGfUfGfcccauuugcuuL96		asdAscadAadTgggcdCuGfauagucusgsg		CCAGACUAUCAGGGCCCAUUUGUC	
AD-1725830	gsascuaucaGfGfCfCfccauuugcuuL96		asdGsacdAadAugggdCcUfgauagucsusg		CAGACUAUCAGGGCCCAUUUGUCU	
AD-1725831	ascsuaucagGfCfCfCfcauuugcuuuL96		asdAsgadCadAaugggdGcCfugauagucsu		AGACUAUCAGGGCCCAUUUGUCUC	
AD-1725832	csusaucaggCfCfCfCfauuugcuucuL96		asdGsagdAcdAaaugdGgCfcugauagsusc		GACUAUCAGGGCCCAUUUGUCUCC	
AD-1725840	csgsagggaaCfAfAfcucgagcuuuuL96		asdAsagdCudCgagudTgUfucccucggsgu		ACCGAGGGAAACAACUCGAGCUUU	

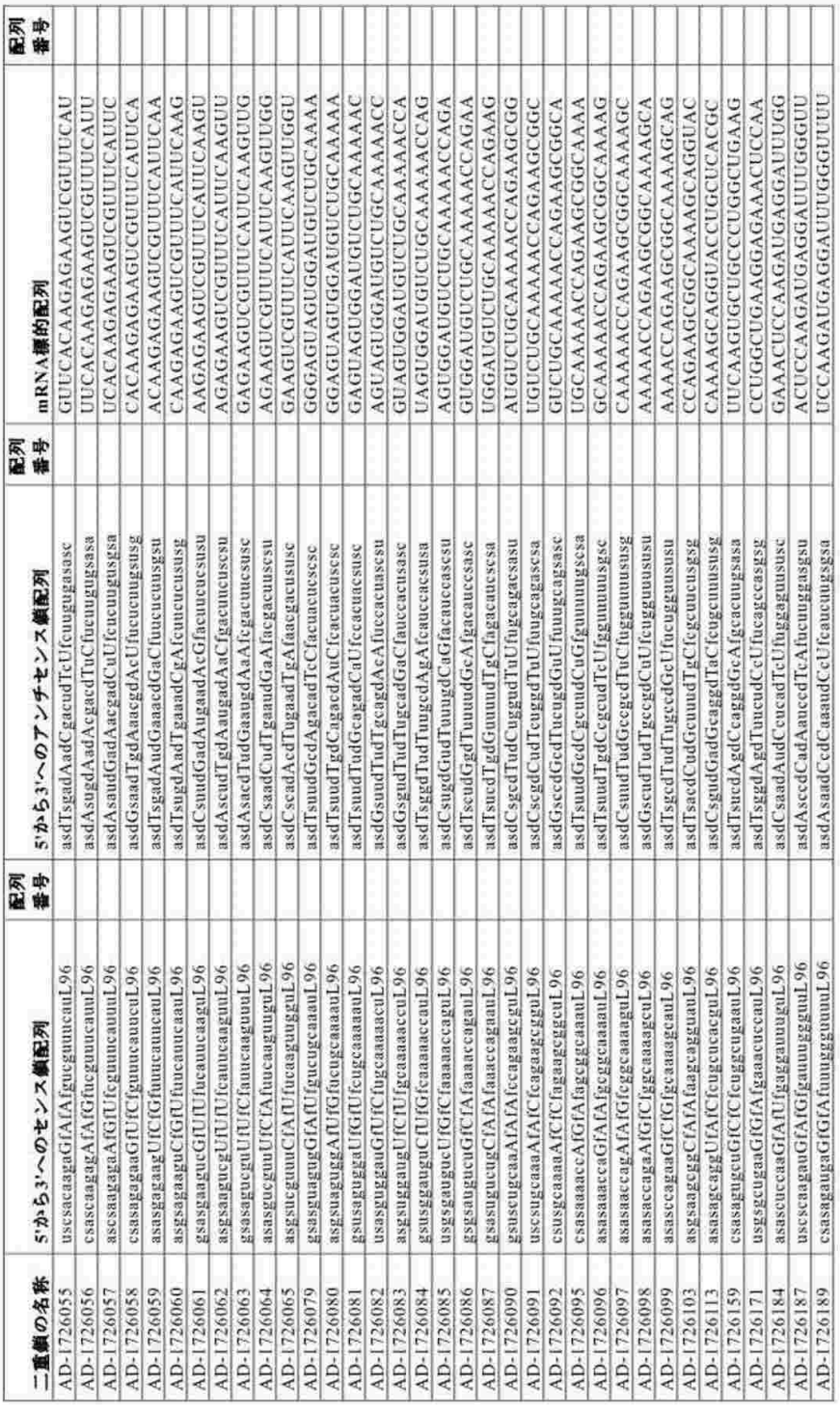
【表３－９】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1725841	gsasggaacAfAfCfucgagcuuuuL96		asdAsaadGcdTcgagdTuGfuucccucsgsg		CCGAGGGAACAACUCGAGCUUUG	
AD-1725842	asgsggaacAfCfUfcgagcuuuguL96		asdCsaadAgdCucgadGuUfguucccucsgg		CGAGGGAACAACUCGAGCUUUGA	
AD-1725845	gsasacaacuCfGfAfgcuuugaggL96		asdCscudCadAagcudCgAfguuguucscsc		GGGAACAACUCGAGCUUUGAGGC	
AD-1725846	asascaacuCfGfAfGfcuuugaggcuL96		asdGscdTcdAaagcdTcGfaguuguuscsc		GGAACAACUCGAGCUUUGAGGCU	
AD-1725848	csasacucgaGfCfUfuugaggcuuuL96		asdAsagdCcdTcaaadGcUfcgaguugsusu		AACAACUCGAGCUUUGAGGCUUC	
AD-1725849	asascucgaGfUfUfugaggcuucuL96		asdGsaadGcdCucaadAgCfucgaguugsusu		ACAACUCGAGCUUUGAGGCUUCC	
AD-1725850	ascsucgagCfUfUfUfgaggcuucuL96		asdGsgudAgdCcucadAaGfcucgaguusgsg		CAACUCGAGCUUUGAGGCUUCCU	
AD-1725854	gsasgcuuugAfGfGfcuucucaauL96		asdTsggdAgdGaagcdCuCfaaagcucsgsa		UCGAGCUUUGAGGCUUCCUCCAA	
AD-1725855	asgscuuugaGfGfCfuucucaaaL96		asdTsugdGadGaagdCcUfcaaagcuscsg		CGAGCUUUGAGGCUUCCUCCAAC	
AD-1725856	gscsuuugagGfCfUfucucaacuL96		asdGsuudGgdAggaadGcCfucaaagcsusc		GAGCUUUGAGGCUUCCUCCAACU	
AD-1725857	csusuugaggCfUfUfcucaacuuL96		asdAsgudTgdGaggadAgCfcucaaagcsu		AGCUUUGAGGCUUCCUCCAACUA	
AD-1725858	ususugaggcUfUfCfcucaacuuuL96		asdTsagdTudGgaggdAaGfccucaaagsc		GCUUUGAGGCUUCCUCCAACUAC	
AD-1725861	gsasggcuucCfUfCfcaacuaccauL96		asdTsggdTadGuuggdAgGfaagccucsasa		UUGAGGCUUCCUCCAACUACCAC	
AD-1725862	asgsgcuucuUfCfCfaacuaccacuL96		asdGsugdGudAguugdGaGfgaagccucsca		UGAGGCUUCCUCCAACUACCACU	
AD-1725864	gscsuuccucCfAfAfcuaccacuuuL96		asdAsagdTgdGuagudTgGfaggaagccsu		AGGCUUCCUCCAACUACCACUUG	
AD-1725866	ususcuccaaAfCfUfaccacuugcuL96		asdGscadAgdTguuadGuUfggaggaasgsc		GCUUCCUCCAACUACCACUUGCC	
AD-1725867	uscscuccaaCfUfAfccacuugccuL96		asdGsgcdAadGuggudAgUfuggaggasasg		CUUCCUCCAACUACCACUUGCCA	
AD-1725872	csasacuaccAfCfUfUgccagcaauL96		asdTsugdCudGgcaadGuGfguaguuggsga		UCCAACUACCACUUGCCAGCAAC	
AD-1725874	ascsuaccacUfUfGfccagcaacauL96		asdTsgudTgdCuggcdAaGfugguaguusgsg		CAACUACCACUUGCCAGCAACAA	
AD-1725907	csusccugcAfCfAfggauaucaauL96		asdTsugdAudAuccudGuGfcaggaggascsa		UGCUCCCUGCACAGGAUAUCAAA	
AD-1725908	uscscugcaCfAfGfgauaucaaauL96		asdTsuudGadTauccdTgUfgcaggagsgsc		GCUCCCUGCACAGGAUAUCAAAG	
AD-1725909	cscscugcacAfGfGfauaucaaaguL96		asdCsuudTgdAuaucdCuGfugcagggsasg		CUCCCUGCACAGGAUAUCAAAGC	
AD-1725911	csusgcacagGfAfUfaucaaaguuuL96		asdAsgcdTudTgauadTcCfugugcagsgsg		CCCUGCACAGGAUAUCAAAGCUC	
AD-1725916	csasggauaCfAfAfagcucuguuuL96		asdAsacdAgdAgcuudTgAfuauccugsusg		CACAGGAUAUCAAAGCUCUGUUU	
AD-1725919	gsasuaucaaAfGfCfucuguuuguuL96		asdAscadAadCagagdCuUfugauaucscsu		AGGAUAUCAAAGCUCUGUUUGUG	
AD-1725925	asasagcucuGfUfUfuguucugauL96		asdTscadGadCacaadAcAfgagcuuusgsa		UCAAAGCUCUGUUUGUCUGAG	
AD-1725957	gscsugacucGfGfAfaggaggucuuL96		asdAsgadCcdTccuudCcGfagucagcsusu		AAGCUGACUCGGAAGGAGGUCUA	
AD-1725958	csusgacucgGfAfAfggaggucuauL96		asdTsagdAcdCuccudTcCfgagucagsesu		AGCUGACUCGGAAGGAGGUCUAC	
AD-1725961	ascsucggaaGfGfAfggucuacauuL96		asdAsugdTadGaccudCcUfuccgagucsca		UGACUCGGAAGGAGGUCUACAUC	
AD-1725963	uscsggaggaAfGfGfucuacaucauL96		asdTsgadTgdTagacdCuCfcuuccgasgsu		ACUCGGAAGGAGGUCUACAUCAA	
AD-1725964	csgsgaaggaGfGfUfcuacaucaauL96		asdTsugdAudGuagadCcUfccuuccgsasg		CUCGGAAGGAGGUCUACAUCAAG	
AD-1725967	asasggaggucUfUfAfcaucaagaauL96		asdTsucdTudGaugudAgAfcucccuusesc		GGAAGGAGGUCUACAUCAAGAAU	
AD-1725968	asgsgaggucUfAfCfaucaagaauuL96		asdAsuudCudTgaugdTaGfaccuccususc		GAAGGAGGUCUACAUCAAGAAUG	
AD-1725974	asasgaaggcCfAfGfcuguagagaguL96		asdCsucdTcdAcagcdTgCfcuuuccuusasu		AUAAGAAAGGCAGCUGUGAGAGA	
AD-1725977	asasaggcagCfUfGfuagagagaauL96		asdTscudCudCucacdAgCfugccuuuscsu		AGAAAGGCAGCUGUGAGAGAGAU	

【表３－１０】

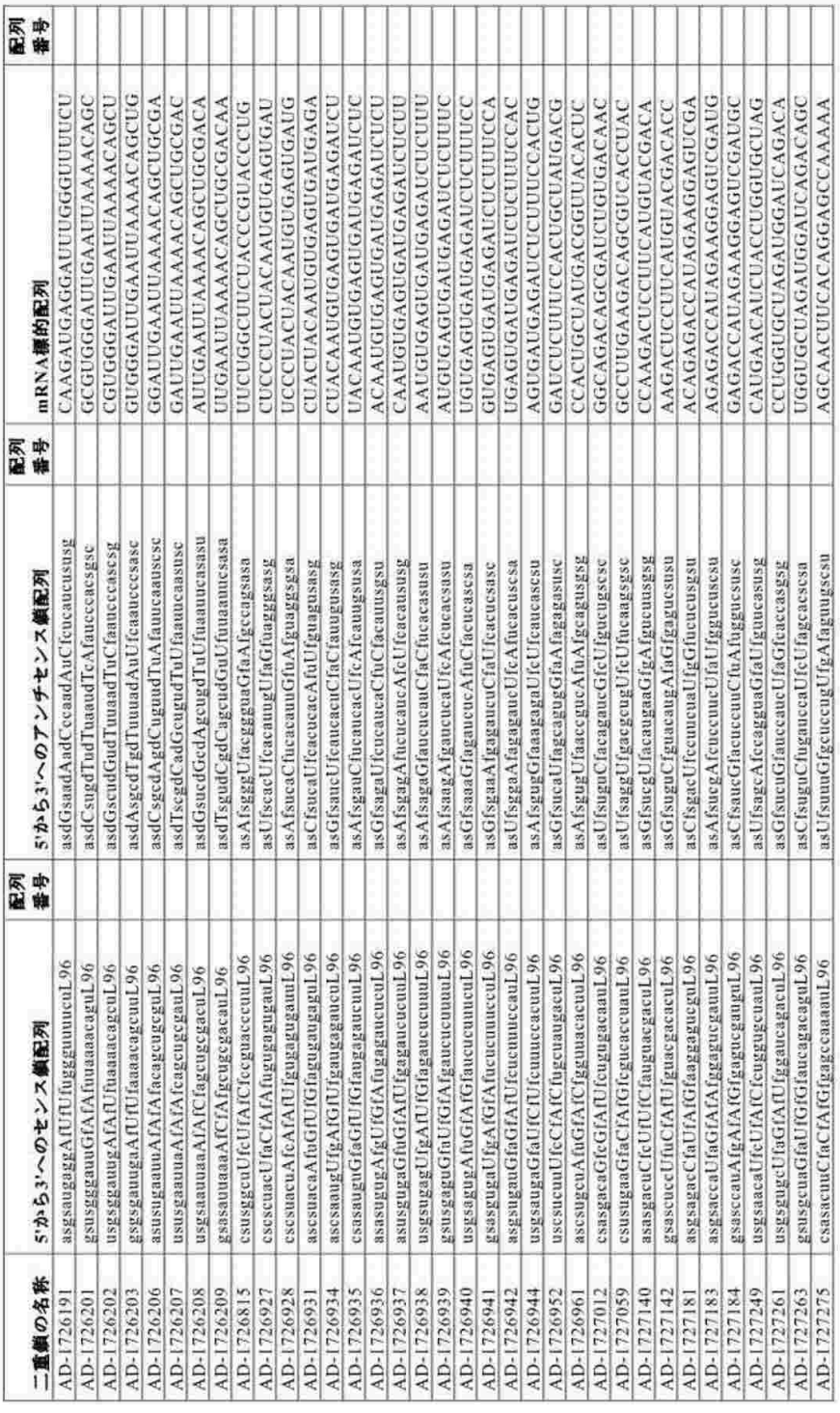
二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1725983	asgscugugaGfAfGfagaugcucauL96		asdTsgadGcdAucucdTcUfcaagcugsgsc		GCAGCUGUGAGAGAGAUGCUCAA	
AD-1725985	csusgugagaGfAfGfagcucaauuL96		asdAsaudGadGcaucdTcUfcucacagcsgu		AGCUGUGAGAGAGAUGCUCAAUA	
AD-1725986	usgsugagagAfGfAfugcucaauauL96		asdTsaudTgdAgcaudCuCfucucacasgsc		GCUGUGAGAGAGAUGCUCAAUAU	
AD-1725987	gsusgagagaGfAfUfgcucaauauuL96		asdAsuadTudGagcadTcUfcucucacsasg		CUGUGAGAGAGAUGCUCAAUAUG	
AD-1725988	usgsagagagAfUfGfcucaauaugL96		asdCsaudAudTgagcdAuCfucucucascsa		UGUGAGAGAGAUGCUCAAUAUGC	
AD-1725989	gsasgagagaUfGfCfucaauaugcuL96		asdGscadTadTugagdCaUfcucucucsasc		GUGAGAGAGAUGCUCAAUAUGCC	
AD-1725991	csasggcuauGfAfCfaaagucaagguL96		asdCsuudGadCuuugdTcAfuagccugsgsg		CCCAGGCUAUGACAAAGUCAAGGA	
AD-1725992	asgsgcuauuGfAfCfAfaagucaaggauL96		asdCscudTgdAcuuudGuCfauagccusgsg		CCAGGCUAUUGACAAAGUCAAGGA	
AD-1725993	gsgscuauugaCfAfAfAfagucaaggauL96		asdTsccdTudGacuudTgUfcauagccsusg		CAGGCUAUUGACAAAGUCAAGGAC	
AD-1725999	gsascaaaguCfAfAfAfggacaaucucuL96		asdGsagdAudGuccudTgAfcuuugucsasu		AUGACAAAGUCAAGGACAUCUCA	
AD-1726014	uscsgguucuUfUfUfGfuacuggaguL96		asdCsucdCadGuacadAaGfgaaccgasgsg		CCUCGGUUCCUUUGUACUGGAGG	
AD-1726015	csgsguucuuUfUfUfGfuacuggaguL96		asdCscudCcdAguacdAaAfggaaccgsasg		CUCGGUUCCUUUGUACUGGAGGA	
AD-1726016	gsgsuuccuuUfGfUfGfacuggaggauL96		asdTscedTcdCaguadCaAfaggaaccgsa		UCGGUUCCUUUGUACUGGAGGAG	
AD-1726018	usussccuuugUfAfCfUfggaggaguuL96		asdAscudCcdTccagdTaCfaaaggaascsc		GGUUCCUUUGUACUGGAGGAGUG	
AD-1726020	cscsuuuguaCfUfGfgaggagugauL96		asdTscadCudCcuccdAgUfacaaaggsasa		UUCCUUUGUACUGGAGGAGUGAG	
AD-1726023	usgsuacugGfAfGfgaggagucuL96		asdGsacdTcdAcuccdTcCfaguacaasasg		CUUUGUACUGGAGGAGUGAGUCC	
AD-1726024	usgsuacuggAfGfGfaguggaguccuL96		asdGsgadCudCacucdCuCfcaguacasasa		UUUGUACUGGAGGAGUGAGUCCC	
AD-1726025	gsusacuggaGfGfAfgugaguccccuL96		asdGsggdAcdTcacudCcUfccaguacsasa		UUGUACUGGAGGAGUGAGUCCCU	
AD-1726027	ascsuggaggAfGfUfGfaguccccuauL96		asdTsagdGgdAcucadCuCfcuccaguasasc		GUACUGGAGGAGUGAGUCCCUAU	
AD-1726029	usgsgaggagUfGfUfAfguccccuauguL96		asdCsaudAgdGgacudCaCfucucccsasgsu		ACUGGAGGAGUGAGUCCCUAUGC	
AD-1726031	gsasggaggugAfGfUfCfccuaugccuuL96		asdAsgcdAudAgggadCuCfacucccscsa		UGGAGGAGUGAGUCCCUAUGCUG	
AD-1726033	gsgsaggugagUfCfCfCfcuaugccugauL96		asdTscadGcdAuagggdGaCfucacucccsusc		GAGGAGUGAGUCCCUAUGCUGAC	
AD-1726034	gsasggugaaUfCfCfCfuaugccugacuL96		asdGsucdAgdCauagdGgAfcucacucccsu		AGGAGUGAGUCCCUAUGCUGACC	
AD-1726036	csasuacuuGfCfAfgaggugauuuuL96		asdAsaudCadCcucudGcAfaguauuggsgg		CCCAAUACUUGCAGAGGUGAUUUC	
AD-1726037	asasuacuugCfAfGfaggugauucuL96		asdGsaadTcdAccucdTgCfaaguauusgsg		CCAAUACUUGCAGAGGUGAUUCU	
AD-1726039	usascugcaGfAfGfgauucuggcuL96		asdCsagdAadTcacdTcUfgcaaguasusu		AAUACUUGCAGAGGUGAUUCUGG	
AD-1726041	csusgcagaGfGfUfgauucuggcguL96		asdGscedAgdAaucadCcUfcugcaagsusa		UACUUGCAGAGGUGAUUCUGGCG	
AD-1726042	usugcagaggGfUfGfauucuggcguL96		asdCsgcdCadGaaucdAcCfucugcaagsgu		ACUUGCAGAGGUGAUUCUGGCGG	
AD-1726048	usgsauaguuCfAfCfaagagaaguuL96		asdAscudTcdTcuugdTgAfacuaucasasg		CUUGAUAGUUCACAAGAGAAGUC	
AD-1726049	gsasuaguucAfCfAfagagaagucuL96		asdGsacdTudCucuudGuGfaacuaucsasa		UUGAUAGUUCACAAGAGAAGUCG	
AD-1726050	asusaguucaCfAfAfgagaagucguL96		asdCsgadCudTcucudTgUfgaacuaucsa		UGAUAGUUCACAAGAGAAGUCGU	
AD-1726051	usasguucacAfAfGfgagaagucguuL96		asdAscgdAcdTcucdTuGfugaacuasusc		GAUAGUUCACAAGAGAAGUCGUU	
AD-1726052	asgsuucacaAfGfAfgaagucguuuL96		asdAsacdCudCucudCuUfgugaacusasu		AUAGUUCACAAGAGAAGUCGUUU	
AD-1726053	gsusucacaaGfAfGfgaagucguuuuL96		asdAsaadCgdAcuucdTcUfugugaacsusa		UAGUUCACAAGAGAAGUCGUUUC	
AD-1726054	ususcacaagAfGfAfagucguuucuL96		asdGsaadAcdGacuudCuCfuugugaascsu		AGUUCACAAGAGAAGUCGUUUCA	

【表３－１１】



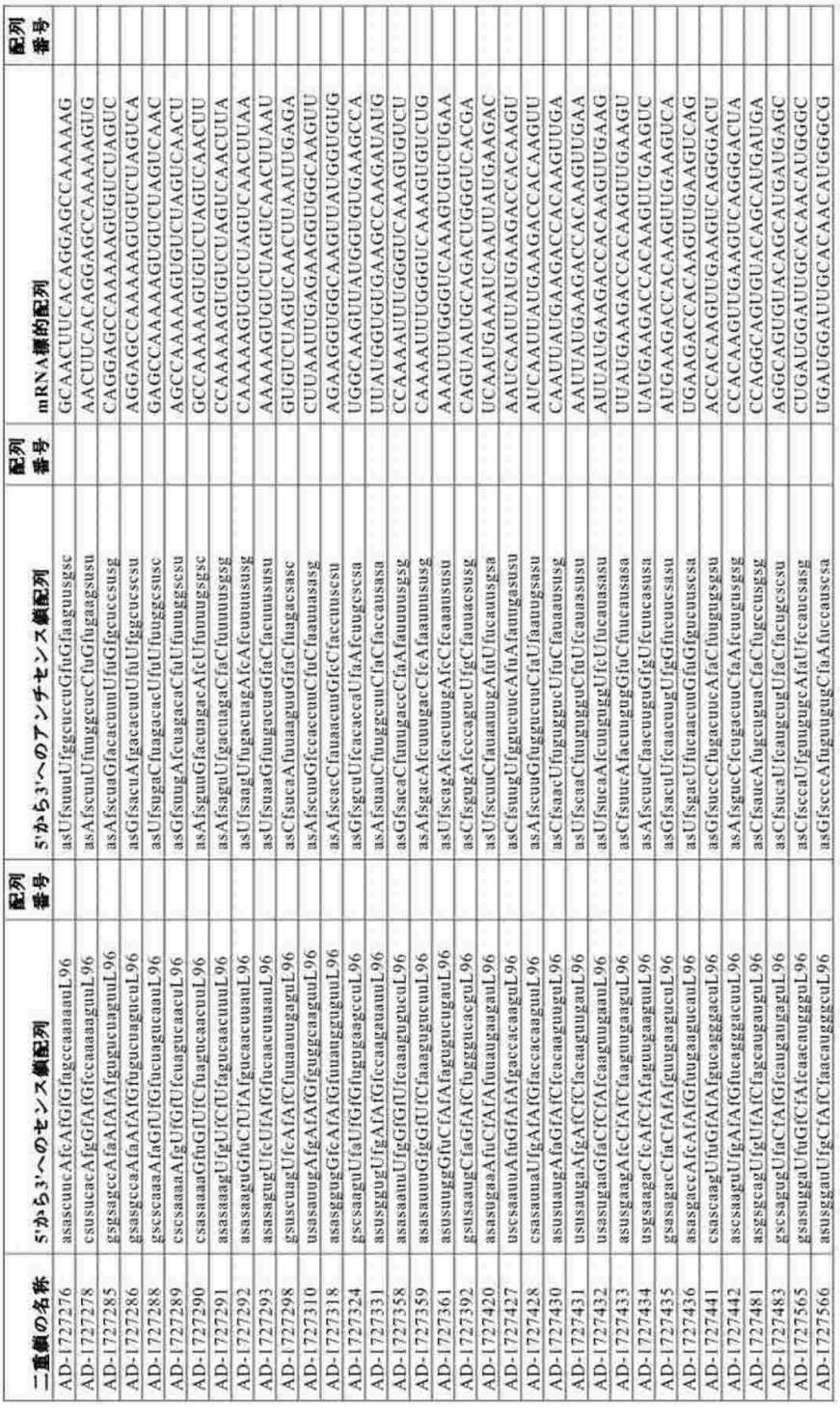
二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1726055	uscsacaagaGfAfAfgucguuucauL96		asdTsgadAadCgacudTcUfcuugugasasc		GUUCACAAGAGAAGUCGUUUCAU	
AD-1726056	csascaaggaAfAfGfucguuucauuL96		asdAsugdAadAcgacdTuCfucuugugsasa		UUCACAAGAGAAGUCGUUUCAUU	
AD-1726057	ascsaagagaAfGfUfcguuucauuuL96		asdAsaudGadAacgadCuUfcucuugugsga		UCACAAGAGAAGUCGUUUCAUUC	
AD-1726058	csasagagaaGfUfCfguuucauucL96		asdGsaadTgdAaacgdAcUfucucuugsusg		CACAAGAGAAGUCGUUUCAUUCA	
AD-1726059	asasgagaagUfCfGfuuucauucaaL96		asdTsgadAudGaaacdGaCfuucucuusgsu		ACAAGAGAAGUCGUUUCAUUCAA	
AD-1726060	asgsagaagucGfUfUfucauucaaaL96		asdCsuudGadAugaadAcGfacuucucsusg		CAAGAGAAGUCGUUUCAUUCAAG	
AD-1726061	gsasgaagucGfUfUfUfcauucaaguL96		asdAscudTgdAagaadAaCfgacuucuscsu		AAGAGAAGUCGUUUCAUUCAAGU	
AD-1726062	asgsaagucgUfUfUfcauucaaguuL96		asdAsacdTudGaagdAaAfcgacuucsusc		AGAGAAGUCGUUUCAUUCAAGUU	
AD-1726063	gsasagucguUfUfUfCfauucaaguuuL96		asdCsaadCudTgaaudGaAfacgacuusesu		GAGAAGUCGUUUCAUUCAAGUUG	
AD-1726064	asasgucguuUfCfUfAfuucaaguuguL96		asdCscadAcdTugaadTgAfaacgacuusesu		AGAAGUCGUUUCAUUCAAGUUGG	
AD-1726065	asgsucguuuCfAfUfUfucaaguuggL96		asdCscadAcdTugaadTgAfaacgacuusesc		GAAGUCGUUUCAUUCAAGUUGGU	
AD-1726079	gsasguagugGfAfUfUfgucugcaaauL96		asdTsuudGcdAgacadTcCfacuacucscsc		GGGAGUAGUGGAUGUCUGCAAAA	
AD-1726080	asgsuaguggAfUfGfUfcugcaaaauL96		asdTsuudTgdCagacdAuCfcacuacusesc		GGAGUAGUGGAUGUCUGCAAAAA	
AD-1726081	gsusaguggaUfGfUfUfcugcaaaaauL96		asdTsuudTudGcagadCaUfccacuacusesc		GAGUAGUGGAUGUCUGCAAAAAC	
AD-1726082	usasguggauGfUfCfUfgcaaaaacuL96		asdGsuudTudTgcagdAcAfuccacuacuscsu		AGUAGUGGAUGUCUGCAAAAACC	
AD-1726083	asgsuggaugUfCfUfUfgcaaaaaccuL96		asdGsgudTudTugcadGaCfauccacusasc		GUAGUGGAUGUCUGCAAAAACCA	
AD-1726084	gsusggauguCfUfGfcaaaaaccauL96		asdTsggdTudTuugcdAgAfcauccacsusa		UAGUGGAUGUCUGCAAAAACCAG	
AD-1726085	usgsgauguCfUfGfCfaaaaaccaguL96		asdCsugdGudTuugdCaGfacauccasesu		AGUGGAUGUCUGCAAAAACCAGA	
AD-1726086	gsgsaugucuGfCfCfAfaaaaccaguuL96		asdTscudGgdTuuudGcAfgacauccsasc		GUGGAUGUCUGCAAAAACCAGAA	
AD-1726087	gsasugucugCfAfAfaaaccaguuuL96		asdTsucdTgdGuuuudTgCfagacaucscsa		UGGAUGUCUGCAAAAACCAGAAG	
AD-1726090	gsuscugcaaAfAfAfCfcagaaggcguL96		asdCsgcdTudCuggudTuUfugcagacsasu		AUGUCUGCAAAAACCAGAAGCGG	
AD-1726091	uscsugcaaaAfAfCfCfcagaaggcggsL96		asdCscgdCudTcuggdTuUfuugcagascsa		UGUCUGCAAAAACCAGAAGCGGC	
AD-1726092	csusgcaaaaAfCfCfCfagaaggcgcuL96		asdGscdGcdTucugdGuUfuuugcagsasc		GUCUGCAAAAACCAGAAGCGGCA	
AD-1726095	csasaaaaccAfGfAfagcggcaaaaL96		asdTsuudGcdCgcudCuGfguuuuugcsca		UGCAAAAACCAGAAGCGGCAAAA	
AD-1726096	asasaaaccaGfAfAfgcggcaaaauL96		asdTsuudTgdCgcudTcUfgguuuuusgsc		GCAAAAACCAGAAGCGGCAAAAG	
AD-1726097	asasaccagAfAfGfcggcaaaaguL96		asdCsuudTudGccgcdTuCfugguuuusgsg		CAAAAACCAGAAGCGGCAAAAGC	
AD-1726098	asasccagaAfGfCfUfggcaaagcuL96		asdGscdTudTgccgdCuUfcugguuususu		AAAAACCAGAAGCGGCAAAAGCA	
AD-1726099	asascagaaGfCfCfGfgcaaaagcauL96		asdTsgcdTudTuggcdGcUfucugguususu		AAAACCAGAAGCGGCAAAAGCAG	
AD-1726103	asgsaagccgCfAfAfagcggguauL96		asdTsacdCudGcuuudTgCfcgcuucusgsg		CCAGAAGCGGCAAAAGCAGGUAC	
AD-1726113	asasagccggUfAfCfCfcugcucacguL96		asdCsgudGadGcaggdTaCfcugcuuususg		CAAAAGCAGGUACCUGCUCACGC	
AD-1726159	csasaguguuGfCfCfCfcuggcucgaauL96		asdTsucdAgdCcaggdGcAfgcacuugsasa		UUCAAGUGCUGCCCUGGCUGAAG	
AD-1726171	usgsgcugaaGfGfAfgaaucuccauL96		asdTsggdAgdTuucudCcUfucagccasgsg		CCUGGCUGAAGGAGAAAACUCCAA	
AD-1726184	asascuccaaGfAfUfUfgaggauuuguL96		asdCsaadAudCcucadTcUfuggaguususc		GAAACUCCAAGAUUGAGGAUUUGG	
AD-1726187	uscscaagauGfAfGfgauuuggggauuL96		asdAsccdCadAaucedTcAfucuuggagsgsu		ACUCCAAGAUGAGGAUUUGGGGUU	
AD-1726189	csasgaugaGfGfAfuuuggguuuuL96		asdAsaadCcdCaaaudCcUfcaucuugsgsa		UCCAAGAUGAGGAUUUGGGGUUUU	

【表３－１２】



二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1726191	asgsaugaggAfUfUfuggguuuucuL96		asdGsaadAadCccaadAuCfcucaucusgg		CAAGAUGAGGAUUUGGGUUUUCU	
AD-1726201	gsusggauuGfAfAfuuaaaacaguL96		asdCsugdTudTuaaudTcAfaucccacgsc		GCGUGGGAUUGAAUUAAAACAGC	
AD-1726202	usgsggauugAfAfUfuaaaacagcuL96		asdGscudGudTuuaadTuCfaaucccascsg		CGUGGGAUUGAAUUAAAACAGCU	
AD-1726203	gsgsgauugaAfUfUfaaaacagcuuL96		asdAsgcdTgdTuuuadAuUfcaaucccsasc		GUGGGAUUGAAUUAAAACAGCUG	
AD-1726206	asusugauuuAfAfAfAfacagcugcguL96		asdCsgcdAgdCuguudTuAfauucaauscsc		GGAUUGAAUUAAAACAGCUGCGA	
AD-1726207	usugaauuuaAfAfAfAfcagcugcgauL96		asdTscgdCadGcuguudTuUfaauucaasusc		GAUUGAAUUAAAACAGCUGCGAC	
AD-1726208	usgsaauuaaAfAfAfCfagcugcgacuL96		asdGsucdGcdAgcugdTuUfuaauucasasu		AUUGAAUUAAAACAGCUGCGACA	
AD-1726209	gsasauuaaaAfCfAfgcugcgacauL96		asdTsgudCgdCagcudGuUfuuaauucesasa		UUGAAUUAAAACAGCUGCGACAA	
AD-1726815	csusggcuUfcUfAfCfccguaccccuuL96		asAfsggcUfacggguaGfaAfgccagsasa		UUCUGGCUUCUACCCGUACCCUG	
AD-1726927	csescuacUfaCfAfAfugugagugauuL96		asUfscacUfcacauugUfaGfuagggsasg		CUCCCUACUACAAUGUGAGUGAUG	
AD-1726928	cscsuacuAfcAfAfUfgugagugauuuL96		asAfsucaCfucacauuGfuAfguagggsgsa		UCCCUACUACAAUGUGAGUGAUGG	
AD-1726931	ascsuacaAfuGfUfGfagugaugagL96		asCfsucaUfcacucacAfuUfguagusasg		CUACUACAAUGUGAGUGAUGAGA	
AD-1726934	ascsaaugUfgAfGfUfgaugagauuuL96		asGfsaucUfcaucacuCfaCfauugusasg		CUACAAUGUGAGUGAUGAGAUCU	
AD-1726935	csasauguGfaGfUfGfaugagaucuuL96		asAfsgauCfucaucacUfcAfcauugususa		UACAAUGUGAGUGAUGAGAUCUC	
AD-1726936	asasugugAfgUfGfAfugagaucucuL96		asGfsagaUfcucaucaCfuCfacauusgsu		ACAAUGUGAGUGAUGAGAUCUCU	
AD-1726937	asusgugaGfuGfAfUfgagaucucuuL96		asAfsgagAfucucaucAfcUfcacaususg		CAAUGUGAGUGAUGAGAUCUCUU	
AD-1726938	usgsuggUfgAfUfGfagaucucuuuL96		asAfsagaGfaucucauCfaCfucacasusu		AAUGUGAGUGAUGAGAUCUCUUU	
AD-1726939	gsusgguGfuUfGfAfgaucucuuuuL96		asAfsaagAfgaucucaUfcAfcucacsasu		AUGUGAGUGAUGAGAUCUCUUUC	
AD-1726940	usgsaguGfaGfAfGfaucucuuucuL96		asGfsaaaGfagaucucAfuCfacucascsa		UGUGAGUGAUGAGAUCUCUUUCC	
AD-1726941	gsasgugaUfgAfGfAfucucuuucuuL96		asGfsgaaAfgagaucuCfaUfcacucasasc		GUGAGUGAUGAGAUCUCUUUCCA	
AD-1726942	asgsuguGfaGfAfUfcucuuucaauL96		asUfsggaAfagagaucUfcAfucacuscsa		UGAGUGAUGAGAUCUCUUUCCAC	
AD-1726944	usgsaugaGfaUfCfUfcuuuccacuuL96		asAfsgugGfaaagagaUfcUfcaucascsu		AGUGAUGAGAUCUCUUUCCACUG	
AD-1726952	uscsucuuUfcCfAfCfUfgcuaugacuL96		asGfsucaUfagcagugGfaAfagagasusc		GAUCUCUUUCCACUGCUAUGACG	
AD-1726961	ascsugcuAfuGfAfCfgguuacacuuL96		asAfsgugUfaccgucAfuAfgcagusgsg		CCACUGCUAUGACGGUUACACUC	
AD-1727012	csasgacaGfcGfAfUfcugugacaauL96		asUfsuguCfacagaucGfcUfgucugscsc		GGCAGACAGCGAUCUGUGACAAC	
AD-1727059	csusugaaGfaCfAfGfcgucaccuauL96		asUfsaggUfgacgcugUfcUfucaagsgsc		GCCUUGAAGACAGCGUCACCUAC	
AD-1727140	asasgacuCfcUfUfCfauguacgacuL96		asGfsucgUfacaugaaGfgAfgucuusgsg		CCAAGACUCCUUCAUGUACGACA	
AD-1727142	gsascucuUfuCfAfUfguacgacacuL96		asGfsugucCfguacaugAfaGfgagucsusu		AAGACUCCUUCAUGUACGACACC	
AD-1727181	asgsagacCfaUfAfGfaaggaugcguL96		asCfsgacUfccuucuaUfgGfgucucgsgsu		ACAGAGACCAUAGAAGGAGUCGA	
AD-1727183	asgsaccaUfaGfAfAfaggaucgauuL96		asAfsugcAfcuccuucUfaUfggucucsgu		AGAGACCAUAGAAGGAGUCGAUG	
AD-1727184	gsascauAfgAfAfGfgaggaugauuL96		asCfsaucGfaccuccuuCfuAfuggucususc		GAGACCAUAGAAGGAGUCGAUGC	
AD-1727249	usgsaacaUfcUfAfCfcuggugcuauL96		asUfsagcAfccagguaGfaUfgguucasusg		CAUGAACAUCUACCUGGUGCUAG	
AD-1727261	usgsgugcUfaGfAfUfggaucagacuL96		asGfsucuGfauccauuCfaGfcaccasgsg		CCUGGUGCUAGAUGGAUCAGACA	
AD-1727263	gsusgcuaGfaUfGfGfaucagacaguL96		asCfsuguCfugauccaUfcUfagcacsca		UGGUGCUAGAUGGAUCAGACAGC	
AD-1727275	csasacuuCfaCfAfGfgagccaaaauL96		asUfsuuuGfgcuccugUfgAfaguugscsu		AGCAACUUCACAGGAGCCAAAAA	

【表３－１３】

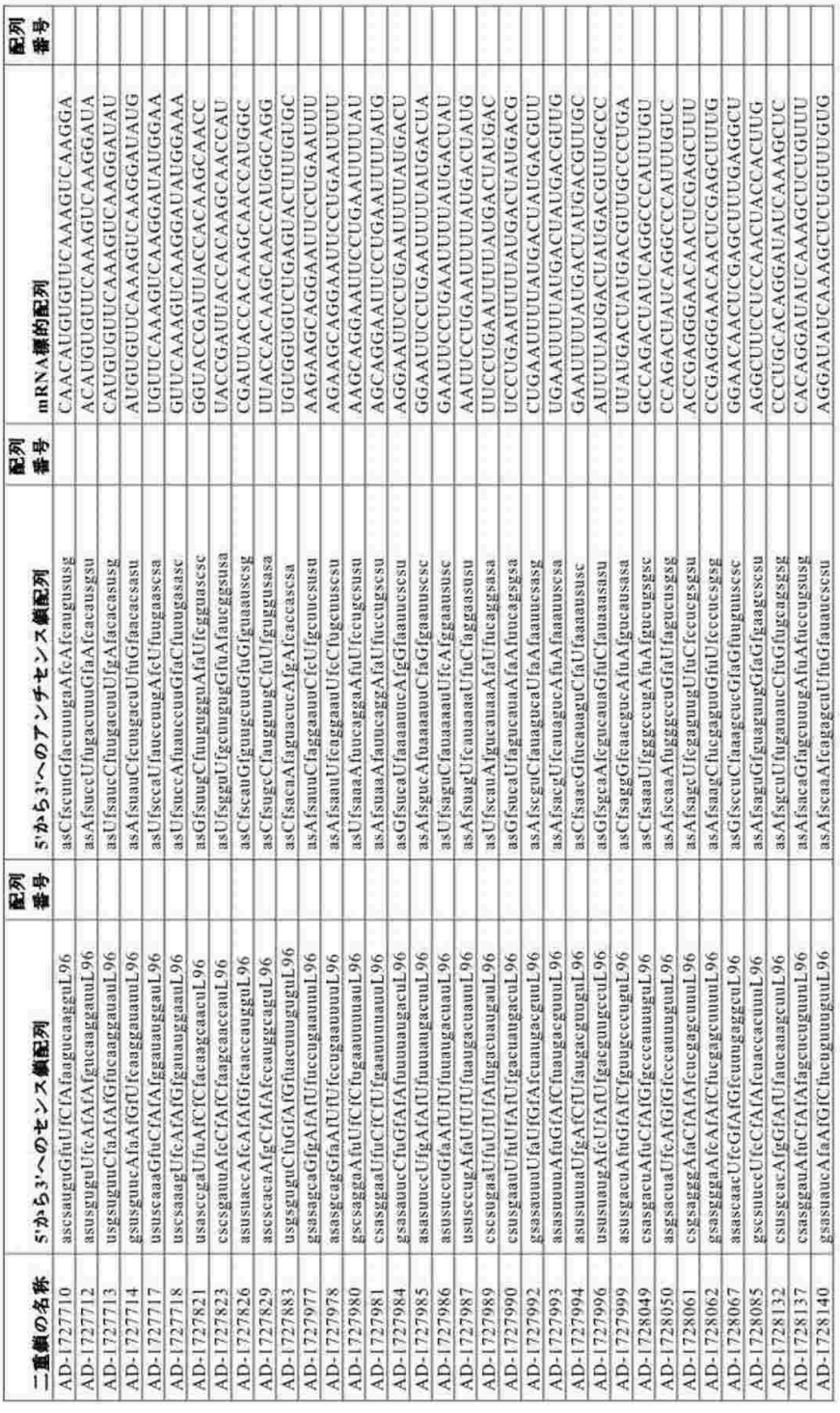


二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1727276	asascuucAfcAfGfGfGfagccaaaaauL96		asUfsuuuUfggcuccuGfuGfaaguusgsc		GCAACUUCACAGGAGCCAAAAAG	
AD-1727278	csusucacAfgGfAfGfccaaaaaguuL96		asAfscuuUfuuggcucCfuGfugaagsusu		AACUUCACAGGAGCCAAAAAGUG	
AD-1727285	gsgsaggccAfaAfAfAfgugucuaguuL96		asAfscuaGfacacuuuUfuGfgcucscsusg		CAGGAGCCAAAAAGUGUCUAGUC	
AD-1727286	gsasggccaAfaAfAfGfugucuaguuL96		asGfsacuAfgacacuuUfuUfggcucscsu		AGGAGCCAAAAAGUGUCUAGUCA	
AD-1727288	gscscaaaAfaGfUfGfUfucuaguuL96		asUfsugaCfuagacacUfuUfuuggcsusc		GAGCCAAAAAGUGUCUAGUCAAC	
AD-1727289	cscsaaaaAfgUfGfUfUfcuaguuL96		asGfsuugAfcuagacaCfuUfuuuggscsu		AGCCAAAAAGUGUCUAGUCAACU	
AD-1727290	csasaaaaGfuGfUfUfCfuaguuL96		asAfsguuGfacuagacAfcUfuuuuggsgsc		GCCAAAAAGUGUCUAGUCAACUU	
AD-1727291	asasaaagUfgUfUfCfUfaguuL96		asAfsaguUfgacuagaCfaCfuuuuuggsg		CCAAAAAGUGUCUAGUCAACUUA	
AD-1727292	asasaaguGfuCfUfAfguuL96		asUfsaagUfugacuagAfcAfcuuuuusgsg		CAAAAAGUGUCUAGUCAACUUAAU	
AD-1727293	asasagugUfcUfAfGfucuaguuL96		asUfsuaaGfuugacuaGfaCfacuuususu		AAAAAGUGUCUAGUCAACUUAAU	
AD-1727298	gsuscuagUfcAfAfCfuuaauuggguL96		asCfsucaAfuuaaguuGfaCfuagacsasc		GUGUCUAGUCAACUUAAUUGAGA	
AD-1727310	usasauugAfgAfAfGfgugcaagguuL96		asAfscuuGfccaccuuCfuCfaauuasasg		CUUAAUUGAGAAGGUGGCAAGUU	
AD-1727318	asasgguGfcAfAfGfuuauggguuuL96		asAfscacCfauaacuuGfcCfaccuusgsu		AGAAGGUGGCAAGUUAUGGUGUG	
AD-1727324	gscsaaguUfaUfGfGfUfugugaagccuL96		asGfsgcuUfcacaccaUfaAfcuugcsesa		UGGCAAGUUAUGGUGUGAAGCCA	
AD-1727331	asusgguGfgAfAfGfccaagauauuL96		asAfsuauCfuuggcuuCfaCfaccausasa		UUAUGGUGUGAAGCCAAGAUAUG	
AD-1727358	asasaauuUfgGfGfUfUfcaaaguguccuL96		asGfsacaCfuuugaccCfaAfauuuusgsg		CCAAAAUUUGGGUCAAAGUGUCU	
AD-1727359	asasauuuGfgGfUfCfaaaguguccuuL96		asAfsgacAfcuuugacCfcAfaauuususg		CAAAAUUUGGGUCAAAGUGUCUG	
AD-1727361	asusuggGfuCfAfAfaguguccguL96		asUfscagAfcacuuugAfcCfcaaaususu		AAAUUUGGGUCAAAGUGUCUGAA	
AD-1727392	gsusaaugCfaGfAfCfUfgggucacguL96		asCfsgugAfccaguCUfgCfauuacsusg		CAGUAAUGCAGACUGGGUCACGA	
AD-1727420	asasugaaAfuCfAfAfuuauguaguL96		asUfscuuCfauaauugAfuUfucauusgsa		UCAAUGAAAUCAAUUAUGAAGAC	
AD-1727427	uscsaauuAfuGfAfUfAfgaccaaguL96		asCfsuugUfggucuucAfuAfaauugasusu		AUCAAUUAUGAAGACCACAAGU	
AD-1727428	csasauuaUfgAfAfGfUfaccacaaguuL96		asAfscuuGfuggucuuCfaUfaauugsasu		AUCAAUUAUGAAGACCACAAGUU	
AD-1727430	asusuaugAfaGfAfCfCfcacaaguguL96		asCfsaacUfugugguCfuUfCfauaaasusg		CAAUUAUGAAGACCACAAGUUGA	
AD-1727431	ususuagaAfgAfCfCfCfacaaguugaL96		asUfscaaCfuugugguCfuUfCfcauaasusu		AAUUAUGAAGACCACAAGUUGAA	
AD-1727432	usasugaaGfaCfCfCfAfcaaguugaaL96		asUfsucaAfcuugugguUfcUfUfcauaasasu		AUUAUGAAGACCACAAGUUGAAG	
AD-1727433	asusgaagAfcCfAfCfUfaaguugaaguL96		asCfsuucAfacuugugGfuCfuucausasa		UUAUGAAGACCACAAGUUGAAGU	
AD-1727434	usgsaagaCfcAfCfAfUfaguugaaguuL96		asAfscuuCfaacuuguGfgUfcuucasusa		UAUGAAGACCACAAGUUGAAGUC	
AD-1727435	gsasgacCfaCfAfAfGfuugaagucuL96		asGfsacuUfcaacuugUfgGfucuucsasu		AUGAAGACCACAAGUUGAAGUCA	
AD-1727436	asasgacCAfcAfAfGfuugaagucauL96		asUfsgacUfucaacuuGfuGfgucuuscsa		UGAAGACCACAAGUUGAAGUCAG	
AD-1727441	csascaagUfuGfAfAfGfucaggacauL96		asGfsuccCfugacuucAfaCfuugugsgsu		ACCACAAGUUGAAGUCAGGGACU	
AD-1727442	ascsaaguUfgAfAfGfUfcuaggacuuL96		asAfsgucCfcugaacuuCfaAfcuugusgsg		CCACAAGUUGAAGUCAGGGACUA	
AD-1727481	asgsgcagUfgUfAfCfUfagcaugaguuL96		asCfsaucAfugcuguaCfaCfugccusgsg		CCAGGCAGUGUACAGCAUGAUGA	
AD-1727483	gscsagugUfaCfAfGfUfcaugaugaguL96		asCfsucaUfcaugcugUfaCfacugcscsu		AGGCAGUGUACAGCAUGAUGAGC	
AD-1727565	gsasuggaUfuGfCfAfUfcaacaugggguL96		asCfsccaUfguugugcAfaUfUfccaucsasg		CUGAUGGAUUGCACAACAUGGGC	
AD-1727566	asusggauUfgCfAfCfUfaacauggccuL96		asGfsccaAfuguugugCfaAfucccaucsca		UGAUGGAUUGCACAACAUGGGCG	

【表３－１４】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1727568	gsgsauugCfaCfAfAfcauggcggcguL96		asCfscgcCfcauguugUfgCfaauccsasu		AUGGAUUGCACAACAUGGGCGGG	
AD-1727569	gsasccccAfuUfAfCfUfgucauuggauL96		asUfscaaUfgacaguaAfuUfggucscsc		GGGACCCAAUUACUGUCAUUGAU	
AD-1727570	ascsccaaUfuAfCfUfgucauuggauuL96		asAfsucaAfugacaguAfaUfuggguscsc		GGACCCAAUUACUGUCAUUGAUG	
AD-1727572	cscsaauuAfcUfGfUfUfcauugaugauL96		asUfscauCfaaugacaGfuAfauugggsu		ACCCAAUUACUGUCAUUGAUGAG	
AD-1727584	asusugauGfaGfAfUfUfccgggaucuuL96		asAfsaguCfccggaucUfcAfucaausgsa		UCAUUGAUGAGAUCCCGGGACUUG	
AD-1727612	ususggcaAfgGfAfUfUfcgcaaaaacuL96		asGfsuuuUfugcgauccCfuUfgccaasusg		CAUUGGCAAGGAUCGCAAAAACC	
AD-1727633	csasaggaAfgGfAfUfUfuaucuggauuL96		asAfsuccAfgauaauccCfuCfccuugsgsg		CCCAAGGGAGGAUUAUCUGGAUG	
AD-1727638	gsasggauUfaUfCfUfUfggauugucuauL96		asUfsagaCfauccagaUfuAfucccsesc		GGGAGGAUUAUCUGGAUGUCUAU	
AD-1727639	asgsgauuAfuCfUfUfGfgaugucuauuL96		asAfsuagAfcauccagAfuAfaucccsc		GGAGGAUUAUCUGGAUGUCUAUG	
AD-1727640	gsgsauuaUfcUfGfUfGfGfaugucuaugL96		asCfsauaGfacauccaGfaUfaaucesuc		GAGGAUUAUCUGGAUGUCUAUGU	
AD-1727641	gsasuuauCfuGfGfAfUfugucuauguuL96		asAfscauAfgacauccAfgAfuaaucscsu		AGGAUUAUCUGGAUGUCUAUGUG	
AD-1727642	asusuaucUfgGfAfUfUfgucuaugugL96		asCfsacaUfagacauccCfaGfauaaucsc		GGAUUAUCUGGAUGUCUAUGUGU	
AD-1727643	ususaucuGfgAfUfUfGfucuaugugL96		asAfscacAfuagacauCfcAfgauaasusc		GAUUAUCUGGAUGUCUAUGUGUU	
AD-1727644	usasucugGfaUfGfUfCfuauguguuuL96		asAfsacaCfauagacaUfcCfagauasusc		AUUAUCUGGAUGUCUAUGUGUUU	
AD-1727645	asuscuggAfuGfUfCfUfauguguuuuL96		asAfsaacAfcauagacAfuCfcagauasasa		UUAUCUGGAUGUCUAUGUGUUUG	
AD-1727646	uscsuggaUfgUfCfUfUfauguguuuguL96		asCfsaaaCfacauagaCfaUfccagasusa		UAUCUGGAUGUCUAUGUGUUUGG	
AD-1727663	asascaaGfuGfAfAfcaucaaugcuL96		asGfscauUfgauguucAfcUfuggguuscsa		UGAACCAAGUGAACAUCAAUGCU	
AD-1727664	ascscaagUfgAfAfCfaucaaugcuuL96		asAfsgcaUfugauguuCfaCfuuggususc		GAACCAAGUGAACAUCAAUGCUU	
AD-1727665	cscsaaguGfaAfCfAfucaaugcuuuL96		asAfsagcAfuugauguUfcAfcuuggsusu		AACCAAGUGAACAUCAAUGCUUU	
AD-1727666	csasagugAfaCfAfUfcaaugcuuuuL96		asAfsagcAfauugaugUfuCfacuugsgsu		ACCAAGUGAACAUCAAUGCUUUG	
AD-1727675	asuscaauGfcUfUfUfggcuuccaauL96		asUfsuggAfagccaaaGfcAfuugaugsgsu		ACAUCAAUGCUUUGGCUUCCAAG	
AD-1727677	csasaugcUfuUfGfGfcuuccaaguuL96		asUfscuuGfgaagccaAfaGfcauugsasu		AUCAAUGCUUUGGCUUCCAAGAA	
AD-1727685	usgsgcuuCfcAfAfGfaaagacaauuL96		asAfsuugUfcuuucuuGfgAfagccasasa		UUUGGCUUCCAAGAAAGACAAUG	
AD-1727689	ususcccaGfaAfAfGfacaaugagcuL96		asGfscucAfuugucuuUfcUfuggaasgsc		GCUUCCAAGAAAGACAAUGAGCA	
AD-1727690	uscscaagAfaAfGfAfcaaugagcauL96		asUfsgcuCfauugucuUfuCfuuggasasg		CUUCCAAGAAAGACAAUGAGCAA	
AD-1727693	asasgaaaGfaCfAfAfugagcaacauL96		asUfsguuGfcucauuugUfcUfuucuusgsg		CCAAGAAAGACAAUGAGCAACAU	
AD-1727696	asasagacAfaUfGfAfgcaacaugcuL96		asAfscauGfuugcucaUfuGfucuuuscsu		AGAAAGACAAUGAGCAACAUGUG	
AD-1727698	asgsacaaUfgAfGfCfAfacaugcuguL96		asAfscacAfuguugcuCfaUfugucuusus		AAAGACAAUGAGCAACAUGUGUU	
AD-1727699	gsascaauGfaGfCfAfacaugcuguuL96		asAfsacaCfauguugcUfcAfuugucsusu		AAGACAAUGAGCAACAUGUGUUC	
AD-1727700	ascsaaugAfgCfAfAfcaugcuguuL96		asGfsacaCfauguugCfuCfauugucscsu		AGACAAUGAGCAACAUGUGUUCA	
AD-1727701	csasaugaGfcAfAfCfaugcuguuL96		asUfsgaaCfacauguuGfcUfcauugsusc		GACAAUGAGCAACAUGUGUUCAA	
AD-1727703	asusgagcAfaCfAfUfgcuucaaauL96		asUfsuugAfacacaugUfuGfcucaususg		CAAUGAGCAACAUGUGUUCAAAG	
AD-1727705	gsasgcaaCfaUfGfUfUfgcucaaaguL96		asAfscuuUfgaacacaUfgUfugcucsasu		AUGAGCAACAUGUGUUCAAAGUC	
AD-1727708	csasacauGfuGfUfUfUfcaaagucaauL96		asUfsugaCfuuugaacAfcAfuguugsesu		AGCAACAUGUGUUCAAAGUCAAG	
AD-1727709	asascaugUfgUfUfCfaaagucaaguL96		asCfsuugAfcuuugaaCfaCfauguusgsc		GCAACAUGUGUUCAAAGUCAAGG	

【表３－１５】



二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1727710	ascsauguGfuUfCfAfaagucaaggguL96		asCfscuuGfacuuugaAfcAfcaugcusug		CAACAUGUGUUCAAAGUCAAGGA	
AD-1727712	asusguguUfcAfAfAfgucaaggauuuL96		asAfsuccUfUfgacuuuGfaAfcacaugcsu		ACAUGUGUUCAAAGUCAAGGAUA	
AD-1727713	usgsguucCfaAfAfGfucaaggauauuL96		asUfsauccUfuugacuuUfgAfcacacasusg		CAUGUGUUCAAAGUCAAGGAUAU	
AD-1727714	gsusguucAfaAfGfUfUfcaaggauauuL96		asAfsuauCfcuugacuUfuGfaacacasasu		AUGUGUUCAAAGUCAAGGAUAUG	
AD-1727717	usussaaaGfuCfAfAfAfggauauggauL96		asUfsccaUfauccuugAfcUfuugaascsa		UGUUCAAAGUCAAGGAUAUGGAA	
AD-1727718	uscsaaagUfcAfAfGfGfauauggaauL96		asUfsuccAfuauccuuGfaCfuuugaasasc		GUUCAAAGUCAAGGAUAUGGAAA	
AD-1727821	usascgaUfuAfCfCfCfacaagcaacuL96		asGfsuugCfuugugguAfaUfcgguascsc		GGUACCGAUUACCCACAAGCAACC	
AD-1727823	cscsgauuAfcCfAfCfaagcaaccauL96		asUfsgguUfgcuugugGfuAfaucggsusa		UACCGAUUACCCACAAGCAACCAU	
AD-1727826	asusuaccAfcAfAfGfGfcaaccaugguL96		asCfscauGfguugcuuGfuUfgugguasasg		CGAUUACCCACAAGCAACCAUGGC	
AD-1727829	ascscacaAfgCfAfAfAfccauggcagaL96		asCfsugcCfaugguugCfuUfgugguasasa		UUACCCACAAGCAACCAUGGCAGG	
AD-1727883	usgsguguCfuGfAfGfuacuucuguguL96		asCfsacuAfaguacucAfgAfcaccascsa		UGUGGUGUCUGAGUACUUUGUGC	
AD-1727977	gsasagcaGfgAfaAfUfuccugaauuuL96		asAfsauuCfaggaauuCfcUfgcuucsusu		AAGAAGCAGGAAUUCCUGAAUUU	
AD-1727978	asasgcagGfgAfaUfUfCfccugaauuuuL96		asAfsaauUfcaggaauUfcCfUgcuusctu		AGAAGCAGGAAUUCCUGAAUUUU	
AD-1727980	gscsaggaAfuUfCfCfCfUfgaauuuuaauL96		asUfsaaaAfauucaggaAfuUfccugcsusu		AAGCAGGAAUUCCUGAAUUUUAU	
AD-1727981	csasggaaUfuCfCfCfUfgaauuuuaauuL96		asAfsuaaaAfauucaggaAfaUfuccugcscsu		AGCAGGAAUUCCUGAAUUUUAUG	
AD-1727984	gsasauucCfuGfAfAfUfuuuaugacuL96		asGfsucaUfaaaauucAfgGfaauucscsu		AGGAAUUCCUGAAUUUUAUGACU	
AD-1727985	asasuuccUfgAfAfUfUfuuuaugacuuL96		asAfsgucAfuaaaauuCfaGfgaauuscsc		GGAAUUCCUGAAUUUUAUGACUA	
AD-1727986	asusuccuGfaAfUfUfUfuuaugacuauL96		asUfsaguCfauaaaauUfcAfggaaususc		GAAUUCCUGAAUUUUAUGACUAU	
AD-1727987	ususccugAfaUfUfUfUfuaugacuauuL96		asAfsuagUfcauaaaaaUfuCfaggaasusu		AAUUCCUGAAUUUUAUGACUAUG	
AD-1727989	cscsugaaUfuUfUfUfAfugacuauguL96		asUfscauAfgucauuaaAfaUfucaggsasa		UUCCUGAAUUUUAUGACUAUGAC	
AD-1727990	csusgaauUfuUfUfAfUfgacuaugacuL96		asGfsucaUfagucauuaAfaAfuucaggsga		UCCUGAAUUUUAUGACUAUGACG	
AD-1727992	gsasauuuUfaUfUfGfAfcuaugacguuL96		asAfscguCfauagucaUfaAfaauucsasg		CUGAAUUUUAUGACUAUGACGUU	
AD-1727993	asasuuuuAfuGfAfCfUfaugacguuuL96		asAfsacgUfcauagucAfuAfaaauucsa		UGAAUUUUAUGACUAUGACGUUG	
AD-1727994	asusuuuaUfgAfCfUfUfaugacguugL96		asCfsaacGfucauaguCfaUfaaaaususc		GAAUUUUAUGACUAUGACGUUGC	
AD-1727996	ususuaugAfcUfAfUfUfgacguugccuL96		asGfsgcaAfcgucauaGfuCfauaaasasu		AUUUUAUGACUAUGACGUUGCCC	
AD-1727999	asusgacuAfuGfAfCfCfguugcccugaL96		asCfsaggGfcaacgucAfuAfgucausasa		UUAUGACUAUGACGUUGCCCUGA	
AD-1728049	csasgacuAfuCfAfUfGfgcccaauugaL96		asCfsaaaUfgggccugAfuAfgucugsgsc		GCCAGACUAUCAGGCCCAUUUGU	
AD-1728050	asgsacuaUfcAfUfGfUfcccauuugauuL96		asAfscaaAfugggccuGfaUfagucusgsg		CCAGACUAUCAGGCCCAUUUGUC	
AD-1728061	csgsaggaAfaCfAfAfAfcucgagcuuuL96		asAfsagcUfcgaguugUfuUfcccucgsgsu		ACCGAGGGAACAACUCGAGCUUUG	
AD-1728062	gsasggaAfcAfAfAfCfucgagcuuuuL96		asAfsagcUfucgaguuGfuUfcccucgsgg		CCGAGGGAACAACUCGAGCUUUG	
AD-1728067	asascaacUfcGfAfGfUfcuuugaggcuL96		asGfsccuCfaaagcucGfaGfuuguuscsc		GGAACAACUCGAGCUUUGAGGCU	
AD-1728085	gscsuuccUfcCfAfAfUfcuaccacuuuL96		asAfsaguGfguaguugGfaGfggaagcscsu		AGGCUUCCUCCCAACUACCACUUG	
AD-1728132	csusgcacAfgGfAfUfUfaucaaagcuuL96		asAfsgcuUfugauaucCfuGfugcagsgsg		CCCUGCACAGGAUAUCAAAGCUC	
AD-1728137	csasggauAfuCfAfUfAfagcucuguuuL96		asAfsacaGfagcuuugAfuAfucugususg		CACAGGAUAUCAAAGCUCUGUUU	
AD-1728140	gsasuaucAfaAfGfCfUfucuguuugcuuL96		asAfscaaAfcagagcuUfuGfauaucscsu		AGGAUAUCAAAGCUCUGUUUGUG	

【表３－１６】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1728146	asasagcuCfuGfUfUfUfugugucugauL96		asUfscagAfcacaaacAfgAfgcuuusgsa		UCAAAGCUCUGUUUUGUGUCUGAG	
AD-1728195	asasgaaaGfgCfAfGfcugugagaguL96		asCfsucuCfacagcugCfcUfuucuusasu		AUAAGAAAGGCAGCUGUGAGAGA	
AD-1728204	asgscuguGfaGfAfGfagaugcucauL96		asUfsgagCfaucucucUfcAfcagcusgsc		GCAGCUGUGAGAGAUGAUGCUCAA	
AD-1728206	csusgugaGfaGfAfGfagcucaauuL96		asAfsuugAfgcaucucUfcUfcacagscsu		AGCUGUGAGAGAUGCUCAAUA	
AD-1728207	usgsugagAfgAfGfAfUfgcucaauauL96		asUfsauuGfagcaucucUfcUfcucacasgsc		GCUGUGAGAGAUGCUCAAUAU	
AD-1728208	gsusgagaGfaGfAfUfUfgcucaauauuL96		asAfsuauUfgagcaucUfcUfcucacsasg		CUGUGAGAGAUGCUCAAUAUG	
AD-1728209	usgsagagAfgAfUfGfcucaauauguL96		asCfsauaUfugagcauCfuCfucucascsa		UGUGAGAGAUGCUCAAUAUGC	
AD-1728210	gsasgagaGfaUfGfCfUfcaauaugcuL96		asGfscauAfuugagcaUfcUfcucucasasc		GUGAGAGAUGCUCAAUAUGCC	
AD-1728212	csasggcuAfuGfAfCfUfaaagucaaguL96		asCfsuugAfcuuugucAfuAfgccugsgsg		CCCAGGCUAUGACAAAGUCAAGGAC	
AD-1728214	gsgscuauGfaCfAfAfagucaaguauL96		asUfsccuUfgacuuugUfcAfuagccsusg		CAGGCUAUGACAAAGUCAAGGAC	
AD-1728220	gsascaaaGfuCfAfAfUfggcaaucuuL96		asGfsagaUfguccuugAfcUfuugucsasu		AUGACAAAGUCAAGGACAUCUCA	
AD-1728244	ususguacUfgGfAfUfGfgagugaguucuL96		asGfsacuCfacuccucCfaGfuacaasasg		CUUUGUACUGGAGGAGUGAGUCC	
AD-1728258	asasuacuUfgCfAfUfGfaggugauucuL96		asGfsaauCfaccucugCfaAfguauusgsg		CCAAUACUUGCAGAGGUGAUUCU	
AD-1728260	usascuugCfaGfAfUfGfgauuucugauL96		asCfsagaAfucaccucUfgCfaguasusu		AAUACUUGCAGAGGUGAUUCUGG	
AD-1728269	usgsauagUfuCfAfCfaagagaaguuL96		asAfscuuCfucuugugAfaCfuaucasasg		CUUGAUAGUUCACAAGAGAAGUC	
AD-1728270	gsasuaguUfcAfCfAfagagaagucuL96		asGfsacuUfcucuugugGfaAfcuaucsasa		UUGAUAGUUCACAAGAGAAGUCG	
AD-1728271	asusaguuCfaCfAfAfgagaagucguL96		asCfsgacUfucuucuugUfgAfacuaucsa		UGAUAGUUCACAAGAGAAGUCGU	
AD-1728272	usasguucAfcAfAfGfagaagucguuL96		asAfscgaCfuucuucuuGfuGfaacuasusc		GAUAGUUCACAAGAGAAGUCGUU	
AD-1728273	asgsuucaCfaAfGfAfgaagucguuuL96		asAfsacgAfcuucuucuUfgUfgaacusasu		AUAGUUCACAAGAGAAGUCGUUU	
AD-1728274	gsusucacAfaGfAfGfaagucguuuuL96		asAfsaacGfacuucucuUfuGfugaacsusa		UAGUUCACAAGAGAAGUCGUUUC	
AD-1728275	ususcacaAfgAfGfAfagucguuucuL96		asGfsaaaCfgacuucuCfuUfgugaascsu		AGUUCACAAGAGAAGUCGUUUCA	
AD-1728276	uscsacaaGfaGfAfAfgucguuucauL96		asUfsgaaAfcgacuuuCfuCfuugugasasc		GUUCACAAGAGAAGUCGUUUCAU	
AD-1728277	csascaagAfgAfAfGfucguuucauuL96		asAfsugaAfacgacuuCfuCfuuugugsasa		UUCACAAGAGAAGUCGUUUCAUU	
AD-1728278	ascsagagAfaGfUfCfguuucauuuuL96		asAfsaugAfaacgacuUfcUfcuuugusgsa		UCACAAGAGAAGUCGUUUCAUUC	
AD-1728279	csasgagaAfaGfUfCfguuucauuucuL96		asGfsauuGfaaacgacUfuCfucuuugsusg		CACAAGAGAAGUCGUUUCAUUCA	
AD-1728280	asasgagaAfgUfCfGfuuucauucauL96		asUfsgaaUfgaaacgaCfuUfcucuuusgsu		ACAAGAGAAGUCGUUUCAUUCAA	
AD-1728282	gsasgaagUfcGfUfUfUfucauucaagsuL96		asCfsuugAfaugaaacGfaCfuucucusgsu		AAGAGAAGUCGUUUCAUUCAAGU	
AD-1728283	asgsaaguCfgUfUfUfCfcauucaaguuL96		asAfscuuGfaaugaaaCfgAfcuucuscsu		AGAGAAGUCGUUUCAUUCAAGUU	
AD-1728284	gsasagucGfuUfUfCfAfauucaaguuuL96		asAfsacuUfgaaugaaAfcGfacuucsusc		GAGAAGUCGUUUCAUUCAAGUUG	
AD-1728285	asasgucgUfuUfCfAfauucaaguugL96		asCfsaacUfugaaugaAfaCfgacuucsu		AGAAGUCGUUUCAUUCAAGUUGG	
AD-1728286	asgsucguUfuCfAfUfucaaguugguL96		asCfscaaCfuugaaugAfaAfcgacuusc		GAAGUCGUUUCAUUCAAGUUGGU	
AD-1728300	gsasguagUfgGfAfUfgucugcaaauL96		asUfsuugCfagacauuCfaCfuacucscsc		GGGAGUAGUGGAUGUCUGCAAAA	
AD-1728301	asgsuaguGfgAfUfGfucugcaaaauL96		asUfsuuuGfcagacauuCfcAfcuacuscsc		GGAGUAGUGGAUGUCUGCAAAAA	
AD-1728302	gsusaguGfgAfUfGfUfcugcaaaauuL96		asUfsuuuUfgcagacaUfcCfacuacsusc		GAGUAGUGGAUGUCUGCAAAAAC	
AD-1728303	usasgugGfaUfGfUfCfugcaaaaacuL96		asGfsuuuUfugcagacAfuCfcacuascsu		AGUAGUGGAUGUCUGCAAAAACC	

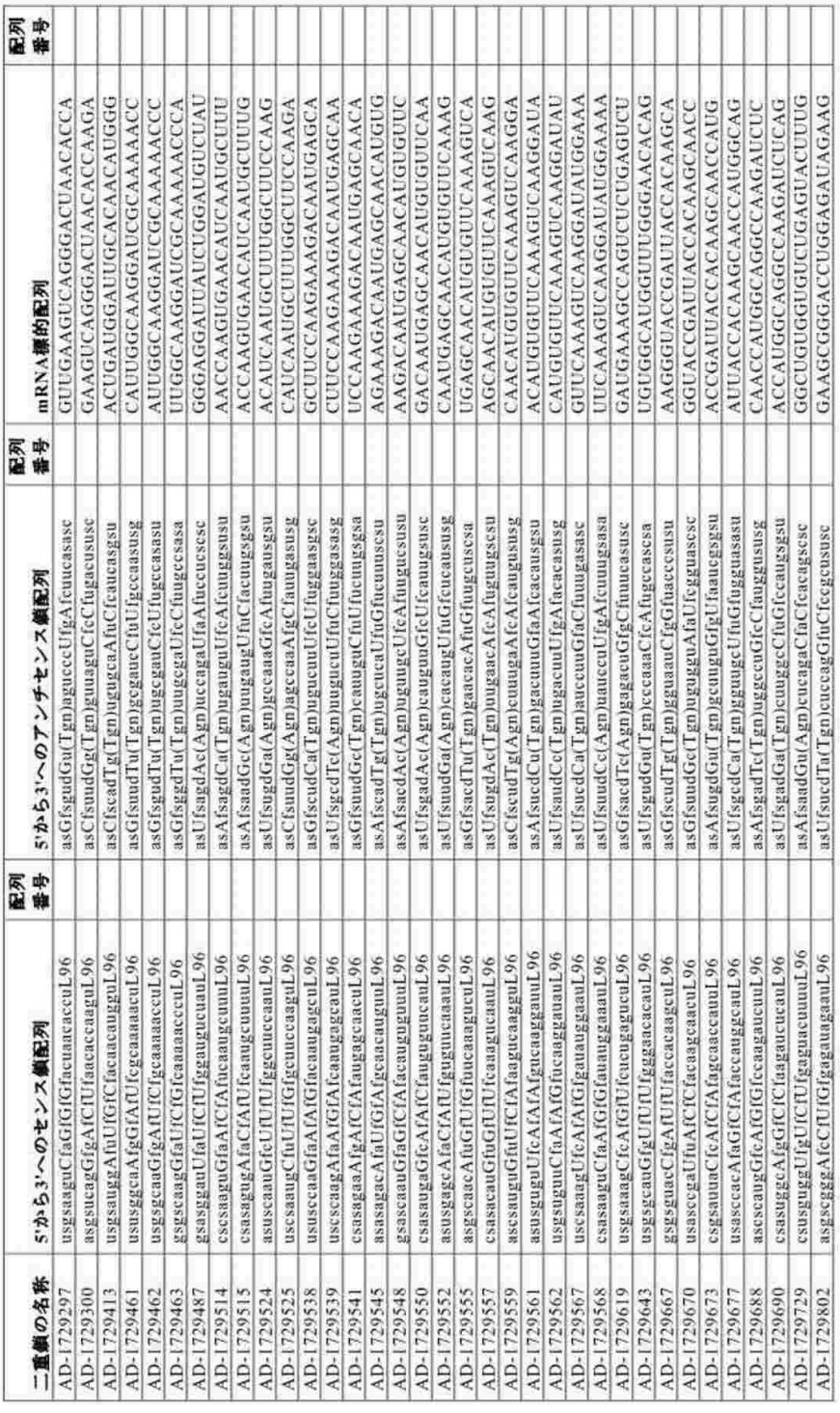
【表３－１７】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1728307	gsgsauguCfuGfCfAfaaaaccagaauL96		asUfscugGfuuuuugcAfgAfcaucesasc		GUGGAUGUCUUGCAAAAACCAGAA	
AD-1728308	gsasuguCUfgCfAfAfaaaccagaauL96		asUfsucuGfguuuuugCfaGfacaucesca		UGGAUGUCUUGCAAAAACCAGAAG	
AD-1728311	gsuscugcAfaAfAfAfAfccagaagcguL96		asCfsgcuUfcugguuuUfuGfcagacsasu		AUGUCUGCAAAAACCAGAAGCGG	
AD-1728312	uscsugcaAfaAfAfAfCfcagaagcggsL96		asCfscgcUfucugguuUfuUfgcagascsa		UGUCUGCAAAAACCAGAAGCGGC	
AD-1728317	asasaaacCfaGfAfAfAfgcggcaaaauL96		asUfsuuuGfccgcuuCfuGfguuuusgsc		GCAAAAACCAGAAGCGGCAAAAG	
AD-1728318	asasaaccAfgAfAfAfGfcggcaaaaguL96		asCfsuuuUfgccgcuuCfuGfguuuususg		CAAAAACCAGAAGCGGCAAAAGC	
AD-1728320	asasccagAfaGfCfUfGfcaaagcauL96		asUfsgcuUfuugccgcUfuCfugguususu		AAAACCAGAAGCGGCAAAAGCAG	
AD-1728324	asgsagcGfgCfAfAfaagcgguauL96		asUfsacgUfgcuuuugCfcGfcuucusgsg		CCAGAAGCGGCAAAAGCAGGUAC	
AD-1728405	asascuccAfaGfAfUfGfagguuuggcuL96		asCfsaaaUfccucauccUfuGfgaguususc		GAAACUCCAAGAUGAGGAUUUGGG	
AD-1728408	uscscaagAfuGfAfUfGfgauuuggguuL96		asAfscccAfaaucccuAfuCfuuggasgsu		ACUCCAAGAUGAGGAUUUGGGUU	
AD-1728410	csasagauGfaGfGfAfuuuggguuuuL96		asAfsaacCfcaaauccUfcAfucuugsgsa		UCCAAGAUGAGGAUUUGGGUUUU	
AD-1728412	asgsaugaGfgAfUfUfuggguuuucuL96		asGfsaaaAfcccaaauCfcUfcaucususg		CAAGAUGAGGAUUUGGGUUUUCU	
AD-1728422	gsusggaUfuGfGfAfAfuuaaaacagsuL96		asCfsuguUfuuaauucAfaUfcccacsgsc		GCGUGGGAUUUGAAUUAAAACAGC	
AD-1728423	usgsgauUfgAfAfUfUfuaaaacagcuuL96		asGfscugUfuuuaauucCfaAfucccasgsc		CGUGGGAUUUGAAUUAAAACAGCU	
AD-1728424	gsgsgauuGfaAfUfUfUfaaaacagcuuL96		asAfsgcuGfuuuuaauUfcAfaucccasgc		GUGGGAUUUGAAUUAAAACAGCUG	
AD-1728427	asusugaaUfuAfAfAfAfacagcugcguL96		asCfsgcaGfcuguuuuuAfaUfucaausesc		GGAUUGAAUUAAAACAGCUGCGA	
AD-1728447	asasggguAfuGfUfGfaccaggucuuL96		asAfsgadCcUgguucacAfuUfccuuusesc		GGAAGGGAAUGUGACCAGGUCUA	
AD-1728461	asgsgucuAfgGfUfCfCfuggaguucuL96		asGfsuadAcUgccagacCfuAfgaccusgsg		CCAGGUCUAGGUCUGGAGUUUCA	
AD-1728470	uscsuggaGfuUfUfCfCfagcuuggacuL96		asGfsucdCaUagcugcaaAfcUfccagasesc		GGUCUGGAGUUUUCAGCUUGGACA	
AD-1728471	csusggagUfuUfCfCfAfgcuuggacauL96		asUfsgudCcUagcugaAfaCfuccagsasc		GUCUGGAGUUUUCAGCUUGGACAC	
AD-1728659	uscscuucUfgGfCfUfUfucuacccguuL96		asAfscgdGgUgaagaagcCfaGfaaggasesa		UGUCCUUCUGGCUUCUACCCGUA	
AD-1728664	csusggcuUfcUfUfAfCfccguuaccuuL96		asAfsggdGcUgaggguaGfaAfgccagsasa		UUCUGGCUUCUACCCGUACCCUG	
AD-1728671	csusacccGfuAfCfCfCfugugcagauL96		asUfscudGcUagcaggguAfcGfgguagsasa		UUCUACCCGUACCCUGUGCAGAC	
AD-1728685	usgscagaCfaCfGfUfUfaccugcagauL96		asUfscudGcUgcuggguacgUfgUfcugcasesa		UGUGCAGACGUUAACCUGCAGAU	
AD-1728736	asasggcaGfaGfUfGfcagagcaauuL96		asAfsuudGcUgcuggcaeUfcUfgccuusesc		GGAAGGCAGAGUGCAGAGCAAUC	
AD-1728777	csesuacuAfcAfAfUfUfgugagugauuL96		asAfsucdAcUgccaauuGfuAfguaggsgsa		UCCCUACUACAAUGUGAGUGAGUG	
AD-1728784	csasaugaGfaGfUfGfaugagaucuuL96		asAfsgadTcUgcaucacUfcAfcauugsusa		UACAAUGUGAGUGAUGAGAUCUC	
AD-1728786	asusugaGfuGfAfUfUfgagaucucuuL96		asAfsgadGaUgcaucucAfcUfcacaususg		CAAUGUGAGUGAUGAGAUCUCUU	
AD-1728787	usgsuggUfgAfUfGfagaucucuuuL96		asAfsagdAgUagcaucucAfuCfucacasusu		AAUGUGAGUGAUGAGAUCUCUUU	
AD-1728789	usgsaugAfuGfAfGfaucucuuucuL96		asGfsaadAgUagcaucucAfuCfucacscsa		UGUGAGUGAUGAGAUCUCUUUCC	
AD-1728793	usgsaugaGfaUfCfUfucuucacuuL96		asAfsgudGgUagaagaUfcUfcaucascsu		AGUGAUGAGAUCUCUUUCCACUG	
AD-1728801	uscscuuuUfcCfAfCfUfgcuaugacuL96		asGfsucdAuUagcagugGfaAfagagasusc		GAUCUCUUUCCACUGCUAUGACG	
AD-1728802	csuscuuuCfcAfCfUfUfgcuaugacguL96		asCfsgudCaUagcaguGfgAfaagagsasu		AUCUCUUUCCACUGCUAUGACGG	
AD-1728810	ascsugcuAfuGfAfCfUfgguuacucuuL96		asAfsgudGuUaccgucAfuAfgcagusgsg		CCACUGCUAUGACGGUUACACUC	
AD-1728811	csusgcuaUfgAfCfGfguuacacucuL96		asGfsagdTgUgaacguCfaUfagcagsusg		CACUGCUAUGACGGUUACACUCU	

【表３－１８】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1728827	usCsgcacCfuGfCfCfaagugaauguL96		asCfsaudTc(Agn)cuuggcAfgGfugcgasusu		AAUCGCACCUGCCAAGUGAAUGG	
AD-1728861	csasgacaGfcGfAfUfcugugacaauL96		asUfsugdTc(Agn)cagaucGfcUfgucugscsc		GGCAGACAGCGAUCUGUGACAAC	
AD-1728863	gsascagcGfaUfCfUfgugacaacguL96		asCfsgudTg(Tgn)cacagaUfcGfcugucusg		CAGACAGCGAUCUGUGACAACGG	
AD-1728877	usgsgcacAfaGfGfAfaguguggcauL96		asUfsgcdCc(Agn)ccuucc UfuGfugccasusu		AUUGGCACAAGGAAGGUGUGGGCAG	
AD-1728909	ususgaagAfcAfGfCfCfgucaccacuuL96		asGfsuadGg(Tgn)gacgcuGfuCfuucaasgsg		CCUUGAAGACAGCGUCACCUACC	
AD-1728990	asgsacucCfuUfCfCfAfuguacgacauL96		asUfsgudCg(Tgn)acaugaAfgGfagucususg		CAAGACUCCUUCAUGUACGACAC	
AD-1728995	csasagagGfuGfGfCfCfcgaugcuuuuL96		asAfsaadGc(Tgn)ucggccAfcCfucuugsasg		CUCAAGAGGUGGCCGAAGCUUUC	
AD-1729031	gsasgaccAfuAfGfAfaggagucgauuL96		asUfscgdAc(Tgn)ccuucuAfuGfgucucusug		CAGAGACCAUAGAAGGAGUCGAU	
AD-1729089	csasggcuCfcAfUfGfaacaucuacuL96		asGfsuadGa(Tgn)guucauGfgAfgccugsasa		UUCAGGCUCCAUGAACAUCUACC	
AD-1729103	asuscuacCfuGfGfGfUfgcuagaugguL96		asCfscadTc(Tgn)agcaccAfgGfuagausgsu		ACAUCUACCUGGGUGCUAGAUGGA	
AD-1729105	csusaccuGfgUfGfCfCfuagauggauuL96		asAfsucdCa(Tgn)cuagcaCfcAfgguagsasu		AUCUACCUGGGUGCUAGAUGGAUC	
AD-1729106	usasccugGfuGfCfUfagauggauccuL96		asGfsaudCc(Agn)ucuagcAfcCfagguasgsa		UCUACCUGGGUGCUAGAUGGAUCA	
AD-1729110	usgsgugcUfaGfAfUfggaucagaccuL96		asGfsucdTg(Agn)uccaucUfaGfcaccasgsg		CCUGGGUGCUAGAUGGAUCAGACA	
AD-1729112	gsusgcuaGfaUfGfGfGfaucagacaguL96		asCfsugdTc(Tgn)gauccaUfcUfagcacsesa		UGGUGCUAGAUGGAUCAGACAGC	
AD-1729130	csascaggAfgCfCfAfaaagugucuL96		asGfsacdAc(Tgn)uuuuggCfuCfcugugsasa		UUCACAGGAGCCAAAAAGUGUCU	
AD-1729132	csasggagCfcAfAfAfaagugucuauL96		asUfsagdAc(Agn)cuuuuuGfgCfuccugsusg		CACAGGAGCCAAAAAGUGUCUAG	
AD-1729134	gsgsagccAfaAfAfAfgugucuaguuL96		asAfscudAg(Agn)cacuuuUfuGfgcuccsusg		CAGGAGCCAAAAAGUGUCUAGUC	
AD-1729136	asgscaaaAfaAfGfUfgucuagucauL96		asUfsgadCu(Agn)gacacuUfuUfuggcusesc		GGAGCCAAAAAGUGUCUAGUCAA	
AD-1729137	gscscaaaAfaGfUfGfUfcuagucaauL96		asUfsugdAc(Tgn)agacacUfuUfuuggcsusc		GAGCCAAAAAGUGUCUAGUCAAC	
AD-1729139	csasaaaaGfuGfUfCfUfagucaacuuL96		asAfsgudTg(Agn)cuagacAfcUfuuuugsgsc		GCCAAAAAGUGUCUAGUCAACUU	
AD-1729141	asasaaguGfuCfUfAfgucaacuuauL96		asUfsaadGu(Tgn)gacuagAfcAfcuuuususg		CAAAAAGUGUCUAGUCAACUUAA	
AD-1729142	asasagugUfcUfAfGfucaacuuaauL96		asUfsuadAg(Tgn)ugacuaGfaCfacuuususu		AAAAAGUGUCUAGUCAACUUAAU	
AD-1729151	asgsucaaCfuUfAfAfuugagaagguL96		asCfscudTc(Tgn)caauuaAfgUfugacusasg		CUAGUCAACUUAAUUGAGAAGGU	
AD-1729180	asusggugUfgAfAfGfccaagauauuL96		asAfsuadTc(Tgn)uggcuuCfaCfaccausasa		UUAUGGUGUGAAGCCAAGAUAUG	
AD-1729207	asasauuUfgGfGfUfcaaaguguucuL96		asGfsacdAc(Tgn)uugaccCfaAfauuuusgsg		CCAAAAUUUGGGUCAAAGUGUCU	
AD-1729242	usasaugcAfgAfCfUfggucacgauL96		asUfscgdTg(Agn)ccgaguCfuGfcauuasesu		AGUAAUGCAGACUGGGUCACGAA	
AD-1729269	asasugaaAfuCfAfAfuuaugaagauL96		asUfscudTc(Agn)uaauugAfuUfucauusgsa		UCAAUGAAAUCAAUUAUGAAGAC	
AD-1729271	usgsaaauCfaAfUfUfUfaugaaguccuL96		asGfsgudCu(Tgn)cauaaauUfgAfuuucasusu		AAUGAAAUCAAUUAUGAAGACCA	
AD-1729274	asasucaaUfuAfUfGfUfgaagaccacuL96		asUfsgudGg(Tgn)cuucauAfaUfugauususc		GAAAUCAAUUAUGAAGACCACAA	
AD-1729277	csasauuaUfgAfAfGfaccacaaguuL96		asAfscudTg(Tgn)ggucuuCfaUfaauugsasu		AUCAAUUAUGAAGACCACAAGUU	
AD-1729280	ususaugaAfgAfCfCfCfacaguuguauL96		asUfscadAc(Tgn)uguggguCfuUfcauaasusu		AAUUAUGAAGACCACAAGUUGAA	
AD-1729285	asasgaccAfcAfAfGfUfuugaagucauL96		asUfsgadCu(Tgn)caacuuGfuGfguccuscsa		UGAAGACCACAAGUUGAAGUCAG	
AD-1729288	ascscacaAfgUfUfGfGfaagucaggguL96		asCfsccdTg(Agn)cuucaaCfuUfuggguscsu		AGACCACAAGUUGAAGUCAGGGA	
AD-1729290	csascaagUfuGfAfAfgucagggacuL96		asGfsucdCc(Tgn)gacuucAfaCfuugugsgsu		ACCACAAGUUGAAGUCAGGGACU	
AD-1729296	ususgaagUfcAfGfGfgacaaacacuL96		asGfsugdTu(Agn)gucccuGfaCfuucaascsu		AGUUGAAGUCAGGGACUAACACC	

【表３－１９】



二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1729297	usgsaaguCfaGfGfGfacuaaccaccuL96		asGfsgudGu(Tgn)aguccccUfgAfcuucasasc		GUUGAAGUCAGGGACUAACACCA	
AD-1729300	asgsucagGfgAfCfUfUfaacaccaaguL96		asCfsuudCg(Tgn)guuaaguCfcCfugacususc		GAAGUCAGGGACUAACACCAAGA	
AD-1729413	usgsauggAfuUfGfCfCfacuacauggguL96		asCfscadTg(Tgn)ugugccaAfuCfcaucasgsu		ACUGAUGGAUUGCACAACAUGGG	
AD-1729461	ususggcaAfgGfAfUfUfcgcaaaaacuL96		asGfsuudTu(Tgn)gcgaucCfuUfgccaasusg		CAUUGGCAAGGAUCGCAAAAACC	
AD-1729462	usgsgcaaGfgAfUfCfCfgcaaaaacccuL96		asGfsgudTu(Tgn)ugcgauCfcUfUfgccaasasu		AUUGGCAAGGAUCCGCAAAAACCC	
AD-1729463	gsgscaagGfaUfCfCfGfcaaaaacccuL96		asGfsggdTu(Tgn)uugcgaUfcCfuugccsasa		UUGGCAAGGAUCCGCAAAAACCCA	
AD-1729487	gsasggauUfaUfCfUfUfggaugucuauL96		asUfsagdAc(Agn)uccagaUfaAfucucscsc		GGGAGGAUUAUCUUGGAUGUCUAU	
AD-1729514	cscsaaguGfaAfCfAfuucaaugcuuuuL96		asAfsagdCa(Tgn)ugauguUfcAfcuugsgsusu		AACCAAGUGAACAUCAAUGCUUU	
AD-1729515	csasagugAfaCfAfUfUfcaaugcuuuuL96		asAfsaadGc(Agn)uugaugUfuCfacuugsgsu		ACCAAGUGAACAUCAAUGCUUUG	
AD-1729524	asuscaauGfcUfUfUfUfggcuuccaauL96		asUfsugdGa(Agn)gccaaaGfcAfuugausgsu		ACAUCAAUGCUUUGGCUUCCAAG	
AD-1729525	uscsaaugCfuUfUfUfGfgcuuccaaguL96		asCfsuudGg(Agn)aggccaaAfgCfauugasusg		CAUCAAUGCUUUGGCUUCCAAGA	
AD-1729538	ususccaaGfaAfAfGfGfacaaugagccuL96		asGfscudCa(Tgn)ugucuuUfcCfuggaasgsc		GCUUCCAAGAAAGACAAUGAGCA	
AD-1729539	uscscaagAfaAfGfGfAfcaaugagcauL96		asUfsgcdTc(Agn)uugucuUfuCfuggaasasg		CUUCCAAGAAAGACAAUGAGCAA	
AD-1729541	csasagaaAfgAfCfAfaugagcaacuL96		asGfsuudGc(Tgn)caauguCfuUfucuugsgsa		UCCAAGAAAGACAAUGAGCAACA	
AD-1729545	asasagacAfaUfGfAfgcaacaugcuuL96		asAfscadTg(Tgn)ugcucaUfuGfucuuuscsu		AGAAAGACAAUGAGCAACAUGUG	
AD-1729548	gsascaauGfaGfCfAfacaugcuguuuL96		asAfsacdAc(Agn)uguugcUfcAfuugucsusu		AAGACAAUGAGCAACAUGUGUUC	
AD-1729550	csasaugaGfcAfAfCfaugcuguucauL96		asUfsgadAc(Agn)cauguuGfcUfcauugsusc		GACAAUGAGCAACAUGUGUUCAA	
AD-1729552	asusggagCfaCfAfUfgcuucaaagcuL96		asUfsuudGa(Agn)cacaugUfuGfcucaususg		CAAUGAGCAACAUGUGUUCAAAG	
AD-1729555	asgscaacAfuGfUfGfGfuucaaagcucL96		asGfsacdTu(Tgn)gaacacAfuGfgcucuscsa		UGAGCAACAUGUGGUUCAAAGUCA	
AD-1729557	csasacauGfuGfUfUfUfcaagucaauL96		asUfsugdAc(Tgn)uugaacAfcAfugugcscsu		AGCAACAUGUGGUUCAAAGUCAAG	
AD-1729559	ascsauguGfuUfCfAfaagucaaggauL96		asCfscudTg(Agn)cuuugaAfcAfcaugcsusg		CAACAUGUGGUUCAAAGUCAAGGA	
AD-1729561	asusguguUfcAfAfAfGfucaaggauuL96		asAfsucdCu(Tgn)gacuuuGfaAfcacausgsu		ACAUGUGGUUCAAAGUCAAGGAUA	
AD-1729562	usgsuguuCfaAfAfGfucaaggauuuL96		asUfsaudCc(Tgn)ugacuuUfgAfacacasusg		CAUGUGGUUCAAAGUCAAGGAUAU	
AD-1729567	uscsaaagUfcAfAfGfGfauauggaauL96		asUfsucdCa(Tgn)auccuuGfaCfuuugasasc		GUUCAAAGUCAAGGAUAUGGAAA	
AD-1729568	csasaaguCfaAfGfGfGfauauggaaauL96		asUfsuudCc(Agn)uauccuUfgAfcuuugsasa		UUCAAAGUCAAGGAUAUGGAAAA	
AD-1729619	usgsaaagCfcAfGfUfUfcucugagucuL96		asGfsacdTc(Agn)gagaccUfgCfcuuucasusc		GAUGAAAGCCAGUCUCUGAGUCU	
AD-1729643	usgsgcauGfgUfUfUfUfggaacacaauL96		asUfsgudGu(Tgn)cccaaaCfcAfugccascsa		UGUGGCAUGGUUUUGGGAACACAG	
AD-1729667	gsgsguacCfgAfUfUfUfaccacaagcuL96		asGfscudTg(Tgn)gguaaauCfgGfuacccsusu		AAGGGUACCGAUUACCACACAAGCA	
AD-1729670	usascgaUfuAfCfCfCfacaagcaacuL96		asGfsuudGc(Tgn)uguggguAfaUfcgguascsc		GGUACCGAUUACCACACAAGCAACC	
AD-1729673	csgsauuaCfcAfCfAfagcaaccauuL96		asAfsugdGu(Tgn)gcuuguGfgUfaaucgsgsu		ACCGAUUACCACACAAGCAACCAUG	
AD-1729677	usasccacAfaGfCfAfacaugcaauL96		asUfsgcdCa(Tgn)gguugcUfuGfguguasasu		AUUACCACACAAGCAACCAUGGCAG	
AD-1729688	ascscaugGfcAfGfGfccaagaucuuL96		asAfsgadTc(Tgn)uggccuGfcCfcaugsusug		CAACCAUGGCAGGCCAAGAUCUC	
AD-1729690	csasuggcAfgGfCfCfUfaagaucucauL96		asUfsgadGa(Tgn)cuuggcCfuGfccaugsgsu		ACCAUGGCAGGCCAAGAUCUCAG	
AD-1729729	csusuggUfgUfCfUfUfggauacuuuuL96		asAfsaadGu(Agn)cucagaCfaCfcacagscsc		GGCUGUGGUGUCUUGAGUACUUUG	
AD-1729802	asgscggsAfcCfUfGfgagauagaauL96		asUfsucdTa(Tgn)cuccagGfuCfcgcususc		GAAGCGGGACCUGGAGAUAGAAG	

【表３－２０】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1729841	gsasagcaGfgAfAfUfUfccugaauuuL96		asAfsaudTc(Agn)ggaauuCfcUfgcuucsusu		AAGAAGCAGGAAUUCCUGAAUUU	
AD-1729849	asasuuccUfgAfAfUfUfuuaugacuuL96		asAfsgudCa(Tgn)aaaaauuCfaGfgaauusesc		GGAAUUCCUGAAUUUUAUGACUA	
AD-1729850	asusuccuGfaAfUfUfuuaugacuauL96		asUfsagdTc(Agn)uaaaauUfcAfggaaususc		GAAUUCCUGAAUUUUAUGACUAU	
AD-1729852	uscscugaAfuUfUfUfUfaugacuaugaL96		asCfsaudAg(Tgn)cauaaaAfuUfcaggasasu		AUUCCUGAAUUUUAUGACUAUGA	
AD-1729854	csusgaauUfuUfAfUfUfgacuaugacuL96		asGfsucdAu(Agn)gucauaAfaAfuucagsgsa		UCCUGAAUUUUAUGACUAUGACG	
AD-1729856	gsasauuuUfuUfGfUfAfcuaugacguuL96		asAfscgdTc(Agn)uagucaUfaAfaauucsasg		CUGAAUUUUAUGACUAUGACGUU	
AD-1729861	ususaugaCfuAfUfGfacguugcccuL96		asGfsggdCa(Agn)cgucauAfgUfcauaasasa		UUUUAUGACUAUGACGUUGCCCU	
AD-1729862	ussaugacUfaUfGfAfcguugcccuuL96		asAfsggdGc(Agn)acgucaUfaGfucauasasa		UUUAUGACUAUGACGUUGCCCUG	
AD-1729869	asusgacgUfuGfCfCfcugaucaaguL96		asCfsuudGa(Tgn)cagggcAfaCfgucauusasg		CUAUGACGUUGCCCUGAUCAAGC	
AD-1729870	usgsaeguUfgCfCfCfCfugaucaagcuL96		asGfscudTg(Agn)ucagggCfaAfcgucaususa		UAUGACGUUGCCCUGAUCAAGCU	
AD-1729872	ascsguugCfcCfUfGfaucaagcucuL96		asGfsagdCu(Tgn)gaucagGfgCfaacguscsa		UGACGUUGCCCUGAUCAAGCUCA	
AD-1729926	gsasggaaAfcAfAfCfucgagcuuuuL96		asAfsaadGc(Tgn)cgaguuGfuUfccucsgsg		CCGAGGGAACAACUCGAGCUUUG	
AD-1729933	csasacucGfaGfCfUfuugaggcuuuL96		asAfsagdCc(Tgn)caaagcUfcGfaguugsusu		AACAACUCGAGCUUUGAGGCUUC	
AD-1729941	gscsuuugAfgGfCfUfUfucucaacuL96		asGfsuudGg(Agn)ggaagcCfuCfaaagcsusc		GAGCUUUGAGGCUUCCUCCAACU	
AD-1729947	asgsgcuuCfcUfCfCfaacuaccacuL96		asGfsugdGu(Agn)guuggaGfgAfagccuscsa		UGAGGCUUCCUCCAACUACCACU	
AD-1729951	ususcccuCfaAfCfUfaccacuugcuL96		asGfscadAg(Tgn)gguaguUfgGfaggaasgsc		GCUUCCUCCAACUACCACUUGCC	
AD-1729992	csuscccuGfcAfCfAfggauaucaauL96		asUfsugdAu(Agn)uccuguGfcAfgggagscsa		UGCUCCCUGCACAGGAUAUCAAA	
AD-1729993	uscscucgCfaCfAfGfgauaucaaauL96		asUfsuudGa(Tgn)auccugUfgCfagggasgsc		GCUCCCUGCACAGGAUAUCAAAG	
AD-1729994	cscscugcAfcAfGfGfGfauaucaaaguL96		asCfsuudTg(Agn)uauccuGfuGfcagggasgsg		CUCCCUGCACAGGAUAUCAAAGC	
AD-1729996	csusgcacAfgGfAfUfUfaucaaagcuuL96		asAfsgcdTu(Tgn)gauauccUfuGfugcagsgsg		CCCUGCACAGGAUAUCAAAGCUC	
AD-1730001	csasggauAfuCfAfUfagcucuguuuL96		asAfsacdAg(Agn)gcuuugAfuAfuccugsusg		CACAGGAUAUCAAAGCUCUGUUU	
AD-1730042	gscsugacUfcGfGfAfagaggaguuuL96		asAfsgadCc(Tgn)ccuuccGfaGfucagcsusu		AAGCUGACUCGGAAGGAGGUCUA	
AD-1730048	uscsggaaGfgAfGfGfucuacaucauL96		asUfsgadTg(Tgn)agaccuCfcUfuccgasgsu		ACUCGGAAGGAGGUCUACAUCAA	
AD-1730053	asgsgaggUfcUfAfCfaucagaauuL96		asAfsuudCu(Tgn)gauguaGfaCfcuccususc		GAAGGAGGUCUACAUCAGAAUUG	
AD-1730059	asasgaaaGfgCfAfGfcugagaggulL96		asCfsucdTc(Agn)cagcugCfcUfuucuusasu		AUAAGAAAGGCAGCUGUGAGAGA	
AD-1730068	asgscugaGfaGfAfGfgaugcucauL96		asUfsgadGc(Agn)ucucucUfcAfcagcusgsc		GCAGCUGUGAGAGAUGCUCAA	
AD-1730071	usgsugagAfgAfGfAfugcucaauauL96		asUfsaudTg(Agn)gcaucuCfuCfucacasgsc		GCUGUGAGAGAUGCUCAAUAU	
AD-1730077	asgsgcuaUfgAfCfAfaagucaaggguL96		asCfscudTg(Agn)cuuuguCfaUfagccusgsg		CCAGGCUAUGACAAAGUCAAGGA	
AD-1730103	ususcccuuUfgUfAfCfugaggagaguL96		asAfscudCc(Tgn)ccaguaCfaAfaggaasesc		GGUUCCUUUGUACUGGAGGAGUG	
AD-1730108	ususguacUfgGfAfGfgagugaguclL96		asGfsacdTc(Agn)cucccuCfaGfuacaasasg		CUUUGUACUGGAGGAGUGAGUCC	
AD-1730110	gsusacugGfaGfGfAfgugaguccuL96		asGfsggdAc(Tgn)cacuccUfcCfaguacsasa		UUGUACUGGAGGAGUGAGUCCCU	
AD-1730112	ascsuggaGfgAfGfUfgaguccuauL96		asUfsagdGg(Agn)cucacuCfcUfccagusasc		GUACUGGAGGAGUGAGUCCCUAU	
AD-1730118	gsgsagugAfgUfCfCfcuaugcugauL96		asUfscadGc(Agn)uagggaCfuCfacuccsusc		GAGGAGUGAGUCCCUAUGCUGAC	
AD-1730122	asasuacuUfgCfAfGfgugauucuuL96		asGfsaadTc(Agn)ccucugCfaAfguauusgsg		CCAAUACUUGCAGAGGUGAUUCU	
AD-1730133	usgsauagUfuCfAfCfaagaaaguuL96		asAfscudTc(Tgn)cuugugAfaCfuaucasasg		CUUGAUAGUUCACAAGAGAAGUC	

【表３－２１】

二重鎖の名称	5'から3'へのセンス鎖配列	配列番号	5'から3'へのアンチセンス鎖配列	配列番号	mRNA標的配列	配列番号
AD-1730143	csasagagAfaGfUfCfgunuucauuccL96		asGfsaadTg(Agn)aacgacUfuCfucuugsusg		CACAAGAGAAGUCGUUUCAUUCA	
AD-1730164	gsasguagUfgGfAfUfgucugcaaauL96		asUfsuudGc(Agn)gacauccCfaCfuacucscsc		GGGAGUAGUGGAUGUCUGCAAAA	
AD-1730167	usasgugaAfuGfUfCfugcaaaaccuL96		asGfsuudTu(Tgn)gcagacAfuCfcacuascsu		AGUAGUGGAUGUCUGCAAAAACC	
AD-1730168	asgsugaaUfgUfCfUfUfgcaaaaaccuL96		asGfsgudTu(Tgn)ugcagaCfaUfccacusasc		GUAGUGGAUGUCUGCAAAAACCA	
AD-1730169	gsusggauGfuCfUfGfcaaaaaccauL96		asUfsggdTu(Tgn)ugcagAfcAfuccacsusa		UAGUGGAUGUCUGCAAAAACCAG	
AD-1730171	gsgsauguCfuGfCfUfAfaaaaccaguL96		asUfscudGg(Tgn)uuuugcAfgAfcauccsasc		GUGGAUGUCUGCAAAAACCAGAA	
AD-1730183	asasaccaGfaAfGfCfUfggcaaaggcuL96		asGfscudTu(Tgn)gccgcuUfcUfggguususu		AAAAACCAGAAGCGGCAAAAGCA	
AD-1730184	asascagAfaGfCfGfUfggcaaaggcauL96		asUfsgccdTu(Tgn)ugccgcUfuCfuggguususu		AAAACCAGAAGCGGCAAAAGCAG	
AD-1730256	usgsgcugAfaGfGfUfAfgaaacuccauL96		asUfsggdAg(Tgn)uucuccUfuCfagccasgsg		CCUGGCUGAAGGAGAAACUCCAA	
AD-1730287	usgsggauUfgAfAfUfUfuaaaacageuL96		asGfscudGu(Tgn)uuaaauuCfaAfucccasesg		CGUGGGAUUGAAUUAAAACAGCU	
AD-1730288	gsgsgauuGfaAfUfUfUfaaaacagcuuL96		asAfsgccdTg(Tgn)uuuaaauUfcAfauccesasc		GUGGGAUUGAAUUAAAACAGCUG	
AD-1730293	usgsaauuAfaAfAfCfAfgcugcgacuL96		asGfsucdGc(Agn)gcuguuUfuAfauucasasu		AUUGAAUUAAAACAGCUGCGACA	
AD-1730476	asasuuaaAfaCfAfGfcugcgacaauL96		asUfsugcCfgcagcugUfuUfuaauusesa		UGAAUUAAAACAGCUGCGACAAC	
AD-1730477	asasuuaaaaCfAfGfcugcgacaauL96		asdTsugdTcdGcagcdTgUfuuuaauusesa		UGAAUUAAAACAGCUGCGACAAC	
AD-1730478	asusuaaaacAfGfCfugcgacaacuL96		asdGsuudGudCgcagdCuGfuuuuaaususc		GAAUUAAAACAGCUGCGACAACA	

【実施例２】

【０６３７】

インビトロスクリーニング法

【０６３８】

細胞培養およびトランスフェクション：

トランスフェクションアッセイは、初代ヒト肝細胞（ＰＨＨ、ＢｉｏＩＶＴ）において実行した。トランスフェクションは、３８４ウェルプレートへとウェル当たり、５μｌのｓｉＲＮＡ二重鎖に、ウェル１つ当たり５μｌのＯｐｔｉ－ＭＥＭ＋０．１μｌのＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ　ＲＮＡｉＭａｘ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ　Ｃ

Ａ．；型番：１３７７８－１５０）を添加し、室温において、１５分間にわたりインキュベートすることにより実施した。次に、約１０×１０^{3}個の細胞を含有する、４０μｌのＩｎｖｉｔｒｏｇｒｏ　ＣＰ培地（ＢｉｏＩＶＴ、型番Ｚ９９０２９）をｓｉＲＮＡ混合物に添加した。細胞を、ＲＮＡ精製の前に、２４時間にわたりインキュベートした。実験は、１０ｎＭ、１ｎＭ、および０．１ｎＭで実施した。

【０６３９】

ＤＹＮＡＢＥＡＤＳ　ｍＲＮＡ単離キットを使用する、全ＲＮＡの単離

Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（商標）ｍＲＮＡ　ＤＩＲＥＣＴ（商標）精製キット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（商標）；型番６１０１２）を使用する、Ｈｉｇｈｒｅｓ　Ｂｉｏｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｉｎｔｅｇｒａｔｉｏｎ　ｓｙｓｔｅｍを使用して、ＲＮＡを単離した。略述すると、７０μＬのＬｙｓｉｓ／Ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｂｕｆｆｅｒ、および３μＬの磁気ビーズを含有する、１０μＬの溶解緩衝液を、細胞を伴うプレートへと添加した。プレートを、電磁気シェーカー上、室温において、１０分間にわたりインキュベートし、次いで、磁気ビーズを捕捉し、上清を除去した。次いで、ビーズに結合させたＲＮＡを、９０μＬのＷａｓｈ　Ｂｕｆｆｅｒ　Ａにより、２回にわたり洗浄し、９０μＬのＷａｓｈ　Ｂｕｆｆｅｒ　Ｂにより、１回洗浄した。次いで、ビーズを、９０μＬのＥｌｕｔｉｏｎ　Ｂｕｆｆｅｒにより洗浄し、再捕捉し、上清を除去した。相補的ＤＮＡ（ｃＤＮＡ）は、製造業者の推奨に従い、ＲＮアーゼ阻害剤と共に、Ｈｉｇｈ　Ｃａｐａｃｉｔｙ　ｃＤＮＡ逆転写キット（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（商標）、型番４３７４９６７）を使用して合成した。反応１回当たり１０倍濃度の緩衝液１μＬ、２５倍濃度のデオキシリボヌクレオチド三リン酸０．４μＬ、１０倍濃度のランダムプライマー１μＬ、０．５μＬの逆転写酵素、０．５μＬのＲＮアーゼ阻害剤、および６．６μＬのH_2Oを含有するマスターミックスを、上記で単離したＲＮＡに添加した。プレートをシーリングし、混合し、次に、電磁気シェーカー上で、１０分間にわたり室温でインキュベートし、この後、３７℃で２時間インキュベーションした。

【０６４０】

ＣＦＢ　ｍＲＮＡレベルは、ＲＴ－ｑＰＣＲ解析を実施することによって定量した。２μｌのｃＤＮＡを、３８４ウェルプレート内に、ウェル１つ当たり０．５μｌのヒトまたはカニクイザルＧＡＰＤＨ　ＴａｑＭａｎ　Ｐｒｏｂｅ、０．５μｌのヒトまたはカニクイザルＣＦＢプローブ（Ｈｓ００１５６０６０＿ｍ１）および５μｌのＬｉｇｈｔｃｙｃｌｅｒ　４８０プローブマスターミックス（Ｒｏｃｈｅ；型番０４８８７３０１００１）を含有するマスターミックスへと添加した。リアルタイムＰＣＲは、ＬｉｇｈｔＣｙｃｌｅｒ４８０　Ｒｅａｌ　Ｔｉｍｅ　ＰＣＲシステム（Ｒｏｃｈｅ）において行った。相対倍数変化を計算するために、デルタ－デルタサイクル閾値（相対定量）（ΔΔC_q［ＲＱ］）法［Schmittgen and Livak 2008］を使用して、リアルタイムデータを解析し、ＰＢＳをトランスフェクトされた細胞を使用して実施された対照アッセイに対して正規化した。全ての試料は、ＣＦＢ　ｍＲＮＡレベルを、参照遺伝子としてＧＡＰＤＨに対してまず正規化した。データは、平均ＰＢＳ対照と比較した、残存するＣＦＢ　ｍＲＮＡのパーセントとして表し、誤差は４回のトランスフェクションから導き出された標準偏差（ＳＤ）として表す。

【０６４１】

表２および３のｄｓＲＮＡ剤のＰＨＨ細胞における単回投与トランスフェクションスクリーンの結果は、表４に示す。

【０６４２】

【表４－１】

表4. 初代ヒト肝細胞における、インビトロ単回投与スクリーン

二重鎖の名称	10nM 平均 mRNA 残存 (%)	10nM 標準偏差	1nM 平均 mRNA 残存 (%)	1nM 標準偏差	0.1nM 平均 mRNA 残存 (%)	0.1nM 標準偏差
AD-1728447.1	14	4	13	4	21	3
AD-1724362.1	17	10	13	3	20	4
AD-1724363.1	19	6	26	7	25	1
AD-1724364.1	16	5	19	1	15	4
AD-1724365.1	38	13	47	8	36	4
AD-1724369.1	23	7	27	7	30	9
AD-1724370.1	25	7	48	5	48	8
AD-1724376.1	20	4	19	3	23	6
AD-1728461.1	22	5	28	3	37	5
AD-1724384.1	69	7	52	9	78	14
AD-1728470.1	42	11	43	10	71	12
AD-1724385.1	47	7	66	6	63	9
AD-1728471.1	30	1	40	7	37	10
AD-1724386.1	37	3	49	6	69	15
AD-1724530.1	14	1	30	6	30	5
AD-1724572.1	31	5	62	8	75	18
AD-1728659.1	26	5	36	6	45	9
AD-1724574.1	13	3	16	0	16	4
AD-1724575.1	17	1	32	5	31	6
AD-1724576.1	11	1	15	1	18	3
AD-1724579.1	21	2	21	2	34	7
AD-1728664.1	76	2	85	10	95	9
AD-1726815.1	55	5	67	6	79	9
AD-1728671.1	55	5	60	9	84	8
AD-1724586.1	27	2	41	8	52	4
AD-1728685.1	60	8	66	8	76	11
AD-1724600.1	21	4	32	5	34	5
AD-1728736.1	12	2	17	4	13	2
AD-1724651.1	8	1	11	1	10	2
AD-1724653.1	13	2	17	3	21	6
AD-1724685.1	15	2	33	2	27	3
AD-1726927.1	12	2	22	3	29	5
AD-1724691.1	13	1	17	2	21	2
AD-1728777.1	25	8	50	7	44	6
AD-1726928.1	20	3	32	2	39	4
AD-1724692.1	9	1	16	2	14	3
AD-1724693.1	8	1	11	1	14	2
AD-1726931.1	56	5	61	5	75	3
AD-1724695.1	12	2	24	4	21	1
AD-1726934.1	25	3	28	10	49	6
AD-1724698.1	18	2	21	1	25	2
AD-1728784.1	7	1	12	2	10	1
AD-1726935.1	9	2	10	2	13	2
AD-1724699.1	6	1	9	1	6	1
AD-1726936.1	6	2	10	2	12	3
AD-1724700.1	8	1	13	2	10	2
AD-1728786.1	9	1	14	4	12	2
AD-1726937.1	7	1	10	1	9	2
AD-1724701.1	9	2	12	1	8	1
AD-1728787.1	54	8	62	7	69	11

【表４－２】

二重鎖の名称	10nM 平均 mRNA 残存 (%)	10nM 標準偏差	1nM 平均 mRNA 残存 (%)	1nM 標準偏差	0.1nM 平均 mRNA 残存 (%)	0.1nM 標準偏差
AD-1726938.1	12	3	17	3	18	5
AD-1724702.1	6	1	12	3	9	2
AD-1726939.1	4	1	8	1	9	1
AD-1724703.1	7	1	12	3	12	2
AD-1728789.1	12	2	19	3	22	5
AD-1726940.1	10	1	14	4	15	2
AD-1724704.1	8	1	11	2	10	1
AD-1726941.1	14	1	23	8	27	6
AD-1724705.1	13	2	19	6	20	4
AD-1724706.1	3	1	10	2	9	1
AD-1726942.1	7	1	11	3	10	2
AD-1724707.1	10	1	25	2	20	3
AD-1728793.1	14	2	21	8	22	5
AD-1724708.1	10	1	11	1	12	1
AD-1724714.1	12	2	19	5	25	5
AD-1724715.1	10	2	16	5	14	3
AD-1728801.1	6	1	15	8	38	2
AD-1726952.1	12	4	10	3	34	9
AD-1724716.1	15	2	18	3	26	5
AD-1728802.1	52	9	79	13	86	16
AD-1724717.1	31	7	45	9	74	23
AD-1724718.1	8	1	14	3	16	2
AD-1726961.1	6	0	20	3	20	3
AD-1724725.1	5	3	15	2	17	2
AD-1728810.1	59	15	46	11	46	17
AD-1728811.1	35	12	46	4	58	11
AD-1724726.1	20	8	36	7	40	15
AD-1724730.1	16	4	23	7	27	5
AD-1724731.1	31	9	53	10	77	16
AD-1724741.1	42	8	52	9	64	23
AD-1724742.1	14	4	22	7	22	5
AD-1728827.1	31	10	43	3	51	8
AD-1724743.1	23	10	23	5	60	18
AD-1728861.1	28	10	20	9	28	12
AD-1727012.1	15	5	18	4	22	8
AD-1724776.1	11	4	15	4	18	5
AD-1724777.1	12	6	18	6	25	9
AD-1728863.1	15	5	21	6	33	13
AD-1724778.1	13	3	20	4	24	5
AD-1724779.1	11	4	26	5	37	5
AD-1724780.1	47	6	65	10	88	13
AD-1724781.1	19	4	32	6	42	3
AD-1728877.1	23	4	32	8	37	7
AD-1724792.1	29	9	38	3	47	7
AD-1724819.1	10	1	15	4	21	4
AD-1724823.1	12	1	13	3	23	9
AD-1727059.1	12	2	18	2	15	2
AD-1728909.1	23	5	31	11	46	5
AD-1724824.1	21	4	35	2	30	4
AD-1724825.1	22	4	27	15	44	7
AD-1724860.1	51	11	55	13	73	6
AD-1724894.1	17	3	31	6	41	9

【表４－３】

二重鎖の名称	10nM 平均 mRNA 残存 (%)	10nM 標準偏差	1nM 平均 mRNA 残存 (%)	1nM 標準偏差	0.1nM 平均 mRNA 残存 (%)	0.1nM 標準偏差
AD-1724897.1	16	1	27	5	26	4
AD-1724899.1	13	4	21	6	19	2
AD-1724900.1	11	2	22	2	26	3
AD-1724903.1	44	5	46	9	69	14
AD-1727140.1	34	21	47	12	75	10
AD-1724904.1	40	4	54	12	54	11
AD-1728990.1	13	2	22	3	16	2
AD-1724905.1	15	1	22	3	25	4
AD-1727142.1	51	11	77	12	81	8
AD-1724906.1	42	6	54	5	53	2
AD-1728995.1	25	4	37	1	26	7
AD-1724910.1	14	1	20	3	12	1
AD-1724919.1	25	5	46	9	38	4
AD-1727181.1	52	11	71	19	76	4
AD-1724945.1	17	4	23	6	26	6
AD-1724946.1	31	6	32	6	61	4
AD-1727183.1	17	4	14	7	20	2
AD-1724947.1	15	6	18	2	17	4
AD-1727184.1	84	9	87	3	94	11
AD-1724948.1	37	8	43	5	52	5
AD-1724949.1	35	1	52	11	61	8
AD-1725000.1	27	3	47	9	36	5
AD-1725003.1	59	16	65	9	65	5
AD-1729089.1	112	19	122	19	90	20
AD-1725004.1	97	16	106	8	87	13
AD-1725013.1	27	1	43	5	39	5
AD-1725017.1	48	4	75	11	82	9
AD-1729103.1	52	3	74	4	78	9
AD-1725018.1	39	4	43	3	56	7
AD-1725019.1	71	7	102	8	90	7
AD-1729105.1	66	9	84	17	71	13
AD-1725020.1	18	3	31	5	24	2
AD-1729106.1	32	4	48	8	48	6
AD-1725021.1	19	1	30	6	24	3
AD-1725022.1	35	6	43	7	43	10
AD-1725023.1	23	1	39	5	40	2
AD-1729110.1	23	6	36	4	32	4
AD-1725025.1	16	5	29	5	26	6
AD-1729112.1	35	6	49	11	46	8
AD-1727263.1	36	4	52	5	68	13
AD-1725027.1	35	7	47	3	41	11
AD-1725028.1	21	4	44	7	42	3
AD-1725033.1	73	11	89	15	88	10
AD-1727275.1	52	6	52	8	41	2
AD-1725039.1	26	4	28	3	20	2
AD-1727276.1	107	18	99	11	101	10
AD-1725040.1	29	3	41	2	41	13
AD-1725041.1	13	3	24	5	17	3
AD-1727278.1	76	16	83	16	86	10
AD-1725042.1	17	3	24	6	21	3
AD-1725043.1	12	5	21	3	18	3
AD-1725044.1	7	3	14	5	11	1

【表４－４】

二重鎖の名称	10nM 平均 mRNA 残存 (%)	10nM 標準偏差	1nM 平均 mRNA 残存 (%)	1nM 標準偏差	0.1nM 平均 mRNA 残存 (%)	0.1nM 標準偏差
AD-1729130.1	62	13	81	13	69	7
AD-1725045.1	16	3	25	3	17	4
AD-1725046.1	19	2	21	5	23	6
AD-1729132.1	62	9	50	6	39	6
AD-1725047.1	19	1	25	5	17	3
AD-1725048.1	15	1	19	2	17	4
AD-1729134.1	34	3	55	11	56	8
AD-1727285.1	23	5	35	3	44	11
AD-1725049.1	14	2	21	5	19	5
AD-1727286.1	32	4	49	9	50	6
AD-1725050.1	17	4	31	9	27	7
AD-1729136.1	16	3	22	3	20	9
AD-1725051.1	10	0	23	3	17	1
AD-1729137.1	7	0	11	2	9	1
AD-1727288.1	5	2	13	2	8	2
AD-1725052.1	9	3	12	1	9	4
AD-1727289.1	9	2	17	2	18	9
AD-1725053.1	11	2	20	4	17	3
AD-1729139.1	7	1	12	2	9	1
AD-1727290.1	8	1	15	4	12	5
AD-1725054.1	5	2	5	0	6	1
AD-1727291.1	9	1	8	2	14	3
AD-1725055.1	6	2	6	2	6	0
AD-1729141.1	9	3	10	4	12	1
AD-1727292.1	7	3	6	2	15	1
AD-1725056.1	15	4	13	2	17	4
AD-1725057.1	8	1	7	2	5	2
AD-1729142.1	16	1	19	5	23	5
AD-1727293.1	9	1	7	1	5	1
AD-1725058.1	12	3	11	4	25	4
AD-1725059.1	8	3	5	1	12	1
AD-1725060.1	22	2	13	5	9	1
AD-1725061.1	18	4	13	3	9	1
AD-1727298.1	29	3	21	3	11	1
AD-1725062.1	27	3	19	2	8	1
AD-1725066.1	28	5	15	2	14	5
AD-1729151.1	40	4	27	3	22	4
AD-1727310.1	85	6	57	13	71	6
AD-1725074.1	25	1	16	2	11	1
AD-1725075.1	22	1	13	3	11	1
AD-1725079.1	38	8	22	4	21	3
AD-1725080.1	65	4	46	5	59	2
AD-1727318.1	38	3	25	3	15	1
AD-1725082.1	26	6	15	4	8	1
AD-1725083.1	30	7	19	5	11	2
AD-1725088.1	69	5	41	10	40	4
AD-1725092.1	47	7	31	8	19	2
AD-1725095.1	7	2	6	2	5	1
AD-1729180.1	52	5	54	7	57	9
AD-1727331.1	28	3	21	6	30	3
AD-1725096.1	18	1	11	3	6	1
AD-1729207.1	76	9	59	8	90	11

【表４－５】

二重鎖の名称	10nM 平均 mRNA 残存 (%)	10nM 標準偏差	1nM 平均 mRNA 残存 (%)	1nM 標準偏差	0.1nM 平均 mRNA 残存 (%)	0.1nM 標準偏差
AD-1727358.1	42	4	38	7	50	6
AD-1725122.1	31	3	21	4	21	2
AD-1727359.1	62	11	38	4	29	5
AD-1725123.1	33	3	22	2	41	8
AD-1725125.1	21	5	11	3	6	1
AD-1727361.1	26	3	15	5	9	2
AD-1727392.1	24	2	13	2	9	1
AD-1725156.1	19	1	11	5	16	3
AD-1729242.1	22	2	15	6	11	1
AD-1725158.1	50	6	32	6	40	8
AD-1725159.1	63	10	45	8	42	6
AD-1729269.1	52	1	51	5	51	3
AD-1727420.1	24	4	18	1	13	3
AD-1725184.1	22	4	16	2	9	1
AD-1729271.1	47	5	31	5	23	3
AD-1725186.1	39	5	21	1	16	2
AD-1729274.1	43	5	37	2	40	5
AD-1725189.1	29	5	17	2	14	1
AD-1725190.1	22	5	14	5	12	1
AD-1727427.1	74	8	56	5	66	8
AD-1725191.1	27	3	25	4	21	1
AD-1729277.1	51	12	33	5	35	2
AD-1727428.1	97	4	65	9	70	4
AD-1725192.1	20	2	15	2	9	1
AD-1725193.1	18	1	9	1	12	4
AD-1727430.1	26	6	16	4	17	2
AD-1725194.1	13	2	9	1	8	1
AD-1729280.1	27	5	23	2	20	5
AD-1727431.1	30	8	21	4	20	2
AD-1725195.1	25	6	16	3	13	3
AD-1727432.1	19	4	14	4	9	1
AD-1725196.1	18	5	15	1	11	1
AD-1727433.1	68	19	43	7	65	4
AD-1725197.1	33	12	27	5	52	3
AD-1727434.1	50	10	49	3	36	2
AD-1725198.1	24	5	21	2	23	3
AD-1727435.1	46	13	36	4	35	4
AD-1725199.1	30	7	27	3	26	6
AD-1729285.1	37	8	38	7	32	3
AD-1727436.1	36	8	25	3	36	9
AD-1725200.1	17	5	16	2	14	1
AD-1729288.1	98	12	91	17	92	15
AD-1725203.1	64	16	69	8	52	4
AD-1725204.1	77	18	77	17	73	7
AD-1729290.1	26	4	25	2	15	2
AD-1727441.1	49	10	52	7	55	7
AD-1725205.1	31	7	35	1	27	4
AD-1725206.1	23	4	31	4	39	4
AD-1727442.1	45	11	44	6	48	5
AD-1725208.1	13	4	16	2	15	2
AD-1729296.1	28	8	33	6	16	5
AD-1725211.1	28	9	32	3	39	3

【表４－６】

二重鎖の名称	10nM 平均 mRNA 残存 (%)	10nM 標準偏差	1nM 平均 mRNA 残存 (%)	1nM 標準偏差	0.1nM 平均 mRNA 残存 (%)	0.1nM 標準偏差
AD-1725212.1	16	9	21	3	20	4
AD-1729300.1	58	16	48	6	77	15
AD-1725215.1	15	3	20	6	33	5
AD-1725216.1	20	6	28	12	33	5
AD-1725243.1	32	4	37	10	49	8
AD-1725244.1	12	3	16	4	10	3
AD-1727481.1	22	2	36	4	23	0
AD-1725245.1	16	1	22	3	15	4
AD-1727483.1	30	2	41	7	48	9
AD-1725247.1	13	2	25	3	24	3
AD-1725327.1	22	4	35	7	27	5
AD-1729413.1	68	19	82	10	87	6
AD-1725328.1	39	3	57	9	75	10
AD-1727565.1	71	6	90	5	94	5
AD-1725329.1	54	8	91	15	103	16
AD-1727566.1	70	10	90	9	105	13
AD-1725330.1	62	10	76	6	92	10
AD-1725331.1	31	4	67	4	73	17
AD-1727568.1	85	10	105	11	88	8
AD-1725332.1	54	5	59	8	63	7
AD-1727569.1	21	3	37	7	41	7
AD-1725333.1	24	4	38	4	44	6
AD-1727570.1	22	4	34	5	38	5
AD-1725334.1	20	4	32	4	26	8
AD-1725336.1	17	5	34	10	30	6
AD-1725344.1	39	6	54	10	64	17
AD-1725345.1	38	2	62	5	68	5
AD-1725347.1	35	3	50	11	49	4
AD-1727584.1	32	5	44	2	36	7
AD-1725348.1	15	3	24	1	22	4
AD-1727612.1	35	8	20	1	40	5
AD-1725376.1	16	6	45	13	41	7
AD-1729461.1	66	13	78	16	79	3
AD-1729462.1	34	19	93	6	99	8
AD-1725377.1	62	15	87	16	89	9
AD-1729463.1	28	6	58	2	46	5
AD-1725378.1	25	4	44	4	43	5
AD-1727633.1	47	7	64	14	58	11
AD-1725397.1	16	3	24	6	20	5
AD-1729487.1	13	0	21	1	10	3
AD-1727638.1	11	1	23	2	15	3
AD-1725402.1	14	2	25	3	15	3
AD-1727639.1	14	2	23	6	14	3
AD-1725403.1	12	3	21	4	13	2
AD-1727640.1	37	5	60	6	68	11
AD-1725404.1	16	2	35	3	27	7
AD-1727641.1	13	2	26	5	20	1
AD-1725405.1	9	1	15	2	11	2
AD-1727642.1	47	8	82	13	78	8
AD-1725406.1	17	1	26	4	23	4
AD-1727643.1	21	1	36	9	31	5
AD-1725407.1	13	1	26	3	20	5

【表４－７】

二重鎖の名称	10nM 平均 mRNA 残存 (%)	10nM 標準偏差	1nM 平均 mRNA 残存 (%)	1nM 標準偏差	0.1nM 平均 mRNA 残存 (%)	0.1nM 標準偏差
AD-1727644.1	14	1	24	2	23	4
AD-1725408.1	8	1	15	1	10	1
AD-1727645.1	14	2	21	2	15	2
AD-1725409.1	12	3	16	3	12	2
AD-1727646.1	47	6	74	10	83	11
AD-1725410.1	22	1	37	4	32	4
AD-1725411.1	24	3	44	6	44	7
AD-1730469.1	72	3	96	11	102	4
AD-1730470.1	36	4	55	11	76	4
AD-1730471.1	16	3	27	5	30	6
AD-1727663.1	45	4	60	15	54	5
AD-1725427.1	18	2	34	2	27	2
AD-1727664.1	32	5	53	3	45	6
AD-1725428.1	21	3	35	5	29	3
AD-1729514.1	13	2	21	3	15	3
AD-1727665.1	12	3	19	4	20	3
AD-1725429.1	11	2	22	5	14	2
AD-1729515.1	37	5	36	5	34	3
AD-1727666.1	15	2	23	4	14	3
AD-1725430.1	11	1	13	5	13	3
AD-1729524.1	30	3	56	5	49	4
AD-1727675.1	24	5	35	9	26	5
AD-1725439.1	29	6	44	10	45	10
AD-1725440.1	25	1	32	4	29	3
AD-1729525.1	29	8	47	8	59	11
AD-1727677.1	30	6	47	6	41	2
AD-1725441.1	21	2	28	1	26	2
AD-1725449.1	32	7	41	7	29	8
AD-1729538.1	29	3	55	4	51	8
AD-1727689.1	41	5	67	8	61	9
AD-1725453.1	29	9	47	5	54	8
AD-1727690.1	9	4	14	5	16	4
AD-1725454.1	15	3	18	4	24	2
AD-1729541.1	9	4	26	2	17	4
AD-1725456.1	13	3	18	1	15	2
AD-1727693.1	11	1	18	3	11	2
AD-1725457.1	9	2	20	2	11	3
AD-1729545.1	15	3	22	4	18	2
AD-1727696.1	12	3	9	3	15	3
AD-1725460.1	5	2	8	2	11	2
AD-1727698.1	19	1	20	2	23	10
AD-1725462.1	5	1	9	3	8	3
AD-1729548.1	7	2	9	2	7	3
AD-1727699.1	7	2	7	2	10	2
AD-1725463.1	4	1	7	3	7	1
AD-1725464.1	3	1	8	1	10	1
AD-1729550.1	26	1	24	11	38	4
AD-1727701.1	13	2	28	2	33	5
AD-1725465.1	9	1	19	4	19	3
AD-1729552.1	25	3	33	3	26	4
AD-1727703.1	6	1	11	2	10	1
AD-1725467.1	7	1	12	2	14	3

【表４－８】

二重鎖の名称	10nM 平均 mRNA 残存 (%)	10nM 標準偏差	1nM 平均 mRNA 残存 (%)	1nM 標準偏差	0.1nM 平均 mRNA 残存 (%)	0.1nM 標準偏差
AD-1725469.1	7	2	11	1	16	2
AD-1727705.1	16	2	29	2	29	8
AD-1729555.1	7	1	10	1	13	1
AD-1725470.1	11	1	17	2	19	5
AD-1729557.1	42	6	60	3	48	4
AD-1727708.1	12	3	16	2	19	3
AD-1725472.1	9	0	13	2	11	2
AD-1725473.1	11	2	18	3	18	1
AD-1729559.1	18	4	28	6	45	4
AD-1727710.1	39	6	68	11	70	7
AD-1725474.1	19	4	40	2	38	3
AD-1729561.1	11	1	17	1	22	3
AD-1727712.1	10	1	16	1	19	1
AD-1725476.1	6	1	9	1	13	1
AD-1729562.1	4	3	4	1	6	2
AD-1727713.1	8	1	10	1	12	1
AD-1725477.1	7	0	10	0	13	1
AD-1727714.1	9	2	15	1	20	3
AD-1725478.1	9	1	12	1	12	1
AD-1727717.1	23	2	38	4	53	6
AD-1725481.1	17	2	29	6	37	1
AD-1727718.1	19	2	33	3	40	3
AD-1725482.1	16	3	31	4	31	9
AD-1729567.1	65	13	60	8	70	6
AD-1729568.1	20	4	23	3	25	4
AD-1725483.1	13	1	12	2	16	1
AD-1725534.1	13	2	23	8	38	8
AD-1725535.1	6	1	6	1	9	0
AD-1725548.1	5	2	12	3	19	3
AD-1725552.1	29	6	67	7	75	9
AD-1725556.1	13	6	22	6	29	5
AD-1729643.1	9	6	24	6	26	5
AD-1725558.1	20	3	32	8	40	6
AD-1725580.1	25	5	32	5	35	4
AD-1729667.1	43	7	59	4	68	10
AD-1725582.1	46	8	47	7	55	9
AD-1729670.1	12	3	25	4	34	3
AD-1727821.1	19	2	38	9	46	6
AD-1725585.1	15	1	27	4	41	6
AD-1727823.1	72	8	71	11	77	10
AD-1725587.1	21	2	43	1	48	11
AD-1729673.1	22	2	32	8	33	7
AD-1725588.1	19	4	20	4	31	5
AD-1725590.1	17	4	36	4	55	8
AD-1727826.1	99	18	83	7	84	15
AD-1725591.1	42	5	77	4	78	14
AD-1729677.1	17	2	24	1	29	6
AD-1725592.1	20	2	34	2	47	4
AD-1727829.1	88	22	89	14	93	7
AD-1725593.1	14	2	17	3	33	7
AD-1725598.1	94	24	66	11	79	18
AD-1729688.1	24	3	54	12	61	13

【表４－９】

二重鎖の名称	10nM 平均 mRNA 残存 (%)	10nM 標準偏差	1nM 平均 mRNA 残存 (%)	1nM 標準偏差	0.1nM 平均 mRNA 残存 (%)	0.1nM 標準偏差
AD-1725603.1	11	3	20	3	23	2
AD-1725604.1	15	4	17	3	29	4
AD-1729690.1	88	9	83	12	86	17
AD-1725605.1	64	11	49	8	67	12
AD-1725643.1	7	0	10	2	15	1
AD-1725644.1	2	0	11	3	13	3
AD-1729729.1	28	6	31	7	41	11
AD-1725645.1	18	7	42	7	41	5
AD-1725646.1	13	5	37	7	46	9
AD-1727883.1	16	6	28	6	44	9
AD-1725647.1	14	3	17	5	29	8
AD-1725667.1	23	4	30	6	40	6
AD-1725716.1	67	14	49	12	62	15
AD-1725717.1	22	2	46	9	63	14
AD-1729802.1	102	26	77	11	79	13
AD-1729841.1	3	1	7	2	11	2
AD-1727977.1	2	0	6	1	12	5
AD-1725756.1	3	0	6	2	10	2
AD-1727978.1	11	2	11	2	15	4
AD-1725757.1	6	1	7	2	10	2
AD-1727980.1	7	2	8	2	11	4
AD-1725759.1	7	2	6	1	13	2
AD-1727981.1	6	0	7	1	10	1
AD-1725760.1	7	1	8	2	11	1
AD-1725761.1	6	2	7	2	9	2
AD-1725762.1	9	3	17	2	19	3
AD-1727984.1	7	1	9	1	10	2
AD-1725763.1	3	1	5	1	8	2
AD-1727985.1	7	1	10	2	17	4
AD-1725764.1	4	1	5	2	11	1
AD-1729849.1	42	10	31	5	41	11
AD-1729850.1	12	4	14	3	21	2
AD-1727986.1	5	1	9	2	13	1
AD-1725765.1	8	1	14	2	22	2
AD-1727987.1	6	1	8	1	12	2
AD-1725766.1	5	1	9	2	12	2
AD-1725767.1	6	1	10	2	14	1
AD-1729852.1	33	7	43	7	58	16
AD-1727989.1	10	2	13	3	16	2
AD-1725768.1	9	2	15	3	18	2
AD-1729854.1	21	1	31	5	32	3
AD-1727990.1	10	1	17	2	19	3
AD-1725769.1	8	1	14	1	20	2
AD-1727992.1	9	1	15	4	21	2
AD-1725771.1	8	2	12	3	7	4
AD-1729856.1	14	4	24	3	29	2
AD-1727993.1	13	1	24	3	18	6
AD-1725772.1	7	1	9	1	10	2
AD-1727994.1	23	2	40	6	43	7
AD-1725773.1	7	2	11	3	15	1
AD-1727996.1	19	8	30	2	53	7
AD-1725775.1	45	10	55	8	71	8

【表４－１０】

二重鎖の名称	10nM 平均 mRNA 残存 (%)	10nM 標準偏差	1nM 平均 mRNA 残存 (%)	1nM 標準偏差	0.1nM 平均 mRNA 残存 (%)	0.1nM 標準偏差
AD-1729861.1	60	5	69	2	79	6
AD-1725776.1	23	6	29	9	57	9
AD-1729862.1	37	10	42	6	42	2
AD-1725777.1	8	2	12	3	15	2
AD-1727999.1	50	7	64	14	78	9
AD-1725778.1	17	5	25	3	35	3
AD-1725779.1	16	1	21	1	29	4
AD-1725780.1	7	1	11	1	11	2
AD-1729869.1	28	1	43	5	57	11
AD-1725784.1	10	2	15	1	17	1
AD-1729870.1	30	2	50	13	59	4
AD-1725785.1	13	1	21	3	34	2
AD-1725786.1	16	4	22	3	30	2
AD-1729872.1	44	3	51	12	54	5
AD-1725787.1	16	3	24	3	28	5
AD-1725789.1	11	1	16	2	20	3
AD-1725790.1	20	1	29	4	37	6
AD-1728049.1	102	14	94	11	100	14
AD-1725828.1	26	5	34	6	46	9
AD-1725829.1	44	7	50	8	64	3
AD-1725830.1	11	2	21	5	26	5
AD-1725831.1	18	5	21	3	24	2
AD-1725832.1	15	1	26	4	37	4
AD-1728061.1	38	5	40	5	50	10
AD-1725840.1	43	3	32	4	29	2
AD-1729926.1	44	6	50	4	45	5
AD-1728062.1	38	4	37	4	46	6
AD-1725841.1	13	2	15	2	20	3
AD-1725842.1	12	2	17	2	22	6
AD-1725845.1	56	12	74	7	81	18
AD-1728067.1	85	10	98	21	108	12
AD-1725846.1	42	6	68	7	75	11
AD-1729933.1	16	1	22	5	21	1
AD-1725848.1	12	2	14	1	15	3
AD-1725849.1	14	4	17	5	28	5
AD-1725850.1	31	4	39	9	58	6
AD-1725854.1	12	1	15	7	23	7
AD-1725855.1	8	1	10	5	19	2
AD-1729941.1	30	3	47	7	59	5
AD-1725856.1	20	4	32	1	39	6
AD-1725857.1	10	0	15	2	18	4
AD-1725858.1	25	4	36	8	46	7
AD-1725861.1	39	6	41	7	66	12
AD-1729947.1	51	7	46	14	53	2
AD-1725862.1	40	4	51	6	66	7
AD-1728085.1	25	5	50	10	48	8
AD-1725864.1	11	2	20	3	25	4
AD-1729951.1	27	7	45	7	59	11
AD-1725866.1	16	4	29	7	40	9
AD-1725867.1	24	6	34	6	54	5
AD-1725872.1	15	2	17	3	26	6
AD-1725874.1	20	8	25	3	39	8

【表４－１１】

二重鎖の名称	10nM 平均 mRNA 残存 (%)	10nM 標準偏差	1nM 平均 mRNA 残存 (%)	1nM 標準偏差	0.1nM 平均 mRNA 残存 (%)	0.1nM 標準偏差
AD-1729992.1	60	8	34	8	41	13
AD-1725907.1	45	10	29	10	54	10
AD-1729993.1	51	9	25	4	47	13
AD-1725908.1	15	0	13	4	19	2
AD-1729994.1	47	12	60	10	79	18
AD-1725909.1	17	3	29	10	42	7
AD-1728132.1	31	7	35	7	65	4
AD-1725911.1	36	5	36	7	58	10
AD-1730001.1	6	1	10	4	21	4
AD-1728137.1	6	1	10	2	19	3
AD-1725916.1	5	1	10	2	12	1
AD-1728140.1	7	1	16	6	28	4
AD-1725919.1	7	3	16	5	22	5
AD-1728146.1	10	1	16	2	26	8
AD-1725925.1	6	1	10	2	24	7
AD-1730042.1	18	2	37	4	65	14
AD-1725957.1	24	3	32	3	50	9
AD-1725958.1	18	1	28	6	42	8
AD-1725961.1	8	1	16	4	21	3
AD-1730048.1	10	1	17	2	27	5
AD-1725963.1	15	3	19	4	26	4
AD-1725964.1	18	4	15	3	22	6
AD-1725967.1	15	3	26	8	33	4
AD-1730053.1	62	7	51	11	73	17
AD-1725968.1	46	7	39	7	56	7
AD-1730059.1	31	6	51	6	85	23
AD-1728195.1	23	4	38	4	67	13
AD-1725974.1	11	3	16	1	46	13
AD-1725977.1	20	4	24	2	25	15
AD-1730068.1	11	1	13	2	11	5
AD-1728204.1	15	1	18	3	38	5
AD-1725983.1	11	2	15	3	24	4
AD-1728206.1	11	1	16	3	40	10
AD-1725985.1	7	2	12	2	21	2
AD-1728207.1	12	3	23	2	25	7
AD-1725986.1	18	4	22	3	25	4
AD-1728208.1	13	1	22	1	35	2
AD-1725987.1	13	3	17	2	24	2
AD-1728209.1	46	6	70	6	101	10
AD-1725988.1	20	7	28	5	43	7
AD-1725989.1	23	4	38	1	66	7
AD-1728210.1	26	4	42	1	65	8
AD-1728212.1	16	2	23	3	57	7
AD-1725991.1	10	1	18	4	31	6
AD-1730077.1	46	2	62	6	102	8
AD-1725992.1	33	2	54	8	92	10
AD-1728214.1	17	2	30	5	74	16
AD-1725993.1	13	2	25	7	50	5
AD-1728220.1	10	2	10	4	34	2
AD-1725999.1	11	2	16	3	32	3
AD-1726014.1	41	5	68	13	100	31
AD-1726015.1	30	5	53	11	98	16

【表４－１２】

二重鎖の名称	10nM 平均 mRNA 残存 (%)	10nM 標準偏差	1nM 平均 mRNA 残存 (%)	1nM 標準偏差	0.1nM 平均 mRNA 残存 (%)	0.1nM 標準偏差
AD-1726016.1	49	9	76	14	114	5
AD-1730103.1	38	8	56	7	92	12
AD-1726018.1	29	10	42	4	80	10
AD-1726020.1	34	5	45	3	74	24
AD-1730108.1	63	5	79	13	109	14
AD-1728244.1	58	9	85	9	109	12
AD-1726023.1	40	6	44	7	105	14
AD-1726024.1	31	9	51	9	88	18
AD-1730110.1	44	6	53	4	108	17
AD-1726025.1	21	3	34	9	65	10
AD-1730112.1	62	12	76	9	92	10
AD-1726027.1	23	5	36	4	66	14
AD-1726029.1	17	5	41	7	76	7
AD-1726031.1	20	3	31	5	53	10
AD-1730118.1	48	8	74	13	96	13
AD-1726033.1	34	4	64	5	99	11
AD-1726034.1	18	5	33	5	53	11
AD-1726036.1	7	1	15	4	22	2
AD-1728258.1	3	0	15	4	43	3
AD-1726037.1	9	2	15	4	32	7
AD-1730122.1	12	3	18	3	37	6
AD-1728260.1	21	2	34	4	70	7
AD-1726039.1	15	1	22	3	55	12
AD-1726041.1	19	2	35	5	75	13
AD-1726042.1	36	8	52	11	96	13
AD-1730472.1	14	5	24	7	66	11
AD-1730133.1	8	2	21	2	32	4
AD-1728269.1	12	2	25	2	55	10
AD-1726048.1	7	2	13	1	24	1
AD-1728270.1	14	5	35	8	90	20
AD-1726049.1	18	6	42	7	81	6
AD-1728271.1	11	4	20	2	38	10
AD-1726050.1	8	2	13	3	19	4
AD-1726051.1	4	1	6	2	10	3
AD-1728272.1	20	4	30	3	64	16
AD-1728273.1	4	2	9	4	20	3
AD-1726052.1	4	1	9	2	19	5
AD-1728274.1	7	2	13	1	28	7
AD-1726053.1	5	1	9	3	17	4
AD-1728275.1	8	4	15	4	35	9
AD-1726054.1	6	3	12	3	22	6
AD-1728276.1	4	1	8	4	15	5
AD-1726055.1	6	2	11	2	15	1
AD-1728277.1	7	1	9	2	17	3
AD-1726056.1	6	1	7	1	13	2
AD-1728278.1	5	1	10	3	12	3
AD-1726057.1	6	1	7	1	14	2
AD-1726058.1	7	1	12	3	11	5
AD-1730143.1	8	2	14	1	19	3
AD-1728279.1	7	1	13	2	21	2
AD-1726059.1	8	1	16	2	18	3
AD-1726060.1	9	1	16	4	18	2

【表４－１３】

二重鎖の名称	10nM 平均 mRNA 残存 (%)	10nM 標準偏差	1nM 平均 mRNA 残存 (%)	1nM 標準偏差	0.1nM 平均 mRNA 残存 (%)	0.1nM 標準偏差
AD-1728282.1	17	2	29	9	62	11
AD-1726061.1	9	2	17	2	33	7
AD-1728283.1	15	2	30	5	39	3
AD-1726062.1	7	0	14	3	15	2
AD-1728284.1	12	1	20	2	28	5
AD-1726063.1	11	0	15	3	29	6
AD-1728285.1	8	1	16	3	31	3
AD-1726064.1	11	1	17	5	27	5
AD-1728286.1	14	4	25	4	64	10
AD-1726065.1	9	1	14	1	27	6
AD-1730474.1	18	3	28	11	56	6
AD-1730473.1	15	2	28	5	56	8
AD-1730475.1	9	1	13	2	20	3
AD-1730164.1	29	4	42	4	47	7
AD-1728300.1	18	2	27	2	38	1
AD-1726079.1	14	2	23	7	35	4
AD-1728301.1	12	2	16	2	24	3
AD-1726080.1	9	2	14	2	20	4
AD-1728302.1	6	2	7	3	9	2
AD-1726081.1	7	3	9	3	16	3
AD-1730167.1	8	2	9	5	16	6
AD-1728303.1	9	1	16	1	17	3
AD-1726082.1	10	0	17	2	20	6
AD-1730168.1	27	6	51	7	73	7
AD-1726083.1	21	3	37	8	63	13
AD-1726084.1	11	1	18	1	24	5
AD-1730169.1	20	2	23	3	32	5
AD-1726085.1	9	3	21	2	33	5
AD-1730171.1	21	3	39	3	49	7
AD-1728307.1	17	1	32	5	50	6
AD-1726086.1	15	5	29	4	53	11
AD-1728308.1	16	3	25	3	44	6
AD-1726087.1	11	2	15	2	21	2
AD-1728311.1	50	13	73	14	109	15
AD-1726090.1	21	2	42	9	70	10
AD-1728312.1	55	4	60	12	104	19
AD-1726091.1	18	3	32	5	46	8
AD-1726092.1	32	5	71	9	82	7
AD-1726095.1	68	8	73	9	79	12
AD-1728317.1	34	2	40	5	42	9
AD-1726096.1	16	2	24	4	24	5
AD-1728318.1	106	19	45	15	110	4
AD-1726097.1	17	4	28	6	38	4
AD-1730183.1	61	7	71	14	94	16
AD-1726098.1	54	3	69	10	90	9
AD-1730184.1	69	6	74	4	93	12
AD-1728320.1	48	9	73	12	94	4
AD-1726099.1	40	7	71	11	79	7
AD-1726103.1	70	12	83	11	73	5
AD-1728324.1	67	9	71	12	68	13
AD-1726113.1	51	7	74	3	88	8
AD-1726159.1	15	4	32	5	39	8

【表４－１４】

二重鎖の名称	10nM 平均 mRNA 残存 (%)	10nM 標準偏差	1nM 平均 mRNA 残存 (%)	1nM 標準偏差	0.1nM 平均 mRNA 残存 (%)	0.1nM 標準偏差
AD-1730256.1	35	6	42	7	56	6
AD-1726171.1	15	2	21	2	32	4
AD-1728405.1	30	7	42	5	67	9
AD-1726184.1	11	3	19	2	30	8
AD-1728408.1	17	1	39	8	63	9
AD-1726187.1	11	2	22	5	39	11
AD-1728410.1	9	2	17	3	20	4
AD-1726189.1	7	2	14	1	17	4
AD-1728412.1	9	2	19	3	29	6
AD-1726191.1	9	1	18	3	26	10
AD-1726201.1	8	1	17	1	16	3
AD-1728422.1	12	3	20	6	23	5
AD-1730287.1	13	3	24	2	31	5
AD-1728423.1	15	3	30	5	37	4
AD-1726202.1	15	2	29	7	44	8
AD-1730288.1	12	1	25	6	41	7
AD-1726203.1	11	2	17	4	25	6
AD-1728427.1	16	4	36	4	56	14
AD-1726206.1	12	2	22	3	28	7
AD-1726207.1	4	1	10	1	11	5
AD-1730293.1	13	4	19	3	23	3
AD-1726208.1	6	2	16	2	20	5
AD-1726209.1	7	1	17	4	17	4
AD-1730476.1	22	5	25	3	17	6
AD-1730477.1	7	1	13	3	13	3
AD-1730478.1	21	3	36	7	50	11

［実施例３］

【０６４３】

インビトロスクリーニング法

二重鎖のサブセットは、初代ヒト肝細胞および初代カニクイザル肝細胞におけるトランスフェクションおよびｆｒｅｅ　ｕｐｔａｋｅによっても評価した。

【０６４４】

トランスフェクションおよびｆｒｅｅ　ｕｐｔａｋｅアッセイを、初代ヒト肝細胞（ＰＨＨ、ＢｉｏＩＶＴ）および初代カニクイザル肝細胞（ＰＣＨ、ＢｉｏＩＶＴ）において実行した。３８４ウェルプレート内のウェル当たり、５μｌのｓｉＲＮＡ二重鎖へと、ウェル当たり５μｌのＯｐｔｉ－ＭＥＭ＋０．１μｌのＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ　ＲＮＡｉＭａｘ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ　ＣＡ．；型番：１３７７８－１５０）を添加することによりトランスフェクションを実施し、室温において、１５分間にわたりインキュベートした。次に、約１０ｘ１０^{3}個の細胞を含有する、４０μｌのＩｎｖｉｔｒｏｇｒｏ　ＣＰ培地（ＢｉｏＩＶＴ、型番Ｚ９９０２９）をｓｉＲＮＡ混合物に添加した。細胞を、ＲＮＡ精製の前に、２４時間にわたりインキュベートした。実験は、１０ｎＭ、１ｎＭ、０．１ｎＭ、および０．０１ｎＭで実施した。ｆｒｅｅ　ｕｐｔａｋｅアッセイは、Ｌｉｐｏｒｅｃｔａｍｉｎｅ　ＲＮＡｉｍａｘを使用せずに、トランスフェクションアッセイと同様に実施し、細胞を、ＲＮＡ精製の前に、４８時間にわたりインキュベートした。実験は、２００ｎＭ、１００ｎＭ、１０ｎＭ、１ｎＭで実施した。

【０６４５】

Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（商標）ｍＲＮＡ　ＤＩＲＥＣＴ（商標）精製キット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（商標）；型番６１０１２）を使用する、Ｈｉｇｈｒｅｓ　Ｂｉｏｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｉｎｔｅｇｒａｔｉｏｎ　ｓｙｓｔｅｍを使用して、ＲＮＡを単離した。略述すると、７０μＬのＬｙｓｉｓ／Ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｂｕｆｆｅｒ、および３μＬの磁気ビー

ズを含有する、１０μＬの溶解緩衝液を、細胞を伴うプレートへと添加した。プレートを、電磁気シェーカー上、室温において、１０分間にわたりインキュベートし、次いで、磁気ビーズを捕捉し、上清を除去した。次いで、ビーズに結合させたＲＮＡを、９０μＬのＷａｓｈ　Ｂｕｆｆｅｒ　Ａにより、２回にわたり洗浄し、９０μｌのＷａｓｈ　Ｂｕｆｆｅｒ　Ｂにより、１回洗浄した。次いで、ビーズを、９０μｌのＥｌｕｔｉｏｎ　Ｂｕｆｆｅｒにより洗浄し、再捕捉し、上清を除去した。相補的ＤＮＡ（ｃＤＮＡ）は、製造業者の推奨に従い、ＲＮアーゼ阻害剤と共に、Ｈｉｇｈ－Ｃａｐａｃｉｔｙ　ｃＤＮＡ逆転写キット（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（商標）、型番４３７４９６７）を使用して合成した。反応１回当たり１０倍濃度の緩衝液１μＬ、２５倍濃度のデオキシリボヌクレオチド三リン酸０．４μＬ、１０倍濃度のランダムプライマー１μＬ、０．５μＬの逆転写酵素、０．５μＬのＲＮアーゼ阻害剤、および６．６μＬのH_2Oを含有するマスターミックスを、上記で単離したＲＮＡに添加した。プレートをシーリングし、混合し、電磁気シェーカー上で、１０分間にわたり室温でインキュベートし、この後、３７℃で２時間インキュベーションした。

【０６４６】

ＣＦＢ　ｍＲＮＡレベルは、ＲＴ－ｑＰＣＲ解析を実施することによって定量した。２μｌのｃＤＮＡを、３８４ウェルプレート内に、ウェル１つ当たり０．５μｌのヒトまたはカニクイザルＧＡＰＤＨ　ＴａｑＭａｎ　Ｐｒｏｂｅ、０．５μｌのヒトまたはカニクイザルＣＦＢプローブ（Ｈｓ００１５６０６０＿ｍ１）および５μｌのＬｉｇｈｔｃｙｃｌｅｒ　４８０プローブマスターミックス（Ｒｏｃｈｅ；型番０４８８７３０１００１）を含有するマスターミックスへと添加した。リアルタイムＰＣＲは、ＬｉｇｈｔＣｙｃｌｅｒ４８０　Ｒｅａｌ　Ｔｉｍｅ　ＰＣＲシステム（Ｒｏｃｈｅ）において行った。相対倍数変化を計算するために、デルタ－デルタサイクル閾値（相対定量）（ΔΔC_q［ＲＱ］）法［Schmittgen and Livak 2008］を使用して、リアルタイムデータを解析し、ＰＢＳをトランスフェクトされた細胞を使用して実施された対照アッセイに対して正規化した。全ての試料は、ＣＦＢ　ｍＲＮＡレベルを、参照遺伝子としてＧＡＰＤＨに対してまず正規化した。データは、平均ＰＢＳ対照と比較した、残存するＣＦＢ　ｍＲＮＡのパーセントとして表し、誤差は４回のトランスフェクションから導き出された標準偏差（ＳＤ）として表す。

【０６４７】

ＰＨＨ細胞およびＰＣＨ細胞における単回投与トランスフェクションスクリーンおよびｆｒｅｅ　ｕｐｔａｋｅスクリーンの結果は、それぞれ表５および６に示す。

【０６４８】

【表５－１】

表5. 初代ヒト肝細胞におけるインビトロ単回投与トランスフェクションおよびFree Updateスクリーン

	初代ヒト肝細胞トランスフェクション								初代ヒト肝細胞 Free Uptake							
二重鎖の名称	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差	0.1nM 平均	0.1nM 標準偏差	0.01nM 平均	0.01nM 標準偏差	200nM 平均	200nM 標準偏差	100nM 平均	100nM 標準偏差	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差
AD-1724704.1	8	2	7	3	15	3	19	2	9	3	8	2	33	5	50	8
AD-1729137.1	8	2	12	3	20	5	25	3	32	2	30	3	53	1	87	11
AD-1725059.1	6	2	8	1	13	4	18	4	10	1	10	1	27	4	61	17
AD-1727392.1	9	2	12	4	20	4	27	5	27	4	62	18	54	4	32	3
AD-1725408.1	7	2	11	2	16	3	18	3	16	2	15	2	46	5	68	5
AD-1727703.1	9	1	15	1	21	4	23	2	31	3	33	6	63	4	74	7
AD-1725478.1	10	0	13	1	20	4	27	4	20	2	91	6	51	7	38	5
AD-1725759.1	13	2	19	3	25	3	33	5	30	5	29	6	69	7	86	3
AD-1725771.1	8	1	15	4	19	2	31	4	20	2	24	4	56	5	88	6
AD-1726051.1	16	2	16	3	21	4	18	2	17	5	24	2	59	7	79	9
AD-1726057.1	14	5	13	3	12	1	8	5	14	3	14	3	42	8	50	21
AD-1724693.1	8	2	8	2	22	0	29	3	22	1	22	2	43	2	39	16
AD-1724706.1	7	1	15	3	18	2	33	5	12	2	15	1	35	2	63	9
AD-1727288.1	8	4	11	2	24	5	24	5	16	4	20	2	46	2	69	7
AD-1725060.1	12	1	18	5	38	4	50	5	44	3	42	2	73	6	96	16
AD-	15	2	20	2	16	10	44	6	38	2	41	5	50	10	78	10

【表５－２】

二重鎖の名称	初代ヒト肝細胞トランスフェクション								初代ヒト肝細胞 Free Uptake							
	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差	0.1nM 平均	0.1nM 標準偏差	0.01nM 平均	0.01nM 標準偏差	200nM 平均	200nM 標準偏差	100nM 平均	100nM 標準偏差	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差
1725192.1																
AD-1725430.1	7	1	8	1	16	4	18	2	19	3	17	5	46	7	65	16
AD-1725469.1	15	3	17	4	32	6	41	9	43	8	41	4	77	9	96	13
AD-1725535.1	8	1	13	3	22	2	21	7	18	3	21	2	51	5	75	13
AD-1727981.1	13	1	16	4	21	3	28	4	27	2	32	5	61	4	89	15
AD-1725772.1	10	1	16	3	22	6	31	8	20	4	25	2	54	19	107	31
AD-1728273.1	16	3	19	2	33	3	29	5	19	5	23	1	58	6	81	13
AD-1726058.1	7	2	15	2	15	3	18	6	13	5	16	2	50	7	61	21
AD-1728784.1	7	2	7	2	19	2	21	3	16	2	16	7	39	8	38	23
AD-1724708.1	9	2	12	2	24	5	26	4	12	4	15	1	43	9	69	6
AD-1725193.1	12	1	18	1	24	6	28	6	21	2	19	4	46	6	75	10
AD-1725460.1	14	4	19	4	31	5	40	4	70	9	61	3	94	6	95	11
AD-1729555.1	10	2	14	3	33	7	31	8	27	8	26	1	68	7	99	28
AD-1725643.1	10	1	19	5	32	9	23	7	26	3	26	3	59	2	83	5
AD-1726052.1	14	2	17	5	26	6	28	5	15	2	20	1	51	3	85	3
AD-1726062.1	4	1	17	1	23	11	26	8	15	5	18	3	45	9	48	15
AD-1726936.1	5	2	7	3	19	4	28	2	15	5	13	7	30	13	35	21
AD-	11	3	18	5	26	6	46	11	22	4	25	3	45	11	66	11

【表５－３】

二重鎖の名称	初代ヒト肝細胞トランスフェクション								初代ヒト肝細胞 Free Uptake							
	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差	0.1nM 平均	0.1nM 標準偏差	0.01nM 平均	0.01nM 標準偏差	200nM 平均	200nM 標準偏差	100nM 平均	100nM 標準偏差	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差
1724715.1																
AD-1725055.1	5	2	8	2	20	2	21	5	17	2	20	1	47	2	74	6
AD-1725061.1	14	2	18	4	35	7	34	4	33	1	30	2	73	6	85	9
AD-1725194.1	13	3	14	2	26	6	23	5	16	2	16	2	40	6	62	11
AD-1725462.1	13	2	14	3	34	7	36	6	46	4	29	3	69	13	80	20
AD-1725472.1	10	3	17	1	28	6	27	3	32	5	102	7	60	5	103	16
AD-1725644.1	13	2	21	6	31	9	31	2	38	4	35	8	68	13	89	18
AD-1725761.1	10	1	17	3	31	5	27	5	29	3	37	3	81	10	112	8
AD-1725773.1	12	1	19	3	27	4	38	7	31	7	34	5	75	11	110	25
AD-1726053.1	14	2	19	2	22	2	23	4	14	4	17	0	45	4	73	12
AD-1728302.1	10	2	14	3	25	8	25	8	12	3	19	4	47	9	76	17
AD-1728786.1	7	2	9	1	16	3	19	4	16	1	19	4	38	17	47	4
AD-1724718.1	11	1	19	4	27	4	30	5	14	3	22	2	52	2	71	5
AD-1729141.1	15	4	17	2	30	5	28	5	31	7	34	4	57	5	107	19
AD-1725075.1	20	5	19	3	25	4	34	3	25	4	26	5	60	10	86	14
AD-1727432.1	14	2	17	2	23	3	31	5	24	5	104	10	56	6	82	12
AD-1729548.1	14	2	20	4	31	2	36	8	43	7	42	5	80	9	100	9
AD-	11	2	19	2	32	8	28	8	24	4	35	1	83	7	111	8

【表５－４】

二重鎖の名称	初代ヒト肝細胞トランスフェクション								初代ヒト肝細胞 Free Uptake							
	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差	0.1nM 平均	0.1nM 標準偏差	0.01nM 平均	0.01nM 標準偏差	200nM 平均	200nM 標準偏差	100nM 平均	100nM 標準偏差	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差
1725476.1																
AD-1729841.1	13	1	21	4	29	6	25	6	36	8	41	3	74	2	111	16
AD-1725763.1	8	1	16	4	31	8	37	5	20	4	25	2	60	2	97	10
AD-1725777.1	14	4	18	4	18	1	21	6	24	7	27	5	65	8	90	22
AD-1728276.1	15	1	23	2	34	16	29	8	18	5	22	3	44	11	94	25
AD-1730167.1	10	2	14	2	16	8	20	5	7	4	15	4	35	8	50	15
AD-1726937.1	6	1	9	2	8	2	20	3	11	2	11	1	33	2	44	9
AD-1724725.1	9	1	14	2	22	1	25	4	15	3	19	1	41	5	59	12
AD-1727292.1	11	1	14	2	24	4	31	6	21	3	25	1	49	7	79	13
AD-1725095.1	12	2	13	1	21	4	27	5	15	2	15	1	39	4	66	6
AD-1725244.1	18	2	21	3	35	9	37	9	42	4	39	5	80	14	97	11
AD-1725463.1	8	2	13	3	22	8	26	9	21	3	23	3	57	9	80	10
AD-1729562.1	11	2	14	2	26	5	19	4	18	3	16	3	43	3	71	7
AD-1725756.1	10	2	12	2	23	5	24	2	24	2	26	3	58	5	87	10
AD-1725764.1	7	1	13	2	29	7	25	4	24	5	117	4	59	4	95	18
AD-1730001.1	16	2	25	11	22	5	32	7	29	5	107	15	75	9	105	13
AD-1726056.1	14	2	20	2	30	9	25	3	12	2	15	2	43	7	79	17
AD-	11	3	18	2	18	1	23	8	15	5	23	5	43	9	88	11

【表５－５】

	初代ヒト肝細胞トランスフェクション								初代ヒト肝細胞 Free Uptake							
二重鎖の名称	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差	0.1nM 平均	0.1nM 標準偏差	0.01nM 平均	0.01nM 標準偏差	200nM 平均	200nM 標準偏差	100nM 平均	100nM 標準偏差	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差
1726189.1																
AD-1724702.1	6	1	11	2	15	4	23	7	15	0	15	1	36	1	50	8
AD-1724910.1	9	2	13	2	22	3	23	2	21	3	16	2	38	4	60	7
AD-1727293.1	6	1	10	3	14	1	19	4	20	5	23	3	48	6	77	8
AD-1725096.1	11	3	16	2	30	6	34	5	22	3	25	2	55	11	81	14
AD-1729487.1	13	1	20	2	40	9	31	3	31	7	33	12	70	11	96	21
AD-1725464.1	9	3	14	4	26	7	27	5	21	3	28	1	64	8	91	12
AD-1727713.1	11	1	16	3	32	4	34	5	26	5	28	2	67	6	97	7
AD-1725757.1	10	1	14	2	26	3	28	7	21	1	22	3	51	1	93	5
AD-1727986.1	7	2	12	3	29	8	27	7	17	6	24	2	60	10	80	13
AD-1725916.1	8	1	12	4	22	7	24	3	16	4	21	3	55	7	85	22
AD-1728278.1	13	2	20	4	28	12	25	6	17	2	23	4	49	4	81	17
AD-1726207.1	9	1	19	5	28	6	28	3	19	5	27	6	49	9	59	7
AD-1726939.1	5	1	7	1	12	4	18	5	11	1	11	2	28	4	33	5
AD-1725044.1	4	1	8	2	16	4	22	7	19	3	20	2	43	9	46	10
AD-1725057.1	6	3	11	2	20	2	23	6	16	2	20	2	47	9	64	14
AD-1725125.1	13	2	20	2	37	11	40	7	49	4	63	12	85	13	90	12
AD-	6	2	9	2	20	6	25	8	17	3	21	1	57	12	66	9

【表５－６】

	初代ヒト肝細胞トランスフェクション								初代ヒト肝細胞 Free Uptake							
二重鎖の名称	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差	0.1nM 平均	0.1nM 標準偏差	0.01nM 平均	0.01nM 標準偏差	200nM 平均	200nM 標準偏差	100nM 平均	100nM 標準偏差	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差
1725405.1																
AD-1725477.1	9	2	13	2	28	4	27	5	18	3	25	2	56	7	73	6
AD-1727980.1	11	2	15	2	24	3	25	4	18	3	25	3	55	1	79	17
AD-1725767.1	9	2	17	4	41	11	37	9	24	6	35	4	66	5	87	9
AD-1730068.1	18	8	18	5	11	6	26	5	30	10	43	2	77	5	92	29
AD-1730477.1	9	1	14	5	27	7	26	7	21	3	24	2	52	3	108	34

【０６４９】

【表６－１】

表6. 初代カニクイザル肝細胞におけるインビトロ単回投与トランスフェクションおよびFree Updateスクリーン

	初代カニクイザル肝細胞トランスフェクション								初代カニクイザル肝細胞 Free Uptake							
二重鎖の名称	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差	0.1nM 平均	0.1nM 標準偏差	0.01nM 平均	0.01nM 標準偏差	200nM 平均	200nM 標準偏差	100nM 平均	100nM 標準偏差	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差
AD-1724704.1	2	1	6	1	11	2	12	3	16	1	20	2	41	2	62	5
AD-1729137.1	5	0	11	1	19	1	21	1	58	1	59	6	72	2	91	6
AD-1725059.1	2	0	4	0	9	1	12	1	18	1	21	3	41	3	62	4
AD-1727392.1	12	1	25	2	42	1	53	3	56	2	56	4	80	4	93	4
AD-1725408.1	2	0	7	1	11	1	15	1	26	2	28	4	47	3	68	3
AD-1727703.1	5	1	11	0	18	1	24	2	50	7	49	4	76	2	89	1
AD-1725478.1	3	0	7	1	12	1	17	1	28	2	33	4	56	2	72	5
AD-1725759.1	9	5	12	1	19	1	24	1	43	1	44	1	66	4	83	4
AD-1725771.1	4	1	10	2	17	1	23	1	31	2	33	1	56	1	75	2
AD-1726051.1	6	1	11	1	16	1	23	2	41	3	44	3	70	4	87	2
AD-1726057.1	4	1	12	2	15	1	21	1	33	1	43	2	72	4	91	2
AD-1724693.1	5	1	11	1	22	2	30	3	36	3	37	2	59	3	79	4
AD-1724706.1	2	0	6	1	11	1	16	2	15	0	20	1	38	1	57	2
AD-1727288.1	3	1	7	1	13	1	17	1	34	2	35	1	48	9	70	4
AD-1725060.1	6	1	16	1	29	3	37	2	46	1	48	3	69	4	81	1
AD-17251	4	1	11	1	19	2	24	2	48	3	49	4	70	8	79	3

【表６－２】

	初代カニクイザル肝細胞トランスフェクション								初代カニクイザル肝細胞 Free Uptake							
二重鎖の名称	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差	0.1nM 平均	0.1nM 標準偏差	0.01nM 平均	0.01nM 標準偏差	200nM 平均	200nM 標準偏差	100nM 平均	100nM 標準偏差	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差
92.1																
AD-1725430.1	3	1	5	1	8	1	12	1	21	1	21	1	39	2	60	3
AD-1725469.1	5	1	13	2	21	2	28	3	45	2	45	2	67	4	83	6
AD-1725535.1	2	0	6	1	9	1	12	1	21	2	23	0	45	2	67	4
AD-1727981.1	4	1	8	1	15	2	19	1	33	2	36	3	57	2	73	7
AD-1725772.1	4	1	9	2	14	2	22	3	34	4	32	2	52	2	74	4
AD-1728273.1	6	1	11	1	17	2	22	2	42	10	39	3	63	4	81	6
AD-1726058.1	4	1	7	1	11	1	16	1	29	3	32	2	54	2	73	2
AD-1728784.1	4	0	9	1	19	2	24	5	31	11	38	2	61	2	79	3
AD-1724708.1	3	0	8	1	13	1	17	1	20	1	21	0	44	1	62	1
AD-1725193.1	3	0	6	0	12	1	19	2	31	1	32	2	53	6	72	2
AD-1725460.1	5	0	12	0	22	3	29	2	68	2	63	4	74	5	83	3
AD-1729555.1	3	0	9	1	15	1	20	2	32	1	33	1	56	4	74	1
AD-1725643.1	5	1	11	1	17	2	21	1	24	1	26	0	48	2	71	5
AD-1726052.1	5	1	10	1	16	2	19	1	32	1	37	2	60	4	78	3
AD-1726062.1	4	1	9	1	15	1	20	1	33	1	37	1	60	2	81	3
AD-1726936.1	3	0	10	1	16	0	22	1	34	3	30	3	52	3	73	3
AD-	3	0	10	1	19	2	26	0	26	1	27	2	50	2	68	1

【表６－３】

	初代カニクイザル肝細胞トランスフェクション								初代カニクイザル肝細胞 Free Uptake							
二重鎖の名称	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差	0.1nM 平均	0.1nM 標準偏差	0.01nM 平均	0.01nM 標準偏差	200nM 平均	200nM 標準偏差	100nM 平均	100nM 標準偏差	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差
1724715.1																
AD-1725055.1	3	1	6	1	11	1	15	1	29	1	30	0	50	3	66	4
AD-1725061.1	4	0	9	1	17	1	25	1	31	2	32	2	51	2	69	5
AD-1725194.1	2	0	5	0	8	1	13	2	21	1	22	2	41	3	59	2
AD-1725462.1	4	1	10	1	18	2	24	1	36	2	36	2	55	3	74	4
AD-1725472.1	3	1	8	1	14	1	18	2	33	1	33	1	49	3	66	2
AD-1725644.1	6	1	13	1	21	1	24	2	40	2	40	1	60	3	78	4
AD-1725761.1	4	1	8	1	15	3	19	1	33	2	33	2	55	2	70	2
AD-1725773.1	6	2	12	1	22	2	25	3	36	3	37	3	58	2	77	4
AD-1726053.1	4	1	7	1	12	1	13	1	25	1	29	3	48	4	68	3
AD-1728302.1	4	1	9	1	15	2	18	2	29	2	34	2	59	3	78	3
AD-1728786.1	4	1	11	2	16	0	21	1	38	1	38	2	61	4	81	3
AD-1724718.1	3	1	11	1	18	1	24	2	26	1	31	3	55	4	73	2
AD-1729141.1	6	0	12	2	22	3	27	1	44	2	48	3	69	4	82	5
AD-1725075.1	3	0	9	1	14	1	19	2	27	1	30	3	53	5	70	2
AD-1727432.1	3	0	7	0	14	2	18	1	27	2	29	2	49	4	78	10
AD-1729548.1	4	1	11	1	21	1	29	2	36	2	37	2	61	4	75	5
AD-	4	1	9	1	13	2	18	0	33	1	34	0	57	3	70	2

【表６－４】

	初代カニクイザル肝細胞トランスフェクション								初代カニクイザル肝細胞 Free Uptake							
二重鎖の名称	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差	0.1nM 平均	0.1nM 標準偏差	0.01nM 平均	0.01nM 標準偏差	200nM 平均	200nM 標準偏差	100nM 平均	100nM 標準偏差	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差
1725476.1																
AD-1729841.1	4	1	10	1	15	2	19	1	40	3	40	2	62	4	74	6
AD-1725763.1	2	1	7	0	12	2	14	2	16	1	18	1	33	2	57	3
AD-1725777.1	4	1	9	1	17	2	21	2	29	3	35	1	58	2	71	3
AD-1728276.1	4	0	8	1	13	1	16	0	24	1	27	0	49	2	70	8
AD-1730167.1	3	1	8	1	13	1	17	1	25	1	29	2	50	1	75	6
AD-1726937.1	2	1	7	1	11	2	17	1	21	1	24	1	47	3	73	4
AD-1724725.1	3	0	8	1	15	2	21	2	23	1	28	1	51	1	73	3
AD-1727292.1	3	0	6	1	12	2	16	1	29	0	31	2	49	2	69	3
AD-1725095.1	2	0	5	0	9	1	13	0	17	1	19	1	39	2	60	4
AD-1725244.1	4	1	10	1	17	1	21	2	36	3	37	2	59	3	78	3
AD-1725463.1	3	1	6	2	11	2	14	2	22	1	23	1	43	2	64	3
AD-1729562.1	2	0	5	1	8	1	11	1	25	1	26	1	41	3	63	5
AD-1725756.1	3	1	6	1	11	2	14	2	26	3	27	1	47	2	65	5
AD-1725764.1	2	0	6	1	12	2	16	2	25	1	26	2	44	3	64	5
AD-1730001.1	5	1	12	1	22	2	24	3	30	1	35	2	58	3	73	4
AD-1726056.1	4	1	8	1	13	2	14	1	24	1	28	2	50	4	70	3
AD-	7	1	18	3	24	1	30	2	53	3	58	3	79	4	94	6

【表６－５】

	初代カニクイザル肝細胞トランスフェクション								初代カニクイザル肝細胞 Free Uptake							
二重鎖の名称	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差	0.1nM 平均	0.1nM 標準偏差	0.01nM 平均	0.01nM 標準偏差	200nM 平均	200nM 標準偏差	100nM 平均	100nM 標準偏差	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差
1726189.1																
AD-1724702.1	4	0	10	1	16	2	22	2	31	2	33	2	57	1	77	4
AD-1724910.1	3	1	8	1	12	1	15	1	32	1	31	1	52	1	70	4
AD-1727293.1	4	1	8	0	16	2	22	3	40	1	43	2	66	5	80	3
AD-1725096.1	3	1	7	1	14	1	20	2	22	1	24	1	45	2	71	3
AD-1729487.1	7	1	13	1	24	4	33	6	47	1	49	3	70	4	85	4
AD-1725464.1	2	0	6	1	13	2	19	2	23	1	25	2	44	4	64	2
AD-1727713.1	3	1	7	1	13	1	18	1	30	1	33	2	57	1	77	2
AD-1725757.1	3	0	6	1	10	2	14	1	24	2	24	1	46	1	65	3
AD-1727986.1	3	1	6	1	14	1	17	2	24	1	27	2	47	4	65	4
AD-1725916.1	3	1	7	1	12	1	14	0	21	1	24	1	47	4	67	6
AD-1728278.1	3	0	8	1	12	2	14	1	25	2	30	2	54	2	72	5
AD-1726207.1	4	1	10	1	19	3	25	2	25	1	30	2	53	3	76	5
AD-1726939.1	3	1	6	0	12	2	17	0	21	1	23	1	46	4	74	5
AD-1725044.1	3	0	7	2	14	1	16	5	36	2	32	1	50	2	75	3
AD-1725057.1	3	0	7	1	14	2	20	1	42	3	38	1	60	4	80	3
AD-1725125.1	8	1	23	3	39	5	53	5	61	2	62	2	82	3	98	4
AD-	2	1	7	1	13	1	19	2	22	2	23	1	43	1	71	4

【表６－６】

	初代カニクイザル肝細胞トランスフェクション								初代カニクイザル肝細胞 Free Uptake							
二重鎖の名称	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差	0.1nM 平均	0.1nM 標準偏差	0.01nM 平均	0.01nM 標準偏差	200nM 平均	200nM 標準偏差	100nM 平均	100nM 標準偏差	10nM 平均	10nM 標準偏差	1nM 平均	1nM 標準偏差
1725405.1																
AD-1725477.1	3	0	7	1	11	4	18	2	32	3	34	1	56	2	77	4
AD-1727980.1	4	1	9	0	16	1	20	3	29	2	31	3	51	3	74	7
AD-1725767.1	6	1	12	1	23	2	27	1	41	1	42	2	64	7	87	4
AD-1730068.1	5	1	11	0	18	2	19	2	35	2	36	2	63	5	84	6
AD-1730477.1	3	0	10	2	13	2	18	1	32	3	33	1	51	3	77	7

［実施例４］

【０６５０】

ｄｓＲＮＡ二重鎖のインビボ（ｉｎ　ｖｉｖｏ）スクリーニング

【０６５１】

単回投与試験（１ｍｇ／ｋｇ）

上記のインビトロ研究から同定された、目的の二重鎖を、インビボにおいて査定した。特に、投与前－２１日目において、ヒトＣＦＢをコードする８型アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ８）ベクターのウイルス粒子２×１０^{11}個を、野生型マウス（Ｃ５７ＢＬ／６）に、後眼窩デリバリーを介して静脈内投与した。特に、ＶＣＡＶ－０７８５１．ＡＡＶ８．

ＨｓＣＦＢと称される、ＮＭ＿００１７１０．５として参照されるヒトＣＦＢ　ｍＲＮＡのオープンリーディングフレームおよび３’ＵＴＲをコードするヒトＣＦＢ　ｍＲＮＡの部分をコードするＡＡＶ８をマウスに投与した。

【０６５２】

０日目に、３匹のマウスの群に、単一１ｍｇ／ｋｇ用量の目的の二重鎖またはリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）を皮下投与した。表７は、処置デザインおよび目的の二重鎖を提供する。投与前０日目および投与後７日目に、K_2ＥＤＴＡ血漿を回収し、試料は、ＥＬＩＳＡ（Ａｓｓａｙ　Ｐｒｏ　＃ＥＦ７００１）によってヒトＣＦＢタンパク質について解析した。全ての血漿試料は、１倍の希釈液中で１：１０００に希釈し、製造業者のプロトコールに従って、ＥＬＩＳＡを実行した。データは、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用する４パラメータロジスティック曲線を使用して補間した。

【０６５３】

全ての試料について、ヒトＣＦＢタンパク質レベルは、個々の動物の０日目のレベルに対して正規化し、残存するヒトＣＦＢタンパク質の相対％を算出した。各群について、残存するＣＦＢタンパク質の平均％を算出した（±標準偏差［ＳＤ］）。

【０６５４】

データは、ベースライン値のパーセントとして表し、平均＋標準偏差として提示した。表８に列挙し、図２に示した結果は、試験した例示的な二重鎖剤が、インビボにおいて、ヒトＣＦＢタンパク質のレベルを効果的に低減したことを示す。

【０６５５】

表７．処置群

【表７】

群	処置	動物の数	用量 (mpk)	標的領域
1	PBS	3	NA	
2	AD-1726057.3	3	1	2242-2264
3	AD-1725763.3	3	1	1828-1850
4	AD-1725777.3	3	1	1842-1864
5	AD-1725057.3	3	1	995-1017
6	AD-1725096.3	3	1	1034-1056
7	AD-1728786.3	3	1	641-663
8	AD-1725059.3	3	1	997-1019
9	AD-1728276.3	3	1	2391-2413
10	AD-1728278.3	3	1	2393-2415
11	AD-1726936.3	3	1	640-662
12	AD-1725472.3	3	1	1473-1495
13	AD-1724715.3	3	1	504-526
14	AD-1727292.3	3	1	1145-1167
15	AD-1730477.3	3	1	2453-2475
17	AD-1727288.3	3	1	1141-1163
18	AD-1730167.3	3	1	2438-2460
19	AD-1725408.3	3	1	1389-1411
20	AD-1725761.3	3	1	1826-1848

【０６５６】

表８．インビボスクリーン

【表８】

群	処置	CFB残存% (個々の動物)			群 平均	標準偏差
1	PBS	100.01	106.18	98.65	101.61	4.01
2	AD-1726057.3	67.11	72.07	68.00	69.06	2.64
3	AD-1725763.3	35.75	44.82	31.92	37.50	6.63
4	AD-1725777.3	80.87	67.57	72.06	73.50	6.77
5	AD-1725057.3	60.58	72.93	70.28	67.93	6.50
6	AD-1725096.3	68.25	57.34	65.02	63.54	5.61
7	AD-1728786.3	68.9	65.6	69.2	67.91	1.99
8	AD-1725059.3	62.9	62.2	64.2	63.10	0.99
9	AD-1728276.3	49.2	26.3	38.7	38.06	11.43
10	AD-1728278.3	60.5	56.1	58.1	58.24	2.16
11	AD-1726936.3	38.4	62.2	50.0	50.21	11.92
12	AD-1725472.3	47.5	76.4	64.5	62.78	14.53
13	AD-1724715.3	51.69	47.15	66.83	55.23	10.30
14	AD-1727292.3	43.51	50.53	53.90	49.31	5.30
15	AD-1730477.3	50.08	50.96	ND	50.52	0.62
17	AD-1727288.3	67.03	56.42	42.49	55.31	12.31
18	AD-1730167.3	54.47	56.24	52.30	54.34	1.97
19	AD-1725408.3	56.03	39.87	58.80	51.56	10.22
20	AD-1725761.3	71.73	75.44	52.36	66.51	12.39

【０６５７】

均等物

当業者は、規定以下の実験を使用して、本明細書において記載される、具体的実施形態および方法に対する、多くの均等物を認識するか、また確認することができるであろう。このような均等物は、以下の特許請求の範囲により包含されることが意図される。

非公式の配列表

【表９】

Informal Sequence Listing

SEQ ID NO:1
>gi|1732746151|ref|NM_001710.6 Homo sapiens complement factor B (CFB), mRNA
GGGAAGGGAATGTGACCAGGTCTAGGTCTGGAGTTTCAGCTTGGACACTGAGCCAAGCAGACAAGCAAAG
CAAGCCAGGACACACCATCCTGCCCCAGGCCCAGCTTCTCTCCTGCCTTCCAACGCCATGGGGAGCAATC
TCAGCCCCCAACTCTGCCTGATGCCCTTTATCTTGGGCCTCTTGTCTGGAGGTGTGACCACCACTCCATG
GTCTTTGGCCCGGCCCCAGGGATCCTGCTCTCTGGAGGGGGTAGAGATCAAAGGCGGCTCCTTCCGACTT
CTCCAAGAGGGCCAGGCACTGGAGTACGTGTGTCCTTCTGGCTTCTACCCGTACCCTGTGCAGACACGTA
CCTGCAGATCTACGGGGTCCTGGAGCACCCTGAAGACTCAAGACCAAAAGACTGTCAGGAAGGCAGAGTG
CAGAGCAATCCACTGTCCAAGACCACACGACTTCGAGAACGGGGAATACTGGCCCCGGTCTCCCTACTAC
AATGTGAGTGATGAGATCTCTTTCCACTGCTATGACGGTTACACTCTCCGGGGCTCTGCCAATCGCACCT
GCCAAGTGAATGGCCGATGGAGTGGGCAGACAGCGATCTGTGACAACGGAGCGGGGTACTGCTCCAACCC
GGGCATCCCCATTGGCACAAGGAAGGTGGGCAGCCAGTACCGCCTTGAAGACAGCGTCACCTACCACTGC
AGCCGGGGGCTTACCCTGCGTGGCTCCCAGCGGCGAACGTGTCAGGAAGGTGGCTCTTGGAGCGGGACGG
AGCCTTCCTGCCAAGACTCCTTCATGTACGACACCCCTCAAGAGGTGGCCGAAGCTTTCCTGTCTTCCCT
GACAGAGACCATAGAAGGAGTCGATGCTGAGGATGGGCACGGCCCAGGGGAACAACAGAAGCGGAAGATC
GTCCTGGACCCTTCAGGCTCCATGAACATCTACCTGGTGCTAGATGGATCAGACAGCATTGGGGCCAGCA
ACTTCACAGGAGCCAAAAAGTGTCTAGTCAACTTAATTGAGAAGGTGGCAAGTTATGGTGTGAAGCCAAG
ATATGGTCTAGTGACATATGCCACATACCCCAAAATTTGGGTCAAAGTGTCTGAAGCAGACAGCAGTAAT
GCAGACTGGGTCACGAAGCAGCTCAATGAAATCAATTATGAAGACCACAAGTTGAAGTCAGGGACTAACA
CCAAGAAGGCCCTCCAGGCAGTGTACAGCATGATGAGCTGGCCAGATGACGTCCCTCCTGAAGGCTGGAA
CCGCACCCGCCATGTCATCATCCTCATGACTGATGGATTGCACAACATGGGCGGGGACCCAATTACTGTC
ATTGATGAGATCCGGGACTTGCTATACATTGGCAAGGATCGCAAAAACCCAAGGGAGGATTATCTGGATG
TCTATGTGTTTGGGGTCGGGCCTTTGGTGAACCAAGTGAACATCAATGCTTTGGCTTCCAAGAAAGACAA
TGAGCAACATGTGTTCAAAGTCAAGGATATGGAAAACCTGGAAGATGTTTTCTACCAAATGATCGATGAA
AGCCAGTCTCTGAGTCTCTGTGGCATGGTTTGGGAACACAGGAAGGGTACCGATTACCACAAGCAACCAT
GGCAGGCCAAGATCTCAGTCATTCGCCCTTCAAAGGGACACGAGAGCTGTATGGGGGCTGTGGTGTCTGA
GTACTTTGTGCTGACAGCAGCACATTGTTTCACTGTGGATGACAAGGAACACTCAATCAAGGTCAGCGTA
GGAGGGGAGAAGCGGGACCTGGAGATAGAAGTAGTCCTATTTCACCCCAACTACAACATTAATGGGAAAA
AAGAAGCAGGAATTCCTGAATTTTATGACTATGACGTTGCCCTGATCAAGCTCAAGAATAAGCTGAAATA
TGGCCAGACTATCAGGCCCATTTGTCTCCCCTGCACCGAGGGAACAACTCGAGCTTTGAGGCTTCCTCCA
ACTACCACTTGCCAGCAACAAAAGGAAGAGCTGCTCCCTGCACAGGATATCAAAGCTCTGTTTGTGTCTG
AGGAGGAGAAAAAGCTGACTCGGAAGGAGGTCTACATCAAGAATGGGGATAAGAAAGGCAGCTGTGAGAG
AGATGCTCAATATGCCCCAGGCTATGACAAAGTCAAGGACATCTCAGAGGTGGTCACCCCTCGGTTCCTT
TGTACTGGAGGAGTGAGTCCCTATGCTGACCCCAATACTTGCAGAGGTGATTCTGGCGGCCCCTTGATAG
TTCACAAGAGAAGTCGTTTCATTCAAGTTGGTGTAATCAGCTGGGGAGTAGTGGATGTCTGCAAAAACCA
GAAGCGGCAAAAGCAGGTACCTGCTCACGCCCGAGACTTTCACATCAACCTCTTTCAAGTGCTGCCCTGG
CTGAAGGAGAAACTCCAAGATGAGGATTTGGGTTTTCTATAAGGGGTTTCCTGCTGGACAGGGGCGTGGG
ATTGAATTAAAACAGCTGCGACAACA

SEQ ID NO:2
>gi|218156288|ref|NM_008198.2| Mus musculus complement factor B (Cfb), transcript variant 1, mRNA
GCTCCATCACACAGTCCATGGAAAGACTGATCTTTTAAATTGGGGGTAGTGGAGGTGGTGGTCTGTGCTT
GTTAGGAGGGGTCTGGGGGCTAAGAGGGAGCTTTGAAAGGGAAGTTCTGGCCCTTGGTCAGTCAAGGGTG
GGGCTCACATAGTTTCTGTTTCCTCAGTTGGCAGTTCAGCTGGGGCCCTCCTTCATGAATGTTCCGGGAA
GCAGTGGCTGCGTGCGCAGGGTAGGCTGGCCAGGCTGCAGATGCCAGAGCAGATTGCATAAAAGGTTAGG
GGACAGTGGGAAAGGGGTGTAGCCAGATCCAGCATTTGGGTTTCAGTTTGGACAGGAGGTCAAATAGGCA
CCCAGAGTGACCTGGAGAGGGCTTTGGGCCACTGGACTCTCTGGTGCTTTCCATGACAATGGAGAGCCCC
CAGCTCTGCCTCGTCCTCTTGGTCTTAGGCTTCTCCTCTGGAGGTGTGAGCGCAACTCCAGTGCTTGAGG
CCCGGCCCCAAGTCTCCTGCTCTCTGGAGGGAGTAGAGATCAAAGGCGGCTCCTTTCAACTTCTCCAAGG
CGGTCAGGCCCTGGAGTACCTATGTCCCTCTGGCTTCTACCCATACCCCGTGCAGACTCGAACCTGCAGA
TCCACAGGCTCCTGGAGCGACCTGCAGACCCGAGACCAAAAGATTGTCCAGAAGGCGGAATGCAGAGCAA
TACGCTGCCCACGACCGCAGGACTTTGAAAATGGGGAATTCTGGCCCCGGTCCCCCTTCTACAACCTGAG
TGACCAGATTTCTTTTCAATGCTATGATGGTTACGTTCTCCGGGGCTCTGCTAATCGCACCTGCCAAGAG
AATGGCCGGTGGGATGGGCAAACAGCAATTTGTGATGATGGAGCTGGATACTGTCCCAATCCCGGTATTC
CTATTGGGACAAGGAAGGTGGGTAGCCAATACCGCCTTGAAGACATTGTTACTTACCACTGCAGCCGGGG
ACTTGTCCTGCGTGGCTCCCAGAAGCGAAAGTGTCAAGAAGGTGGCTCATGGAGTGGGACAGAGCCTTCC
TGCCAAGATTCCTTCATGTATGACAGCCCTCAAGAAGTGGCCGAAGCATTCCTATCCTCCCTGACAGAGA
CCATCGAAGGAGCCGATGCTGAGGATGGGCACAGCCCAGGAGAACAGCAGAAGAGGAAGATTGTCCTAGA

【表１０】

CCCCTCGGGCTCCATGAATATCTACCTGGTGCTAGATGGATCAGACAGCATCGGAAGCAGCAACTTCACA
GGGGCTAAGCGGTGCCTCACCAACTTGATTGAGAAGGTGGCGAGTTACGGGGGTGAGGCCACGATATGGTC
TCCTGACATATGCTACAGTCCCCAAAGTGTTGGTCAGAGTGTCTGATGAGAGGAGTAGCGATGCCGACTG
GGTCACAGAGAAGCTCAACCAAATCAGTTATGAAGACCACAAGCTGAAGTCAGGGACCAACACCAAGAGG
GCTCTCCAGGCTGTGTATAGCATGATGAGCTGGGCAGGGGATGCCCCGCCTGAAGGCTGGAATAGAACCC
GCCATGTCATCATCATTATGACTGATGGCTTGCACAACATGGGTGGAAACCCTGTCACTGTCATTCAGGA
CATCCGAGCCTTGCTGGACATCGGCAGGGATCCCAAAAATCCCAGGGAGGATTACCTGGATGTGTATGTG
TTTGGGGTCGGGCCTCTGGTGGACTCCGTGAACATCAATGCCTTAGCTTCCAAAAAGGACAATGAGCATC
ATGTGTTTAAAGTCAAGGATATGGAAGACCTGGAGAATGTTTTCTACCAAATGATTGATGAAACCAAATC
TCTGAGTCTCTGTGGCATGGTGTGGGAGCATAAAAAAGGCAACGATTATCATAAGCAACCATGGCAAGCC
AAGATCTCAGTCACTCGCCCTCTGAAAGGACATGAGACCTGTATGGGGGCCGTGGTGTCTGAGTACTTCG
TGCTGACAGCAGCGCACTGCTTCATGGTGGATGATCAGAAACATTCCATCAAGGTCAGCGTGGGGGGTCA
GAGGCGGGACCTGGAGATTGAAGAGGTCCTGTTCCACCCCAAATACAATATTAATGGGAAAAAGGCAGAA
GGGATCCCTGAGTTCTATGATTATGATGTGGCCCTAGTCAAGCTCAAGAACAAGCTCAAGTATGGCCAGA
CTCTCAGGCCCATCTGTCTCCCCTGCACGGAGGGAACCACACGAGCCTTGAGGCTTCCTCAGACAGCCAC
CTGCAAGCAGCACAAGGAACAGTTGCTCCCTGTGAAGGATGTCAAAGCTCTGTTTGTATCTGAGCAAGGG
AAGAGCCTGACTCGGAAGGAGGTGTACATCAAGAATGGGGACAAGAAAGCCAGTTGTGAGAGAGATGCTA
CAAAGGCCCAAGGCTATGAGAAGGTCAAAGATGCCTCTGAGGTGGTCACTCCACGGTTCCTCTGCACAGG
AGGGGTGGATCCCTATGCTGACCCCAACACATGCAAAGGAGATTCCGGGGGCCCTCTCATTGTTCACAAG
AGAAGCCGCTTCATTCAAGTTGGTGTGATTAGCTGGGGAGTAGTAGATGTCTGCAGAGACCAGAGGCGGC
AACAGCTGGTACCCTCTTATGCCCGGGACTTCCACATCAACCTCTTCCAGGTGCTGCCCTGGCTAAAGGA
CAAGCTCAAAGATGAGGATTTGGGTTTTCTATAAAGAGCTTCCTGCAGGGAGAGTGTGAGGACAGATTAA
AGCAGTTACAATAACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO:3
>gi|218156290|ref|NM_001142706.1| Mus musculus complement factor B (Cfb), transcript variant 2, mRNA
GCTCCATCACACAGTCCATGGAAAGACTGATCTTTTAAATTGGGGGTAGTGGAGGTGGTGGTCTGTGCTT
GTTAGGAGGGGTCTGGGGGCTAAGAGGGAGCTTTGAAAGGGAAGTTCTGGCCCTTGGTCAGTCAAGGGTG
GGGCTCACATAGTTTCTGTTTCCTCAGTTGGCAGTTCAGCTGGGGCCCTCCTTCATGAATGTTCCGGGAA
GCAGTGGCTGCGTGCGCAGGGTAGGCTGGCCAGGCTGCAGATGCCAGAGCAGATTGCATAAAAGGTTAGG
GGACAGTGGGAAAGGGGTGTAGCCAGATCCAGCATTTGGGTTTCAGTTTGGACAGGAGGTCAAATAGGCA
CCCAGAGTGACCTGGAGAGGGCTTTGGGCCACTGGACTCTCTGGTGCTTTCCATGACAATGGAGAGCCCC
CAGCTCTGCCTCGTCCTCTTGGTCTTAGGCTTCTCCTCTGGAGGTGTGAGCGCAACTCCAGTGCTTGAGG
CCCGGCCCCAAGTCTCCTGCTCTCTGGAGGGAGTAGAGATCAAAGGCGGCTCCTTTCAACTTCTCCAAGG
CGGTCAGGCCCTGGAGTACCTATGTCCCTCTGGCTTCTACCCATACCCCGTGCAGACTCGAACCTGCAGA
TCCACAGGCTCCTGGAGCGACCTGCAGACCCGAGACCAAAAGATTGTCCAGAAGGCGGAATGCAGAGCAA
TACGCTGCCCACGACCGCAGGACTTTGAAAATGGGGAATTCTGGCCCCGGTCCCCCTTCTACAACCTGAG
TGACCAGATTTCTTTTCAATGCTATGATGGTTACGTTCTCCGGGGCTCTGCTAATCGCACCTGCCAAGAG
AATGGCCGGTGGGATGGGCAAACAGCAATTTGTGATGATGGAGCTGGATACTGTCCCAATCCCGGTATTC
CTATTGGGACAAGGAAGGTGGGTAGCCAATACCGCCTTGAAGACATTGTTACTTACCACTGCAGCCGGGG
ACTTGTCCTGCGTGGCTCCCAGAAGCGAAAGTGTCAAGAAGGTGGCTCATGGAGTGGGACAGAGCCTTCC
TGCCAAGATTCCTTCATGTATGACAGCCCTCAAGAAGTGGCCGAAGCATTCCTATCCTCCCTGACAGAGA
CCATCGAAGGAGCCGATGCTGAGGATGGGCACAGCCCAGGAGAACAGCAGAAGAGGAAGATTGTCCTAGA
CCCCTCGGGCTCCATGAATATCTACCTGGTGCTAGATGGATCAGACAGCATCGGAAGCAGCAACTTCACA
GGGGCTAAGCGGTGCCTCACCAACTTGATTGAGAAGGTGGCGAGTTACGGGGGTGAGGCCACGATATGGTC
TCCTGACATATGCTACAGTCCCCAAAGTGTTGGTCAGAGTGTCTGATGAGAGGAGTAGCGATGCCGACTG
GGTCACAGAGAAGCTCAACCAAATCAGTTATGAAGACCACAAGCTGAAGTCAGGGACCAACACCAAGAGG
GCTCTCCAGGCTGTGTATAGCATGATGAGCTGGGCAGGGGATGCCCCGCCTGAAGGCTGGAATAGAACCC
GCCATGTCATCATCATTATGACTGATGGCTTGCACAACATGGGTGGAAACCCTGTCACTGTCATTCAGGA
CATCCGAGCCTTGCTGGACATCGGCAGGGATCCCAAAAATCCCAGGGAGGATTACCTGGATGTGTATGTG
TTTGGGGTCGGGCCTCTGGTGGACTCCGTGAACATCAATGCCTTAGCTTCCAAAAAGGACAATGAGCATC
ATGTGTTTAAAGTCAAGGATATGGAAGACCTGGAGAATGTTTTCTACCAAATGATTGATGAAACCAAATC
TCTGAGTCTCTGTGGCATGGTGTGGGAGCATAAAAAAGGCAACGATTATCATAAGCAACCATGGCAAGCC
AAGATCTCAGTCACTCGCCCTCTGAAAGGACATGAGACCTGTATGGGGGCCGTGGTGTCTGAGTACTTCG
TGCTGACAGCAGCGCACTGCTTCATGGTGGATGATCAGAAACATTCCATCAAGGTCAGCGTGGGGGGTCA
GAGGCGGGACCTGGAGATTGAAGAGGTCCTGTTCCACCCCAAATACAATATTAATGGGAAAAAGGCAGAA
GGGATCCCTGAGTTCTATGATTATGATGTGGCCCTAGTCAAGCTCAAGAACAAGCTCAAGTATGGCCAGA
CTCTCAGGCCCATCTGTCTCCCCTGCACGGAGGGAACCACACGAGCCTTGAGGCTTCCTCAGACAGCCAC
CTGCAAGCAGCACAAGGAACAGTTGCTCCCTGTGAAGGATGTCAAAGCTCTGTTTGTATCTGAGCAAGGG
AAGAGCCTGACTCGGAAGGAGGTGTACATCAAGAATGGGGACAAGCCAGTTGTGAGAGAGATGCTACAAA

【表１１】

GGCCCAAGGCTATGAGAAGGTCAAAGATGCCTCTGAGGTGGTCACTCCACGGTTCCTCTGCACAGGAGGG
GTGGATCCCTATGCTGACCCCAACACATGCAAAGGAGATTCCGGGGGCCCTCTCATTGTTCACAAGAGAA
GCCGCTTCATTCAAGTTGGTGTGATTAGCTGGGGAGTAGTAGATGTCTGCAGAGACCAGAGGCGGCAACA
GCTGGTACCCTCTTATGCCCGGGACTTCCACATCAACCTCTTCCAGGTGCTGCCCTGGCTAAAGGACAAG
CTCAAAGATGAGGATTTGGGTTTTCTATAAAGAGCTTCCTGCAGGGAGAGTGTGAGGACAGATTAAAGCA
GTTACAATAACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO:4
>gi|218156284|ref|NM_212466.3| Rattus norvegicus complement factor B (Cfb), mRNA
CAGCAGGGGCCCTCCTTCATGAATGTTCCGGGAAGCAGCGTCTGTGCAGGGTAGGTTGGCCAGGCTGCAG
GTGCCAGAGCAGATTGCATAAAAGGTTAGGGGCCGGTGGGAAAGGGGTGTAGCCAGATCCAGCACTGGAG
TTTCAGTCTGGACAGCAAGTCAAGTAGCCACCCAGAGTGAACTGGAAAGGGCTTTTGGCCACGGGCTTTC
CATGACAATGGAGGGTCCCCAGCTCTGCTTAGTCCTCTTGGTCTTAGGCCTCTCCTCCGGAGGTGTGAGC
GCAACTCCAGTGCTTGAGGCCCGGCCCCAGGTCTCTTGCTCTCTGGAGGGAGTAGAGATCAAAGGCGGCT
CCTTCCAACTTCTCCAAGACGGTCAGGCCCTGGAGTACCTGTGTCCCTCTGGCTTCTACCCATACCCTGT
GCAGACTCGAACCTGCAAATCCACAGGCTCCTGGAGTGTCCTCCAGACCCGGGACCAAAAGATTGTCAAG
AAGGCAGAATGCAGAGCAATACGCTGCCCACGACCACAGGACTTTGAAAATGGGGAGTTCTGGCCCCGGT
CCCCCTACTACAACCTGAGTGATCAGATTTCTTTTCAATGCTATGATGGCTACACTCTCCGGGGCTCTGC
TAATCGCACCTGCCAAGAGAATGGCCGGTGGGATGGGCAAACAGCAATCTGTGATGATGGAGCGGGATAC
TGTCCCAACCCGGGTATTCCTATTGGGACAAGGAAGGTGGGAAGCCAGTACCGTCTTGAAGACACTGTCA
CTTACCACTGTAGTCGGGGACTTGTCCTACGTGGCTCCCAGCAGCGAAGGTGCCAGGAAGGTGGCTCGTG
GAGTGGGACAGAGCCTTCCTGCCAAGATTCCTTCATGTACGACAGCCCTCAAGAGGTGGCCGAAGCATTT
CTATCCTCCCTGACAGAGACCATCGAAGGAGCAGATGCGGAGGATGGGCACAGCCCAGGGGAACAGCAGA
AGAGGAAGATTATCCTGGACCCCTCGGGCTCCATGAATATCTACATGGTGCTGGATGGATCCGACAGCAT
CGGGGCCAGCAACTTCACAGGGGCCAAGCGGTGTCTCGCCAACTTGATTGAGAAGGTGGCGAGTTATGGG
GTGAAGCCAAGATACGGTCTAGTGACATATGCCACAGTCCCCAAAGTCTTGGTCAGAGTGTCTGAGGAGA
GGAGTAGTGATGCCGACTGGGTCACAGAGAAGCTCAACCAAATCAGTTATGAAGACCACAAGCTGAAGTC
AGGGACCAACACCAAGAAGGCTCTCCAGGCTGTATACAGCATGATGAGCTGGCCAGGGGATGCTCCGCCT
GAAGGCTGGAATCGAACCCGCCACGTCATCATCATCATGACTGATGGCTTGCACAACATGGGTGGAGACC
CTGTCACTGTCATTGAGGACATCCGAGACTTGCTGGATATTGGCAGGGATCGCAAAAATCCCCGGGAGGA
TTATTTGGATGTGTATGTGTTTGGGGTCGGGCCTCTGGTGGACCCTGTGAACATCAATGCCTTGGCTTCC
AAAAAGAACAATGAGCAGCATGTGTTCAAGGTCAAGGACATGGAGGATCTGGAGAACGTCTTCTACAAAA
TGATCGATGAAACCAAATCTCTGGGTCTCTGTGGCATGGTGTGGGAGCATCAGAAAGGCGGTGATTATTA
CAAGCAACCATGGCAAGCCAAGATCTCAGTCACTCGTCCTCTGAAAGGACATGAGAACTGTATGGGGGCC
GTGGTGTCCGAGTACTTCGTGCTGACAGCAGCGCATTGCTTCACAGTGGAAGATCAGAAACACTCCATCA
AGGTCAACGTGGAGGGGAAAAGGCGGGACCTGGAGATTGAAGAGGTCCTGTTCCACCCTAATTACGACAT
CAATGGGAAAAAGGCAGAAGGAATCTCTGAGTTCTATGACTATGATGTTGCCCTCATCAAGCTCAAGACC
AAGCTGAAGTACAGCCAGACTCTCAGGCCCATCTGTCTCCCCTGCACAGAGGGAACCACCCGAGCCTTGC
GGCTTCCTCAGACAGCCACCTGCAAACAGCACAAGGAAGAGTTGCTCCCTATGAAGGACGTCAAAGCTCT
GTTTGTATCCGAGGAAGGGAAGAAGCTGACCCGGAAGGAGGTGTACATCAAGAATGGGGAAAAGAAAGCC
AGTTGTGAGAGAGATGCTACAAAGGCCCAAGGCTATGAGAAGGTCAAAGTTGCCTCTGAGGTGGTCACCC
CCAGGTTCCTGTGCACCGGAGGGGTAGATCCCTATGCTGACCCCAACACATGCAAAGGAGACTCCGGGGG
CCCTCTCATTGTTCACAAGAGAAGCCGCTTCATTCAAGTTGGTGTGATCAGCTGGGGAGTAGTGGATGTC
TGCAAAGACCCGAGGCGGCAACAGTTGGTGCCCTCCTATGCCCGGGACTTCCACATCAATCTCTTCCAGG
TGCTGCCCTGGCTAAAGGAGAAGCTCAAAGACGAGGACTTGGGTTTCTTATAAGGAGCTTCCTGCTGGGA
GGGTGAGGGCAGATTAAAGCAGCTACAATACAAATACAAAAAAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO:5
>gi|57114201|ref|NM_001009169.1| Pan troglodytes complement factor B (CFB), mRNA
CCCAGGCCCAGCTTCTCTCCTGCCTTCCAACGCCATGGGGAGCAATCTCAGCCCCCAACTCTGCCTGATG
CCCTTCATCTTGGGCCTCTTGTCTGGAGGTGTGACCACCACTCCATGGCCTTTGGCCCAGCCCCAGGAAT
CCTGCTCTCTGGAGGGGGTAGAGATCAAAGGCGGCTCCTTCCGACTTCTCCAAGAGGGCCAGGCACTGGA
GTACGTGTGTCCTTCTGGCTTCTACCCGTACCCTGTGCAGACACGTACCTGCAGATCTACGGGGTCCTGG
AGCACCCTGAAGACTCAAGTCCAAAAGACTGTCAGGAAGGCAGAGTGCAGAGCAATCCACTGTCCAAGAC
CACACGACTTCGAGAACGGGGAATACTGGCCCCGGTCTCCCTACTACAATGTGAGTGATGAGATCTCTTT
CCACTGCTATGACGGTTACACTCTCCGGGGCTCTGCCAATCGCACCTGCCAAGTGAATGGCCGGTGGAGT
GGGCAGACAGCGATCTGTGACAACGGAGCGGGGTACTGCTCCAACCCGGGCATCCCCATTGGCACAAGGA
AGGTGGGCAGCCAGTACCGCCTTGAAGACAGCGTCACCTACCACTGCAGCCGGGGGCTTACCCTGCGTGG
CTCCCAGCGGCGAACGTGTCAGGAAGGTGGCTCTTGGAGCGGGACGGAGCCTTCTTGCCAAGACTCCTTC

【表１２】

ATGTACGACACCCCTCAAGAGGTGGCCGAAGCTTTCCTGTCTTCCCTGACAGAGACCATAGAAGGAGTCG
ATGCTGAGGATGGGCACGGCCCAGGGGAACAACAGAAGCGGAAGATCGTCCTGGACCCTTCAGGCTCCAT
GAACATCTACCTGGTGCTAGATGGATCAGACAGCATTGGGGCCAGCAACTTCACAGGAGCCAAAAAGTGT
CTAGTCAACTTAATTGAGAAGGTGGCAAGTTATGGTGTGAAGCCAAGATATGGTCTAGTGACATATGCCA
CACACCCCAAAATTTGGGTCAAAGTGTCTGATCCAGACAGCAGTAATGCAGACTGGGTCACGAAGCAGCT
CAATGAAATCAATTATGAAGACCACAAGTTGAAGTCAGGGACTAACACCAAGAAGGCCCTCCAGGCAGTG
TACAGCATGATGAGCTGGCCAGATGACATCCCTCCTGAAGGCTGGAACCGCACCCGCCATGTCATCATCC
TCATGACTGATGGATTGCACAACATGGGCGGGGACCCAATTACTGTCATTGATGAGATCCGGGACTTGCT
ATACATTGGCAAGGATCGCAAAAACCCAAGGGAGGATTATCTGGATGTCTATGTGTTTGGGGTCGGGCCT
TTGGTGAACCAAGTGAACATCAATGCTTTGGCTTCCAAGAAAGACAATGAGCAACATGTGTTCAAAGTCA
AGGATATGGAAAACCTGGAAGATGTTTTCTACCAAATGATTGATGAAAGCCAGTCTCTGAGTCTCTGTGG
CATGGTTTGGGAACACAGGAAGGGTACCGATTACCACAAGCAACCATGGCAAGCCAAGATCTCAGTCATT
CGCCCTTCAAAGGGACACGAGAGCTGTATGGGGGCTGTGGTGTCTGAGTACTTTGTGCTGACAGCAGCAC
ACTGTTTCACTGTGGATGACAAGGAACACTCAATCAAGGTCAGCGTAGGAGGGGAGAAGCGGGACCTGGA
GATAGAAGTAGTCCTATTTCACCCCAACTACAACATTAATGGGAAAAAAGCAGCAGGAATTCCTGAATTT
TATGACTATGACGTTGCCCTGATCAAGCTCAAGAATAAGCTGAAATATGGCCAGACTATCAGGCCCATTT
GTCTCCCCTGCACCGAGGGAACAACTCGAGCTTTGAGGCTTCCTCCAACTACCACTTGCCAGCAACAAAA
GGAAGAGCTGCTCCCTGCACAGGATATCAAAGCTCTGTTTGTGTCTGAGGAGGAGAAAAAGCTGACTCGG
AAGGAGGTCTACATCAAGAATGGGGATAAGAAAGGCAGCTGTGAGAGAGATGCTCAATATGCCCCAGGCT
ATGACAAAGTCAAGGACATCTCAGAGGTGGTCACCCCTCGGTTCCTTTGTACTGGAGGAGTGAGTCCCTA
TGCTGACCCCAATACTTGCAGAGGTGATTCTGGCGGCCCCTTGATAGTTCACAAAAGAAGTCGTTTCATT
CAAGTTGGTGTAATCAGCTGGGGAGTAGTGGATGTCTGCAAAAACCAGAAGCGGCAAAAGCAGGTACCTG
CTCACGCCCGAGACTTTCACATCAACCTCTTTCAAGTGCTGCCCTGGCTGAAGGAGAAACTCCAAGATGA
GGATTTGGGTTTTCTATAAGGGGT

SEQ ID NO:6 - Macaca fascicularis Complement Factor B
>ENSMMUP00000000985 [mRNA] locus=scaffold3881:47830:53620:-
ATGGGGAGCAGTCTCAGCCCCCAGCTCTACCTGATGCCCTTCATCTTGGG
CCTCTTATCTGCAGGTGTGACCACCACTCCATTGTCTTCGGCCCAGCCTC
AAGGATCCTGCTCTCTGGAGGGGGTAGAGATCAAAGGTGGCTCCTTCCGA
CTTCTCCAAGAGGGCCAGGCACTGGAATACGTGTGTCCTTCTGGCTTCTA
CCCGTACCCTGTGCAGACACGTACCTGCAGATCCACGGGGTCCTGGAGCA
CCCTGCAGACTCAAGATCGAAAAACTGTCAAGAAGGCAGAGTGCAGAGCA
ATCCGCTGTCCACGACCACAGGACTTCGAGAACGGGGAATACCGGCCCCG
GTCTCCCTACTACAATGTGAGTGATGAGATCTCTTTCCACTGCTATGACG
GTTACACTCTCCGGGGCTCTGCCAATCGCACCTGCCAAGTGAATGGCCGG
TGGAGTGGGCAGACAGCGATCTGTGACAACGGAGCGGGGTACTGCTCCAA
CCCAGGCATCCCCATTGGCACAAGGAAGGTGGGCAGCCGGTACCGCCTTG
AAGACAGCGTCACCTACCACTGCAGCCGGGGGCTTACCCTGCGTGGCTCC
CAGCGGCGAACATGTCAGGAAGGTGGCTCTTGGAGCGGGACGGAGCCTTC
CTGCCAAGACTCCTTCATGTACGACACCCCTCAAGAGGTGGCCGAAGCTT
TCCTGTCTTCCCTGACGGAGACCATAGAAGGAGTCGATGCCGAGGATGGG
CACAGCCCAGGGGAACAACAGAAGCGGAGGATCATCCTAGACCCTTCAGG
CTCCATGAACATCTACCTGGTGCTAGATGGATCAGACAGCATTGGGGCCG
GCAACTTCACAGGAGCCAAAAAGTGTCTAGTCAACTTAATTGAGAAGGTG
GCAAGTTATGGTGTGAAGCCAAGATATGCTCTAGTGACATATGCCACATA
CCCCAGAATTTGGGTCAAAGTGTCTGACCAAGAGAGCAGCAATGCAGACT
GGGTCACGAAGAAGCTCAGTGAAATCAATTATGAAGACCACAAGTTGAAG
TCAGGGACTAACACCAAGAGGGCCCTCCAGGCAGTGTACAGCATGATGAG
TTGGCCAGAGGACATCCCTCCTGAAGGCTGGAACCGCACCCGCCATGTCA
TCATCCTCATGACCGATGGATTGCACAACATGGGCGGGGACCCAATTACT
GTCATTGATGAGATCCGGGACTTGTTATACATCGGCAAGGATCGTAAAAA
CCCGAGGGAGGATTATCTGGATGTCTATGTGTTTGGGGTTGGACCTTTGG
TGGACCAAGTGAACATCAATGCTTTGGCTTCCAAGAAAGACAATGAGCAA
CATGTGTTCAAAGTCAAGGATATGGAAAACCTGGAAGACGTTTTCTTCCA
AATGATTGATGAAAGCCAGTCTCTGAGTCTCTGTGGCATGGTTTGGGAAC
ACACGACGGGTACCGATTACCACAAGCAACCATGGCAGGCCAAGATCTCA
GTCACTCGCCCTTCGAAGGGACATGAGAGCTGTATGGGGGCTGTGGTGTC
TGAGTACTTTGTGCTGACAGCAGCACATTGTTTTACTGTGGACGACAAGG
AACACTCGATCAAGGTCAGCGTGGGGAAGAAGCGGGACCTGGAGATAGAA
AAAGTCCTATTTCACCCCGACTACAACATTAGCGGGAAAAAAGAAGCAGG

【表１３】

AATTCCTGAATTTTATGACTATGACGTTGCCCTGATCAAGCTCAAGAATA
AGTTGAATTATGACCCGACTATCAGGCCCATTTGTCTCCCCTGCACCGAG
GGAACAACTCGAGCTTTGAGGCTTCCTCCAACTACCACTTGCCAGCAACA
GAAGGAAGAGCTGCTCCCTGCACAGGATATCAAAGCTCTGTTTGTGTCTG
AGGAGGAGAAGAAGCTGACTCGGAAGGAGGTCTACATCAAGAATGGGGAT
AAGAAAGGCAGCTGTGAGAGAGATGCTCAATATGCCCCAGGCTATGACAA
AGTCAAGGACATCTCCGAGGTGGTCACCCCTCGGTTCCTTTGTACTGGAG
GAGTGAGTCCCTATGCTGACCCCAATACTTGCAGAGGTGATTCTGGCGGC
CCCTTGATAGTTCACAAGAGAAGTCGTTTTATTCAAGTTGGTGTCATCAG
CTGGGGAGTAGTGGATGTCTGCAAAAACCAGAAGCGGCAAAAGCAGGTAC
CTGCTCACGCCCGAGACTTTCACGTCAACCTCTTCCAAGTGCTGCCCTGG
CTGAAGGAGAAACTCCAAGATGAGGATTTGGGTTTTCTC

SEQ ID NO:7
>gi|544428919|ref|XM_005553440.1| PREDICTED: Macaca fascicularis complement factor B (CFB), transcript variant X1, mRNA
ATTTCTGGTCCCTAAGTGGGTGGTCTGGGCTTGTTGGGGAGGAGCTGAGGCCAGAAGGAGGTACTGAAGG
GGAGAGTCCTGGACCTTGGGCAGCAAAGGGTGGGACTTCTGCAGTTTCTGCTTCCTTGACTGGCAGCTCA
GCGGGGCCCTCCCGCTTGGATGTTCCGGGAAAGTGATGAGGGTAGGACAGGCGGGGCAAGCTGCAGGTGC
CAGAACACAGATTGCATAAAAGGCCGGGAGCTGGTGGGGGGCAGGGGAAGGGAATGTGACCAGGTCTAGG
TCTGGAGTTTCAGCTTGGACACTGAGCTAAGTAGACAAGCAAAACAAGCCAGGACACGCCATCCTGCCCC
AGGCCCAGCTTCTCTCCTGCCTTCTAACGCCATGGGGAGCAGTCTCAGCCCCCAGCTCTACCTGATGCCC
TTCATCTTGGGCCTCTTATCTGCAGGTGTGACCACCACTCCATTGTCTTCGGCCCAGCCTCAAGGATCCT
GCTCTCTGGAGGGGGTAGAGATCAAAGGTGGCTCCTTCCGACTTCTCCAAGAGGGCCAGGCACTGGAATA
CGTGTGTCCTTCTGGCTTCTACCCGTACCCTGTGCAGACACGTACCTGCAGATCCACGGGGTCCTGGAGC
ACCCTGCAGACTCAAGATCGAAAAACTGTCAAGAAGGCAGAGTGCAGAGCAATCCGCTGTCCACGACCAC
AGGACTTCGAGAACGGGGAATACCGGCCCCGGTCTCCCTACTACAATGTGAGTGATGAGATCTCTTTCCA
CTGCTATGACGGTTACACTCTCCGGGGCTCTGCCAATCGCACCTGCCAAGTGAATGGCCGGTGGAGTGGG
CAGACAGCGATCTGTGACAACGGAGCGGGGTACTGCTCCAACCCAGGCATCCCCATTGGCACAAGGAAGG
TGGGCAGCCGGTACCGCCTTGAAGACAGCGTCACCTACCACTGCAGCCGGGGGCTTACCCTGCGTGGCTC
CCAGCGGCGAACGTGTCAGGAAGGTGGCTCTTGGAGCGGGACGGAGCCTTCCTGCCAAGACTCCTTCATG
TACGACACCCCTCAAGAGGTGGCCGAAGCTTTCCTGTCTTCCCTGACGGAGACCATAGAAGGAGTCGATG
CCGAGGATGGGCACAGCCCAGGGGAACAACAGAAGCGGAGGATCATCCTAGACCCTTCAGGCTCCATGAA
CATCTACCTGGTGCTAGATGGATCAGACAGCATTGGGGCCGGCAACTTCACAGGAGCCAAAAAGTGTCTA
GTCAACTTAATTGAGAAGGTGGCAAGTTATGGTGTGAAGCCAAGATATGCTCTAGTGACATATGCCACAT
ACCCCAGAATTTGGGTCAAAGTGTCTGACCAAGAGAGCAGCAATGCAGACTGGGTCACGAAGAAGCTCAG
TGAAATCAATTATGAAGACCACAAGTTGAAGTCAGGGACTAACACCAAGAGGGCCCTCCAGGCAGTGTAC
AGCATGATGAGTTGGCCAGAGGACATCCCTCCTGAAGGCTGGAACCGCACCCGCCATGTCATCATCCTCA
TGACCGATGGATTGCACAACATGGGCGGGGACCCAATTACTGTCATTGATGAGATCCGGGACTTGTTATA
CATCGGCAAGGATCGCAAAAACCCGAGGGAGGATTATCTGGATGTCTATGTGTTTGGGGTTGGACCTTTG
GTGGACCAAGTGAACATCAATGCTTTGGCTTCCAAGAAAGACAATGAGCAACATGTGTTCAAAGTCAAGG
ATATGGAAAACCTGGAAGACGTTTTCTTCCAAATGATTGATGAAAGCCAGTCTCTGAGTCTCTGTGGCAT
GGTTTGGGAACACACGACGGGTACCGATTACCACAAGCAACCATGGCAGGCCAAGATCTCAGTCACTCGC
CCTTCGAAGGGACATGAGAGCTGTATGGGGGCTGTGGTGTCTGAGTACTTTGTGCTGACAGCAGCACATT
GTTTTACTGTGGACGACAAGGAACACTCGATCAAGGTCAGCGTGGGGAAGAAGCGGGACCTGGAGATAGA
AAAAGTCCTATTTCACCCCGACTACAACATTAGCGGGAAAAAAGAAGCAGGAATTCCTGAATTTTATGAC
TATGACGTTGCCCTGATCAAGCTCAAGAAAAAGTTGAATTATGACCCGACTATCAGGCCCATTTGTCTCC
CCTGTACCGAGGGAACAACTCGAGCTTTGAGGCTTCCTCCAACTACCACTTGCCAGCAACAGAAGGAAGA
GCTGCTCCCTGCACAGGATATCAAAGCTCTGTTTGTGTCTGAGGAGGAGAAGAAGCTGACTCGGAAGGAG
GTCTACATCAAGAATGGGGATAAGAAAGGCAGCTGTGAGAGAGATGCTCAATATGCCCCAGGCTATGACA
AAGTCAAGGACATCTCGGAGGTGGTCACCCCTCGGTTCCTTTGTACTGGAGGAGTGAGTCCCTATGCTGA
CCCCAATACTTGCAGAGGTGATTCTGGCGGCCCCTTGATAGTTCACAAGAGAAGTCGTTTCATTCAAGTT
GGTGTCATCAGCTGGGGAGTAGTGGATGTCTGCAAAAACCAGAAGCGGCAAAAGCAGGTACCTGCTCACG
CCCGAGACTTTCACGTCAACCTCTTCCAAGTGCTGCCCTGGCTGAAGGAGAAACTCCAAGATGAGGATTT
GGGTTTTCTCTAAGGGGTTTCCTGCTGGACAGGGGCGCGGGATTGAATTAAAACAGCTGCGACAACA

SEQ ID NO:8
Reverse Complement of SEQ ID NO:1
TGTTGTCGCAGCTGTTTTAATTCAATCCCACGCCCCTGTCCAGCAGGAAACCCCTTATAGAAAACCCAAATCCTC
ATCTTGGAGTTTCTCCTTCAGCCAGGGCAGCACTTGAAAGAGGTTGATGTGAAAGTCTCGGGCGTGAGCAGGTAC

【表１４】

CTGCTTTTGCCGCTTCTGGTTTTTGCAGACATCCACTACTCCCCAGCTGATTACACCAACTTGAATGAAACGACT
TCTCTTGTGAACTATCAAGGGGCCGCCAGAATCACCTCTGCAAGTATTGGGGTCAGCATAGGGACTCACTCCTCC
AGTACAAAGGAACCGAGGGGTGACCACCTCTGAGATGTCCTTGACTTTGTCATAGCCTGGGGCATATTGAGCATC
TCTCTCACAGCTGCCTTTCTTATCCCCATTCTTGATGTAGACCTCCTTCCGAGTCAGCTTTTTCTCCTCCTCAGA
CACAAACAGAGCTTTGATATCCTGTGCAGGGAGCAGCTCTTCCTTTTGTTGCTGGCAAGTGGTAGTTGGAGGAAG
CCTCAAAGCTCGAGTTGTTCCCTCGGTGCAGGGGAGACAAATGGGCCTGATAGTCTGGCCATATTTCAGCTTATT
CTTGAGCTTGATCAGGGCAACGTCATAGTCATAAAATTCAGGAATTCCTGCTTCTTTTTTCCCATTAATGTTGTA
GTTGGGGTGAAATAGGACTACTTCTATCTCCAGGTCCCGCTTCTCCCCTCCTACGCTGACCTTGATTGAGTGTTC
CTTGTCATCCACAGTGAAACAATGTGCTGCTGTCAGCACAAAGTACTCAGACACCACAGCCCCCATACAGCTCTC
GTGTCCCTTTGAAGGGCGAATGACTGAGATCTTGGCCTGCCATGGTTGCTTGTGGTAATCGGTACCCTTCCTGTG
TTCCCAAACCATGCCACAGAGACTCAGAGACTGGCTTTCATCGATCATTTGGTAGAAAACATCTTCCAGGTTTTC
CATATCCTTGACTTTGAACACATGTTGCTCATTGTCTTTCTTGGAAGCCAAAGCATTGATGTTCACTTGGTTCAC
CAAAGGCCCGACCCCAAACACATAGACATCCAGATAATCCTCCCTTGGGTTTTTGCGATCCTTGCCAATGTATAG
CAAGTCCCGGATCTCATCAATGACAGTAATTGGGTCCCCGCCCATGTTGTGCAATCCATCAGTCATGAGGATGAT
GACATGGCGGGTGCGGTTCCAGCCTTCAGGAGGGACGTCATCTGGCCAGCTCATCATGCTGTACACTGCCTGGAG
GGCCTTCTTGGTGTTAGTCCCTGACTTCAACTTGTGGTCTTCATAATTGATTTCATTGAGCTGCTTCGTGACCCA
GTCTGCATTACTGCTGTCTGCTTCAGACACTTTGACCCAAATTTTGGGGTATGTGGCATATGTCACTAGACCATA
TCTTGGCTTCACACCATAACTTGCCACCTTCTCAATTAAGTTGACTAGACACTTTTTGGCTCCTGTGAAGTTGCT
GGCCCCAATGCTGTCTGATCCATCTAGCACCAGGTAGATGTTCATGGAGCCTGAAGGGTCCAGGACGATCTTCCG
CTTCTGTTGTTCCCCTGGGCCGTGCCCATCCTCAGCATCGACTCCTTCTATGGTCTCTGTCAGGGAAGACAGGAA
AGCTTCGGCCACCTCTTGAGGGGTGTCGTACATGAAGGAGTCTTGGCAGGAAGGCTCCGTCCCGCTCCAAGAGCC
ACCTTCCTGACACGTTCGCCGCTGGGAGCCACGCAGGGTAAGCCCCCGGCTGCAGTGGTAGGTGACGCTGTCTTC
AAGGCGGTACTGGCTGCCCACCTTCCTTGTGCCAATGGGGATGCCCGGGTTGGAGCAGTACCCCGCTCCGTTGTC
ACAGATCGCTGTCTGCCCACTCCATCGGCCATTCACTTGGCAGGTGCGATTGGCAGAGCCCCGGAGAGTGTAACC
GTCATAGCAGTGGAAAGAGATCTCATCACTCACATTGTAGTAGGGAGACCGGGGCCAGTATTCCCCGTTCTCGAA
GTCGTGTGGTCTTGGACAGTGGATTGCTCTGCACTCTGCCTTCCTGACAGTCTTTTGGTCTTGAGTCTTCAGGGT
GCTCCAGGACCCCGTAGATCTGCAGGTACGTGTCTGCACAGGGTACGGGTAGAAGCCAGAAGGACACACGTACTC
CAGTGCCTGGCCCTCTTGGAGAAGTCGGAAGGAGCCGCCTTTGATCTCTACCCCCTCCAGAGAGCAGGATCCCTG
GGGCCGGGCCAAAGACCATGGAGTGGTGGTCACACCTCCAGACAAGAGGCCCAAGATAAAGGGCATCAGGCAGAG
TTGGGGGCTGAGATTGCTCCCCATGGCGTTGGAAGGCAGGAGAGAAGCTGGGCCTGGGGCAGGATGGTGTGTCCT
GGCTTGCTTTGCTTGTCTGCTTGGCTCAGTGTCCAAGCTGAAACTCCAGACCTAGACCTGGTCACATTCCCTTCC
C

SEQ ID NO:9
Reverse Complement of SEQ ID NO:2
TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTTATTGTAACTGCTTTAATCTGTCCTCACACTCTCCCTGCAGGAAGCTCTTT
ATAGAAAACCCAAATCCTCATCTTTGAGCTTGTCCTTTAGCCAGGGCAGCACCTGGAAGAGGTTGATGTGGAAGT
CCCGGGCATAAGAGGGTACCAGCTGTTGCCGCCTCTGGTCTCTGCAGACATCTACTACTCCCCAGCTAATCACAC
CAACTTGAATGAAGCGGCTTCTCTTGTGAACAATGAGAGGGCCCCCGGAATCTCCTTTGCATGTGTTGGGGTCAG
CATAGGGATCCACCCCTCCTGTGCAGAGGAACCGTGGAGTGACCACCTCAGAGGCATCTTTGACCTTCTCATAGC
CTTGGGCCTTTGTAGCATCTCTCTCACAACTGGCTTTCTTGTCCCCATTCTTGATGTACACCTCCTTCCGAGTCA
GGCTCTTCCCTTGCTCAGATACAAACAGAGCTTTGACATCCTTCACAGGGAGCAACTGTTCCTTGTGCTGCTTGC
AGGTGGCTGTCTGAGGAAGCCTCAAGGCTCGTGTGGTTCCCTCCGTGCAGGGGAGACAGATGGGCCTGAGAGTCT
GGCCATACTTGAGCTTGTTCTTGAGCTTGACTAGGGCCACATCATAATCATAGAACTCAGGGATCCCTTCTGCCT
TTTTCCCATTAATATTGTATTTGGGGTGGAACAGGACCTCTTCAATCTCCAGGTCCCGCCTCTGACCCCCCACGC
TGACCTTGATGGAATGTTTCTGATCATCCACCATGAAGCAGTGCGCTGCTGTCAGCACGAAGTACTCAGACACCA
CGGCCCCCATACAGGTCTCATGTCCTTTCAGAGGGCGAGTGACTGAGATCTTGGCTTGCCATGGTTGCTTATGAT
AATCGTTGCCTTTTTTATGCTCCCACACCATGCCACAGAGACTCAGAGATTTGGTTTCATCAATCATTTGGTAGA
AAACATTCTCCAGGTCTTCCATATCCTTGACTTTAAACACATGATGCTCATTGTCCTTTTTGGAAGCTAAGGCAT
TGATGTTCACGGAGTCCACCAGAGGCCCGACCCCAAACACATACACATCCAGGTAATCCTCCCTGGGATTTTTGG
GATCCCTGCCGATGTCCAGCAAGGCTCGGATGTCCTGAATGACAGTGACAGGGTTTCCACCCATGTTGTGCAAGC
CATCAGTCATAATGATGATGACATGGCGGGTTCTATTCCAGCCTTCAGGCGGGGCATCCCCTGCCCAGCTCATCA
TGCTATACACAGCCTGGAGAGCCCTCTTGGTGTTGGTCCCTGACTTCAGCTTGTGGTCTTCATAACTGATTTGGT
TGAGCTTCTCTGTGACCCAGTCGGCATCGCTACTCCTCTCATCAGACACTCTGACCAACACTTTGGGGACTGTAG
CATATGTCAGGAGACCATATCGTGGCCTCACCCCGTAACTCGCCACCTTCTCAATCAAGTTGGTGAGGCACCGCT
TAGCCCCTGTGAAGTTGCTGCTTCCGATGCTGTCTGATCCATCTAGCACCAGGTAGATATTCATGGAGCCCGAGG
GGTCTAGGACAATCTTCCTCTTCTGCTGTTCTCCTGGGCTGTGCCCATCCTCAGCATCGGCTCCTTCGATGGTCT
CTGTCAGGGAGGATAGGAATGCTTCGGCCACTTCTTGAGGGCTGTCATACATGAAGGAATCTTGGCAGGAAGGCT
CTGTCCCACTCCATGAGCCACCTTCTTGACACTTTCGCTTCTGGGAGCCACGCAGGACAAGTCCCCGGCTGCAGT
GGTAAGTAACAATGTCTTCAAGGCGGTATTGGCTACCCACCTTCCTTGTCCCAATAGGAATACCGGGATTGGGAC
AGTATCCAGCTCCATCATCACAAATTGCTGTTTGCCCATCCCACCGGCCATTCTCTTGGCAGGTGCGATTAGCAG

【表１５】

AGCCCCGGAGAACGTAACCATCATAGCATTGAAAAGAAATCTGGTCACTCAGGTTGTAGAAGGGGGACCGGGGCC
AGAATTCCCCATTTTCAAAGTCCTGCGGTCGTGGGCAGCGTATTGCTCTGCATTCCGCCTTCTGGACAATCTTTT
GGTCTCGGGTCTGCAGGTCGCTCCAGGAGCCTGTGGATCTGCAGGTTCGAGTCTGCACGGGGTATGGGTAGAAGC
CAGAGGGACATAGGTACTCCAGGGCCTGACCGCCTTGGAGAAGTTGAAAGGAGCCGCCTTTGATCTCTACTCCCT
CCAGAGAGCAGGAGACTTGGGGCCGGGCCTCAAGCACTGGAGTTGCGCTCACACCTCCAGAGGAGAAGCCTAAGA
CCAAGAGGACGAGGCAGAGCTGGGGGCTCTCCATTGTCATGGAAAGCACCAGAGAGTCCAGTGGCCCAAAGCCCT
CTCCAGGTCACTCTGGGTGCCTATTTGACCTCCTGTCCAAACTGAAACCCAAATGCTGGATCTGGCTACACCCCT
TTCCCACTGTCCCCTAACCTTTTATGCAATCTGCTCTGGCATCTGCAGCCTGGCCAGCCTACCCTGCGCACGCAG
CCACTGCTTCCCGGAACATTCATGAAGGAGGGCCCCAGCTGAACTGCCAACTGAGGAAACAGAAACTATGTGAGC
CCCACCCTTGACTGACCAAGGGCCAGAACTTCCCTTTCAAAGCTCCCTCTTAGCCCCCAGACCCCTCCTAACAAG
CACAGACCACCACCTCCACTACCCCCAATTTAAAAGATCAGTCTTTCCATGGACTGTGTGATGGAGC

SEQ ID NO:10
Reverse Complement of SEQ ID NO:3
TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTTATTGTAACTGCTTTAATCTGTCCTCACACTCTCCCTGCAGGAAGCTCTTT
ATAGAAAACCCAAATCCTCATCTTTGAGCTTGTCCTTTAGCCAGGGCAGCACCTGGAAGAGGTTGATGTGGAAGT
CCCGGGCATAAGAGGGTACCAGCTGTTGCCGCCTCTGGTCTCTGCAGACATCTACTACTCCCCAGCTAATCACAC
CAACTTGAATGAAGCGGCTTCTCTTGTGAACAATGAGAGGGCCCCCGGAATCTCCTTTGCATGTGTTGGGGTCAG
CATAGGGATCCACCCCTCCTGTGCAGAGGAACCGTGGAGTGACCACCTCAGAGGCATCTTTGACCTTCTCATAGC
CTTGGGCCTTTGTAGCATCTCTCTCACAACTGGCTTGTCCCCATTCTTGATGTACACCTCCTTCCGAGTCAGGCT
CTTCCCTTGCTCAGATACAAACAGAGCTTTGACATCCTTCACAGGGAGCAACTGTTCCTTGTGCTGCTTGCAGGT
GGCTGTCTGAGGAAGCCTCAAGGCTCGTGTGGTTCCCTCCGTGCAGGGGAGACAGATGGGCCTGAGAGTCTGGCC
ATACTTGAGCTTGTTCTTGAGCTTGACTAGGGCCACATCATAATCATAGAACTCAGGGATCCCTTCTGCCTTTTT
CCCATTAATATTGTATTTGGGGTGGAACAGGACCTCTTCAATCTCCAGGTCCCGCCTCTGACCCCCCACGCTGAC
CTTGATGGAATGTTTCTGATCATCCACCATGAAGCAGTGCGCTGCTGTCAGCACGAAGTACTCAGACACCACGGC
CCCCATACAGGTCTCATGTCCTTTCAGAGGGCGAGTGACTGAGATCTTGGCTTGCCATGGTTGCTTATGATAATC
GTTGCCTTTTTTATGCTCCCACACCATGCCACAGAGACTCAGAGATTTGGTTTCATCAATCATTTGGTAGAAAAC
ATTCTCCAGGTCTTCCATATCCTTGACTTTAAACACATGATGCTCATTGTCCTTTTTGGAAGCTAAGGCATTGAT
GTTCACGGAGTCCACCAGAGGCCCGACCCCAAACACATACACATCCAGGTAATCCTCCCTGGGATTTTTGGGATC
CCTGCCGATGTCCAGCAAGGCTCGGATGTCCTGAATGACAGTGACAGGGTTTCCACCCATGTTGTGCAAGCCATC
AGTCATAATGATGATGACATGGCGGGTTCTATTCCAGCCTTCAGGCGGGGCATCCCCTGCCCAGCTCATCATGCT
ATACACAGCCTGGAGAGCCCTCTTGGTGTTGGTCCCTGACTTCAGCTTGTGGTCTTCATAACTGATTTGGTTGAG
CTTCTCTGTGACCCAGTCGGCATCGCTACTCCTCTCATCAGACACTCTGACCAACACTTTGGGGACTGTAGCATA
TGTCAGGAGACCATATCGTGGCCTCACCCCGTAACTCGCCACCTTCTCAATCAAGTTGGTGAGGCACCGCTTAGC
CCCTGTGAAGTTGCTGCTTCCGATGCTGTCTGATCCATCTAGCACCAGGTAGATATTCATGGAGCCCGAGGGGTC
TAGGACAATCTTCCTCTTCTGCTGTTCTCCTGGGCTGTGCCCATCCTCAGCATCGGCTCCTTCGATGGTCTCTGT
CAGGGAGGATAGGAATGCTTCGGCCACTTCTTGAGGGCTGTCATACATGAAGGAATCTTGGCAGGAAGGCTCTGT
CCCACTCCATGAGCCACCTTCTTGACACTTTCGCTTCTGGGAGCCACGCAGGACAAGTCCCCGGCTGCAGTGGTA
AGTAACAATGTCTTCAAGGCGGTATTGGCTACCCACCTTCCTTGTCCCAATAGGAATACCGGGATTGGGACAGTA
TCCAGCTCCATCATCACAAATTGCTGTTTGCCCATCCCACCGGCCATTCTCTTGGCAGGTGCGATTAGCAGAGCC
CCGGAGAACGTAACCATCATAGCATTGAAAAGAAATCTGGTCACTCAGGTTGTAGAAGGGGGACCGGGGCCAGAA
TTCCCCATTTTCAAAGTCCTGCGGTCGTGGGCAGCGTATTGCTCTGCATTCCGCCTTCTGGACAATCTTTTGGTC
TCGGGTCTGCAGGTCGCTCCAGGAGCCTGTGGATCTGCAGGTTCGAGTCTGCACGGGGTATGGGTAGAAGCCAGA
GGGACATAGGTACTCCAGGGCCTGACCGCCTTGGAGAAGTTGAAAGGAGCCGCCTTTGATCTCTACTCCCTCCAG
AGAGCAGGAGACTTGGGGCCGGGCCTCAAGCACTGGAGTTGCGCTCACACCTCCAGAGGAGAAGCCTAAGACCAA
GAGGACGAGGCAGAGCTGGGGGCTCTCCATTGTCATGGAAAGCACCAGAGAGTCCAGTGGCCCAAAGCCCTCTCC
AGGTCACTCTGGGTGCCTATTTGACCTCCTGTCCAAACTGAAACCCAAATGCTGGATCTGGCTACACCCCTTTCC
CACTGTCCCCTAACCTTTTATGCAATCTGCTCTGGCATCTGCAGCCTGGCCAGCCTACCCTGCGCACGCAGCCAC
TGCTTCCCGGAACATTCATGAAGGAGGGCCCCAGCTGAACTGCCAACTGAGGAAACAGAAACTATGTGAGCCCCA
CCCTTGACTGACCAAGGGCCAGAACTTCCCTTTCAAAGCTCCCTCTTAGCCCCCAGACCCCTCCTAACAAGCACA
GACCACCACCTCCACTACCCCCAATTTAAAAGATCAGTCTTTCCATGGACTGTGTGATGGAGC

SEQ ID NO:11
Reverse Complement of SEQ ID NO:4
TTTTTTTTTTTTTTTTGTATTTGTATTGTAGCTGCTTTAATCTGCCCTCACCCTCCCAGCAGGAAGCTCCTTATA
AGAAACCCAAGTCCTCGTCTTTGAGCTTCTCCTTTAGCCAGGGCAGCACCTGGAAGAGATTGATGTGGAAGTCCC
GGGCATAGGAGGGCACCAACTGTTGCCGCCTCGGGTCTTTGCAGACATCCACTACTCCCCAGCTGATCACACCAA
CTTGAATGAAGCGGCTTCTCTTGTGAACAATGAGAGGGCCCCCGGAGTCTCCTTTGCATGTGTTGGGGTCAGCAT
AGGGATCTACCCCTCCGGTGCACAGGAACCTGGGGGTGACCACCTCAGAGGCAACTTTGACCTTCTCATAGCCTT
GGGCCTTTGTAGCATCTCTCTCACAACTGGCTTTCTTTTCCCCATTCTTGATGTACACCTCCTTCCGGGTCAGCT
TCTTCCCTTCCTCGGATACAAACAGAGCTTTGACGTCCTTCATAGGGAGCAACTCTTCCTTGTGCTGTTTGCAGG

【表１６】

TGGCTGTCTGAGGAAGCCGCAAGGCTCGGGTGGTTCCCTCTGTGCAGGGGAGACAGATGGGCCTGAGAGTCTGGC
TGTACTTCAGCTTGGTCTTGAGCTTGATGAGGGCAACATCATAGTCATAGAACTCAGAGATTCCTTCTGCCTTTT
TCCCATTGATGTCGTAATTAGGGTGGAACAGGACCTCTTCAATCTCCAGGTCCCGCCTTTTCCCCTCCACGTTGA
CCTTGATGGAGTGTTTCTGATCTTCCACTGTGAAGCAATGCGCTGCTGTCAGCACGAAGTACTCGGACACCACGG
CCCCCATACAGTTCTCATGTCCTTTCAGAGGACGAGTGACTGAGATCTTGGCTTGCCATGGTTGCTTGTAATAAT
CACCGCCTTTCTGATGCTCCCACACCATGCCACAGAGACCCAGAGATTTGGTTTCATCGATCATTTTGTAGAAGA
CGTTCTCCAGATCCTCCATGTCCTTGACCTTGAACACATGCTGCTCATTGTTCTTTTTGGAAGCCAAGGCATTGA
TGTTCACAGGGTCCACCAGAGGCCCGACCCCAAACACATACACATCCAAATAATCCTCCCGGGGATTTTTGCGAT
CCCTGCCAATATCCAGCAAGTCTCGGATGTCCTCAATGACAGTGACAGGGTCTCCACCCATGTTGTGCAAGCCAT
CAGTCATGATGATGATGACGTGGCGGGTTCGATTCCAGCCTTCAGGCGGAGCATCCCCTGGCCAGCTCATCATGC
TGTATACAGCCTGGAGAGCCTTCTTGGTGTTGGTCCCTGACTTCAGCTTGTGGTCTTCATAACTGATTTGGTTGA
GCTTCTCTGTGACCCAGTCGGCATCACTACTCCTCTCCTCAGACACTCTGACCAAGACTTTGGGGACTGTGGCAT
ATGTCACTAGACCGTATCTTGGCTTCACCCCATAACTCGCCACCTTCTCAATCAAGTTGGCGAGACACCGCTTGG
CCCCTGTGAAGTTGCTGGCCCCGATGCTGTCGGATCCATCCAGCACCATGTAGATATTCATGGAGCCCGAGGGGT
CCAGGATAATCTTCCTCTTCTGCTGTTCCCCTGGGCTGTGCCCATCCTCCGCATCTGCTCCTTCGATGGTCTCTG
TCAGGGAGGATAGAAATGCTTCGGCCACCTCTTGAGGGCTGTCGTACATGAAGGAATCTTGGCAGGAAGGCTCTG
TCCCACTCCACGAGCCACCTTCCTGGCACCTTCGCTGCTGGGAGCCACGTAGGACAAGTCCCCGACTACAGTGGT
AAGTGACAGTGTCTTCAAGACGGTACTGGCTTCCCACCTTCCTTGTCCCAATAGGAATACCCGGGTTGGGACAGT
ATCCCGCTCCATCATCACAGATTGCTGTTTGCCCATCCCACCGGCCATTCTCTTGGCAGGTGCGATTAGCAGAGC
CCCGGAGAGTGTAGCCATCATAGCATTGAAAAGAAATCTGATCACTCAGGTTGTAGTAGGGGGACCGGGGCCAGA
ACTCCCCATTTTCAAAGTCCTGTGGTCGTGGGCAGCGTATTGCTCTGCATTCTGCCTTCTTGACAATCTTTTGGT
CCCGGGTCTGGAGGACACTCCAGGAGCCTGTGGATTTGCAGGTTCGAGTCTGCACAGGGTATGGGTAGAAGCCAG
AGGGACACAGGTACTCCAGGGCCTGACCGTCTTGGAGAAGTTGGAAGGAGCCGCCTTTGATCTCTACTCCCTCCA
GAGAGCAAGAGACCTGGGGCCGGGCCTCAAGCACTGGAGTTGCGCTCACACCTCCGGAGGAGAGGCCTAAGACCA
AGAGGACTAAGCAGAGCTGGGGACCCTCCATTGTCATGGAAAGCCCGTGGCCAAAAGCCCTTTCCAGTTCACTCT
GGGTGGCTACTTGACTTGCTGTCCAGACTGAAACTCCAGTGCTGGATCTGGCTACACCCCTTTCCCACCGGCCCC
TAACCTTTTATGCAATCTGCTCTGGCACCTGCAGCCTGGCCAACCTACCCTGCACAGACGCTGCTTCCCGGAACA
TTCATGAAGGAGGGCCCCTGCTG

SEQ ID NO:12
Reverse Complement of SEQ ID ND:5
ACCCCTTATAGAAAACCCAAATCCTCATCTTGGAGTTTCTCCTTCAGCCAGGGCAGCACTTGAAAGAGGTTGATG
TGAAAGTCTCGGGCGTGAGCAGGTACCTGCTTTTGCCGCTTCTGGTTTTTGCAGACATCCACTACTCCCCAGCTG
ATTACACCAACTTGAATGAAACGACTTCTTTTGTGAACTATCAAGGGGCCGCCAGAATCACCTCTGCAAGTATTG
GGGTCAGCATAGGGACTCACTCCTCCAGTACAAAGGAACCGAGGGGTGACCACCTCTGAGATGTCCTTGACTTTG
TCATAGCCTGGGGCATATTGAGCATCTCTCTCACAGCTGCCTTTCTTATCCCCATTCTTGATGTAGACCTCCTTC
CGAGTCAGCTTTTTCTCCTCCTCAGACACAAACAGAGCTTTGATATCCTGTGCAGGGAGCAGCTCTTCCTTTTGT
TGCTGGCAAGTGGTAGTTGGAGGAAGCCTCAAAGCTCGAGTTGTTCCCTCGGTGCAGGGGAGACAAATGGGCCTG
ATAGTCTGGCCATATTTCAGCTTATTCTTGAGCTTGATCAGGGCAACGTCATAGTCATAAAATTCAGGAATTCCT
GCTGCTTTTTTCCCATTAATGTTGTAGTTGGGGTGAAATAGGACTACTTCTATCTCCAGGTCCCGCTTCTCCCCT
CCTACGCTGACCTTGATTGAGTGTTCCTTGTCATCCACAGTGAAACAGTGTGCTGCTGTCAGCACAAAGTACTCA
GACACCACAGCCCCCATACAGCTCTCGTGTCCCTTTGAAGGGCGAATGACTGAGATCTTGGCTTGCCATGGTTGC
TTGTGGTAATCGGTACCCTTCCTGTGTTCCCAAACCATGCCACAGAGACTCAGAGACTGGCTTTCATCAATCATT
TGGTAGAAAACATCTTCCAGGTTTTCCATATCCTTGACTTTGAACACATGTTGCTCATTGTCTTTCTTGGAAGCC
AAAGCATTGATGTTCACTTGGTTCACCAAAGGCCCGACCCCAAACACATAGACATCCAGATAATCCTCCCTTGGG
TTTTTGCGATCCTTGCCAATGTATAGCAAGTCCCGGATCTCATCAATGACAGTAATTGGGTCCCCGCCCATGTTG
TGCAATCCATCAGTCATGAGGATGATGACATGGCGGGTGCGGTTCCAGCCTTCAGGAGGGATGTCATCTGGCCAG
CTCATCATGCTGTACACTGCCTGGAGGGCCTTCTTGGTGTTAGTCCCTGACTTCAACTTGTGGTCTTCATAATTG
ATTTCATTGAGCTGCTTCGTGACCCAGTCTGCATTACTGCTGTCTGGATCAGACACTTTGACCCAAATTTTGGGG
TGTGTGGCATATGTCACTAGACCATATCTTGGCTTCACACCATAACTTGCCACCTTCTCAATTAAGTTGACTAGA
CACTTTTTGGCTCCTGTGAAGTTGCTGGCCCCAATGCTGTCTGATCCATCTAGCACCAGGTAGATGTTCATGGAG
CCTGAAGGGTCCAGGACGATCTTCCGCTTCTGTTGTTCCCCTGGGCCGTGCCCATCCTCAGCATCGACTCCTTCT
ATGGTCTCTGTCAGGGAAGACAGGAAAGCTTCGGCCACCTCTTGAGGGGTGTCGTACATGAAGGAGTCTTGGCAA
GAAGGCTCCGTCCCGCTCCAAGAGCCACCTTCCTGACACGTTCGCCGCTGGGAGCCACGCAGGGTAAGCCCCCGG
CTGCAGTGGTAGGTGACGCTGTCTTCAAGGCGGTACTGGCTGCCCACCTTCCTTGTGCCAATGGGGATGCCCGGG
TTGGAGCAGTACCCCGCTCCGTTGTCACAGATCGCTGTCTGCCCACTCCACCGGCCATTCACTTGGCAGGTGCGA
TTGGCAGAGCCCCGGAGAGTGTAACCGTCATAGCAGTGGAAAGAGATCTCATCACTCACATTGTAGTAGGGAGAC
CGGGGCCAGTATTCCCCGTTCTCGAAGTCGTGTGGTCTTGGACAGTGGATTGCTCTGCACTCTGCCTTCCTGACA
GTCTTTTGGACTTGAGTCTTCAGGGTGCTCCAGGACCCCGTAGATCTGCAGGTACGTGTCTGCACAGGGTACGGG
TAGAAGCCAGAAGGACACACGTACTCCAGTGCCTGGCCCTCTTGGAGAAGTCGGAAGGAGCCGCCTTTGATCTCT
ACCCCCTCCAGAGAGCAGGATTCCTGGGGCTGGGCCAAAGGCCATGGAGTGGTGGTCACACCTCCAGACAAGAGG

【表１７】

CCCAAGATGAAGGGCATCAGGCAGAGTTGGGGGCTGAGATTGCTCCCCATGGCGTTGGAAGGCAGGAGAGAAGCT
GGGCCTGGG

SEQ ID NO:13
Reverse Complement of SEQ ID NO:6
GAGAAAACCCAAATCCTCATCTTGGAGTTTCTCCTTCAGCCAGGGCAGCACTTGGAAGAGGTTGACGTGAAAGTC
TCGGGCGTGAGCAGGTACCTGCTTTTGCCGCTTCTGGTTTTTGCAGACATCCACTACTCCCCAGCTGATGACACC
AACTTGAATAAAACGACTTCTCTTGTGAACTATCAAGGGGCCGCCAGAATCACCTCTGCAAGTATTGGGGTCAGC
ATAGGGACTCACTCCTCCAGTACAAAGGAACCGAGGGGTGACCACCTCGGAGATGTCCTTGACTTTGTCATAGCC
TGGGGCATATTGAGCATCTCTCTCACAGCTGCCTTTCTTATCCCCATTCTTGATGTAGACCTCCTTCCGAGTCAG
CTTCTTCTCCTCCTCAGACACAAACAGAGCTTTGATATCCTGTGCAGGGAGCAGCTCTTCCTTCTGTTGCTGGCA
AGTGGTAGTTGGAGGAAGCCTCAAAGCTCGAGTTGTTCCCTCGGTGCAGGGGAGACAAATGGGCCTGATAGTCGG
GTCATAATTCAACTTATTCTTGAGCTTGATCAGGGCAACGTCATAGTCATAAAATTCAGGAATTCCTGCTTCTTT
TTTCCCGCTAATGTTGTAGTCGGGGTGAAATAGGACTTTTTCTATCTCCAGGTCCCGCTTCTTCCCCACGCTGAC
CTTGATCGAGTGTTCCTTGTCGTCCACAGTAAAACAATGTGCTGCTGTCAGCACAAAGTACTCAGACACCACAGC
CCCCATACAGCTCTCATGTCCCTTCGAAGGGCGAGTGACTGAGATCTTGGCCTGCCATGGTTGCTTGTGGTAATC
GGTACCCGTCGTGTGTTCCCAAACCATGCCACAGAGACTCAGAGACTGGCTTTCATCAATCATTTGGAAGAAAAC
GTCTTCCAGGTTTTCCATATCCTTGACTTTGAACACATGTTGCTCATTGTCTTTCTTGGAAGCCAAAGCATTGAT
GTTCACTTGGTCCACCAAAGGTCCAACCCCAAACACATAGACATCCAGATAATCCTCCCTCGGGTTTTTACGATC
CTTGCCGATGTATAACAAGTCCCGGATCTCATCAATGACAGTAATTGGGTCCCCGCCCATGTTGTGCAATCCATC
GGTCATGAGGATGATGACATGGCGGGTGCGGTTCCAGCCTTCAGGAGGGATGTCCTCTGGCCAACTCATCATGCT
GTACACTGCCTGGAGGGCCCTCTTGGTGTTAGTCCCTGACTTCAACTTGTGGTCTTCATAATTGATTTCACTGAG
CTTCTTCGTGACCCAGTCTGCATTGCTGCTCTCTTGGTCAGACACTTTGACCCAAATTCTGGGGTATGTGGCATA
TGTCACTAGAGCATATCTTGGCTTCACACCATAACTTGCCACCTTCTCAATTAAGTTGACTAGACACTTTTTGGC
TCCTGTGAAGTTGCCGGCCCCAATGCTGTCTGATCCATCTAGCACCAGGTAGATGTTCATGGAGCCTGAAGGGTC
TAGGATGATCCTCCGCTTCTGTTGTTCCCCTGGGCTGTGCCCATCCTCGGCATCGACTCCTTCTATGGTCTCCGT
CAGGGAAGACAGGAAAGCTTCGGCCACCTCTTGAGGGGTGTCGTACATGAAGGAGTCTTGGCAGGAAGGCTCCGT
CCCGCTCCAAGAGCCACCTTCCTGACATGTTCGCCGCTGGGAGCCACGCAGGGTAAGCCCCCGGCTGCAGTGGTA
GGTGACGCTGTCTTCAAGGCGGTACCGGCTGCCCACCTTCCTTGTGCCAATGGGGATGCCTGGGTTGGAGCAGTA
CCCCGCTCCGTTGTCACAGATCGCTGTCTGCCCACTCCACCGGCCATTCACTTGGCAGGTGCGATTGGCAGAGCC
CCGGAGAGTGTAACCGTCATAGCAGTGGAAAGAGATCTCATCACTCACATTGTAGTAGGGAGACCGGGGCCGGTA
TTCCCCGTTCTCGAAGTCCTGTGGTCGTGGACAGCGGATTGCTCTGCACTCTGCCTTCTTGACAGTTTTTCGATC
TTGAGTCTGCAGGGTGCTCCAGGACCCCGTGGATCTGCAGGTACGTGTCTGCACAGGGTACGGGTAGAAGCCAGA
AGGACACACGTATTCCAGTGCCTGGCCCTCTTGGAGAAGTCGGAAGGAGCCACCTTTGATCTCTACCCCCTCCAG
AGAGCAGGATCCTTGAGGCTGGGCCGAAGACAATGGAGTGGTGGTCACACCTGCAGATAAGAGGCCCAAGATGAA
GGGCATCAGGTAGAGCTGGGGGCTGAGACTGCTCCCCAT

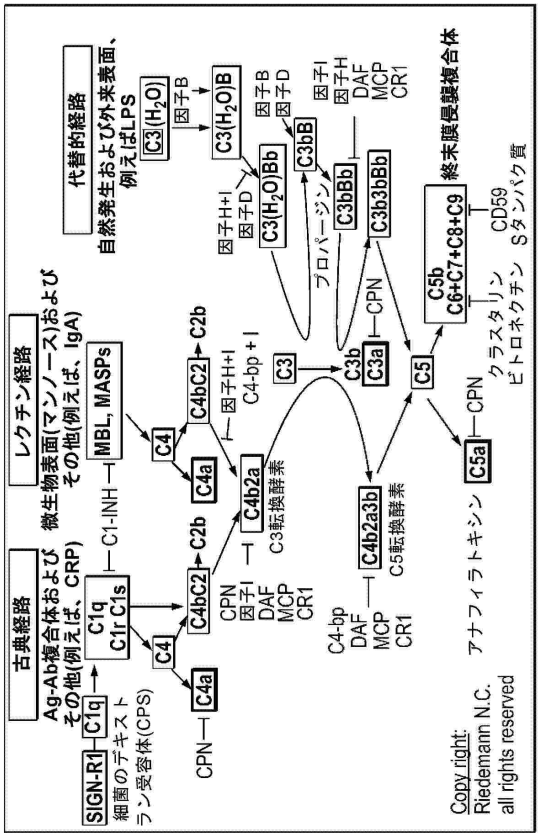
SEQ ID NO:14
Reverse Complement of SEQ ID NO:7
TGTTGTCGCAGCTGTTTTAATTCAATCCCGCGCCCCTGTCCAGCAGGAAACCCCTTAGAGAAAACCCAAATCCTC
ATCTTGGAGTTTCTCCTTCAGCCAGGGCAGCACTTGGAAGAGGTTGACGTGAAAGTCTCGGGCGTGAGCAGGTAC
CTGCTTTTGCCGCTTCTGGTTTTTGCAGACATCCACTACTCCCCAGCTGATGACACCAACTTGAATGAAACGACT
TCTCTTGTGAACTATCAAGGGGCCGCCAGAATCACCTCTGCAAGTATTGGGGTCAGCATAGGGACTCACTCCTCC
AGTACAAAGGAACCGAGGGGTGACCACCTCCGAGATGTCCTTGACTTTGTCATAGCCTGGGGCATATTGAGCATC
TCTCTCACAGCTGCCTTTCTTATCCCCATTCTTGATGTAGACCTCCTTCCGAGTCAGCTTCTTCTCCTCCTCAGA
CACAAACAGAGCTTTGATATCCTGTGCAGGGAGCAGCTCTTCCTTCTGTTGCTGGCAAGTGGTAGTTGGAGGAAG
CCTCAAAGCTCGAGTTGTTCCCTCGGTACAGGGGAGACAAATGGGCCTGATAGTCGGGTCATAATTCAACTTTTT
CTTGAGCTTGATCAGGGCAACGTCATAGTCATAAAATTCAGGAATTCCTGCTTCTTTTTTCCCGCTAATGTTGTA
GTCGGGGTGAAATAGGACTTTTTCTATCTCCAGGTCCCGCTTCTTCCCCACGCTGACCTTGATCGAGTGTTCCTT
GTCGTCCACAGTAAAACAATGTGCTGCTGTCAGCACAAAGTACTCAGACACCACAGCCCCCATACAGCTCTCATG
TCCCTTCGAAGGGCGAGTGACTGAGATCTTGGCCTGCCATGGTTGCTTGTGGTAATCGGTACCCGTCGTGTGTTC
CCAAACCATGCCACAGAGACTCAGAGACTGGCTTTCATCAATCATTTGGAAGAAAACGTCTTCCAGGTTTTCCAT
ATCCTTGACTTTGAACACATGTTGCTCATTGTCTTTCTTGGAAGCCAAAGCATTGATGTTCACTTGGTCCACCAA
AGGTCCAACCCCAAACACATAGACATCCAGATAATCCTCCCTCGGGTTTTTGCGATCCTTGCCGATGTATAACAA
GTCCCGGATCTCATCAATGACAGTAATTGGGTCCCCGCCCATGTTGTGCAATCCATCGGTCATGAGGATGATGAC
ATGGCGGGTGCGGTTCCAGCCTTCAGGAGGGATGTCCTCTGGCCAACTCATCATGCTGTACACTGCCTGGAGGGC
CCTCTTGGTGTTAGTCCCTGACTTCAACTTGTGGTCTTCATAATTGATTTCACTGAGCTTCTTCGTGACCCAGTC
TGCATTGCTGCTCTCTTGGTCAGACACTTTGACCCAAATTCTGGGGTATGTGGCATATGTCACTAGAGCATATCT
TGGCTTCACACCATAACTTGCCACCTTCTCAATTAAGTTGACTAGACACTTTTTGGCTCCTGTGAAGTTGCCGGC
CCCAATGCTGTCTGATCCATCTAGCACCAGGTAGATGTTCATGGAGCCTGAAGGGTCTAGGATGATCCTCCGCTT
CTGTTGTTCCCCTGGGCTGTGCCCATCCTCGGCATCGACTCCTTCTATGGTCTCCGTCAGGGAAGACAGGAAAGC

【表１８】

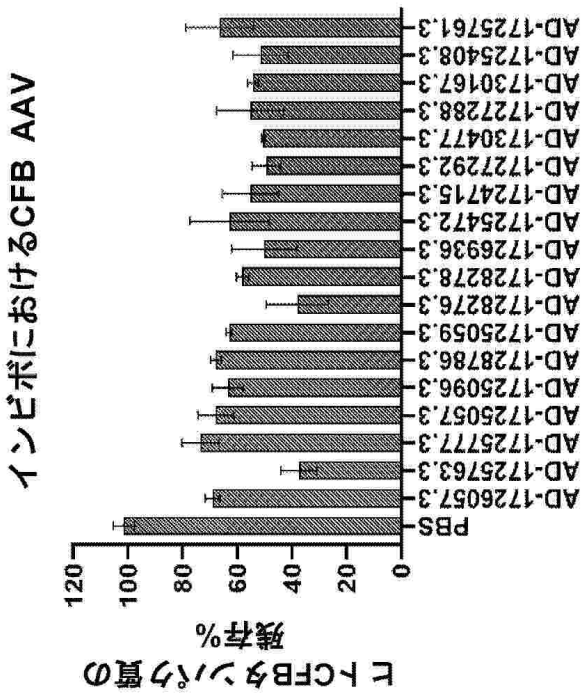
TTCGGCCACCTCTTGAGGGGTGTCGTACATGAAGGAGTCTTGGCAGGAAGGCTCCGTCCCGCTCCAAGAGCCACC
TTCCTGACACGTTCGGCCGCTGGGAGCCACGCAGGGTAAGCCCCCGGCTGCAGTGGTAGGTGACGCTGTCTTCAAG
GCGGTACCGGCTGCCCACCTTCCTTGTGCCAATGGGGATGCCTGGGTTGGAGCAGTACCCCGCTCCGTTGTCACA
GATCGCTGTCTGCCCACTCCACCGGCCATTCACTTGGCAGGTGCGATTGGCAGAGCCCCGGAGAGTGTAACCGTC
ATAGCAGTGGAAAGAGATCTCATCACTCACATTGTAGTAGGGAGACCGGGGCCGGTATTCCCCGTTCTCGAAGTC
CTGTGGTCGTGGACAGCGGATTGCTCTGCACTCTGCCTTCTTGACAGTTTTTCGATCTTGAGTCTGCAGGGTGCT
CCAGGACCCCGTGGATCTGCAGGTACGTGTCTGCACAGGGTACGGGTAGAAGCCAGAAGGACACACGTATTCCAG
TGCCTGGCCCTCTTGGAGAAGTCGGAAGGAGCCACCTTTGATCTCTACCCCCTCCAGAGAGCAGGATCCTTGAGG
CTGGGCCGAAGACAATGGAGTGGTGGTCACACCTGCAGATAAGAGGCCCAAGATGAAGGGCATCAGGTAGAGCTG
GGGGCTGAGACTGCTCCCCATGGCGTTAGAAGGCAGGAGAGAAGCTGGGCCTGGGGCAGGATGGCGTGTCCTGGC
TTGTTTTGCTTGTCTACTTAGCTCAGTGTCCAAGCTGAAACTCCAGACCTAGACCTGGTCACATTCCCTTCCCCT
GCCCCCCACCAGCTCCCGGCCTTTTATGCAATCTGTGTTCTGGCACCTGCAGCTTGCCCCGCCTGTCCTACCCTC
ATCACTTTCCCGGAACATCCAAGCGGGAGGGCCCCGCTGAGCTGCCAGTCAAGGAAGCAGAAACTGCAGAAGTCC
CACCCTTTGCTGCCCAAGGTCCAGGACTCTCCCCTTCAGTACCTCCTTCTGGCCTCAGCTCCTCCCCAACAAGCC
CAGACCACCCACTTAGGGACCAGAAAT

【図面】

【図１】



【図２】



【配列表】

<u>202454198900000 01.xml</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/047987

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/113 A61K31/713
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/089368 A2 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]) 18 June 2015 (2015-06-18) pages 160-163; tables 3-4	1-8, 17-63
A	WO 2019/027015 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO LTD [JP]) 7 February 2019 (2019-02-07) page 0626; tables 1-1	1-8, 17-83
X,P	WO 2021/222549 A1 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]) 4 November 2021 (2021-11-04) tables 2,3,19,20; sequences 129,2301,1308,1121,1307	1-8, 17-83
A	WO 2015/168635 A2 (ISIS PHARMACEUTICALS INC [US]) 5 November 2015 (2015-11-05) the whole document	1-8, 17-83

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 February 2023	17/04/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Romano, Alper

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/047987

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/038939 A2 (ISIS PHARMACEUTICALS INC [US]) 19 March 2015 (2015-03-19) the whole document	1-8, 17-83

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/047987

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed.

   b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/047987

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

1-8, 17-83(all partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-8, 17-83(all partially)

A double stranded ribonucleic acid (dsRNA) for inhibiting expression of complement factor B (CFB) in a cell, wherein the dsRNA comprises a sense strand and an antisense strand forming a double stranded region, wherein the antisense strand comprises a region of complementarity to an mRNA encoding CFB, and wherein the region of complementarity comprises at least 15 contiguous nucleotides differing by no more than 3 nucleotides from any one of the antisense nucleotide sequences corresponding to range sequence starting from 2-24 to 26-48 of NM_001710.6 (CFB) according to table 2.

---

2. claims: 1-8, 17-83(all partially)

A dsRNA as invention 1 above wherein the antisense strand comprises a region of complementarity comprising at least 15 contiguous nucleotides differing by no more than 3 nucleotides from any one of the antisense nucleotide sequences corresponding to range sequence 267-289 of NM_001710.6 (CFB) according to table 2.

3-100. claims: 1-83(partially)

other dsRNAs as the inventions above wherein the antisense strand comprises a region of complementarity comprising at least 15 contiguous nucleotides differing by no more than 3 nucleotides from any one of the antisense nucleotide sequences corresponding to non-overlapping range sequences of NM_001710.6 (CFB) according to table 2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/047987

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015089368 A2	18-06-2015	AU 2014362262 A1	30-06-2016
		AU 2021204655 A1	29-07-2021
		BR 112016013148 A2	26-09-2017
		CA 2931090 A1	18-06-2015
		CA 3107872 A1	18-06-2015
		CN 105814205 A	27-07-2016
		EA 201691215 A1	30-11-2016
		EP 3080270 A2	19-10-2016
		EP 3798306 A1	31-03-2021
		IL 282401 A	30-06-2021
		IL 294470 A	01-09-2022
		JP 6710638 B2	17-06-2020
		JP 7057390 B2	19-04-2022
		JP 2017500031 A	05-01-2017
		JP 2020188768 A	26-11-2020
		JP 2022106742 A	20-07-2022
		KR 20160097307 A	17-08-2016
		KR 20210158880 A	31-12-2021
		SG 10201804960R A	30-07-2018
		SG 11201604692U A	28-07-2016
		US 2016298124 A1	13-10-2016
		US 2020263183 A1	20-08-2020
		US 2020339998 A1	29-10-2020
		US 2022213486 A1	07-07-2022
		WO 2015089368 A2	18-06-2015
WO 2019027015 A1	07-02-2019	TW 201909925 A	16-03-2019
		WO 2019027015 A1	07-02-2019
WO 2021222549 A1	04-11-2021	AU 2021265813 A1	10-11-2022
		BR 112022021136 A2	29-11-2022
		CA 3181198 A1	04-11-2021
		CO 2022016196 A2	29-11-2022
		EP 4142738 A1	08-03-2023
		IL 297680 A	01-12-2022
		KR 20230017789 A	06-02-2023
		WO 2021222549 A1	04-11-2021
WO 2015168635 A2	05-11-2015	AU 2015252858 A1	06-10-2016
		BR 112016022593 A2	10-10-2017
		CA 2943894 A1	05-11-2015
		CL 2016002764 A1	29-12-2017
		CL 2018001996 A1	08-03-2019
		CN 106232804 A	14-12-2016
		CN 110724687 A	24-01-2020
		CR 20160554 A	07-03-2017
		CR 20200228 A	09-07-2020
		DK 3137596 T3	02-09-2019
		DO P2016000291 A	15-02-2017
		EA 201692204 A1	28-04-2017
		EP 3137596 A2	08-03-2017
		EP 3608406 A1	12-02-2020
		ES 2745825 T3	03-03-2020
		HR P20191664 T1	13-12-2019
		HU E046272 T2	28-02-2020
		IL 271659 A	27-02-2020
		JP 6637442 B2	29-01-2020
		JP 7001663 B2	04-02-2022

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/047987

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2017514489 A	08-06-2017
		JP 2020058368 A	16-04-2020
		KR 20160147892 A	23-12-2016
		LT 3137596 T	10-09-2019
		PE 20170010 A1	04-03-2017
		PE 20190626 A1	26-04-2019
		PH 12016502062 A1	19-12-2016
		PL 3137596 T3	29-11-2019
		PT 3137596 T	27-09-2019
		SG 10201809953Q A	28-12-2018
		SG 11201608502T A	29-11-2016
		SI 3137596 T1	30-08-2019
		US 2017159055 A1	08-06-2017
		US 2020048638 A1	13-02-2020
		US 2023057718 A1	23-02-2023
		WO 2015168635 A2	05-11-2015
WO 2015038939 A2	19-03-2015	AU 2014318580 A1	03-03-2016
		AU 2020201763 A1	02-04-2020
		BR 112016004671 B1	29-12-2020
		CA 2921842 A1	19-03-2015
		CL 2016000606 A1	17-02-2017
		CL 2018002334 A1	14-12-2018
		CN 105744959 A	06-07-2016
		CN 112359042 A	12-02-2021
		CR 20160170 A	15-07-2016
		DK 3043827 T3	26-08-2019
		DO P2016000063 A	01-06-2016
		EA 201690582 A1	29-07-2016
		EP 3043827 A2	20-07-2016
		EP 3603677 A1	05-02-2020
		ES 2745758 T3	03-03-2020
		HK 1225638 A1	15-09-2017
		HR P20191600 T1	29-11-2019
		HU E045109 T2	30-12-2019
		JP 6666250 B2	13-03-2020
		JP 7158363 B2	21-10-2022
		JP 2016533765 A	04-11-2016
		JP 2020036600 A	12-03-2020
		JP 2022058784 A	12-04-2022
		KR 20160054595 A	16-05-2016
		LT 3043827 T	12-08-2019
		MA 38959 A1	31-08-2017
		MX 371518 B	31-01-2020
		MY 181251 A	21-12-2020
		PE 20160500 A1	21-05-2016
		PE 20190354 A1	07-03-2019
		PH 12016500443 A1	16-05-2016
		PL 3043827 T3	31-03-2020
		PT 3043827 T	26-09-2019
		RU 2016113763 A	16-10-2017
		SG 10201806787V A	27-09-2018
		SG 11201601445X A	30-03-2016
		SI 3043827 T1	30-08-2019
		UA 119046 C2	25-04-2019
		US 2016222389 A1	04-08-2016
		US 2019048351 A1	14-02-2019
		US 2020149047 A1	14-05-2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/047987

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2022243209 A1	04-08-2022
		WO 2015038939 A2	19-03-2015
		ZA 201601236 B	31-05-2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＰＹＴＨＯＮ

(72)発明者　マキニンチ，ジェイムズ ディー
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア
(72)発明者　シュリーゲル，マーク ケイ
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア
(72)発明者　カストレノ，アダム
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア
(72)発明者　フィシュレビッチ，エラーネ
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア
(72)発明者　ユシアス，クリスティーナ
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 EA16 MA01 MA04 MA17 MA66 NA14 ZB05
ZB07 ZB21