(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-500438
(P2025-500438A)
(43)公表日　令和7年1月9日(2025.1.9)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/113 (2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	Ｚ	４Ｃ０５７
Ｃ１２Ｎ	*15/11 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/11	Ｚ ＺＮＡ	４Ｃ０７６
Ｃ１２Ｎ	*15/12 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*25/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全143頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-538028(P2024-538028)
(86)(22)出願日　令和4年12月21日(2022.12.21)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月20日(2024.8.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/082164
(87)国際公開番号　WO2023/122681
(87)国際公開日　令和5年6月29日(2023.6.29)
(31)優先権主張番号　63/292,829
(32)優先日　令和3年12月22日(2021.12.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人　595104323
アイオーニス ファーマシューティカルズ， インコーポレーテッド
Ｉｏｎｉｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国カリフォルニア州９２０１０，カールズバッド，ガゼル コート２８５５
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100107386
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＰＣＤＨ１９発現を低減するための化合物及び方法

(57)【要約】
細胞又は対象におけるプロトカドヘリン１９（ＰＣＤＨ１９）ＲＮＡの量又は活性を低減するため、ある特定の例では、細胞又は対象におけるＰＣＤＨ１９タンパク質の量を低減するためのオリゴマー剤、オリゴマー化合物、方法、及び医薬組成物が提供される。そのようなオリゴマー剤、オリゴマー化合物、方法、及び医薬組成物は、神経発達疾患又は障害の少なくとも１つの症状又は特徴を緩和するのに有用である。そのような神経発達疾患又は障害としては、ＰＣＤＨ１９てんかんが挙げられる。そのような症状又は特徴としては、発作、認知障害、知的障害、自閉症スペクトラム障害、行動上の問題、攻撃性、不安、強迫性障害、多動性、注意欠陥障害（ＡＤＤ）、及び注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）が挙げられる。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、ＰＣＤＨ１９核酸の等長部分と少なくとも８０％相補的であり、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも１つの修飾を含む、オリゴマー化合物。
【請求項２】
１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１５～４８２のうちのいずれかの、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、又は少なくとも２０個の連続する核酸塩基を含み、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも１つの修飾を含む、オリゴマー化合物。
【請求項３】
１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１５～５６０のうちのいずれかの、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、又は１６個の連続する核酸塩基を含み、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも１つの修飾を含む、オリゴマー化合物。
【請求項４】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号１５～５６０のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する、請求項２又は３に記載のオリゴマー化合物。
【請求項５】
１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号５６１～１０２８のうちのいずれかの、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、又は少なくとも２３個の連続する核酸塩基を含み、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも１つの修飾を含む、オリゴマー化合物。
【請求項６】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号５６１～１０２８のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する、請求項５に記載のオリゴマー化合物。
【請求項７】
１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含み、
配列番号１の核酸塩基４，７４３～４，７６７の等長部分、
配列番号１の核酸塩基１２，３１９～１２，３４６の等長部分、
配列番号１の核酸塩基３４，３６４～３４，３８９の等長部分、又は
配列番号１の核酸塩基８４、４０８～８４、４３１の等長部分と相補的な少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、又は少なくとも２０個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、オリゴマー化合物であって、
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも１つの修飾を含む、オリゴマー化合物。
【請求項８】
１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含み、
配列番号１３２、２２８、２８４、３３０、若しくは４４０、

配列番号４１６、７２、１２９、若しくは２０４、
配列番号３７１、４２５、２０、若しくは１１１、又は
配列番号３６７、４０７、２４、９３、若しくは２１８から選択される配列の少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、又は少なくとも２０個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、オリゴマー化合物であって、
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも１つの修飾を含む、オリゴマー化合物。

【請求項９】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわたって測定された場合に、配列番号１又は配列番号２の核酸塩基配列のうちのいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である、請求項１～８のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項１０】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、１２～２０、１２～２５、１２～３０、１２～５０、１３～２０、１３～２５、１３～３０、１３～５０、１４～２０、１４～２５、１４～３０、１４～５０、１５～２０、１５～２５、１５～３０、１５～５０、１６～１８、１６～２０、１６～２５、１６～３０、１６～５０、１７～２０、１７～２５、１７～３０、１７～５０、１８～２０、１８～２５、１８～３０、１８～５０、１９～２０、１９～２５、１９～３０、１９～５０、２０～２５、２０～３０、２０～５０、２１～２５、２１～３０、２１～５０、２２～２５、２２～３０、２２～５０、２３～２５、２３～３０、又は２３～５０個の連結ヌクレオシドからなる、請求項１～９のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項１１】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも１個の修飾されたヌクレオシドを含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項１２】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分を含む少なくとも１個の修飾されたヌクレオシドを含む、請求項１１に記載のオリゴマー化合物。

【請求項１３】

前記修飾された糖部分が、二環式糖部分を含む、請求項１２に記載のオリゴマー化合物。

【請求項１４】

前記二環式糖部分が、－Ｏ－ＣＨ$_2$－及び－Ｏ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択される２’－４’架橋を含む、請求項１３に記載のオリゴマー化合物。

【請求項１５】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個の修飾されたヌクレオシドが、非二環式の修飾された糖部分を含む、請求項１１～１４のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項１６】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個の修飾されたヌクレオシドが、２’－４’架橋を有する二環式糖部分及び非二環式の修飾された糖部分を含む少なくとも１個のヌクレオシドを含む、請求項１５に記載のオリゴマー化合物。

【請求項１７】

前記非二環式の修飾された糖部分が、２’－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$－ＯＣＨ$_3$リボシル糖部分、２’－ＯＭｅ糖部分、又は２’－Ｆ糖部分である、請求項１５又は１６に記載のオリゴマー化合物。

【請求項１８】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、糖サロゲートを含む少なくとも１個の修飾されたヌクレオシドを含む、請求項１～１７のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項１９】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個の修飾されたヌクレオシドが、モルホリノ及びＰＮＡから選択される糖サロゲートを含む、請求項１８に記載のオリゴマー化合物。
【請求項２０】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも１つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項２１】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾されたヌクレオシド間結合である、請求項２０に記載のオリゴマー化合物。
【請求項２２】
少なくとも１つのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項２０又は２１に記載のオリゴマー化合物。
【請求項２３】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも１つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項２０又は２２に記載のオリゴマー化合物。
【請求項２４】
各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステルヌクレオシド間結合、又はホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、請求項２０、２２、又は２３のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項２５】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、又は少なくとも１９のヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項２０、又は２２～２４のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項２６】
各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項２０～２２、２４又は２５のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項２７】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合モチーフが、５’－ｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓ－３’、５’－ｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓ－３’、５’－ｓｏｏｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｓｓ－３’、及びｓｓｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｓｓから選択され、各「ｏ」が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、各「ｓ」が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項２０又は２２～２６のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項２８】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された核酸塩基を含む、請求項１～２７のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項２９】
前記修飾された核酸塩基が、５－メチルシトシンである、請求項２８に記載のオリゴマー化合物。
【請求項３０】
前記オリゴマー化合物が、１２～２２、１２～２０、１４～１８、１４～２０、１５～１７、１５～２５、１６～２０、１６～１８、１８～２２、１８～２５、１８～２０、２０～２５、又は２１～２３個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項１～２９のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項３１】

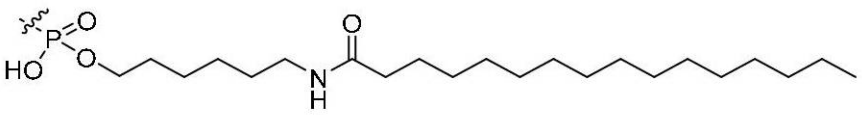
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムから選択される１つ以上のカチオンを含む、薬学的に許容される塩である、請求項３０に記載のオリゴマー化合物。
【請求項３２】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、１６個の連結ヌクレオシドからなる、請求項１～３１のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項３３】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、１８個の連結ヌクレオシドからなる、請求項１～３１のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項３４】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、２０個の連結ヌクレオシドからなる、請求項１～３１のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項３５】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、２１個の連結ヌクレオシドからなる、請求項１～３１のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項３６】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、２３個の連結ヌクレオシドからなる、請求項１～３１のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項３７】
前記オリゴマー化合物が、ＲＮａｓｅ　Ｈを活性化する、請求項１～３５のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項３８】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、ギャップマーである、請求項３７に記載のオリゴマー化合物。
【請求項３９】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、
１～６個の連結された５’領域ヌクレオシドからなる５’領域と、
６～１０個の連結された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、
１～６個の連結された３’領域ヌクレオシドからなる３’領域と、を含む糖モチーフを有し、
前記５’領域の３’末端ヌクレオシド及び前記３’領域の５’末端ヌクレオシドが、修飾された糖部分を含み、
前記中央領域ヌクレオシドの各々が、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシド及び２’－置換糖部分を含むヌクレオシドから選択され、前記中央領域が、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を含む少なくとも６個のヌクレオシド及び２’－置換糖部分を含む２個以下のヌクレオシドを含む、請求項１～３４のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項４０】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、
１～６個の連結された５’領域ヌクレオシドからなる５’領域と、
６～１０個の連結された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、
１～６個の連結された３’領域ヌクレオシドからなる３’領域と、を含む糖モチーフを有し、
前記５’－領域ヌクレオシドの各々及び前記３’－領域ヌクレオシドの各々が、修飾された糖部分を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を含む、請求項１～３９のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物。
【請求項４１】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、
５個の連結された５’領域ヌクレオシドからなる５’領域と、
１０個の連結された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、

５個の連結された３’領域ヌクレオシドからなる３’領域と、を含む、糖モチーフを有し、
前記５’－領域ヌクレオシドの各々及び前記３’－領域ヌクレオシドの各々が、２’－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$－ＯＣＨ$_3$リボシル修飾された糖部分を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を含む、請求項４０に記載のオリゴマー化合物。
【請求項４２】
前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、
３個の連結された５’領域ヌクレオシドからなる５’領域と、
１０個の連結された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、
３個の連結された３’領域ヌクレオシドからなる３’領域と、を含む糖モチーフを有し、
前記５’－領域ヌクレオシドの各々及び前記３’－領域ヌクレオシドの各々が、ｃＥｔ糖部分を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を含む、請求項４０に記載のオリゴマー化合物。
【請求項４３】
請求項１～４２のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物のキラル的に濃縮された集団であって、前記集団が、特定の立体化学的配置を有する少なくとも１つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、キラル的に濃縮された集団。
【請求項４４】
前記集団が、（Ｓｐ）又は（Ｒｐ）配置を有する少なくとも１つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、請求項４３に記載のキラル的に濃縮された集団。
【請求項４５】
前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において特定の、独立して選択された立体化学的配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、請求項４３に記載のキラル的に濃縮された集団。
【請求項４６】
前記集団が、１つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合において（Ｒｐ）配置を有し、かつ残りのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の各々において（Ｓｐ）配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、請求項４３に記載のキラル的に濃縮された集団。
【請求項４７】
前記集団が、５’から３’の方向に、Ｓｐ配置、Ｓｐ配置、及びＲｐ配置で少なくとも３個の連続するホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、請求項４３に記載のキラル的に濃縮された集団。
【請求項４８】
請求項１～４２のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物の集団であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの前記ホスホロチオエートヌクレオシド間結合は全て、立体的にランダムである、請求項１～４２のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物の集団。
【請求項４９】
第１のオリゴマー化合物と、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物と、を含む、オリゴマー二本鎖であって、前記第１のオリゴマー化合物が、請求項１～４２のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物である、オリゴマー二本鎖。
【請求項５０】
前記第２のオリゴマー化合物が、１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含み、前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも９０％相補的である少なくとも１２個の核酸塩基の相補領域を含む、請求項４９に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項５１】
オリゴマー二本鎖であって、
１９～３０個の連結ヌクレオシドからなる第１の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第１のオリゴマー化合物であって、前記第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号５６１～１０２８のうちのいずれかの核酸塩基配列の少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、又は少なくとも２３個の連続する核酸塩基を含む、第１のオリゴマー化合物と、
１５～３０個の連結ヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物であって、前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、前記第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも９０％相補的である少なくとも１２個の核酸塩基の相補領域を含む、第２のオリゴマー化合物と、を含む、オリゴマー二本鎖。
【請求項５２】
オリゴマー二本鎖であって、
１９～３０個の連結ヌクレオシドからなる第１の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第１のオリゴマー化合物であって、前記第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号５６１～１０２８のうちのいずれかの核酸塩基配列の少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、又は少なくとも２３個の連続する核酸塩基を含む、第１のオリゴマー化合物と、
１５～３０個の連結ヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物であって、前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１０２９～１４９６のうちのいずれかの核酸塩基配列の少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、又は少なくとも２１個の連続する核酸塩基を含み、前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、前記第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも９０％相補的である、第２のオリゴマー化合物と、を含む、オリゴマー二本鎖。
【請求項５３】
オリゴマー二本鎖であって、
２３個の連結ヌクレオシドからなる第１の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第１のオリゴマー化合物であって、前記第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号５６１～１０２８のうちのいずれかの核酸塩基配列を含む、第１のオリゴマー化合物と、
２１個の連結ヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物であって、前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１０２９～１４９６のうちのいずれかの核酸塩基配列を含み、前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、前記第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも９０％相補的である、第２のオリゴマー化合物と、を含む、オリゴマー二本鎖。
【請求項５４】
前記第１のオリゴマー化合物の前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、５’－安定化リン酸基を含む、請求項４９～５３のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項５５】
前記５’－安定化リン酸基が、シクロプロピルホスホネート又はビニルホスホネートを含む、請求項５４に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項５６】
前記第１のオリゴマー化合物の前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、グリコール核酸（ＧＮＡ）糖サロゲートを含む、請求項４９～５３のいずれか一項に記載のオリゴマー二

本鎖。
【請求項５７】
前記第１のオリゴマー化合物の前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、２’－ＮＭＡ糖部分を含む、請求項４９～５５のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項５８】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個のヌクレオシドが、修飾された糖部分を含む、請求項４９～５７のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項５９】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの前記修飾された糖部分が、二環式糖部分を含む、請求項５８に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項６０】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの前記二環式糖部分が、－Ｏ－ＣＨ$_2$－及び－Ｏ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択される２’－４’架橋を含む、請求項５９に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項６１】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの前記修飾された糖部分が、非二環式の修飾された糖部分を含む、請求項５９又は６０に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項６２】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの前記非二環式の修飾された糖部分が、２’－ＭＯＥ糖部分、２’－Ｆ糖部分、又は２’－ＯＭｅ糖部分である、請求項６１に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項６３】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個のヌクレオシドが、糖サロゲートを含む、請求項４９～６２のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項６４】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも１つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、請求項４９～６３のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項６５】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１つの修飾されたヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項６４に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項６６】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも１つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項４９～６５のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項６７】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステル又はホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、請求項４９～６６のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項６８】
前記第１の修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合モチーフが、ｓｓｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｓｓであり、前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合モチーフが、ｓｓｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｓｓであり、各「ｏ」が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、各「ｓ」が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、請求項４９～６７のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項６９】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも１個の修飾された核酸塩基を含む、請求項４９～６８のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項７０】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの前記修飾された核酸塩基が、５－メチルシ

トシンである、請求項６９に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項７１】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、コンジュゲート基を含む、請求項４９～７０のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項７２】
前記コンジュゲート基が、コンジュゲートリンカー及びコンジュゲート部分を含む、請求項７１に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項７３】
前記コンジュゲート基が、前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの５’末端で前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、請求項７１又は７２に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項７４】
前記コンジュゲート基が、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの３’末端で前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、請求項７１又は７２に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項７５】
前記コンジュゲート基が、修飾されたヌクレオシド間結合を介して前記第２の修飾されたヌクレオチドに結合されている、請求項７１又は７２に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項７６】
前記コンジュゲート基が、Ｃ２２アルキル、Ｃ２０アルキル、Ｃ１６アルキル、Ｃ１０アルキル、Ｃ２１アルキル、Ｃ１９アルキル、Ｃ１８アルキル、Ｃ１５アルキル、Ｃ１４アルキル、Ｃ１３アルキル、Ｃ１２アルキル、Ｃ１１アルキル、Ｃ９アルキル、Ｃ８アルキル、Ｃ７アルキル、Ｃ６アルキル、Ｃ５アルキル、Ｃ２２アルケニル、Ｃ２０アルケニル、Ｃ１６アルケニル、Ｃ１０アルケニル、Ｃ２１アルケニル、Ｃ１９アルケニル、Ｃ１８アルケニル、Ｃ１５アルケニル、Ｃ１４アルケニル、Ｃ１３アルケニル、Ｃ１２アルケニル、Ｃ１１アルケニル、Ｃ９アルケニル、Ｃ８アルケニル、Ｃ７アルケニル、Ｃ６アルケニル、又はＣ５アルケニルを含む、請求項７１～７５のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項７７】
前記コンジュゲート部分が、６－パルミタミドヘキシルコンジュゲート部分である、請求項７１～７６のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項７８】
前記コンジュゲート基が、以下の構造：
【化１】



を有する、請求項７１～７４のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項７９】
前記コンジュゲート基が、細胞標的化部分を含む、請求項７１～７８のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項８０】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、末端基を含む、請求項４９～７９のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項８１】
前記末端基が、脱塩基糖部分である、請求項８０に記載のオリゴマー二本鎖。
【請求項８２】
前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、１２～２０、１２～２５、１２～３０、

１２～５０、１３～２０、１３～２５、１３～３０、１３～５０、１４～２０、１４～２５、１４～３０、１４～５０、１５～２０、１５～２５、１５～３０、１５～５０、１６～１８、１６～２０、１６～２５、１６～３０、１６～５０、１７～２０、１７～２５、１７～３０、１７～５０、１８～２０、１８～２５、１８～３０、１８～５０、１９～２０、１９～２５、１９～３０、１９～５０、２０～２５、２０～３０、２０～５０、２１～２５、２１～３０、２１～５０、２２～２５、２２～３０、２２～５０、２３～２５、２３～３０、又は２３～５０個の連結ヌクレオシドからなる、請求項４９～８１のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項８３】

前記第１のオリゴマー化合物の前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、２３個の連結ヌクレオシドからなり、前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、２１個の連結ヌクレオシドからなる、請求項４９～８１のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項８４】

前記第１のオリゴマー化合物の前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、ｙｆｙｙｙｆｙｙｙｙｙｙｙｆｙｆｙｙｙｙｙｙｙの糖モチーフ（５’から３’）を有し、前記第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、ｙｙｙｙｙｙｙｆｙｆｆｆｙｙｙｙｙｙｙｙｙの糖モチーフ（５’から３’）を有し、各「ｙ」が、２’－ＯＭｅ糖部分を表し、各「ｆ」が、２’－Ｆ糖部分を表す、請求項８３に記載のオリゴマー二本鎖。

【請求項８５】

アンチセンス化合物を含むアンチセンス剤であって、前記アンチセンス化合物が、請求項１～４２のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物である、アンチセンス剤。

【請求項８６】

アンチセンス剤であって、前記アンチセンス剤が、請求項４９～８４のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖である、アンチセンス剤。

【請求項８７】

前記アンチセンス剤が、

ｉｉｉ．ＲＮａｓｅ Ｈの活性化によってＰＣＤＨ１９核酸の量を低減することができるＲＮａｓｅ Ｈ剤、又は

ｉｖ．ＲＩＳＣ／Ａｇｏ２の活性化によってＰＣＤＨ１９核酸の量を低減することができるＲＮＡｉ剤である、請求項８５又は８６に記載のアンチセンス剤。

【請求項８８】

前記コンジュゲート基が、細胞標的化部分である、請求項８５～８７のいずれか一項に記載のアンチセンス剤。

【請求項８９】

請求項１～４２のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項４３～４８のいずれか一項に記載の集団、請求項４９～８４のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、又は請求項８５～８８のいずれか一項に記載のアンチセンス剤と、薬学的に許容される希釈剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項９０】

前記薬学的に許容される希釈剤は、人工脳脊髄液（ａＣＳＦ）又はＰＢＳである、請求項８９に記載の医薬組成物。

【請求項９１】

前記医薬組成物が、前記オリゴマー化合物、前記集団、前記オリゴマー二本鎖、又は前記アンチセンス剤と、ａＣＳＦと、から本質的になる、請求項９０に記載の医薬組成物。

【請求項９２】

前記医薬組成物が、前記オリゴマー化合物、前記集団、前記オリゴマー二本鎖、又は前記アンチセンス剤と、ＰＢＳと、から本質的になる、請求項９０に記載の医薬組成物。

【請求項９３】

請求項１～４２のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項４３～４８のいずれか一項に記載の集団、請求項４９～８４のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求

項８５～８８のいずれか一項に記載のアンチセンス剤、又は請求項８９～９２のいずれか一項に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法。
【請求項９４】
前記対象が、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を有する、請求項９３に記載の方法。
【請求項９５】
前記対象が、ＰＣＤＨ１９てんかんを有する、請求項９３に記載の方法。
【請求項９６】
ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を治療する方法であって、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を有するか又はそれを発症するリスクを有する対象に、治療有効量の、請求項１～４２のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項４３～４８のいずれか一項に記載の集団、請求項４９～８４のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項８５～８８のいずれか一項に記載のアンチセンス剤、又は請求項８９～９２のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することにより、前記ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を治療することを含む、方法。
【請求項９７】
前記ＰＣＤＨ１９に関連する疾患が、神経発達疾患である、請求項９６に記載の方法。
【請求項９８】
前記ＰＣＤＨ１９に関連する疾患が、ＰＣＤＨ１９てんかんである、請求項９６又は９７に記載の方法。
【請求項９９】
前記ＰＣＤＨ１９に関連する疾患の少なくとも１つの症状又は特徴が、緩和される、請求項９６～９８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１００】
前記症状又は特徴が、発作、認知障害、知的障害、自閉症スペクトラム障害、行動上の問題、攻撃性、不安、強迫性障害、多動性、注意欠陥障害（ＡＤＤ）、又は注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）である、請求項９９に記載の方法。
【請求項１０１】
前記発作が、発作のクラスター、全身性強直性間代性発作、焦点性発作、又は両側性発作のうちのいずれかである、請求項１００に記載の方法。
【請求項１０２】
請求項１～４２のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項４３～４８のいずれか一項に記載の集団、請求項４９～８４のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項８５～８８のいずれか一項に記載のアンチセンス剤、又は請求項８９～９２のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することが、前記対象における発作を低減し、認知障害を低減若しくは遅延させ、知的障害を低減若しくは遅延させ、自閉症スペクトラム障害の症状を低減若しくは遅延させ、行動上の問題を低減し、攻撃性を低減し、不安を低減し、強迫的行動を低減し、多動性を低減し、注意欠陥障害（ＡＤＤ）の症状を低減するか、又は注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）の症状を低減する、請求項９６～１０１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０３】
前記対象が、ヒトである、請求項９３～１０２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０４】
細胞でのＰＣＤＨ１９の発現を低減させる方法であって、前記細胞を、請求項１～４２のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項４３～４８のいずれか一項に記載の集団、請求項４９～８４のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項８５～８８のいずれか一項に記載のアンチセンス剤、又は請求項８９～９２のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。
【請求項１０５】
前記細胞が、ニューロンである、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０６】

前記細胞が、ヒト細胞である、請求項１０４又は１０５に記載の方法。
【請求項１０７】
ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を治療するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項４３～４８のいずれか一項に記載の集団、請求項４９～８４のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、請求項８５～８８のいずれか一項に記載のアンチセンス剤、又は請求項８９～９２のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。
【請求項１０８】
ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を治療するための医薬品の製造における、請求項１～４２のいずれか一項に記載のオリゴマー化合物、請求項４３～４８のいずれか一項に記載の集団、請求項４９～８４のいずれか一項に記載のオリゴマー二本鎖、又は請求項８５～８８のいずれか一項に記載のアンチセンス剤の使用。
【請求項１０９】
前記ＰＣＤＨ１９に関連する疾患が、ＰＣＤＨ１９てんかんである、請求項１０７又は１０８に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
配列表
本出願は、電子形式の配列表とともに出願されている。配列表は、サイズが１．３７ＭＢである、２０２２年１２月１６日に作成されたＢＩＯＬ０４４３ＳＥＱ．ｘｍｌという名称のファイルとして提供される。この配列表の電子形式の情報は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
細胞又は対象におけるプロトカドヘリン１９（ＰＣＤＨ１９）ＲＮＡの量又は活性を低減するため、ある特定の例では、細胞又は対象におけるＰＣＤＨ１９タンパク質の量を低減するためのオリゴマー剤、オリゴマー化合物、方法、及び医薬組成物が提供される。そのようなオリゴマー剤、オリゴマー化合物、方法、及び医薬組成物は、神経発達疾患又は障害の少なくとも１つの症状又は特徴を緩和するのに有用である。そのような神経発達疾患又は障害としては、ＰＣＤＨ１９てんかんが挙げられる。そのような症状又は特徴としては、発作、認知障害、知的障害、自閉症スペクトラム障害、行動上の問題、攻撃性、不安、強迫性障害、多動性、注意欠陥障害（ＡＤＤ）、及び注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）が挙げられる。
【背景技術】
【０００３】
プロトカドヘリン１９（ＰＣＤＨ１９）をコードするＸ結合遺伝子は、主に中枢神経系で発現され、細胞－細胞接着及びシナプス機能に関与している。ＰＣＤＨ１９変異は、ＰＣＤＨ１９てんかん（ＰＣＤＨ１９－少女クラスターてんかん（ＧＣＥ）てんかん、ＰＣＤＨ１９障害、及び女性に限定された精神遅滞（ＥＦＭＲ）としても知られる）を含むＰＣＤＨ１９関連神経発達疾患及び障害をもたらす（Ｈｏｓｈｉｍａ，Ｎ．，ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｓｃｉｅｎｃｅ，Ａｐｒ１６；３７２（６５３９）：ｅａａｚ３８９３．ｄｏｉ：１０．１１２６／ｓｃｉｅｎｃｅ．ａａｚ３８９３）。ＰＣＤＨ１９てんかんは、てんかんの２番目に一般的な原因であり、５歳までに発作を起こした女の子の約１０人に１人がＰＣＤＨ１９てんかんを有する。ＰＣＤＨ１９てんかんは、ランダムなＸ染色体不活性化に起因して、独自の遺伝パターンを有し、ＰＣＤＨ１９てんかんは、変異型ＰＣＤＨ１９のモザイク発現に関連している。この変異は、異常な神経発達をもたらし、ＰＣＤＨ１９変異についてヘテロ接合性である女性、及び体細胞ＰＣＤＨ１９変異のモザイク保因者である男性において見出される。ヘミ接合性の男性は、一般的に症状を経験しないか、又はより微妙な表現型を有する（Ｔｈｏｍａｓ，Ｐ．，ｅｔ ａｌ．，２０１８，Ｎｅｕｒｏｎ，９７，５９－６６）。ＰＣＤＨ１９変異は、発作（発作のクラスター、全身性強直性間代性発作及び／又は焦点性発作を含み、これは、両側性強直性間代性発作に進化

し得る）、認知障害、知的障害、自閉症スペクトラム障害、行動上の問題、攻撃性、不安、強迫性障害、多動性障害、注意欠陥障害（ＡＤＤ）、及び注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）に関連する。青年期に達すると、発作の低減又は寛解があり得るが、認知障害、知的障害、自閉症スペクトラム障害、行動上の問題、攻撃性、不安、強迫性障害、多動性、注意欠陥障害（ＡＤＤ）、及び注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）のうちの１つ以上が残る（Ｋｏｌｃ．，Ｋ．Ｌ．，ｅｔ　ａｌ．，２０１９，Ｍｏｌ．Ｐｓｙｃｈ．２４，２４１－２５１、Ｋｏｌｃ，Ｋ．Ｌ．，ｅｔ　ａｌ．，２０２０，Ｔｒａｎｓｌ．Ｐｓｙｃｈ．１０，１２７）。

【０００４】

現在、ＰＣＤＨ１９変異に関連する疾患及び障害を治療するための許容される選択肢がない。したがって、そのような疾患及び障害を治療するための化合物及び医薬組成物を提供することが、本明細書の目的である。

【発明の概要】

【０００５】

本明細書に記載のある特定の実施形態のオリゴマー剤、オリゴマー化合物、及び医薬組成物は、細胞又は対象におけるＰＣＤＨ１９発現を低減又は阻害するのに有用である。ある特定の実施形態では、ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベル又はタンパク質レベルは、細胞又は対象において低減され得る。ＰＣＤＨ１９てんかんを治療する方法も提供される。

【発明を実施するための形態】

【０００６】

前述の発明の概要及び以下の発明を実施するための形態の両方は、単に例示的かつ説明的であり、限定的ではないことが理解されるべきである。本明細書では、単数形の使用は、別途明確な定めのない限り、複数形を含む。本明細書で使用されるとき、「又は」の使用は、別途定めのない限り、「及び／又は」を意味する。更に、「～を含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語、並びに「～を含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」及び「含まれる（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）」という他の形態は、限定的ではない。また、「要素」又は「構成成分」などの用語は、別途明確に記述されない限り、１つのユニットを含む要素及び構成成分、並びに２つ以上のサブユニットを含む要素及び構成成分の両方を包含する。

【０００７】

本明細書で使用されるセクションの見出しは、構成の目的のためにのみ使用され、記載される主題を限定するものとして解釈されるべきではない。これらに限定されないが、特許、特許出願、論説、書物、論文、並びにＧｅｎＢａｎｋ、ＥＮＳＥＭＢＬ、及びＮＣＢＩ参考配列記録を含む、本出願に列挙される全ての文書、又は文書の部分は、本明細書で考察される文書の部分が、並びにそれらの全体が参照により本明細書に明確に組み込まれる。

【０００８】

定義

具体的な定義が与えられない限り、本明細書に記載される分析化学、合成有機化学、並びに医薬品化学及び製薬化学に関連して用いられる命名法、並びにそれらの手順及び技法は、周知のものであり、当該技術分野で一般的に使用されているものである。容認される場合、本開示全体を通じて参照される全ての特許、特許出願、特許出願公開、並びに他の刊行物及び他のデータは、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０００９】

別途示されない限り、下記の用語は、以下の意味を有する。

本明細書で使用される場合、「２’－デオキシリボヌクレオシド」とは、２’－Ｈ（Ｈ）デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドを意味する。ある特定の実施形態では、２’－デオキシヌクレオシドは、２’－β－Ｄデオキシヌクレオシドであり、これは、自然に存在するデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）に見出されるようなβ－Ｄ構造を有する、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を含む。ある特定の実施形態では、２’－デオキシヌクレオシド又は非修飾２’－デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドは、修飾された核酸

塩基を含むことができるか、又はＲＮＡ核酸塩基（ウラシル）を含むことができる。

【００１０】

本明細書で使用される場合、「２’－ＭＯＥ」とは、フラノシル糖部分における、２’－ＯＨ基の代わりの、２’－$OCH_2CH_2OCH_3$基を意味する。「２’－ＭＯＥ糖部分」又は「２’－Ｏ－メトキシエチル糖部分」とは、フラノシル糖部分の２’－ＯＨ基の代わりに２’－$OCH_2CH_2OCH_3$基を有する糖部分を意味する。別途示されない限り、２’－ＭＯＥ糖部分は、β－Ｄ－リボシル構造にある。「ＭＯＥ」とは、Ｏ－メトキシエチルを意味する。

【００１１】

本明細書で使用される場合、「２’－ＭＯＥヌクレオシド」とは、２’－ＭＯＥ糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【００１２】

本明細書で使用される場合、「２’－ＯＭｅ」とは、フラノシル糖部分の２’－ＯＨ基の代わりの２’－OCH_3基を意味する。「２’－Ｏ－メチル糖部分」又は「２’－ＯＭｅ糖部分」とは、フラノシル糖部分の２’－ＯＨ基の代わりに２’－OCH_3基を有する糖部分を意味する。別途示されない限り、２’－ＯＭｅ糖部分は、β－Ｄ－リボシル配置にある。

【００１３】

本明細書で使用される場合、「２’－ＯＭｅヌクレオシド」とは、２’－ＯＭｅ糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【００１４】

本明細書で使用される場合、「２’－Ｆ」とは、フラノシル糖部分の２’－ＯＨ基の代わりの２’－Ｆ基を意味する。「２’－Ｏ－フルオロ糖部分」又は「２’－Ｆ糖部分」とは、フラノシル糖部分の２’－ＯＨ基の代わりに２’－ＯＦ基を有する糖部分を意味する。別途示されない限り、２’－Ｆ糖部分は、β－Ｄ－リボシル配置にある。

【００１５】

本明細書で使用される場合、「キシロ２’－Ｆ」は、β－Ｄ－キシロシル構成の２’－Ｆ糖部分を意味する。

【００１６】

本明細書で使用される場合、「２’－置換ヌクレオシド」とは、２’－置換フラノシル糖部分を含むヌクレオシドを意味する。本明細書で使用される場合、糖部分を参照しての「２’－置換」とは、Ｈ又はＯＨ以外の、少なくとも１個の２’－置換基を含む糖部分を意味する。

【００１７】

本明細書で使用される場合、「３’標的部位」は、アンチセンスオリゴヌクレオチドが標的核酸にハイブリダイゼーションされるとき、アンチセンスオリゴヌクレオチドと相補的である標的核酸の最も３’側のヌクレオチドを指す。

【００１８】

本明細書で使用される場合、「５’標的部位」は、アンチセンスオリゴヌクレオチドが標的核酸にハイブリダイゼーションされるとき、アンチセンスオリゴヌクレオチドと相補的である標的核酸の最も５’側のヌクレオチドを指す。

【００１９】

本明細書で使用される場合、「５－メチルシトシン」は、５位に結合したメチル基で修飾されたシトシンを意味する。５－メチルシトシンは、修飾された核酸塩基である。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「脱塩基糖部分」とは、核酸塩基に結合されていないヌクレオシドの糖部分を意味する。そのような脱塩基糖部分は、当該技術分野では、「脱塩基ヌクレオシド」と称されることがある。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「投与」又は「投与すること」とは、動物に医薬品又は組成物を提供することを意味する。

【００２２】
本明細書で使用される場合、疾患又は状態に関して「緩和する」とは、治療の不在下で同じ症状に対する疾患又は状態の少なくとも１つの症状における改善を意味する。ある特定の実施形態では、緩和は、症状の重症度若しくは頻度の低下、又は、症状の重症度若しくは頻度の発症の遅延若しくはその進行の遅延である。
【００２３】
本明細書で使用される場合、「二環式ヌクレオシド」又は「ＢＮＡ」とは、二環式糖部分を含むヌクレオシドを意味する。
【００２４】
本明細書で使用される場合、「二環式糖」又は「二環式糖部分」とは、２つの環を含む修飾された糖部分を意味し、第２の環は、第１の環において原子のうち２つを連結する架橋を介して形成され、それにより、二環式構造を形成する。ある特定の実施形態では、二環式糖部分の第１の環は、フラノシル糖部分である。ある特定の実施形態では、フラノシル糖部分は、リボシル糖部分である。ある特定の実施形態では、二環式糖部分は、フラノシル糖部分を含まない。
【００２５】
本明細書で使用される場合、２つのオリゴヌクレオチドによって形成されるオリゴマー二本鎖に関して「平滑（ｂｌｕｎｔ）」又は「平滑末端（ｂｌｕｎｔ　ｅｎｄｅｄ）」は、末端の非対合ヌクレオチドが存在しないことを意味する（すなわち、オーバーハングヌクレオチドが存在しない）。オリゴマー二本鎖の一方又は両方の末端は、平滑であり得る。
【００２６】
本明細書で使用される場合、「細胞標的化部分」とは、コンジュゲート基、又は特定の細胞型又は複数の細胞型に結合することができるコンジュゲート基の一部分を意味する。
【００２７】
本明細書で使用される場合、「脳脊髄液」又は「ＣＳＦ」とは、脳及び脊髄の周りの空間を満たす流体を意味する。「人工脳脊髄液」又は「ａＣＳＦ」とは、脳脊髄液のある特定の特性を有する調製された又は製造された流体を意味する。
【００２８】
本明細書で使用される場合、「切断可能な部分」とは、生理学的条件下で、例えば、細胞、動物、又はヒトの内部で切断される結合又は原子団を意味する。
【００２９】
本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドに関連する「相補的」とは、オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列と他の核酸が反対の方向に整列されている場合に、オリゴヌクレオチド又はその１個以上の部分の核酸塩基と、別の核酸又はその１個以上の部分の核酸塩基の少なくとも７０％が、互いに水素結合することができることを意味する。本明細書で使用される場合、「相補的な核酸塩基」とは、互いに水素結合を形成し得る核酸塩基を意味する。相補的核酸塩基対は、アデニン（Ａ）とチミン（Ｔ）、アデニン（Ａ）とウラシル（Ｕ）、シトシン（Ｃ）とグアニン（Ｇ）、及び５－メチルシトシン（^{m}Ｃ）とグアニン（Ｇ）を含む。天然の核酸塩基又は他の修飾された核酸塩基と対合するある特定の修飾された核酸塩基は、当該技術分野で知られている。例えば、イノシンは、アデノシン、シトシン、又はウラシルと対合し得る。相補的なオリゴヌクレオチド及び／又は核酸は、各ヌクレオシドにおいて核酸塩基の相補性を有する必要はない。むしろ、いくつかのミスマッチが許容される。本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチド又はその一部に関して「完全に相補的」又は「１００％相補的」とは、オリゴヌクレオチド又はその一部が、２つのオリゴヌクレオチドのうちの短い方の各核酸塩基で、又はオリゴヌクレオチドが同じ長さである場合には各ヌクレオシドで、別のオリゴヌクレオチド又は標的核酸と相補的であることを意味する。
【００３０】
本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドに関して「相補領域」とは、第２のオ

リゴヌクレオチド又は標的核酸と相補的であるオリゴヌクレオチドの核酸塩基の範囲である。

【００３１】

本明細書で使用される場合、「コンジュゲート基」とは、オリゴヌクレオチドに直接的又は間接的に結合した原子団を意味する。コンジュゲート基は、コンジュゲート部分と、当該コンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドに結合させるコンジュゲートリンカーと、を含む。

【００３２】

本明細書で使用される場合、「コンジュゲートリンカー」とは、単結合、又は、コンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドに接続させる少なくとも１つの結合を含む原子団を意味する。

【００３３】

本明細書で使用される場合、「コンジュゲート部分」とは、コンジュゲートリンカーを介してオリゴヌクレオチドに結合している原子団を意味する。

【００３４】

本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドの文脈における「連続する」とは、互いに直接隣接するヌクレオシド、核酸塩基、糖部分、又はヌクレオシド間結合を指す。例えば、「連続する核酸塩基」とは、配列において互いに直接隣接する核酸塩基を意味する。

【００３５】

本明細書で使用される場合、「拘束エチル」又は「ｃＥｔ」とは、リボシル糖部分の２’ＯＨ基の代わりに４’から２’への架橋を意味し、架橋は、４’－ＣＨ（ＣＨ３）－Ｏ－２’の式を有し、架橋のメチル基は、Ｓ配置にある。「ｃＥｔ糖部分」は、リボシル糖部分の２’ＯＨ基の代わりに４’から２’への架橋を有する二環式糖部分であり、架橋は、４’－ＣＨ（ＣＨ３）－Ｏ－２’の式を有し、架橋のメチル基は、Ｓ配置にある。「ｃＥｔ」は、拘束エチルを意味する。

【００３６】

本明細書で使用される場合、「ｃＥｔヌクレオシド」とは、ｃＥｔ糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「キラル的に濃縮された」とは、同一の分子式の複数の分子であって、特定のキラル中心で特定の立体化学的配置を含む集団内の分子の数又はパーセンテージが、特定のキラル中心が立体的にランダムである場合に集団内の同じ特定のキラル中心で同じ特定の立体化学的配置を含むことが予想される分子の数又はパーセンテージよりも大きい、同一の分子式の複数の分子を意味する。各分子内に複数のキラル中心を有する分子のキラル的に濃縮された集団は、１つ以上の立体的にランダムなキラル中心を含み得る。ある特定の実施形態では、分子は、修飾されたオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、分子は、修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物である。

【００３８】

本明細書で使用される場合、ヌクレオシド間結合に関して「キラル的に制御された」とは、その結合のキラリティが特定の立体化学的配置について濃縮されていることを意味する。

【００３９】

本明細書で使用される場合、「デオキシ領域」とは、５～１２個の連続したヌクレオチドの領域を意味し、ヌクレオシドのうちの少なくとも７０％は、２’－β－Ｄ－デオキシヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、各ヌクレオシドは、２’－β－Ｄ－デオキシヌクレオシド、二環式ヌクレオシド、及び２’－置換ヌクレオシドから選択される。ある特定の実施形態では、デオキシ領域は、ＲＮａｓｅ　Ｈ活性を補助する。ある特定の実施形態では、デオキシ領域は、ギャップマーのギャップ又は内部領域である。

【００４０】

本明細書で使用される場合、領域又はオリゴヌクレオチドに関して「二本鎖」とは、互いにハイブリダイズされた核酸（オリゴヌクレオチドを含むが、これらに限定されない）の相補鎖によって形成される二本鎖を意味する。ある特定の実施形態では、二本鎖領域の２本の鎖は、別個の分子である。ある特定の実施形態では、２本の鎖は、それ自体に折り畳まれた（例えば、ヘアピン構造）同じ分子の領域である。

【００４１】

本明細書で使用される場合、「二本鎖」又は「二本鎖領域」とは、互いにハイブリダイズされる２つのオリゴヌクレオチド又はその一部分によって形成される構造を意味する。

【００４２】

本明細書で使用される場合、「ギャップマー」とは、１つ以上のヌクレオシドを有する外部領域の間に位置するＲＮａｓｅ　Ｈ切断を支持する複数のヌクレオシドを有する内部領域を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを意味し、内部領域を含むヌクレオシドは、ヌクレオシド又は外部領域を含むヌクレオシドとは化学的に異なる。内部領域は「ギャップ」と呼ぶ場合があり、外部領域は「ウイング」又は「ウイングセグメント」と呼ぶ場合がある。ある特定の実施形態では、内部領域は、デオキシ領域である。内部領域又はギャップの位置は、内部領域のヌクレオシドの順番を指し、内部領域の５’末端から計数される。別途示されない限り、「ギャップマー」は、糖モチーフを意味する。ある特定の実施形態では、ギャップの各ヌクレオシドは、２’－β－Ｄ－デオキシヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、ギャップは、ギャップの１、２、３、４、又は５位に１個の２’－置換ヌクレオシドを含み、ギャップのヌクレオシドの残りは２’－β－Ｄ－デオキシヌクレオシドである。本明細書で使用される場合、「ＭＯＥギャップマー」は、２’－β－Ｄ－デオキシヌクレオシド及び２’－ＭＯＥヌクレオシドを含むウイングを含むギャップを有するギャップマーを示す。本明細書で使用される場合、「混合ウイングギャップマー」という用語は、少なくとも２つの異なる糖修飾を含む修飾されたヌクレオシドを含むウイングを有するギャップマーを示す。別途示されない限り、ギャップマーは、１つ以上の修飾されたヌクレオシド間結合及び／又は修飾された核酸塩基を含み得、そのような修飾は、必ずしも糖修飾のギャップマーパターンに従うとは限らない。

【００４３】

本明細書で使用される場合、「ホットスポット領域」とは、標的核酸の量又は活性のオリゴマー化合物媒介性の低減を生じやすい標的核酸上の核酸塩基の範囲である。

【００４４】

本明細書で使用される場合、「ハイブリダイゼーション」とは、相補的オリゴヌクレオチド及び／又は核酸の対合又はアニーリングを意味する。特定のメカニズムに限定されるものではないが、ハイブリダイゼーションの最も一般的なメカニズムは水素結合を伴い、これは、相補性核酸塩基間での、ワトソン・クリック、フーグスティーン型、又は逆フーグスティーン型水素結合であり得る。ある特定の実施形態では、相補性核酸分子は、これらに限定されないが、オリゴマー二本鎖及び核酸標的を含む。ある特定の実施形態では、相補性核酸分子は、これらに限定されないが、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び核酸標的を含む。

【００４５】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド間結合」とは、オリゴヌクレオチド中の連続するヌクレオシド間の共有結合を意味する。本明細書で使用される場合、「修飾されたヌクレオシド間結合」とは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合以外の任意のヌクレオシド間結合を意味する。「ホスホジエステルヌクレオシド間結合」又は「ＰＳヌクレオシド間結合」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合の非架橋酸素原子のうちの１個が硫黄原子で置き換えられる修飾されたヌクレオシド間結合である。

【００４６】

本明細書で使用される場合、「逆位ヌクレオシド」とは、本明細書に示されるように、３’から３’の及び／又は５’から５’のヌクレオシド間結合を有するヌクレオチドを意味する。

【００４７】
本明細書で使用される場合、「逆位糖部分」とは、逆位ヌクレオシド又は３’から３’の及び／又は５’から５’のヌクレオシド間結合を有する脱塩基糖部分の糖部分を意味する。
【００４８】
本明細書で使用される場合、「連結ヌクレオシド」とは、連続した配列中で接続された（すなわち、連結されたヌクレオシド間に更なるヌクレオシドが存在しない）ヌクレオシドである。
【００４９】
本明細書で使用される場合、「リンカー－ヌクレオシド」とは、オリゴヌクレオチドをコンジュゲート部分に、直接、又は間接的のいずれかで連結させるヌクレオシドを意味する。リンカー－ヌクレオシドは、オリゴマー化合物のコンジュゲートリンカーの中に位置する。リンカー－ヌクレオシドは、これらがオリゴヌクレオチドと連続していたとしても、オリゴマー化合物のオリゴヌクレオチド部分の一部とはみなされない。
【００５０】
「脂質ナノ粒子」又は「ＬＮＰ」は、核酸分子、例えば、ＲＮＡｉ又はＲＮＡｉが転写されるプラスミドなどの薬学的に活性な分子を封入する脂質層を含む小胞である。ＬＮＰは、例えば、米国特許第６，８５８，２２５号、同第６，８１５，４３２号、同第８，１５８，６０１号、及び同第８，０５８，０６９号に記載されており、それらの内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。
【００５１】
本明細書で使用される場合、「ミスマッチ」又は「非相補的」とは、第１及び第２の核酸配列が対向する方向に整列されている場合に、第２の核酸配列又は標的核酸の対応する核酸塩基と相補的でない第１の核酸配列の核酸塩基を意味する。
【００５２】
本明細書で使用される場合、「モチーフ」は、オリゴヌクレオチドにおける修飾されていない及び／又は修飾された糖部分、核酸塩基、及び／又はヌクレオシド間結合のパターンを意味する。
【００５３】
本明細書で使用される場合、「非二環式の修飾された糖部分」とは、第２の環を形成するための糖の２個の原子間に架橋を形成しない、置換基などの修飾を含む修飾された糖部分を意味する。
【００５４】
本明細書で使用される場合、「モチーフ」とは、オリゴヌクレオチドにおける、未修飾及び／又は修飾された糖部分、核酸塩基、及び／又はヌクレオシド間結合のパターンを意味する。
【００５５】
本明細書で使用される場合、「核酸塩基」とは、未修飾核酸塩基又は修飾された核酸塩基を意味する。本明細書で使用される場合、「未修飾核酸塩基」とは、アデニン（Ａ）、チミン（Ｔ）、シトシン（Ｃ）、ウラシル（Ｕ）、又はグアニン（Ｇ）である。本明細書で使用される場合、「修飾された核酸塩基」とは、少なくとも１個の修飾されていない核酸塩基と対合することができる、修飾されていないＡ、Ｔ、Ｃ、Ｕ、又はＧ以外の原子団である。「５－メチルシトシン」は、修飾された核酸塩基である。ユニバーサル塩基は、５個の未修飾核酸塩基のいずれの１個とも対形成可能な修飾された核酸塩基である。本明細書で使用される場合、「核酸塩基配列」とは、任意の糖又はヌクレオシド間結合修飾とは無関係の標的核酸又はオリゴヌクレオチドにおける連続する核酸塩基の順番を意味する。
【００５６】
本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド」とは、核酸塩基及び糖部分を含む化合物又は化合物の断片を意味する。核酸塩基及び糖部分はそれぞれ、独立して未修飾であるか、又は修飾される。本明細書で使用される場合、「修飾ヌクレオシド」は、修飾された核

酸塩基及び／又は修飾された糖部分を含有するヌクレオシドを意味する。修飾されたヌクレオシドとしては、核酸塩基を欠いた脱塩基ヌクレオシドが挙げられる。「連結ヌクレオシド」とは、連続した配列中で接続された（すなわち、連結されたヌクレオシド間に更なるヌクレオシドが存在しない）ヌクレオシドである。

【００５７】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシドオーバーハング」は、２つのオリゴヌクレオチドのハイブリダイゼーションによって形成された二本鎖のいずれか又は両方の末端にある対合していないヌクレオチドを指す。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「オリゴマー剤」とは、オリゴマー化合物、及び任意に、第２のオリゴマー化合物などの１つ以上の追加の特徴を意味する。オリゴマー剤は、一本鎖オリゴマー化合物であり得るか、又は２つの相補的オリゴマー化合物によって形成されるオリゴマー二本鎖であり得る。

【００５９】

本明細書で使用される場合、「オリゴマー化合物」とは、オリゴヌクレオチド、及び任意選択的に、コンジュゲート基又は末端基などの１つ以上の追加の特徴物を意味する。オリゴマー化合物は、第１のオリゴマー化合物に相補的な第２のオリゴマー化合物と対形成することができる、又は、対形成しないことができる。「一本鎖オリゴマー化合物」とは、対形成しないオリゴマー化合物である。「オリゴマー二本鎖」という用語は、相補核酸塩基配列を有する２つのオリゴマー化合物により形成された二本鎖を意味する。オリゴマー二本鎖の各オリゴマー化合物は、「二本鎖オリゴマー化合物」と呼ぶ場合がある。

【００６０】

本明細書で使用される場合、「オリゴヌクレオチド」とは、ヌクレオシド間結合を介して接続された、連結ヌクレオシドの鎖を意味し、ここで、各ヌクレオシド及びヌクレオシド間結合は、修飾されていても、又は未修飾であってもよい。別途示されない限り、オリゴヌクレオチドは８～５０個の連結ヌクレオシドからなる。本明細書で使用される場合、「修飾オリゴヌクレオチド」とは、少なくとも１つのヌクレオシド又はヌクレオシド間結合が修飾されている、オリゴヌクレオチドを意味する。本明細書で使用される場合、「未修飾オリゴヌクレオチド」とは、いずれのヌクレオシド修飾も、ヌクレオシド間修飾も含まないオリゴヌクレオチドを意味する。オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドと相補的な第２のオリゴヌクレオチドと対になっていてもよく、又は対になっていなくてもよい。「一本鎖オリゴヌクレオチド」は、不対オリゴヌクレオチドである。「二本鎖オリゴヌクレオチド」は、第２のオリゴヌクレオチドと対になるオリゴヌクレオチドである。

【００６１】

本明細書で使用される場合、「オリゴヌクレオチド二本鎖」とは、相補的核酸塩基配列を有する２対のオリゴヌクレオチドによって形成される二本鎖を意味する。オリゴヌクレオチド二本鎖の各オリゴは、「二本鎖オリゴヌクレオチド」又は「二本鎖オリゴヌクレオチド」である。

【００６２】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体又は希釈剤」とは、動物への投与に用いるのに好適な任意の物質を意味する。ある特定のそのような担体は、医薬組成物を、例えば、動物による経口摂取のための錠剤、丸薬、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液、及びトローチ剤として製剤化することを可能にする。ある特定の実施形態では、薬学的に許容される担体又は希釈剤は、滅菌水、滅菌生理食塩水、滅菌緩衝液、又は滅菌人工脳脊髄液である。

【００６３】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」とは、化合物の生理学的及び薬学的に許容される塩を意味する。薬学的に許容される塩は、親化合物の望ましい生物学的活性を保持し、望ましくない毒物学的影響を与えない。

【００６４】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」とは、動物に投与するのに好適な物質の混合物を意味する。例えば、医薬組成物は、オリゴマー化合物と、滅菌水溶液と、を含むことができる。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、ある特定の細胞株における自由取り込みアッセイにおいて、活性を示す。

【００６５】

本明細書で使用される場合、「量又は活性を低減する」とは、未処置又は対照試料における転写発現又は活性と比較した転写発現又は活性の低減又は遮断を意味し、必ずしも転写発現又は活性の完全な消失を示すとは限らない。

【００６６】

本明細書で使用される場合、「ＲＮＡ」とは、ＲＮＡ転写産物を意味し、別途定めがない限り、ｐｒｅ－ｍＲＮＡ及び成熟ｍＲＮＡを含む。

【００６７】

本明細書で使用される場合、「ＲＮＡｉ剤」とは、少なくとも部分的に、ＲＩＳＣ又はＡｇｏ２を介して、標的核酸及び／又は標的核酸によってコードされるタンパク質を調節するように作用する、アンチセンス化合物を意味する。ＲＮＡｉ剤は、二本鎖ｓｉＲＮＡ、一本鎖ＲＮＡｉ（ｓｓＲＮＡｉ）、及びｍｉｃｒｏＲＮＡ模倣物を含むｍｉｃｒｏＲＮＡを含むが、これらに限定されない。ＲＮＡｉ剤は、コンジュゲート基及び／又は末端基を含み得る。ある特定の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、標的核酸の量及び／又は活性を調節する。ＲＮＡｉ剤という用語は、ＲＮａｓｅ　Ｈを介して作用するアンチセンス剤を除外する。

【００６８】

本明細書で使用される場合、「ＲＮａｓｅ　Ｈ剤」とは、ＲＮａｓｅ　Ｈを介して、標的核酸及び／又は標的核酸によってコードされるタンパク質を調節するように作用する、アンチセンス化合物を意味する。ある特定の実施形態では、ＲＮａｓｅ　Ｈ剤は、一本鎖である。ある特定の実施形態では、ＲＮａｓｅ　Ｈ剤は、二本鎖である。ＲＮａｓｅ　Ｈ剤は、コンジュゲート基及び／又は末端基を含み得る。ある特定の実施形態では、ＲＮａｓｅ　Ｈ剤は、標的核酸の量及び／又は活性を調節する。ＲＮａｓｅ　Ｈ剤という用語は、主にＲＩＳＣ／Ａｇｏ２を介して作用するアンチセンス剤を除外する。

【００６９】

オリゴヌクレオチドに関して本明細書で使用される場合、「自己相補的」とは、それ自体に対して少なくとも部分的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを意味する。

【００７０】

本明細書で使用される場合、「一本鎖」とは、不対であり、二本鎖の一部ではない核酸（オリゴヌクレオチドを含むが、これに限定されない）を意味する。一本鎖化合物は、二本鎖を形成するために相補的核酸とハイブリダイズすることができ、その時点でそれらはもはや一本鎖ではない。

【００７１】

本明細書で使用される場合、「安定化リン酸基」とは、ＤＮＡ又はＲＮＡ上に天然に存在する５’ホスフェートよりも代謝的に安定である５’ホスフェート類似体を意味する。

【００７２】

本明細書で使用される場合、「標準細胞アッセイ」及び「標準インビトロアッセイ」は、本明細書で互換的に使用され、用語は、実施例１に記載されるアッセイ及びその合理的な変形を意味する。

【００７３】

本明細書で使用される場合、同一の分子式の分子の集団の文脈における「立体的にランダムなキラル中心」とは、ランダム立体化学的配置を有するキラル中心を意味する。例えば、立体的にランダムなキラル中心を含む分子の集団において、立体的にランダムなキラル中心の（Ｓ）配置を有する分子の数は、立体的にランダムなキラル中心の（Ｒ）配置を有する分子の数と同じであり得るが、必ずしも同じであるとは限らない。キラル中心の立体化学的配置は、立体化学的配置を制御するように設計されていない合成方法の結果であ

る場合にはランダムであるとみなされる。ある特定の実施形態では、立体的にランダムなキラル中心は、立体的にランダムなホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。

【００７４】

本明細書で使用される場合、「対象」は、ヒト又は非ヒト動物を意味する。「対象」「動物」及び「個体」という用語は、互換的に使用される。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

【００７５】

本明細書で使用される場合、「糖部分」とは、未修飾糖部分又は修飾された糖部分を意味する。本明細書で使用される場合、「未修飾糖部分」とは、ＲＮＡに見出されるような２’－ＯＨ（Ｈ）β－Ｄ－リボシル糖部分（「修飾されていないＲＮＡ糖部分」）、又はＤＮＡにみられるような２’－Ｈ（Ｈ）β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分（「修飾されていないＤＮＡ糖部分」）を意味する。未修飾糖部分は、１’、３’、及び４’位のそれぞれに１個の水素、３’位に１個の酸素、並びに、５’位に２個の水素を有する。本明細書で使用される場合、「修飾された糖部分」又は「修飾された糖」とは、修飾フラノシル糖部分又は糖サロゲートを意味する。

【００７６】

本明細書で使用される場合、「糖サロゲート」とは、核酸塩基を、オリゴヌクレオチドにおけるヌクレオシド間結合、コンジュゲート基、又は末端基などの別の基に結合し得るフラノシル部分以外を有する修飾された糖部分を意味する。糖サロゲートを含む修飾ヌクレオシドを、オリゴヌクレオチド中の１つ以上の位置に組み込むことが可能であり、このようなオリゴヌクレオチドは、相補性オリゴマー化合物又は標的核酸にハイブリダイズすることができる。

【００７７】

本明細書で使用される場合、「症状又は特徴」は、疾患又は障害の存在又は程度を示す任意の物理的特徴物又は試験結果を意味する。ある特定の実施形態では、症状は、対象にとって、又は、当該対象を検査若しくは試験する医療専門家にとって明らかである。ある特定の実施形態では、特徴は、死後試験を含むがこれに限定されない、侵襲性診断試験の際に明らかとなる。

【００７８】

本明細書で使用される場合、「標的核酸」及び「標的ＲＮＡ」とは、アンチセンス化合物が影響を及ぼすように設計される核酸を意味する。標的ＲＮＡとは、ＲＮＡ転写産物を意味し、別途定めがない限り、ｐｒｅ－ｍＲＮＡ及び成熟ｍＲＮＡを含む。

【００７９】

本明細書で使用される場合、「標的領域」とは、オリゴマー化合物がハイブリダイズするように設計される、標的核酸の一部を意味する。

【００８０】

本明細書で使用される場合、「末端基」とは、オリゴヌクレオチドの末端に共有結合した、ある化学基、又は原子団を意味する。

【００８１】

本明細書で使用される場合、「治療すること」とは、本明細書に記載のオリゴマー剤又はオリゴマー化合物を投与することによって、対象の疾患又は状態を改善することを意味する。ある特定の実施形態では、対象を処置することで、処置がなされない同じ症状と比較して、症状が改善される。ある特定の実施形態では、処置は、症状の重症度若しくは頻度を低減するか、症状の開始を遅らせる、症状の進行を遅くするか、又は、症状の重症度若しくは頻度を遅くする。

【００８２】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」とは、動物に治療効果を提供する医薬品又は組成物の量を意味する。例えば、治療有効量は、疾患の症状を改善する。

【００８３】

本明細書で使用される場合、「アンチセンス活性」とは、アンチセンス化合物のその標

的核酸へのハイブリダイゼーションに起因し得る任意の検出可能な及び／又は測定可能な変化を意味する。ある特定の実施形態では、アンチセンス活性は、アンチセンス化合物の不在下で標的核酸レベル又は標的タンパク質レベルと比較した、そのような標的核酸によってコードされる標的核酸又はタンパク質の量又は発現の低減である。ある特定の実施形態では、アンチセンス活性とは、標的ｐｒｅ－ｍＲＮＡのスプライシングの調節である。

【００８４】

本明細書で使用される場合、「アンチセンス剤」とは、アンチセンス化合物、及び、任意選択的に、センス化合物などの１種以上の追加の特徴物を意味する。

【００８５】

本明細書で使用される場合、「アンチセンス化合物」とは、アンチセンスオリゴヌクレオチド、及び、任意選択的に、コンジュゲート基などの、１種以上の追加の特徴物を意味する。

【００８６】

本明細書で使用される場合、「センス化合物」とは、センスオリゴヌクレオチド、及び、任意選択的に、コンジュゲート基などの、１種以上の追加の特徴物を意味する。

【００８７】

本明細書で使用される場合、「アンチセンスオリゴヌクレオチド」とは、標的核酸にハイブリダイズ可能であり、少なくとも１つのアンチセンス活性を可能である、アンチセンス化合物のオリゴヌクレオチド部を含む、オリゴヌクレオチドを意味する。アンチセンスオリゴヌクレオチドとしては、アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチド、及び、アンチセンスＲＮａｓｅ　Ｈオリゴヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８８】

本明細書で使用される場合、「センスオリゴヌクレオチド」とは、アンチセンスオリゴヌクレオチドにハイブリダイズ可能な、センス化合物のオリゴヌクレオチド部を含む、オリゴヌクレオチドを意味する。

【００８９】

特定の実施形態

本開示は、以下の非限定的な番号付けされた実施形態を提供するものである。

【００９０】

実施形態１．１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、ＰＣＤＨ１９核酸の等長部分と少なくとも８０％相補的であり、修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも１つの修飾を含む、オリゴマー化合物。

【００９１】

実施形態２．１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１５～４８２のうちのいずれかの、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、又は少なくとも２０個の連続する核酸塩基を含み、修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも１つの修飾を含む、オリゴマー化合物。

【００９２】

実施形態３．１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１５～５６０のうちのいずれかの、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、又は１６個の連続する核酸塩基を含み、修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも１つの修飾を含む、オリゴマー化合物。

【００９３】

実施形態４．修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号１５～５６０のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する、実施形態２又は３に記載のオリゴマー化合物。

【００９４】

実施形態５．１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号５６１～１０２８のうちのいずれかの、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、又は少なくとも２３個の連続する核酸塩基を含み、修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも１つの修飾を含む、オリゴマー化合物。

【００９５】

実施形態６．修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号５６１～１０２８のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる核酸塩基配列を有する、実施形態５に記載のオリゴマー化合物。

【００９６】

実施形態７．１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含み、

配列番号１の核酸塩基４，７４３～４，７６７の等長部分、

配列番号１の核酸塩基１２，３１９～１２，３４６の等長部分、

配列番号１の核酸塩基３４，３６４～３４，３８９の等長部分、又は

配列番号１の核酸塩基８４、４０８～８４、４３１の等長部分と相補的な少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、又は少なくとも２０個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、オリゴマー化合物であって、

修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも１つの修飾を含む、オリゴマー化合物。

【００９７】

実施形態８．１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含み、

配列番号１３２、２２８、２８４、３３０、若しくは４４０、

配列番号４１６、７２、１２９、若しくは２０４、

配列番号３７１、４２５、２０、若しくは１１１、又は

配列番号３６７、４０７、２４、９３、若しくは２１８から選択される配列の少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、又は少なくとも２０個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、オリゴマー化合物であって、

修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも１つの修飾を含む、オリゴマー化合物。

【００９８】

実施形態９．修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわたって測定された場合に、配列番号１又は配列番号２の核酸塩基配列のうちのいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である、実施形態１～８のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。

【００９９】

実施形態１０．修飾されたオリゴヌクレオチドが、１２～２０、１２～２５、１２～３０、１２～５０、１３～２０、１３～２５、１３～３０、１３～５０、１４～２０、１４～２５、１４～３０、１４～５０、１５～２０、１５～２５、１５～３０、１５～５０、１６～１８、１６～２０、１６～２５、１６～３０、１６～５０、１７～２０、１７～２

５、１７～３０、１７～５０、１８～２０、１８～２５、１８～３０、１８～５０、１９～２０、１９～２５、１９～３０、１９～５０、２０～２５、２０～３０、２０～５０、２１～２５、２１～３０、２１～５０、２２～２５、２２～３０、２２～５０、２３～２５、２３～３０、又は２３～５０個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態１～９のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。

【０１００】

実施形態１１．修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも１個の修飾されたヌクレオシドを含む、実施形態１～１０のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【０１０１】

実施形態１２．修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分を含む少なくとも１個の修飾されたヌクレオシドを含む、実施形態１１に記載のオリゴマー化合物。

【０１０２】

実施形態１３．修飾された糖部分が、二環式糖部分を含む、実施形態１２に記載のオリゴマー化合物。

【０１０３】

実施形態１４．二環式糖部分が、－Ｏ－ＣＨ$_2$－及び－Ｏ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択される２’－４’架橋を含む、実施形態１３に記載のオリゴマー化合物。

【０１０４】

実施形態１５．修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個の修飾されたヌクレオシドが、非二環式の修飾された糖部分を含む、実施形態１１～１４のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。

【０１０５】

実施形態１６．修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個の修飾されたヌクレオシドが、２’－４’架橋を有する二環式糖部分及び非二環式の修飾された糖部分を含む少なくとも１個のヌクレオシドを含む、実施形態１５に記載のオリゴマー化合物。

【０１０６】

実施形態１７．非二環式の修飾された糖部分が、２’－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$－ＯＣＨ$_3$リボシル糖部分、２’－ＯＭｅ糖部分、又は２’－Ｆ糖部分である、実施形態１５又は１６に記載のオリゴマー化合物。

【０１０７】

実施形態１８．修飾されたオリゴヌクレオチドが、糖サロゲートを含む少なくとも１個の修飾されたヌクレオシドを含む、実施形態１～１７のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。

【０１０８】

実施形態１９．修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個の修飾されたヌクレオシドが、モルホリノ及びＰＮＡから選択される糖サロゲートを含む、実施形態１８に記載のオリゴマー化合物。

【０１０９】

実施形態２０．修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも１つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、実施形態１～１９のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【０１１０】

実施形態２１．修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾されたヌクレオシド間結合である、実施形態２０に記載のオリゴマー化合物。

【０１１１】

実施形態２２．少なくとも１つの修飾されたヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、実施形態２０又は２１に記載のオリゴマー化合物。

【０１１２】

実施形態２３．修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも１個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、実施形態２０又は２２に記載のオリゴマー化合物。

【０１１３】

実施形態２４．各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステルヌクレオシド間結合、又はホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、実施形態２０、２２、又は２３のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。

【０１１４】

実施形態２５．修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、又は少なくとも１９のヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、実施形態２０、又は２２～２４のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。

【０１１５】

実施形態２６．各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、実施形態２０～２２、２４又は２５のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。

【０１１６】

実施形態２７．修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合モチーフが、５’－ｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓ－３’、５’－ｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓ－３’、５’－ｓｏｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｓｓ－３’、及びｓｓｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｓｓから選択され、各「ｏ」が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、各「ｓ」が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、実施形態２０又は２２～２６のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。

【０１１７】

実施形態２８．修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された核酸塩基を含む、実施形態１～２７のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。

【０１１８】

実施形態２９．修飾された核酸塩基が、５－メチルシトシンである、実施形態２８に記載のオリゴマー化合物。

【０１１９】

実施形態３０．オリゴマー化合物が、１２～２２、１２～２０、１４～１８、１４～２０、１５～１７、１５～２５、１６～２０、１６～１８、１８～２２、１８～２５、１８～２０、２０～２５、又は２１～２３個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容される塩を含む、実施形態１～２９のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。

【０１２０】

実施形態３１．修飾されたオリゴヌクレオチドが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムから選択される１つ以上のカチオンを含む、薬学的に許容される塩である、実施形態３０に記載のオリゴマー化合物。

【０１２１】

実施形態３２．修飾されたオリゴヌクレオチドが、１６個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態１～３１のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。

【０１２２】

実施形態３３．修飾されたオリゴヌクレオチドが、１８個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態１～３１のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。

【０１２３】

実施形態３４．修飾されたオリゴヌクレオチドが、２０個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態１～３１のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。

【０１２４】

実施形態３５．修飾されたオリゴヌクレオチドが、２１個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態１～３１のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。

【０１２５】

実施形態３６．修飾されたオリゴヌクレオチドが、２３個の連結ヌクレオシドからなる

、実施形態１～３１のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。
【０１２６】
実施形態３７．オリゴマー化合物が、ＲＮａｓｅ　Ｈを活性化する、実施形態１～３５のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。
【０１２７】
実施形態３８．修飾されたオリゴヌクレオチドが、ギャップマーである、実施形態３７に記載のオリゴマー化合物。
【０１２８】
実施形態３９．修飾されたオリゴヌクレオチドが、
１～６個の連結された５’領域ヌクレオシドからなる５’領域と、
６～１０個の連結された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、
１～６個の連結された３’領域ヌクレオシドからなる３’領域と、を含む糖モチーフを有し、
５’領域の３’末端ヌクレオシド及び３’領域の５’末端ヌクレオシドが、修飾された糖部分を含み、
中央領域ヌクレオシドの各々が、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシド及び２’－置換糖部分を含むヌクレオシドから選択され、中央領域が、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を含む少なくとも６個のヌクレオシド及び２’－置換糖部分を含む２個以下のヌクレオシドを含む、実施形態１～３４のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。
【０１２９】
実施形態４０．修飾されたオリゴヌクレオチドが、
１～６個の連結された５’領域ヌクレオシドからなる５’領域と、
６～１０個の連結された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、
１～６個の連結された３’領域ヌクレオシドからなる３’領域と、を含む糖モチーフを有し、
５’－領域ヌクレオシドの各々及び３’－領域ヌクレオシドの各々が、修飾された糖部分を含み、中央領域ヌクレオシドの各々が、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を含む、実施形態１～３９のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物。
【０１３０】
実施形態４１．修飾されたオリゴヌクレオチドが、
５個の連結された５’領域ヌクレオシドからなる５’領域と、
１０個の連結された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、
５個の連結された３’領域ヌクレオシドからなる３’領域と、を含む、糖モチーフを有し、
５’－領域ヌクレオシドの各々及び３’－領域ヌクレオシドの各々が、２’－Ｏ（CH_2）$_2$－OCH_3リボシル修飾された糖部分を含み、中央領域ヌクレオシドの各々が、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を含む、実施形態４０に記載のオリゴマー化合物。
【０１３１】
実施形態４２．修飾されたオリゴヌクレオチドが、
３個の連結された５’領域ヌクレオシドからなる５’領域と、
１０個の連結された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、
３個の連結された３’領域ヌクレオシドからなる３’領域と、を含む糖モチーフを有し、
５’－領域ヌクレオシドの各々及び３’－領域ヌクレオシドの各々が、ｃＥｔ糖部分を含み、中央領域ヌクレオシドの各々が、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を含む、実施形態４０に記載のオリゴマー化合物。
【０１３２】
実施形態４３．集団が、特定の立体化学的配置を有する少なくとも１つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、実施形態１～４２のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物のキラル的に濃縮さ

れた集団。
【０１３３】
実施形態４４．集団が、（Ｓｐ）又は（Ｒｐ）配置を有する少なくとも１つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、実施形態４３に記載のキラル的に濃縮された集団。
【０１３４】
実施形態４５．集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において特定の独立して選択された立体化学的配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、実施形態４３に記載のキラル的に濃縮された集団。
【０１３５】
実施形態４６．集団が、１つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合において（Ｒｐ）配置を有し、かつ残りのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の各々において（Ｓｐ）配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、実施形態４３に記載のキラル的に濃縮された集団。
【０１３６】
実施形態４７．集団が、５’から３’の方向に、Ｓｐ配置、Ｓｐ配置、及びＲｐ配置で少なくとも３個の連続するホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、実施形態４３に記載のキラル的に濃縮された集団。
【０１３７】
実施形態４８．実施形態１～４２のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物の集団であって、修飾されたオリゴヌクレオチドのホスホロチオエートヌクレオシド間結合は全て、立体的にランダムである、実施形態１～４２のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物の集団。
【０１３８】
実施形態４９．第１のオリゴマー化合物と、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物と、を含む、オリゴマー二本鎖であって、第１のオリゴマー化合物が、実施形態１～４２のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物である、オリゴマー二本鎖。
【０１３９】
実施形態５０．第２のオリゴマー化合物が、１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含み、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも９０％相補的である少なくとも１２個の核酸塩基の相補領域を含む、実施形態４９に記載のオリゴマー二本鎖。
【０１４０】
実施形態５１．オリゴマー二本鎖であって、
１９～３０個の連結ヌクレオシドからなる第１の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第１のオリゴマー化合物であって、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号５６１～１０２８のうちのいずれかの核酸塩基配列の少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、又は少なくとも２３個の連続する核酸塩基を含む、第１のオリゴマー化合物と、
１５～３０個の連結ヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物であって、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも９０％相補的である少なくとも１２個の核酸塩基の相補領域を含む、第２のオリゴマー化合物と、を含む、オリゴマー二本鎖。
【０１４１】
実施形態５２．オリゴマー二本鎖であって、

１９～３０個の連結ヌクレオシドからなる第１の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第１のオリゴマー化合物であって、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号５６１～１０２８のうちのいずれかの核酸塩基配列の少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、又は少なくとも２３個の連続する核酸塩基を含む、第１のオリゴマー化合物と、

１５～３０個の連結ヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物であって、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１０２９～１４９６のうちのいずれかの核酸塩基配列の少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、又は少なくとも２１個の連続する核酸塩基を含み、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも９０％相補的である、第２のオリゴマー化合物と、を含む、オリゴマー二本鎖。

【０１４２】

実施形態５３．オリゴマー二本鎖であって、

２３個の連結ヌクレオシドからなる第１の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第１のオリゴマー化合物であって、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号５６１～１０２８のうちのいずれかの核酸塩基配列を含む、第１のオリゴマー化合物と、

２１個の連結ヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物であって、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１０２９～１４９６のうちのいずれかの核酸塩基配列を含み、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも９０％相補的である、第２のオリゴマー化合物と、を含む、オリゴマー二本鎖。

【０１４３】

実施形態５４．第１のオリゴマー化合物の修飾されたオリゴヌクレオチドが、５’－安定化リン酸基を含む、実施形態４９～５３のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。

【０１４４】

実施形態５５．５’－安定化リン酸基が、シクロプロピルホスホネート又はビニルホスホネートを含む、実施形態５４に記載のオリゴマー二本鎖。

【０１４５】

実施形態５６．第１のオリゴマー化合物の修飾されたオリゴヌクレオチドが、グリコール核酸（ＧＮＡ）糖サロゲートを含む、実施形態４９～５３のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。

【０１４６】

実施形態５７．第１のオリゴマー化合物の修飾されたオリゴヌクレオチドが、２’－ＮＭＡ糖部分を含む、実施形態４９～５５のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。

【０１４７】

実施形態５８．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個のヌクレオシドが、修飾された糖部分を含む、実施形態４９～５７のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。

【０１４８】

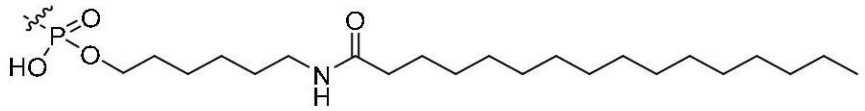
実施形態５９．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの修飾された糖部分が、二環式糖部分を含む、実施形態５８に記載のオリゴマー二本鎖。

【０１４９】

実施形態６０．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの二環式糖部分が、－Ｏ－ＣＨ$_2$－及び－Ｏ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択される２’－４’架橋を含む、実施形態５９に記載のオリゴマー二本鎖。

【０１５０】
実施形態６１．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの修飾された糖部分が、非二環式の修飾された糖部分を含む、実施形態５９又は６０に記載のオリゴマー二本鎖。
【０１５１】
実施形態６２．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの非二環式の修飾された糖部分が、２’－ＭＯＥ糖部分、２’－Ｆ糖部分、又は２’－ＯＭｅ糖部分である、実施形態６１に記載のオリゴマー二本鎖。
【０１５２】
実施形態６３．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個のヌクレオシドが、糖サロゲートを含む、実施形態４９～６２のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。
【０１５３】
実施形態６４．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも１つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、実施形態４９～６３のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。
【０１５４】
実施形態６５．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１つの修飾されたヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、実施形態６４に記載のオリゴマー二本鎖。
【０１５５】
実施形態６６．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも１つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、実施形態４９～６５のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。
【０１５６】
実施形態６７．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、独立して、ホスホジエステル又はホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、実施形態４９～６６のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。
【０１５７】
実施形態６８．第１の修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合モチーフが、ｓｓｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｓｓであり、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合モチーフが、ｓｓｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｓｓであり、各「ｏ」が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、各「ｓ」が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す、実施形態４９～６７のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。
【０１５８】
実施形態６９．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも１個の修飾された核酸塩基を含む、実施形態４９～６８のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。
【０１５９】
実施形態７０．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの修飾された核酸塩基が、５－メチルシトシンである、実施形態６９に記載のオリゴマー二本鎖。
【０１６０】
実施形態７１．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、コンジュゲート基を含む、実施形態４９～７０のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。
【０１６１】
実施形態７２．コンジュゲート基が、コンジュゲートリンカー及びコンジュゲート部分を含む、実施形態７１に記載のオリゴマー二本鎖。
【０１６２】
実施形態７３．コンジュゲート基が、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの５’末端で第２の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、実施形態７１又は７２に記載のオリゴマー二本鎖。

【０１６３】
実施形態７４．コンジュゲート基が、修飾されたオリゴヌクレオチドの３’末端で第２の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、実施形態７１又は７２に記載のオリゴマー二本鎖。
【０１６４】
実施形態７５．コンジュゲート基が、修飾されたヌクレオシド間結合を介して第２の修飾されたヌクレオチドに結合されている、実施形態７１又は７２に記載のオリゴマー二本鎖。
【０１６５】
実施形態７６．コンジュゲート基が、Ｃ２２アルキル、Ｃ２０アルキル、Ｃ１６アルキル、Ｃ１０アルキル、Ｃ２１アルキル、Ｃ１９アルキル、Ｃ１８アルキル、Ｃ１５アルキル、Ｃ１４アルキル、Ｃ１３アルキル、Ｃ１２アルキル、Ｃ１１アルキル、Ｃ９アルキル、Ｃ８アルキル、Ｃ７アルキル、Ｃ６アルキル、Ｃ５アルキル、Ｃ２２アルケニル、Ｃ２０アルケニル、Ｃ１６アルケニル、Ｃ１０アルケニル、Ｃ２１アルケニル、Ｃ１９アルケニル、Ｃ１８アルケニル、Ｃ１５アルケニル、Ｃ１４アルケニル、Ｃ１３アルケニル、Ｃ１２アルケニル、Ｃ１１アルケニル、Ｃ９アルケニル、Ｃ８アルケニル、Ｃ７アルケニル、Ｃ６アルケニル、又はＣ５アルケニルを含む、実施形態７１～７５のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。
【０１６６】
実施形態７７．コンジュゲート部分が、６－パルミタミドヘキシルコンジュゲート部分である、実施形態７１～７６のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。
【０１６７】
実施形態７８．コンジュゲート基が、以下の構造：
【化１】



を有する、実施形態７１～７４のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。
【０１６８】
実施形態７９．コンジュゲート基が、細胞標的化部分を含む、実施形態７１～７８のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。
【０１６９】
実施形態８０．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、末端基を含む、実施形態４９～７９のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。
【０１７０】
実施形態８１．末端基が、脱塩基糖部分である、実施形態８０に記載のオリゴマー二本鎖。
【０１７１】
実施形態８２．第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、１２～２０、１２～２５、１２～３０、１２～５０、１３～２０、１３～２５、１３～３０、１３～５０、１４～２０、１４～２５、１４～３０、１４～５０、１５～２０、１５～２５、１５～３０、１５～５０、１６～１８、１６～２０、１６～２５、１６～３０、１６～５０、１７～２０、１７～２５、１７～３０、１７～５０、１８～２０、１８～２５、１８～３０、１８～５０、１９～２０、１９～２５、１９～３０、１９～５０、２０～２５、２０～３０、２０～５０、２１～２５、２１～３０、２１～５０、２２～２５、２２～３０、２２～５０、２３～２５、２３～３０、又は２３～５０個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態４９～８１のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。
【０１７２】

実施形態８３．第１のオリゴマー化合物の修飾されたオリゴヌクレオチドが、２３個の連結ヌクレオシドからなり、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、２１個の連結ヌクレオシドからなる、実施形態４９～８１のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖。

【０１７３】

実施形態８４．第１のオリゴマー化合物の修飾されたオリゴヌクレオチドが、ｙｆｙｙｙｆｙｙｙｙｙｙｙｆｙｆｙｙｙｙｙｙｙの糖モチーフ（５’から３’）を有し、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドが、ｙｙｙｙｙｙｙｆｙｆｆｆｙｙｙｙｙｙｙｙｙｙの糖モチーフ（５’から３’）を有し、各「ｙ」が、２’－ＯＭｅ糖部分を表し、各「ｆ」が、２’－Ｆ糖部分を表す、実施形態８３に記載のオリゴマー二本鎖。

【０１７４】

実施形態８５．アンチセンス化合物を含むアンチセンス剤であって、アンチセンス化合物が、実施形態１～４２のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物である、アンチセンス剤。

【０１７５】

実施形態８６．アンチセンス剤であって、アンチセンス剤が、実施形態４９～８４のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖である、アンチセンス剤。

【０１７６】

実施形態８７．アンチセンス剤が、

ｉ．ＲＮａｓｅ　Ｈの活性化によってＰＣＤＨ１９核酸の量を低減することができるＲＮａｓｅ　Ｈ剤、又は

ｉｉ．ＲＩＳＣ／Ａｇｏ２の活性化によってＰＣＤＨ１９核酸の量を低減することができるＲＮＡｉ剤である、実施形態８５又は８６に記載のアンチセンス剤。

【０１７７】

実施形態８８．コンジュゲート基が、細胞標的化部分である、実施形態８５～８７のいずれか１つに記載のアンチセンス剤。

【０１７８】

実施形態８９．実施形態１～４２のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物、実施形態４３～４８のいずれか１つに記載の集団、実施形態４９～８４のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖、又は実施形態８５～８８のいずれか１つに記載のアンチセンス剤と、薬学的に許容される希釈剤と、を含む、医薬組成物。

【０１７９】

実施形態９０．薬学的に許容される希釈剤は、人工脳脊髄液（ａＣＳＦ）又はＰＢＳである、実施形態８９に記載の医薬組成物。

【０１８０】

実施形態９１．医薬組成物が、オリゴマー化合物、集団、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤と、ａＣＳＦと、から本質的になる、実施形態９０に記載の医薬組成物。

【０１８１】

実施形態９２．医薬組成物が、オリゴマー化合物、集団、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤と、ＰＢＳと、から本質的になる、実施形態９０に記載の医薬組成物。

【０１８２】

実施形態９３．実施形態１～４２のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物、実施形態４３～４８のいずれか１つに記載の集団、実施形態４９～８４のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態８５～８８のいずれか１つに記載のアンチセンス剤、又は実施形態８９～９２のいずれか１つに記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法。

【０１８３】

実施形態９４．対象が、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を有する、実施形態９３に記載の方法。

【０１８４】

実施形態９５．対象が、ＰＣＤＨ１９てんかんを有する、実施形態９３に記載の方法。

【０１８５】

実施形態９６．ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を治療する方法であって、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を有するか又はそれを発症するリスクを有する対象に、治療有効量の、実施形態１～４２のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物、実施形態４３～４８のいずれか１つに記載の集団、実施形態４９～８４のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態８５～８８のいずれか１つに記載のアンチセンス剤、又は実施形態８９～９２のいずれか１つに記載の医薬組成物を投与することにより、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を治療することを含む、方法。

【０１８６】

実施形態９７．ＰＣＤＨ１９に関連する疾患が、神経発達疾患である、実施形態９６に記載の方法。

【０１８７】

実施形態９８．ＰＣＤＨ１９に関連する疾患が、ＰＣＤＨ１９てんかんである、実施形態９６又は９７に記載の方法。

【０１８８】

実施形態９９．ＰＣＤＨ１９に関連する疾患の少なくとも１つの症状又は特徴が、緩和される、実施形態９６～９８のいずれか１つに記載の方法。

【０１８９】

実施形態１００．症状又は特徴が、発作、認知障害、知的障害、自閉症スペクトラム障害、行動上の問題、攻撃性、不安、強迫性障害、多動性、注意欠陥障害（ＡＤＤ）、又は注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）である、実施形態９９に記載の方法。

【０１９０】

実施形態１０１．発作が、発作のクラスター、全身性強直性間代性発作、焦点性発作、又は両側性発作のうちのいずれかである、実施形態１００に記載の方法。

【０１９１】

実施形態１０２．実施形態１～４２のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物、実施形態４３～４８のいずれか１つに記載の集団、実施形態４９～８４のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態８５～８８のいずれか１つに記載のアンチセンス剤、又は実施形態８９～９２のいずれか１つに記載の医薬組成物を投与することが、対象における発作を低減し、認知障害を低減若しくは遅延させ、知的障害を低減若しくは遅延させ、自閉症スペクトラム障害の症状を低減若しくは遅延させ、行動上の問題を低減し、攻撃性を低減し、不安を低減し、強迫的行動を低減し、多動性を低減し、注意欠陥障害（ＡＤＤ）の症状を低減するか、又は注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）の症状を低減する、実施形態９６～１０１のいずれか１つに記載の方法。

【０１９２】

実施形態１０３．対象が、ヒトである、実施形態９３～１０２のいずれかに記載の方法。

【０１９３】

実施形態１０４．細胞でのＰＣＤＨ１９の発現を低減させる方法であって、細胞を、実施形態１～４２のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物、実施形態４３～４８のいずれか１つに記載の集団、実施形態４９～８４のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態８５～８８のいずれか１つに記載のアンチセンス剤、又は実施形態８９～９２のいずれか１つに記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【０１９４】

実施形態１０５．細胞が、ニューロンである、実施形態１０４に記載の方法。

【０１９５】

実施形態１０６．細胞が、ヒト細胞である、実施形態１０４又は１０５に記載の方法。

【０１９６】

実施形態１０７．ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を治療するための、実施形態１～４２のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物、実施形態４３～４８のいずれか１つに記載の集団、実施形態４９～８４のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖、実施形態８５～８８

のいずれか１つに記載のアンチセンス剤、又は実施形態８９～９２のいずれか１つに記載の医薬組成物の使用。

【０１９７】

実施形態１０８．ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を治療するための医薬品の製造における、実施形態１～４２のいずれか１つに記載のオリゴマー化合物、実施形態４３～４８のいずれか１つに記載の集団、実施形態４９～８４のいずれか１つに記載のオリゴマー二本鎖、又は実施形態８５～８８のいずれか１つに記載のアンチセンス剤の使用。

【０１９８】

実施形態１０９．ＰＣＤＨ１９に関連する疾患が、ＰＣＤＨ１９てんかんである、実施形態１０７又は１０８に記載の使用。

【０１９９】

特定のオリゴマー剤及びオリゴマー化合物

ある特定の実施形態は、ＰＣＤＨ１９核酸を標的とするオリゴマー剤を提供する。ある特定の実施形態では、ＰＣＤＨ１９核酸は、配列番号１（ＥＮＳＥＭＢＬ受託番号ＥＮＳＧ００００００１６５１９４．１５、バージョン１０４、Ｍａｙ　２０２１）、配列番号２（ＥＮＳＥＭＢＬ受託番号ＥＮＳＴ００００００３７３０３４．８のｃＤＮＡ、バージョン１０４：Ｍａｙ２０２１）、又はその両方に示される配列を有し、その各々は、その全体が参照により組み込まれる。ある特定の実施形態では、オリゴマー剤は、一本鎖オリゴマー化合物である。ある特定の実施形態では、オリゴマー剤は、オリゴマー二本鎖である。

【０２００】

ある特定の実施形態は、１２～５０個の結合されたヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、ＰＣＤＨ１９核酸の等長部分と少なくとも８０％相補的であり、修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも１つの修飾を有する、オリゴマー化合物を提供する。ある特定の実施形態では、ＰＣＤＨ１９核酸は、配列番号１又は２の核酸塩基配列を有する。

【０２０１】

ある特定の実施形態は、１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１５～５６０の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、又は少なくとも１６個の連続する核酸塩基を含む、オリゴマー化合物を提供する。

【０２０２】

ある特定の実施形態は、１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１５～４８２の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、又は少なくとも２０個の連続する核酸塩基を含む、オリゴマー化合物を提供する。

【０２０３】

ある特定の実施形態は、１６～５０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１５～５６０の核酸塩基配列のうちのいずれかの核酸塩基配列を含む、オリゴマー化合物を提供する。

【０２０４】

ある特定の実施形態は、２０個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号１５～４８２の核酸塩基のうちのいずれかの核酸塩基からなる核酸塩基を有する、オリゴマー化合物を提供する。

【０２０５】

ある特定の実施形態は、１６個の連結ヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、修飾されたオリゴヌクレオチドが、配列番号４８３～５６０の核酸塩基のうちのいずれかの核酸塩基からなる核酸塩基を有する、オリゴマー化合物を提供する。

【０２０６】

本明細書で提供されるオリゴマー化合物のいずれかでは、修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、ＰＣＤＨ１９核酸の等長部分と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は１００％相補的であり得、ＰＣＤＨ１９核酸は、配列番号１又は２の核酸塩基配列を有する。

【０２０７】

本明細書で提供されるオリゴマー化合物のいずれかでは、修飾されたオリゴヌクレオチドは、１２～２０、１２～２５、１２～３０、１２～５０、１３～２０、１３～２５、１３～３０、１３～５０、１４～２０、１４～２５、１４～３０、１４～５０、１５～２０、１５～２５、１５～３０、１５～５０、１６～１８、１６～２０、１６～２５、１６～３０、１６～５０、１７～２０、１７～２５、１７～３０、１７～５０、１８～２０、１８～２５、１８～３０、１８～５０、１９～２０、１９～２５、１９～３０、１９～５０、２０～２５、２０～３０、２０～５０、２１～２５、２１～３０、２１～５０、２２～２５、２２～３０、２２～５０、２３～２５、２３～３０、又は２３～５０個の連結ヌクレオシドからなり得る。

【０２０８】

本明細書で提供されるオリゴマー化合物のうちのいずれかでは、修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個のヌクレオシドは、修飾された糖部分を含み得る。ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、二環式糖部分、例えば、－Ｏ－ＣＨ$_2$－及び－Ｏ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択される２’－４’架橋を含む。ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、２’－ＭＯＥ糖部分又は２’－ＯＭｅ糖部分などの非二環式糖部分を含む。

【０２０９】

本明細書で提供されるオリゴマー化合物のうちのいずれかでは、修飾されたオリゴヌクレオチド化合物の少なくとも１個のヌクレオシドは、糖サロゲートを含み得る。

【０２１０】

本明細書で提供されるオリゴマー化合物のうちのいずれかでは、修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１つのヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合などの修飾されたヌクレオシド間結合を含み得る。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、修飾されたヌクレオシド間結合であってもよく、又は修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であってもよい。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１つのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり得る。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、独立して、ホスホジエステル又はホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択することができる。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、又は少なくとも６つのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり得る。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、又は少なくとも１８のヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり得る。

【０２１１】

本明細書で提供されるオリゴマー化合物のうちのいずれかでは、修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個の核酸塩基は、５－メチルシトシンなどの修飾された核酸塩基であり得る。ある特定の実施形態では、各シトシンは、５－メチルシトシンである。

【０２１２】

本明細書で提供されるオリゴマー化合物のうちのいずれかでは、修飾されたオリゴヌクレオチドは、５～１２個の連続する２’－デオキシヌクレオシドからなるデオキシ領域を含み得る。ある特定の実施形態では、デオキシ領域の各ヌクレオシドは、２’－β－Ｄ－デオキシヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、デオキシ領域は、７、８、９、１０、又は７～１０個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、デオキシ領域に直接隣接する各ヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、デオキシ領域は、５’側に、１～６個の連結された５’領域ヌクレオシドからなる５’領域に隣接しており、３’側に、１～６個の連結された３’領域ヌクレオシドからなる３’領域に隣接しており、５’領域の３’末端ヌクレオシドは、修飾された糖部分を含み、３’領域の５’末端ヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、３’領域の各ヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、５’領域の各ヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。

【０２１３】

ある特定の実施形態では、化合物は、１６～５０個の連結ヌクレオシドからなり、配列番号４８３～５６０のうちのいずれか１つに列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなり、修飾されたオリゴヌクレオチドは、

１０個の連結された２’－デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

３個の連結ヌクレオシドからなる５’ウイングセグメントと、

３個の連結ヌクレオシドからなる３’ウイングセグメントと、を有し、

ギャップセグメントが、５’ウイングセグメントと３’ウイングセグメントとの間に配置され、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが、ｃＥｔヌクレオシドを含み、各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合であり、各シトシンが、５－メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、１６～３０個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、１６個の連結ヌクレオシドからなる。

【０２１４】

ある特定の実施形態では、化合物は、１６～５０個の連結ヌクレオシドからなり、配列番号１５～４８２のうちのいずれか１つに列挙される核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなり、修飾されたオリゴヌクレオチドは、

１０個の連結された２’－デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

５個の連結ヌクレオシドからなる５’ウイングセグメントと、

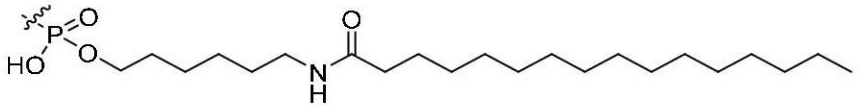
５個の連結ヌクレオシドからなる３’ウイングセグメントと、を有し、

ギャップセグメントが、５’ウイングセグメントと３’ウイングセグメントとの間に配置され、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが、２’－ＭＯＥヌクレオシドを含み、各シトシンが、５－メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、１６～３０個の連結ヌクレオシドからなる。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、２０個の連結ヌクレオシドからなり、修飾されたオリゴヌクレオチドに対するヌクレオシド間結合モチーフは、（５’から３’）ｓｏｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｓｓ（式中、各「ｓ」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「ｏ」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す）である。

【０２１５】

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、コンジュゲート基を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基が、コンジュゲートリンカー及びコンジュゲート部分を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、単一の結合からなり、コンジュゲートリンカーは、切断可能であり、コンジュゲートリンカーは、１～３個のリンカー－ヌクレオシドを含み、コンジュゲートリンカーは、リンカーヌクレオシドを含まず、コンジュゲート基は、修飾されたオリゴヌクレオチドの５’末端で修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されているか、又はコンジュゲート基は、修飾されたオリゴヌクレオチド

の３’末端で修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。
【０２１６】
ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、トランスフェリン受容体（ＴｆＲ）（ＴｆＲ１及びＣＤ７１としても知られる）に対する親和性を有する細胞標的化部分を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、抗ＴｆＲ１抗体又はその断片を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、ＴｆＲ１に結合することができるタンパク質又はペプチドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、ＴｆＲ１に結合することができるアプタマーを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、Ｃ２２アルキル、Ｃ２０アルキル、Ｃ１６アルキル、Ｃ１０アルキル、Ｃ２１アルキル、Ｃ１９アルキル、Ｃ１８アルキル、Ｃ１５アルキル、Ｃ１４アルキル、Ｃ１３アルキル、Ｃ１２アルキル、Ｃ１１アルキル、Ｃ９アルキル、Ｃ８アルキル、Ｃ７アルキル、Ｃ６アルキル、Ｃ５アルキル、Ｃ２２アルケニル、Ｃ２０アルケニル、Ｃ１６アルケニル、Ｃ１０アルケニル、Ｃ２１アルケニル、Ｃ１９アルケニル、Ｃ１８アルケニル、Ｃ１５アルケニル、Ｃ１４アルケニル、Ｃ１３アルケニル、Ｃ１２アルケニル、Ｃ１１アルケニル、Ｃ９アルケニル、Ｃ８アルケニル、Ｃ７アルケニル、Ｃ６アルケニル、又はＣ５アルケニルのうちのいずれかから選択され得る。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、Ｃ２２アルキル、Ｃ２０アルキル、Ｃ１６アルキル、Ｃ１０アルキル、Ｃ２１アルキル、Ｃ１９アルキル、Ｃ１８アルキル、Ｃ１５アルキル、Ｃ１４アルキル、Ｃ１３アルキル、Ｃ１２アルキル、Ｃ１１アルキル、Ｃ９アルキル、Ｃ８アルキル、Ｃ７アルキル、Ｃ６アルキル、及びＣ５アルキルのうちのいずれかから選択され得、アルキル鎖は、１つ以上の不飽和結合を有する。
【０２１７】
ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、以下の構造を有する：
【化２】



【０２１８】
ある特定のオリゴマー二本鎖
特定の実施形態は、第１のオリゴマー化合物及び第２のオリゴマー化合物を含むオリゴマー二本鎖を対象とする。
【０２１９】
ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、
１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる第１の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第１のオリゴマー化合物であって、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１５～５６０のうちのいずれかの核酸塩基配列の少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、又は少なくとも２０個の連続する核酸塩基を含む、第１のオリゴマー化合物と、
１２～５０個の連結ヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物であって、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも９０％相補的である少なくとも８個の核酸塩基の相補領域を含む、第２のオリゴマー化合物と、を含む。
【０２２０】
ある特定の実施形態では、第１のオリゴマー化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第２のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリ

ゴヌクレオチドである。
【０２２１】
ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、
１６～５０個の連結ヌクレオシドからなる第１の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第１のオリゴマー化合物であって、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１５～５６０のうちのいずれかの核酸塩基配列からなる、第１のオリゴマー化合物と、
１６～５０個の結合されたヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物であって、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも９０％相補的である少なくとも１６個の核酸塩基の相補領域を含む、第２のオリゴマー化合物と、を含む。
【０２２２】
ある特定の実施形態では、第１のオリゴマー化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第２のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。
【０２２３】
ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、
１９～３０個の連結ヌクレオシドからなる第１の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第１のオリゴマー化合物であって、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号５６１～１０２８のうちのいずれかの核酸塩基配列の少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、又は少なくとも２３個の連続する核酸塩基を含む、第１のオリゴマー化合物と、
１５～３０個の結合されたヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物であって、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも９０％相補的である少なくとも８個の核酸塩基の相補領域を含む、第２のオリゴマー化合物と、を含む。
【０２２４】
ある特定の実施形態では、第１のオリゴマー化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第２のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。
【０２２５】
ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、
１９～３０個の連結ヌクレオシドからなる第１の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第１のオリゴマー化合物であって、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号５６１～１０２８のうちのいずれかの核酸塩基配列の少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、又は少なくとも２３個の連続する核酸塩基を含む、第１のオリゴマー化合物と、
１５～３０個の連結ヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物であって、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１０２９～１４９６のうちのいずれかの核酸塩基配列の少なくとも８、少

なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、又は少なくとも２１個の連続する核酸塩基を含み、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも９０％相補的である、第２のオリゴマー化合物と、を含む。

【０２２６】

ある特定の実施形態では、第１のオリゴマー化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第２のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。

【０２２７】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、

２３個の連結ヌクレオシドからなる第１の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第１のオリゴマー化合物であって、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号５６１～１０２８のうちのいずれかの核酸塩基配列を含む、第１のオリゴマー化合物と、

２１個の連結ヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物であって、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、配列番号１０２９～１４９６のうちのいずれかの核酸塩基配列を含み、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの等長部分と少なくとも９０％相補的である、第２のオリゴマー化合物と、を含む。

【０２２８】

ある特定の実施形態では、第１のオリゴマー化合物は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、第２のオリゴマー化合物は、センス化合物である。ある特定の実施形態では、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチドである。

【０２２９】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、１５～３０個の連結ヌクレオシドからなる第１の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第１のオリゴマー化合物と、１５～２９個の連結ヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物と、を含み、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列及び第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、各々、配列番号７２３／１０２９、７２４／１０３０、７２５／１０３１、５６１／１０３２、５６２／１０３３、５６３／１０３４、７２６／１０３５、７２７／１０３６、７２８／１０３７、５６４／１０３８、７２９／１０３９、７３０／１０４０、７３１／１０４１、７３２／１０４２、７３３／１０４３、５６５／１０４４、７３４／１０４５、５６６／１０４６、７３５／１０４７、５６７／１０４８、７３６／１０４９、７３７／１０５０、７３８／１０５１、５６８／１０５２、７３９／１０５３、７４０／１０５４、７４１／１０５５、７４２／１０５６、７４３／１０５７、５６９／１０５８、７４４／１０５９、７４５／１０６０、７４６／１０６１、７４７／１０６２、７４８／１０６３、５７０／１０６４、７４９／１０６５、５７１／１０６６、７５０／１０６７、７５１／１０６８、５７２／１０６９、５７３／１０７０、５７４／１０７１、５７５／１０７２、５７６／１０７３、５７７／１０７４、５７８／１０７５、７５２／１０７６、７５３／１０７７、５７９／１０７８、５８０／１０７９、７５４／１０８０、５８１／１０８１、５８２／１０８２、７５５／１０８３、７５６／１０８４、５８３／１０８５、５８４／１０８６、７５７／１０８７、７５８／１０８８、５８５／１０８９、５８６／１０９０、５８７／１０９１、５８８／１０９２、５８９／１０９３、５９０／１０９４、５９１／１０９５、５９２／１０９６、７５９／１０９７、５９３／１０９８、５９４／１０９９、７６０／１１００、５９

5／1101、596／1102、761／1103、597／1104、598／1105、762／1106、763／1107、599／1108、764／1109、765／1110、766／1111、600／1112、767／1113、768／1114、769／1115、770／1116、601／1117、771／1118、602／1119、772／1120、773／1121、774／1122、603／1123、604／1124、775／1125、605／1126、606／1127、776／1128、777／1129、778／1130、779／1131、780／1132、781／1133、782／1134、783／1135、784／1136、607／1137、785／1138、786／1139、787／1140、788／1141、608／1142、609／1143、610／1144、789／1145、611／1146、790／1147、612／1148、613／1149、791／1150、614／1151、792／1152、615／1153、793／1154、616／1155、794／1156、795／1157、617／1158、796／1159、797／1160、798／1161、618／1162、799／1163、619／1164、800／1165、801／1166、620／1167、621／1168、802／1169、803／1170、804／1171、805／1172、622／1173、806／1174、807／1175、808／1176、809／1177、623／1178、810／1179、811／1180、624／1181、812／1182、625／1183、813／1184、626／1185、814／1186、815／1187、627／1188、816／1189、817／1190、818／1191、628／1192、819／1193、629／1194、820／1195、630／1196、821／1197、631／1198、632／1199、822／1200、823／1201、824／1202、825／1203、633／1204、634／1205、826／1206、827／1207、635／1208、636／1209、828／1210、637／1211、638／1212、829／1213、830／1214、831／1215、832／1216、833／1217、834／1218、639／1219、640／1220、835／1221、641／1222、836／1223、642／1224、837／1225、838／1226、839／1227、840／1228、841／1229、842／1230、643／1231、644／1232、843／1233、645／1234、646／1235、844／1236、845／1237、846／1238、647／1239、847／1240、848／1241、849／1242、850／1243、851／1244、852／1245、648／1246、853／1247、854／1248、855／1249、856／1250、857／1251、858／1252、859／1253、649／1254、650／1255、651／1256、860／1257、861／1258、862／1259、863／1260、864／1261、652／1262、653／1263、865／1264、866／1265、867／1266、868／1267、654／1268、869／1269、655／1270、870／1271、871／1272、656／1273、872／1274、657／1275、873／1276、658／1277、659／1278、874／1279、875／1280、660／1281、876／1282、877／1283、878／1284、879／1285、880／1286、661／1287、662／1288、663／1289、881／1290、882／1291、883／1292、884／1293、885／1294、664／1295、886／1296、887／1297、888／1298、665／1299、666／1300、667／1301、889／1302、668／1303、890／1304、891／1305、892／1306、669／1307、893／1308、670／1309、671／1310、894／1311、672／1312、673／1313、895／1314、896／1315、674／1316、897／1317、675／1318、676／1319、677／1320、898／1321、899／1322、900／

１３２３、９０１／１３２４、６７８／１３２５、９０２／１３２６、６７９／１３２７、９０３／１３２８、９０４／１３２９、９０５／１３３０、９０６／１３３１、９０７／１３３２、９０８／１３３３、６８０／１３３４、９０９／１３３５、９１０／１３３６、９１１／１３３７、９１２／１３３８、９１３／１３３９、６８１／１３４０、９１４／１３４１、９１５／１３４２、９１６／１３４３、９１７／１３４４、９１８／１３４５、９１９／１３４６、９２０／１３４７、９２１／１３４８、９２２／１３４９、９２３／１３５０、９２４／１３５１、９２５／１３５２、９２６／１３５３、９２７／１３５４、６８２／１３５５、９２８／１３５６、９２９／１３５７、９３０／１３５８、６８３／１３５９、６８４／１３６０、９３１／１３６１、９３２／１３６２、９３３／１３６３、９３４／１３６４、９３５／１３６５、６８５／１３６６、９３６／１３６７、９３７／１３６８、９３８／１３６９、９３９／１３７０、９４０／１３７１、９４１／１３７２、９４２／１３７３、９４３／１３７４、９４４／１３７５、９４５／１３７６、９４６／１３７７、９４７／１３７８、９４８／１３７９、９４９／１３８０、９５０／１３８１、９５１／１３８２、６８６／１３８３、６８７／１３８４、６８８／１３８５、６８９／１３８６、９５２／１３８７、６９０／１３８８、９５３／１３８９、６９１／１３９０、９５４／１３９１、６９２／１３９２、９６６／１４１１、９６７／１４１２、７００／１４１３、７０１／１４１４、９６８／１４１５、７０２／１４１６、９６９／１４１７、９７０／１４１８、９７１／１４１９、９７２／１４２０、９７３／１４２１、７０３／１４２２、７０４／１４２３、９７４／１４２４、９７５／１４２５、７０５／１４２６、９７６／１４２７、９７７／１４２８、９７８／１４２９、９７９／１４３０、９８０／１４３１、９８１／１４３２、９８２／１４３３、９８３／１４３４、９８４／１４３５、９８５／１４３６、７０６／１４３７、９８６／１４３８、９８７／１４３９、７０７／１４４０、９８８／１４４１、９８９／１４４２、７０８／１４４３、７０９／１４４４、９９０／１４４５、９９１／１４４６、９９２／１４４７、９９３／１４４８、７１０／１４４９、９９４／１４５０、９９５／１４５１、９９６／１４５２、７１１／１４５３、９９７／１４５４、９９８／１４５５、９９９／１４５６、１０００／１４５７、７１２／１４５８、１００１／１４５９、１００２／１４６０、７１３／１４６１、１００３／１４６２、１００４／１４６３、１００５／１４６４、１００６／１４６５、１００７／１４６６、１００８／１４６７、１００９／１４６８、７１４／１４６９、７１５／１４７０、７１６／１４７１、１０１０／１４７２、７１７／１４７３、７１８／１４７４、１０１１／１４７５、１０１２／１４７６、７１９／１４７７、７２０／１４７８、１０１３／１４７９、１０１４／１４８０、１０１５／１４８１、１０１６／１４８２、１０１７／１４８３、１０１８／１４８４、１０１９／１４８５、１０２０／１４８６、１０２１／１４８７、１０２２／１４８８、７２１／１４８９、１０２３／１４９０、７２２／１４９１、６９３／１３９３、６９４／１３９４、６９５／１３９５、９５５／１３９６、９５６／１３９７、９５７／１３９８、９５８／１３９９、６９６／１４００、９５９／１４０１、６９７／１４０２、９６０／１４０３、６９８／１４０４、６９９／１４０５、９６１／１４０６、９６２／１４０７、９６３／１４０８、９６４／１４０９、９６５／１４１０、１０２４／１４９２、１０２５／１４９３、１０２６／１４９４、１０２７／１４９５、又は１０２８／１４９６に記載される核酸塩基配列の以下の対のうちのいずれかの少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、又は少なくとも２３個の連続する核酸塩基配列を含み、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対に記載された第１の配列番号の核酸塩基配列を含み、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対に記載された第２の配列番号の核酸塩基配列を含む。

【０２３０】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、１５～３０個の連結ヌクレオシドからなる第１の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第１のオリゴマー化合物と、１５～２９

個の連結ヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物と、を含み、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列及び第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号７２３／１０２９、７２４／１０３０、７２５／１０３１、５６１／１０３２、５６２／１０３３、５６３／１０３４、７２６／１０３５、７２７／１０３６、７２８／１０３７、５６４／１０３８、７２９／１０３９、７３０／１０４０、７３１／１０４１、７３２／１０４２、７３３／１０４３、５６５／１０４４、７３４／１０４５、５６６／１０４６、７３５／１０４７、５６７／１０４８、７３６／１０４９、７３７／１０５０、７３８／１０５１、５６８／１０５２、７３９／１０５３、７４０／１０５４、７４１／１０５５、７４２／１０５６、７４３／１０５７、５６９／１０５８、７４４／１０５９、７４５／１０６０、７４６／１０６１、７４７／１０６２、７４８／１０６３、５７０／１０６４、７４９／１０６５、５７１／１０６６、７５０／１０６７、７５１／１０６８、５７２／１０６９、５７３／１０７０、５７４／１０７１、５７５／１０７２、５７６／１０７３、５７７／１０７４、５７８／１０７５、７５２／１０７６、７５３／１０７７、５７９／１０７８、５８０／１０７９、７５４／１０８０、５８１／１０８１、５８２／１０８２、７５５／１０８３、７５６／１０８４、５８３／１０８５、５８４／１０８６、７５７／１０８７、７５８／１０８８、５８５／１０８９、５８６／１０９０、５８７／１０９１、５８８／１０９２、５８９／１０９３、５９０／１０９４、５９１／１０９５、５９２／１０９６、７５９／１０９７、５９３／１０９８、５９４／１０９９、７６０／１１００、５９５／１１０１、５９６／１１０２、７６１／１１０３、５９７／１１０４、５９８／１１０５、７６２／１１０６、７６３／１１０７、５９９／１１０８、７６４／１１０９、７６５／１１１０、７６６／１１１１、６００／１１１２、７６７／１１１３、７６８／１１１４、７６９／１１１５、７７０／１１１６、６０１／１１１７、７７１／１１１８、６０２／１１１９、７７２／１１２０、７７３／１１２１、７７４／１１２２、６０３／１１２３、６０４／１１２４、７７５／１１２５、６０５／１１２６、６０６／１１２７、７７６／１１２８、７７７／１１２９、７７８／１１３０、７７９／１１３１、７８０／１１３２、７８１／１１３３、７８２／１１３４、７８３／１１３５、７８４／１１３６、６０７／１１３７、７８５／１１３８、７８６／１１３９、７８７／１１４０、７８８／１１４１、６０８／１１４２、６０９／１１４３、６１０／１１４４、７８９／１１４５、６１１／１１４６、７９０／１１４７、６１２／１１４８、６１３／１１４９、７９１／１１５０、６１４／１１５１、７９２／１１５２、６１５／１１５３、７９３／１１５４、６１６／１１５５、７９４／１１５６、７９５／１１５７、６１７／１１５８、７９６／１１５９、７９７／１１６０、７９８／１１６１、６１８／１１６２、７９９／１１６３、６１９／１１６４、８００／１１６５、８０１／１１６６、６２０／１１６７、６２１／１１６８、８０２／１１６９、８０３／１１７０、８０４／１１７１、８０５／１１７２、６２２／１１７３、８０６／１１７４、８０７／１１７５、８０８／１１７６、８０９／１１７７、６２３／１１７８、８１０／１１７９、８１１／１１８０、６２４／１１８１、８１２／１１８２、６２５／１１８３、８１３／１１８４、６２６／１１８５、８１４／１１８６、８１５／１１８７、６２７／１１８８、８１６／１１８９、８１７／１１９０、８１８／１１９１、６２８／１１９２、８１９／１１９３、６２９／１１９４、８２０／１１９５、６３０／１１９６、８２１／１１９７、６３１／１１９８、６３２／１１９９、８２２／１２００、８２３／１２０１、８２４／１２０２、８２５／１２０３、６３３／１２０４、６３４／１２０５、８２６／１２０６、８２７／１２０７、６３５／１２０８、６３６／１２０９、８２８／１２１０、６３７／１２１１、６３８／１２１２、８２９／１２１３、８３０／１２１４、８３１／１２１５、８３２／１２１６、８３３／１２１７、８３４／１２１８、６３９／１２１９、６４０／１２２０、８３５／１２２１、６４１／１２２２、８３６／１２２３、６４２／１２２４、８３７／１２２５、８３８／１２２６、８３９／１２２７、８４０／１２２８、８４１／１２２９、８４２／１２３０、６４３／１２３１、６４４／１２３２、８４３／１２３３、６４５／１２３４、６４６／１２３５、８４４／１２３６、８４５／１２３７、８４６／１２３８、６４７

／１２３９、８４７／１２４０、８４８／１２４１、８４９／１２４２、８５０／１２４３、８５１／１２４４、８５２／１２４５、６４８／１２４６、８５３／１２４７、８５４／１２４８、８５５／１２４９、８５６／１２５０、８５７／１２５１、８５８／１２５２、８５９／１２５３、６４９／１２５４、６５０／１２５５、６５１／１２５６、８６０／１２５７、８６１／１２５８、８６２／１２５９、８６３／１２６０、８６４／１２６１、６５２／１２６２、６５３／１２６３、８６５／１２６４、８６６／１２６５、８６７／１２６６、８６８／１２６７、６５４／１２６８、８６９／１２６９、６５５／１２７０、８７０／１２７１、８７１／１２７２、６５６／１２７３、８７２／１２７４、６５７／１２７５、８７３／１２７６、６５８／１２７７、６５９／１２７８、８７４／１２７９、８７５／１２８０、６６０／１２８１、８７６／１２８２、８７７／１２８３、８７８／１２８４、８７９／１２８５、８８０／１２８６、６６１／１２８７、６６２／１２８８、６６３／１２８９、８８１／１２９０、８８２／１２９１、８８３／１２９２、８８４／１２９３、８８５／１２９４、６６４／１２９５、８８６／１２９６、８８７／１２９７、８８８／１２９８、６６５／１２９９、６６６／１３００、６６７／１３０１、８８９／１３０２、６６８／１３０３、８９０／１３０４、８９１／１３０５、８９２／１３０６、６６９／１３０７、８９３／１３０８、６７０／１３０９、６７１／１３１０、８９４／１３１１、６７２／１３１２、６７３／１３１３、８９５／１３１４、８９６／１３１５、６７４／１３１６、８９７／１３１７、６７５／１３１８、６７６／１３１９、６７７／１３２０、８９８／１３２１、８９９／１３２２、９００／１３２３、９０１／１３２４、６７８／１３２５、９０２／１３２６、６７９／１３２７、９０３／１３２８、９０４／１３２９、９０５／１３３０、９０６／１３３１、９０７／１３３２、９０８／１３３３、６８０／１３３４、９０９／１３３５、９１０／１３３６、９１１／１３３７、９１２／１３３８、９１３／１３３９、６８１／１３４０、９１４／１３４１、９１５／１３４２、９１６／１３４３、９１７／１３４４、９１８／１３４５、９１９／１３４６、９２０／１３４７、９２１／１３４８、９２２／１３４９、９２３／１３５０、９２４／１３５１、９２５／１３５２、９２６／１３５３、９２７／１３５４、６８２／１３５５、９２８／１３５６、９２９／１３５７、９３０／１３５８、６８３／１３５９、６８４／１３６０、９３１／１３６１、９３２／１３６２、９３３／１３６３、９３４／１３６４、９３５／１３６５、６８５／１３６６、９３６／１３６７、９３７／１３６８、９３８／１３６９、９３９／１３７０、９４０／１３７１、９４１／１３７２、９４２／１３７３、９４３／１３７４、９４４／１３７５、９４５／１３７６、９４６／１３７７、９４７／１３７８、９４８／１３７９、９４９／１３８０、９５０／１３８１、９５１／１３８２、６８６／１３８３、６８７／１３８４、６８８／１３８５、６８９／１３８６、９５２／１３８７、６９０／１３８８、９５３／１３８９、６９１／１３９０、９５４／１３９１、６９２／１３９２、９６６／１４１１、９６７／１４１２、７００／１４１３、７０１／１４１４、９６８／１４１５、７０２／１４１６、９６９／１４１７、９７０／１４１８、９７１／１４１９、９７２／１４２０、９７３／１４２１、７０３／１４２２、７０４／１４２３、９７４／１４２４、９７５／１４２５、７０５／１４２６、９７６／１４２７、９７７／１４２８、９７８／１４２９、９７９／１４３０、９８０／１４３１、９８１／１４３２、９８２／１４３３、９８３／１４３４、９８４／１４３５、９８５／１４３６、７０６／１４３７、９８６／１４３８、９８７／１４３９、７０７／１４４０、９８８／１４４１、９８９／１４４２、７０８／１４４３、７０９／１４４４、９９０／１４４５、９９１／１４４６、９９２／１４４７、９９３／１４４８、７１０／１４４９、９９４／１４５０、９９５／１４５１、９９６／１４５２、７１１／１４５３、９９７／１４５４、９９８／１４５５、９９９／１４５６、１０００／１４５７、７１２／１４５８、１００１／１４５９、１００２／１４６０、７１３／１４６１、１００３／１４６２、１００４／１４６３、１００５／１４６４、１００６／１４６５、１００７／１４６６、１００８／１４６７、１００９／１４６８、７１４／１４６９、７１５／１４７０、７１６／１４７１、１０１０／１４７２、７１７／１４７３、７１８／１４７４、１０１１／１４７５、１０１２／１４７６、７１９／１４７７、７

２０／１４７８、１０１３／１４７９、１０１４／１４８０、１０１５／１４８１、１０１６／１４８２、１０１７／１４８３、１０１８／１４８４、１０１９／１４８５、１０２０／１４８６、１０２１／１４８７、１０２２／１４８８、７２１／１４８９、１０２３／１４９０、７２２／１４９１、６９３／１３９３、６９４／１３９４、６９５／１３９５、９５５／１３９６、９５６／１３９７、９５７／１３９８、９５８／１３９９、６９６／１４００、９５９／１４０１、６９７／１４０２、９６０／１４０３、６９８／１４０４、６９９／１４０５、９６１／１４０６、９６２／１４０７、９６３／１４０８、９６４／１４０９、９６５／１４１０、１０２４／１４９２、１０２５／１４９３、１０２６／１４９４、１０２７／１４９５、又は１０２８／１４９６に記載される核酸塩基配列の以下の対のうちのいずれかを含み、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対に記載された第１の配列番号の核酸塩基配列を含み、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対に記載された第２の配列番号の核酸塩基配列を含む。

【０２３１】

ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、２３個の連結ヌクレオシドからなる第１の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第１のオリゴマー化合物と、２１個の連結ヌクレオシドからなる第２の修飾されたオリゴヌクレオチドを含む第２のオリゴマー化合物と、を含み、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列及び第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号７２３／１０２９、７２４／１０３０、７２５／１０３１、５６１／１０３２、５６２／１０３３、５６３／１０３４、７２６／１０３５、７２７／１０３６、７２８／１０３７、５６４／１０３８、７２９／１０３９、７３０／１０４０、７３１／１０４１、７３２／１０４２、７３３／１０４３、５６５／１０４４、７３４／１０４５、５６６／１０４６、７３５／１０４７、５６７／１０４８、７３６／１０４９、７３７／１０５０、７３８／１０５１、５６８／１０５２、７３９／１０５３、７４０／１０５４、７４１／１０５５、７４２／１０５６、７４３／１０５７、５６９／１０５８、７４４／１０５９、７４５／１０６０、７４６／１０６１、７４７／１０６２、７４８／１０６３、５７０／１０６４、７４９／１０６５、５７１／１０６６、７５０／１０６７、７５１／１０６８、５７２／１０６９、５７３／１０７０、５７４／１０７１、５７５／１０７２、５７６／１０７３、５７７／１０７４、５７８／１０７５、７５２／１０７６、７５３／１０７７、５７９／１０７８、５８０／１０７９、７５４／１０８０、５８１／１０８１、５８２／１０８２、７５５／１０８３、７５６／１０８４、５８３／１０８５、５８４／１０８６、７５７／１０８７、７５８／１０８８、５８５／１０８９、５８６／１０９０、５８７／１０９１、５８８／１０９２、５８９／１０９３、５９０／１０９４、５９１／１０９５、５９２／１０９６、７５９／１０９７、５９３／１０９８、５９４／１０９９、７６０／１１００、５９５／１１０１、５９６／１１０２、７６１／１１０３、５９７／１１０４、５９８／１１０５、７６２／１１０６、７６３／１１０７、５９９／１１０８、７６４／１１０９、７６５／１１１０、７６６／１１１１、６００／１１１２、７６７／１１１３、７６８／１１１４、７６９／１１１５、７７０／１１１６、６０１／１１１７、７７１／１１１８、６０２／１１１９、７７２／１１２０、７７３／１１２１、７７４／１１２２、６０３／１１２３、６０４／１１２４、７７５／１１２５、６０５／１１２６、６０６／１１２７、７７６／１１２８、７７７／１１２９、７７８／１１３０、７７９／１１３１、７８０／１１３２、７８１／１１３３、７８２／１１３４、７８３／１１３５、７８４／１１３６、６０７／１１３７、７８５／１１３８、７８６／１１３９、７８７／１１４０、７８８／１１４１、６０８／１１４２、６０９／１１４３、６１０／１１４４、７８９／１１４５、６１１／１１４６、７９０／１１４７、６１２／１１４８、６１３／１１４９、７９１／１１５０、６１４／１１５１、７９２／１１５２、６１５／１１５３、７９３／１１５４、６１６／１１５５、７９４／１１５６、７９５／１１５７、６１７／１１５８、７９６／１１５９、７９７／１１６０、７９８／１１６１、６１８／１１６２、７９９／１１６３、６１９／１１６４、８００／１１６５、８０１／１１６６、６２０／１１６７、６２１／１１６８、８０２／１１６９、８０３／１１７０、８０４／１１７１、８０５／１１７２、６２２

／１１７３、８０６／１１７４、８０７／１１７５、８０８／１１７６、８０９／１１７７、６２３／１１７８、８１０／１１７９、８１１／１１８０、６２４／１１８１、８１２／１１８２、６２５／１１８３、８１３／１１８４、６２６／１１８５、８１４／１１８６、８１５／１１８７、６２７／１１８８、８１６／１１８９、８１７／１１９０、８１８／１１９１、６２８／１１９２、８１９／１１９３、６２９／１１９４、８２０／１１９５、６３０／１１９６、８２１／１１９７、６３１／１１９８、６３２／１１９９、８２２／１２００、８２３／１２０１、８２４／１２０２、８２５／１２０３、６３３／１２０４、６３４／１２０５、８２６／１２０６、８２７／１２０７、６３５／１２０８、６３６／１２０９、８２８／１２１０、６３７／１２１１、６３８／１２１２、８２９／１２１３、８３０／１２１４、８３１／１２１５、８３２／１２１６、８３３／１２１７、８３４／１２１８、６３９／１２１９、６４０／１２２０、８３５／１２２１、６４１／１２２２、８３６／１２２３、６４２／１２２４、８３７／１２２５、８３８／１２２６、８３９／１２２７、８４０／１２２８、８４１／１２２９、８４２／１２３０、６４３／１２３１、６４４／１２３２、８４３／１２３３、６４５／１２３４、６４６／１２３５、８４４／１２３６、８４５／１２３７、８４６／１２３８、６４７／１２３９、８４７／１２４０、８４８／１２４１、８４９／１２４２、８５０／１２４３、８５１／１２４４、８５２／１２４５、６４８／１２４６、８５３／１２４７、８５４／１２４８、８５５／１２４９、８５６／１２５０、８５７／１２５１、８５８／１２５２、８５９／１２５３、６４９／１２５４、６５０／１２５５、６５１／１２５６、８６０／１２５７、８６１／１２５８、８６２／１２５９、８６３／１２６０、８６４／１２６１、６５２／１２６２、６５３／１２６３、８６５／１２６４、８６６／１２６５、８６７／１２６６、８６８／１２６７、６５４／１２６８、８６９／１２６９、６５５／１２７０、８７０／１２７１、８７１／１２７２、６５６／１２７３、８７２／１２７４、６５７／１２７５、８７３／１２７６、６５８／１２７７、６５９／１２７８、８７４／１２７９、８７５／１２８０、６６０／１２８１、８７６／１２８２、８７７／１２８３、８７８／１２８４、８７９／１２８５、８８０／１２８６、６６１／１２８７、６６２／１２８８、６６３／１２８９、８８１／１２９０、８８２／１２９１、８８３／１２９２、８８４／１２９３、８８５／１２９４、６６４／１２９５、８８６／１２９６、８８７／１２９７、８８８／１２９８、６６５／１２９９、６６６／１３００、６６７／１３０１、８８９／１３０２、６６８／１３０３、８９０／１３０４、８９１／１３０５、８９２／１３０６、６６９／１３０７、８９３／１３０８、６７０／１３０９、６７１／１３１０、８９４／１３１１、６７２／１３１２、６７３／１３１３、８９５／１３１４、８９６／１３１５、６７４／１３１６、８９７／１３１７、６７５／１３１８、６７６／１３１９、６７７／１３２０、８９８／１３２１、８９９／１３２２、９００／１３２３、９０１／１３２４、６７８／１３２５、９０２／１３２６、６７９／１３２７、９０３／１３２８、９０４／１３２９、９０５／１３３０、９０６／１３３１、９０７／１３３２、９０８／１３３３、６８０／１３３４、９０９／１３３５、９１０／１３３６、９１１／１３３７、９１２／１３３８、９１３／１３３９、６８１／１３４０、９１４／１３４１、９１５／１３４２、９１６／１３４３、９１７／１３４４、９１８／１３４５、９１９／１３４６、９２０／１３４７、９２１／１３４８、９２２／１３４９、９２３／１３５０、９２４／１３５１、９２５／１３５２、９２６／１３５３、９２７／１３５４、６８２／１３５５、９２８／１３５６、９２９／１３５７、９３０／１３５８、６８３／１３５９、６８４／１３６０、９３１／１３６１、９３２／１３６２、９３３／１３６３、９３４／１３６４、９３５／１３６５、６８５／１３６６、９３６／１３６７、９３７／１３６８、９３８／１３６９、９３９／１３７０、９４０／１３７１、９４１／１３７２、９４２／１３７３、９４３／１３７４、９４４／１３７５、９４５／１３７６、９４６／１３７７、９４７／１３７８、９４８／１３７９、９４９／１３８０、９５０／１３８１、９５１／１３８２、６８６／１３８３、６８７／１３８４、６８８／１３８５、６８９／１３８６、９５２／１３８７、６９０／１３８８、９５３／１３８９、６９１／１３９０、９５４／１３９１、６９２／１３９２、９６６／１４１１、９６７／１４１２、７００／１

４１３、７０１／１４１４、９６８／１４１５、７０２／１４１６、９６９／１４１７、９７０／１４１８、９７１／１４１９、９７２／１４２０、９７３／１４２１、７０３／１４２２、７０４／１４２３、９７４／１４２４、９７５／１４２５、７０５／１４２６、９７６／１４２７、９７７／１４２８、９７８／１４２９、９７９／１４３０、９８０／１４３１、９８１／１４３２、９８２／１４３３、９８３／１４３４、９８４／１４３５、９８５／１４３６、７０６／１４３７、９８６／１４３８、９８７／１４３９、７０７／１４４０、９８８／１４４１、９８９／１４４２、７０８／１４４３、７０９／１４４４、９９０／１４４５、９９１／１４４６、９９２／１４４７、９９３／１４４８、７１０／１４４９、９９４／１４５０、９９５／１４５１、９９６／１４５２、７１１／１４５３、９９７／１４５４、９９８／１４５５、９９９／１４５６、１０００／１４５７、７１２／１４５８、１００１／１４５９、１００２／１４６０、７１３／１４６１、１００３／１４６２、１００４／１４６３、１００５／１４６４、１００６／１４６５、１００７／１４６６、１００８／１４６７、１００９／１４６８、７１４／１４６９、７１５／１４７０、７１６／１４７１、１０１０／１４７２、７１７／１４７３、７１８／１４７４、１０１１／１４７５、１０１２／１４７６、７１９／１４７７、７２０／１４７８、１０１３／１４７９、１０１４／１４８０、１０１５／１４８１、１０１６／１４８２、１０１７／１４８３、１０１８／１４８４、１０１９／１４８５、１０２０／１４８６、１０２１／１４８７、１０２２／１４８８、７２１／１４８９、１０２３／１４９０、７２２／１４９１、６９３／１３９３、６９４／１３９４、６９５／１３９５、９５５／１３９６、９５６／１３９７、９５７／１３９８、９５８／１３９９、６９６／１４００、９５９／１４０１、６９７／１４０２、９６０／１４０３、６９８／１４０４、６９９／１４０５、９６１／１４０６、９６２／１４０７、９６３／１４０８、９６４／１４０９、９６５／１４１０、１０２４／１４９２、１０２５／１４９３、１０２６／１４９４、１０２７／１４９５、又は１０２８／１４９６に記載される核酸塩基配列の以下の対のうちのいずれかからなり、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対に記載された第１の配列番号の核酸塩基配列を含み、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、対に記載された第２の配列番号の核酸塩基配列を含む。

【０２３２】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第１の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個のヌクレオシドは、修飾された糖部分を含み得る。好適な修飾された糖部分の例としては、限定されないが、二環式糖部分、例えば、－Ｏ－ＣＨ$_2$－及び－Ｏ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択される２’－４’架橋、並びに２’－ＭＯＥ糖部分、２’－Ｆ糖部分、２’－ＯＭｅ糖部分、又は２’－ＮＭＡ糖部分などの非二環式糖部分が挙げられる。ある特定の実施形態では、第１の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第２の修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシドの少なくとも８０％、少なくとも９０％、又は１００％は、２’－Ｆ及び２’－ＯＭｅから選択される修飾された糖部分を含む。

【０２３３】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第１の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個のヌクレオシドは、糖サロゲートを含み得る。好適な糖サロゲートの例としては、限定されないが、モルホリノ、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、グリコール核酸（ＧＮＡ）、及びロックされていない核酸（ＵＮＡ）が挙げられる。ある特定の実施形態では、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個のヌクレオシドは、糖サロゲートを含み、糖サロゲートは、ＧＮＡであってもよい。

【０２３４】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第１の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１つのヌクレオシド間結合は、修飾されたヌクレオシド間結合を含み得る。ある特定の実施形態では、修飾されたヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。ある特

定の実施形態では、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの５’末端及び／又は３’末端からの第１、第２、又は第３のヌクレオシド間結合の少なくとも１つは、ホスホロチオエート結合を含む。ある特定の実施形態では、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの５’末端及び／又は３’末端からの第１、第２、又は第３のヌクレオシド間結合の少なくとも１つは、ホスホロチオエート結合を含む。

【０２３５】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第１の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１つのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を含み得る。

【０２３６】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第１の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの各々のヌクレオシド間結合は、独立して、ホスホジエステル、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択され得る。

【０２３７】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合モチーフは、ｓｓｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｓｓであってもよく、各「ｏ」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、各「ｓ」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。

【０２３８】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第１の修飾されたオリゴヌクレオチド及び／又は第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの少なくとも１個の核酸塩基は、修飾された核酸塩基であり得る。ある特定の実施形態では、修飾された核酸塩基は、５－メチルシトシンである。

【０２３９】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドは、最も５’側のヌクレオシドの５’位に結合された、安定化されたリン酸基を含み得る。ある特定の実施形態では、安定化されたリン酸基は、シクロプロピルホスホネート又は（Ｅ）－ビニルホスホネートを含む。

【０２４０】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドは、コンジュゲート基を含み得る。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基が、コンジュゲートリンカー及びコンジュゲート部分を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、第１の修飾されたオリゴヌクレオチドの５’末端で第１の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、修飾されたオリゴヌクレオチドの３’末端で第１の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、Ｎ－アセチルガラクトサミンを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、トランスフェリン受容体（ＴｆＲ）（ＴｆＲ１及びＣＤ７１としても知られる）に対する親和性を有する細胞標的化部分を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、抗ＴｆＲ１抗体又はその断片を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、ＴｆＲ１に結合することができるタンパク質又はペプチドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、ＴｆＲ１に結合することができるアプタマーを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、Ｃ２２アルキル、Ｃ２０アルキル、Ｃ１６アルキル、Ｃ１０アルキル、Ｃ２１アルキル、Ｃ１９アルキル、Ｃ１８アルキル、Ｃ１５アルキル、Ｃ１４アルキル、Ｃ１３アルキル、Ｃ１２アルキル、Ｃ１１アルキル、Ｃ９アルキル、Ｃ８アルキル、Ｃ７アルキル、Ｃ６アルキル、Ｃ５アルキル、Ｃ２２アルケニル、Ｃ２０アルケニル、Ｃ１６アルケニル、Ｃ１０アルケニル、Ｃ２１アルケニル、Ｃ１９アルケニル、Ｃ１８アルケニル、Ｃ１５アルケニル、Ｃ１４アルケニル、Ｃ１３アルケニル、Ｃ１２アルケニル、Ｃ１１アルケニル、Ｃ９アルケニル、Ｃ８アルケニル、Ｃ７アルケニル、Ｃ６アルケニル、又はＣ

５アルケニルのうちのいずれかから選択され得る。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、Ｃ２２アルキル、Ｃ２０アルキル、Ｃ１６アルキル、Ｃ１０アルキル、Ｃ２１アルキル、Ｃ１９アルキル、Ｃ１８アルキル、Ｃ１５アルキル、Ｃ１４アルキル、Ｃ１３アルキル、Ｃ１２アルキル、Ｃ１１アルキル、Ｃ９アルキル、Ｃ８アルキル、Ｃ７アルキル、Ｃ６アルキル、及びＣ５アルキルのうちのいずれかから選択され得、アルキル鎖は、１つ以上の不飽和結合を有する。

【０２４１】

本明細書に記載のオリゴマー二本鎖のうちのいずれかでは、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドは、コンジュゲート基を含み得る。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基が、コンジュゲートリンカー及びコンジュゲート部分を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、第２の修飾されたオリゴヌクレオチドの５’末端で第２の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、修飾されたオリゴヌクレオチドの３’末端で第２の修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、Ｎ－アセチルガラクトサミンを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、トランスフェリン受容体（ＴｆＲ）（ＴｆＲ１及びＣＤ７１としても知られる）に対する親和性を有する細胞標的化部分を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、抗ＴｆＲ１抗体又はその断片を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、ＴｆＲ１に結合することができるタンパク質又はペプチドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、ＴｆＲ１に結合することができるアプタマーを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、Ｃ２２アルキル、Ｃ２０アルキル、Ｃ１６アルキル、Ｃ１０アルキル、Ｃ２１アルキル、Ｃ１９アルキル、Ｃ１８アルキル、Ｃ１５アルキル、Ｃ１４アルキル、Ｃ１３アルキル、Ｃ１２アルキル、Ｃ１１アルキル、Ｃ９アルキル、Ｃ８アルキル、Ｃ７アルキル、Ｃ６アルキル、Ｃ５アルキル、Ｃ２２アルケニル、Ｃ２０アルケニル、Ｃ１６アルケニル、Ｃ１０アルケニル、Ｃ２１アルケニル、Ｃ１９アルケニル、Ｃ１８アルケニル、Ｃ１５アルケニル、Ｃ１４アルケニル、Ｃ１３アルケニル、Ｃ１２アルケニル、Ｃ１１アルケニル、Ｃ９アルケニル、Ｃ８アルケニル、Ｃ７アルケニル、Ｃ６アルケニル、又はＣ５アルケニルのうちのいずれかから選択され得る。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、Ｃ２２アルキル、Ｃ２０アルキル、Ｃ１６アルキル、Ｃ１０アルキル、Ｃ２１アルキル、Ｃ１９アルキル、Ｃ１８アルキル、Ｃ１５アルキル、Ｃ１４アルキル、Ｃ１３アルキル、Ｃ１２アルキル、Ｃ１１アルキル、Ｃ９アルキル、Ｃ８アルキル、Ｃ７アルキル、Ｃ６アルキル、及びＣ５アルキルのうちのいずれかから選択され得、アルキル鎖は、１つ以上の不飽和結合を有する。

【０２４２】

ある特定の実施形態では、アンチセンス剤は、本明細書に記載のオリゴマー化合物又はオリゴマー二本鎖を含む、アンチセンス化合物を含む。ある特定の実施形態では、アンチセンス剤は、本明細書に記載のオリゴマー化合物又はオリゴマー二本鎖を含んでいてもよく、ＲＩＳＣ／Ａｇｏ２の活性化によってＰＣＤＨ１９核酸の量を低減することができるＲＮＡｉ剤である。ある特定の実施形態では、アンチセンス剤は、本明細書に記載のオリゴマー化合物又はオリゴマー二本鎖を含んでいてもよく、ＲＮＡｓｅ　Ｈの活性化によってＰＣＤＨ１９核酸の量を低減することができるＲＮＡｓｅ　Ｈ剤である。

【０２４３】

ある特定の実施形態は、２つ以上のオリゴマー二本鎖を含むオリゴマー剤を提供する。ある特定の実施形態では、オリゴマー剤は、本明細書に記載されるオリゴマー二本鎖のうちのいずれかの２つ以上を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー剤は、２つ以上の同じオリゴマー二本鎖を含み、これは、本明細書に記載されるオリゴマー二本鎖のうちのいずれかであり得る。ある特定の実施形態では、２つ以上のオリゴマー二本鎖は、一緒に結合されている。ある特定の実施形態では、２つ以上のオリゴマー二本鎖は、一緒に共有結合されている。ある特定の実施形態では、２つ以上のオリゴマー二本鎖の第２の修飾されたオリゴヌクレオチドは、一緒に共有結合されている。特定の実施形態では、２つ以上

のオリゴマー二本鎖の第２の修飾されたオリゴヌクレオチドは、それらの３’末端で一緒に共有結合されている。ある特定の実施形態では、２つ以上のオリゴマー二本鎖は、テトラエチレングリコールリンカーなどのグリコールリンカーによって一緒に共有結合されている。

【０２４４】

Ｉ．ある特定のオリゴヌクレオチド

ある特定の実施形態では、連結ヌクレオシドからなるオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物を、本明細書で提供する。オリゴヌクレオチドは、未修飾オリゴヌクレオチド（ＲＮＡ若しくはＤＮＡ）であることができる、又は、修飾オリゴヌクレオチドであることができる。修飾オリゴヌクレオチドは、未修飾ＲＮＡ又はＤＮＡと比較して、少なくとも１つの修飾を含む。すなわち、修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの修飾ヌクレオシド（修飾された糖部分及び／若しくは修飾された核酸塩基を含む）、並びに／又は、少なくとも１つの修飾ヌクレオシド間結合を含む。修飾されたオリゴヌクレオチドでの使用に好適な、ある特定の修飾されたヌクレオシド及び修飾されたヌクレオシド間結合は、以下に記載されている。

【０２４５】

Ａ．ある特定の修飾されたヌクレオシド

修飾されたヌクレオシドは、修飾された糖部分若しくは修飾された核酸塩基又は修飾された糖部分及び修飾された核酸塩基の両方を含む。ある特定の実施形態では、以下の修飾された糖部分、及び／又は、以下の修飾された核酸塩基を含む修飾ヌクレオシドを、修飾オリゴヌクレオチドに組み込むことができる。

【０２４６】

１．ある特定の糖部分

ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、非二環式の修飾された糖部分である。ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、二環式又は三環式糖部分である。ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、糖サロゲートである。そのような糖サロゲートは、修飾された糖部分の他の種類のものに対応する１つ以上の置換を含み得る。

【０２４７】

ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、１個以上の置換基（そのいずれもが、フラノシル環の２個の原子を架橋させて二環式構造を形成しない）を含むフラノシル環を含む、非二環式の修飾された糖部分である。このような非架橋置換基は、２’、３’、４’、及び／又は５’位における置換基を含むがこれらに限定されない、フラノシルの任意の位置に存在し得る。ある特定の実施形態では、非二環式の修飾された糖部分の１個以上の非架橋置換基は、分岐である。非二環式の修飾された糖部分に適した２’－置換基の例としては、２’－Ｆ、２’－ＯＣ$_3$Ｈ（「ＯＭｅ」又は「Ｏ－メチル」）、及び２’－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$（「ＭＯＥ」又は「Ｏ－メトキシエチル」）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、２’－置換基は、ハロ、アリル、アミノ、アジド、ＳＨ、ＣＮ、ＯＣＮ、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルコキシ、Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$置換アルコキシ、Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、Ｏ－Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$置換アルキル、Ｓ－アルキル、Ｎ（Ｒ$_m$）－アルキル、Ｏ－アルケニル、Ｓ－アルケニル、Ｎ（Ｒ$_m$）－アルケニル、Ｏ－アルキニル、Ｓ－アルキニル、Ｎ（Ｒ$_m$）－アルキニル、Ｏ－アルキレニル－Ｏ－アルキル、アルキニル、アルカリル、アラルキル、Ｏ－アルカリル、Ｏ－アラルキル、Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$ＳＣＨ$_3$、Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＮ（Ｒ$_m$）（Ｒ$_n$）又はＯＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ$_m$）（Ｒ$_n$）から選択され、各Ｒ$_m$及びＲ$_n$は、独立して、Ｈ、アミノ保護基、又は置換若しくは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$（「ＤＭＡＯＥ」）、Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$（「ＤＭＡＥＯＥ」）、Ｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．６，５３１，５８４、Ｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，８５９，２２１、及びＣｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．６，００５，０８７に記載される２’－置換基である。これらの２’－置換基のある特定の実施形態は、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ（ＮＯ$_2$）、チオ

ール、チオアルコキシ、チオアルキル、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル、及びアルキニルから独立して選択される１個以上の置換基で更に置換され得る。ある特定の実施形態では、非二環式の修飾された糖部分は、３’に置換基を含む。修飾された糖部分の３’位に好適な置換基群の例としては、アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルキル（例えば、メチル、エチル）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、非二環式の修飾された糖部分は、４’に置換基を含む。非二環式の修飾された糖部分に好適な４’－置換基の例には、これらに限定されないが、アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルキル、及びＭａｎｏｈａｒａｎ　ｅｔ　ａｌ．，ＷＯ２０１５／１０６１２８に記載されるものが挙げられる。非二環式の修飾された糖部分に適した５’－置換基の例としては、５’－メチル（Ｒ又はＳ）、５’－ビニル、及び５’－メトキシが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、非二環式の修飾された糖部分は、１個より多い非架橋糖置換基、例えば、２’－Ｆ－５’－メチル糖部分、並びにＭｉｇａｗａ　ｅｔ　ａｌ．，ＷＯ２００８／１０１１５７及びＲａｊｅｅｖ　ｅｔ　ａｌ．，ＵＳ２０１３／０２０３８３６に記載される修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオシドを含む。

【０２４８】

ある特定の実施形態では、２’－置換非二環式の修飾されたヌクレオシドは、Ｆ、NH_2、N_3、OCF_3、OCH_3、$O(CH_2)_3NH_2$、$CH_2CH=CH_2$、$OCH_2CH=CH_2$、$OCH_2CH_2OCH_3$、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$、$O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$及びＮ－置換アセトアミド（$OCH_2C(=O)-N(R_m)(R_n)$）から選択される非架橋２’－置換基を含む糖部分を含み、式中、各R_m及びR_nは、独立して、Ｈ、アミノ保護基、又は置換若しくは非置換のC_1-C_{10}アルキルである。

【０２４９】

ある特定の実施形態では、２’－置換ヌクレオシド非二環式の修飾されたヌクレオシドは、Ｆ、OCF_3、OCH_3、$OCH_2CH_2OCH_3$、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$、$O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$（「ＤＭＡＯＥ」）、$O(CH_2)_2O(CH2)_2N(CH_3)_2$（「ＤＭＡＥＯＥ」）及び$OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$（「ＮＭＡ」）から選択される非架橋２’置換基を含む糖部分を含む。

【０２５０】

ある特定の実施形態では、２’－置換非二環式の修飾されたヌクレオシドは、Ｆ、OCH_3及び$OCH_2CH_2OCH_3$から選択される非架橋２’置換基を含む糖部分を含む。

【０２５１】

ある特定の実施形態では、修飾フラノシル糖部分、及び、このような修飾フラノシル糖部分を組み込むヌクレオシドは、異性体構造により更に定義される。例えば、２’－デオキシフラノシル糖部分は、自然に存在するβ－Ｄ－デオキシリボシル構造以外の、７つの異性体構造を取り得る。このような修飾された糖部分は、例えば、本明細書に参照により組み込まれる、ＷＯ２０１９／１５７５３１に記載されている。２’－修飾された糖部分は、２’－デオキシフラノシル糖部分と比較して、２’位に、追加のキラル中心を有する。したがって、そのような糖部分は、合計で１６種類の、取り得る異性体構造を有する。本明細書に記載する２’－修飾された糖部分は、別途定めがない限り、β－Ｄ－リボシル異性体構造である。

【０２５２】

天然に存在する核酸では、糖は、互いに３’から５’に結合される。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、例えば、２’又は逆に５’から３’に、交互の位置で結合された１つ以上のヌクレオシド又は糖部分を含む。例えば、結合が２’位にある場合、２’－置換基は、代わりに３’位にあってもよい。

【０２５３】

ある特定の修飾された糖部分は、フラノシル環の２個の原子を架橋して第２の環を形成

する置換基を含み、二環式糖部分をもたらす。そのような二環式糖部分を含むヌクレオシドは、二環式ヌクレオシド（ＢＮＡ）、ロックドヌクレオシド、又は立体構造的に制限されたヌクレオチド（ＣＲＮ）と呼ばれている。そのようなある特定の化合物は、米国特許公開第２０１３／０１９０３８３号、及びＰＣＴ公開第２０１３／０３６８６８号に記載されている。ある特定のそのような実施形態では、二環式糖部分は、４’位と２’位のフラノース環原子間の架橋を含む。ある特定のそのような実施形態では、フラノース環は、リボース環である。そのような４’から２’への架橋糖置換基の例には、４’－C_2H２’、４’－（CH_2）$_2$－２’、４’－（C_2H）$_3$－２’、４’－C_2H－Ｏ－２’（「ＬＮＡ」）、４’－CH_2－Ｓ－２’、４’－（C_2H）$_2$－Ｏ－２’（「ＥＮＡ」）、４’－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－２’（Ｓ配置の場合、「拘束エチル」又は「ｃＥｔ」と呼ばれる）、４’－CH_2－Ｏ－CH_2－２’、４’－C_2H－Ｎ（Ｒ）－２’、４’－ＣＨ（C_2HＯＣＨ$_3$）－Ｏ－２’（「拘束ＭＯＥ」又は「ｃＭＯＥ」）及びそれらの類似体（例えば、Ｓｅｔｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．７，３９９，８４５、Ｂｈａｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．７，５６９，６８６、Ｓｗａｙｚｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．７，７４１，４５７、及びＳｗａｙｚｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，０２２，１９３を参照のこと）、４’－Ｃ（CH_3）（ＣＨ$_3$）－Ｏ－２’及びその類似体（例えば、Ｓｅｔｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，２７８，２８３を参照のこと）、４’－CH_2－Ｎ（ＯＣＨ$_3$）－２’及びその類似体（例えば、Ｐｒａｋａｓｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，２７８，４２５を参照のこと）、４’－CH_2－Ｏ－Ｎ（ＣＨ$_3$）－２’（例えば、Ａｌｌｅｒｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．７，６９６，３４５及びＡｌｌｅｒｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，１２４，７４５を参照のこと）、４’－CH_2－Ｃ（Ｈ）（ＣＨ$_3$）－２’（例えば、Ｚｈｏｕ，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００９，７４，１１８－１３４を参照のこと）、４’－CH_2－Ｃ（＝CH_2）－２’及びその類似体（例えば、Ｓｅｔｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，２７８，４２６を参照のこと）、４’－Ｃ（R_aR_b）－Ｎ（Ｒ）－Ｏ－２’、４’－Ｃ（R_aR_b）－Ｏ－Ｎ（Ｒ）－２’、４’－C_2H－Ｏ－Ｎ（Ｒ）－２’、並びに４’－C_2H－Ｎ（Ｒ）－Ｏ－２’が挙げられるが、これらに限定されず、各Ｒ、R_a、及びR_bは、独立して、Ｈ、保護基、又はＣ$_1$－Ｃ$_{12}$アルキルである（例えば、Ｉｍａｎｉｓｈｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．７，４２７，６７２を参照のこと）。

【０２５４】

ある特定の実施形態では、そのような４’から２’への架橋は、独立して、－［Ｃ（Ｒａ）（Ｒｂ）］ｎ－、－［Ｃ（Ｒａ）（Ｒｂ）］ｎ－Ｏ－、Ｃ（Ｒａ）＝Ｃ（Ｒｂ）－、Ｃ（Ｒａ）＝Ｎ－、Ｃ（＝ＮＲａ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－、－Ｓｉ（Ｒａ）２－、－Ｓ（＝Ｏ）ｘ－、及びＮ（Ｒａ）－から選択される１～４の連結基を独立して含み、

式中、

ｘは、０、１、又は２であり、

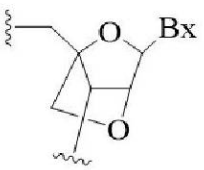
ｎが、１、２、３、又は４であり、

各Ｒａ及びＲｂは、独立して、Ｈ、保護基、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ１２アルキル、置換Ｃ１－Ｃ１２アルキル、Ｃ２－Ｃ１２アルケニル、置換Ｃ２－Ｃ１２アルケニル、Ｃ２－Ｃ１２アルキニル、置換Ｃ２－Ｃ１２アルキニル、Ｃ５－Ｃ２０アリール、置換Ｃ５－Ｃ２０アリール、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、Ｃ５－Ｃ７脂環式ラジカル、置換Ｃ５－Ｃ７脂環式ラジカル、ハロゲン、ＯＪ１、ＮＪ１Ｊ２、ＳＪ１、Ｎ３、ＣＯＯＪ１、アシル（Ｃ（＝Ｏ）－Ｈ）、置換アシル、ＣＮ、スルホニル（Ｓ（＝Ｏ）２－Ｊ１）、又はスルホキシル（Ｓ（＝Ｏ）－Ｊ１）であり、各Ｊ１及びＪ２は、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ１２アルキル、置換Ｃ１－Ｃ１２アルキル、Ｃ２－Ｃ１２アルケニル、置換Ｃ２－Ｃ１２アルケニル、Ｃ２－Ｃ１２アルキニル、置換Ｃ２－Ｃ１２アルキニル、Ｃ５－Ｃ２０アリール、置換Ｃ５－Ｃ２０アリール、アシル（Ｃ（＝Ｏ）－Ｈ）、置換アシル、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、Ｃ１－Ｃ１２アミノアルキル、置換Ｃ１－Ｃ１２アミノアルキル、又は保護基である。

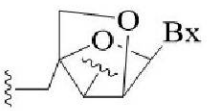
【０２５５】

追加の二環式糖部分は、当該技術分野で既知であり、例えば、Ｆｒｅｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１９９７，２５（２２），４４２９－４４４３、Ａｌｂａｅｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００６，７１，７７３１－７７４０，Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．，１９９８，４，４５５－４５６、Ｋｏｓｈｋｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９９８，５４，３６０７－３６３０、Ｗａｈｌｅｓｔｅｄｔ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，２０００，９７，５６３３－５６３８、Ｋｕｍａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，１９９８，８，２２１９－２２２２、Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９８，６３，１００３５－１００３９、Ｓｒｉｖａｓｔａｖａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２００７，１２９，８３６２－８３７９、Ｅｌａｙａｄｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ Ｉｎｖｅｎｓ．Ｄｒｕｇｓ，２００１，２，５５８－５６１、Ｂｒａａｓｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．，２００１，８，１－７、Ｏｒｕｍ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．，２００１，３，２３９－２４３、Ｗｅｎｇｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．７，０５３，２０７、Ｉｍａｎｉｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．６，２６８，４９０、Ｉｍａｎｉｓｈｉ ｅｔ ａｌ．Ｕ．Ｓ．６，７７０，７４８、Ｉｍａｎｉｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．ＲＥ４４，７７９、Ｗｅｎｇｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．６，７９４，４９９、Ｗｅｎｇｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．６，６７０，４６１、Ｗｅｎｇｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．７，０３４，１３３、Ｗｅｎｇｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，０８０，６４４、Ｗｅｎｇｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，０３４，９０９、Ｗｅｎｇｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，１５３，３６５、Ｗｅｎｇｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．７，５７２，５８２、及びＲａｍａｓａｍｙ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．６，５２５，１９１、Ｔｏｒｓｔｅｎ ｅｔ ａｌ．，ＷＯ２００４／１０６３５６、Ｗｅｎｇｅｌ ｅｔ ａｌ．，ＷＯ１９９９／０１４２２６、Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．，ＷＯ２００７／１３４１８１、Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．７，５４７，６８４、Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．７，６６６，８５４、Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，０８８，７４６、Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．７，７５０，１３１、Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，０３０，４６７、Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，２６８，９８０、Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，５４６，５５６、Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，５３０，６４０、Ｍｉｇａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．９，０１２，４２１、Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，５０１，８０５、Ａｌｌｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，ＵＳ２００８／００３９６１８、及びＭｉｇａｗａ ｅｔ ａｌ．，ＵＳ２０１５／０１９１７２７を参照されたい。ある特定の実施形態では、二環式糖部分及びそのような二環式糖部分を組み込むヌクレオシドは、異性体配置によって更に定義される。例えば、ＬＮＡヌクレオシド（本明細書に記載される）は、α－Ｌ配置又はβ－Ｄ配置にあり得る。

【化３】



LNA (β-D-配置)
架橋=4'-CH_2-O-2'



α-L-LNA (α-L-配置)
架橋=4'-CH_2-O-2'

【０２５６】

α－Ｌ－メチレンオキシ（４’－CH_2－Ｏ－２’）又はα－Ｌ－ＬＮＡ二環式ヌクレオシドは、アンチセンス活性を示したオリゴヌクレオチドに組み込まれている（Ｆｒｉｅｄｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２００３，２１

，６３６５－６３７２）。ｓｉＲＮＡへのロックド核酸の付加は、血清中のｓｉＲＮＡの安定性を増加させ、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）Ｍａｌ　Ｃａｎｅ　Ｔｈｅｒ　６（３）：８３３－８４３、Ｇｒｕｎｗｅｌｌｅｒ，Ａ．ｅｔ　ａｌ．，（２００３）Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　３１（１２）：３１８５－３１９３）。本明細書において、二環式ヌクレオシドの一般的説明は、両方の異性体配置を含む。特定の二環式ヌクレオシド（例えばＬＮＡ又はｃＥｔ）の位置が、本明細書における例示的な実施形態で特定されるとき、それらは、別途定めがない限り、β－Ｄ配置にある。

【０２５７】

ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、１個以上の非架橋糖置換基及び１個以上の架橋糖置換基（例えば、５’－置換及び４’－２’架橋糖）を含む。

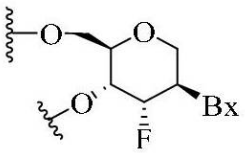
【０２５８】

ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、糖サロゲートである。ある特定のそのような実施形態では、糖部分の酸素原子は、例えば、硫黄、炭素、又は窒素原子で置き換えられる。ある特定のそのような実施形態では、そのような修飾された糖部分はまた、本明細書に記載されるような架橋及び／又は非架橋置換基も含む。例えば、ある特定の糖サロゲートは、４’－硫黄原子並びに２’位での置換（例えば、Ｂｈａｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．７，８７５，７３３及びＢｈａｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．７，９３９，６７７を参照のこと）及び／又は５’位での置換を含む。

【０２５９】

ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、５個の原子以外を有する環を含む。例えば、ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、６員のテトラヒドロピラン（「ＴＨＰ」）を含む。そのようなテトラヒドロピランは、更に修飾又は置換されてもよい。そのような修飾されたテトラヒドロピランを含むヌクレオシドは、これらに限定されないが、ヘキシトール核酸（「ＨＮＡ」）、アニトール核酸（「ＡＮＡ」）、マンニトール核酸（「ＭＮＡ」）（例えば、Ｌｅｕｍａｎｎ，ＣＪ．Ｂｉｏｏｒｇ．＆Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００２，１０，８４１－８５４を参照のこと）、フルオロＨＮＡ：

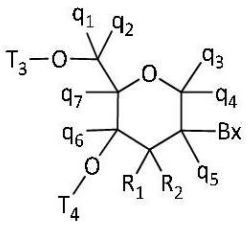
【化４】



F-HNA

（「Ｆ－ＨＮＡ」、例えば、Ｓｗａｙｚｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，０８８，９０４、Ｓｗａｙｚｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，４４０，８０３、Ｓｗａｙｚｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．８，７９６，４３７、及びＳｗａｙｚｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｕ．Ｓ．９，００５，９０６を参照のこと；Ｆ－ＨＮＡはまた、Ｆ－ＴＨＰ又は３’－フルオロテトラヒドロピランとも称され得る）、及び以下の式を有する追加の修飾されたＴＨＰ化合物を含むヌクレオシドを含み、

【化５】



式中、独立して、当該修飾されたＴＨＰヌクレオシドの各々について、

Ｂｘは、核酸塩基部分であり、

T_3及びT_4は各々独立して、修飾されたＴＨＰヌクレオシドをオリゴヌクレオチドの残りに結合するヌクレオシド間結合基であるか、又はT_3及びT_4の一方は、修飾されたＴＨＰヌクレオシドをオリゴヌクレオチドの残りに結合するヌクレオシド間結合基であり、T_3及びT_4の他方は、Ｈ、ヒドロキシル保護基、結合されたコンジュゲート基、又は５’若しくは３’－末端基であり、

q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6及びq_7は、各々独立して、Ｈ、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、置換C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、又は置換C_2－C_6アルキニルであり、

R_1及びR_2の各々は、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルコキシ、NJ_1J_2、SJ_1、N_3、$OC(=X)J_1$、$OC(=X)NJ_1J_2$、$NJ_3C(=X)NJ_1J_2$、及びＣＮから独立して選択され、但し、Ｘは、Ｏ、Ｓ又はNJ_1であり、各J_1、J_2、及びJ_3は、独立して、Ｈ又はC_1－C_6アルキルである。

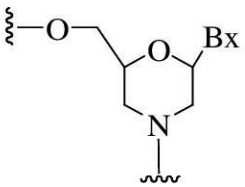
【０２６０】

ある特定の実施形態では、q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6及びq_7が各々Ｈである修飾ＴＨＰヌクレオシドが提供される。ある特定の実施形態では、q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6及びq_7の少なくとも１つはＨ以外である。ある特定の実施形態では、q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6及びq_7の少なくとも１つはメチルである。ある特定の実施形態では、R_1及びR_2の一方がＦである修飾ＴＨＰヌクレオシドが提供される。ある特定の実施形態では、R_1はＦであり、R_2はＨであり、ある特定の実施形態では、R_1はメトキシであり、R_2はＨであり、ある特定の実施形態では、R_1はメトキシエトキシであり、R_2はＨである。

【０２６１】

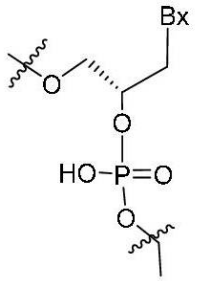
ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、５個よりも多くの原子及び１個よりも多くのヘテロ原子を有する環を含む。例えば、モルホリノ糖部分を含むヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドにおけるそれらの使用が報告されている（例えば、Ｂｒａａｓｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００２、４１，４５０３－４５１０及びＳｕｍｍｅｒｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，６９８，６８５、Ｓｕｍｍｅｒｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，１６６，３１５、Ｓｕｍｍｅｒｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，１８５，４４４、並びにＳｕｍｍｅｒｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，０３４，５０６を参照のこと）。本明細書で使用する場合、「モルホリノ」という用語は、以下の構造を有する糖サロゲートを意味する。

【化６】



【０２６２】
ある特定の実施形態では、モルホリノは、例えば、上記のモルホリノ構造から種々の置換基を付加するか又は変更することによって、修飾されてもよい。そのような糖サロゲートは、本明細書で「修飾されたモルホリノ」と称される。
【０２６３】
ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、非環式部分を含む。そのような非環式糖サロゲートを含むヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドの例には、ペプチド核酸（「ＰＮＡ」）、非環式ブチル核酸（例えば、Ｋｕｍａｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｒｇ．Ｂｉｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２０１３，１１，５８５３－５８６５を参照のこと）、並びにＭａｎｏｈａｒａｎ　ｅｔ　ａｌ．，ＷＯ２０１１／１３３８７６に記載されるヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドが含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、非環式部分を含む。そのような非環式糖サロゲートを含むヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドの例には、ペプチド核酸（「ＰＮＡ」）、非環式ブチル核酸（例えば、Ｋｕｍａｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｒｇ．Ｂｉｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２０１３，１１，５８５３－５８６５を参照のこと）、並びにＭａｎｏｈａｒａｎ　ｅｔ　ａｌ．，ＵＳ２０１３／１３０３７８に記載されるヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドが含まれるが、これらに限定されない。ＰＮＡ化合物の調製を教示する代表的な米国特許には、米国特許第５，５３９，０８２号、同第５，７１４，３３１号、及び同第５，７１９，２６２号が含まれるが、これらに限定されない。本発明のオリゴヌクレオチドでの使用に好適な追加のＰＮＡ化合物は、例えば、Ｎｉｅｌｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９９１，２５４，１４９７－１５００に記載されている。
【０２６４】
ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、ＵＮＡ（ロックされていない核酸）ヌクレオシドの「ロックされていない」糖構造である。ＵＮＡは、ロックされていない非環式核酸であり、糖の結合のうちのいずれかが除去され、ロックされていない糖サロゲートを形成する。ＵＮＡの調製を教示する代表的な米国公報には、これらに限定されないが、米国特許第８，３１４，２２７号、及び米国特許公開第２０１３／００９６２８９号、同第２０１３／００１１９２２号、及び同第２０１１／０３１３０２０号が含まれ、これらの各々の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０２６５】
ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、以下に示されるＧＮＡ（グリコール核酸）ヌクレオシドに見出されるようなグリセロールであり、
【化７】

(S)-GNA



式中、Ｂｘは、任意の核酸塩基を表す。
【０２６６】
修飾されたヌクレオシドに使用され得る多くの他の二環式糖及び三環式糖並びに糖サロゲートは、当該技術分野で既知である。
【０２６７】
２．ある特定の修飾された核酸塩基

ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、未修飾核酸塩基を含む１つ以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾された核酸塩基を含む１つ以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、脱塩基ヌクレオシドと称される、核酸塩基を含まない１つ以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、１つ以上のイノシンヌクレオシド（すなわち、ヒポキサンチン核酸塩基を含むヌクレオシド）を含む。

【０２６８】

ある特定の実施形態では、修飾された核酸塩基は、５－置換ピリミジン、６－アザピリミジン、アルキル又はアルキニル置換ピリミジン、アルキル置換プリン、並びにＮ－２、Ｎ－６、及びＯ－６置換プリンから選択される。ある特定の実施形態では、修飾された核酸塩基は、５－メチルシトシン、２－アミノプロピルアデニン、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、６－Ｎ－メチルグアニン、６－Ｎ－メチルアデニン、２－プロピルアデニン、２－チオウラシル、２－チオチミン及び２－チオシトシン、５－プロピニル（－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$）ウラシル、５－プロピニルシトシン、６－アゾウラシル、６－アゾシトシン、６－アゾチミン、５－リボシルウラシル（シュードウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシル、８－アザ及び他の８－置換プリン、５－ハロ、特に５－ブロモ、５－トリフルオロメチル、５－ハロウラシル、及び５－ハロシトシン、７－メチルグアニン、７－メチルアデニン、２－Ｆ－アデニン、２－アミノアデニン、７－デアザグアニン、７－デアザアデニン、３－デアザグアニン、３－デアザアデニン、６－Ｎ－ベンゾイルアデニン、２－Ｎ－イソブチリルグアニン、４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、４－Ｎ－ベンゾイルウラシル、５－メチル４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、５－メチル４－Ｎ－ベンゾイルウラシル、一般的な塩基、疎水性塩基、無差別塩基、サイズ拡張された塩基、並びにフッ素化塩基から選択される。更なる修飾された核酸塩基には、１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン、１，３－ジアザフェノチアジン－２－オン、及び９－（２－アミノエトキシ）－１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン（Ｇ－クランプ）などの三環式ピリミジンが含まれる。修飾された核酸塩基は、プリン又はピリミジン塩基が他の複素環、例えば、７－デアザ－アデニン、７－デアザグアノシン、２－アミノピリジン、及び２－ピリドンで置き換えられるものも含み得る。更なる核酸塩基は、Ｍｅｒｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．３，６８７，８０８に開示されるもの、Ｔｈｅ Ｃｏｎｃｉｓｅ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ Ｏｆ Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ａｎｄ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｋｒｏｓｃｈｗｉｔｚ，Ｊ．Ｉ．，Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９０，８５８－８５９、Ｅｎｇｌｉｓｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗａｎｄｔｅ Ｃｈｅｍｉｅ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９１，３０，６１３；Ｓａｎｇｈｖｉ，Ｙ．Ｓ．，Ｃｈａｐｔｅｒ １５，Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｃｒｏｏｋｅ，Ｓ．Ｔ．ａｎｄ Ｌｅｂｌｅｕ，Ｂ．，Ｅｄｓ．，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，１９９３，２７３－２８８に開示されるもの、及びＣｈａｐｔｅｒｓ ６ ａｎｄ １５，Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｄｒｕｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｃｒｏｏｋｅ Ｓ．Ｔ．，Ｅｄ．，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，２００８，１６３－１６６及び４４２－４４３に開示されるものを含む。

【０２６９】

上記のある特定の修飾された核酸塩基及び他の修飾された核酸塩基の調製を教示する刊行物としては、特に限定されないが、Ｍａｎｏｈａｒａｎ ｅｔ ａｌ．，ＵＳ２００３／０１５８４０３、Ｍａｎｏｈａｒａｎ ｅｔ ａｌ．，ＵＳ２００３／０１７５９０６、Ｄｉｎｈ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．４，８４５，２０５、Ｓｐｉｅｌｖｏｇｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，１３０，３０２、Ｒｏｇｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，１３４，０６６、Ｂｉｓｃｈｏｆｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，１７５，２７３、Ｕｒｄｅａ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，３６７，０６６、Ｂｅｎｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，４３２，２７２、Ｍａｔｔｅｕｃｃｉ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，４

３４，２５７、Ｇｍｅｉｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，４５７，１８７、Ｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，４５９，２５５、Ｆｒｏｅｈｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，４８４，９０８、Ｍａｔｔｅｕｃｃｉ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，５０２，１７７、Ｈａｗｋｉｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，５２５，７１１、Ｈａｒａｌａｍｂｉｄｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，５５２，５４０、Ｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，５８７，４６９、Ｆｒｏｅｈｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，５９４，１２１、Ｓｗｉｔｚｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，５９６，０９１、Ｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，６１４，６１７、Ｆｒｏｅｈｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，６４５，９８５、Ｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，６８１，９４１、Ｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，８１１，５３４、Ｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，７５０，６９２、Ｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，９４８，９０３、Ｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，５８７，４７０、Ｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，４５７，１９１、Ｍａｔｔｅｕｃｃｉ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，７６３，５８８、Ｆｒｏｅｈｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，８３０，６５３、Ｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．５，８０８，０２７、Ｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．６，１６６，１９９、及びＭａｔｔｅｕｃｃｉ ｅｔ ａｌ．，Ｕ．Ｓ．６，００５，０９６が挙げられる。

【０２７０】

３．ある特定の修飾されたヌクレオシド間結合

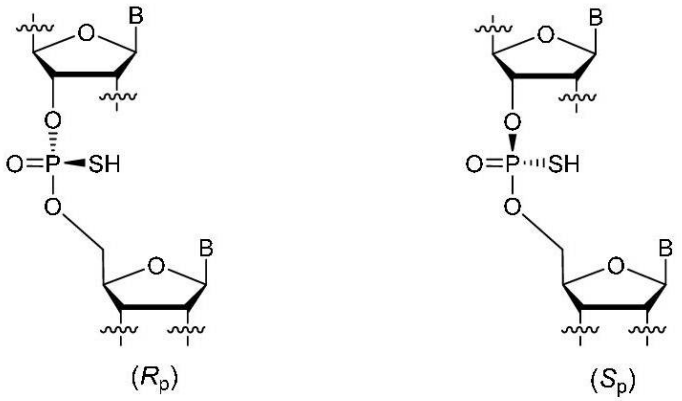
ＲＮＡ及びＤＮＡの自然に存在するヌクレオシド間結合は、３’から５’へのホスホジエステル結合である。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、１つ以上の修飾ヌクレオシド間結合を用いて互いに結合され得る。ヌクレオシド間結合基の２つの主なクラスは、リン原子の存在又は不在によって定義される。代表的なリンを含有するヌクレオシド間結合としては、ホスホジエステル結合（「Ｐ＝Ｏ」）（未修飾又は自然に存在する結合とも称される）、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ホスホロアミダート、並びに、ホスホロチオエート（「Ｐ＝Ｓ」）及びホスホロジチオエート（「ＨＳ－Ｐ＝Ｓ」）、を含むリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。代表的なリン非含有ヌクレオシド間結合基には、メチレンメチルイミノ（－ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｏ－ＣＨ$_2$－）、チオジエステル、チオノカルバメート（－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ）－Ｓ－）、シロキサン（－Ｏ－ＳｉＨ$_2$－Ｏ－）、及びＮ，Ｎ’－ジメチルヒドラジン（－ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－）が挙げられるが、これらに限定されない。自然に存在するリン酸結合と比較して、修飾ヌクレオシド間結合は、オリゴヌクレオチドのヌクレアーゼ耐性を変える（通常は増加させる）ために使用され得る。ある特定の実施形態では、キラル原子を有するヌクレオシド間結合を、ラセミ混合物として、又は、別個のエナンチオマーとして調製することができる。リン含有及び非リン含有ヌクレオシド間結合の調製方法は、当業者に周知である。

【０２７１】

キラル中心を有する代表的なヌクレオシド間結合には、アルキルホスホネート及びホスホロチオエートが含まれるが、これらに限定されない。キラル中心を有するヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドは、立体的にランダムなヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドの集団として、又は特定の立体化学的配置にあるホスホロチオエート結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドの集団として調製され得る。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含み、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合は全て、立体的にランダムである。このような修飾オリゴヌクレオチドは、各ホスホロチオエート結合の立体化学配置のランダムな選択をもたらす合成方法を用いて生成することができる。にもかかわらず、各別個のオリゴヌクレオチド分子の、各別個のホスホロチオエートは、画定された立体配置を有する。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、特定の、独立して選択される立体化学配置内で、１つ以上の特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾オリゴヌクレオチドに対して濃縮される。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート結合の特定の構造は、集団内の分子の少なくとも６５％に存在す

る。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート結合の特定の構造は、集団内の分子の少なくとも７０％に存在する。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート結合の特定の構造は、集団内の分子の少なくとも８０％に存在する。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート結合の特定の構造は、集団内の分子の少なくとも９０％に存在する。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート結合の特定の構造は、集団内の分子の少なくとも９９％に存在する。修飾されたオリゴヌクレオチドのそのようなキラル的に濃縮された集団は、当該技術分野で既知の合成方法、例えば、Ｏｋａ　ｅｔ　ａｌ．，ＪＡＣＳ　１２５，８３０７（２００３）、Ｗａｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｎｕｃ．Ａｃｉｄ．Ｒｅｓ．４２，１３４５６（２０１４）、及びＷＯ２０１７／０１５５５５に記載される方法を使用して生成され得る。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの集団は、（Ｓｐ）配置にある少なくとも１つの示されるホスホロチオエートを有する修飾されたオリゴヌクレオチドが濃縮されている。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの集団は、（Ｒｐ）配置にある少なくとも１つのホスホロチオエートを有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている。ある特定の実施形態では、（Ｒｐ）及び／又は（Ｓｐ）ホスホロチオエートを含む修飾されたオリゴヌクレオチドは、それぞれ、以下の式のうちの１つ以上を含み、式中、「Ｂ」は、核酸塩基を示す。

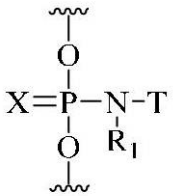
【化８】



【０２７２】

ある特定の実施形態では、修飾されたヌクレオシド間結合は、以下の式を有する結合基を含む。

【化９】



を含み、修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合基について、独立して、

Ｘは、Ｏ又はＳから選択され、

R_1は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、及び置換C_1－C_6アルキルから選択され、

Ｔは、SO_2R_2、Ｃ（＝Ｏ）R_3、及びＰ（＝Ｏ）R_4R_5から選択され、

R_2は、アリール、置換アリール、複素環、置換複素環、芳香族複素環、置換芳香族複素環、ジアゾール、置換ジアゾール、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルケニル、C_1－C_6アルキニル、置換C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルケニル置換C_1－C_6アルキニル、及びコンジュゲート基から選択され、

R_3は、アリール、置換アリール、CH_3、$N(CH_3)_2$、OCH_3、及びコンジュゲート基から選択され、

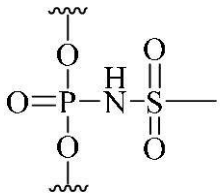
R_4は、OCH_3、OH、C_1-C_6アルキル、置換C_1-C_6アルキル、及びコンジュゲート基から選択され、

R_5は、OCH_3、OH、C_1-C_6アルキル、及び置換C_1-C_6アルキルから選択される。

【０２７３】

ある特定の実施形態では、修飾されたヌクレオシド間結合は、以下の式を有するメシルホスホロアミデート結合基を含む。

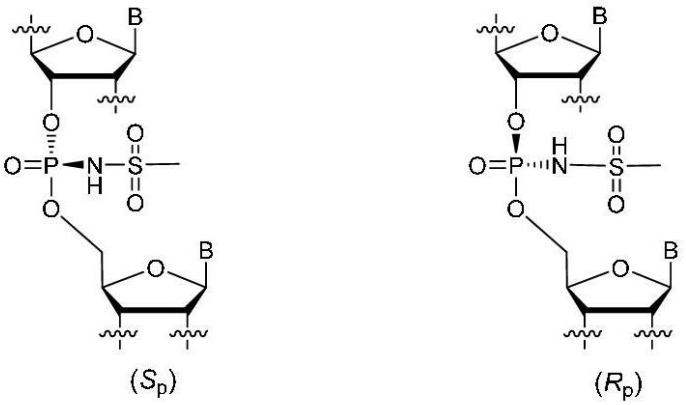
【化１０】



【０２７４】

ある特定の実施形態では、メシルホスホロアミデートヌクレオシド間結合は、キラル中心を含み得る。ある特定の実施形態では、（Ｒｐ）及び／又は（Ｓｐ）メシルホスホロアミデートを含む修飾されたオリゴヌクレオチドは、それぞれ、以下の式のうちの１つ以上を含み、式中、「Ｂ」は、核酸塩基を示す。

【化１１】



別途示されない限り、本明細書に記載する修飾オリゴヌクレオチドのキラルなヌクレオシド間結合は、立体的にランダムであるか、又は、特定の立体化学配置をとることができる。

【０２７５】

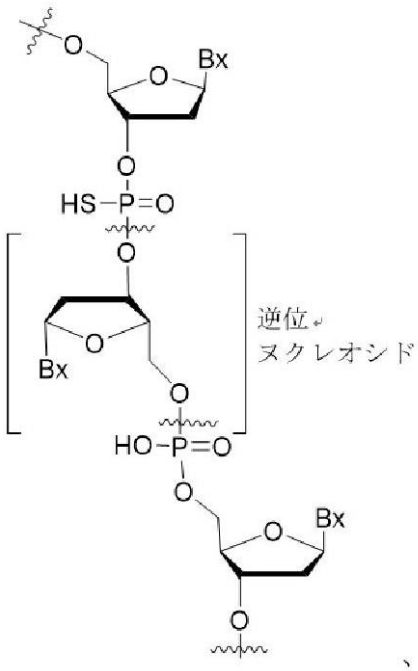
中性のヌクレオシド間結合としては、限定されるものではないが、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ＭＭＩ（３’－CH_2－Ｎ（CH_3）－Ｏ－５’）、アミド－３（３’－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－５’）、アミド－４（３’－CH_2－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（＝Ｏ）－５’）、ホルムアセタール（３’－Ｏ－CH_2－Ｏ－５’）、メトキシプロピル（ＭＯＰ）、及びチオホルムアセタール（３’－Ｓ－CH_2－Ｏ－５’）が挙げられる。更なる中性ヌクレオシド間結合には、シロキサン（ジアルキルシロキサン）、カルボキシレートエステル、カルボキサミド、スルフィド、スルホネートエステル、及びアミドを含む非イオン結合が含まれる（例えば、Ｃａｒｂｏｈｙｄｒａｔｅ Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、Ｙ．Ｓ．Ｓａｎｇｈｖｉ ａｎｄ Ｐ．Ｄ．Ｃｏｏｋ，Ｅｄｓ．，ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ ５８０、Ｃ

ｈａｐｔｅｒｓ　３　ａｎｄ　４，４０－６５を参照のこと）。更なる中性ヌクレオシド間結合には、混合Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びCH_2構成要素部分を含む非イオン結合が含まれる。

【０２７６】

ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、以下に示されるように、１つ以上の逆位ヌクレオシドを含み、

【化１２】



式中、各Ｂｘは、独立して、任意の核酸塩基を表す。

【０２７７】

ある特定の実施形態では、逆位ヌクレオシドは、末端（すなわち、オリゴヌクレオチドの一方の末端にある最後のヌクレオシド）であり、したがって、上記に示される１つのヌクレオシド間結合のみが存在する。ある特定のそのような実施形態では、追加の特徴（コンジュゲート基など）は、逆位ヌクレオシドに結合され得る。そのような末端逆位ヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドのどちらかの末端又は両方の末端に結合され得る。

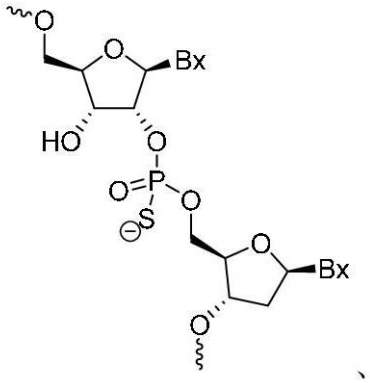
【０２７８】

ある特定の実施形態では、そのような基は、核酸塩基を欠き、本明細書では、逆位糖部分と称される。ある特定の実施形態では、逆位糖部分は、末端（すなわち、オリゴヌクレオチドの一方の末端にある最後のヌクレオシド）であり、したがって、上記に示される１つのヌクレオシド間結合のみが存在する。ある特定のそのような実施形態では、追加の特徴（コンジュゲート基など）は、逆位糖部分に結合され得る。そのような末端逆位糖部分は、オリゴヌクレオチドのどちらかの末端又は両方の末端に結合され得る。

【０２７９】

ある特定の実施形態では、核酸は、標準的な３’から５’結合ではなく、２’から５’に結合することができる。そのような結合を、以下に示す。

【化１３】



式中、各Ｂｘは、任意の核酸塩基を表す。

【０２８０】

Ｂ．ある特定のモチーフ

ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾された糖部分を含む１つ以上の修飾ヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾された核酸塩基を含む１つ以上の修飾ヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾ヌクレオシド間結合を含む。このような実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの、修飾、未修飾、及び、異なる修飾をされた糖部分、核酸塩基、及び／又は、ヌクレオシド間結合が、あるパターン又はモチーフを画定する。ある特定の実施形態では、糖部分、核酸塩基、及び、ヌクレオシド間結合のパターンはそれぞれ、互いに無関係である。したがって、修飾オリゴヌクレオチドは、その糖モチーフ、核酸塩基モチーフ、及び／又は、ヌクレオシド間結合モチーフにより説明されることができる（本明細書で使用される場合、核酸塩基モチーフは、核酸塩基の配列に関係なく、核酸塩基に対する修飾を示す）。

【０２８１】

１．ある特定の糖モチーフ

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、画定されたパターン又は糖モチーフ内のオリゴヌクレオチド又はその領域に沿って配置された、１種以上の修飾された糖及び／又は未修飾糖部分を含む。ある特定の例において、このような糖モチーフとしては、本明細書で論じる糖修飾のいずれかが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２８２】

ギャップマーオリゴヌクレオチド

ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、２つの外部領域又は「ウイング」及び中心若しくは内部領域又は「ギャップ」によって定義されるギャップマーモチーフを有する領域を含むか、又はそれからなる。ギャップマーモチーフの３つの領域（５’－ウイング、ギャップ、及び３’－ウイング）は、ヌクレオシドの連続する配列を形成し、ウイングの各々のヌクレオシドの糖部分の少なくとも一部は、ギャップのヌクレオシドの糖部分の少なくとも一部とは異なる。具体的には、ギャップに最も隣接する各ウイングのヌクレオシドの少なくとも糖部分（５’－ウイングの３’－末端ヌクレオシド及び３’－ウイングの５’－末端ヌクレオシド）は、隣接するギャップヌクレオシドの糖部分とは異なり、したがって、ウイングとギャップとの間の境界を画定する（すなわち、ウイング／ギャップジャンクション）。ある特定の実施形態では、ギャップ内の糖部分は、互いに同じである。ある特定の実施形態では、ギャップは、ギャップの１つ以上の他のヌクレオシドの糖部分とは異なる糖部分を有する１つ以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、２つのウイングの糖モチーフは、互いに同じである（対称ギャップマー）。ある特定の実施形態では、５’－ウイングの糖モチーフは、３’－ウイングの糖モチーフと異なる（非対称性糖ギャップマー）。

【０２８３】
ある特定の実施形態では、ギャップマーのウイングは、１～６個のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの各ヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの少なくとも１個のヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの少なくとも２個のヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの少なくとも３個のヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの少なくとも４個のヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。
【０２８４】
ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップは、７～１２個のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップの各ヌクレオシドは、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップの少なくとも１個のヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。
【０２８５】
ある特定の実施形態では、ギャップマーは、デオキシギャップマーである。ある特定の実施形態では、各ウイング／ギャップ接合部のギャップ側のヌクレオシドは、２’－デオキシリボシル糖部分を含み、各ウイング／ギャップ接合部のウイング側のヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、ギャップの各ヌクレオシドは、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの各ヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップの少なくとも１個のヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、ギャップの１個のヌクレオシドは、修飾された糖部分を含み、ギャップの各残りのヌクレオシドは、２’－デオキシリボシル糖部分を含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップの少なくとも１個のヌクレオシドは、２’－ＯＭｅ糖部分を含む。
【０２８６】
本明細書において、ギャップマーの３つの領域の長さ（ヌクレオシドの数）は、表記法［５’－ウイングにおけるヌクレオシドの番号］－［ギャップにおけるヌクレオシドの番号］－［３’－ウイングにおけるヌクレオシドの番号］を使用して提供され得る。したがって、３－１０－３ギャップマーは、各ウイングにおける３個の連結ヌクレオシド及びギャップにおける１０個の連結ヌクレオシドからなる。そのような命名法の後に特定の修飾が続く場合、その修飾は、各ウイングの各糖部分における修飾であり、ギャップヌクレオシドは、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を含む。３－１０－３ｃＥｔギャップマーは、５’－ウイングの３個の連結されたｃＥｔヌクレオシド、ギャップの１０個の連結された２’－β－Ｄ－デオキシヌクレオシド、及び３’－ウイングの３個の連結されたｃＥｔヌクレオシドからなる。５－１０－５ＭＯＥギャップマーは、５’－ウイングの５個の連結された２’－ＭＯＥヌクレオシド、ギャップの１０個の連結された２’－β－Ｄ－デオキシヌクレオシド、及び３’－ウイングの５個の連結された２’－ＭＯＥヌクレオシドからなる。
【０２８７】
ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、５’から３’：ｅｅｅｅｅｄｄｄｄｄｄｄｄｄｄｅｅｅｅｅの糖モチーフを有し、各「ｄ」は、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を表し、各「ｅ」は、２’－ＭＯＥリボシル糖部分を表す。
【０２８８】
ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、５’から３’までの糖モチーフ：ｋｋｋｄｄｄｄｄｄｄｄｄｄｋｋｋを有し、各「ｄ」は、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を表し、各「ｋ」は、ｃＥｔ糖部分を表す。
【０２８９】
２．ある特定の核酸塩基モチーフ

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、画定されたパターン又はモチーフ内の、オリゴヌクレオチド又はその領域に沿って配置された、修飾核酸塩基及び／又は未修飾核酸塩基を含む。ある特定の実施形態では、各核酸塩基は、修飾されている。ある特定の実施形態では、核酸塩基のいずれもが修飾されていない。ある特定の実施形態では、各プリン又は各ピリミジンが修飾されている。ある特定の実施形態では、各アデニンが、修飾されている。ある特定の実施形態では、各グアニンが、修飾されている。ある特定の実施形態では、各チミンが、修飾されている。ある特定の実施形態では、各ウラシルが、修飾されている。ある特定の実施形態では、各シトシンが修飾されている。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチド中のシトシン核酸塩基のいくつか、又は全てが、５－メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、シトシン核酸塩基の全てが５－メチルシトシンであり、修飾オリゴヌクレオチドにおける他の核酸塩基の全てが、未修飾核酸塩基である。

【０２９０】

ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、修飾された核酸塩基のブロックを含む。ある特定のそのような実施形態では、ブロックは、オリゴヌクレオチドの３’末端にある。ある特定の実施形態では、ブロックは、オリゴヌクレオチドの３’末端から３ヌクレオシド以内にある。ある特定の実施形態では、ブロックは、オリゴヌクレオチドの５’末端にある。ある特定の実施形態では、ブロックは、オリゴヌクレオチドの５’末端から３ヌクレオシド以内にある。

【０２９１】

ある特定の実施形態では、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチドは、修飾された核酸塩基を含むヌクレオシドを含む。ある特定のそのような実施形態では、修飾された核酸塩基を含む１つのヌクレオシドは、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチドの中心ギャップにある。ある特定のそのような実施形態では、当該ヌクレオシドの糖部分は、２’－デオキシリボシル糖部分である。ある特定の実施形態では、修飾された核酸塩基は、２－チオピリミジン及び５－プロピンピリミジンから選択される。

【０２９２】

３．ある特定のヌクレオシド間結合モチーフ

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、画定されたパターン又はモチーフ内の、オリゴヌクレオチド又はその領域に沿って配置された、修飾ヌクレオシド間結合及び／又は未修飾ヌクレオシド間結合を含む。ある特定の実施形態では、各ヌクレオシド間結合基は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合（Ｐ＝Ｏ）である。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合基は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合（Ｐ＝Ｓ）である。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び、ホスホジエステルヌクレオシド間結合から選択される。ある特定の実施形態では、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合は独立して、立体的にランダムなホスホロチオエート、（Ｓｐ）ホスホロチオエート、及び（Ｒｐ）ホスホロチオエートから選択される。

【０２９３】

ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの糖モチーフは、ギャップマーであり、ギャップ内のヌクレオシド間結合は全て修飾されている。ある特定のそのような実施形態では、ウイングにおけるヌクレオシド間結合のうちのいくつか又は全ては、修飾されていないホスホジエステルヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、末端ヌクレオシド間結合は、修飾されている。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの糖モチーフは、ギャップマーであり、ヌクレオシド間結合モチーフは、少なくとも１つのウイングにおいて少なくとも１つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含み、少なくとも１つのホスホジエステル結合は、末端ヌクレオシド間結合ではなく、残りのヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。ある特定のかかる実施形態では、ホスホロチオエート結合は全て、立体的にランダムである。ある特定の実施形態では、ウイングにおける全てのホスホロチオエート結合は、（Ｓｐ）ホ

スホロチオエートであり、ギャップは、少なくとも１つのＳｐ、Ｓｐ、Ｒｐモチーフを含む。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの集団は、そのようなヌクレオシド間結合モチーフを含む修飾されたオリゴヌクレオチドが濃縮されている。

【０２９４】

Ｃ．ある特定の長さ

オリゴヌクレオチドの長さを、活性を排除することなく増加又は減少させることが可能である。例えば、Ｗｏｏｌｆ　ｅｔ　ａｌ．（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８９：７３０５－７３０９，１９９２）では、１３～２５核酸塩基長の一連のオリゴヌクレオチドが、卵母細胞注射モデルにおける標的ＲＮＡの切断を誘導するそれらの能力について試験された。オリゴヌクレオチドの末端付近に８又は１１個のミスマッチ塩基を有する２５個の核酸塩基長のオリゴヌクレオチドは、ミスマッチを含まないオリゴヌクレオチドよりも低い程度ではあるが、標的ＲＮＡの特異的切断を誘導することができた。同様に、標的特異的切断は、１つ又は３つのミスマッチを有するものを含む１３個の核酸塩基のオリゴヌクレオチドを使用して達成された。

【０２９５】

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド（修飾オリゴヌクレオチドを含む）は、様々な範囲の長さのいずれかを有することができる。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Ｘ～Ｙ個の連結ヌクレオシドからなり、ここで、Ｘは、範囲内の最小数のヌクレオシドを表し、Ｙは、範囲内の最大数のヌクレオシドを表す。ある特定のそのような実施形態では、Ｘ及びＹは、各々独立して、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、及び５０から選択されるが、但し、ＸがＹ以下であることを条件とする。例えば、ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１２～１３、１２～１４、１２～１５、１２～１６、１２～１７、１２～１８、１２～１９、１２～２０、１２～２１、１２～２２、１２～２３、１２～２４、１２～２５、１２～２６、１２～２７、１２～２８、１２～２９、１２～３０、１３～１４、１３～１５、１３～１６、１３～１７、１３～１８、１３～１９、１３～２０、１３～２１、１３～２２、１３～２３、１３～２４、１３～２５、１３～２６、１３～２７、１３～２８、１３～２９、１３～３０、１４～１５、１４～１６、１４～１７、１４～１８、１４～１９、１４～２０、１４～２１、１４～２２、１４～２３、１４～２４、１４～２５、１４～２６、１４～２７、１４～２８、１４～２９、１４～３０、１５～１６、１５～１７、１５～１８、１５～１９、１５～２０、１５～２１、１５～２２、１５～２３、１５～２４、１５～２５、１５～２６、１５～２７、１５～２８、１５～２９、１５～３０、１６～１７、１６～１８、１６～１９、１６～２０、１６～２１、１６～２２、１６～２３、１６～２４、１６～２５、１６～２６、１６～２７、１６～２８、１６～２９、１６～３０、１７～１８、１７～１９、１７～２０、１７～２１、１７～２２、１７～２３、１７～２４、１７～２５、１７～２６、１７～２７、１７～２８、１７～２９、１７～３０、１８～１９、１８～２０、１８～２１、１８～２２、１８～２３、１８～２４、１８～２５、１８～２６、１８～２７、１８～２８、１８～２９、１８～３０、１９～２０、１９～２１、１９～２２、１９～２３、１９～２４、１９～２５、１９～２６、１９～２７、１９～２８、１９～２９、１９～３０、２０～２１、２０～２２、２０～２３、２０～２４、２０～２５、２０～２６、２０～２７、２０～２８、２０～２９、２０～３０、２１～２２、２１～２３、２１～２４、２１～２５、２１～２６、２１～２７、２１～２８、２１～２９、２１～３０、２２～２３、２２～２４、２２～２５、２２～２６、２２～２７、２２～２８、２２～２９、２２～３０、２３～２４、２３～２５、２３～２６、２３～２７、２３～２８、２３～２９、２３～３０、２４～２５、２４～２６、２４～２７、２４～２８、２４～２９、２４～３０、２５～２６、２５～２７、２５～２８、２５～２９、２５～３０、２６～２７、２６～２８、２６～２９、２６～３０、２７～２８、２７～２９、２７～３０、２８～２９、２８～３０、又は２９～３０個の連結ヌクレオ

シドからなる。

【０２９６】

Ｄ．ある特定の修飾されたオリゴヌクレオチド

ある特定の実施形態では、上記の修飾（糖、核酸塩基、ヌクレオシド間結合）は、修飾されたオリゴヌクレオチドに組み込まれる。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、それらの修飾モチーフ及び全長によって特徴付けられる。ある特定の実施形態では、そのようなパラメータは、各々、互いに独立している。したがって、別途示されない限り、ギャップマー糖モチーフを有するオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、修飾されていても、又は修飾されていなくてもよく、糖修飾のギャップマー修飾パターンに従う場合も、従わない場合もある。例えば、糖ギャップマーのウイング領域内のヌクレオシド間結合は、互いに同じであっても異なっていてもよく、糖モチーフのギャップ領域のヌクレオシド間結合と同じであっても異なっていてもよい。同様に、そのような糖ギャップマーオリゴヌクレオチドは、糖修飾のギャップマーパターンとは無関係に１個以上の修飾された核酸塩基を含み得る。別途示されない限り、いずれの修飾も、核酸塩基配列とは独立している。

【０２９７】

Ｅ．修飾されたオリゴヌクレオチドのある特定の集団

集団の修飾オリゴヌクレオチド全てが同じ分子式を有する、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、立体的にランダムな集団であるか、又は、キラル的に濃縮された集団であることができる。全ての修飾オリゴヌクレオチドの全てのキラル中心は、立体的にランダムな集団においては立体的にランダムである。キラル的に濃縮された集団においては、少なくとも１つの特定のキラル中心は、集団の修飾オリゴヌクレオチドにおいて立体的にランダムではない。ある特定の実施形態では、キラル的に濃縮された集団の修飾されたオリゴヌクレオチドは、β－Ｄリボシル糖部分について濃縮されており、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全ては、立体的にランダムである。ある特定の実施形態では、キラル的に濃縮された集団の修飾されたオリゴヌクレオチドは、β－Ｄリボシル糖部分、及び特定の立体化学的配置にある少なくとも１つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合の両方について濃縮されている。

【０２９８】

Ｆ．核酸塩基配列

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド（修飾されていない又は修飾されたオリゴヌクレオチド）は、それらの核酸塩基配列によって更に説明される。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第２のオリゴヌクレオチド又は標的核酸などの特定されている参照核酸に相補的な核酸塩基配列を有する。ある特定のそのような実施形態では、オリゴヌクレオチドの領域は、第２のオリゴヌクレオチド又は標的核酸などの特定されている参照核酸に相補的な核酸塩基配列を有する。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドの領域又は全長の核酸塩基配列は、第２のオリゴヌクレオチド又は標的核酸などの核酸と、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は１００％相補的である。

【０２９９】

ＩＩ．ある特定のオリゴマー化合物

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド（修飾又は未修飾）、並びに任意選択的に、１個以上のコンジュゲート基及び／又は末端基からなる、オリゴマー化合物を、本明細書で提供する。コンジュゲート基は、１つ以上のコンジュゲート部分と、当該コンジュゲート部分をオリゴヌクレオチドに連結させるコンジュゲートリンカーと、からなる。コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドのいずれか若しくは両方の末端に、及び／又は、任意の内部位置において結合されることができる。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドの２’位に結合される。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドのいずれか若しくは両方の末端に結合されたコンジュゲート基は、末端基である。ある特定のそのような実施形態では、コンジュゲート基又は末

端基は、オリゴヌクレオチドの３’及び／又は５’末端に結合される。ある特定のそのような実施形態では、コンジュゲート基（又は、末端基）は、オリゴヌクレオチドの３’末端において結合される。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドの３’末端付近で結合される。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基（又は、末端基）は、オリゴヌクレオチドの５’末端において結合される。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、オリゴヌクレオチドの５’末端付近で結合される。

【０３００】

末端基の例としては、コンジュゲート基、キャップ基、ホスフェート部分、保護基、修飾ヌクレオシド又は未修飾ヌクレオシド、及び、独立して修飾された、又は未修飾である２つ以上のヌクレオシドが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３０１】

Ａ．ある特定のコンジュゲート基

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上のコンジュゲート基に共有結合している。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、薬力学、薬物動態、安定性、結合、吸収、組織分布、細胞分布、細胞取り込み、電荷、及びクリアランスを含むがこれらに限定されない、結合したオリゴヌクレオチドの１つ以上の性質を変性させる。

【０３０２】

ある特定の実施形態では、１つ以上の炭水化物部分の、修飾オリゴヌクレオチドへのコンジュゲーションは、修飾オリゴヌクレオチドの１つ以上の性質を最適化することができる。ある特定の実施形態では、炭水化物部分は、修飾オリゴヌクレオチドの修飾されたサブユニットに結合される。例えば、修飾されたオリゴヌクレオチドの１つ以上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結合している非炭水化物（好ましくは環状）担体で置き換えることができる。サブユニットのリボース糖がこのように置き換えられたリボヌクレオチドサブユニットは、本明細書においては、修飾された糖部分である、リボース置換修飾サブユニット（「ＲＲＭＳ」）と呼ばれる。環式キャリアは、炭素環式環系であることができる、すなわち、１個以上の環原子がヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、硫黄であることができる。環状担体は、単環式環系であり得るか、又は２つ以上の環、例えば縮合環を含み得る。環式キャリアは、完全飽和環系であることができるか、又は、１つ以上の二重結合を含有することができる。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。

【０３０３】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、結合したオリゴヌクレオチドに新たな特性、例えばオリゴヌクレオチドの検出を可能にするフルオロフォア又はレポーター基を付与する。ある特定のコンジュゲート基及びコンジュゲート部分は、以前に説明されており、例えば、コレステロール部分（Ｌｅｔｓｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１９８９，８６，６５５３－６５５６）、コール酸（Ｍａｎｏｈａｒａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，１９９４，４，１０５３－１０６０）、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．，１９９２，６６０，３０６－３０９、Ｍａｎｏｈａｒａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，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、ドデカンジオール又はウンデシル残基（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－グリセロール又はトリエチル－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．，１９９５，３６，３６５１－３６５４、Ｓｈｅａ ｅｔ ａｌ．

，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，１９９０，１８，３７７７－３７８３）、ポリアミン又はポリエチレングリコール鎖（Ｍａｎｏｈａｒａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ ＆ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ，１９９５，１４，９６９－９７３）、又はアダマンタン酢酸パルミチル部分（Ｍｉｓｈｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ，１９９５，１２６４，２２９－２３７）、オクタデシルアミン又はヘキシルアミノ－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）、トコフェロール基（Ｎｉｓｈｉｎａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ，２０１５，４，ｅ２２０、及びＮｉｓｈｉｎａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，２００８，１６，７３４－７４０）、又はＧａｌＮＡｃクラスター（例えば、ＷＯ２０１４／１７９６２０）である。

【０３０４】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、Ｃ２２アルキル、Ｃ２０アルキル、Ｃ１６アルキル、Ｃ１０アルキル、Ｃ２１アルキル、Ｃ１９アルキル、Ｃ１８アルキル、Ｃ１５アルキル、Ｃ１４アルキル、Ｃ１３アルキル、Ｃ１２アルキル、Ｃ１１アルキル、Ｃ９アルキル、Ｃ８アルキル、Ｃ７アルキル、Ｃ６アルキル、Ｃ５アルキル、Ｃ２２アルケニル、Ｃ２０アルケニル、Ｃ１６アルケニル、Ｃ１０アルケニル、Ｃ２１アルケニル、Ｃ１９アルケニル、Ｃ１８アルケニル、Ｃ１５アルケニル、Ｃ１４アルケニル、Ｃ１３アルケニル、Ｃ１２アルケニル、Ｃ１１アルケニル、Ｃ９アルケニル、Ｃ８アルケニル、Ｃ７アルケニル、Ｃ６アルケニル、又はＣ５アルケニルのうちのいずれかから選択され得る。

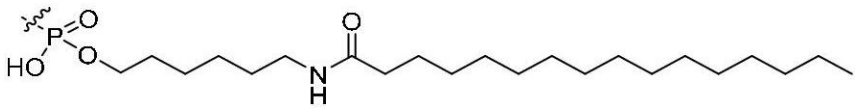
【０３０５】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、Ｃ２２アルキル、Ｃ２０アルキル、Ｃ１６アルキル、Ｃ１０アルキル、Ｃ２１アルキル、Ｃ１９アルキル、Ｃ１８アルキル、Ｃ１５アルキル、Ｃ１４アルキル、Ｃ１３アルキル、Ｃ１２アルキル、Ｃ１１アルキル、Ｃ９アルキル、Ｃ８アルキル、Ｃ７アルキル、Ｃ６アルキル、及びＣ５アルキルのうちのいずれかから選択され得、アルキル鎖は、１つ以上の不飽和結合を有する。

【０３０６】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、以下の一般式：

【化１４】



を有する。

【０３０７】

１．コンジュゲート部分

コンジュゲート部分としては、限定されるものではないが、インターカレーター、レポーター分子、ポリアミン、ポリアミド、ペプチド、炭水化物（例えば、ＧａｌＮＡｃ）、ビタミン部分、ポリエチレングリコール、チオエーテル、ポリエーテル、コレステロール、チオコレステロール、コール酸部分、フォレート、脂質、リン脂質、ビオチン、フェナジン、フェナントリジン、アントラキノン、アダマンタン、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、フルオロフォア、及び色素が挙げられる。

【０３０８】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート部分は、活性薬原薬、例えば、アスピリン、ワルファリン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、スプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、（Ｓ）－（＋）－プラノプロフェン、カルプロフェン、ダンシルサルコシン、２，３，５－トリヨード安息香酸、フィンゴリモド、フルフェナム酸、フォリン酸、ベンゾチアジアジド、クロロチアジド、ジアゼピン、インドメタシン、バルビツレート、セファロスポリン、サルファ薬、抗糖尿病薬、抗菌薬、又は抗生物質を含む。

【０３０９】
２．コンジュゲートリンカー
コンジュゲート部分は、コンジュゲートリンカーによりオリゴヌクレオチドに結合される。ある特定のオリゴマー化合物では、コンジュゲートリンカーは、単一の化学結合である（すなわち、コンジュゲート部分は、単一の結合により、オリゴヌクレオチドに直接結合されている）。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、鎖構造（ヒドロカルビル鎖など）、又は、反復単位のオリゴマー（エチレングリコール、ヌクレオシド、若しくはアミノ酸単位など）を含む。
【０３１０】
ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、ピロリジンを含む。
【０３１１】
ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、アルキル、アミノ、オキソ、アミド、ジスルフィド、ポリエチレングリコール、エーテル、チオエーテル、及びヒドロキシルアミノから選択される１種以上の基を含む。ある特定のそのような実施形態では、コンジュゲートリンカーは、アルキル、アミノ、オキソ、アミド、及びエーテル基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、アルキル及びアミド基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、アルキル及びエーテル基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、少なくとも１つのリン部分を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、少なくとも１個のリン酸基を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、少なくとも１個の中性連結基を含む。
【０３１２】
ある特定の実施形態では、上述のコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲートリンカーは、二官能性コンジュゲート基、例えば、コンジュゲート部分を本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドなどの化合物に結合させるのに有用であることが当該技術分野で知られているものである。一般的に、二官能性連結部分は、少なくとも２個の官能基を含む。官能基のうちの一方は、化合物の特定の部位と結合するように選択され、他方は、複合群と結合するように選択される。二官能性連結部分において有用な官能基の例としては、求核性基と反応させるための求電子試薬、及び、求電子性基と反応させるための求核試薬が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、二官能性連結部分は、アミノ、ヒドロキシル、カルボン酸、チオール、アルキル、アルケニル、及びアルキニルから選択される１種以上の基を含む。
【０３１３】
コンジュゲートリンカーの例としては、ピロリジン、８－アミノ－３，６－ジオキサオクタン酸（ＡＤＯ）、スクシンイミジル４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（ＳＭＣＣ）、及び、６－アミノヘキサン酸（ＡＨＥＸ又はＡＨＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。他のコンジュゲートリンカーとしては、置換若しくは非置換C_1－C_{10}アルキル、置換若しくは非置換C_2－C_{10}アルケニル、又は、置換若しくは非置換C_2－C_{10}アルキニルが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、好ましい置換基の非限定的な一覧としては、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ、チオール、チオアルコキシ、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル、及びアルキニルが挙げられる。
【０３１４】
ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、１～１０個のリンカー－ヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、２～５個のリンカー－ヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、厳密に３個のリンカー－ヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、ＴＣＡモチーフを含む。ある特定の実施形態では、このようなリンカー－ヌクレオシドは、修飾ヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、このようなリンカー－ヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、リンカー－ヌクレオシ

ドは未修飾である。ある特定の実施形態では、リンカーヌクレオシドは、プリン、置換プリン、ピリミジン、又は置換ピリミジンから選択される、任意選択的に保護された複素環式塩基を含む。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ウラシル、チミン、シトシン、４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、５－メチルシトシン、４－Ｎ－ベンゾイル－５－メチルシトシン、アデニン、６－Ｎ－ベンゾイルアデニン、グアニン、及び２－Ｎ－イソブチリルグアニンから選択されるヌクレオシドである。典型的には、リンカーヌクレオシドは、標的組織に到達した後にオリゴマー化合物から切断されるのが好ましい。したがって、リンカーヌクレオシドは典型的には、切断可能な結合を介して、互いに、及び、オリゴマー化合物の残部に連結される。ある特定の実施形態では、このような切断可能な結合は、ホスホジエステル結合である。

【０３１５】

本明細書では、リンカーヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの一部とはみなされない。したがって、オリゴマー化合物が、明記された数若しくは範囲の連結ヌクレオシド、及び／又は、明記された、参照核酸に対する相補性パーセントで構成されるオリゴヌクレオチドを含み、オリゴマー化合物が、リンカーヌクレオシドを含むコンジュゲートリンカーを含むコンジュゲート基もまた含む実施形態では、これらのリンカーヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの長さにはカウントされず、参照核酸のオリゴヌクレオチドに対する相補性パーセントの測定においては用いられない。例えば、オリゴマー化合物は、（１）８～３０個のヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドと、（２）修飾オリゴヌクレオチドのヌクレオシドと連続している１～１０個のリンカーヌクレオシドを含むコンジュゲート基と、を含むことができる。このようなオリゴマー化合物における、連続した連結ヌクレオシドの総数は、３０を超える。あるいは、オリゴマー化合物は、８～３０個のヌクレオシドからなる修飾オリゴヌクレオチドを含むことができ、コンジュゲート基を含まない。このようなオリゴマー化合物における、連続した連結ヌクレオシドの総数は、３０以下である。別途示されない限り、コンジュゲートリンカーは、１０個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、５個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、３個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、２個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲートリンカーは、１個以下のリンカーヌクレオシドを含む。

【０３１６】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート基が、オリゴヌクレオチドから切断されるのが好ましい。例えば、ある特定の状況では、特定のコンジュゲート部分を含むオリゴマー化合物は、特定の細胞型よりもより良く取り込まれるが、オリゴマー化合物が取り込まれたら、コンジュゲート基が切断され、コンジュゲートされていない、又は親オリゴヌクレオチドを放出するのが望ましい。したがって、ある特定のコンジュゲートリンカーは、１つ以上の切断可能な部分を含むことができる。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、切断可能な結合である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、少なくとも１つの切断可能な結合を含む原子団である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、１個、２個、３個、４個、又は、４個より多い切断可能な結合を有する原子団を含む。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、細胞内、又は、リソソームなどの細胞内区画内で選択的に切断される。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ヌクレアーゼなどの、内因性酵素により選択的に切断される。

【０３１７】

ある特定の実施形態では、切断可能な結合は、アミド、エステル、エーテル、ホスホジエステルの一方若しくは両方のエステル、リン酸エステル、カルバメート、又はジスルフィドの中から選択される。ある特定の実施形態では、切断可能な結合は、ホスホジエステルのエステルの一方又は両方である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ホスフェート又はホスホジエステルを含む。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、オリゴヌクレオチドと、コンジュゲート部分又はコンジュゲート基との間での、ホスフェー

ト結合である。

【０３１８】

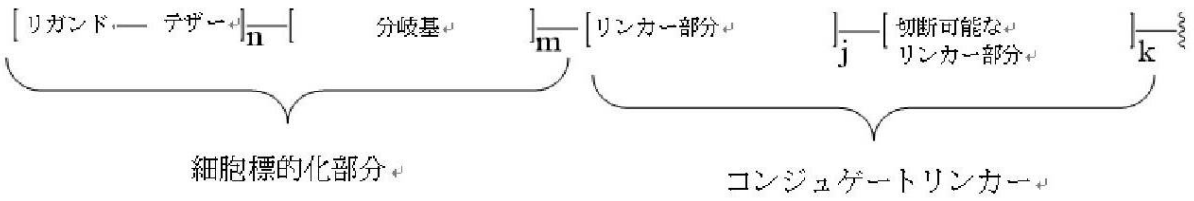
ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、１つ以上のリンカー－ヌクレオシドを含む、又は、これからなる。ある特定のそのような実施形態では、１つ以上のリンカー－ヌクレオシドは、切断可能な結合を介して、互いに、及び／又は、オリゴマー化合物の残部に連結される。ある特定の実施形態では、このような切断可能な結合は、未修飾ホスホジエステル結合である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ホスフェートヌクレオシド間結合により、オリゴヌクレオチドの３’又は５’末端ヌクレオシドのいずれかに結合され、かつ、ホスフェート又はホスホロチオエート結合により、コンジュゲートリンカー又はコンジュゲート部分の残部に共有結合された、２’－デオキシヌクレオシドである。ある特定のそのような実施形態では、切断可能な部分は、２’－デオキシアデノシンである。

【０３１９】

３．細胞標的化部分

ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、細胞標的化部分を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、以下の一般式を有し、

【化１５】



式中、ｎは１～約３であり、ｎが１であるときにｍは０であり、ｎが２以上であるときにｍは１であり、ｊは１又は０であり、ｋは１又は０である。

【０３２０】

ある特定の実施形態では、ｎは１であり、ｊは１であり、ｋは０である。ある特定の実施形態では、ｎは１であり、ｊは０であり、ｋは１である。ある特定の実施形態では、ｎは１であり、ｊは１であり、ｋは１である。ある特定の実施形態では、ｎは２であり、ｊは１であり、ｋは０である。ある特定の実施形態では、ｎは２であり、ｊは０であり、ｋは１である。ある特定の実施形態では、ｎは２であり、ｊは１であり、ｋは１である。ある特定の実施形態では、ｎは３であり、ｊは１であり、ｋは０である。ある特定の実施形態では、ｎは３であり、ｊは０であり、ｋは１である。ある特定の実施形態では、ｎは３であり、ｊは１であり、ｋは１である。

【０３２１】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、少なくとも１つのテザーリガンドを有する、細胞標的化部分を含む。ある特定の実施形態では、細胞標的化部分は、分岐基に共有結合された、２つのテザーリガンドを含む。

【０３２２】

ある特定の実施形態では、細胞標的化部分の各リガンドは、標的細胞上で、少なくとも１種の受容体に対する親和性を有する。ある特定の実施形態では、各リガンドは、哺乳動物肝臓細胞の表面で、少なくとも１種の受容体に対する親和性を有する。ある特定の実施形態では、各リガンドは、肝臓アシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰ－Ｒ）に対する親和性を有する。ある特定の実施形態では、各リガンドは、炭水化物である。

【０３２３】

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、トランスフェリン受容体（ＴｆＲ）（ＴｆＲ１及びＣＤ７１としても知られる）に対する親和性を有する細胞標的化部分を含むコンジュゲート基を含む。ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、抗ＴｆＲ１抗体又はその断片を含む。ある特定の実施形態では、抗ＴｆＲ１抗体又はその断片は、ＷＯ

１９９１／００４７５３、ＷＯ２０１３／１０３８００、ＷＯ２０１４／１４４０６０、ＷＯ２０１６／０８１６４３、ＷＯ２０１６／１７９２５７、ＷＯ２０１６／２０７２４０、ＷＯ２０１７／２２１８８３、ＷＯ２０１８／１２９３８４、ＷＯ２０１８／１２４１２１、ＷＯ２０１９／１５１５３９、ＷＯ２０２０／１３２５８４、ＷＯ２０２０／０２８８６４、ＵＳ７，２０８，１７４、ＵＳ９，０３４，３２９、及びＵＳ１０，５５０，１８８に記載されるものを含むが、これらに限定されない、当該技術分野で既知の任意のものであり得る。ある特定の実施形態では、抗ＴｆＲ１抗体の断片は、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｖ、又はｓｃＦｖである。

【０３２４】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、ＴｆＲ１に結合することができるタンパク質又はペプチドを含む。ある特定の実施形態では、ＴｆＲ１に結合することができるタンパク質又はペプチドは、ＷＯ２０１９／１４００５０、ＷＯ２０２０／０３７１５０、ＷＯ２０２０／１２４０３２、及びＵＳ１０，１３８，４８３に記載されるものを含むが、これらに限定されない、当該技術分野で既知の任意のものであり得る。

【０３２５】

ある特定の実施形態では、コンジュゲート基は、ＴｆＲ１に結合することができるアプタマーを含む。ある特定の実施形態では、ＴｆＲ１に結合可能なアプタマーは、ＷＯ２０１３／１６３３０３、ＷＯ２０１９／０３３０５１、及びＷＯ２０２０／２４５１９８に記載されているものを含むが、これらに限定されない、当該技術分野で既知の任意のものであり得る。

【０３２６】

Ｂ．ある特定の末端基

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、１個以上の末端基を含む。ある特定のそのような実施形態では、オリゴマー化合物は、安定化した５’－リン酸基を含む。安定化した５’－リン酸基としては、限定されるものではないが、５’－ビニルホスホネート類を含む５’－ホスホネート類が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、末端基は、１つ以上の非塩基性糖部分、及び／又は、逆位ヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、末端基は、１つ以上の２’－連結ヌクレオシド又は糖部分を含む。ある特定のそのような実施形態では、２’結合基は、脱塩基糖部分である。

【０３２７】

ＩＩＩ．アンチセンス活性

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物及びオリゴマー二本鎖は、標的核酸にハイブリダイズすることで少なくとも１つのアンチセンス活性を与えることができる。そのようなオリゴマー化合物及びオリゴマー二本鎖は、アンチセンス剤である。ある特定の実施形態では、アンチセンス剤は、標準的な細胞アッセイにおいて、２５％以上標的核酸の量又は活性を減少させる、又は阻害するときに、アンチセンス活性を有する。ある特定の実施形態では、アンチセンス剤は、１つ以上の標的核酸に選択的に影響を及ぼす。このようなアンチセンス剤は、１つ以上の標的核酸にハイブリダイズし、１つ以上の所望のアンチセンス活性をもたらし、かつ、１つ以上の非標的核酸にはハイブリダイズしない、又は、１つ以上の非標的核酸には、著しく望ましくないアンチセンス活性をもたらすようにはハイブリダイズしない、核酸塩基配列を含む。

【０３２８】

ある特定のアンチセンス活性においては、アンチセンス剤又はその一部若しくはアンチセンス剤の、標的核酸へのハイブリダイゼーションは、標的核酸を切断するタンパク質の動員をもたらす。例えば、ある特定のアンチセンス剤は、ＲＮａｓｅ　Ｈが介在する、標的核酸の切断をもたらす。ＲＮａｓｅ　Ｈは、ＲＮＡ：ＤＮＡ二本鎖のＲＮＡ鎖を切断する、細胞エンドヌクレアーゼである。このようなＲＮＡ：ＤＮＡ二本鎖中のＤＮＡは、未修飾ＤＮＡである必要はない。ある特定の実施形態では、本明細書において、ＲＮａｓｅＨ活性を誘発するのに十分に「ＤＮＡ様」のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むアンチセンスオリゴマー化合物を含むアンチセンス剤を記載する。ある特定の実施形態では、

ギャップマーのギャップ中の、１つ以上の非ＤＮＡ様ヌクレオシドが許容される。
【０３２９】
ある特定のアンチセンス活性では、アンチセンス剤又はアンチセンス剤の部分は、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）に取り込まれ、最終的に標的核酸の切断をもたらす。例えば、ある特定のアンチセンス剤は、アルゴノートによる標的核酸の切断をもたらす。ＲＩＳＣに取り込まれたアンチセンス剤は、ＲＮＡｉ剤である。ＲＮＡｉ剤は、二本鎖（ｓｉＲＮＡ若しくはｄｓＲＮＡｉ）又は一本鎖（ｓｓＲＮＡｉ）であり得る。
【０３３０】
ある特定の実施形態では、アンチセンス剤又はその一部の、標的核酸へのハイブリダイゼーションは、当該標的核酸を切断するタンパク質の動員をもたらさない。ある特定の実施形態では、アンチセンス剤又はその一部の、標的核酸へのハイブリダイゼーションは、標的核酸のスプライシングの変化をもたらす。ある特定の実施形態では、アンチセンス剤又はその一部の、標的核酸へのハイブリダイゼーションは、標的核酸と、タンパク質又は他の核酸とでの、結合相互作用の阻害をもたらす。ある特定の実施形態では、アンチセンス剤又はその一部の、標的核酸へのハイブリダイゼーションは、標的核酸の翻訳の変化をもたらす。
【０３３１】
アンチセンス活性は、直接、又は間接的に観察することができる。ある特定の実施形態では、アンチセンス活性の観察又は検出は、そのような標的核酸によりコードされる標的核酸若しくはタンパク質の量の変化、核酸若しくはタンパク質のスプライスバリアントの比率の変化、及び／又は、細胞若しくは動物における表現型の変化の観察又は検出を伴う。
【０３３２】
ＩＶ．ある特定の標的核酸
ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、標的核酸と相補的な領域を含むオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなる。ある特定の実施形態では、標的核酸は、内因性ＲＮＡ分子である。ある特定の実施形態では、標的核酸は、タンパク質をコードする。ある特定のそのような実施形態では、標的核酸は、イントロン、エクソン、及び非翻訳領域を含む成熟ｍＲＮＡ及びｐｒｅ－ｍＲＮＡから選択される。ある特定の実施形態では、標的ＲＮＡは、成熟ｍＲＮＡである。ある特定の実施形態では、標的核酸は、ｐｒｅ－ｍＲＮＡである。ある特定の実施形態では、標的領域は、イントロンの中に完全に存在する。ある特定の実施形態では、標的領域は、イントロン／エクソンの接合部にまたがる。ある特定の実施形態では、標的領域は、イントロン中に少なくとも５０％が存在する。
【０３３３】
Ａ．標的核酸との相補性／ミスマッチ及び二本鎖相補性
ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの全長にわたって標的核酸に相補的である。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸と９９％、９５％、９０％、８５％、又は８０％相補的である。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの長さ全体にわたって標的核酸と少なくとも８０％相補的であり、標的核酸と１００％又は完全に相補的な領域を含む。ある特定の実施形態では、完全な相補性の領域は、６～２０、１０～１８、又は１８～２０核酸塩基長である。
【０３３４】
活性を消失させることなくミスマッチ塩基を導入することが可能である。例えば、Ｇａｕｔｓｃｈｉ ｅｔ ａｌ（Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．９３：４６３－４７１，Ｍａｒｃｈ ２００１）は、ｂｃｌ－２ ｍＲＮＡとの１００％相補性を有し、ｂｃｌ－ｘＬ ｍＲＮＡとの３つの不適合を有し、インビトロ及びインビボでｂｃｌ－２及びｂｃｌ－ｘＬの両方の発現を低減するオリゴヌクレオチドの能力を示した。更に、このオリゴヌクレオチドはインビボで強力な抗腫瘍活性も示した。Ｍａｈｅｒ ａｎｄ Ｄｏｌｎｉｃｋ（Ｎｕｃ．Ａｃｉｄ．Ｒｅｓ．１６：３３４１－３３５８，１９８８）は、一

連のタンデム１４核酸塩基オリゴヌクレオチド、並びに、それぞれ、タンデムオリゴヌクレオチドの２つ又は３つの配列から構成される２８及び４２核酸塩基オリゴヌクレオチドを、ウサギ網赤血球アッセイにおいてヒトＤＨＦＲの翻訳を停止するそれらの能力について試験した。３つの１４核酸塩基オリゴヌクレオチドの各々は単独で、２８又は４２核酸塩基オリゴヌクレオチドよりも適度なレベルではあるが、翻訳を阻害することができた。

【０３３５】

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸に対して１つ以上のミスマッチな核酸塩基を含む。ある特定の実施形態では、標的に対するアンチセンス活性は、そのようなミスマッチによって低減されるが、非標的に対する活性は、より大きな量で低減される。したがって、ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドの選択性が改善される。ある特定の実施形態では、ミスマッチは、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチド内に特異的に位置付けられる。ある特定の実施形態では、ミスマッチは、ギャップ領域の５’－末端からの１、２、３、４、５、６、７、又は８位にある。ある特定の実施形態では、ミスマッチは、ギャップ領域の３’末端からの９、８、７、６、５、４、３、２、１位にある。ある特定の実施形態では、ミスマッチは、ウイング領域の５’－末端からの１、２、３、又は４位にある。ある特定の実施形態では、ミスマッチは、ウイング領域の３’末端からの４、３、２、又は１位にある。

【０３３６】

Ｂ．ＰＣＤＨ１９

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、標的核酸と相補的なオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなり、標的核酸は、ＰＣＤＨ１９核酸である。ある特定の実施形態では、ＰＣＤＨ１９核酸は、配列番号１（ＥＮＳＥＭＢＬ受託番号ＥＮＳＧ００００００１６５１９４．１５、バージョン１０４、Ｍａｙ　２０２１）、配列番号２（ＥＮＳＥＭＢＬ受託番号ＥＮＳＴ００００００３７３０３４．８のｃＤＮＡ、バージョン１０４：Ｍａｙ２０２１）、又はその両方に示される核酸塩基配列を有する。ある特定の実施形態では、細胞を配列番号１又は配列番号２と相補的なオリゴマー化合物と接触させることは、ＰＣＤＨ１９ＲＮＡの量を低減し、ある特定の実施形態では、ＰＣＤＨ１９タンパク質の量を低減する。ある特定の実施形態では、細胞を配列番号１又は配列番号２と相補的なオリゴマー化合物と接触させることは、細胞内のＰＣＤＨ１９ＲＮＡの量を低減し、ある特定の実施形態では、細胞内のＰＣＤＨ１９タンパク質の量を低減する。ある特定の実施形態では、細胞は、インビトロである。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、修飾されたオリゴヌクレオチドからなる。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、修飾されたオリゴヌクレオチド及びコンジュゲート基からなる。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、オリゴマー二本鎖中で追加のオリゴマー化合物と対合している。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖は、コンジュゲート基を含む。

【０３３７】

ある特定の実施形態では、配列番号１又は配列番号２と相補的なオリゴマー化合物は、標準細胞アッセイで、検出可能な量のＰＣＤＨ１９ＲＮＡをインビトロで少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、又は少なくとも９０％低減させることができる。ある特定の実施形態では、配列番号１又は配列番号２と相補的なオリゴマー化合物は、検出可能な量のＰＣＤＨ１９タンパク質をインビトロで少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、又は少なくとも９０％低減させることができる。ある特定の実施形態では、配列番号１又は配列番号２と相補的なオリゴマー化合物は、検出可能な量のＰＣＤＨ１９ＲＮＡをインビボで少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、又は少なくとも９０％低減させることができる。ある特定の実施形態では、配列番号１又は配列番号２と相補的なオリゴマー化合物は、検出可能な量のＰＣＤＨ１９タンパク質をインビボで少なくとも１０％、少なくとも２０％

、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、又は少なくとも９０％低減させることができる。ある特定の実施形態では、配列番号１又は配列番号２と相補的なオリゴマー化合物は、検出可能な量のＰＣＤＨ１９ＲＮＡを動物のＣＳＦ中で少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、又は少なくとも９０％低減させることができる。ある特定の実施形態では、配列番号１又は配列番号２と相補的なオリゴマー化合物は、検出可能な量のＰＣＤＨ１９タンパク質を動物のＣＳＦ中で少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、又は少なくとも９０％低減させることができる。

【０３３８】

ある特定の実施形態では、動物における細胞をオリゴマー化合物と接触させることにより、神経発達疾患又は障害の１つ以上の症状又は特徴を緩和する。ある特定の実施形態では、神経発達疾患又は障害は、ＰＣＤＨ１９てんかんである。ある特定の実施形態では、症状又は特徴は、発作、認知障害、知的障害、自閉症スペクトラム障害、行動上の問題、攻撃性、不安、強迫性障害、多動性、注意欠陥障害（ＡＤＤ）、及び注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）のうちのいずれかである。ある特定の実施形態では、発作は、発作のクラスター、全身性強直性間代性発作、又は焦点性発作のうちのいずれかであり、これは、両側性強直性間代性発作に進化し得る。

【０３３９】

Ｃ．ある特定の組織中のある特定の標的核酸

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、標的核酸と相補的な領域を含むオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれからなり、標的核酸は、薬理学的に関連する組織内で発現する。ある特定の実施形態では、薬理学的に関連する組織は、中枢神経系を含む細胞及び組織である。そのような組織には、脳及び脊髄が含まれる。

【０３４０】

ＩＶ．ある特定の方法及び使用

本明細書に提供されるある特定の実施形態は、ＰＣＤＨ１９発現又は活性を低減又は阻害する方法に関し、それは、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を治療、予防、又は緩和するのに有用であり得る。ある特定の実施形態では、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患は、神経発達疾患である。ある特定の実施形態では、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患は、ＰＣＤＨ１９てんかんである。

【０３４１】

ある特定の実施形態では、方法は、そのいずれかがＰＣＤＨ１９核酸に相補的な核酸塩基配列を有する、オリゴマー化合物、修飾されたオリゴヌクレオチド、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、対象は、神経発達疾患を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＰＣＤＨ１９てんかんを有する。

【０３４２】

ある特定の実施形態では、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を治療する方法は、そのいずれかがＰＣＤＨ１９核酸に相補的な核酸塩基配列を有する、オリゴマー化合物、修飾されたオリゴヌクレオチド、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、対象は、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を有するか、又はそれを発症するリスクがある。ある特定の実施形態では、対象は、神経発達疾患を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＰＣＤＨ１９てんかんを有する。ある特定の実施形態では、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患の少なくとも１つの症状又は特徴は、緩和される。ある特定の実施形態では、少なくとも１つの症状又は特徴は、発作、認知障害、知的障害、自閉症スペクトラム障害、行動上の問題、攻撃性、不安、強迫性障害、多動性、注意欠陥障害（ＡＤＤ）、又は注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）である。ある特定の実施形態では、発作は、発作のクラスター、全身性強直性間代性発作、焦点性発作、又は両側性発作の

うちのいずれかである。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物、修飾されたオリゴヌクレオチド、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤を対象に投与することは、対象における発作、認知障害、知的障害、自閉症スペクトラム障害、行動上の問題、攻撃性、不安、強迫性障害、多動性、注意欠陥障害（ＡＤＤ）、又は注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）の発症又は進行を低減又は遅延させる。

【０３４３】

ある特定の実施形態では、ＰＣＤＨ１９核酸、例えばＲＮＡの発現を低減するか又は細胞におけるＰＣＤＨ１９タンパク質の発現を低減する方法は、そのいずれかがＰＣＤＨ１９核酸に相補的な核酸塩基配列を有する、オリゴマー化合物、修飾されたオリゴヌクレオチド、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤を細胞と接触させることを含む。ある特定の実施形態では、対象は、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患を有するか、又はそれを発症するリスクがある。ある特定の実施形態では、対象は、神経発達疾患を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＰＣＤＨ１９てんかんを有する。ある特定の実施形態では、細胞は、ニューロンである。ある特定の実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。

【０３４４】

ある特定の実施形態は、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患の治療に使用するための、又はＰＣＤＨ１９に関連する疾患の治療のための医薬の製造に使用するための、そのいずれかがＰＣＤＨ１９核酸に相補的な核酸塩基配列を有する、オリゴマー化合物、修飾されたオリゴヌクレオチド、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤について示される。ある特定の実施形態では、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患は、神経発達疾患である。ある特定の実施形態では、ＰＣＤＨ１９に関連する疾患は、ＰＣＤＨ１９てんかんである。

【０３４５】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかでは、オリゴマー化合物、修飾されたオリゴヌクレオチド、オリゴマー二本鎖、又はアンチセンス剤は、本明細書に記載される任意のものであり得る。

【０３４６】

Ｖ．ある特定の医薬組成物

ある特定の実施形態では、１つ以上のオリゴマー化合物を含む医薬組成物を本明細書に記載する。ある特定の実施形態では、１つ以上のオリゴマー化合物はそれぞれ、修飾オリゴヌクレオチドからなる。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容される希釈剤又は担体を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、滅菌食塩水溶液と、１つ以上のオリゴマー化合物と、を含むか、又は、これらからなる。ある特定の実施形態では、滅菌食塩水は、医薬品グレードの食塩水である。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、１つ以上のオリゴマー化合物と、滅菌水と、を含むか、又は、これらからなる。ある特定の実施形態では、滅菌水は、医薬品グレードの水である。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、１つ以上のオリゴマー化合物と、リン酸塩緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）と、を含むか、又は、これらからなる。ある特定の実施形態では、滅菌ＰＢＳは、医薬品グレードのＰＢＳである。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、１つ以上のオリゴマー化合物及び人工脳脊髄液（「人工ＣＳＦ」又は「ａＣＳＦ」）を含むか、又はそれらからなる。ある特定の実施形態では、人工脳脊髄液は、医薬品グレードである。

【０３４７】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、修飾されたオリゴヌクレオチドと、人工脳脊髄液（ａＣＳＦ）と、を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、修飾オリゴヌクレオチドと、人工脳脊髄液と、からなる。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、修飾オリゴヌクレオチドと、人工脳脊髄液と、から本質的になる。ある特定の実施形態では、人工脳脊髄液は、医薬品グレードである。

【０３４８】

ある特定の実施形態では、ａＣＳＦは、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸二水素ナトリウム二水和物、リン酸二無水ナトリウム二水和物、塩化カルシウム二水和物、及び塩化マグネシウム六水和物を含む。ある特定の実施形態では、ａＣＳＦ溶液のｐＨは、適

切なｐＨ調整剤、例えば、塩酸などの酸及び水酸化ナトリウムなどのアルカリを用いて、約７．１～７．３、又は約７．２の範囲に調節される。

【０３４９】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、１つ以上のオリゴマー化合物と、１つ以上の賦形剤と、を含む。ある特定の実施形態では、賦形剤は、水、食塩水、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、アミラーゼ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、ヒドロキシメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンから選択される。

【０３５０】

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、医薬組成物又は製剤を調製するために、薬学的に許容される活性な、及び／又は、不活性な物質と混合することができる。医薬組成物の製剤化のための組成物及び方法は、限定されるものではないが、投与経路、疾患の程度、又は投与される用量を含む多くの基準に依存する。

【０３５１】

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物を含む医薬組成物は、オリゴマー化合物の任意の薬学的に許容される塩、オリゴマー化合物のエステル、又は、このようなエステルの塩を包含する。ある特定の実施形態では、ヒトを含む動物への投与の際に、１つ以上のオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物を含む医薬組成物は、生物学的に活性な代謝産物又はその残基を（直接、又は間接的に）提供することができる。したがって、例えば、本開示は、オリゴマー化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、このようなプロドラッグの薬学的に許容される塩、及び、他の生物学的等価物もまた対象としている。ある特定の実施形態では、薬学的に許容される塩は、一価又は二価の無機塩などの無機塩を含む。好適な薬学的に許容される塩としては、ナトリウム、及びカリウム、カルシウム、及びマグネシウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、プロドラッグは、オリゴヌクレオチドに結合された１個以上のコンジュゲート基を含み、コンジュゲート基は、体内で、内因性ヌクレアーゼにより切断される。

【０３５２】

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、凍結乾燥され、ナトリウム塩として単離される。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物のナトリウム塩は、薬学的に許容される希釈剤と混合される。ある特定の実施形態では、薬学的に許容される希釈剤は、滅菌食塩水、滅菌水、ＰＢＳ、又はａＣＳＦを含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物のナトリウム塩は、ＰＢＳと混合される。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物のナトリウム塩は、ａＣＳＦと混合される。

【０３５３】

脂質部分が、様々な方法で、核酸治療法において用いられている。ある特定のこのような方法では、オリゴマー化合物などの核酸は、陽イオン性脂質と中性脂肪との混合物で作製された、予形成されたリポソーム又はリポプレックスに導入される。ある特定の方法では、モノ又はポリカチオン性脂質とのＤＮＡ複合体が、中性脂質の不存在下で形成される。ある特定の実施形態では、脂質部分は、特定の細胞又は組織に対する、医薬品の分布を増加させるために選択される。ある特定の実施形態では、脂質部分は、脂質組織に対する、医薬品の分布を増加させるために選択される。ある特定の実施形態では、脂質部分は、筋組織に対する、医薬品の分布を増加させるために選択される。

【０３５４】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、送達系を含む。送達系の例としては、限定されるものではないが、リポソーム及びエマルジョンが挙げられる。ある特定のデリバリーシステムは、疎水性化合物を含むものを含むある特定の医薬組成物を調製するのに有用である。ある特定の実施形態では、ジメチルスルホキシドなどのある特定の有機溶媒が用いられる。

【０３５５】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、本明細書で提供するオリゴマー化合物を含む

１つ以上の医薬品を、特異的な組織又は細胞型に送達するように設計された、１つ以上の組織特異的送達分子を含む。例えば、ある特定の実施形態では、医薬組成物は、組織特異的抗体でコーティングされたリポソームを含む。

【０３５６】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、共溶媒系を含む。ある特定のそのような共溶媒系は、例えば、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー、及び水相を含む。ある特定の実施形態では、そのような共溶媒系は、疎水性化合物に用いられる。そのような共溶媒系の非限定的な例にはＶＰＤ共溶媒系があり、これは、３％（ｗ／ｖ）のベンジルアルコール、８％（ｗ／ｖ）の非極性界面活性剤Ｐｏｌｙｓｏｒｂａｔｅ８０（商標）、及び６５％（ｗ／ｖ）のポリエチレングリコール３００を含む無水エタノールの溶液である。そのような共溶媒系の割合は、それらの溶解度及び毒性特性を著しく変化させることなく大幅に変化し得る。更に、共溶媒成分の同一性は変化し得、例えば、他の界面活性剤をＰｏｌｙｓｏｒｂａｔｅ８０（商標）の代わりに使用してもよく、ポリエチレングリコールの画分サイズは変化し得、他の生体適合性ポリマーが、ポリエチレングリコール、例えば、ポリビニルピロリドンに取って代わり得、他の糖又は多糖が、デキストロースと置き換わり得る。

【０３５７】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、経口投与のために調製される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、口腔投与のために調製される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、注射（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、髄腔内（ＩＴ）、脳室内（ＩＣＶ）、神経内、神経周囲など）による投与のために調製される。ある特定のそのような実施形態では、医薬組成物は、担体を含み、水溶液、例えば、水、又は生理学的に適合性の緩衝液、例えば、ハンクス溶液、リンガー溶液、若しくは生理食塩水緩衝液などの中で製剤化される。ある特定の実施形態では、他の成分（例えば、溶解性を補助するか、又は保存剤として役立つ成分）が含まれる。ある特定の実施形態では、注入可能な懸濁液は、適切な液体担体、懸濁化剤などを用いて調製される。ある特定の注入用医薬組成物は、単位剤形で、例えば、アンプル中で提供されるか、又は、多用量容器中で提供される。注射用のある特定の医薬組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、又はエマルジョンであり、懸濁液、安定化剤、及び／又は分散剤などの処方剤を含み得る。注射用医薬組成物で使用するのに適したある特定の溶媒としては、限定されるものではないが、親油性溶媒及び脂肪性油（例えば、ゴマ油）、合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチル又はトリグリセリド）、及びリポソームが挙げられる。

【０３５８】

ある特定の条件下では、本明細書で開示するある特定の化合物は、酸として作用する。そのような化合物は、プロトン化（遊離酸）形態で、又はイオン化されカチオンと会合した（塩）形態で図示又は記載され得るが、そのような化合物の水溶液は、そのような形態の間で平衡状態で存在する。例えば、水溶液中でのオリゴヌクレオチドのホスフェート結合は、遊離酸、アニオン、及び塩形態の間で平衡状態にある。別途示されない限り、本明細書に記載する化合物は、このような形態全てを含むことが意図される。更に、ある特定のオリゴヌクレオチドは、このような結合をいくつか有し、これら各々が平衡状態にある。したがって、溶液中のオリゴヌクレオチドは、複数の位置全てにおいて平衡状態で、複数の形態の集合として存在する。「オリゴヌクレオチド」という用語は、このような形態全てを含むことを意図する。図示される構造は、必然的に単一の形態が描かれる。それでも、別途示されない限り、そのような図面は同様に、対応する形態を含むことを意図する。本明細書では、化合物の遊離酸の後に「又はその塩」又は「又はその薬学的に許容される塩」という用語が後に続く構造は、完全又は部分的にプロトン化されている／脱プロトン化されている／カチオン又はカチオンの組み合わせと会合し得る全てのそのような形態を明らかに含む。ある特定の実施形態では、１つ以上のある特定のカチオンが、特定される。カチオンとしては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、「又はその薬学的に許容され

る塩」という用語が続く化合物の遊離酸を表す構造は、完全に、又は部分的にプロトン化する／脱プロトン化する／ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムから選択される１種以上のカチオンと会合することができる、このような形態全てを明示的に含む。

【０３５９】

ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチド又はオリゴマー化合物は、ナトリウムとともに水溶液の中に存在する。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチド又はオリゴマー化合物は、カリウムとともに水溶液の中に存在する。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチド又はオリゴマー化合物は、ＰＢＳの中に存在する。ある特定の実施形態では、修飾オリゴヌクレオチド又はオリゴマー化合物は、水中に存在する。ある特定のそのような実施形態では、溶液のｐＨは、所望のｐＨとなるように、ＮａＯＨ及び／又はＨＣｌで調整されている。

【０３６０】

本明細書では、ある種の特定の投与量が記載される。投与量は、投与量単位の形態であってよい。明確性のため、ミリグラムでの、修飾オリゴヌクレオチド又はオリゴマー化合物の投与量（又は、投与量単位）は、遊離酸形態の修飾オリゴヌクレオチド又はオリゴマー化合物の質量を表すものとする。上記のように、水溶液中では、遊離酸はアニオン形態及び塩形態と平衡状態にある。しかしながら、投与量を計算するために、修飾オリゴヌクレオチド又はオリゴマー化合物は、無溶媒、酢酸ナトリウム非含有、無水、遊離酸として存在すると仮定する。

【０３６１】

ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチド又はオリゴマー化合物が、ナトリウムを含む溶液（例えば、生理食塩水）である場合、修飾されたオリゴヌクレオチド又はオリゴマー化合物は、部分的に、又は完全に脱プロトン化され、ナトリウムイオンと会合することができる。しかしながら、陽子の質量は、それでも投与量の重量にカウントされ、ナトリウムイオンの質量は、投与量の重量にカウントされない。したがって、例えば、１０ｍｇの投与量又は投与量単位は、１０ｍｇの重量の、完全にプロトン化した分子の数。これは、１０．５９ｍｇの無溶媒、酢酸ナトリウム非含有、無水ナトリウム化化合物番号１５４９５１６に等しい。

【０３６２】

ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチド又はオリゴマー化合物が、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムを含むａＣＳＦなどの溶液中にある場合、修飾されたオリゴヌクレオチド又はオリゴマー化合物は、部分的又は完全に脱プロトン化され、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及び／又はマグネシウムと会合し得る。しかしながら、陽子の質量は、それでも投与量の重量にカウントされ、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムイオンの質量は、投与量の重量にカウントされない。

【０３６３】

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物がコンジュゲート基を含む場合、コンジュゲート基の質量は、このようなオリゴマー化合物の投与量の計算において含まれ得る。コンジュゲート基が酸もまた有する場合、コンジュゲート基も同様に、投与量計算のために、完全にプロトン化されていると仮定される。

【０３６４】

ＶＩ．ある特定のホットスポット領域

ある特定の実施形態では、以下に指定される範囲内の核酸塩基は、ＰＣＤＨ１９核酸のホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、ＰＣＤＨ１９核酸のホットスポット領域と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準インビトロアッセイにおいてＰＣＤＨ１９ＲＮＡの平均５０％超の低減を達成する。ある特定の実施形態では、ＰＣＤＨ１９核酸のホットスポット領域と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準インビボアッセイにおいてインビボでＰＣＤＨ１９ＲＮＡの平均５０％以上の低減を達成する。

【０３６５】
１．配列番号１の核酸塩基４７４３～４７６７
特定の実施形態では、配列番号１の核酸塩基４７４３～４７６７は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号１の核酸塩基４７４３～４７６７の一部と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、２０核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、ＭＯＥギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合及びホスホジエステルヌクレオシド間結合である。
【０３６６】
配列番号１３２、２２８、２８４、３３０、及び４４０の核酸塩基配列は、配列番号１の核酸塩基４７４３～４７６７と相補的である。
【０３６７】
化合物番号１５４９７４４、１５４９８５５、１５４９７４９、１５４９５２３、及び１５４９７１２の核酸塩基配列は、配列番号１の核酸塩基４７４３～４７６７と相補的である。
【０３６８】
ある特定の実施形態では、配列番号１の核酸塩基４７４３～４７６７の一部と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準インビトロアッセイにおいてＰＣＤＨ１９ｍＲＮＡの少なくとも８１％の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号１の核酸塩基４７４３～４７６７の一部と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準インビトロアッセイにおいてＰＣＤＨ１９ｍＲＮＡの平均８６％の低減を達成する。
【０３６９】
２．配列番号１の核酸塩基１２，３１９～１２，３４６
ある特定の実施形態では、配列番号１の核酸塩基１２，３１９～１２，３４６は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号１の核酸塩基１２，３１９～１２，３４６の一部と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、２０核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、ＭＯＥギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合及びホスホジエステルヌクレオシド間結合である。
【０３７０】
配列番号４１６、７２、１２９、及び２０４の核酸塩基配列は、配列番号１の核酸塩基１２，３１９～１２，３４６と相補的である。
【０３７１】
化合物番号１５４９５８１、１５４９８７６、１５４９７３６、及び１５４９６９４の核酸塩基配列は、配列番号１の核酸塩基１２，３１９～１２，３４６と相補的である。
【０３７２】
ある特定の実施形態では、配列番号１の核酸塩基１２，３１９～１２，３４６の一部と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準インビトロアッセイにおいてＰＣＤＨ１９ｍＲＮＡの少なくとも６５％の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号１の核酸塩基１２，３１９～１２，３４６の一部と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準インビトロアッセイにおいてＰＣＤＨ１９ｍＲＮＡの平均６９％の低減を達成する。
【０３７３】
３．配列番号１の核酸塩基３４３６４～３４３８９
ある特定の実施形態では、配列番号１の核酸塩基３４３６４～３４３８９は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番

号１の核酸塩基３４３６４～３４３８９の一部と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、２０核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、ＭＯＥギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合及びホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

【０３７４】

配列番号３７１、４２５、２０、及び１１１の核酸塩基配列は、配列番号１の核酸塩基３４３６４～３４３８９と相補的である。

【０３７５】

化合物番号１５４９７５３、１５４９６４２、１５４９５６２、及び１５４９６１３の核酸塩基配列は、配列番号１の核酸塩基３４３６４～３４３８９と相補的である。

【０３７６】

ある特定の実施形態では、配列番号１の核酸塩基３４３６４～３４３８９の一部と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号１の３４３８９の少なくとも６４％の低減を達成し、ＰＣＤＨ１９の平均８０％の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号１の核酸塩基３４３６４～３４３８９の一部と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準インビトロアッセイにおいてＰＣＤＨ１９ｍＲＮＡの平均８０％の低減を達成する。

【０３７７】

４．配列番号１の核酸塩基８４，４０８～８４，４３１

特定の実施形態では、配列番号１の核酸塩基８４，４０８～８４，４３１は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号１の核酸塩基８４，４０８～８４，４３１の一部と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、２０核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、ＭＯＥギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合及びホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

【０３７８】

配列番号３６７、４０７、２４、９３、及び２１８の核酸塩基配列は、配列番号１の核酸塩基８４，４０８～８４，４３１と相補的である。

【０３７９】

化合物番号１５４９７１４、１５４９５２８、１５４９６１７、１５４９５１４、及び１５４９７９０の核酸塩基配列は、配列番号１の核酸塩基８４，４０８～８４，４３１と相補的である。

【０３８０】

ある特定の実施形態では、配列番号１の核酸塩基８４，４０８～８４，４３１の一部と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準インビトロアッセイにおいてＰＣＤＨ１９ｍＲＮＡの少なくとも６５％の低減を達成する。ある特定の実施形態では、配列番号１の核酸塩基８４，４０８～８４，４３１の一部と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、標準インビトロアッセイにおいてＰＣＤＨ１９ｍＲＮＡの平均７４％の低減を達成する。

【０３８１】

非限定的な開示及び参照による組み込み

本明細書で列挙される文献及び特許公報はそれぞれ、その全体が参照により組み込まれる。

【０３８２】

本明細書に記載されるある特定の化合物、組成物、及び方法が、ある特定の実施形態に従って具体的に記載されているが、以下の実施例は、本明細書に記載される化合物を例証

するものにすぎず、それを限定するようには意図されていない。本出願に列挙される参考文献、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号などは各々、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０３８３】

本出願に添付される配列表は、必要に応じて「ＲＮＡ」又は「ＤＮＡ」のいずれかとしての各配列を識別するものの、現実には、これらの配列は、化学修飾の任意の組み合わせによって修飾されることができる。「ＲＮＡ」又は「ＤＮＡ」などのこのような表記は、修飾オリゴヌクレオチドが、ある特定の場合においては恣意的であることを示すことを、当業者は容易に理解するであろう。例えば、２’－ＯＨ糖部分及びチミン塩基を含むヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドは、修飾された糖部分を有するＤＮＡ（ＤＮＡの１つの２’－Ｈの代わりに２’－ＯＨ）として、又は修飾された塩基を有するＲＮＡ（ＲＮＡのウラシルの代わりのチミン（メチル化ウラシル））として記載され得る。したがって、限定されるものではないが、配列表に記載されているものを含む、本明細書で提供する核酸配列は、特に明記しない限り、限定されるものではないが、修飾された核酸塩基を有するそのような核酸を含む、天然又は修飾されたＲＮＡ及び／又はＤＮＡの任意の組み合わせを含有する核酸を包含することを意図している。更なる例として、かつ、限定されるものではないが、核酸塩基配列「ＡＴＣＧＡＴＣＧ」を有するオリゴマー化合物は、限定されるものではないが、ＲＮＡ塩基を含むそのような化合物、例えば、配列「ＡＵＣＧＡＵＣＧ」を有するもの、並びに、いくつかのＤＮＡ塩基及びいくつかのＲＮＡ塩基を有するもの、例えば、「ＡＵＣＧＡＴＣＧ」を含む、修飾又は未修飾に関係なく、このような核酸塩基配列を有する任意のオリゴマー化合物、並びに、「ＡＴ^{m}ＣＧＡＵＣＧ」（式中、^{m}Ｃは、５位にメチル基を含むシトシン塩基を示す）などの、他の修飾された核酸塩基を有するオリゴマー化合物を包含する。最後に、明確にするために、別途示されない限り、「配列番号Ｘの核酸塩基配列」という語句は、そのような配列番号にも記載されている任意の糖又はヌクレオシド間結合修飾とは無関係の、その配列番号Ｘの核酸塩基の配列のみを指す。

【０３８４】

添付の配列表に化合物を正確に記載するよう努めてきたが、本明細書の記載と添付の配列表との間に矛盾がある場合、配列表ではなく本明細書の記載が正確な記載である。

【０３８５】

本明細書に記載するある特定の化合物（例えば、修飾されたオリゴヌクレオチド）は、１つ以上の不斉中心を有し、それ故、（Ｒ）若しくは（Ｓ）としての、α若しくはβとしての（例えば、糖アノマーに対する）、又は、（Ｄ）若しくは（Ｌ）としての（例えば、アミノ酸に対する）などの、絶対立体化学の観点から定義され得る、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び、他の立体異性配置を生じさせる。ある特定の立体異性配置を有するものとして図示される、又は説明される、本明細書で提供する化合物は、示した化合物のみを含む。立体化学が定義されないまま図示される、又は説明される、本明細書で提供する化合物は、特に指示がない限り、立体的にランダムな、及び光学的に純粋な形態を含む、そのような取り得る異性体全てを含む。同様に、別途示されない限り、本明細書の化合物の全てのシス異性体及びトランス異性体並びに互変異性形態も含まれる。本明細書に記載されるオリゴマー化合物は、キラル的に純粋な又は濃縮された混合物、並びにラセミ混合物を含む。例えば、複数のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有するオリゴマー化合物は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合のキラリティが制御されるか、又はランダムである、そのような化合物を含む。別途示されない限り、本明細書に記載する化合物は、対応する塩形態を含むことが意図される。

【０３８６】

本明細書に記載する化合物は、１個以上の原子が、示される元素の非放射性同位体又は放射性同位体で置き換えられる、変形を含む。例えば、水素原子を含む、本明細書の化合物は、^{1}Ｈ水素原子のそれぞれに対する、取り得る全ての重水素置換を包含する。本明細書の化合物により包含される異性体置換としては、^{1}Ｈの代わりの^{2}Ｈ又は^{3}Ｈ、^{12}Ｃ

の代わりの^{13}Ｃ又は^{14}Ｃ、^{14}Ｎの代わりの^{15}Ｎ、^{16}Ｏの代わりの^{17}Ｏ又は^{18}Ｏ、及び、^{32}Ｓの代わりの^{33}Ｓ、^{34}Ｓ、^{35}Ｓ、又は^{36}Ｓが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、非放射性同位体置換により、治療用又は研究用ツールとして用いるのに有益な、オリゴマー化合物の新規の性質を付与することができる。ある特定の実施形態では、放射性同位体置換によって、化合物を、イメージングなどの、研究又は診断目的に好適な化合物にすることができる。

【実施例】

【０３８７】

以下の実施例は、本開示のある特定の実施形態を例証するものであり、限定するものではない。更に、特定の実施形態が提供される場合、本発明者らは、それらの特定の実施形態の一般的適用を企図している。

【０３８８】

実施例１：インビトロ、単回投与でのヒトＰＣＤＨ１９ＲＮＡに相補的な混合されたＰＳ／ＰＯヌクレオシド間結合を有する５－１０－５ＭＯＥ修飾されたオリゴヌクレオチドの効果

ヒトＰＣＤＨ１９核酸と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでＰＣＤＨ１９ＲＮＡへのそれらの単回用量の効果について試験した。修飾されたオリゴヌクレオチドを、同様の培養条件を有した一連の実験で試験した。

【０３８９】

以下の表の修飾されたオリゴヌクレオチドは、混合されたＰＳ／ＰＯヌクレオシド間結合を有する５－１０－５ＭＯＥ修飾されたオリゴヌクレオチドである。修飾されたオリゴヌクレオチドは、２０ヌクレオシド長である。修飾されたオリゴヌクレオチドの糖モチーフは、（５’から３’）ｅｅｅｅｅｄｄｄｄｄｄｄｄｄｄｅｅｅｅｅであり、各「ｄ」は、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を表し、各「ｅ」は、２’－ＭＯＥリボシル糖部分を表す。修飾されたオリゴヌクレオチドに対するヌクレオシド間結合モチーフは、（５’から３’）ｓｏｏｏｏｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｏｏｓｓ（式中、各「ｓ」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、各「ｏ」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表す）である。各シトシン残基は５－メチルシトシンである。

【０３９０】

「開始位置」とは、修飾オリゴヌクレオチドが、標的核酸配列内で相補的となる、５’末端ヌクレオシドを示す。「終了位置」とは、修飾オリゴヌクレオチドが、標的核酸配列内で相補的となる、３’末端ヌクレオシドを示す。以下の表に列挙される各修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号１（ＥＮＳＥＭＢＬ受託番号ＥＮＳＧ００００００１６５１９４．１５、バージョン１０４：Ｍａｙ　２０２１）、配列番号２（ＥＮＳＥＭＢＬ受託番号ＥＮＳＴ００００００３７３０３４．８のｃＤＮＡ、バージョン１０４：Ｍａｙ２０２１）、又はその両方と１００％相補的である。「Ｎ／Ａ」は、修飾されたオリゴヌクレオチドが、その特定の標的核酸配列と１００％相補的でないことを示す。

【０３９１】

１５，０００個の細胞／ウェルの密度で播種されたＳＨＳＹ５Ｙ細胞を、Ｂ２７（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）、ペニシリン／ストレプトマイシン（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）、及び１０μＭのレチノイン酸（Ｓｉｇｍａ）を補充したＮｅｕｒｏｂａｓａｌ培地中で１０日間分化させた。分化したＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞を、自由取り込みによって１５，０００ｎＭの濃度で修飾されたオリゴヌクレオチドで処置した。約５日間の処置期間後、細胞から総ＲＮＡを単離し、ヒトプライマープローブセットＲＴＳ５３３９０（本明細書で配列番号３として指定されるフォワード配列ＧＣＴＡＡＣＣＡＣＡＴＣＴＡＣＣＡＴＣＡＣＴＣ、本明細書で配列番号４として指定されるリザーブ配列ＧＣＴＡＴＴＣＡＣＧＴＡＧＴＴＧＧＡＧＴＣＡ、本明細書で配列番号５として指定されるプローブ配列ＴＴＴＣＡＧＴＣＴＣＡＧＧＣＡＧＡＧＧＣＡＣＡＣ）を使用して、定量的リアルタイムＲＴ－ＰＣＲにより、ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルを測定した。ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルを、ＲＩＢＯＧＲＥＥＮ（登録商標）によって測定した総ＲＮＡ含有量に対して正規化した。未処置

の対照細胞中の量に対するＰＣＤＨ１９ＲＮＡのパーセント（ＵＴＣ％）として以下の表にＰＣＤＨ１９ＲＮＡの低減を表す。

【０３９２】

この実施例で説明される各個別の実験は、「ＡＩＤ」とラベル付けされた表列のアッセイ識別文字によって識別される。

【表１－１】

表１

分化されたＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞における１５，０００ｎＭの濃度での混合されたＰＳ／ＰＯヌクレオシド間結合を有する５－１０－５ＭＯＥ修飾されたオリゴヌクレオチドによるＰＣＤＨ１９ＲＮＡの低減

化合物番号	配列番号１開始位置	配列番号１終了位置	配列番号２開始位置	配列番号２終了位置	配列(5'から3')	PCDH19 (UTC%)	AID	配列番号
1549516	21259	21278	N/A	N/A	GCTTCTTTATTAATTACCCA	36	A	15
1549535	117328	117347	8454	8473	ACTGCTATTATGTACAATAA	74	A	16
1549542	60204	60223	N/A	N/A	TTCTTTTTCTCTCTCATCTA	17	A	17
1549557	52717	52736	N/A	N/A	CCCACTATTTTCATCACATC	27	A	18
1549558	41754	41773	N/A	N/A	GCTTGTTTTCTTCCTCTCCT	3	A	19
1549562	34367	34386	N/A	N/A	GCTGTCACTTTTCCATACTA	8	A	20
1549589	25522	25541	N/A	N/A	ACATCATTTTTCATGTGGTC	9	A	21
1549605	72604	72623	N/A	N/A	ATTCTCTCTCATTTCCACCC	9	A	22
1549612	18035	18054	N/A	N/A	GTTAGCTTTCTTTCCATTTC	27	A	23
1549617	84410	84429	N/A	N/A	TTGTTTTTTTCATATCCCTA	13	A	24
1549620	6722	6741	3936	3955	CTTAGGCTCACTTTCTCCTC	80	A	25
1549626	68244	68263	4397	4416	GGTCACTCTCCTCATGTCCA	10	A	26
1549632	59780	59799	N/A	N/A	GTTTATTTACTTTTTTATGC	52	A	27
1549640	80014	80033	N/A	N/A	CATCATTCCTCTTTTTCCTC	11	A	28
1549647	45631	45650	N/A	N/A	GCTTAGTTATATCTCACCCC	47	A	29
1549651	114228	114247	5354	5373	TCTCTGTTTCCCCAACATCA	11	A	30
1549652	11035	11054	N/A	N/A	GCACTTATCATTCTATGCTA	22	A	31
1549659	54750	54769	N/A	N/A	TTTGATGCTTTTACTCTACT	13	A	32
1549660	114366	114385	5492	5511	CCAGAGCTTTTTTTTTTCAC	27	A	33
1549665	29518	29537	N/A	N/A	GCCTGCTTTCTGCTTCAATC	52	A	34
1549672	19426	19445	N/A	N/A	GCTCTTTTCTGATAACCTAT	34	A	35
1549682	4951	4970	N/A	N/A	GCATCATTCATTTTCAGCAA	29	A	36
1549684	64160	64179	N/A	N/A	CCATGTTTCTATTACTGCTC	66	A	37
1549688	82577	82596	N/A	N/A	ATTTTTATCTTATTTCATTC	114	A	38
1549704	6274	6293	N/A	N/A	ACTGTGCCTTATTCTCACTC	11	A	39
1549705	30259	30278	N/A	N/A	GCTGCTTCTTTCTTTACTTT	18	A	40
1549708	82507	82526	N/A	N/A	TTCTGATTTTGATCCTCACT	62	A	41
1549720	39476	39495	N/A	N/A	TGCATTTTTTCCTATAATCT	38	A	42
1549724	95382	95401	N/A	N/A	CATCTTGTCTCCATTCCATA	31	A	43
1549725	93272	93291	N/A	N/A	CTTTGTTTCCTACTGCCATA	13	A	44
1549727	115538	115557	6664	6683	TGACATATTTCTTTAGTTTA	35	A	45
1549728	23346	23365	N/A	N/A	TCATAGTCTCCATTTATCCA	34	A	46
1549733	118288	118307	9414	9433	GCATCCCTCTAAATTTCCAC	14	A	47
1549735	98283	98302	N/A	N/A	AGCAGTTTTAATCCTTCCTC	59	A	48
1549740	33164	33183	N/A	N/A	ATGTTTATTTCTCTATGCCT	48	A	49
1549743	76485	76504	N/A	N/A	GTTTGTTTTTTTCCTCTTCA	12	A	50
1549750	95898	95917	N/A	N/A	GCTTGCCTTTTTTTCTTCCC	31	A	51

【表１－２】

1549755	12335	12354	N/A	N/A	CCTACTATCTTTCTTCTCCA	11	A	52
1549764	55287	55306	N/A	N/A	CTTTTTTATTTCATCTCAGT	71	A	53
1549775	111784	111803	N/A	N/A	ATGGACACTTTCATCCCCCT	32	A	54
1549781	412	431	412	431	CTTGATTTCATCTTCCCGGA	20	A	55
1549782	64802	64821	N/A	N/A	CTGCTTTGTCTTCACTTCTC	48	A	56
1549814	12310	12329	N/A	N/A	CTTCTTTTTCAACCTCCTTT	103	A	57
1549821	43462	43481	N/A	N/A	ACTTTATTAGTCTACTTCTT	97	A	58
1549824	25784	25803	N/A	N/A	CCTATTTATTCTTCCATACA	88	A	59
1549834	78893	78912	N/A	N/A	GAGTCTGTTTTATCTATCCA	20	A	60
1549838	15892	15911	N/A	N/A	GTGATTTTTCTCCCTCCCCA	54	A	61
1549839	70900	70919	N/A	N/A	TCTATTTTCCCTTCTCACCT	86	A	62
1549841	4534	4553	N/A	N/A	GCTATTTTTACTGAAACATC	7	A	63
1549843	114008	114027	5134	5153	GGTTTCTTTCTCTTCTTCCT	33	A	64
1549851	43971	43990	N/A	N/A	TTCTCATTTTTACTGCCTCA	38	A	65
1549852	25734	25753	N/A	N/A	ATATTCTCTTTTTCCCTCCC	17	A	66
1549860	7476	7495	4018	4037	GCGGATGTCATTCTTACTGA	36	A	67
1549862	118347	118366	9473	9492	AACAATTTTATCTTCATATA	107	A	68
1549864	115868	115887	6994	7013	GTTCTTTTTCAGAAATGTTC	55	A	69
1549868	115178	115197	6304	6323	ACTGCTTACTCTATCCCTAC	68	A	70
1549873	52791	52810	N/A	N/A	CCTTGTGTCATTTTTTTCTC	26	A	71
1549876	12320	12339	N/A	N/A	CTCCATTTTCCTTCTTTTTC	30	A	72
1549880	17979	17998	N/A	N/A	CTTCTTTTTCTATTTCTAAA	120	A	73
1549884	38627	38646	N/A	N/A	TGCCTTATTTTTCTCCATAT	62	A	74
1549887	10648	10667	N/A	N/A	GTGTCATTTTCCCTACGCAG	1	A	75
1549895	25884	25903	N/A	N/A	ACTCATTTTCCATCTATGAA	32	A	76
1549896	49308	49327	N/A	N/A	GCTTCTCATTTTATTTGGGA	33	A	77
1549908	20421	20440	N/A	N/A	GCTGGTATTTTTCTTTGTGC	64	A	78
1549910	13019	13038	N/A	N/A	CTGATGTTTTATTTTCATTA	62	A	79
1549911	36819	36838	N/A	N/A	GCTTCAGTTTTTAACCTCTC	11	A	80
1549912	63480	63499	N/A	N/A	GTTCATTTCCTATTTCATTT	27	A	81
1549915	115316	115335	6442	6461	GTTCACATTTTTAATCAAAA	6	A	82
1549918	107500	107519	N/A	N/A	TCTATATTTTCTGCTACCTT	88	A	83
1549923	47992	48011	N/A	N/A	GTACACCCTTTCCTCATCCT	65	A	84
1549930	117940	117959	9066	9085	GCATCATCAGTTTTCCCTAA	54	A	85
1549937	85958	85977	N/A	N/A	ACTTGTTTGATTTTCATCCT	11	A	86
1549944	73355	73374	N/A	N/A	CCAATCTCATATCAGGATTA	55	A	87
	75767	75786						
1549950	72467	72486	N/A	N/A	AAGAGGATCTTAAAAGCTAT	26	A	88
	75978	75997						
1549973	73148	73167	N/A	N/A	CTTGTCAATCACTCTTTTTA	14	A	89
	75560	75579						
1549980	73316	73335	N/A	N/A	TGGGATATCCACATCATCAA	4	A	90
	75728	75747						
1549990	73218	73237	N/A	N/A	AAATTCAAGCCCCATGATAC	152	A	91
	75630	75649						

【表１－３】

1549991	73210	73229	N/A	N/A	GCCCCATGATACCCCTAATC	39	A	92
	75622	75641						
1549514	84411	84430	N/A	N/A	GTTGTTTTTTTCATATCCCT	32	B	93
1549520	17980	17999	N/A	N/A	ACTTCTTTTTCTATTTCTAA	10	B	94
1549526	59851	59870	N/A	N/A	CGTACATTTTCATACCAAGA	10	B	95
1549532	118348	118367	9474	9493	CAACAATTTTATCTTCATAT	59	B	96
1549538	114367	114386	5493	5512	TCCAGAGCTTTTTTTTTTCA	71	B	97
1549543	95396	95415	N/A	N/A	CCCACTCCTCTTCTCATCTT	165	B	98
1549546	46229	46248	N/A	N/A	CCATTTTCTTCCTTCATCAT	25	B	99
1549553	87014	87033	N/A	N/A	ACCAGCTATTTCCTTCCATC	53	B	100
1549569	78959	78978	N/A	N/A	GCTTTATATTCTCTCTACCT	62	B	101
1549577	31478	31497	N/A	N/A	CTGCACACTTCTTCACTCCC	21	B	102
1549582	82580	82599	N/A	N/A	GATATTTTTATCTTATTTCA	102	B	103
1549586	52767	52786	N/A	N/A	GCATTTGTTCTACCTCATTC	91	B	104
1549591	38630	38649	N/A	N/A	TTCTGCCTTATTTTTCTCCA	50	B	105
1549594	27059	27078	N/A	N/A	ACTCACATTGAATCCTCACA	51	B	106
1549601	13020	13039	N/A	N/A	ACTGATGTTTTATTTTCATT	75	B	107
1549604	12311	12330	N/A	N/A	CCTTCTTTTTCAACCTCCTT	43	B	108
1549610	114009	114028	5135	5154	TGGTTTCTTTCTCTTCTTCC	26	B	109
1549611	112143	112162	N/A	N/A	CTTCCTTGTATACTTGTATT	50	B	110
1549613	34370	34389	N/A	N/A	GTTGCTGTCACTTTTCCATA	5	B	111
1549618	60582	60601	N/A	N/A	GTTTCATTTCTATTATTTTA	58	B	112
1549629	39477	39496	N/A	N/A	ATGCATTTTTTCCTATAATC	30	B	113
1549631	18217	18236	N/A	N/A	GTACGGATTTTTCTCCACCT	135	B	114
1549643	25735	25754	N/A	N/A	TATATTCTCTTTTTCCCTCC	26	B	115
1549653	70901	70920	N/A	N/A	TTCTATTTTCCCTTCTCACC	17	B	116
1549654	21405	21424	N/A	N/A	ACTTTTGTTTTACACATTCC	12	B	117
1549655	76652	76671	N/A	N/A	GTGCTCCTTTTACATATCCT	29	B	118
1549664	43972	43991	N/A	N/A	TTTCTCATTTTTACTGCCTC	32	B	119
1549675	51765	51784	N/A	N/A	GCACTTTTCTTTGCTCTCAT	114	B	120
1549679	10719	10738	N/A	N/A	GCTCTTCTATAGATTTCATT	78	B	121
1549687	33294	33313	N/A	N/A	ACTTTTGGTTCCCTCTCTTT	142	B	122
1549691	5397	5416	N/A	N/A	CCCACATTTTTCTCCTATAA	18	B	123
1549700	7441	7460	3983	4002	TTGATTTCTTTTGATGCCCA	6	B	124
1549706	6393	6412	N/A	N/A	GTCATTTATTACTTTGCACA	23	B	125
1549721	15893	15912	N/A	N/A	AGTGATTTTTCTCCCTCCCC	112	B	126
1549723	11811	11830	N/A	N/A	GCTATCTTCCATTCAGCACT	84	B	127
1549730	64162	64181	N/A	N/A	GCCCATGTTTCTATTACTGC	13	B	128
1549736	12323	12342	N/A	N/A	CTTCTCCATTTTCCTTCTTT	35	B	129
1549737	25785	25804	N/A	N/A	TCCTATTTATTCTTCCATAC	12	B	130
1549742	68853	68872	N/A	N/A	GTTTGGTATTTTCTATCCTC	42	B	131
1549744	4743	4762	N/A	N/A	GTTTCTTCTTTTCTCCCTTT	12	B	132
1549754	63481	63500	N/A	N/A	TGTTCATTTCCTATTTCATT	89	B	133
1549758	12547	12566	N/A	N/A	TGCATTTTCTTCCTCCAATA	38	B	134
1549762	20492	20511	N/A	N/A	GCTTATTTTTTAATTTAGTT	76	B	135
1549763	80015	80034	N/A	N/A	ACATCATTCCTCTTTTTCCT	34	B	136

【表１－４】

1549765	64905	64924	N/A	N/A	GTTAATTTCTTCTAACATTA	75	B	137
1549771	415	434	415	434	CGTCTTGATTTCATCTTCCC	42	B	138
1549772	20106	20125	N/A	N/A	ACTTATGCTTTCTCTATGTC	19	B	139
1549783	93274	93293	N/A	N/A	TTCTTTGTTTCCTACTGCCA	38	B	140
1549785	117943	117962	9069	9088	TCAGCATCATCAGTTTTCCC	53	B	141
1549799	118292	118311	9418	9437	ACTTGCATCCCTCTAAATTT	99	B	142
1549804	41756	41775	N/A	N/A	ATGCTTGTTTTCTTCCTCTC	6	B	143
1549810	29593	29612	N/A	N/A	TCTGATTCTTATTCCTCCCA	72	B	144
1549827	38616	38635	N/A	N/A	TCTCCATATCACTTATCTTC	84	B	145
1549828	107642	107661	N/A	N/A	GTCACCTTTTCATTTATCCA	121	B	146
1549833	43468	43487	N/A	N/A	GCACAGACTTTATTAGTCTA	21	B	147
1549840	7508	7527	4050	4069	TTGTCTGTCTCCTCCACATC	95	B	148
1549846	56043	56062	N/A	N/A	GTATATTTTTTCACACTTCT	77	B	149
1549853	115539	115558	6665	6684	GTGACATATTTCTTTAGTTT	39	B	150
1549867	25672	25691	N/A	N/A	TCTTCCTTTTATTTAGTTAA	70	B	151
1549871	106274	106293	N/A	N/A	TCCACATTTTTCATTCATCT	47	B	152
1549879	23738	23757	N/A	N/A	CTGCTTTATCACATTAACTT	51	B	153
1549882	96204	96223	N/A	N/A	GTTTATATTTTTAACACCCT	131	B	154
1549900	114229	114248	5355	5374	GTCTCTGTTTCCCCAACATC	66	B	155
1549901	117464	117483	8590	8609	ATGCCAGTTTTTCAAAGTCA	15	B	156
1549909	72607	72626	N/A	N/A	GTCATTCTCTCTCATTTCCA	92	B	157
1549913	54769	54788	N/A	N/A	GCTTTTCTTCCATTTCAAGT	93	B	158
1549924	115944	115963	7070	7089	GCCACACCAATATTTTGCAT	66	B	159
1549931	82561	82580	N/A	N/A	ATTCTCTCTTATCACCTCAT	28	B	160
1549932	115179	115198	6305	6324	TACTGCTTACTCTATCCCTA	27	B	161
1549934	48128	48147	N/A	N/A	ATGTGTCCTTTCCTTTCCCC	49	B	162
1549939	53228	53247	N/A	N/A	ATTCATTTATCTATCCAGTA	144	B	163
1549940	115317	115336	6443	6462	TGTTCACATTTTTAATCAAA	56	B	164
1549945	73219	73238	N/A	N/A	GAAATTCAAGCCCCATGATA	227	B	165
	75631	75650						
1549948	72468	72487	N/A	N/A	AAAGAGGATCTTAAAAGCTA	17	B	166
	75979	75998						
1549977	73317	73336	N/A	N/A	ATGGGATATCCACATCATCA	12	B	167
	75729	75748						
1549988	73211	73230	N/A	N/A	AGCCCCATGATACCCCTAAT	328	B	168
	75623	75642						
1550004	73149	73168	N/A	N/A	ACTTGTCAATCACTCTTTTT	107	B	169
	75561	75580						
1550006	73356	73375	N/A	N/A	CCCAATCTCATATCAGGATT	30	B	170
	75768	75787						
1549513	43411	43430	N/A	N/A	GCATTTCTTTTCTACCAGTA	6	C	171
1549525	48667	48686	N/A	N/A	TTGCCTTTTCTTTTTCTCAA	29	C	172
1549533	114010	114029	5136	5155	GTGGTTTCTTTCTCTTCTTC	50	C	173
1549537	46230	46249	N/A	N/A	CCCATTTTCTTCCTTCATCA	37	C	174
1549540	117980	117999	9106	9125	AGGTCATCTTGAATTGCCAA	66	C	175
1549541	118295	118314	9421	9440	TGTACTTGCATCCCTCTAAA	64	C	176

【表１－５】

1549544	21079	21098	N/A	N/A	CATACTTCCTTATTTTTCTT	39	C	177
1549547	112166	112185	N/A	N/A	GCATCAGTCTATATATAACA	62	C	178
1549552	93360	93379	N/A	N/A	GCTACAATTTCAATAGATAT	71	C	179
1549556	52221	52240	N/A	N/A	GTTCACTGTTATCACTCCCA	46	C	180
1549559	38646	38665	N/A	N/A	ACTCATTATCTTCCTTTTCT	46	C	181
1549560	38617	38636	N/A	N/A	TTCTCCATATCACTTATCTT	97	C	182
1549564	12312	12331	N/A	N/A	TCCTTCTTTTTCAACCTCCT	26	C	183
1549584	20160	20179	N/A	N/A	CTTAACTTCTATCTTGTCTC	50	C	184
1549585	78961	78980	N/A	N/A	CTGCTTTATATTCTCTCTAC	96	C	185
1549587	87648	87667	N/A	N/A	GTATTGTTTTTTCTAATCCT	40	C	186
1549588	29869	29888	N/A	N/A	GCTCTTTTCTTTCATAGCAT	35	C	187
1549596	76868	76887	N/A	N/A	GCATAATTTTATCTAGCATA	18	C	188
1549609	6716	6735	3930	3949	CTCACTTTCTCCTCTGTCTT	49	C	189
1549614	36674	36693	N/A	N/A	GCCTATTTTCCTTTCTTCGA	36	C	190
1549635	107970	107989	N/A	N/A	GCATCTTTATTACTAGCGGT	52	C	191
1549636	33582	33601	N/A	N/A	CTTAGATTTTTTTCTTTATC	122	C	192
1549637	106275	106294	N/A	N/A	TTCCACATTTTTCATTCATC	90	C	193
1549639	96731	96750	N/A	N/A	AGTACTTTCTTATCCCCTTA	50	C	194
1549644	44572	44591	N/A	N/A	TCTATTATCTCTCTTGCACA	49	C	195
1549650	7446	7465	3988	4007	CTTGCTTGATTTCTTTTGAT	76	C	196
1549662	1369	1388	1369	1388	ACTCAGTTTTACCCCTTCAA	33	C	197
1549667	40586	40605	N/A	N/A	ACTTTTTGCCTCTCTCATAA	86	C	198
1549677	114230	114249	5356	5375	TGTCTCTGTTTCCCCAACAT	26	C	199
1549680	70902	70921	N/A	N/A	ATTCTATTTTCCCTTCTCAC	94	C	200
1549683	82980	82999	N/A	N/A	ATTTCTATCATTACTCCCAT	52	C	201
1549686	63487	63506	N/A	N/A	GTGCTTTGTTCATTTCCTAT	97	C	202
1549693	118350	118369	9476	9495	TACAACAATTTTATCTTCAT	86	C	203
1549694	12327	12346	N/A	N/A	CTTTCTTCTCCATTTTCCTT	32	C	204
1549696	13041	13060	N/A	N/A	GCTATTTTTTTTCAAAGCCT	80	C	205
1549716	32171	32190	N/A	N/A	TTGTTCATTTATACCACACA	32	C	206
1549719	115679	115698	6805	6824	CCTCTTTTGCATTCTAGTGC	54	C	207
1549729	82564	82583	N/A	N/A	TTCATTCTCTCTTATCACCT	39	C	208
1549734	53934	53953	N/A	N/A	CTTCTTTTTTTAACTGCTGA	39	C	209
1549738	72609	72628	N/A	N/A	CTGTCATTCTCTCTCATTTC	72	C	210
1549746	95645	95664	N/A	N/A	CCATCTGTTCTATCCGCTTT	69	C	211
1549747	64957	64976	N/A	N/A	ACACTTCTATATCTTCTGTA	53	C	212
1549766	25685	25704	N/A	N/A	GCTTTTTTTTGAATCTTCCT	17	C	213
1549773	43528	43547	N/A	N/A	CATCATTCTTATTTATTCAT	47	C	214
1549777	25786	25805	N/A	N/A	TTCCTATTTATTCTTCCATA	74	C	215
1549784	80720	80739	N/A	N/A	GCATCAGTTTTTCTTCTAAA	8	C	216
1549786	25736	25755	N/A	N/A	ATATATTCTCTTTTTCCCTC	79	C	217
1549790	84412	84431	N/A	N/A	AGTTGTTTTTTTCATATCCC	23	C	218
1549796	18277	18296	N/A	N/A	ACATTTATTTGATCCCATAT	81	C	219
1549803	15925	15944	N/A	N/A	ACTCTCATTCTCATTTTTTC	61	C	220
1549812	114463	114482	5589	5608	GCTCAATTTCACATCACTGA	74	C	221
1549819	5398	5417	N/A	N/A	CCCCACATTTTTCTCCTATA	20	C	222

【表１－６】

1549820	17981	18000	N/A	N/A	CACTTCTTTTTCTATTTCTA	35	C	223
1549822	8230	8249	N/A	N/A	CTATCCATATTCTCTCACCA	54	C	224
1549829	115181	115200	6307	6326	TGTACTGCTTACTCTATCCC	67	C	225
1549831	21617	21636	N/A	N/A	GTGTATTGCCAAATTGCCCC	27	C	226
1549835	23741	23760	N/A	N/A	ACTCTGCTTTATCACATTAA	24	C	227
1549855	4745	4764	N/A	N/A	GTGTTTCTTCTTTTCTCCCT	13	C	228
1549856	28043	28062	N/A	N/A	GCTTTTGTTCTCCCCCTCCC	32	C	229
1549861	12548	12567	N/A	N/A	TTGCATTTTCTTCCTCCAAT	12	C	230
1549863	11921	11940	N/A	N/A	TGTTCCATTCCCTTTACCTT	19	C	231
1549870	54873	54892	N/A	N/A	CTGTGGTTTTTTTCTTGTCT	33	C	232
1549872	116325	116344	7451	7470	GTTCCCACTTTCCACAATCT	28	C	233
1549874	115319	115338	6445	6464	CTTGTTCACATTTTTAATCA	23	C	234
1549891	117478	117497	8604	8623	TCTTAAGCTCATTTATGCCA	50	C	235
1549916	69476	69495	N/A	N/A	GTACATTTTTTCCTTTGGAC	17	C	236
1549919	59998	60017	N/A	N/A	TATATTTCTAATATCACATT	145	C	237
1549922	52784	52803	N/A	N/A	TCATTTTTTTCTCACCTGCA	57	C	238
1549926	56190	56209	N/A	N/A	GCCTCATTAGTACTACATTC	75	C	239
1549935	64264	64283	N/A	N/A	CTTGCTTTATTACCTGCATA	120	C	240
1549938	10817	10836	N/A	N/A	CTTGTCTTTTTCATCTCTCT	2	C	241
1549943	60699	60718	N/A	N/A	TTTATTCCTTGAATTCTACT	81	C	242
1549946	73213	73232	N/A	N/A	CAAGCCCCATGATACCCCTA	58	C	243
	75625	75644						
1549951	72469	72488	N/A	N/A	AAAAGAGGATCTTAAAAGCT	102	C	244
	75980	75999						
1549965	73357	73376	N/A	N/A	CCCCAATCTCATATCAGGAT	31	C	245
	75769	75788						
1549985	73312	73331	N/A	N/A	ATATCCACATCATCAAAAAT	100	C	246
	75724	75743						
1550005	73318	73337	N/A	N/A	AATGGGATATCCACATCATC	25	C	247
	75730	75749						
1550010	73150	73169	N/A	N/A	TACTTGTCAATCACTCTTTT	61	C	248
	75562	75581						
1549515	46231	46250	N/A	N/A	ACCCATTTTCTTCCTTCATC	47	D	249
1549517	21747	21766	N/A	N/A	TCCGATGTTTTATCCTCATA	2	D	250
1549518	5510	5529	N/A	N/A	GCTGATTTCTTTTTCATCAA	7	D	251
1549527	69709	69728	N/A	N/A	ACTGTTTAATTTTTTTCATC	111	D	252
1549549	25687	25706	N/A	N/A	ACGCTTTTTTTTGAATCTTC	78	D	253
1549550	29895	29914	N/A	N/A	CCCATTTTACTCTTTCATAA	65	D	254
1549551	59718	59737	N/A	N/A	ATTCATTTTAAAATCCCCCA	98	D	255
1549563	93856	93875	N/A	N/A	CTTGACATTCATATCCAGTA	71	D	256
1549575	118146	118165	9272	9291	GCTGATTTCTAGCTCGAGCT	83	D	257
1549576	77602	77621	N/A	N/A	GTTTAGATTTATCATTTCCC	43	D	258
1549578	52552	52571	N/A	N/A	CTTAGCATTTTCTCAGCACT	53	D	259
1549590	25787	25806	N/A	N/A	TTTCCTATTTATTCTTCCAT	67	D	260
1549593	38943	38962	N/A	N/A	TCTACTACTTCCATCACACT	92	D	261
1549599	95893	95912	N/A	N/A	CCTTTTTTTCTTCCCCACTC	69	D	262

【表１－７】

1549602	16836	16855	N/A	N/A	ATGTTCATTTTATTCCCTCC	17	D	263
1549619	33728	33747	N/A	N/A	ACTATTTTCTTTTTAAATCA	146	D	264
1549625	12549	12568	N/A	N/A	GTTGCATTTTCTTCCTCCAA	23	D	265
1549627	70908	70927	N/A	N/A	GTGCAGATTCTATTTTCCCT	30	D	266
1549628	17984	18003	N/A	N/A	GCACACTTCTTTTTCTATTT	6	D	267
1549634	12281	12300	N/A	N/A	TCACTCTTTTCTACGCCCTC	62	D	268
1549641	115711	115730	6837	6856	TGACTTATCTACCTAAACTT	122	D	269
1549658	6717	6736	3931	3950	GCTCACTTTCTCCTCTGTCT	71	D	270
1549669	23833	23852	N/A	N/A	TTCGATCTTCTTATCACCTT	36	D	271
1549670	48669	48688	N/A	N/A	ACTTGCCTTTTCTTTTTCTC	47	D	272
1549674	117686	117705	8812	8831	CTGGAATATTTCATTATCAA	30	D	273
1549676	115185	115204	6311	6330	ACTTTGTACTGCTTACTCTA	59	D	274
1549690	32172	32191	N/A	N/A	GTTGTTCATTTATACCACAC	69	D	275
1549692	115320	115339	6446	6465	TCTTGTTCACATTTTTAATC	29	D	276
1549695	116331	116350	7457	7476	ATTAATGTTCCCACTTTCCA	84	D	277
1549699	12331	12350	N/A	N/A	CTATCTTTCTTCTCCATTTT	120	D	278
1549707	114258	114277	5384	5403	AATACATAATACTTTTCACA	71	D	279
1549717	87649	87668	N/A	N/A	AGTATTGTTTTTTCTAATCC	84	D	280
1549732	18279	18298	N/A	N/A	ACACATTTATTTGATCCCAT	24	D	281
1549741	25737	25756	N/A	N/A	TATATATTCTCTTTTTCCCT	101	D	282
1549745	78962	78981	N/A	N/A	ACTGCTTTATATTCTCTCTA	53	D	283
1549749	4746	4765	N/A	N/A	TGTGTTTCTTCTTTTCTCCC	19	D	284
1549756	43413	43432	N/A	N/A	TTGCATTTCTTTTCTACCAG	16	D	285
1549760	13364	13383	N/A	N/A	GCATTGTTTCTCATTGCTTT	107	D	286
1549767	85361	85380	N/A	N/A	ACTACCAGTATCCTCCATTC	87	D	287
1549768	60704	60723	N/A	N/A	GCTTGTTTATTCCTTGAATT	45	D	288
1549776	1998	2017	1998	2017	ACGCAGATTTCCATTGAGCT	40	D	289
1549778	118458	118477	9584	9603	CTGCTTTATCATCTTCATAA	33	D	290
1549788	28085	28104	N/A	N/A	ACACATTTCACATTCAGGTT	12	D	291
1549789	114011	114030	5137	5156	TGTGGTTTCTTTCTCTTCTT	40	D	292
1549792	43529	43548	N/A	N/A	ACATCATTCTTATTTATTCA	59	D	293
1549806	97116	97135	N/A	N/A	GATCATGTATCTTTACACTC	95	D	294
1549807	114609	114628	5735	5754	GCCTTTTGCCATCACCACAC	69	D	295
1549809	55222	55241	N/A	N/A	ATTCTTTTTCTAATTCGAAT	107	D	296
1549811	20192	20211	N/A	N/A	TCTGCTTTTCTCATTGACTT	30	D	297
1549816	64669	64688	N/A	N/A	TCATCTTTTTCATAGGCATC	33	D	298
1549817	82565	82584	N/A	N/A	TTTCATTCTCTCTTATCACC	127	D	299
1549818	106548	106567	N/A	N/A	CTACTTGTCTCTTTCTCACT	159	D	300
1549825	59999	60018	N/A	N/A	GTATATTTCTAATATCACAT	183	D	301
1549845	12315	12334	N/A	N/A	TTTTCCTTCTTTTTCAACCT	69	D	302
1549848	113900	113919	5026	5045	ATGCATGACTTTCTCGCTAT	85	D	303
1549859	7460	7479	4002	4021	CTGATTTTTTTCTTCTTGCT	17	D	304
1549865	8975	8994	N/A	N/A	CCATCATCCATATACCACTC	47	D	305
1549878	82447	82466	N/A	N/A	ATGCTTGTCTCTCCCTTTCA	51	D	306
1549883	108229	108248	N/A	N/A	TTGTCTTTATTCCTTCCTGC	57	D	307
1549886	21083	21102	N/A	N/A	GCTTCATACTTCCTTATTTT	33	D	308

【表１－８】

1549888	83231	83250	N/A	N/A	AATGCATTTTCTCTCCCCAT	32	D	309
1549889	74722	74741	N/A	N/A	CAGTCTTTTCATATTGCTTC	21	D	310
1549894	118314	118333	9440	9459	ACTGCTTAATGAGACATACT	64	D	311
1549897	53937	53956	N/A	N/A	CTGCTTCTTTTTTTAACTGC	50	D	312
1549899	52785	52804	N/A	N/A	GTCATTTTTTTCTCACCTGC	20	D	313
1549907	63654	63673	N/A	N/A	CTTCCATTTCTCTCATGCAT	92	D	314
1549914	65069	65088	N/A	N/A	GTTATTGTTTAATACCATCA	23	D	315
1549925	36678	36697	N/A	N/A	GCTAGCCTATTTTCCTTTCT	71	D	316
1549927	38624	38643	N/A	N/A	CTTATTTTTCTCCATATCAC	74	D	317
1549928	40644	40663	N/A	N/A	TCTCTTCATTTCAACACATT	131	D	318
1549929	45391	45410	N/A	N/A	ATTTCTTTCAACATTTCCCA	80	D	319
1549941	10818	10837	N/A	N/A	TCTTGTCTTTTTCATCTCTC	6	D	320
1549952	73319	73338	N/A	N/A	TAATGGGATATCCACATCAT	91	D	321
	75731	75750						
1549964	73358	73377	N/A	N/A	ACCCCAATCTCATATCAGGA	53	D	322
	75770	75789						
1549975	73151	73170	N/A	N/A	CTACTTGTCAATCACTCTTT	86	D	323
	75563	75582						
1549995	73313	73332	N/A	N/A	GATATCCACATCATCAAAAA	37	D	324
	75725	75744						
1550000	73214	73233	N/A	N/A	TCAAGCCCCATGATACCCCT	50	D	325
	75626	75645						
1550008	72479	72498	N/A	N/A	AGATAGCTAAAAAAGAGGAT	100	D	326
	75990	76009						
1549511	52787	52806	N/A	N/A	GTGTCATTTTTTTCTCACCT	34	E	327
1549512	18969	18988	N/A	N/A	GTGCATCTCCTATTCATCCC	13	E	328
1549519	78891	78910	N/A	N/A	GTCTGTTTTATCTATCCACT	9	E	329
1549523	4747	4766	N/A	N/A	CTGTGTTTCTTCTTTTCTCC	15	E	330
1549524	115191	115210	6317	6336	ATATACACTTTGTACTGCTT	35	E	331
1549530	43414	43433	N/A	N/A	ATTGCATTTCTTTTCTACCA	55	E	332
1549534	12550	12569	N/A	N/A	AGTTGCATTTTCTTCCTCCA	8	E	333
1549536	115331	115350	6457	6476	TTTTAGTATTTTCTTGTTCA	40	E	334
1549539	15628	15647	N/A	N/A	CTGTCATATTTTATTTCATT	21	E	335
1549545	12332	12351	N/A	N/A	ACTATCTTTCTTCTCCATTT	104	E	336
1549548	36733	36752	N/A	N/A	ACTTGGACTTTTATCCTTTA	53	E	337
1549554	5751	5770	N/A	N/A	ACCAATTATTTAATTATACT	72	E	338
1549555	12316	12335	N/A	N/A	ATTTTCCTTCTTTTTCAACC	75	E	339
1549561	9742	9761	N/A	N/A	CTCTCACTTTCTATTGCTGA	45	E	340
1549566	32756	32775	N/A	N/A	GCACTCATTTTTGTAAACTC	5	E	341
1549567	24150	24169	N/A	N/A	GTGTATCTATATCTCCCTAC	15	E	342
1549570	4111	4130	N/A	N/A	TCTCTGTTTTTCCTACCATA	53	E	343
1549572	59762	59781	N/A	N/A	GCTTTTCTCAATTTTCCAAA	15	E	344
1549580	75143	75162	N/A	N/A	TTTTAGTGATTATTTTTCCA	66	E	345
1549592	93859	93878	N/A	N/A	TGTCTTGACATTCATATCCA	72	E	346
1549597	107051	107070	N/A	N/A	GCACTATTATCAATCCCATC	87	E	347
1549600	25690	25709	N/A	N/A	CCTACGCTTTTTTTTGAATC	133	E	348

【表１－９】

1549606	54367	54386	N/A	N/A	GTCATTTTGCATTACTTTTA	21	E	349
1549615	52594	52613	N/A	N/A	CCTCATTTCTAATATATCTC	158	E	350
1549616	92012	92031	N/A	N/A	GTGCCTTTTTTCCCTTCCAT	32	E	351
1549621	29896	29915	N/A	N/A	CCCCATTTTACTCTTTCATA	54	E	352
1549622	60000	60019	N/A	N/A	TGTATATTTCTAATATCACA	85	E	353
1549623	109643	109662	N/A	N/A	GTGTCTTTAATTTAAACATA	98	E	354
1549633	79186	79205	N/A	N/A	CCTATTTTACACACCATCCT	174	E	355
1549638	45396	45415	N/A	N/A	CTTGTATTTCTTTCAACATT	53	E	356
1549645	70084	70103	N/A	N/A	CTTATTATCCAATCTACACA	105	E	357
1549648	113937	113956	5063	5082	CTTTGTTGCGACCTTCCTTC	114	E	358
1549649	118337	118356	9463	9482	TCTTCATATAATCAGCAACA	75	E	359
1549656	38625	38644	N/A	N/A	CCTTATTTTTCTCCATATCA	95	E	360
1549657	114012	114031	5138	5157	GTGTGGTTTCTTTCTCTTCT	54	E	361
1549663	118459	118478	9585	9604	GCTGCTTTATCATCTTCATA	73	E	362
1549668	46232	46251	N/A	N/A	GACCCATTTTCTTCCTTCAT	35	E	363
1549689	21089	21108	N/A	N/A	ATGTATGCTTCATACTTCCT	79	E	364
1549710	12282	12301	N/A	N/A	TTCACTCTTTTCTACGCCCT	33	E	365
1549711	7461	7480	4003	4022	ACTGATTTTTTTCTTCTTGC	31	E	366
1549714	84408	84427	N/A	N/A	GTTTTTTTCATATCCCTAAT	35	E	367
1549722	20323	20342	N/A	N/A	ATGATTTTATTATTTGAGTT	76	E	368
1549739	21748	21767	N/A	N/A	TTCCGATGTTTTATCCTCAT	7	E	369
1549752	18030	18049	N/A	N/A	CTTTCTTTCCATTTCAGAAA	128	E	370
1549753	34364	34383	N/A	N/A	GTCACTTTTCCATACTAATA	30	E	371
1549759	95894	95913	N/A	N/A	GCCTTTTTTTCTTCCCCACT	26	E	372
1549770	82566	82585	N/A	N/A	ATTTCATTCTCTCTTATCAC	89	E	373
1549774	118198	118217	9324	9343	GCCTATTGCAACTAATACCT	55	E	374
1549779	55252	55271	N/A	N/A	CTTTCTTATTATTTAGTATA	77	E	375
1549787	38950	38969	N/A	N/A	AGTACTTTCTACTACTTCCA	56	E	376
1549794	115712	115731	6838	6857	CTGACTTATCTACCTAAACT	79	E	377
1549795	117886	117905	9012	9031	TTGTGGGTTATTCTTTACCA	22	E	378
1549800	43531	43550	N/A	N/A	GCACATCATTCTTATTTATT	9	E	379
1549805	28829	28848	N/A	N/A	GCTTTTTTCTCTGCTACTCA	13	E	380
1549808	6718	6737	3932	3951	GGCTCACTTTCTCCTCTGTC	36	E	381
1549813	85694	85713	N/A	N/A	CTCTCATTTTACATTTTTAA	50	E	382
1549815	48821	48840	N/A	N/A	GCTACATTTTCTCAGATCTC	68	E	383
1549823	76482	76501	N/A	N/A	TGTTTTTTTCCTCTTCATTT	44	E	384
1549826	63655	63674	N/A	N/A	TCTTCCATTTCTCTCATGCA	63	E	385
1549830	40647	40666	N/A	N/A	TAGTCTCTTCATTTCAACAC	54	E	386
1549832	97202	97221	N/A	N/A	ATGCATTTTCATTCACAAAT	74	E	387
1549837	17353	17372	N/A	N/A	CTGTCCATTCTTCTCACTTA	79	E	388
1549844	114265	114284	5391	5410	AACACTTAATACATAATACT	81	E	389
1549849	25738	25757	N/A	N/A	ATATATATTCTCTTTTTCCC	86	E	390
1549866	10821	10840	N/A	N/A	ATTTCTTGTCTTTTTCATCT	9	E	391
1549881	67873	67892	N/A	N/A	ACTTTTCTCTTCCTATAAAA	68	E	392
1549885	64799	64818	N/A	N/A	CTTTGTCTTCACTTCTCAAA	112	E	393
1549892	60993	61012	N/A	N/A	GGTTATTTTTTTCTTTCTAA	32	E	394

【表１－１０】

1549902	114701	114720	5827	5846	GCTCATTCATTTGCTGTCTC	76	E	395
1549903	25788	25807	N/A	N/A	ATTTCCTATTTATTCTTCCA	52	E	396
1549933	70964	70983	N/A	N/A	ACTAGTTTTTTTCTCCTCAA	34	E	397
1549936	116789	116808	7915	7934	CTTGTAGCTTTTCACCAGAC	73	E	398
1549942	82505	82524	N/A	N/A	CTGATTTTGATCCTCACTAT	90	E	399
1549947	73215	73234	N/A	N/A	TTCAAGCCCCATGATACCCC	92	E	400
	75627	75646						
1549966	73153	73172	N/A	N/A	CTCTACTTGTCAATCACTCT	43	E	401
	75565	75584						
1549969	73361	73380	N/A	N/A	TAAACCCCAATCTCATATCA	97	E	402
	75773	75792						
1549984	73344	73363	N/A	N/A	TCAGGATTACATATTTAAGT	35	E	403
	75756	75775						
1549994	73314	73333	N/A	N/A	GGATATCCACATCATCAAAA	70	E	404
	75726	75745						
1549521	43415	43434	N/A	N/A	AATTGCATTTCTTTTCTACC	54	F	405
1549522	61905	61924	N/A	N/A	CACATTTTACATTTAACACA	114	F	406
1549528	84409	84428	N/A	N/A	TGTTTTTTTCATATCCCTAA	28	F	407
1549529	25883	25902	N/A	N/A	CTCATTTTCCATCTATGAAA	61	F	408
1549531	10103	10122	N/A	N/A	GCATCTTTCACCTCTATTGT	12	F	409
1549565	78892	78911	N/A	N/A	AGTCTGTTTTATCTATCCAC	47	F	410
1549568	5888	5907	N/A	N/A	GTTGATTTTCTATTCTAATC	26	F	411
1549571	114741	114760	5867	5886	GTGAGTATTCTCCAAGTACT	72	F	412
1549573	21234	21253	N/A	N/A	GTTCATTTTACATTTTTTAT	44	F	413
1549574	64800	64819	N/A	N/A	GCTTTGTCTTCACTTCTCAA	35	F	414
1549579	49307	49326	N/A	N/A	CTTCTCATTTTATTTGGGAA	101	F	415
1549581	12319	12338	N/A	N/A	TCCATTTTCCTTCTTTTTCA	27	F	416
1549583	45397	45416	N/A	N/A	ACTTGTATTTCTTTCAACAT	78	F	417
1549595	36818	36837	N/A	N/A	CTTCAGTTTTTAACCTCTCC	58	F	418
1549598	118239	118258	9365	9384	TCATCAGGCTCATTCCCCTC	69	F	419
1549603	92926	92945	N/A	N/A	GCTTCATTCTGAATTTAATC	51	F	420
1549607	115536	115555	6662	6681	ACATATTTCTTTAGTTTATT	74	F	421
1549608	76483	76502	N/A	N/A	TTGTTTTTTTCCTCTTCATT	41	F	422
1549624	40903	40922	N/A	N/A	GCATCTGTTTTTTAATGATT	55	F	423
1549630	60001	60020	N/A	N/A	TTGTATATTTCTAATATCAC	89	F	424
1549642	34366	34385	N/A	N/A	CTGTCACTTTTCCATACTAA	36	F	425
1549646	118460	118479	9586	9605	AGCTGCTTTATCATCTTCAT	103	F	426
1549661	39475	39494	N/A	N/A	GCATTTTTTCCTATAATCTT	16	F	427
1549666	114003	114022	5129	5148	CTTTCTCTTCTTCCTGGAGA	78	F	428
1549671	114341	114360	5467	5486	GCTTTTTTAAATGTAATCCT	64	F	429
1549673	32841	32860	N/A	N/A	CGCACATAATTCTTCATCTT	54	F	430
1549678	115853	115872	6979	6998	TGTTCTCCCCTACCTAACCC	72	F	431
1549681	52714	52733	N/A	N/A	ACTATTTTCATCACATCACT	77	F	432
1549685	47269	47288	N/A	N/A	ACTCTTGATTTCCTAATCTA	110	F	433
1549697	70250	70269	N/A	N/A	TCTCATTATTGATTATGCCA	13	F	434
1549698	7468	7487	4010	4029	CATTCTTACTGATTTTTTTC	52	F	435

【表１－１１】

1549701	72415	72434	N/A	N/A	CTGGATATACTAACCACCCC	89	F	436
1549702	21806	21825	N/A	N/A	GCATATGTATATATCATAAT	52	F	437
1549703	95896	95915	N/A	N/A	TTGCCTTTTTTTCTTCCCCA	56	F	438
1549709	12334	12353	N/A	N/A	CTACTATCTTTCTTCTCCAT	58	F	439
1549712	4748	4767	N/A	N/A	ACTGTGTTTCTTCTTTTCTC	12	F	440
1549713	80007	80026	N/A	N/A	CCTCTTTTTCCTCTTTTCCA	25	F	441
1549715	68235	68254	4388	4407	CCTCATGTCCACTATCCTTC	86	F	442
1549718	97754	97773	N/A	N/A	TCTTTTTCCATTTGTCCGCT	24	F	443
1549726	94071	94090	N/A	N/A	CCTAGCATTTCTCTTTTTCA	61	F	444
1549731	115315	115334	6441	6460	TTCACATTTTTAATCAAAAA	137	F	445
1549748	18031	18050	N/A	N/A	GCTTTCTTTCCATTTCAGAA	36	F	446
1549751	43670	43689	N/A	N/A	GCTGCTGTTTCTATTTTTAT	40	F	447
1549757	116938	116957	8064	8083	GTCACACTTCAACACCAACT	40	F	448
1549761	29227	29246	N/A	N/A	TTTGATCTATTTCTGACCTT	69	F	449
1549769	82506	82525	N/A	N/A	TCTGATTTTGATCCTCACTA	72	F	450
1549780	54744	54763	N/A	N/A	GCTTTTACTCTACTGTGTTC	88	F	451
1549791	25732	25751	N/A	N/A	ATTCTCTTTTTCCCTCCCTT	35	F	452
1549793	117937	117956	9063	9082	TCATCAGTTTTCCCTAATGA	66	F	453
1549797	63665	63684	N/A	N/A	GCTAAGATTTTCTTCCATTT	15	F	454
1549798	18970	18989	N/A	N/A	CGTGCATCTCCTATTCATCC	11	F	455
1549801	24152	24171	N/A	N/A	TTGTGTATCTATATCTCCCT	30	F	456
1549802	12283	12302	N/A	N/A	CTTCACTCTTTTCTACGCCC	28	F	457
1549836	30256	30275	N/A	N/A	GCTTCTTTCTTTACTTTGAA	13	F	458
1549842	15629	15648	N/A	N/A	GCTGTCATATTTTATTTCAT	11	F	459
1549847	52788	52807	N/A	N/A	TGTGTCATTTTTTTCTCACC	70	F	460
1549850	107289	107308	N/A	N/A	ACTATTTTATCATAAATACT	134	F	461
1549854	114132	114151	5258	5277	GTCACAGAATGATAATCACC	67	F	462
1549857	82572	82591	N/A	N/A	TATCTTATTTCATTCTCTCT	110	F	463
1549858	4112	4131	N/A	N/A	CTCTCTGTTTTTCCTACCAT	26	F	464
1549869	59764	59783	N/A	N/A	ATGCTTTTCTCAATTTTCCA	44	F	465
1549875	10888	10907	N/A	N/A	ATTAGCATTTATTACTCTAT	17	F	466
1549877	38626	38645	N/A	N/A	GCCTTATTTTTCTCCATATC	56	F	467
1549890	25763	25782	N/A	N/A	TTTCATGTATATATAAACCA	77	F	468
1549893	13012	13031	N/A	N/A	TTTATTTTCATTATTTCCAC	63	F	469
1549898	6719	6738	3933	3952	AGGCTCACTTTCTCCTCTGT	36	F	470
1549904	20420	20439	N/A	N/A	CTGGTATTTTTCTTTGTGCT	8	F	471
1549905	85957	85976	N/A	N/A	CTTGTTTGATTTTCATCCTA	67	F	472
1549906	118341	118360	9467	9486	TTTATCTTCATATAATCAGC	41	F	473
1549917	110199	110218	N/A	N/A	GCCACTTTATATATGAAATA	53	F	474
1549920	17751	17770	N/A	N/A	CCACTGTGTTCTCTCCCCTA	32	F	475
1549921	55257	55276	N/A	N/A	AGTCACTTTCTTATTATTTA	60	F	476
1549949	73144	73163	N/A	N/A	TCAATCACTCTTTTTAGAGA	63	F	477
	75556	75575						
1549953	73315	73334	N/A	N/A	GGGATATCCACATCATCAAA	98	F	478
	75727	75746						

【表１－１２】

1549968	73217	73236	N/A	N/A	AATTCAAGCCCCATGATACC	120	F	479
	75629	75648						
1549971	73209	73228	N/A	N/A	CCCCATGATACCCCTAATCA	114	F	480
	75621	75640						
1549986	73362	73381	N/A	N/A	ATAAACCCCAATCTCATATC	111	F	481
	75774	75793						
1549998	73347	73366	N/A	N/A	ATATCAGGATTACATATTTA	160	F	482
	75759	75778						

【０３９３】

実施例２：インビトロ、複数回投与でのヒトＰＣＤＨ１９への修飾されたオリゴヌクレオチドの効果

１０，０００個の細胞／ウェルの密度で播種されたＳＨＳＹ５Ｙ細胞を、Ｂ２７（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）、ペニシリン／ストレプトマイシン（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）、及び１０μＭのレチノイン酸（Ｓｉｇｍａ）を補充したＮｅｕｒｏｂａｓａｌ培地中で１０日間分化させた。分化したＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞を、自由取り込みによって以下の表に示される濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドで処置した。約５日間の処置期間後、細胞から総ＲＮＡを単離し、ヒトＰＣＤＨ１９プライマープローブセットＲＴＳ５３３９０（本明細書で上記した）を使用して、定量的リアルタイムＲＴ－ＰＣＲにより、ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルを測定した。ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルを、ＧＡＰＤＨによって測定した総ＲＮＡ含有量に対して正規化した。ヒトＧＡＰＤＨを、ヒトプライマープローブセットＲＴＳ１０４（配列番号６として本明細書で指定されるフォワード配列ＧＡＡＧＧＴＧＡＡＧＧＴＣＧＧＡＧＴＣ、配列番号７として本明細書で指定されるリバース配列ＧＡＡＧＡＴＧＧＴＧＡＴＧＧＧＡＴＴＴＣ、配列番号８として本明細書で指定されるプローブ配列ＣＡＡＧＣＴＴＣＣＣＧＴＴＣＴＣＡＧＣＣ）を使用して測定した。未治療の対照細胞に対するＰＣＤＨ１９ＲＮＡのパーセント（ＵＴＣ％）として以下の表にＰＣＤＨ１９ＲＮＡの低減を表す。「Ｎ．Ｃ．」は、計算されていない値を指す。

【０３９４】

Ｅｘｃｅｌのデータの対数／線形プロットの線形回帰を使用して、各修飾されたオリゴヌクレオチドの半数阻害濃度（IC_{50}）を計算し、以下の表にも示している。

【表２】

表２
修飾されたオリゴヌクレオチドによる分化されたＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞中のヒトＰＣＤＨ１９ＲＮＡの用量依存性低減

化合物番号	PCDH19 RNA (UTC%) RTS53390				IC_{50} (μM)
	240 nM	1200 nM	6000 nM	30000 nM	
1549513	41	12	6	3	<0.24
1549558	42	16	9	1	<0.24
1549562	64	34	13	5	0.50
1549589	23	12	4	4	<0.24
1549605	68	54	32	27	1.44
1549626	75	70	60	19	4.73
1549697	37	16	7	5	<0.24
1549712	38	22	11	5	<0.24
1549784	22	7	4	3	<0.24
1549798	35	21	6	5	<0.24
1549841	59	31	17	5	0.36
1549842	33	11	5	3	<0.24
1549855	23	8	5	5	<0.24
1549887	69	32	10	5	0.56
1549904	73	28	13	5	0.60
1549911	47	26	16	4	<0.24
1549915	57	31	39	13	0.36
1549938	23	9	4	3	<0.24
1549980	81	52	29	10	1.65

【表３】

表３
修飾されたオリゴヌクレオチドによる分化されたＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞中のヒトＰＣＤＨ１９ＲＮＡの用量依存性低減

化合物番号	PCDH19 RNA (UTC%) RTS53390				IC_{50} (μM)
	240 nM	1200 nM	6000 nM	30000 nM	
1549517	35	13	11	4	<0.24
1549518	28	14	8	5	<0.24
1549519	42	19	9	6	<0.24
1549520	56	39	25	6	0.44
1549526	43	22	7	8	<0.24
1549534	35	15	6	2	<0.24
1549566	26	15	4	2	<0.24
1549572	38	15	6	3	<0.24
1549613	52	25	10	N.C	0.24
1549628	23	9	4	5	<0.24
1549654	69	35	19	7	0.67
1549700	50	33	27	N.C	<0.24
1549737	62	36	20	7	0.51
1549739	32	11	6	4	<0.24
1549800	32	13	7	4	<0.24
1549804	51	31	14	3	0.22
1549866	33	8	7	4	<0.24
1549887	45	19	9	9	<0.24
1549941	33	14	8	7	<0.24

【０３９５】
実施例３：インビトロ、単回投与でのヒトＰＣＤＨ１９ＲＮＡに相補的な均一なホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する３－１０－３ｃＥｔ修飾されたオリゴヌクレオチドの効果
ヒトＰＣＤＨ１９核酸と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでＰＣＤＨ１９ＲＮＡへのそれらの単回用量の効果について試験した。修飾されたオリゴヌクレオチドを、同様の培養条件を有した一連の実験で試験した。
【０３９６】
以下の表の修飾されたオリゴヌクレオチドは、均一なホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する３－１０－３ｃＥｔ修飾されたオリゴヌクレオチドである。修飾されたオリゴヌクレオチドは、１６ヌクレオシド長である。修飾されたオリゴヌクレオチドの糖モチーフは、（５’から３’）ｋｋｋｄｄｄｄｄｄｄｄｄｄｋｋｋであり、各「ｄ」は、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を表し、各「ｋ」は、ｃＥｔ糖部分を表す。修飾されたオリゴヌクレオチドに対するヌクレオシド間結合モチーフは、（５’から３’）ｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓ（式中、各「ｓ」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す）である。各シトシン残基は５－メチルシトシンである。
【０３９７】
「開始位置」とは、修飾オリゴヌクレオチドが、標的核酸配列内で相補的となる、５’末端ヌクレオシドを示す。「終了位置」とは、修飾オリゴヌクレオチドが、標的核酸配列内で相補的となる、３’末端ヌクレオシドを示す。以下の表に列挙される各修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号１（本明細書で上記した）、配列番号２（本明細書で上記した）、又はその両方に対して１００％相補的である。「Ｎ／Ａ」は、修飾オリゴヌクレオチドが、その特定の標的核酸配列と１００％相補的でないことを示す。

【０３９８】
１０，０００個の細胞／ウェルの密度で播種されたＳＨＳＹ５Ｙ細胞を、Ｂ２７（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）、ペニシリン／ストレプトマイシン（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）、及び１０μＭのレチノイン酸（Ｓｉｇｍａ）を補充したＮｅｕｒｏｂａｓａｌ培地中で１０日間分化させた。分化したＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞を、自由取り込みによって６，０００ｎＭの濃度で修飾されたオリゴヌクレオチドで処置した。約５日間の処置期間後、細胞から総ＲＮＡを単離し、ヒトプライマープローブセットＲＴＳ５３３９０（本明細書で上記した）を使用して、定量的リアルタイムＲＴ－ＰＣＲにより、ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルを測定した。ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルを、ＲＩＢＯＧＲＥＥＮ（登録商標）によって測定した総ＲＮＡ含有量に対して正規化した。未処置の対照細胞中の量に対するＰＣＤＨ１９ＲＮＡのパーセント（ＵＴＣ％）として以下の表にＰＣＤＨ１９ＲＮＡの低減を表す。

【０３９９】
この実施例で説明される各個別の実験は、「ＡＩＤ」とラベル付けされた表列のアッセイ識別文字によって識別される。

【表４－１】

表４

分化したＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞における６，０００ｎＭの濃度での均一なホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する３－１０－３ｃＥｔ修飾されたオリゴヌクレオチドによるＰＣＤＨ１９ＲＮＡの低減

化合物番号	配列番号１開始位置	配列番号１終了位置	配列番号２開始位置	配列番号２終了位置	配列(5'から3')	PCDH19 (UTC%)	AID	配列番号
1626338	31494	31509	N/A	N/A	GACTATACTAAGCTGC	46	G	483
1626339	80695	80710	N/A	N/A	AGATATTTACACGCAG	11	G	484
1626340	82939	82954	N/A	N/A	CGAACAAATAAGGTCA	30	G	485
1626341	61843	61858	N/A	N/A	TAGGTATTATGCTTCA	18	G	486
1626342	38804	38819	N/A	N/A	GGATATAAAGGTAGGT	7	G	487
1626343	108445	108460	N/A	N/A	ATAACTAATTGCCTGC	77	G	488
1626344	17864	17879	N/A	N/A	TAGTATTTGAGATTCG	3	G	489
1626345	21721	21736	N/A	N/A	AGATTAACAACCCTGT	37	G	490
1626346	38972	38987	N/A	N/A	CCATATGTAGTATGTG	70	G	491
1626347	31852	31867	N/A	N/A	GTCAATACGGTTCTTT	18	G	492
1626348	96905	96920	N/A	N/A	GAATTTGAAGCTCCGT	24	G	493
1626349	100640	100655	N/A	N/A	CTGAATAAGGGTATCC	93	G	494
1626350	73501	73516	N/A	N/A	GAGCAATTAGAGTCAT	24	G	495
1626351	107870	107885	N/A	N/A	GACTAAGGTAGATCTC	70	G	496
1626352	109959	109974	N/A	N/A	ATTGTATAGGACTTGT	65	G	497
1626353	72416	72431	N/A	N/A	GATATACTAACCACCC	51	G	498
1626354	100639	100654	N/A	N/A	TGAATAAGGGTATCCA	65	G	499
1626355	9559	9574	N/A	N/A	GCAGAATACCATCAGT	16	G	500
1626356	47246	47261	N/A	N/A	GAAATAATATCAGCCG	49	G	501
1626357	29081	29096	N/A	N/A	TCTTACTAGTAGGTGA	47	G	502
	63965	63980						
1626358	21701	21716	N/A	N/A	GAATTTTTACGCTGAT	17	G	503
1626359	94399	94414	N/A	N/A	ACTAATAGGCATCCCA	39	G	504
1626360	116339	116354	7465	7480	GACAATTAATGTTCCC	33	G	505
1626361	117452	117467	8578	8593	GTCAATAAGGGTCTTA	13	G	506
1626362	86726	86741	N/A	N/A	GTAGATAAGAACTGCC	70	G	507
1626363	64064	64079	N/A	N/A	GACGAATGAACATCAC	66	G	508
1626364	32404	32419	N/A	N/A	CCAAATAGGGTTCGAT	30	G	509
1626365	106683	106698	N/A	N/A	ATCCGTAAAACATTCA	39	G	510
1626366	98758	98773	N/A	N/A	TACTATACATGAGTCC	39	G	511
1626367	18811	18826	N/A	N/A	GAATATGCTGCCCTCA	63	G	512
1626368	97739	97754	N/A	N/A	TTAATTATACTAGTCG	75	G	513
1626369	93924	93939	N/A	N/A	GCATTACAATCCCCAG	25	G	514
1626370	115090	115105	6216	6231	CTAATCATGATTGGGA	30	G	515
1626371	50677	50692	N/A	N/A	CCCATATAAGATCTCC	38	G	516
1626372	29082	29097	N/A	N/A	ATCTTACTAGTAGGTG	65	G	517
	63966	63981						
1626373	98771	98786	N/A	N/A	GTAGAATAGGCCATAC	86	G	518
1626374	60537	60552	N/A	N/A	GCAGAATAACCACTGG	67	G	519

【表４－２】

1626375	73355 75767	73370 75782	N/A	N/A	TCTCATATCAGGATTA	16	G	520
1626376	116212	116227	7338	7353	CATAATATCAGGATGG	28	G	521
1626377	73354 75766	73369 75781	N/A	N/A	CTCATATCAGGATTAC	5	G	522
1626378	29479	29494	N/A	N/A	CCAAATCAAAACCCGT	25	G	523
1626379	35977	35992	N/A	N/A	GATAATTACCAGTCTA	65	G	524
1626380	92752	92767	N/A	N/A	CCAATAAAAGTTCGGT	75	G	525
1626381	18505	18520	N/A	N/A	CTAGTAATAACAGGCT	67	G	526
1626382	67011	67026	N/A	N/A	GATTATGAGATTCCTC	62	G	527
1626383	82952	82967	N/A	N/A	AAAATTGAGGATTCGA	43	G	528
1626384	20228	20243	N/A	N/A	ACCAATTACATGGCAC	28	G	529
1626385	4425	4440	N/A	N/A	CACTTTATATAGCCAG	10	G	530
1626386	18927	18942	N/A	N/A	AAGGTTAGAATACCCA	101	G	531
1626387	57855	57870	N/A	N/A	CATCTACGATATTCAG	37	G	532
1626388	73500	73515	N/A	N/A	AGCAATTAGAGTCATC	7	G	533
1626389	94401	94416	N/A	N/A	GCACTAATAGGCATCC	78	G	534
1626390	93953	93968	N/A	N/A	GAATATCATTGATTGG	23	G	535
1626391	68433	68448	N/A	N/A	AAGTAGTATAGTGTGC	31	G	536
1626392	9470	9485	N/A	N/A	ATCAATGTAAGTGGTC	36	G	537
1626393	84590 84903	84605 84918	N/A	N/A	GGACTATAATGATCTT	76	G	538
1626394	98651	98666	N/A	N/A	GCATTAGTAAATCTCC	47	G	539
1626395	23090	23105	N/A	N/A	GTTTATACAGCCATCA	28	G	540
1626396	28923	28938	N/A	N/A	CTATAGTATATGTCTG	65	G	541
1626397	107970	107985	N/A	N/A	CTTTATTACTAGCGGT	47	G	542
1626398	6356	6371	N/A	N/A	GGAAATTCGATTTCTG	61	G	543
1626399	94944	94959	N/A	N/A	GAAAATTTCGAGTCTT	55	G	544
1626400	28468	28483	N/A	N/A	GATGTAATATGGGCAA	5	G	545
1626401	97740	97755	N/A	N/A	CTTAATTATACTAGTC	76	G	546
1626402	50676	50691	N/A	N/A	CCATATAAGATCTCCC	84	G	547
1626403	114384	114399	5510	5525	CTTATTAAAGGTGTCC	29	G	548
1626404	73836	73851	N/A	N/A	AAGCATAGTACGCAGC	32	G	549
1626405	68430	68445	N/A	N/A	TAGTATAGTGTGCCTA	47	G	550
1626406	68165	68180	N/A	N/A	GATAATTTACGACCGT	77	G	551
1626407	9325	9340	N/A	N/A	GCAGTATAGAGTCCTT	6	G	552
1626408	69088	69103	N/A	N/A	CTCGATAAAGCATGTG	18	G	553
1626409	26542	26557	N/A	N/A	GACTTAACATGACTCC	48	G	554
1626410	11934	11949	N/A	N/A	CTTGATTAGTGTTCCA	8	G	555
1626411	68289	68304	4442	4457	ACAATACAGGCTCCGC	51	G	556
1626412	61423	61438	N/A	N/A	TAAGATGCAAGGGTCC	29	G	557
1626413	93017	93032	N/A	N/A	GATACTTAAGTTCTGC	18	G	558
1626414	50392	50407	N/A	N/A	ACAGTATGAGCTCTCC	74	G	559
1626415	63951	63966	N/A	N/A	GATACTACATACCCAG	43	G	560

【０４００】

実施例４：インビトロ、複数回投与でのヒトＰＣＤＨ１９への修飾されたオリゴヌクレオチドの効果

８，０００個の細胞／ウェルの密度で播種されたＳＨＳＹ５Ｙ細胞を、Ｂ２７（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）、ペニシリン／ストレプトマイシン（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）、及び１０μＭのレチノイン酸（Ｓｉｇｍａ）を補充したＮｅｕｒｏｂａｓａｌ培地中で１０日間分化させた。分化したＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞を、自由取り込みによって以下の表に示される濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドで処置した。約５日間の処置期間後、細胞から総ＲＮＡを単離し、ヒトＰＣＤＨ１９プライマープローブセットＲＴＳ５３３９０（

本明細書で上記した）を使用して、定量的リアルタイムＲＴ－ＰＣＲにより、ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルを測定した。ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルを、ＧＡＰＤＨによって測定した総ＲＮＡ含有量に対して正規化した。ヒトＧＡＰＤＨを、ヒトプライマープローブセットＲＴＳ１０４（本明細書で上記した）を使用して測定した。未治療の対照細胞に対するＰＣＤＨ１９ＲＮＡのパーセント（ＵＴＣ％）として以下の表にＰＣＤＨ１９ＲＮＡの低減を表す。

【０４０１】

Ｅｘｃｅｌのデータの対数／線形プロットの線形回帰を使用して、各修飾されたオリゴヌクレオチドの半数阻害濃度（ＩＣ５０）を計算し、以下の表にも示している。

【表５】

表５

修飾されたオリゴヌクレオチドによる分化されたＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞中のヒトＰＣＤＨ１９ＲＮＡの用量依存性低減

化合物番号	PCDH19 RNA (UTC%) RTS53390				IC_{50} (μM)
	46 nM	278 nM	1667 nM	10000 nM	
1626339	47	16	8	2	<0.046
1626341	135	71	20	1	0.88
1626342	91	19	6	3	0.19
1626344	16	5	1	0.4	<0.046
1626347	134	47	26	5	0.78
1626348	128	58	29	15	1.00
1626355	72	41	17	2	0.18
1626358	119	54	12	4	0.54
1626361	18	13	7	7	<0.046
1626375	125	52	17	4	0.66
1626377	16	6	2	0.2	<0.046
1626383	152	72	42	19	1.64
1626385	48	21	7	1	<0.046
1626388	48	27	8	5	<0.046
1626395	133	45	19	3	0.68
1626400	49	9	2	0.1	<0.046
1626407	15	2	0.2	0	<0.046
1626408	132	69	30	14	1.13
1626410	70	5	2	1	0.05

【０４０２】

実施例５：ヒトＰＣＤＨ１９核酸を標的とするＰＳヌクレオシド間結合を有する５－１０－５ＭＯＥギャップマー修飾されたオリゴヌクレオチドの設計

ヒトＰＣＤＨ１９核酸に対して相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドを、下表に示すとおりに設計し、記載した。「開始位置」とは、修飾オリゴヌクレオチドが、標的核酸配列内で相補的となる、５’末端ヌクレオシドを示す。「終了位置」とは、修飾オリゴヌクレオチドが、標的核酸配列内で相補的となる、３’末端ヌクレオシドを示す。以下の表に列挙される各修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号１（本明細書で上記した）、配列番号２（本明細書で上記した）、又はその両方に対して１００％相補的である。「Ｎ／Ａ」は、修飾されたオリゴヌクレオチドがその特定の標的核酸配列に対して２つ以上のミスマッチを有することを示す。

【０４０３】

以下の表の修飾されたオリゴヌクレオチドは、均一なホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する５－１０－５ＭＯＥ修飾されたオリゴヌクレオチドである。修飾されたオリゴヌクレオチドは、２０ヌクレオシド長であり、中央ギャップセグメントは、１０個の

２’－β－Ｄ－デオキシヌクレオシドからなり、５’及び３’ウイングセグメントは各々、５個の２’－ＭＯＥヌクレオシドからなる。修飾されたオリゴヌクレオチドの糖モチーフは、（５’から３’）ｅｅｅｅｅｄｄｄｄｄｄｄｄｄｄｅｅｅｅｅであり、各「ｄ」は、２’－β－Ｄ－デオキシリボシル糖部分を表し、各「ｅ」は、２’－ＭＯＥリボシル糖部分を表す。修飾されたオリゴヌクレオチドに対するヌクレオシド間結合モチーフは、（５’から３’）ｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓｓ（式中、各「ｓ」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す）である。全てのシトシン核酸塩基は、５－メチルシトシンである。

【表６】

表６

ヒトＰＣＤＨ１９と相補的な均一なホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する５－１０－５ＭＯＥ修飾されたオリゴヌクレオチド

化合物番号	配列番号１開始位置	配列番号１終了位置	配列番号２開始位置	配列番号２終了位置	配列(5’から３’)	配列番号
1653805	10648	10667	N/A	N/A	GTGTCATTTTCCCTACGCAG	75
1653806	10817	10836	N/A	N/A	CTTGTCTTTTTCATCTCTCT	241
1653807	73316	73335	N/A	N/A	TGGGATATCCACATCATCAA	90
	75728	75747				
1653808	32756	32775	N/A	N/A	GCACTCATTTTTGTAAACTC	341
1653809	43411	43430	N/A	N/A	GCATTTCTTTTCTACCAGTA	171
1653810	115316	115335	6442	6461	GTTCACATTTTTAATCAAAA	82
1653811	17984	18003	N/A	N/A	GCACACTTCTTTTTCTATTT	267
1653812	10818	10837	N/A	N/A	TCTTGTCTTTTTCATCTCTC	320
1653813	7441	7460	3983	4002	TTGATTTCTTTTGATGCCCA	124
1653814	41756	41775	N/A	N/A	ATGCTTGTTTTCTTCCTCTC	143
1653815	5510	5529	N/A	N/A	GCTGATTTCTTTTTCATCAA	251
1653816	21748	21767	N/A	N/A	TTCCGATGTTTTATCCTCAT	369
1653817	4534	4553	N/A	N/A	GCTATTTTTACTGAAACATC	63
1653818	12550	12569	N/A	N/A	AGTTGCATTTTCTTCCTCCA	333
1653819	20420	20439	N/A	N/A	CTGGTATTTTTCTTTGTGCT	471
1653820	80720	80739	N/A	N/A	GCATCAGTTTTTCTTCTAAA	216
1653821	34367	34386	N/A	N/A	GCTGTCACTTTTCCATACTA	20
1653822	78891	78910	N/A	N/A	GTCTGTTTTATCTATCCACT	329
1653823	25522	25541	N/A	N/A	ACATCATTTTTCATGTGGTC	21
1653824	43531	43550	N/A	N/A	GCACATCATTCTTATTTATT	379
1653825	10821	10840	N/A	N/A	ATTTCTTGTCTTTTTCATCT	391
1653826	72604	72623	N/A	N/A	ATTCTCTCTCATTTCCACCC	22
1653827	59851	59870	N/A	N/A	CGTACATTTTCATACCAAGA	95
1653828	17980	17999	N/A	N/A	ACTTCTTTTTCTATTTCTAA	94

【０４０４】

実施例６：ヒトＰＣＤＨ１９核酸を標的とするＲＮＡｉ化合物の設計

ヒトＰＣＤＨ１９核酸と相補的なアンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチド、及びアンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドと相補的なセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドを含むＲＮＡｉ化合物を以下のように設計した。

【０４０５】

各場合において、アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドは、２３ヌクレオシド長であり、ｙｆｙｙｙｆｙｙｙｙｙｙｙｆｙｆｙｙｙｙｙｙｙの糖モチーフ（５’から３’）を有し、各「ｙ」が、２’－Ｏ－メチルリボシル糖部分を表し、各「ｆ」が、２’－フルオロ

リボシル糖、及びｓｓｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｓｓのヌクレオシド間結合モチーフ（５’から３’）を表し、「ｏ」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、「ｓ」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。各シトシン残基は、非メチル化シトシンである。各アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドは、５’末端に末端ホスフェートを有する。アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドは、以下の表７及び８に列挙される。

【０４０６】

「開始位置」とは、アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドが、標的核酸配列内で相補的となる、５’末端ヌクレオシドを示す。「終了位置」とは、アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドが、標的核酸配列内で相補的となる、３’末端ヌクレオシドを示す。以下の表７に列挙される各アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオシドは、配列番号１（ＥＮＳＥＭＢＬ受託番号ＥＮＳＧ００００００１６５１９４．１５、バージョン１０４：Ｍａｙ ２０２１）、配列番号２（ＥＮＳＥＭＢＬ受託番号ＥＮＳＴ００００００３７３０３４．８、バージョン１０４：Ｍａｙ ２０２１）、又はその両方と１００％相補的である。「Ｎ／Ａ」は、アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドが、その特定の標的核酸配列と１００％相補的でないことを以下の表７に示す。

【表７－１】

表７

ヒトＰＣＤＨ１９を標的とするアンチセンス鎖の修飾されたオリゴヌクレオチドの設計

アンチセンス鎖化合物の番号	配列番号1アンチセンス鎖開始位置	配列番号1アンチセンス鎖終了位置	配列番号2アンチセンス鎖開始位置	配列番号2アンチセンス鎖終了位置	アンチセンス鎖配列(5'から3')	配列番号
1688321	327	349	327	349	UGUCUCGCUUUCUCUGUCUGUCU	561
1688324	329	351	329	351	UCUGUCUCGCUUUCUCUGUCUGU	562
1688327	408	430	408	430	UUGAUUUCAUCUUCCCGGAGAGG	563
1688339	697	719	697	719	UCAAAGCCCCGGUCUUUCUAAUG	564
1688357	785	807	785	807	UUCGUCUAGGAAAUCAAAGUUAA	565
1688363	1254	1276	1254	1276	UACUUGAGGCGAAGGUAAAGAGG	566
1688369	1359	1381	1359	1381	UUUACCCCUUCAAAGUUAGCCGG	567
1688381	1752	1774	1752	1774	UGCUCCUCUUCUACCGAGUACUU	568
1688399	1987	2009	1987	2009	UUCCAUUGAGCUGGACAUGACCU	569
1688417	2235	2257	2235	2257	UUUUCCACCACGAGUUCGGCAAA	570
1688423	2352	2374	2352	2374	UCAUUGGAGUCGGUCACCUUGAU	571
1688432	2493	2515	2493	2515	UAGCCAUAGAAGGAGUAGACCAC	572
1688435	2502	2524	2502	2524	UCGUUGACGUAGCCAUAGAAGGA	573
1688438	2571	2593	2571	2593	UAGUCUAAAGCGCCAGUGACAGU	574
1688441	2577	2599	2577	2599	UCUUCGUAGUCUAAAGCGCCAGU	575
1688444	2694	2716	2694	2716	UUGAUGACCGGCGGAUUGUCAUU	576
1688447	2709	2731	2709	2731	UUGACUGACAGCAGGUUGAUGAC	577
1688450	2724	2746	2724	2746	UCCACAAGCUCACUGUUGACUGA	578
1688459	2877	2899	2877	2899	UCCACCAGAAUAGUGGAGAAGCU	579
1688462	2920	2942	2920	2942	UGUGAGGUUGUAUUGGUCGUGCU	580
1688468	2984	3006	2984	3006	UGAUGAGCACGGUAAAGGACUUG	581
1688471	2999	3021	2999	3021	UGUCAUUUUCGUCAGUGAUGAGC	582
1688480	3030	3052	3030	3052	UGGUAGUAGGGCUUGGAAAAGUG	583
1688483	3045	3067	3045	3067	UCCUGCACAAUGACCUGGUAGUA	584
1688492	3186	3208	3186	3208	UUGGGAUUGAUGGAGACAUAGGU	585
1688495	3201	3223	3201	3223	UAGAUGUCGCCUGAGUUGGGAUU	586
1688498	3219	3241	3219	3241	UUAAAGGAUCGCAGCGCGUAGAU	587
1688501	3234	3256	3234	3256	UUGGUCUGCUCGUGGUUAAAGGA	588
1688504	3249	3271	3249	3271	UUGAAUUCGAACGCCUUGGUCUG	589
1688507	3261	3283	3261	3283	UUGGCCAGCACCUUGAAUUCGAA	590
1688510	3330	3352	3330	3352	UUGUCGUUGACGUCGAGGAUGAU	591
1688513	3363	3385	3363	3385	UUAAUCAGAGGUGGGGCUGUGAU	592
1688519	3438	3460	3438	3460	UAGUCUUCUGCCUUGACAACAGU	593
1688522	3453	3475	3453	3475	UUUUCGCCCUCAUCGUAGUCUUC	594
1688528	3507	3529	3507	3529	UCUAUUUCAAAGAAGCCGCGGUC	595
1688531	3522	3544	3522	3544	UCGCCAUUGACCUGGUCUAUUUC	596
1688537	3575	3597	3575	3597	UAAGCUCAUAGGAGGACUUGGAG	597
1688540	3588	3610	3588	3610	UGAGCCACCACGAUAAGCUCAUA	598
1688549	3681	3703	3681	3703	UUCACAGAGCCCAUUGACUCUUG	599
1688561	3737	3759	3737	3759	UUACAAAGAGGAUGCCCGCAAUG	600

【表７－２】

1688576	N/A	N/A	3811	3833	UAAACAAUUACUGCAGUUGUAGG	601
1688582	6627	6649	3841	3863	UAUAAAACAGCCGAGGAGACAAG	602
1688594	6680	6702	3894	3916	UCGCUAAUGGGAGAAACCGAGAU	603
1688597	6695	6717	3909	3931	UUUUUGUCUUGCUCCUCGCUAAU	604
1688603	6725	6747	3939	3961	UUUCCCCUUAGGCUCACUUUCUC	605
1688606	N/A	N/A	3954	3976	UACUCAGCAAUUCUCUUUCCCCU	606
1688953	7568	7590	4110	4132	UGCUGGUGGUAGUCAAAAUAGUU	607
1688968	7649	7671	4191	4213	UUAGCACUGGUGUUGCGGGUAUU	608
1688971	7664	7686	4206	4228	UGAUGGUAGAUGUGGUUAGCACU	609
1688974	7679	7701	4221	4243	UGGCUGUUGAAAGAGUGAUGGUA	610
1688980	7709	7731	4251	4273	UUGAUAAUCAGGUCAGGCUGCUG	611
1688986	N/A	N/A	4281	4303	UAGUUUUCAGUCUCAGGCAGAGG	612
1688989	59573	59595	4296	4318	UUGGAGUCAAAAGAAUAGUUUUC	613
1688995	59602	59624	4325	4347	UGAUUAAAAUGGGCUCGGCUAUUC	614
1689001	68200	68222	4353	4375	UCUAAGUCCUUGAAGGUGGAGCU	615
1689007	68227	68249	4380	4402	UGUCCACUAUCCUUCAGGCUGUU	616
1689016	68266	68288	4419	4441	UGGACAUCAUGCUCACUGUCAGU	617
1689028	68347	68369	4500	4522	UGAUCAGGCAUCUGAGAUCCCAU	618
1689034	113404	113426	4530	4552	UCCCGGCAAUGAAAUCCUUCAUU	619
1689043	113515	113537	4641	4663	UCAAUAGACAGCGCGAUGAUGUU	620
1689046	113530	113552	4656	4678	UCAGCAGCAGUAGCUUCAAUAGA	621
1689061	113602	113624	4728	4750	UGGUCGCUGACAUCUUUCCCAAA	622
1689076	113824	113846	4950	4972	UUGACAUACUGCUCCAGAUCACG	623
1689085	113892	113914	5018	5040	UGACUUUCUCGCUAUCAGCUCCA	624
1689091	113931	113953	5057	5079	UGUUGCGACCUUCCUUCAGAAUG	625
1689097	113950	113972	5076	5098	UUCACACCAGGGGACUCUUUGUU	626
1689106	113995	114017	5121	5143	UCUUCUUCCUGGAGACUGGUUUA	627
1689118	114054	114076	5180	5202	UUGGUGAGCAAUUAAAACAAGAA	628
1689124	114084	114106	5210	5232	UCUGAAAUAUAGCCACUCAAGAA	629
1689130	114114	114136	5240	5262	UCACCUAUAAACAAUACAUUUAG	630
1689136	114144	114166	5270	5292	UUGAAACAAGGGACUGUCACAGA	631
1689139	114150	114172	5276	5298	UGCCUGUUGAAACAAGGGACUGU	632
1689154	114228	114250	5354	5376	UUGUCUCUGUUUCCCCAACAUCA	633
1689157	114243	114265	5369	5391	UUUUCACAACUGAAUUUGUCUCU	634
1689166	114288	114310	5414	5436	UUGACAUAGAAAAAUAUAUAAAU	635
1689169	114302	114324	5428	5450	UUUAUAUUAUAAUUUUGACAUAG	636
1689175	114332	114354	5458	5480	UUAAAUGUAAUCCUCCACAAACA	637
1689178	114347	114369	5473	5495	UCACUUUUUGCUUUUUUAAAUGU	638
1689199	114452	114474	5578	5600	UCACAUCACUGAAUCAAUGAAUA	639
1689202	114467	114489	5593	5615	UUUGGGGGCUCAAUUUCACAUCA	640
1689208	114497	114519	5623	5645	UGGGAAGUACUCGAGCUUCAGAA	641
1689214	114534	114556	5660	5682	UUUUAAAGCAGGGGUGUCCACAG	642
1689235	114639	114661	5765	5787	UUUUUAAGAAAAAGAAAACACCA	643
1689238	114654	114676	5780	5802	UGUAGUUUUAUUAUUUUUUUAAG	644
1689244	114684	114706	5810	5832	UGUCUCAGUUGUUUGCACUUUGU	645
1689247	114699	114721	5825	5847	UGCUCAUUCAUUUGCUGUCUCAG	646

【表７－３】

1689259	114759	114781	5885	5907	UCACUACAUGAGUUAAAAAACGU	647
1689280	114856	114878	5982	6004	UAGCAGCCUAUCCAAAAAUGACU	648
1689304	114970	114992	6096	6118	UUCUAAGCCUGGAAACAUAACUU	649
1689307	114985	115007	6111	6133	UUGGAGAGAGGGAAUUUCUAAGC	650
1689310	115000	115022	6126	6148	UUCAAUUUUAGAUGAUUGGAGAG	651
1689328	115090	115112	6216	6238	UCUAAUUCUAAUCAUGAUUGGGA	652
1689331	115105	115127	6231	6253	UGACGUGCUUUGCAGUCUAAUUC	653
1689346	115176	115198	6302	6324	UACUGCUUACUCUAUCCCUACGU	654
1689352	115206	115228	6332	6354	UUACCUGUCUUUUCCAAAAUAUA	655
1689361	115251	115273	6377	6399	UCCGUUUAGAAGGCACAGUAAUU	656
1689367	115281	115303	6407	6429	UAAAAAGAUGAGUUCAAGUGUCU	657
1689373	115311	115333	6437	6459	UCACAUUUUUAAUCAAAAAACUA	658
1689376	115326	115348	6452	6474	UUAGUAUUUUCUUGUUCACAUUU	659
1689385	115371	115393	6497	6519	UAGCCUACAGCAAAAAGAGUUGG	660
1689403	115461	115483	6587	6609	UAAUAGACAAAAGAUAAAUGGGG	661
1689406	115476	115498	6602	6624	UUGGCUAGUGAAUAUUAAUAGAC	662
1689409	115491	115513	6617	6639	UGCAAAAAAUACUAUGUUGGCUAG	663
1689427	115581	115603	6707	6729	UUGUUUCUCUAGAAACAACUCUC	664
1689439	115641	115663	6767	6789	UUCUCUCUGUGUAUUCCUGAAUU	665
1689442	115656	115678	6782	6804	UCUAACCUCUAGGCCUUCUCUCU	666
1689445	115671	115693	6797	6819	UUUGCAUUCUAGUGCUCUAACCU	667
1689451	115701	115723	6827	6849	UCUACCUAAACUUAAGAAAAUAA	668
1689463	115761	115783	6887	6909	UAAUGCGUAAAGCUAGGAACUCA	669
1689469	115791	115813	6917	6939	UCUCCCUCCUGUAAAAGAAAAUA	670
1689472	115801	115823	6927	6949	UCAAAACCCUUCUCCCUCCUGUA	671
1689478	115868	115890	6994	7016	UAAGUUCUUUUUCAGAAAUGUUC	672
1689481	115883	115905	7009	7031	UUUGUAGCUUCAUUAUAAGUUCU	673
1689490	115928	115950	7054	7076	UUUGCAUGAGGUAGUAUUCAGCA	674
1689496	115958	115980	7084	7106	UCAGAGGGAAAUUUGCAGCCACA	675
1689499	115973	115995	7099	7121	UUAAUUGUGUCAGCUUCAGAGGG	676
1689502	115988	116010	7114	7136	UAUGGUAAUUCAUCCUUAAUUGU	677
1689517	116063	116085	7189	7211	UCCACUACCAAAAUGAAAUAAAU	678
1689523	116093	116115	7219	7241	UGCAAAGAGAAAUAAAUACUUAA	679
1689544	116198	116220	7324	7346	UCAGGAUGGAUCAGGGUGAGAAA	680
1689562	116288	116310	7414	7436	UUCCCACUGAGCAUAGCAAGAAA	681
1689607	116523	116545	7649	7671	UGACUGCCCACUGAGAACAAAGU	682
1689619	116582	116604	7708	7730	UUCCUUAAUGAGAGGAAUUCUCU	683
1689622	116597	116619	7723	7745	UGUGGGGAAAAAUAUUUCCUUAA	684
1689640	116678	116700	7804	7826	UACAGCCUGCCUACAAAACCAGU	685
1689691	116947	116969	8073	8095	UCAUUAAAGCAUGUCACACUUCA	686
1689694	116962	116984	8088	8110	UUGCCAAAGCAGUUAUCAUUAAA	687
1689697	116977	116999	8103	8125	UACCUGUCUGGGGAAUUGCCAAA	688
1689700	116992	117014	8118	8140	UUGGAUGAAGAAGUAUACCUGUC	689
1689706	117022	117044	8148	8170	UUUGUCUAAAUGAACACCUUAGG	690
1689712	117052	117074	8178	8200	UAGAGAUCAGUGGAUCACUAAGC	691
1689718	117077	117099	8203	8225	UGUAUUUUUUAAAAAUAUUUCUG	692

【表７－４】

1689721	117092	117114	8218	8240	UUCAGAGAUCUAAAUUGUAUUUU	693
1689724	117107	117129	8233	8255	UGAGUGGUUCCAAUUUUCAGAGA	694
1689727	117122	117144	8248	8270	UCAAGAUGAUACUCUUGAGUGGU	695
1689742	117197	117219	8323	8345	UAUGAUAGGGCUACAGGGAAAAG	696
1689748	117227	117249	8353	8375	UGCUUCAAGUGGACCACUUUUUG	697
1689754	117252	117274	8378	8400	UCCCUAAACUGCCCUUUGUCCUU	698
1689757	117299	117321	8425	8447	UUUUCCACUCUGGAUGCCCAAUC	699
1689781	117419	117441	8545	8567	UAAAGAGCCAAGUGGACCAAACU	700
1689784	117434	117456	8560	8582	UCUUAUUACCCGGGGUAAAGAGC	701
1689790	117464	117486	8590	8612	UUUAUGCCAGUUUUUCAAAGUCA	702
1689808	117554	117576	8680	8702	UACAAUUUGACUCAUGAAAUGAC	703
1689811	117569	117591	8695	8717	UUCAGUGUCAGCAGAUACAAUUU	704
1689820	117614	117636	8740	8762	UUACUUUGUUACAUACUUAAACU	705
1689853	117778	117800	8904	8926	UCACUUUUGCACAACAAGUGACC	706
1689862	117823	117845	8949	8971	UUUCUUUGUUUCACAAAAGCAAU	707
1689871	117868	117890	8994	9016	UACCAAGAGCGCCUUCCAAUCUA	708
1689874	117883	117905	9009	9031	UUGUGGGUUAUUCUUUACCAAGA	709
1689889	117951	117973	9077	9099	UGGAGCAACAGUCAGCAUCAUCA	710
1689901	118011	118033	9137	9159	UGCUAAGGUUGACAGCAACUUUC	711
1689916	118096	118118	9222	9244	UAUCCUAGCCUUCCUCAGCUGAA	712
1689925	118141	118163	9267	9289	UGAUUUCUAGCUCGAGCUAGUCU	713
1689949	118272	118294	9398	9420	UUUCCACCCUGGUUUGACAGGUA	714
1689952	118287	118309	9413	9435	UUGCAUCCCUCUAAAUUUCCACC	715
1689955	118302	118324	9428	9450	UGAGACAUACUGUACUUGCAUCC	716
1689961	118332	118354	9458	9480	UUCAUAUAAUCAGCAACAGAGAC	717
1689964	118347	118369	9473	9495	UACAACAAUUUUAUCUUCAUAUA	718
1689973	118392	118414	9518	9540	UGAUUCAAUCACUGUGAAAAUGU	719
1689976	118407	118429	9533	9555	UUUUUCUUUUUACAAUGAUUCAA	720
1690009	118567	118589	9693	9715	UUUUUGAAGCAGAGAAAACACAU	721
1690015	118597	118619	9723	9745	UAAUAGCCUUUAAUACUAAAAUG	722

【０４０７】

「開始位置」とは、アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドが、標的核酸配列内で相補的となる、５’末端ヌクレオシドを示す。「終了位置」とは、アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドが、標的核酸配列内で相補的となる、３’末端ヌクレオシドを示す。以下の表８に列挙される各アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオシドは、配列番号１（ＥＮＳＥＭＢＬ受託番号ＥＮＳＧ００００００１６５１９４．１５、バージョン１０４：Ｍａｙ ２０２１）、配列番号２（ＥＮＳＥＭＢＬ受託番号ＥＮＳＴ００００００３７３０３４．８、バージョン１０４：Ｍａｙ ２０２１）、又はアンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドの１位（５’から３’）での単一のミスマッチを除いて、両方に相補的である。「Ｎ／Ａ」は、アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドがその特定の標的核酸配列に対して２つ以上のミスマッチを有することを以下の表８に示す。

【表８－１】

表８

ヒトＰＣＤＨ１９を標的とするアンチセンス鎖の修飾されたオリゴヌクレオチドの設計

アンチセンス鎖化合物の番号	配列番号1アンチセンス鎖開始位置	配列番号1アンチセンス鎖終了位置	配列番号2アンチセンス鎖開始位置	配列番号2アンチセンス鎖終了位置	アンチセンス鎖配列(5'から3')	配列番号
1688312	190	211	190	211	UUUUCGGAUGAAAUCGCUCAGCC	723
1688315	205	226	205	226	UGUAGGAGGUUUAGGAUUUCGGA	724
1688318	216	237	216	237	UAUGGGUUUGGGGUAGGAGGUUU	725
1688330	423	444	423	444	UCUUGCAGGAGCGUCUUGAUUUC	726
1688333	430	451	430	451	UAAGUUUACUUGCAGGAGCGUCU	727
1688336	445	466	445	466	UAUUUUGUCGCCGCCGAAGUUUA	728
1688342	712	733	712	733	UUUUGUCCAAGAAAAUCAAAGCC	729
1688345	723	744	723	744	UGGAGAUGGCAAUUUGUCCAAGA	730
1688348	738	759	738	759	UAGUUUGUGGAAACGGGGAGAUG	731
1688351	748	769	748	769	UCUCCACGUCAAGUUUGUGGAAA	732
1688354	770	791	770	791	UAAGUUAACAACGCAGUCCGACC	733
1688360	792	813	792	813	UGGCGUUUUCGUCUAGGAAAUCA	734
1688366	1259	1280	1259	1280	UACAGUACUUGAGGCGAAGGUAA	735
1688372	1370	1391	1370	1391	UGCUACUCAGUUUUACCCCUUCA	736
1688375	1733	1754	1733	1754	UCUUGAGAUUAAUGAGGGCGGCA	737
1688378	1748	1769	1748	1769	UCUCUUCUACCGAGUACUUGAGA	738
1688384	1879	1900	1879	1900	UUUGAUGUCCACUAGGUGUGGAG	739
1688387	1888	1909	1888	1909	UGAGCUGGGAUUGAUGUCCACUA	740
1688390	1915	1936	1915	1936	UAUCUUCUGCUUGGUGACCAGCA	741
1688393	1930	1951	1930	1951	UAGCAGAUCACGGUCAAUCUUCU	742
1688396	1932	1953	1932	1953	UACAGCAGAUCACGGUCAAUCUU	743
1688402	2002	2023	2002	2023	UUUUAUCACGCAGAUUUCCAUUG	744
1688405	2017	2038	2017	2038	UUCCUUGAUCUCCACCUUUAUCA	745
1688408	2031	2052	2031	2052	UCAUUGUCGUUCAGGUCCUUGAU	746
1688411	2135	2156	2135	2156	UGCUUCCUGAGUCUGGAUCGUAA	747
1688414	2137	2158	2137	2158	UAAGCUUCCUGAGUCUGGAUCGU	748
1688420	2337	2358	2337	2358	UCCUUGAUACUAAGGCCAACGGU	749
1688426	2367	2388	2367	2388	UACACCGGGUUGUUGUCAUUGGA	750
1688429	2371	2392	2371	2392	UCUAAACACCGGGUUGUUGUCAU	751
1688453	2851	2872	2851	2872	UUAUUCCUGCAGUCGAAAGGGCA	752
1688456	2866	2887	2866	2887	UGUGGAGAAGCUCUCAUAUUCCU	753
1688465	2931	2952	2931	2952	UGUGCCUGAAUUGUGAGGUUGUA	754
1688474	3014	3035	3014	3035	UAAAGUGCGGGUGGUUGUCAUUU	755
1688477	3015	3036	3015	3036	UAAAAGUGCGGGUGGUUGUCAUU	756
1688486	3055	3076	3055	3076	UGUGUUGUUCUCCUGCACAAUGA	757
1688489	3171	3192	3171	3192	UCAUAGGUGAAGACAGGCAUGUC	758
1688516	3423	3444	3423	3444	UCAACAGUCACCAGGUAGCCUAU	759
1688525	3455	3476	3455	3476	UAUUUUCGCCCUCAUCGUAGUCU	760
1688534	3525	3546	3525	3546	UCUUCGCCAUUGACCUGGUCUAU	761
1688543	3638	3659	3638	3659	UGUAGAUUAGGACGAGAGCAGAG	762

【表８－２】

1688546	3652	3673	3652	3673	UAGAGCAGGGGACAAGUAGAUUA	763
1688552	3696	3717	3696	3717	UAAAUCAAGGACAAGUUCACAGA	764
1688555	3711	3732	3711	3732	UCCAGGGCAAUAAUGAAAAUCAA	765
1688558	3718	3739	3718	3739	UAUGGAGCCCAGGGCAAUAAUGA	766
1688564	3752	3773	3752	3773	UCACGAAGAUCAUAGUUACAAAG	767
1688567	3766	3787	3766	3787	UUUGCACUUGAUUGCCACGAAGA	768
1688570	3781	3802	3781	3802	UUCUUUGUUGUCUCGCUUGCACU	769
1688573	3796	3817	3796	3817	UUUGUAGGUCCGGAUCUCUUUGU	770
1688579	6612	6633	3826	3847	UAGACAAGUGAUGGUUAAACAAU	771
1688585	6642	6663	3856	3877	UCUGUUUUGUCCUUUUAUAAAAC	772
1688588	6657	6678	3871	3892	UCAAUGCAGACACUUGCUGUUUU	773
1688591	6670	6691	3884	3905	UAGAAACCGAGAUGCAAUGCAGA	774
1688600	6710	6731	3924	3945	UCUUUCUCCUCUGUCUUUUUGUC	775
1688609	7425	7446	3967	3988	UUGCCCAUAGGAGUACUCAGCAA	776
1688612	7440	7461	3982	4003	UCUUGAUUUCUUUUGAUGCCCAU	777
1688615	7455	7476	3997	4018	UAUUUUUUUCUUCUUGCUUGAUU	778
1688618	7470	7491	4012	4033	UAUGUCAUUCUUACUGAUUUUUU	779
1688621	7480	7501	4022	4043	UUACCAGGCGGAUGUCAUUCUUA	780
1688624	7508	7529	4050	4071	UUCUUGUCUGUCUCCUCCACAUC	781
1688944	7523	7544	4065	4086	UAACUGACAACGUUCAUCUUGUC	782
1688947	7532	7553	4074	4095	UGGGAAGAGCAACUGACAACGUU	783
1688950	7553	7574	4095	4116	UAAUAGUUGAGGGAGGAGGUCAG	784
1688956	7572	7593	4114	4135	UGUCUGCUGGUGGUAGUCAAAAU	785
1688959	7614	7635	4156	4177	UUUCAGGAAAGUGCUCUCAGAGC	786
1688962	7629	7650	4171	4192	UUUCUGGUUCUCCACAUUCAGGA	787
1688965	7634	7655	4176	4197	UGGGUAUUCUGGUUCUCCACAUU	788
1688977	7680	7701	4222	4243	UUGGCUGUUGAAAGAGUGAUGGU	789
1688983	7722	7743	4264	4285	UAGAGGCACACCGUUGAUAAUCA	790
1688992	59587	59608	4310	4331	UGCUAUUCACGUAGUUGGAGUCA	791
1688998	N/A	N/A	4340	4361	UGGUGGAGCUGCUCUUGAUUAAA	792
1689004	68209	68230	4362	4383	UUGUUGCCCUCUAAGUCCUUGAA	793
1689010	68240	68261	4393	4414	UUCACUCUCCUCAUGUCCACUAU	794
1689013	68255	68276	4408	4429	UUCACUGUCAGUUUGGUCACUCU	795
1689019	68288	68309	4441	4462	UGUAUCACAAUACAGGCUCCGCU	796
1689022	68303	68324	4456	4477	UACAUCGUUGACAGCAGUAUCAC	797
1689025	68317	68338	4470	4491	UCACUGGUGUUCAGCACAUCGUU	798
1689031	N/A	N/A	4515	4536	UCUUCAUUCUGAUCAUGAUCAGG	799
1689037	113412	113433	4538	4559	UGCAUUCUUCCCGGCAAUGAAAU	800
1689040	113500	113521	4626	4647	UUGAUGUUCCUCACAUGCUCAGG	801
1689049	113534	113555	4660	4681	UACAUCAGCAGCAGUAGCUUCAA	802
1689052	113550	113571	4676	4697	UGUCGUCAUAAGCCUCGACAUCA	803
1689055	113581	113602	4707	4728	UAGGUUGCGAAAGUCCGUUUGGU	804
1689058	113596	113617	4722	4743	UUGACAUCUUUCCCAAAGGUUGC	805
1689064	113648	113669	4774	4795	UUCGACAGUCCUCUUGCCUUUCA	806
1689067	113656	113677	4782	4803	UUGGUCACAUCGACAGUCCUCUU	807
1689070	113782	113803	4908	4929	UUGGUGUAAGACACGGAAGGCUU	808

【表８－３】

1689073	113783	113804	4909	4930	UAUGGUGUAAGACACGGAAGGCU	809
1689079	113839	113860	4965	4986	UCAUUGUUGACAUUGUUGACAUA	810
1689082	113849	113870	4975	4996	UCGAGUAGGGCCAUUGUUGACAU	811
1689088	113906	113927	5032	5053	UCUGACCUCAUGCAUGACUUUCU	812
1689094	113938	113959	5064	5085	UACUCUUUGUUGCGACCUUCCUU	813
1689100	113965	113986	5091	5112	UUAUCCUUCAGACGCUUCACACC	814
1689103	113980	114001	5106	5127	UUGGUUUAGAGAACGAUAUCCUU	815
1689109	114010	114031	5136	5157	UGUGUGGUUUCUUUCUCUUCUUC	816
1689112	114024	114045	5150	5171	UUUCUUCACUAGCCAGUGUGGUU	817
1689115	114039	114060	5165	5186	UACAAGAAGCUCCUGCUUCUUCA	818
1689121	114069	114090	5195	5216	UUCAAGAACCAACCAUUGGUGAG	819
1689127	114099	114120	5225	5246	UCAUUUAGGAAAAGCUCUGAAAU	820
1689133	114129	114150	5255	5276	UUCACAGAAUGAUAAUCACCUAU	821
1689142	114175	114196	5301	5322	UUUUGCUCCAACUGAACACCCCU	822
1689145	114190	114211	5316	5337	UUCAAGCCAAAGCUAAUUUGCUC	823
1689148	114202	114223	5328	5349	UCCCAUGAACAACUCAAGCCAAA	824
1689151	114213	114234	5339	5360	UAACAUCAAGGCCCCAUGAACAA	825
1689160	114258	114279	5384	5405	UUUAAUACAUAAUACUUUUCACA	826
1689163	114273	114294	5399	5420	UUAUAAAUUCAAACACUUAAUAC	827
1689172	114317	114338	5443	5464	UACAAACAAUGGUAAUUUAUAUU	828
1689181	114362	114383	5488	5509	UAGAGCUUUUUUUUUUCACUUUU	829
1689184	114377	114398	5503	5524	UUUAUUAAAGGUGUCCAGAGCUU	830
1689187	114392	114413	5518	5539	UAAAACAGUGGCGAGCUUAUUAA	831
1689190	114407	114428	5533	5554	UUUGUCUACACUACAAAAAACAG	832
1689193	114422	114443	5548	5569	UUAAAUGACCAUUAACUUGUCUA	833
1689196	114437	114458	5563	5584	UAUGAAUAGUACACAAUAAAUGA	834
1689205	114482	114503	5608	5629	UUUCAGAAACAACCUUUUGGGGG	835
1689211	114511	114532	5637	5658	UAAAGUAGCGGCAUUGGGAAGUA	836
1689217	114549	114570	5675	5696	UGCUAGCAAAAGGGUUUUUAAAG	837
1689220	114564	114585	5690	5711	UUACAACAAUAGCACAGCUAGCA	838
1689223	114579	114600	5705	5726	UAUUUGCAAUAUCAAAUACAACA	839
1689226	114594	114615	5720	5741	UACCACACACAUAGCAAUUUGCA	840
1689229	114609	114630	5735	5756	UAAGCCUUUUGCCAUCACCACAC	841
1689232	114624	114645	5750	5771	UAACACCAACUUUUAAAAGCCUU	842
1689241	114669	114690	5795	5816	UACUUUGUUUUUGUCUGUAGUUU	843
1689250	114714	114735	5840	5861	UUAUAUGCAUGGUGUUGCUCAUU	844
1689253	114729	114750	5855	5876	UUCCAAGUACUCAAUCUAUAUGC	845
1689256	114744	114765	5870	5891	UAAAACGUGAGUAUUCUCCAAGU	846
1689262	114774	114795	5900	5921	UAAAGUGGUGAGCAAUCACUACA	847
1689265	114789	114810	5915	5936	UGGAAAAAUACUUUGCAAAGUGG	848
1689268	114804	114825	5930	5951	UGACCACUGAAAGGCAGGAAAAA	849
1689271	114805	114826	5931	5952	UAGACCACUGAAAGGCAGGAAAA	850
1689274	114826	114847	5952	5973	UUGAUCUAUCAUGGACCUGGGCA	851
1689277	114841	114862	5967	5988	UAAUGACUUUCUGCAAUGAUCUA	852
1689283	114871	114892	5997	6018	UAACUGCAAAUUAGAUAGCAGCC	853
1689286	114886	114907	6012	6033	UCACAGUAUUUCUGACAACUGCA	854

【表８－４】

1689289	114901	114922	6027	6048	UUCAUAAAACUUUCAGCACAGUA	855
1689292	114916	114937	6042	6063	UUUUAAAAGAUGGAUGUCAUAAA	856
1689295	114931	114952	6057	6078	UUUCAGGGCCUGAAAAUUUAAAA	857
1689298	114940	114961	6066	6087	UACUUUCCUGUUCAGGGCCUGAA	858
1689301	114955	114976	6081	6102	UAUAACUUCAGGAGCAACUUUCC	859
1689313	115015	115036	6141	6162	UUAGAUUCAGUCAUCUUCAAUUU	860
1689316	115030	115051	6156	6177	UAUUUAGAUCUUAAAAUAGAUUC	861
1689319	115045	115066	6171	6192	UUCUGAAGAGAUGCUAAUUUAGA	862
1689322	115060	115081	6186	6207	UAUCAGGAAGUGUGUGUCUGAAG	863
1689325	115075	115096	6201	6222	UAUUGGGAAACACUGAAUCAGGA	864
1689334	115108	115129	6234	6255	UCAUGACGUGCUUUGCAGUCUAA	865
1689337	115131	115152	6257	6278	UACAUGGAGUUCUCAAUCCCAGC	866
1689340	115146	115167	6272	6293	UCUAAGAUACAGAGCAACAUGGA	867
1689343	115161	115182	6287	6308	UCCUACGUAUAUAAGCCUAAGAU	868
1689349	115191	115212	6317	6338	UAAAUAUACACUUUGUACUGCUU	869
1689355	115221	115242	6347	6368	UGAUGCUGUUACCUGUUACCUGU	870
1689358	115236	115257	6362	6383	UAGUAAUUGGAUUAGCGAUGCUG	871
1689364	115266	115287	6392	6413	UAGUGUCUGAGUGUCUCCGUUUA	872
1689370	115296	115317	6422	6443	UAAAACUAUUAGUCAUAAAAAGA	873
1689379	115341	115362	6467	6488	UAAAGGAUUUUUAUUUUAGUAUU	874
1689382	115356	115377	6482	6503	UGAGUUGGCUAAAUCGAAAGGAU	875
1689388	115386	115407	6512	6533	UAAAGGGUGUAUUCCUAGCCUAC	876
1689391	115401	115422	6527	6548	UAGUGUGUUAAUUUAAAAAGGGU	877
1689394	115416	115437	6542	6563	UAAAAAAAGGAUCUACAGUGUGU	878
1689397	115431	115452	6557	6578	UGGAAUGUUAAAACAGAAAAAAA	879
1689400	115446	115467	6572	6593	UAAUGGGGGAGUUAGAGGAAUGU	880
1689412	115506	115527	6632	6653	UAUGAACUCUUAGGCUGCAAAAA	881
1689415	115521	115542	6647	6668	UGUUUAUUUUUAAAUAAUGAACU	882
1689418	115536	115557	6662	6683	UUGACAUAUUUCUUUAGUUUAUU	883
1689421	115551	115572	6677	6698	UAAGGCAGAACAAAGGUGACAUA	884
1689424	115566	115587	6692	6713	UAACUCUCUUAAGACCAAGGCAG	885
1689430	115596	115617	6722	6743	UCAGAACCAUAAAACUUGUUUCU	886
1689433	115611	115632	6737	6758	UUGAAACAAAUGAAAACAGAACC	887
1689436	115626	115647	6752	6773	UCUGAAUUUCAAAAAAUGAAACA	888
1689448	115686	115707	6812	6833	UAAAAUAAAUCCUCUUUUGCAUU	889
1689454	115716	115737	6842	6863	UAAAGAGCUGACUUAUCUACCUA	890
1689457	115731	115752	6857	6878	UUAAGUAAAACAUUCAAAAGAGC	891
1689460	115746	115767	6872	6893	UGAACUCAGGCAAAAAUAAGUAA	892
1689466	115776	115797	6902	6923	UGAAAAUAUUCCUAGUAAUGCGU	893
1689475	115853	115874	6979	7000	UAAUGUUCUCCCCUACCUAACCC	894
1689484	115898	115919	7024	7045	UGAAAUAAGGAUGGAUUUGUAGC	895
1689487	115913	115934	7039	7060	UUUCAGCACUGAAUAAGAAAUAA	896
1689493	115943	115964	7069	7090	UAGCCACACCAAUAUUUUGCAUG	897
1689505	116003	116024	7129	7150	UAAAAAUGAAGAUGUUAUGGUAA	898
1689508	116018	116039	7144	7165	UGGCAAUGAAAUGAGGAAAAAUG	899
1689511	116033	116054	7159	7180	UGAAAACUGUAUGAGAGGCAAUG	900

【表８－５】

1689514	116048	116069	7174	7195	UAAUAAAUCAGAGGGAGAAAACU	901
1689520	116078	116099	7204	7225	UUACUUAAUUCAAAAUCCACUAC	902
1689526	116108	116129	7234	7255	UAUCAAAUAGUCACUUGCAAAGA	903
1689529	116123	116144	7249	7270	UAUUUUUAAUGUGUUAAUCAAAU	904
1689532	116138	116159	7264	7285	UGGAAAUUUUUAAAAAAUUUUUA	905
1689535	116153	116174	7279	7300	UAUCAUAACUUAAAGGGGAAAUU	906
1689538	116168	116189	7294	7315	UAUUCUAUAGGCAGCCAUCAUAA	907
1689541	116183	116204	7309	7330	UUGAGAAACAGUCUAAAUUCUAU	908
1689547	116213	116234	7339	7360	UCUAAUAACAUAAUAUCAGGAUG	909
1689550	116228	116249	7354	7375	UACCUUGAAAUCGUAGCUAAUAA	910
1689553	116243	116264	7369	7390	UUCUGACUUCAAAGUGACCUUGA	911
1689556	116258	116279	7384	7405	UUAGAAAACUGUGAAGUCUGACU	912
1689559	116273	116294	7399	7420	UCAAGAAAUACACCUGUAGAAAA	913
1689565	116289	116310	7415	7436	UUUCCCACUGAGCAUAGCAAGAA	914
1689568	116307	116328	7433	7454	UAUCUUUUCUGCUCCCUGGUUCC	915
1689571	116322	116343	7448	7469	UUUCCCACUUUCCACAAUCUUUU	916
1689574	116337	116358	7463	7484	UACGUGACAAUUAAUGUUCCCAC	917
1689577	116347	116368	7473	7494	UCUCAACAGCCACGUGACAAUUA	918
1689580	116389	116410	7515	7536	UAACUUGGCUGGUAAGAGGCAUG	919
1689583	116404	116425	7530	7551	UACUCUAACCAUUUAAAACUUGG	920
1689586	116419	116440	7545	7566	UAUCAAUGCCAAUGCCACUCUAA	921
1689589	116434	116455	7560	7581	UCAAGAGAAAAGCAAAAUCAAUG	922
1689592	116449	116470	7575	7596	UGAAAUGAAGAAAACCCAAGAGA	923
1689595	116464	116485	7590	7611	UGAUGAAUUAUGAAAAGAAAUGA	924
1689598	116479	116500	7605	7626	UGAUCUAUAGCUUGAAGAUGAAU	925
1689601	116494	116515	7620	7641	UUAGGGAAGAAGGAUGGAUCUAU	926
1689604	116509	116530	7635	7656	UAACAAAGUAUUUGGAUAGGGAA	927
1689610	116538	116559	7664	7685	UAAGCCAAAAAAAUCUGACUGCC	928
1689613	116552	116573	7678	7699	UUCAGUGAGGUUUGGAAGCCAAA	929
1689616	116567	116588	7693	7714	UAUUCUCUGAACAUGCUCAGUGA	930
1689625	116612	116633	7738	7759	UAUACAUCAGACAAUUGUGGGGA	931
1689628	116627	116648	7753	7774	UCUUCUGAGAGGACUCAUACAUC	932
1689631	116642	116663	7768	7789	UUAGUAUGCACUUGUGCUUCUGA	933
1689634	116657	116678	7783	7804	UUUUACAAAGCCUUCCUAGUAUG	934
1689637	116672	116693	7798	7819	UUGCCUACAAAACCAGUUUACAA	935
1689643	116693	116714	7819	7840	UUGCCUAUUUGCAGGUACAGCCU	936
1689646	116708	116729	7834	7855	UGAUCCUUGCUCAGAAUGCCUAU	937
1689649	116723	116744	7849	7870	UCAAAGGGAAAUUUAGGAUCCUU	938
1689652	116733	116754	7859	7880	UGGACAUGAGCCAAAGGGAAAUU	939
1689655	116768	116789	7894	7915	UCAUGCCAAAAAGGAGAAGGUGG	940
1689658	116783	116804	7909	7930	UUAGCUUUUCACCAGACAUGCCA	941
1689661	116797	116818	7923	7944	UCCCUGUGAACCUUGUAGCUUUU	942
1689664	116812	116833	7938	7959	UAGGGAGAAUAUUUGGCCCUGUG	943
1689667	116827	116848	7953	7974	UUGUUUAGAGAACAAAAGGGAGA	944
1689670	116842	116863	7968	7989	UUUUAUGUGUGCAACAUGUUUAG	945
1689673	116857	116878	7983	8004	UAAUCACUCCCUUGAGUUUAUGU	946

【表８－６】

1689676	116872	116893	7998	8019	UGGACUUAGGAACCGAAAUCACU	947
1689679	116887	116908	8013	8034	UGAAUAGAACUCCCUAGGACUUA	948
1689682	116902	116923	8028	8049	UACAUCAGAAUAAAUGGAAUAGA	949
1689685	116917	116938	8043	8064	UUCCUCCUUAAAAGGGACAUCAG	950
1689688	116932	116953	8058	8079	UCACUUCAACACCAACUCCUCCU	951
1689703	117007	117028	8133	8154	UCCUUAGGUGCAAUUUUGGAUGA	952
1689709	117037	117058	8163	8184	UACUAAGCGAACAAUUUUGUCUA	953
1689715	117067	117088	8193	8214	UAAAAUAUUUCUGAUUAGAGAUC	954
1689730	117137	117158	8263	8284	UCUGAAGUAACACUAUCAAGAUG	955
1689733	117152	117173	8278	8299	UUCAGUCAGUCAUAUGCUGAAGU	956
1689736	117167	117188	8293	8314	UACUCCCUUCAUAAAAUCAGUCA	957
1689739	117182	117203	8308	8329	UGGAAAAGUCAGCUAAACUCCCU	958
1689745	117212	117233	8338	8359	UCUUUUUGUUUUUAAUAUGAUAG	959
1689751	117240	117261	8366	8387	UCUUUGUCCUUGCUGCUUCAAGU	960
1689760	117314	117335	8440	8461	UUACAAUAAUAAUCCUUUUCCAC	961
1689763	117329	117350	8455	8476	UAGAACUGCUAUUAUGUACAAUA	962
1689766	117344	117365	8470	8491	UAUUGGAAUUCCAGCCAGAACUG	963
1689769	117359	117380	8485	8506	UAUCCCCAGAAAGUGGAUUGGAA	964
1689772	117374	117395	8500	8521	UUUCAACAUCAAAAUGAUCCCCA	965
1689775	117389	117410	8515	8536	UUGCUUUGGGGGAACAUUCAACA	966
1689778	117404	117425	8530	8551	UCCAAACUUGUCAGAAUGCUUUG	967
1689787	117449	117470	8575	8596	UAAAGUCAAUAAGGGUCUUAUUA	968
1689793	117479	117500	8605	8626	UAUUUCUUAAGCUCAUUUAUGCC	969
1689796	117494	117515	8620	8641	UGACUGUAUACAAUGGAUUUCUU	970
1689799	117509	117530	8635	8656	UGAAGGCAAACACUAGGACUGUA	971
1689802	117524	117545	8650	8671	UAUGUAAUUUUACCAAGAAGGCA	972
1689805	117539	117560	8665	8686	UAAAUGACAUCCUUAAAUGUAAU	973
1689814	117584	117605	8710	8731	UACAUCUCAAUACACUUCAGUGU	974
1689817	117599	117620	8725	8746	UUUAAACUAAAGAACAACAUCUC	975
1689823	117629	117650	8755	8776	UAUCCCCUUUGAAUAUUACUUUG	976
1689826	117638	117659	8764	8785	UCCCCCAAACAUCCCCUUUGAAU	977
1689829	117668	117689	8794	8815	UUCAAUAUAAAGCCACCCGGUCC	978
1689832	117683	117704	8809	8830	UUGGAAUAUUUCAUUAUCAAUAU	979
1689835	117698	117719	8824	8845	UCAAUGUGUUUUGCUCUGGAAUA	980
1689838	117713	117734	8839	8860	UACAACUUCAUUAGGACAAUGUG	981
1689841	117728	117749	8854	8875	UACGAAGAGAGCUGCAACAACUU	982
1689844	117741	117762	8867	8888	UGCGGCACAAGAAAACGAAGAGA	983
1689847	117749	117770	8875	8896	UCAAUUCCAGCGGCACAAGAAAA	984
1689850	117763	117784	8889	8910	UAGUGACCCACAAGCCAAUUCCA	985
1689856	117793	117814	8919	8940	UUAUUUGAAAUUAAUUCACUUUU	986
1689859	117808	117829	8934	8955	UAAGCAAUAUGAUUCCUAUUUGA	987
1689865	117838	117859	8964	8985	UACAAGGUGGUAAAUUUUCUUUG	988
1689868	117853	117874	8979	9000	UCAAUCUAUGUAUCAGACAAGGU	989
1689877	117898	117919	9024	9045	UUCAAGAUCAGGUGUUUGUGGGU	990
1689880	117913	117934	9039	9060	UUACAAUGCUUUCCAAUCAAGAU	991
1689883	117928	117949	9054	9075	UUUUUCCCUAAUGACCUACAAUG	992

【表８－７】

1689886	117943	117964	9069	9090	UAGUCAGCAUCAUCAGUUUUCCC	993
1689892	117966	117987	9092	9113	UAUUGCCAACACAGCUGGAGCAA	994
1689895	117981	118002	9107	9128	UACAAGGUCAUCUUGAAUUGCCA	995
1689898	117996	118017	9122	9143	UAACUUUCAGUUAGUAACAAGGU	996
1689904	118026	118047	9152	9173	UUUAGCUGGUUUGUUUGCUAAGG	997
1689907	118041	118062	9167	9188	UAGUGCUGUAAUGGUGUUAGCUG	998
1689910	118056	118077	9182	9203	UAAAAUCUACUUAACCAGUGCUG	999
1689913	118071	118092	9197	9218	UCAGCCAGUGCCAGUAAAAAUCU	1000
1689919	118111	118132	9237	9258	UGUCAUUAAAGUCUGUAUCCUAG	1001
1689922	118126	118147	9252	9273	UCUAGUCUGGCUCUUGGUCAUUA	1002
1689928	118156	118177	9282	9303	UGAGGUAUUUGUUGCUGAUUUCU	1003
1689931	118171	118192	9297	9318	UUUCAAAUAGCACAAGGAGGUAU	1004
1689934	118186	118207	9312	9333	UACUAAUACCUUAGCAUUCAAAU	1005
1689937	118201	118222	9327	9348	UCGUAAGCCUAUUGCAACUAAUA	1006
1689940	118205	118226	9331	9352	UAAGGCGUAAGCCUAUUGCAACU	1007
1689943	118242	118263	9368	9389	UUAGUGUCAUCAGGCUCAUUCCC	1008
1689946	118257	118278	9383	9404	UACAGGUAAACAGUAAUAGUGUC	1009
1689958	118317	118338	9443	9464	UCAGAGACUGCUUAAUGAGACAU	1010
1689967	118362	118383	9488	9509	UUACAGAUCAGCAUAUACAACAA	1011
1689970	118377	118398	9503	9524	UAAAAUGUACAUAACAUACAGAU	1012
1689979	118422	118443	9548	9569	UAUUCUUUUUUGUCUUUUUUCUU	1013
1689982	118437	118458	9563	9584	UAAAUAGACAGUGGUGAUUCUUU	1014
1689985	118452	118473	9578	9599	UUUUAUCAUCUUCAUAAAAUAGA	1015
1689988	118467	118488	9593	9614	UAUUUAAUAAAGCUGCUUUAUCA	1016
1689991	118482	118503	9608	9629	UAACAUAACUGUAAUAAUUUAAU	1017
1689994	118497	118518	9623	9644	UGAUAACACCAUUUGAAACAUAA	1018
1689997	118512	118533	9638	9659	UGGAAACAAUGUGGCAGAUAACA	1019
1690000	118527	118548	9653	9674	UAACCACCAGAUAAAAGGAAACA	1020
1690003	118537	118558	9663	9684	UGGAAACAGAGAACCACCAGAUA	1021
1690006	118552	118573	9678	9699	UAACACAUUUAAAGGGGGAAACA	1022
1690012	118582	118603	9708	9729	UUAAAAUGCAUUAAAUUUUUGAA	1023
1690018	114806	114827	5932	5953	UCAGACCACUGAAAGGCAGGAAA	1024
1690021	115835	115856	6961	6982	UACCCCAUCCCUACUGCCUUACC	1025
1690024	116763	116784	7889	7910	UCAAAAAGGAGAAGGUGGGGUGG	1026
1690027	117647	117668	8773	8794	UCCAGCCCCACCCCCAAACAUCC	1027
1690030	118230	118251	9356	9377	UGCUCAUUCCCCUCACUAGAGGA	1028

【０４０８】

各場合において、センスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドは、２１ヌクレオシド長であり、ｙｙｙｙｙｙｆｙｆｆｆｙｙｙｙｙｙｙｙｙｙの糖モチーフ（５’から３’）を有し、「ｙ」が、２’－Ｏ－メチルリボシル糖を表し、「ｆ」が、２’－フルオロリボシル糖、及びｓｓｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｏｓｓのヌクレオシド間結合モチーフ（５’から３’）を表し、「ｏ」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、「ｓ」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。センスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドは、以下の表９に列挙される。

【０４０９】

各アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドは、標的核酸（ＰＣＤＨ１９）と相補的であり、各センスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドは、アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドの最後の２つの３’ヌクレオシドがセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドと対合していな

い（オーバーハングヌクレオシドである）アンチセンスＲＮＡｉオリゴヌクレオチドの１番目の２１ヌクレオシド（５’から３’）に対して相補的である。センスＲＮＡｉオリゴヌクレオチド及びｓｉＲＮＡは、以下の表９に列挙される。

【表９－１】

表９

ヒトＰＣＤＨ１９を標的とするｓｉＲＮＡのセンス鎖の修飾されたオリゴヌクレオチドの設計

二重化合物の番号	アンチセンス鎖化合物の番号	センス鎖化合物の番号	センス鎖配列(5’から 3’)	配列番号
1688314	1688312	1688313	CUGAGCGAUUUCAUCCGAAAA	1029
1688317	1688315	1688316	CGAAAUCCUAAACCUCCUACA	1030
1688320	1688318	1688319	ACCUCCUACCCCAAACCCAUA	1031
1688323	1688321	1688322	ACAGACAGAGAAAGCGAGACA	1032
1688326	1688324	1688325	AGACAGAGAAAGCGAGACAGA	1033
1688329	1688327	1688328	UCUCCGGGAAGAUGAAAUCAA	1034
1688332	1688330	1688331	AAUCAAGACGCUCCUGCAAGA	1035
1688335	1688333	1688334	ACGCUCCUGCAAGUAAACUUA	1036
1688338	1688336	1688337	AACUUCGGCGGCGACAAAAUA	1037
1688341	1688339	1688340	UUAGAAAGACCGGGGCUUUGA	1038
1688344	1688342	1688343	CUUUGAUUUUCUUGGACAAAA	1039
1688347	1688345	1688346	UUGGACAAAUUGCCAUCUCCA	1040
1688350	1688348	1688349	UCUCCCCGUUUCCACAAACUA	1041
1688353	1688351	1688352	UCCACAAACUUGACGUGGAGA	1042
1688356	1688354	1688355	UCGGACUGCGUUGUUAACUUA	1043
1688359	1688357	1688358	AACUUUGAUUUCCUAGACGAA	1044
1688362	1688360	1688361	AUUUCCUAGACGAAAACGCCA	1045
1688365	1688363	1688364	UCUUUACCUUCGCCUCAAGUA	1046
1688368	1688366	1688367	ACCUUCGCCUCAAGUACUGUA	1047
1688371	1688369	1688370	GGCUAACUUUGAAGGGGUAAA	1048
1688374	1688372	1688373	AAGGGGUAAAACUGAGUAGCA	1049
1688377	1688375	1688376	CCGCCCUCAUUAAUCUCAAGA	1050
1688380	1688378	1688379	UCAAGUACUCGGUAGAAGAGA	1051
1688383	1688381	1688382	GUACUCGGUAGAAGAGGAGCA	1052
1688386	1688384	1688385	CCACACCUAGUGGACAUCAAA	1053
1688389	1688387	1688388	GUGGACAUCAAUCCCAGCUCA	1054
1688392	1688390	1688391	CUGGUCACCAAGCAGAAGAUA	1055
1688395	1688393	1688394	AAGAUUGACCGUGAUCUGCUA	1056
1688398	1688396	1688397	GAUUGACCGUGAUCUGCUGUA	1057
1688401	1688399	1688400	GUCAUGUCCAGCUCAAUGGAA	1058
1688404	1688402	1688403	AUGGAAAUCUGCGUGAUAAAA	1059
1688407	1688405	1688406	AUAAAGGUGGAGAUCAAGGAA	1060
1688410	1688408	1688409	CAAGGACCUGAACGACAAUGA	1061
1688413	1688411	1688412	ACGAUCCAGACUCAGGAAGCA	1062
1688416	1688414	1688415	GAUCCAGACUCAGGAAGCUUA	1063
1688419	1688417	1688418	UGCCGAACUCGUGGUGGAAAA	1064
1688422	1688420	1688421	CGUUGGCCUUAGUAUCAAGGA	1065
1688425	1688423	1688424	CAAGGUGACCGACUCCAAUGA	1066
1688428	1688426	1688427	CAAUGACAACAACCCGGUGUA	1067
1688431	1688429	1688430	GACAACAACCCGGUGUUUAGA	1068
1688434	1688432	1688433	GGUCUACUCCUUCUAUGGCUA	1069

【表９－２】

1688437	1688435	1688436	CUUCUAUGGCUACGUCAACGA	1070
1688440	1688438	1688439	UGUCACUGGCGCUUUAGACUA	1071
1688443	1688441	1688442	UGGCGCUUUAGACUACGAAGA	1072
1688446	1688444	1688445	UGACAAUCCGCCGGUCAUCAA	1073
1688449	1688447	1688448	CAUCAACCUGCUGUCAGUCAA	1074
1688452	1688450	1688451	AGUCAACAGUGAGCUUGUGGA	1075
1688455	1688453	1688454	CCCUUUCGACUGCAGGAAUAA	1076
1688458	1688456	1688457	GAAUAUGAGAGCUUCUCCACA	1077
1688461	1688459	1688460	CUUCUCCACUAUUCUGGUGGA	1078
1688464	1688462	1688463	CACGACCAAUACAACCUCACA	1079
1688467	1688465	1688466	CAACCUCACAAUUCAGGCACA	1080
1688470	1688468	1688469	AGUCCUUUACCGUGCUCAUCA	1081
1688473	1688471	1688472	UCAUCACUGACGAAAAUGACA	1082
1688476	1688474	1688475	AUGACAACCACCCGCACUUUA	1083
1688479	1688477	1688478	UGACAACCACCCGCACUUUUA	1084
1688482	1688480	1688481	CUUUUCCAAGCCCUACUACCA	1085
1688485	1688483	1688484	CUACCAGGUCAUUGUGCAGGA	1086
1688488	1688486	1688487	AUUGUGCAGGAGAACAACACA	1087
1688491	1688489	1688490	CAUGCCUGUCUUCACCUAUGA	1088
1688494	1688492	1688493	CUAUGUCUCCAUCAAUCCCAA	1089
1688497	1688495	1688496	UCCCAACUCAGGCGACAUCUA	1090
1688500	1688498	1688499	CUACGCGCUGCGAUCCUUUAA	1091
1688503	1688501	1688502	CUUUAACCACGAGCAGACCAA	1092
1688506	1688504	1688505	GACCAAGGCGUUCGAAUUCAA	1093
1688509	1688507	1688508	CGAAUUCAAGGUGCUGGCCAA	1094
1688512	1688510	1688511	CAUCCUCGACGUCAACGACAA	1095
1688515	1688513	1688514	CACAGCCCCACCUCUGAUUAA	1096
1688518	1688516	1688517	AGGCUACCUGGUGACUGUUGA	1097
1688521	1688519	1688520	UGUUGUCAAGGCAGAAGACUA	1098
1688524	1688522	1688523	AGACUACGAUGAGGGCGAAAA	1099
1688527	1688525	1688526	ACUACGAUGAGGGCGAAAAUA	1100
1688530	1688528	1688529	CCGCGGCUUCUUUGAAAUAGA	1101
1688533	1688531	1688532	AAUAGACCAGGUCAAUGGCGA	1102
1688536	1688534	1688535	AGACCAGGUCAAUGGCGAAGA	1103
1688539	1688537	1688538	CCAAGUCCUCCUAUGAGCUUA	1104
1688542	1688540	1688541	UGAGCUUAUCGUGGUGGCUCA	1105
1688545	1688543	1688544	CUGCUCUCGUCCUAAUCUACA	1106
1688548	1688546	1688547	AUCUACUUGUCCCCUGCUCUA	1107
1688551	1688549	1688550	AGAGUCAAUGGGCUCUGUGAA	1108
1688554	1688552	1688553	UGUGAACUUGUCCUUGAUUUA	1109
1688557	1688555	1688556	GAUUUUCAUUAUUGCCCUGGA	1110
1688560	1688558	1688559	AUUAUUGCCCUGGGCUCCAUA	1111
1688563	1688561	1688562	UUGCGGGCAUCCUCUUUGUAA	1112
1688566	1688564	1688565	UUGUAACUAUGAUCUUCGUGA	1113
1688569	1688567	1688568	UUCGUGGCAAUCAAGUGCAAA	1114
1688572	1688570	1688571	UGCAAGCGAGACAACAAAGAA	1115

【表９－３】

1688575	1688573	1688574	AAAGAGAUCCGGACCUACAAA	1116
1688578	1688576	1688577	UACAACUGCAGUAAUUGUUUA	1117
1688581	1688579	1688580	UGUUUAACCAUCACUUGUCUA	1118
1688584	1688582	1688583	UGUCUCCUCGGCUGUUUUAUA	1119
1688587	1688585	1688586	UUUAUAAAAGGACAAAACAGA	1120
1688590	1688588	1688589	AACAGCAAGUGUCUGCAUUGA	1121
1688593	1688591	1688592	UGCAUUGCAUCUCGGUUUCUA	1122
1688596	1688594	1688595	CUCGGUUUCUCCCAUUAGCGA	1123
1688599	1688597	1688598	UAGCGAGGAGCAAGACAAAAA	1124
1688602	1688600	1688601	CAAAAAGACAGAGGAGAAAGA	1125
1688605	1688603	1688604	GAAAGUGAGCCUAAGGGGAAA	1126
1688608	1688606	1688607	GGGAAAGAGAAUUGCUGAGUA	1127
1688611	1688609	1688610	GCUGAGUACUCCUAUGGGCAA	1128
1688614	1688612	1688613	GGGCAUCAAAAGAAAUCAAGA	1129
1688617	1688615	1688616	UCAAGCAAGAAGAAAAAAAUA	1130
1688620	1688618	1688619	AAAAUCAGUAAGAAUGACAUA	1131
1688623	1688621	1688622	AGAAUGACAUCCGCCUGGUAA	1132
1688626	1688624	1688625	UGUGGAGGAGACAGACAAGAA	1133
1688946	1688944	1688945	CAAGAUGAACGUUGUCAGUUA	1134
1688949	1688947	1688948	CGUUGUCAGUUGCUCUUCCCA	1135
1688952	1688950	1688951	GACCUCCUCCCUCAACUAUUA	1136
1688955	1688953	1688954	CUAUUUUGACUACCACCAGCA	1137
1688958	1688956	1688957	UUUGACUACCACCAGCAGACA	1138
1688961	1688959	1688960	UCUGAGAGCACUUUCCUGAAA	1139
1688964	1688962	1688963	CUGAAUGUGGAGAACCAGAAA	1140
1688967	1688965	1688966	UGUGGAGAACCAGAAUACCCA	1141
1688970	1688968	1688969	UACCCGCAACACCAGUGCUAA	1142
1688973	1688971	1688972	UGCUAACCACAUCUACCAUCA	1143
1688976	1688974	1688975	CCAUCACUCUUUCAACAGCCA	1144
1688979	1688977	1688978	CAUCACUCUUUCAACAGCCAA	1145
1688982	1688980	1688981	GCAGCCUGACCUGAUUAUCAA	1146
1688985	1688983	1688984	AUUAUCAACGGUGUGCCUCUA	1147
1688988	1688986	1688987	UCUGCCUGAGACUGAAAACUA	1148
1688991	1688989	1688990	AAACUAUUCUUUUGACUCCAA	1149
1688994	1688992	1688993	ACUCCAACUACGUGAAUAGCA	1150
1688997	1688995	1688996	AUAGCCGAGCCCAUUUAAUCA	1151
1689000	1688998	1688999	UAAUCAAGAGCAGCUCCACCA	1152
1689003	1689001	1689002	CUCCACCUUCAAGGACUUAGA	1153
1689006	1689004	1689005	CAAGGACUUAGAGGGCAACAA	1154
1689009	1689007	1689008	CAGCCUGAAGGAUAGUGGACA	1155
1689012	1689010	1689011	AGUGGACAUGAGGAGAGUGAA	1156
1689015	1689013	1689014	AGUGACCAAACUGACAGUGAA	1157
1689018	1689016	1689017	UGACAGUGAGCAUGAUGUCCA	1158
1689021	1689019	1689020	CGGAGCCUGUAUUGUGAUACA	1159
1689024	1689022	1689023	GAUACUGCUGUCAACGAUGUA	1160
1689027	1689025	1689026	CGAUGUGCUGAACACCAGUGA	1161

【表９－４】

1689030	1689028	1689029	GGGAUCUCAGAUGCCUGAUCA	1162
1689033	1689031	1689032	UGAUCAUGAUCAGAAUGAAGA	1163
1689036	1689034	1689035	UGAAGGAUUUCAUUGCCGGGA	1164
1689039	1689037	1689038	UUCAUUGCCGGGAAGAAUGCA	1165
1689042	1689040	1689041	UGAGCAUGUGAGGAACAUCAA	1166
1689045	1689043	1689044	CAUCAUCGCGCUGUCUAUUGA	1167
1689048	1689046	1689047	UAUUGAAGCUACUGCUGCUGA	1168
1689051	1689049	1689050	GAAGCUACUGCUGCUGAUGUA	1169
1689054	1689052	1689053	AUGUCGAGGCUUAUGACGACA	1170
1689057	1689055	1689056	CAAACGGACUUUCGCAACCUA	1171
1689060	1689058	1689059	AACCUUUGGGAAAGAUGUCAA	1172
1689063	1689061	1689062	UGGGAAAGAUGUCAGCGACCA	1173
1689066	1689064	1689065	AAAGGCAAGAGGACUGUCGAA	1174
1689069	1689067	1689068	GAGGACUGUCGAUGUGACCAA	1175
1689072	1689070	1689071	GCCUUCCGUGUCUUACACCAA	1176
1689075	1689073	1689074	CCUUCCGUGUCUUACACCAUA	1177
1689078	1689076	1689077	UGAUCUGGAGCAGUAUGUCAA	1178
1689081	1689079	1689080	UGUCAACAAUGUCAACAAUGA	1179
1689084	1689082	1689083	GUCAACAAUGGCCCUACUCGA	1180
1689087	1689085	1689086	GAGCUGAUAGCGAGAAAGUCA	1181
1689090	1689088	1689089	AAAGUCAUGCAUGAGGUCAGA	1182
1689093	1689091	1689092	UUCUGAAGGAAGGUCGCAACA	1183
1689096	1689094	1689095	GGAAGGUCGCAACAAAGAGUA	1184
1689099	1689097	1689098	CAAAGAGUCCCCUGGUGUGAA	1185
1689102	1689100	1689101	UGUGAAGCGUCUGAAGGAUAA	1186
1689105	1689103	1689104	GGAUAUCGUUCUCUAAACCAA	1187
1689108	1689106	1689107	AACCAGUCUCCAGGAAGAAGA	1188
1689111	1689109	1689110	AGAAGAGAAAGAAACCACACA	1189
1689114	1689112	1689113	CCACACUGGCUAGUGAAGAAA	1190
1689117	1689115	1689116	AAGAAGCAGGAGCUUCUUGUA	1191
1689120	1689118	1689119	CUUGUUUUAAUUGCUCACCAA	1192
1689123	1689121	1689122	CACCAAUGGUUGGUUCUUGAA	1193
1689126	1689124	1689125	CUUGAGUGGCUAUAUUUCAGA	1194
1689129	1689127	1689128	UUCAGAGCUUUUCCUAAAUGA	1195
1689132	1689130	1689131	AAAUGUAUUGUUUAUAGGUGA	1196
1689135	1689133	1689134	AGGUGAUUAUCAUUCUGUGAA	1197
1689138	1689136	1689137	UGUGACAGUCCCUUGUUUCAA	1198
1689141	1689139	1689140	AGUCCCUUGUUUCAACAGGCA	1199
1689144	1689142	1689143	GGGUGUUCAGUUGGAGCAAAA	1200
1689147	1689145	1689146	GCAAAUUAGCUUUGGCUUGAA	1201
1689150	1689148	1689149	UGGCUUGAGUUGUUCAUGGGA	1202
1689153	1689151	1689152	GUUCAUGGGGCCUUGAUGUUA	1203
1689156	1689154	1689155	AUGUUGGGGAAACAGAGACAA	1204
1689159	1689157	1689158	AGACAAAUUCAGUUGUGAAAA	1205
1689162	1689160	1689161	UGAAAAGUAUUAUGUAUUAAA	1206
1689165	1689163	1689164	AUUAAGUGUUUGAAUUUAUAA	1207

【表９－５】

1689168	1689166	1689167	UUAUAUAUUUUUCUAUGUCAA	1208
1689171	1689169	1689170	AUGUCAAAAUUAUAAUAUAAA	1209
1689174	1689172	1689173	UAUAAAUUACCAUUGUUUGUA	1210
1689177	1689175	1689176	UUUGUGGAGGAUUACAUUUAA	1211
1689180	1689178	1689179	AUUUAAAAAAGCAAAAAGUGA	1212
1689183	1689181	1689182	AAGUGAAAAAAAAAAAGCUCUA	1213
1689186	1689184	1689185	GCUCUGGACACCUUUAAUAAA	1214
1689189	1689187	1689188	AAUAAGCUCGCCACUGUUUUA	1215
1689192	1689190	1689191	GUUUUUUGUAGUGUAGACAAA	1216
1689195	1689193	1689194	GACAAGUUAAUGGUCAUUUAA	1217
1689198	1689196	1689197	AUUUAUUGUGUACUAUUCAUA	1218
1689201	1689199	1689200	UUCAUUGAUUCAGUGAUGUGA	1219
1689204	1689202	1689203	AUGUGAAAUUGAGCCCCCAAA	1220
1689207	1689205	1689206	CCCAAAAGGUUGUUUCUGAAA	1221
1689210	1689208	1689209	CUGAAGCUCGAGUACUUCCCA	1222
1689213	1689211	1689212	CUUCCCAAUGCCGCUACUUUA	1223
1689216	1689214	1689215	GUGGACACCCCUGCUUUAAAA	1224
1689219	1689217	1689218	UUAAAAAACCCUUUUGCUAGCA	1225
1689222	1689220	1689221	CUAGCUGUGCUAUUGUUGUAA	1226
1689225	1689223	1689224	UUGUAUUUGAUAUUGCAAAUA	1227
1689228	1689226	1689227	CAAAUUGCUAUGUGUGUGGUA	1228
1689231	1689229	1689230	GUGGUGAUGGCAAAAGGCUUA	1229
1689234	1689232	1689233	GGCUUUUAAAAGUUGGUGUUA	1230
1689237	1689235	1689236	GUGUUUUCUUUUUCUUAAAAA	1231
1689240	1689238	1689239	UAAAAAAAAUAAUAAAACUACA	1232
1689243	1689241	1689242	ACUACAGACAAAAACAAAGUA	1233
1689246	1689244	1689245	AAAGUGCAAACAACUGAGACA	1234
1689249	1689247	1689248	GAGACAGCAAAUGAAUGAGCA	1235
1689252	1689250	1689251	UGAGCAACACCAUGCAUAUAA	1236
1689255	1689253	1689254	AUAUAGAUUGAGUACUUGGAA	1237
1689258	1689256	1689257	UUGGAGAAUACUCACGUUUUA	1238
1689261	1689259	1689260	GUUUUUUAACUCAUGUAGUGA	1239
1689264	1689262	1689263	UAGUGAUUGCUCACCACUUUA	1240
1689267	1689265	1689266	ACUUUGCAAAGUAUUUUUCCA	1241
1689270	1689268	1689269	UUUCCUGCCUUUCAGUGGUCA	1242
1689273	1689271	1689272	UUCCUGCCUUUCAGUGGUCUA	1243
1689276	1689274	1689275	CCCAGGUCCAUGAUAGAUCAA	1244
1689279	1689277	1689278	GAUCAUUGCAGAAAGUCAUUA	1245
1689282	1689280	1689281	UCAUUUUUGGAUAGGCUGCUA	1246
1689285	1689283	1689284	CUGCUAUCUAAUUUGCAGUUA	1247
1689288	1689286	1689287	CAGUUGUCAGAAAUACUGUGA	1248
1689291	1689289	1689290	CUGUGCUGAAAGUUUUAUGAA	1249
1689294	1689292	1689293	UAUGACAUCCAUCUUUUAAAA	1250
1689297	1689295	1689296	UUAAAUUUUCAGGCCCUGAAA	1251
1689300	1689298	1689299	CAGGCCCUGAACAGGAAAGUA	1252
1689303	1689301	1689302	AAAGUUGCUCCUGAAGUUAUA	1253

【表９－６】

1689306	1689304	1689305	GUUAUGUUUCCAGGCUUAGAA	1254
1689309	1689307	1689308	UUAGAAAUUCCCUCUCUCCAA	1255
1689312	1689310	1689311	CUCCAAUCAUCUAAAAUUGAA	1256
1689315	1689313	1689314	AUUGAAGAUGACUGAAUCUAA	1257
1689318	1689316	1689317	AUCUAUUUUAAGAUCUAAAUA	1258
1689321	1689319	1689320	UAAAUUAGCAUCUCUUCAGAA	1259
1689324	1689322	1689323	UCAGACACACACUUCCUGAUA	1260
1689327	1689325	1689326	CUGAUUCAGUGUUUCCCAAUA	1261
1689330	1689328	1689329	CCAAUCAUGAUUAGAAUUAGA	1262
1689333	1689331	1689332	AUUAGACUGCAAAGCACGUCA	1263
1689336	1689334	1689335	AGACUGCAAAGCACGUCAUGA	1264
1689339	1689337	1689338	UGGGAUUGAGAACUCCAUGUA	1265
1689342	1689340	1689341	CAUGUUGCUCUGUAUCUUAGA	1266
1689345	1689343	1689344	CUUAGGCUUAUAUACGUAGGA	1267
1689348	1689346	1689347	GUAGGGAUAGAGUAAGCAGUA	1268
1689351	1689349	1689350	GCAGUACAAAGUGUAUAUUUA	1269
1689354	1689352	1689353	UAUUUUGGAAAAGACAGGUAA	1270
1689357	1689355	1689356	AGGUAACAGGUAACAGCAUCA	1271
1689360	1689358	1689359	GCAUCGCUAAUCCAAUUACUA	1272
1689363	1689361	1689362	UUACUGUGCCUUCUAAACGGA	1273
1689366	1689364	1689365	AACGGAGACACUCAGACACUA	1274
1689369	1689367	1689368	ACACUUGAACUCAUCUUUUUA	1275
1689372	1689370	1689371	UUUUUAUGACUAAUAGUUUUA	1276
1689375	1689373	1689374	GUUUUUUGAUUAAAAAUGUGA	1277
1689378	1689376	1689377	AUGUGAACAAGAAAAUACUAA	1278
1689381	1689379	1689380	UACUAAAAUAAAAAUCCUUUA	1279
1689384	1689382	1689383	CCUUUCGAUUUAGCCAACUCA	1280
1689387	1689385	1689386	AACUCUUUUUGCUGUAGGCUA	1281
1689390	1689388	1689389	AGGCUAGGAAUACACCCUUUA	1282
1689393	1689391	1689392	CCUUUUUAAAUUAACACACUA	1283
1689396	1689394	1689395	ACACUGUAGAUCCUUUUUUUA	1284
1689399	1689397	1689398	UUUUUCUGUUUUAACAUUCCA	1285
1689402	1689400	1689401	AUUCCUCUAACUCCCCCAUUA	1286
1689405	1689403	1689404	CCAUUUAUCUUUUGUCUAUUA	1287
1689408	1689406	1689407	CUAUUAAUAUUCACUAGCCAA	1288
1689411	1689409	1689410	AGCCAACAUAGUAUUUUUGCA	1289
1689414	1689412	1689413	UUUGCAGCCUAAGAGUUCAUA	1290
1689417	1689415	1689416	UUCAUUAUUUAAAAAUAAACA	1291
1689420	1689418	1689419	UAAACUAAAGAAAUAUGUCAA	1292
1689423	1689421	1689422	UGUCACCUUUGUUCUGCCUUA	1293
1689426	1689424	1689425	GCCUUGGUCUUAAGAGAGUUA	1294
1689429	1689427	1689428	GAGUUGUUUCUAGAGAAACAA	1295
1689432	1689430	1689431	AAACAAGUUUUAUGGUUCUGA	1296
1689435	1689433	1689434	UUCUGUUUUCAUUUGUUUCAA	1297
1689438	1689436	1689437	UUUCAUUUUUUGAAAUUCAGA	1298
1689441	1689439	1689440	UUCAGGAAUACACAGAGAGAA	1299

【表９－７】

1689444	1689442	1689443	AGAGAAGGCCUAGAGGUUAGA	1300
1689447	1689445	1689446	GUUAGAGCACUAGAAUGCAAA	1301
1689450	1689448	1689449	UGCAAAAGAGGAUUUAUUUUA	1302
1689453	1689451	1689452	AUUUUCUUAAGUUUAGGUAGA	1303
1689456	1689454	1689455	GGUAGAUAAGUCAGCUCUUUA	1304
1689459	1689457	1689458	UCUUUUGAAUGUUUUACUUAA	1305
1689462	1689460	1689461	ACUUAUUUUUGCCUGAGUUCA	1306
1689465	1689463	1689464	AGUUCCUAGCUUUACGCAUUA	1307
1689468	1689466	1689467	GCAUUACUAGGAAUAUUUUCA	1308
1689471	1689469	1689470	UUUUCUUUUACAGGAGGGAGA	1309
1689474	1689472	1689473	CAGGAGGGAGAAGGGUUUUGA	1310
1689477	1689475	1689476	GUUAGGUAGGGGAGAACAUUA	1311
1689480	1689478	1689479	ACAUUUCUGAAAAAGAACUUA	1312
1689483	1689481	1689482	AACUUAUAAUGAAGCUACAAA	1313
1689486	1689484	1689485	UACAAAUCCAUCCUUAUUUCA	1314
1689489	1689487	1689488	AUUUCUUAUUCAGUGCUGAAA	1315
1689492	1689490	1689491	CUGAAUACUACCUCAUGCAAA	1316
1689495	1689493	1689494	UGCAAAAUAUUGGUGUGGCUA	1317
1689498	1689496	1689497	UGGCUGCAAAUUUCCCUCUGA	1318
1689501	1689499	1689500	CUCUGAAGCUGACACAAUUAA	1319
1689504	1689502	1689503	AAUUAAGGAUGAAUUACCAUA	1320
1689507	1689505	1689506	ACCAUAACAUCUUCAUUUUUA	1321
1689510	1689508	1689509	UUUUUCCUCAUUUCAUUGCCA	1322
1689513	1689511	1689512	UUGCCUCUCAUACAGUUUUCA	1323
1689516	1689514	1689515	UUUUCUCCCUCUGAUUUAUUA	1324
1689519	1689517	1689518	UUAUUUCAUUUUGGUAGUGGA	1325
1689522	1689520	1689521	AGUGGAUUUUGAAUUAAGUAA	1326
1689525	1689523	1689524	AAGUAUUUAUUUCUCUUUGCA	1327
1689528	1689526	1689527	UUUGCAAGUGACUAUUUGAUA	1328
1689531	1689529	1689530	UUGAUUAACACAUUAAAAAUA	1329
1689534	1689532	1689533	AAAAUUUUUUAAAAAUUUCCA	1330
1689537	1689535	1689536	UUUCCCCUUUAAGUUAUGAUA	1331
1689540	1689538	1689539	AUGAUGGCUGCCUAUAGAAUA	1332
1689543	1689541	1689542	AGAAUUUAGACUGUUUCUCAA	1333
1689546	1689544	1689545	UCUCACCCUGAUCCAUCCUGA	1334
1689549	1689547	1689548	UCCUGAUAUUAUGUUAUUAGA	1335
1689552	1689550	1689551	AUUAGCUACGAUUUCAAGGUA	1336
1689555	1689553	1689554	AAGGUCACUUUGAAGUCAGAA	1337
1689558	1689556	1689557	UCAGACUUCACAGUUUUCUAA	1338
1689561	1689559	1689560	UUCUACAGGUGUAUUUCUUGA	1339
1689564	1689562	1689563	UCUUGCUAUGCUCAGUGGGAA	1340
1689567	1689565	1689566	CUUGCUAUGCUCAGUGGGAAA	1341
1689570	1689568	1689569	AACCAGGGAGCAGAAAAGAUA	1342
1689573	1689571	1689572	AAGAUUGUGGAAAGUGGGAAA	1343
1689576	1689574	1689575	GGGAACAUUAAUUGUCACGUA	1344
1689579	1689577	1689578	AUUGUCACGUGGCUGUUGAGA	1345

【表９－８】

1689582	1689580	1689581	UGCCUCUUACCAGCCAAGUUA	1346
1689585	1689583	1689584	AAGUUUUAAAUGGUUAGAGUA	1347
1689588	1689586	1689587	AGAGUGGCAUUGGCAUUGAUA	1348
1689591	1689589	1689590	UUGAUUUUGCUUUUCUCUUGA	1349
1689594	1689592	1689593	UCUUGGGUUUUCUUCAUUUCA	1350
1689597	1689595	1689596	AUUUCUUUUCAUAAUUCAUCA	1351
1689600	1689598	1689599	UCAUCUUCAAGCUAUAGAUCA	1352
1689603	1689601	1689602	AGAUCCAUCCUUCUUCCCUAA	1353
1689606	1689604	1689605	CCCUAUCCAAAUACUUUGUUA	1354
1689609	1689607	1689608	UUUGUUCUCAGUGGGCAGUCA	1355
1689612	1689610	1689611	CAGUCAGAUUUUUUUGGCUUA	1356
1689615	1689613	1689614	UGGCUUCCAAACCUCACUGAA	1357
1689618	1689616	1689617	ACUGAGCAUGUUCAGAGAAUA	1358
1689621	1689619	1689620	AGAAUUCCUCUCAUUAAGGAA	1359
1689624	1689622	1689623	AAGGAAAUAUUUUUCCCCACA	1360
1689627	1689625	1689626	CCCACAAUUGUCUGAUGUAUA	1361
1689630	1689628	1689629	UGUAUGAGUCCUCUCAGAAGA	1362
1689633	1689631	1689632	AGAAGCACAAGUGCAUACUAA	1363
1689636	1689634	1689635	UACUAGGAAGGCUUUGUAAAA	1364
1689639	1689637	1689638	GUAAACUGGUUUUGUAGGCAA	1365
1689642	1689640	1689641	UGGUUUUGUAGGCAGGCUGUA	1366
1689645	1689643	1689644	GCUGUACCUGCAAAUAGGCAA	1367
1689648	1689646	1689647	AGGCAUUCUGAGCAAGGAUCA	1368
1689651	1689649	1689650	GGAUCCUAAAUUUCCCUUUGA	1369
1689654	1689652	1689653	UUUCCCUUUGGCUCAUGUCCA	1370
1689657	1689655	1689656	ACCUUCUCCUUUUUGGCAUGA	1371
1689660	1689658	1689659	GCAUGUCUGGUGAAAAGCUAA	1372
1689663	1689661	1689662	AAGCUACAAGGUUCACAGGGA	1373
1689666	1689664	1689665	CAGGGCCAAAUAUUCUCCCUA	1374
1689669	1689667	1689668	UCCCUUUUGUUCUCUAAACAA	1375
1689672	1689670	1689671	AAACAUGUUGCACACAUAAAA	1376
1689675	1689673	1689674	AUAAACUCAAGGGAGUGAUUA	1377
1689678	1689676	1689677	UGAUUUCGGUUCCUAAGUCCA	1378
1689681	1689679	1689680	AGUCCUAGGGAGUUCUAUUCA	1379
1689684	1689682	1689683	UAUUCCAUUUAUUCUGAUGUA	1380
1689687	1689685	1689686	GAUGUCCCUUUUAAGGAGGAA	1381
1689690	1689688	1689689	GAGGAGUUGGUGUUGAAGUGA	1382
1689693	1689691	1689692	AAGUGUGACAUGCUUUAAUGA	1383
1689696	1689694	1689695	UAAUGAUAACUGCUUUGGCAA	1384
1689699	1689697	1689698	UGGCAAUUCCCCAGACAGGUA	1385
1689702	1689700	1689701	CAGGUAUACUUCUUCAUCCAA	1386
1689705	1689703	1689704	AUCCAAAAUUGCACCUAAGGA	1387
1689708	1689706	1689707	UAAGGUGUUCAUUUAGACAAA	1388
1689711	1689709	1689710	GACAAAAUUGUUCGCUUAGUA	1389
1689714	1689712	1689713	UUAGUGAUCCACUGAUCUCUA	1390
1689717	1689715	1689716	UCUCUAAUCAGAAAUAUUUUA	1391

【表９－９】

1689720	1689718	1689719	GAAAUAUUUUUAAAAAAUACA	1392
1689723	1689721	1689722	AAUACAAUUUAGAUCUCUGAA	1393
1689726	1689724	1689725	UCUGAAAAUUGGAACCACUCA	1394
1689729	1689727	1689728	CACUCAAGAGUAUCAUCUUGA	1395
1689732	1689730	1689731	UCUUGAUAGUGUUACUUCAGA	1396
1689735	1689733	1689734	UUCAGCAUAUGACUGACUGAA	1397
1689738	1689736	1689737	ACUGAUUUUAUGAAGGGAGUA	1398
1689741	1689739	1689740	GGAGUUUAGCUGACUUUUCCA	1399
1689744	1689742	1689743	UUUCCCUGUAGCCCUAUCAUA	1400
1689747	1689745	1689746	AUCAUAUUAAAAACAAAAAGA	1401
1689750	1689748	1689749	AAAAGUGGUCCACUUGAAGCA	1402
1689753	1689751	1689752	UUGAAGCAGCAAGGACAAAGA	1403
1689756	1689754	1689755	GGACAAAGGGCAGUUUAGGGA	1404
1689759	1689757	1689758	UUGGGCAUCCAGAGUGGAAAA	1405
1689762	1689760	1689761	GGAAAAGGAUUAUUAUUGUAA	1406
1689765	1689763	1689764	UUGUACAUAAUAGCAGUUCUA	1407
1689768	1689766	1689767	GUUCUGGCUGGAAUUCCAAUA	1408
1689771	1689769	1689770	CCAAUCCACUUUCUGGGGAUA	1409
1689774	1689772	1689773	GGGAUCAUUUUGAUGUUGAAA	1410
1689777	1689775	1689776	UUGAAUGUUCCCCCAAAGCAA	1411
1689780	1689778	1689779	AAGCAUUCUGACAAGUUUGGA	1412
1689783	1689781	1689782	UUUGGUCCACUUGGCUCUUUA	1413
1689786	1689784	1689785	UCUUUACCCCGGGUAAUAAGA	1414
1689789	1689787	1689788	AUAAGACCCUUAUUGACUUUA	1415
1689792	1689790	1689791	ACUUUGAAAAACUGGCAUAAA	1416
1689795	1689793	1689794	CAUAAAUGAGCUUAAGAAAUA	1417
1689798	1689796	1689797	GAAAUCCAUUGUAUACAGUCA	1418
1689801	1689799	1689800	CAGUCCUAGUGUUUGCCUUCA	1419
1689804	1689802	1689803	CCUUCUUGGUAAAAUUACAUA	1420
1689807	1689805	1689806	UACAUUUAAGGAUGUCAUUUA	1421
1689810	1689808	1689809	CAUUUCAUGAGUCAAAUUGUA	1422
1689813	1689811	1689812	AUUGUAUCUGCUGACACUGAA	1423
1689816	1689814	1689815	ACUGAAGUGUAUUGAGAUGUA	1424
1689819	1689817	1689818	GAUGUUGUUCUUUAGUUUAAA	1425
1689822	1689820	1689821	UUUAAGUAUGUAACAAAGUAA	1426
1689825	1689823	1689824	AAGUAAUAUUCAAAGGGGAUA	1427
1689828	1689826	1689827	UCAAAGGGGAUGUUUGGGGGA	1428
1689831	1689829	1689830	ACCGGGUGGCUUUAUAUUGAA	1429
1689834	1689832	1689833	AUUGAUAAUGAAAUAUUCCAA	1430
1689837	1689835	1689836	UUCCAGAGCAAAACACAUUGA	1431
1689840	1689838	1689839	CAUUGUCCUAAUGAAGUUGUA	1432
1689843	1689841	1689842	GUUGUUGCAGCUCUCUUCGUA	1433
1689846	1689844	1689845	UCUUCGUUUUCUUGUGCCGCA	1434
1689849	1689847	1689848	UUCUUGUGCCGCUGGAAUUGA	1435
1689852	1689850	1689851	GAAUUGGCUUGUGGGUCACUA	1436
1689855	1689853	1689854	UCACUUGUUGUGCAAAAGUGA	1437

【表９－１０】

1689858	1689856	1689857	AAGUGAAUUAAUUUCAAAUAA	1438
1689861	1689859	1689860	AAAUAGGAAUCAUAUUGCUUA	1439
1689864	1689862	1689863	UGCUUUUGUGAAACAAAGAAA	1440
1689867	1689865	1689866	AAGAAAAUUUACCACCUUGUA	1441
1689870	1689868	1689869	CUUGUCUGAUACAUAGAUUGA	1442
1689873	1689871	1689872	GAUUGGAAGGCGCUCUUGGUA	1443
1689876	1689874	1689875	UUGGUAAAGAAUAACCCACAA	1444
1689879	1689877	1689878	CCACAAACACCUGAUCUUGAA	1445
1689882	1689880	1689881	CUUGAUUGGAAAGCAUUGUAA	1446
1689885	1689883	1689884	UUGUAGGUCAUUAGGGAAAAA	1447
1689888	1689886	1689887	GAAAACUGAUGAUGCUGACUA	1448
1689891	1689889	1689890	AUGAUGCUGACUGUUGCUCCA	1449
1689894	1689892	1689893	GCUCCAGCUGUGUUGGCAAUA	1450
1689897	1689895	1689896	GCAAUUCAAGAUGACCUUGUA	1451
1689900	1689898	1689899	CUUGUUACUAACUGAAAGUUA	1452
1689903	1689901	1689902	AAGUUGCUGUCAACCUUAGCA	1453
1689906	1689904	1689905	UUAGCAAACAAACCAGCUAAA	1454
1689909	1689907	1689908	GCUAACACCAUUACAGCACUA	1455
1689912	1689910	1689911	GCACUGGUUAAGUAGAUUUUA	1456
1689915	1689913	1689914	AUUUUUACUGGCACUGGCUGA	1457
1689918	1689916	1689917	CAGCUGAGGAAGGCUAGGAUA	1458
1689921	1689919	1689920	AGGAUACAGACUUUAAUGACA	1459
1689924	1689922	1689923	AUGACCAAGAGCCAGACUAGA	1460
1689927	1689925	1689926	ACUAGCUCGAGCUAGAAAUCA	1461
1689930	1689928	1689929	AAAUCAGCAACAAAUACCUCA	1462
1689933	1689931	1689932	ACCUCCUUGUGCUAUUUGAAA	1463
1689936	1689934	1689935	UUGAAUGCUAAGGUAUUAGUA	1464
1689939	1689937	1689938	UUAGUUGCAAUAGGCUUACGA	1465
1689942	1689940	1689941	UUGCAAUAGGCUUACGCCUUA	1466
1689945	1689943	1689944	GAAUGAGCCUGAUGACACUAA	1467
1689948	1689946	1689947	CACUAUUACUGUUUACCUGUA	1468
1689951	1689949	1689950	CCUGUCAAACCAGGGUGGAAA	1469
1689954	1689952	1689953	UGGAAAUUUAGAGGGAUGCAA	1470
1689957	1689955	1689956	AUGCAAGUACAGUAUGUCUCA	1471
1689960	1689958	1689959	GUCUCAUUAAGCAGUCUCUGA	1472
1689963	1689961	1689962	CUCUGUUGCUGAUUAUAUGAA	1473
1689966	1689964	1689965	UAUGAAGAUAAAAUUGUUGUA	1474
1689969	1689967	1689968	GUUGUAUAUGCUGAUCUGUAA	1475
1689972	1689970	1689971	CUGUAUGUUAUGUACAUUUUA	1476
1689975	1689973	1689974	AUUUUCACAGUGAUUGAAUCA	1477
1689978	1689976	1689977	GAAUCAUUGUAAAAAGAAAAA	1478
1689981	1689979	1689980	GAAAAAAGACAAAAAAGAAUA	1479
1689984	1689982	1689983	AGAAUCACCACUGUCUAUUUA	1480
1689987	1689985	1689986	UAUUUUAUGAAGAUGAUAAAA	1481
1689990	1689988	1689989	AUAAAGCAGCUUUAUUAAAUA	1482
1689993	1689991	1689992	UAAAUUAUUACAGUUAUGUUA	1483

【表９－１１】

1689996	1689994	1689995	AUGUUUCAAAUGGUGUUAUCA	1484
1689999	1689997	1689998	UUAUCUGCCACAUUGUUUCCA	1485
1690002	1690000	1690001	UUUCCUUUUAUCUGGUGGUUA	1486
1690005	1690003	1690004	UCUGGUGGUUCUCUGUUUCCA	1487
1690008	1690006	1690007	UUUCCCCCUUUAAAUGUGUUA	1488
1690011	1690009	1690010	GUGUUUUCUCUGCUUCAAAAA	1489
1690014	1690012	1690013	CAAAAAUUUAAUGCAUUUUAA	1490
1690017	1690015	1690016	UUUUAGUAUUAAAGGCUAUUA	1491
1690020	1690018	1690019	UCCUGCCUUUCAGUGGUCUGA	1492
1690023	1690021	1690022	UAAGGCAGUAGGGAUGGGGUA	1493
1690026	1690024	1690025	ACCCCACCUUCUCCUUUUUGA	1494
1690029	1690027	1690028	AUGUUUGGGGGUGGGGCUGGA	1495
1690032	1690030	1690031	CUCUAGUGAGGGGAAUGAGCA	1496

【０４１０】

実施例７：インビトロ、単回投与でのヒトＰＣＤＨ１９へのＲＮＡｉ化合物の効果

上に記載される二本鎖ＲＮＡｉ化合物を、ＰＣＤＨ１９を発現する培養細胞において、インビトロでのＰＣＤＨ１９ＲＮＡに対するそれらの単回用量効果についての一連の実験で試験する。

【０４１１】

培養した細胞を二本鎖ＲＮＡｉで処置する。ＲＮＡを、細胞から単離し、ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルを、定量的リアルタイムＲＴＰＣＲによって測定する。ヒトＰＣＤＨ１９プライマープローブセットを使用してＲＮＡレベルを測定する。ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルを、ＲＩＢＯＧＲＥＥＮ（登録商標）によって測定した総ＲＮＡ含有量に対して正規化する。

【０４１２】

実施例８：ＩＰＳ細胞から分化されたニューロンにおけるヒトＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルへの修飾されたオリゴヌクレオチドの効果、複数回投与

上の実施例から選択された修飾されたオリゴヌクレオチドを、ＩＰＳＣから分化されたニューロン中の様々な用量で試験した（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号Ａ１８９４５）。ＩＰＳＣを、Ｅｌｉｘｉｒｇｅｎ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｑｕｉｃｋ Ｎｅｕｒｏｎ（商標）Ｅｘｃｉｔａｔｏｒｙキット（カタログ番号ＥＸ－ＳｅＶ－Ｌ）を使用してニューロンに分化させた。以下の表に指定されるように、ニューロンを２週間老化させ、様々な濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドで自由取り込みによって処置した。

【０４１３】

処置から７日後、細胞から全ＲＮＡを単離し、ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルを、定量的リアルタイムＲＴ－ＰＣＲによって測定した。ヒトＰＣＤＨ１９プライマープローブセットＲＴＳ５３３９０（本明細書で上記した）を使用して、上記したようにＲＮＡレベルを測定した。ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルを、ヒトＧＡＰＤＨによって測定した総ＲＮＡ含有量に対して正規化した。ヒトＧＡＰＤＨを、ヒトプライマープローブセットＲＴＳ１０４（本明細書で上記した）を使用して増幅した。未治療の対照細胞中のＰＣＤＨ１９の量に対するＰＣＤＨ１９ＲＮＡのパーセント（ＵＴＣ％）として以下の表にＰＣＤＨ１９ＲＮＡの低減を表す。

【０４１４】

ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍを使用して、各修飾されたオリゴヌクレオチドの半数阻害濃度（IC_{50}）を計算し、以下の表にも示している。

【表１０】

表１０
ＩＰＳ細胞から分化されたニューロンにおけるヒトＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルへの修飾されたオリゴヌクレオチドの効果

化合物番号	PCDH19 RNA (UTC%)				IC_{50} (μM)
	40 nM	200 nM	1000 nM	5000 nM	
1626339	82	63	33	16	0.28
1626361	96	57	34	20	0.18

【表１１】

表１１
ＩＰＳ細胞から分化されたニューロンにおけるヒトＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルへの修飾されたオリゴヌクレオチドの効果

化合物番号	PCDH19 RNA (UTC%)					IC_{50} (μM)
	32 nM	160 nM	800 nM	4000 nM	20000 nM	
1653817	101	96	89	93	52	18.36
1653823	102	84	78	50	26	2.47
1653827	84	87	79	59	28	4.37

【０４１５】
実施例９：ＩＰＳ細胞から分化されたニューロンにおけるヒトＰＣＤＨ１９タンパク質レベルへの修飾されたオリゴヌクレオチドの効果、複数回投与
上の実施例から選択された修飾されたオリゴヌクレオチドを、ＩＰＳＣから分化されたニューロン中の様々な用量で試験した（上に本明細書で記載されたようにニューロンに由来する）。以下の表に指定されるように、ニューロンを２週間老化させ、様々な濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドで自由取り込みによって処置した。
【０４１６】
処置の７日後、処置されたニューロンにおけるヒトＰＣＤＨ１９タンパク質レベルを、Ｂｅｔｈｙｌ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ のＰＣＤＨ１９ポリクローナル抗体（カタログ番号Ａ３０４－４６８Ａ）を使用してＰＣＤＨ１９を検出するウェスタンブロット分析を使用して判定した。未治療の対照細胞中のＰＣＤＨ１９の量に対するＰＣＤＨ１９タンパク質のパーセント（ＵＴＣ％）として以下の表にＰＣＤＨ１９タンパク質の低減を表す。
【表１２】

表１２
ＩＰＳ細胞から分化されたニューロンにおけるヒトＰＣＤＨ１９タンパク質レベルへの修飾されたオリゴヌクレオチドの効果

化合物番号	用量 (nM)	PCDH19 タンパク質 (UTC%)
1626339	5000	19
1626361	5000	28
1653817	20000	85
1653823	20000	52
1653827	20000	48

【０４１７】
実施例１０：インビトロ、単回投与でのヒトＰＣＤＨ１９核酸を標的とするＲＮＡｉ化合物の効果

上の実施例に記載されるＲＮＡｉ化合物を、インビトロでＰＣＤＨ１９ＲＮＡに対するそれらの単回用量効果について試験した。ＲＮＡｉ化合物を、同様の培養条件を有した一連の実験で試験した。

【０４１８】

１ウェル当たり１０，０００個の細胞の密度で、培養したＨＥＫ２９３細胞を、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ　ＲＮＡｉＭＡＸによる２００ｎＭの濃度で、ＲＮＡｉ化合物により処置した。約７２時間の処置期間後、細胞から総ＲＮＡを単離し、ヒトプライマープローブセットＲＴＳ５３３９０（本明細書で上記した）を使用して、定量的リアルタイムＲＴ－ＰＣＲにより、ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルを測定した。ＰＣＤＨ１９ＲＮＡレベルを、ＲＩＢＯＧＲＥＥＮ（登録商標）によって測定した総ＲＮＡ含有量に対して正規化した。未処置の対照細胞中の量に対するＰＣＤＨ１９ＲＮＡのパーセント（ＵＴＣ％）として以下の表にＰＣＤＨ１９ＲＮＡの低減を表す。「†」で印付けられた値は、修飾されたオリゴヌクレオチドが、プライマープローブセットのアンプリコン領域と相補的であることを示す。追加のアッセイを使用して、アンプリコン領域に対して相補的な修飾オリゴヌクレオチドの効力及び有効性を測定することができる。以下の各表は、別個の実験を表す。

【表１３－１】

表１３

ＨＥＫ２９３細胞における２００ｎＭの濃度でのＲＮＡｉ化合物によるＰＣＤＨ１９ＲＮＡの低減

化合物番号	PCDH19 RNA (UTC%)
1688359	26
1688389	61
1688404	71
1688431	45
1688440	43
1688443	46
1688464	25
1688467	35
1688494	34
1688521	17
1688524	132
1688542	66
1688581	54
1688599	66
1688946	24
1688949	29
1688961	17
1688973	2†
1688985	9†
1689000	59
1689015	26
1689024	79
1689063	14
1689069	76
1689096	48
1689129	11
1689132	26
1689153	37
1689168	26
1689183	36
1689195	44
1689204	27
1689213	22
1689231	35
1689243	21
1689258	34
1689270	19
1689276	32
1689282	33
1689285	52
1689297	29
1689306	24

【表１３－２】

1689333	39
1689351	36
1689381	24
1689411	26
1689414	44
1689453	34
1689459	21
1689465	27
1689489	33
1689501	36
1689504	20
1689531	51
1689546	38
1689552	31
1689555	24
1689576	17
1689603	109
1689633	29
1689684	47
1689726	52
1689744	97
1689783	47
1689801	37
1689804	34
1689819	21
1689825	69
1689837	39
1689858	59
1689861	88
1689870	46
1689915	69
1689939	45
1690002	25
1690005	40
1690008	64
1690032	79

【表１４－１】

表１４
ＨＥＫ２９３細胞における２００ｎＭの濃度でのＲＮＡｉ化合物によるＰＣＤＨ１９ＲＮＡの低減

化合物番号	PCDH19 RNA (UTC%)
1688317	70
1688320	37
1688335	41
1688338	59
1688347	44
1688353	72
1688392	48
1688395	26
1688407	31
1688425	18
1688434	32
1688446	77
1688476	65
1688485	22
1688509	33
1688578	65
1688584	78
1688596	62
1688614	12
1688620	45
1688958	95
1688967	15
1688979	10†
1688991	7†
1689033	50
1689042	69
1689057	21
1689087	13
1689105	10
1689123	41
1689138	20
1689159	23
1689174	31
1689273	32
1689288	24
1689309	32
1689312	36
1689315	18
1689321	39
1689327	92
1689339	45
1689354	31

【表１４－２】

1689363	47
1689366	36
1689378	31
1689432	24
1689468	25
1689480	19
1689528	24
1689534	111
1689564	36
1689600	41
1689624	45
1689627	29
1689645	62
1689648	247
1689660	37
1689663	43
1689705	86
1689711	38
1689723	31
1689732	33
1689765	29
1689777	45
1689789	54
1689798	23
1689822	16
1689834	28
1689843	70
1689927	32
1689957	37
1689972	27
1689975	16
1689981	39
1689990	73
1690011	34
1690017	33
1690023	170

【表１５－１】

表１５
ＨＥＫ２９３細胞における２００ｎＭの濃度でのＲＮＡｉ化合物によるＰＣＤＨ１９ＲＮＡの低減

化合物番号	PCDH19 RNA (UTC%)
1688344	37
1688380	107
1688386	47
1688437	91
1688461	76
1688470	39
1688479	51
1688488	97
1688491	19
1688500	32
1688515	52
1688518	51
1688539	46
1688554	32
1688569	43
1688587	74
1688605	47
1688611	22
1688623	82
1688970	53†
1688994	17†
1689036	38
1689075	32
1689144	43
1689165	21
1689192	24
1689210	19
1689222	15
1689249	32
1689252	75
1689291	24
1689294	23
1689303	27
1689324	36
1689342	20
1689360	34
1689369	17
1689375	25
1689393	26
1689408	40
1689423	30
1689438	36

【表１５－２】

1689441	45
1689456	33
1689462	37
1689486	51
1689498	22
1689543	30
1689561	26
1689579	95
1689597	51
1689609	51
1689618	20
1689630	42
1689636	45
1689675	42
1689714	44
1689720	90
1689735	41
1689762	59
1689768	26
1689771	128
1689816	38
1689831	31
1689852	51
1689891	41
1689894	147
1689897	54
1689909	44
1689912	49
1689936	53
1689951	47
1689960	32
1689966	24
1689993	47
1689996	38
1689999	37
1690029	85

【表１６－１】

表１６
ＨＥＫ２９３細胞における２００ｎＭの濃度でのＲＮＡｉ化合物によるＰＣＤＨ１９ＲＮＡの低減

化合物番号	PCDH19 RNA (UTC%)
1688314	38
1688323	54
1688329	44
1688350	60
1688356	30
1688365	26
1688368	43
1688383	35
1688401	15
1688410	24
1688413	45
1688416	38
1688428	81
1688449	26
1688473	18
1688503	53
1688545	18
1688548	26
1688560	51
1689003	31
1689018	75
1689021	22
1689027	52
1689030	45
1689048	37
1689054	24
1689078	17
1689081	17
1689099	30
1689108	33
1689111	20
1689114	50
1689147	18
1689162	21
1689171	31
1689177	21
1689180	23
1689216	39
1689237	18
1689264	53
1689279	40
1689300	55

【表１６－２】

1689318	46
1689336	42
1689348	31
1689357	33
1689387	29
1689390	36
1689426	47
1689444	39
1689447	27
1689483	30
1689549	30
1689570	42
1689582	74
1689612	39
1689615	39
1689639	42
1689654	79
1689699	57
1689702	23
1689747	80
1689753	35
1689774	39
1689810	23
1689828	50
1689849	54
1689855	57
1689864	35
1689867	94
1689888	87
1689900	25
1689918	36
1689924	50
1689948	22
1689963	36
1689978	35
1689984	30

【表１７－１】

表１７
ＨＥＫ２９３細胞における２００ｎＭの濃度でのＲＮＡｉ化合物によるＰＣＤＨ１９ＲＮＡの低減

化合物番号	PCDH19 RNA (UTC%)
1688326	36
1688332	45
1688341	118
1688371	85
1688377	58
1688419	45
1688422	61
1688452	72
1688455	51
1688497	25
1688512	25
1688530	38
1688551	65
1688566	14
1688572	18
1688602	32
1688608	28
1688617	5
1688626	25
1688955	34
1688964	49
1688988	1†
1688997	11†
1689006	76
1689012	51
1689039	26
1689060	18
1689072	13
1689090	14
1689093	54
1689117	54
1689120	24
1689126	21
1689141	21
1689186	35
1689198	32
1689201	29
1689228	16
1689234	26
1689255	43
1689267	14
1689345	25

【表１７－２】

1689396	41
1689399	24
1689402	33
1689405	54
1689435	13
1689450	30
1689471	42
1689477	46
1689492	56
1689495	33
1689507	45
1689510	11
1689513	45
1689558	30
1689585	61
1689606	27
1689621	54
1689657	82
1689678	25
1689693	38
1689696	32
1689717	47
1689756	65
1689759	37
1689780	53
1689840	32
1689873	59
1689876	33
1689882	39
1689885	68
1689903	25
1689906	36
1689933	52
1689942	50
1689954	46
1689987	60

【表１８－１】

表１８
ＨＥＫ２９３細胞における２００ｎＭの濃度でのＲＮＡｉ化合物によるＰＣＤＨ１９ＲＮＡの低減

化合物番号	PCDH19 RNA (UTC%)
1688362	27
1688374	47
1688398	80
1688458	44
1688482	44
1688506	37
1688527	129
1688533	40
1688536	44
1688557	31
1688563	26
1688575	114
1688590	86
1688593	126
1688952	22
1688976	3†
1688982	0†
1689009	38
1689045	12
1689051	51
1689066	77
1689084	21
1689102	32
1689135	18
1689150	21
1689156	25
1689189	16
1689207	13
1689219	15
1689225	45
1689240	21
1689246	32
1689261	15
1689330	33
1689372	28
1689384	42
1689417	45
1689420	26
1689429	57
1689474	63
1689516	33
1689519	21

【表１８－２】

1689522	22
1689525	29
1689537	61
1689540	33
1689567	26
1689573	32
1689588	35
1689591	27
1689594	27
1689642	50
1689651	48
1689666	69
1689669	31
1689672	47
1689681	34
1689687	37
1689690	81
1689708	29
1689729	65
1689738	43
1689741	34
1689750	15
1689786	48
1689792	74
1689795	38
1689807	19
1689813	27
1689846	19
1689879	34
1689921	38
1689930	36
1689945	33
1689969	24
1690014	105
1690020	31
1690026	67

【配列表】

<u>２０２５００４３８０００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/82164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. C12N 15/113; A61K 48/00; A61P 25/08; C07K 7/08 (2023.01)
ADD.
CPC - INV. C12N 15/1137; A61K 48/005; A61P 25/08; C07K 7/08
ADD. C12N 2310/321; C12N 2310/346

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)
See Search History document

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

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2018/0215803 A1 (DIBBENS, LM et al.) 02 August 2018; Paragraphs [0049], [0094]	1
Y	US 9,567,581 B2 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 14 February 2017; Column 59	1-4
Y	KWONG, AKY ET AL. "Identification of SCN1A and PCDH19 Mutations in Chinese Children with Dravet Syndrome" pages 1-11. PLoS One. Vol. 7, No. 7. July 2012; Page 3; DOI: 10.1371/journal.pone.0041802	2-4
A	HYNES, K ET AL.. "Epilepsy and mental retardation limited to females with PCDH19 mutations can present de novo or in single generation families" pages 211-216. Journal of Medical Genetics. Vol. 47, No. 3. 2010; Page 212; DOI: 10.1136/jmg.2009.068817	1-4
A	SERRATO, GM ET AL. "The Epilepsy-Related Protein PCDH19 Regulates Tonic Inhibition, GABAAR Kinetics, and the Intrinsic Excitability of Hippocampal Neurons" pages 5336-5351. Molecular Neurobiology. Vol. 57, No. 12. December 2020; Entire Document; DOI: 10.1007/s12035-020-02099-7	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
29 March 2023 (29.03.2023)	JUL 19 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/82164

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/US22/82164

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.: 9-50, 54-109
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:
-***-Please See Supplemental Page-***-

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 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.:
Groups I+, claims 1-8, SEQ ID NO: 15 (oligonucleotide sequence).

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/82164

-***-Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking-***-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+, claims 1-8, SEQ ID NO: 15 (oligonucleotide sequence), are directed to oligomeric compounds comprising an oligomeric compound comprising a modified oligonucleotide complimentary to a portion of a PCDH19 nucleic acid, further comprising modified sugars or internucleoside linkages.

Groups II+, claims 51-53, SEQ ID NO: 561 (first oligonucleotide sequence), SEQ ID NO: 1029 (second oligonucleotide sequence), are directed to an oligomeric duplex comprising a first modified oligonucleotide and a second modified oligonucleotide.

The inventions listed as Groups I+ and II+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Groups I+ include a modified oligonucleotide complimentary to a portion of a PCDH19 nucleic acid, and a sequence comprising at least 12 contiguous bases of any of SEQ ID NOs:15-482, not present in Groups II+; and the special technical features of Groups II+ include an oligomeric duplex comprising a second oligomeric compound comprising a second modified oligonucleotide at least 90% complimentary to a portion of the first modified oligonucleotide, not present in Groups I+.

Groups I+ and II+ share the following technical features: an oligomeric compound comprising a modified oligonucleotide consisting of 19 to 30 linked nucleosides, wherein the modified oligonucleotide comprises at least one modification selected from a modified sugar and a modified internucleoside linkage.

However, these shared technical features are previously disclosed by WO 2018/089805 A1 to IONIS PHARMACEUTICALS, INC. (hereinafter "Ionis"). Ionis discloses an oligomeric compound comprising a modified oligonucleotide consisting of 19 to 30 linked nucleosides (an oligomeric compound comprising a modified oligonucleotide consisting of 10-30 linked nucleosides; claim 1), wherein the modified oligonucleotide comprises at least one modification (the modified oligonucleotide comprises at least one modified nucleoside; claim 3) selected from a modified sugar (comprising a modified sugar moiety; claim 4) and a modified internucleoside linkage (comprises at least one modified internucleoside linkage; claim 12).

The oligomeric compounds of Claims 1 and 2-4 (each in-part) are believed to encompass the first named invention of Groups I+ and are the claims that will be searched to the extent that they comprise an oligonucleotide sequence encompassing SEQ ID NO: 15 (first exemplary oligonucleotide sequence). This first named invention of Group I+ has been selected to encompass the first species of the genus found in claims 2, 5, 7, and 8 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional oligonucleotide sequences, with specified SEQ ID NO: for each, or with specified substitution(s) at specified site(s) of a SEQ ID NO:, such that the sequence of each elected species is fully specified (i.e. no optional or variable residues or substituents), and where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional sequence(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected sequence(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. Exemplary elections include SEQ ID NO: 16 (oligonucleotide sequence) or a sequence complementary to a portion of nucleobases 4,743-4,767 of SEQ ID NO: 1 (oligonucleotide sequence).

The inventions listed as Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

No technical features are shared between the oligonucleotide sequences of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features including: an oligomeric compound comprising a modified oligonucleotide consisting of 12 to 50 linked nucleosides wherein the nucleobase sequence of the modified oligonucleotide is at least 80% complementary to an equal length portion of an PCDH19 nucleic acid, and wherein the modified oligonucleotide comprises at least one modification selected from a modified sugar and a modified internucleoside linkage; these shared technical features are previously disclosed by Ionis, as above, in view of the publication entitled "The Epilepsy-Related Protein PCDH19 Regulates Tonic Inhibition, GABA_A_R Kinetics, and the Intrinsic Excitability of Hippocampal Neurons" by Serratto, et al. (hereinafter "Serratto").

Ionis discloses an oligomeric compound comprising a modified oligonucleotide consisting of 19 to 30 linked nucleosides (an oligomeric compound comprising a modified oligonucleotide consisting of 10-30 linked nucleosides; claim 1) wherein the nucleobase sequence of the modified oligonucleotide is at least 80% complementary to an equal length portion of a target nucleic acid (wherein the modified oligonucleotide has a nucleobase sequence that is at least 80% complementary to the nucleobase sequence of SEQ ID NO: 1 (target nucleic acid) when measured across the entire nucleobase sequence of the modified oligonucleotide; claim 2); and wherein the modified oligonucleotide comprises at least one modification (the modified oligonucleotide comprises at least one modified nucleoside; claim 3) selected from a modified sugar (comprising a modified sugar moiety; claim 4) and a modified internucleoside linkage (comprises at least one modified internucleoside linkage; claim 12). Ionis does not disclose wherein the target nucleic acid is a PCDH19 nucleic acid. Serratto discloses wherein downregulation of PCDH19 by an shRNA targeting the gene may be a therapeutic target for treating the epileptic syndrome EIEE9 (abstract; page 5336, column 2, paragraph 1; page 5337, column 1, paragraphs 1-2 and column 2, paragraph 2; page 5349, column 1, paragraph 1). It would have been obvious to a person of ordinary skill in the art, at the time of the invention, to have modified the disclosure of Ionis to incorporate targeting a PCDH19 nucleic acid, based on the teachings of Serratto, in order to provide a treatment for epileptic syndrome EIEE9.

The oligomeric duplexes of Claims 51-53 (each in-part) are believed to encompass the first named invention of Groups II+ and are the claims that can be searched to the extent that they comprise a first oligomeric compound encompassing SEQ ID NO: 561 (exemplary first

-***-Continued Within the Next Supplemental Box-***-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/82164

-***-Continued from previous Supplemental Box-***-

oligonucleotide sequence) and a second oligomeric compound encompassing SEQ ID NO: 1029 (exemplary second oligonucleotide sequence). If additional fees are paid without electing a different first and second oligomeric compound, this first invention will be searched. This first named invention of Group II+ has been selected to encompass the first species of each of the genera found in claims 51-53 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect oligonucleotide sequences, with specified SEQ ID NO: for each, or with specified substitution(s) at specified site(s) of a SEQ ID NO:, such that the sequence of each elected species is fully specified (i.e. no optional or variable residues or substituents), and where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional sequence(s) can be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected sequence(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention of Groups II+, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) can result in only the first claimed invention of groups II+ to be searched/examined. An exemplary election would be SEQ ID NO: 562 (first oligonucleotide sequence), SEQ ID NO: 1030 (second oligonucleotide sequence).

No technical features are shared between the oligonucleotide sequences of Groups II+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups II+ were considered to share the technical features including: an oligomeric duplex comprising: a first oligomeric compound comprising a first modified oligonucleotide consisting of 19 to 30 linked nucleosides, and a second oligomeric compound comprising a second modified oligonucleotide consisting of 15 to 30 linked nucleosides wherein the nucleobase sequence of the second modified oligonucleotide comprises a complementary region of at least 12 nucleobases that is at least 90% complementary to an equal length portion of the first modified oligonucleotide; these shared technical features are previously disclosed by Ionis, as above.

Ionis discloses an oligomeric duplex (an oligomeric duplex; page 29, line 6) comprising: a first oligomeric compound comprising a first modified oligonucleotide consisting of 19 to 30 linked nucleosides (a first oligomeric compound having a region complementary to a target nucleic acid consisting of 10-30 linked nucleosides; page 29, lines 4-13; claim 1), and a second oligomeric compound comprising a second modified oligonucleotide consisting of 15 to 30 linked nucleosides (a second oligomeric compound having a region complementary to the first oligomeric compound, consisting of 12 to 30 linked nucleosides; page 23, line 34 to page 24, line 14; page 29, lines 4-13) wherein the nucleobase sequence of the second modified oligonucleotide comprises a complementary region of at least 12 nucleobases that is at least 90% complementary to an equal length portion of the first modified oligonucleotide (a second oligomeric compound having a region complementary to the first oligomeric compound, consisting of 12 to 30 linked nucleosides; page 23, line 34 to page 24, line 14; page 29, lines 4-13).

Since none of the special technical features of the Groups I+ and II+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the combination of the Ionis and Serratto references, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*25/18 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/18		
Ａ６１Ｐ	*25/22 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/22		
Ａ６１Ｐ	*25/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/20		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｋ	*47/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02		
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｋ	*31/7125(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7125		
Ａ６１Ｋ	*31/713(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ｃ０７Ｈ	*21/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/713		
Ｃ０７Ｈ	*21/02 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	21/04	Ｚ ＣＳＰ	
Ａ６１Ｋ	*47/54 (2017.01)*	Ｃ０７Ｈ	21/02		
		Ａ６１Ｋ	47/54		

,MC,ME,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,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,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

弁理士　泉谷 玲子

(72)発明者　バラス，ルーベン・イー
アメリカ合衆国カリフォルニア州９２０５６，オーシャンサイド，クレストビュー・ドライブ １４０２

(72)発明者　フレアー，スーザン・エム
アメリカ合衆国カリフォルニア州９２０１０，カールズバッド，ガゼル・コート ２８５５

(72)発明者　オルーク，ジャクリーン・ジー
アメリカ合衆国カリフォルニア州９２０１０，カールズバッド，ガゼル・コート ２８５５

Ｆターム（参考）　4C057　BB05 DD03 MM02 MM04
4C076　AA12 CC01 CC26 CC29 CC41 DD23 DD26 EE59 FF13
4C084　AA13 MA05 MA17 NA05 NA14 ZA051 ZA061 ZA151 ZA181 ZB211 ZC191
4C086　AA01 AA02 AA03 EA16 MA02 MA05 MA17 NA05 NA14 ZA05 ZA06 ZA15 ZA18 ZB21 ZC19