(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-535388
(P2024-535388A)
(43)公表日　令和6年9月30日(2024.9.30)

(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
Ａ６１Ｋ	*47/54 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/54		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/7088(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7088		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全226頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-518651(P2024-518651)
(86)(22)出願日　令和4年9月26日(2022.9.26)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月15日(2024.5.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/044765
(87)国際公開番号　WO2023/049475
(87)国際公開日　令和5年3月30日(2023.3.30)
(31)優先権主張番号　63/248,520
(32)優先日　令和3年9月26日(2021.9.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　PCT/US2021/058495
(32)優先日　令和3年11月8日(2021.11.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/331,756
最終頁に続く

(71)出願人　516212924
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド
ＷＡＶＥ ＬＩＦＥ ＳＣＩＥＮＣＥＳ ＬＴＤ．
シンガポール ０１８９３６ シンガポール，＃１２－００ マリナ ワン イースト タワー，７ ストライツ ビュー
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉 良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫 敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口 昭彦
(74)代理人　100134120
最終頁に続く

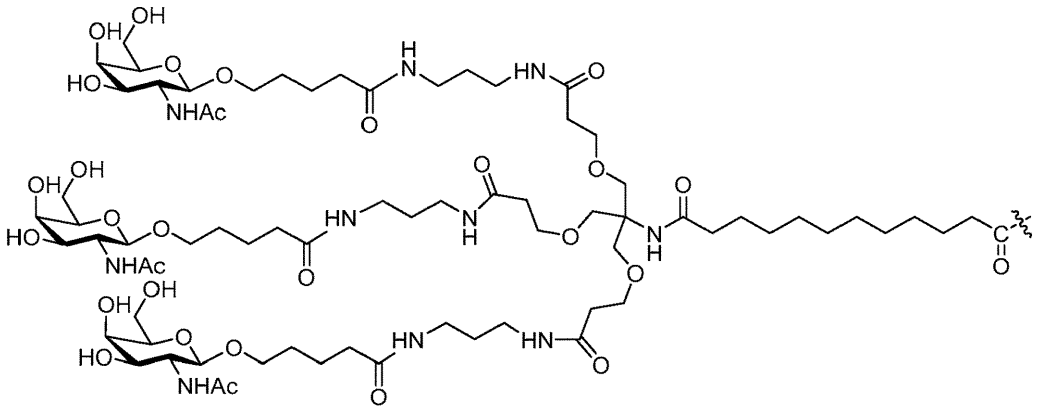
(54)【発明の名称】　オリゴヌクレオチド組成物及びその方法

(57)【要約】
特に、本開示は、設計されたオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチド及び組成物は、高レベルのアデノシン編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチド及び組成物は、様々な状態、障害又は疾患、例えば、アルファ－１抗トリプシン欠損症を治療するのに有用である。いくつかの実施形態では、本開示は、アデノシン編集から利益を得る可能性がある様々な状態、障害又は疾患を治療するための方法を提供する。

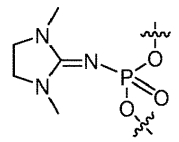
10

20

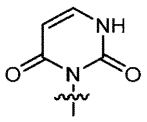
【特許請求の範囲】
【請求項１】
Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡ＊ＳｆＧ＊ＳｆＣｍＵ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、
【化１】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介して前記オリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化２】

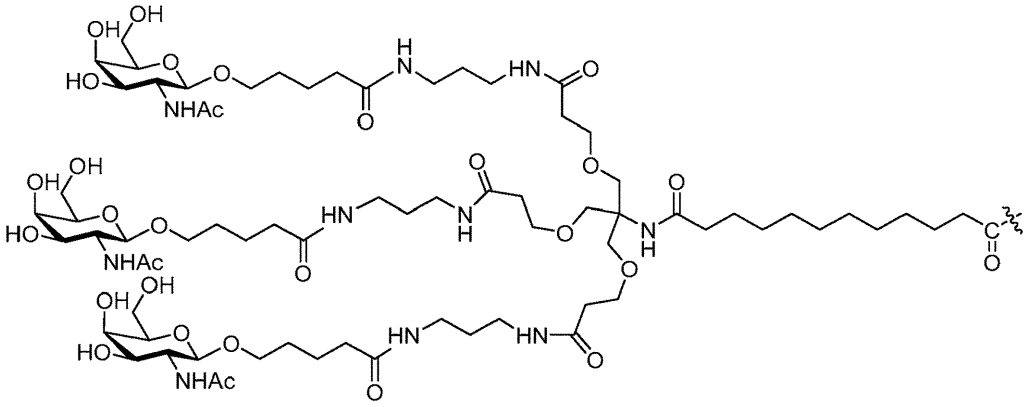


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化３】

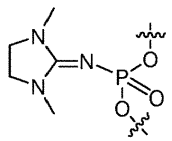


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項２】
Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１Ｓ

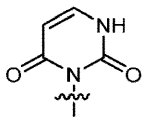
ｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、
【化４】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介して前記オリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化５】

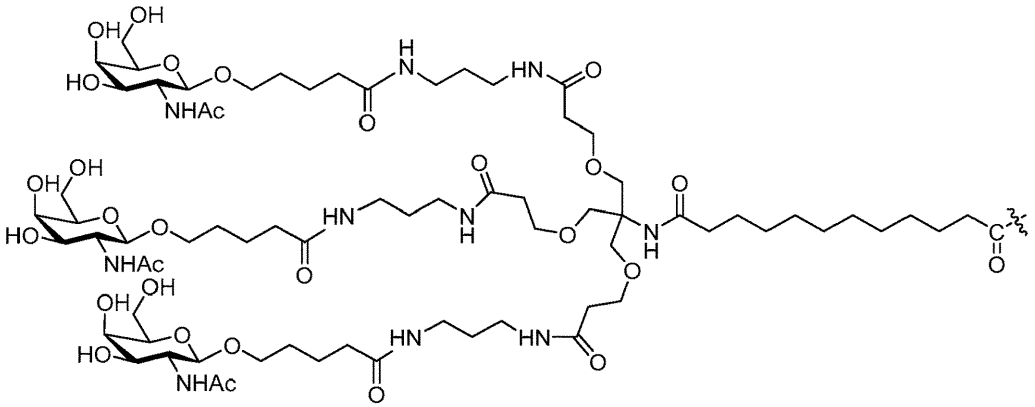


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化６】

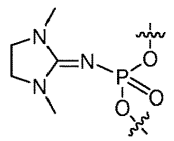


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項３】
　Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

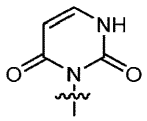
【化７】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介して前記オリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化８】

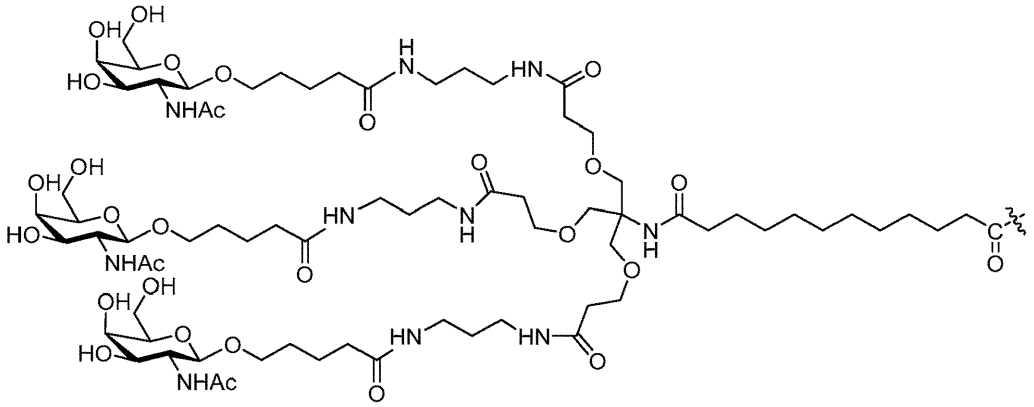


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化９】

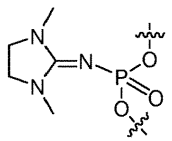


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項４】
　Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

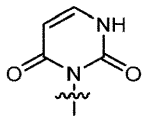
【化１０】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介して前記オリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１１】

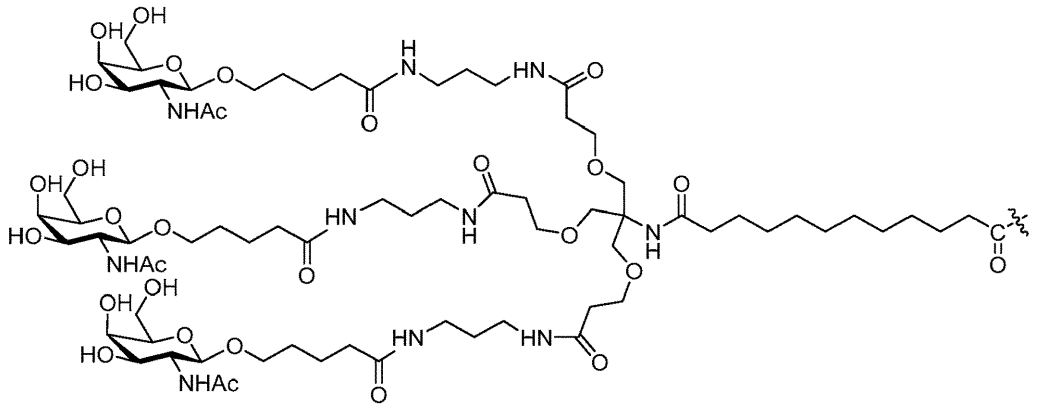


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１２】

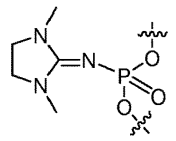


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項５】
　Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

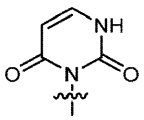
【化１３】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介して前記オリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１４】

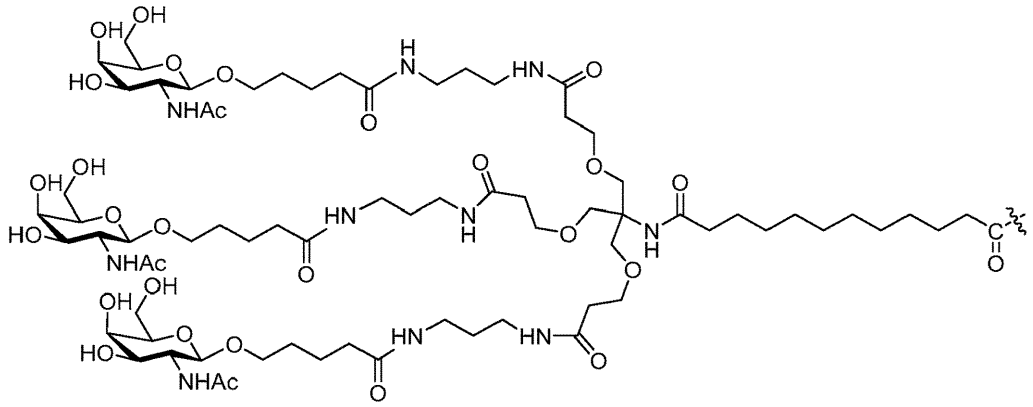


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１５】

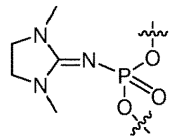


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項６】
　Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍＣｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

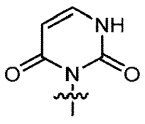
【化１６】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介して前記オリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１７】

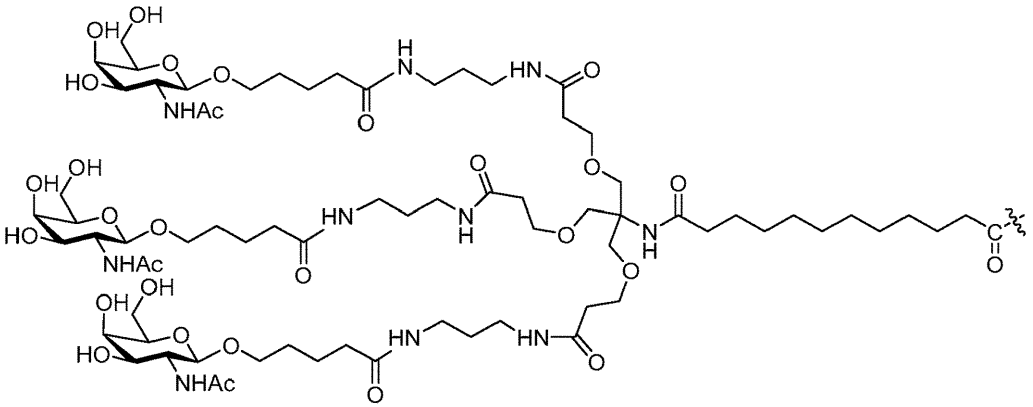


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１８】

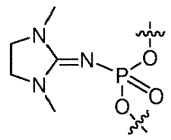


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項７】
　Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５ＣｅｏｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

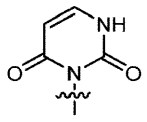
【化１９】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介して前記オリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化２０】

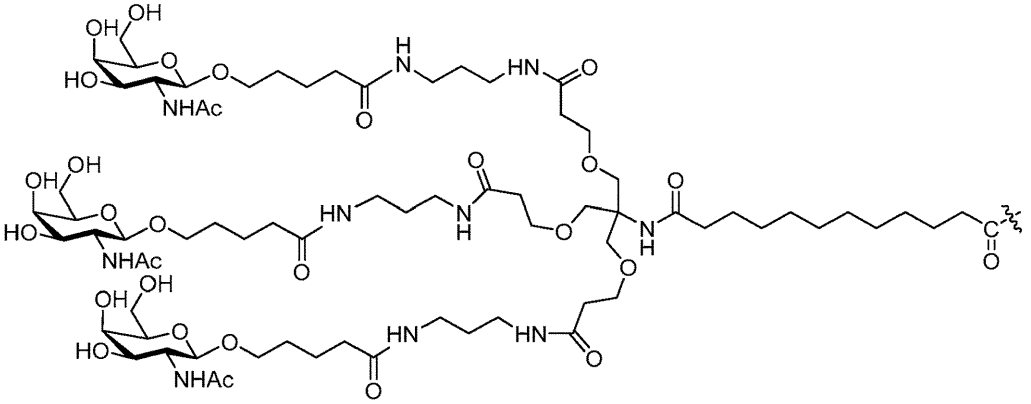


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化２１】

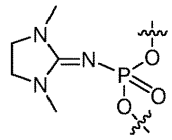


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項８】
　Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１Ｒｍ５ＣｅｏｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５Ｃｅｏｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

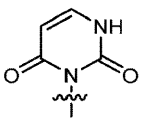
【化２２】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介して前記オリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化２３】

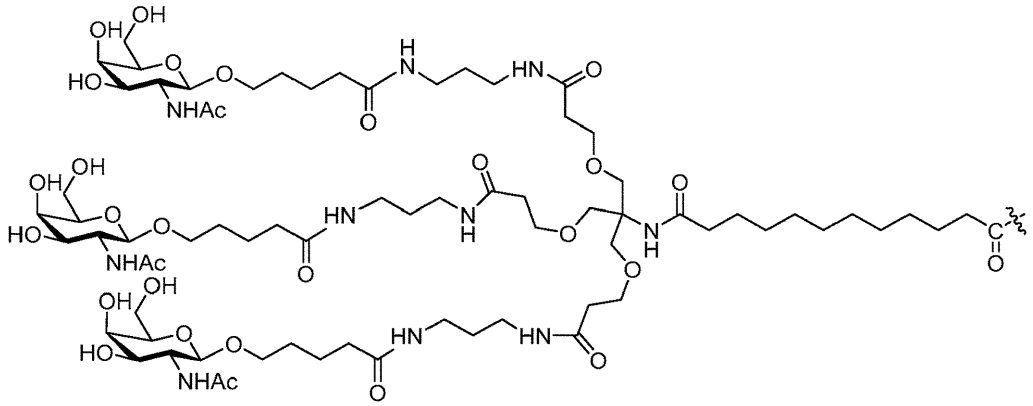


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化２４】

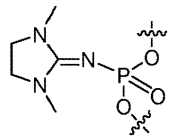


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項９】
　Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｍＣｍＵｎ００１ＲｍＵＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

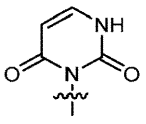
【化２５】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介して前記オリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化２６】

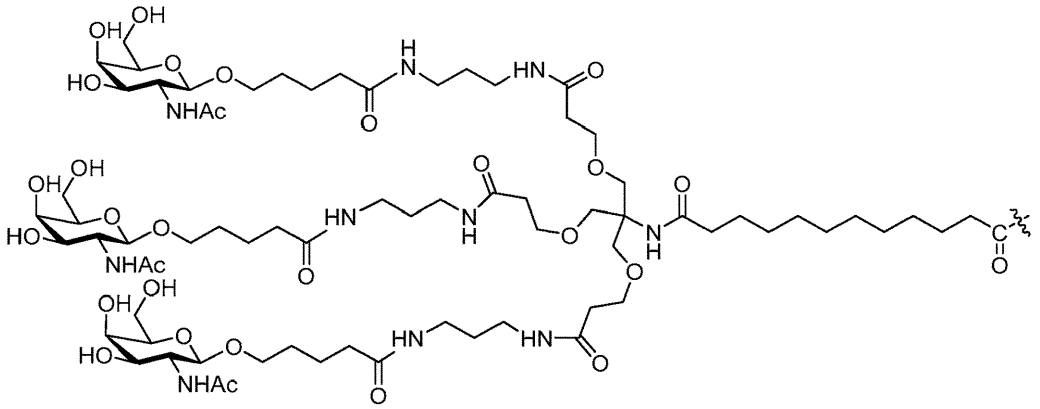


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化２７】

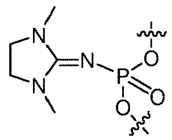


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項１０】
　Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

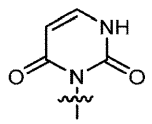
【化２８】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介して前記オリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化２９】

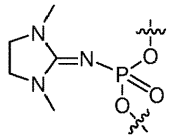


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化３０】

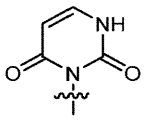


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項１１】
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊Ｓｆ Ａ＊Ｓｆ Ｇ＊ＳｍＣｍＡ＊Ｓｆ Ｇ＊Ｓｆ ＣｍＵ＊Ｓｆ Ｕｎ００１ＲｍＣｆ Ａ＊Ｓｆ Ｇｎ００１Ｒｆ ＵｍＣ＊Ｓｆ Ｃ＊Ｓｆ Ｃ＊Ｓｆ Ｕ＊ＳｍＵｍＵｆ Ｃ＊Ｓ Ｔ＊Ｓｂ００８Ｕ＊Ｓ Ｉｎ００１ＳｍＵｆ Ｃ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；

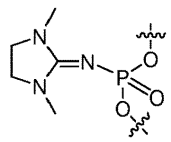
ｎ００１結合は、
【化３１】



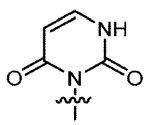
の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化３２】



であるヌクレオシドを表す）。
【請求項１２】
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化３３】

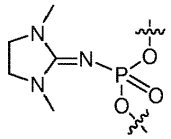


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化３４】

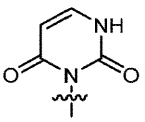


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項１３】

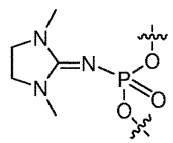
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化３５】



の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化３６】

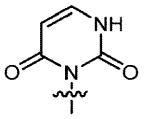


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項１４】
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化３７】

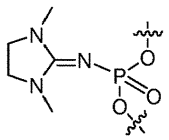


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が

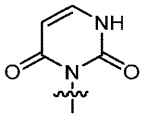
【化３８】



であるヌクレオシドを表す）。
【請求項１５】
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化３９】

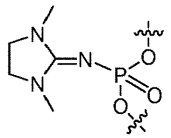


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化４０】

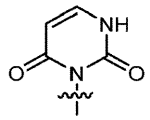


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項１６】
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍＣｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、

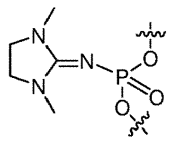
【化４１】



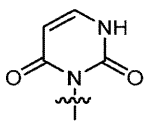
の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化４２】



であるヌクレオシドを表す）。
【請求項１７】
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５ＣｅｏｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化４３】

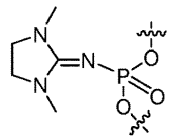


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化４４】

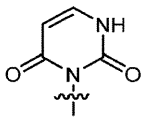


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項１８】
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊Ｓｍ５Ｃｅ

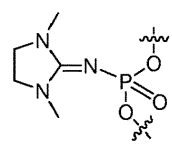
ｏＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１Ｒｍ５ＣｅｏｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５Ｃｅｏｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化４５】



の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化４６】

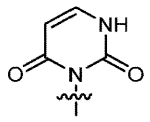


であるヌクレオシドを表す）。
【請求項１９】
　ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｍＣｍＵｎ００１ＲｍＵＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化４７】

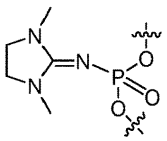


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；

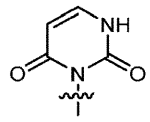
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化４８】



であるヌクレオシドを表す）。
【請求項２０】
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化４９】



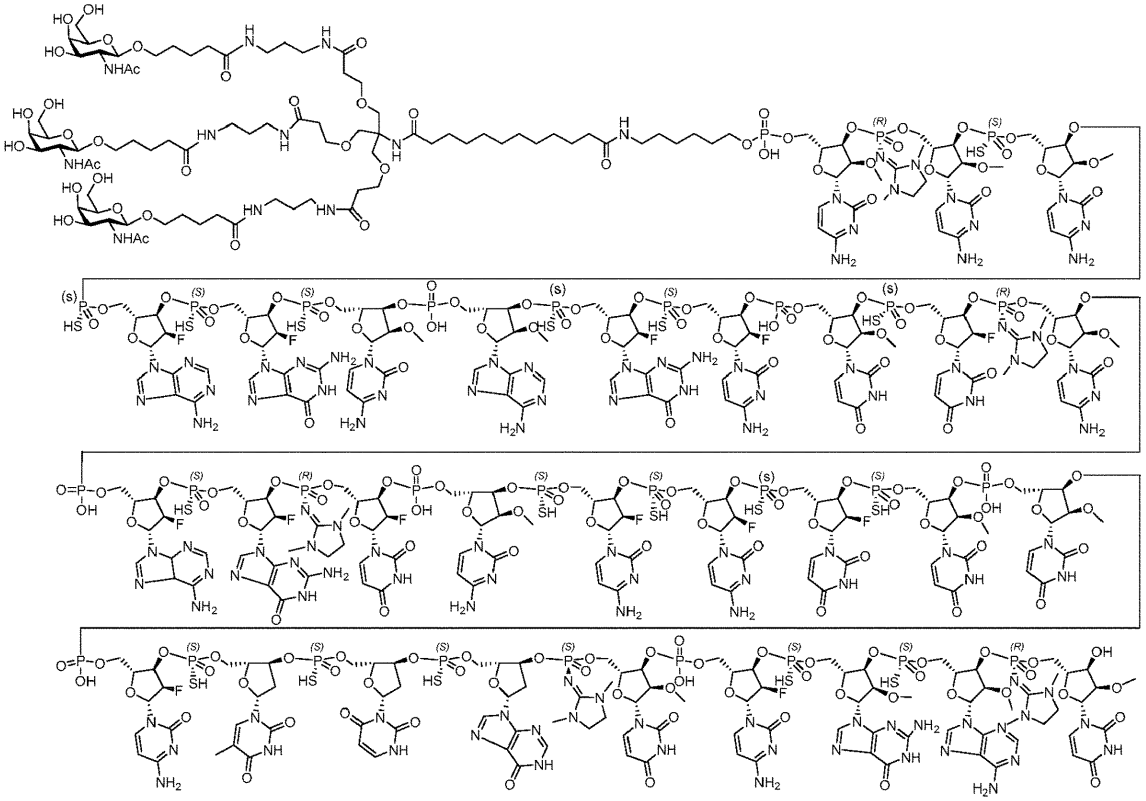
の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化５０】



であるヌクレオシドを表す）。
【請求項２１】
追加の化学的部分又はその塩と請求項１１～２０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドのコンジュゲートであるオリゴヌクレオチド。
【請求項２２】
前記追加の化学的部分が、肝臓を標的化する、請求項２１に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項２３】
前記追加の化学的部分が、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドであるか又はそれを含む、請求項２１に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項２４】
前記追加の化学的部分が、ＧａｌＮＡｃであるか又はそれを含む、請求項２１に記載の

オリゴヌクレオチド。
【請求項２５】
前記オリゴヌクレオチドが、薬学的に許容される塩形態で存在する、請求項１～２４のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項２６】
前記オリゴヌクレオチドが、ナトリウム塩形態で存在する、請求項１～２５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項２７】
前記オリゴヌクレオチドのジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約９０％～１００％（例えば、約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、請求項１～２６のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項２８】
それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、請求項１～２７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項２９】
前記オリゴヌクレオチドが、約１０％～１００％（例えば、約１０％～９５％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、又は約若しくは少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％等）の純度を有する、請求項１～２８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項３０】
請求項１～２９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項３１】
前記オリゴヌクレオチドが、薬学的に許容される塩形態で存在する、請求項３０に記載の組成物。
【請求項３２】
複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、前記特定のオリゴヌクレオチドが、請求項１～２９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドである、組成物。
【請求項３３】
前記複数のオリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、請求項３２に記載の組成物。
【請求項３４】
式Ａ－１又はその薬学的に許容される塩の構造を有する化合物：

【化５１】

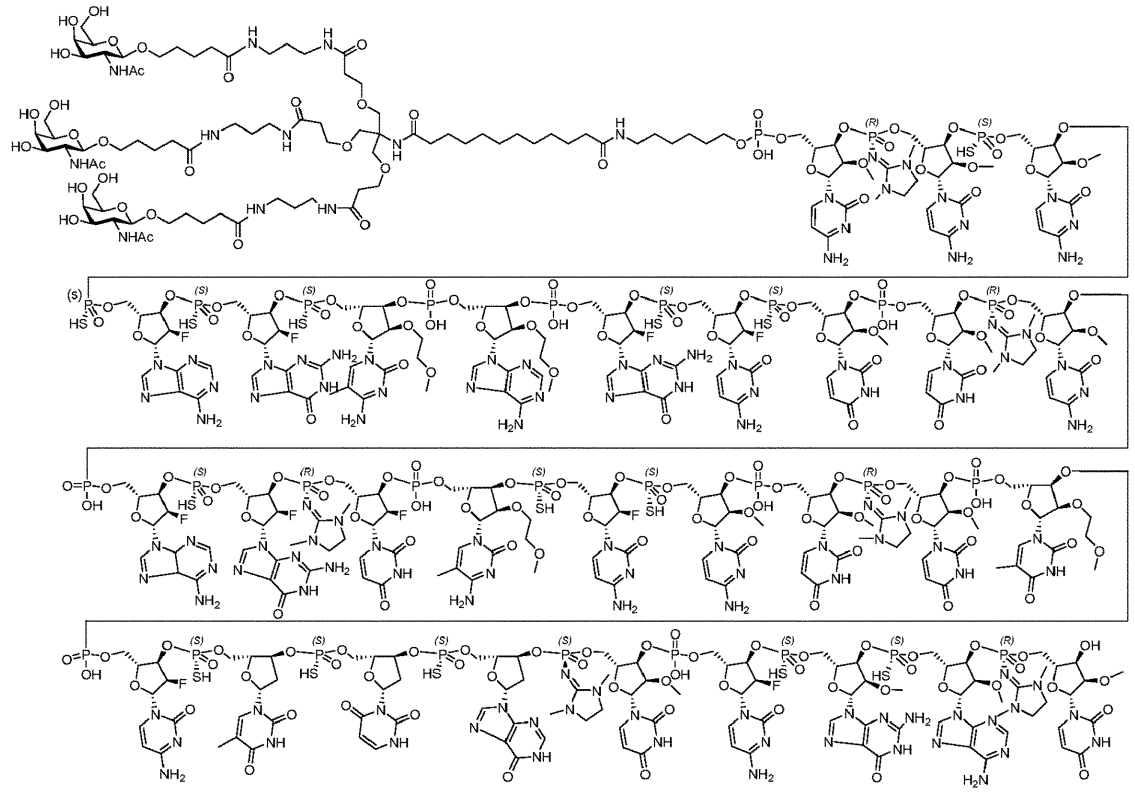


A-1

【請求項３５】

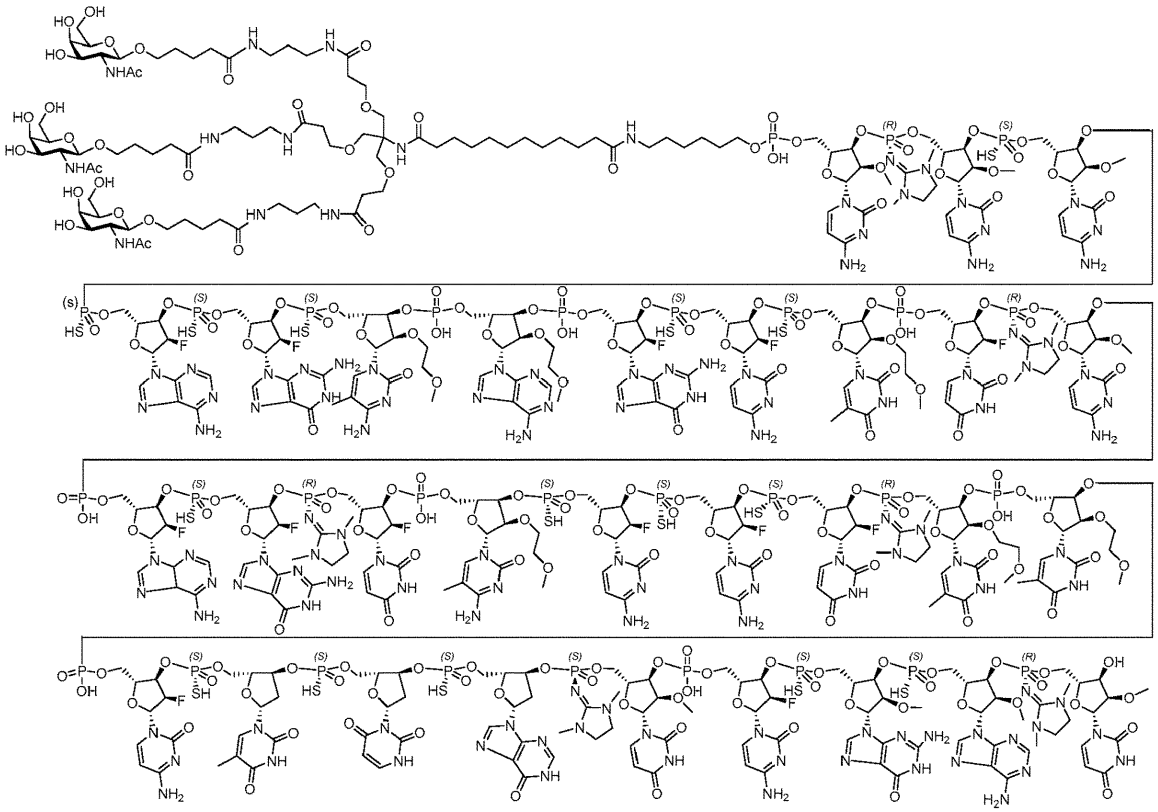
式Ａ－２又はその薬学的に許容される塩の構造を有する化合物：

【化５２】



A-2

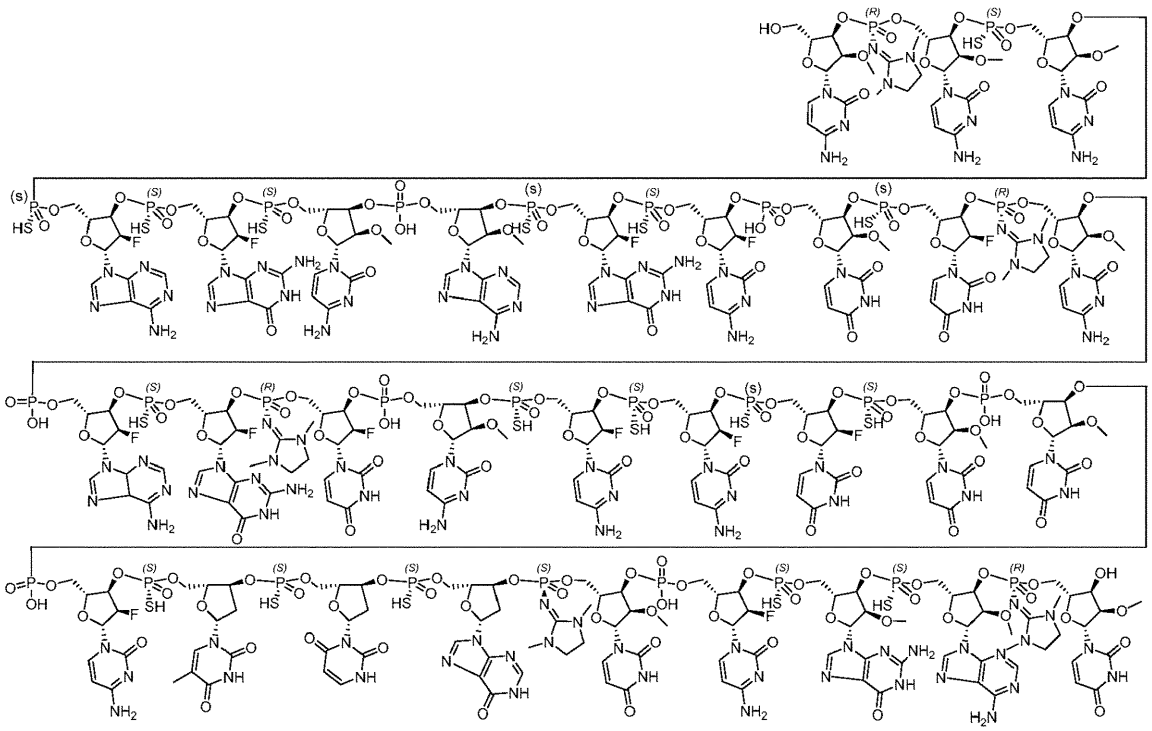
【請求項３６】
式Ａ－３又はその薬学的に許容される塩の構造を有する化合物：
【化５３】



A-3

【請求項３７】
式Ｂ－１又はその薬学的に許容される塩の構造を有する化合物：

【化５４】

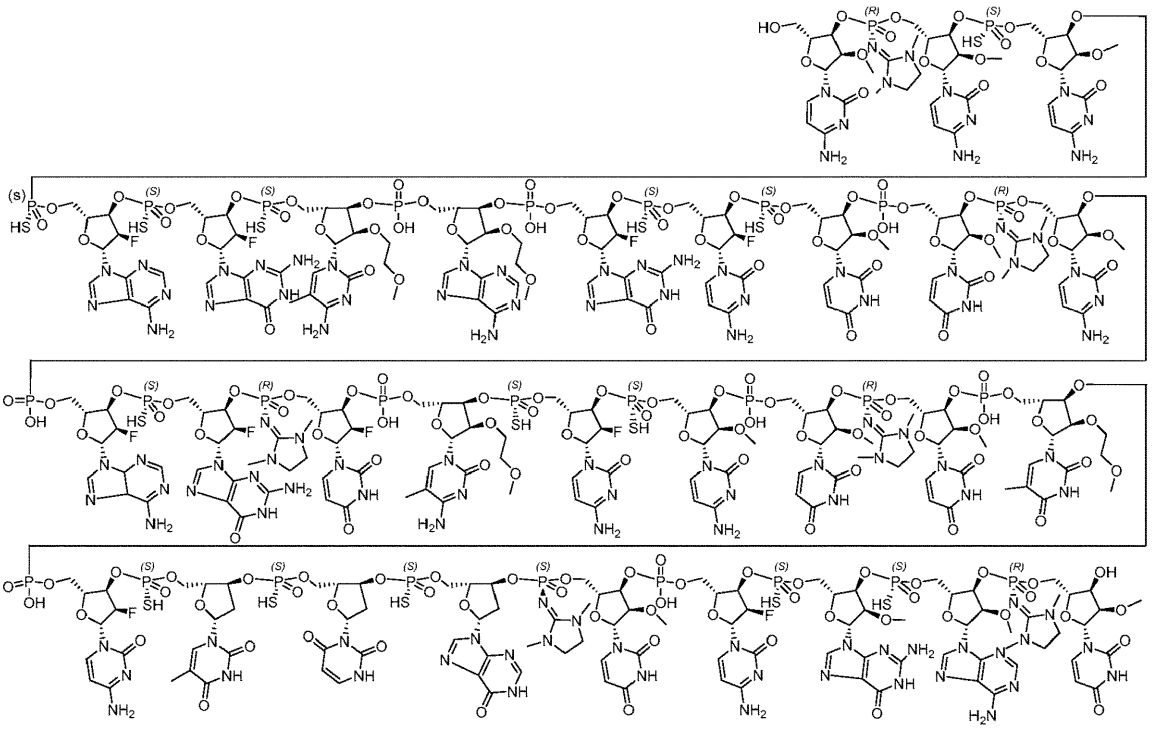


B-1

【請求項３８】

式Ｂ－２又はその薬学的に許容される塩の構造を有する化合物：

【化５５】

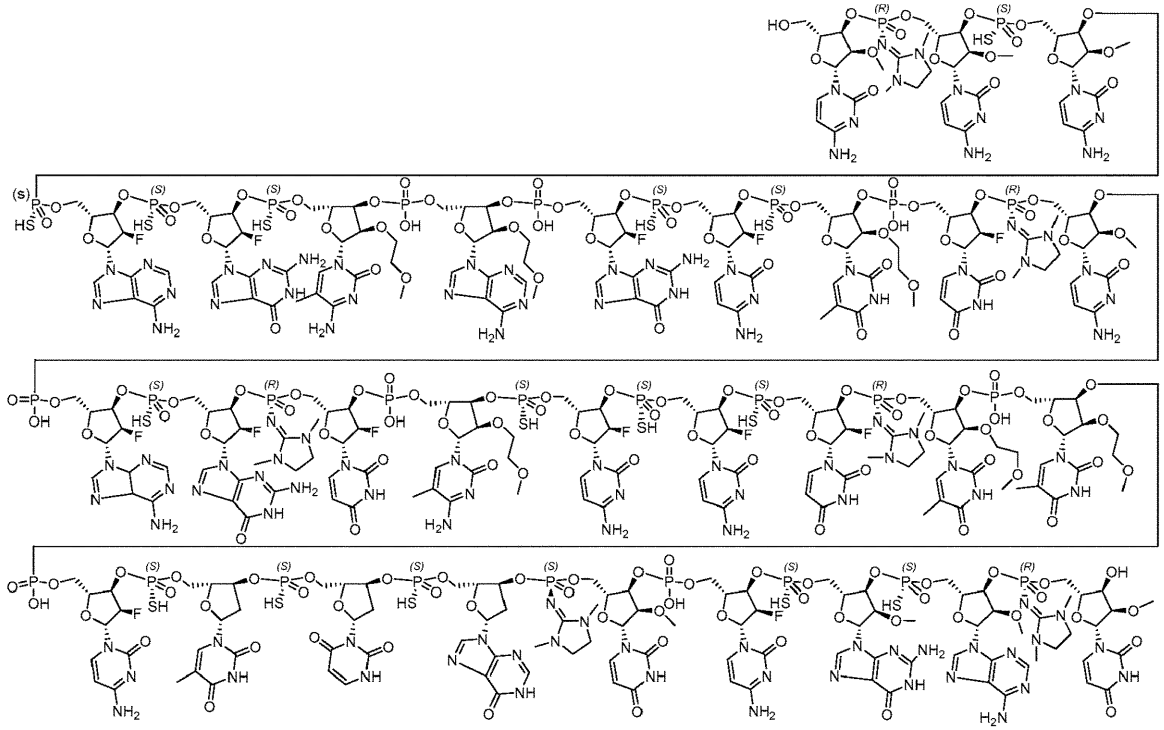


B-2

【請求項３９】

式Ｂ－３又はその薬学的に許容される塩の構造を有する化合物：

【化５６】



B-3

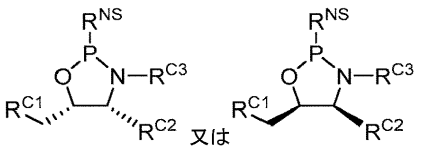
【請求項４０】
追加の化学的部分又はその塩と請求項３７～３９のいずれか一項に記載の化合物のコンジュゲートである化合物。
【請求項４１】
前記追加の化学的部分が、肝臓を標的化する、請求項４０に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項４２】
前記追加の化学的部分が、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドであるか又はそれを含む、請求項４０に記載の化合物。
【請求項４３】
前記追加の化学的部分が、ＧａｌＮＡｃであるか又はそれを含む、請求項４０に記載の化合物。
【請求項４４】
前記追加の化学的部分が、３つのＧａｌＮＡｃを含む、請求項４０に記載の化合物。
【請求項４５】
前記化合物が、薬学的に許容される塩形態で存在する、請求項１～４４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４６】
前記化合物が、ナトリウム塩形態で存在する、請求項１～４５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４７】
前記化合物のジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約９０％～１００％（例えば、約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４８】
それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なく

とも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、請求項１～４７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４９】
前記化合物が、約１０％～１００％（例えば、約１０％～９５％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、又は約若しくは少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％等）の純度を有する、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５０】
請求項１～４９のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項５１】
前記化合物が、薬学的に許容される塩形態で存在する、請求項５０に記載の組成物。
【請求項５２】
前記化合物におけるそれぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、請求項５０～５１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５３】
標的核酸における標的アデノシンを修飾するための方法であって、前記標的核酸を、請求項１～５２のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物と接触させることを含み、前記標的アデノシンが、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａである、方法；又は
特定の核酸の産物を生成するか、又はそのレベルを回復させるか若しくは増大させるための方法であって、標的核酸を、請求項１～５２のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物と接触させることを含み、前記標的核酸が、標的アデノシンを含み、前記特定の核酸が、前記標的アデノシンの代わりにＩ又はＧを有するという点で前記標的核酸と異なり、前記標的核酸が、１０２４　Ｇ＞Ａ変異を有するヒトＳＥＲＰＩＮＡ１転写物であり、前記標的アデノシンが、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａである、方法；又は
標的核酸の産物のレベルを低減するための方法であって、標的核酸を、請求項１～５２のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物と接触させることを含み、前記標的核酸が、標的アデノシンを含み、前記標的核酸が、１０２４　Ｇ＞Ａ変異を有するヒトＳＥＲＰＩＮＡ１転写物であり、前記標的アデノシンが、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａである、方法；又は
請求項１～５２のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触させることを含み、前記標的核酸が、標的アデノシンを含み；
前記標的核酸が、１０２４　Ｇ＞Ａ変異を有するヒトＳＥＲＰＩＮＡ１転写物であり、前記標的アデノシンが、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａであり；且つ
前記標的アデノシンが、修飾される、方法。
【請求項５４】
状態、障害又は疾患を予防するか又は治療するための方法であって、それになりやすいか又は罹患している対象に有効量の請求項１～５３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を投与するか又は送達することを含み、前記対象が、ヒトＳＥ

ＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
【請求項５５】
前記状態、障害又は疾患が、アルファ－１抗トリプシン欠損症である、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
対象の肝臓におけるＺ－ＡＡＴを減少させるための方法であって、前記対象に有効量の請求項１～５５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を投与するか又は送達することを含み、前記対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法；又は
対象における肝臓炎症を低減するための方法であって、前記対象に有効量の請求項１～５５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を投与するか又は送達することを含み、前記対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法；又は
対象におけるエラスターゼを阻害するための方法であって、前記対象に有効量の請求項１～５５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を投与するか又は送達することを含み、前記対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法；又は
対象の血清又は血液中のアルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）ポリペプチドのレベル及び／又は活性を増大させるための方法であって、前記対象に、有効量の請求項１～５５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を投与するか又は送達することを含み、前記対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法；又は
対象の血清又は血液中の変異体アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）ポリペプチドのレベル及び／又は活性を低減するための方法であって、前記対象に、有効量の請求項１～５５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を投与するか又は送達することを含み、前記対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
【請求項５７】
前記対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してホモ接合性である、請求項５４～５５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】
前記対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してヘテロ接合性である、請求項５４～５５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５９】
前記方法が、肝臓での野生型Ａ１ＡＴのレベル又は活性を増大させるか若しくは回復させ、Ｚ－ＡＡＴ凝集を低減し、肝臓損傷を低減するか若しくは予防し、肝硬変を低減するか若しくは予防し、血液中の野生型ＡＡＴのレベルを増大させ、血液中の循環している肺結合型野生型ＡＡＴのレベルを増大させ、肺損傷を低減するか若しくは予防し、プロテアーゼ由来の肺損傷を低減するか若しくは予防し、及び／又は肺炎症を低減するか若しくは予防する、請求項５４～５８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
前記対象に有効量の請求項１～２０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
前記対象に有効量の請求項３４～３９のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
前記対象に有効量の請求項１１～２０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドを送達することを含む、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】

前記対象に有効量の請求項３７～３９のいずれか一項に記載の化合物を送達することを含む、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
前記オリゴヌクレオチド又は化合物が、それぞれ追加の化学的部分又はその塩とオリゴヌクレオチド又は化合物のコンジュゲートの有効量を前記対象に投与することにより送達される、請求項５４～６３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６５】
前記追加の化学的部分が、肝臓を標的化する、請求項６４に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６６】
前記追加の化学的部分が、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドであるか又はそれを含む、請求項６４に記載の方法。
【請求項６７】
前記追加の化学的部分が、ＧａｌＮＡｃであるか又はそれを含む、請求項６４に記載の方法。
【請求項６８】
系に請求項１１～２０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドを送達するための方法であって、前記系に追加の化学的部分又はその塩と前記オリゴヌクレオチドのコンジュゲートを投与することを含む、方法。
【請求項６９】
系に請求項３７～３９のいずれか一項に記載の化合物を送達するための方法であって、前記系に追加の化学的部分又はその塩と前記化合物のコンジュゲートを投与することを含む、方法。
【請求項７０】
前記追加の化学的部分が、肝臓を標的化する、請求項６８～６９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７１】
前記追加の化学的部分が、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドであるか又はそれを含む、請求項６８～６９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７２】
前記追加の化学的部分が、ＧａｌＮＡｃであるか又はそれを含む、請求項６８～６９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７３】
系に請求項１１～２０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドを送達するための方法であて、前記系に請求項１～１０に記載の対応する前記オリゴヌクレオチドを投与することを含む、方法。
【請求項７４】
系に請求項３７～３９のいずれか一項に記載の化合物を送達するための方法であて、前記系に請求項３４～３６に記載の対応する前記化合物を投与することを含む、方法。
【請求項７５】
前記系が、ヒトである、請求項６８～７４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７６】
前記系が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、請求項６８～７５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７７】
転写物中の前記１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）が、編集される、請求項６８～７６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７８】
請求項１～７７のいずれか一項に記載の方法における使用のための、請求項１～７７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物。

【請求項７９】
請求項１～７８のいずれか一項に記載の方法のための医薬を製造するための、請求項１～７８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物。
【請求項８０】
ヒドロキシル基を有する不斉補助剤を含むホスホラミダイトをカップリングすることを含む、請求項１～７９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は化合物を調製する方法。
【請求項８１】
ホスホラミダイトをヒドロキシル基とカップリングすることを含み、前記ホスホラミダイトが、
【化５７】



又はその塩の構造を有する構造を有し、
R^{NS}が、任意選択的に保護されたヌクレオシド部分であり；
R^{C1}が、Ｒ、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$又は－SO_2Ｒであり；
R^{C2}及びR^{C3}の各々が、独立して、Ｒであり；且つ
各Ｒが、独立して、－Ｈ、又は$C_{1～20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1～20}$ヘテロ脂肪族、$C_{6～20}$アリール、$C_{6～20}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された基であるか、又は：
２つのＲ基を、任意選択的に且つ独立して合わせて、共有結合を形成するか、又は
同じ原子上の２つ以上のＲ基を、任意選択的に且つ独立して、前記原子と合わせて、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、若しくは多環式環を形成するか；又は
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基を、任意選択的に且つ独立して、それらの介在原子と合わせて、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～３０員の単環式、二環式、又は多環式環を形成する、請求項１～８０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は化合物を調製する方法。
【請求項８２】
R^{C2}及びR^{C3}を、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えてヘテロ原子を有しない任意選択的に置換された５員飽和環を形成する、請求項８１に記載の方法。
【請求項８３】
ホスホラミダイトの存在に関して、R^{C1}が、－ＳｉＰｈ$_2$Ｍｅである、請求項８０～８２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８４】
ホスホラミダイトの存在に関して、R^{C1}が、－SO_2Ｒ（式中、Ｒは、フェニルである）である、請求項８０～８３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８５】
前記方法が、Ｃ－６アミノリンカーとカップリングすることを含む、請求項８０～８４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８６】
前記方法が、ＧａｌＮＡｃを含有する酸とのコンジュゲーションを含む、請求項８０～８５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８７】

前記方法が、任意選択的に置換された追加の化学的部分を含むホスホラミダイトとカップリングすることを含む、請求項８０～８４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８８】
実施形態１～４２５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、化合物、組成物又は方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、各々が全体として参照により本明細書に組み込まれる２０２１年９月２６日に出願された米国仮特許出願第６３／２４８，５２０号、２０２２年４月１５日に出願された米国仮特許出願第６３／３３１，７５６号、及び２０２２年８月１１日に出願された米国仮特許出願第６３／３９７，３２０号、並びに２０２１年１１月８日に出願され、２０２２年５月１２日に国際公開第２０２２／０９９１５９号として公開されたＰＣＴ出願ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０５８４９５号に対する優先権を主張する。
【背景技術】
【０００２】
背景
オリゴヌクレオチドは、様々な適用、例えば治療、診断及び／又は研究適用において有用である。例えば、様々な遺伝子を標的化するオリゴヌクレオチドは、そのような標的遺伝子に関連する状態、障害、又は疾患の治療に有用であり得る。ＳＥＲＰＩＮＡ１遺伝子は、セリンプロテアーゼ阻害剤アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）をコードする。Ａ１ＡＴは、組織を、好中球エラスターゼを含むある特定の炎症性酵素から保護することが報告されている。Ａ１ＡＴの欠損（アルファ１抗トリプシン欠損症、Ａ１ＡＤ）は、好中球エラスターゼによる肺におけるエラスチンの過剰な分解を引き起こす可能性がある。これは、肺気腫及び慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）を含む、肺における弾性の低減及びその後の呼吸器合併症を引き起こし得る。変異体Ａ１ＡＴはまた、肝臓において集積し、肝硬変及び肝不全を引き起こし得る。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００３】
概要
特に、本開示は、肝不全及び／又は肺気腫を引き起こし得るアルファ１抗トリプシン欠損症（Ａ１ＡＤ）を治療するためのＳＥＲＰＩＮＡ１における病原性変異、例えば、１０２４　Ｇ＞Ａ（Ａ１ＡＴにおけるＥ３４２Ｋ）を補正する新規の治療及び療法の必要性を認識する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＳＥＲＰＩＮＡ１において１０２４　Ｇ＞Ａ（Ａ１ＡＴにおけるＥ３４２Ｋ）と関連する状態、障害又は疾患を予防するか又は治療するための技術、例えば、オリゴヌクレオチド、化合物、組成物、方法等を提供する。
【０００４】
特に、本開示は、設計されたオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供し、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている通りの修飾（例えば、核酸塩基糖、及び／又はヌクレオチド間結合に対する修飾、並びにそのパターン）を含む。いくつかの実施形態では、本明細書には、ＳＥＲＰＩＮＡ１遺伝子を選択的且つ効率的に編集するための化合物及び方法並びにアルファ１抗トリプシン欠損症（Ａ１ＡＤ）を治療するために遺伝子における病原性変異を補正するための化合物及び方法がある。ＳＥＲＰＩＮＡ１変異と関連する状態、障害又は疾患の少なくとも１つの症状を予防するか又は寛解させるために有用な方法も提供される。いくつかの実施形態では、本開示（例えば、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド組成物、方法等）の技術（化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）、組成物、方法等）は、核酸の編集（例えば、核酸における部位特異的編集（例えば、標的アデノシンの編集））に特に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書で実証される通

り、提供される技術は、核酸編集（例えば、ＡからＩへの変換等の１つ以上のＡ残基の修飾）の効率を著しく改善させ得る。いくつかの実施形態では、本開示は、ＲＮＡにおける編集（例えば、Ａ残基を修飾する、例えば、ＡからＩに変換する）ための技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、転写物（例えば、ｍＲＮＡ）において編集する（例えば、Ａ残基を修飾する、例えば、ＡからＩに変換する）ための技術を提供する。特に、提供される技術は、核酸を編集するための（例えば、Ａを修飾する（例えば、ＧからＡへの変異の結果として）ための）ＡＤＡＲ（ＲＮＡに作用するアデノシンデアミナーゼ）タンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１及び／又はＡＤＡＲ２）等の内在性タンパク質の利用の利益を提供する。当業者は、内在性タンパク質のそのような利用が、いくつかの課題を回避し得、及び／又は外来成分（例えば、タンパク質（例えば、所望の活性をもたらすオリゴヌクレオチド（及び／又はそれと標的核酸との二重鎖）に結合するように操作されたもの）、タンパク質をコードする核酸、ウイルス等）の送達を必要とするこれらの技術と比較して様々な利益を提供し得ることを理解することになる。いくつかの実施形態では、本発明は、ＳＥＲＰＩＮＡ１転写物を編集し及び／又は対象においてＳＥＲＰＩＮＡ１変異、例えば、１０２４　Ｇ＞Ａと関連する状態、障害又は疾患を治療するか若しくは予防するためのオリゴヌクレオチド、化合物、組成物及び方法を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド、化合物又は組成物は、転写物においてＲＮＡに作用するアデノシンデアミナーゼ（ＡＤＡＲ）に媒介されるアデノシンからイノシンへの改変をもたらすことが可能である。いくつかの実施形態では、脱アミノ化は、ＳＥＲＰＩＮＡ１において病原性変異１０２４　Ｇ＞Ａを補正し、Ａ１ＡＴポリペプチドにおけるＥ３４２Ｋ変異を野生型に戻し、及び／又は患者によって経験される１０２４　Ｇ＞Ａに関連する状態、障害又は疾患及び関連する症状を逆転させるか若しくは遅らせる。

【０００５】

特に、いくつかの実施形態では、提供される技術のオリゴヌクレオチドは、有用な糖修飾及び／又はそのパターン（例えば、ある特定の修飾の存在及び／又は非存在）、核酸塩基修飾及び／又はそのパターン（例えば、ある特定の修飾の存在及び／又は非存在）、ヌクレオチド間結合修飾及び／又は立体化学及び／又はそのパターン［例えば、キラル結合リンの型、修飾、及び／又は配置（Ｒｐ若しくはＳｐ）等］等を含み、本明細書で説明されている１つ以上の他の構造的要素（例えば、追加の化学的部分）と合わされた場合には、高い活性及び／又は様々な所望の特性（例えば、核酸編集の高い効率、高い選択性、高い安定性、高い細胞取込み、低い免疫刺激、低い毒性、改善された分布、改善された親和性等）を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば、アデノシン編集のために利用される天然のＲＮＡ糖及び／又は２’－Ｆ修飾された糖の高いパーセンテージを有するオリゴヌクレオチドと比較して、高い安定性を提供する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、高い活性（例えば、アデノシン編集活性）を提供する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、高い選択性を提供し、例えば、いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的核酸における標的アデノシンを同じ標的核酸における他のアデノシンより選択的に修飾すること（例えば、標的核酸における別のアデノシン、又は他の全てのアデノシンと比べて標的アデノシンで２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０倍、又はより多くの修飾）を提供する。

【０００６】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの１つ以上のキラル結合リンの立体化学は、組成物中で制御される。いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を提供し、複数のオリゴヌクレオチドは、共通の塩基配列、及び１個以上（例えば、全てのキラルヌクレオチド間結合の約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、若しくは２５個以上、又は少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５

％、９０％、９５％、若しくは９９％）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での独立した結合リンの同じ配置（例えば、キラル結合リンに関して全てがＲｐであるか又は全てがＳｐである）を共有する。いくつかの実施形態では、これらは、それぞれのキラル結合リンで同じ立体化学を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ構成を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、ヌクレオチド間結合を除いて構造的に同一である。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一である。いくつかの実施形態では、組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は共通の塩基配列を共有する全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％は、複数のオリゴヌクレオチドの骨格のキラル中心のパターンを共有する。いくつかの実施形態では、組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は共通の塩基配列を共有する全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は共通の塩基配列を共有する全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％は、複数のオリゴヌクレオチドである。

【０００７】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、そのオリゴヌクレオチドと同じ構成の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％は、１つ以上の形態のオリゴヌクレオチド（例えば、酸性形態、塩形態（例えば、薬学的に許容される塩形態；当業者に理解される通り、オリゴヌクレオチドが塩である場合、対応する酸形態又は塩基形態のオリゴヌクレオチドの他の塩形態）等）である。

【０００８】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物（特に、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）を調製するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド、化合物及びその組成物は、高純度のものである。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、キラルヌクレオチド間結合の結合リンで少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は９９％立体化学的に純粋である。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、立体選択的に調製され、且つ立体異性体を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、キラル結合リンの立体化学の同じパターンの同じ塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む（例えば、それぞれのキラル結合リンが独立してＲｐ又はＳｐであるＲｐ及び／又はＳｐの１つ以上を含む）提供される組成物において、この複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は９９％は、キラル結合リンの立体化学の同じパターンを共有するか、又はこの複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、キラル結合リンの立体化学の同じパターンの同じ塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む提供される組成物において、この複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は９９％は、キラル結合リンの立体化学の同じパターンを共有するか、又はこの複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルリンのジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルリンのジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルリンのジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９７％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルリンのジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９８％で

ある。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、約又は少なくとも約（ＤＳ）ｎｃであり、ＤＳは、約９０～１００％であり、ｎｃは、キラル結合リンの数である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約９０％以上である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約９５％以上である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約９６％以上である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約９７％以上である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約９８％以上である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約９９％以上である。

【０００９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４７６０６、ＷＶ－４７６０８、ＷＶ－４９０８５、ＷＶ－４９０８６、ＷＶ－４９０８７、ＷＶ－４９０８８、ＷＶ－４９０８９、ＷＶ－４９０９０又はＷＶ－４９０９２である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４６３１２である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４７６０６である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４７６０８である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４９０８５である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４９０８６である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４９０８７である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４９０８８である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４９０８９である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４９０９０である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４９０９２である。

【００１０】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物又はその薬学的に許容される塩であって、オリゴヌクレオチドは、式：

ＭｏｄＯＯ１ＬＯＯ１ｍＣｎＯＯ１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡ＊ＳｆＧ＊ＳｆＣｍＵ＊ＳｆＵｎＯＯ１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎＯＯ１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎＯＯ１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎＯＯ１ＲｍＵ；

ＭｏｄＯＯ１ＬＯＯ１ｍＣｎＯＯ１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎＯＯ１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎＯＯ１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎＯＯ１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎＯＯ１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎＯＯ１ＲｍＵ；

ＭｏｄＯＯ１ＬＯＯ１ｍＣｎＯＯ１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｍＵｎＯＯ１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎＯＯ１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｍＣｍＵｎＯＯ１ＲｍＵＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎＯＯ１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎＯＯ１ＲｍＵ；

ＭｏｄＯＯ１ＬＯＯ１ｍＣｎＯＯ１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＴｅｏ＊ＳｍＵｎＯＯ１Ｒｍ５ＣｅｏｆＡ＊ＳｆＧｎＯＯ１ＲｍＵｍ５Ｃｅｏｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎＯＯ１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎＯＯ１ＲｍＵ；

ＭｏｄＯＯ１ＬＯＯ１ｍＣｎＯＯ１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎＯＯ１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎＯＯ１ＲｍＵｍ５Ｃｅｏｍ５Ｃ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎＯＯ１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎＯＯ１ＲｍＵ；

ＭｏｄＯＯ１ＬＯＯ１ｍＣｎＯＯ１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎＯＯ１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎＯＯ１ＲｍＵｍＣｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎＯＯ１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎＯＯ１ＲｍＵ；

ＭｏｄＯＯ１ＬＯＯ１ｍＣｎＯＯ１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎＯＯ１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎＯＯ１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎＯＯ１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎＯＯ１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎＯＯ１ＲｍＵ；

Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ；
Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又は
Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵのものである。

【００１１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物又はその薬学的に許容される塩であって、オリゴヌクレオチドは、式：
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡ＊ＳｆＧ＊ＳｆＣｍＵ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ；
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ；
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｍＣｍＵｎ００１ＲｍＵＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ；
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１Ｒｍ５ＣｅｏｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５Ｃｅｏｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ；
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５ＣｅｏｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ；
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍＣｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ；
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ；
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１Ｒｍ

Ｕ又は
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵのものである。

【００１２】

本明細書で説明されている通り、本開示のオリゴヌクレオチド及び組成物は、様々な形態で提供／利用され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドの１つ以上の形態（例えば、酸形態（例えば、天然のリン酸結合は、－Ｏ（Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－として存在し、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、－Ｏ（Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－として存在する）、塩基形態、塩形態（例えば、天然のリン酸結合は、塩形態（例えば、ナトリウム塩（－Ｏ（Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^{-}$Ｎａ$^{+}$）－Ｏ－）として存在し、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、塩形態（例えば、ナトリウム塩（－Ｏ（Ｐ（Ｏ）（Ｓ$^{-}$Ｎａ$^{+}$）－Ｏ－）等）として存在する））を含む組成物を提供する。当業者によって理解される通り、オリゴヌクレオチドは、薬学的に許容される塩を含む様々な塩形態、及び溶液（例えば、様々な水性緩衝系）中に存在し得、カチオンは、アニオンから解離し得る。いくつかの実施形態では、本開示は、提供されるオリゴヌクレオチド及び／又は１つ以上のその薬学的に許容される塩、並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【００１３】

当業者によって理解される通り、オリゴヌクレオチドは、薬学的に許容される塩形態等の様々な塩形態を含む様々な形態として提供され得るか、投与され得るか又は送達され得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩形態で提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、薬学的に許容される塩形態で提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、複数の形態で提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、複数の塩形態で提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、複数の薬学的に許容される塩形態で提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、複数のものを合わせて、オリゴヌクレオチドの量を有効量まで形成する。

【００１４】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、追加の部分（例えば、標的化部分、炭水化物部分等）を含む。いくつかの実施形態では、追加の部分は、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の部分は、ＧａｌＮＡｃ又はその誘導体であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の部分は、ＧａｌＮＡｃであるか、又はそれを含む。特に、追加の部分は、ある特定の標的部位（例えば、細胞、組織、器官等（例えば、追加の部分と相互作用する受容体を含む部位））への送達を促進し得る。いくつかの実施形態では、追加の部分は、肝臓への送達を促進する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドを送達するために、追加の化学的部分と共にそのようなオリゴヌクレオチドを含むコンジュゲートオリゴヌクレオチドが投与される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、任意選択的に１つ以上のリンカーを介した１つ以上の追加の化学的部分とそのようなオリゴヌクレオチドのコンジュゲートを投与することにより送達される。

【００１５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡ＊ＳｆＧ＊ＳｆＣｍＵ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。いくつかの実施形態では、本開示は、任意選択的に１つ以上のリンカーを介した１つ以上の追加の化学的

部分とそのようなオリゴヌクレオチドのコンジュゲートであるオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡ＊ＳｆＧ＊ＳｆＣｍＵ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。

【００１６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。いくつかの実施形態では、本開示は、任意選択的に１つ以上のリンカーを介した１つ以上の追加の化学的部分とそのようなオリゴヌクレオチドのコンジュゲートであるオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。

【００１７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。いくつかの実施形態では、本開示は、任意選択的に１つ以上のリンカーを介した１つ以上の追加の化学的部分とそのようなオリゴヌクレオチドのコンジュゲートであるオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。

【００１８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。いくつかの実施形態では、本開示は、任意選択的に１つ以上のリンカーを介した１つ以上の追加の化学的部分とそのようなオリゴヌクレオチドのコンジュゲートであるオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。

【００１９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。いくつかの実施形態では、本開示は、任意選択的に１つ以上のリンカーを介した１つ以上の追加の化学的部分とそのようなオリゴヌクレオチドのコンジュゲートであるオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Ｍｏｄ

００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。

【００２０】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍＣｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。いくつかの実施形態では、本開示は、任意選択的に１つ以上のリンカーを介した１つ以上の追加の化学的部分とそのようなオリゴヌクレオチドのコンジュゲートであるオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍＣｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。

【００２１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５ＣｅｏｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。いくつかの実施形態では、本開示は、任意選択的に１つ以上のリンカーを介した１つ以上の追加の化学的部分とそのようなオリゴヌクレオチドのコンジュゲートであるオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５ＣｅｏｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。

【００２２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１Ｒｍ５ＣｅｏｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５Ｃｅｏｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。いくつかの実施形態では、本開示は、任意選択的に１つ以上のリンカーを介した１つ以上の追加の化学的部分とそのようなオリゴヌクレオチドのコンジュゲートであるオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１Ｒｍ５ＣｅｏｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５Ｃｅｏｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。

【００２３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｍＣｍＵｎ００１ＲｍＵＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。いくつかの実施形態では、本開示は、任意選択的に１つ以上のリンカーを介した１つ以上の追加の化学的部分とそのようなオリゴヌクレオチドのコンジュゲートであるオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｍＣｍ

Ｕｎ００１ＲｍＵＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。

【００２４】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。いくつかの実施形態では、本開示は、任意選択的に１つ以上のリンカーを介した１つ以上の追加の化学的部分とそのようなオリゴヌクレオチドのコンジュゲートであるオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ又はその塩である。

【００２５】

提供される技術は、様々な目的のために利用され得る。例えば、当業者は、提供される技術が、アデノシンの修飾、例えば、ＧからＡへの変異の補正を含む多くの目的のために有用であり、ある特定の核酸及び／又はそれによりコードされる産物等のレベルを調節することを理解するであろう。

【００２６】

いくつかの実施形態では、本開示は、アデノシン修飾（例えば、ＡからＩ又はＧへの変換）に影響を受けやすい状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための技術を提供する。当業者に理解される通り、Ｉは、例えば、塩基対形成、翻訳等におけるＧの１つ以上の機能を果たし得る。いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異は、Ｇ型の核酸の１つ以上の産物（例えば、タンパク質）が生成され得るようにＡからＩへの変換を介して補正され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、変異と関連する状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための技術であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含み、オリゴヌクレオチド又は組成物が変異を編集し得る、技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための技術であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含み、オリゴヌクレオチド又は組成物がＡを修飾し得る、技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、転写物（例えば、ＲＮＡ転写物）中のＡを修飾する。いくつかの実施形態では、ＡはＩに変換される。いくつかの実施形態では、翻訳の間、タンパク質合成機構は、ＩをＧとして読む。いくつかの実施形態では、Ａ型は、その対応するＧ型によってコードされるものと比較して１つ以上のより高い所望の活性及び／又は１つ以上のより良好な所望の特性を有する１つ以上のタンパク質をコードする。いくつかの実施形態では、Ａ型は、その対応するＧ型と比較して、１つ以上のより高い所望の活性及び／又は１つ以上のより良好な所望の特性を有するより高レベルの１つ以上のタンパク質を提供する。いくつかの実施形態では、Ａ型によってコードされる産物は、その対応するＧ型によってコードされるものと構造的に異なる（例えば、より長い、いくつかの実施形態では、全長タンパク質）。いくつかの実施形態では、Ａ型は、その対応するＧ型と比較して構造的に同一の産物（例えば、タンパク質）を提供する。いくつかの実施形態では、変異は、ＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａである。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、ＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａと関連する。

【００２７】

本出願は、２０２０年１１月８日に出願された米国仮特許出願第６３／１１１，０７９号、２０２１年４月１４日に出願された同第６３／１７５，０３６号、２０２１年５月１３日に出願された同第６３／１８８，４１５号、２０２１年６月２日に出願された同第６

３／１９６，１７８号、２０２１年９月２６日に出願された同第６３／２４８，５２０号、２０２２年４月１５日に出願された同第６３／３３１，７５６号、並びに２０２２年８月１１日に出願された同第６３／３９７，３２０号、並びに国際公開第２０２１／０７１８５８号及び国際公開第２０２２／０９９１５９号を参照により本明細書に組み込む。

【図面の簡単な説明】

【００２８】

図面の簡単な説明

【図１】提供される技術は、インビボで恒久的な編集を提供し得る。ｈＡＤＡＲ及びＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルに関してトランスジェニックなマウスを、皮下投与により、０、２、及び４日目に、１０ｍｇ／ｋｇ用量にて、ＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルを標的化するオリゴヌクレオチド組成物で治療した。マウスの血清を、治療後の指定の日数での毎週の採血により採取した。（ａ）ヒトＡＡＴタンパク質のレベルを、ＥＬＩＳＡにより測定した。データを、平均±標準誤差で表す。統計値：適合二元ＡＮＯＶＡ；ｎｓ：有意でない、＊＊：Ｐ＜０．０１、＊＊＊：０．００１。（ｂ）質量分析及びＥＬＩＳＡを使用して、野生型（ＷＴ／Ｍ－ＡＡＴ）及び変異体（Ｚ－ＡＡＴ／変異体）ＡＡＴタンパク質の相対比率を決定した。

【図２】提供される技術は、編集を提供し得る。ｈＡＤＡＲ　ｐ１１０及びＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルに関してトランスジェニックな初代マウス肝細胞を、指定の濃度にて、ＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルを標的化する指定のＧＡｌＮＡｃコンジュゲートオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物で治療した。ＲＮＡを、治療後４８時間で単離し、ＲＮＡ編集を、サンガー法による配列決定により測定した（ｎ＝２の生物学的複製物）。

【図３】提供される技術は、インビボで編集を提供し得る。ｈＡＤＡＲ及びＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルに関してトランスジェニックなマウスを、皮下投与により、０、２、及び４日目に、５ｍｇ／ｋｇ用量にて、ＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルを標的化するオリゴヌクレオチド組成物で治療した。マウスの肝生検を、治療後７日目に採取した。雄（左側のバー）及び雌（右側のバー）のマウス（性別当たりｎ＝３の動物）において、ＲＮＡ編集を、サンガー法による配列決定により測定した。

【図４】提供される技術は、編集を提供し得る。ｈＡＤＡＲ　ｐ１１０及びＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルに関してトランスジェニックな初代マウス肝細胞を、指定の濃度にて、ＳＥＲＰＩＮＡ－Ｚアレルを標的化するオリゴヌクレオチド組成物で治療した。ＲＮＡを、処理後４８時間で単離し、ＲＮＡ編集を、サンガー法による配列決定により測定した（ｎ＝３の生物学的複製物）。

【図５】提供される技術は、インビボで機能的な編集されたポリペプチドを提供し得る。ｈＡＤＡＲ及びＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルに関してトランスジェニックなマウスを、皮下投与により、０、２、及び４日目に、１０ｍｇ／ｋｇ用量にて、ＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルを標的化するオリゴヌクレオチド組成物で治療した。マウスの血清を、指定の日数での毎週の採血により採取した。ヒトＡＡＴタンパク質のレベルを、ＥＬＩＳＡ及び質量分析により定量して、野生型ＡＡＴタンパク質（ＰｉＭ／ＷＴ、左側のバー）及び変異体ＡＡＴタンパク質（ＰｉＺ／変異体、右側のバー）の相対比率を評価した。

【図６】提供される技術は、編集を提供し得る。塩基修飾（例えば、ｂ００８Ｕ等）、結合修飾（例えば、ＰＳ（ホスホロチオエート）、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドの組成物を、調製して評価した。ヒトＡＤＡＲ　ｐ１１０及びＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルに関してトランスジェニックな初代マウス肝細胞中におけるＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルでの標的アデノシンの編集を確認した（Ｎ＝２の生物学的複製物）。

【図７】提供される技術は、編集を提供し得る。塩基修飾（例えば、ｂ００８Ｕ等）、結合修飾（例えば、ＰＳ（ホスホロチオエート）、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）等の

様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドの組成物を、調製して評価した。ヒトＡＤＡＲ　ｐ１１０及びＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルに関してトランスジェニックな初代マウス肝細胞中におけるＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルでの標的アデノシンの編集を確認した（Ｎ＝２の生物学的複製物）。

【図８】提供される技術は、インビボで編集を提供し得る。ヒトＡＤＡＲ及びＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルに関してトランスジェニックなマウスにおけるＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルでの標的アデノシンのインビボ編集を確認した。治療したマウスでのＡＡＴの血清レベルも増加した。

【図９】提供される技術は、インビボで編集を提供し得る。様々な核酸塩基（例えば、ｂ００８Ｕ、ヒポキサンチン等）、結合（例えば、ＰＯ、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）等、及びこれらのパターンを含むオリゴヌクレオチドを、調製した。標的アデノシンの編集、及び血清ＡＡＴの増加を確認した（群当たりＮ＝４の動物）。上部：１０日目でのＳＥＲＰＩＮＡ１編集。下部：血清ＡＡＴ倍率変化。

【図１０】提供される技術は、標的転写物の編集を提供し得る。ＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルの編集が確認された（Ｎ＝２　生物学的複製物）。ＺＺ遺伝型を有するヒト患者ｉＰＳＣ由来肝細胞を、０日目に蒔き、様々な濃度（各オリゴヌクレオチドに関して左から右に５、１．２５、０．３１、及び０．０８ｕＭ）の指定のオリゴヌクレオチド（例えば、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４９０９０、ＷＶ－４９０９２）で２日目に処理した。培地を２日毎（例えば、４、６、８日目）に交換した。ＲＮＡを１０日目に回収し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。

【図１１】提供される技術は、標的転写物の編集を提供し得る。ＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルの編集が確認された（Ｎ＝２　生物学的複製物）。ＺＺ遺伝型を有するヒト患者ｉＰＳＣ由来肝細胞を、０日目に蒔き、様々な濃度（例えば５、１．２５、０．３１、及び０．０８ｕＭ）の指定のオリゴヌクレオチド（左にＷＶ－４６３１２、右にＷＶ－４４５１５）で２日目に処理した。培地を２日毎（例えば、４、６、８日目）に交換し、指定のオリゴヌクレオチドを、２日毎（例えば、４、６、８日目）に再投与した。ＲＮＡを１０日目に回収し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。

【図１２】提供される技術は、インビボで編集を提供し得る。ＳＥＲＰＩＮＡ１　ＰｉＺアレルからの転写物の編集が確認された。７週齢ＮＳＧ－ＰｉＺマウス（ＪＡＸ系統＃０２８８４２；治療群当たりＮ＝５）に、投与当たり１０ｍｇ／ｋｇの指定のオリゴヌクレオチド組成物（例えば、ＷＶ－４９０９０）で皮下投与した。マウスの一群は、１週目の間（０、２、４日目）負荷用量を受容した一方で、他の群は、１週目の間（０日目）（負荷用量なし）単一用量を受容した。その後、群は、２週毎（例えば、２、４、６、８、１０、１２週目の間）に追加の用量を受容した。マウスの対照群は、ＰＢＳを受容した。マウスの肝生検を、治療後１３週目に採取した。ＲＮＡを肝生検から回収し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。多重比較（チューキー）に関する調整を伴う一方向ＡＮＯＶＡを使用して、負荷用量と非負荷用量の間の％編集における差に関して試験した（ｎｓ：非有意）。

【図１３】提供される技術は、インビボでのＳＥＲＰＩＮＡ１　ｍＲＮＡレベルを増大させ得る。７週齢ＮＳＧ－ＰｉＺマウス（ＪＡＸ系統＃０２８８４２；治療群当たりＮ＝５）に、投与当たり１０ｍｇ／ｋｇの指定のオリゴヌクレオチド組成物（例えば、ＷＶ－４９０９０）で皮下投与した。マウスの一群は、１週目の間（０、２、４日目）負荷用量を受容した一方で、他の群は、１週目の間（０日目）（負荷用量なし）単一用量を受容した。その後、群は、２週毎（例えば、２、４、６、８、１０、１２週目の間）に追加の用量を受容した。マウスの肝生検を、治療後１３週目に採取した。マウスの対照群は、ＰＢＳを受容した。ＲＮＡを肝生検から回収し、相対的なＳＥＲＰＩＮＡ１　ｍＲＮＡレベル（ＳＥＲＰＩＮＡ１／ＨＰＲＴ）を、ｑＰＣＲを使用して定量した。相対的なＳＥＲＰＩＮ

Ａ１　ｍＲＮＡレベルのベースライン測定値を、投与前（０週目）に採取されたマウス肝生検から決定した。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。反復測定及び多重比較（ダネット）に関する調整を伴う一方向ＡＮＯＶＡを使用して、相対的なＳＥＲＰＩＮＡ１　ｍＲＮＡレベルにおける差に関して試験した（＊＊＊＊：Ｐ値＜０．００１；ｎｓ：非有意）。

【図１４】提供される技術は、血清中において、変異体Ｚ－ＡＡＴタンパク質レベルを低減し得、且つ野生型（Ｍ）ＡＡＴタンパク質レベルを増大させ得る。７週齢ＮＳＧ－ＰｉＺマウス（ＪＡＸ系統＃０２８８４２；治療群当たりＮ＝５）に、投与当たり１０ｍｇ／ｋｇの指定のオリゴヌクレオチド組成物（例えば、ＷＶ－４９０９０）で皮下投与した。マウスの一群は、１週目の間（０、２、４日目）負荷用量を受容した一方で、他の群は、１週目の間（０日目）（負荷用量なし）単一用量を受容した。その後、群は、２週毎（例えば、２、４、６、８、１０、１２週目の間）に追加の用量を受容した。マウスの対照群は、ＰＢＳを受容した。血清を、治療後１３週目にマウスから回収した。Ｚ（変異体）対Ｍ（野生型）ＡＡＴアイソフォームの相対存在量を、液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ）により決定した。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。

【図１５】様々な提供されるオリゴヌクレオチド組成物による編集によって、機能的な野生型ＡＡＴタンパク質を得ることができる。７週齢ＮＳＧ－ＰｉＺマウス（ＪＡＸ系統＃０２８８４２；治療群当たりＮ＝５）に、投与当たり１０ｍｇ／ｋｇの指定のオリゴヌクレオチド組成物で皮下投与した。マウスの一群は、１週目の間（０、２、４日目）負荷用量を受容した一方で、他の群は、１週目の間（０日目）単一用量を受容した。その後、群は、２週毎（例えば、２、４、６、８、１０、１２週目の間）に追加の用量を受容した。マウスの対照群は、ＰＢＳを受容した。血清を、投与前及び治療後１３週目にマウスから回収した。血清中の相対的なエラスターゼ阻害活性を、市販のキットを使用してインビトロ反応において決定した。治療群は、各時点に関して左から右に：ＰＢＳ対照、ＷＶ－４９０９０（０、２、４日目に負荷用量を伴う）、ＷＶ－４９０９０（負荷用量を伴わない）であった。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。多重比較（ボンフェローニ）に関する調整を伴う二方向ＡＮＯＶＡを使用して、ＰＢＳ対照に対して指定のオリゴヌクレオチド組成物を受容している治療群に関して血清中のエラスターゼ阻害活性における差に関して試験した。（＊＊＊＊：Ｐ値＜０．００１；ｎｓ：非有意）。

【発明を実施するための形態】

【００２９】

ある特定の実施形態の詳細な説明

本開示の技術は、ある特定の実施形態の下記の詳細な説明に対する参照によって、より容易に理解され得る。

【００３０】

定義

本明細書で使用する場合、別段の指示がない限り、下記の定義が適用されるものとする。本開示のために、化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edの元素周期表、ＣＡＳ方式に従って特定される。さらに、有機化学の一般的な原理は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999及び“March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.:Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York:2001に記載される。

【００３１】

本開示において本明細書で使用する場合、文脈から明らかでない限り、（ｉ）用語「１つ（ａ）」又は「１つ（ａｎ）」は、「少なくとも１つ」を意味すると理解されてもよく；（ｉｉ）用語「又は」は、「及び／又は」を意味すると理解されてもよく；（ｉｉｉ）用語ｖ「含む（comprising）」、「含む（comprise）」、「含む（including）」（「～に限定されない」と共に使用されるかどうかにかかわらず）、及び「含む（include）」（「～に限定されない」と共に使用されるかどうかにかかわらず）は、それら自体によって提示されるか又は１つ以上の追加の構成要素若しくは工程と共に提示されるかに

かかわらず項目分けされた構成要素又は工程を包含すると理解されてもよく；（ｉｖ）用語「別の」は、少なくとも追加の／第２の１つ以上を意味すると理解されてもよく；（ｖ）用語「約」及び「およそ」は、当業者によって理解されるような標準的な変動を許容すると理解されてもよく；且つ（ｖｉ）範囲が与えられる場合、終点が含まれる。

【００３２】

別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド及びその要素（例えば、塩基配列、糖修飾、ヌクレオチド間結合、結合リンの立体化学、そのパターン等）の説明は、５’から３’の順である。当業者が理解するように、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩形態（特に、薬学的に許容される塩形態、例えば、ナトリウム塩）として提供され得、及び／又は利用され得る。当業者がまた理解するように、いくつかの実施形態では、組成物内の個々のオリゴヌクレオチドは、たとえそのような組成物（例えば、液体組成物）内であっても同じ構成及び／又は構造のものであるとみなされてもよく、特定のそのようなオリゴヌクレオチドは、特定の瞬間に異なる塩形態である可能性がある（且つ溶解されてもよいし、オリゴヌクレオチド鎖が、例えば、液体組成物中にあるときにアニオン形態として存在してもよい）。例えば、当業者は、所定のｐＨにおいて、オリゴヌクレオチド鎖に沿った個々のヌクレオチド間結合が、酸（Ｈ）形態又は複数の可能な塩形態の１つ（例えば、ナトリウム塩、又は調製物若しくは組成物中に存在し得るイオンに応じて異なるカチオンの塩）であり得ることを理解し、それらの酸形態（例えば、存在する場合には全てのカチオンをH^+で置き換える）が同じ構成及び／又は構造である限り、そのような個々のオリゴヌクレオチドは、適宜同じ構成及び／又は構造であるとみなされ得ることを理解するであろう。

【００３３】

脂肪族：本明細書で使用する場合、「脂肪族」は、完全に飽和であるか又は不飽和（ただし芳香族ではない）の１つ以上の単位を含有する直鎖状（すなわち非分岐状）又は分岐状の置換若しくは非置換炭化水素鎖、又は完全に飽和であるか又は不飽和（ただし芳香族ではない）の１つ以上の単位を含有する置換又は非置換の単環式、二環式、若しくは多環式炭化水素環、又はこれらの組み合わせを意味する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、１～５０個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、１～２０個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は、１～１０個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、１～９個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は、１～８個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は、１～７個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は、１～６個の脂肪族炭素原子を含有する。さらなる他の実施形態では、脂肪族基は、１～５個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施形態では、脂肪族基は、１、２、３、又は４個の脂肪族炭素原子を含有する。好適な脂肪族基として、直鎖状又は分岐状の置換又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基、及びこれらのハイブリッド、例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、又は（シクロアルキル）アルケニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３４】

アルケニル：本明細書で使用する場合、用語「アルケニル」は、１つ以上の二重結合を有する、本明細書で定義される通りの脂肪族基を指す。

【００３５】

アルキル：本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、当技術分野におけるその通常の意味を有し、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を含む飽和脂肪族基を含み得る。いくつかの実施形態では、アルキルは、１～１００個の炭素原子を有する。ある特定の実施形態では、直鎖又は分岐鎖アルキルは、その骨格において約１～２０個の炭素原子（例えば、直鎖に関してC_1～C_{20}、分岐鎖に関してC_2～C_{20}）を有するか、或いは約１～１０個を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル環は、その環構造において約３～１０個の炭素原子を有し、そのような環は、単環式、二環式、又は多環

式であるか、或いは環構造において約５、６又は７個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、低級アルキル基であってもよく、低級アルキル基は、１～４個の炭素原子を含む（例えば、直鎖低級アルキルに関してＣ$_1$～Ｃ$_4$）。

【００３６】

アルキニル：本明細書で使用する場合、用語「アルキニル」は、１つ以上の三重結合を有する、本明細書で定義される通りの脂肪族基を指す。

【００３７】

類似体：用語「類似体」は、基準となる化学的部分又は部分のクラスと構造的に異なるが、そのような基準となる化学的部分又は部分のクラスの少なくとも１つの機能を果たすことができる任意の化学的部分を含む。非限定的な例として、ヌクレオチド類似体は、ヌクレオチドと構造的に異なるが、ヌクレオチドの少なくとも１つの機能を果たし；核酸塩基類似体は、核酸塩基と構造的に異なるが、核酸塩基の少なくとも１つの機能を果たす等がある。

【００３８】

動物：本明細書で使用する場合、用語「動物」は、動物界の任意のメンバーを指す。いくつかの実施形態では、「動物」は、任意の発生段階のヒトを指す。いくつかの実施形態では、「動物」は、任意の発生段階の非ヒト動物を指す。ある特定の実施形態では、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、齧歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、及び／又はブタ）である。いくつかの実施形態では、動物として、哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生類、魚類及び／又は寄生虫が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子操作された動物及び／又はクローンであってもよい。

【００３９】

アリール：単独で又は「アラルキル」、「アラルコキシ」、若しくは「アリールオキシアルキル」のより大きい部分の一部として使用される用語「アリール」は、本明細書で使用する場合、合計で５～３０個の環員を有する単環式、二環式、又は多環式環系を指し、これらの系における少なくとも１つの環は、芳香族である。いくつかの実施形態では、アリール基は、合計で５～１４個の環員を有する単環式、二環式、又は多環式環系であり、これらの系における少なくとも１つの環は芳香族であり、これらの系における各環は、３～７個の環員を含有する。いくつかの実施形態では、各単環式環単位は、芳香族である。いくつかの実施形態では、アリール基は、ビアリール基である。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用され得る。本開示のある特定の実施形態では、「アリール」は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、ビナフチル、アントラシル等を含むがこれらに限定されない芳香環系を指し、１つ以上の置換基を有し得る。本明細書で使用する場合、芳香環が、インダニル、フタルイミジル、ナフチミジル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロナフチル等の１つ以上の非芳香環に融合される基も用語「アリール」の範囲内に含まれる。

【００４０】

特徴的な部分：本明細書で使用する場合、用語「特徴的な部分」は、最も広い意味において、その存在（又は欠如）が物質の特定の特徴、属性、又は活性の存在（又は欠如）と相関する物質の一部を指す。いくつかの実施形態では、物質の特徴的な部分は、物質、及び特定の特徴、属性、又は活性を共有する関連物質において見出されるが、特定の特徴、属性、又は活性を共有しないものにおいて見出されない部分である。ある特定の実施形態では、特徴的な部分は、インタクトな物質と少なくとも１つの機能的特徴を共有する。例えば、いくつかの実施形態では、タンパク質又はポリペプチドの「特徴的な部分」は、合わせてタンパク質又はポリペプチドの特徴である連続した一続きのアミノ酸、又は連続した一続きのアミノ酸の集合を含有するものである。いくつかの実施形態では、それぞれのそのような連続した一続きは一般に、少なくとも２、５、１０、１５、２０、５０個、又はより多くのアミノ酸を含有する。一般に、物質の（例えば、タンパク質、抗体等の）特徴的な部分は、上で指定される配列及び／又は構造的同一性に加えて、関連したインタク

トな物質と少なくとも１つの機能的特徴を共有するものである。いくつかの実施形態では、特徴的な部分は、生物学的に活性であり得る。

【００４１】

キラル制御：本明細書で使用する場合、「キラル制御」は、オリゴヌクレオチド内のキラルヌクレオチド間結合におけるキラル結合リンの立体化学的指定の制御を指す。本明細書で使用する場合、キラルヌクレオチド間結合は、結合リンがキラルであるヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、制御は、オリゴヌクレオチドの糖及び塩基部分に存在しないキラル元素により達成され、例えば、いくつかの実施形態では、制御は、オリゴヌクレオチド調製の間の１種以上の不斉補助剤の使用により達成され、不斉補助剤は、オリゴヌクレオチド調製の間に使用されるキラルホスホラミダイトの一部である場合が多い。キラル制御とは対照的に、当業者は、不斉補助剤を使用しない従来のオリゴヌクレオチド合成が、そのような従来のオリゴヌクレオチド合成を使用してキラルヌクレオチド間結合を形成する場合、キラルヌクレオチド間結合で立体化学を制御し得ないことを理解するであろう。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド内の各キラルヌクレオチド間結合における各キラル結合リンの立体化学的指定が制御される。

【００４２】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物：用語「キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物」、「キラル制御された核酸組成物」等は、本明細書で使用する場合、共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）を含む組成物を指し、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する（キラル制御されたか又は立体的に規制されたヌクレオチド間結合、組成物中のキラル結合リンがＲｐ又はＳｐであり（「立体的に規制された」）、キラル制御されていないヌクレオチド間結合としての不規則なＲｐ及びＳｐ混合物ではない）。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、１）共通の塩基配列、２）骨格結合の共通のパターン、及び３）骨格リン修飾の共通のパターンを共有する複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）を含み、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する（キラル制御されたか又は立体的に規制されたヌクレオチド間結合、そのキラル結合リンは、組成物中でＲｐ又はＳｐであり（「立体的に規制された」）、キラル制御されていないヌクレオチド間結合としての不規則なＲｐ及びＳｐ混合物ではない）。キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）のレベルは、キラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物における不規則なレベルと比較して、予め規定され／制御されるか又は高められる（例えば、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を立体選択的に形成するキラル制御されたオリゴヌクレオチド調製による）。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、若しくは１００％、又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％）は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、共通の塩基配列、共通の骨格結合のパターン、及び共通の骨格リン修飾のパターンを共有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８

％、９９％、若しくは１００％、又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％）は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、レベルは、組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの、又は共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの（例えば、複数のオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド型の）、又は共通の塩基配列、共通の骨格結合のパターン、及び共通の骨格リン修飾のパターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの、又は共通の塩基配列、共通の塩基修飾のパターン、共通の糖修飾のパターン、共通のヌクレオチド間結合型のパターン、及び／又は共通のヌクレオチド間結合修飾のパターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、若しくは１００％、又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％）である。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、約１～５０個（例えば、約１～１０、１～２０、５～１０、５～２０、１０～１５、１０～２０、１０～２５、１０～３０、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０、又は少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個）のキラルヌクレオチド間結合で同じ立体化学を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、キラルヌクレオチド間結合の約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％、又は少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％）で同じ立体化学を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、いずれにおいても同じパターンの糖及び／又は核酸塩基修飾を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、様々な形態の同じオリゴヌクレオチド（例えば、同じオリゴヌクレオチドの酸及び／又は様々な塩）である。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、同じ構成のものである。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）のレベルは、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）と同じ構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド（又は核酸）の約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、若しくは１００％、又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％）である。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されたヌクレオチド間結合であり、組成物は、完全にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、構造的に同一である。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも８

０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％、典型的には少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９５％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９６％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９７％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９８％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９９％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、レベルのパーセンテージは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、本開示で説明されている通りのジアステレオ純度（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％以上）であり、ｎｃは、本開示で説明されている通りのキラル結合リンの数（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個以上）である。いくつかの実施形態では、レベルのパーセンテージは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、本開示で説明されている通りのジアステレオ純度（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％以上）であり、ｎｃは、本開示で説明されている通りのキラル制御されたヌクレオチド間結合の数（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個以上）である。いくつかの実施形態では、レベルのパーセンテージは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、９５％～１００％である。例えば、ＤＳが９９％であり且つｎｃが１０であるとき、パーセンテージは、９０％であるか又は少なくとも９０％である（（９９％）^{10}　０．９０＝９０％）。いくつかの実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル結合リンのジアステレオ純度の積として表される。いくつかの実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合のジアステレオ純度の積として表される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド（又は核酸）において２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合のジアステレオ純度は、同じ２つのヌクレオシドを連結する二量体のヌクレオチド間結合のジアステレオ純度によって表され、この二量体は、比較可能な条件、いくつかの例では、同一の合成サイクル条件を使用して調製される（例えば、オリゴヌクレオチドにおけるＮｘとＮｙの間の結合．．．．ＮｘＮｙ．．．．．に関して、この二量体は、ＮｘＮｙである）。いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合がキラル制御されたヌクレオチド間結合というわけではなく、組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物（例えば、当業者に理解される通り、従来のオリゴヌクレオチド合成、例えば、ホスホラミダイト法からのもの）において典型的に観察される通り、

約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％未満の、又は約５０％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、同じ型のものである。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、不規則ではないか又は制御されたレベルの個々のオリゴヌクレオチド又は核酸型を含む。例えば、いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ただ１つのオリゴヌクレオチド型を含む。いくつかの実施形態では、キラル制御され

たオリゴヌクレオチド組成物は、２つ以上のオリゴヌクレオチド型を含む。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチド型を含む。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、あるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドの組成物であり、この組成物は、そのオリゴヌクレオチド型の不規則ではないか又は制御されたレベルの複数のオリゴヌクレオチドを含む。

【００４３】

同等：用語「同等」は、本明細書では、得られる結果又は観察される事象の比較を可能にするのに互いに十分に類似している条件又は状況の２つ（以上）のセットを説明するために使用される。いくつかの実施形態では、条件又は状況の比較可能なセットは、複数の実質的に同等の特徴及び１つ又は少数の変動する特徴によって特徴付けられる。当業者は、異なるセットの条件又は状況下で得られた結果又は観察された事象の相違が、変えられたそれらの特徴の変化に起因するか又はそれを意味するという合理的な結論を保証する、十分な数及び種類の実質的に同一の特徴によって特徴付けられる場合、条件のセットが互いに比較可能であると理解するであろう。

【００４４】

脂環式：用語「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式基」、及び「炭素環式環」は、互換的に使用され、本明細書で使用する場合、別段の指定がない限り、３～３０個の環員を有する、本明細書で説明されている通りの飽和又は部分不飽和であるが非芳香族の環式脂肪族単環式、二環式、又は多環式環系を指す。脂環式基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、ノルボルニル、アダマンチル、及びシクロオクタジエニルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、脂環式基は、３～６個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、脂環式基は、飽和であり且つシクロアルキルである。用語「脂環式」は、デカヒドロナフチル又はテトラヒドロナフチル等の、１つ以上の芳香環又は非芳香環に融合された脂環式環も含み得る。いくつかの実施形態では、脂環式基は、二環式である。いくつかの実施形態では、脂環式基は、三環式である。いくつかの実施形態では、脂環式基は、多環式である。いくつかの実施形態では、「脂環式」は、完全飽和であるか又は１つ以上の単位の不飽和を含有するが芳香族ではない、分子の残部への単一の結合点を有するC_3～C_6単環式炭化水素、若しくはC_8～C_{10}二環式若しくは多環式炭化水素、又は完全飽和であるか又は１つ以上の単位の不飽和を含有するが芳香族ではない、分子の残部への単一の結合点を有するC_9～C_{16}多環式炭化水素を指す。

【００４５】

ヘテロ脂肪族：用語「ヘテロ脂肪族」は、本明細書で使用する場合、当技術分野におけるその通常の意味を有し、１つ以上の炭素原子が、独立して、１つ以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン等）で置き換えられている、本明細書で説明されている通りの脂肪族基を指す。いくつかの実施形態では、Ｃ、ＣＨ、CH_2、及びCH_3から選択される１つ以上の単位は、独立して、１つ以上のヘテロ原子（その酸化及び／又は置換形態を含む）によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂肪族基は、ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂肪族基は、ヘテロアルケニルである。

【００４６】

ヘテロアルキル：用語「ヘテロアルキル」は、本明細書で使用する場合、当技術分野におけるその通常の意味を有し、１つ以上の炭素原子が、独立して、１つ以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン等）で置き換えられている、本明細書で説明されている通りのアルキル基を指す。ヘテロアルキルの例として、アルコキシ、ポリ（エチレングリコール）－、アルキル置換アミノ、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４７】

ヘテロアリール：単独で又より大きい部分、例えば「ヘテロアラルキル」若しくは「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用される用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル－」は、本明細書で使用する場合、合計で５～３０個の環員を有する単環式、二環式、又は多環式環系を指し、系における少なくとも１つの環は、芳香族であり、少なくとも１つの芳香環原子は、ヘテロ原子である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、５～１０個の環原子（すなわち、単環式、二環式、又は多環式）、いくつかの実施形態では、５、６、９、又は１０個の環原子を有する基である。いくつかの実施形態では、各単環式環単位は、芳香族である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、環状の配列において共有される６、１０、又は１４個のπ電子を有しており、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を有する。ヘテロアリール基として、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ビピリジル等のヘテロビアリール基である。用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル－」は、本明細書で使用する場合、ヘテロ芳香環が１つ以上のアリール、脂環式又はヘテロシクリル環に縮合され、結合の基又は点がヘテロ芳香環上にある基も含む。非限定的な例として、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式、二環式、又は多環式であり得る。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、又は「ヘテロ芳香族」と互換的に使用され得、これらの用語のいずれも、任意選択的に置換された環を含む。用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基を指し、アルキル及びヘテロアリール部分は、独立して、任意選択的に置換される。

【００４８】

ヘテロ原子：用語「ヘテロ原子」は、本明細書で使用する場合、炭素又は水素ではない原子を意味する。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、ホウ素、酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素（窒素、硫黄、リン、又はケイ素の酸化形態；窒素（例えば、四級化形態、イミニウム基のような形態等）、リン、硫黄、酸素の荷電形態等を含む）である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、ケイ素、リン、酸素、硫黄、又は窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、ケイ素、酸素、硫黄、又は窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸素、硫黄、又は窒素である。

【００４９】

複素環：本明細書で使用する場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式基」、及び「複素環式環」は、本明細書で使用する場合、互換的に使用され、飽和又は部分不飽和であり、１つ以上のヘテロ原子環原子を有する単環式、二環式、又は多環式環部分（例えば、３～３０員）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、飽和又は部分不飽和のいずれかであり、且つ炭素原子に加えて、１つ以上の、好ましくは１～４個の上で定義される通りのヘテロ原子を有する安定な５～７員単環式又は７～１０員二環式複素環式部分である。複素環の環原子に対する参照において使用されるとき、用語「窒素」は、置換された窒素を含む。一例として、飽和、又は酸素、硫黄、及び窒素から選択される０～３個のヘテロ原子を有する部分不飽和環において、窒素は、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルの場合のように）、ＮＨ（ピロリジニルの場合のように）、又は$^{+}$ＮＲ（Ｎ置換ピロリジニルの場合のように）であり得る。複素環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子でそのペンダント基に結合し得、環原子のいずれかは任意選択的に置換され得る。そのような飽和又は部分不飽和複素環式基の例として、

テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びキヌクリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」、及び「複素環式基」は、本明細書では互換的に使用され、ヘテロシクリル環が１つ以上のアリール、ヘテロアリール、又は脂環式環、例えば、インドリニル、３Ｈ－インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロキノリニルに融合される基も含む。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、又は多環式であり得る。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基を指し、アルキル及びヘテロシクリル部分は、独立して、任意選択的に置換される。

【００５０】

同一性：本明細書で使用する場合、用語「同一性」は、ポリマー分子間、例えば、核酸分子（例えば、オリゴヌクレオチド、ＤＮＡ、ＲＮＡ等）間及び／又はポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。いくつかの実施形態では、ポリマー分子は、それらの配列が少なくとも２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は９９％同一である場合、互いに「実質的に同一」であるとみなされる。２つの核酸又はポリペプチド配列の同一性パーセントの計算は、例えば、最適な比較目的のために２つの配列をアラインさせることによって実施し得る（例えば、最適なアラインメントのために第１及び第２の配列の一方又は両方にギャップを導入し得、同一ではない配列を、比較目的のために無視し得る）。ある特定の実施形態では、比較のためにアラインメントされる配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は実質的に１００％である。次に、対応する位置のヌクレオチドが比較される。第１の配列における位置が、第２の配列における対応する位置と同じ残基（例えば、ヌクレオチド又はアミノ酸）により占有される場合、その分子は、その位置で同一である。２つの配列間の同一性パーセントは、この２つの配列の最適アライメントのために導入する必要があるギャップ数及び各ギャップの長さを考慮した、これらの配列により共有される同一である位置の数の関数である。２つの配列間での配列比較及び同一性パーセントの決定は、数理的アルゴリズムを使用して達成され得る。例えば、２つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、ALIGNプログラム（バージョン２．０）に組み込まれているMeyers及びMillerのアルゴリズム（CABIOS, 1989, 4:11-17）を使用して決定され得る。いくつかの例示的な実施形態では、ALIGNプログラムでなされる核酸配列比較は、ＰＡＭ１２０重量残基表、１２のギャップ長ペナルティー、及び４のギャップペナルティーを使用する。或いは、２つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、ＮＷＳｇａｐｄｎａ．ＣＭＰマトリックスを使用するＧＣＧソフトフェアパッケージにおけるＧＡＰプログラムを使用して決定され得る。

【００５１】

ヌクレオチド間結合：本明細書で使用する場合、語句「ヌクレオチド間結合」は一般に、オリゴヌクレオチド又は核酸のヌクレオシド単位を連結する結合を指す。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、天然に存在するＤＮＡ及びＲＮＡ分子に広範囲に見出されるホスホジエステル結合（天然のリン酸結合（－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－）、当業者によって理解される通り、塩形態として存在し得る）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合（天然のリン酸結合ではない）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、「修飾されたヌクレオチド間結合」であり、ホスホジエステル結合の少なくとも１つの酸素原子又は－ＯＨは、異なる有機又は無機部分に置き換えられている。いくつかの実施形態では、そのような有機又は無機部分は、＝Ｓ、＝Ｓｅ、＝ＮＲ’、－ＳＲ’、－ＳｅＲ’、－Ｎ（R_2’）Ｂ（Ｒ’）$_3$、－Ｓ－、－Ｓｅ－、及び－Ｎ（Ｒ’）－から選択され、各Ｒ’は、独立して、本開示で

定義されており且つ説明されている通りである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ホスホトリエステル結合、ホスホロチオエート結合（又はホスホロチオエートジエステル結合、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＳＨ）Ｏ－、当業者によって理解される通り、塩形態として存在し得る）、又はホスホロチオエートトリエステル結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、例えば、ＰＮＡ（ペプチド核酸）又はＰＭＯ（ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー）結合のうちの１つである。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合（例えば、ある特定の提供されるオリゴヌクレオチドにおけるｎ００１）である。ヌクレオチド間結合が、この結合中の酸又は塩基部分の存在により所定のｐＨでアニオン又はカチオンとして存在し得ることは、当業者によって理解される。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、国際公開第２０１７／２１０６４７号で説明されている通り、ｓ、ｓ１、ｓ２、ｓ３、ｓ４、ｓ５、ｓ６、ｓ７、ｓ８、ｓ９、ｓ１０、ｓ１１、ｓ１２、ｓ１３、ｓ１４、ｓ１５、ｓ１６、ｓ１７、及びｓ１８と命名される修飾されたヌクレオチド間結合である。

【００５２】

インビトロ：本明細書で使用する場合、用語「インビトロ」は、生物体（例えば、動物、植物、及び／又は微生物）内ではなく、人工環境において（例えば試験管又は反応容器中、細胞培養物中等において）起こる事象を指す。

【００５３】

インビボ：本明細書で使用する場合、用語「インビボ」は、生物体（例えば、動物、植物、及び／又は微生物）内で起こる事象を指す。

【００５４】

結合リン：本明細書で定義される通り、語句「結合リン」は、参照される特定のリン原子がヌクレオチド間結合中に存在するリン原子であることを示すために使用され、リン原子は、天然に存在するＤＮＡ及びＲＮＡに存在する場合、ホスホジエステルヌクレオチド間結合のリン原子に対応する。いくつかの実施形態では、結合リン原子は、修飾されたヌクレオチド間結合中に存在しており、ここで、ホスホジエステル結合の各酸素原子は、任意選択的に且つ独立して、有機又は無機部分によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、結合リン原子は、キラル（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の場合）である。いくつかの実施形態では、結合リン原子は、アキラル（例えば、天然のリン酸結合の場合）である。

【００５５】

修飾された核酸塩基：用語「修飾された核酸塩基」、「修飾された塩基」等は、核酸塩基と化学的に異なるが核酸塩基の少なくとも１つの機能を果たし得る化学的部分を指す。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、修飾を含む核酸塩基である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、核酸塩基の少なくとも１つの機能の、例えば、少なくとも塩基の相補的配列を含む核酸に対する塩基対形成の能力があるポリマー中の部分を形成する能力がある。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの文脈における修飾された核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵではない核酸塩基を指す。

【００５６】

修飾されたヌクレオシド：用語「修飾されたヌクレオシド」は、天然のヌクレオシドから誘導されるか又はそれと化学的に類似するが、天然のヌクレオシドからそれを区別する化学修飾を含む部分を指す。修飾されたヌクレオシドの非限定的な例として、塩基及び／又は糖での修飾を含むものが挙げられる。修飾されたヌクレオシドの非限定的な例として、糖で２’修飾を有するものが挙げられる。修飾されたヌクレオシドの非限定的な例として、脱塩基ヌクレオシド（核酸塩基を欠く）も挙げられる。いくつかの実施形態では、修

飾されたヌクレオシドは、ヌクレオシドの少なくとも１つの機能、例えば、少なくとも塩基の相補的配列を含む核酸に対する塩基対形成の能力があるポリマー中の部分を形成する能力がある。

【００５７】

修飾されたヌクレオチド：用語「修飾されたヌクレオチド」は、天然のヌクレオチドと構造的に異なるが、天然のヌクレオチドの少なくとも１つの機能を果たし得る任意の化学的部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチドは、糖、塩基、及び／又はヌクレオチド間結合で修飾を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチドは、修飾された糖、修飾された核酸塩基、及び／又は修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチドは、ヌクレオチドの少なくとも１つの機能、例えば、少なくとも塩基の相補的配列を含む核酸に対する塩基対形成の能力があるポリマー中のサブユニットを形成する能力がある。

【００５８】

修飾された糖：用語「修飾された糖」は、糖を置き換え得る部分を指す。修飾された糖は、糖の空間配置、電気的特性、又はいくつかの他の物理化学的特性を模倣する。いくつかの実施形態では、本開示で説明されている通り、修飾された糖は、置換されたリボース又はデオキシリボースである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾を含む。有用な２’－修飾の例は、当技術分野で広く利用されており、且つ本明細書で説明されている。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－Ｆである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～１０脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖（例えば、ＬＮＡ、ＢＮＡ等で使用される糖）である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの文脈において、修飾された糖は、典型的には天然のＲＮＡ又はＤＮＡにおいて見出される通りのリボース又はデオキシリボースではない糖である。

【００５９】

核酸：用語「核酸」は、本明細書で使用する場合、任意のヌクレオチド及びそのポリマーを含む。用語「ポリヌクレオチド」は、本明細書で使用する場合、リボヌクレオチド（ＲＮＡ）若しくはデオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）又はこれらの組み合わせのいずれかの任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態を指す。これらの用語は、分子の一次構造を指し、したがって二本鎖及び一本鎖ＤＮＡ並びに二本鎖及び一本鎖ＲＮＡを含む。これらの用語は、等価物として、メチル化、保護された、及び／又はキャップ付加されたヌクレオチド又はポリヌクレオチドを介するが、これらに限定されないもの等の修飾されたヌクレオチド及び／又は修飾されたポリヌクレオチドを含むＲＮＡ又はＤＮＡのいずれかの類似体を含む。これらの用語は、ポリ－又はオリゴ－リボヌクレオチド（ＲＮＡ）、及びポリ－又はオリゴ－デオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）；核酸塩基及び／又は修飾された核酸塩基のＮ－グリコシド又はＣ－グリコシドから誘導されるＲＮＡ又はＤＮＡ；糖及び／又は修飾された糖から誘導される核酸；並びにホスフェート架橋及び／又は修飾されたヌクレオチド間結合から誘導される核酸を包含する。この用語は、核酸塩基、修飾された核酸塩基、糖、修飾された糖、ホスフェート架橋、又は修飾されたヌクレオチド間結合の任意の組み合わせを含有する核酸を包含する。例として、リボース部分を含有する核酸、デオキシ－リボースを含有する核酸、リボース及びデオキシリボース部分の両方を含有する核酸、リボース及び修飾されたリボース部分を含有する核酸が挙げられるが、これらに限定されない。別段の指定がない限り、接頭辞のポリ－は、２～約１０，０００個のヌクレオチド単量体単位を含有する核酸を指し、接頭辞のオリゴ－は、２～約２００個のヌクレオチド単量体単位を含有する核酸を指す。

【００６０】

核酸塩基：用語「核酸塩基」は、配列特異的な様式で一方の核酸鎖をもう一方の相補鎖に結合する水素結合に関与する核酸の部分を指す。最も一般的な天然に存在する核酸塩基

は、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、ウラシル（Ｕ）、シトシン（Ｃ）、及びチミン（Ｔ）である。いくつかの実施形態では、天然に存在する核酸塩基は、修飾されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、又はチミンである。いくつかの実施形態では、天然に存在する核酸塩基は、メチル化されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、又はチミンである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ヘテロアリール環を含み、環原子は窒素であり、ヌクレオシドの場合、窒素は、糖部分に結合している。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、複素環式環を含み、環原子は窒素であり、ヌクレオシドの場合、窒素は、糖部分に結合している。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、「修飾された核酸塩基」、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、ウラシル（Ｕ）、シトシン（Ｃ）、及びチミン（Ｔ）以外の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵである。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵの置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、メチル化されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、又はチミンである。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、核酸塩基の空間配置、電子的特性、又はいくつかの他の物理化学的特性を模倣し、且つ配列特異的な様式で一方の核酸鎖をもう一方のものに結合する水素結合の特性を保持する。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、オリゴヌクレオチド二重鎖の細胞内酵素又は活性による融解挙動、認識に実質的に影響を及ぼすことなく５種の天然に存在する塩基（ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、又はグアニン）の全てと対形成し得る。本明細書で使用する場合、用語「核酸塩基」は、修飾された核酸塩基及び核酸塩基類似体等の天然の又は天然に存在するヌクレオチドの代わりに使用される構造的類似体も包含する。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの任意選択的に置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、「核酸塩基」は、オリゴヌクレオチド又は核酸における核酸塩基単位（例えば、オリゴヌクレオチド又は核酸の場合のようなＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵ）を指す。

【００６１】

ヌクレオシド：用語「ヌクレオシド」は、核酸塩基又は修飾された核酸塩基が糖又は修飾された糖に共有結合している部分を指す。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、天然のヌクレオシドであり、例えば、アデノシン、デオキシアデノシン、グアノシン、デオキシグアノシン、チミジン、ウリジン、シチジン、又はデオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、修飾されたヌクレオシドであり、例えば、アデノシン、デオキシアデノシン、グアノシン、デオキシグアノシン、チミジン、ウリジン、シチジン、及びデオキシシチジンから選択される置換された天然のヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、修飾されたヌクレオシドであり、例えば、アデノシン、デオキシアデノシン、グアノシン、デオキシグアノシン、チミジン、ウリジン、シチジン、及びデオキシシチジンから選択される天然のヌクレオシドの置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、「ヌクレオシド」は、オリゴヌクレオチド又は核酸におけるヌクレオシド単位を指す。

【００６２】

ヌクレオチド：用語「ヌクレオチド」は、本明細書で使用する場合、核酸塩基、糖、及び１つ以上のヌクレオチド間結合（例えば、天然のＤＮＡ及びＲＮＡにおけるリン酸結合）からなるポリヌクレオチドの単量体単位を指す。天然に存在する塩基［グアニン、（Ｇ）、アデニン、（Ａ）、シトシン、（Ｃ）、チミン、（Ｔ）、及びウラシル（Ｕ）］は、プリン又はピリミジンの誘導体であるが、天然に存在する塩基類似体及び天然に存在しない塩基類似体も含まれることが理解されるべきである。天然に存在する糖は、ペントース（五炭糖）デオキシリボース（ＤＮＡを形成する）又はリボース（ＲＮＡを形成する）であるが、天然に存在する糖類似体及び天然に存在しない糖類似体も含まれることが理解されるべきである。ヌクレオチドは、ヌクレオチド間結合を介して連結されて、核酸、又はポリヌクレオチドを形成する。多くのヌクレオチド間結合は、当技術分野で既知である（ホスフェート、ホスホロチオエート、ボラノホスフェート等を介するもの等であるが、こ

れらに限定されない）。人工核酸として、ＰＮＡ（ペプチド核酸）、ホスホトリエステル、ホスホロチオエート、Ｈ－ホスホネート、ホスホロアミダート、ボラノホスフェート、メチルホスホネート、ホスホノアセテート、チオホスホノアセテート、及び本明細書で説明されているもの等の天然の核酸のホスフェート骨格の他のバリアントが挙げられる。いくつかの実施形態では、天然のヌクレオチドは、天然に存在する塩基、糖、及びヌクレオチド間結合を含む。本明細書で使用する場合、用語「ヌクレオチド」は、修飾されたヌクレオチド及びヌクレオチド類似体等の、天然の又は天然に存在するヌクレオチドの代わりに使用される構造的類似体も包含する。いくつかの実施形態では、「ヌクレオチド」は、オリゴヌクレオチド又は核酸におけるヌクレオチド単位を指す。

【００６３】

オリゴヌクレオチド：用語「オリゴヌクレオチド」は、ヌクレオチドのポリマー又はオリゴマーを指し、天然の及び非天然の核酸塩基、糖、及びヌクレオチド間結合の任意の組み合わせを含有し得る。

【００６４】

オリゴヌクレオチドは、一本鎖又は二本鎖であり得る。一本鎖オリゴヌクレオチドは、二本鎖領域（一本鎖オリゴヌクレオチドの２つの部分によって形成される）を有し得、２本のオリゴヌクレオチド鎖を含む二本鎖オリゴヌクレオチドは、例えば、２本のオリゴヌクレオチド鎖が互いに相補的ではない領域で一本鎖領域を有し得る。オリゴヌクレオチドの例として、構造遺伝子、制御及び終結領域を含む遺伝子、ウイルス又はプラスミドＤＮＡ等の自己複製系、一本鎖及び二本鎖ＲＮＡｉ薬剤並びに他のＲＮＡ干渉試薬（ＲＮＡｉ薬剤又はｉＲＮＡ薬剤）、ｓｈＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、マイクロＲＮＡ、マイクロＲＮＡ模倣体、スーパーｍｉｒ、アプタマー、アンチｍｉｒ、アンタゴｍｉｒ、Ｕｌアダプター、三重鎖形成オリゴヌクレオチド、Ｇ－四重鎖オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ活性化因子、免疫刺激性オリゴヌクレオチド、及びデコイ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。

【００６５】

本開示のオリゴヌクレオチドは、様々な長さのものであり得る。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２～約２００ヌクレオシド長の範囲であり得る。様々な関連する実施形態では、オリゴヌクレオチドの一本鎖、二本鎖、又は三本鎖は、約４～約１０ヌクレオシド、約１０～約５０ヌクレオシド、約２０～約５０ヌクレオシド、約１５～約３０ヌクレオシド、約２０～約３０ヌクレオシド長の長さの範囲であり得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約９～約３９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２５～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２６～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２７～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２８～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２９～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約３０～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約３１～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約３２～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２５～約６０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２５～約５０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２５～約４０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約３０～約４０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも６ヌクレオシド長である。

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１１ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１２ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３１ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３２ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３３ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３４ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３１ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３２ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３３ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３４ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、４０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド長において計数される各ヌクレオシドは、独立して、少なくとも１つの窒素環原子を有する環を含む核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド長において計数される各ヌクレオシドは、独立して、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの任意選択的に置換された互変異性体を含む。

【００６６】

オリゴヌクレオチド型：本明細書で使用する場合、語句「オリゴヌクレオチド型」は、特定の塩基配列、骨格結合のパターン（すなわち、ヌクレオチド間結合型のパターン、例えば、ホスフェート、ホスホロチオエート、ホスホロチオエートトリエステル等）、骨格のキラル中心のパターン［すなわち、結合リンの立体化学（Ｒｐ／Ｓｐ）のパターン］、及び骨格リンの修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドを定義するために使用される。いくつかの実施形態では、一般的に命名される「型」のオリゴヌクレオチドは、互いに構造的に同一である。

【００６７】

当業者は、本開示の合成方法が、オリゴヌクレオチド鎖の各ヌクレオチド単位が、結合リンでの特定の立体化学及び／又は結合リンでの特定の修飾、及び／又は特定の塩基、及び／又は特定の糖を有するように先行して設計され及び／又は選択され得るように、オリゴヌクレオチド鎖の合成の間にある程度の制御をもたらすことを理解するであろう。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、結合リンで特定の組み合わせの立体中心を有するように先行して設計され、及び／又は選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、結合リンで特定の組み合わせの修飾を有するように設計され、及び／又は決定される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、特定の組み合わせの塩基を有するように設計され、及び／又は選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、上記の構造的特徴の１つ以上の特定の組み合わせを有するように設計され、及び／又は選択される。いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチド分子を含むか又はそれらからなる組成物（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）を提供する。いくつかの実施形態では、全てのそのような分子は、同じ型のものである（すなわち、互いに構造的に同一である）。しかしながら、いくつかの実施形態では、提供される組成物は、典型的には既定の相対量で異なる型の複数のオリゴヌクレオチドを含む。

【００６８】

任意選択的に置換された：本明細書で説明されている通り、本開示の化合物（例えばオリゴヌクレオチド）は、任意選択的に置換された部分及び／又は置換された部分を含有し得る。一般に、用語「置換された」は、用語「任意選択的に」が先行するかどうかに関わらず、指定された部分の１つ以上の水素が好適な置換基で置き換えられていることを意味する。別段の指示がない限り、「任意選択的に置換された」基は、この基の各々の置換可能な位置に好適な置換基を有し得、任意の所与の構造における複数２つ以上の位置が、指定の基から選択される２つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置で同じであるか又は異なり得る。いくつかの実施形態では、任意選択的に置換された基は、置換されていない。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用する場合、用語「安定な」は、それらの生成、検出、並びにある特定の実施形態ではそれらの採取、精製、及び本明細書で開示されている目的の１つ以上のための使用を可能にする条件に供されたとき、実質的に変化しない化合物を指す。ある特定の置換基を、下記で説明する。

【００６９】

置換可能な原子上の好適な一価置換基、例えば、好適な炭素原子は、独立して、ハロゲン；－（CH_2）$_{0～4}$Ｒ°；－（CH_2）$_{0～4}$ＯＲ°；－Ｏ（CH_2）$_{0～4}$Ｒ°、－Ｏ－（CH_2）$_{0～4}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－（CH_2）$_{0～4}$ＣＨ（ＯＲ°）$_2$；Ｒ°で置換され得る－（CH_2）$_{0～4}$Ｐｈ；Ｒ°で置換され得る－（CH_2）$_{0～4}$Ｏ（CH_2）$_{0～1}$Ｐｈ；Ｒ°で置換され得る－ＣＨ＝ＣＨＰｈ；Ｒ°で置換され得る－（CH_2）$_{0～4}$Ｏ（CH_2）$_{0～1}$－ピリジル；－NO_2；－ＣＮ；－N_3；－（CH_2）$_{0～4}$Ｎ（Ｒ°）$_2$；－（CH_2）$_{0～4}$Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｓ）Ｒ°；－（CH_2）$_{0～4}$Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＮＲ°$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｓ）ＮＲ°$_2$；－（CH_2）$_{0～4}$Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＮＲ°$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－（CH_2）$_{0～4}$Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｃ（Ｓ）Ｒ°；－（CH_2）$_{0～4}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－（CH_2）

０～４Ｃ（Ｏ）ＳＲ°；－（ＣＨ２）０～４Ｃ（Ｏ）ＯＳｉＲ°３；－（ＣＨ２）０～４ＯＣ（Ｏ）Ｒ°；－ＯＣ（Ｏ）（ＣＨ２）０～４ＳＲ°、－ＳＣ（Ｓ）ＳＲ°；－（ＣＨ２）０～４ＳＣ（Ｏ）Ｒ°；－（ＣＨ２）０～４Ｃ（Ｏ）ＮＲ°２；－Ｃ（Ｓ）ＮＲ°２；－Ｃ（Ｓ）ＳＲ°；－（ＣＨ２）０～４ＯＣ（Ｏ）ＮＲ°２；－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＲ°）Ｒ°；－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｃ（ＮＯＲ°）Ｒ°；－（ＣＨ２）０～４ＳＳＲ°；－（ＣＨ２）０～４Ｓ（Ｏ）２Ｒ°；－（ＣＨ２）０～４Ｓ（Ｏ）２ＯＲ°；－（ＣＨ２）０～４ＯＳ（Ｏ）２Ｒ°；－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ°２；－（ＣＨ２）０～４Ｓ（Ｏ）Ｒ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｓ（Ｏ）２ＮＲ°２；－Ｎ（Ｒ°）Ｓ（Ｏ）２Ｒ°；－Ｎ（ＯＲ°）Ｒ°；－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ°２；－Ｓｉ（Ｒ°）３；－ＯＳｉ（Ｒ°）３；－Ｂ（Ｒ°）２；－ＯＢ（Ｒ°）２；－ＯＢ（ＯＲ°）２；－Ｐ（Ｒ°）２；－Ｐ（ＯＲ°）２；－Ｐ（Ｒ°）（ＯＲ°）；－ＯＰ（Ｒ°）２；－ＯＰ（ＯＲ°）２；－ＯＰ（Ｒ°）（ＯＲ°）；－Ｐ（Ｏ）（Ｒ°）２；－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ°）２；－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ°）２；－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ°）２；－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ°）（ＳＲ°）；－ＳＰ（Ｏ）（Ｒ°）２；－ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ°）２；－Ｎ（Ｒ°）Ｐ（Ｏ）（Ｒ°）２；－Ｎ（Ｒ°）Ｐ（Ｏ）（ＯＲ°）２；－Ｐ（Ｒ°）２［Ｂ（Ｒ°）３］；－Ｐ（ＯＲ°）２［Ｂ（Ｒ°）３］；－ＯＰ（Ｒ°）２［Ｂ（Ｒ°）３］；－ＯＰ（ＯＲ°）２［Ｂ（Ｒ°）３］；－（Ｃ１～４直鎖又は分岐状アルキレン）Ｏ－Ｎ（Ｒ°）２；又は－（Ｃ１～４直鎖又は分岐状アルキレン）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｎ（Ｒ°）２であり、各Ｒ°は、本明細書で定義される通りに置換され得、且つ独立して、水素、Ｃ１～２０脂肪族、窒素、酸素、硫黄、ケイ素、及びリンから独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有するＣ１～２０ヘテロ脂肪族、－ＣＨ２－（Ｃ６～１４アリール）、－Ｏ（ＣＨ２）０～１（Ｃ６～１４アリール）、－ＣＨ２－（５～１４員ヘテロアリール環）、窒素、酸素、硫黄、ケイ素、及びリンから独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する５～２０員の単環式、二環式、又は多環式の飽和、部分不飽和又はアリール環であるか、又は上記の定義にも関わらず、Ｒ°の２つの独立した存在が、それらの介在原子と合わせて、下記で定義される通りに置換され得る、窒素、酸素、硫黄、ケイ素、及びリンから独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する５～２０員の単環式、二環式、又は多環式の飽和、部分不飽和又はアリール環を形成する。

【００７０】

Ｒ°（又はＲ°の２つの独立した存在により、それらの介在原子と合わせて形成される環）上の好適な一価置換基は、独立して、ハロゲン、－（ＣＨ２）０～２Ｒ・、－（ハロＲ・）、－（ＣＨ２）０～２ＯＨ、－（ＣＨ２）０～２ＯＲ・、－（ＣＨ２）０～２ＣＨ（ＯＲ・）２；－Ｏ（ハロＲ・）、－ＣＮ、－Ｎ３、－（ＣＨ２）０～２Ｃ（Ｏ）Ｒ・、－（ＣＨ２）０～２Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（ＣＨ２）０～２Ｃ（Ｏ）ＯＲ・、－（ＣＨ２）０～２ＳＲ・、－（ＣＨ２）０～２ＳＨ、－（ＣＨ２）０～２ＮＨ２、－（ＣＨ２）０～２ＮＨＲ・、－（ＣＨ２）０～２ＮＲ・２、－ＮＯ２、－ＳｉＲ・３、－ＯＳｉＲ・３、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ・、－（Ｃ１～４直鎖若しくは分岐アルキレン）Ｃ（Ｏ）ＯＲ・又は－ＳＳＲ・（式中、各Ｒ・は、非置換であるか、又は「ハロ」が前に置かれる場合、１つ以上のハロゲンのみで置換されている）であり、独立して、Ｃ１～４脂肪族、－ＣＨ２Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ２）０～１Ｐｈ、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和又はアリール環から選択される。Ｒ°の飽和炭素原子上の好適な二価の置換基は、＝Ｏ及び＝Ｓを含む。

【００７１】

例えば、好適な炭素原子上の好適な二価置換基は、独立して、下記：＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮＲ＊２、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）Ｒ＊、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ＊、＝ＮＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ＊、＝ＮＲ＊、＝ＮＯＲ＊、－Ｏ（Ｃ（Ｒ＊２））２～３Ｏ－、又は－Ｓ（Ｃ（Ｒ＊２））２～３Ｓ－であり、Ｒ＊の各々の独立した存在は、水素、下記で定義する通りに置換され得るＣ１～６脂肪族、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員の飽和環、部分不飽和環、又はアリール環から選択される。「任意選択的に置換された」基の近接する置換可能な炭素に結合する好適な二価置換基と

して、－Ｏ（ＣＲ＊$_2$）$_{2～3}$Ｏ－が挙げられ、Ｒ＊の各々の独立した存在は、水素、下記で定義する通りに置換され得るＣ$_{1～6}$脂肪族、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員の飽和環、部分不飽和環、並びにアリール環から選択される。

【００７２】

Ｒ＊の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、－Ｒ・、－（ハロＲ・）、－ＯＨ、－ＯＲ・、－Ｏ（ハロＲ・）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ・、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ・、－ＮＲ・$_2$又は－ＮＯ$_2$（各Ｒ・は、非置換であるか、又は「ハロ」が前に置かれる場合、１つ以上のハロゲンのみで置換されている）であり、独立して、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0～1}$Ｐｈ、又は独立して、窒素、酸素及び硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和又はアリール環である。

【００７３】

いくつかの実施形態では、置換可能な窒素上の好適な置換基は、独立して、－Ｒ†、－ＮＲ$^{\dagger}_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ†、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$^{\dagger}_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ$^{\dagger}_2$、－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ$^{\dagger}_2$、又は－Ｎ（Ｒ†）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†であり、各Ｒ†は、独立して、水素、下記で定義する通りに置換され得るＣ$_{1～6}$脂肪族、非置換－ＯＰｈ、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員の飽和環、部分不飽和環、若しくはアリール環であるか、又は上記の定義にもかかわらず、Ｒ†の２つの独立した存在を、それらの介在原子と合わせて、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換３～１２員の飽和環、部分不飽和環、又はアリール単環式若しくは二環式環を形成する。

【００７４】

Ｒ†の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、－Ｒ・、－（ハロＲ・）、－ＯＨ、－ＯＲ・、－Ｏ（ハロＲ・）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ・、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ・、－ＮＲ・$_2$又は－ＮＯ$_2$（各Ｒ・は、非置換であるか、又は「ハロ」が前に置かれる場合、１つ以上のハロゲンのみで置換されている）であり、独立して、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0～1}$Ｐｈ、又は独立して、窒素、酸素及び硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和又はアリール環である。

【００７５】

Ｐ－修飾：本明細書で使用する場合、用語「Ｐ－修飾」は、立体化学修飾以外の結合リンでの任意の修飾を指す。いくつかの実施形態では、Ｐ－修飾は、結合リンに共有結合したペンダント部分の付加、置換、又は除去を含む。

【００７６】

部分不飽和：本明細書で使用する場合、用語「部分不飽和」は、少なくとも１つの二重結合又は三重結合を含む環部分を指す。用語「部分不飽和」は、複数の部位の不飽和を有する環を包含することが意図されるが、本明細書で定義される通りのアリール又はヘテロアリール部分を含むことは意図されない。

【００７７】

医薬組成物：本明細書で使用する場合、用語「医薬組成物」は、１つ以上の薬学的に許容される担体と共に製剤化された活性薬剤を指す。いくつかの実施形態では、活性薬剤は、適切な集団に投与されるときに既定の治療効果を達成する統計的に有意な可能性を示す治療レジメンにおける投与に適した単位用量で存在する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、下記に適合するものを含む固体又は液体形態における投与：経口投与、例えば、水薬（水性又は非水性の溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下、及び全身性吸収を標的にするもの、ボーラス、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤；例えば、無菌溶液若しくは懸濁液、又は徐放製剤としての、例えば、皮下、筋肉内、静脈内又は硬膜外注射による非経口投与；例えば、皮膚、肺、又は口腔に適用されるクリーム剤、軟

膏剤、又は制御放出パッチ若しくは噴霧剤としての局所適用；例えば、腟坐薬、クリーム剤、又は泡として腟内又は直腸内；舌下；眼球；経皮；又は経鼻、肺、及び他の粘膜表面のために特別に製剤化され得る。

【００７８】

薬学的に許容される：本明細書で使用する場合、語句「薬学的に許容される」は、適切な医学的判断の範囲内において、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題若しくは合併症を起こさず、合理的なベネフィット／リスク比に対応した化合物、材料、組成物及び／又は剤形を指す。

【００７９】

薬学的に許容される担体：本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される担体」は、ある器官、又は身体の部分から別の器官、又は身体の部分に対象化合物を運ぶか又は輸送することに関与する液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、又は材料を被包する溶媒等の薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と相溶性であり且つ患者に有害でないという意味で「許容され」なければならない。薬学的に許容される担体としての役割を果たし得る材料のいくつかの例として、ラクトース、グルコース及びスクロース等の糖類；コーンスターチ及びジャガイモデンプン等のデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース等のセルロース及びその誘導体；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び坐薬ワックス等の賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油等の油；プロピレングリコール等のグリコール類；グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール等のポリオール類；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル等のエステル類；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム等の緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール；ｐＨ緩衝溶液；ポリエステル類、ポリカーボネート類及び／又はポリ無水物類；並びに医薬製剤に利用される他の非毒性の適合性のある物質が挙げられる。

【００８０】

薬学的に許容される塩：用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書で使用する場合、医薬に関連して使用に適切なそのような化合物の塩、すなわち、適切な医学的判断の範囲内において、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答等を起こさず、合理的なベネフィット／リスク比に対応した、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに適した塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野でよく知られている。例えば、S．M．Bergeらは、薬学的に許容される塩について、J．Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)で詳細に説明している。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩として、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸等の無機酸、又は酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸等の有機酸により形成されるか或いはイオン交換等の当技術分野において使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である無毒性の酸付加塩が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では

、提供される化合物は、１つ以上の酸性基を含み（例えばオリゴヌクレオチド）、薬学的に許容される塩は、アルカリ、アルカリ土類金属、又はアンモニウム（例えば、Ｎ（Ｒ）$_3$のアンモニウム塩、各Ｒは、独立して定義され、且つ本開示で説明されている）塩である。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩として、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、カリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、カルシウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩として、適切な場合には、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、１～６個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩等の対イオンを使用して形成される無毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。いくつかの実施形態では、提供される化合物は、複数の酸基を含み、例えば、オリゴヌクレオチドは、２つ以上の酸性基（例えば、天然のリン酸結合、及び／又は修飾されたヌクレオチド間結合において）を含み得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩、又は一般にそのような化合物の塩は、同じであり得るか又は異なり得る２つ以上のカチオンを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩（又は一般に塩）において、酸性基中の全てのイオン化可能な水素（例えば、約１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、又は２以下、いくつかの実施形態では、約７以下；いくつかの実施形態では、約６以下；いくつかの実施形態では、約５以下；いくつかの実施形態では、約４以下；いくつかの実施形態では、約３以下のｐＫａを有する水溶液中）は、カチオンと置き換えられている。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエート及びリン酸基は、独立して、その塩形態で存在する（例えば、ナトリウム塩の場合、それぞれ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＮａ）－Ｏ－及び－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＮａ）－Ｏ－）。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエート及びホスフェートヌクレオチド間結合は、独立して、その塩形態で存在する（例えば、ナトリウム塩の場合、それぞれ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＮａ）－Ｏ－及び－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＮａ）－Ｏ－）。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、オリゴヌクレオチドのナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、オリゴヌクレオチドのナトリウム塩であり、各酸性リン酸基及び修飾されたリン酸基（例えば、ホスホロチオエート、ホスフェート等）は、もしあれば、塩形態として存在する（全てがナトリウム塩）。

【００８１】

既定：既定（predetermined）（又は既定（pre-determined））は、例えば、不規則に起こるか、不規則であるか、又は制御を伴わずに達成されたものとは対照的に、計画的に選択されたか又は非ランダムか又は制御されていることを意味する。本明細書を読む当業者は、本開示が、オリゴヌクレオチド組成物に組み込まれることになる特定の化学及び／又は立体化学の特徴の選択を可能にし、さらにそのような化学及び／又は立体化学の特徴を有するオリゴヌクレオチド組成物の制御された調製を可能にする技術を提供することを理解するであろう。そのように提供される組成物は、本明細書で説明されている通り「既定の」ものである。特定の化学及び／又は立体化学の特徴を意図的に生成するように制御されていないプロセスを通じて偶然生成されたため、ある特定のオリゴヌクレオチドを含有する可能性がある組成物は、「既定の」組成物ではない。いくつかの実施形態では、既定の組成物は、意図的に再現され得るものである（例えば、制御されたプロセスの反復による）。いくつかの実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドの既定のレベルは、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドの絶対量、及び／又は相対量（比、パーセンテージ等）が制御されることを意味する。いくつかの実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドの既定のレベルは、キラル制御されたオリゴヌクレオチドの調製により達成される。

【００８２】

保護基：用語「保護基」は、本明細書で使用する場合、当技術分野でよく知られており、全体が参照により本明細書に組み込まれるOrganic Synthesis, T. W. Greene and

P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999のProtecting Groupsで詳細に説明されているものを含む。チャプター２の全体が参照により本明細書に組み込まれるSerge L. Beaucage et al. 06/2012によって編集されたCurrent Protocols in Nucleic Acid Chemistryに記載されるヌクレオシド及びヌクレオチド化学に特別に適合されたそれらの保護基も含まれる。好適なアミノ－保護基として、カルバミン酸メチル、カルバミン酸（carbamante）エチル、カルバミン酸９－フルオレニルメチル（Ｆｍｏｃ）、カルバミン酸９－（２－スルホ）フルオレニルメチル、カルバミン酸９－（２，７－ジブロモ）フルオロエニルメチル、カルバミン酸２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチル（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、カルバミン酸４－メトキシフェナシル（Ｐｈｅｎｏｃ）、カルバミン酸２，２，２－トリクロロエチル（Ｔｒｏｃ）、カルバミン酸２－トリメチルシリルエチル（Ｔｅｏｃ）、カルバミン酸２－フェニルエチル（ｈＺ）、カルバミン酸１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチル（Ａｄｐｏｃ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２－ハロエチル、カルバミン酸１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチル（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチル（ＴＣＢＯＣ）、カルバミン酸１－メチル－１－（４－ビフェニルイル）エチル（Ｂｐｏｃ）、カルバミン酸１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチル（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、カルバミン酸２－（２’－及び４’－ピリジル）エチル（Ｐｙｏｃ）、カルバミン酸２－（Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチル、カルバミン酸ｔ－ブチル（ＢＯＣ）、カルバミン酸１－アダマンチル（Ａｄｏｃ）、カルバミン酸ビニル（Ｖｏｃ）、カルバミン酸アリル（Ａｌｌｏｃ）、カルバミン酸１－イソプロピルアリル（Ｉｐａｏｃ）、カルバミン酸シンナミル（Ｃｏｃ）、カルバミン酸４－ニトロシンナミル（Ｎｏｃ）、カルバミン酸８－キノリル、カルバミン酸Ｎ－ヒドロキシピペリジニル、カルバミン酸アルキルジチオ、カルバミン酸ベンジル（Ｃｂｚ）、カルバミン酸ｐ－メトキシベンジル（Ｍｏｚ）、カルバミン酸ｐ－ニトベンジル（nitobenzyl）、カルバミン酸ｐ－ブロモベンジル、カルバミン酸ｐ－クロロベンジル、カルバミン酸２，４－ジクロロベンジル、カルバミン酸４－メチルスルフィニルベンジル（Ｍｓｚ）、カルバミン酸９－アントリルメチル、カルバミン酸ジフェニルメチル、カルバミン酸２－メチルチオエチル、カルバミン酸２－メチルスルホニルエチル、カルバミン酸２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチル、カルバミン酸［２－（１，３－ジチアニル）］メチル（Ｄｍｏｃ）、カルバミン酸４－メチルチオフェニル（Ｍｔｐｃ）、カルバミン酸２，４－ジメチルチオフェニル（Ｂｍｐｃ）、カルバミン酸２－ホスホニオエチル（Ｐｅｏｃ）、カルバミン酸２－トリフェニルホスホニオイソプロピル（Ｐｐｏｃ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２－シアノエチル、カルバミン酸ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジル、カルバミン酸ｐ－（ジヒドロキシボリル）ベンジル、カルバミン酸５－ベンゾイソオキサゾリルメチル、カルバミン酸２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチル（Ｔｃｒｏｃ）、カルバミン酸ｍ－ニトロフェニル、カルバミン酸３，５－ジメトキシベンジル、カルバミン酸ｏ－ニトロベンジル、カルバミン酸３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジル、カルバミン酸フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチル、フェノチアジニル－（１０）－カルボニル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノカルボニル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオカルボニル誘導体、カルバミン酸ｔ－アミル、チオカルバミン酸Ｓ－ベンジル、カルバミン酸ｐ－シアノベンジル、カルバミン酸シクロブチル、カルバミン酸シクロヘキシル、カルバミン酸シクロペンチル、カルバミン酸シクロプロピルメチル、カルバミン酸ｐ－デシルオキシベンジル、カルバミン酸２，２－ジメトキシカルボニルビニル、カルバミン酸ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジル、カルバミン酸１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピル、カルバミン酸１，１－ジメチルプロピニル、カルバミン酸ジ（２－ピリジル）メチル、カルバミン酸２－フラニルメチル、カルバミン酸２－ヨードエチル、カルバミン酸イソボルニル（isoborynl）、カルバミン酸イソブチル、カルバミン酸イソニコチニル、カルバミン酸ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジル、カルバミン酸１－メチルシクロブチル、カルバミン酸１－メチルシクロヘキシル

、カルバミン酸１－メチル－１－シクロプロピルメチル、カルバミン酸１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル、カルバミン酸１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチル、カルバミン酸１－メチル－１－フェニルエチル、カルバミン酸１－メチル－１－（４－ピリジル）エチル、カルバミン酸フェニル、カルバミン酸ｐ－（フェニルアゾ）ベンジル、カルバミン酸２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニル、カルバミン酸４－（トリメチルアンモニウム）ベンジル、カルバミン酸２，４，６－トリメチルベンジル、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、３－フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、３－ピリジルカルボキサミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、ｐ－フェニルベンズアミド、ｏ－ニトフェニルアセトアミド、ｏ－ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド，（Ｎ’－ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ）アセトアミド、３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロパンアミド、３－（ｏ－ニトロフェニル）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロパンアミド、４－クロロブタンアミド、３－メチル－３－ニトロブタンアミド、ｏ－ニトロシンアミド、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、ｏ－ニトロベンズアミド、ｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミド、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロオリン（pyroolin）－３－イル）アミン、四級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリシリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリシリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタカルボニルクロム－又はタングステン）カルボニル］アミン、Ｎ－銅キレート化合物、Ｎ－亜鉛キレート化合物、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホロアミド酸、ホスホロアミド酸ジベンジル、ホスホロアミド酸ジフェニル、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６，－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスル

ホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、β－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが挙げられる。

【００８３】

好適に保護されたカルボン酸として、シリル－、アルキル－、アルケニル－、アリール－、及びアリールアルキル保護されたカルボン酸がさらに挙げられるが、これらに限定されない。好適なシリル基の例として、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル等が挙げられる。好適なアルキル基の例として、メチル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、トリチル、ｔ－ブチル、テトラヒドロピラン－２－イルが挙げられる。好適なアルケニル基の例として、アリルが挙げられる。好適なアリール基の例として、任意選択的に置換されたフェニル、ビフェニル、又はナフチルが挙げられる。好適なアリールアルキル基の例として、任意選択的に置換されたベンジル（例えば、ｐ－メトキシベンジル（ＭＰＭ）、３，４－ジメトキシベンジル、Ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル）、並びに２－及び４－ピコリルが挙げられる。

【００８４】

好適なヒドロキシル保護基として、メチル、メトキシルメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル，（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアヤコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル　Ｓ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４’’－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾル－１－イル）ビス（４’，４’’－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェ

ニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジチオラン－２－イル、ベンゾイソチアゾリルＳ，Ｓ－ジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ギ酸塩、ベンゾイルギ酸塩、酢酸塩、クロロ酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メトキシ酢酸塩、トリフェニルメトキシ酢酸塩、フェノキシ酢酸塩、ｐ－クロロフェノキシ酢酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、４－オキソペンタン酸塩（レブリナート）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタン酸塩（レブリノイルジチオアセタール）、ピバロアート、アダマノアート、クロトナート、４－メトキシクロトナート、安息香酸塩、ｐ－フェニル安息香酸塩、２，４，６－トリメチル安息香酸塩（メシトアート）、炭酸アルキルメチル、炭酸９－フルオレニルメチル（Ｆｍｏｃ）、炭酸アルキルエチル、炭酸アルキル２，２，２－トリクロロエチル（Ｔｒｏｃ）、炭酸２－（トリメチルシリル）エチル（ＴＭＳＥＣ）、炭酸２－（フェニルスルホニル）エチル（Ｐｓｅｃ）、炭酸２－（トリフェニルホスホニオ）エチル（Ｐｅｏｃ）、炭酸アルキルイソブチル、炭酸アルキルビニル、炭酸アルキルアリル、炭酸アルキルｐ－ニトロフェニル、炭酸アルキルベンジル、炭酸アルキルｐ－メトキシベンジル、炭酸アルキル３，４－ジメトキシベンジル、炭酸アルキルｏ－ニトロベンジル、炭酸アルキルｐ－ニトロベンジル、チオ炭酸アルキルＳ－ベンジル、炭酸４－エトキシ－１－ナフトチル、ジチオ炭酸メチル、２－ヨードベンゾアート、４－アジドブチラート、４－ニトロ－４－メチルペンタノアート、ｏ－（ジブロモメチル）ベンゾアート、２－ホルミルベンゼンスルホナート、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）ブチラート、２－（メチルチオメトキシメチル）ベンゾアート、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセタート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセタート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセタート、クロロジフェニルアセタート、イソブチラート、モノスクシナート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノアート、ｏ－（メトキシカルボニル）ベンゾアート、α－ナフトアート、ニトラート、アルキルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミダート、Ｎ－フェニルカルバミン酸アルキル、ボラート、ジメチルホスフィノチオイル、２，４－ジニトロフェニルスルフェン酸アルキル、スルファート、メタンスルホン酸塩（メシラート）、ベンジルスルホナート、トシラート（Ｔｓ）が挙げられる。１，２－又は１，３－ジオールを保護するために、保護基として、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、１－ｔ－ブチルエチリデンケタール、１－フェニルエチリデンケタール、（４－メトキシフェニル）エチリデンアセタール、２，２，２－トリクロロエチリデンアセタール、アセトニド、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタール、ベンジリデンアセタール、ｐ－メトキシベンジリデンアセタール、２，４－ジメトキシベンジリデンケタール、３，４－ジメトキシベンジリデンアセタール、２－ニトロベンジリデンアセタール、メトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタール、ジメトキシメチレンオルトエステル、１－メトキシエチリデンオルトエステル、１－エトキシエチリデンオルトエステル、１，２－ジメトキシエチリデンオルトエステル、α－メトキシベンジリデンオルトエステル、１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチリデン誘導体、α－（Ｎ，Ｎ’－ジメチルアミノ）ベンジリデン誘導体、２－オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジ－ｔ－ブチルシリレン基（ＤＴＢＳ）、１，３－（１，１，３，３－テトライソプロピルジシロキサニリデン）誘導体（ＴＩＰＤＳ）、テトラ－ｔ－ブトキシジシロキサン－１，３－ジイリデン誘導体（ＴＢＤＳ）、環式カルボナート、環式ボロナート、ボロン酸エチル、及びボロン酸フェニルが挙げられる。

【００８５】

いくつかの実施形態では、ヒドロキシル保護基は、アセチル、ｔ－ブチル、ｔブトキシ

メチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、２－トリメチルシリルエチル、ｐ－クロロフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル、ベンゾイル、ｐ－フェニルベンゾイル、２，６－ジクロロベンジル、ジフェニルメチル、ｐ－ニトロベンジル、トリフェニルメチル（トリチル）、４，４’－ジメトキシトリチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、ベンゾイルギ酸、クロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフィウオロアセチル（trifiuoroacetyl）、ピバロイル、炭酸９－フルオレニルメチル、メシラート、トシラート、トリフラート、トリチル、モノメトキシトリチル（ＭＭＴｒ）、４，４’－ジメトキシトリチル、（ＤＭＴｒ）及び４，４’，４’’－トリメトキシトリチル（ＴＭＴｒ）、２－シアノエチル（ＣＥ又はＣｎｅ）、２－（トリメチルシリル）エチル（ＴＳＥ）、２－（２－ニトロフェニル）エチル、２－（４－シアノフェニル）エチル　２－（４－ニトロフェニル）エチル（ＮＰＥ）、２－（４－ニトロフェニルスルホニル）エチル、３，５－ジクロロフェニル、２，４－ジメチルフェニル、２－ニトロフェニル、４－ニトロフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－（２－ニトロフェニル）エチル、ブチルチオカルボニル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシ）トリチル、ジフェニルカルバモイル、レブリニル、２－（ジブロモメチル）ベンゾイル（Ｄｂｍｂ）、２－（イソプロピルチオメトキシメチル）ベンゾイル（Ｐｔｍｔ）、９－フェニルキサンテン－９－イル（ピクシル）、又は９－（ｐ－メトキシフェニル）キサンチン－９－イル（ＭＯＸ）である。いくつかの実施形態では、ヒドロキシル保護基の各々は、独立して、アセチル、ベンジル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、及び４，４’－ジメトキシトリチルから選択される。いくつかの実施形態では、ヒドロキシル保護基は、トリチル、モノメトキシトリチル、及び４，４’－ジメトキシトリチル基からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、リン結合保護基は、オリゴヌクレオチド合成全体にわたってリン結合（例えば、ヌクレオチド間結合）に結合する基である。いくつかの実施形態では、保護基は、ホスホロチオエート基の硫黄原子に結合する。いくつかの実施形態では、保護基は、ヌクレオチド間ホスホロチオエート結合の酸素原子に結合する。いくつかの実施形態では、保護基は、ヌクレオチド間リン酸結合の酸素原子に結合する。いくつかの実施形態では、保護基は、２－シアノエチル（ＣＥ若しくはＣｎｅ）、２－トリメチルシリルエチル、２－ニトロエチル、２－スルホニルエチル、メチル、ベンジル、ｏ－ニトロベンジル、２－（ｐ－ニトロフェニル）エチル（ＮＰＥ若しくはＮｐｅ）、２－フェニルエチル、３－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルカルボキサミド）－１－プロピル、４－オキソペンチル、４－メチルチオ－ｌ－ブチル、２－シアノ－１，１－ジメチルエチル、４－Ｎ－メチルアミノブチル、３－（２－ピリジル）－１－プロピル、２－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ピリジル）］アミノエチル、２－（Ｎ－ホルミル，Ｎ－メチル）アミノエチル、又は４－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ブチルである。

【００８６】

対象：本明細書で使用する場合、用語「対象」又は「試験対象」は、化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）又は組成物が、本開示に従って、例えば、実験、診断、予防、及び／又は治療のために投与される任意の生物体を指す。典型的な対象として、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及びヒト等の哺乳動物；昆虫；寄生虫等）、及び植物が挙げられる。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、疾患、障害及び／又は状態に罹患している場合があり、及び／又はそれになりやすい場合がある。

【００８７】

実質的に：本明細書で使用する場合、用語「実質的に」は、目的の特徴又は特性の全体的な又はほぼ全体的な範囲又は程度を示す定性的条件を指す。第２の配列と実質的に同一であるか又は相補的な塩基配列は、第２の配列と完全に同一ではないか又は相補的ではないが、第２の配列と大部分又はほぼ同一であるか又は相補的である。いくつかの実施形態では、別のオリゴヌクレオチド又は核酸と実質的に相補的な配列を有するオリゴヌクレオ

チドは、完全に相補的な配列を有するオリゴヌクレオチドと同様の様式でオリゴヌクレオチド又は核酸と二重鎖を形成する。加えて、生物学及び／又は化学分野の当業者は、生物学的及び化学的事象が完了に到り及び／又は完全になるまで進行するか、又は絶対的な結果を達成若しくは回避することが、たとえあったとしても極めて稀であることを理解するであろう。したがって、本明細書で使用される用語「実質的に」は、多くの生物学的及び／又は化学的事象に固有の完全性の潜在的欠如をとらえるために使用される。

【００８８】

糖：用語「糖」は、閉鎖型及び／又は開放型の単糖又は多糖を指す。いくつかの実施形態では、糖は、単糖類である。いくつかの実施形態では、糖は、多糖類である。糖として、リボース、デオキシリボース、ペントフラノース、ペントピラノース、及びヘキソピラノース部分が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用する場合、用語「糖」は、グリコール、核酸類似体の骨格を形成するポリマー、グリコール核酸（「ＧＮＡ」）等の、従来の糖分子の代わりに使用される構造的類似体も包含する。本明細書で使用する場合、用語「糖」は、修飾された糖及びヌクレオチド糖等の、天然の又は天然に存在するヌクレオチドの代わりに使用される構造的類似体も包含する。いくつかの実施形態では、糖は、ＲＮＡ又はＤＮＡ糖（リボース又はデオキシリボース）である。いくつかの実施形態では、糖は、修飾されたリボース又はデオキシリボース糖（例えば、２’－修飾、５’－修飾等）である。本明細書で記載される通り、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び／又は核酸において使用されるとき、修飾された糖は、１つ以上の所望の特性、活性等を提供し得る。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたリボース又はデオキシリボースである。いくつかの実施形態では、「糖」は、オリゴヌクレオチド又は核酸における糖単位を指す。

【００８９】

なりやすい：疾患、障害、及び／又は状態に「なりやすい」個体は、一般の個体よりも疾患、障害、及び／又は状態を発症するリスクが高い個体である。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／又は状態になりやすい個体は、疾患、障害、及び／又は状態を有する素因を有する。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／又は状態になりやすい個体は、疾患、障害、及び／又は状態と診断されていない場合がある。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／又は状態になりやすい個体は、疾患、障害、及び／又は状態の症状を示す場合がある。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／又は状態になりやすい個体は、疾患、障害、及び／又は状態の症状を示さない場合がある。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／又は状態になりやすい個体は、疾患、障害、及び／又は状態を発症することになる。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／又は状態になりやすい個体は、疾患、障害、及び／又は状態を発症しないことになる。

【００９０】

治療剤：本明細書で使用する場合、用語「治療剤」は一般に、対象に投与されるときに所望の効果（例えば、所望の生物学的、臨床的、又は薬理学的効果）を誘発する任意の薬剤を指す。いくつかの実施形態では、薬剤は、それが適切な集団全体にわたって統計的に有意な効果を示す場合には、治療剤であるとみなされる。いくつかの実施形態では、適切な集団は、疾患、障害、又は状態に罹患している及び／又はそれになりやすい対象の集団である。いくつかの実施形態では、適切な集団は、モデル生物の集団である。いくつかの実施形態では、適切な集団は、療法を受ける前に、年齢群、性別、遺伝的背景、既存の臨床状態等の１つ以上の判断基準によって定義され得る。いくつかの実施形態では、治療剤は、有効量で対象に投与されるときに、対象の疾患、障害、及び／又は状態の１つ以上の症状又は特徴を軽減し、寛解させ、緩和し、阻害し、予防し、その発症を遅らせ、その重症度を低減し、及び／又はその発生率を減少させる物質である。いくつかの実施形態では、「治療剤」は、それがヒトへの投与のために上市され得る前に政府機関によって承認されているか又は承認されることが要求されている薬剤である。いくつかの実施形態では、「治療剤」は、処方箋がヒトへの投与のために要求される薬剤である。いくつかの実施形態では、治療剤は、提供される化合物であり、例えば、提供されるオリゴヌクレオチドで

ある。
【００９１】
治療有効量：本明細書で使用する場合、用語「治療有効量」は、治療レジメンの一部として投与されるときに所望の生物学的応答を誘発する物質（例えば、治療剤、組成物、及び／又は製剤）の量を意味する。いくつかの実施形態では、物質の治療有効量は、疾患、障害、及び／又は状態に罹患しているか又はそれになりやすい対象に投与されるときに、疾患、障害、及び／又は状態を治療し、診断し、予防し、及び／又はその発症を遅らせるのに十分な量である。当業者によって理解される通り、物質の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達されることになる物質、標的細胞又は組織等のような要因に応じて変動し得る。例えば、疾患、障害、及び／又は状態を治療するための製剤中の化合物の有効量は、疾患、障害、及び／又は状態の１つ以上の症状又は特徴を軽減し、寛解させ、緩和し、阻害し、予防し、その発症を遅らせ、その重症度を低減し、及び／又はその発生率を減少させる量である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、単一用量で投与され：いくつかの実施形態では、複数単位の用量は、治療有効量を送達するために必要となる。
【００９２】
治療する：本明細書で使用する場合、用語「治療する」、「治療」、又は「治療すること」は、疾患、障害、及び／又は状態の１つ以上の症状又は特徴を部分的に又は完全に軽減し、寛解させ、緩和し、阻害し、予防し、その発症を遅らせ、その重症度を低減し、及び／又はその発生率を減少させるために使用される任意の方法を指す。治療は、疾患、障害、及び／又は状態の徴候を示さない対象に施され得る。いくつかの実施形態では、治療は、例えば、疾患、障害、及び／又は状態と関連する病変を発症するリスクを減少させるために、疾患、障害、及び／又は状態の極めて早期の徴候を示す対象に施されてもよい。
【００９３】
不飽和：用語「不飽和」は、本明細書で使用する場合、部分が１つ以上の単位の不飽和を有することを意味する。
【００９４】
野生型：本明細書で使用する場合、用語「野生型」は、その当技術分野で理解される意味を有し、これは、「正常な」（変異体、病気、変化等とは対照的に）状態又は状況で天然に見出される通りの構造及び／又は活性を有する実体を指す。当業者は、野生型遺伝子及びポリペプチドが、複数の異なる形態（例えば、アレル）において存在する場合が多いことを理解するであろう。
【００９５】
当業者が理解する通り、提供される化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）に関連する本明細書で説明されている方法及び組成物は一般に、そのような化合物の薬学的に許容される塩にも適用される。
【００９６】
ある特定の実施形態の説明
オリゴヌクレオチドは、様々な治療、診断、及び研究適用に有用である。天然に存在する核酸の使用は、例えば、エンド－及びエキソ－ヌクレアーゼに対するそれらの感受性によって限定される。そのため、様々な合成対応物は、これらの欠点を回避し及び／又は様々な特性及び活性をさらに改善させるために開発されている。これらは、特に、これらの分子の分解に対する感受性を少なくし、他の特性及び／又は活性を改善する化学修飾（例えば、塩基修飾、糖修飾、骨格修飾等）を含有する合成オリゴヌクレオチドを含む。
【００９７】
構造的な観点から、ヌクレオチド間結合に対する修飾は、キラリティーを導入し得、ある特定の特性及び活性は、オリゴヌクレオチドの結合リン原子の配置によって影響され得る。例えば、結合親和性、相補的ＲＮＡに対する配列特異的結合、ヌクレアーゼに対する安定性、活性、送達、薬物動態等は、とりわけ骨格結合リン原子のキラリティーによって影響され得る。
【００９８】

特に、本開示は、様々な構造的要素（例えば、糖修飾及びそのパターン、核酸塩基修飾及びそのパターン、修飾されたヌクレオチド間結合及びそのパターン、結合リンの立体化学及びそのパターン、追加の化学的部分（通常、オリゴヌクレオチド鎖中にない部分）及びそのパターン等）を制御するための技術を利用する。オリゴヌクレオチドの構造的要素を完全に制御する能力により、本開示は、例えば、治療剤、プローブ等としての様々な適用のために改善された及び／又は新規の特性及び／又は活性を有するオリゴヌクレオチドを提供する。例えば、本明細書で実証される通り、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、標的核酸中の標的アデノシンを編集して、いくつかの実施形態では、ＡをＩに変換することによってＧからＡへの変異を補正するのに特に強力である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ変異であり得る。

【００９９】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、キラル制御される。特に、本開示は、キラル制御された（いくつかの実施形態では、立体化学的に純粋な）オリゴヌクレオチドを調製するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、立体化学的に純粋である。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％、又は少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％が立体化学的に純粋である。

【０１００】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチド中のキラル結合リンを含む各ヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、同じ構成のオリゴヌクレオチドを含み、１つ以上のヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、同じ構成のオリゴヌクレオチドを含み、キラル結合リンを含む各ヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、共通の塩基配列の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％、又は全てのオリゴヌクレオチドは、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又は化合物の組成物において、オリゴヌクレオチド又は化合物のそれぞれのキラルリンは、キラル制御される。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、本開示は、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物を調製し、評価し、及び／又は利用するための技術を提供する。

【０１０２】

本開示において使用される通り、いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、１～２００、１～１５０、１～１００、１～９０、１～８０、１～７０、１～６０、１～５０、１～４０、１～３０であるか、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、若しくは６０である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、１である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、２である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、３である。いくつかの実施形態では、

「１つ以上」は、４である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、５である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、６である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、７である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、８である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、９である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、１０である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも１である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも２である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも３である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも４である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも５である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも６である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも７である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも８である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも９である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも１０である。

【０１０３】

本開示において使用される通り、いくつかの実施形態では、「少なくとも１つ」は、１つ以上である。

【０１０４】

例として、変数（例えば、Ｒ、R^L、Ｌ等）に関して、様々な実施形態が説明されている。変数（例えばＲ）に関して説明されている実施形態は、一般に、そのような変数であり得る全ての変数（例えば、Ｒ’、Ｒ’’、R^L、RR^{L1}等）に適用可能である。

【０１０５】

オリゴヌクレオチド

特に、本開示は、様々な設計のオリゴヌクレオチドを提供し、これらは、本開示で説明されている通りの様々な核酸塩基及びそのパターン、糖及びそのパターン、ヌクレオチド間結合及びそのパターン、及び／又は追加の化学的部分及びそのパターンを含み得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的核酸においてＡからＩへの編集を誘導し得る。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、標的ＲＮＡ配列中のアデノシンの部位特異的編集（ＡからＩへの変換）の能力がある一本鎖オリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａを編集し得る。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、より低いレベルの２’－Ｆ修飾された糖を含有し、天然のＲＮＡ糖を含有しない。いくつかの実施形態では、提供される技術は、高レベルの活性（例えば、ＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａの編集）及び安定性を提供する。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、送達を容易にし、製造の複雑さ及び／又はコストを低減するために十分に短く、所望の特性及び活性（例えば、アデノシンの編集）を維持する。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、追加の化学的部分を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の炭水化物部分を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＧａｌＮＡｃ部分を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の標的化部分を含む。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的配列又はその産物におけるＧからＡへの変異の補正を誘導し得る。いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異の補正は、ＡからＩへの変換であるか、又はそれを含み、これは翻訳又は他の生物学的プロセスの間にＧとして読まれ得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化を介して標的配列又はその産物におけるＧからＡへの変異の補正を誘導し得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、内在性ＡＤＡＲをリクルートし（例えば、標的細胞において）、ＡＤＡＲに媒介

される脱アミノ化を促進することによって、ＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化を介して標的配列又はその産物におけるＧからＡへの変異の補正を誘導し得る。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的部位（例えば、標的配列）のセンス鎖に由来する転写物の２つ以上のバリアントにハイブリダイズする。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、増加したレベルの１種以上の同位体を含有する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば、１種以上の元素（例えば、水素、炭素、窒素等）の１種以上の同位体によって標識される。いくつかの実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、組成物の複数のオリゴヌクレオチド）は、塩基修飾、糖修飾、及び／又はヌクレオチド間結合修飾を含み、オリゴヌクレオチドは、濃縮されたレベルの重水素を含有する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の位置で重水素によって（$-^{1}$Ｈを$-^{2}$Ｈに置き換えて）標識される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖又はオリゴヌクレオチド鎖にコンジュゲートされた任意の部分（例えば、標的化部分等）の１つ以上の^{1}Ｈが、^{2}Ｈで置換されている。そのようなオリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている組成物及び方法において使用され得る。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物は、それが系（例えば、ＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化系）中で標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合に、標的アデノシンの修飾（例えば、標的Ａの脱アミノ化）は、参照条件（例えば、組成物の非存在、参照オリゴヌクレオチド又は組成物の存在、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される）下で観察されるものと比較して改善されるという点で特徴付けられる。いくつかの実施形態では、修飾（例えば、ＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化（例えば、内在性ＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化））は、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、又は２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８，１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００倍、又はより多く増加する。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩形態として提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩形態として存在する負に荷電したヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、天然のリン酸結合等）を含む塩として提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、薬学的に許容される塩として提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、金属塩として提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ナトリウム塩として提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンモニウム塩として提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、金属塩（例えばナトリウム塩）として提供されるか、投与されるか又は送達され、それぞれの負に荷電したヌクレオチド間結合は、独立して、塩形態で存在する（例えば、ナトリウム塩の場合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の場合は－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＮａ）－Ｏ－、天然のリン酸結合の場合は－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＮａ）－Ｏ－等）。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、キラル制御され、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルリンは、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物は、キラルリンに関して他の立体異性体から実質的に純粋である。い

くつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物は、他の立体異性体から実質的に純粋である。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【０１１４】

本明細書で説明されている通り、本開示のオリゴヌクレオチドは、高純度（例えば、約５０％～１００％）で提供され得る。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、高い立体化学的純度（例えば、約５０％～１００％）のものである。いくつかの実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、高い立体化学的純度（例えば、同じオリゴヌクレオチドの他の立体異性体と比較して高いパーセンテージ（例えば、５０％～１００％）の立体異性体）のものである。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約９５％である。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｍＣｍＵｎ００１ＲｍＵＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１Ｒｍ５ＣｅｏｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５Ｃｅｏｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５ＣｅｏｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍＣｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡ＊ＳｆＧ＊ＳｆＣｍＵ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊Ｓ

Ｉｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵである。

【０１１６】

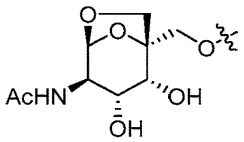
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造又はその塩を有し、オリゴヌクレオチドは、ＳＥＲＰＩＮＡ１を標的化し、追加の化学的部分を含有しない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造又はその塩を有し、オリゴヌクレオチドは、ＳＥＲＰＩＮＡ１を標的化し、Ｌ００１を含有しない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造又はその塩を有し、オリゴヌクレオチドは、いずれのＭｏｄも含有しない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造又はその塩を有し、オリゴヌクレオチドは、Ｍｏｄ００１を含有しない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造又はその塩を有し、オリゴヌクレオチドは、Ｍｏｄ０１２を含有しない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造又はその塩を有し、オリゴヌクレオチドは、Ｍｏｄ００１又はＭｏｄ０１２を含有しない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｄから選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｅから選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｆから選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４２９３４～ＷＶ－４４２４７から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４４２４８～ＷＶ－４４２７７から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４４３４９～ＷＶ－４４３６２から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４４３６３～ＷＶ－４４３９０から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４４４８２～ＷＶ－４４５１５から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４６４０６～ＷＶ－４７０４２から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４７３３９～ＷＶ－４７４８３から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４７４９５～ＷＶ－４７４９６から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４７６１０～ＷＶ－４７６３１から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４８４５５～ＷＶ－４８４５９から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４９０９４～ＷＶ－４９０９６から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｏから選択される構造又はその塩を有する。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている通りの追加の化学的部分を含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、送達を促進する。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、標的化部分を含む。いくつかの実施形

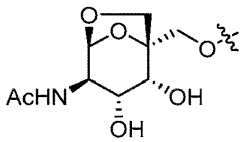
態では、追加の化学的部分は、１つ以上の炭水化物部分を含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、炭水化物部分である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、１つ以上の脂質部分を含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、脂質部分である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、１つ以上のタンパク質リガンド部分を含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、肝臓を標的化する。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、肝臓において発現される１つ以上の受容体の１つ以上のリガンドを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、肝臓において発現される１つ以上の受容体のリガンドである。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、１つ以上のアシアロ糖タンパク質受容体のための１つ以上のリガンドを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドである。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、複数の部分を含み、その各々は、独立して、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドである。いくつかの実施形態では、リガンドは、ＧａｌＮＡｃ又はその誘導体である。いくつかの実施形態では、リガンドは、ＧａｌＮＡｃである。いくつかの実施形態では、リガンドは、

【化１】



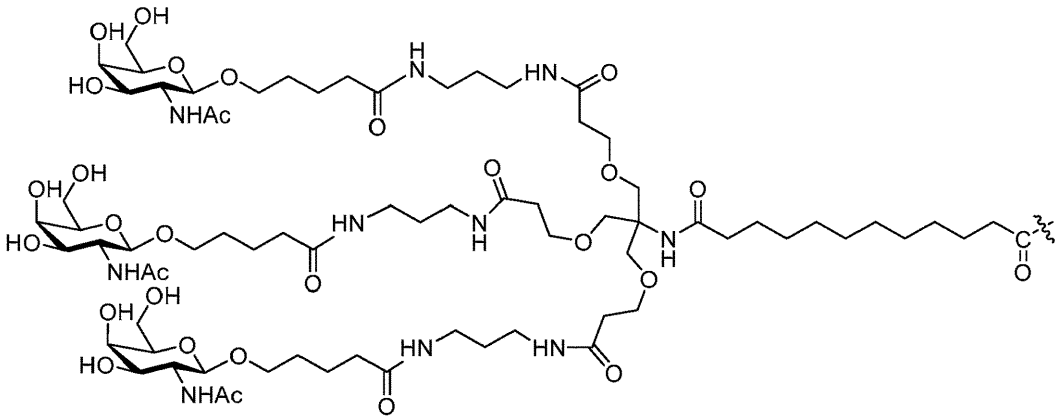
又はその誘導体である。いくつかの実施形態では、リガンドは、

【化２】



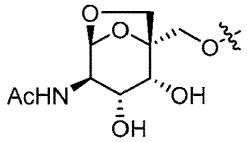
である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、ＧａｌＮＡｃを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、ＧａｌＮＡｃである。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、複数のＧａｌＮＡｃを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、３つのＧａｌＮＡｃを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化３】



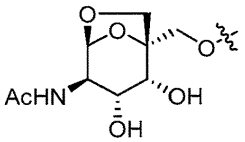
を含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化４】



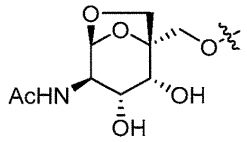
を含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化５】



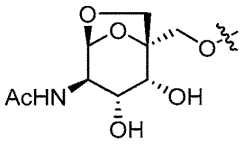
である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、複数の

【化６】



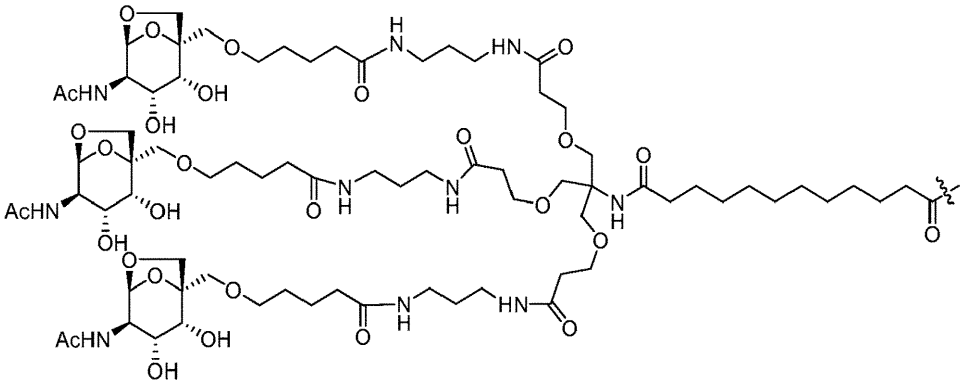
を含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、３つの

【化７】



を含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化８】



であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチド鎖に直接的にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、リンカーを介してオリゴヌクレオチド鎖にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、２つ以上の追加の化学的部分は、リンカーを介してオリゴヌクレオチド鎖にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｌ００１であるか又はそれを

含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、多価リンカーである。いくつかの実施形態では、多価リンカーは、２つ以上の追加の化学的部分をコンジュゲートする。例えば、いくつかの実施形態では、三価リンカーは、３つの追加の化学的部分、例えば、３つのＧａｌＮＡｃをオリゴヌクレオチド鎖の単一の点に連結することができる。追加の化学的部分は、独立して且つ任意選択的にリンカーを介してオリゴヌクレオチド鎖の様々な位置に独立して連結され得る。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチド鎖の５’末端にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチド鎖の３’末端にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチド鎖の中程にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、糖にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、核酸塩基にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、ヌクレオチド間結合にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、リンカーは、オリゴヌクレオチド鎖の５’末端５’－炭素に連結される。いくつかの実施形態では、リンカーは、オリゴヌクレオチド鎖の３’末端３’－炭素に連結される。いくつかの実施形態では、リンカー、例えば、Ｌ００１は、リン酸基を介して、例えば、オリゴヌクレオチド鎖の５’末端５’－炭素に連結される。いくつかの実施形態では、それは、ホスホロチオエート基を介するものである。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｍＣｍＵｎ００１ＲｍＵＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１Ｒｍ５ＣｅｏｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５Ｃｅｏｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍＣｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡ＊ＳｆＧ＊ＳｆＣｍＵ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はＭｏｄ００１

Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造、又はその塩を有し、オリゴヌクレオチドは、ＳＥＲＰＩＮＡ１を標的化し、追加の化学的部分、又はその塩を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造又はその塩を有し、オリゴヌクレオチドは、ＳＥＲＰＩＮＡ１を標的化し、Ｌ００１を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造又はその塩を有し、オリゴヌクレオチドは、ＳＥＲＰＩＮＡ１を標的化し、Ｍｏｄ００１を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｄから選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｅから選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｆから選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４６３１２～ＷＶ－４６３２３から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４７５９７～ＷＶ－４７６０９から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４７６４１～ＷＶ－４８４５４から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４７６４３～ＷＶ－４７６４８から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４８４５３～ＷＶ－４８４５４から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４９０８５～ＷＶ－４９０９３から選択される構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｏから選択される構造又はその塩を有する。

【０１１９】

本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、追加の化学的部分、例えば、Ｍｏｄ００１は、オリゴヌクレオチドの送達を促進し得る。いくつかの実施形態では、送達の後、追加の化学的部分は、切断される。いくつかの実施形態では、追加の部分は、送達又は投与の後に放出されて、送達されることになるオリゴヌクレオチドをもたらす。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分をコンジュゲートするためのリンカー（例えば、Ｌ００１）は、切断される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、追加の化学的部分及び任意選択的にリンカーを含むオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド鎖の構造を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、追加の化学的部分が追加の化学的部分を含むオリゴヌクレオチドから切断された後、放出されたオリゴヌクレオチドの構造を有する。いくつかの実施形態では、リンカー、例えば、Ｌ００１もまた、オリゴヌクレオチドから切断される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、追加の化学的部分を含むオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド鎖から追加の化学的部分を切断することにより形成される。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドが細胞に送達された後に切断される。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドが対象に投与された後に切断される。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、オリゴヌクレオチドを送達するための技術であって、オリゴヌクレオチドのコンジュゲートを投与することを含み、コンジュゲートが、送達されることになるオリゴヌクレオチド及び本明細書で説明されている通りの追

加の化学的部分を含む技術を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、独立して且つ任意選択的に１つ以上のリンカーを介して１つ以上の追加の化学的部分とコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、リンカーを介して追加の化学的部分とコンジュゲートされる。

【０１２１】

オリゴヌクレオチド、化合物、部分、例えば、追加の化学的部分、リンカー部分等は、本明細書で説明されている通りのＲ’又はＲであり得るか又は含み得る基を含有し得る。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－ＳＯ$_2$Ｒである。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、様々な構造におけるＲ’は、保護基（例えば、アミノ、ヒドロキシル等）であり、例えば、オリゴヌクレオチド合成に好適なものである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、４－ニトロフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－（４－ニトロフェニル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）ＮＰｈ$_2$である。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、各Ｒは、独立して、－Ｈ、又はＣ$_{1～10}$脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～10}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6～14}$アリール、Ｃ$_{6～20}$アリール脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有する５～１４員ヘテロアリール、及び１～５個のヘテロ原子を有する３～１０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された基であるか、又は
２つのＲ基は、任意選択的に且つ独立して合わせて、共有結合を形成するか、又は：
同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に且つ独立して、この原子と合わせて、この原子に加えて０～１０個（例えば、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～１５員の単環式、二環式又は多環式の環を形成するか；又は：
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に且つ独立して、それらの介在原子と合わせて、介在原子に加えて０～１０個（例えば、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～１５員の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、各Ｒは、独立して、－Ｈ、又はＣ$_{1～20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～20}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6～30}$アリール、Ｃ$_{6～30}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6～30}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員ヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された基である。いくつかの実施形態では、各Ｒは、独立して、－Ｈ、又はＣ$_{1～10}$脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～10}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6～14}$アリール、Ｃ$_{6～20}$アリール脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有する５～１４員ヘテロアリール、及び１～５個のヘテロ原子を有する３～１０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された基である。いくつかの実施形態では、２つのＲ基は、任意選択的に且つ独立して、合わせて、共有結合を形成する。いくつかの実施形態では、同一原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に且つ独立して、その原子と合わせて、その原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの基は、任意選択的に且つ独立して、その原子と合わせて、その原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、又

は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に且つ独立して、それらの介在原子と合わせて、介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～３０員の単環式、二環式、又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、２つ以上の原子上の２つの基は、任意選択的に且つ独立して、それらの介在原子と合わせて、介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～３０員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、形成される環は、単環式である。いくつかの実施形態では、形成される環は、二環式である。いくつかの実施形態では、形成される環は、多環式である。いくつかの実施形態では、それぞれの単環式環単位は、独立して、３～１０（例えば、３～８、３～７、３～６、５～１０、５～８、５～７、５～６、３、４、５、６、７、８、９、又は１０等）員であり、独立して、飽和、部分飽和、又は芳香族であり、且つ独立して、０～５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、飽和である。いくつかの実施形態では、環は、部分飽和である。いくつかの実施形態では、環は、芳香族である。いくつかの実施形態では、形成される環は、１～５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、形成される環は、１個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、形成される環は、２個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸素である。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、Ｒは、－Ｈである。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～20}$、$C_{1～15}$、$C_{1～10}$、$C_{1～8}$、$C_{1～6}$、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、又は$C_{1～2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された脂環族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたシクロアルキルである。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された$C_{1～20}$ヘテロ脂肪族である。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{6～20}$アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{6～20}$アリール脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{6～20}$アリールアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ベンジルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された$C_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族である。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～２０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～１０員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、飽和である。い

くつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、部分飽和である。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、ホウ素、窒素、酸素、硫黄、ケイ素、及びリンから選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、及びケイ素から選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、硫黄である。

【０１３２】

本開示で参照されるある特定のオリゴヌクレオチド及び／又は組成物は、国際公開第２０２１／０７１８５８号若しくは国際公開第２０２２／０９９１５９号又は優先出願、例えば、国際公開第２０２１／０７１８５８号若しくは国際公開第２０２２／０９９１５９号又は優先出願の表１に記載される。国際公開第２０２１／０７１８５８号及び国際公開第２０２２／０９９１５９号の全てのオリゴヌクレオチド及び／又は組成物は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３３】

ある特定のオリゴヌクレオチド及び／又は組成物は、下の表１に記載される。

【０１３４】

【表１】

表 1. SERPINA1 を標的化する実施例のオリゴヌクレオチド及び/又は組成物。

ID	説明	塩基配列	立体化学/結合
WV-46312	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-44515	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47606	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-46460	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47608	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-47037	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-49085	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-49085b	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SmGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-49086	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SmGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR

【０１３５】

【表２】

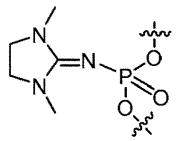
WV-49086b	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SmGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-49087	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SmCTeo*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmCmC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-49087b	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SmCTeo*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUmCmC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-49088	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SmCTeo*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUm5CeomC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50496	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SmCTeo*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUm5CeomC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-49089	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*Sm5CeoTeo*SmUn001Rm5CeofA*SfGn001RmUm5Ceom5Ceo*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-49089b	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*Sm5CeoTeo*SmUn001Rm5CeofA*SfGn001RmUm5Ceom5Ceo*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-49090	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50497	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-49092	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50498	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR

【０１３６】

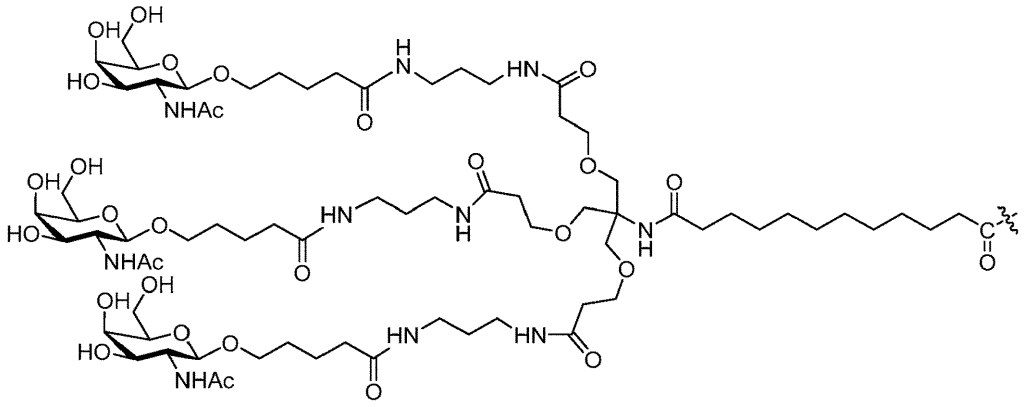
注記：

説明、塩基配列及び立体化学／結合は、それらの長さに起因して、表１において複数の系列に分類され得る。別段の指定がない限り、表１の全てのオリゴヌクレオチドは、一本鎖である。当業者によって理解される通り、ヌクレオシド単位は、別段の指示がない限り（例えば、ｒ、ｍ、ｍ５、ｅｏ等）、修飾されず、修飾されていない核酸塩基及び２’－デオキシ糖を含有し；結合は、別段の指示がない限り、天然のリン酸結合であり；且つ酸性／塩基性基は、独立して、それらの塩形態で存在し得る。糖が指定されない場合、糖は、天然のＤＮＡ糖であり；及びヌクレオチド間結合が指定されない場合、ヌクレオチド間

結合は、天然のリン酸結合である。部分及び修飾：
ｍ：２’－ＯＭｅ；
Ｉ：核酸塩基は、ヒポキサンチンであり；
ｆ：２’－Ｆ；
ｅｏ：２’－ＭＯＥ（２’－$OCH_2CH_2OCH_3$）；
ｍ５Ｃｅｏ：５－メチル　２’－Ｏ－メトキシエチル　Ｃ；
Ｏ、ＰＯ：ホスホジエステル（リン酸）。これは、結合又は末端基（又はその構成要素）、例えば、リンカーとオリゴヌクレオチド鎖との間の結合、ヌクレオチド間結合（天然のリン酸結合）等であり得る。ホスホジエステルは通常、立体化学／結合の列において「Ｏ」で示され、通常は説明の列において標識されない（これが末端基、例えば、５’末端基である場合には、これは説明において示され、通常は立体化学／結合において示されない）；結合が説明の列で示されない場合には、別段の指示がない限り、これは通常、ホスホジエステルである。リンカー（例えば、Ｌ００１）とオリゴヌクレオチド鎖との間のリン酸結合は、説明の列において標識され得ないが、立体化学／結合の列において「Ｏ」で示され得ることに留意されたい；
＊、ＰＳ：ホスホロチオエート。これは、末端基（これが末端基、例えば、５’末端基である場合には、これは、説明において示され、通常は立体化学／結合において示されない）、又は結合、例えば、リンカー（例えば、Ｌ００１）とオリゴヌクレオチド鎖との間の結合、ヌクレオチド間結合（ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）等であり得る；
Ｓ、Ｓｐ：Ｓｐ配置におけるホスホロチオエート。説明における＊Ｓは、Ｓｐ配置の単一のホスホロチオエート結合を示すことに留意されたい；
ｎ００１：
【化９】



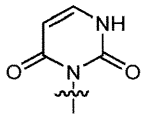
ｎＲ（ｎ００１に関して利用される場合）又はｎ００１Ｒ；Ｒｐ配置におけるｎ００１；
ｎＳ（ｎ００１に関して利用される場合）又はｎ００１Ｓ；Ｓｐ配置におけるｎ００１；
Ｍｏｄ００１：
【化１０】



：

Ｌ００１：－ＮＨ－（例えば、アミド基－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－を形成する）を介してＭｏｄ（例えば、Ｍｏｄ００１）、様々な場合において、リン酸結合（Ｏ又はＰＯ）を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－$(CH_2)_6$－リンカー（Ｃ６リンカー、Ｃ６アミンリンカー又はＣ６アミノリンカー）。例えば、ＷＶ－３９３０６において、Ｌ００１は、－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１に連結され（アミド基－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ

－を形成する）、リン酸結合（Ｏ）を介してオリゴヌクレオチド鎖に連結される。Ｍｏｄが存在しない場合、－ＮＨ－は、－Ｈに結合される；
ｂ００８Ｕ：塩基が
【化１１】



であるヌクレオシド。

【０１３７】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ａ－１又はその塩の構造を有する化合物を提供する。いくつかの実施形態では、ＷＶ－４６３１２は、式Ａ－１又はその塩の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の化合物として提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、ＷＶ－４６３１２の組成物は、式Ａ－１又はその塩の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の化合物を含む。

【０１３８】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ａ－２又はその塩の構造を有する化合物を提供する。いくつかの実施形態では、ＷＶ－４９０９０は、式Ａ－２又はその塩の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の化合物として提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、ＷＶ－４９０９０の組成物は、式Ａ－２又はその塩の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の化合物を含む。

【０１３９】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ａ－３又はその塩の構造を有する化合物を提供する。いくつかの実施形態では、ＷＶ－４９０９２は、式Ａ－３又はその塩の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の化合物として提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、ＷＶ－４９０９２の組成物は、式Ａ－３又はその塩の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の化合物を含む。

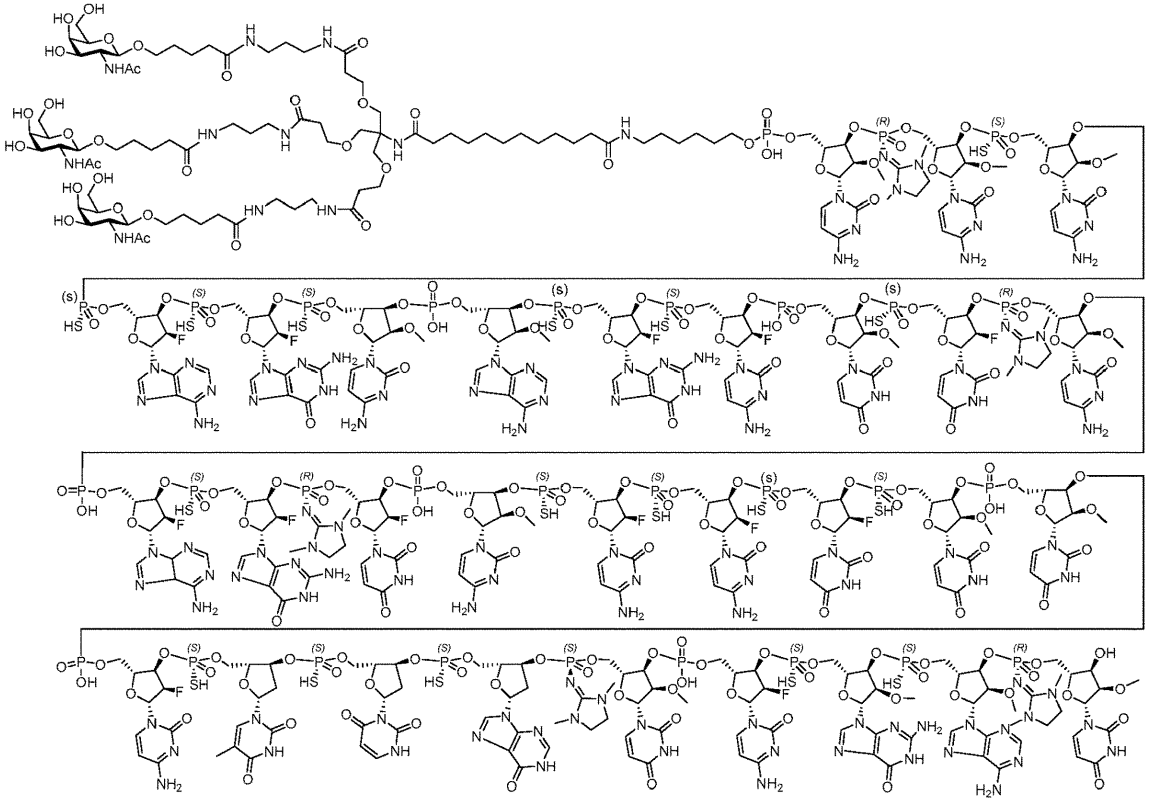
【０１４０】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｂ－１又はその塩の構造を有する化合物を提供する。いくつかの実施形態では、ＷＶ－４４５１５は、式Ｂ－１又はその塩の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の化合物として提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、ＷＶ－４４５１５の組成物は、式Ｂ－１又はその塩の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の化合物を含む。

【０１４１】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｂ－２又はその塩の構造を有する化合物を提供する。いくつかの実施形態では、ＷＶ－５０４９７は、式Ｂ－２又はその塩の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の化合物として提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、ＷＶ－５０４９７の組成物は、式Ｂ－２又はその塩の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の化合物を含む。

【０１４２】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｂ－３又はその塩の構造を有する化合物を提供する。いくつかの実施形態では、ＷＶ－５０４９８は、式Ｂ－３又はその塩の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の化合物として提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、ＷＶ－５０４９８の組成物は、式Ｂ－３又はその塩の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の化合物を含む。

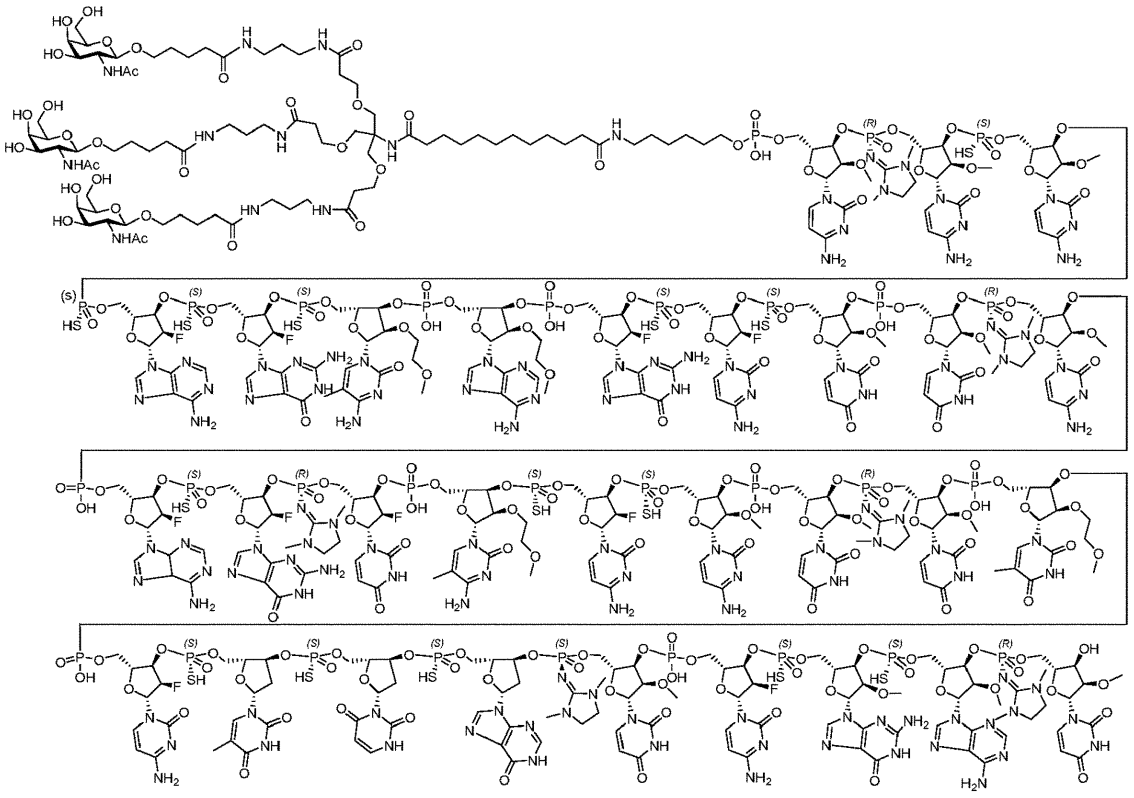
【０１４３】
いくつかの実施形態では、塩は、薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、それぞれの塩は、独立して、薬学的に許容される塩である。

【化１２】



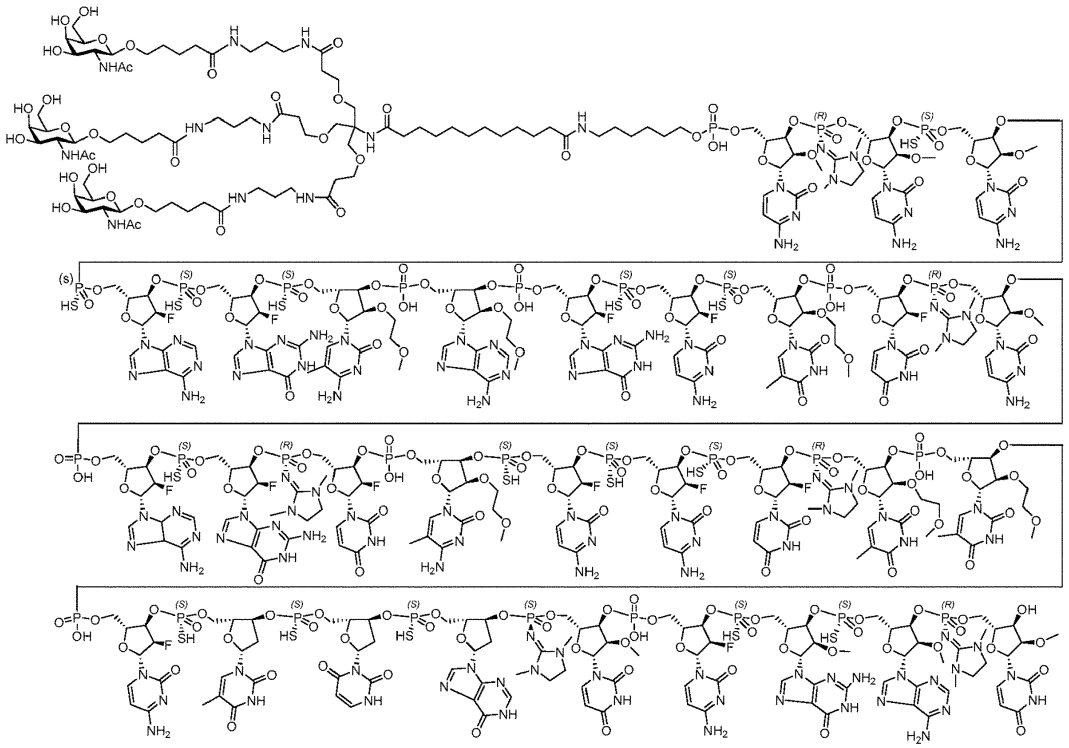
A-1

【化１３】

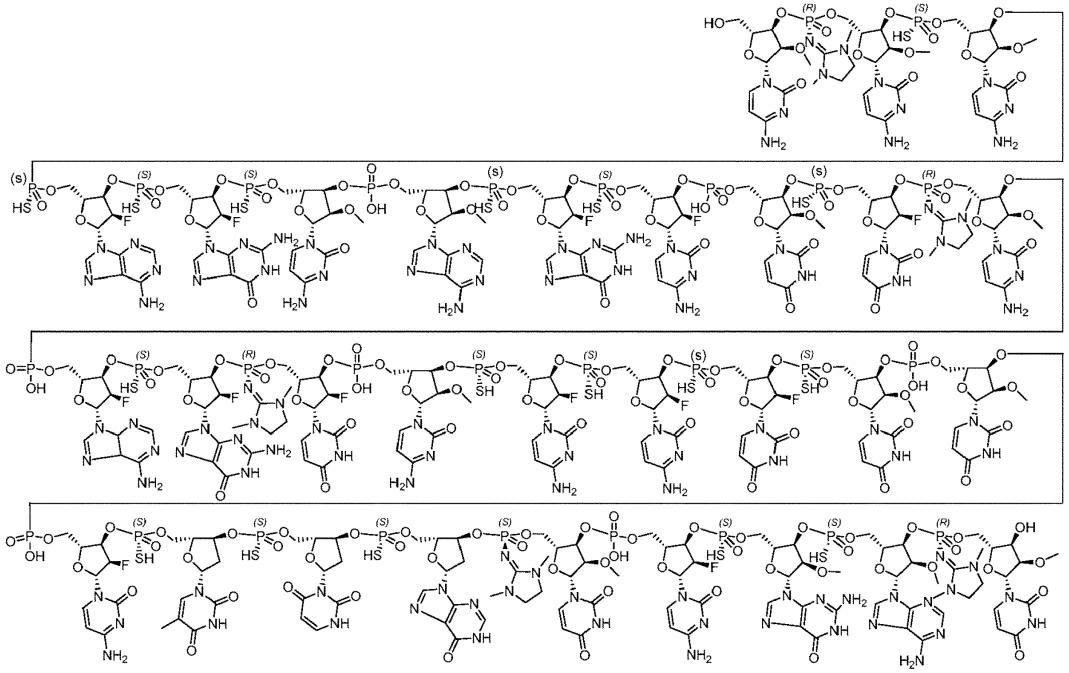


A-2

【化１４】

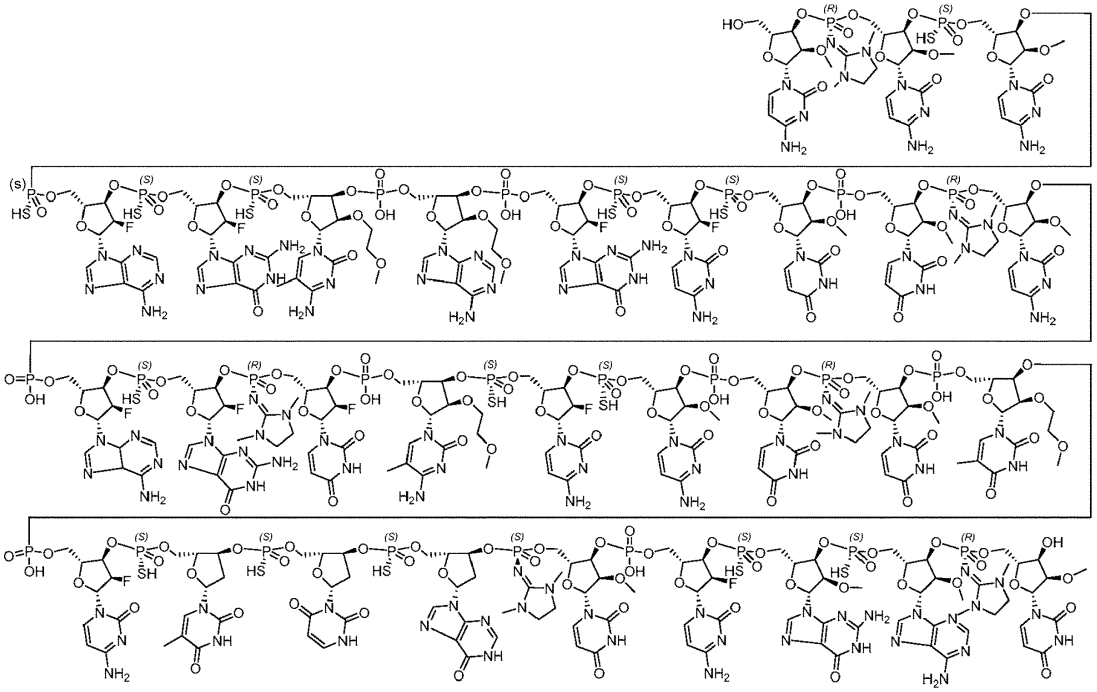


A-3

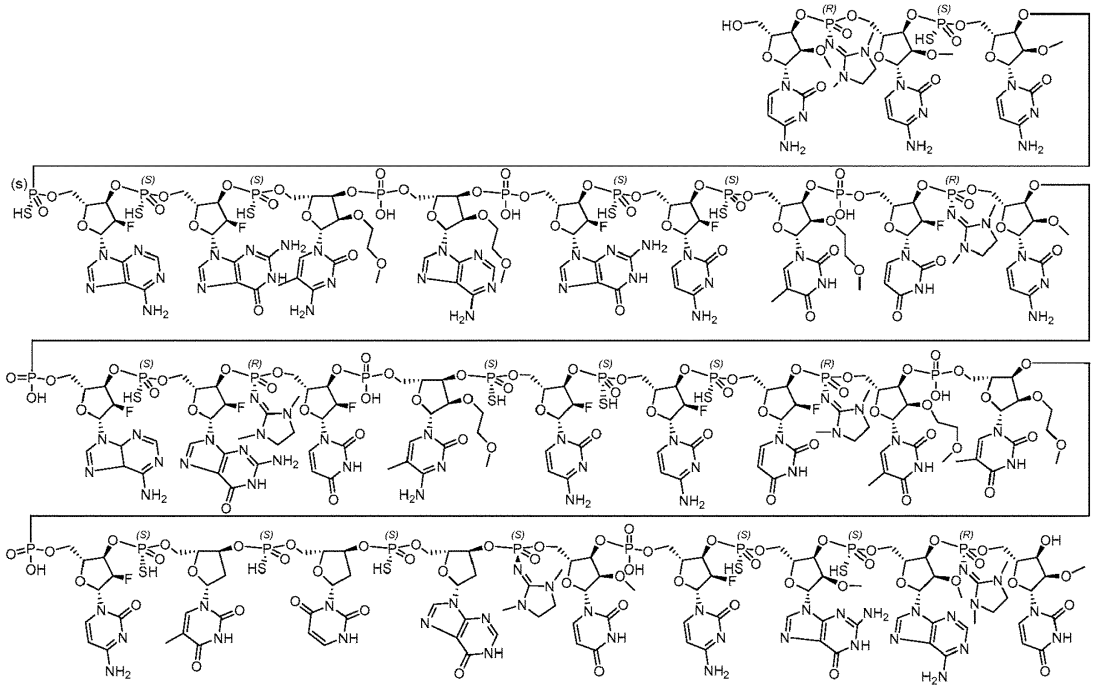


B-1

【化１５】



B-2



B-3

ジグザグ形は、ヌクレオチド間結合における３’の酸素とリンの間の結合を表す。

【０１４４】

化合物及びオリゴヌクレオチドは、例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、ｎ００１結合等のキラルヌクレオチド間結合のキラル制御された形態を介して、本開示に従って高純度で調製され得る。いくつかの実施形態では、化合物又はオリゴヌクレオチドのジアステレオ純度は、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃは、キラル結合リンの数である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約又は少な

くとも約９０％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約又は少なくとも約９１％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約又は少なくとも約９２％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約又は少なくとも約９３％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約又は少なくとも約９４％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約又は少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約又は少なくとも約９６％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約又は少なくとも約９７％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約又は少なくとも約９８％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約又は少なくとも約９９％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオ純度は、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラルヌクレオチド間結合のジアステレオ純度の積として決定される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド（又は核酸）において２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合のジアステレオ純度は、同じ２つのヌクレオシドを連結する二量体のヌクレオチド間結合のジアステレオ純度によって表され、二量体は、比較可能な条件、いくつかの例では、同一の合成サイクル条件を使用して調製される（例えば、オリゴヌクレオチドにおけるＮｘとＮｙの間の結合．．．．ＮｘＮｙ．．．．．に関して、二量体はＮｘＮｙである）。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）のキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である。いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）のキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９６％である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９７％である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９８％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９６％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９７％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９８％である。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は化合物は、約１０％～１００％（例えば、約１０％～９５％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～

９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、又は約若しくは少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％等）の純度を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、又は少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％等）の純度を有する。いくつかの実施形態では、純度は、分離技術、例えば、ＨＰＬＣ、ＵＰＬＣ等の２６０ｎＭでのＵＶトレースの面積％として示される。

【０１４７】

オリゴヌクレオチド組成物

特に、本開示は、様々なオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されているオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、本開示で説明されている複数のオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されない（立体的に不規則）。

【０１４８】

天然のリン酸結合の結合リンは、アキラルである。多くの修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）の結合リンは、キラルである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物の調製の間（例えば、従来のホスホラミダイトオリゴヌクレオチド合成において）、キラル結合リンの配置は、意図的に設計されないか又は制御されず、様々な立体異性体（ジアステレオ異性体）の複雑で不規則な混合物であるキラル制御されていない（立体的に不規則な）オリゴヌクレオチド組成物（実質的にラセミ調製物）をもたらし、ｎ個のキラルヌクレオチド間結合（結合リンがキラルである）を有するオリゴヌクレオチドに関して、通常２ｎ個の立体異性体（例えば、ｎが１０である場合には、２１０＝１，０３２；ｎが２０である場合には、２２０＝１，０４８，５７６）がある。これらの立体異性体は、同じ構成を有するが、これらの結合リンの立体化学のパターンに関して異なる。

【０１４９】

立体的に不規則な組成物内の立体異性体は、様々な特性、活性、及び／又は毒性を有する場合があり、特に、同じ構成のオリゴヌクレオチドのある特定のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と比較して、立体的に不規則な組成物によって不定の治療効果及び／又は意図しない副作用がもたらされる。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を設計し、調製するための技術を包含する。いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、表１におけるオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、制御された／既定の（立体的に不規則な組成物のように不規則ではない）レベルの複数のオリゴヌク

レオチドを含み、これらのオリゴヌクレオチドは、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ結合リンの立体化学を共有する。いくつかの実施形態では、これらのオリゴヌクレオチドは、骨格のキラル中心（結合リンの立体化学）の同じパターンを共有する。いくつかの実施形態では、骨格のキラル中心のパターンは、本開示で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一である。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これらのオリゴヌクレオチドは、

１）共通の構成を共有し、且つ

２）１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個、又はより多く）のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ結合リンの立体化学を共有し、

この組成物は、これら複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の構成のオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これら複数のオリゴヌクレオチドは、

１）共通の塩基配列、及び

２）独立して１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学

を共有し；

それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合の結合リンの立体化学的純度は、独立して、８０％～１００％（例えば、８５～１００％、９０～１００％、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％）である。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これらのオリゴヌクレオチドは、

１）共通の構成を共有し、且つ

２）１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個、又はより多く）のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ結合リンの立体化学を共有し、

それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合の結合リンの立体化学的純度は、独立して、８０％～１００％（例えば、８５～１００％、９０～１００％、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％）である。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ核酸塩基修飾及び／又は糖修飾を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じヌクレオチド間結合修飾（ヌクレオチド間結合は、様々な酸、塩基、及び／又は塩形態で存在し得る）を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、もしあれば、同じ核酸塩基修飾、糖修飾、及びヌクレオチド間結合修飾を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ形態（例えば、酸形態、塩基形態、又は特

に塩形態（例えば、薬学的に許容される塩形態、例えば、塩形態））のものである。いくつかの実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドは、１つ以上の形態（例えば、酸形態、塩基形態、及び／又は１つ以上の塩形態）として存在し得る。いくつかの実施形態では、水溶液中で（例えば、ＰＢＳのような緩衝液中で溶解される場合）、アニオン及びカチオンは、解離し得る。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ構成のものである。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一である。いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これらのオリゴヌクレオチドは、共通の構成のものであり、且つ１個以上（例えば、１～６０、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０個、又はより多く）のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ結合リンの立体化学を共有し、この組成物は、これら複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の構成のオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、少なくとも２つのヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数は、少なくとも３である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも４である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも５である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１０である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１１である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１２である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１３である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１４である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１５である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２０である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２５である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも３０である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、全てのヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、

７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を提供し、複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドは、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩である。いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を提供し、複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドは、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、そのような組成物は、特定のオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。当業者によって理解される通り、複数のオリゴヌクレオチドは、特定のオリゴヌクレオチドの塩基配列である共通の配列を共有する。いくつかの実施形態では、特定のオリゴヌクレオチドの塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１

０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも１０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、約５～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約１０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約２０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～７０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～７０％である。いくつかの実施形態では、特定のオリゴヌクレオチドは、本明細書で例示されるオリゴヌクレオチド（例えば、表１又は別の表のオリゴヌクレオチド）である。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、実質的にラセミの調製物と比較した濃縮とは、組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は複数の共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は複数の共通の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％）が複数のオリゴヌクレオチドであるということである。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも１０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、約５～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約１０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約２０～１００％である。いくつかの実

施形態では、これは、約３０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～７０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～７０％である。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、複数の共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも１０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、約５～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約１０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約２０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～７０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～７０％である。

【０１６０】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、制御される。対照的に、キラル制御されていない（又は立体的に不規則な、ラセミの）オリゴヌクレオチド組成物（又は調製物）において、オリゴヌクレオチドのレベルは、不規則であり且つ制御されない。いくつかの実施形態では、実質的にラセミの調製物と比較した濃縮は、本明細書で説明されているレベルである。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、パーセンテージとしてのレベル（例えば、制御されたレベル、既定のレベル、濃縮）は、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳ（個々のヌクレオチド間結合のジアステレオ純度）は、９０％～１００％であり、ｎｃは、本開示で説明されている通りのキラル結合リンの数（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又はより多い）である。いくつかの実施形態では、パーセンテージとしてのレベル（例えば、制御されたレベル、既定のレベル、濃縮）は、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳ（個々のヌクレオチド間結合のジアステレオ純度）は、９０％～１００％であり、ｎｃは、本開示で説明されている通りのキラル制御されたヌクレオチド間結合の数（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又はより多い）である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌ

クレオチド間結合は、キラル制御され、ｎｃは、キラルヌクレオチド間結合の数である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％以上である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９０％又は少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９１％又は少なくとも９１％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９２％又は少なくとも９２％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９３％又は少なくとも９３％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９４％又は少なくとも９４％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９５％又は少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９６％又は少なくとも９６％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９７％又は少なくとも９７％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９８％又は少なくとも９８％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９９％又は少なくとも９９％である。いくつかの実施形態では、レベル（例えば、制御されたレベル、既定のレベル、濃縮）は、同じ構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのパーセンテージであり、パーセンテージは、（ＤＳ）^{nc}又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}である。例えば、ＤＳは、９９％であり、ｎｃは、１０であり、パーセンテージは、９０％又は少なくとも９０％である（（９９％）^{10}　０．９０＝９０％）。当業者によって理解される通り、立体的に不規則な調製物において、パーセンテージは通常、約１／２^{nc}である（ｎｃが１０である倍には、パーセンテージは、約１／２^{10}　０．００１＝０．１％である）。いくつかの実施形態では、濃縮（例えば、実質的にラセミの調製物と比較して）、レベル等とは、組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は複数の共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は複数の共通の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約（ＤＳ）^{nc}が複数のオリゴヌクレオチドであるということである。いくつかの実施形態では、これは、組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態では、これは、複数の共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態では、これは、複数の共通の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの様々な形態（例えば、様々な塩形態）は、同じ構成を有すると適切にみなされ得る。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）のキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み、この結合リンのジアステレオマー過剰（ｄ．ｅ．）は、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である。いくつかの実施形態では、キラル結合リンを含む全てのキラルヌクレオチド間結合の約又は少なくとも約５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％は、独立して、そのようなキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の約又は少なくとも約５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％は、独立して、そのようなキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、そのようなキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラル結合リンを含む各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、そのようなキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９６％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９７％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９８％である。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのジアステレオ純度のレベルは、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラルヌクレオチド間結合のジアステレオ純度の積として決定され得る。いくつかの実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのジアステレオ純度のレベルは、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合のジアステレオ純度の積として決定され得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド（又は核酸）において２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合のジアステレオ純度は、同じ２つのヌクレオシドを連結する二量体のヌクレオチド間結合のジアステレオ純度によって表され、この二量体は、比較可能な条件、いくつかの例では、同一の合成サイクル条件を使用して調製される（例えば、オリゴヌクレオチドにおけるＮｘとＮｙの間の結合．．．．ＮｘＮｙ．．．．．に関して、この二量体は、ＮｘＮｙである）。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、２種以上の複数のオリゴヌクレオチドを含み、それぞれの複数のものは、独立して、複数の本明細書で説明されているオリゴヌクレオチドである（例えば、様々なキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物において）。例えば、いくつかの実施形態では、それぞれの複数のものは、独立して、共通の塩基配列、及び１つ以上のキラルヌクレオチド間結合での同じ結合リンの立体化学を共有し、且つそれぞれの複数のものは、独立して、その複数のものの立体的に不規則な調製物と比較して濃縮されるか又はそれぞれの複数のものは、独立して、本明細書で説明されている通りのレベルのものである。いくつかの実施形態では、少なくとも２種の複数のもの又はそれぞれの複数のものは、独立して、異なるアデノシンを標的化する。いくつかの実施形態では、少なくとも２種の複数のもの又はそれぞれの複数のものは、独立して、同じ又は異なる核酸の異なる転写物を標的化する。いくつかの実施形態では、少なくとも２種の複数のもの又はそれぞれの複数のものは、独立して、異なる遺伝子の転写物を標的化する。特に、そのような組成物を利用して、２種以上の標的を、いくつかの実施形態では同時に及び同じ系において、標的化し得る。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御され、組成物は、完全にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合がキラル制御されたヌクレオチド間結合というわけではなく、組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、キラルに純粋（又は立体的に純粋、立体化学的に純粋）なオリゴヌクレオチド組成物であり、このオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含み、これらのオリゴヌクレオチドは、同一であり［（それぞれのキラル結合リンを含むオリゴヌクレオチドのそれぞれのキラル要素が独立して規定される（立体的に規制される）ことを含む］、且つこの組成物は、他の立体異性体を含有しない。オリゴヌクレオチド立体異性体のキラルに純粋（又は立体的に純粋、立体化学的に純粋）なオリゴヌクレオチド組成物は、他の立体異性体を含有しない（当業者によって理解される通り、１種以上の意図されない立体異性体が不純物として存在する場合がある）。

【０１６７】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物を超えるいくつかの利点を示し得る。特に、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、オリゴヌクレオチド構造に関して、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物より均一である。立体化学を制御することによって、個々の立体異性体の組成物は、調製され且つ評価され得、その結果、所望の特性及び／又は活性を有する立体異性体のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物が開発され得る。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、例えば、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物と比較して、より良好な送達、安定性、クリアランス、活性、

選択性、及び／又は毒性プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、より良好な有効性、より少ない副作用、及び／又はより簡便であり且つ効果的な投薬レジメンを提供する。特に、本明細書で説明されている他の構造的特徴（例えば、核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合等の修飾）と任意選択的に組み合わせた本明細書で説明されている通りの骨格のキラル中心のパターンを利用して、高い効率で一定方向のアデノシン編集をもたらし得る。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、同じ構成の複数のオリゴヌクレオチドを含み、且つ１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物において、表１（及び／又はその様々な塩形態のうちの１つ以上）から選択される複数のオリゴヌクレオチドであり、オリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合において少なくとも１つのＲｐ又はＳｐの結合リンを含む。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物において、表１（及び／又はその様々な塩形態のうちの１つ以上）から選択される複数のオリゴヌクレオチドであり、オリゴヌクレオチド中のそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される（それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐ又はＳｐである）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物（例えば、オリゴヌクレオチド組成物）は、単一のオリゴヌクレオチドではない組成物中のオリゴヌクレオチドが、いくつかの場合には、ある特定の精製手順の後の単一のオリゴヌクレオチドの調製プロセスに由来する不純物であるという点で、単一のオリゴヌクレオチドの実質的に純粋な調製物である。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物と比較して、活性及び／又は安定性の増大、送達の増加、及び／又は補体、ＴＬＲ９活性化等の有害作用を誘発する能力の低減を有し得る。いくつかの実施形態では、立体的に不規則な（キラル制御されていない）オリゴヌクレオチド組成物は、その対応する複数のオリゴヌクレオチドが、いずれのキラル制御されたヌクレオチド間結合も含有しないが、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物が、その他の点でキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と同一であるという点で、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と異なる。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、本開示は、遺伝子（例えば、ＳＥＲＰＩＮＡ１）又はその遺伝子産物のレベル、活性、又は発現を調節し得るキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物に関する。いくつかの実施形態では、参照条件（例えば、本開示のオリゴヌクレオチド及び／又は組成物の非存在下、及び／又は参照オリゴヌクレオチド、及び／又はオリゴヌクレオチド組成物（例えば、同じ塩基配列であるが修飾が異なるオリゴヌクレオチド、同等の構造（例えば、塩基配列、修飾等）のオリゴヌクレオチドの立体的に不規則な組成物の存在下であるが立体化学的制御を欠く等）と比較して、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性、又は発現は、増大され（例えば、ＡからＩへの変換（例えば、ＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ）によって、ＧからＡへの変異を補正し、タンパク質翻訳レベルを増大させ、特定のタンパク質アイソフォームの産生を増加させ、特定のスプライシング産物及びそれによりコードされるタンパク質のレベルを増大させるためにスプライシングを調節する等）、いくつかの実施形態では、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性、又は発現は、低減される（例えば、終止コドンを作製し及び／又はコドンを変化させる（例えば、変異体Ａ１ＡＴにおいてＥ３４２Ｋを補正する）ためのＡからＩへの変換によって、タンパク質翻訳レベルを低減し、特定のタンパク質アイソフォームの産生を減少させ、特定のスプライシング産物及びそれによりコードされるタンパク質のレベルを

低減するためにスプライシングを調節する等）。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、キラルに純粋（又は「立体化学的に純粋」）なオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、本開示は、表１のオリゴヌクレオチドのキラルに純粋なオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドのそれぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される（Ｒｐ又はＳｐ、例えば、「立体化学／結合」においてＲ又はＳから決定され得るがＸからは決定され得ない）。当業者が理解することになる通り、化学的選択性が完全になることは（絶対的な１００％）、もしあったとしても、ほとんどない。いくつかの実施形態では、キラルに純粋なオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含み、複数のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一であり且つ全てが同じ構造を有し（同じ立体異性形態；オリゴヌクレオチドの文脈において、典型的にはオリゴヌクレオチド中に複数のキラル中心が存在するために、典型的には同じジアステレオ異性形態）、キラルに純粋なオリゴヌクレオチド組成物は、他の立体異性体を含有しない（オリゴヌクレオチドの文脈において、典型的にはオリゴヌクレオチド中に複数のキラル中心が存在するために、典型的にはジアステレオマー；例えば、立体選択的調製によって達成可能な程度まで）。当業者によって理解される通り、立体的に不規則な（又は「ラセミの」、「キラル制御されていない」）オリゴヌクレオチド組成物は、多くの立体異性体（例えば、２^{n}のジアステレオ異性体、ｎは、他のキラル中心（例えば、糖における炭素キラル中心）が、それぞれ独立して１つの配置に存在してキラル制御され、且つ唯一のキラル結合リンの中心がキラル制御されないオリゴヌクレオチドに関するキラル結合リンの数である）の不規則な混合物である。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、固体支持体に連結されている。いくつかの実施形態では、固体支持体は、オリゴヌクレオチド合成のための支持体である。いくつかの実施形態では、固体支持体は、ガラスを含む。いくつかの実施形態では、固体支持体は、ＣＰＧ（コントロールドポアガラス）である。いくつかの実施形態では、固体支持体は、ポリマーである。いくつかの実施形態では、固体支持体は、ポリスチレンである。いくつかの実施形態では、固体支持体は、高度に架橋したポリスチレン（ＨＣＰ）である。いくつかの実施形態では、固体支持体は、コントロールドポアガラス（ＣＰＧ）と高度に架橋したポリスチレン（ＨＣＰ）とのハイブリッド支持体である。いくつかの実施形態では、固体支持体は、金属フォームである。いくつかの実施形態では、固体支持体は、樹脂である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、固体支持体から切断される。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、キラル結合リンの中心ではないオリゴヌクレオチド中の全ての他のキラル中心が、立体的に規制されている（例えば、糖における炭素キラル中心であって、これは、例えば、オリゴヌクレオチド合成のためにホスホラミダイトにおいて規定される）多くのオリゴヌクレオチド及びその組成物の純度、特に立体化学的純度、及び特にジアステレオマー純度は、キラルヌクレオチド間結合を形成するときのカップリング工程におけるキラル結合リンでの立体選択性（当業者によって理解される通り、オリゴヌクレオチドが複数のキラル中心を含むオリゴヌクレオチド合成の多くの場合におけるジアステレオ選択性）によって制御され得る。いくつかの実施形態では、カップリング工程は、結合リンで６０％の立体選択性（他のキラル中心がある場合にはジアステレオ選択性）を有する。そのようなカップリング工程の後、形成された新たなヌクレオチド間結合は、６０％の立体化学的純度（オリゴヌクレオチドに関して、典型的には、他のキラル中心の存在に鑑みてジアステレオマー純度）を有すると言及され得る。いくつかの実施形態では、それぞれのカップリング工程は、独立して、少なくとも６０％、７０％、８０％、８５％

、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％の立体選択性を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は通常、少なくとも８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９．５％、又は実質的に１００％の立体選択性を有して形成される（いくつかの実施形態では、少なくとも８５％；いくつかの実施形態では、少なくとも８７％；いくつかの実施形態では、少なくとも９０％；いくつかの実施形態では、少なくとも９５％；いくつかの実施形態では、少なくとも９６％；いくつかの実施形態では、少なくとも９７％；いくつかの実施形態では、少なくとも９８％；いくつかの実施形態では、少なくとも９９％）。いくつかの実施形態では、立体選択性は、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、立体選択性は、少なくとも８７％である。いくつかの実施形態では、立体選択性は、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、それぞれのカップリング工程は、独立して、実質的に１００％の立体選択性を有する。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、組成物中のキラル中心（例えば、キラル結合リン）の立体純度は、少なくとも６０％、７０％、８０％、８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、少なくとも８７％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、実質的に１００％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、そのキラル結合リンで少なくとも８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９．５％、又は実質的に１００％の立体化学的純度（複数のキラル中心を有するオリゴヌクレオチドに関しては典型的にはジアステレオマー純度）を有する（いくつかの実施形態では、少なくとも８５％；いくつかの実施形態では、少なくとも８７％；いくつかの実施形態では、少なくとも９０％；いくつかの実施形態では、少なくとも９５％；いくつかの実施形態では、少なくとも９６％；いくつかの実施形態では、少なくとも９７％；いくつかの実施形態では、少なくとも９８％；いくつかの実施形態では、少なくとも９９％）。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９０％の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合の大部分は、独立して、少なくとも９０％の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、少なくとも９０％の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、独立して、キラル制御されている。

【０１７５】

立体選択性及び立体純度は、様々な技術によって評価され得る。いくつかの実施形態では、立体選択性及び／又は立体純度は、組成物が分析的方法（例えば、ＮＭＲ、ＨＰＬＣ等）によって分析される場合に、実質的に全ての検出可能な立体異性体が意図される立体化学を有するという点で、実質的に１００％である。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、単量体の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個のカップリング（当業者によって理解される通り、多くの実施形態では、オリゴヌクレオチド合成に関してはホスホラミダイト）は、独立して、約６０％、７０％、８０％、８５％、又は９０％未満の立体選択性を有する［オリゴヌクレオチド合成に関して、形成される結合リンのキラル中心については典型的にはジアステレオ選択性］。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、立体的に不規則な（又はラセミの）調製物（又は立体的に不規則な／キラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物）において、オリゴヌクレオチドの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４

、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個のキラルヌクレオチド間結合は、独立して、ヌクレオチド間結合のキラル結合リンに関して約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、又は８５％未満の立体化学的純度（複数のキラル中心を含むオリゴヌクレオチドに関して、典型的にはジアステレオマー純度）を有する。いくつかの実施形態では、立体化学純度（立体純度）は、約６０％未満である。いくつかの実施形態では、立体化学純度（立体純度）は、約６５％未満である。いくつかの実施形態では、立体化学純度（立体純度）は、約７０％未満である。いくつかの実施形態では、立体化学純度（立体純度）は、約７５％未満である。いくつかの実施形態では、立体化学純度（立体純度）は、約８０％未満である。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物（例えば、オリゴヌクレオチド、不斉補助剤等）は、複数のキラル元素（例えば、複数の炭素及び／又はリン（例えば、キラルヌクレオチド間結合の結合リン）のキラル中心）を含む。いくつかの実施形態では、提供される化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９個、又はより多くのキラル元素は、それぞれ独立して、本明細書で説明されている通りのジアステレオマー純度を有する。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８６％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８７％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８８％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８９％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９１％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９２％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９３％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９４％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９６％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９７％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９８％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９９％である。

【０１７９】

当業者によって理解される通り、いくつかの実施形態では、カップリングのジアステレオ選択性、又はキラル結合リンの中心のジアステレオマー純度は、二量体形成のジアステレオ選択性又は同じ若しくは比較可能な条件下で調製される二量体のジアステレオマー純度を介して評価され得、二量体は、同じ５’及び３’ヌクレオシド並びにヌクレオチド間結合を有する。

【０１８０】

キラル要素（例えば、キラル結合リンの配置）及び／又は骨格キラル中心のパターンの立体化学を識別するか又は確認するために、及び／又は立体選択性（例えば、オリゴヌクレオチド合成におけるカップリング工程のジアステレオ選択性）及び／又は立体化学的純度（例えば、ヌクレオチド間結合、化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）等のジアステレオマー純度）を評価するために、様々な技術が利用され得る。技術の例としては、ＮＭＲ［例えば、１Ｄ（１次元）及び／又は２Ｄ（２次元）^{1}Ｈ－^{31}Ｐ　ＨＥＴＣＯＲ（異種核相関分光法）］、ＨＰＬＣ、ＲＰ－ＨＰＬＣ、質量分析、ＬＣ－ＭＳ、及び立体特異的ヌクレアーゼによるヌクレオチド間結合の切断等が挙げられ、これらは、個別に又は組み合わせて利用され得る。有用なヌクレアーゼの例としては、Ｒｐの結合リンを有するある特定のヌクレオチド間結合（例えば、Ｒｐのホスホロチオエート結合）に特異的なベンゾナーゼ、小球菌ヌクレアーゼ、及びｓｖＰＤＥ（ヘビ毒ホスホジエステラーゼ）；並びにＳｐの結合リンを有するヌクレオチド間結合（例えば、Ｓｐのホスホロチオエート結合）に特異的なヌクレアーゼＰ１、マングビーンヌクレアーゼ、及びヌクレアーゼＳ１が挙げられる。いずれかの特定の理論に拘束されることを望むものではないが、本開示は、少

なくともいくつかの場合、特定のヌクレアーゼによるオリゴヌクレオチドの切断が、構造的要素、例えば、化学修飾（例えば、糖の２’－修飾）、塩基配列、又は立体化学的文脈によって影響される場合があることを認める。例えば、いくつかの場合には、Ｒｐの結合リンを有するヌクレオチド間結合に特異的なベンゾナーゼ及び小球菌ヌクレアーゼは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合に隣接する単離されたＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を切断し得なかった。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、同じ構成のものであるが、立体異性体のものではない組成物中のオリゴヌクレオチドが、いくつかの場合には、ある特定の精製手順の後の前記オリゴヌクレオチド立体異性体の調製プロセスに由来する不純物であるという点で、単一のオリゴヌクレオチド立体異性体の実質的に純粋な調製物である。

【０１８２】

編集領域

いくつかの実施形態では、本開示は、編集領域（例えば、本明細書で説明されている通りの５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’を含むか又はからなる領域）を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、編集領域は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシド（典型的には、オリゴヌクレオチドの塩基配列が、最大の相補性に関して標的配列とアラインメントされた場合、及び／又はオリゴヌクレオチドが標的核酸とハイブリダイズする場合）、並びにこのヌクレオシドに隣接するヌクレオシドであるか、又はこれらを含む。いくつかの実施形態では、編集領域は、３つの核酸塩基であるか、又はこれらの核酸塩基を含み、中央の核酸塩基は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドは、本明細書で説明されている通りのN_0である。

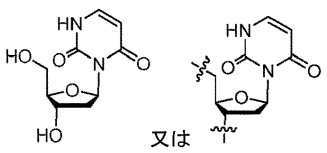
【０１８３】

いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの核酸塩基（BA_0と称され得る）は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＤＮＡ糖である。例えば、表１における様々なオリゴヌクレオチドを参照されたい。いくつかの実施形態では、BA_0としてのｂ００８Ｕは、アデノシン編集効率の改善を提供し得ることを観察した。いくつかの実施形態では、参照核酸塩基は、Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、参照核酸塩基は、Ｃである。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシド、例えば、N_0は、ｂ００８Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖における

【化１６】

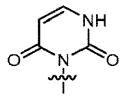


を指す）である。例えば、表１における様々なオリゴヌクレオチドを参照されたい。いくつかの実施形態では、ｂ００８Ｕは、例えば、標的アデノシンの反対側の位置でｄＣと比較した場合には、編集の改善を提供し得ることが観察された。

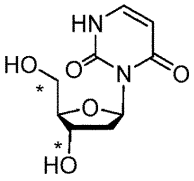
【０１８５】

いくつかの実施形態では、－１位でグアニンをヒポキサンチンに置き換えることにより（例えば、ｄＧをｄＩに置き換えることにより）、編集の改善を提供し得る。いくつかの実施形態では、N_1、N_0、及びN_{-1}のそれぞれの糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖で

ある。例えば、表１における様々なオリゴヌクレオチドを参照されたい。
【０１８６】
核酸塩基
様々な核酸塩基が、本開示に従ってオリゴヌクレオチド中で利用され得る。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、天然の核酸塩基であり、最も一般的に存在するものは、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、及びＵである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、それがＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵではないという点で、修飾された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵ（例えば、５ｍＣ、５－ヒドロキシメチルＣ等）である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、５ｍＣである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵの置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、修飾された塩基である。いくつかの実施形態では、塩基は、ｂ００８Ｕ（
【化１７】



）である。いくつかの実施形態では、塩基は、任意選択的に置換されたｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、塩基は、任意選択的に保護されたｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたヒポキサンチン又はその互変異性体である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に保護されたヒポキサンチン又はその互変異性体である。いくつかの実施形態では、置換は、核酸塩基においてある特定の官能基を保護して、オリゴヌクレオチド合成中の望まれない反応を最小限に抑える。オリゴヌクレオチド合成における核酸塩基の保護のための好適な技術は、当技術分野で広く知られており、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、オリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性を改善する。例えば、多くの場合には、５ｍＣは、ある特定の望まれない生物学的作用（例えば、免疫反応）を調節するためにＣの代わりに利用され得る。いくつかの実施形態では、配列同一性を決定する場合に、同じ水素結合パターンを有する置換された核酸塩基は、置換されていない核酸塩基と同じものとして処理され、例えば、５ｍＣは、Ｃと同じものとして処理され得る［例えば、Ｃの代わりに５ｍＣを有するオリゴヌクレオチド（例えば、ＡＴ５ｍＣＧ）は、対応する位置でＣを有するオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列（例えば、ＡＴＣＧ）を有するとみなされる］。
【０１８７】
いくつかの実施形態において、核酸塩基は、修飾された塩基である。
【０１８８】
いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、ｂ００８Ｕ（
【化１８】



）又はその塩（式中、「＊」は、様々オリゴヌクレオチド中の場合には、ヌクレオチド間結合への連結を示す）である。

【０１８９】

ある特定の有用な核酸塩基、ヌクレオシド等は、各々が全体として参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０２１／０７１８５８号及び国際公開第２０２２／０９９１５９号において説明されている。

【０１９０】

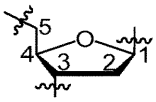
糖

本開示に従って、修飾された糖を含む様々な糖が利用され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドに組み込まれる場合に、改善された特性及び／又は活性を提供し得る他の構造的要素（例えば、ヌクレオチド間結合修飾及びそのパターン、その骨格のキラル中心のパターン等）と任意選択的に組み合わされた糖修飾及びそのパターンを提供する。

【０１９１】

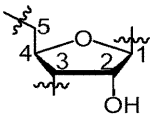
最も一般的な天然に存在するヌクレオシドは、核酸塩基アデノシン（Ａ）、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）、又はウラシル（Ｕ）に連結されたリボース糖（例えば、ＲＮＡにおいて）又はデオキシリボース糖（例えば、ＤＮＡにおいて）を含む。いくつかの実施形態では、糖（例えば、（別段の記載がない限り）表１の多くのオリゴヌクレオチドにおける様々な糖）は、

【化１９】



の構造を有する天然のＤＮＡ糖（ＤＮＡ核酸又はオリゴヌクレオチドにおいて）であり、核酸塩基は、１’位に結合しており、３’及び５’位は、ヌクレオチド間結合に連結されており（当業者によって理解される通り）、オリゴヌクレオチドの５’末端の場合には、５’位は、５’末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得、オリゴヌクレオチドの３’末端の場合には、３’位は、３’末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得る。いくつかの実施形態では、糖は、

【化２０】



の構造を有する天然のＲＮＡ糖（ＲＮＡ核酸又はオリゴヌクレオチドにおいて）であり、核酸塩基は、１’位に結合しており、３’及び５’位は、ヌクレオチド間結合に連結されており（当業者によって理解される通り）、オリゴヌクレオチドの５’末端の場合には、５’位は、５’末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得、オリゴヌクレオチドの３’末端の場合には、３’位は、３’末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得る。いくつかの実施形態では、糖は、それが天然のＤＮＡ糖又は天然のＲＮＡ糖ではないという点で、修飾された糖である。特に、修飾された糖は、改善された安定性を提供し得る。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、１つ以上のハイブリダイゼーション特性を変化させ及び／又は最適化するために利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、標的核酸認識を変化させ及び／又は最適化するために利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、Ｔｍを最適化するために利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、オリゴヌクレオチド活性を改善するために利用され得る。

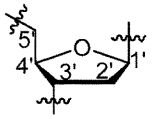
【０１９２】

特に、本開示から、様々な非天然のＲＮＡ糖（例えば、天然のＤＮＡ糖、様々な修飾された糖等）が、本開示に従って利用され得ることが実証されている。例えば、表１におけるオリゴヌクレオチドは、天然のＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾された糖、２’－ＯＭｅ修飾された糖及びいくつかの場合において、２’－ＭＯＥ修飾された糖を含む。特に、本開示は、表１において示されるもの等の設計されたオリゴヌクレオチドが、短い長さ及び相対的に低いレベルの２’－Ｆ修飾された糖（例えば、全ての糖の約５０％又は５０％未満、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）のおよそのレベル又はそのレベル未満、及び／又は多数（例えば、約５個以上）の連続した２’－Ｆ修飾された糖を伴わない）で高い編集効率を提供し得ることを実証している。

【０１９３】

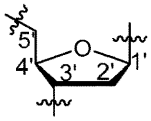
いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された天然のＤＮＡ又はＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された

【化２１】



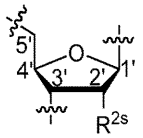
である。いくつかの実施形態では、２’位は、任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、糖は、

【化２２】



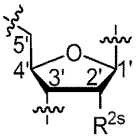
である。いくつかの実施形態では、２’－修飾された糖は、

【化２３】



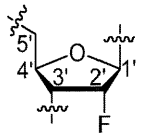
（式中、Ｒ^{2s}は、２’－修飾である）の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化２４】



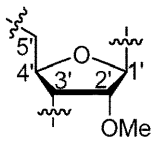
（式中、Ｒ^{2s}は、－Ｈ、ハロゲン、又は－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオシドは、ｍＡ、ｍＴ、ｍＣ、ｍ５ｍＣ、ｍＧ、ｍＵ等であり、Ｒ^{2s}は、－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、Ａｅｏ、Ｔｅｏ、Ｃｅｏ、ｍ５Ｃｅｏ、Ｇｅｏ、Ｕｅｏ等であり、Ｒ^{2s}は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化２５】



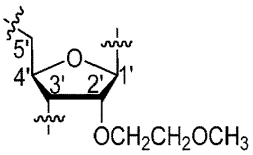
（例えば、ｆＡ、ｆＴ、ｆＣ、ｆ５ｍＣ、ｆＧ、ｆＵ等の場合）の構造を有する２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化２６】



（例えば、ｍＡ、ｍＴ、ｍＣ、ｍ５ｍＣ、ｍＧ、ｍＵ等の場合）の構造を有する２’－ＯＭｅ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化２７】

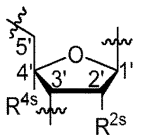


（例えば、Ａｅｏ、Ｔｅｏ、Ｃｅｏ、ｍ５Ｃｅｏ、Ｇｅｏ、Ｕｅｏ等）の構造を有する２’－ＭＯＥ修飾された糖を含む。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、糖は、

【化２８】



（式中、R^{2s}及びR^{4s}を合わせて、－L^s－を形成し、L^sは、共有結合又は任意選択的に置換された二価の$C_{1\sim6}$脂肪族若しくは１～４個のヘテロ原子を有するヘテロ脂肪族である）の構造を有する。いくつかの実施形態では、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、又は硫黄から選択される。いくつかの実施形態では、L^sは、任意選択的に置換されたＣ２－Ｏ－CH_2－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、L^sは、Ｃ２－Ｏ－CH_2－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、L^sは、Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨ（CH_2CH_3）－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、L^sは、Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨ（CH_2CH_3）－Ｃ４である。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、糖は、各々の糖及び修飾された糖が独立して参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、及び／又は同第２０２２／０９９１５

９号で説明されている糖である。
【０１９６】
ヌクレオチド間結合
特に、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物を提供するために他の構造的要素（例えば、本明細書で説明されている通りの様々な糖）と共に利用され得る様々なヌクレオチド間結合（例えば、様々な修飾されたヌクレオチド間結合）を提供する。
【０１９７】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩基修飾、糖修飾、及び／又はヌクレオチド間結合修飾を含む。様々なヌクレオチド間結合は、核酸塩基を含む単位（例えば、ヌクレオシド）を連結するために、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合及び１つ以上の天然のリン酸結合の両方を含む。当業者によって広く知られる通り、天然のリン酸結合は、天然のＤＮＡ及びＲＮＡ分子に広く見出され；これらは、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－の構造を有し、ＤＮＡ及びＲＮＡ中のヌクレオシドにおける糖を連結し、例えば生理的ｐＨ（約７．４）で様々な塩形態で存在し得、天然のリン酸結合は、主に塩形態で存在し、アニオンは、－ＯＰ（Ｏ）（Ｏ⁻）Ｏ－である。修飾されたヌクレオチド間結合又は非天然のリン酸結合は、天然のリン酸結合又はその塩形態ではないヌクレオチド間結合である。修飾されたヌクレオチド間結合は、その構造に応じて、それらの塩形態で存在し得る。例えば、当業者によって理解される通り、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）Ｏ－の構造を有するホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、例えば、生理的ｐＨ（約７．４）で様々な塩形態で存在し得、アニオンは、－ＯＰ（Ｏ）（Ｓ⁻）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、中性形態、例えば、生理的ｐＨ（約７．４）で存在し得る。
【０１９８】
いくつかの実施形態では、結合は、酸素原子が骨格糖に結合しないか又はその一部ではない酸素原子に結合された結合リン原子（「ＰＯ結合」、例えば、天然のリン酸結合）を含有する。いくつかの実施形態では、結合は、硫黄原子が骨格糖に結合しないか又はその一部ではない硫黄原子に結合された結合リン原子（「ＰＳ結合」、例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含有する。いくつかの実施形態では、結合は、窒素原子が骨格糖に結合しないか又はその一部ではない窒素原子に結合された結合リン原子（「ＰＮ結合」、例えば、ｎ００１）を含有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＯ結合、１つ以上のＰＳ結合、及び１つ以上のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の天然のリン酸結合、１つ以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合、及び１つ以上のｎ００１結合を含む。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル結合リンは、独立して、キラル制御される。
【０１９９】
いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、各々のヌクレオチド間結合が独立して参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている。
【０２００】
追加の化学的部分
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の追加の化学的部分を含む。様々な追加の化学的部分（例えば、標的化部分、炭水化物部分、脂質部分等）は、当技術分野で知られており、提供されるオリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性（例えば、安定性、半減期、活性、送達、薬力学特性、薬物動態特性等）を調節するために本開示に従

って利用され得る。いくつかの実施形態では、ある特定の追加の化学的部分は、中枢神経系の細胞を含むがこれに限定されない所望の細胞、組織、及び／又は器官へのオリゴヌクレオチドの送達を促進する。いくつかの実施形態では、ある特定の追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドの内部移行を促進する。いくつかの実施形態では、ある特定の追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチド安定性を増大させる。いくつかの実施形態では、本開示は、様々な追加の化学的部分をオリゴヌクレオチドに組み込むための技術を提供する。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、小分子部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、小分子は、タンパク質（例えば受容体）のリガンドである。いくつかの実施形態では、小分子は、ポリペプチドに結合する。いくつかの実施形態では、小分子は、ポリペプチドの阻害剤である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分はペプチド部分（例えば、抗体）であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、核酸部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、新規の特性及び／又は活性を提供する。いくつかの実施形態では、核酸部分は、元のオリゴヌクレオチド鎖（コンジュゲーション前）又はその一部と、二重鎖又は他の二次構造を形成する。いくつかの実施形態では、核酸は、同一の又は異なる標的を標的とするオリゴヌクレオチドであるか、又はそれを含み、且つ同一の又は異なる機序を介して活性を発揮し得る。いくつかの実施形態では、核酸は、ＲＮＡｉ剤であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、ｍｉＲＮＡ剤であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、ＲＮＡａｓｅＨ依存型であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、ｇＲＮＡであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、アプタマーであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、本明細書で説明されている通りの炭水化物部分であるか、又はそれを含む。多くの有用な薬剤（例えば、小分子、ペプチド、炭水化物、核酸剤等）は、本開示に従って、本明細書のオリゴヌクレオチドとコンジュゲートされ得る。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、参照オリゴヌクレオチド（例えば、追加の化学的部分を有しないが、他の点では同一である参照オリゴヌクレオチド）と比較して、組織への送達及び／又は組織中での活性の増大をもたらす追加の化学的部分を含む。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドに組み込まれるとき、１つ以上の特性を改善し得る炭水化物部分、標的化部分等である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、グルコース、ＧｌｕＮＡｃ（Ｎ－アセチルアミングルコサミン）、及びアニスアミド部分から選択される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２つ以上の追加の化学的部分を含み得、追加の化学的部分は、同一であるか若しくは同一ではないか、又は同じ分類（例えば、炭水化物部分、糖部分、標的化部分等）のものであるか若しくは同じ分類のものではない。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、標的化部分である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、炭水化物部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、脂質部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、例えば、シグマ受容体、アシアロ糖タンパク質受容体等の細胞受容体のためのリガンド部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リガンド部分は、シグマ受容体のためのリガンド部分であり得るアニスアミド部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リガンド部分は、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンド部分であり得るＧａｌＮＡｃであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、肝臓への送達を促進する。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のリンカー及び

追加の化学的部分（例えば、標的化部分）を含み得、及び／又はキラル制御され得るか、若しくはキラル制御され得ず、及び／又は本明細書で説明されている通りの塩基配列及び／又は１つ以上の修飾及び／又は形式を有し得る。

【０２０６】

当技術分野で知られる多くのものを含む様々なリンカー、炭水化物部分、及び標的化部分が、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、炭水化物部分は、標的化部分である。いくつかの実施形態では、標的化部分は、炭水化物部分である。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、様々なオリゴヌクレオチドに組み込まれる様々な追加の化学的部分の例を含む、実施例に記載されるもののいずれかである。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされた追加の化学的部分は、中枢神経系の細胞にオリゴヌクレオチドを標的化し得る。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、細胞受容体リガンドを含むか、又はそれである。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、タンパク質結合体（例えば、細胞表面タンパク質に結合するもの）を含むか、又はそれである。そのような部分は特に、対応する受容体又はタンパク質を発現する細胞へのオリゴヌクレオチドの標的化された送達に有用であり得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの追加の化学的部分は、アニスアミド、又はその誘導体若しくは類似体を含み、シグマ１受容体等の特定の受容体を発現する細胞にオリゴヌクレオチドを標的化し得る。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、その標的を発現する体細胞及び／又は組織への投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされた追加の化学的部分は、細胞にオリゴヌクレオチドを標的化し得る。

【０２１１】

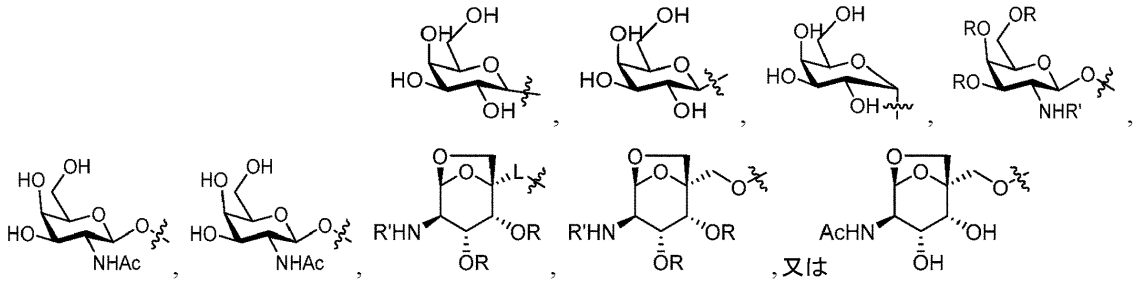
いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、アシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰＲ）リガンドであるか、又はそれを含む。いずれかの特定の理論に拘束されることを望むものではないが、本開示は、ＡＳＧＰＲ１もマウスの海馬領域及び／又は小脳プルキンエ細胞層において発現されることが報告されていることを認める。

【０２１２】

様々な他のＡＳＧＰＲリガンドは、当技術分野で知られており、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、炭水化物である。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、ＧａｌＮａｃ又はその誘導体若しくは類似体である。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、Sanhueza et al.J. Am. Chem.Soc., 2017, 139 (9), pp 3528-3536で説明されているものである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、Mamidyala et al.J. Am. Chem.Soc., 2012, 134, pp 1978-1981で説明されているものである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、米国特許出願公開第２０１６０２０７９５３号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、例えば、米国特許出願公開第２０１６０２０７９５３号で開示されている置換－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－２，３－ジオール誘導体である。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、例えば、米国特許出願公開第２０１５０３２９５５５号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、例えば、米国特許出願公開第２０１５０３２９５５５号で開示されている置換－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－２，３－ジオール誘導体である。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、米国特許第８８７７９１７号、米国特許出願公開第２０１６０３７６５８５号、米国特許第１００８６０８１号、又は同第８１０６０２２号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、様々なＧａｌＮａｃ誘導体及びその使用は、国際公開第２０

２２／０７６９２２号で説明されており、本開示に従って利用され得る。これらの文献に記載されるＡＳＧＰＲリガンドは、参照により本明細書に組み込まれる。当業者は、ＡＳＧＰＲへの化学的部分の結合を評価するためのこれらの文書で説明されているものを含む様々な技術が当技術分野で知られており、本開示に従って利用され得ることを理解するであろう。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＡＳＧＰＲリガンドにコンジュゲートしている。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＡＳＧＰＲリガンドを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化２９】

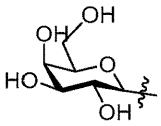


であり、式中、各可変要素は、独立して、本開示に記載される通りである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。

【０２１３】

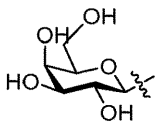
いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化３０】



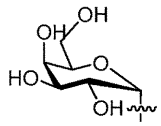
であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化３１】



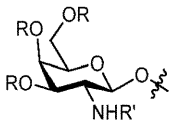
であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化３２】



であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

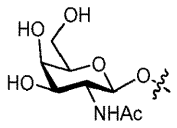
【化３３】



であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、任意選択的

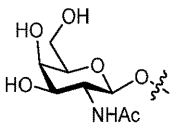
に置換された

【化３４】



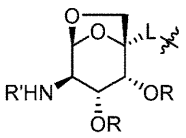
であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化３５】



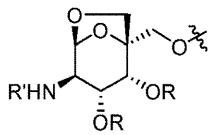
であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化３６】



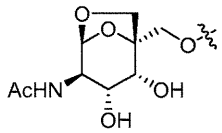
であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化３７】



であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化３８】



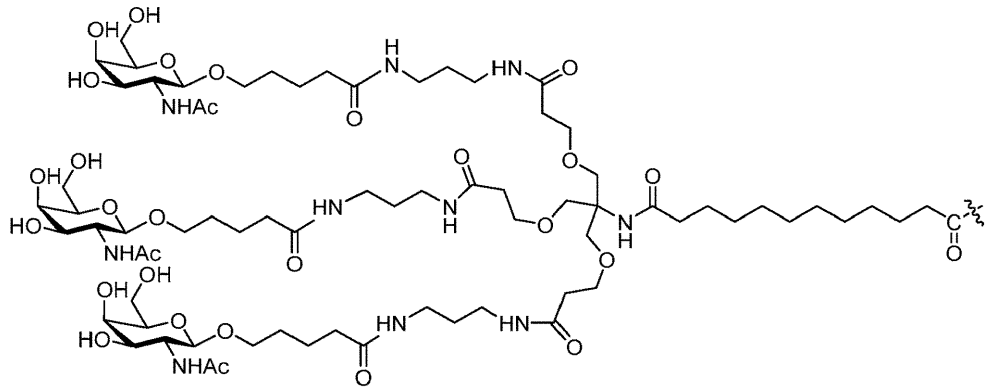
であるか、又はそれを含む。

【０２１４】

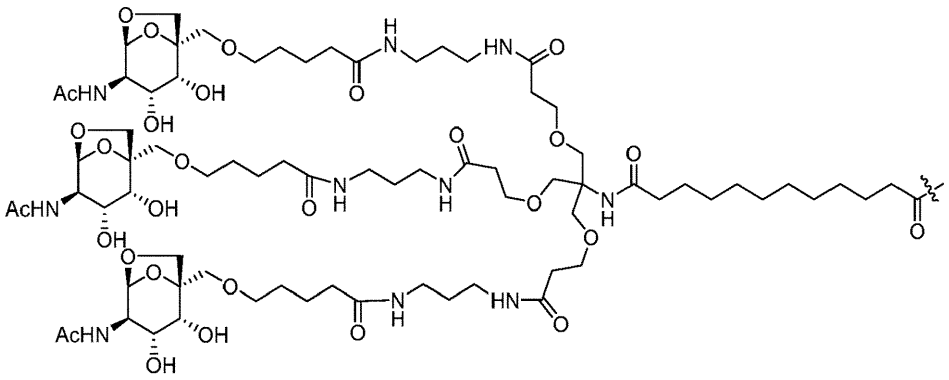
いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、例えば、オリゴヌクレオチド標的細胞に結合し得る１つ以上の部分を含む。例えば、いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、１つ以上のタンパク質リガンド部分を含み、例えば、いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、各々が独立して、ＡＳＧＰＲリガンドである複数の部分を含む。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ　００１及びＭｏｄ０８３の場合のように、追加の化学的部分は、３つのそのようなリガンドを含む。

Ｍｏｄ００１：

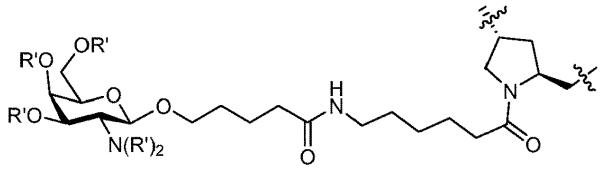
【化３９】



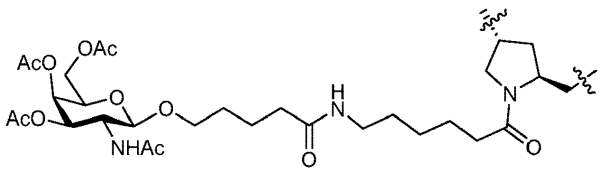
Ｍｏｄ０８３：
【化４０】



【０２１５】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、
【化４１】

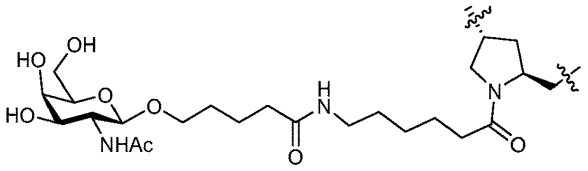


（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、各－ＯＲ’は、－ＯＡｃであり、－Ｎ（Ｒ’）２は、－ＮＨＡｃである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、
【化４２】



を含む。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、各－ＯＲ’は、－ＯＨであり、各－Ｎ（Ｒ’）２は、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、各－ＯＲ’は、－ＯＨであり、各－Ｎ（Ｒ’）２は、－ＮＨＡｃである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

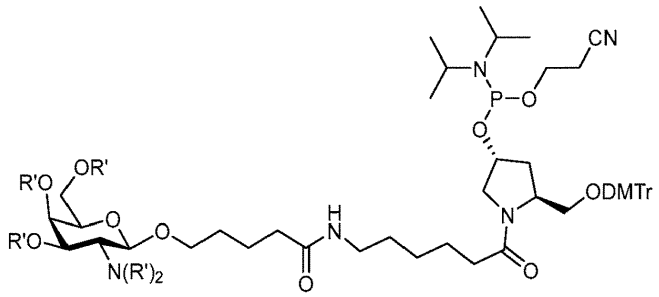
【化４３】



(L025)

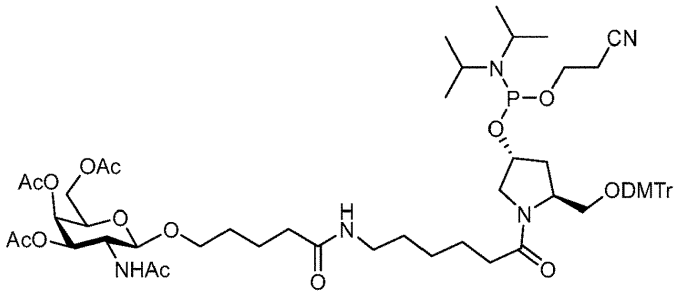
を含む。いくつかの実施形態では、－ＣＨ$_2$－連結部位は、糖におけるＣ５連結部位として利用される。いくつかの実施形態では、環上の連結部位は、糖におけるＣ３連結部位として利用される。そのような部分は、例えば、

【化４４】



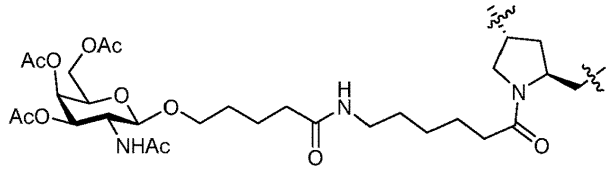
例えば、

【化４５】



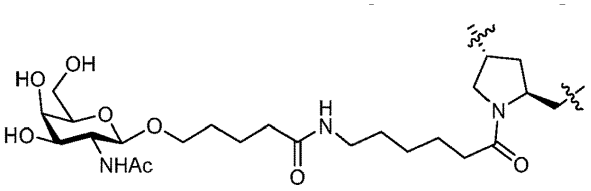
のホスホラミダイトを利用して導入され得る（当業者は、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$－、－Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ等のための保護基等の１つ以上の他の基が代わりに利用されてもよく、保護基は、場合によりオリゴヌクレオチド脱保護及び／又は切断工程の間、様々な好適な条件下で除去され得ることを理解する）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２、３個、又はより多く（例えば、ただ３個）の

【化４６】



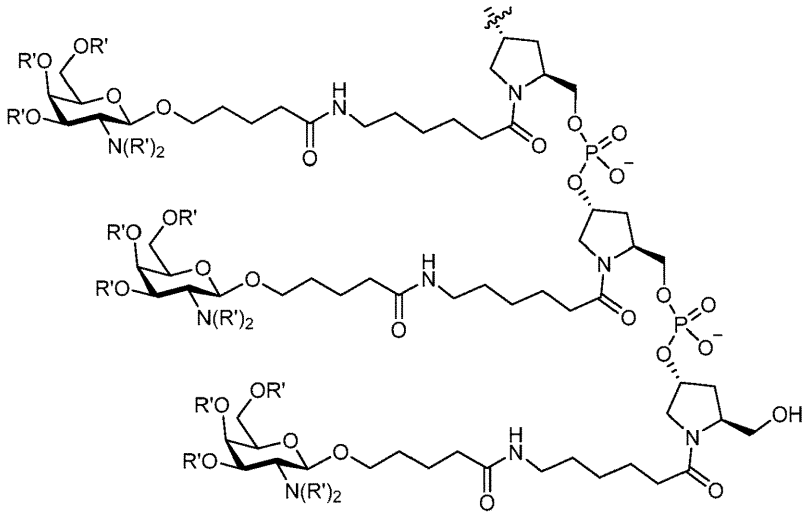
を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２、３個、又はより多く（例えば、ただ３個）の

【化４７】



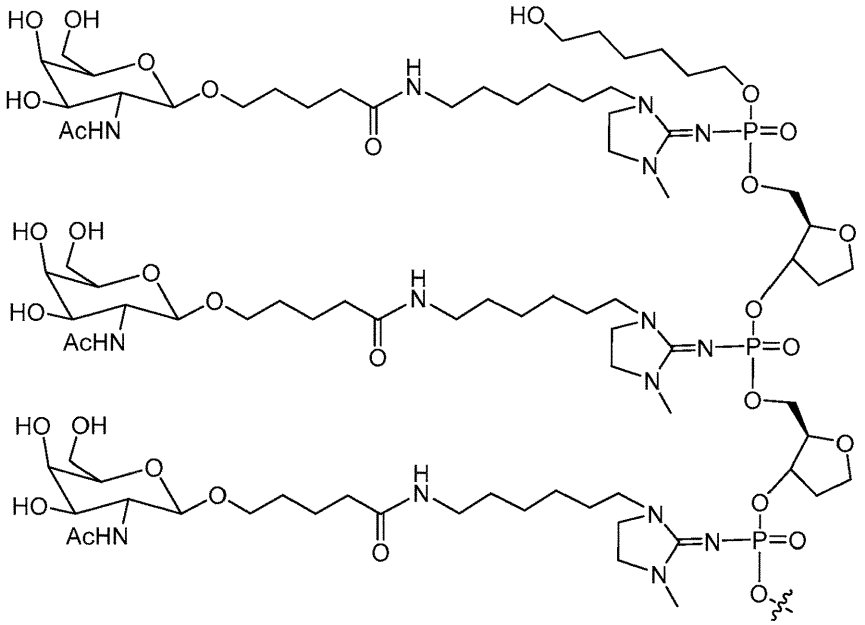
を含む。いくつかの実施形態では、そのような部分の複製物は、本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合（例えば、天然のリン酸結合）によって連結されている。いくつかの実施形態では、５’末端にある場合には、－CH_2－連結部位は、－ＯＨに結合している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化４８】



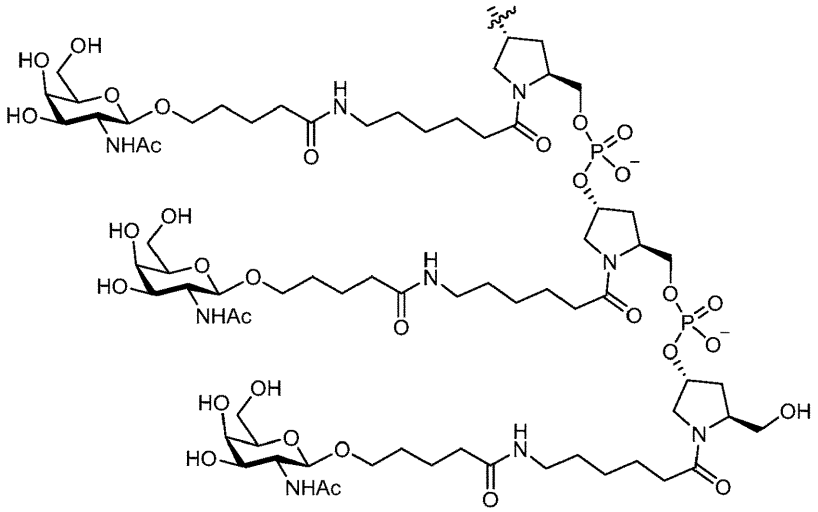
を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化４９】



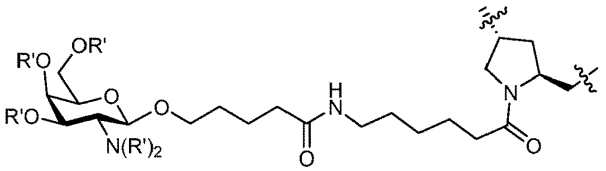
を含む。いくつかの実施形態では、各－ＯＲ’は、－ＯＡｃであり、－Ｎ（Ｒ’）$_2$は、－ＮＨＡｃである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化５０】



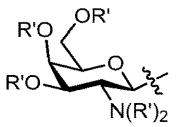
を含む。特に、

【化５１】



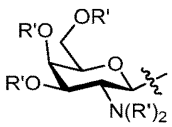
は、同等の及び／又はより良好な活性及び／又は特性を有する

【化５２】



を導入するために利用され得る。いくつかの実施形態では、これは、同じ数の

【化５３】



に関して改善された調製効率及び／又は低いコスト（例えば、Ｍｏｄ００１と比較した場合）を提供する。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、本明細書（例えば、表１）で説明されているＭｏｄ基である。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、Ｍｏｄ００１である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、Ｍｏｄ０８３である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分（例えば、Ｍｏｄ基）は、オリゴヌクレオチドの残部に（例えば、リンカーを伴わずに）直接的にコンジュゲートされている。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドの残部に、リンカーを介してコンジュゲートされている。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分（例えば、Ｍｏｄ基）は、直接的に及び／又は

リンカーを介して、オリゴヌクレオチドの核酸塩基、糖、及び／又はヌクレオチド間結合に連結され得る。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、糖に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、５’末端糖に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、５’炭素を介して５’末端糖に連結されている。例えば、表１における様々なオリゴヌクレオチドを参照されたい。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、３’末端糖に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、３’炭素を介して３’末端糖に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、核酸塩基に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、ヌクレオチド間結合に連結されている。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｌ００１を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結されたＭｏｄ００１を含む。

【０２１８】

当業者によって理解される通り、追加の化学的部分は、様々な位置（例えば、５’末端、３’末端、又は中程の位置（例えば、糖、塩基、ヌクレオチド間結合等））で、オリゴヌクレオチド鎖に連結され得る。いくつかの実施形態では、これは、５’末端で連結されている。いくつかの実施形態では、これは、３’末端で連結されている。いくつかの実施形態では、これは、中程のヌクレオチドで連結されている。

【０２１９】

Ｍｏｄ０１２、Ｍｏｄ０３９、Ｍｏｄ０６２、Ｍｏｄ０８５、Ｍｏｄ０８６、及びＭｏｄ０９４等のある特定の追加の化学的部分（例えば、脂質部分、標的化部分、炭水化物部分）、並びにＬ００１、Ｌ００３、Ｌ００４、Ｌ００８、Ｌ００９、Ｌ０１０等のオリゴヌクレオチド鎖に追加の化学的部分を連結するための様々なリンカー、及びそれらの使用は、各々の追加の化学的部分及びリンカー並びにそれらの使用が独立して参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されており、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、ジゴキシゲニン若しくはビオチン、又はこれらの誘導体である。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分（例えば、リンカー、脂質、可溶化基、コンジュゲート基、標的化基、及び／又は標的化リガンド）は、国際公開第２０１２／０３０６８３号又は同第２０２１／０３０７７８号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、国際公開第２０１２／０３０６８３号、同第２０２１／０３０７７８号、同第２０１９１１２４８５号，米国特許出願公開第２０１７０３６２２７０号、国際公開第２０１８１５６０５６号、又は同第２０１８０５６８７１号、同第２０２１／０３０７７８号、同第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号、又は同第２０２０／２５２３７６号で説明されている化学的構造（例えば、リンカー、脂質、可溶化基、及び／又は標的化リガンド）を含む。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分（例えば、標的化基、コンジュゲート基等

）及び／又は修飾（例えば、核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合等の）は、米国特許第５，６８８，９４１号；同第６，２９４，６６４号；同第６，３２０，０１７号；同第６，５７６，７５２号；同第５，２５８，５０６号；同第５，５９１，５８４号；同第４，９５８，０１３号；同第５，０８２，８３０号；同第５，１１８，８０２号；同第５，１３８，０４５号；同第６，７８３，９３１号；同第５，２５４，４６９号；同第５，４１４，０７７号；同第５，４８６，６０３号；同第５，１１２，９６３号；同第５，５９９，９２８号；同第６，９００，２９７号；同第５，２１４，１３６号；同第５，１０９，１２４号；同第５，５１２，４３９号；同第４，６６７，０２５号；同第５，５２５，４６５号；同第５，５１４，７８５号；同第５，５６５，５５２号；同第５，５４１，３１３号；同第５，５４５，７３０号；同第４，８３５，２６３号；同第４，８７６，３３５号；同第５，５７８，７１７号；同第５，５８０，７３１号；同第５，４５１，４６３号；同第５，５１０，４７５号；同第４，９０４，５８２号；同第５，０８２，８３０号；同第４，７６２，７７９号；同第４，７８９，７３７号；同第４，８２４，９４１号；同第４，８２８，９７９号；同第５，５９５，７２６号；同第５，２１４，１３６号；同第５，２４５，０２２号；同第５，３１７，０９８号；同第５，３７１，２４１号；同第５，３９１，７２３号；同第４，９４８，８８２号；同第５，２１８，１０５号；同第５，１１２，９６３号；同第５，５６７，８１０号；同第５，５７４，１４２号；同第５，５７８，７１８号；同第５，６０８，０４６号；同第４，５８７，０４４号；同第４，６０５，７３５号；同第５，５８５，４８１号；同第５，２９２，８７３号；同第５，５５２，５３８号；同第５，５１２，６６７号；同第５，５９７，６９６号；同第５，５９９，９２３号；同第７，０３７，６４６号；同第５，５８７，３７１号；同第５，４１６，２０３号；同第５，２６２，５３６号；同第５，２７２，２５０号；又は同第８，１０６，０２２号で説明されている。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分（例えば、Ｍｏｄ）は、リンカーを介して連結されている。様々なリンカー、例えば、タンパク質（例えば、抗体薬物コンジュゲートを形成する抗体を伴う）、核酸等との様々な部分のコンジュゲーションのために利用されるものが当技術分野で利用可能であり、本開示に従って利用され得る。ある特定の有用なリンカーは、各々のリンカー部分が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている。いくつかの実施形態では、リンカーは、非限定的な例として、Ｌ００１、Ｌ００４、Ｌ００９、又はＬ０１０である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、リンカーを含むが、リンカー以外の追加の化学的部分を含まない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、リンカーを含むが、リンカー以外の追加の化学的部分を含まず、リンカーは、Ｌ００１、Ｌ００４、Ｌ００９、又はＬ０１０である。いくつかの実施形態では、リンカーは、本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合の構造を有する部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカー中のそのような部分は、２つのヌクレオシドを連結しない。いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｌの構造を有する。いくつかの実施形態では、リンカーは、二価である。いくつかの実施形態では、リンカーは、多価である。いくつかの実施形態では、リンカーは、２つ以上の追加の化学的部分を、本明細書で説明されている通りのオリゴヌクレオチドに連結し得る。例えば、いくつかの実施形態では、１個、又は２個、又は３個、又はより多くの追加の化学的部分（例えば、ＧａｌＮＡｃ部

分）は、多価リンカー部分を介して、オリゴヌクレオチド鎖に（例えば、５’末端で）連結されている。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、例えば、系、細胞、組織、器官、対象等に投与された後、オリゴヌクレオチド（例えば、オリゴヌクレオチド鎖）の残部から切断される。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、ある特定の細胞への送達を促進し、増大させ、及び／又は加速し、オリゴヌクレオチドのそのような細胞への送達の後、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドから切断される。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、望ましい位置（例えば、ある特定の型の細胞、リソソーム等の細胞内区画等の中）及び／又はタイミングで切断され得る１つ以上の切断可能な部分を含む。いくつかの実施形態では、切断可能な部分は、ポリペプチド（例えば、ヌクレアーゼ等の酵素）によって選択的に切断される。多くの有用な切断可能な部分及び切断可能なリンカーが、報告されており、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、切断可能な部分は、アミド、エステル、エーテル、ホスホジエステル、ジスルフィド、カルバマート等から選択される１つ以上の官能基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、国際公開第２０１２／０３０６８３号、同第２０２１／０３０７７８号、同第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号、又は同第２０２０／２５２３７６号で説明されている通りである。

【０２２４】

本明細書で実証される通り、提供される技術は、いくつかの実施形態では、望ましく及び／又は必要であると報告された特定の構造的要素（例えば、修飾、結合配置、及び／又はパターン等）（例えば、国際公開第２０１９／２１９５８１号に報告されるもの）を利用することなく、高いレベルの活性及び／又は所望の特性を提供し得るが、ある特定のそのような構造的要素は、本開示に従って様々な他の構造的要素と組み合わせてオリゴヌクレオチドに組み込まれ得る。

【０２２５】

ＡＤＡＲ

特に、提供される技術は、ＡをＩに変換することによる標的アデノシンの修飾／編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び／又は標的核酸とオリゴヌクレオチドによって形成される二重鎖は、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲタンパク質）と相互作用する。いくつかの実施形態では、そのようなタンパク質は、アデノシン修飾活性を含み、標的核酸中の標的アデノシンを修飾し得、例えば、これをイノシンに変換する。

【０２２６】

ＡＤＡＲタンパク質は、様々な細胞、組織、器官、及び／又は生物において天然に発現されるタンパク質である。いくつかのＡＤＡＲタンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１及びＡＤＡＲ２）は、脱アミノ化によりアデノシンを編集して、アデノシンをイノシンに変換し得、翻訳中にＧ又はそれと同様に読まれることを含むいくつかの機能を提供し得ることが報告されている。ＡＤＡＲに媒介されるＲＮＡ編集の機構（例えば、脱アミノ化）が報告されている。例えば、ＡＤＡＲタンパク質は、ミスマッチを有する二本鎖ＲＮＡ基質上でアデノシンからイノシンへの変換を触媒することが報告される。当業者によって理解される通り、イノシンは、細胞における翻訳及び／又はスプライシング機構によって、グアノシンとして認識され得る。したがって、ＡＤＡＲは、核酸（例えば、プレｍＲＮＡ及びｍＲＮＡ基質）の機能的なアデノシンからグアノシンへの編集のために使用され得る。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸（例えば、ＲＮＡ）における標的アデノシンのＡＤＡＲに媒介される編集のためのオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。ＡＤＡＲに媒介されるＲＮＡ編集は、ＤＮＡ編集を超えるいくつかの利点を提供し得、例えば、送達は、Ｃａｓ９のような組換えタンパク質の発現を必要としないために単純化される。ＡＤＡＲ１及びＡＤＡＲ２の両方は内在性酵素であるため、オリゴヌクレオチド

の細胞性送達のみで編集のために十分であり得る。オフターゲット作用は、たとえあったとしても一過的であり、ゲノムＤＮＡに変化をもたらさない。さらに、ＡＤＡＲに媒介される編集は、分裂終了細胞において使用され得、これは、修復のためのＨＤＲ鋳型を必要としない。３つの脊椎動物ＡＤＡＲ遺伝子が、共通の機能ドメインと共に報告されている（Nishikura Nat Rev Mol Cell Biol.2016 Feb; 17(2): 83-96.; Nishikura Annu Rev Biochem.2010; 79: 321-349.; Thomas and Beal Bioessays.2017 Apr; 39(4)）。３つのＡＤＡＲの全てが、ｄｓＲＮＡ基質と接触し得るｄｓＲＮＡ結合ドメイン（ｄｓＲＢＤ）を含有する。いくつかのＡＤＡＲ１は、Ｚ－ＤＮＡ結合ドメインも含有する。ＡＤＡＲ１は、脳、肺、腎臓、肝臓、及び心臓等において著しく発現されることが報告されており、２つのアイソフォームで存在し得る。いくつかの実施形態では、アイソフォームｐ１５０は、インターフェロンによって誘導され得る一方で、アイソフォームｐ１１０は、構成的に発現され得る。いくつかの実施形態では、広範且つ構成的に発現されることが報告されているため、ｐ１１０を利用することが有利であり得る。ＡＤＡＲ２は、例えば、脳及び肺において高度に発現され得、核に排他的に局在されることが報告されている。ＡＤＡＲ３は、触媒的に不活性であり、脳にのみ発現されることが報告されている。組織発現における潜在的な相違は、治療標的を選択する際に考慮に入れられ得る。

【０２２８】

ＡＤＡＲによるＲＮＡ編集のためのオリゴヌクレオチドの使用が報告されている。特に、本開示は、以前に報告された技術が一般に、１つ以上の欠点、例えば、低い安定性（例えば、天然のＲＮＡ糖を有するオリゴヌクレオチド）、低い編集効率、低い編集特異性（例えば、いくつかのＡが、オリゴヌクレオチドと実質的に相補的な標的核酸の一部において編集される）、ＡＤＡＲ認識／リクルートメントに関するオリゴヌクレオチドにおける特異的な構造、外来タンパク質（例えば、編集のために特異的な構造を有するオリゴヌクレオチド及び／又はその二重鎖（例えば、標的核酸との）を認識するように操作されたもの）等を有することを認識する。さらに、以前に報告された技術は通常、オリゴヌクレオチドが修飾されたヌクレオチド間結合の１つ以上のキラルの結合リンを含む場合には、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物を利用する。

【０２２９】

例えば、様々な報告されたオリゴヌクレオチドは、ＡＤＡＲリクルートドメインを含有する。Merkle et al., Nat Biotechnol.2019 Feb; 37(2):133-138は、内在性転写物を転写するために内在性ヒトＡＤＡＲ２をリクルートする分子内ステムループである不完全な２０ｂｐのヘアピンＡＤＡＲリクルートドメインを含むオリゴヌクレオチドを開示した。Mali et al., Nat Methods.2019 Mar; 16(3):239-242において報告されるオリゴヌクレオチドは、標的ｍＲＮＡにハイブリダイズする特異性ドメインに加えて、ＡＤＡＲ基質のＧｌｕＲ２プレ－メッセンジャーＲＮＡ配列又はＭＳ２ヘアピンを含有する。

【０２３０】

ある特定の報告された編集手法は、外来又は操作されたタンパク質（例えば、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系を利用するもの）を利用する。例えば、Komor et al.Nature 2016 volume533, pages420-424は、プログラム可能なＤＮＡ塩基エディターを作製するためにＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９と結合したデアミナーゼを開示した。これは、外来編集タンパク質において結合するため、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系及びガイドＲＮＡの両方の送達を必要とする。

【０２３１】

特に、本開示は、以前のアデノシン編集技術が有する１つ以上又は全ての欠点を、例えば、本明細書で説明されている設計されたオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供することにより解決するための糖修飾、塩基修飾、ヌクレオチド間結合修飾、立体化学の制御、その様々なパターン等の１つ以上の特徴を含むオリゴヌクレオチドを提供する。例えば、本明細書で実証される通り、ＡＤＡＲリクルートループ

は、任意選択であり、提供される技術に要求とされない。

【０２３２】

当業者によって理解される通り、そのような有用な特徴の１つ以上を利用して、以前の技術（例えば、各々のオリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物が独立して参照により組み込まれる、国際公開第２０１６０９７２１２号、同第２０１７２２０７５１号、同第２０１８０４１９７３号、同第２０１８１３４３０１号で説明されているもの）におけるオリゴヌクレオチドを改善し得る　いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている１つ以上の有用な特徴を以前に報告されたオリゴヌクレオチド塩基配列に適用することによる、以前の技術の改善を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アデノシン編集に有用であり得る以前に報告されたオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物を使用する以前に報告されたアデノシン編集の、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を使用してそのような編集を実施することによる改善を提供する。

【０２３３】

報告された通り、ＡＤＡＲタンパク質は、様々なアイソフォームを有し得る。例えば、ＡＤＡＲ１は、とりわけ、報告されたｐ１１０アイソフォーム及び報告されたｐ１５０アイソフォームを有する。いくつかの実施形態では、ある特定のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数のアイソフォーム、いくつかの実施形態では、ｐ１１０及びｐ１５０の両方のアイソフォームにより高いレベルのアデノシン修飾（例えば、ＡからＩへの変換）を提供し得る一方で、立体的に不規則な組成物は、１つ以上のアイソフォーム（例えば、ｐ１１０）に関して低いレベルのアデノシン修飾を提供することが観察された。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ＡＤＡＲ１のｐ１１０アイソフォームを発現するか又は含む系（例えば、細胞、組織、器官、生物、対象等）、特に、ｐ１５０アイソフォームと比較して高いレベルのＡＤＡＲ１のｐ１１０アイソフォームを発現するか若しくは含むもの、又はＡＤＡＲ１　ｐ１５０をまったく発現しないか若しくは低いレベルで発現するものにおけるアデノシン修飾に特に有用である。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、本開示は、構造中にステムループを必要としないシス作用性（ＣｉｓＡ）オリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基対形成を介して標的ｍＲＮＡとｄｓＲＮＡ構造を形成し得る。いくつかの実施形態では、形成されたｄｓＲＮＡ構造（任意選択的に二次的なミスマッチを有する）は、ＡＤＡＲ結合を促進し、したがって、ＡＤＡＲに媒介される編集（例えば、標的アデノシンの脱アミノ化）を促進し得るバルジを含有する。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、ＬＳＬオリゴヌクレオチド又はＣＳＬオリゴヌクレオチドより短く、例えば、３２ｎｔ以下若しくは約３２ｎｔ、３１ｎｔ以下若しくは約３１ｎｔ、３０ｎｔ以下若しくは約３０ｎｔ、２９ｎｔ以下若しくは約２９ｎｔ、２８ｎｔ以下若しくは約２８ｎｔ、２７ｎｔ以下若しくは約２７ｎｔ、又は２６ｎｔ以下若しくは約２６ｎｔの長さであり、高い編集効率を提供し得る。

【０２３５】

二重鎖化領域及び標的化領域

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、二重鎖化領域及び標的化領域を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、別の核酸、例えば、二重鎖化オリゴヌクレオチドと二重鎖を形成する。二重鎖化オリゴヌクレオチド及び提供されるオリゴヌクレオチドを伴うその使用を含む有用な二重鎖化技術は、国際公開第２０２２／０９９１５９号で説明されており、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２３６】

オリゴヌクレオチド及び組成物の作製

様々な方法が、オリゴヌクレオチド及び組成物の作製に利用され得、且つ本開示に従って利用され得る。例えば、従来のホスホラミダイト化学反応（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ

Ｎ及び－Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_2$を含むホスホラミダイト）を利用して、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド及び組成物を調製し得、ある特定の試薬及びキラル制御された技術を利用して、例えば、各々の試薬及び方法が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている通りキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を調製し得る。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及びその組成物のキラル制御された／立体選択的な調製は、例えば、単量体、二量体（例えば、分離からキラルに純粋な二量体）、単量体ホスホラミダイト、二量体ホスホラミダイト（例えば、分離からキラルに純粋な二量体）等の一部としての不斉補助剤の利用を含む。そのような不斉補助剤、単量体、二量体、及びホスホラミダイトの例は、各々の不斉補助剤、単量体、二量体、及びホスホラミダイトが独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている。いくつかの実施形態では、不斉補助剤は、各々の不斉補助剤が独立して参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、及び／又は同第２０２２／０９９１５９号のいずれかで説明されている不斉補助剤である。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド合成サイクル、試薬、及び条件を含むキラル制御された調製技術は、各々のオリゴヌクレオチド合成サイクル、試薬、及び条件が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、及び／同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２

０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている。

【０２３９】

合成されると、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は通常、さらに精製される。好適な精製技術は、当業者によって広く知られ、行われており、各々の精製技術が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、サイクルは、カップリング、キャップ付加、修飾、及びデブロッキングを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態では、サイクルは、カップリング、キャップ付加、修飾、キャップ付加及びデブロッキングを含むか、又はそれらからなる。これらの工程は通常、それらが列挙される順序で実施されるが、いくつかの実施形態では、当業者によって理解される通り、ある特定の工程（例えば、キャップ付加及び修飾）の順序は、変更されてもよい。必要に応じて、当業者が多くの場合に合成において実施するように、１つ以上の工程は、変換、収率、及び／又は純度を改善するために繰り返され得る。例えば、いくつかの実施形態では、カップリングが繰り返されてもよく；いくつかの実施形態では、修飾（例えば、＝Ｏを導入するための酸化、＝Ｓを導入するための硫化等）が繰り返されてもよく；いくつかの実施形態では、カップリングが、Ｐ（ＩＩＩ）結合をある特定の条件下でより安定であり得るＰ（Ｖ）結合に変換させ得る修飾の後に繰り返され、カップリングの後、慣例的に、新たに形成されたＰ（ＩＩＩ）結合をＰ（Ｖ）結合に変換する修飾が行われる。いくつかの実施形態では、工程が繰り返される場合には、異なる条件が利用されてもよい（例えば、濃度、温度、試薬、時間等）。

【０２４１】

提供されるオリゴヌクレオチドを製剤化し及び／又は例えば、様々な経路を介する対象への投与のための医薬組成物を調製するための技術、例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、又は同第２０１８／２３７１９４号、及びこれらで引用される参考文献で説明されているものは、当技術分野で容易に利用可能であり、本開示に従って利用され得る。

【０２４２】

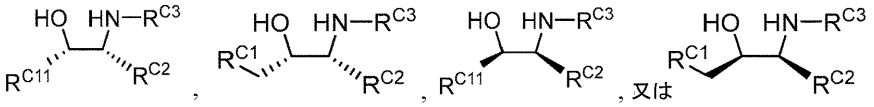
提供されるオリゴヌクレオチドを製剤化し及び／又は例えば、様々な経路を介する対象への投与のための医薬組成物を調製するための技術、例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、又は同第２０１８／２３７１９４号、及びこれらで引

用される参考文献で説明されているものは、当技術分野で容易に利用可能であり、本開示に従って利用され得る。

【０２４３】

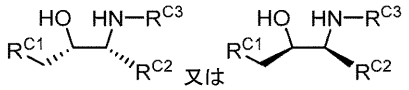
いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、

【化５４】



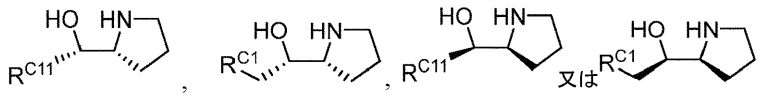
又はその塩（式中、R^{C11}は、$-L^{C1}-R^{C1}$であり、L^{C1}は、任意選択的に置換された$-CH_2-$であり、R^{C1}は、R、$-Si(R)_3$、$-SO_2R$、又は電子求引性基であり、R^{C2}及びR^{C3}を、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～１０員飽和環を形成する）の構造を有する。いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、

【化５５】



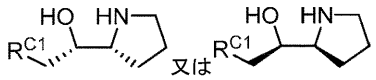
（式中、R^{C1}は、R、$-Si(R)_3$、又は$-SO_2R$であり、R^{C2}及びR^{C3}を、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～７員飽和環を形成する）の構造を有する。形成される環は、任意選択的に置換された５員環である。いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、

【化５６】



又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、

【化５７】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、ＤＰＳＥ不斉補助剤である。いくつかの実施形態では、不斉補助剤の純度又は立体化学的純度は、少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９６％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９７％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９８％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９９％である。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、L^{C1}は、$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、L^{C1}は、置換された$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、L^{C1}は、一置換された$-CH_2-$である。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、R^{C1}は、Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、

任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、－ＳｉＲ$_3$である。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、－ＳｉＰｈ$_2$Ｍｅである。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、－ＳＯ$_2$Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、水素ではない。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｔ－ブチルである。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、R^{C1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ）$_2$、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ等の電子求引性基である。いくつかの実施形態では、電子求引性基R^{C1}基を含む不斉補助剤は、キラル制御された負に荷電していないヌクレオチド間結合、及び／又は天然のＲＮＡ糖に結合したキラル制御されたヌクレオチド間結合を調製するのに特に有用である。

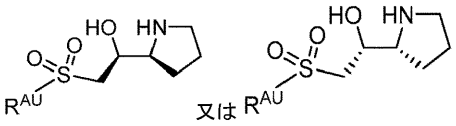
【０２４７】

いくつかの実施形態では、R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えてヘテロ原子を有しない任意選択的に置換された３～１０（例えば、３、４、５、６、７、８、９、又は１０）員飽和環を形成する。いくつかの実施形態では、R^{C2}及びR^{C3}を、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えてヘテロ原子を有しない任意選択的に置換された５員飽和環を形成する。

【０２４８】

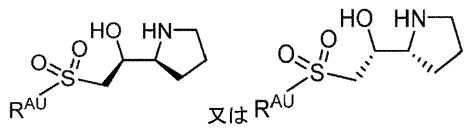
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び／又は組成物を調製するための方法は、例えば、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合を構築するために、本明細書で説明されている不斉補助剤を使用することを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＤＰＳＥ不斉補助剤を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、ＤＰＳＥ不斉補助剤を使用して構築される。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、

【化５８】



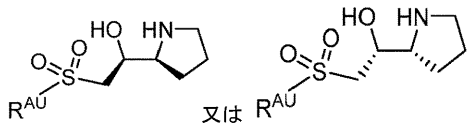
又はその塩（式中、R^{AU}は、本明細書で説明されている通りである）を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御された負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）は、独立して、

【化５９】



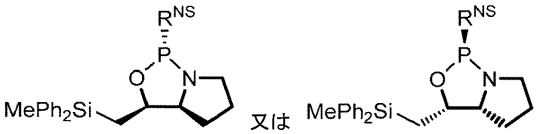
又はその塩を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、

【化６０】



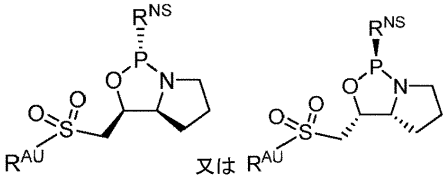
又はその塩を使用して構築される。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、任意選択的に置換された$C_{1～20}$、$C_{1～10}$、$C_{1～6}$、$C_{1～5}$、又は$C_{1～4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、任意選択的に置換された$C_{1～20}$、$C_{1～10}$、$C_{1～6}$、$C_{1～5}$、又は$C_{1～4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、任意選択的に置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、フェニルである。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合は、ＰＳＭ不斉補助剤を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御された負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）は、独立して、ＰＳＭ不斉補助剤を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＳＭ不斉補助剤を使用して構築される。当業者によって理解される通り、不斉補助剤は、オリゴヌクレオチド調製のために、ホスホラミダイト（例えば、

【化６１】



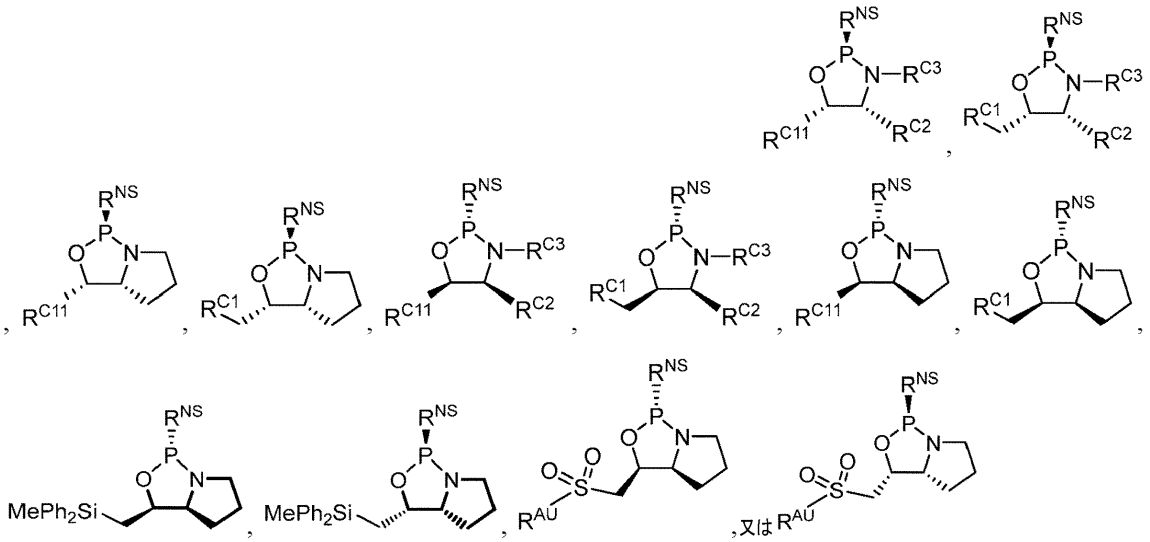
（ＤＰＳＥホスホラミダイト）、

【化６２】



（式中、R^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり；R^{AU}が－Ｐｈである場合には、ＰＳＭホスホラミダイトである）、R^{NS}は、任意選択的に置換された／保護されたヌクレオシド（例えば、オリゴヌクレオチド合成のために任意選択的に保護される）、又はその塩等である）において利用される場合が多い。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

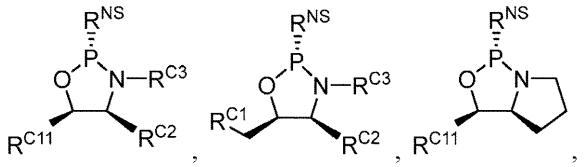
【化６３】

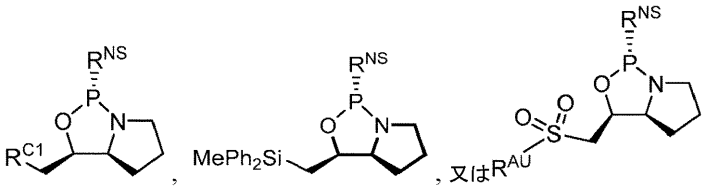


又はその塩（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の

構造を有する化合物である。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、任意選択的に置換されているフェニルである。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、フェニルである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、ヒポキサンチンを含む任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護されヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護されたイノシンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護されたデオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護された２’－Ｆイノシン（２’－ＯＨが２’－Ｆで置き換えられている）である。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護された２’－ＯＲ修飾されたイノシン（２’－ＯＨが、本明細書で説明されている通りの２’－ＯＲ修飾（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）で置き換えられている）である。いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンは、O^6保護されている。いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンは、－Ｌ－Ｓｉ（Ｒ）$_3$（式中、Ｌは、任意選択的に置換された－CH_2－CH_2－であり、それぞれのＲは、独立して、本明細書で説明されている通りであり、且つ－Ｈではない）で保護されたO^6である。いくつかの実施形態では、それぞれのＲは、独立して、$C_{1\sim6}$脂肪族及びフェニルから選択される任意選択的に置換された基である。いくつかの実施形態では、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、－Ｌ－Ｓｉ（Ｒ）$_3$は、－CH_2CH_2Si（Ｍｅ）$_3$である。いくつかの実施形態では、（例えば、－CH_2CH_2Si（Ｍｅ）$_3$により）O^6保護されたヒポキサンチンを含む化合物は、対応するO^6保護されていない化合物と比べて高い溶解度を有しており、本開示に従うオリゴヌクレオチド合成に利用される場合には、様々な利益及び利点を提供し得る。いくつかの実施形態では、

【化６４】

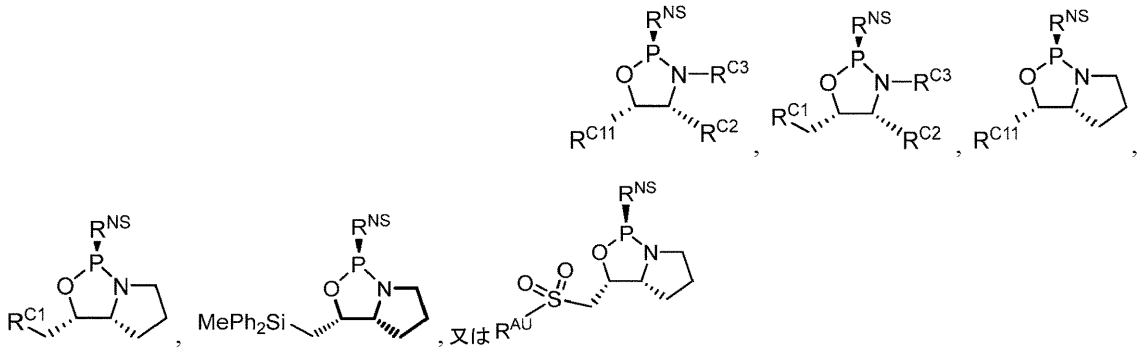




又はその塩の構造を有する化合物において、R^{NS}は、（例えば、－CH_2CH_2Si（Ｍｅ）$_3$により）O^6保護されたヒポキサンチンを含む。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、O^6保護されたイノシンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、O^6保護されたデオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、O^6保護された２’－Ｆイノシンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、O^6保護された２’－ＯＲ修飾されたイノシンであり、この２’－ＯＲ修飾は、本明細書で説明されている通りである（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）。特に、本開示は、そのような化合物は、オリゴヌクレオチド合成に十分な溶解度を有しており、且つオリゴヌクレオチド合成で利用され得、O^6保護を有しない対応する化合物は、効率的なオリゴヌクレオチド合成に十分な溶解度を有しない場合があるという認識を包含する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－１－（（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（６－（２－（トリメチルシリル）エトキシ）－９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－３－（（メチルジフェニルシリル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホールである。いくつかの実施形態では、ホス

ホラミダイトは、（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－１－（（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（６－（２－（トリメチルシリル）エトキシ）－９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホールである。いくつかの実施形態では、

【化６５】

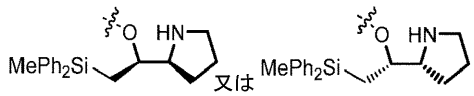


又はその塩の構造を有する化合物において、R^{NS}は、O^6保護されていないヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護されたイノシンであり、ヒポキサンチンは、保護されていない。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護されたデオキシイノシンであり、ヒポキサンチンは、保護されていない。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護された２’－Ｆイノシンであり、ヒポキサンチンは、保護されていない。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護された２’－ＯＲ修飾されたイノシンであり、ヒポキサンチンは、保護されておらず、この２’－ＯＲ修飾は、本明細書で説明されている通りである（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）。特に、本開示は、そのような化合物は、オリゴヌクレオチド合成に十分な溶解度を有しており、且つO^6を使用することなくオリゴヌクレオチド合成で利用され得るという認識を包含する。

【０２４９】

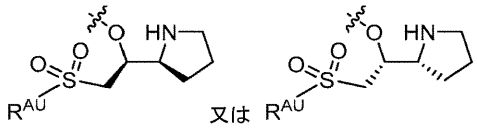
いくつかの実施形態では、方法は、ＤＰＳＥ及び／又はＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を供給することを含む。いくつかの実施形態では、提供される方法は、ＤＰＳＥ及び／又はＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。当業者が理解する通り、接触させることを、リン結合が形成されるように様々な好適な条件下で実施し得る。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合の調製は、独立して、ＤＰＳＥ若しくはＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合の調製は、独立して、ＤＰＳＥホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御された負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）の調製は、独立して、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合の調製は、独立して、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、接触させることを、２つの糖及び不斉補助剤部分（例えば、

【化６６】



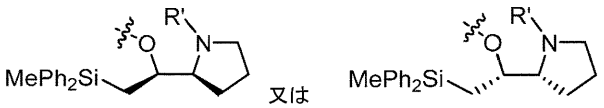
又はその塩形態（例えば、ＤＰＳＥホスホラミダイト又はその塩に由来する）、

【化６７】



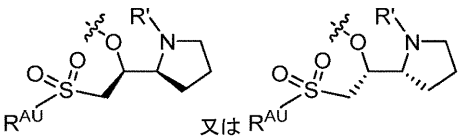
又はその塩形態（式中、Ｒ^{ＡＵ}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり；Ｒ^{ＡＵ}が－Ｐｈである場合には、例えば、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）等）に結合したリン原子を含むＰ（ＩＩＩ）結合を形成する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、例えば、ＤＰＳＥ又はＰＳＭホスホラミダイトに由来する不斉補助剤部分を含むＰ（ＩＩＩ）結合を含む。いくつかの実施形態では、不斉補助剤部分を含むＰ（ＩＩＩ）結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、不斉補助剤部分を、例えば、Ｐ（ＩＩＩ）結合をＰ（Ｖ）結合に変換する前（例えば、硫化、アジドと反応させる前等）に保護し得る。いくつかの実施形態では、保護された不斉補助剤は、

【化６８】



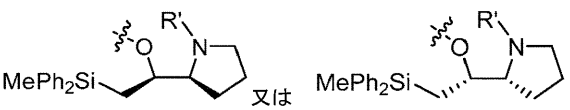
又はその塩形態（例えば、式中、Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りであり；例えば、ＤＰＳＥホスホラミダイト又はその塩に由来する）、又は

【化６９】



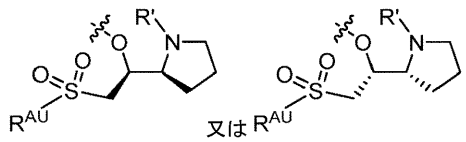
又はその塩形態（式中、それぞれのＲ’及びＲ^{ＡＵ}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり；Ｒ^{ＡＵ}が－Ｐｈである場合には、例えば、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）（それぞれのＲ’は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、保護された不斉補助剤を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、

【化７０】



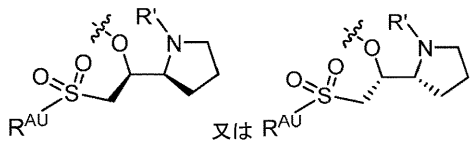
又はその塩形態、又は

【化７１】



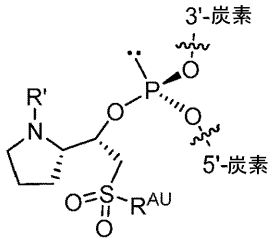
又はその塩形態を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、

【化７２】



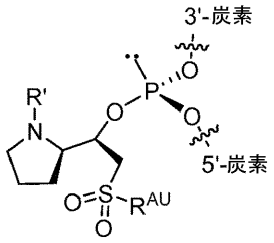
又はその塩形態を含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）CH_3である。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、Ｐｈである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化７３】



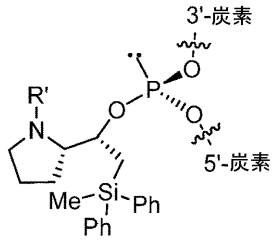
又はその塩形態（ＰＩＩＩ－１）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化７４】



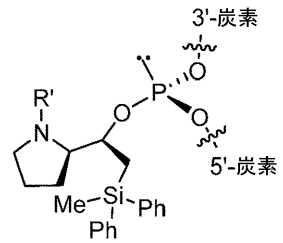
又はその塩形態（ＰＩＩＩ－２）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化７５】



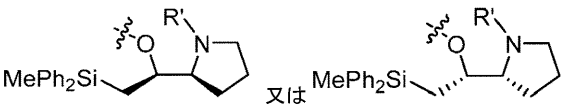
又はその塩形態（ＰＩＩＩ－５）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化７６】



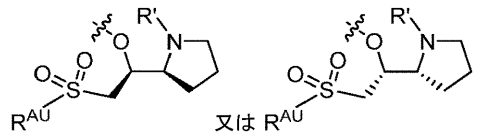
又はその塩形態（ＰＩＩＩ－６）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、５’末端のヌクレオチド間結合は、ＰＩＩＩ－１、ＰＩＩＩ－２、ＰＩＩＩ－５、又はＰＩＩＩ－６である。いくつかの実施形態では、５’末端のヌクレオチド間結合は、ＰＩＩＩ－１又はＰＩＩＩ－２である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）CH_3である。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、－Ｐｈである。いくつかの実施形態では、Ｐ（ＩＩＩ）結合は、Ｐ（Ｖ）結合に変換される。いくつかの実施は、Ｐ（Ｖ）結合は、２つの糖、不斉補助剤部分（例えば、

【化７７】



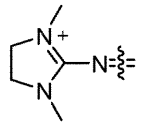
又はその塩形態（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りであり；例えば、ＤＰＳＥホスホラミダイト又はその塩に由来する）、

【化７８】

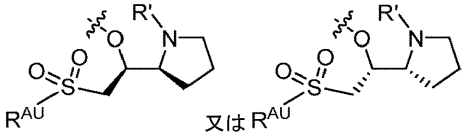


又はその塩形態（式中、Ｒ’及びR^{AU}のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りであり；R^{AU}が－Ｐｈである場合には、例えば、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）等）、及びＳ又は

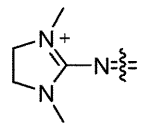
【化７９】



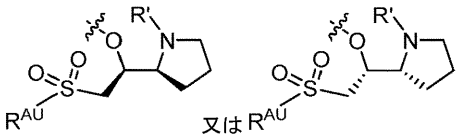
に結合したリン原子を含む。いくつかの実施形態では、Ｐ（Ｖ）結合は、２つの糖、
【化８０】



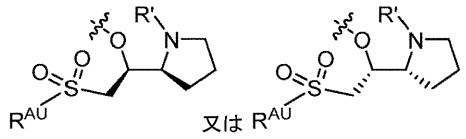
又はその塩形態（式中、それぞれのＲ’及びR^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり；R^{AU}が－Ｐｈである場合には、例えば、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）等）、及びＳ又は
【化８１】



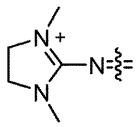
に結合したリン原子を含む。いくつかの実施形態では、Ｐ（Ｖ）結合は、２つの糖、
【化８２】



又はその塩形態（式中、それぞれのＲ’及びR^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり；R^{AU}が－Ｐｈである場合には、例えば、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）等）、及びＳに結合したリン原子を含む。いくつかの実施形態では、Ｐ（Ｖ）結合は、２つの糖、
【化８３】

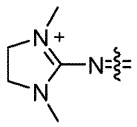


又はその塩形態（式中、それぞれのＲ’及びR^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり；R^{AU}が－Ｐｈである場合には、例えば、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）等）、及び
【化８４】



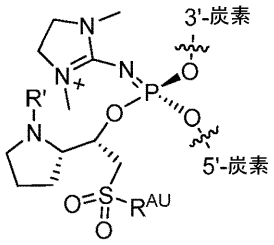
に結合したリン原子を含む。当業者は、

【化８５】



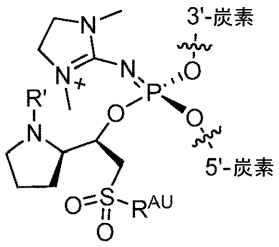
が、対イオン（例えば、いくつかの実施形態では、PF_6^-）と共に存在し得ることを理解するであろう。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化８６】



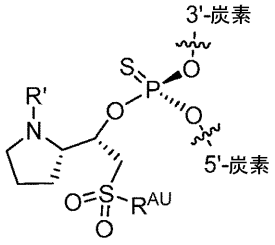
又はその塩形態（ＰＶ－１）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化８７】



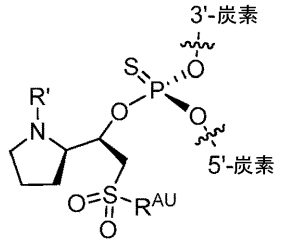
又はその塩形態（ＰＶ－２）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化８８】



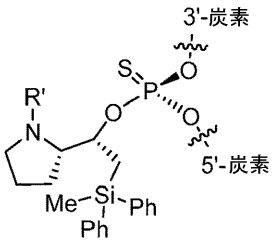
又はその塩形態（ＰＶ－３）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化８９】



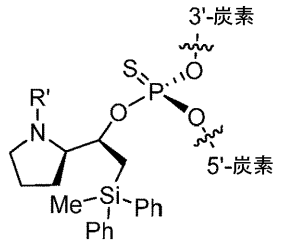
又はその塩形態（ＰＶ－４）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化９０】



又はその塩形態（ＰＶ－５）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

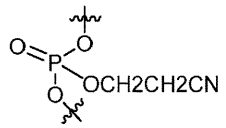
【化９１】



又はその塩形態（ＰＶ－６）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのそれぞれのキラルヌクレオチド間結合、又はそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＩＩＩ－１、ＰＩＩＩ－２、ＰＩＩＩ－５、ＰＩＩＩ－６、ＰＶ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３、ＰＶ－４、ＰＶ－５、及びＰＶ－６から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのそれぞれのキラルヌクレオチド間結合、又はそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＩＩＩ－１、ＰＩＩＩ－２、ＰＶ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３、及びＰＶ－４から選択される。いくつかの実施形態では、ＰＩＩＩ－１、ＰＩＩＩ－２、ＰＩＩＩ－５、又はＰＩＩＩ－６の結合は通常、５’末端のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのそれぞれのキラルヌクレオチド間結合、又はそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＶ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３、ＰＶ－４、ＰＶ－５、及びＰＶ－６から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのそれぞれのキラルヌクレオチド間結合、又はそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＶ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３、又はＰＶ－４から選択される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書（例えば、表１）で説明されている通りのオリゴヌクレオチドで

あり、各＊Ｓは、独立して、ＰＶ－３又はＰＶ－５で置き換えられており、各＊Ｒは、独立して、ＰＶ－４又はＰＶ－６で置き換えられており、各ｎ００１Ｒは、独立して、ＰＶ－１で置き換えられており、各ｎ００１Ｓは、独立して、ＰＶ－２で置き換えられている。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書（例えば、表１）で説明されている通りのオリゴヌクレオチドであり、各＊Ｓは、独立して、ＰＶ－３で置き換えられており、各＊Ｒは、独立して、ＰＶ－４で置き換えられており、各ｎ００１Ｒは、独立して、ＰＶ－１で置き換えられており、各ｎ００１Ｓは、独立して、ＰＶ－２で置き換えられている。いくつかの実施形態では、それぞれの天然のリン酸結合は、独立して、前駆体であり、例えば、

【化９２】

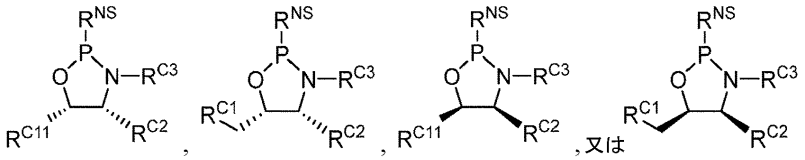


で置き換えられる。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）ＣｊＨである。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、－Ｐｈである。いくつかの実施形態では、方法は、ホスホロチオエート及び／又は負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）が形成される（例えば、Ｖ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３、ＰＶ－４、ＰＶ－５、ＰＶ－６等から）ように１つ以上の不斉補助剤部分の除去を含む。いくつかの実施形態では、不斉補助剤（例えば、ＰＳＭ）の除去は、無水条件下でオリゴヌクレオチドを塩基（例えば、ＤＥＡ等のＮ（Ｒ）$_3$）と接触させることを含む。

【０２５０】

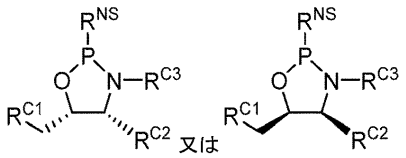
いくつかの実施形態では、当業者によって理解される通り、キラル制御されたヌクレオチド間結合の調製のために、単量体又はホスホラミダイト（例えば、ＤＰＳＥ又はＰＳＭホスホラミダイト）は通常、キラルに濃縮されたか又は純粋な形態（例えば、本明細書で説明されている通りの純度（例えば、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％、又は約１００％））で利用される。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物の調製のための有用な試薬を提供する。いくつかの実施形態では、単量体及びホスホラミダイトは、本明細書で説明されている通りのヌクレオシド、核酸塩基、及び糖を含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基及び糖は、当業者が理解する通り、オリゴヌクレオチド合成のために適切に保護されている。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、R^{NS}－Ｐ（ＯＲ）Ｎ（Ｒ）$_2$（式中、R^{NS}は、任意選択的に保護されたヌクレオシド部分である）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、R^{NS}－Ｐ（OCH_2CH_2CN）Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_2$の構造を有する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、不斉補助剤部分を含み、リンは、この不斉補助剤部分の酸素及び窒素原子に結合している。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

【化９３】



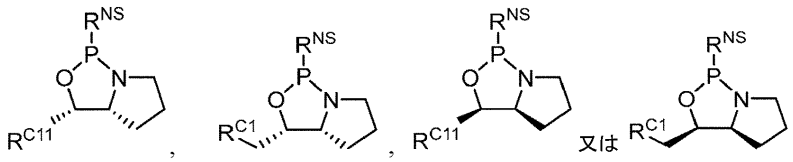
又はその塩（式中、R^{NS}は、保護されたヌクレオシド部分（例えば、オリゴヌクレオチド合成のために好適に保護された５’－ＯＨ及び／又は核酸塩基）であり、それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書に記載される通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

【化９４】



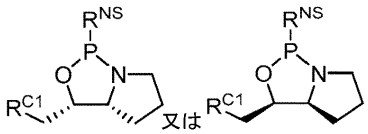
（式中、R^{NS}は、保護されたヌクレオシド部分（例えば、オリゴヌクレオチド合成のために好適に保護された５’－ＯＨ及び／又は核酸塩基）であり、R^{C1}は、Ｒ、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$又は－SO_2Ｒであり、R^{C2}及びR^{C3}を、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～７員飽和環を形成し、カップリングは、ヌクレオチド間結合を形成する）の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{NS}の５’－ＯＨは、保護されている。いくつかの実施形態では、R^{NS}の５’－ＯＨは、－ＯＤＭＴｒとして保護されている。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、その３’－Ｏ－を介してリンに結合している。いくつかの実施形態では、R^{C2}及びR^{C3}によって形成される環は、任意選択的に置換された５員環である。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

【化９５】



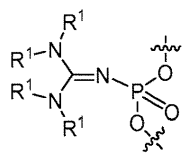
又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

【化９６】



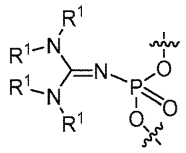
の構造を有する。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、R^{NS}は、オリゴヌクレオチド合成のために任意選択的に保護されている修飾された核酸塩基（例えば、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００８Ｕ、ｂ００１Ｃ等）を含む。いくつかの実施形態では、それぞれの－ＯＨは、任意選択的に且つ独立して、置換されているか、又は保護されている。いくつかの実施形態では、BA^{s}は、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基であり、この核酸塩基のそれぞれの－ＯＨは、独立して、保護されており、少なくとも１つの－ＯＨは、ＤＭＴｒＯ－として保護されている。いくつかの実施形態では、例えば別の単量体又はホスホラミダイトとのカップリング用の－ＯＨは、ＤＭＴｒＯ－として保護されている。いくつかの実施形態では、例えば別の単量体又はホスホラミダイトとのカップリング用の－ＯＨは、カップリング用ではない－ＯＨ基と異なり保護されている。いくつかの実施形態では、非カップリング－ＯＨは、ＤＭＴｒＯ－が脱保護された場合に保護が維持されるように保護されている。いくつかの実施形態では、非カップリング－ＯＨは、オリゴヌクレオチド合成サイクル中に保護が維持されるように保護されている。いくつかの実施形態では、BA^{s}は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、ｂ００８Ｕ、ヒポキサンチン及びその互変異性体から選択される任意選択的に保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換されたか若しくは保護された核酸塩基又はその互変異性体及び本明細書で説明されている通りの糖を含む。

【０２５１】
いくつかの実施形態では、単量体又はホスホラミダイトの純度又は立体化学的純度は、少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。
【０２５２】
いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド又は組成物を調製するための方法であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離－ＯＨ（例えば、遊離５’－ＯＨ）を、本明細書で説明されている通りの単量体とカップリングさせることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド又は組成物を調製するための方法であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離－ＯＨ（例えば、遊離５’－ＯＨ）を、本明細書で説明されている通りのホスホラミダイトとカップリングさせることを含む方法を提供する。
【０２５３】
いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドであって、－O^{5}－P^{L}（Ｗ）（R^{CA}）－O^{3}－（式中、
P^{L}は、Ｐ、又はＰ（＝Ｗ）であり；
Ｗは、Ｏ、Ｓ、又はW^{N}であり；
W^{N}は、＝Ｎ－Ｃ（－Ｎ（R^{1}）$_{2}$＝N^{+}（R^{1}）$_{2}$$Q^{-}$であり；
Q^{-}は、アニオンであり；
R^{CA}は、任意選択的にキャップ付加された不斉補助剤部分であるか又はそれを含み、
O^{5}は、糖の５’－炭素に結合した酸素であり、且つ
O^{3}は、糖の３’－炭素に結合した酸素である）の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。
【０２５４】
いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、任意選択的にキラル制御される。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、任意選択的にキラル制御される。
【０２５５】
いくつかの実施形態では、提供される方法は、そのような修飾されたヌクレオチド間結合からR^{CA}を除去することを含む。いくつかの実施形態では、除去の後、R^{CA}への結合は、－ＯＨで置き換えられる。いくつかの実施形態では、除去の後、R^{CA}への結合は、＝Ｏで置き換えられ、W^{N}への結合は、－Ｎ＝Ｃ（Ｎ（R^{1}）$_{2}$）$_{2}$で置き換えられる。
【０２５６】
いくつかの実施形態では、P^{L}は、Ｐ＝Ｓであり、R^{CA}が除去される場合には、そのようなヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合に変換される。
【０２５７】
いくつかの実施形態では、P^{L}は、Ｐ＝W^{N}であり、R^{CA}が除去される場合には、そのようなヌクレオチド間結合は、
【化９７】

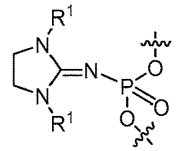


の構造を有するヌクレオチド間結合に変換される。いくつかの実施形態では、

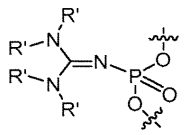
【化９８】



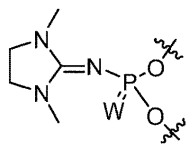
の構造を有するヌクレオチド間結合は、
【化９９】



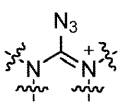
の構造を有する。いくつかの実施形態では、
【化１００】



の構造を有するヌクレオチド間結合は、
【化１０１】

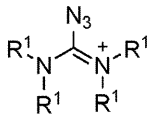


の構造を有する。
【０２５８】
いくつかの実施形態では、P^Lは、P（例えば、５’－ＯＨとのホスホラミダイトのカップリングから新たに形成されるヌクレオチド間結合において）である。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏ又はＳである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｓである（例えば、硫化の後）。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである（例えば、酸化の後）。いくつかの実施形態では、ある特定の負に荷電していないヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合は、Ｐ（ＩＩＩ）亜リン酸トリエステルヌクレオチド間結合と、アジドイミダゾリウム塩（例えば、
【化１０２】



を含む化合物）とを、好適な条件下で反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態では、アジドイミダゾリウム塩は、PF_6^-の塩である。いくつかの実施形態では、アジドイミダゾリウム塩は、

【化１０３】



の塩である。いくつかの実施形態では、アジドイミダゾリウム塩は、２－アジド－１，３－ジメチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェートである。

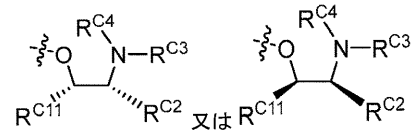
【０２５９】

当業者によって理解される通り、Q^-は、系（例えば、オリゴヌクレオチド合成における）に存在する様々な好適なアニオンであり得、サイクル、プロセス段階、試薬、溶媒等に応じてオリゴヌクレオチド調製プロセス中に変動し得る。いくつかの実施形態では、Q^-は、PF_6^-である。

【０２６０】

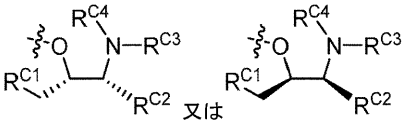
いくつかの実施形態では、R^{CA}は、

【化１０４】



（式中、R^{C4}は、－Ｈ又は－Ｃ（Ｏ）Ｒ’であり、それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書に記載される通りである）である。いくつかの実施形態では、R^{CA}は、

【化１０５】



（式中、R^{C1}は、Ｒ、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$又は－SO_2Ｒであり、R^{C2}及びR^{C3}を、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～７員飽和環を形成し、R^{C4}は、－Ｈ又は－Ｃ（Ｏ）Ｒ’である）である。いくつかの実施形態では、R^{C4}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{C4}は、－Ｃ（Ｏ）CH_3である。いくつかの実施形態では、R^{C2}及びR^{C3}は、合わせて、任意選択的に置換された５員環を形成する。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、R^{C4}は、－Ｈ（例えば、５’－ＯＨとのホスホラミダイトのカップリングから新たに形成されるヌクレオチド間結合において）である。いくつかの実施形態では、R^{C4}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである（例えば、アミンのキャップ付加の後）。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、$-O^5-P^L(W)(R^{CA})-O^3-$から変換される。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、リンカー（例えば、Ｌ００１）は、好適なホスホラミダイトとカップリングすることにより環を介して組み込まれる。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分（例えば、Ｍｏｄ００１）が、リンカー（例えば、Ｌ００１）にカップリングされる。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分、又は追加の化学的部分及びリンカーは、それぞれ追加の化学的部分、又は追加の化学的部分及びリンカーを含むホスホラミダイトとカップリングすることにより環を介して組み込まれる。

【０２６４】
提供する技術の評価／特徴付け
当業者によって理解される通り、様々な技術が、本開示に従って、提供される技術を評価する／特徴付けるために利用され得る。ある特定の有用な技術が、実施例で説明されており；実証される通り、特に、本開示では、提供される技術を評価し且つ特徴付けるのに好適な様々なインビボ及びインビトロの技術が説明されている。いくつかの実施形態では、提供される技術は、外来ＡＤＡＲポリペプチドを伴って又は伴わずに、例えば、細胞において評価され／特徴付けられ；これに加えて又はこれに代えて、いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、動物（例えば、非ヒト霊長類及びマウス）において評価される／特徴付けられる。
【０２６５】
いくつかの実施形態では、細胞及び非ヒト動物は、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分を発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、そのような細胞及びヒトは、提供される技術を評価して特徴付けるのに有用である。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０ポリペプチド又はその特徴的な部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０ポリペプチド又はその特徴的な部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０ペプチドであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０ペプチドであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１の下記のドメイン：Ｚ－ＤＮＡ結合ドメイン、ｄｓＲＮＡ結合ドメイン、及びデアミナーゼドメインの１つ以上又は全てであるか、又はこれらを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　Ｚ－ＤＮＡ結合ドメインの一方又は両方であるか、又はそれを含み；或いは又は加えて、いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｄｓＲＮＡ結合ドメインの１つ、２つ、又は全てであるか、又はそれを含み；或いは又は加えて、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトデアミナーゼドメインであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、マウスＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分と共に発現されてもよく、例えば、１つ以上のヒトｄｓＲＮＡ結合ドメインは、マウスデアミナーゼドメインと共に発現するように操作されて、ヒト－マウスハイブリッドＡＤＡＲ１ポリペプチドを形成し得る。いくつかの実施形態では、細胞及び／又は非ヒト動物は、本明細書で説明されている通りのヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含み及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞及び／又は非ヒト動物のゲノムは、本明細書で説明されている通りのヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞及び／又は非ヒト動物の生殖系列ゲノムは、本明細書で説明されている通りのヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞及び非ヒト動物は、例えば、それらのゲノムにおいて（いくつかの実施形態では、生殖系列ゲノム）、状態、障害、又は疾患とそれぞれ独立して関連する１つ以上のＧからＡへの変異（例えば、Ａ１ＡＴタンパク質のアミノ酸位置３４２でグルタミン酸からリジンへの置換（Ｅ３４２Ｋ）をもたらすＳＥＲＰＩＮＡ１遺伝子における変異（例えば、ｃ．１０２４Ｇ＞Ａ））を含むように操作されている。本明細書で実証される通り、特に、そのような細胞及び動物は、提供される技術（例えば、様々なオ

リゴヌクレオチド及びその組成物）を、例えば、１つ以上の状態、障害、又は疾患に対するそれらの使用を含むそれらの編集特性及び／又は活性に関して評価する／特徴付けるのに有用である。いくつかの実施形態では、細胞は、齧歯類細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、マウス細胞である。いくつかの実施形態では、動物は、齧歯類である。いくつかの実施形態では、動物は、マウスである。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、動物、例えば、ヒトＡＤＡＲポリペプチド又はその特徴的な部分を含有しないか又は発現しないマウス、又はその細胞において評価される。いくつかの実施形態では、細胞、動物等は、ＧからＡへの変異、例えば、ＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａを含み及び／又は発現するように操作される。

【０２６７】

特に、本開示は、糖修飾、塩基修飾、ヌクレオチド間結合修飾、結合リンの立体化学、及び／又はこれらのパターンを含むオリゴヌクレオチド設計であって、類似の又は同一の塩基配列であるか参照設計の比較可能なオリゴヌクレオチドと比較して、オリゴヌクレオチドの１つ以上の特性及び／又は活性を大幅に改善し得るオリゴヌクレオチド設計を提供する。例えば、様々な提供された設計のオリゴヌクレオチド及びその組成物は、いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲタンパク質を発現するように操作されたマウスと同等以上に、ヒトＡＤＡＲタンパク質を発現しないマウス（例えば、マウスＡＤＡＲタンパク質のみを発現するマウス）において高レベルの編集を提供し得るが、参照設計の同等のオリゴヌクレオチド及びその組成物は、いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲタンパク質を発現するように操作されたマウスと比べて顕著に低く、ヒトＡＤＡＲタンパク質を発現しないマウス（例えば、マウスＡＤＡＲタンパク質のみを発現するマウス）において低レベルの編集を提供することを観察した。いくつかの実施形態では、参照設計は、国際公開第２０１６／０９７２１２号、同第２０１７／２２０７５１号、同第２０１８／０４１９７３号、同第２０１８／１３４３０１Ａ１号、同第２０１９／１５８４７５号、同第２０１９／２１９５８１号、同第２０２０／１５７００８号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、又は同第２０２０／２５２３７６号で報告されている設計である。いくつかの実施形態では、参照設計は、国際公開第２０２１／０７１８５８号での設計である。いくつかの実施形態では、参照設計は、国際公開第２０２２／０９９１５９号での設計である。

【０２６８】

提供されるオリゴヌクレオチド、化合物、組成物、方法等を評価するためのある特定の有用な技術は、国際公開第２０２１／０７１８５８号及び国際公開第２０２２／０９９１５９号で説明され、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

【０２６９】

使用及び適用

当業者によって理解される通り、オリゴヌクレオチドは、複数の目的のために有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術（例えば、オリゴヌクレオチド、組成物、方法等）は、様々な核酸（例えば、ＲＮＡ）及び／又はそれにコードされる産物（例えば、タンパク質）のレベル及び／又は活性を調節するのに有用であり得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、望まれない標的核酸（例えば、望まれないアデノシン、例えば、ＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａを含む）及び／又はその産物のレベル及び／又は活性を低減させ得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、所望の標的核酸（例えば、１つ以上の位置で望まれないアデノシンの代わりにＩを含む）及び／又はその産物のレベル及び／又は活性を増大させ得る。

【０２７０】

例えば、いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＳＥＲＰＩＮＡ１転写物における標的アデノシンの部位特異的編集のために一本鎖オリゴヌクレオチドとして利用され得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、発現及び活性のレベルを調節し得る。特に、本開示は、様々な状態、障害又は疾患（例えば、ＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２

４　Ｇ＞Ａ等のＧからＡへの変異と関連するもの）の治療及び／又は予防を含むがこれらに限定されない様々な所望の生体機能の改善であり得る、提供される技術による改善を提供する。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的遺伝子、例えば、ＳＥＲＰＩＮＡ１の活性及び／又は機能を調節し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、１０２４　Ｇ＞Ａを有しないＳＥＲＰＩＮＡ１転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベルを増大させ得、及び／又は１０２４　Ｇ＞Ａを有するＳＥＲＰＩＮＡ１転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベルを低減し得る。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、様々な状態、障害、又は疾患を、この状態、障害、又は疾患と関連する標的転写物（例えば、１０２４Ｇ＞Ａを含むＳＥＲＰＩＮＡ１転写物）及び／又はそれによりコードされる産物（例えば、Ｅ３４２Ｋ　Ａ１ＡＴ）のレベル及び／又は活性を低減すること、並びに任意選択的に、この状態、障害又は疾患とより少なく関連するか又は関連しない転写物及び／又はそれによりコードされる産物を提供すること（例えば、ＧからＡへの変異を補正する標的アデノシンからイノシンへの変換等によって）によって治療するのに有用である。いくつかの実施形態では、本開示は、状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、有効量の提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための方法であって、状態、障害、又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している対象に、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチド（例えば、標的アデノシン）の部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチド、又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチドは、状態、障害、又は疾患と関連する転写物の一部と部分的に又は完全に相補的な塩基配列のものである。いくつかの実施形態では、塩基配列は、それが状態、障害、又は疾患と関連する転写物に、前記状態、障害、又は疾患と関連しない他の転写物と比べて優先的に結合するようなものである。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、ＧからＡへの変異と関連する。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、ＳＥＲＰＩＮＡ１でのＧからＡへの変異と関連する。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１での１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異と関連する。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、肝臓の状態、障害、又は疾患である。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、代謝性の肝臓の状態、障害、又は疾患である。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、アルファ－１抗トリプシン欠損症である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、絶対量（例えば、血清中のｎｇ／ｍＬ）及び／又は相対量（例えば、全タンパク質又は全Ａ１ＡＴタンパク質の％として）で、所望の産物（例えば、血清中の適切に折り畳まれた野生型Ａ１ＡＴタンパク質）のレベル、特性、及び／又は活性を増大させ、及び／又は望まれない産物（例えば、血清中の変異体（例えば、Ｅ３４２Ｋ）Ａ１ＡＴタンパク質）のレベル、特性、及び／又は活性を低減する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象の血清又は血液中のアルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）ポリペプチドのレベル及び／又は活性を増大させるための方法であって、この対象に、有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、Ａ１ＡＴポリペプチドは、参照Ａ１ＡＴポリペプチドと比較して１つ以上の高い活性を提供する。いくつかの実施形態では、Ａ１ＡＴポリペプチドは、野生型Ａ１ＡＴポリペプチドである。いくつかの実施形態では、方法により、血清中のＡ１ＡＴポリペプチドの量が増加する。いくつかの実施形態では、方法により、血清中の参照Ａ１ＡＴポリペプチドの量が減少する。いくつかの実施形態では、方法により、血清又は血液中における参照Ａ１ＡＴポリペプチドに対するＡ１ＡＴポリペプチドの比が増加する。いくつかの実施形態では、参照Ａ１Ａ

Ｔポリペプチドは、変異している。いくつかの実施形態では、参照Ａ１ＡＴポリペプチドは、適切に折り畳まれていない。いくつかの実施形態では、参照Ａ１ＡＴポリペプチドは、Ｅ３４２Ｋ　Ａ１ＡＴポリペプチドである。いくつかの実施形態では、本開示は、対象の血清又は血液中の変異体アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）ポリペプチドのレベル及び／又は活性を低減するための方法であって、この対象に、有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、状態、障害、又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、アルファ－１抗トリプシン欠損症である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１での変異を含む。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１での１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む。いくつかの実施形態では、対象は、変異に関してホモ接合性である。いくつかの実施形態では、対象は、変異に関してヘテロ接合性である。

【０２７３】

いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、ＧからＡへの変異と関連していない。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、転写物（例えば、ＳＥＲＰＩＮＡ１転写物における１０２４　Ｇ＞Ａ）及び／又はそれによりコードされる産物のレベル及び／又は活性の増大と関連しており、提供される技術は、例えば、転写物に対して１つ以上のＡからＩを導入することにより、転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベル及び／又は活性を低減し得る。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベル及び／又は活性の減少と関連しており、提供される技術は、例えば、転写物に対して１つ以上のＡからＩを導入することにより、転写物（例えば、野生型ＳＥＲＰＩＮＡ１転写物）及び／又はそれによりコードされる産物のレベル及び／又は活性を増大させ得る。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、スプライシングと関連しており、提供される技術は、転写物（例えば、プレ－ｍＲＮＡ）に対して１つ以上のＡからＩを導入することにより、スプライシング調節を提供する。

【０２７４】

いくつかの実施形態では、提供される方法におけるオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患を治療する方法は、標的転写物における標的配列と相補的な共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を投与することを含み得る。特に、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物として、本開示で説明されている通りのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含む改善であって、系中で標的転写物と接触した場合に、転写物のアデノシン編集が、この組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそのいずれかの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較して改善されことを特徴とする改善を提供する。いくつかの実施形態では、参照組成物は、同じ配列又は構成のオリゴヌクレオチドのラセミ調製物である。いくつかの実施形態では、標的転写物は、オリゴヌクレオチド転写物である。

【０２７５】

いくつかの実施形態では、本開示の技術は、ｍＲＮＡのような核酸におけるＡからＩへの編集等の編集を提供し、アミノ酸残基の特性、構造、機能等、例えば、それによりコードされるポリペプチドにおけるサイズ、極性、電荷等を変化させることができ、ポリペプチドの特性、構造、機能、活性レベル等を調節することができる。例えば、ＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａの編集は、Ｅ３４２Ｋを補正する。当業者は、アミノ酸残基の特性を調節することにより、ポリペプチドの様々な特性、機能、構造等、例えば、安定性、局在、プロセシング、フォールディング、相互作用、修飾等が、独立して、調節され得、独立して、同等のレベルの様々な特性、機能、構造等で増強し、低減し及び／又は維持することを含み、いくつかの実施形態では、新規の特性、機能、構造等が導入され得ることを理解する。

【０２７６】

いくつかの実施形態では、本開示は、状態、障害又は疾患を予防するか又は治療するための方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りの有効量のオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。当業者は、例えば、ＲＮＡ中のＡ等の核酸塩基を編集することにより、このＲＮＡによりコードされるタンパク質を編集し得ることを理解する。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基は、別のアミノ酸残基に置き換えられている。いくつかの実施形態では、発現、レベル、機能、安定性、特性、及び／又は活性が調節される。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質機能を改変する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸（例えば、転写物）及び／又はタンパク質の１つ以上の特性及び／又は機能を変化させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸（例えば、転写物）及び／又はタンパク質の１つ以上の特性及び／又は機能を増大させるか、促進するか、又は増強する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、核酸（例えば、転写物）及び／又はタンパク質の１つ以上の新規の特性及び／又は活性を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸（例えば、転写物）及び／又はタンパク質の１つ以上の特性及び／又は機能を低減するか、阻害するか、又は除去する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質プロセシングを変化させる。例えば、いくつかの実施形態では、プロテアーゼ切断部位が編集される。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用に関与する１つ以上の残基を編集する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用ドメインでアミノ酸残基を編集する。いくつかの実施形態では、タンパク質をコードするｍＲＮＡの編集により、ポリペプチドの様々な領域（例えば、プロテアーゼ切断部位）の残基、様々なドメイン（例えば、タンパク質－タンパク質相互作用ドメイン）、修飾部位、ｍＲＮＡ標的化部位、ユビキチン化部位等が編集され得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、シグナル伝達経路を調節する。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、機能的タンパク質、例えば、野生型Ａ１ＡＴのレベルを回復させるか、増大させるか、又は増強する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、変異体又は望ましくない核酸（例えば、ＳＥＲＰＩＮＡ１転写物における１０２４　Ｇ＞Ａ）及びタンパク質（例えば、Ｅ３４２Ｋ　Ａ１ＡＴ）のレベル及び／又は活性を低減する。

【０２７９】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、酵素活性を調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、コドンを、酵素活性を増大させ得るアミノ酸残基をコードするコドンへと編集することにより、酵素活性を増大させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、コドンを、酵素活性を低減し得るアミノ酸残基をコードするコドンへと編集することにより、酵素活性（例えば、状態、障害、又は疾患と関連するもの）を低減する。様々な酵素活性が、（多くの場合、そのような活性に関与するアミノ酸残基と共に）報告されているか、又は同定されて特徴付けられ得、且つ本開示に従って調節され得る。いくつかの実施形態では、活性は、キナーゼ活性である。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、タンパク質の編集（例えば、１つ以上のアミノ酸残基を変更するための、このタンパク質をコードするｍＲＮＡの編集による）により、タンパク質又はこのタンパク質と相互作用するタンパク質の分解が減少する。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、このタンパク質のレベルが上方制御される。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、タンパク質のプロセシングが調節される。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、このタンパク質のフォールディングが調節される。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、このタンパク質の安定性が調節される。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、タンパク質の修飾（例えば、修飾部位の増加、減少、除去、又は導入等）が調節される。いくつかの実施形態では

、タンパク質の編集により、翻訳後修飾（例えば、修飾部位の増加、減少、除去、又は導入等）が調節される。いくつかの実施形態では、提供される技術は、関連する状態、障害、又は疾患（例えば、認知症、家族性てんかん、神経障害性疼痛、神経筋障害、認知症、ハプロ不全疾患、機能喪失の状態、障害、又は疾患等）の治療に有用である。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、本明細書の技術は、核酸（例えば、様々な転写物等のＲＮＡ）の活性を調節する。いくつかの実施形態では、本明細書の技術は、核酸（例えば、様々な転写物等のＲＮＡ）の活性のレベルを増大させる。いくつかの実施形態では、本明細書の技術は、核酸（例えば、様々な転写物等のＲＮＡ）の活性のレベルを低減する。いくつかの実施形態では、活性は、アデノシン編集の前に観察されない新規の活性である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの編集は、核酸（例えば、様々な転写物等のＲＮＡ）の他の薬剤、例えば、核酸、ポリペプチド等との相互作用を調節し得る。いくつかの実施形態では、相互作用は、増強される。いくつかの実施形態では、相互作用は、低減される。当業者は、いくつかの実施形態では、核酸に関して、相互作用が、独立して、調節され得ることを理解する。いくつかの実施形態では、核酸と相互作用薬剤の間の相互作用に関して、いくつかの状況において、それが増強され得る一方で、他の状況において、それは、低減され得るか又は同等のレベルで維持され得る。いくつかの実施形態では、相互作用は、アデノシン編集の前に観察されない。いくつかの実施形態では、機能性モチーフにおけるアデノシンが編集される。当業者は、様々な機能性モチーフが報告されており、様々なツールを開発して、機能性モチーフを同定しており及び／又は同定することができることを理解する。いくつかの実施形態では、本明細書の技術を利用して、様々な機能性モチーフにおけるアデノシンを編集して、そのような機能性モチーフを含む様々な核酸の特性、構造、機能、活性レベル等を調節する。

【０２８２】

本開示の技術は、様々な種類の細胞、組織、器官、及び／又は生物中での効率的な編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓中での効率的な編集を提供し得る。

【０２８３】

ある特定の適用が、例えば、国際公開第２０１６／０９７２１２号、同第２０１７／２０７５１号、同第２０１８／０４１９７３号、同第２０１８／１３４３０１Ａ１号、同第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号、又は同第２０２０／２５２３７６号で説明されている。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物が、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合には、標的核酸中の標的アデノシンは、修飾される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物が、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合には、標的核酸のレベルは、産物の非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して低減される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物が、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合には、標的核酸又はその産物のスプライシングは、オリゴヌクレオチドの非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して改変される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物が、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合には、標的核酸の産物のレベルは、産物の非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して改変される。いくつかの実施形態では、産物のレベルは増大され、産物は、標的核酸と他の点で同一であるが標的アデノシンが修飾されている核酸であるか、又はそれによってコードされる。いくつかの実施形態では、産物のレベルは増大され、産物は、標的核酸と他の点で同一であるが標的アデノシンがイノシンで置き換えられている核酸であるか、又はそれによってコードされる。いくつかの実施形態では、産物のレベルは増大され、産物は、標的核酸

と他の点で同一であるが標的アデノシンのアデニンがグアニンで置き換えられている核酸であるか、又はそれによってコードされる。いくつかの実施形態では、産物は、タンパク質である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、グアニンからの変異である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、同じ位置でグアニンよりも状態、障害、又は疾患とより関連している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸と二本鎖複合体を形成し得る。いくつかの実施形態では、標的核酸又はその一部は、ＲＮＡであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、ＲＮＡのものである。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、修飾されており、この修飾は、標的アデノシンの脱アミノ化であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、修飾されており、この修飾は、標的アデノシンのイノシンへの変換であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、修飾は、ＡＤＡＲタンパク質によって促進される。いくつかの実施形態では、系は、ＡＤＡＲタンパク質を含むインビトロ又はエクスビボの系である。いくつかの実施形態では、系は、ＡＤＡＲタンパク質を含むか又は発現する細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、系は、ＡＤＡＲタンパク質を含むか又は発現する細胞を含む対象である。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲタンパク質は、ＡＤＡＲ１である。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１タンパク質は、ｐ１１０アイソフォームであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１タンパク質は、ｐ１５０アイソフォームであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１タンパク質は、ｐ１１０及びｐ１５０アイソフォームであるか、又はそれらを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲタンパク質は、ＡＤＡＲ２である。本明細書で実証される通り、本開示は、特に、標的部位（例えば、標的Ａを含むもの）に酵素をリクルートするための技術であって、そのような標的部位を、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させること、又はそのような標的部位を含むポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡ）を含むか又は発現する系に投与することを含む技術を提供する。いくつかの実施形態では、酵素は、本明細書で説明されている通り、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等のＲＮＡ編集酵素である。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物は、比較可能な参照オリゴヌクレオチド組成物で観察されるものより高いレベルを提供し、例えば、標的アデノシンは、より高いレベルで修飾される。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを全く含まないか、又はより低いレベルの複数のオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、参照組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成を有するオリゴヌクレオチドを含有しない。いくつかの実施形態では、参照組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構造を有するオリゴヌクレオチドを含有しない。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの２’－Ｆ修飾を含有する組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの２’－ＯＭｅ修飾を含有する組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して異なる糖修飾パターンを有する組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの修飾されたヌクレオチド間結合を含有する組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、参照組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成のオリゴ

ヌクレオチドの立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸において標的アデノシンを修飾するための技術であって、標的核酸を本明細書で説明されている通りの提供されるオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物と接触させることを含む技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸において標的アデノシンを脱アミノ化するための方法であって、標的核酸を本明細書で説明されている通りのオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、特定の核酸の産物を生成するか、又はそのレベルを回復させるか若しくは増大させるための方法であって、標的核酸を提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、標的核酸が、標的アデノシンを含み、特定の核酸が、標的アデノシンの代わりにＩ又はＧを有するという点で標的核酸と異なる、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸の産物のレベルを低減するための方法であって、標的核酸を本開示のオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、標的核酸が、標的アデノシンを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、産物は、タンパク質である。いくつかの実施形態では、産物は、ｍＲＮＡである。

【０２８７】

特に、本開示のオリゴヌクレオチド設計（例えば、核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合修飾、結合リンの立体化学の制御、及び／又はそのパターン）は、以前の技術を改善するために適用され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、以前の技術におけるオリゴヌクレオチドに、本開示の１つ以上の構造的特徴（例えば、核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合修飾、結合リンの立体化学の制御、及び／又はそのパターン）を導入することによって、以前の技術に対して改善を提供する。いくつかの実施形態では、改善は、結合リンの立体化学の制御に由来する改善であるか、又はそれを含む。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、本開示は、ポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等）によるアデノシン編集を改善するための技術であって、本明細書で説明されている通りの設計（例えば、１つ以上の修飾及び／又はそのパターン）をオリゴヌクレオチドに導入することを含む技術を提供する。いくつかの実施形態では、設計は、例えば、標的アデノシンの反対側の位置での、及び／又はその隣接位置の一方若しくは両方での、本明細書で説明されている通りの修飾された塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、設計は、１つ以上の糖修飾及び／又はそのパターン、１つ以上の塩基修飾及び／又はそのパターン、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合及び／又はそのパターン、及び／又は１つ以上の位置での制御された立体化学及び／又はそのパターンであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＡＤＡＲ２と比べてＡＤＡＲ１による編集を改善する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＡＤＡＲ１と比べてＡＤＡＲ２による編集を改善する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ｐ１５０と比べてＡＤＡＲ１　ｐ１１０による編集を改善する（例えば、いくつかの実施形態では、１つ以上の位置でのＲｐ（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合のもの））。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ｐ１１０と比べてＡＤＡＲ１　ｐ１５０による編集を改善する。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、アデノシン編集ポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０若しくはｐ１５０）、又はＡＤＡＲ２、又はこれらの一部）のレベルを増大させることを含む。いくつかの実施形態では、増加は、ポリペプチドの外因性の発現による。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物は、核酸の著しい分解を引き起こさない（例えば、約５％～１００％以下（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８

０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％以下等））。いくつかの実施形態では、組成物は、標的核酸において著しい望まれないエクソンスキッピング又はエクソンインクルージョンの改変を引き起こさない（例えば、約５％～１００％以下（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％以下等））。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、高いレベルのアデノシン編集（例えば、イノシンへの変換）を提供し得る。いくつかの実施形態では、標的アデノシン編集のパーセンテージは、約１０％～１００％（例えば、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％）である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも３５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも４５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約１００％である。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその組成物は、標的核酸又はその産物の発現又はレベルの低減を媒介し得る（例えば、標的アデノシンをイノシンに修飾することによる）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその組成物は、インビトロの細胞において標的遺伝子又はその遺伝子産物の発現又はレベルの低減を媒介し得る（例えば、標的アデノシンをイノシンに修飾することによる）。いくつかの実施形態では、発現又はレベルを、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％低減させ得る。いくつかの実施形態では、標的遺伝子又はその遺伝子産物の発現又はレベルを、例えば、インビトロの細胞において１０ｕＭ以下の濃度で、オリゴヌクレオチド又はその組成物によって誘導されるＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化によって、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０

％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％低減させ得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその組成物は、１ｎＭ、５ｎＭ、１０ｎＭ、又はより低い濃度で好適なレベルの活性を提供し得る（例えば、インビトロ又はインビボの細胞においてアッセイされる場合）。

【０２９３】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物の活性は、好適な条件（例えば、細胞ベースのインビトロアッセイ）において、標的核酸又はその産物のレベルを５０％低減する阻害濃度であるＩＣ５０によって評価され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物は、例えば、細胞ベースのアッセイにおいて評価される場合に、０．００１、０．０１、０．１、０．５、１、２、５、１０、５０、１００、２００、５００、又は１０００ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約５００ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約２００ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約１００ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約５０ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約２５ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約１０ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約５ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約２ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約１ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約０．５ｎＭ以下である。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的アデノシンにおいて他のアデノシン残基に対する標的アデノシンの選択的編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、非標的アデノシンに対する標的アデノシンの選択性は、少なくとも１．５、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００倍以上である（例えば、好適な条件での非標的アデノシンに対する標的アデノシンの編集のレベル、又はある特定のレベルの編集（例えば、０．５％、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％等）のためのオリゴヌクレオチド濃度によって測定される場合）。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも２倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも３倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも４倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも５倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも１０倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも２５倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも５０倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも１００倍である。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸配列からの転写物の抑制のための方法であって、１つ以上の同様の核酸配列が、集団内に存在し、標的及び同様の配列の各々が、同様の配列に対して標的配列を定義する特定の特徴的な配列エレメントを含有し、この方法は、標的核酸配列の転写物を含む試料を、オリゴヌクレオチド、又は共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物と接触させることを含み、オリゴヌクレオチドの塩基配列、又は複数のオリゴヌクレオチドの共通の塩基配列が、標的核酸配列を定義する特徴的な配列エレメントと相補的な配列であるか、又はそれを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド、又はオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸配列及び同様の核酸配列の両方の転写物を含む系と接触する場合には、標的核酸配列の転写物は、同様の核酸配列について観察される抑制のレベルと比べて大きいレベルで抑制される。いくつかの実施形態では、標的核酸配列の転写物の抑制は、同様の核酸配列について観察される抑制と比べて１．１～１００、２～１００、１．５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、又は１０倍大きいものであり得る。いくつかの実施形態では、標的核酸配列は、状態、障害、又は疾患と関連する（又は同様の核酸配列と比較してより関連する）。当業者が理解する通り、状態、障害、又は疾患と関連しない、又は関

連性が低い転写物を維持しながらの状態、障害、又は疾患に関連する転写物（及び／又はその産物）の選択的な低減は、いくつかの利点を提供し得、例えば、１つ以上の所望の生体機能を維持しながら疾患の治療及び／又は予防を提供する（これは、特に、少ない又は重症ではない副作用をもたらす可能性がある）。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、本明細書で実証される通り、選択性は、系（例えば、本明細書で説明されているレポーターアッセイ）において少なくとも１０倍、又は２０、３０、４０、若しくは５０倍以上である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、系において野生型タンパク質のレベルを維持しながら（例えば、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより多くの野生型タンパク質が残存する）変異体タンパク質のレベルを効果的に低減し得る（例えば、変異体タンパク質の少なくとも５０％、６０％、７０％、又はより高い低減）。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、様々な生物システム（例えば、マウス脳ホモジネート）において安定である（例えば、１、２、３、４、５、６、７、又は８日後に少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより多く残存する）。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、低毒性のものである。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド及びその組成物）は、ＴＬＲ９を著しくは活性化しない（例えば、参照オリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド及びその組成物）と比較した場合）。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド及びその組成物）は、補体活性化を著しくは誘導しない（例えば、参照オリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド及びその組成物）と比較した場合）。

【０２９７】

様々な適用のために、提供されるオリゴヌクレオチド及び／又は組成物は、医薬組成物として提供され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、有効量の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か又は送達する医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、オリゴヌクレオチドの様々な形態（例えば、酸、塩基、及び様々な薬学的に許容される塩形態）を含み得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、カリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、アミン塩（例えば、Ｎ（Ｒ）$_3$の構造を有するアミンのもの）である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容される担形をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、液体溶液であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、液体組成物は、制御されたｐＨ範囲（例えば、およそ生理的ｐＨ又は生理的ｐＨ）を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ハンクス液、リンゲル液、脳脊髄液、人工脳脊髄液（ａＣＳＦ）、又は生理食塩緩衝液等の生理的に適合性を示す緩衝液中の溶液を含むか、又はこの溶液として製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、人工脳脊髄液（ａＣＳＦ）中の溶液を含むか、又はこの溶液として製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、注射可能な懸濁液又は溶液である。ある特定の実施形態では、注射可能な懸濁液又は溶液を、適切な液体担体、懸濁剤等を使用して調製する。医薬組成物を、様々な好適な経路で投与し得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与、例えば、飲薬（水性又は非水性の溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下、及び全身吸収を目標とするもの、ボーラス、散剤、顆粒、舌への適用向けのペースト；例えば、ハンクス液、リンゲル液、脳脊髄液、人工脳脊髄液（ａＣＳＦ）、若しくは生理食塩緩衝液等の生理的に適合性を示す緩衝液中の例えば滅菌溶液若しくは懸濁液としての、又は徐放製剤としての、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、髄腔内、脳室内、硝子体内、網膜下、脈絡膜上又は硬膜外注射による非経口投与；例えば、クリーム、軟膏、又は制御放出パッチ、又は皮膚、肺、若しくは口腔に適用されるスプレーとしての局所適用；例えば、ペッサリー、

クリーム又は泡としての腟内又は直腸内；舌下；眼内；経皮；又は鼻腔、肺、及び他の粘膜表面に対して製剤化される。いくつかの実施形態では、本明細書の技術は、様々な送達の利点、例えば、高い送達効率、脂質ビヒクル等によらない送達を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、非経口的に投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、静脈内に投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、髄腔内に投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、硝子体内に投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、皮下に投与されるか又は送達される。

【０２９８】

特に、本開示は、状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りの有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与するか又は送達することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、ＡからＩへの変換に影響を受けやすい（例えば、それから利益を得る可能性がある）。いくつかの実施形態では、本開示は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りの有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＧからＡへの変異に影響を受けやすい状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りの有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りの有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物中の１つ又は複数のオリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的アデノシンを含む標的核酸のものと実質的に相補的である。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患と関連する細胞、組織、又は器官は、ＡＤＡＲタンパク質を含むか、又は発現する。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患と関連する細胞、組織、又は器官は、ＡＤＡＲ１（例えば、ｐ１１０及び／又はｐ１５０形態）を含むか、又は発現する。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患と関連する細胞、組織、又は器官は、ＡＤＡＲ２を含むか、又は発現する。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、アルファ－１抗トリプシン欠損症である。いくつかの実施形態では、方法は、標的アデノシンをＩに変換することを含む。

【０２９９】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的配列との配列相補性を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、部位特異的（部位特異的（site directed）とも称され得る）編集（例えば、脱アミノ化）を誘導するオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＡＤＡＲ（例えば、内在性ＡＤＡＲ）によって媒介される部位特異的アデノシン編集を誘導するオリゴヌクレオチドを提供する。様々な提供されるオリゴヌクレオチドは、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための一本鎖オリゴヌクレオチドとして利用され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチド及びその組成物を使用して、標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を予防する及び／又は治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患のための、医薬としての使用のためのオリゴヌクレオチド及び

その組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の治療における使用ためのオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の治療のための医薬の製造のためのオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。

【０３００】

いくつかの実施形態では、本開示は、なりやすいか又は罹患している対象において標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を予防するか、治療するか、又は寛解させる方法であって、この対象に、オリゴヌクレオチド又はその医薬組成物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【０３０１】

いくつかの実施形態では、本開示は、細胞中の標的配列における標的アデノシンを脱アミノ化するための方法であって、この細胞を、オリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、細胞中の標的配列（例えば、転写物）における標的アデノシンを脱アミノ化する方法であって、この細胞を、オリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、細胞におけるＧからＡへの変異と関連するタンパク質のレベルを低減するための方法であって、この細胞を、オリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、提供される方法は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患と関連する転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベルを選択的に低減させ得る。いくつかの実施形態では、提供される方法は、標的核酸（例えば、標的Ａの位置でＧを有する他の点で同一の核酸に対して、望まれないＡ（例えば、ＧからＡへの変異）を含む標的核酸（例えば、転写物）を選択的に編集し得る。

【０３０２】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする哺乳動物における変異した遺伝子（例えば、ＧからＡへの変異）発現を減少させるための方法であって、この哺乳動物に、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチド又はその組成物を含む核酸－脂質粒子を投与することを含む方法を提供する。

【０３０３】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドのインビボ送達のための方法であって、哺乳動物に、オリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。

【０３０４】

いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の治療に好適な対象又は患者は、医療専門家によって同定され得るか、又は診断され得る。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の症状は、ＡからＩへの変換から利益を得る可能性がある任意の状態、障害、又は疾患であり得る。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチド又はその組成物は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、若しくは疾患、又はＧからＡへの変異と関連する状態、障害、若しくは疾患の少なくとも１つの症状を予防し得るか、治療し得るか、寛解させ得るか、又はその進行を遅らせ得る。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、対象におけるＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の治療のためのものであり得、この方法は、この対象に、オリゴヌクレオチド又はその医薬組成物の治療有効量を投与することを含む。

【０３０８】
いくつかの実施形態では、提供される方法は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の少なくとも１つの症状を低減させ得、この方法は、対象に、オリゴヌクレオチド又はその医薬組成物治療有効量を投与することを含む。
【０３０９】
いくつかの実施形態では、患者又は対象へのオリゴヌクレオチドの投与は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の進行を遅らせること；、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、若しくは疾患、又はその少なくとも１つの症状の発症を遅延させること；ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の１つ以上の徴候を改善すること；及び／又は患者又は対象の生存時間又は寿命を増加させることのうちのいずれか１つ以上を媒介することが可能である。
【０３１０】
いくつかの実施形態では、疾患進行を遅らせることは、本明細書で説明されているもの等のＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している個体における、１つ以上の臨床パラメーターの臨床的に望まれない変化の予防、又はその遅延に関連し得る。ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している個体における疾患進行の緩徐化を、本明細書で説明されている疾患評価試験の１つ以上を使用して同定することは、十分に医師の能力の範囲内である。さらに、医師は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している個体における疾患進行の速度を評価するために、本明細書で説明されているもの以外の個々の診断試験を施してもよいことが理解される。
【０３１１】
医師は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、若しくは疾患の家族歴、又は同様の遺伝的プロファイルを有する他の患者との比較を使用してもよい。
【０３１２】
いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の徴候は、状態、障害、又は疾患の進行を診断するか又は測定するために医師等の医療従事者によって利用されるパラメーターを含む。
【０３１３】
いくつかの実施形態では、対象は、オリゴヌクレオチド若しくはその組成物並びに追加の薬剤及び／又は方法（例えば、追加の治療剤及び／又は方法）が施される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその組成物は、単独で又は１つ以上の追加の治療剤及び／又は治療と組み合わせて投与され得る。組み合わせて投与される場合には、それぞれの構成要素は、同時に又は異なる時点で任意の順序において逐次的に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、それぞれの構成要素は、所望の治療効果をもたらすために別々であるが十分に近い時間で投与されてもよい。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び追加の治療的構成要素は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び追加の治療的構成要素は、１つの組成物として投与され得る。いくつかの実施形態では、ある時点で、投与されている対象は、提供されるオリゴヌクレオチド及び追加の構成要素の両方に同時に暴露され得る。
【０３１４】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は化合物は、送達されることになるオリゴヌクレオチド又は化合物及び追加の化学的部分を含むコンジュゲートを投与することにより、例えば、細胞、組織、器官等に送達される。いくつかの実施形態では、送達されることになるオリゴヌクレオチド又は化合物及び追加の化学的部分は、任意選択的にリンカーを介してコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分及び／又はリンカーが切断された後、送達されることになるオリゴヌクレオチド又は化合物が細胞、組織、器官等に放出される。
【０３１５】
いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、オリゴヌクレオチドに物理的にコンジュゲー

トされ得る。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、ＧａｌＮＡｃである。いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチドは、追加の薬剤に物理的にコンジュゲートされ得る。いくつかの実施形態では、追加の薬剤のオリゴヌクレオチドは、本開示で説明されている通りの塩基配列、糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、糖、核酸塩基、及び／又はヌクレオチド間結合修飾のパターン、骨格のキラル中心のパターン等、又はその任意の組み合わせを有し得、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられてもよいし、その逆であってもよい。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的配列の発現、活性、及び／又はレベルを低減させ得るか（直接的に又は間接的に）、又はＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を治療するのに有用な第２のオリゴヌクレオチドに物理的にコンジュゲートされ得る。

【０３１６】

いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチドは、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患のための１つ以上の追加の（又は第２の）治療剤と共に投与されてもよい。

【０３１７】

いくつかの実施形態では、対象は、オリゴヌクレオチド及び追加の治療剤が投与され得、追加の治療剤は、治療されることになる状態、障害、又は疾患の治療に有用な本明細書で説明されているか又は当技術分野で知られる薬剤である。

【０３１８】

いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチドは、アプタマー、ｌｎｃＲＮＡ、ｌｎｃＲＮＡ阻害剤、抗体、ペプチド、小分子、他の標的を標的化する他のオリゴヌクレオチドを含むがこれらに限定されない、状態、障害、若しくは疾患又はその症状のための１つ以上の治療と共に同時投与され得るか、又は治療レジメンの一部として使用され得る。

【０３１９】

いくつかの実施形態では、追加の治療的治療は、遺伝子を編集する方法である。

【０３２０】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オリゴヌクレオチドである。

【０３２１】

いくつかの実施形態では、第２の又は追加の治療剤は、オリゴヌクレオチドの前に、それと同時に、又はその後に対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、第２の又は追加の治療剤は、対象に複数回投与され得、オリゴヌクレオチドもまた、対象に複数回投与され、この投与は、任意の順序である。

【０３２２】

いくつかの実施形態では、改善は、疾患状態において高すぎる遺伝子又は遺伝子産物の発現、活性、及び／又はレベルを低減すること；疾患状態において低すぎる遺伝子又は遺伝子産物の発現、活性、及び／又はレベルを増大させること；及び／又は遺伝子又は遺伝子産物の変異体及び／又は疾患関連バリアントの発現、活性、及び／又はレベルを低減することを含み得る。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を治療し、寛解させ、及び／又は予防するのに有用なオリゴヌクレオチド又は組成物は、様々な好適に利用可能な技術を介して（例えば、対象に）投与され得る。

【０３２４】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための一本鎖オリゴヌクレオチド）は、例えば、状態、障害、又は疾患を治療し、寛解させ、及び／又は予防するために、医薬組成物として投与され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供さ

れるオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御される。

【０３２５】

特に、本開示の技術（例えば、オリゴヌクレオチド及びその組成物）は、参照技術（例えば、キラル制御（例えば、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物（例えば、同じ塩基配列、又は同じ構成等のオリゴヌクレオチドの））の欠如若しくは低いレベル、及び／又はある特定の修飾及びそのパターン（例えば、２’－Ｆ、負に荷電していないヌクレオチド間結合等）の欠如若しくは低いレベルと比較して、安定性、送達、編集効率、薬物動態、及び／又は薬力学の改善等の様々な改善及び利点を提供し得る。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、同じ塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、同じ構成を有するオリゴヌクレオチドの立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である（当業者によって理解される通り、いくつかの実施形態では、様々な塩形態が同じ構成のものであると適切にみなされ得る）。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチドは、負に荷電していないヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチドは、ｎ００１を含まない。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、負に荷電していないヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドの組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、ｎ００１を含まないオリゴヌクレオチドの組成物である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、参照技術と比較して、低い単位又は総用量で利用されてもよく、及び／又は少ない用量及び／又は長い投与間隔で投与されてもよい（例えば、同等又はより良好な効果を達成するために）。いくつかの実施形態では、提供される技術は、編集の長期の耐久性を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、投与されると、最後の用量後の一定期間（例えば、約又は少なくとも約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、６０日以上、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０ヶ月間）にわたり、ある特定のレベル以上（例えば、ある特定の生物学的効果及び／又は治療効果をもたらすのに有用な及び／又は十分なレベル）で活性（例えば、標的編集）を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、低い毒性を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、参照技術と比較して、高い単位又は総用量で利用されてもよく、及び／又は多い用量及び／又は短い投与間隔で投与されてもよい（例えば、より良好な効果を達成するために）。いくつかの実施形態では、総用量は、単一用量として投与され得る。いくつかの実施形態では、総用量は、２回以上の単一用量として投与され得る。いくつかの実施形態では、単一用量として投与される総用量は、２回以上の単一用量として投与される場合と比較して高い最大編集レベルを提供し得る。

【０３２６】

いくつかの場合において、医薬としてオリゴヌクレオチドを投与されている患者は、血小板減少症、腎毒性、糸球体腎炎、及び／又は凝血異常；遺伝毒性、標的器官の反復投与毒性、及び病的作用；用量反応及び暴露関連性；慢性毒性；幼若毒性；生殖及び発生毒性；心血管安全性；注射部位反応；サイトカイン反応補体作用；免疫原性；及び／又は発癌性を含むある特定の副作用又は有害作用を経験する可能性がある。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オリゴヌクレオチドの投与の副作用又は有害作用を相殺するために投与される。いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための特定の一本鎖オリゴヌクレオチドは、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための異なる一本鎖オリゴヌクレオチドと比較して、副作用又は有害作用を誘発する能力の低減を有し得る。

【０３２７】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オリゴヌクレオチドの投与と関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得る。

【０３２８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療剤が患者に投

与され得（任意の順序で）、この追加の治療剤は、このオリゴヌクレオチドの投与と関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得る。

【０３２９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療剤が患者に投与され得（任意の順序で）、この追加の治療剤は、このオリゴヌクレオチドの投与と関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得る。

【０３３０】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療剤が、患者に投与され得（任意の順序で）、この追加の治療剤は、このオリゴヌクレオチドの投与と関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得、このオリゴヌクレオチドは、任意の生化学的機序（例えば、限定されないが、標的遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、発現、及び／又は活性の減少、標的遺伝子ｍＲＮＡ中の１つ以上のエクソンのスキッピングの増加又は減少、ＡＤＡＲ媒介脱アミノ化、ＲＮＡａｓｅＨ媒介機序、立体障害媒介機序、及び／又はＲＮＡ干渉媒介機序）により機能し、このオリゴヌクレオチドは、一本鎖又は二本鎖である。

【０３３１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物及び１つ以上の追加の治療剤が、患者に投与され得（任意の順序で）、この追加の治療剤は、このオリゴヌクレオチド組成物の投与と関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得、このオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御され得るか、又は少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合（キラル制御されたホスホロチオエートを含むがこれに限定されない）を含む。

【０３３２】

いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症（ＡＡＴＤ）である。

【０３３３】

アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症（ＡＡＴＤ）は、報告によればＳＥＲＰＩＮＡ１遺伝子（ＰＩ；ＡＩＡ；ＡＡＴ；ＰＩｌ；Ａ１ＡＴ；ＰＲ０２２７５；及びアルファ１ＡＴとしても知られる）における欠損によって引き起こされる遺伝性疾患である。重篤なＡ１ＡＴ欠損症は、肺及び肝臓表現型を含む様々な表現型と関連する。

【０３３４】

報告によれば、Ａ１ＡＴ欠損症は、北欧の血統の対象において最も一般的な遺伝性疾患の１つである。米国単独での重篤なＡ１ＡＴ欠損症の患者数は、８０，０００～１００，０００人である。同様の数がＥＵにおいて見出されると推定される。重篤なＡ１ＡＴ欠損症の全世界での概算は、３００万人で固定されている。Ａ１ＡＴ欠損症は、肺気腫を引き起こし、対象は２０代又は３０代で肺気腫を発症する。Ａ１ＡＴ欠損症はまた、肝不全及び肝細胞癌を引き起こす可能性もあり、重篤なＡ１ＡＴ欠損症を有する対象の最大３０％が、肝硬変、劇症肝不全、及び肝細胞癌を含む重大な肝疾患を発症する。

【０３３５】

ＳＥＲＰＩＮＡ１遺伝子における変異（すなわち、ｃ．１０２４Ｇ＞Ａ）は、成熟Ａ１ＡＴタンパク質のアミノ酸位置３４２でグルタミン酸からリジンへの置換（Ｅ３４２Ｋ、「Ｚ変異」）を引き起こす。このミスセンス変異は、タンパク質の立体構造及び分泌に影響を及ぼし、Ａ１ＡＴの循環レベルの低減を引き起こす。Ｚ変異を有するアレルは、ＰｉＺアレルとして同定される。ＰｉＺアレルに関してホモ接合性の対象は、ＰｉＺＺ保因者と呼ばれ、血清Ａ１ＡＴの正常レベルの１０～１５％を発現する。Ａ１ＡＴ欠損症の徴候を示す対象のおよそ９５％が、ＰｉＺＺ遺伝型を有する。Ｚ変異に関してヘテロ接合性の対象は、ＰｉＭＺ変異体と呼ばれ、血清Ａ１ＡＴの正常レベルの６０％を発現する。診断された中で重篤なＡ１ＡＴ欠損症を有する患者の９０％が、ＺＺ変異を有する。米国にお

ける約３０，０００～５０，０００人の個体が、ＰｉＺＺ遺伝型を有する。

【０３３６】

Ａ１ＡＴ欠損症の病態生理は、冒される器官によって異なる可能性がある。肝疾患は、機能獲得の機構に起因すると報告されている。異常に折り畳まれたＡ１ＡＴ（特に、Ｚ型Ａ１ＡＴ（Ｚ－ＡＴ））は、肝細胞内で凝集して重合する。Ａ１ＡＴ封入体は、ＰｉＺＺ対象において見出され、肝硬変、及びいくつかの場合には肝細胞癌を引き起こすと考えられる。肝疾患における機能獲得の機構に関するエビデンスは、ヌルホモ接合体によって支持される。これらの対象は、Ａ１ＡＴを産生せず、且つ肝細胞封入体又は肝疾患を発症しない。

【０３３７】

Ａ１ＡＴ欠損症は、Ａ１ＡＴ対象の最大約５０％において肝疾患を引き起こし、対象の最大約３０％において重篤な肝疾患を引き起こすことが報告されている。肝疾患は、（ａ）自然治癒する小児期の肝硬変、（ｂ）肝移植を必要とするか又は死に至る小児期又は成人期の重篤な肝硬変、及び（ｃ）致命的である場合が多い肝細胞癌として顕在化し得る。肝疾患の発症は、二峰性であり、主に小児又は成人を冒すことが報告されている。小児疾患は、多くの場合自然治癒するが、末期の致命的な肝硬変を引き起こす可能性もある。ＰｉＺＺ遺伝型を有する対象の最大約１８％は、小児期に臨床的に重大な肝臓異常を発症する可能性があることが報告されている。ＰｉＺＺ対象のおよそ２％は、小児期に死に至る重篤な肝硬変を発症することが報告されている（Ｓｖｅｇｅｒ １９８８; Ｖｏｌｐｅｒｔ ２０００）。成人が発症する肝疾患は、全ての遺伝型を有する対象を冒す可能性があるが、ＰｉＺＺ遺伝型を有する対象においてより早く生じる。Ａ１ＡＴ欠損症対象のおよそ２～１０％が、成人が発症する肝疾患を発症することが報告されている。

【０３３８】

Ａ１ＡＴ欠損症と関連する肺疾患は現在、ヒト由来の置換Ａ１ＡＴタンパク質の静脈内投与で治療されるが、対象の全寿命にわたって費用がかかり且つ頻繁な注射を必要とすることに加えて、この手法は、部分的に有効なだけである。肝細胞癌を有するＡｌＡＴ欠損症対象は現在、化学療法及び外科手術で治療されるが、Ａ１ＡＴ欠損症の潜在的に死に至る肝臓徴候を予防するための満足な手法は存在しない。

【０３３９】

特に、本開示は、例えば、肝臓及び肺徴候を含むＡ１ＡＴ欠損症の治療の改善に対する必要性を認識する。いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、Ａ変異を、タンパク質翻訳中にＧとして読まれ得るＩに変換し得、したがってタンパク質翻訳のためにＧからＡへの変異を補正するオリゴヌクレオチド及び／又は組成物を提供することによって、状態、障害、又は疾患に関連するアルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症を予防するか又は治療するための技術を提供する。特に、肝細胞の１つ以上におけるＳＥＲＰＩＮＡ１の改変によって、毒性のＺタンパク質（Ｚ－ＡＡＴ）の産生を減少させるか又は消失させることにより、Ａ１ＡＴ欠損症を有する対象における肝疾患の進行を予防し得る。ある特定の実施形態では、Ｚタンパク質の産生は、提供される技術を利用することによって消失されるか、又は減少する。ある特定の実施形態では、疾患は、療法を受けていない対象と比較して、治癒させられるか、進行しないか、又は進行の遅延を有する。

【０３４０】

いくつかの実施形態では、肝臓及び肺において、ＡＡＴＤ二重病変が報告されている。いくつかの実施形態では、重合したＺ－ＡＴＴが分泌され得ないことにより、例えば、肝臓損傷／肝硬変が引き起こされることが報告されている。いくつかの実施形態では、一方又は両方の肺は、抑制されていないプロテアーゼに対して開放されており、いくつかの実施形態では、炎症及び肺損傷が引き起こされる。多くの患者（例えば、報告によれば、米国及び欧州における約２００，０００例）が、重症ＡＡＴＤの最も一般的な型と関連すると報告されているホモ接合性ＺＺ遺伝型を有している。承認された療法は、肺病変を有するものにおいて野生型ＡＡＴの循環レベルをわずかに増大させ、肺病変に対する療法はないことが報告されている。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓中での野生

型ＡＡＴの発現、レベル、特性、及び／又は活性を増大させるか、又は回復させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、肝臓を標的化する部位（例えば、肝臓中で発現される受容体を標的化するＧａｌＮＡｃ等のリガンド）をオリゴヌクレオチドに組み込むことにより、肝臓を標的化する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓中での野生型ＡＡＴの生理学的制御を回復させるか、増大させるか、又は増強する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、Ｚ－ＡＡＴタンパク質の凝集を減少させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓中での野生型ＡＡＴの生理学的制御を回復させるか、増大させるか、又は増強し、且つＺ－ＡＡＴタンパク質の凝集を減少させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、血流中への分泌を増加させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、循環性野生型ＡＡＴを増加させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、循環性の肺結合野生型ＡＡＴを増加させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肺中の野生型ＡＡＴの発現、レベル、特性、及び／又は活性を増大させるか、又は回復させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、望ましくないプロテアーゼから肺を保護する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、炎症及び／又は肺損傷を減少させるか、又は予防する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓及び肺の両方で利益をもたらす。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓損傷又は肝硬変を軽減するか、又は予防し、且つ炎症及び／又は肺損傷を減少させるか、又は予防する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、肝臓中で発現される受容体を標的化するリガンド（例えば、ＧａｌＮＡｃ）等のある特定の部分を含むもの）は、肝臓及び肺で利益をもたらす。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓及び肺で同時に利益をもたらす。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＡＡＴＤの肺及び／又は肝臓での徴候に対処する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＡＡＴＤの肺及び／又は肝臓での徴候に同時に対処する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートオリゴヌクレオチド及びその組成物を使用して、ＡＡＴＤを誘発するＳＥＲＰＩＮＡ１　ＺアレルによってコードされるｍＲＮＡ中でのＲＮＡ塩基変異を修正することを含む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、同時に、変異してミスフォールドしたアルファ－１タンパク質の凝集を減少させ、且つ野生型アルファ－１抗トリプシンタンパク質の循環レベルを増大させ、いくつかの実施形態では、ＡＡＴＤの肝臓と肺の両方の徴候に対処する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＤＮＡに対する恒久的なオフターゲット変化のリスクを回避する。いくつかの実施形態では、例えば、ＡＡＴＤを予防するか又は治療するためのオリゴヌクレオチド又は組成物は、皮下に投与されるか又は送達される。

【０３４１】

ある特定の実施形態では、本明細書で説明されている通りの技術は、処理された肝細胞の１つ以上の生存に対して選択的な利点を提供し得る。ある特定の実施形態では、標的細胞は、修飾されている。いくつかの実施形態では、本明細書の技術で処理される細胞は、毒性のＺタンパク質を産生しない場合がある。いくつかの実施形態では、修飾されていない疾患細胞は、毒性のＺタンパク質を産生し、Ｚタンパク質のミスフォールディングによって誘導される小胞体（ＥＲ）ストレスから二次的に起こるアポトーシスを経る場合がある。ある特定の実施形態では、提供される技術を使用する処理の後、処理された細胞は、生存することになり、未処理の細胞は、死ぬことになる。この選択的な利点により、大部分がＳＥＲＰＩＮＡ１を補正された細胞である肝細胞の最終的なコロニー形成が促進され得る。

【０３４２】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓におけるＺ－ＡＡＴの凝集を軽減する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓炎症を軽減する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、Ｚ－ＡＡＴの機能獲得表現型、例えば、Ｚ－ＡＡＴ凝集と関連する進行性肝疾患のレベルを補正するか又は低減する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、様々な状態、障害又は疾患、例えば、肝線維症、肝硬変及び肝細胞癌等のＺ－ＡＡＴと関連するものを予防し、その重症度を低減し、その発症を遅延させ、及び

／又は進行を遅らせる。いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、肝臓において、Ｚ－ＡＡＴ凝集を低減するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＡＡＴ血清濃度を、例えば、約１１ｕＭ又は約１１ｕＭ超まで増大させるための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、Ｍ－ＡＡＴ血清濃度を増大させるための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、総ＡＡＴのうちのＭ－ＡＡＴ血清パーセンテージを、例えば、約６０％、６５％、７０％、若しくは７５％又は約６０％、６５％、７０％、若しくは７５％超まで増大させるための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、エラスターゼを阻害するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、好中球エラスターゼを阻害するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、エラスターゼ阻害を増大させるための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、好中球エラスターゼ阻害を増大させるための方法を提供する。いくつかの実施形態では、阻害は、肺における阻害を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、肝臓炎症を低減するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、小葉炎症を低減するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＰＡＳ－Ｄ陽性面積（例えば、パーセンテージによる）を減少させるための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝臓球径を縮小するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝線維症を予防するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝硬変を予防するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝細胞癌を予防するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝線維症を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝硬変を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝細胞癌を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、提供される方法は、有効量のオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物を対象に投与すること又は送達することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＳＥＲＰＩＮＡ１での１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＳＥＲＰＩＮＡ１での１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してホモ接合性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＳＥＲＰＩＮＡ１での１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してヘテロ接合性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＰｉＺアレルを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＰｉＺＺ保因者である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ変異をＩに編集することが可能である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＳＥＲＰＩＮＡ１におけるＥ３４２Ｋ変異を補正することが可能である。いくつかの実施形態では、投与又は送達の後、アデノシン編集、編集されたＡＡＴ（例えば、Ｍ－ＡＡＴ）の産生、Ｚ－ＡＡＴの減少、血清ＡＡＴの増加、血清の編集されたＡＡＴの増加（例えば、Ｍ－ＡＡＴ；絶対濃度及び／又は％）、Ｚ－ＡＡＴ凝集の減少、好中球エラスターゼ阻害の増大、肝臓炎症の低減、肝臓ＰＡＳ－Ｄ陽性領域の減少、肝臓球径の縮小、肝線維症の低減、及び／又は肝硬変の低減が、そのような投与若しくは送達、又は参照薬剤（例えば、同じアデノシンを編集するために設計されていないオリゴヌクレオチドを伴わないか又はオリゴヌクレオチドを伴う他の点では同等の組成物又は同一の組成物）の投与若しくは送達がない場合と比較して達成される。

【０３４３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患に罹患しているか又はそれになりやすい患者に投与された場合には、この状態、障害、又は疾患の少なくとも１つの症状を低減し得、及び／又は遺伝子又は遺伝子産物におけるＧからＡへの変異に起因する状態、障害、又は疾患の少なくとも１つの症状の発症、悪化を遅延させるか又は予防し得、及び／又はその悪化の速度及び／又は程度を低減し得る。

【０３４４】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、系（例えば、細胞、組織、器官、動物等）において２つ以上の部位の編集を提供し得る。（「多重編集」）。いくつかの実施形態

では、提供される技術は、同じ転写物の２つ以上の部位を標的化し、その編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、同じ核酸又は異なる核酸のいずれかに由来する２つ以上の異なる転写物を標的化し、その編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、２つ以上の異なる核酸に由来する転写物を標的化し、その編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、２つ以上の異なる遺伝子に由来する転写物を標的化し、その編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、同時に編集された標的の中で、それぞれは、独立して、生物学的に及び／又は治療的に適切なレベルで存在する。いくつかの実施形態では、多重編集において、１つ以上又は全ての標的は、独立して、同等の条件下で個別に実行される編集と同等のレベルで編集される。いくつかの実施形態では、多重編集は、各々が独立して１つ以上の標的を標的化する２つ以上の別々の組成物を利用して実施される。いくつかの実施形態では、組成物は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、好適な間隔で投与される。いくつかの実施形態では、１つ以上の組成物は、１つ以上の他の組成物の前又はその後に投与される。いくつかの実施形態では、多重編集は、単一の組成物（例えば、複数のものが、異なる標的を標的化する２つ以上の複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物）を利用して実施される。いくつかの実施形態では、それぞれの複数のものは、独立して、異なるアデノシンを標的化する。いくつかの実施形態では、それぞれの複数のものは、独立して、異なる転写物を標的化する。いくつかの実施形態では、それぞれの複数のものは、独立して、異なる遺伝子を標的化する。いくつかの実施形態では、２つ以上の複数のものは、同じ標的を標的化し得るが、複数のものは、一緒に所望の標的を標的化する。

【０３４５】

本明細書で説明されている通り、提供される技術は、多くの利点を提供し得る。例えば、いくつかの実施形態では、提供される技術は、可逆的且つ調整可能なＲＮＡ編集を提供し得ることから（例えば、用量の調整により）、提供される技術は、ＤＮＡに対して作用する技術よりも安全である。加えて及び或いは、本明細書で実証される通り、提供される技術は、内在性ＡＤＡＲタンパク質を発現する系において高いレベルの編集を提供し得、したがって、様々な場合において、内在性タンパク質の導入の必要を回避する。さらに、提供される技術は、多くの他の技術において、特に、細胞培養以外の適用のために利用されるようなウイルスベクター又は脂質ナノ粒子等の補助的な送達ビヒクルに依存する複雑なオリゴヌクレオチドを必要としない。いくつかの実施形態では、提供される技術は、内在性ＡＤＡＲ酵素を使用して高い効率を有する配列特異的なＡからＩへのＲＮＡ編集を提供し得、人工的な送達剤の非存在下で様々な系（例えば、細胞）に送達され得る。

【０３４６】

本開示を読む当業者は、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物が、本開示に従う多くの技術を使用して送達され得ることを理解することになる。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、トランスフェクション又はリポフェクションを介して送達され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、トランスフェクション又はリポフェクションにおいて利用されるもの等の送達助剤の非存在下で送達され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、gymnosisによる送達で送達される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、送達を促進し得る追加の化学的部分を含む。例えば、いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、受容体（例えば、アシアロ糖タンパク質受容体）に対するリガンド部分（例えば、Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ））であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、ＧａｌＮＡｃに媒介される送達により送達され得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的細胞集団、部位、組織、器官等に選択的に送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、例えば、ＧａｌＮＡｃのようなリガンド部分を使用して、標的化された送達を介して送達される。いくつかの実施形態では、送達は、全身性送達である。いくつかの実施形態では、送達は、局所的送達（例えば、ＩＴ、ＩＶＴを介する）である。いくつかの実施形態では、提供される

技術は、複雑な送達ビヒクルを伴わない送達及び編集を含む利点を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、脂質又はリガンド部分（例えば、ＧａｌＮＡｃ）を伴わない実質的な送達及びＲＮＡ編集は、心臓、腎臓、肺、脾臓、白色脂肪組織（ＷＡＴ）、褐色脂肪組織（ＢＡＴ）、肝臓、及びＣＤ３＋細胞（Ｔ細胞及びＮＫ細胞のサブセット）、ＥｐＣＡＭ＋細胞（例えば、肝臓における胆管細胞）、肝類洞壁内皮細胞（ＬＳＥＣ）、マクロファージ（例えば、クッパー細胞）等の様々な肝臓関連細胞を含む、マウスへの単回の皮下投与後の複数の組織において観察された。

【０３４７】

いくつかの実施形態では、提供される技術、例えば、方法、投与レジメン等は、１つ以上の負荷用量を含み得る。いくつかの実施形態では、負荷用量を含む技術は、そのような負荷用量を伴わないものより早く１つ以上の所望の効果又は結果を提供し得る、例えば、いくつかの実施形態では、編集レベルは、負荷用量を伴わないものより早く増大され得るか又は達成され得る。いくつかの実施形態では、負荷用量は、非負荷用量（例えば、維持用量、負荷用量を伴わずにレジメンにおいて投与される用量等）と同じである。いくつかの実施形態では、負荷用量は、非負荷用量とほぼ同じ量の薬剤、例えば、オリゴヌクレオチドを含有する。いくつかの実施形態では、負荷用量は、非負荷用量とは異なる。いくつかの実施形態では、負荷用量は、非負荷用量と比較して減少した量の薬剤、例えば、オリゴヌクレオチドを含有する。いくつかの実施形態では、負荷用量は、非負荷用量と比較して増加した量の薬剤、例えば、オリゴヌクレオチドを含有する。いくつかの実施形態では、２つ以上の負荷用量が利用され、その各々は、独立して、非負荷用量と比較して、ほぼ同じ量の、より少ない又はより多い薬剤を含有する。いくつかの実施形態では、それぞれの負荷用量は、ほぼ同じである。いくつかの実施形態では、それぞれの負荷用量は、非負荷用量とほぼ同じ量の薬剤、例えば、オリゴヌクレオチドを含有する。いくつかの実施形態では、１つ以上の負荷用量は、１つ以上の他の負荷用量とは異なる。いくつかの実施形態では、１つ以上又は全ての負荷用量は、独立して、非負荷用量と比較して、より多い薬剤、例えば、オリゴヌクレオチドを含有する。いくつかの実施形態では、１つ以上又は全ての負荷用量は、独立して、非負荷用量と比較して、より少ない薬剤、例えば、オリゴヌクレオチドを含有する。いくつかの実施形態では、それぞれの非負荷用量は、ほぼ同じである。いくつかの実施形態では、負荷用量を伴わない技術は、一定期間、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０週以上、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０ヶ月以上後に同等の又はほぼ同じ効果又は結果を提供し得る。

【０３４８】

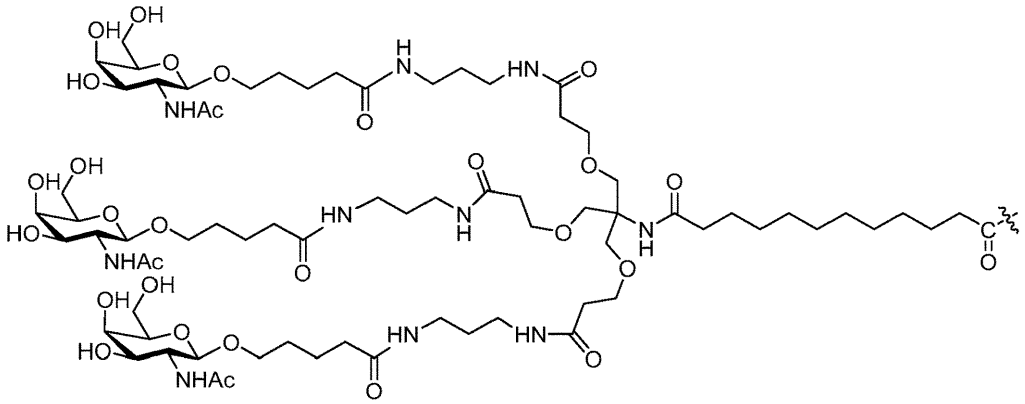
特に、本開示は、下記の例示的実施形態を提供する。

１．

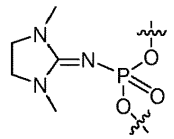
ＭｏｄＯＯＩＬＯＯＩｍＣｎＯＯＩＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡ＊ＳｆＧ＊ＳｆＣｍＵ＊ＳｆＵｎＯＯＩＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎＯＯＩＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎＯＯＩＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎＯＯＩＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、

ＭｏｄＯＯＩは、

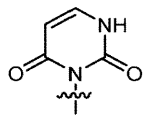
【化１０６】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１０７】

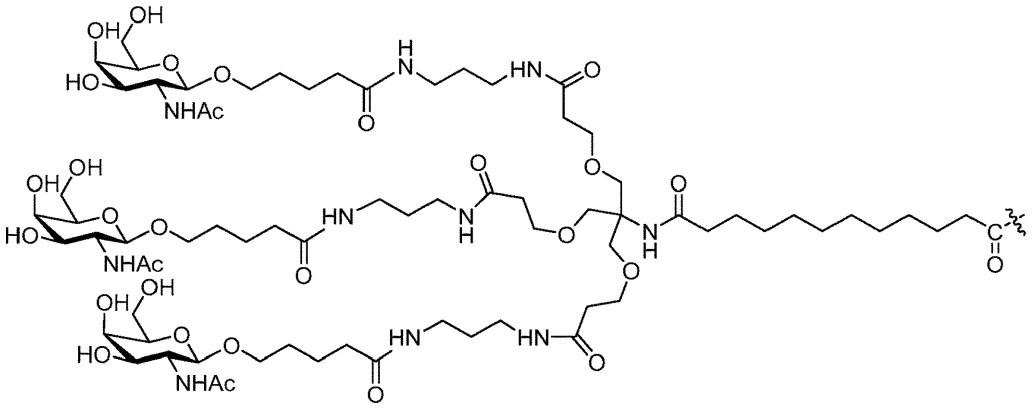


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１０８】

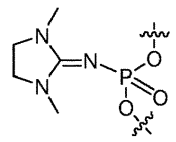


であるヌクレオシドを表す）。
２．
Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

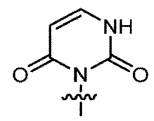
【化１０９】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１１０】

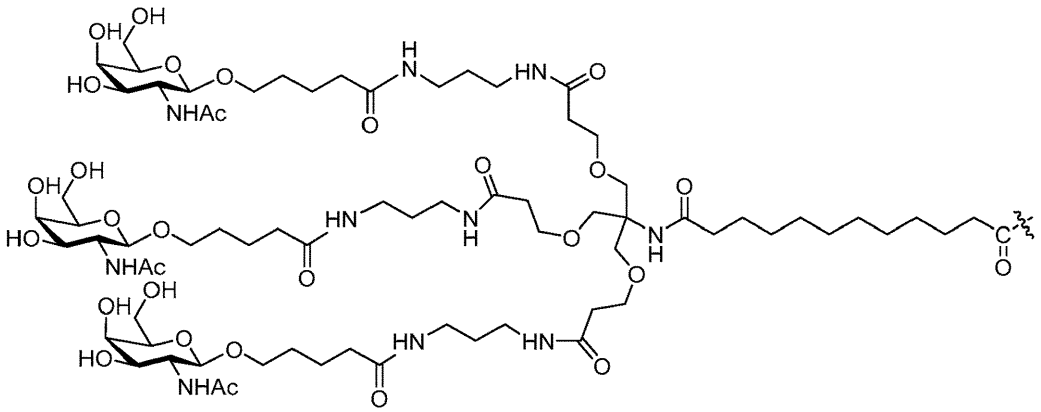


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１１１】

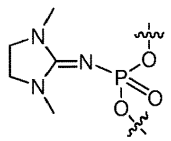


であるヌクレオシドを表す）。
３．
Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

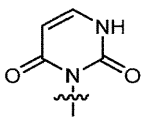
【化１１２】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１１３】

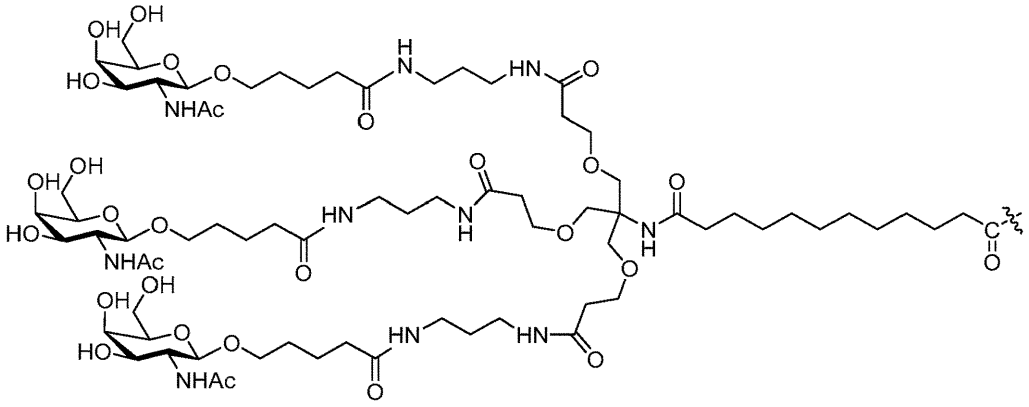


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１１４】

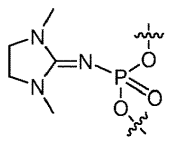


であるヌクレオシドを表す）。
４．
ＭｏｄＯＯ１ＬＯＯ１ｍＣｎＯＯ１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎＯＯ１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎＯＯ１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎＯＯ１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎＯＯ１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎＯＯ１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

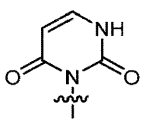
【化１１５】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１１６】

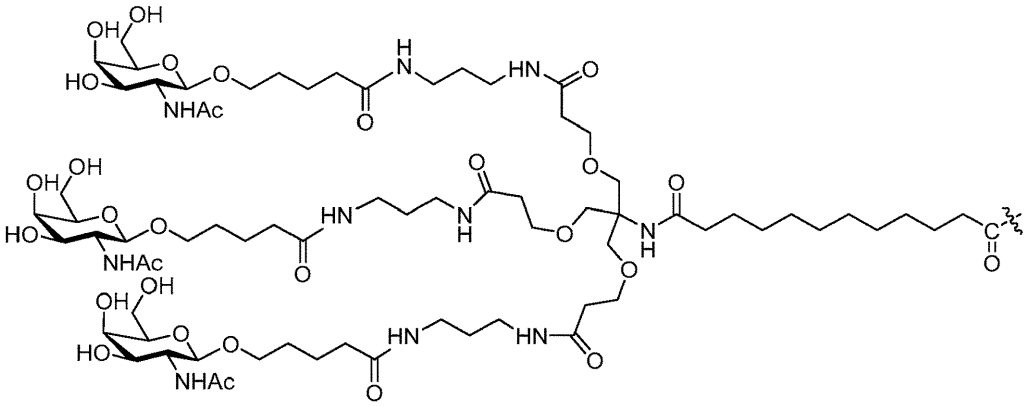


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１１７】

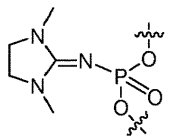


であるヌクレオシドを表す）。
５．
Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

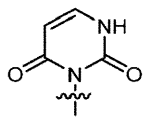
【化１１８】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１１９】

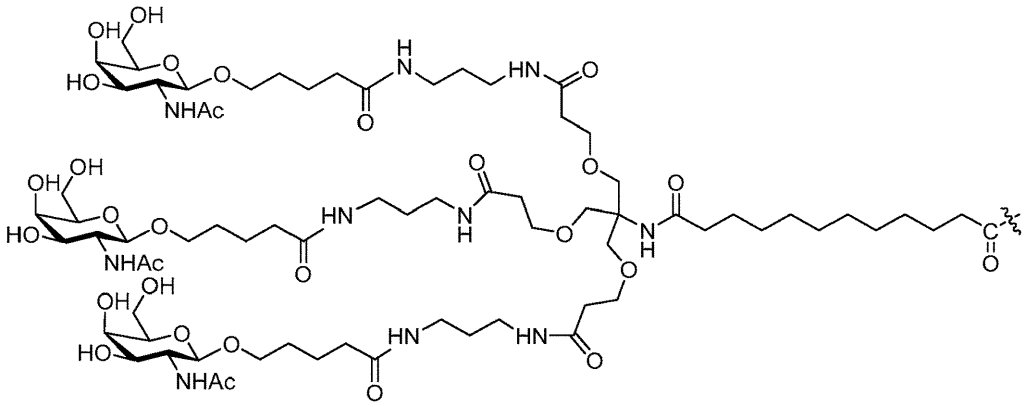


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１２０】

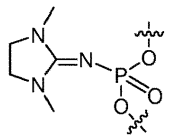


であるヌクレオシドを表す）。
６．
Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍＣｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

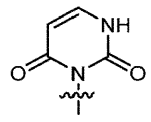
【化１２１】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１２２】

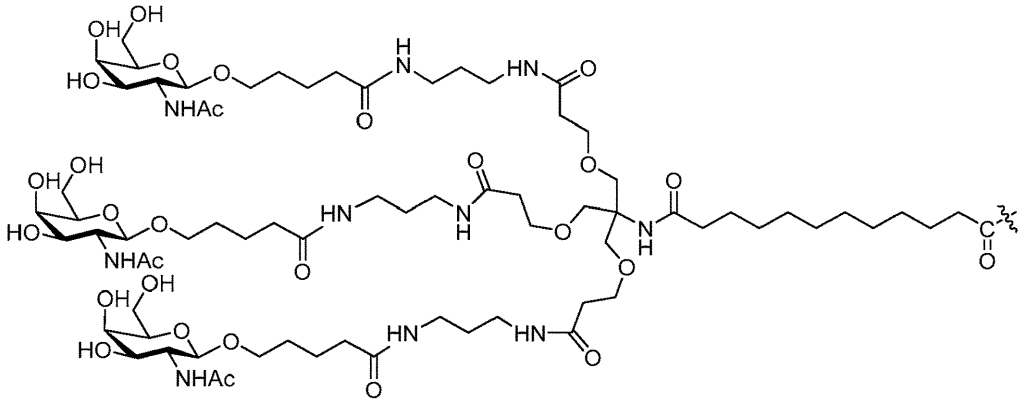


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１２３】

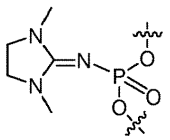


であるヌクレオシドを表す）。
７．
Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５ＣｅｏｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

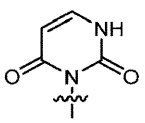
【化１２４】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１２５】

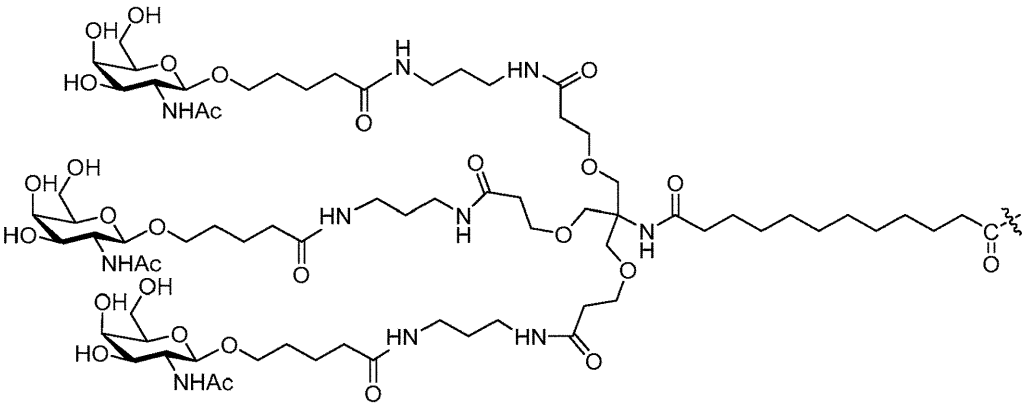


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１２６】

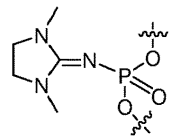


であるヌクレオシドを表す）。
８．
Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１Ｒｍ５ＣｅｏｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５Ｃｅｏｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

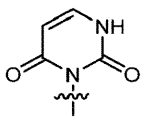
【化１２７】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１２８】

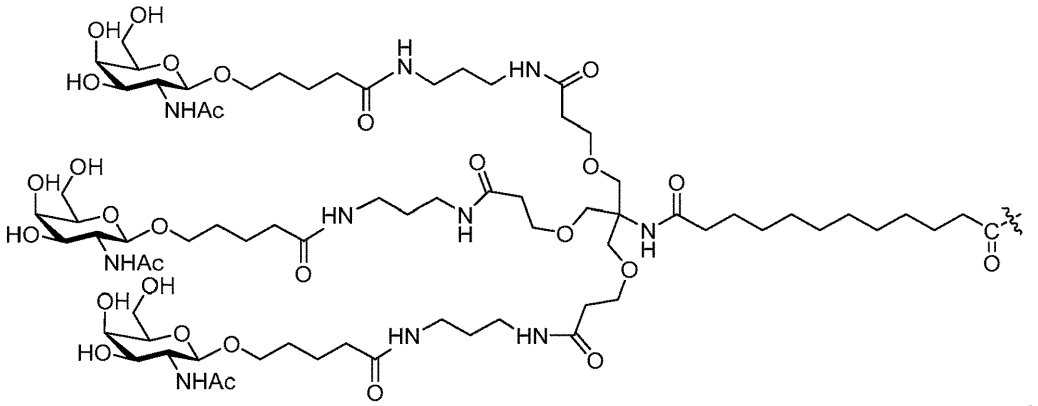


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１２９】

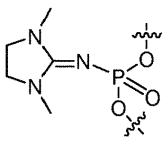


であるヌクレオシドを表す）。
９．
ＭｏｄＯＯ１ＬＯＯ１ｍＣｎＯＯ１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｍＵｎＯＯ１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎＯＯ１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｍＣｍＵｎＯＯ１ＲｍＵＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎＯＯ１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎＯＯ１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

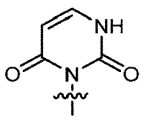
【化１３０】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣH_2ＯＣH_3修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１３１】

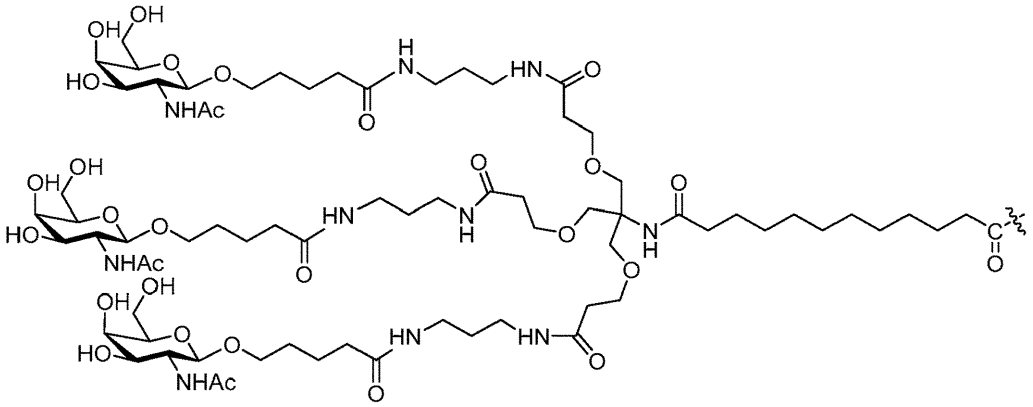


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１３２】

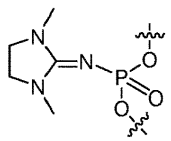


であるヌクレオシドを表す）。
１０．
Ｍｏｄ００１Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、

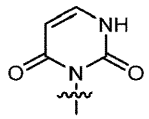
【化１３３】



Ｌ００１：－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１及びリン酸結合を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－
を表し；
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣH_2ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１３４】



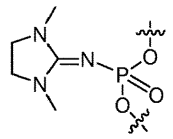
の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１３５】



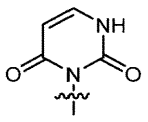
であるヌクレオシドを表す）。
１１．国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造又はその塩を有するオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、ＳＥＲＰＩＮＡ１を標的化し、追加の化学的部分、又はその塩を含む、オリゴヌクレオチド。
１２．国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造又はその塩を有するオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、ＳＥＲＰＩＮＡ１を標的化し、Ｌ００１を含む、オリゴヌクレオチド。
１３．国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造又はその塩を有するオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、ＳＥＲＰＩＮＡ１を標的化し、Ｍｏｄ００１を含む、オリゴヌクレオチド。

１４．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｄから選択される構造又はその塩を有する、実施形態１１～１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｅから選択される構造又はその塩を有する、実施形態１１～１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｆから選択される構造又はその塩を有する、実施形態１１～１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４６３１２～ＷＶ－４６３２３から選択される構造又はその塩を有する、実施形態１１～１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４７５９７～ＷＶ－４７６０９から選択される構造又はその塩を有する、実施形態１１～１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４７６４１～ＷＶ－４８４５４から選択される構造又はその塩を有する、実施形態１１～１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４７６４３～ＷＶ－４７６４８から選択される構造又はその塩を有する、実施形態１１～１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４８４５３～ＷＶ－４８４５４から選択される構造又はその塩を有する、実施形態１１～１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２２．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４９０８５～ＷＶ－４９０９３から選択される構造又はその塩を有する、実施形態１１～１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２３．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｏから選択される構造又はその塩を有する、実施形態１１～１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２４．先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド鎖の構造を有するオリゴヌクレオチド。
２５．追加の化学的部分を実施形態１～２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド鎖から切断することにより形成されるオリゴヌクレオチド。
２６．追加の化学的部分が、実施形態１～２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチドが細胞に送達された後に切断される、実施形態２５のオリゴヌクレオチド。
２７．追加の化学的部分が、実施形態１～２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチドが対象に投与された後に切断される、実施形態２５～２６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２８．
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡ＊ＳｆＧ＊ＳｆＣｍＵ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
Ｍｏｄ００１は、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、

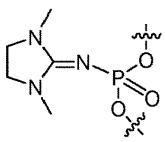
【化１３６】



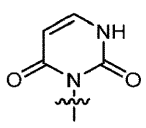
の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１３７】



であるヌクレオシドを表す）。
２９．
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１３８】

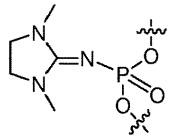


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１３９】

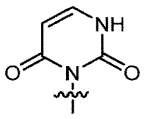


であるヌクレオシドを表す）。
３０．
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｆＵｎ

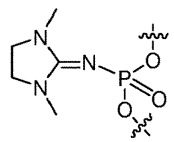
００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１４０】



の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１４１】

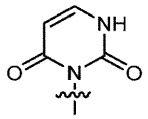


であるヌクレオシドを表す）。
３１．
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１４２】

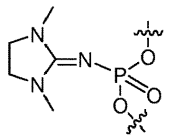


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が

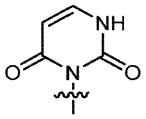
【化１４３】



であるヌクレオシドを表す）。
３２．
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｍＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１４４】

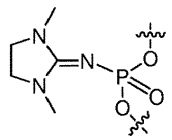


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１４５】

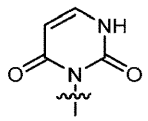


であるヌクレオシドを表す）。
３３．
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍＣｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、

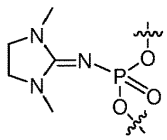
【化１４６】



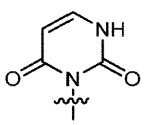
の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１４７】



であるヌクレオシドを表す）。
３４．
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｍＣＴｅｏ＊ＳｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５ＣｅｏｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１４８】

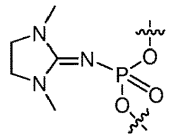


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１４９】

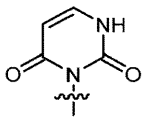


であるヌクレオシドを表す）。
３５．
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊Ｓｍ５Ｃｅｏ

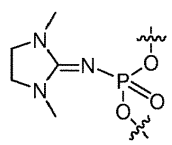
Ｔｅｏ＊ＳｍＵｎ００１Ｒｍ５ＣｅｏｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｍＵｍ５Ｃｅｏｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１５０】



の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１５１】

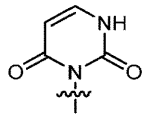


であるヌクレオシドを表す）。
３６．
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳｍＵｍＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｍＣｍＵｎ００１ＲｍＵＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１５２】

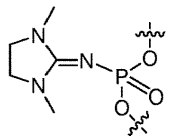


の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；

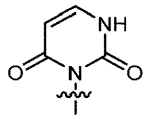
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１５３】



である）ヌクレオシドを表す）。
３７．
ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊Ｓｍ５ＣｅｏＡｅｏｆＧ＊ＳｆＣ＊ＳＴｅｏｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍ５Ｃｅｏ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵｎ００１ＲＴｅｏＴｅｏｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ、又はその塩の構造を有するオリゴヌクレオチド（式中、
ｆは、ヌクレオシドに対する２’－Ｆ修飾を表し；
ｍは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＭｅ修飾を表し；
ｅｏは、ヌクレオシドに対する２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$修飾を表し；
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣを表し；
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１Ｓは、Ｓｐ　ｎ００１結合を表し；
ｎ００１結合は、
【化１５４】



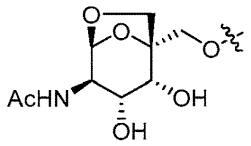
の構造を有し；
＊Ｓは、Ｓｐホスホロチオエート結合を表し；
Ｉは、ヒポキサンチンである核酸塩基を表し；且つ
ｂ００８Ｕは、塩基が
【化１５５】



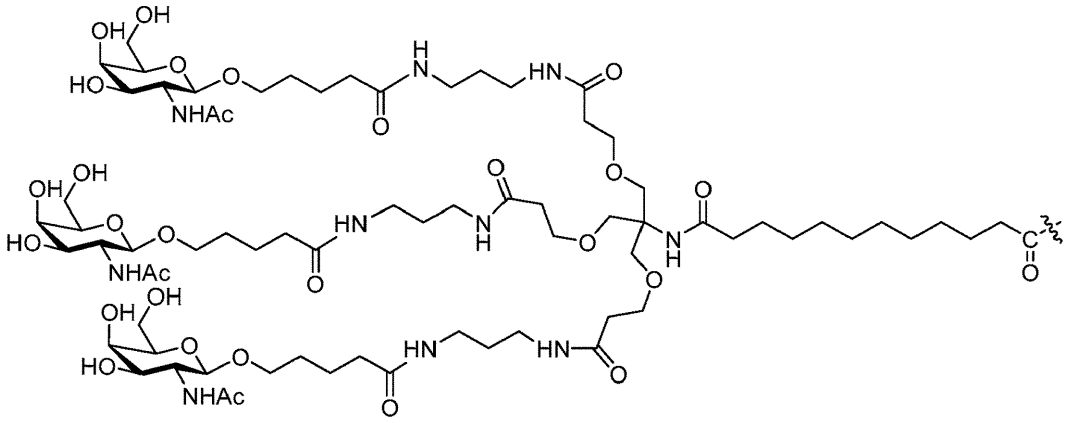
である）ヌクレオシドを表す）。
３８．国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造又はその塩を有するオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、ＳＥＲＰＩＮＡ１を標的化し、追加の化学的部分を含有しない、オリゴヌクレオチド。
３９．国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造又はその塩を有するオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、ＳＥＲＰＩＮＡ１を標的化し、Ｌ００１を含有しない、オリゴヌクレオチド。
４０．国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１から選択される構造又はその塩を有するオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、Ｍｏｄ００１又はＭｏｄ０１２を含有しない、オリゴヌクレオチド。
４１．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｄから選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド

。
４２．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｅから選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４３．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｆから選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４４．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４２９３４～ＷＶ－４４２４７から選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４５．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４４２４８～ＷＶ－４４２７７から選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４６．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４４３４９～ＷＶ－４４３６２から選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４７．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４４３６３～ＷＶ－４４３９０から選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４８．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４４４８２～ＷＶ－４４５１５から選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４９．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４６４０６～ＷＶ－４７０４２から選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５０．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４７３３９～ＷＶ－４７４８３から選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５１．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４７４９５～ＷＶ－４７４９６から選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５２．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４７６１０～ＷＶ－４７６３１から選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５３．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４８４５５～ＷＶ－４８４５９から選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５４．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１ＦにおけるＷＶ－４９０９４～ＷＶ－４９０９６から選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５５．オリゴヌクレオチドが、国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１Ｏから選択される構造又はその塩を有する、実施形態３８～４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５６．追加の化学的部分又はその塩と実施形態２４～５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチドのコンジュゲートであるオリゴヌクレオチド。
５７．追加の化学的部分が、標的化部分であるか又はそれを含む、実施形態５６のオリゴヌクレオチド。
５８．追加の化学的部分が、炭水化物部分であるか又はそれを含む、実施形態５６のオリゴヌクレオチド。
５９．追加の化学的部分が、脂質部分であるか又はそれを含む、実施形態５６のオリゴヌ

クレオチド。
６０．追加の化学的部分が、１つ以上のタンパク質リガンド部分であるか又はそれを含む、実施形態５６のオリゴヌクレオチド。
６１．追加の化学的部分が、２つ以上のタンパク質リガンド部分であるか又はそれを含む、実施形態５６のオリゴヌクレオチド。
６２．追加の化学的部分が、肝臓を標的化する、実施形態５６のオリゴヌクレオチド。
６３．追加の化学的部分が、肝臓において発現される受容体のリガンドであるか又はそれを含む、実施形態５６のオリゴヌクレオチド。
６４．追加の化学的部分が、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドであるか又はそれを含む、実施形態５６のオリゴヌクレオチド。
６５．追加の化学的部分が、複数の部分を含み、その各々が、独立して、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドである、実施形態５６のオリゴヌクレオチド。
６６．追加の化学的部分が、ＧａｌＮＡｃであるか又はそれを含む、実施形態５６のオリゴヌクレオチド。
６７．追加の化学的部分が、３つのＧａｌＮＡｃを含む、実施形態５６のオリゴヌクレオチド。
６８．追加の化学的部分が、
【化１５６】

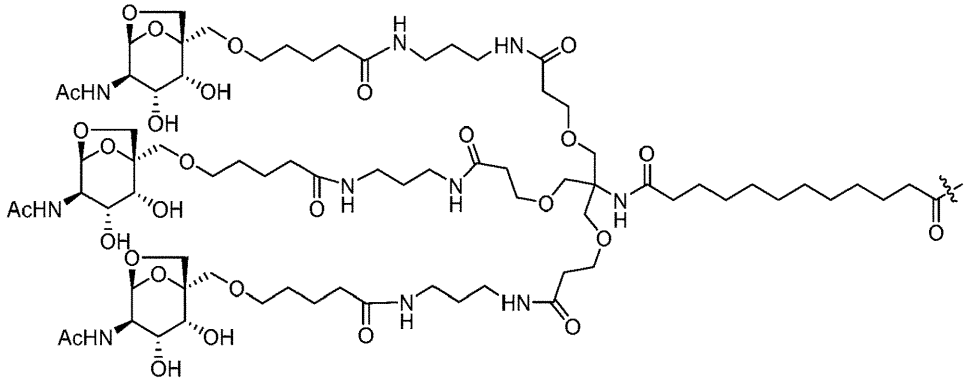


であるか又はそれを含む、実施形態５６のオリゴヌクレオチド。
６９．追加の化学的部分が、
【化１５７】



である、実施形態５６のオリゴヌクレオチド。
７０．追加の化学的部分が、

【化１５８】



であるか又はそれを含む、実施形態５６のオリゴヌクレオチド。
７１．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチドの残部に直接的にコンジュゲートされる、実施形態５６～７０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７２．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチドの残部にリンカーを介してコンジュゲートされる、実施形態５６～７０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７３．リンカーが、Ｌ００１であるか又はそれを含む、実施形態７２のオリゴヌクレオチド。
７４．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチド鎖の５’末端にコンジュゲートされる、実施形態５６～７３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７５．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチド鎖の３’末端にコンジュゲートされる、実施形態５６～７３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７６．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチド鎖の中程にコンジュゲートされる、実施形態５６～７３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７７．追加の化学的部分が、糖にコンジュゲートされる、実施形態５６～７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７８．追加の化学的部分が、核酸塩基にコンジュゲートされる、実施形態５６～７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７９．追加の化学的部分が、ヌクレオチド間結合にコンジュゲートされる、実施形態５６～７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８０．Ｌ００１が、リン酸基を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端５’－炭素に連結される、実施形態７３のオリゴヌクレオチド。
８１．オリゴヌクレオチドが、塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８２．オリゴヌクレオチドが、薬学的に許容される塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８３．オリゴヌクレオチドが、ナトリウム塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８４．オリゴヌクレオチドのジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８５．オリゴヌクレオチドのジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約９０％～１００％（例えば、約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８６．オリゴヌクレオチドのジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であ

り、ＤＳが、約又は少なくとも約９５％であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８７．オリゴヌクレオチドのジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）ｎｃであり、ＤＳが、約又は少なくとも約９７％であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８８．オリゴヌクレオチドのジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）ｎｃであり、ＤＳが、約又は少なくとも約９８％であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８９．オリゴヌクレオチドのジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）ｎｃであり、ＤＳが、約又は少なくとも約９９％であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９０．１個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）のキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９１．１個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）のキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９２．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９３．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９４．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９５％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９５．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９６％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９６．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９７％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９７．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９８％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９８．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９９．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１００．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９５％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０１．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は

少なくとも約９６％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０２．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９７％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０３．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９８％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０４．オリゴヌクレオチドが、約１０％～１００％（例えば、約１０％～９５％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、又は約若しくは少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％等）の純度を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０５．オリゴヌクレオチドが、約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、又は少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％等）の純度を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０６．先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
１０７．オリゴヌクレオチドが、薬学的に許容される塩形態で存在する、実施形態１０６の組成物。
１０８．オリゴヌクレオチドが、塩形態で存在する、実施形態１０６の組成物。
１０９．組成物が、オリゴヌクレオチドの２つ以上の塩形態を含む、実施形態１０６の組成物。
１１０．組成物が、オリゴヌクレオチドの２つ以上の薬学的に許容される塩形態を含む、実施形態１０６の組成物。
１１１．組成物が、液体である、実施形態１０６～１１０のいずれか１つの組成物。
１１２．組成物が、水中で溶解されたオリゴヌクレオチドであるか又はそれを含む、実施形態１０６～１１０のいずれか１つの組成物。
１１３．組成物が、緩衝液中に溶解されたオリゴヌクレオチドであるか又はそれを含む、実施形態１０６～１１０のいずれか１つの組成物。
１１４．組成物が、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチドを送達する、実施形態１０６～１１３のいずれか１つの組成物。
１１５．複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、特定のオリゴヌクレオチドが、実施形態１～１０５のいずれか１つのオリゴヌクレオチドである、組成物。
１１６．複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、特定のオリゴヌクレオチドは、実施形態１～１０５のいずれか１つのオリゴヌクレオチドであり、特定のオリゴヌクレオチドの塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～

１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％が、複数のオリゴヌクレオチドである、組成物。

１１７．複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、特定のオリゴヌクレオチドが、実施形態１～１０５のいずれか１つのオリゴヌクレオチドであり、特定のオリゴヌクレオチドの又はその塩の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％が、複数のオリゴヌクレオチドである、組成物。

１１８．組成物中のオリゴヌクレオチドにおいて複数のオリゴヌクレオチドのうち複数の構成を共有するもののレベルが、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラルヌクレオチド間結合の数である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。

１１９．それぞれの複数のオリゴヌクレオチドに関して、組成物中のオリゴヌクレオチドにおいて複数のオリゴヌクレオチドのうち複数の構成を共有するもののレベルが、独立して、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。

１２０．ＤＳが、約９０％～１００％（例えば、約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％以上）である、実施形態１１８～１１９のいずれか１つの組成物。

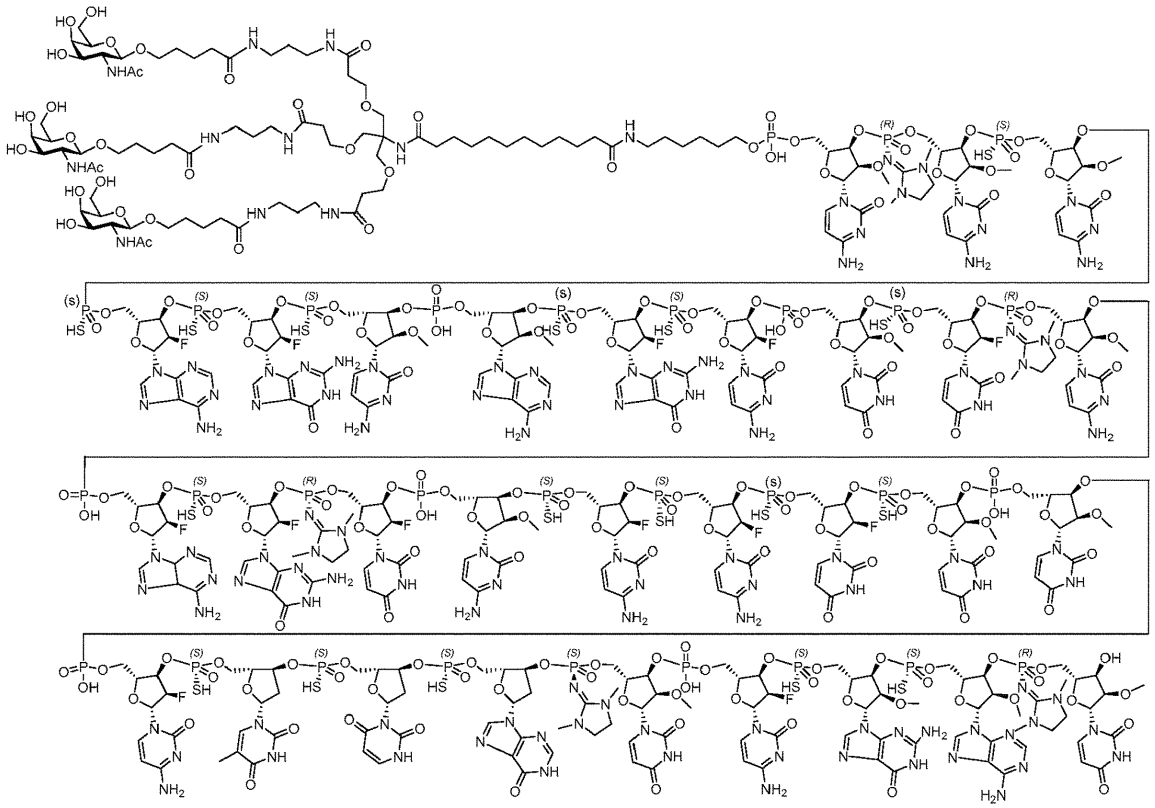
１２１．ＤＳが、約９５％～１００％である、実施形態１１８～１１９のいずれか１つの組成物。

１２２．ＤＳが、約９７％～１００％である、実施形態１１８～１１９のいずれか１つの組成物。

１２３．レベルが、少なくとも約１０％～１００％、又は少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、

若しくは９５％である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。
１２４．レベルが、少なくとも約５０％～１００％、又は少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。
１２５．複数のオリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。
１２６．複数のオリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。
１２７．複数のオリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９５％である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。
１２８．複数のオリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９６％である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。
１２９．複数のオリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９７％である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。
１３０．複数のオリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９８％である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。
１３１．複数のオリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。
１３２．複数のオリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。
１３３．複数のオリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９５％である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。
１３４．複数のオリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９６％である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。
１３５．複数のオリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９７％である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。
１３６．複数のオリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９８％である、実施形態１１５～１１７のいずれか１つの組成物。
１３７．式Ａ－１又はその薬学的に許容される塩の構造を有する化合物：

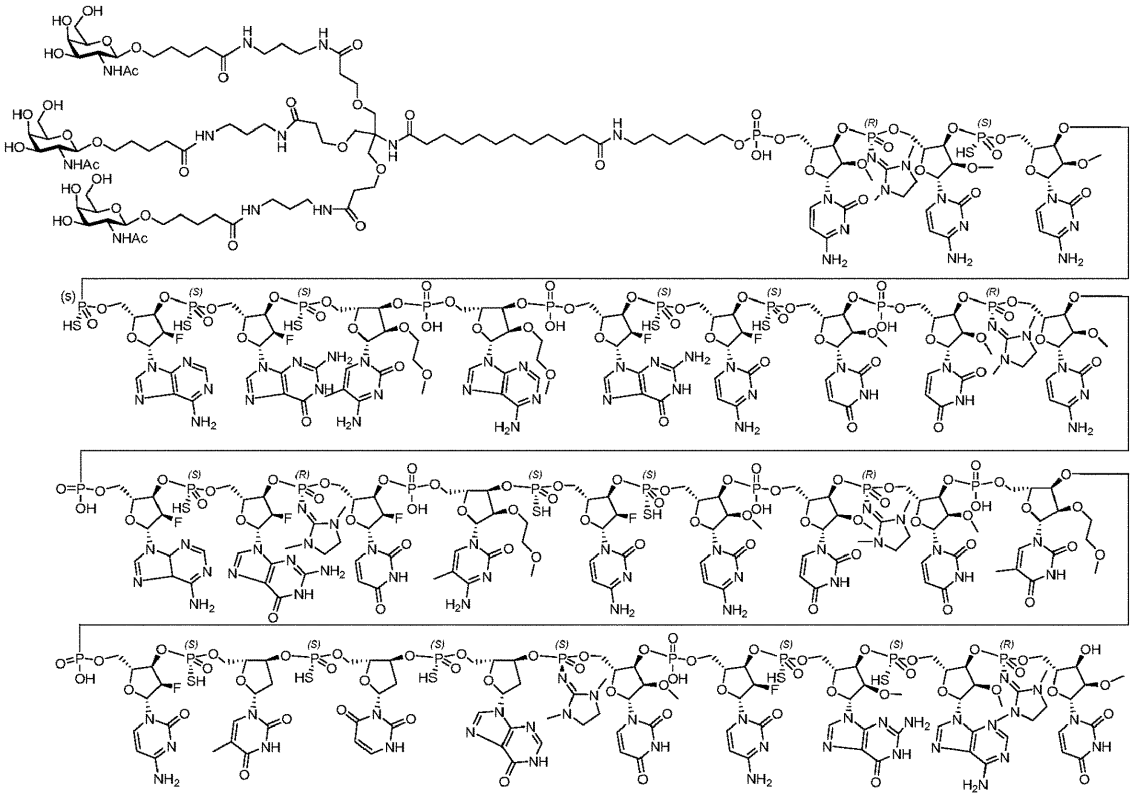
【化１５９】



A-1

１３８．式Ａ－２又はその薬学的に許容される塩の構造を有する化合物：

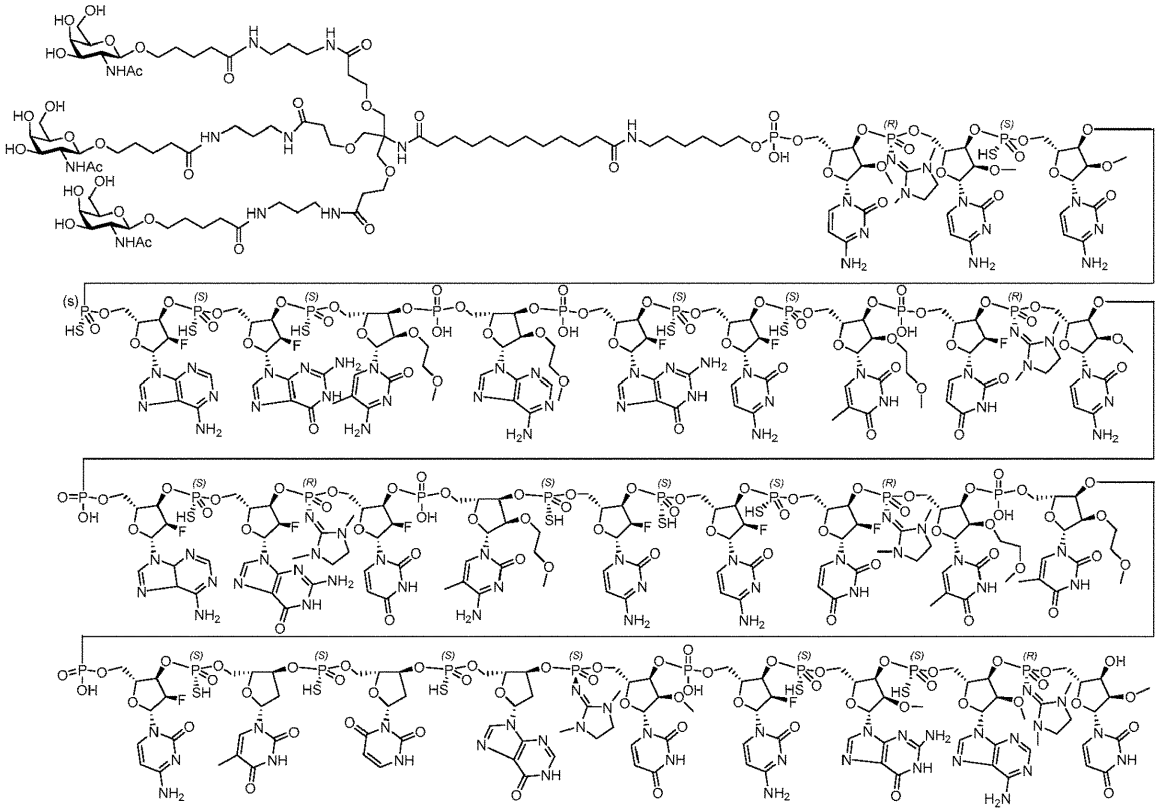
【化１６０】



A-2

１３９．式Ａ－３又はその薬学的に許容される塩の構造を有する化合物：

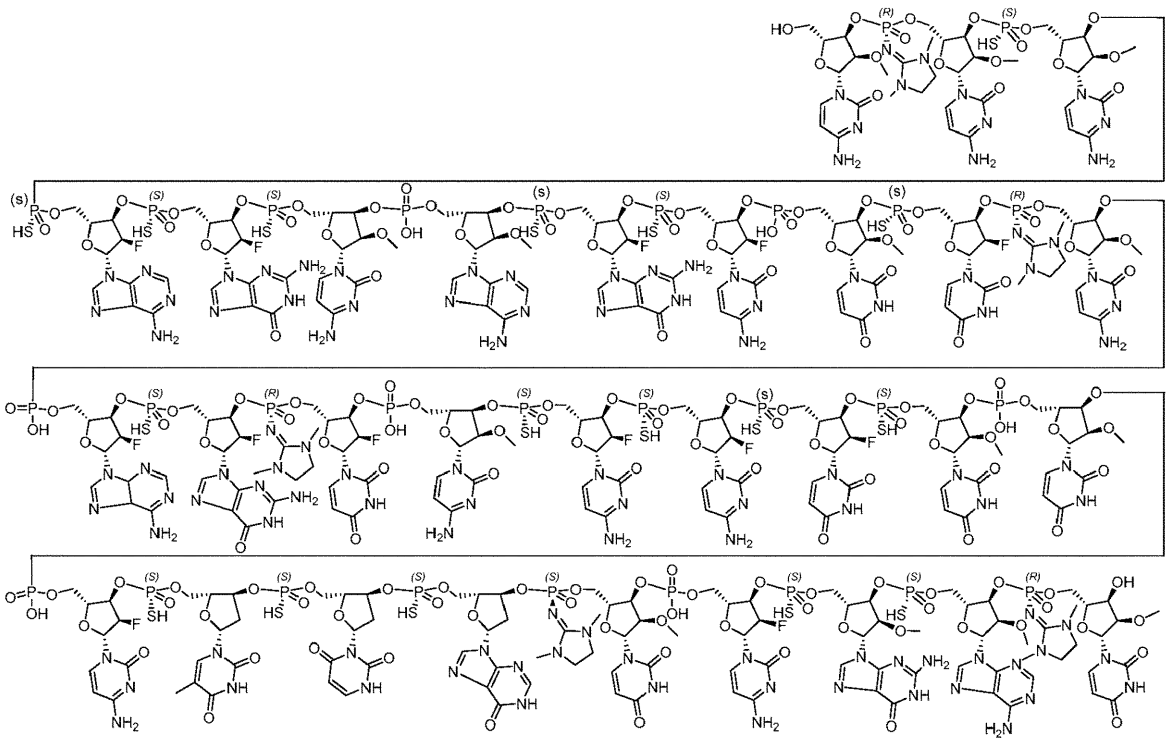
【化１６１】



A-3

１４０．式Ｂ－１又はその薬学的に許容される塩の構造を有する化合物：

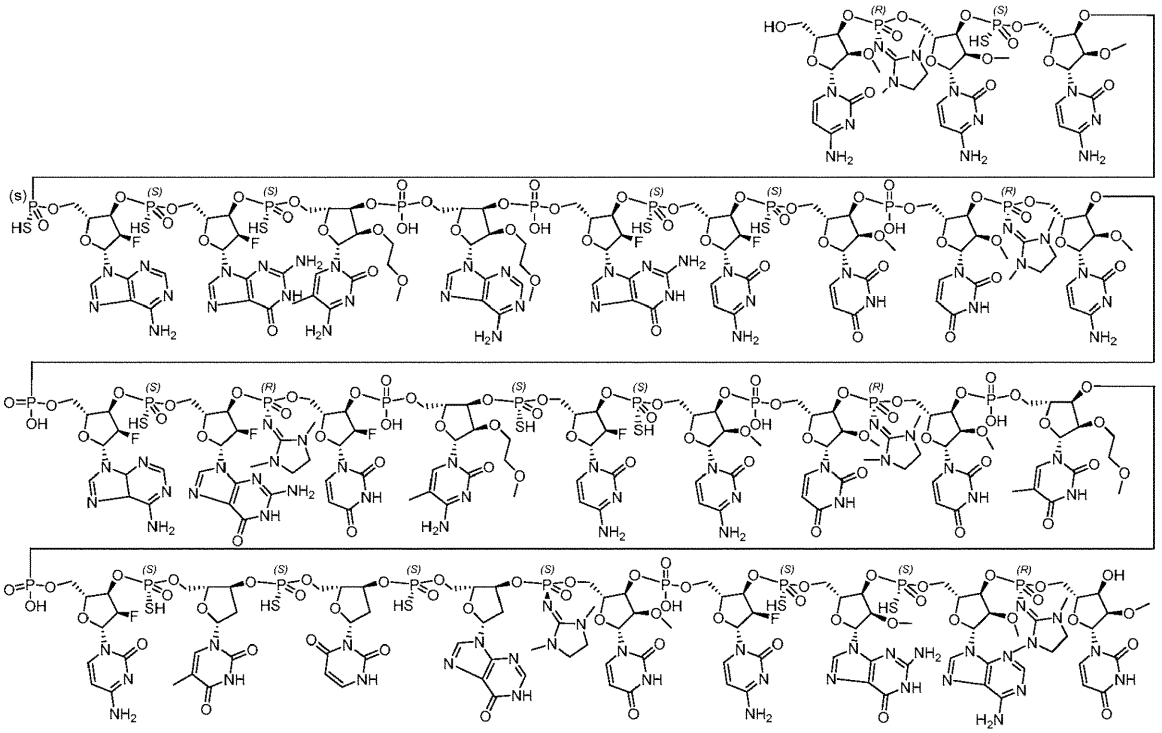
【化１６２】



B-1

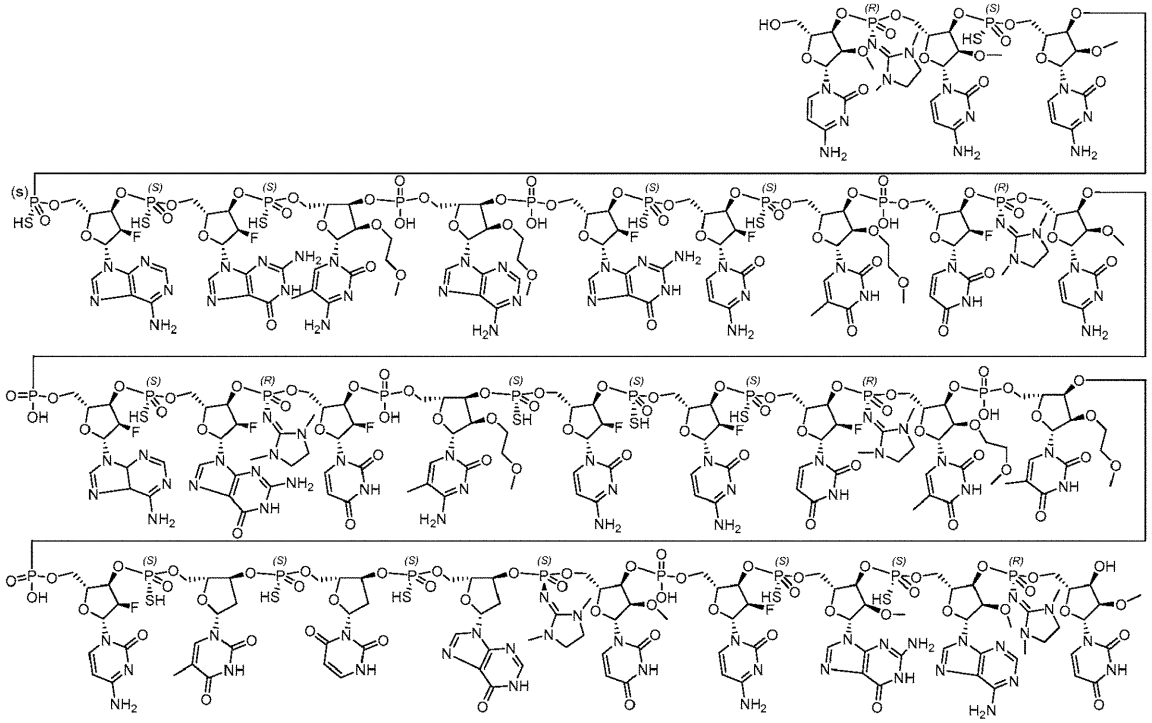
１４１．式Ｂ－２又はその薬学的に許容される塩の構造を有する化合物：

【化１６３】



B-2

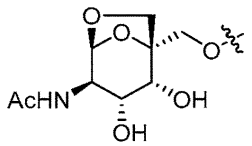
１４２．式Ｂ－３又はその薬学的に許容される塩の構造を有する化合物：
【化１６４】



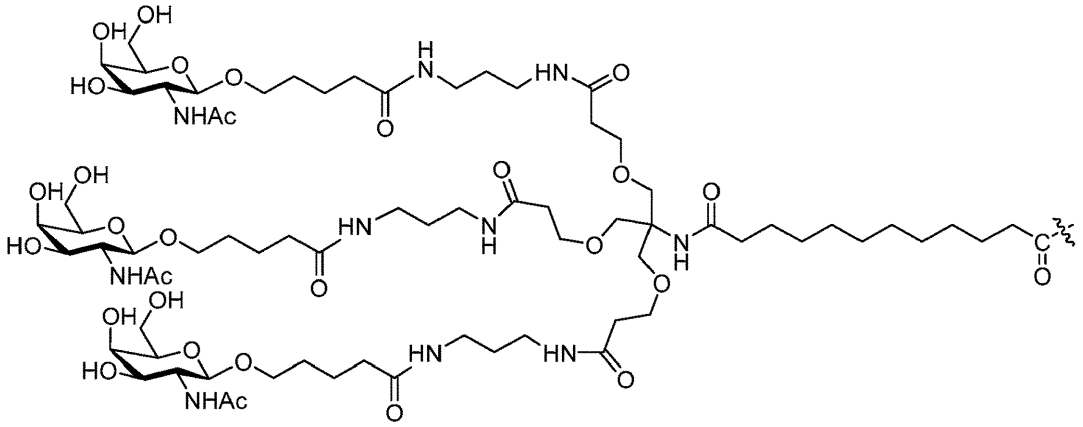
B-3

１４３．追加の化学的部分又はその塩と実施形態１４０～１４２のいずれか１つの化合物のコンジュゲートである化合物。
１４４．追加の化学的部分が、標的化部分であるか又はそれを含む、実施形態１４３の化

合物。
１４５．追加の化学的部分が、炭水化物部分であるか又はそれを含む、実施形態１４３の化合物。
１４６．追加の化学的部分が、脂質部分であるか又はそれを含む、実施形態１４３の化合物。
１４７．追加の化学的部分が、１つ以上のタンパク質リガンド部分であるか又はそれを含む、実施形態１４３の化合物。
１４８．追加の化学的部分が、２つ以上のタンパク質リガンド部分であるか又はそれを含む、実施形態１４３の化合物。
１４９．追加の化学的部分が、肝臓を標的化する、実施形態１４３のオリゴヌクレオチド。
１５０．追加の化学的部分が、肝臓において発現される受容体のリガンドであるか又はそれを含む、実施形態１４３のオリゴヌクレオチド。
１５１．追加の化学的部分が、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドであるか又はそれを含む、実施形態１４３の化合物。
１５２．追加の化学的部分が、複数の部分を含み、その各々が、独立して、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドである、実施形態１４３の化合物。
１５３．追加の化学的部分が、ＧａｌＮＡｃであるか又はそれを含む、実施形態１４３の化合物。
１５４．追加の化学的部分が、３つのＧａｌＮＡｃを含む、実施形態１４３の化合物。
１５５．追加の化学的部分が、
【化１６５】

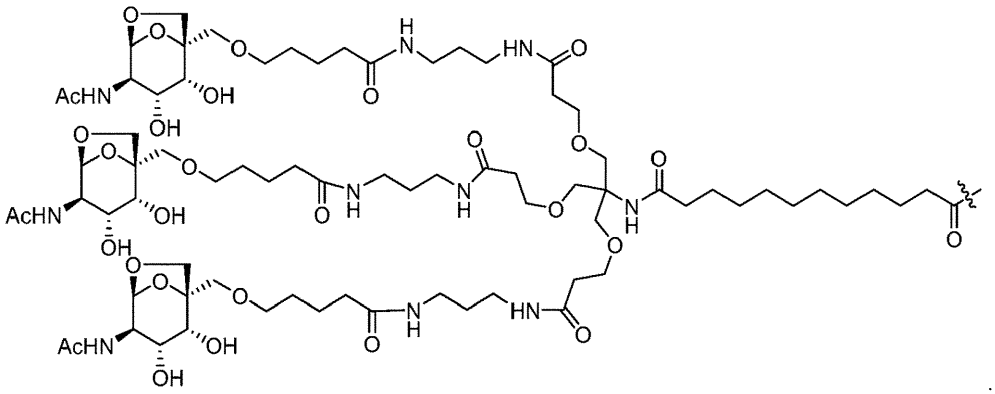


であるか又はそれを含む、実施形態１４３の化合物。
１５６．追加の化学的部分が、
【化１６６】



である、実施形態１４３の化合物。
１５７．追加の化学的部分が、

【化１６７】



であるか又はそれを含む、実施形態１４３の化合物。
１５８．追加の化学的部分が、化合物の残部に直接的にコンジュゲートされる、実施形態１４３～１５７のいずれか１つの化合物。
１５９．追加の化学的部分が、化合物の残部にリンカーを介してコンジュゲートされる、実施形態１４３～１５７のいずれか１つの化合物。
１６０．リンカーが、Ｌ００１であるか又はそれを含む、実施形態１５９の化合物。
１６１．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチド鎖の５’末端にコンジュゲートされる、実施形態１４３～１６０のいずれか１つの化合物。
１６２．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチド鎖の３’末端にコンジュゲートされる、実施形態１４３～１６０のいずれか１つの化合物。
１６３．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチド鎖の中程にコンジュゲートされる、実施形態１４３～１６０のいずれか１つの化合物。
１６４．追加の化学的部分が、糖にコンジュゲートされる、実施形態１４３～１６３のいずれか１つの化合物。
１６５．追加の化学的部分が、核酸塩基にコンジュゲートされる、実施形態１４３～１６３のいずれか１つの化合物。
１６６．追加の化学的部分が、ヌクレオチド間結合にコンジュゲートされる、実施形態１４３～１６３のいずれか１つの化合物。
１６７．Ｌ００１が、リン酸基を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端５’－炭素に連結される、実施形態１６０の化合物。
１６８．化合物が、塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１６９．化合物が、薬学的に許容される塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１７０．化合物が、ナトリウム塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１７１．化合物のジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１７２．化合物のジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約９０％～１００％（例えば、約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１７３．化合物のジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約又は少なくとも約９５％であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。

１７４．化合物のジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約又は少なくとも約９７％であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１７５．化合物のジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約又は少なくとも約９８％であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１７６．化合物のジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約又は少なくとも約９９％であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１７７．１個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）のキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１７８．１個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）のキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１７９．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１８０．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１８１．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９５％である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１８２．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９６％である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１８３．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９７％である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１８４．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９８％である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１８５．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１８６．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１８７．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９５％である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１８８．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９６％である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１８９．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９７％である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１９０．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９８％である、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。
１９１．化合物が、約１０％～１００％（例えば、約１０％～９５％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、

６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、又は約若しくは少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％等）の純度を有する、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。

１９２．化合物が、約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、又は少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％等）の純度を有する、先行する実施形態のいずれか１つの化合物。

１９３．先行する実施形態のいずれか１つの化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

１９４．化合物が、薬学的に許容される塩形態で存在する、実施形態１９３の組成物。

１９５．組成物が、化合物の２つ以上の薬学的に許容される塩形態を含む、実施形態１９３の組成物。

１９６．組成物が、液体である、実施形態１９３～１９５のいずれか１つの組成物。

１９７．組成物が、水中で溶解された化合物であるか又はそれを含む、実施形態１９３～１９６のいずれか１つの組成物。

１９８．組成物が、緩衝液中に溶解された化合物であるか又はそれを含む、実施形態１９３～１９６のいずれか１つの組成物。

１９９．組成物が、有効量の先行する実施形態のいずれか１つの化合物を送達する、実施形態１９３～１９８のいずれか１つの組成物。

２００．化合物におけるそれぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、実施形態１９３～１９９のいずれか１つの組成物。

２０１．化合物におけるそれぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、実施形態１９３～１９９のいずれか１つの組成物。

２０２．化合物におけるそれぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９５％である、実施形態１９３～１９９のいずれか１つの組成物。

２０３．化合物におけるそれぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９６％である、実施形態１９３～１９９のいずれか１つの組成物。

２０４．化合物におけるそれぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９７％である、実施形態１９３～１９９のいずれか１つの組成物。

２０５．化合物におけるそれぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９８％である、実施形態１９３～１９９のいずれか

１つの組成物。
２０６．化合物におけるそれぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、実施形態１９３～１９９のいずれか１つの組成物。
２０７．化合物におけるそれぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、実施形態１９３～１９９のいずれか１つの組成物。
２０８．化合物におけるそれぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９５％である、実施形態１９３～１９９のいずれか１つの組成物。
２０９．化合物におけるそれぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９６％である、実施形態１９３～１９９のいずれか１つの組成物。
２１０．化合物におけるそれぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９７％である、実施形態１９３～１９９のいずれか１つの組成物。
２１１．化合物におけるそれぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９８％である、実施形態１９３～１９９のいずれか１つの組成物。
２１２．標的核酸における標的アデノシンを修飾するための方法であって、標的核酸を、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物と接触させることを含み、標的アデノシンが、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａである、方法。
２１３．標的核酸における標的アデノシンを脱アミノ化するための方法であって、標的核酸を、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物と接触させることを含み、標的アデノシンが、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａである、方法。
２１４．特定の核酸の産物を生成するか、又はそのレベルを回復させるか若しくは増大させるための方法であって、標的核酸を、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物と接触させることを含み、標的核酸が、標的アデノシンを含み、特定の核酸が、標的アデノシンの代わりにＩ又はＧを有するという点で標的核酸と異なり、標的核酸が、１０２４　Ｇ＞Ａ変異を有するヒトＳＥＲＰＩＮＡ１転写物であり、標的アデノシンが、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａである、方法。
２１５．標的核酸の産物のレベルを低減するための方法であって、標的核酸を、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物と接触させることを含み、標的核酸が、標的アデノシンを含み、標的核酸が、１０２４　Ｇ＞Ａ変異を有するヒトＳＥＲＰＩＮＡ１転写物であり、標的アデノシンが、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａである、方法。
２１６．産物が、タンパク質である、実施形態２１４又は２１５の方法。
２１７．産物が、ｍＲＮＡである、実施形態２１４又は２１５の方法。
２１８．標的核酸が、試料中に存在する、実施形態２１２～２１７のいずれか１つの方法。
２１９．
先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触させることを含み、標的核酸が、標的アデノシンを含み、
標的核酸が、１０２４　Ｇ＞Ａ変異を有するヒトＳＥＲＰＩＮＡ１転写物であり、標的アデノシンが、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａであり；且つ

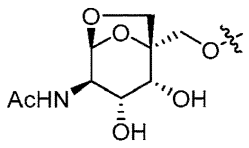
標的アデノシンが、修飾される、方法。
２２０．デアミナーゼが、ＡＤＡＲ酵素である、実施形態２１９の方法。
２２１．デアミナーゼが、ＡＤＡＲ１である、実施形態２１９の方法。
２２２．デアミナーゼが、ＡＤＡＲ２Ａである、実施形態２１９の方法。
２２３．試料が、細胞である、実施形態２１２～２２２のいずれか１つの方法。
２２４．状態、障害又は疾患を予防するための方法であって、それになりやすいか又は罹患している対象に有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を投与することを含み、対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４ Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
２２５．状態、障害又は疾患を予防するための方法であって、それになりやすいか又は罹患している対象に有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を送達することを含み、対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４ Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
２２６．状態、障害又は疾患を治療するための方法であって、それになりやすいか又は罹患している対象に有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を投与することを含み、対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４ Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
２２７．状態、障害又は疾患を治療するための方法であって、それになりやすいか又は罹患している対象に有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を送達することを含み、対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４ Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
２２８．対象の肝臓におけるＺ－ＡＡＴを減少させるための方法であって、対象に有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を投与することを含み、対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４ Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
２２９．対象の肝臓におけるＺ－ＡＡＴを減少させるための方法であって、対象に有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を送達することを含み、対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４ Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
２３０．対象における肝臓炎症を低減するための方法であって、対象に有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を投与することを含み、対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４ Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
２３１．対象における肝臓炎症を低減するための方法であって、対象に有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を送達することを含み、対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４ Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
２３２．対象におけるエラスターゼを阻害するための方法であって、対象に有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を投与することを含み、対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４ Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
２３３．対象におけるエラスターゼを阻害するための方法であって、対象に有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を送達することを含み、対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４ Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
２３４．対象の血清又は血液中のアルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）ポリペプチドのレベル及び／又は活性を増大させるための方法であって、対象に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を投与することを含み、対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４ Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
２３５．対象の血清又は血液中のアルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）ポリペプチドの

レベル及び／又は活性を増大させるための方法であって、対象に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を送達することを含み、対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
２３６．Ａ１ＡＴポリペプチドが、参照Ａ１ＡＴポリペプチドと比較して１つ以上の高い活性を提供する、実施形態２３４又は２３５の方法。
２３７．Ａ１ＡＴポリペプチドが、Ｅ３４２　Ａ１ＡＴポリペプチドと比較して１つ以上の高い活性を提供する、実施形態２３４又は２３５の方法。
２３８．Ａ１ＡＴポリペプチドが、野生型Ａ１ＡＴポリペプチドである、実施形態２３４～２３７のいずれか１つの方法。
２３９．方法が、血清中のＡ１ＡＴポリペプチドの量を増加させる、実施形態２３４～２３８のいずれか１つの方法。
２４０．方法が、血清中の参照Ａ１ＡＴポリペプチドの量を減少させる、実施形態２３４～２３８のいずれか１つの方法。
２４１．方法が、血清又は血液中の参照Ａ１ＡＴポリペプチドに対するＡ１ＡＴポリペプチドの比率を増加させる、実施形態２３４～２４０のいずれか１つの方法。
２４２．参照Ａ１ＡＴポリペプチドが、変異させられる、実施形態２３４～２４１のいずれか１つの方法。
２４３．参照Ａ１ＡＴポリペプチドが、Ｅ３４２Ｋ　Ａ１ＡＴポリペプチドである、実施形態２３４～２４２のいずれか１つの方法。
２４４．対象の血清又は血液中の変異体アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）ポリペプチドのレベル及び／又は活性を低減するための方法であって、対象に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を投与することを含み、対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
２４５．対象の血清又は血液中の変異体アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）ポリペプチドのレベル及び／又は活性を低減するための方法であって、対象に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物を送達することを含み、対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、方法。
２４６．変異体Ａ１ＡＴポリペプチドが、Ｅ３４２Ｋ　Ａ１ＡＴポリペプチドである、実施形態２４４又は２４５の方法。
２４７．対象が、状態、障害又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している、実施形態２３４～２４６のいずれか１つの方法。
２４８．状態、障害又は疾患が、アルファ－１抗トリプシン欠損症である、実施形態２２４～２４７のいずれか１つの方法。
２４９．対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してホモ接合性である、実施形態２２４～２４８のいずれか１つの方法。
２５０．対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してヘテロ接合性である、実施形態２２４～２４８のいずれか１つの方法。
２５１．対象が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してヘテロ接合性であり、一方のアレルが、野生型である、実施形態２２４～２４８のいずれか１つの方法。
２５２．対象が、ヘテロ接合性ＺＺ遺伝型を有する、実施形態２２４～２４８のいずれか１つの方法。
２５３．対象が、ホモ接合性ＺＺ遺伝型を有する、実施形態２２４～２４８のいずれか１つの方法。
２５４．方法が、肝臓で野生型Ａ１ＡＴのレベル又は活性を増大させるか又は回復させる、実施形態２２４～２５３のいずれか１つの方法。
２５５．方法が、Ｚ－ＡＡＴ凝集を低減する、実施形態２２４～２５４のいずれか１つの方法。

２５６．方法が、肝臓損傷を低減するか又は予防する、実施形態２２４～２５５のいずれか１つの方法。
２５７．方法が、肝硬変を低減するか又は予防する、実施形態２２４～２５６のいずれか１つの方法。
２５８．方法が、血液中の野生型ＡＡＴのレベルを増大させる、実施形態２２４～２５７のいずれか１つの方法。
２５９．方法が、血液中の循環している肺結合型野生型ＡＡＴのレベルを増大させる、実施形態２２４～２５８のいずれか１つの方法。
２６０．方法が、肺損傷を低減するか又は予防する、実施形態２２４～２５９のいずれか１つの方法。
２６１．方法が、プロテアーゼ由来の肺損傷を低減するか又は予防する、実施形態２２４～２６０のいずれか１つの方法。
２６２．方法が、肺炎症を低減するか又は予防する、実施形態２２４～２６１のいずれか１つの方法。
２６３．状態、障害又は疾患が、肝臓の状態、障害又は疾患である、実施形態２２４～２５３のいずれか１つの方法。
２６４．状態、障害又は疾患が、代謝性の肝臓の状態、障害又は疾患である、実施形態２２４～２５３のいずれか１つの方法。
２６５．対象に投与されるオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物が、標的化部分を含む、実施形態２２４～２６４のいずれか１つの方法。
２６６．対象に有効量の実施形態１～２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２６７．対象に有効量の実施形態１のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２６８．対象に有効量の実施形態２のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２６９．対象に有効量の実施形態３のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２７０．対象に有効量の実施形態４のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２７１．対象に有効量の実施形態５のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２７２．対象に有効量の実施形態６のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２７３．対象に有効量の実施形態７のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２７４．対象に有効量の実施形態８のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２７５．対象に有効量の実施形態９のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２７６．対象に有効量の実施形態１０のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２７７．対象に有効量の実施形態２８のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２７８．対象に有効量の実施形態２９のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２７９．対象に有効量の実施形態３０のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２８０．対象に有効量の実施形態３１のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。

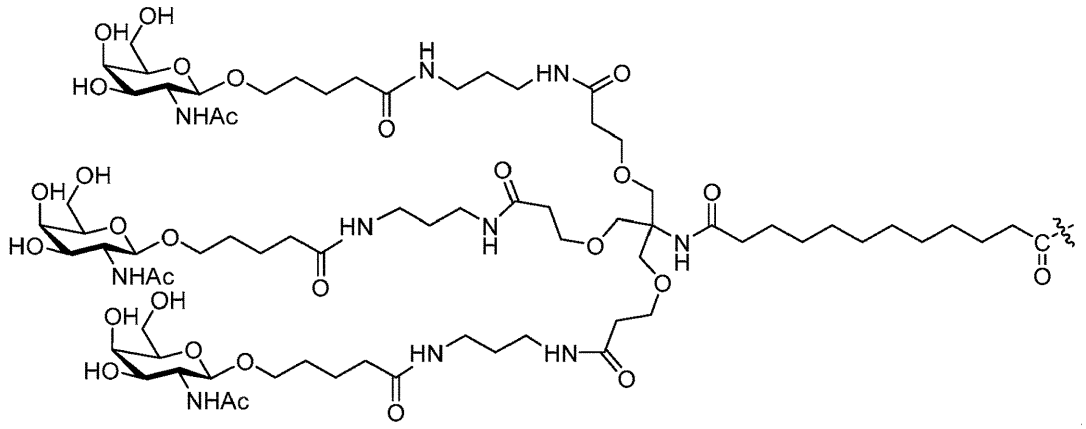
２８１．対象に有効量の実施形態３２のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２８２．対象に有効量の実施形態３３のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２８３．対象に有効量の実施形態３４のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２８４．対象に有効量の実施形態３５のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２８５．対象に有効量の実施形態３６のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２８６．対象に有効量の実施形態３７のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２８７．対象に有効量の実施形態１３７の化合物を投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２８８．対象に有効量の実施形態１３８の化合物を投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２８９．対象に有効量の実施形態１３９の化合物を投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２９０．対象に有効量の実施形態１４０の化合物を投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２９１．対象に有効量の実施形態１４１の化合物を投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２９２．対象に有効量の実施形態１４２の化合物を投与することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２９３．対象に有効量の実施形態２４～５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチドを送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２９４．対象に有効量の実施形態２８～３７のいずれか１つのオリゴヌクレオチドを送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２９５．対象に有効量の実施形態２８～３７のいずれか１つのオリゴヌクレオチドを送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２９６．対象に有効量の実施形態２８のオリゴヌクレオチドを送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２９７．対象に有効量の実施形態２９のオリゴヌクレオチドを送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２９８．対象に有効量の実施形態３０のオリゴヌクレオチドを送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
２９９．対象に有効量の実施形態３１のオリゴヌクレオチドを送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
３００．対象に有効量の実施形態３２のオリゴヌクレオチドを送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
３０１．対象に有効量の実施形態３３のオリゴヌクレオチドを送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
３０２．対象に有効量の実施形態３４のオリゴヌクレオチドを送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
３０３．対象に有効量の実施形態３５のオリゴヌクレオチドを送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
３０４．対象に有効量の実施形態３６のオリゴヌクレオチドを送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
３０５．対象に有効量の実施形態３７のオリゴヌクレオチドを送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。

３０６．対象に有効量の実施形態１４０の化合物を送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
３０７．対象に有効量の実施形態１４１の化合物を送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
３０８．対象に有効量の実施形態１４２の化合物を送達することを含む、実施形態２２４～２６５のいずれか１つの方法。
３０９．オリゴヌクレオチド又は化合物が、それぞれ追加の化学的部分又はその塩とオリゴヌクレオチド又は化合物のコンジュゲートの有効量を対象に投与することにより送達される、実施形態２９３～３０８のいずれか１つの方法。
３１０．追加の化学的部分が、標的化部分であるか又はそれを含む、実施形態３０９の方法。
３１１．追加の化学的部分が、炭水化物部分であるか又はそれを含む、実施形態３０９の方法。
３１２．追加の化学的部分が、脂質部分であるか又はそれを含む、実施形態３０９の方法。
３１３．追加の化学的部分が、１つ以上のタンパク質リガンド部分であるか又はそれを含む、実施形態３０９の方法。
３１４．追加の化学的部分が、２つ以上のタンパク質リガンド部分であるか又はそれを含む、実施形態３０９の方法。
３１５．追加の化学的部分が、肝臓を標的化する、実施形態３０９のオリゴヌクレオチド。
３１６．追加の化学的部分が、肝臓において発現される受容体のリガンドであるか又はそれを含む、実施形態３０９のオリゴヌクレオチド。
３１７．追加の化学的部分が、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドであるか又はそれを含む、実施形態３０９の方法。
３１８．追加の化学的部分が、複数の部分を含み、その各々が、独立して、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドである、実施形態３０９の方法。
３１９．追加の化学的部分が、ＧａｌＮＡｃであるか又はそれを含む、実施形態３０９の方法。
３２０．追加の化学的部分が、３つのＧａｌＮＡｃを含む、実施形態３０９の方法。
３２１．追加の化学的部分が、
【化１６８】



であるか又はそれを含む、実施形態３０９の方法。
３２２．追加の化学的部分が、

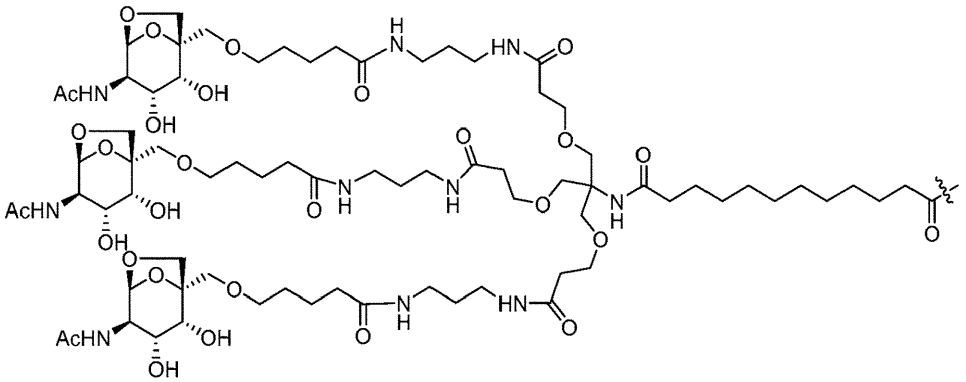
【化１６９】



である、実施形態３０９の方法。

３２３．追加の化学的部分が、

【化１７０】



であるか又はそれを含む、実施形態３０９の方法。

３２４．追加の化学的部分が、化合物の残部に直接的にコンジュゲートされる、実施形態３０９～３２３のいずれか１つの方法。

３２５．追加の化学的部分が、化合物の残部にリンカーを介してコンジュゲートされる、実施形態３０９～３２３のいずれか１つの方法。

３２６．リンカーが、Ｌ００１であるか又はそれを含む、実施形態３２５の方法。

３２７．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチド鎖の５’末端にコンジュゲートされる、実施形態３０９～３２６のいずれか１つの方法。

３２８．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチド鎖の３’末端にコンジュゲートされる、実施形態３０９～３２６のいずれか１つの方法。

３２９．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチド鎖の中程にコンジュゲートされる、実施形態３０９～３２６のいずれか１つの方法。

３３０．追加の化学的部分が、糖にコンジュゲートされる、実施形態３０９～３２９のいずれか１つの方法。

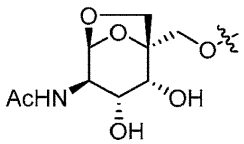
３３１．追加の化学的部分が、核酸塩基にコンジュゲートされる、実施形態３０９～３２９のいずれか１つの方法。

３３２．追加の化学的部分が、ヌクレオチド間結合にコンジュゲートされる、実施形態３０９～３２９のいずれか１つの方法。

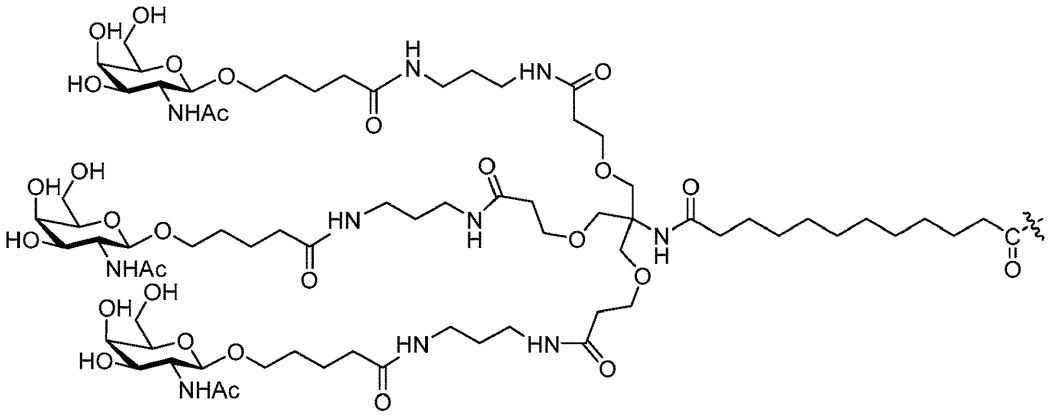
３３３．Ｌ００１が、リン酸基を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端５’－炭素に連結される、実施形態３２６の方法。

３３４．系に実施形態２４～５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチドを送達するための方法であって、系に追加の化学的部分又はその塩とオリゴヌクレオチドのコンジュゲート

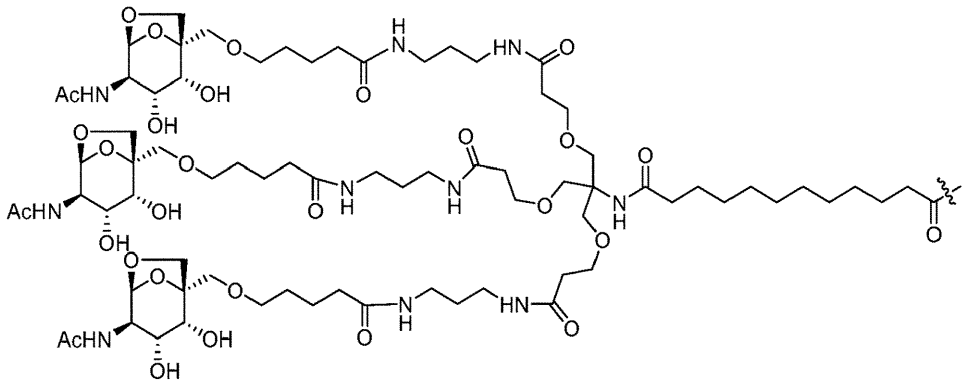
を投与することを含む、方法。
３３５．系に実施形態１４０～１４２のいずれか１つの化合物を送達するための方法であって、系に追加の化学的部分又はその塩と化合物のコンジュゲートを投与することを含む、方法。
３３６．追加の化学的部分が、標的化部分であるか又はそれを含む、実施形態３３４～３３５のいずれか１つの方法。
３３７．追加の化学的部分が、炭水化物部分であるか又はそれを含む、実施形態３３４～３３５のいずれか１つの方法。
３３８．追加の化学的部分が、脂質部分であるか又はそれを含む、実施形態３３４～３３５のいずれか１つの方法。
３３９．追加の化学的部分が、１つ以上のタンパク質リガンド部分であるか又はそれを含む、実施形態３３４～３３５のいずれか１つの方法。
３４０．追加の化学的部分が、２つ以上のタンパク質リガンド部分であるか又はそれを含む、実施形態３３４～３３５のいずれか１つの方法。
３４１．追加の化学的部分が、肝臓を標的化する、実施形態３３４～３３５のいずれか１つの方法。
３４２．追加の化学的部分が、肝臓において発現される受容体のリガンドであるか又はそれを含む、実施形態３３４～３３５のいずれか１つの方法。
３４３．追加の化学的部分が、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドであるか又はそれを含む、実施形態３３４～３３５のいずれか１つの方法。
３４４．追加の化学的部分が、複数の部分を含み、その各々が、独立して、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドである、実施形態３３４～３３５のいずれか１つの方法。
３４５．追加の化学的部分が、ＧａｌＮＡｃであるか又はそれを含む、実施形態３３４～３３５のいずれか１つの方法。
３４６．追加の化学的部分が、３つのＧａｌＮＡｃを含む、実施形態３３４～３３５のいずれか１つの方法。
３４７．追加の化学的部分が、
【化１７１】



であるか又はそれを含む、実施形態３３４～３３５のいずれか１つの方法。
３４８．追加の化学的部分が、
【化１７２】



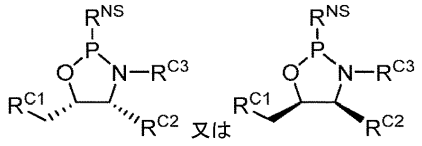
である、実施形態３３４～３３５のいずれか１つの方法。
３４９．追加の化学的部分が、
【化１７３】



であるか又はそれを含む、実施形態３３４～３３５のいずれか１つの方法。
３５０．追加の化学的部分が、化合物の残部に直接的にコンジュゲートされる、実施形態３３４～３４９のいずれか１つの方法。
３５１．追加の化学的部分が、化合物の残部にリンカーを介してコンジュゲートされる、実施形態３３４～３４９のいずれか１つの方法。
３５２．リンカーが、Ｌ００１であるか又はそれを含む、実施形態３５１の方法。
３５３．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチド鎖の５’末端にコンジュゲートされる、実施形態３３４～３５２のいずれか１つの方法。
３５４．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチド鎖の３’末端にコンジュゲートされる、実施形態３３４～３５２のいずれか１つの方法。
３５５．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチド鎖の中程にコンジュゲートされる、実施形態３３４～３５２のいずれか１つの方法。
３５６．追加の化学的部分が、糖にコンジュゲートされる、実施形態３３４～３５５のいずれか１つの方法。
３５７．追加の化学的部分が、核酸塩基にコンジュゲートされる、実施形態３３４～３５５のいずれか１つの方法。
３５８．追加の化学的部分が、ヌクレオチド間結合にコンジュゲートされる、実施形態３３４～３５５のいずれか１つの方法。
３５９．Ｌ００１が、リン酸基を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端５’－炭素に連結される、実施形態３５２の方法。
３６０．系に実施形態２８～３７のいずれか１つのオリゴヌクレオチドを送達するための方法であって、系に実施形態１～１０に記載される対応するオリゴヌクレオチドを投与することを含む、方法。
３６１．系に実施形態２８のオリゴヌクレオチドを送達するための方法であって、系に実施形態１のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、方法。
３６２．系に実施形態２９のオリゴヌクレオチドを送達するための方法であって、系に実施形態２のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、方法。
３６３．系に実施形態３０のオリゴヌクレオチドを送達するための方法であって、系に実施形態３のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、方法。
３６４．系に実施形態３１のオリゴヌクレオチドを送達するための方法であって、系に実施形態４のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、方法。
３６５．系に実施形態３２のオリゴヌクレオチドを送達するための方法であって、系に実施形態５のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、方法。
３６６．系に実施形態３３のオリゴヌクレオチドを送達するための方法であって、系に実施形態６のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、方法。

３６７．系に実施形態３４のオリゴヌクレオチドを送達するための方法であって、系に実施形態７のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、方法。
３６８．系に実施形態３５のオリゴヌクレオチドを送達するための方法であって、系に実施形態８のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、方法。
３６９．系に実施形態３６のオリゴヌクレオチドを送達するための方法であって、系に実施形態９のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、方法。
３７０．系に実施形態３７のオリゴヌクレオチドを送達するための方法であって、系に実施形態１０のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、方法。
３７１．系に実施形態１４０～１４２のいずれか１つの化合物を送達するための方法であって、系に実施形態１３７～１３９に記載される対応する化合物を投与することを含む、方法。
３７２．系に実施形態１４０の化合物を送達するための方法であって、系に実施形態１３７の化合物を投与することを含む、方法。
３７３．系に実施形態１４１の化合物を送達するための方法であって、系に実施形態１３８の化合物を投与することを含む、方法。
３７４．系に実施形態１４２の化合物を送達するための方法であって、系に実施形態１３９の化合物を投与することを含む、方法。
３７５．系が、細胞であるか又はそれを含む、実施形態３３４～３７４のいずれか１つの方法。
３７６．系が、組織であるか又はそれを含む、実施形態３３４～３７４のいずれか１つの方法。
３７７．系が、器官であるか又はそれを含む、実施形態３３４～３７４のいずれか１つの方法。
３７８．系が、対象である、実施形態３３４～３７４のいずれか１つの方法。
３７９．系が、ヒトである、実施形態３３４～３７４のいずれか１つの方法。
３８０．系が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、実施形態３３４～３７９のいずれか１つの方法。
３８１．系が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してホモ接合性である、実施形態３３４～３８０のいずれか１つの方法。
３８２．系が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してヘテロ接合性である、実施形態３３４～３８０のいずれか１つの方法。
３８３．系が、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）に関してヘテロ接合性であり、一方のアレルが、野生型である、実施形態３３４～３８０のいずれか１つの方法。
３８４．転写物中の１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）が、編集される、実施形態３３４～３８３のいずれか１つの方法。
３８５．オリゴヌクレオチド又は化合物が、薬学的に許容される塩形態である、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
３８６．オリゴヌクレオチド又は化合物が、１つ以上の薬学的に許容される塩形態で投与される、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
３８７．オリゴヌクレオチド又は化合物が、１つ以上の薬学的に許容される塩形態で送達される、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
３８８．ＳＥＲＰＩＮＡ１転写物中の１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異が、編集される、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
３８９．Ｅ３４２Ｋが、Ａ１ＡＴポリペプチドにおいて補正される、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
３９０．血清Ａ１ＡＴレベルが、投与又は送達の前のレベルと比較して増大させられる、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
３９１．血清Ｅ３４２　Ａ１ＡＴレベルが、投与又は送達の前のレベルと比較して増大させられる、先行する実施形態のいずれか１つの方法。

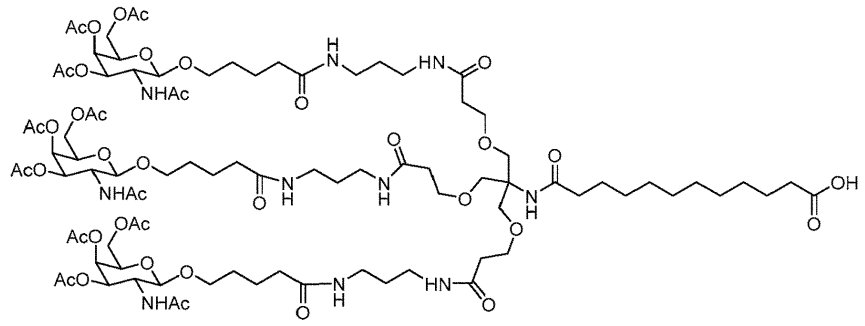
３９２．血清Ｅ３４２Ｋ　Ａ１ＡＴレベルが、投与又は送達の前のレベルと比較して低減される、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
３９３．オリゴヌクレオチド、化合物又は組成物が、負荷用量を伴わずに投与される、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
３９４．オリゴヌクレオチド、化合物又は組成物が、１つ以上の負荷用量を伴って投与される、実施形態２１２～３９３のいずれか１つの方法。
３９５．先行する実施形態のいずれか１つの方法における使用のための、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物。
３９６．先行する実施形態のいずれか１つに記載される状態、障害又は疾患を治療するための、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物。
３９７．ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異と関連する状態、障害又は疾患を治療するための、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物。
３９８．ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異と関連するＡＡＴＤを治療するための、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物。
３９９．先行する実施形態のいずれか１つの方法のための医薬を製造するための、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物。
４００．ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異と関連する状態、障害又は疾患を治療するための医薬を製造するための、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物。
４０１．ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異と関連するＡＡＴＤを治療するための医薬を製造するための、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、化合物又は組成物。
４０２．ヒドロキシル基を有する不斉補助剤を含むホスホラミダイトをカップリングすることを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は化合物を調製する方法。
４０３．ホスホラミダイトをヒドロキシル基とカップリングすることを含み、ホスホラミダイトが、
【化１７４】



又はその塩の構造を有する構造を有し、
R^{NS}が、任意選択的に保護されたヌクレオシド部分であり；
R^{C1}が、Ｒ、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$又は－SO_2Ｒであり；
R^{C2}及びR^{C3}の各々が、独立して、Ｒであり；且つ
各Ｒが、独立して、－Ｈ、又は$C_{1\sim20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1\sim20}$ヘテロ脂肪族、$C_{6\sim20}$アリール、$C_{6\sim20}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{6\sim20}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された基であるか、又は：
２つのＲ基を、任意選択的に且つ独立して合わせて、共有結合を形成するか、又は
同じ原子上の２つ以上のＲ基を、任意選択的に且つ独立して、その原子と合わせて、その原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、若しくは多環式環を形成するか；又は
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基を、任意選択的に且つ独立して、それらの介在原子と

合わせて、介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～３０員の単環式、二環式、又は多環式環を形成する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は化合物を調製する方法。
４０４．不斉補助剤を含むホスホラミダイトを、任意選択的に置換されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離ヒドロキシル基とカップリングすることを含む、実施形態４０２～４０３のいずれか１つの方法。
４０５．不斉補助剤を含むホスホラミダイトを、任意選択的に置換されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離５’－ＯＨ基とカップリングすることを含む、実施形態４０２～４０３のいずれか１つの方法。
４０６．R^{C2}及びR^{C3}を、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～７員飽和又は部分不飽和環を形成する、実施形態４０３～４０５のいずれか１つの方法。
４０７．R^{C2}及びR^{C3}を、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えてヘテロ原子を有しない任意選択的に置換された５員飽和環を形成する、実施形態４０３～４０６のいずれか１つの方法。
４０８．ホスホラミダイトの存在に関して、R^{C1}が、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$（式中、各Ｒは、独立して、$C_{1\sim20}$脂肪族及び$C_{6\sim20}$アリールから選択される任意選択的に置換された基である）である、実施形態４０２～４０７のいずれか１つの方法。
４０９．ホスホラミダイトの存在に関して、R^{C1}が、－ＳｉＰｈ$_2$Ｍｅである、実施形態４０２～４０７のいずれか１つの方法。
４１０．ホスホラミダイトの存在に関して、R^{C1}が、－SO_2Ｒ（式中、Ｒは、－Ｈではない）である、実施形態４０２～４０９のいずれか１つの方法。
４１１．ホスホラミダイトの存在に関して、R^{C1}が、－SO_2Ｒ（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim10}$脂肪族である）である、実施形態４０２～４０９のいずれか１つの方法。
４１２．ホスホラミダイトの存在に関して、R^{C1}が、－SO_2Ｒ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである）である、実施形態４０２～４０９のいずれか１つの方法。
４１３．ホスホラミダイトの存在に関して、R^{C1}が、－SO_2Ｒ（式中、Ｒは、フェニルである）である、実施形態４０２～４０９のいずれか１つの方法。
４１４．R^{NS}のヒドロキシル基が、保護される、実施形態４０２～４１３のいずれか１つの方法。
４１５．R^{NS}のヒドロキシル基が、－ＯＤＭＴｒとして保護される、実施形態４０２～４１３のいずれか１つの方法。
４１６．R^{NS}の５’－ＯＨが、保護される、実施形態４０２～４１３のいずれか１つの方法。
４１７．R^{NS}の５’－ＯＨが、－ＯＤＭＴｒとして保護される、実施形態４０２～４１３のいずれか１つの方法。
４１８．それぞれのヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素、ケイ素、リン及び硫黄から選択される、実施形態４０２～４１７のいずれか１つの方法。
４１９．方法が、Ｃ－６アミノリンカーとカップリングすることを含む、実施形態４０２～４１８のいずれか１つの方法。
４２０．方法が、ＧａｌＮＡｃを含有する酸とのコンジュゲーションを含む、実施形態４０２～４１９のいずれか１つの方法。
４２１．方法が、任意選択的に置換された追加の化学的部分を含むホスホラミダイトとカップリングすることを含む、実施形態４０２～４１８のいずれか１つの方法。
４２２．方法が、任意選択的に置換された追加の化学的部分及びリンカーを含むホスホラミダイトとカップリングすることを含む、実施形態４０２～４１８のいずれか１つの方法。
４２３．ＧａｌＮＡｃを含有する酸が、

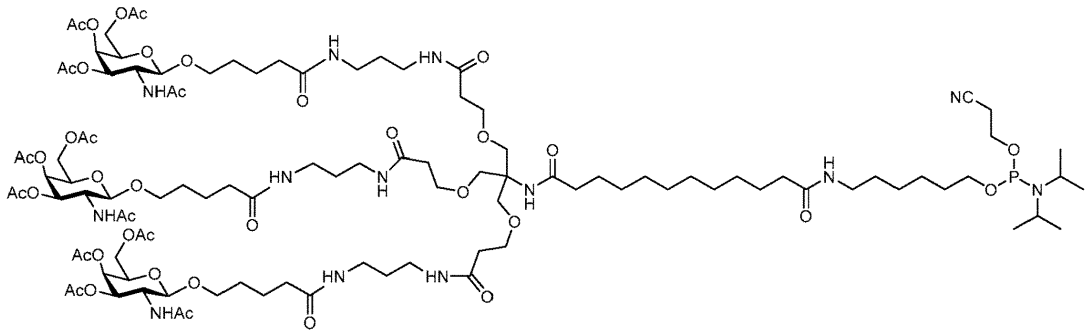
【化１７５】



の構造を有する、実施形態４２０の方法。

４２４．ホスホラミダイトが、

【化１７６】



の構造を有する、実施形態４２１～４２２のいずれか１つの方法。

４２５．ＧａｌＮＡｃ（ＯＡｃ）における保護されたヒドロキシ基を－ＯＨに脱保護することを含む、実施形態４２３～４２４のいずれか１つの方法。

【実施例】

【０３４９】

例証

提供される技術（化合物（オリゴヌクレオチド、試薬等）、組成物、方法（調製、使用、評価の方法等）等）のある特定の例を、本明細書で提示した。多くの技術（例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、国際公開第２０２２／０９９１５９号等で説明されているもの）が、本開示に従って提供される技術の特性及び／又は活性を整えるために及び／又は評価するために利用され得ることを、当業者は理解する。

【０３５０】

実施例１．　提供される技術を評価するための有用な技術。

様々な技術は、本開示に従って、提供される技術を評価するために、例えば、アデノシン編集するために利用され得る。いくつかの実施形態では、レポートアッセイが利用され得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物を、評価して、様々な細胞（例えば、マウス又はヒトの初代肝細胞、細胞株等）中で編集を提供することを確認した。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物を評価して、対象中で編集

を提供することを確認した。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物を評価して、動物（例えば、マウス、非ヒト霊長類（例えば、カニクイザル）等）中で編集を提供することを確認した。いくつかの実施形態では、細胞、対象等は、ＳＥＲＰＩＮＡ１において適切な標的アデノシン、例えば、１０２４　Ｇ＞Ａを含む。

【０３５１】

ある特定の有用な技術が、本開示及び優先出願、国際公開第２０２１／０７１８５８号、国際公開第２０２２／０４６６６７号、又は国際公開第２０２２／０９９１５９号（各々は、全体として参照により独立して組み込まれる）で説明されている。

【０３５２】

いくつかの実施形態では、提供される技術（例えば、オリゴヌクレオチド及びその組成物）を、動物モデルで評価する。いくつかの実施形態では、観察された量（例えば、血清中のｎｇ／ｍＬ）及び／又は相対（例えば、全タンパク質若しくは全Ａ１ＡＴタンパク質の％としての）で、所望の生成物（例えば、血清中の適切に折り畳まれた野生型Ａ１ＡＴタンパク質）のレベル、特性、及び／又は活性が増大し、及び／又は望ましくない生成物（例えば、血清中の変異体（例えば、Ｅ３４２Ｋ）Ａ１ＡＴタンパク質）のレベル、特性、及び／又は活性が低減する。

【０３５３】

オリゴヌクレオチド及び組成物は、本開示に従う多くの技術を利用して送達され得る。例えば、いくつかの実施形態では、これらは、トランスフェクションにより送達された。いくつかの実施形態では、これらは、gymnosisによる取込みにより送達された。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、送達を促進し得る部分を含む。例えば、いくつかの実施形態では、部分は、多くの場合は細胞表面上のポリペプチド（例えば、受容体）のリガンドである。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、細胞、組織等の種類又は集団によって比較的高レベルで発現され、そのため送達に利用され得る。いくつかの実施形態では、リガンドは、ＡＳＧＰＲリガンドである。いくつかの実施形態では、リガンドは、ＧａｌＮＡｃ又はその誘導体であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２つ以上のリガンド部分を含み得、これらのそれぞれは、独立して、ポリペプチドのリガンドである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、リガンド部分の２つ以上のコピーを含む。いくつかの実施形態では、部分は、場所又は環境の１つ以上の特徴（例えば、ｐＨ、酸化還元等）を標的化する。

【０３５４】

いくつかの実施形態では、提供される技術の技術は、安定性の増大、高レベルの編集等を提供し得る。

【０３５５】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、高レベルの選択性を提供し得る。いくつかの実施形態では、観察されるアデノシン編集の約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、又は９９．９％は、標的アデノシンで起こる。いくつかの実施形態では、観察されるコード領域中でのアデノシン編集の約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％は、標的アデノシンで起こる。いくつかの実施形態では、観察される標的核酸（例えば、標的遺伝子の転写物）中でのアデノシン編集の約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％は、標的アデノシンで起こる。いくつかの実施形態では、観察される標的核酸（例えば、標的遺伝子の転写物）のコード領域中でのアデノシン編集の約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％は、標的アデノシンで起こる。選択性を評価するために様々な技術（例えば、ＲＮＡ－Ｓｅｑ）が当業者に利用可能であり；ある特定のそのような技術は、本明細書で説明されているか、又は優先出願、国際公開第２０２１／０７１８５８号、国際公開第２０２２／０４６６６７号、又は国際公開第２０２２／０９９１５９号（各々は、全体として参照により本明細書に独立して組み込まれる）で説明されている。いくつかの実施形態では、本明細書で

説明されている選択性のパーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９６％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９７％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９８％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９９％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９９．５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９９．９％である。いくつかの実施形態では、これは、約１００％である。いくつかの実施形態では、オフターゲット編集は観察されない。いくつかの実施形態では、提供される技術により、インビボでの高い選択性が提供される。

【０３５６】

提供される技術が提供し得る様々な利益及び利点を示す例として、様々な結果が、例えば本明細書の図面及び表中に示されている。

【０３５７】

提供される技術により、ＡＤＡＲ１及び／又はＡＤＡＲ２の存在下で、頑強な編集が提供され得る。提供される技術により、ＡＤＡＲ１－ｐ１１０及び／又はＡＤＡＲ１－ｐ１５０の存在下で、頑強な編集が提供され得る。

【０３５８】

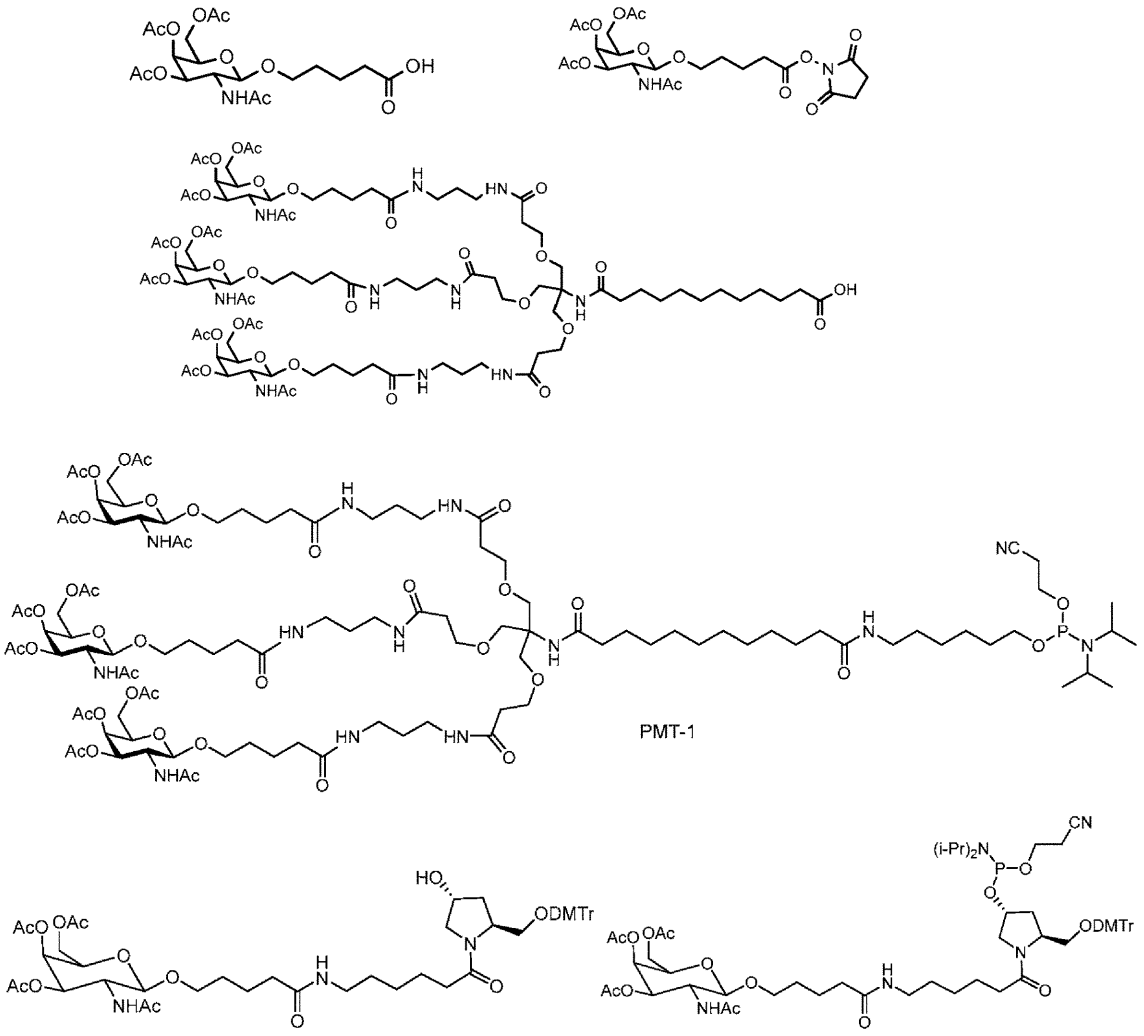
実施例２．　オリゴヌクレオチド及び組成物を調製するための技術。

提供される技術（例えば、オリゴヌクレオチド、組成物（例えば、オリゴヌクレオチド組成物、医薬組成物等）等）を調製するための様々技術（例えば、ホスホラミダイト、核酸塩基、ヌクレオシド等）は、本開示に従って利用され得、例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている方法及び試薬が挙げられ、これらのそれぞれの方法及び試薬は、参照により本明細書書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物の調製のための有用な試薬を提供する。多くのオリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、表１中の様々なオリゴヌクレオチド及びその組成物）を調製して評価し、様々な活性（例えば、アデノシン編集）を提供することを確認した。

【０３５９】

例えば、以下の試薬が、ＧａｌＮＡｃ：

【化１７７】



を含む追加の化学的部分を導入するために利用され得る。

【０３６０】

いくつかの実施形態では、調製には、１つ以上のＤＰＳＥ及び／又はＰＳＭサイクルが含まれる。

【０３６１】

様々なキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物が調製された。ある特定の有用な手順を、例として下記で説明した。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、混合ＰＳ（ホスホロチオエート）／ＰＯ（天然のリン酸結合）／ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）骨格を含む。例えば、いくつかの実施形態では、ホスホジエステル（ＰＯ）結合を、シアノエチルアミダイトを使用して形成し、ホスホロチオエート（ＰＳ）結合（Ｓｐ及びＲｐ；いくつかの実施形態では、全てＳｐ）を、ＤＰＳＥキラルアミダイトを使用して形成し、ホスホロアミダイト結合（ＰＮ；例えば、ｎ００１）（Ｓｐ及びＲｐ）結合を、ＰＳＭアミダイトを使用して形成した。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、例えば５’末端で、三分岐型ＧａｌＮＡｃ部分等の追加の部分を含む。５’末端でのＧａｌＮＡｃ部分の導入のために、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドを、最後のカップリングサイクルとしてのＣ－６アミノ修飾剤とのカップリングにより合成し、精製及び脱塩後に、三分岐型ＧａｌＮＡｃとコンジュゲートさせてコンジュゲートを作製した。

【０３６２】

オリゴヌクレオチド組成物の調製のための例示的手順（２５μｍｏｌ規模）

キラル制御されたＰＳ結合のために、ＤＰＳＥアミダイトを使用し、ｎ００１等のキラル制御されたＰＮ結合のために、ＰＳＭアミダイトを使用した。オリゴヌクレオチドの自動化された固相合成を、下記に示すサイクルに従って実施した：ＰＯ結合のための通常のアミダイトサイクル、キラル制御されたＰＳ結合のためのＤＰＳＥアミダイトサイクル、及びｎ００１等のキラル制御されたＰＮ結合のためのＰＳＭアミダイトサイクル。

【０３６３】

通常のアミダイト合成サイクル

【０３６４】

【表３】

工程	操作	試薬及び溶媒	体積	待機時間
1	脱トリチル化	3% TCA / DCM	10 mL	65 s
2	カップリング	0.2M 単量体 / 20% IBN-MeCN 0.5M CMIMT / MeCN	0.5 mL 1.0 mL	8 min
3	酸化	50mM I_2 / ピリジン-H_2O (9:1, v/v)	2.0 mL	1 min
4	キャップ-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-ルチジン / MeCN 20% MeIm / MeCN	1.0 mL 1.0 mL	45 s

【０３６５】

ＤＰＳＥアミダイト合成サイクル

【０３６６】

【表４】

工程	操作	試薬及び溶媒	体積	待機時間
1	脱トリチル化	3% TCA / DCM	10 mL	65 s
2	カップリング	0.2M 単量体 / 20% IBN-MeCN 0.5M CMIMT / MeCN	0.5 mL 1.0 mL	8 min
3	キャップ-1	20% Ac_2O, 30% 2,6-ルチジン / MeCN	2.0 mL	2 min
4	硫化	0.2M XH / ピリジン	2.0 mL	6 min
5	キャップ-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-ルチジン / MeCN 20% MeIm / MeCN	1.0 mL 1.0 mL	45 s

【０３６７】

ＰＳＭアミダイト合成サイクル

【０３６８】

【表５】

工程	操作	試薬及び溶媒	体積	待機時間
1	脱トリチル化	3% TCA / DCM	10 mL	65 s
2	カップリング	0.2M 単量体 / 20% IBN-MeCN 0.5M CMIMT / MeCN	0.5 mL 1.0 mL	8 min
3	キャップ-1	20% Ac_2O, 30% 2,6-ルチジン / MeCN	2.0 mL	2 min
4	イミド化	0.5M ADIH 試薬 / MeCN	2.0 mL	6 min
5	キャップ-2	20% Ac_2O, 30% 2,6-ルチジン / MeCN 20% MeIm / MeCN	1.0 mL 1.0 mL	45 s

【０３６９】

いくつかの実施形態では、５’末端でのＧａｌＮＡｃ部分の導入のために、オリゴヌクレオチドを、最後のカップリングサイクルとしてのＣ－６アミノリンカーとのカップリングにより合成した。

【０３７０】

切断及び脱保護の例示的手順（２５μｍｏｌ規模）

サイクルの完了後、ＣＰＧ支持体を、５カラム容量／１５分での２０％　ジエチルアミン／アセトニトリル洗浄工程で処理し、続いてＡＣＮ洗浄サイクルで処理した。このＣＰＧ固体支持体を乾燥させ、５０ｍＬのプラスチック管に移し、２８℃で３時間にわたり、１Ｘ脱シリル試薬（２．５ｍＬ；１００μＬ／ｕｍｏｌ）で処理し、次いで３７℃で２４時間にわたり、濃NH_3（５．０ｍＬ；２００μＬ／ｕｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温まで冷却し、ＣＰＧを膜ろ過により分離し、H_2O　１５ｍＬで洗浄した。粗製の材料（ろ液）を、ＬＴＱ及びＲＰ－ＵＰＬＣにより分析した。ＧａｌＮＡｃ等の他の追加の化学的部分とコンジュゲートするある特定のオリゴヌクレオチドの場合には、アミノ基等の好適な反応基を含むオリゴヌクレオチドを、塩化ナトリウム勾配を使用するAKTA pure systemでのイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を脱塩し、さらに、ＧａｌＮＡｃ含有酸とコンジュゲートさせた。コンジュゲーション反応の完了が見られた後、イオン交換クロマトグラフィーによって材料をさらに精製し、タンジェンシャルフローろ過（ＴＦＦ）を使用して脱塩して、所望の生成物を得た。追加の化学的部分もまた、そのような追加の化学的部分（及び任意選択的なリンカー）、例えば、ＰＭＴ－１を含むホスホラミダイトとカップリングすることにより導入され得る。

【０３７１】

例えば、いくつかの実施形態では、ＷＶ－４７５９５（Ｌ００１ｍＣｎ００１ＲｍＣ＊ＳｍＣ＊ＳｆＡ＊ＳｆＧ＊ＳｍＣｍＡ＊ＳｆＧ＊ＳｆＣｍＵ＊ＳｆＵｎ００１ＲｍＣｆＡ＊ＳｆＧｎ００１ＲｆＵｍＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＣ＊ＳｆＵ＊ＳｍＵｍＵｆＣ＊ＳＴ＊Ｓｂ００８Ｕ＊ＳＩｎ００１ＳｍＵｆＣ＊ＳｍＧ＊ＳｍＡｎ００１ＲｍＵ）を調製し、次いでコンジュゲートして、ＷＶ－４６３１２を調製した。有用な合成手順を、例として下記で説明する。

【０３７２】

調製では、ＷＶ－４７５９５の合成を、ＣＰＧ支持体（負荷７２μｍｏｌ／ｇ）を使用する１２００μｍｏｌ規模での３．５ｃｍ直径の細線カラムを使用して、AKTA OP100合成機（GE healthcare）で実施した。ある特定の合成サイクルは、下記の５つの工程を含んだ：脱トリチル化、カップリング、キャップ付加１（キャップ－１）、酸化／硫化／イミド化、及びキャップ付加２（キャップ－２）。

【０３７３】

脱トリチル化：脱トリチル化を、ＵＶ監視コマンドを４３６ｎｍに設定して、トルエン中３％ＤＣＡを使用して実施した。脱トリチル化後、ＣＰＧ支持体を、２ＣＶでアセトニトリルを使用する洗浄サイクルに供した。

【０３７４】

カップリング：ＤＰＳＥ及びＰＳＭキラルアミダイトを、０．２Ｍ濃度（ＡＣＮ中、又はＡＣＮ中の２０％　ＩＢＮ）で調製した。これらのアミダイトを、５．８３の比でＣＭＩＭＴ活性化剤（アセトニトリル中の０．５Ｍ）とインラインで混合した後、カラムに添加した。このカップリング混合物を１０分にわたり再循環させてカップリング効率を最大化した後、２ＣＶのＡＣＮでカラムを洗浄した。シアノエチルアミダイトを、０．２Ｍ濃度（ＡＣＮ中、又はＡＣＮ中の２０％　ＩＢＮ）で調製した。このアミダイトを、４．０７の比でＥＴＴ活性化剤（アセトニトリル中の０．５Ｍ）とインラインで混合した後、カラムに添加した。このカップリング混合物を１０分にわたり再循環させてカップリング効率を最大化した後、２ＣＶのＡＣＮでカラムを洗浄した。

【０３７５】

キャップ付加１：立体的に規制されたカップリングの場合には、次いで、カラムを、不斉補助アミンをアセチル化し得る２分で１ＣＶのキャップ付加１溶液（無水酢酸、ルチジン、ＡＣＮ）により処理した。この工程の後、このカラムを、１．５ＣＶのアセトニトリルで洗浄した。立体的に不規則なカップリングの場合には、キャップ付加１を実施しなかった。

【０３７６】

硫化／イミド化／酸化工程：硫化を、６分の接触時間でピリジン／アセトニトリル中の０．１Ｍ　キサンタン水素化物（１．２当量）により実施し、続いて２ＣＶの洗浄工程を行なった。イミド化を、１８当量及び１５分の接触時間でアセトニトリル中の０．３ＭＡＤＩＨ試薬により実施し、続いて２ＣＶの洗浄工程を行なった。酸化工程を、酸化試薬（５０ｍＭ　I_2／ピリジン－H_2O（９：１，ｖ／ｖ））３．５当量、２．５分を使用して実施し、続いて２ＣＶのアセトニトリル洗浄を行なった。

【０３７７】

キャップ付加２：キャップ付加２工程を、インラインで混合されたキャップ付加Ａ及びキャップ付加Ｂ試薬（１：１）を使用して実施し（例えば、キャップ－２を参照されたい）、続いて２ＣＶ　ＡＣＮで洗浄した。

【０３７８】

合成の完了後、ＣＰＧ支持体を、５カラム容量／１５分にて２０％ジエチルアミン／アセトニトリル洗浄工程で最後に処理し、続いてＡＣＮ洗浄サイクルを行なった。ＣＰＧ固体支持体を乾燥させ、圧力容器に移した。この支持体を、支持体１μモル当たり脱シリル試薬１００μＬの比にて脱シリル試薬で処理することにより、ＤＰＳＥを除去した。この脱シリル試薬を、７．３３：１．４７：０．７：０．５の比でＤＭＳＯ：水：ＴＥＡ：ＴＥＡ．３ＨＦを混合することにより作製した。ＣＰＧ支持体を、インキュベーションシェーカー中において、２７℃で３時間にわたり、脱シリル試薬の存在下でインキュベートした。その後、濃アンモニアを、支持体１μモル当たり濃アンモニア２００μＬの比で添加した。この混合物を、３７℃で２４時間にわたり、インキュベートして振盪した。この混合物を冷却し、０．２～０．４５ミクロンのフィルタを使用してろ過し、ＣＰＧ支持体を３回すすいで、所望の物質をろ液として全て回収した。粗製オリゴヌクレオチドを含有するろ液を、ＲＰ－ＵＰＬＣで分析し、定量を、Nanodrop One Spectrophotometer(Thermo Scientific)を使用して行ない、１１０，０００ＯＤ／μモルの収量が得られた。

【０３７９】

精製及び脱塩：粗製オリゴヌクレオチドを、Source 15Q(Cytiva)が充填されたＷａｔｅｒｓ　ＡＰ－２ガラスカラム（２．０ｃｍ×２０ｃｍ）にロードした。精製を、下記の緩衝液を使用してAKTA150 Pure(GE healthcare)で実施した：（緩衝液Ａ：２０ｍＭ　ＮａＯＨ，２０％　アセトニトリル　ｖ／ｖ）（緩衝液Ｂ：２０ｍＭ　ＮａＯＨ，

２．５Ｍ　ＮａＣｌ，２０％　アセトニトリル　ｖ／ｖ）。完全長生成物が７０～８０％の範囲の所望の画分を、まとめてプールした。次いで、プールした物質を、２ＫＤ再生セルロース膜で脱塩し、続いて凍結乾燥させて、オリゴヌクレオチドを、コンジュゲーションに適したふわふわした白色ケーキとして得た。

【０３８０】

ＷＶ－４６３１２の調製：様々な技術を、本開示に従って利用して、オリゴヌクレオチドを他の部分とコンジュゲートさせ得る。ＧａｌＮＡｃコンジュゲーションに関する有用なプロトコルを、例として下記で説明する。コンジュゲーション前物質：ＷＶ－４７５９５．０１（．０１は、バッチ番号を示す）。生成物：ＷＶ－４６３１２．０１。

【０３８１】

【表６】

試薬	現在のプロトコルに関する Mol. Wt.	当量	体積 (mL)
WV-47595	10050.80	1	-
三分岐型 GalNAc 酸	2006	1.8	-
HATU	382	1.4	-
DIEA	129	10	-
アセトニトリル		-	4

【０３８２】

【表７】

オリゴヌクレオチド水溶液			
オリゴヌクレオチド溶液	Conc. (mg/mL)	合計体積 (mL)	合計 (mg)
WFI 水中の WV-47595	50	8	400

【０３８３】

三分岐型ＧａｌＮＡｃ酸（－ＯＡｃとして保護されたヒドロキシル基）及びＨＡＴＵを、５０ｍＬプラスチックチューブ中で秤量し、無水アセトニトリルに溶解させ、次いで、このチューブにＤＩＥＡを添加した。得られた混合物を、３７℃で１０分にわたり撹拌した。凍結乾燥させたＷＶ－４７５９５を、別のチューブ中において水で再構成し、このオリゴヌクレオチド溶液に、ＧａｌＮＡｃ混合物を添加し、３７℃で６０分にわたり撹拌した。この反応を、ＲＰ－ＵＰＬＣでモニタリングした。反応が１時間で完了することが分かった。この反応混合物を真空下で濃縮してアセトニトリルで除去し、得られたＧａｌＮＡｃコンジュゲートオリゴヌクレオチドを、３７℃２時間にわたり、濃アンモニアで処理した。最終生成物の形成を、質量分析及びＲＰ－ＵＰＬＣで確認した。このコンジュゲートした物質を、アニオン交換クロマトグラフィーで精製し、タンジェンシャルフローろ過（ＴＦＦ）を使用して脱塩して、最終生成物（目標質量：１２１１０．６５；観測質量：１２１１２．３）を得た。同様の手順を使用して、様々なオリゴヌクレオチド及び組成物を製造した。

【０３８４】

オリゴヌクレオチドを調製するための追加の技術は、実施例として下で示される。

【０３８５】

オリゴヌクレオチド組成物の調製のための例示的手順（５０μｍｏｌ規模）

ある特定の立体的に純粋なオリゴヌクレオチドは、MerMade12合成機及び標準的なＣＰＧを使用して５０ｕｍｏｌ規模で合成された。いくつかの実施形態では、アミダイト手法を使用して、５’末端にＧａｌＮＡｃを組み込んだ。一般に、シアノエチルアミダイ

トを使用して、ＰＯ結合、ＰＳ結合に関してはＤＰＳＥアミダイト及びＰＮ結合に関してはＰＳＭアミダイトを調製した。

【０３８６】

典型的なMerMade12、５０ｕｍｏｌサイクルが、下の表において概説される。

【０３８７】

【表８】

工程	操作	試薬及び溶媒	体積	およその合計時間
1	脱トリチル化	トルエン中の3% ジクロロ酢酸	4 x 4.5 mL	5 min
2	単一カップリング	ACN/IBNの組み合わせ中の0.15M ホスホラミダイト及びACN中の0.5M CMIMT	2.25 mL / 1.5 mL	5.5 min
3	キャップ1	80% THF / 10% 2,6-ルチジン / 10% 無水酢酸	5 mL	4 min
4	酸化 (PO)	70% THF中の0.02M ヨウ素 / 20% ピリジン / 10% 水	6 mL	2 min
	硫化 (PS)	50% ピリジン / 50% ACN中の0.1M キサンタンヒドリド	5-6 mL	6.5 min
	PN	ACN中の0.3M ADIH	6 mL	6.5 min
5	キャップ2	80% THF / 10% 2,6-ルチジン / 10% 無水酢酸及びTHF中の16% n-メチルイミダゾール	2.5 mL / 2.5 mL	1.5 min

【０３８８】

ＣＭＩＭＴ：Ｎ－シアノメチルイミダゾリウムトリフレート；ＡＣＮ：アセトニトリル；ＩＢＮ：イソブチロニトリル；ＡＤＩＨ：２－アジド－４，５－ジヒドロ－１，３－ジメチル－１Ｈ－イミダゾリウムヘキサフルオロホスファート；ＴＨＦ：テトラヒドロフラン。サイクルは、所望の長さが達成されるまで複数回実施された。

【０３８９】

ＧａｌＮＡｃアミダイトを、単回の１０～１５分又は２回の１０分の手順としてカップリングした。それぞれのカップリングに関して、２．２０～２．２５ｍＬの０．１Ｍ ＧａｌＮＡｃアミダイト及びＡＣＮ中の１．５ｍＬのＣＭＩＭＴを添加した。

【０３９０】

脱保護の第１の工程を、合成機上で実施した。ＡＣＮ中の６ｍＬの２０％ ジエチルアミンを、１５分間かけてカラムに添加した後、ＡＣＮで洗浄し、乾燥させた。ＣＰＧをチューブに移し、５ｍＬのフッ化物溶液を添加した。フッ化物溶液は、ジメチルスルホキシド、水、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩、及びトリエチルアミン（１５．５／３．１／１．０／１．８ 体積比）からなった。室温で約１時間後、およそ１０ｍＬの３０％ 水酸化アンモニウムを添加し、反応物を３７℃で一晩インキュベートした。ＣＰＧをろ別し、水で洗浄し、ろ液を回収した。

【０３９１】

オリゴヌクレオチドを、室温でアニオン交換精製により精製した。オリゴヌクレオチドを、２０ｍＭ 水酸化ナトリウム系移動相による平衡化の後にSource Q15レジンで充填されたカラムにロードした。精製されたオリゴヌクレオチドを、２０ｍＭ 水酸化ナトリウム及び２．５Ｍ 塩化ナトリウムの移動相による勾配溶出により画分として溶出させた。画分を分析し、所望の純度までプールし、注入のために水に対してG-25 Sephade

xカラムを使用して脱塩した。脱塩された試料を乾燥させ、再構成し、ＵＰＬＣ、ＬＣ－ＭＳ及びＵＶ－Ｖｉｓを含む最終的な分析の前に滅菌ろ過した。

【０３９２】

いくつかのオリゴヌクレオチド組成物を、合成して評価した。例えば、ある特定の調製されたオリゴヌクレオチド組成物におけるオリゴヌクレオチドの観察されたＭＳデータ及び計算されたＭＳデータは、下で示される；多くの他のオリゴヌクレオチド組成物を、本開示に従って調製した。オリゴヌクレオチドはさらに精製され得る。

【０３９３】

【表９】

ID	計算 MW	観測 MW
WV-44515	10321.65	10322.4
WV-46460	10661.04	10662.3
WV-50496	10672.11	10673.0
WV-50497	10623.00	10623.8
WV-50498	10719.12	10719.4
WV-46312	12110.65	12109.8
WV-47606	12450.04	12447.7
WV-47608	12185.70	12184.5
WV-49085	12462.07	12459.7
WV-49086	12520.15	12517.4
WV-49087	12403.03	12401.1
WV-49088	12461.11	12460.2
WV-49089	12635.35	12635.1
WV-49090	12411.10	12410.5
WV-49092	12508.12	12506.2

【０３９４】

実施例３．　提供される技術は、インビボで恒久的な編集を提供し得る。

特に、提供される技術は、インビボで恒久的な編集を提供し得る。ある特定のデータが、図４８に示されており、このデータから、提供される技術が、マウスモデルにおいて恒久的な編集を提供し得ることが裏付けられる。野生型及びトランスジェニックｈＡＤＡＲマウスを、０、２、及び４日目に、ＰＢＳ、又は１０ｍｇ／ｋｇのＷＶ－４４４６４オリゴヌクレオチド組成物で治療した。血清を、毎週の採血により採取し、全ヒトＡＡＴタンパク質（全体、野生型（Ｍ－ＡＴＴ）、及び変異体（Ｚ－ＡＡＴ））のレベルを、ＥＬＩＳＡ及び質量分析により定量した。図１に示される通り、提供される技術は、全ヒトＡＡＴ血清濃度を増加させ得、且つ野生型ＡＡＴタンパク質（Ｍ－ＡＡＴ）を生成し得るか、又は増加させ得る。いくつかの実施形態では、ＡＡＴ血清濃度が、最終用量後３０日間にわたり３倍以上であることを観察した（図１（ａ））。いくつかの実施形態では、最終用量後３０日間にわたり、回復された野生型Ｍ－ＡＡＴを検出した（図１（ｂ））。

【０３９５】

実施例４．　提供される技術は、編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、及び立体化学、並びにこれらのパターンを含むオリゴヌクレオチドを、設計して評価し、これにより、様々な設計のオリゴヌクレオチド（例えば、２’－Ｆを含むブロック及び本明細書で説明されている通りの２’－ＯＲ（式中、Ｒは、$C_{1\sim6}$脂肪族である）（２’－ＯＭｅ及び／又は２’－ＭＯＥ）ブロック、天然のリン酸結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、ヌクレオチド間結合、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１ｓ等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）、制御された立体化学、これらのパターン等を含むブロックを交互に含むもの）が、効率的な編集を提供し得ることが裏付けられた。図２及び図４に示される通り、様々な種類の糖（例えば、ＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾された糖、２’－ＯＲ修飾さ

れた糖（式中、Ｒは、水素ではない）、及びこれらのパターン）、核酸塩基（修飾されている及び修飾されていない塩基、並びにこれらのパターン）、ヌクレオチド間結合（例えば、天然のリン酸結合、負に荷電していないヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、及びこれらのパターン）、並びに立体化学（例えば、Ｒｐ、Ｓｐ、及びこれらのパターン）、及びこれらのパターンを含むオリゴヌクレオチドは、頑強な編集活性を提供し得る。ｈＡＤＡＲ　ｐ１１０及びＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルに関してトランスジェニックな初代マウス肝細胞を、ｇｙｍｎｏｓｉｓによる取込みにより、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートオリゴヌクレオチドで処理した。ＲＮＡを、処理後４８時間で収集し、ＲＮＡ編集を、サンガー法による配列決定により測定した（ｎ＝２の生物学的複製物）。ある特定のＥＣ５０（ｎＭ）データを、下記に示した（図２及び図４）。

【０３９６】

【表１０】

ID	EC50	95% CI (nM)	ID	EC50	95% CI (nM)
WV-44464	13.67	8.574 - 21.50	WV-46323	4.951	2.790 - 8.281
WV-46312	5.139	3.347 - 7.647	WV-46312	3.52	2.98-4.04
WV-46313	4.304	2.59 - 6.778	WV-47606	3.38	2.78-3.96
WV-46314	6.179	2.798 - 12.54	WV-47608	2.44	1.91-2.96
WV-46315	7.121	3.471 - 13.75	WV-49085	2.70	2.13-3.26
WV-46316	6.957	4.929 - 9.661	WV-49086	2.81	2.28-3.34
WV-46317	5.34	3.743 - 7.471	WV-49087	4.53	3.61-5.43
WV-46318	9.433	6.306 - 13.89	WV-49088	4.03	3.23-4.83
WV-46319	6.068	2.971 - 11.57	WV-49089	6.14	5.06-7.21
WV-46320	7.058	3.923 - 12.17	WV-49090	2.46	2.14-2.76
WV-46321	9.851	5.987 - 15.84	WV-49092	3.47	2.97-3.96
WV-46322	6.574	4.944 - 8.657			

【０３９７】

実施例５．　提供される技術は、インビボで編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、並びに立体化学及びこれらのパターンを含むオリゴヌクレオチド（例えば、２’－Ｆを含むブロック及び本明細書で説明されている通りの２’－ＯＲ（式中、Ｒは、$C_{1\sim6}$脂肪族である）（２’－ＯＭｅ及び／又は２’－ＭＯＥ）ブロック、天然のリン酸結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、ヌクレオチド間結合、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１ｓ等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）、制御された立体化学、これらのパターン等を含むブロックを交互に含むもの）を、設計して評価した。ある特定のデータが、図３に示されており、このデータから、提供される技術が、マウスモデルにおいて頑強な編集を提供し得ることが裏付けられる。雄及び雌のトランスジェニックｈＡＤＡＲマウスを、０、２、及び４日目に、皮下投与により、５ｍｇ／ｋｇにて、指定のオリゴヌクレオチドで治療した。治療後７日目に、肝生検を採取し、ＲＮＡ編集を、サンガー法による配列決定により測定した（性別当たりｎ＝３の動物）。図３に示される通り、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、ある特定のオリゴヌクレオチド組成物は、雌マウスと比較して雄マウスにおいて高い編集レベルを提供し得る。

【０３９８】

実施例６．　提供される技術は、インビボで、所望の特性及び機能を有する編集されたポリペプチドを提供し得る

いくつかの実施形態では、本開示は、特に、インビボでの様々な系（例えば、様々な細胞、組織、及び／又は器官）において編集活性を提供し得、且つ所望の特定及び活性を有するポリペプチド（例えば、いくつかの実施形態では、野生型タンパク質）を生成し得る

オリゴヌクレオチド組成物を提供する。ある特定のデータが、図５に示されており、このデータから、提供される技術が、いくつかの実施形態では、マウスモデルにおいて編集を提供し得、及び／又は血清中において野生型タンパク質を含む循環タンパク質のレベルを増大させ得ることが裏付けられる。野生型及びトランスジェニックｈＡＤＡＲマウスを、０、２、及び４日目に、ＰＢＳ又は１０ｍｇ／ｋｇのＷＶ－４６３１２オリゴヌクレオチド組成物で治療した。血清を、毎週の採血により採取し、全ヒトＡＡＴタンパク質（野生型（ＰｉＭ）、及び変異体（ＰｉＺ））のレベルを、ＥＬＩＳＡ及び質量分析により定量した。図５に示される通り、提供される技術は、ＡＡＴ血清濃度を約４倍以上増加させ得、且つ参照（例えば、投与前レベル）と比較して、血清中において高いレベルの野生型ＡＡＴを生成し得る。

【０３９９】

実施例７．　提供される技術は、インビトロ及びインビボで編集を提供し得る。

特に、本開示は、提供される技術が編集を提供し得ることをさらに裏付けるデータを提供する。

【０４００】

図６及び図７は、糖修飾（例えば、２－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）、２’－Ｆ等）が、編集を提供するために本開示に従って様々な他の構造的要素と共に利用され得ることを裏付けるデータを提供する。初代マウス肝細胞（ｈｕＡＤＡＲ／ＳＡ１　Ｔｇ）を、４８時間にわたり、ＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルを標的化する指定のオリゴヌクレオチド組成物で処理した（gymnosisによる）。様々な種類の結合（例えば、ＰＳ（ホスホロチオエート）、ＰＯ（天然のリン酸結合）、及び／又はＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合）、並びに様々な種類の糖（例えば、２’－ＯＭｅ修飾された糖、２’－ＭＯＥ修飾された糖、２’－Ｆ修飾された糖、天然のＤＮＡ糖等）を含むオリゴヌクレオチド評価し、標的アデノシンの編集を提供することを確認した。いくつかの実施形態では、レベルが増加した２’－ＯＭｅ及び／又は２’－ＭＯＥ修飾された糖及びＰＯ結合を含むオリゴヌクレオチドは、ある特定の濃度で、参照と比較して標的アデノシンの同等以上の編集を提供する。ＲＮＡ編集を、サンガー法による配列決定により定量した。

【０４０１】

様々なオリゴヌクレオチド組成物の用量反応を、評価した。ある特定の組成物に関するある特定の結果を、例として下記に示す。初代マウス（ヒトＡＤＡＲｐ１１０及びＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルに関してトランスジェニック）肝細胞を、４８時間にわたり、ＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルを標的化する指定のオリゴヌクレオチド組成物で処理した。ＲＮＡ編集を、サンガー法による配列決定により定量した。様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドを評価し、標的アデノシンの編集を提供することを確認した。約１０００ｎＭ～約０．５ｎＭの連続希釈濃度。最低濃度で観察された約１５％～４０％の編集、及び最高濃度で観察された約８５％の編集。

【０４０２】

【表１１】

ID	絶対 EC50 (nM)	95% CI (nM)
WV-46312	7.74	1.09 - 14.39
WV-46313	4.19	1.88 - 6.51
WV-47597	6.74	4.45 - 9.03
WV-47598	7.02	3.53 - 10.52
WV-47599	6.73	4.44 - 9.02
WV-47600	8.24	6.18 - 10.29
WV-47601	5.03	3.61 - 6.45
WV-47602	3.76	1.32 - 6.2
WV-47603	6.93	5.21 - 8.66
WV-47604	8.01	6.17 - 9.85
WV-47605	6.98	4.01 - 9.95
WV-47606	4.32	3.19 - 5.46
WV-47607	4.89	1.3 - 8.48
WV-47608	3.26	0.41 - 6.11
WV-47609	10.71	7.38 - 14.04
WV-44464	10.70	6.11 - 15.29

【０４０３】

本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチドは、二重鎖領域を含んでもよいし、二重鎖として利用されてもよい。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、標的アデノシンを標的化して編集し得るオリゴヌクレオチドと二重鎖を形成する。ある特定の例を、例として下記に示す。約１０００ｎＭ～約０．５ｎＭの連続希釈濃度。最低濃度で観察された約５％～２０％の編集、及び最高濃度で観察された約７０％～９０％の編集。初代マウス肝細胞（ｈｕＡＤＡＲ／ＳＡ１　Ｔｇ）を、４８時間にわたり、ＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルを標的化する指定のオリゴヌクレオチド組成物で処理した（ｇｙｍｎｏｓｉｓによる）。様々な種類の核酸塩基、結合（例えば、ＰＳ（ホスホロチオエート）、ＰＯ（天然のリン酸結合）、及び／又はＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合）、並びに糖（例えば、２’－ＯＭｅ修飾された糖、２’－Ｆ修飾された糖、天然のＤＮＡ糖、２’－ＭＯＥ修飾された糖等）を含むオリゴヌクレオチドは、対応する二重鎖化オリゴヌクレオチドと二重鎖を形成し得る。ある特定の二重鎖を例として評価して、標的アデノシンの編集を提供することを確認した。ＲＮＡ編集を、サンガー法による配列決定により定量した。いくつかの実施形態では、ある特定の二重鎖は、参照と比較して同等以上の編集活性を提供した。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、両末端で、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない；例えば、２’－ＯＭｅ修飾された糖、２’－ＭＯＥ修飾された糖等）、及び／又は修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、２’－Ｆ修飾された糖、２’－ＯＲ修飾され糖（式中、Ｒは、－Ｈではない；例えば、２’－ＯＭｅ修飾され糖、２’－ＭＯＥ修飾された糖等）、及び／又は天然のＲＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、内部の天然のＲＮＡ糖を含む二重鎖化オリゴヌクレオチドは、標的化オリゴヌクレオチドと二重鎖化した場合には（例えば、ＷＶ－４６３１２）、より高い編集効率を提供し得ることを観察した。

【０４０４】

【表１２】

オリゴヌクレオチド (WV-)	絶対 EC50 (nM)	95% CI (nM)
46312	3.90	2.25 - 5.54
46312/48444	8.92	7.72 - 10.1
46312/48445	5.71	4.89 - 6.52
46312/48446	2.91	2.32 - 3.50
46312/48447	9.68	8.36 - 10.9
46312/48448	6.58	5.83 - 7.33
46312/48449	3.08	2.47 - 3.68
46312/48450	16.66	14.4 - 18.8
46312/48451	8.83	7.92 - 9.73
46312/48452	3.09	2.64 - 3.53

【０４０５】

本明細書で説明されている通り、提供される技術は、インビボでの編集を提供し、且つ編集された核酸によりコードされる産物（例えばポリペプチド）を提供し得る。例えば、図８は、ＳＥＲＰＩＮＡ１のインビボでの編集、及び血清ＡＡＴレベルの増大を裏付ける。ヒトＡＤＡＲ及びＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルに関してトランスジェニックなマウスに、０、２、及び４日目に、ＰＢＳ又は１０ｍｇ／ｋｇのオリゴヌクレオチドを皮下投与した。７日目に、肝生検を採取し、投与前及び７日目に、血清ＡＡＴを採取した。図８で裏付けられる通り、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、参照（例えば、ＰＢＳ対照、投与前レベル）と比較して有意な編集活性を送達し、且つ血清ＡＡＴのレベルを増大させた。血清ＡＡＴを、ＥＬＩＳＡを使用して定量した。様々な修飾を本開示に従って利用して、インビボで活性なオリゴヌクレオチドを提供し得ることを裏付けるある特定のさらなる結果を、図９に示す。ヒトＡＤＡＲ及びＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルに関してトランスジェニックなマウスに、０日目に、ＰＢＳ又は１０ｍｇ／ｋｇのオリゴヌクレオチドを皮下投与した。１０日目に、肝生検を採取した。投与前、７日目、及び１０日目に、血清を採取した。様々なオリゴヌクレオチド組成物を評価し、標的アデノシンの編集を提供し、且つ血清ＡＡＴの増加したレベルを提供することを確認した。ＲＮＡ編集を、サンガー法による配列決定により定量した。血清ＡＡＴを、ＥＬＩＳＡを使用して定量した。

【０４０６】

実施例８．　提供される技術は、インビボでの編集を提供し、ＡＡＴタンパク質レベルを増大させ得る。

特に、提供される技術は、インビボでの編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＳＥＲＰＩＮＡ１　ＰｉＺアレルからの転写物を編集して、１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に補正し得る。本明細書で裏付けられる通り、いくつかの実施形態では、提供される技術は、治療的に有用であり得るレベルまでを含み、血清ＡＡＴレベルを増大させ得る。

【０４０７】

例えば、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４９０９０及びＷＶ－４９０９２は、ＮＳＧ－ＰｉＺマウス（いくつかのマウスにおいて、参照としてＰＢＳ）において評価された。効率的な編集及びＭ－ＡＡＴタンパク質の産生が裏付けられた。オリゴヌクレオチドは、７週齢のＮＳＧ－ＰｉＺマウス（群当たりｎ＝５）において２週毎に１０ｍｇ／ｋｇで皮下投与された。一部のマウスに関して、３ｘ１０ｍｇの負荷用量（０週目の０、２、４日目）が投与された。データは、１３週目に、約５０％以上の編集が、肝生検において負荷用量の有り無し両方で観察されることを裏付けた

（ＳＥＲＰＩＮＡ１編集は、サンガー配列決定により定量され；多重比較（チューキー）に関する調整を伴う一方向ＡＮＯＶＡ）。総血清ＡＡＴタンパク質は、ＥＬＩＳＡにより毎週定量された。ＰＢＳと比較して、血清ＡＡＴタンパク質レベルは、血清ＡＡＴタンパク質レベルが評価された場合に（最大少なくとも約１３週目）、それぞれの時点で増大した。いくつかの実施形態では、奇数週（投与後１週、例えば、１週目、３週目、５週目等）に評価された血清ＡＡＴレベルが、その後の偶数週（投与後２週、例えば、２週目、４週目、６週目等）に評価されるものより高いことが観察された。負荷用量により、血清ＡＡＴレベルは、各時点で約６００ｕｇ／ｍＬ以上（例えば、いくつかの実施形態では、約６００、８００、１０００、１２００、１４００、又は１６００ｕｇ／ｍＬ以上）まで増加した（総血清ＡＡＴタンパク質はＥＬＩＳＡにより定量される；多重比較（チューキー）に関する調整を伴う二方向ＡＮＯＶＡ）。いくつかの実施形態では、血清ＡＡＴタンパク質レベルにおける約４～７倍以上の増大は、例えば、１３週目に観察された。いくつかの実施形態では、提供される技術は、負荷用量の有り無し両方で効率的な編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、負荷用量は、早い時点（例えば、１～３週目）、及び数週間後、例えば、４週目により高いレベルの編集を提供することが観察され、血清ＡＡＴレベルにおける有意差は、負荷用量の有り無し両方で観察されず、提供される技術が、例えば、所望の効果に従って、負荷用量の有り無し両方で利用され得ることを裏付けた。

【０４０８】

ある特定のオリゴヌクレオチドは、別の動物モデル、ｈＡＤＡＲ及びＳＥＲＰＩＮＡ１－Ｚアレルに関してトランスジェニックなマウスにおいて評価された。特に、編集及び増大された血清ＡＡＴタンパク質レベルが裏付けられた。例えば、ＷＶ－４６３１２は、２週毎（及び負荷用量として０、２、及び４日目も）にマウス８～１０週齢に１０ｍｇ／ｋｇで皮下投与された。総血清ＡＡＴタンパク質は、ＥＬＩＳＡにより毎週又は２週毎に定量された。ＰＢＳが投与されたマウスと比較して、血清ＡＡＴタンパク質レベルは、ＷＶ－４６３１２が投与されたマウスにおいて全ての評価された時点で増大した。いくつかの実施形態では、奇数週（投与後１週、例えば、１週目、３週目、５週目等）に評価された血清ＡＡＴレベルが、その後の偶数週（投与後２週、例えば、２週目、４週目、６週目等）に評価されるものより高いことが観察された。試験において、数週間、及び９週目及び最大１９週目の後に一貫して、分析における最後の週（１８週目の投与の１週後）に、血清ＡＡＴレベルは、約６００ｕｇ／ｍＬ以上（いくつかの実施形態では、約８００ｕｇ／ｍＬ以上）に増大した。いくつかの実施形態では、血清ＡＡＴタンパク質レベルにおける約５倍以上の増大は、１９週目に観察された。いくつかの実施形態では、約６０％のＲＮＡ編集は、１９週目に観察された（肝生検からの試料のサンガー配列決定により評価される；ＰＢＳ処理において編集なし）。以前に実証され、再び裏付けられる通り、Ｍ－ＡＡＴが産生された：いくつかの実施形態では、血清ＡＡＴの約７０％はＭ－ＡＡＴであることが観察された（肝生検からの試料の質量分析により評価される）。好中球エラスターゼ阻害における著しい増大もまた、利用可能な好中球エラスターゼ阻害アッセイ及びマウス血清試料を使用して、ＰＢＳと比較して裏付けられた（例えば、ＰＢＳに関して、投与前の平均％相対エラスターゼ阻害は、約２５％であり、１９週目は２０％未満であった；ＷＶ－４６３１２に関して、投与前の平均％相対エラスターゼ阻害は、約２５％であり、１９週目は６０％超であった；混合効果分析、１９週目でｐ＜０．００１）。％ＰＡＳ－Ｄ陽性面積は、ＰＢＳと比較した場合、著しく減少され得ることが裏付けられた（例えば、ＰＢＳに関して、４、８及び１９週目に５％を超える平均％ＰＡＳ－Ｄ陽性面積；ＷＶ－４６３１２に関して、これらの時点で全てが５％未満；二方向ＡＮＯＶＡ、ｐ＜０．０１）。データは、小葉炎症の低減を裏付けた：例えば、１９週目に、小葉炎症グレードは、ＰＢＳに関して約３以上と比較して、ＷＶ－４６３１２に関して約１以下（小葉における炎症病巣の数に基づくグレード：グレード０：０；グレード１：１～５；グレード２：６～１０；グレード３：１１～１５；及びＧ４≧１６；ＨＡＬＯ Ｉｍａｇｅ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェアを用いる；ウィルコックス順位和検定、ｐ＝０．０３）及び平均球径の縮小（ＰＡＳ－Ｄ球サイズ、動物当たり４０の最大球；ＨＡＬＯ Ｉｍａｇｅ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェアを用い

る；ウィルコックス順位和検定、ｐ＜０．０００１）であった。同様の血清ＡＡＴタンパク質の増加及びパターンは、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４９０９０及びＷＶ－４９０９２を使用して別の試験において観察され、１０週目から１１週目までに約６００ｕｇ／ｍＬの血清ＡＡＴタンパク質への著しい増加が観察された。

【０４０９】

マウス及びＮＨＰにおけるものを含む様々なオリゴヌクレオチドの毒性が評価された。例えば、ＷＶ－４９０９０は、マウス及びＮＨＰにおけるものを含む様々なアッセイにおいて評価され、忍容性は良好で、良好な安全性プロファイルを示した。ＰＫデータは、ＧａｌＮＡｃコンジュゲーションがオリゴヌクレオチドを送達し得ることを裏付けた。ある特定のデータが、例として下に提示される。

【０４１０】

【表１３】

ID	質量 (観測)	質量 (Tgt)
WV-46312	10315.4	10315.42
WV-49088	10665.77	10665.78
WV-49090	10616.76	10616.78
WV-49092	10712.77	10712.78

【０４１１】

実施例９．提供される技術はＰｉＺアレルを含むヒト肝細胞において編集を提供し得る。

特に、提供される技術が、初代ヒト肝細胞におけるＰｉＺアレルからの転写物を効率的に編集子得ることが裏付けられた。試験において、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４９０９０、及びＷＶ－４９０９２は、複数の濃度：０．３３、０．１１、０．０３６６７、０．０１２２２、０．００４０７、０．００１３６、０．０００４５、及び０．０００１５ｕＭで評価され、編集は、０．０００１５ｕＭ（ＳＥＲＰＩＮＡ１における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を標的化するオリゴヌクレオチドに関して観察される約４７％と比較して、３種全てのオリゴヌクレオチドに関して約５５％以上の％Ｍ－ＡＡＴ　ＲＮＡであるが、ＧａｌＮＡｃを有しないオリゴヌクレオチドは濃度全体にわたって約４７％～約７４％の％Ｍ－ＡＡＴ　ＲＮＡを提供した）。３種全てのオリゴヌクレオチドに関して、約８０％以上の％Ｍ－ＡＡＴ　ＲＮＡが、約０．０１２２２ｕＭ以上の濃度で観察された。ある特定の評価からのＥＣ７５は、例として下に提示される。

【０４１２】

【表１４】

ID	絶対 EC75 (nM)	95% CI (nM)
WV-46312	3.75	1.41 – 6.08
WV-49090	2.47	1.05 – 3.89
WV-49092	2.58	1.11 – 4.04

【０４１３】

本明細書で裏付けられる通り、提供される技術は、ＳＥＲＰＩＮＡ１において１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含むＲＮＡの効果的な編集を提供し得る。

【０４１４】

実施例１０．　提供される技術は、標的転写物の編集を提供し得る。

特に、提供される技術が、ヒト患者の人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）由来肝細胞におけるＳＥＲＰＩＮＡ１　ＰｉＺアレルからの転写物を効率的に編集し得ることが裏付けられた。ＺＺ遺伝型を有するヒト患者ｉＰＳＣ由来肝細胞を、０日目に蒔き、様々な濃度（例

えば５、１．２５、０．３１、及び０．０８ｕＭ）の指定のオリゴヌクレオチド（例えば、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４９０９０、ＷＶ－４９０９２）で２日目に処理した。培地を２日毎（例えば、２、４、６、８日目）に交換した。ＲＮＡを１０日目に回収し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。図１０で裏付けられる通り、様々なオリゴヌクレオチド（例えば、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４９０９０、ＷＶ－４９０９２）は、ＳＥＲＰＩＮＡ１転写物の編集を提供した（例えば、５ｕＭの指定のオリゴヌクレオチドで処理された細胞における約５０％～６０％の編集）。いくつかの実施形態では、ある特定のオリゴヌクレオチド組成物は、特定の濃度の他のものより高い編集を提供する。いくつかの実施形態では、ある特定のオリゴヌクレオチド組成物は、標的転写物の用量依存的編集を提供する。

【０４１５】

実施例１１．　提供される技術は、標的転写物の編集を提供し得る。

特に、提供される技術が、ヒト患者の人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）由来肝細胞におけるＳＥＲＰＩＮＡ１　ＰｉＺアレルからの転写物を効率的に編集し得ることが裏付けられた。ＺＺ遺伝型を有するヒト患者ｉＰＳＣ由来肝細胞を、０日目に蒔き、様々な濃度（例えば５、１．２５、０．３１、及び０．０８ｕＭ）の指定のオリゴヌクレオチド（例えば、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４４５１５）で２日目に処理した。培地を２日毎（例えば、４、６、８日目）に交換し、オリゴヌクレオチドを、２日毎（例えば、４、６、８日目）に再投与した。ＲＮＡを１０日目に回収し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。図１１で裏付けられる通り、様々なオリゴヌクレオチド（例えば、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４４５１５）は、ＳＥＲＰＩＮＡ１転写物の編集を提供した（例えば、５ｕＭの指定のオリゴヌクレオチドで処理された細胞における約８０～８５％以上の％編集）。ＧａｌＮＡｃコンジュゲーション有り無し両方のオリゴヌクレオチド組成物は、ＳＥＲＰＩＮＡ１転写物の編集を提供した。患者ｉＰＳＣ由来肝細胞は、報告によれば、アシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰＲ）の低い発現を有し、いずれかの特定の理論によって制限されることを意図しないが、この系におけるＧａｌＮＡｃコンジュゲーションの効果に影響を及ぼし得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＧａｌＮＡｃコンジュゲーションの有り無し両方で編集を提供する。いくつかの実施形態では、ある特定のオリゴヌクレオチド組成物は、特定の濃度の他のものより高い編集を提供する。いくつかの実施形態では、ある特定のオリゴヌクレオチド組成物は、標的転写物の用量依存的編集を提供する。

【０４１６】

実施例１２．　提供される技術は、インビボでの編集を提供し、ＡＡＴタンパク質レベルを増大させ得る。

特に、提供される技術は、インビボでの編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＳＥＲＰＩＮＡ１　ＰｉＺアレルからの転写物を編集して、１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に補正し得る。本明細書で裏付けられる通り、いくつかの実施形態では、提供される技術は、治療的に有用であり得るレベルまでを含み、血清Ｍ－ＡＡＴレベルを増大させ得る。

【０４１７】

例えば、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドＷＶ－４９０９０は、ＮＳＧ－ＰｉＺマウスにおいて評価された。一部のマウスにおいて、ＰＢＳが参照として使用された。野生型（Ｍ）ＡＡＴタンパク質の効率的な編集、Ｍ－ＡＡＴの産生、及び機能性が裏付けられた。オリゴヌクレオチドは、７週齢のＮＳＧ－ＰｉＺマウス（ＪＡＸ系統＃０２８８４２；治療群当たりＮ＝５）において２週毎に１０ｍｇ／ｋｇで皮下投与された。マウスの一群は、１週目の間（０、２、４日目）負荷用量を受容した一方で、他の群は、１週目の間（０日目）単一用量を受容した。その後、群は、２週毎（例えば、２、４、６、８、１０、１２週目の間）に追加の用量を受容した。マウスの対照群は、ＰＢＳを受容した。血清を、投与前及び治療後１３週目にマウスから回収した。マウス肝生検は、ベースライン測定のために０週目又は治療後１３週目に採取された。ＲＮＡは、肝生検から採取

された。ＳＥＲＰＩＮＡ１　ｍＲＮＡの相対的なレベルは、ｑＰＣＲにより決定された。ＳＥＲＰＩＮＡ１の編集は、サンガー配列決定により定量された。Ｚ（変異体）対Ｍ（野生型）ＡＡＴアイソフォームの相対存在量を、液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ）により決定した。血清中の相対的なエラスターゼ阻害活性を、市販のキットを使用してインビトロ反応において決定した。

【０４１８】

図１２で裏付けられる通り、１３週目に、ＳＥＲＰＩＮＡ１転写物の編集は、ＷＶ－４９０９０（負荷用量の有り無し両方）が投与されたマウスにおいて裏付けられた（例えば、ＰＢＳに関して観察される約０％の編集と比較して約４５～５０％の編集）。さらに、図１３で示される通り、相対的なＳＥＲＰＩＮＡ１　ｍＲＮＡレベルは、０週目のベースラインの相対的なＳＥＲＰＩＮＡ１　ｍＲＮＡレベルと比較して、ＷＶ－４９０９０（負荷用量及び負荷用量なし）が投与されたマウスにおいて１３週目に維持されることが観察された。対照的に、相対的なＳＥＲＰＩＮＡ１　ｍＲＮＡレベルにおける著しい低減（例えば、約５０％）が、ＰＢＳが投与されたマウスにおいて観察された。図１４で裏付けられる通り、１３週目に、総血清ＡＡＴタンパク質の約５０％は、ＰＢＳが投与されたマウスにおいてＺ－ＡＡＴアイソフォームである総血清ＡＡＴタンパク質の１００％と比較して、ＷＶ－４９０９０（負荷用量及び負荷用量なし）が投与されたマウスにおいてＭ－ＡＡＴアイソフォームであった。さらに、図１５で示される通り、１３週目に、ＷＶ－４９０９０（負荷用量及び負荷用量なし）が投与されたマウスにおける好中球エラスターゼ阻害の著しい増大が、ＰＢＳと比較して裏付けられた。例えば、ＰＢＳに関して、％相対的なエラスターゼ阻害は、投与前に約２０％及び１３週目に約２５％であった一方で、ＷＶ－４９０９０（負荷用量及び負荷用量なし）に関して、％相対的なエラスターゼ阻害は、投与前に約２０％及び１３週目に約８０％であった。いくつかの実施形態では、提供される技術は、負荷用量の有り無し両方で標的転写物、例えば、ＳＥＲＰＩＮＡ１　ＲＮＡの編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、負荷用量の有り無し両方で、ＳＥＲＰＩＮＡ１　ｍＲＮＡレベルを増大させ得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、負荷用量の有り無し両方で血清Ｍ－ＡＡＴレベルを増大させ得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、負荷用量の有り又は無し両方で血清好中球エラスターゼ阻害活性を増大させ得る。

【０４１９】

実施例１３．　提供される技術は、インビボで編集を提供し得る。

特に、提供される技術は、インビボでの編集及び血清ＡＡＴレベルにおける増大を提供し得る。例えば、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド（例えば、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４９０９０、ＷＶ－４９０９２）は、ＳＥＲＰＩＮＡ１　ＰｉＺアレルからの転写物の編集を提供し、ヒトＡＤＡＲ（ｈｕＡＤＡＲ）トランスジェニックマウスにおいて血清ＡＡＴタンパク質レベルを増大させることが裏付けられた。オリゴヌクレオチドは、ｈｕＡＤＡＲ／ＳＡ－１　Ｔｇマウスにおいて０日目に単回投与（例えば、１０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、又は１００ｍｇ／ｋｇ）として皮下投与され、その後の血清の採取は０日目（投与前）、７、１４、２１、及び２８日目に行われ、肝生検は、７日目（３０ｍｇ／ｋｇに関して）及び３０日目（１０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇに関して）（群当たりＮ＝８）に採取された。一部のマウスにおいて、ＰＢＳが参照として投与された。ＲＮＡは、肝生検から採取された。肝生検はまた、オリゴヌクレオチドの存在に関して試験されて、オリゴのｕｇ／組織のｇを決定した。ＳＥＲＰＩＮＡ１の編集は、サンガー配列決定により定量された。血清ＡＡＴレベルは、ＥＬＩＳＡにより定量された。３種全てのオリゴヌクレオチドに関して、約４５％以上の編集は、３０ｍｇ／ｋｇのオリゴヌクレオチド組成物で投与された場合に、７日目に観察された。さらに、３種全てのオリゴヌクレオチドに関して、血清ＡＡＴタンパク質レベルにおける約２．１倍以上の変化は、１００ｍｇ／ｋｇのオリゴヌクレオチド組成物で投与された場合に、７日目に観察された。

【０４２０】

０日目の単回投与の平均％ＲＮＡ編集は、例として下の表に示される。

【０４２１】

【表１５】

用量	評価された日	WV-46312	WV-49090	WV-49092
10 mg/kg	28	2.5% (sem: 0.5)	4.0% (sem: 0.9)	7.0% (sem: 1.2)
30 mg/kg	7	60.1% (sem: 4.8)	46.3% (sem: 6.8)	61.6% (sem: 3.9)
30 mg/kg	28	3.8% (sem: 0.7)	7.1% (sem: 1.2)	11.8% (sem:3.1)
100 mg/kg	28	10.0% (sem: 1.5)	16.5% (sem: 4.1)	18.0% (sem:2.7)

sem: 平均の標準誤差。

【０４２２】

投与前レベルに対する０日目の単回投与後の血清ＡＡＴにおける倍率変化は、例として下の表に示される。

【０４２３】

【表１６】

用量	評価された日	WV-46312	WV-49090	WV-49092
10 mg/kg	7	1.6 (sem: 0.1)	1.5 (sem: 0.1)	1.8 (sem: 0.1)
30 mg/kg	7	1.8 (sem: 0.1)	2.0 (sem: 0.2)	2.4 (sem: 0.1)
100 mg/kg	7	2.3 (sem:0.2)	2.7 (sem: 0.3)	2.1 (sem: 0.2)

sem: 平均の標準誤差。

【０４２４】

ある特定の薬物動態（ＰＫ）／薬力学的（ＰＤ）データは、例として下の表に示される。

【０４２５】

【表１７】

化合物	$t_{1/2}$ (日)	EC50 (μg/g)	EC50[a] (μM)	V (mL/kg)	a[b]
WV-46312	4.00	7.04	0.682	143	1.01
WV-49090	7.10	19.6	1.85	229	-0.083
WV-49092	7.54	7.96	0.743	248	0.249

$t_{1/2}$: 肝臓組織における半減期。a: μMへの変換のために使用される平均の基礎重量. b: 用量とバイオアベイラビリティの間の検出力関数のための指数部。

【０４２６】

本明細書で裏付けられる通り、提供される技術は、ＳＥＲＰＩＮＡ１　ＰｉＺアレルからの転写物の効率的な編集を提供し得る。本明細書で裏付けられる通り、提供される技術は、血清ＡＡＴタンパク質における増加を提供し得る。

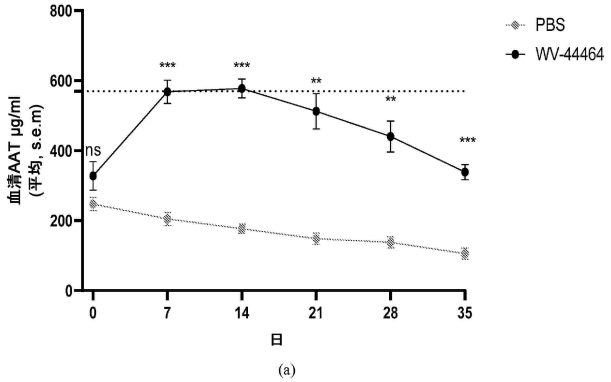
【０４２７】

本明細書には様々な実施形態が説明されており且つ例示されているが、当業者は、本開示で説明されている機能を果たし、及び／又は結果及び／又は利点の１つ以上を達成するための種々の他の手段及び／又は構造を容易に想定し、そのような変形形態及び／又は改良形態の各々は、包含されると見なされる。より一般的には、当業者は、本明細書で説明

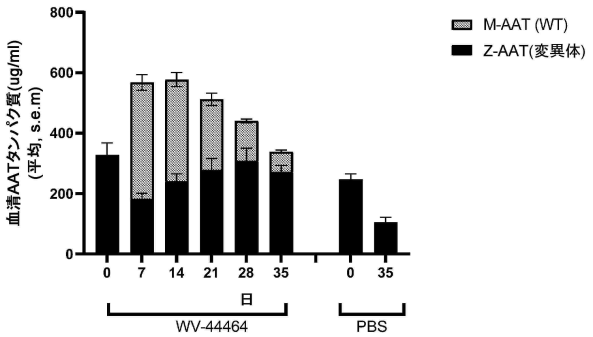
されている全てのパラメーター、寸法、材料、及び構成が、例であることを意味しており、前記実際のパラメーター、寸法、材料、及び／又は構成等が、本開示の教示が使用される特定の適用に依存する場合があることを容易に理解するであろう。当業者は、単に日常的な実験を使用して、本開示の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、又は確認し得るであろう。したがって、前述の実施形態は、単なる例示であり、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内で、特許請求される技術が、具体的に説明されており且つ特許請求されるものとは異なる方法で実践され得ることが理解されることになる。加えて、２つ以上の特徴、系、物品、材料、キット、及び／又は方法の任意の組み合わせは、そのような特徴、系、物品、材料、キット、及び／又は方法が相互に矛盾していない場合には、本開示の範囲内に含まれる。

【図面】

【図１】

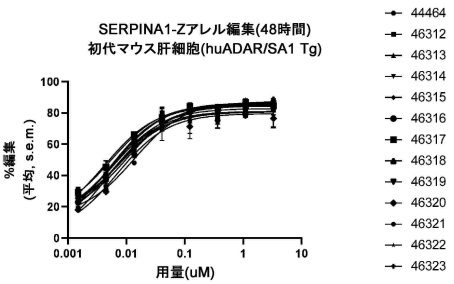


(a)

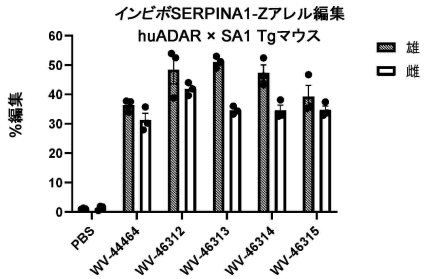


(b)

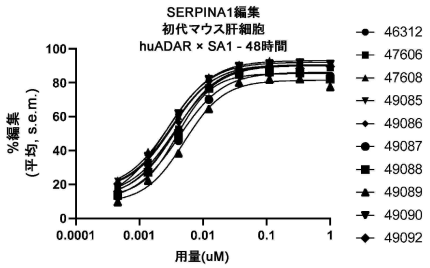
【図２】



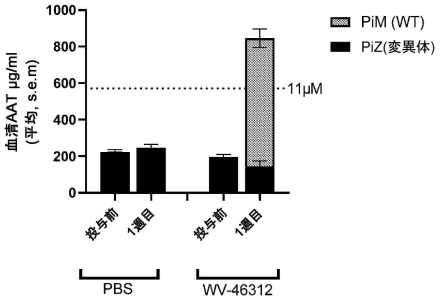
【図３】


インビボSERPINA1-Zアレル編集
huADAR × SA1 Tgマウス
%編集
雄
雌
PBS
WV-44464
WV-46312
WV-46313
WV-46314
WV-46315

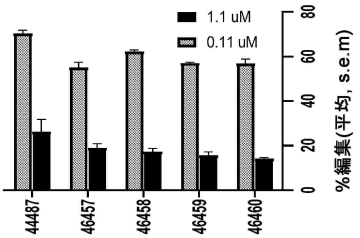
【図４】


SERPINA1編集
初代マウス肝細胞
huADAR × SA1 - 48時間
%編集
(平均, s.e.m.)
用量(uM)
46312
47606
47608
49085
49086
49087
49088
49089
49090
49092

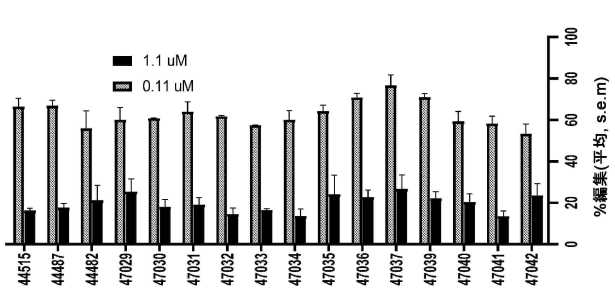
【図５】


血清AAT µg/ml
(平均, s.e.m)
PiM (WT)
PiZ(変異体)
11µM
投与前
1週目
投与前
1週目
PBS
WV-46312

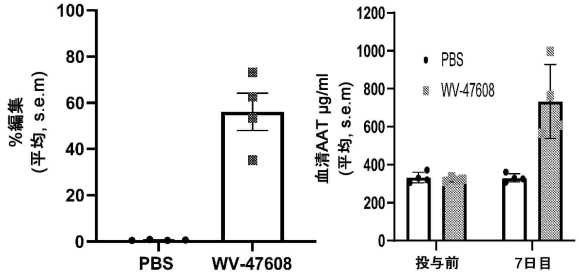
【図６】


1.1 uM
0.11 uM
%編集(平均, s.e.m)
44487
46457
46458
46459
46460

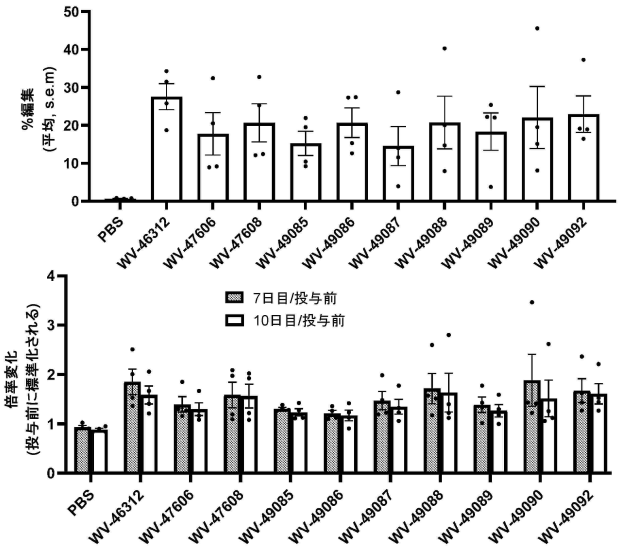
【図７】


1.1 uM
0.11 uM
%編集(平均, s.e.m)
44515
44487
44482
47029
47030
47031
47032
47033
47034
47035
47036
47037
47039
47040
47041
47042

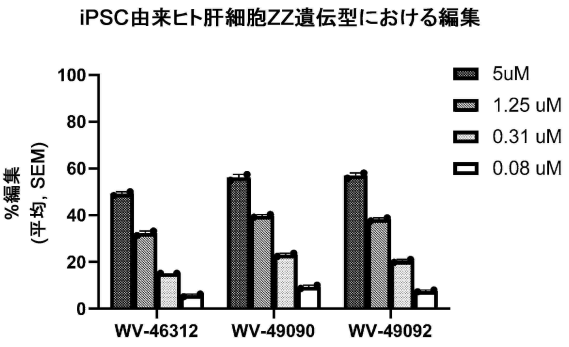
【図８】


%編集
(平均, s.e.m)
PBS
WV-47608
血清AAT μg/ml
(平均, s.e.m)
PBS
WV-47608
投与前
7日目

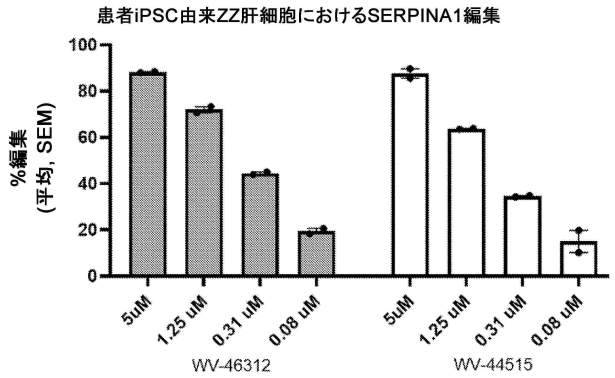
【図９】


%編集
(平均, s.e.m)
PBS
WV-46312
WV-47606
WV-47608
WV-49085
WV-49086
WV-49087
WV-49088
WV-49089
WV-49090
WV-49092
7日目/投与前
10日目/投与前
倍率変化
(投与前に標準化される)

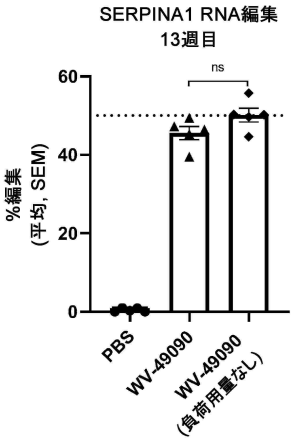
【図１０】


iPSC由来ヒト肝細胞ZZ遺伝型における編集
%編集
(平均, SEM)
5uM
1.25 uM
0.31 uM
0.08 uM
WV-46312
WV-49090
WV-49092

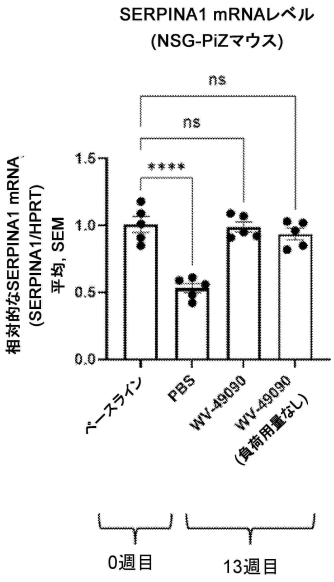
【図１１】



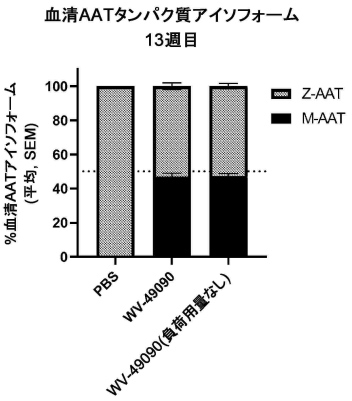
【図１２】



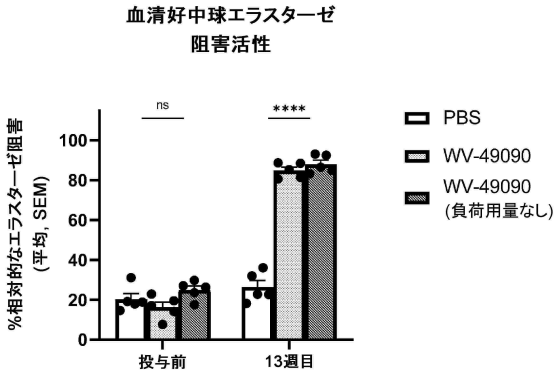
【図１３】



【図１４】



【図１５】


血清好中球エラスターゼ
阻害活性
%相対的なエラスターゼ阻害
(平均, SEM)
ns
****
100
80
60
40
20
0
投与前
13週目
PBS
WV-49090
WV-49090
(負荷用量なし)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/044765

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C12N 15/113 (2022.01)
ADD. - A61K 31/7088; A61P 1/16; A61P 11/00 (2022.01)

CPC - INV. - C12N 15/113 (2022.08)
ADD. - A61P 11/00; A61P 1/16; A61K 31/7088 (2022.08)

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.
A	US 2020/0056173 A1 (WAVE LIFE SCIENCES LTD.) 20 February 2020 (20.02.2020) entire document	1, 34
A	WO 2020/168135 A1 (BEAM THERAPEUTICS INC.) 20 August 2020 (20.08.2020) entire document	1, 34
A	US 2010/0048680 A1 (LIU et al) 25 February 2010 (25.02.2010) entire document	1, 34

☐ 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
27 December 2022	JAN 26 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/044765

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.: 88
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:

Claim 88 is held as an omnibus claim as it refers to an invention "any one of Embodiments 1-425."

3. ☒ Claims Nos.: 25-33, 45-67, 70-87
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

See extra sheet(s).

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.:
1, 34

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/US2022/044765

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 need to be paid.

Group I+: claims 1-24, 34-44, 68, and 69 are drawn to oligonucleotides, oligonucleotide which are conjugates of oligonucleotides thereof, compounds thereof, compounds which are conjugates of compounds thereof, methods for delivering to a system an oligonucleotide thereof, and methods for delivering to a system a compound thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to an oligonucleotide having the structure as shown in instant claim 1, compounds thereof, compounds which are conjugates of compounds thereof, methods for delivering to a system an oligonucleotide thereof, and methods for delivering to a system a compound thereof. It is believed that claims 1 and 34 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional oligonucleotides and/or compounds to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be an oligonucleotide having the structure as shown in instant claim 2, compounds thereof, compounds which are conjugates of compounds thereof, methods for delivering to a system an oligonucleotide thereof, and methods for delivering to a system a compound thereof. Additional oligonucleotides and/or compounds will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on 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.

The inventions listed in 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:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of specific oligonucleotides and compounds, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a oligonucleotide having the core structure of the oligonucleotides as shown in instant claims 1-20; an oligonucleotide which is a conjugate of an oligonucleotide with an additional chemical moiety or a salt thereof; a compound having the core structure of the compounds as shown in instant claims 34-39; a compound which is a conjugate of a compound with an additional chemical moiety or a salt thereof; a method for delivering to a system an oligonucleotide comprising administering to the system a conjugate of the oligonucleotide with an additional chemical moiety or a salt thereof; and a method for delivering to a system a compound comprising administering to the system a conjugate of the compound with an additional chemical moiety or a salt thereof, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2020/0056173 A1 to Wave Life Sciences Ltd. (hereinafter, "Wave").

Wave teaches a oligonucleotide having the core structure of the oligonucleotides as shown in instant claims 1-20 (Para. [0011], the present disclosure provides an oligonucleotide having the structure of formula O-I); an oligonucleotide which is a conjugate of an oligonucleotide with an additional chemical moiety or a salt thereof (Para. [0236], provided oligonucleotide compositions comprises a lipid and an oligonucleotide. In some embodiments, a lipid is conjugated to an oligonucleotide); a compound having the core structure of the compounds as shown in instant claims 34-39 (Para. [0011], the present disclosure provides an oligonucleotide having the structure of formula O-I); a compound which is a conjugate of a compound with an additional chemical moiety or a salt thereof (Para. [0236], provided oligonucleotide compositions comprises a lipid and an oligonucleotide. In some embodiments, a lipid is conjugated to an oligonucleotide); a method for delivering to a system an oligonucleotide comprising administering to the system (Para. [0252], a method of delivering an oligonucleotide to a cell or tissue in a human subject) a conjugate of the oligonucleotide with an additional chemical moiety or a salt thereof (Para. [0236], provided oligonucleotide compositions comprises a lipid and an oligonucleotide. In some embodiments, a lipid is conjugated to an oligonucleotide); and a method for delivering to a system a compound comprising administering to the system (Para. [0252], a method of delivering an oligonucleotide to a cell or tissue in a human subject) a conjugate of the compound with an additional chemical moiety or a salt thereof (Para. [0236], provided oligonucleotide compositions comprises a lipid and an oligonucleotide. In some embodiments, a lipid is conjugated to an oligonucleotide).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

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 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	105	
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	1/16		
C07H 21/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
		C07H	21/00		

(32)優先日 令和4年4月15日(2022.4.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 63/397,320
(32)優先日 令和4年8月11日(2022.8.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 内藤 和彦
(72)発明者 モニアン，パラシャント
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 シヴァリラ，チック シャクティ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 ルー，ゲンリャン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 ヴァルギーズ，チャンドラ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 ジャングランデ，パロマ ホーバン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 カンダサミー，パチャムトゥ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 岩本 直樹
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 清水 護
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 ユ，ホイ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 ヤン，ハイリン

アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３８，ケンブリッジ，コンコード　アヴェニュー　７３３，ウェイブ　ライフ　サイエンシズ　リミテッド内
(72)発明者　ラモア，サラ　ダイアン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３８，ケンブリッジ，コンコード　アヴェニュー　７３３，ウェイブ　ライフ　サイエンシズ　リミテッド内
(72)発明者　チャン，フェンジャオ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３８，ケンブリッジ，コンコード　アヴェニュー　７３３，ウェイブ　ライフ　サイエンシズ　リミテッド内
(72)発明者　ナラヤナン，パドマクマール
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３８，ケンブリッジ，コンコード　アヴェニュー　７３３，ウェイブ　ライフ　サイエンシズ　リミテッド内

Ｆターム（参考）　4C057　BB02 CC01 DD01 MM01 MM09
4C076　AA95 CC16 DD52 DD66 FF70
4C084　AA13 NA13 ZA75 ZC01 ZC20
4C086　AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA13 ZA75 ZC01 ZC20