

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7674077号  
(P7674077)

(45)発行日 令和7年5月9日(2025.5.9)

(24)登録日 令和7年4月28日(2025.4.28)

(51)国際特許分類		F I	
C 1 2 N	15/11 (2006.01)	C 1 2 N	15/11 Z
A 6 1 K	9/127(2025.01)	A 6 1 K	9/127
A 6 1 K	9/51 (2006.01)	A 6 1 K	9/51
A 6 1 K	31/7088(2006.01)	A 6 1 K	31/7088
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00 Z N A
請求項の数 15 (全172頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2019-546855(P2019-546855)	(73)特許権者	513269893
(86)(22)出願日	平成30年2月27日(2018.2.27)		アークトゥラス・セラピューティクス・
(65)公表番号	特表2020-510426(P2020-510426		インコーポレイテッド
	A)		A r c t u r u s T h e r a p e u t
(43)公表日	令和2年4月9日(2020.4.9)		i c s , I n c .
(86)国際出願番号	PCT/US2018/020018		アメリカ合衆国9 2 1 2 1カリフォルニ
(87)国際公開番号	WO2018/160592		ア州サンディエゴ、サイエンス・センタ
(87)国際公開日	平成30年9月7日(2018.9.7)		ー・ドライブ1 0 6 2 8、スウィート2
審査請求日	令和3年2月25日(2021.2.25)		5 0
審判番号	不服2022-21161(P2022-21161/J	(74)代理人	100145403
	1)		弁理士 山尾 憲人
審判請求日	令和4年12月27日(2022.12.27)	(74)代理人	100170520
(31)優先権主張番号	62/465,073		弁理士 笹倉 真奈美
(32)優先日	平成29年2月28日(2017.2.28)	(72)発明者	パトララニー・リンフォン
(33)優先権主張国・地域又は機関			アメリカ合衆国9 2 1 2 1カリフォルニ
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 翻訳可能分子およびその合成

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

修飾されたメッセンジャーRNA（mRNA）を含む組成物であって、  
（Ⅰ）修飾されたmRNAが、発現可能な野生型mRNAのコード領域を含み、  
（a）コード領域におけるウリジン単量体の出現が、野生型mRNAのコード領域と比較して、少なくとも20%低下するように、コード領域の1種または複数のコドンが置き換えられており；および  
（b）修飾されたmRNAが、標的ポリペプチドまたはタンパク質をコードし；および  
（Ⅱ）修飾されたmRNAが、1個または複数の5 - メトキシウリジンおよび1個または複数の5 - メチルシチジンを含み、  
前記組成物が、修飾されたmRNAと同様にコード領域におけるウリジン単量体の出現が減少した同じコード領域配列を有し、そして5 - メトキシウリジンおよび5 - メチルシチジンを欠く、mRNAを含む組成物と比較して、少なくとも3倍低いレベルの二本鎖RNAを含み、および  
組成物が、インビトロ転写合成混合物である、組成物。

【請求項2】

修飾されたmRNAにおけるウリジン単量体の10～100%が、5 - メトキシウリジンである、または修飾されたmRNAにおけるウリジン単量体の50～80%が、5 - メトキシウリジンである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

修飾された mRNA におけるシチジンの 10 ~ 100 % が、5 - メチルシチジンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

修飾された mRNA のコード領域におけるウリジン単量体の出現が、野生型 mRNA のコード領域と比較して、少なくとも 35 % 低下するように、コード領域の 1 種または複数のコドンが置き換えられている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

ウリジン単量体が、コード領域の 5' 端から開始する形で、またはコード領域の 3' 端から開始する形で、またはコード領域全体にわたってランダムに置き換えられている、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 6】

修飾された mRNA が、配列番号 35 ~ 47、76 ~ 88、110 ~ 119 および 147 ~ 159 から選択され、1 個または複数のウリジン単量体が、5 - メトキシウリジンであり、1 個または複数のシチジンが、5 - メチルシチジンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

(i) 修飾された mRNA が、5' キャップ、5' 非翻訳領域、3' 非翻訳領域およびテイル領域をさらに含む、

(ii) 修飾された mRNA が、5' または 3' 非翻訳領域に翻訳エンハンサーをさらに含む、

20

(iii) 修飾された mRNA が、インビトロ、エクスピボまたはインピボで翻訳可能である、または

(iv) 修飾された mRNA が、50 ~ 15,000 個のヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

標的ポリペプチドまたはタンパク質が、

(i) ポリペプチド、タンパク質、タンパク質断片、抗体、抗体断片、ワクチン免疫原またはワクチントキソイド、または

(ii) EPO、AAT、ADIPOQ、F9、TTR および BIRC5 から選択される遺伝子の発現産物またはその断片

である、請求項 1 に記載の組成物。

30

【請求項 9】

修飾された mRNA が、

(i) 標的ポリペプチドまたはタンパク質を発現するネイティブ mRNA と比較して、インピボにおける少なくとも 2 倍増加した翻訳効率、または

(ii) 標的ポリペプチドまたはタンパク質を発現するネイティブ mRNA と比較して、5 分の 1 以下に低下した免疫原性を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

修飾された mRNA をコードする DNA 鋳型を含む、請求項 1 に記載の組成物。

40

【請求項 11】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 12】

担体が、トランスフェクション試薬、ナノ粒子またはリポソームを含む、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

必要とする対象における疾患または状態の少なくとも 1 種の症状を予防、処置または改善することにおける使用のための、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 14】

医学療法における使用のための、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の組成物。

50

## 【請求項 15】

修飾された mRNA が、配列番号 110 ~ 119 から選択され、1 個または複数のウリジン単量体が、5 - メトキシウリジンであり、1 個または複数のシチジンは、5 - メチルシチジンである、請求項 1 に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、分子生物学の分野、翻訳可能分子により生成される生物製剤および治療薬に関する。より具体的には、本発明は、インビボ (in vivo) でのおよび治療薬としての使用のための、活性ポリペプチドまたはタンパク質を作製するための翻訳活性を有する分子の合成のための方法、構造および組成物に関する。

10

## 【0002】

## 配列表

本願は、ARC4097WO\_\_SL.txt と命名された ASCII ファイルとして電子的に提出された配列表を含む。

## 【背景技術】

## 【0003】

治療薬における RNA 分子の使用は、有望な目標である。とりわけ、他の手段だと同じくらい容易にアプローチすることはできない希少疾患に影響を与えるまたはこれを処置するように、RNA 分子を操作し得る。合成 RNA を利用して、ポリペプチドまたはタンパク質、特に、疾患と直接的に関連するその産生および純度を制御または増強することが有用となるであろう。しかし、RNA 治療薬の潜在力の実現は、長い間困難であった。

20

## 【0004】

医薬剤として RNA 分子を使用することの弱点は、治療特性を増強するために構造の変動を制御するまたはこれを変動させる能力の全般的な欠如を含む。薬物成功に関連する特性をモジュレートするための化学構造の修飾または変化に関する予測性が全般的に欠如している。

## 【0005】

例えば、インビボでの治療部分のレベルの増加は、薬物成功における重要な因子である。よって、RNA の翻訳効率を増加させるため、特に、翻訳されるポリペプチドまたはタンパク質の量を増加させるための組成物および方法は、望ましい結果である。

30

## 【0006】

さらに、翻訳可能 RNA の生成効率を増加させる構造的修飾は、RNA の明らかなおよび/または固有の活性を改善し、よって、新たな治療効果に寄与することができる。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0007】

インビトロ (in vitro) およびインビボの両方で活性ポリペプチドおよびタンパク質を提供するための、翻訳活性を有する分子、構造および組成物が差し迫って必要とされている。活性ペプチドおよびタンパク質を産生するための機能的細胞質半減期を有する斯かる新たな分子は、新たな薬物分子および治療モダリティを生じることができる。

40

## 【0008】

医薬における活性ポリペプチドおよびタンパク質を産生および送達するための方法および組成物において使用されるべき、ネイティブ mRNA よりも増加した比活性、寿命または他の特性を有し得る翻訳可能分子およびその合成方法が、必要とされている。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0009】

本発明は、希少疾患のための RNA 剤および他の治療モダリティを設計および実行するための広い範囲のプラットフォームのための方法および組成物を提供する。

## 【0010】

50

本開示は、様々な設定において、活性ポリペプチド、タンパク質またはそれらの断片の提供に使用することができる、翻訳活性を有する新規分子のための方法および組成物を含む。

【0011】

一部の態様では、本発明は、転写されてRNAを提供することができるDNA分子を提供するための工程を含む、RNAを作製するためのプロセスを提供する。DNAにおいて、DNAのオープンリーディングフレームにおけるある特定のコドンは、代替コドンで置き換えることができ、コドンは、読み枠におけるインフレーム位置にある。DNA分子は、産物混合物を形成するように、ヌクレオシド三リン酸、5'キャップ、および1種または複数の化学修飾されたヌクレオシド三リン酸の存在下で転写され得る。RNAは、混合物から単離および精製することができる。RNAは、天然のおよび化学修飾されたヌクレオチドを含有することができる。

10

【0012】

ある特定の態様では、本発明は、RNAの合成のための方法を提供する。RNAを作製するためのプロセスは、転写されてRNAを提供することができるDNA分子を提供するための工程を含むことができる。DNAにおいて、DNAのオープンリーディングフレームにおけるある特定のデオキシアデノシンヌクレオチドは、非デオキシアデノシンヌクレオチドで置き換えることができる。DNAは、非コード鎖を転写するためのプロモーターをさらに含むことができる。DNA分子は、産物混合物を形成するように、ヌクレオシド三リン酸、5'キャップ、および1種または複数の化学修飾されたヌクレオシド三リン酸の存在下で転写され得る。RNAは、混合物から単離および精製することができる。RNAは、天然のおよび化学修飾されたヌクレオチドを含有することができる。

20

【0013】

本発明のプロセスによって作製されたRNA産物分子は、ポリペプチドおよびタンパク質を産生するための機能的細胞質半減期を有することができる。ペプチドおよびタンパク質は、治療モダリティのために、ならびにワクチンおよび免疫療法における使用のために活性であり得る。

【0014】

本発明のプロセスによって作製されたRNA分子は、特に、細胞の細胞質において長い半減期を有し得る、翻訳可能メッセンジャー分子であり得る。本発明の翻訳可能メッセンジャー分子のより長い持続時間は、疾患を改善、予防または処置するために活性な翻訳産物を提供するために有意であり得る。

30

【0015】

本開示は、ネイティブmRNAよりも増加した比活性および/または寿命を有する翻訳可能分子のためのある範囲の構造を提供する。本発明の翻訳可能分子は、医薬において、また、活性ペプチドおよびタンパク質を産生および送達するための方法および組成物のために使用することができる。

【0016】

本発明は、ポリペプチドおよびタンパク質を提供および送達するための増強された特性を有する翻訳可能RNA分子を作製するためのプロセスをさらに提供する。

40

【0017】

本開示の実施形態は、広範囲の新規翻訳可能メッセンジャーRNA分子を提供することができる。翻訳可能メッセンジャー分子は、様々な化学修飾されたヌクレオチドを含有することができる。

【0018】

本発明の翻訳可能分子を使用して、インビトロ、エクスピボ(ex vivo)またはインビボでポリペプチドまたはタンパク質を提供することができる。

【0019】

本発明の翻訳可能メッセンジャー分子は、発現産物、ポリペプチド、タンパク質またはその断片の高効率発現を提供するように設計することができる。発現は、インビトロ、エ

50

クスビボまたはインビボであり得る。

【 0 0 2 0 】

一部の実施形態では、本発明のメッセンジャー分子は、同じ発現産物を提供するネイティブ成熟 m R N A よりも増加した細胞質半減期を有する。本発明の構造および組成物は、ネイティブ成熟 m R N A に関して増加した機能的半減期を提供することができる。

【 0 0 2 1 】

さらなる態様では、本発明の翻訳可能メッセンジャー分子は、ネイティブ成熟 m R N A と比較して、ポリペプチドまたはタンパク質産物を提供する薬物としての増加した活性を提供することができる。一部の実施形態では、翻訳可能分子は、効果的な治療法に要求されるであろう予想される用量レベルを低下させることができる。

10

【 0 0 2 2 】

追加的な実施形態では、本発明は、対象における疾患または状態を改善、予防または処置するための方法であって、本発明の翻訳可能分子を含有する組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 2 3 】

疾患または状態は、とりわけ、希少疾患、慢性疾患、肝臓疾患またはがんであり得る。

【 0 0 2 4 】

ある特定の実施形態では、本発明は、翻訳可能 R N A 分子を含有する組成物を哺乳類に投与することにより、インビボでポリペプチドまたはタンパク質を産生するための方法を提供する。ポリペプチドまたはタンパク質は、対象または哺乳類の疾患または状態において欠損され得る。

20

【 0 0 2 5 】

本発明は、翻訳可能分子を細胞にトランスフェクトすることにより、インビトロまたはインビボで治療ポリペプチドまたはタンパク質を産生するための方法をさらに提供する。ポリペプチドまたはタンパク質は、対象または哺乳類の疾患または状態において欠損することができる。

【 0 0 2 6 】

本発明の実施形態は、次のものを含む：

【 0 0 2 7 】

標的ポリペプチドまたはタンパク質を提供するために発現可能な R N A であって、R N A のコード配列領域におけるウリジンの出現が、標的ポリペプチドまたはタンパク質を提供するために発現可能な野生型 m R N A と比較して、少なくとも 2 0 % 低下しており、R N A が、1 個または複数の 5 - メトキシウリジンを含有する、R N A 。

30

【 0 0 2 8 】

R N A におけるウリジンの 1 0 ~ 1 0 0 % が、5 - メトキシウリジンである、上述の R N A 。1 個または複数の 5 - メチルシチジンを含有する、上述の R N A 。R N A におけるシチジンの 1 0 ~ 1 0 0 % が、5 - メチルシチジンである、上述の R N A 。

【 0 0 2 9 】

R N A のコード配列領域におけるウリジンの出現が、標的ポリペプチドまたはタンパク質を提供するために発現可能な野生型 m R N A と比較して、少なくとも 3 5 % 低下している、上述の R N A 。

40

【 0 0 3 0 】

標的ポリペプチドまたはタンパク質に対して少なくとも 7 5 % 同一性を有するポリペプチドまたはタンパク質の発現のために翻訳可能である、上述の R N A 。標的ポリペプチドまたはタンパク質に対して少なくとも 8 5 % 同一性、または 9 0 % 同一性、または 9 5 % 同一性を有するポリペプチドまたはタンパク質の発現のために翻訳可能である、上述の R N A 。

【 0 0 3 1 】

5 ' キャップ、5 ' 非翻訳領域、コード領域、3 ' 非翻訳領域およびテイル領域を含む、上述の R N A 。5 ' または 3 ' 非翻訳領域に翻訳エンハンサーを含む、上述の R N A 。

50

## 【0032】

インビトロ、エキスピボまたはインビボで翻訳可能である、上述のRNA。50～15,000個のヌクレオチドを含む、上述のRNA。標的ポリペプチドまたはタンパク質が、ポリペプチド、タンパク質、タンパク質断片、抗体、抗体断片、ワクチン免疫原またはワクチントキソイドである、上述のRNA。

## 【0033】

標的ポリペプチドまたはタンパク質を発現するネイティブmRNAと比較して、インビボにおける少なくとも2倍増加した翻訳効率を有する、上述のRNA。標的ポリペプチドまたはタンパク質を発現するネイティブmRNAと比較して、5分の1以下に低下した免疫原性を有する、上述のRNA。

10

## 【0034】

標的ポリペプチドまたはタンパク質が、EPO、AAT、ADIPOQ、F9、TTRおよびBIRC5から選択される遺伝子の発現産物またはその断片である、上述のRNA。

## 【0035】

本発明の実施形態は、上述のRNAをコードするDNAをさらに企図する。

## 【0036】

一部の態様では、本発明は、上述のRNAおよび薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。担体は、トランスフェクション試薬、ナノ粒子またはリポソームを含むことができる。

## 【0037】

本発明は、それを必要とする対象における疾患または状態の少なくとも1種の症状を予防、処置または改善するための方法であって、上述の組成物を対象に投与することを含む方法を含む。組成物は、医学療法において、またはヒトもしくは動物の身体の処置において使用することができる。

20

## 【0038】

さらなる実施形態では、本発明は、標的ポリペプチドまたはタンパク質の発現のために転写可能となり得るある範囲のDNA鋳型であって、DNA鋳型が、非コード配列鋳型領域を含み、非コード配列鋳型領域におけるデオキシアデノシンヌクレオチドが、非デオキシアデノシンヌクレオチドで置き換えられ、鋳型領域におけるデオキシアデノシンの出現が、標的ポリペプチドまたはタンパク質の発現のために転写可能な野生型遺伝子と比較して、少なくとも20%低下している、DNA鋳型を含む。

30

## 【0039】

DNA鋳型は、二本鎖であり得、非コード鋳型鎖に相補的なコード非鋳型鎖(coding non-template strand)を含むことができる。DNA鋳型は、標的ポリペプチドまたはタンパク質の発現のために転写可能な野生型遺伝子と比較して少なくとも35%低下した、鋳型領域におけるデオキシアデノシンの出現を有することができる。DNA鋳型は、標的ポリペプチドまたはタンパク質に対して少なくとも75%同一性を有するポリペプチドまたはタンパク質の発現のために転写可能であり得る。DNA鋳型は、標的ポリペプチドまたはタンパク質に対して少なくとも85%同一性、または90%同一性、または95%同一性を有するポリペプチドまたはタンパク質の発現のために転写可能であり得る。DNA鋳型は、EPO、AAT、ADIPOQ、F9、TTRおよびBIRC5から選択される遺伝子の発現産物またはその断片である標的ポリペプチドまたはタンパク質を有することができる。DNA鋳型は、プラスミド、直鎖状ポリヌクレオチド、PCR産物、合成オリゴヌクレオチド、クローニングされたオリゴヌクレオチドまたは逆転写されたRNAを含むことができる。

40

## 【0040】

本発明は、標的ポリペプチドまたはタンパク質を発現するためのRNAコード領域を有するRNAを作製するためのプロセスであって、

RNAをコードする非コード鋳型領域を含むDNA分子を提供することであって、RNAコード領域をコードする非コード鋳型領域の部分におけるデオキシアデノシンヌクレオ

50

チドが、非デオキシアデノシンヌクレオチドにより置き換えられ、DNAが、鋳型領域を転写するためのプロモーターをさらに含む、提供すること、

ヌクレオシド三リン酸および1種または複数の化学修飾されたヌクレオシド三リン酸の存在下で鋳型領域を転写して、産物混合物を形成すること、

RNAを単離することであって、RNAが、天然のおよび化学修飾されたヌクレオチドを含む、単離すること

を含む、プロセスをさらに企図する。

#### 【0041】

上述のプロセスにおいて、化学修飾されたヌクレオシドは、5 - メトキシウリジンであり得る。化学修飾されたヌクレオシドは、5 - メトキシウリジンおよび5 - メチルシチジンであり得る。

10

#### 【0042】

一部の実施形態では、化学修飾されたヌクレオシドは、5 - ヒドロキシウリジン、5 - メチルウリジン、5 , 6 - ジヒドロ - 5 - メチルウリジン、2' - O - メチルウリジン、2' - O - メチル - 5 - メチルウリジン、2' - フルオロ - 2' - デオキシウリジン、2' - アミノ - 2' - デオキシウリジン、2' - アジド - 2' - デオキシウリジン、4 - チオウリジン、5 - ヒドロキシメチルウリジン、5 - カルボキシウリジン、5 - カルボキシメチルエステルウリジン、5 - ホルミルウリジン、5 - メトキシウリジン、5 - プロピニルウリジン、5 - プロモウリジン、5 - ヨードウリジン、5 - フルオロウリジン、シュードウリジン、2' - O - メチル - シュードウリジン、N<sup>1</sup> - ヒドロキシシュードウリジン、N<sup>1</sup> - メチルシュードウリジン、2' - O - メチル - N<sup>1</sup> - メチルシュードウリジン、N<sup>1</sup> - エチルシュードウリジン、N<sup>1</sup> - ヒドロキシメチルシュードウリジンおよびアラウリジン (Arauridine) から選択することができる。

20

#### 【0043】

上述のプロセスにおいて、化学修飾されたヌクレオシドは、RNAにおける化学修飾されていない以外は同じヌクレオチドの10 ~ 100 %、またはRNAにおける化学修飾されていない以外は同じヌクレオチドの50 ~ 100 %、またはRNAにおける化学修飾されていない以外は同じヌクレオチドの10 ~ 80 %、またはRNAにおける化学修飾されていない以外は同じヌクレオチドの50 ~ 80 %を置き換えることができる。

#### 【0044】

30

上述のプロセスにおいて、鋳型領域におけるデオキシアデノシンの出現は、標的ポリペプチドまたはタンパク質の発現のために転写可能な野生型遺伝子と比較して、少なくとも20 %低下していてもよい。上述のプロセスにおいて、鋳型領域におけるデオキシアデノシンの出現は、標的ポリペプチドまたはタンパク質の発現のために転写可能な野生型遺伝子と比較して、少なくとも35 %低下している。

#### 【0045】

ある特定の実施形態では、DNAを転写する工程は、5' キャップと共に行うことができる。RNAは、5' キャップ、5' 非翻訳領域、コード領域、3' 非翻訳領域およびテイル領域を含むことができる。転写する工程は、SP6、T7またはT3ファージRNAポリメラーゼ等、RNAポリメラーゼにより行うことができる。プロモーターは、二本鎖であり得る。

40

#### 【0046】

上述のプロセスにおいて、産物混合物における二本鎖RNA不純物のレベルは、デオキシアデノシンヌクレオチドを置き換えない同じプロセスと比較して、2分の1以下に低下していてもよい。産物混合物における二本鎖RNA不純物のレベルは、全RNAの5 %未満、または1 %未満、または0.1 %未満であり得る。

#### 【0047】

本発明の実施形態は、上述のプロセスの産物を含む合成RNAも企図する。

#### 【0048】

本発明は、上述のRNAおよび薬学的に許容される担体を含む組成物を含む。担体は、

50

トランスフェクション試薬、ナノ粒子またはリボソームを含むことができる。

【0049】

一部の態様では、本発明は、上述のRNAの組成物を対象に投与することにより、それを必要とする対象における疾患または状態の少なくとも1種の症状を予防、処置または改善するための方法を含む。

【0050】

組成物は、医学療法のために、またはヒトもしくは動物の身体の処置において使用することができる。組成物は、それを必要とする対象における疾患または状態を予防、改善、発病遅延または処置するための医薬の調製または製造に使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1】図1は、本発明の翻訳可能ARC-RNA分子の産物のためのプロセスを示す。転写されて標的化産物RNAを提供することができる、ヌクレオチドの非コード鋳型鎖を有する二本鎖DNA分子が提供される。二本鎖DNAは、鋳型鎖におけるオープンリーディングフレームを含有し、この鋳型は、野生型またはネイティブバージョン由来の代替変種である。図1に示す通り、ある特定のデオキシアデノシンヌクレオチドは、鋳型において、非デオキシアデノシンヌクレオチドによって置き換えることができる一方、標的産物へのコドン割り当ては保存することができる(S101)。二本鎖DNAは、T7プロモーター等、鋳型鎖を転写するための二本鎖プロモーターをさらに含む。DNAは、産物混合物を形成するように、5'キャップ(図示)を含んでいてもよいヌクレオシド三リン酸の存在下で1種または複数の化学修飾されたヌクレオシド三リン酸と共に転写され得る(S103)。ARC-RNA産物は、産物混合物から単離および精製され得る(S105)。ARC-RNA産物は、増強された翻訳効率および特性を有する、天然のおよび化学修飾されたヌクレオチドを含有する翻訳可能分子である。

【0052】

【図2】図2は、本発明の翻訳可能ARC-RNA分子の産物のためのプロセスを示す。転写されて産物RNAを提供することができる、ヌクレオチドの非コード鋳型鎖を有する一本鎖DNA分子が提供される。DNAは、鋳型鎖におけるオープンリーディングフレームを含有し、この鋳型は、野生型またはネイティブバージョン由来の代替変種である。図2に示す通り、ある特定のデオキシアデノシンヌクレオチドは、鋳型において非デオキシアデノシンヌクレオチドによって置き換えることができる一方、標的産物へのコドン割り当ては、保存することができる(S101)。DNAは、産物混合物を形成するように、プロモーターをさらに含む。DNAは、5'キャップを含んでいてもよいヌクレオシド三リン酸の存在下で1種または複数の化学修飾されたヌクレオシド三リン酸と共に転写され得る(S103)。ARC-RNA産物は、産物混合物から単離および精製され得る(S105)。

【0053】

【図3】図3は、本発明の翻訳可能分子のための鋳型を提供するための方法の実施形態を示す。鋳型のORFの参照配列に基づき、ある特定のデオキシアデノシンヌクレオチドは、鋳型において、非デオキシアデノシンヌクレオチドによって置き換えることができる一方、標的産物へのコドン割り当ては、保存することができる。一部の方法では、デオキシアデノシンヌクレオチドは、ORFの5'端から開始する形で置き換えることができる。さらに別の方法では、デオキシアデノシンヌクレオチドは、ORFの3'端から開始する形で置き換えることができる。追加的な方法では、デオキシアデノシンヌクレオチドは、ORF全体にわたってランダムに置き換えることができる。

【0054】

【図4】図4は、本発明の翻訳可能分子のための驚くほど増加したヒトEPOタンパク質産生の結果を示す。鋳型鎖のオープンリーディングフレームにおける低下したデオキシアデノシンヌクレオチドと共に、相補的非鋳型鎖における低下したデオキシチミジンヌクレオチド(低下したT)を有するDNA鋳型を使用して、ヒトEPO ARC-RNAを含

10

20

30

40

50



成した。5 - メトキシウリジン ( 5 M e O U 、 1 0 0 % ) による合成も実行した。M E S S E N G E R M A X トランスフェクション試薬を使用して、A R C - R N A を H E P A 1 - 6 細胞にトランスフェクトした。トランスフェクション 2 4 時間後に細胞培養培地を収集した。E L I S A を使用して、同様に低下した T を有する野生型 m R N A と比較して、A R C - R N A ( 5 M e O U ) によるタンパク質産生を検出した。図 4 は、野生型 h E P O m R N A ( U T P ) と比較して、A R C - R N A ( 5 M e O U ) の驚くほど高い翻訳効率を示す。

【 0 0 5 5 】

【図 5】図 5 は、本発明の翻訳可能分子のための驚くほど増加したヒト F 9 タンパク質産生の結果を示す。鋳型鎖のオープンリーディングフレームにおける低下したデオキシアデノシンヌクレオチドと共に、相補的非鋳型鎖における低下したデオキシチミジンヌクレオチド ( 「低下した T」 ) を有する DNA 鋳型を使用して、ヒト F 9 A R C - R N A を合成した。5 - メトキシウリジン ( 5 M e O U 、 1 0 0 % ) による合成も実行した。M E S S E N G E R M A X トランスフェクション試薬を使用して、A R C - R N A を H E P A 1 - 6 細胞にトランスフェクトした。トランスフェクション 2 4 時間後に細胞培養培地を収集した。E L I S A を使用して、同様に低下した T を有する野生型 m R N A と比較して、A R C - R N A ( 5 M e O U ) によるタンパク質産生を検出した。図 5 は、野生型 h F 9 m R N A ( U T P ) と比較して、A R C - R N A ( 5 M e O U ) の驚くほど高い翻訳効率を示す。

【 0 0 5 6 】

【図 6】図 6 は、本発明の h F 9 翻訳可能分子を合成するためのプロセスにおける驚くほど低下した不純物レベルの結果を示す。図 6 は、合成混合物における二本鎖 R N A 不純物を検出するためのドットプロットの結果を示す ( ニトロセルロース膜、d s R N A を検出するための J 2 抗体 ) 。h F 9 のために翻訳可能な A R C - R N A ( 5 M e O U ) 合成産物は、5 M e O U を含まず T が同様に低下した野生型 m R N A 合成産物と比較して、驚くほど低下したドットプロット強度を示した。よって、鋳型の低下した T 組成による A R C - R N A ( 5 M e O U ) 合成プロセスは、合成混合物における二本鎖 R N A 不純物レベルを驚くほど低下させた。本発明の A R C - R N A ( 5 M e O U ) 分子を合成するためのプロセスは、驚くほど低下したレベルの二本鎖 R N A 不純物を提供した。

【 0 0 5 7 】

【図 7】図 7 は、本発明の h A A T 翻訳可能分子を合成するためのプロセスにおける驚くほど低下した不純物レベルの結果を示す。図 7 は、合成混合物における二本鎖 R N A 不純物を検出するためのドットプロットの結果を示す ( ニトロセルロース膜、d s R N A を検出するための J 2 抗体 ) 。h A A T のために翻訳可能な A R C - R N A ( 5 M e O U ) 合成産物は、5 M e O U を含まず T が同様に低下した野生型 m R N A 合成産物と比較して、驚くほど低下したドットプロット強度を示した。よって、鋳型の低下した T 組成による A R C - R N A ( 5 M e O U ) 合成プロセスは、合成混合物における二本鎖 R N A 不純物レベルを驚くほど低下させた。本発明の A R C - R N A ( 5 M e O U ) 分子を合成するためのプロセスは、驚くほど低下したレベルの二本鎖 R N A 不純物を提供した。

【 0 0 5 8 】

【図 8】図 8 は、本発明の翻訳可能分子のための驚くほど増加したヒトアディポネクチンタンパク質産生の結果を示す。鋳型鎖のオープンリーディングフレームにおける低下したデオキシアデノシンヌクレオチドと共に、相補的非鋳型鎖における低下したデオキシチミジンヌクレオチド ( 「低下した T」 ) を有する DNA 鋳型を使用して、ヒトアディポネクチン A R C - R N A を合成した。5 - メトキシウリジン ( 5 M e O U 、 1 0 0 % ) による合成も実行した。M E S S E N G E R M A X トランスフェクション試薬を使用して、A R C - R N A を H E P A 1 - 6 細胞にトランスフェクトした。トランスフェクション 2 4 時間後に細胞培養培地を収集した。E L I S A を使用して、同様に低下した T を有する野生型 m R N A と比較して、A R C - R N A ( 5 M e O U ) によるタンパク質産生を検出した。図 8 は、野生型ヒトアディポネクチン m R N A ( U T P ) と比較して、A R C - R N A

(5 MeOU)の驚くほど高い翻訳効率を示す。ARC-RNA(5 MeOU)の翻訳効率はまた、N<sup>1</sup>-メチルシュードウリジン(100%)により作製された同様のRNAである、ヒトアディポネクチンmRNA(N1MPU)と比較して、驚くほどより高かった。  
【0059】

【図9】図9は、本発明のヒトアディポネクチン翻訳可能分子を合成するためのプロセスにおける驚くほど低下した不純物レベルの結果を示す。図9は、合成混合物における二本鎖RNA不純物を検出するためのドットプロットの結果を示す(ニトロセルロース膜、dsRNAを検出するためのJ2抗体)。ヒトアディポネクチンのために翻訳可能なARC-RNA(5 MeOU)合成産物は、5 MeOUを含まずTが同様に低下した野生型mRNA合成産物と比較して、驚くほど低下したドットプロット強度を示した。よって、鋳型の低下したT組成によるARC-RNA(5 MeOU)合成プロセスは、合成混合物における二本鎖RNA不純物レベルを驚くほど低下させた。本発明のARC-RNA(5 MeOU)分子を合成するためのプロセスは、驚くほど低下したレベルの二本鎖RNA不純物を提供した。

10

【0060】

【図10】図10は、本発明の翻訳可能分子のための驚くほど増加したカニクイザルcMEPOタンパク質産生の結果を示す。鋳型鎖のオープンリーディングフレームにおける低下したデオキシアデノシンヌクレオチドと共に、非鋳型鎖における低下した相補的デオキシチミジンヌクレオチド(「低下したT」)を有するDNA鋳型を使用して、カニクイザルcMEPO ARC-RNAを合成した。5-メトキシウリジン(5 MeOU、100%)による合成も実行した。MESSENGERMAXトランスフェクション試薬を使用して、ARC-RNAをHEPA1-6細胞にトランスフェクトした。トランスフェクション24時間後に細胞培養培地を収集した。ELISAを使用して、同様に低下したTを有する野生型mRNAと比較して、ARC-RNA(5 MeOU)によるタンパク質産生を検出した。図10は、野生型カニクイザルcMEPO mRNA(UTP)と比較して、ARC-RNA(5 MeOU)の驚くほど高い翻訳効率を示す。ARC-RNA(5 MeOU)の翻訳効率はまた、N<sup>1</sup>-メチルシュードウリジン(100%)により作製された同様のRNAである、cMEPO mRNA(N1MPU)と比較して、驚くほどより高かった。

20

【0061】

【図11】図11は、本発明のマウスEPO翻訳可能分子を合成するためのプロセスにおける驚くほど低下した不純物レベルの結果を示す。図11は、合成混合物における二本鎖RNA不純物を検出するためのドットプロットの結果を示す(ニトロセルロース膜、dsRNAを検出するためのJ2抗体)。マウスEPOのために翻訳可能なARC-RNA(5 MeOU)合成産物は、5 MeOUを含まずTが同様に低下した野生型mRNA合成産物と比較して、驚くほど低下したドットプロット強度を示した。同じ条件および合成下で、マウスEPOのために翻訳可能なARC-RNA(5 MC/5 MeOU)合成産物はまた、5 MC/5 MeOUを含まない野生型mRNA合成産物と比較して、驚くほどさらに低下したドットプロット強度を示した。よって、鋳型の低下したT組成によるARC-RNA(5 MC/5 MeOU)合成プロセスは、合成混合物における二本鎖RNA不純物レベルを驚くほど低下させた。図11に示す通り、同様の有利に低下した二本鎖RNA不純物レベルが、サルmAdipo mRNAおよびmfEPO mRNAのための合成混合物において見出された。

30

40

【0062】

【図12】図12は、本発明の翻訳可能分子に対する低下した免疫原性の結果を示す。図12は、本発明のcMEPO ARC-RNAによりヒト樹状細胞(DC)において生成される、IFN-aに関するサイトカインアッセイの結果を示す。他のNTPと共にUTPのみにより、または他のNTPと共に5 MeOUにより、または他のNTPと共に5 MC/5 MeOUの組合せにより、ARC-RNAを合成した。5 MCおよび5 MeOUは、合成において100%で使用された。5 MeOUまたは5 MC/5 MeOUの組合せに

50

より合成された A R C - R N A は、I F N - a の生成において著しく低下した免疫原性を示した。

【 0 0 6 3 】

【 図 1 3 】 図 1 3 は、本発明の翻訳可能分子に対する低下した免疫原性の結果を示す。図 1 3 は、本発明の c m E P O A R C - R N A によりヒト樹状細胞 ( D C ) において生成される、ランテスに関するサイトカインアッセイの結果を示す。他の N T P と共に U T P のみにより、または他の N T P と共に 5 M e O U により、または他の N T P と共に 5 M C / 5 M e O U の組合せにより、A R C - R N A を合成した。5 M C および 5 M e O U は、合成において 1 0 0 % で使用された。5 M e O U または 5 M C / 5 M e O U の組合せにより合成された A R C - R N A は、ランテスの生成において著しく低下した免疫原性を示した。

10

【 0 0 6 4 】

【 図 1 4 】 図 1 4 は、本発明の翻訳可能分子に対する低下した免疫原性の結果を示す。図 1 4 は、本発明の c m E P O A R C - R N A によりヒト樹状細胞 ( D C ) において生成される、I L - 6 に関するサイトカインアッセイの結果を示す。他の N T P と共に U T P のみにより、または他の N T P と共に 5 M e O U により、または他の N T P と共に 5 M C / 5 M e O U の組合せにより、A R C - R N A を合成した。5 M C および 5 M e O U は、合成において 1 0 0 % で使用された。5 M e O U または 5 M C / 5 M e O U の組合せにより合成された A R C - R N A は、I L - 6 の生成において著しく低下した免疫原性を示した。

20

【 0 0 6 5 】

【 図 1 5 】 図 1 5 は、本発明の翻訳可能分子に対する低下した免疫原性の結果を示す。図 1 5 は、本発明の c m E P O A R C - R N A によりヒト樹状細胞 ( D C ) において生成される、M I P - 1 a に関するサイトカインアッセイの結果を示す。他の N T P と共に U T P のみにより、または他の N T P と共に 5 M e O U により、または他の N T P と共に 5 M C / 5 M e O U の組合せにより、A R C - R N A を合成した。5 M C および 5 M e O U は、合成において 1 0 0 % で使用された。5 M e O U または 5 M C / 5 M e O U の組合せにより合成された A R C - R N A は、M I P - 1 a の生成において著しく低下した免疫原性を示した。

【 0 0 6 6 】

【 図 1 6 】 図 1 6 は、本発明の翻訳可能分子のためのインビボにおける驚くほど増加したヒト E P O タンパク質産生の結果を示す。図 1 6 は、h E P O A R C - m R N A を 0 . 3 m g / k g 用量でマウスに注射した後の、h E P O タンパク質発現に関する結果を示す。マウス血清における h E P O を E L I S A によって測定した。他の N T P と共に 5 M e O U を使用して、低下した T 組成の鋳型により A R C - R N A を合成した。5 M e O U は、合成において 1 0 0 % で使用された。低下した T 組成の鋳型を使用して 5 M e O U により合成された A R C - R N A は、インビボにおける著しく増加したタンパク質産生を示し、約 2 倍増加した。

30

【 0 0 6 7 】

【 図 1 7 】 図 1 7 は、本発明の翻訳可能分子のためのインビボにおける驚くほど増加したカニクイザル E P O タンパク質産生の結果を示す。図 1 7 は、c m E P O A R C - m R N A を 0 . 3 m g / k g 用量でマウスに注射した後の、c m E P O タンパク質発現に関する結果を示す。マウス血清における c m E P O を E L I S A によって測定した。他の N T P と共に 5 M e O U を使用して、低下した T 組成の鋳型により A R C - R N A を合成した。5 M e O U は、合成において 1 0 0 % で使用された。低下した T 組成の鋳型を使用して 5 M e O U により合成された A R C - R N A は、インビボにおける著しく増加したタンパク質産生を示し、3 倍を超えて増加した。

40

【 0 0 6 8 】

【 図 1 8 】 図 1 8 は、本発明の翻訳可能分子のためのインビボにおける驚くほど増加したヒト F 9 タンパク質産生の結果を示す。図 1 8 は、h F 9 A R C - m R N A を 0 . 3 m

50

g / k g 用量でマウスに注射した後の、h F 9 タンパク質発現に関する結果を示す。マウス血清における h F 9 を E L I S A によって測定した。他の N T P と共に 5 M e O U を使用して、低下した T 組成の鋳型により A R C - R N A を合成した。5 M e O U は、合成において 1 0 0 % で使用された。低下した T 組成の鋳型を使用して 5 M e O U により合成された A R C - R N A は、インビボにおける著しく増加したタンパク質産生を示し、約 2 倍増加した。

【 0 0 6 9 】

【 図 1 9 】 図 1 9 は、本発明の翻訳可能分子のためのインビボにおける驚くほど増加したヒト A d i p o タンパク質産生の結果を示す。図 1 9 は、h A d i p o A R C - m R N A を 0 . 3 m g / k g 用量でマウスに注射した後の、h A d i p o タンパク質発現に関する結果を示す。マウス血清における h A d i p o を E L I S A によって測定した。他の N T P と共に 5 M e O U を使用して、低下した T 組成の鋳型により A R C - R N A を合成した。5 M e O U は、合成において 1 0 0 % で使用された。低下した T 組成の鋳型を使用して 5 M e O U により合成された A R C - R N A は、インビボにおける著しく増加したタンパク質産生を示し、約 2 倍増加した。

10

【 0 0 7 0 】

【 図 2 0 】 図 2 0 は、本発明の翻訳可能分子のためのインビボにおける驚くほど増加したヒト A A T タンパク質産生の結果を示す。図 2 0 は、h A A T A R C - m R N A を 0 . 3 m g / k g 用量でマウスに注射した後の、h A A T タンパク質発現に関する結果を示す。マウス血清における h A A T を E L I S A によって測定した。他の N T P と共に 5 M e O U を使用して、低下した T 組成の鋳型により A R C - R N A を合成した。5 M e O U は、合成において 1 0 0 % で使用された。低下した T 組成の鋳型を使用して 5 M e O U により合成された A R C - R N A は、インビボにおける著しく増加したタンパク質産生を示し、最大約 4 倍増加した。

20

【 0 0 7 1 】

【 図 2 1 】 図 2 1 は、インビボにおける本発明の翻訳可能分子に対する低下した免疫原性の結果を示す。図 2 1 は、本発明の h E P O A R C - R N A ( 5 M e O U ) を使用してマウスにおいて生成され、注射 6 時間後に血清において検出される、サイトカインアッセイの結果を示す。5 M e O U および低下した T 組成の鋳型により合成された A R C - R N A は、同じ配列を有し、天然ヌクレオチドのみを含有する合成 m R N A と比較して、著しく低下した免疫原性を示した。h E P O A R C - R N A ( 5 M e O U ) は、U T P 対照と比較して、インビボでサイトカイン応答を刺激しなかった。

30

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 7 2 】

本発明は、治療用途に使用されるべき、ある範囲の新規薬剤および組成物を提供する。本発明の分子および組成物は、例えば、希少疾患および慢性疾患をとりわけ含む疾患を改善、予防または処置するために使用することができる。

【 0 0 7 3 】

一部の実施形態では、本発明は、ヒトポリペプチド、タンパク質またはその断片を発現させるための、合成の、精製されたおよび / または単離された翻訳可能ポリヌクレオチド分子であって、天然のおよび化学修飾されたヌクレオチドを含み、当該ポリペプチド、タンパク質または断片をコードするポリヌクレオチド分子を包含する。

40

【 0 0 7 4 】

本発明の実施形態は、細胞に導入されると、野生型核酸と比較して、増加した発現レベル、低下した免疫応答および増加した寿命等の改善された特性を有することができる核酸を提供することができる。

【 0 0 7 5 】

一部の実施形態では、本発明の翻訳可能分子は、修飾された m R N A を提供することができる。修飾された m R N A は、1 種または複数の生物学的に活性なペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質をコードすることができる。修飾された m R N A は、野生型 m R N

50

Aと比較して、1個または複数の修飾を含むことができる。mRNAの修飾は、コード領域、非翻訳領域またはキャップもしくはテイル領域を含む、分子のいずれかの領域に位置することができる。

【0076】

本明細書において、用語「翻訳可能」は、用語「発現可能」と互換的に使用することができる。これらの用語は、生物学的分子を使用したプロセスにおける、または細胞における、または天然の生物学的設定における転写および/または翻訳事象によってポリペプチドを提供するポリヌクレオチドまたはその部分の能力を指すことができる。一部の設定において、翻訳は、リボソームが、細胞においてポリペプチドを作製するときに発生し得るプロセスである。翻訳において、メッセンジャーRNA(mRNA)は、特異的なアミノ酸鎖またはポリペプチドを産生するようにリボソームによってデコードされ得る。翻訳可能オリゴマーまたはポリヌクレオチドは、プロセッシングされて、ポリペプチド、タンパク質またはその断片を提供することができる、コード配列領域(通常、CDS)またはその部分を提供することができる。

10

【0077】

本発明の翻訳可能オリゴマーまたはポリヌクレオチドは、コード配列領域を提供することができ、5'キャップ、5'非翻訳領域(5'UTR)、3'非翻訳領域(3'UTR)およびテイル領域等の様々な非翻訳配列を含むことができる。

【0078】

一部の実施形態では、翻訳可能分子は、5'キャップ、5'UTR、コザック配列等の翻訳開始配列、CDS、3'UTRおよびテイル領域を含むことができる。

20

【0079】

ある特定の実施形態では、翻訳可能分子は、5'キャップ(m7GpppGm)、タバコエッチウイルス(TEV)の5'UTR、コザック配列、ヒトCDS、ゼノパス(xenopus)ベータ-グロビン(XbG)の3'UTR、およびテイル領域を含むことができる。

【0080】

追加的な実施形態では、ヒトCDSは、コドン修飾された配列を含むことができる。

【0081】

ある特定の実施形態では、修飾されたmRNAおよびコードされるアミノ酸配列のコドン割り当ては保存されていてよいが、修飾されたmRNAの領域のGまたはCヌクレオチドのレベルは、野生型mRNAの同じ領域におけるレベルと比較して増加し得る。GまたはCのレベル増加は、コード領域を含む分子のいずれかの領域に存在し得る。

30

【0082】

修飾されたmRNAのGC含量のレベルは、野生型mRNAと比較して、少なくとも1%、または少なくとも2%、または少なくとも3%、または少なくとも4%、または少なくとも5%、または少なくとも6%、または少なくとも7%、または少なくとも8%、または少なくとも9%、または少なくとも10%、または少なくとも11%、または少なくとも12%、または少なくとも13%、または少なくとも14%、または少なくとも15%、または少なくとも16%、または少なくとも17%、または少なくとも18%増加し得る。

40

【0083】

修飾されたmRNAのGC含量のレベルは、野生型mRNAと比較して、1~3%、または4~6%、または7~9%、または10~12%、または13~15%、または16~20%増加し得る。

【0084】

さらなる実施形態では、修飾されたmRNAおよびコードされるアミノ酸配列のコドン割り当ては保存されていてよいが、修飾されたmRNAの領域のUヌクレオチドのレベルは、野生型mRNAの同じ領域におけるレベルと比較して減少していることがある。Uのレベル減少は、コード領域を含む分子のいずれかの領域に存在し得る。

【0085】

50

修飾されたmRNAのU含量のレベルは、野生型mRNAと比較して、少なくとも1%、または少なくとも2%、または少なくとも3%、または少なくとも4%、または少なくとも5%、または少なくとも6%、または少なくとも7%、または少なくとも8%、または少なくとも9%、または少なくとも10%、または少なくとも12%減少していることがある。

【0086】

修飾されたmRNAのU含量のレベルは、野生型mRNAと比較して、1%、または2%、または3%、または4%、または5%、または6%、または7%、または8%、または9%、または10%減少していることがある。

【0087】

一部の実施形態では、本発明の翻訳可能分子は、ヒト野生型mRNA配列等の参照mRNA配列の部分と少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上同一であるコード配列を含むことができる。

【0088】

一部の実施形態では、本発明の翻訳可能分子は、ヒト野生型mRNA配列等の参照mRNA配列と比較して1、または2、または3、または4、または5、または6、または7、または8、または9、または10、または15、または20個以上の同義または非同義コドン置き換えを有するコード配列を含むことができる。

【0089】

一部の実施形態では、本発明の翻訳可能分子を提供するために転写可能な非コード鋳型配列は、転写されると、ヒト野生型mRNA配列等の参照mRNA配列の部分と少なくとも80%、または85%、または90%、または91%、または92%、または93%、または94%、または95%、または96%、または97%、または98%、または99%同一である翻訳可能分子を提供することができる。

【0090】

一部の実施形態では、本発明の翻訳可能分子を提供するために転写可能な非コード鋳型配列は、転写されると、ヒト野生型mRNA配列等の参照mRNA配列と比較して1、または2、または3、または4、または5、または6、または7、または8、または9、または10、または15、または20個以上の同義または非同義コドン置き換えを有する翻訳可能分子を提供することができる。

【0091】

一部の実施形態では、本発明の翻訳可能分子を使用して、ヒト野生型タンパク質配列等の参照ポリペプチドまたはタンパク質配列の部分と少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上同一であるポリペプチドを発現させることができる。

【0092】

一部の実施形態では、本発明の翻訳可能分子を使用して、ヒト野生型タンパク質配列等の参照ポリペプチドまたはタンパク質配列と比較して1、または2、または3、または4、または5、または6、または7、または8、または9、または10、または15、または20個以上の変異体アミノ酸残基を有するポリペプチドを発現させることができる。

【0093】

一部の実施形態では、本発明の翻訳可能分子は、例えば、NまたはC末端融合によって別の配列に融合されたネイティブヒトタンパク質の全長または断片または部分を含む融合タンパク質をコードすることができる。一部の実施形態では、NまたはC末端配列は、シグナル配列または細胞標的化配列であり得る。

【0094】

翻訳可能分子は、1個または複数のLNA単量体を含むことができる。

【0095】

本発明の翻訳可能分子は、ポリペプチドまたはタンパク質に関連する疾患または状態を

10

20

30

40

50

改善、予防または処置するための方法において使用することができる。本発明の翻訳可能分子の翻訳効率、ネイティブmRNAと比較して増加し得る。

【0096】

1個または複数の化学修飾されたヌクレオチドを有する本発明の翻訳可能分子は、ネイティブmRNA、または同じ配列を有し、天然ヌクレオチドのみを含有する合成mRNAと比較して、低下した免疫原性を有することができる。

【0097】

一部の実施形態では、本発明の翻訳可能分子は、ネイティブmRNAと比較して、低下した免疫原性を有することができる。翻訳可能分子は、同じ配列を有し、天然ヌクレオチドのみを含有する合成RNA分子よりも免疫原性が低くなることがある。免疫原性を測定するための一部の方法は、サイトカイン、例えば、IL-12、IFN-a、TNF-a、ランテス、MIP-1aもしくはb、IL-6、IFN-b、IFN-gまたはIL-8の分泌、ならびにDC活性化マーカー、例えば、CD83、HLA-DR、CD80およびCD86の発現を測定することを含む。

【0098】

ある特定の実施形態では、翻訳可能分子の免疫原性は、ネイティブmRNAと比較して、または同じ配列を有し、天然ヌクレオチドのみを含有する合成RNA分子と比較して、2分の1、または3分の1、または5分の1、または10分の1、または20分の1以下に低下していてもよい。

【0099】

1個または複数の化学修飾されたヌクレオチドを有する本発明の翻訳可能分子は、ネイティブmRNA、または同じ配列を有し、天然ヌクレオチドのみを含有する合成mRNAと比較して、増加した翻訳効率を有することができる。

【0100】

ある特定の実施形態では、翻訳可能分子の翻訳効率は、ネイティブmRNAと比較して、または同じ配列を有し、天然ヌクレオチドのみを含有する合成RNA分子と比較して、30%、または50%、または70%、または100%、または150%、または200%以上増加し得る。翻訳効率は、インビトロ、エクスピボまたはインピボで行うことができる。

【0101】

本発明の実施形態は、ポリペプチドまたはタンパク質を発現させるためのRNA分子を作製するためのプロセスであって、RNA分子が、天然のおよび化学修飾されたヌクレオチドを含み、ポリペプチドもしくはタンパク質またはその断片をコードする、プロセスをさらに包含する。プロセスは、化学修飾されたヌクレオチド三リン酸の存在下でDNA鋳型を転写して産物混合物を形成し、産物混合物を精製してRNA産物を単離することを含むことができる。このようなプロセスは、産物における二本鎖RNA不純物のレベルを有利に低下させることができる。

【0102】

本発明のプロセスにおいて、本発明の翻訳可能分子は、5-メトキシ-UTPによって置き換えられたUTPにより合成することができる。置き換えのレベルは、30%の5-メトキシ-UTPによって置き換えられたUTP、または40%の5-メトキシ-UTPによって置き換えられたUTP、または50%の5-メトキシ-UTPによって置き換えられたUTP、または60%の5-メトキシ-UTPによって置き換えられたUTP、または70%の5-メトキシ-UTPによって置き換えられたUTP、または80%の5-メトキシ-UTPによって置き換えられたUTP、または90%の5-メトキシ-UTPによって置き換えられたUTP、または100%の5-メトキシ-UTPによって置き換えられたUTPであり得る。

【0103】

本発明のプロセスにおいて、本発明の翻訳可能分子は、5-メチル-CTPによって置き換えられたCTPにより合成することができる。置き換えのレベルは、30%の5-メ

10

20

30

40

50

チル - C T P によって置き換えられた C T P、または 4 0 % の 5 - メチル - C T P によって置き換えられた C T P、または 5 0 % の 5 - メチル - C T P によって置き換えられた C T P、または 6 0 % の 5 - メチル - C T P によって置き換えられた C T P、または 7 0 % の 5 - メチル - C T P によって置き換えられた C T P、または 8 0 % の 5 - メチル - C T P によって置き換えられた C T P、または 9 0 % の 5 - メチル - C T P によって置き換えられた C T P、または 1 0 0 % の 5 - メチル - C T P によって置き換えられた C T P であり得る。

【 0 1 0 4 】

本発明の分子は、翻訳可能メッセンジャー R N A 分子であり得る。一部の実施形態では、R N A 剤は、特に、細胞質における長い半減期を有することができる。長い持続時間のメッセンジャー分子は、対象におけるポリペプチドまたはタンパク質レベルに関連する疾患を改善、予防または処置するために使用することができる。

10

【 0 1 0 5 】

一部の態様では、本発明は、翻訳可能産物 R N A 分子の産生のためのプロセスを提供する。転写されて産物 R N A を提供することができるヌクレオチドの非コード鋳型鎖を有する二本鎖 D N A 分子を提供することができる。二本鎖 D N A は、鋳型鎖におけるオープンリーディングフレームを含有することができ、この鋳型は、野生型またはネイティブバージョン由来の代替変種である。鋳型において、標的 R N A 産物へのコドン割り当ては保存されていてよいが、ある特定のデオキシアデノシンヌクレオチドは、非デオキシアデノシンヌクレオチドによって置き換えることができる。二本鎖 D N A は、T 7 プロモーター等、鋳型鎖を転写するための二本鎖プロモーターをさらに含むことができる。D N A は、産物混合物を形成するように、5 ' キャップを含んでいてもよいヌクレオシド三リン酸の存在下で 1 種または複数の化学修飾されたヌクレオシド三リン酸と共に転写され得る。産物 R N A 産物は、産物混合物から単離および精製することができる。

20

【 0 1 0 6 】

産物 R N A は、天然のおよび化学修飾されたヌクレオチドを含有し、増強された翻訳効率およびその結果生じる活性を有する翻訳可能分子であり得る。

【 0 1 0 7 】

さらなる態様では、本発明は、翻訳可能 R N A 分子の産生のためのプロセスを提供する。転写されて産物 R N A を提供することができるヌクレオチドの非コード鋳型鎖を有する一本鎖 D N A 分子を提供することができる。D N A は、鋳型鎖におけるオープンリーディングフレームを含有することができ、この鋳型は、野生型またはネイティブバージョン由来の代替変種である。鋳型において、標的 R N A 産物へのコドン割り当ては保存されていてよいが、ある特定のデオキシアデノシンヌクレオチドは、非デオキシアデノシンヌクレオチドによって置き換えることができる。D N A は、プロモーターをさらに含むことができる。D N A は、産物混合物を形成するように、5 ' キャップを含んでいてもよいヌクレオシド三リン酸の存在下で 1 種または複数の化学修飾されたヌクレオシド三リン酸と共に転写され得る。産物 R N A は、産物混合物から単離および精製することができる。

30

【 0 1 0 8 】

本発明の翻訳可能化合物の特性は、その分子構造に従って生じ、その全体的な分子の構造は、全体として、このような特性に基づき有意な利益を提供することができる。本発明の実施形態は、タンパク質発現もしくは濃度の調節またはタンパク質活性のモジュレートにおける増強された有効性を有利に提供する、1 種または複数の特性を有する翻訳可能分子を提供することができる。本発明の分子および組成物は、臨床用の薬剤を提供することができる、様々な疾患および状態のための治療剤のための製剤を提供することができる。

40

【 0 1 0 9 】

本発明は、インビトロおよびインビボで活性なペプチドまたはタンパク質を提供するための、驚くほど翻訳可能なある範囲の翻訳可能分子を提供する。

【 0 1 1 0 】

翻訳可能構造および組成物は、増加した翻訳活性および細胞質半減期を有することがで

50



きる。これらの実施形態では、翻訳可能構造および組成物は、ネイティブ mRNA 分子を上回る、哺乳類細胞の細胞質における増加した機能的半減期を提供することができる。発明に係る翻訳可能分子は、対応するネイティブ mRNA に関して、増加した活性半減期を有することができる。

#### 【0111】

広範囲の新規翻訳可能分子が本明細書に提供されており、これらのそれぞれが、特殊なリンカー基を取り込むことができる。リンカー基は、翻訳可能分子における鎖中に取り付けることができる。各リンカー基は、核酸塩基に取り付けることもできる。

#### 【0112】

本発明の翻訳可能 RNA 分子の産生のためのプロセスは、図 1 に例証されている。転写されて標的化産物 RNA を提供することができる、ヌクレオチドの非コード鋳型鎖を有する二本鎖 DNA 分子が提供される。二本鎖 DNA は、鋳型鎖におけるオープンリーディングフレームを含有し、この鋳型は、野生型またはネイティブバージョン由来の代替変種である。図 1 に示す通り、ある特定のデオキシアデノシンヌクレオチドは、非デオキシアデノシンヌクレオチドによって置き換えることができる一方、標的産物へのコドン割り当ては保存することができる。二本鎖 DNA は、T7 プロモーター等、鋳型鎖を転写するための二本鎖プロモーターをさらに含む。DNA は、産物混合物を形成するように、5' キャップを含んでいてもよいヌクレオシド三リン酸の存在下で 1 種または複数の化学修飾されたヌクレオシド三リン酸と共に転写され得る。RNA 産物は、産物混合物から単離および精製され得る。RNA 産物は、天然のおよび化学修飾されたヌクレオチドを含有し、増強された翻訳効率およびその結果生じる活性を有する翻訳可能分子である。

#### 【0113】

本発明の翻訳可能 RNA 分子の産生のためのプロセスは、図 2 に例証されている。転写されて産物 RNA を提供することができる、ヌクレオチドの非コード鋳型鎖を有する一本鎖 DNA 分子が提供される。DNA は、鋳型鎖におけるオープンリーディングフレームを含有し、この鋳型は、野生型またはネイティブバージョン由来の代替変種である。図 2 に示す通り、ある特定のデオキシアデノシンヌクレオチドは、鋳型において非デオキシアデノシンヌクレオチドによって置き換えることができる一方、標的産物へのコドン割り当ては、保存することができる。DNA は、プロモーターをさらに含む。DNA は、産物混合物を形成するように、5' キャップを含んでいてもよいヌクレオシド三リン酸の存在下で 1 種または複数の化学修飾されたヌクレオシド三リン酸と共に転写され得る。RNA 産物は、産物混合物から単離および精製され得る。

#### 【0114】

図 3 は、本発明の翻訳可能分子のための鋳型を提供するための方法の実施形態を示す。鋳型の ORF の参照配列に基づき、ある特定のデオキシアデノシンヌクレオチドは、鋳型において、非デオキシアデノシンヌクレオチドによって置き換えることができる一方、標的産物へのコドン割り当ては、保存することができる。一部の方法では、デオキシアデノシンヌクレオチドは、ORF の 5' 端から開始する形で置き換えることができる。さらに別の方法では、デオキシアデノシンヌクレオチドは、ORF の 3' 端から開始する形で置き換えることができる。追加的な方法では、デオキシアデノシンヌクレオチドは、ORF 全体にわたってランダムに置き換えることができる。

#### 【0115】

一部の態様では、リンカー基は、単量体であり得る。単量体を取り付けて、鎖分子を形成することができる。本発明の鎖分子において、リンカー基単量体は、鎖中のいずれかのポイントに取り付けることができる。

#### 【0116】

ある特定の態様では、リンカー基単量体が、鎖の端付近に、または鎖中のいずれかの位置に存するように、リンカー基単量体は、本発明の鎖分子において取り付けることができる。

#### 【0117】

10

20

30

40

50

本明細書において、鎖分子は、オリゴマーと称される場合もある。

【 0 1 1 8 】

さらなる態様では、鎖分子のリンカー基はそれぞれ、核酸塩基に取り付けることができる。鎖分子における核酸塩基の存在は、鎖分子における核酸塩基の配列を提供することができる。

【 0 1 1 9 】

ある特定の実施形態では、本発明は、ある特定の天然ヌクレオチド、または非天然ヌクレオチド、または修飾されたヌクレオチド、または化学修飾されたヌクレオチドと共に、リンカー基単量体の新規組合せを取り込んだ、鎖構造を有する翻訳可能オリゴマー分子を提供する。

10

【 0 1 2 0 】

本発明のオリゴマーオリゴマー分子は、核酸塩基の配列を表示することができ、インビトロ、エクスピボまたはインピボでポリペプチドまたはタンパク質を発現するように設計することができる。発現されたポリペプチドまたはタンパク質は、天然 mRNA から発現されるタンパク質に対応する活性、またはネガティブまたはドミナントネガティブタンパク質に対応する活性を含む、様々な形態の活性を有することができる。

【 0 1 2 1 】

一部の態様では、本発明は、細胞のネイティブ核酸分子の少なくとも断片に対して相補的な塩基配列を有する活性な翻訳可能オリゴマー分子を提供することができる。

【 0 1 2 2 】

20

一部の実施形態では、細胞は、真核細胞、哺乳類細胞またはヒト細胞であり得る。

【 0 1 2 3 】

本発明は、リンカー基単量体を取り込んだ翻訳可能オリゴマー薬剤のための構造、方法および組成物を提供する。本発明のオリゴマー分子は、治療薬のための製剤における活性薬剤として使用することができる。

【 0 1 2 4 】

本発明は、発現されたペプチドまたはタンパク質の提供におけるその活性長寿命のために治療効果の提供に有用な、ある範囲の翻訳可能分子を提供する。

【 0 1 2 5 】

ある特定の実施形態では、翻訳可能分子は、単量体で構成されたオリゴマーとして構造化することができる。本発明のオリゴマー構造は、ある特定のヌクレオチドと共に、1個または複数のリンカー基単量体を含有することができる。

30

【 0 1 2 6 】

ある特定の実施形態では、翻訳可能分子は、核酸塩基の配列を含有することができ、一部には、ネイティブポリヌクレオチド配列と十分な相同性を有することにより、いずれかのアイソフォームのペプチドまたはタンパク質を発現するように設計することができる。

【 0 1 2 7 】

一部の実施形態では、翻訳可能分子は、約 200 ~ 約 12,000 単量体の長さ以上であり得る。ある特定の実施形態では、翻訳可能分子は、200 ~ 12,000 単量体の長さ、または 200 ~ 10,000 単量体、または 200 ~ 8,000 単量体、または 200 ~ 6000 単量体、または 200 ~ 5000 単量体、または 200 ~ 4000 単量体、または 200 ~ 3600 単量体、または 200 ~ 3200 単量体、または 200 ~ 3000 単量体、または 200 ~ 2800 単量体、または 200 ~ 2600 単量体、または 200 ~ 2400 単量体、または 200 ~ 2200 単量体、または 600 ~ 3200 単量体、または 600 ~ 3000 単量体、または 600 ~ 2600 単量体であり得る。

40

【 0 1 2 8 】

一部の実施形態では、翻訳可能分子は、約 200 ~ 約 12,000 塩基の長さ以上であり得る。ある特定の実施形態では、翻訳可能分子は、200 ~ 12,000 塩基の長さ、または 200 ~ 10,000 塩基、または 200 ~ 8,000 塩基、または 200 ~ 6000 塩基、または 200 ~ 5000 塩基、または 200 ~ 4000 塩基、または 200 ~

50

3 6 0 0 塩基、または 2 0 0 ~ 3 2 0 0 塩基、または 2 0 0 ~ 3 0 0 0 塩基、または 2 0 0 ~ 2 8 0 0 塩基、または 2 0 0 ~ 2 6 0 0 塩基、または 2 0 0 ~ 2 4 0 0 塩基、または 2 0 0 ~ 2 2 0 0 塩基、または 6 0 0 ~ 3 2 0 0 塩基、または 6 0 0 ~ 3 0 0 0 塩基、または 6 0 0 ~ 2 6 0 0 塩基であり得る。

【 0 1 2 9 】

本発明の翻訳可能分子は、5' キャップ、単量体の 5' 非翻訳領域、単量体のコード領域、単量体の 3' 非翻訳領域、および単量体のテイル領域を含むことができる。

【 0 1 3 0 】

本発明の翻訳可能分子は、細胞における翻訳のために操作可能な、または例えば、5' キャップ、5' 非翻訳領域、コード領域、3' 非翻訳領域およびポリ A テイルを含む mRNA の領域の機能性を有する配列または構造の領域を含むことができる。

10

【 0 1 3 1 】

本発明は、細胞に、1 種もしくは複数のベクターまたは 1 種もしくは複数の翻訳可能分子を送達するための方法をさらに企図する。

【 0 1 3 2 】

一部の実施形態では、1 種または複数の翻訳可能分子は、インビトロ、エクスピボまたはインピボで細胞へと送達され得る。ウイルスおよび非ウイルス移入方法は、本技術分野で公知の通り、哺乳類細胞における翻訳可能分子の導入に使用することができる。翻訳可能分子は、薬学的に許容される媒体により、または例えば、リボソームに被包されて送達され得る。

20

【 0 1 3 3 】

一部の実施形態では、本発明の翻訳可能構造および組成物は、ネイティブ組成物の利用と比較して、培養における細胞運命操作に要求されるトランスフェクションの数および頻度を低下させることができる。

【 0 1 3 4 】

追加的な態様では、本発明は、ネイティブ組成物の利用と比較して、mRNA に基づく薬物のための増加した活性を提供し、効果的な治療法に要求される用量レベルを低下させることができる。

【 0 1 3 5 】

さらなる態様では、本発明は、活性薬剤としてのネイティブ mRNA の利用と比較して、翻訳可能または mRNA に基づく分子のための増加した活性を提供する。

30

【 0 1 3 6 】

一部の態様では、本発明は、天然核酸、ペプチドまたはタンパク質によって誘導されるものと比較して細胞性自然免疫応答を低下させることができる翻訳可能分子を提供することができる。

【 0 1 3 7 】

本発明は、ネイティブ分子と比較して脱アデニル化に対して不応性な合成翻訳可能分子を提供することができる。

【 0 1 3 8 】

ある特定の実施形態では、本発明は、ネイティブ分子と比較して増加した比活性およびより長い機能的半減期を有する合成翻訳可能分子を提供することができる。本発明の合成翻訳可能分子は、増加したレベルの異所性タンパク質発現を提供することができる。翻訳可能分子をベクターとして使用する場合、細胞デリバリーは、増加したレベルであり得、細胞傷害性自然免疫応答は、より高いレベルの異所性タンパク質発現を達成することができるように制限され得る。本発明の翻訳可能分子は、mRNA よりも増加した比活性およびより長い機能的半減期を有することができる。

40

【 0 1 3 9 】

ある特定の態様では、翻訳可能分子は、ネイティブ mRNA または疾患関連 mRNA 由来の多数の突然変異を有することができる。

【 0 1 4 0 】

50

さらなる実施形態では、本発明は、3'端に取り付けられた切断可能デリバリーおよび標的化部分を有する翻訳可能分子を提供することができる。

【0141】

一般に、トランスフェクションによって送達された合成翻訳可能分子のための比活性は、単位時間当たりの送達された転写物当たりの発現されたタンパク質の分子の数として考慮することができる。

【0142】

本明細書において、翻訳効率は、インビトロまたはインビボにおけるメッセンジャー分子の翻訳によるタンパク質またはポリペプチドの産生の尺度を指す。

【0143】

本発明は、1個または複数のUNA単量体、および多数の核酸単量体を含有することができる、ある範囲の翻訳可能分子であって、翻訳されてポリペプチドまたはタンパク質を発現することができる翻訳可能分子を提供する。UNA単量体は、WO/2016/070166に記載されている。一部の実施形態では、本発明は、テイル領域に1個または複数のUNA単量体を含有することができる、ある範囲の翻訳可能分子であって、翻訳されてポリペプチドまたはタンパク質を発現することができる翻訳可能分子を含む。一部の実施形態では、翻訳可能分子は、1個または複数のUNA単量体を含有する3'ポリAテイルを含むことができる。一部の実施形態では、3'ポリAテイルは、2、3、4、5、10個以上のUNA単量体を含有することができる。

【0144】

一部の実施形態では、翻訳可能分子は、修飾された5'キャップを含有することができる。

【0145】

さらなる実施形態では、翻訳可能分子は、単量体の翻訳増強5'非翻訳領域を含有することができる。

【0146】

追加的な実施形態では、翻訳可能分子は、単量体の翻訳増強3'非翻訳領域を含有することができる。

【0147】

本発明の翻訳可能分子は、同じ翻訳産物をコードするネイティブmRNAと比較して、インビボにおける増加した翻訳効率を示すことができる。例えば、翻訳効率は、ネイティブmRNAまたはヒト野生型mRNA等の参照mRNAと比較して、10%、または20%、または30%、または40%、または50%または100%以上増加し得る。

【0148】

別の態様では、本発明の翻訳可能分子は、ネイティブmRNAまたはヒト野生型mRNA等の参照mRNAと比較して、インビボにおける少なくとも2倍、3倍、5倍または10倍増加した翻訳効率を示すことができる。

【0149】

さらなる態様では、翻訳可能分子は、同じポリペプチドまたはタンパク質をコードするネイティブmRNAと比較して、インビボにおける増加したレベルのポリペプチドまたはタンパク質を提供することができる。例えば、ポリペプチドまたはタンパク質のレベルは、ネイティブmRNAまたはヒト野生型mRNA等の参照mRNAと比較して、インビボにおいて10%、または20%、または30%、または40%、または50%または100%以上増加し得る。

【0150】

さらなる態様では、翻訳可能分子は、ネイティブmRNAまたは参照mRNAと比較して、インビボにおいて少なくとも2倍、3倍、5倍または10倍増加したレベルのポリペプチドまたはタンパク質を産生することができる。

【0151】

追加的な実施形態では、本発明は、翻訳可能分子を含有する組成物を対象に投与するこ

10

20

30

40

50

とにより、対象における疾患または状態を処置するための方法を提供する。

【0152】

翻訳可能分子のためのプロセスにおける変異体鋳型

本開示の変異体DNA鋳型は、翻訳可能分子を作製するためのプロセス、および翻訳可能分子の効率における利点を示すことができる。鋳型の変種を利用して、本発明のRNA産物における修飾されたヌクレオチドまたは単量体の取り込みを増強することができる。ある特定の態様では、鋳型の変種を利用して、翻訳可能分子の構造的特色を増強することができる。翻訳可能分子の増強された構造的特色は、ポリペプチドまたはタンパク質産物を提供する翻訳効率を含む予想外に有利な特性を提供することができる。

【0153】

本発明の一部の態様では、鋳型の変種は、鋳型鎖におけるある特定のヌクレオチドの出現または発生頻度の低下を含むことができる。ある特定のヌクレオチドの出現の低下は、本開示の構造およびプロセスを変更して、翻訳可能RNA産物の驚くほど改善された特性を達成する形態を提供することができる。

【0154】

本発明の態様は、翻訳可能分子を作製するためのプロセスにおいて変異体DNA鋳型を要求し得る。DNA分子は、転写されて標的RNAを提供することができる、ヌクレオチドの非コード鋳型鎖を有することができる。

【0155】

標的RNAは、ネイティブであれ未知であれ、合成であれ天然供給源に由来するのであれ、いかなるRNAであってもよい。

【0156】

一部の実施形態では、鋳型鎖のオープンリーディングフレームが代替形態に形質転換される、変異体DNA鋳型を使用することができる。

【0157】

ある特定の実施形態では、代替ヌクレオチドがコドン縮重に基づき使用される、DNA鋳型を使用することができる。

【0158】

追加的な実施形態では、DNA鋳型は、コドン割り当ては保存されていてよいが、非デオキシアデノシンヌクレオチドにより置き換えられたデオキシアデノシンヌクレオチドを有することができる。

【0159】

本発明の実施形態は、翻訳可能RNA分子を作製するためのプロセスにおいて使用されるべき、本発明のDNA鋳型における代替コドンを有利に利用する。本発明のDNA鋳型において達成され得る変種は、多くのプロセスにおいて好まれるコドンを要求し得る細胞および生物のためよりも、範囲においてはるかに優れることができる。本発明において、RNA分子を転写するために、DNA鋳型において広範囲の代替コドンおよび位置を使用することができる。

【0160】

本発明のさらなる態様では、鋳型の変種は、鋳型鎖におけるある特定のヌクレオチドの出現または発生頻度の低下を含むことができる。例えば、鋳型におけるデオキシアデノシンの出現は、鋳型におけるヌクレオチドの25%を下回るレベルまで低下していてもよい。さらに別の例では、鋳型におけるデオキシアデノシンの出現は、鋳型におけるヌクレオチドの20%を下回るレベルまで低下していてもよい。一部の例では、鋳型におけるデオキシアデノシンの出現は、鋳型におけるヌクレオチドの16%または14%を下回るレベルまで低下していてもよい。ある特定の例では、鋳型におけるデオキシアデノシンの出現は、鋳型におけるヌクレオチドの12%を下回るレベルまで低下していてもよい。

【0161】

固有のコドン冗長性は、単一のアミノ酸に対して最大6種の異なるコドンを可能にする。しかし、同義コドンは、細胞および生物において均等な優先度を有していなくてもよい

10

20

30

40

50

。さらに、コドン優先度は、異なる遺伝子の間で変動する場合があります、機能的効果を有することができる。コドン縮重は一般に、理解が不十分であり、核酸構造およびプロセスに予測不可能な効果がある。コドン代替が、リボソーム、タンパク質フォールディング、翻訳およびRNA分解にどのように影響するかについては、一般に分かっていない。

【0162】

一部の実施形態では、2個以上のTを含有するトリプレットコドンを、本来のトリプレットよりも少ないTを含有する別の同義コドンへと置き換えることにより、Tのレベルを、非鋳型鎖、すなわち、コード鎖において低下させ得る。例えば、GTTによってコードされるバリンは、GTC、GTAまたはGTGによって置き換えることができる。TCCT、TCC、TCA、TCG、AGTによってコードされるセリンは、AGCによって置き換えることができる。鋳型鎖において相補的变化が生じるであろう。

10

【0163】

ある特定の実施形態では、全コドンを同義コドンにより置き換えることにより、Tのレベルを、非鋳型鎖、すなわち、コード鎖において低下させ得、各置き換えは、Tのレベルを低下させる。

【0164】

一部の態様では、発現レベルを増加させるために、変異体鋳型は、低下した数の希少なコドンを有することができる。例えば、Mauro, A critical analysis of codon optimization in human therapeutics, Trends Mol Med 2014, Vol. 20(11), pp. 604-613を参照されたい。

20

【0165】

一部の態様では、本発明の変異体鋳型において、同義コドン置き換えのいずれかの組合せを行うことができる。

【0166】

本技術分野で公知の通りに、様々な追加的なまたは同義コドン置き換えを行うことができる。

【0167】

コード非鋳型鎖におけるコドン置き換えの一部の例を表1に示す。変異体鋳型のため、鋳型鎖において相補的置き換えが行われる。

【0168】

30

40

50

## 【表 1】

表 1: アミノ酸コドン

AA	コドン
Ala	GCA, GCC, GCG, GCT
Asx	AAC, AAT, GAC, GAT
Cys	TGC, TGT
Asp	GAC, GAT
Glu	GAA, GAG
Phe	TTC, TTT
Gly	GGA, GGC, GGG, GGT
His	CAC, CAT
Ile	ATA, ATC, ATT
Lys	AAA, AAG
Leu	CTA, CTC, CTG, CTT, TTA, TTG
Met	ATG
Asn	AAC, AAT
Pro	CCA, CCC, CCG, CCT
Gln	CAA, CAG
Arg	AGA, AGG, CGA, CGC, CGG, CGT
Ser	AGC, AGT, TCA, TCC, TCG, TCT
Thr	ACA, ACC, ACG, ACT
Val	GTA, GTC, GTG, GTT
Trp	TGG
Tyr	TAC, TAT
Glx	CAA, CAG, GAA, GAG

10

20

30

## 【0169】

翻訳可能分子のための機能的変異体鋳型

本開示の機能的変異体DNA鋳型は、代替コドンの増強された配置を反映する構造を有することができる。

## 【0170】

本発明の機能的変異体鋳型を利用して、RNA産物における修飾されたヌクレオチドまたは単量体の取り込みを増強することができる。

## 【0171】

ある特定の態様では、機能的変異体鋳型を利用して、翻訳可能分子の構造的特色を増強することができる。翻訳可能分子の増強される構造的特色の例として、翻訳効率が挙げられる。

40

## 【0172】

一部の実施形態では、機能的変異体鋳型は、非コード鋳型鎖におけるある特定のヌクレオチドの低下した出現または発生頻度を有することができる。ある特定のヌクレオチドの出現の低下は、本開示の構造およびプロセスを変更して、翻訳可能RNA産物の驚くほど改善された特性を達成する形態を提供することができる。

## 【0173】

ある特定の態様では、本発明の機能的変異体鋳型は、非コード鋳型鎖におけるデオキシアデノシンヌクレオチドの低下した出現または発生頻度を有することができ、デオキシア

50

デノシンヌクレオチドは、鋳型の 5' 端から開始し 3' 端に向かって伸びる形で、低下している。

【0174】

さらなる態様では、本発明の機能的変異体鋳型は、非コード鋳型鎖におけるデオキシアデノシンヌクレオチドの低下した出現または発生頻度を有することができ、デオキシアデノシンヌクレオチドは、鋳型の 3' 端から開始し 5' 端に向かって伸びる形で、低下している。

【0175】

追加的な態様では、本発明の機能的変異体鋳型は、非コード鋳型鎖におけるデオキシアデノシンヌクレオチドの低下した出現または発生頻度を有することができ、デオキシアデノシンヌクレオチドは、鋳型構造においてランダムに低下している。

10

【0176】

ある特定の実施形態では、本発明の機能的変異体鋳型は、非コード鋳型鎖における全デオキシアデノシンヌクレオチドを、鋳型構造において非デオキシアデノシンヌクレオチドによって置き換えることができる。

【0177】

標的ポリペプチドまたはタンパク質の発現のために転写可能な DNA 鋳型は、非コード配列鋳型領域を有することができ、この領域において、コドン割り当ては保存されていてよいが、非コード配列鋳型領域におけるデオキシアデノシンヌクレオチドが、非デオキシアデノシンヌクレオチドで置き換えられ、鋳型領域におけるデオキシアデノシンの出現が、標的ポリペプチドまたはタンパク質の発現のために転写可能な野生型遺伝子と比較して、少なくとも 20% 低下している。一部の実施形態では、鋳型領域におけるデオキシアデノシンの出現は、標的ポリペプチドまたはタンパク質の発現のために転写可能な野生型遺伝子と比較して、少なくとも 25% 低下している。さらなる実施形態では、鋳型領域におけるデオキシアデノシンの出現は、標的ポリペプチドまたはタンパク質の発現のために転写可能な野生型遺伝子と比較して、少なくとも 30% 低下している。追加的な実施形態では、鋳型領域におけるデオキシアデノシンの出現は、標的ポリペプチドまたはタンパク質の発現のために転写可能な野生型遺伝子と比較して、少なくとも 35% 低下している。鋳型領域におけるデオキシアデノシンの出現は、標的ポリペプチドまたはタンパク質の発現のために転写可能な野生型遺伝子と比較して、少なくとも 40%、または 45%、または 50% 低下していてもよい。

20

30

【0178】

一部の態様では、非鋳型配列領域におけるデオキシチミジンの出現は、標的ポリペプチドまたはタンパク質の発現のために転写可能な野生型遺伝子と比較して、少なくとも 20%、または 25%、または 30%、または 35%、または 40%、または 45%、または 50% 低下していてもよい。

【0179】

コード非鋳型鎖におけるコドン置き換えの一部の例を表 2 に示す。機能的変異体鋳型のため、鋳型鎖において相補的置き換えが行われる。

【0180】

40



## 【表 2】

表 2:アミノ酸コドン

AA	置き換え前	置き換え後
Asn	AAT	AAC
Thr	ACT	ACC
Ser	AGT	AGC
Ile	ATT	ATC
His	CAT	CAC
Pro	CCT	CCC
Arg	CGT	CGG
Lue	CTT	CTG
Asp	GAT	GAC
Ala	GCT	GCC
Gly	GGT	GGC
Val	GTT	GTG
Tyr	TAT	TAC
Ser	TCA	AGC
Ser	TCC	AGC
Ser	TCG	AGC
Ser	TCT	AGC
Cys	TGT	TGC
Leu	TTA	CTG
Leu	TTG	CTG
Phe	TTT	TTC

10

20

## 【0181】

化学修飾されたヌクレオチドによるプロセスおよびポリヌクレオチド

本発明の実施形態は、翻訳可能分子の産生のためのプロセスであって、翻訳可能分子が、1または複数種類の化学修飾されたヌクレオチドを含むことができる、プロセスを提供することができる。

30

## 【0182】

本発明の実施形態は、翻訳可能分子の産生のためのプロセスであって、翻訳可能分子が、1または複数種類の化学修飾されたヌクレオチドを取り込み、二本鎖不純物等の低下したレベルの不純物を有する翻訳可能分子が産生される、プロセスを企図する。

## 【0183】

ある特定の実施形態では、本発明のプロセスにおける二本鎖不純物のレベルは、天然 NTP のみを使用するプロセスと比較して、2分の1、または3分の1、または5分の1、または10分の1、または20分の1以下に低下させ得る。

40

## 【0184】

ある特定の実施形態では、本発明は、翻訳可能分子の産生のためのプロセスであって、翻訳可能分子が、1または複数種類の化学修飾されたヌクレオチドを取り込み、さらなる精製をせずに産物翻訳可能分子を利用することができるように、二本鎖不純物等の有利に低下したレベルの不純物を有する翻訳可能分子が産生される、プロセスを提供することができる。

## 【0185】

化学修飾されたヌクレオチドを有する本発明の翻訳可能分子は、翻訳可能分子の治療使

50

用のための増強された特性を提供することができる。

【0186】

化学修飾されたヌクレオチドを有する本発明の翻訳可能分子は、野生型 mRNA 等の参照と比較して、インビトロ、エクスピボまたはインピボにおける有利に増加した発現レベルを提供することができる。

【0187】

一部の態様では、化学修飾されたヌクレオチドを有する本発明の翻訳可能分子は、野生型 mRNA 等の参照と比較して、インビトロ、エクスピボまたはインピボにおける有利に低下した免疫応答を提供することができる。

【0188】

ある特定の態様では、化学修飾されたヌクレオチドを有する本発明の翻訳可能分子は、野生型 mRNA 等の参照と比較して、インビトロ、エクスピボまたはインピボにおける有利に増加した細胞内寿命を提供することができる。

【0189】

化学修飾されたヌクレオチドの例として、5 - メトキシウリジン ( 5 Me O U ) が挙げられる。

【0190】

ある特定の実施形態では、本発明の翻訳可能分子は、ウリジンを 5 - メトキシウリジンによって置き換えることができる。置き換えのレベルは、30%の5 - メトキシウリジンによって置き換えられたウリジン、または40%の5 - メトキシウリジンによって置き換えられたウリジン、または50%の5 - メトキシウリジンによって置き換えられたウリジン、または60%の5 - メトキシウリジンによって置き換えられたウリジン、または70%の5 - メトキシウリジンによって置き換えられたウリジン、または80%の5 - メトキシウリジンによって置き換えられたウリジン、または90%の5 - メトキシウリジンによって置き換えられたウリジン、または100%の5 - メトキシウリジンによって置き換えられたウリジンであり得る。

【0191】

化学修飾されたヌクレオチドの組合せの例として、5 - メトキシウリジン ( 5 Me O U ) および 5 - メチルシチジン ( 5 M C ) の組合せが挙げられる。化学修飾されたヌクレオチドの組合せにおいて、両方の種類の化学修飾されたヌクレオチドが、同じポリヌクレオチドに取り込まれる。

【0192】

本明細書において、オリゴマー配列の文脈において、記号 N は、いずれかの天然ヌクレオチド単量体またはいずれかの修飾されたヌクレオチド単量体を表すことができる。

【0193】

本明細書において、オリゴマー配列の文脈において、記号 Q は、非天然の、修飾された、または化学修飾されたヌクレオチド単量体を表す。

【0194】

化学修飾されたヌクレオチドの追加的な例として、5 - ヒドロキシウリジン、5 - アルキルウリジン、5 - ヒドロキシアルキルウリジン、5 - カルボキシウリジン、5 - カルボキシアルキルエステルウリジン、5 - ホルミルウリジン、5 - アルコキシウリジン、5 - アルキニルウリジン、5 - ハロウリジン、2 - チオウリジンおよび 6 - アルキルウリジンが挙げられる。

【0195】

化学修飾されたヌクレオチドの追加的な例として、5 - ヒドロキシウリジン、5 - メチルウリジン、5 - ヒドロキシメチルウリジン、5 - カルボキシウリジン、5 - カルボキシメチルエステルウリジン、5 - ホルミルウリジン、5 - メトキシウリジン、5 - プロピニルウリジン、5 - プロモウリジン、5 - フルオロウリジン、5 - ヨードウリジン、2 - チオウリジンおよび 6 - メチルウリジンが挙げられる。

【0196】

10

20

30

40

50

化学修飾されたヌクレオチドの追加的な例として、5 - メトキシカルボニルメチル - 2 - チオウリジン、5 - メチルアミノメチル - 2 - チオウリジン、5 - カルバモイルメチルウリジン、5 - カルバモイルメチル - 2' - O - メチルウリジン、1 - メチル - 3 - [ 3 - アミノ - 3 - カルボキシプロピル (propyl) ] シュードウリジン、5 - メチルアミノメチル - 2 - セレノウリジン、5 - カルボキシメチルウリジン、5 - メチルジヒドロウリジン、5 - タウリノメチルウリジン、5 - タウリノメチル - 2 - チオウリジン、5 - ( イソペンテニルアミノメチル ) ウリジン、2' - O - メチルシュードウリジン、2 - チオ - 2' - O - メチルウリジンおよび 3 , 2' - O - ジメチルウリジンが挙げられる。

#### 【 0 1 9 7 】

化学修飾されたヌクレオチドの追加的な例として、5 - ヒドロキシシチジン、5 - アルキルシチジン、5 - ヒドロキシアルキルシチジン、5 - カルボキシシチジン、5 - ホルミルシチジン、5 - アルコキシシチジン、5 - アルキニルシチジン、5 - ハロシチジン、2 - チオシチジン、N<sup>4</sup> - アルキルシチジン、N<sup>4</sup> - アミノシチジン、N<sup>4</sup> - アセチルシチジンおよび N<sup>4</sup> , N<sup>4</sup> - ジアルキルシチジンが挙げられる。

#### 【 0 1 9 8 】

化学修飾されたヌクレオチドの追加的な例として、5 - ヒドロキシシチジン、5 - メチルシチジン、5 - ヒドロキシメチルシチジン、5 - カルボキシシチジン、5 - ホルミルシチジン、5 - メトキシシチジン、5 - プロピニルシチジン、5 - プロモシチジン、5 - ヨードシチジン、2 - チオシチジン ; N<sup>4</sup> - メチルシチジン、N<sup>4</sup> - アミノシチジン、N<sup>4</sup> - アセチルシチジンおよび N<sup>4</sup> , N<sup>4</sup> - ジメチルシチジンが挙げられる。

#### 【 0 1 9 9 】

化学修飾されたヌクレオチドの追加的な例として、N<sup>6</sup> - メチルアデノシン、2 - アミノアデノシン、3 - メチルアデノシン、8 - アザアデノシン、7 - デアザアデノシン、8 - オキソアデノシン、8 - プロモアデノシン、2 - メチルチオ - N<sup>6</sup> - メチルアデノシン、N<sup>6</sup> - イソペンテニルアデノシン、2 - メチルチオ - N<sup>6</sup> - イソペンテニルアデノシン、N<sup>6</sup> - ( シス - ヒドロキシイソペンテニル ) アデノシン、2 - メチルチオ - N<sup>6</sup> - ( シス - ヒドロキシイソペンテニル ) アデノシン、N<sup>6</sup> - グリシニルカルバモイルアデノシン、N<sup>6</sup> - スレオニルカルバモイル - アデノシン、N<sup>6</sup> - メチル - N<sup>6</sup> - スレオニルカルバモイル - アデノシン、2 - メチルチオ - N<sup>6</sup> - スレオニルカルバモイル - アデノシン、N<sup>6</sup> , N<sup>6</sup> - ジメチルアデノシン、N<sup>6</sup> - ヒドロキシノルバリルカルバモイルアデノシン、2 - メチルチオ - N<sup>6</sup> - ヒドロキシノルバリルカルバモイル - アデノシン、N<sup>6</sup> - アセチル - アデノシン、7 - メチル - アデニン、2 - メチルチオ - アデニン、2 - メトキシ - アデニン、アルファ - チオ - アデノシン、2' - O - メチル - アデノシン、N<sup>6</sup> , 2' - O - ジメチル - アデノシン、N<sup>6</sup> , 2' - O - トリメチル - アデノシン、1 , 2' - O - ジメチル - アデノシン、2' - O - リボシルアデノシン、2 - アミノ - N<sup>6</sup> - メチル - プリン、1 - チオ - アデノシン、2' - F - ara - アデノシン、2' - F - アデノシン、2' - OH - ara - アデノシンおよび N<sup>6</sup> - [ 19 - アミノ - ペンタオキサノナデシル (pentaoxan onadecyl) ] - アデノシンが挙げられる。

#### 【 0 2 0 0 】

修飾されたまたは化学修飾されたヌクレオチドの追加的な例として、N<sup>1</sup> - アルキルグアノシン、N<sup>2</sup> - アルキルグアノシン、チエノグアノシン、7 - デアザグアノシン、8 - オキソグアノシン、8 - プロモグアノシン、O<sup>6</sup> - アルキルグアノシン、キサントシン、イノシンおよび N<sup>1</sup> - アルキルイノシンが挙げられる。

#### 【 0 2 0 1 】

化学修飾されたヌクレオチドの追加的な例として、N<sup>1</sup> - メチルグアノシン、N<sup>2</sup> - メチルグアノシン、チエノグアノシン、7 - デアザグアノシン、8 - オキソグアノシン、8 - プロモグアノシン、O<sup>6</sup> - メチルグアノシン、キサントシン、イノシンおよび N<sup>1</sup> - メチルイノシンが挙げられる。

#### 【 0 2 0 2 】

化学修飾されたヌクレオチドの追加的な例として、シュードウリジンが挙げられる。シ

10

20

30

40

50

シュードウリジンの例として、 $N^1$  - アルキルシュードウリジン、 $N^1$  - シクロアルキルシュードウリジン、 $N^1$  - ヒドロキシシュードウリジン、 $N^1$  - ヒドロキシアルキルシュードウリジン、 $N^1$  - フェニルシュードウリジン、 $N^1$  - フェニルアルキルシュードウリジン、 $N^1$  - アミノアルキルシュードウリジン、 $N^3$  - アルキルシュードウリジン、 $N^6$  - アルキルシュードウリジン、 $N^6$  - アルコキシシュードウリジン、 $N^6$  - ヒドロキシシュードウリジン、 $N^6$  - ヒドロキシアルキルシュードウリジン、 $N^6$  - モルホリノシュードウリジン、 $N^6$  - フェニルシュードウリジンおよび $N^6$  - ハロシュードウリジンが挙げられる。シュードウリジンの例として、 $N^1$  - アルキル -  $N^6$  - アルキルシュードウリジン、 $N^1$  - アルキル -  $N^6$  - アルコキシシュードウリジン、 $N^1$  - アルキル -  $N^6$  - ヒドロキシシュードウリジン、 $N^1$  - アルキル -  $N^6$  - ヒドロキシアルキルシュードウリジン、 $N^1$  - アルキル -  $N^6$  - モルホリノシュードウリジン、 $N^1$  - アルキル -  $N^6$  - フェニルシュードウリジンおよび $N^1$  - アルキル -  $N^6$  - ハロシュードウリジンが挙げられる。これらの例において、アルキル、シクロアルキルおよびフェニル置換基は、未置換であっても、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノもしくはニトロ置換基でさらに置換されていてもよい。

10

#### 【0203】

シュードウリジンの追加的な例として、 $N^1$  - メチルシュードウリジン、 $N^1$  - エチルシュードウリジン、 $N^1$  - プロピルシュードウリジン、 $N^1$  - シクロプロピルシュードウリジン、 $N^1$  - フェニルシュードウリジン、 $N^1$  - アミノメチルシュードウリジン、 $N^3$  - メチルシュードウリジン、 $N^1$  - ヒドロキシシュードウリジンおよび $N^1$  - ヒドロキシメチルシュードウリジンが挙げられる。

20

#### 【0204】

化学修飾されたヌクレオチドの追加的な例として、5 - ヒドロキシウリジン、5 - メチルウリジン、5 , 6 - ジヒドロ - 5 - メチルウリジン、2' - O - メチルウリジン、2' - O - メチル - 5 - メチルウリジン、2' - フルオロ - 2' - デオキシウリジン、2' - アミノ - 2' - デオキシウリジン、2' - アジド - 2' - デオキシウリジン、5 - ヒドロキシメチルウリジン、5 - カルボキシウリジン、5 - カルボキシメチルエステルウリジン、5 - ホルミルウリジン、5 - メトキシウリジン、5 - プロピニルウリジン、5 - プロモウリジン、5 - ヨードウリジン、5 - フルオロウリジン、シュードウリジン、2' - O - メチル - シュードウリジン、 $N^1$  - ヒドロキシシュードウリジン、 $N^1$  - メチルシュードウリジン、2' - O - メチル -  $N^1$  - メチルシュードウリジン、 $N^1$  - エチルシュードウリジン、 $N^1$  - ヒドロキシメチルシュードウリジンおよびアラウリジンが挙げられる。

30

#### 【0205】

非天然の、修飾されたおよび化学修飾されたヌクレオチド単量体の追加的な例として、本技術分野で公知のいずれか斯かるヌクレオチド、例えば、2' - O - メチルリボヌクレオチド、2' - O - メチルプリンヌクレオチド、2' - デオキシ - 2' - フルオロリボヌクレオチド、2' - デオキシ - 2' - フルオロピリミジンヌクレオチド、2' - デオキシリボヌクレオチド、2' - デオキシプリンヌクレオチド、ユニバーサル塩基ヌクレオチド、5 - C - メチル - ヌクレオチド、および反転されたデオキシ脱塩基単量体残基が挙げられる。

#### 【0206】

40

非天然の、修飾されたおよび化学修飾されたヌクレオチド単量体の追加的な例として、3' 端安定化されたヌクレオチド、3' - グリセリルヌクレオチド、3' - 反転された脱塩基ヌクレオチド、および3' - 反転されたチミジンが挙げられる。

#### 【0207】

非天然の、修飾されたおよび化学修飾されたヌクレオチド単量体の追加的な例として、ロックド核酸ヌクレオチド (LNA)、グリコール核酸 (GNA)、2' - O , 4' - C - メチレン - (D - リボフラノシル) ヌクレオチド、2' - メトキシエトキシ (MOE) ヌクレオチド、2' - メチル - チオ - エチル、2' - デオキシ - 2' - フルオロヌクレオチド、および2' - O - メチルヌクレオチドが挙げられる。

#### 【0208】

50

非天然の、修飾されたおよび化学修飾されたヌクレオチド単量体の追加的な例として、2' , 4' - 制約された 2' - O - メトキシエチル ( c M O E ) および 2' - O - エチル ( c E t ) 修飾された DNA が挙げられる。

【 0 2 0 9 】

非天然の、修飾されたおよび化学修飾されたヌクレオチド単量体の追加的な例として、2' - アミノヌクレオチド、2' - O - アミノヌクレオチド、2' - C - アリルヌクレオチド、および 2' - O - アリルヌクレオチドが挙げられる。

【 0 2 1 0 】

非天然の、修飾されたおよび化学修飾されたヌクレオチド単量体の追加的な例として、5 - ( 3 - アミノ ) プロピルウリジンおよび 5 - ( 2 - メルカプト ) エチルウリジン等、修飾された塩基を有するヌクレオチド単量体が挙げられる。

10

【 0 2 1 1 】

非天然の、修飾されたおよび化学修飾されたヌクレオチド単量体の追加的な例として、2' - O - アミノプロピル置換されたヌクレオチドが挙げられる。

【 0 2 1 2 】

非天然の、修飾されたおよび化学修飾されたヌクレオチド単量体の追加的な例として、2' - R、2' - O R、2' - ハロゲン、2' - S R または 2' - アミノによるヌクレオチドの 2' - O H 基の置き換えが挙げられ、式中、R は、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり得る。

【 0 2 1 3 】

ヌクレオチド単量体の追加的な例として、シュードウリジン ( p s i - ウリジン ) および 1 - メチルシュードウリジンが挙げられる。

20

【 0 2 1 4 】

化学修飾されたヌクレオチド単量体の追加的な例として、塩基修飾、ヌクレオシドもしくはヌクレオチド構造修飾、糖修飾または連結修飾を有するヌクレオチドが挙げられる。

【 0 2 1 5 】

核酸単量体の例として、非天然の、修飾されたおよび化学修飾されたヌクレオチドが挙げられ、これは、本技術分野で公知のいずれか斯かるヌクレオチドを含む。

【 0 2 1 6 】

修飾されたヌクレオチドの一部の例は、Saenger, Principles of Nucleic Acid Structure, Springer-Verlag, 1984 ; Rozenski J., Crain P.F., McCloskey J.A., The RNA Modification Database: 1999 update, Nucleic Acids Res., 1999; Vol. 27, pp. 196-197 に示されている。

30

【 0 2 1 7 】

ペプチドおよびタンパク質のためのモダリティ

本発明の RNA 分子は、タンパク質または酵素モジュレーションまたは置き換えにより、疾患の改善、予防または処置に使用することができる。本発明の RNA 分子を投与して、対象における天然酵素の濃度または有効性を調節、モジュレート、増加または減少させることができる。

【 0 2 1 8 】

一部の態様では、タンパク質は、異常な含量を対象が有する、無修飾、天然酵素であり得る。

40

【 0 2 1 9 】

さらなる実施形態では、RNA 分子は、細胞または対象へと送達され、翻訳されて、増加したレベルの天然ポリペプチドまたはタンパク質を供給することができる。

【 0 2 2 0 】

本発明の RNA 分子は、ポリペプチドまたはタンパク質のモジュレーションまたは導入により、疾患の改善、予防または処置に使用することができる。斯かる実施形態では、本発明の翻訳可能分子を投与して、対象におけるペプチドまたはタンパク質の濃度または有効性を調節、モジュレート、増加または減少させることができ、ペプチドまたはタンパク

50

質は、ネイティブペプチドまたはタンパク質と比較して非天然であるまたは突然変異されている。

【0221】

本開示のRNA分子によって送達されるポリペプチドまたはタンパク質は、対象における薬理学的効果を有する、修飾された、非天然の、外因的なまたは合成のポリペプチドまたはタンパク質であり得る。

【0222】

一部の実施形態では、RNA分子は、細胞または対象へと送達され、翻訳されて、ペプチドまたはタンパク質の分泌または濃度を供給することができる。

【0223】

対象は、ヒト対象、ヒト患者または哺乳類であり得る。

【0224】

本明細書に示す塩基配列は、他に断りがなければ、左から右に5'から3'である。

【0225】

本開示のポリヌクレオチドによって提供されるポリペプチド、タンパク質またはタンパク質断片は、目的のポリペプチドまたはタンパク質の変異体であり得る。ポリペプチドまたはタンパク質の変異体は、目的のポリペプチドまたはタンパク質に対して少なくとも約50%、または60%、または70%、または80%、または90%、または95%配列同一性を有することができる。

【0226】

一部の実施形態では、本発明の翻訳可能分子は、ヒトタンパク質のホモログ、変異体またはその断片をコードすることができる。ホモログまたは変異体は、タンパク質活性を保持しつつ、野生型または天然起源のヒトタンパク質と比較して、1個または複数のアミノ酸置換、欠失および/または挿入を有することができる。

【0227】

さらなる実施形態では、本発明の翻訳可能分子は、ヒトタンパク質と同一であるまたはほぼ同一であるタンパク質をコードすることができる。

【0228】

例えば、翻訳可能分子は、ヒト野生型タンパク質等の参照ポリペプチドまたはタンパク質のアミノ酸配列と少なくとも80%、または85%、または90%、または91%、または92%、または93%、または94%、または95%、または96%、または97%、または98%、または99%以上同一であるアミノ酸配列をコードすることができる。

【0229】

さらに別の例では、翻訳可能分子は、ヒト野生型タンパク質等の参照ポリペプチドまたはタンパク質のアミノ酸配列と比較して1、または2、または3、または4、または5、または6、または7、または8、または9、または10、または15、または20個以上のアミノ酸置換、欠失および/または挿入を有し得るアミノ酸配列をコードすることができる。

【0230】

本開示のポリペプチドおよびタンパク質の例として、ヒトEPO、ヒト第IX因子(hF9)、ヒトアルファ-1-アンチトリプシン(hAAT)およびヒトアディポネクチン(hAdipo)がとりわけ挙げられる。

【0231】

疾患

酵素モジュレーションのための疾患の例として、リソゾーム病、例えば、ゴーシェ病、ファブリー病、ムコ多糖症(MPS)ならびにMPS I、MPS II(ハンター症候群)およびMPS VIを含む関連疾患、ならびに糖原病II型が挙げられる。

【0232】

酵素モジュレーションのための疾患の例として、血液学的疾患、例えば、鎌状赤血球症、サラセミア、メトヘモグロビン血症、ヘモグロビンまたはB<sub>12</sub>内因子の欠乏による貧

10

20

30

40

50

血、球状赤血球症、グルコース - 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ欠乏、およびピルビン酸キナーゼ欠乏が挙げられる。

【 0 2 3 3 】

酵素モジュレーションのための疾患の例として、血友病、フォン・ヴィルブランド病、プロテイン S 欠乏、加齢性黄斑変性、トリヌクレオチドリピート障害、筋ジストロフィー、挿入突然変異疾患、DNA 修復欠乏障害、および欠失突然変異疾患が挙げられる。

【 0 2 3 4 】

本発明の翻訳可能分子が翻訳可能となって活性薬剤を提供することができる疾患および / または状態の例として、表 3 に記す疾患および / または状態が挙げられる。

【 0 2 3 5 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3:希少疾患

希少疾患	欠乏
アミノアシラーゼ 1 欠乏	アミノアシラーゼ 1
Apo A-I 欠乏	Apo A-I
カルバモイルリン酸シンテターゼ 1 欠乏	カルバモイルリン酸シンテターゼ 1
オルニチントランスカルバミラーゼ欠乏	オルニチントランスカルバミラーゼ
プラスミノーゲン活性化因子インヒビター I 型欠乏	プラスミノーゲン活性化因子インヒビター I 型
フロジャック(Flaujeac)因子欠乏	フロジャック因子(高分子量キヌノーゲン)
高分子量キヌノーゲン欠乏、先天性	高分子量キヌノーゲン(フロジャック因子)
PEPCK 1 欠乏	PEPCK 1
ビルビン酸キナーゼ欠乏肝臓型	ビルビン酸キナーゼ肝臓型
アルファ 1-アンチトリプシン欠乏	アルファ 1-アンチトリプシン
抗プラスミン欠乏、先天性	抗プラスミン
アポリポタンパク質 C2I 欠乏	アポリポタンパク質 C2I
ブチリルコリンエステラーゼ欠乏	ブチリルコリンエステラーゼ
補体成分 2 欠乏	補体成分 2
補体成分 8 欠乏 2 型	補体成分 8、2 型
先天性アンチトロンビン欠乏 1 型	アンチトロンビン
先天性アンチトロンビン欠乏 2 型	アンチトロンビン、2 型
先天性アンチトロンビン欠乏 3 型	アンチトロンビン、3 型
コルチゾンレダクターゼ欠乏 1	コルチゾンレダクターゼ
第 VII 因子欠乏	第 VII 因子
第 X 因子欠乏	第 X 因子
第 XI 因子欠乏	第 XI 因子
第 XII 因子欠乏	第 XII 因子
第 XIII 因子欠乏	第 XIII 因子

10

20

30

40

50



【表 3 - 2】

フィブリノゲン欠乏、先天性	フィブリノゲン
フルクトース-1 6-ビスホスファターゼ欠乏	F フルクトース-1 6-ビスホスファターゼ
ガンマアミノ酪酸トランスアミナーゼ欠乏	ガンマアミノ酪酸トランスアミナーゼ
ガンマ-シスタチオナーゼ (cystathionase)欠乏	ガンマ-シスタチオナーゼ
Glut2 欠乏	Glut2
GTP シクロヒドロラーゼ I 欠乏	GTP シクロヒドロラーゼ I
成長ホルモン単独欠乏 1B 型	成長ホルモン単独 1B 型
モリブデン補因子欠乏	モリブデン補因子
プレカリクレイン欠乏、先天性	プレカリクレイン
プロコンバーチン欠乏、先天性	プロコンバーチン
プロテイン S 欠乏	プロテイン S
シュードコリンエステラーゼ欠乏	シュードコリンエステラーゼ
スチュアート(Stuart)因子欠乏、先天性	スチュアート因子
テトラヒドロビオプテリン欠乏	テトラヒドロビオプテリン
I 型プラスミノーゲン欠乏	プラスミノーゲン
ウロカナーゼ欠乏	ウロカナーゼ
ステロイドスルファターゼ欠乏による点状軟骨異形成症	ステロイドスルファターゼによる点状軟骨異形成症 /X 連鎖点状軟骨異形成症 I
CBS 欠乏によるホモシスチン尿症	CBS
グアニジノ酢酸メチルトランスフェラーゼ欠乏	グアニジノ酢酸メチルトランスフェラーゼ
肺サーファクタントタンパク質 B 欠乏	肺サーファクタントタンパク質 B
アミノアシラーゼ I 欠乏	アミノアシラーゼ I
酸スフィンゴミエリナーゼ欠乏	脂質スフィンゴミエリンから脂質セラミドへの変換の原因となる、リソソームに見出される酵素

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

アデニロコハク酸リアーゼ欠乏	神経学的障害、脳機能不全(脳症)ならびに精神および運動能力の発達遅延、自閉症的行動、ならびにてんかん発作
侵襲性血管粘液腫	血管が関与する粘液様腫瘍、非転移性良性腫瘍の可能性はある
オルブライト遺伝性骨ジストロフィー	常染色体優性パターンで遺伝、副甲状腺ホルモンに対する応答性の欠如、低い血清カルシウム、高い血清リン酸塩
カーニー・ストラタキス (Stratakis)症候群	消化管間質腫瘍およびパラガングリオーマによって特徴付けられる非常に希少な症候群
カーニー三徴候症候群	3種類の新生物の共存によって特徴付けられ、主に若い女性に見られ、胃の消化管間質腫瘍、肺の軟骨腫および副腎外パラガングリオーマを含む
CDKL5 突然変異	重症神経発達機能障害および早期発病をもたらし、てんかん発作の制御が困難
CLOVES 症候群	複合血管性異常:先天性、脂肪性(Lipomatous)過成長、血管性形成異常、上皮母斑および脊柱側弯症/骨格/脊髄異常
コケイン症候群	低身長および早老発生、体重増加不全、異常に小さい頭部サイズ、ならびに損なわれた神経系発達によって特徴付けられる
グリコシル化の先天性障害、1R 型	欠損または欠陥グリコシル化が関与する代謝の希少な先天性エラー
カウデン症候群	過誤腫と呼ばれる複数の非がん性、腫瘍様成長、およびある特定のがんの発症リスク増加によって特徴付けられる
DEND 症候群	発達遅延、てんかんおよび新生児糖尿病の三徴候によって特徴付けられる、一般に重症形態の新生児真性糖尿病
ダーカム病	複数の有痛性脂肪腫によって特徴付けられる。このような脂肪腫は主に、体幹、上腕および脚上部に発生する
熱性感染症関連てんかん症候群	爆発的発病、潜在的に致死的な急性てんかん性脳症、非特異的熱性疾患の発病後の、それ以前は健康な小児および青年において発症
腓骨形成不全脛骨四肢弯曲 (Campomelia)少数合指 (Oligosyndactyly)症候群	未知の遺伝的基盤、ならびに可変的な発現度および浸透率による遺伝
食物タンパク質誘導性腸炎症候群	1種または複数の特異的な食物に対する胃腸管系における非 IgE 媒介性免疫反応、大量の嘔吐および下痢によって一般的に特徴付けられる

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

異物巨細胞反応性組織疾患	大型の異物の存在に応答して生成された融合マクロファージの収集;身体の慢性炎症および異物応答を引き起こすインプラントにより特に明らか
ギャロウェイ・モワト	身体的特色は、異常に小さい頭部、ならびに頭部および顔面区域の追加的な異常を含み得る;異常な腎臓機能をもたらす腎臓における毛細管のクラスターへの損傷;また、多くの場合、横隔膜における異常開口を通った胃の一部の突出
ギテルマン症候群	低カルシウム尿症および低マグネシウム血症を伴う低カリウム血性代謝性アルカローシスによって特徴付けられる常染色体劣性腎臓障害
グリセロールキナーゼ欠乏	本来ヘテロ接合性である X 連鎖劣性酵素欠損、その欠失が DMD および先天性副腎低形成症を引き起こし得る遺伝子を含む領域における原因遺伝子
糖原病 9 型	グリコーゲンを崩壊できないことに起因する。この状態の異なる形態は、肝臓細胞、筋肉細胞またはその両方におけるグリコーゲン崩壊に影響を与え得る
gm1 ガングリオシドーシス	リソソームにおけるガングリオシド基質の蓄積によって特徴付けられる常染色体劣性リソソーム蓄積症
遺伝性球状赤血球症	赤血球細胞に影響を与え、赤血球細胞の不足、眼および皮膚の黄変、ならびに腫大した脾臓
化膿性汗腺炎ステージ III	ケロイド、拘縮および不動を高頻度で引き起こす、アポクリン腺を有する皮膚における末端濾胞性上皮の障害。ステージ III は、より広範な洞路および瘻痕を伴う複数の病変として定義される
進行性脊柱側弯症を伴う水平 (Horizonta) 注視麻痺	視覚に影響を与え、また、脊椎の異常湾曲を引き起こす障害
IMAGe 症候群	子宮内成長制限、骨幹端異形成症、先天性副腎低形成症および生殖器異常の組合せ(約 20 症例のみが医学文献で報告)
同腕二動原体(Isodicentric)15	15 番染色体由来の余分な遺伝材料を有する小児が生まれる染色体異常
片側過形成単独(isolated hemihyperplasia)	身体の片側が他方の側を超えて成長し、非対称を引き起こす
若年性黄色肉芽腫	通常良性かつ自己限定性。これは、殆どの場合、頭部、頭部および体幹の皮膚において発生するが、腕、脚、足および殿部において発生することもある。

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

カサバツハ・メリット症候群	血管性腫瘍は、血小板数減少および時に他の出血問題をもたらす
クニースト(Kniest)異形成	他の骨格異常ならびに視覚および聴覚に関連する問題を伴う、低身長(萎縮症)によって特徴付けられる骨成長の障害
コーレン・デフリース症候群	発達遅延および軽度～中等度の知的障害によって特徴付けられる障害。これは通常、小児期に弱い筋緊張を有する。約半数は、反復性てんかん発作を有する。
レノックス・ガストー症候群	複数の異なる種類のてんかん発作、特に、緊張性(硬直)および無緊張性[失立(drop)]てんかん発作を伴うてんかんの種類。知的発達は通常損なわれるが、必ずしもそうであるとは限らない。
リンパ管腫症	先天性であり、中枢神経系(脳を含む)を除くいずれの身体系に影響を与えることもできる
リンパ管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis)	孤発性に、または結節性硬化症(TSC)に関連して発生し得、多くの場合、TSCの不完全型と考慮される
MASA 症候群	X 連鎖劣性神経学的障害
マスト細胞活性化障害	皮膚、胃腸、心血管、呼吸器および神経系が関与する徴候および症状による状態
Mecp2 重複症候群	低い筋緊張、潜在的に重症な知的障害、発達遅延、反復性呼吸器感染、発話異常、てんかん発作および進行性痙縮によって特徴付けられる遺伝的神経発達障害
ムツハ・ハーベルマン	皮膚障害
新生児ヘモクロマトーシス	劇症肝不全の一形態としての、肝外部位における可染鉄の沈着、出生時の肝臓に対する傷害による鉄取扱い障害に関連する胎児または出生時発病の重症肝臓疾患
N-グリカナーゼ欠乏	コードされる酵素は、ミスフォールドされた糖タンパク質のプロテアソーム媒介性分解における役割を果たすことができる
眼球クローヌス・ミオクローヌス症候群	神経系が関与する自己免疫性プロセスの結果であると思われる未知の原因の神経学的障害
遷延性生殖器覚醒障害	性的欲求のいかなる感情にも無関係で、オルガズムまたは生殖器怒張ありまたはなしの、自発性、遷延性および制御できない生殖器覚醒をもたらす

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

ポンペ病	身体の細胞におけるグリコーゲンの集積に起因する遺伝性の障害。ある特定の臓器および組織、特に、筋肉におけるグリコーゲンの蓄積は、正常に機能するその能力を損なう。
進行性家族性肝内胆汁うっ滞	典型的に肝臓不全をもたらす、進行性肝臓疾患を引き起こす障害。PFIC 患者において、肝臓細胞は、胆汁と呼ばれる消化液を分泌する能力が低い。肝臓細胞における胆汁の集積は、罹患個体における肝臓疾患を引き起こす。
偽性副甲状腺機能低下症 1a 型	低カルシウム血症、高リン血症および PTH 上昇をもたらす副甲状腺ホルモンに対する腎抵抗性;甲状腺(thyroid)刺激ホルモン、ゴナドトロピンおよび成長ホルモン放出ホルモンを含む他のホルモンに対する抵抗性によって特徴付けられる
PTEN 過誤腫瘍症候群	遺伝子は、高頻度で多数のがんにおいて突然変異される腫瘍抑制因子として同定された
シュニッツラー症候群	慢性蕁麻疹および周期的発熱、骨痛および関節痛(時に関節炎症を伴う)、体重減少、倦怠感、疲労、肥大したリンパ腺ならびに腫大した脾臓および肝臓によって特徴付けられる
強皮症	皮膚および結合組織の慢性硬化および拘縮
半葉全前脳胞症(Holoprosencephaly)	全前脳胞症:多くの場合、間隔が狭い眼、小さい頭部サイズ、ならびに時に口唇および口蓋の中裂を含む顔面の特色にも影響を与え得る、脳の出生時欠損。半葉全前脳胞症は、不完全な前脳分割によって特徴付けられる全前脳胞症のサブタイプである。
シェーグレン症候群	眼乾燥および口渇によって特徴付けられる免疫系障害
特異的抗体欠乏疾患	免疫
SYNGAP 1	認知および適切なシナプス機能の発達に重大な ras GTPase 活性化タンパク質
三叉神経栄養性(Trophic)症候群	これは、鼻孔の上の鼻部の端にある組織の翼状部分(wing)である。三叉神経栄養性症候群は、三叉神経の損傷によるものである
未分化(Undifferentiated)結合組織疾患	全身性自己免疫性疾患
X 連鎖低リン酸血症	ビタミン D の経口摂取が相対的に無効であるという点がかかる病の多くの症例と異なる、くる病(または骨軟化症)の X 連鎖優性形態。これは、低身長および内反膝を含む骨変形を引き起こし得る。

## 【 0 2 3 6 】

免疫モジュレーションのためのモダリティ

本発明の RNA 分子は、活性タンパク質を提供するために翻訳可能であり得る。ある特定の実施形態では、翻訳可能 RNA 分子は、活性 RNA 免疫化薬剤または RNA ワクチン成分を提供することができる。

## 【 0 2 3 7 】

本発明の実施形態は、標的抗原をコードする RNA 分子によるワクチン接種を提供することができる。RNA 分子は、抗原提示細胞による捕捉後に免疫応答を誘導することができる。本発明の合成の単離された RNA 分子は、免疫原性応答パラメータと共に薬物動態

特性の制御を提供することができる。

【0238】

ある特定の態様では、本開示は、RNAワクチンのための方法を提供する。本発明の合成の単離されたRNA分子は、分子形態で、または様々な担体中で細胞または対象へと送達することができる。担体の例として、リボソーム、コーティングされたナノ粒子、またはRNA剤をトランスフェクトされた細胞が挙げられる。ある特定の実施形態では、RNA剤は、アジュバントとして、または自然免疫応答を刺激するために使用することができる。

【0239】

本発明のRNA剤は、低用量で有効な治療薬を提供することができる。

10

【0240】

本開示のRNAワクチンは、細胞性および液性成分の両方を有する免疫応答を誘導することにより、安全かつ効果的な遺伝的ワクチンを有利に提供することができる。一般に、本発明のRNAワクチンを使用して、タンパク質を発現させることができる。

【0241】

一部の実施形態では、RNAワクチンは、細胞質におけるタンパク質合成を有利に提供することができる。ある特定の実施形態では、本発明のRNAワクチンは、細胞質における外因的翻訳可能RNAの内部移行、放出および輸送を提供することができる。

【0242】

ある特定の態様では、本発明のRNAワクチンは、宿主細胞によって翻訳され得るタンパク質抗原をコードすることができる。

20

【0243】

さらなる態様では、本開示の一部のRNAワクチンは、腫瘍抗原、ウイルス抗原またはアレルゲンをコードすることができる。

【0244】

本発明のRNAワクチンを投与するためのモダリティは、静脈内、結節内 (intranodal)、皮内、皮下および脾臓内を含むことができる。

【0245】

本発明の実施形態は、必要な用量および抗原曝露の低下、ならびに寛容を誘導するリスクの低下に使用することができる、増加した翻訳半減期を有するRNAワクチンをさらに提供することができる。

30

【0246】

本発明のRNAワクチンは、ゲノムへの成分の組み込みのリスクなしで免疫学的効果を提供ことができ、他の遺伝的ワクチンと比較して突然変異誘発のリスクを低下させることができる。

【0247】

本開示の追加的な実施形態は、翻訳活性を有するRNA分子を含み、翻訳活性は、哺乳類細胞における細胞質半減期によって記載することができる。半減期は、翻訳可能分子の50%が細胞において分解されるのに要求される時間によって決定することができる。

【0248】

本発明の翻訳可能分子は、対象における状態または疾患の処置において使用することができる活性分子の前駆体であり得る。

40

【0249】

一部の実施形態では、本発明の翻訳可能分子は、哺乳類細胞の細胞質における増加した半減期を有する薬理学的に活性な分子であり得る。

【0250】

本発明の態様は、オリゴマー化合物である翻訳可能分子のための構造および組成物を提供する。翻訳可能化合物は、医薬組成物のための活性薬剤であり得る。本発明のオリゴマー分子は、ペプチドおよびタンパク質治療薬を供給するための製剤における活性薬剤として使用することができる。

50

## 【0251】

本発明のオリゴマー化合物は、長さ約200～約12,000塩基の長さを有することができる。本発明の翻訳可能オリゴマー化合物は、約1800、または約1900、または約2000、または約2100、または約2200、または約2300、または約2400、または約2500塩基の長さを有することができる。

## 【0252】

さらなる態様では、本発明のオリゴマー翻訳可能化合物は、薬理的に活性な分子であり得る。翻訳可能分子は、インビトロ、インビボまたはエキスピボでペプチドまたはタンパク質活性薬剤を生成するための活性医薬品成分として使用することができる。

## 【0253】

一部の態様では、本発明の翻訳可能分子は、いずれかの単量体間位置にいずれかの数のホスホロチオエート単量体間連結を有することができる。

## 【0254】

一部の実施形態では、翻訳可能分子の単量体間連結のいずれか1個または複数、ホスホジエステルや、ジチオエート(dithioate)、キラルホスホロチオエートおよび他の化学修飾形態を含むホスホロチオエートであり得る。

## 【0255】

増強される翻訳

本発明の翻訳可能分子には、分子の翻訳効率を増強する領域を組み込むことができる。

## 【0256】

一般に、本技術分野で公知の翻訳のエンハンサー領域には、ペプチドまたはタンパク質収量を増加させるために、翻訳可能分子の構造に組み込むことができる。

## 【0257】

翻訳エンハンサー領域を含有する翻訳可能分子は、ペプチドまたはタンパク質の産生増加を提供することができる。

## 【0258】

一部の実施形態では、翻訳エンハンサー領域は、翻訳可能分子の5'または3'非翻訳領域を含むことができる、またはそこに位置することができる。

## 【0259】

翻訳エンハンサー領域の例として、TEV 5'UTRおよびゼノパスベータ-グロビン 3'UTR由来の天然起源のエンハンサー領域が挙げられる。

## 【0260】

分子構造および配列

翻訳可能分子は、標的ペプチドまたはタンパク質を発現するように設計することができる。一部の実施形態では、標的ペプチドまたはタンパク質は、対象における状態または疾患に関連し得る。

## 【0261】

一部の態様では、翻訳可能分子の塩基配列は、mRNAの塩基配列の少なくとも有効部分またはドメインと同一である部分を含むことができ、有効部分は、翻訳可能分子の翻訳産物に治療活性を付与するのに十分である。

## 【0262】

一部の態様では、本発明は、細胞のネイティブ核酸分子の少なくとも断片と同一の塩基配列を有する活性翻訳可能オリゴマー分子を提供する。

## 【0263】

ある特定の実施形態では、翻訳可能分子の塩基配列は、1個または複数の塩基突然変異を除いて、mRNAの塩基配列と同一である部分を含むことができる。翻訳可能分子の突然変異の数は、当該mRNAよりも大幅に少ない活性を有する翻訳可能分子の翻訳産物を産生するであろう量を超えるべきではない。

## 【0264】

本発明のオリゴマー翻訳可能分子は、核酸塩基の配列を表示することができ、インビト

10

20

30

40

50

口、エキスピボまたはインピボでペプチドまたはタンパク質を発現するように設計することができる。発現されたペプチドまたはタンパク質は、ネイティブまたは天然 mRNA から発現されるタンパク質に対応する活性を含む、様々な形態の活性を有することができる。

【0265】

一部の実施形態では、本発明の翻訳可能分子は、約 200 ~ 15,000 単量体の鎖の長さを有することができる。

【0266】

分子キャップ構造

本発明の翻訳可能分子は、本技術分野で公知の通りの様々な基の 1 種でキャッピングされた 5' 端を有することができる。

【0267】

一部の実施形態では、5' キャップは、m7GpppGm キャップであり得る。

【0268】

さらなる実施形態では、5' キャップは、m7GpppA、m7GpppC；非メチル化キャップアナログ（例えば、GpppG）；ジメチル化キャップアナログ（例えば、m2,7GpppG）、トリメチル化キャップアナログ（例えば、m2,2,7GpppG）、ジメチル化対称的キャップアナログ（例えば、m7Gpppm7G）またはアンチリバース（anti reverse）キャップアナログ（例えば、ARCA；m7,2'OmeGpppG、m7,2'dGpppG、m7,3'OmeGpppG、m7,3'dGpppG およびこれらの四リン酸塩誘導体）から選択することができる [例えば、Jemielity, J. et al., RNA 9: 1108-1122 (2003) を参照]。

【0269】

追加的な実施形態では、5' キャップは、ARCA キャップ [3'-OMe-m7G(5')pppG] であり得る。

【0270】

5' キャップは、mCAP [m7G(5')ppp(5')G、Nメチル-グアノシン-5'-三リン酸-5'-グアノシン] であり得る。

【0271】

5' キャップは、加水分解に抵抗性であり得る。

【0272】

5' キャップ構造の一部の例は、WO 2015/051169、WO 2015/061491、US 8,093,367 および US 8,304,529 に記載されている。

【0273】

非翻訳領域

一部の実施形態では、翻訳可能分子は、5' 非翻訳領域 (5' UTR) および / または 3' 非翻訳領域 (3' UTR) を含むことができる。

【0274】

一部の実施形態では、翻訳可能分子は、少なくとも約 25、50、75、100、125、150、175、200、300、400 または 500 ヌクレオチドの長さである 5' UTR を含むことができる。さらなる実施形態では、5' UTR は、約 50 ~ 300 ヌクレオチド、例えば、約 75 ~ 250 ヌクレオチド、または約 100 ~ 200 ヌクレオチド、または約 120 ~ 150 ヌクレオチド、または約 135 ヌクレオチドを含有することができる。

【0275】

一部の実施形態では、5' UTR は、参照 mRNA に由来し得る。

【0276】

一部の例では、5' UTR は、ヒストン、チューブリン、グロビン、GAPDH、アクチンまたはクエン酸回路酵素の mRNA に由来し得る。

【0277】

他の実施形態では、5' UTR 配列は、CMV 最初期 1 (IE1) 遺伝子の部分的配列を

10

20

30

40

50



含むことができる。

【0278】

一部の実施形態では、5' UTRは、ヒトIL-6、アラニンアミノトランスフェラーゼ1、ヒトアポリポタンパク質E、ヒトフィブリノゲンアルファ鎖、ヒトトランスサイレチン、ヒトハプトグロビン、ヒトアルファ-1-アンチキモトリプシン、ヒトアンチトロンピン、ヒトアルファ-1-アンチトリプシン、ヒトアルブミン、ヒトベータグロビン、ヒト補体C3、ヒト補体C5、SynK、AT1G58420、マウスベータグロビン、マウスアルブミンおよびタバコエッチウイルス、または前述のいずれかの断片の5' UTRから選択される配列を含むことができる。

【0279】

さらなる実施形態では、5' UTRは、タバコエッチウイルス(TEV)に由来し得る。

【0280】

一部の実施形態では、翻訳可能オリゴマー分子は、配列内リボソーム進入部位(IRES)を含むことができる。IRESは、末端非依存的様式での翻訳開始を可能にすることができる。ある特定の実施形態では、IRESは、5' UTRに存在し得る。他の実施形態では、IRESは、5' UTRの外側であり得る。

【0281】

一部の実施形態では、翻訳可能分子は、少なくとも約25、50、75、100、125、150、175、200、300、400または500ヌクレオチドの長さである3' UTRを含むことができる。一部の実施形態では、3' UTRは、約50~300ヌクレオチド、例えば、約75~250ヌクレオチド、または約100~200ヌクレオチド、または約140~175ヌクレオチド、または約160ヌクレオチドを含有することができる。

【0282】

一部の実施形態では、3' UTRは、アラニンアミノトランスフェラーゼ1、ヒトアポリポタンパク質E、ヒトフィブリノゲンアルファ鎖、ヒトハプトグロビン、ヒトアンチトロンピン、ヒトアルファグロビン、ヒトベータグロビン、ヒト補体C3、ヒト成長因子、ヒトヘプシジン、MALAT-1、マウスベータグロビン、マウスアルブミンおよびゼノパスベータグロビン、または前述のいずれかの断片の3' UTRから選択される配列を含むことができる。

【0283】

一部の実施形態では、3' UTRは、ゼノパスベータグロビンに由来し得る。

【0284】

UTRの一部の例は、米国特許第9,149,506号に見出すことができる。

【0285】

終止コドン

一部の実施形態では、翻訳可能分子は、トリプル(triple)終止コドンを生じるCDSの下流の配列を含むことができる。一部の実施形態では、翻訳可能(translatable)分子は、CDSの下流の配列AUAAGUGAA(配列番号1)を含むことができる。

【0286】

翻訳開始

一部の実施形態では、翻訳可能分子は、翻訳開始部位を含むことができる。

【0287】

ある特定の実施形態では、翻訳開始部位は、コザック配列であり得る。一部の例は、Kozak, Marilyn (1988) Mol. and Cell Biol., 8:2737-2744; Kozak, Marilyn (1991) J. Biol. Chem., 266:19867-19870; Kozak, Marilyn (1990) Proc Natl. Acad. Sci. USA, 87:8301-8305; and Kozak, Marilyn (1989) J. Cell Biol., 108:229-241に見出される。

【0288】

一部の実施形態では、翻訳開始部位は、CDSの上流に挿入することができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 8 9 】

さらなる実施形態では、翻訳開始部位は、5' UTRの下流に挿入することができる。

## 【 0 2 9 0 】

## 分子テイル構造

一部の実施形態では、翻訳可能分子は、エキソヌクレアーゼ分解から分子を保護するように機能し得るテイル領域を含むことができる。

## 【 0 2 9 1 】

一部の実施形態では、テイル領域は、ポリAテイルであり得る。

## 【 0 2 9 2 】

ポリAテイルは、本技術分野で公知の種々の方法を使用して、翻訳可能分子に接続することができる。例えば、ポリAポリメラーゼを使用して、合成またはインビトロ転写されたRNAにテイルを付加する。他の方法は、ポリAテイルをコードするための転写ベクターの使用、またはリガーゼの使用（例えば、T4 RNAリガーゼおよび/またはT4 DNAリガーゼを使用したスプリントライゲーションによる）を含み、この場合、ポリAは、センスRNAの3'端にライゲーションすることができる。一部の実施形態では、上述の方法のいずれかの組合せを利用することができる。

10

## 【 0 2 9 3 】

一部の実施形態では、翻訳可能分子は、3'ポリAテイル構造を含むことができる。ポリAテイルの長さは、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、200もしくは300ヌクレオチドまたはそれより長いことがある。一部の実施形態では、3'ポリAテイルは、約5～300アデノシンヌクレオチド、例えば、約30～250アデノシンヌクレオチド、または約60～220アデノシンヌクレオチド、または約80～200アデノシンヌクレオチド、または約90～約150アデノシンヌクレオチド、または約100～約120アデノシンヌクレオチドを含有することができる。一部の例では、3'ポリAテイルは、約100ヌクレオチドの長さ、または115ヌクレオチドの長さであり得る。

20

## 【 0 2 9 4 】

一部の実施形態では、翻訳可能分子は、3'ポリCテイル構造を含むことができる。一部の実施形態では、ポリCテイルの長さは、少なくとも約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、200または300ヌクレオチド以上であり得る。一部の実施形態では、3'ポリCテイルは、約5～300シトシンヌクレオチド、例えば、約30～250シトシンヌクレオチド、または約60～220シトシンヌクレオチド、または約80～約200シトシンヌクレオチド、または約90～150シトシンヌクレオチド、または約100～約120シトシンヌクレオチドを含有することができる。一部の実施形態では、3'ポリCテイルは、約100ヌクレオチドの長さ、または115ヌクレオチドの長さであり得る。

30

## 【 0 2 9 5 】

さらなる態様では、ポリCテイルは、ポリAテイルに接続することができる。ポリCテイルは、ポリAテイルの5'端に、またはポリAテイルの3'端に接続することができる。

## 【 0 2 9 6 】

一部の実施形態では、翻訳可能分子の安定性に影響を与えるために、ポリAおよび/またはポリCテイルの長さを変動させることができる。

40

## 【 0 2 9 7 】

## 翻訳可能分子の遺伝的基盤

一部の実施形態では、本発明の翻訳可能分子を構造化して、ゲノムのいずれかの部分によって名目上発現されるペプチドまたはタンパク質を提供することができる。翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例を下に示す。

## 【 0 2 9 8 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる

50

遺伝子の例として、次のものが挙げられる：新生物、P T E N ; A T M ; A T R ; E G F R ; E R B B 2 ; E R B B 3 ; E R B B 4 ; N o t c h 1 ; N o t c h 2 ; N o t c h 3 ; N o t c h 4 ; A K T ; A K T 2 ; A K T 3 ; H I F ; H I F 1 a ; H I F 3 a ; M e t ; H R G ; B c l 2 ; P P A R アルファ ; P P A R ガンマ ; W T 1 ( ウィルムス腫瘍 ) ; F G F 受容体ファミリーメンバー ( 5 種のメンバー : 1、2、3、4、5 ) ; C D K N 2 a ; A P C ; R B ( 網膜芽細胞腫 ) ; M E N 1 ; V H L ; B R C A 1 ; B R C A 2 ; A R ( アンドロゲン受容体 ) ; T S G 1 0 1 ; I G F ; I G F 受容体 ; I g f 1 ( 4 種の変異体 ) ; I g f 2 ( 3 種の変異体 ) ; I g f 1 受容体 ; I g f 2 受容体 ; B a x ; B c l 2 ; カスパーゼファミリー ( 9 種のメンバー : 1、2、3、4、6、7、8、9、12 ) ; K r a s ; A p c。

10

## 【0299】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：加齢性黄斑変性、統合失調症、A b e r ; C c l 2 ; C c 2 ; c p ( セルロプラスミン ) ; T i m p 3 ; カテプシン D ; V l d l r ; C c r 2 ニューレグリン 1 ( N r g 1 ) ; E r b 4 ( ニューレグリンの受容体 ) ; コンプレキシン 1 ( C p l x 1 ) ; T p h 1 トリプトファンヒドロキシラーゼ ; T p h 2 トリプトファンヒドロキシラーゼ 2 ; ニューレキシン 1 ; G S K 3 ; G S K 3 a ; G S K 3 b。

## 【0300】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：5 - H T T ( S l c 6 a 4 ) ; C O M T ; D R D ( D r d 1 a ) ; S L C 6 A 3 ; D A O A ; D T N B P 1 ; D a o ( D a o 1 )。

20

## 【0301】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：トリヌクレオチドリピート障害、H T T ( ハンチントン D x ) ; S B M A / S M A X 1 / A R ( ケネディー D x ) ; F X N / X 2 5 [ フリートライヒ ( Friedrich ) 運動失調症 ] ; A T X 3 ( マシャド・ジョセフ D x ) ; A T X N 1 および A T X N 2 ( 脊髄小脳失調症 ) ; D M P K ( 筋緊張性ジストロフィー ) ; アトロフィン - 1 および A t n 1 ( D R P L A D x ) ; C B P ( C r e b - B P - 全般的不安定性 ) ; V L D L R ( アルツハイマー ) ; A t x n 7 ; A t x n 1 0。

## 【0302】

30

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：脆弱 X 症候群、F M R 2 ; F X R 1 ; F X R 2 ; m G L U R 5。

## 【0303】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：セクレターゼ関連障害、A P H - 1 ( アルファおよびベータ ) ; プレセニリン ( P s e n 1 ) ; ニカストリン ( nicastrin ) ( N c s t n ) ; P E N - 2。

## 【0304】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：N o s 1。

40

## 【0305】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：P a r p 1。

## 【0306】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：N a t 1 ; N a t 2。

## 【0307】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：プリオン関連障害、P r p。

50

## 【0308】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ALS疾患、SOD1；ALS2；STEX；FUS；TARDBP；VEGF（VEGF-a；VEGF-b；VEGF-c）。

## 【0309】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：薬物嗜癖、Prkce（アルコール）；Drd2；Drd4；ABAT（アルコール）；GRIA2；Grm5；Grin1；Htr1b；Grin2a；Drd3；Pdyn；Gria1（アルコール）。

## 【0310】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：自閉症、Mecp2；BZRAP1；MDGA2；Sema5A；ニューレキシン1；脆弱X[FMR2（AFF2）；FXR1；FXR2；Mglur5]。

## 【0311】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：アルツハイマー病、E1；CHIP；UCH；UBB；Tau；LRP；PICALM；クラスタリン；PS1；SORL1；CR1；Vldlr；Uba1；Uba3；CHIP28（Aqp1、アクアポリン1）；Uchl1；Uchl3；APP。

## 【0312】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：炎症、1L-10；IL-1（1L-1a；IL-1b）；1L-13；IL-17（IL-17a（CTLA8）；IL-17b；IL-17c；IL-17d；IL-17f）；II-23；Cx3er1；ptpn22；TNFa；IBDのためのNOD2/CARD15；IL-6；1L-12（1L-12a；1L-12b）；CTLA4；Cx3cl1。

## 【0313】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：パーキンソン病、x-シヌクレイン；DJ-1；LRRK2；パーキン；PINK1。

## 【0314】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：血液および凝固疾患および障害、貧血（CDAN1、CDA1、RPS19、DBA、PKLR、PK1、NT5C3、UMPH1、PSN1、RHAG、RH50A、NRAMP2、SPTB、ALAS2、ANH1、ASB、ABCB7、ABC7、ASAT）；裸リンパ球症候群（TAPBP、TPSN、TAP2、ABCB3、PSF2、RING11、MHC2TA、C2TA、RFX5、RFXAP、RFX5）；出血障害（TBXA2R、P2RX1、P2X1）；H因子およびH因子様1（HF1、CFH、HUS）；第V因子および第VII因子（MCFD2）；第VII因子欠乏（F7）；第X因子欠乏（F10）；第XI因子欠乏（F11）；第XII因子欠乏（F12、HAF）；第XIIIA因子欠乏（F13A1、F13A）；第XIIIB因子欠乏（F13B）；ファンコニ貧血（FANCA、FACA、FA1、FA、FAA、FAAP95、FAAP90、FLJ34064、FANCB、FANCC、FACC、BRCA2、FANCD1、FANCD2、FANCD、FACD、FAD、FANCE、FACE、FANCF、XRCC9、FANCG、BRIIP1、BACH1、FANCJ、PHF9、FANCL、FANCM、KIAA1596）；血球貪食性リンパ組織球症障害（PRF1、HPLH2、UNC13D、MUNC13-4、HPLH3、HLH3、FHL3）；血友病A（F8、F8C、HEMA）；血友病B（F9第IX因子、HEMB）；出血性障害（PI、ATT、F5）；白血球（Leukocyte

10

20

30

40

50

）欠乏および障害（ITGB2、CD18、LCAMB、LAD、EIF2B1、EIF2BA、EIF2B2、EIF2B3、EIF2B5、LVWM、CACH、CLE、EIF2B4）；鎌状赤血球貧血（HBB）；サラセミア（HBA2、HBB、HBD、LCRB、HBA1）。

#### 【0315】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：細胞調節不全および腫瘍学疾患および障害、B細胞非ホジキンリンパ腫（BCL7A、BCL7）；白血病（TAL1、TCL5、SCL、TAL2、FLT3、NBS1、NBS、ZNFN1A1、IK1、LYF1、HOXD4、HOX4B、BCR、CML、PHL、ALL、ARNT、KRAS2、RASK2、GMPS、AF10、ARHGEF12、LARG、KIAA0382、CALM、CLTH、CEBPA、CEBP、CHIC2、BTL、FLT3、KIT、PBT、LPP、NPM1、NUP214、D9S46E、CAN、CAIN、RUNX1、CBFA2、AML1、WHSC1L1、NSD3、FLT3、AF1Q、NPM1、NUMA1、ZNF145、PLZF、PML、MYL、STAT5B、AF10、CALM、CLTH、ARL11、ARLTS1、P2RX7、P2X7、BCR、CML、PHL、ALL、GRAF、NF1、VRNF、WSS、NFNS、PTPN11、PTP2C、SHP2、NS1、BCL2、CCND1、PRAD1、BCL1、TCRA、GATA1、GF1、ERYF1、NFE1、ABL1、NQO1、DIA4、NMOR1、NUP214、D9S46E、CAN、CAIN）。

#### 【0316】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：炎症および免疫関連疾患および障害、AIDS（KIR3DL1、NKAT3、NKB1、AMB11、KIR3DS1、IFNG、CXCL12、SDF1）；自己免疫性リンパ増殖性症候群（TNFRSF6、APT1、FAS、CD95、ALPS1A）；複合型免疫不全（IL2RG、SCIDX1、SCIDX、IMD4）；HIV-1（CCL5、SCYA5、D17S136E、TCP228）；HIV易罹患性または感染[IL10、CSIF、CMKBR2、CCR2、CMKBR5、CCCKR5（CCR5）]；免疫不全（CD3E、CD3G、AICDA、AID、HIGM2、TNFRSF5、CD40、UNG、DGU、HIGM4、TNFSF5、CD40LG、HIGM1、IGM、FOXP3、IPEX、AIID、XPID、PIDX、TNFRSF14B、TACI）；炎症（IL-10、IL-1（IL-1a、IL-1b）、IL-13、IL-17（IL-17a（CTLA8）、IL-17b、IL-17c、IL-17d、IL-17f、II-23、Cx3cr1、ptpn22、TNFa、IBDのためのNOD2/CARD15、IL-6、IL-12（IL-12a、IL-12b）、CTLA4、Cx3cl1）；重症複合型免疫不全（SCID）（JAK3、JAKL、DCLRE1C、ARTEMIS、SCIDA、RAG1、RAG2、ADA、PTPRC、CD45、LCA、IL7R、CD3D、T3D、IL2RG、SCIDX1、SCIDX、IMD4）。

#### 【0317】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：代謝性、肝臓、腎臓およびタンパク質疾患および障害、アミロイドニューロパチー（TTR、PALB）；アミロイドーシス（APOA1、APP、AAA、CVAP、AD1、GSN、FGA、LYZ、TTR、PALB）；硬変（KRT18、KRT8、CIRH1A、NAIC、TEX292、KIAA1988）；嚢胞性線維症（CFTR、BG213071、ABCC7、CF、MRP7）；糖原病（SLC2A2、GLUT2、G6PC、G6PT、G6PT1、GAA、LAMP2、LAMPB、AGL、GDE、GBE1、GYS2、PYGL、PFKM）；肝腺腫、142330（TCF1、HNF1A、MODY3）；肝不全、早期発病および神経性障害（SCOD1、SCO1）；肝リパーゼ欠乏（LIPC）；肝芽腫、がんおよび

10

20

30

40

50

癌腫 (CTNNB1、PDGFR1、PDGRL、PRLTS、AXIN1、AXIN、CTNNB1、TP53、P53、LFS1、IGF2R、MPRI、MET、CASP8、MCH5；髄質嚢胞腎臓疾患 (UMOD、HNFJ、FJHN、MCKD2、ADMCKD2)；フェニルケトン尿症 (PAH、PKU1、QDPR、DHPR、PTS)；多嚢胞性腎臓および肝疾患 (FCYT、PKHD1、ARPKD、PKD1、PKD2、PKD4、PKDTS、PRKCSH、G19P1、PCLD、SEC63)。

#### 【0318】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：リボタンパク質リパーゼ、APOA1、APOC3およびAPOA4。

#### 【0319】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：筋肉/骨格疾患および障害、ベッカー型筋ジストロフィー (DMD、BMD、MYF6)、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD、BMD)；エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー (LMNA、LMN1、EMD2、FPLD、CMD1A、HGPS、LGMD1B、LMNA、LMN1、EMD2、FPLD、CMD1A)；顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHMD1A、FSHD1A)；筋ジストロフィー (FKRP、MDC1C、LGMD2I、LAMA2、LAMM、LARGE、KIAA0609、MDC1D、FCMD、TTID、MYOT、CAPN3、CANP3、DYSF、LGMD2B、SGCG、LGMD2C、DMDA1、SCG3、SGCA、ADL、DAG2、LGMD2D、DMDA2、SGCB、LGMD2E、SGCD、SGD、LGMD2F、CMD1L、TCAP、LGMD2G、CMD1N、TRIM32、HT2A、LGMD2H、FKRP、MDC1C、LGMD2I、TTN、CMD1G、TMD、LGMD2J、POMT1、CAV3、LGMD1C、SEPN1、SELN、RSMD1、PLEC1、PLTN、EBS1)；大理石骨病 (LRP5、BMND1、LRP7、LR3、OPPG、VBCH2、CLCN7、CLC7、OPTA2、OSTM1、GL、TCIRG1、TIRC7、OC116、OPTB1)；筋萎縮 (VAPB、VAPC、ALS8、SMN1、SMA1、SMA2、SMA3、SMA4、BSC12、SPG17、GARS、SMAD1、CMT2D、HEXB、IGHMBP2、SMUBP2、CATF1、SMARD1)。

#### 【0320】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：神経学的および神経型疾患および障害、ALS (SOD1、ALS2、STEX、FUS、TARDBP、VEGF (VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c)；アルツハイマー病 (APP、AAA、CVAP、AD1、APOE、AD2、PSEN2、AD4、STM2、APBB2、FE65L1、NOS3、PLAU、URK、ACE、DCP1、ACE1、MPO、PACIP1、PAXIP1L、PTIP、A2M、BLMH、BMH、PSEN1、AD3)；自閉症 (Mecp2、BZRAP1、MDGA2、Sema5A、ニューレキシン1、GLO1、MECP2、RTT、PPMX、MRX16、MRX79、NLGN3、NLGN4、KIAA1260、AUTSX2)；脆弱X症候群 (FMR2、FXR1、FXR2、mGLUR5)；ハンチントン病および病様障害 (HD、IT15、PRNP、PRIP、JPH3、JP3、HDL2、TBP、SCA17)；パーキンソン病 (NR4A2、NURR1、NOT、TINUR、SNCAIP、TBP、SCA17、SNCA、NACP、PARK1、PARK4、DJ1、PARK7、LRRK2、PARK8、PINK1、PARK6、UCHL1、PARK5、SNCA、NACP、PARK1、PARK4、PARKN、PARK2、PDJ、DBH、NDUFV2)；レット症候群 (MECP2、RTT、PPMX、MRX16、MRX79、CDKL5、STK9、MECP2、RTT、PPMX、MRX16、MRX79、x-シヌクレイン、DJ-1)；統合失調症 [ニューレグリン1 (Nrg1)、Erb4 (ニューレグリンの受容体)、コンプレキシン1

10

20

30

40

50

(Cp1x1)、Tph1トリプトファンヒドロキシラーゼ、Tph2、トリプトファンヒドロキシラーゼ2、ニューレキシン1、GSK3、GSK3a、GSK3b、5-HTT(Slc6a4)、COMT、DRD(Drd1a)、SLC6A3、DAOA、DTNBP1、Dao(Dao1)；セクレターゼ関連障害[APH-1(アルファおよびベータ)、プレセニリン(Psen1)、ニカストリン、(Ncstn)、PEN-2、Nos1、Parp1、Nat1、Nat2]；トリヌクレオチドリピート障害[HTT(ハンチントンDx)、SBMA/SMAX1/AR(ケネディーDx)、FXN/X25(フリートライヒ運動失調症)、ATX3(マシャド・ジョセフDx)、ATXN1およびATXN2(脊髄小脳失調症)、DMPK(筋緊張性ジストロフィー)、アトロフィン-1およびAttn1(DRPLA Dx)、CBP(Creb-BP-全般的的不安定性)、VLDLR(アルツハイマー)、Atxn7、Atxn10]。

10

### 【0321】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：眼性(Occular)疾患および障害、加齢性黄斑変性[Aber、Ccl2、Cc2、cp(セルロプラスミン)、Timp3、カテプシンD、Vldlr、Ccr2]；白内障(CRYAA、CRYA1、CRYBB2、CRYB2、PITX3、BFSP2、CP49、CP47、CRYAA、CRYA1、PAX6、AN2、MGDA、CRYBA1、CRYB1、CRYGC、CRYG3、CCL、LIM2、MP19、CRYGD、CRYG4、BFSP2、CP49、CP47、HSF4、CTM、HSF4、CTM、MIP、AQP0、CRYAB、CRYA2、CTPP2、CRYBB1、CRYGD、CRYG4、CRYBB2、CRYB2、CRYGC、CRYG3、CCL、CRYAA、CRYA1、GJA8、CX50、CAE1、GJA3、CX46、CZP3、CAE3、CCM1、CAM、KRIT1)；角膜薄濁およびジストロフィー(APOA1、TGFB1、CSD2、CDGG1、CSD、BIGH3、CDG2、TACSTD2、TROP2、M1S1、VSX1、RINX、PPCD、PPD、KTCN、COL8A2、FECD、PPCD2、PIP5K3、CFD)；扁平角膜先天性(KERA、CNA2)；緑内障(MYOC、TIGR、GLC1A、JOAG、GPOA、OPTN、GLC1E、FIP2、HYPL、NRP、CYP1B1、GLC3A、OPA1、NTG、NPG、CYP1B1、GLC3A)；レーバー先天性黒内障(CRB1、RP12、CRX、CORD2、CRD、RPGRIP1、LCA6、CORD9、RPE65、RP20、AIPL1、LCA4、GUCY2D、GUC2D、LCA1、CORD6、RDH12、LCA3)；黄斑ジストロフィー(ELOVL4、ADMD、STGD2、STGD3、RDS、RP7、PRPH2、PRPH、AVMD、AOFMD、VMD2)。

20

30

### 【0322】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：てんかん、ミオクロヌス性、EPM2A、MELF、EPM2ラフォラ型、254780てんかん、ミオクロヌス性、NHLRC1、EPM2A、EPM2Bラフォラ型、254780。

### 【0323】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：デュシェンヌ型筋DMD、BMDジストロフィー、310200(3)AIDS、遅延/急速KIR3DL1、NKAT3、NKB1、AMB11、(3)へのKIR3DS1進行。

40

### 【0324】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：AIDS、遅延/急速KIR3DL1、NKAT3、NKB1、AMB11、(3)AIDSへのKIR3DS1進行、609423(3)AIDSへの急速IFNG進行、CXCL12に対する抵抗性、SDF1(3)。

### 【0325】

50

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：アルファ - 1 - アンチトリプシン欠乏、SERPINA1 [セルピンペプチダーゼインヒビター、クレードA (アルファ - 1 アンチプロテイナーゼ、アンチトリプシン)、メンバー1]；SERPINA2 [セルピンペプチダーゼインヒビター、クレードA (アルファ - 1 アンチプロテイナーゼ、アンチトリプシン)、メンバー2]；SERPINA3 [セルピンペプチダーゼインヒビター、クレードA (アルファ - 1 アンチプロテイナーゼ、アンチトリプシン)、メンバー3]；SERPINA5 [セルピンペプチダーゼインヒビター、クレードA (アルファ - 1 アンチプロテイナーゼ、アンチトリプシン)、メンバー5]；SERPINA6 [セルピンペプチダーゼインヒビター、クレードA (アルファ - 1 アンチプロテイナーゼ、アンチトリプシン)、メンバー6]；SERPINA7 [セルピンペプチダーゼインヒビター、クレードA (アルファ - 1 アンチプロテイナーゼ、アンチトリプシン)、メンバー7]；「および」SERPLNA6 (セルピンペプチダーゼインヒビター、クレードA (アルファ - 1 アンチプロテイナーゼ、アンチトリプシン)、メンバー6)。

#### 【0326】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：PI3K/AKTシグナリング、PRKCE；ITGAM；ITGA5；IRAK1；PRKAA2；EIF2AK2；PTEN；EIF4E；PRKCZ；GRK6；MAPK1；TSC1；PLK1；AKT2；IKBKB；PIK3CA；CDK8；CDKN1B；NFKB2；BCL2；PIK3CB；PPP2R1A；MAPK8；BCL2L1；MAPK3；TSC2；ITGA1；KRAS；EIF4EBP1；RELA；PRKCD；NOS3；PRKAA1；MAPK9；CDK2；PPP2CA；PIM1；ITGB7；YWHAZ；ILK；TP53；RAF1；IKBKKG；RELB；DYRK1A；CDKN1A；ITGB1；MAP2K2；JAK1；AKT1；JAK2；PIK3R1；CHUK；PDPK1；PPP2R5C；CTNNB1；MAP2K1；NFKB1；PAK3；ITGB3；CCND1；GSK3A；FRAP1；SFN；ITGA2；TTK；CSNK1A1；BRAF；GSK3B；AKT3；FOXO1；SGK；HSP90AA1；RPS6KB1。

#### 【0327】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ERK/MAPKシグナリング、PRKCE；ITGAM；ITGA5；HSPB1；IRAK1；PRKAA2；EIF2AK2；RAC1；RAP1A；TLN1；EIF4E；ELK1；GRK6；MAPK1；RAC2；PLK1；AKT2；PIK3CA；CDK8；CREB1；PRKCI；PTK2；FOS；RPS6KA4；PIK3CB；PPP2R1A；PIK3C3；MAPK8；MAPK3；ITGA1；ETS1；KRAS；MYCN；EIF4EBP1；PPARG；PRKCD；PRKAA1；MAPK9；SRC；CDK2；PPP2CA；PIM1；PIK3C2A；ITGB7；YWHAZ；PPP1CC；KSR1；PXN；RAF1；FYN；DYRK1A；ITGB1；MAP2K2；PAK4；PIK3R1；STAT3；PPP2R5C；MAP2K1；PAK3；ITGB3；ESR1；ITGA2；MYC；TTK；CSNK1A1；CRKL；BRAF；ATF4；PRKCA；SRF；STAT1；SGK。

#### 【0328】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ、CDK16；PCTK1；CDK5R1。

#### 【0329】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：グルココルチコイド受容体シグナリング、RAC1；TAF4B；EP300；SMAD2；TRAF6；PCAF；ELK1；MA

10

20

30

40

50



PK1; SMAD3; AKT2; IKBKB; NCOR2; UBE2I; PIK3CA;  
 CREB1; FOS; HSPA5; NFKB2; BCL2; MAP3K14; STAT5  
 B; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; BCL2L1; MAPK3; TSC22  
 D3; MAPK10; NRIP1; KRAS; MAPK13; RELA; STAT5A;  
 MAPK9; NOS2A; PBX1; NR3C1; PIK3C2A; CDKN1C; TR  
 AF2; SERPINE1; NCOA3; MAPK14; TNF; RAF1; IKBKG  
 ; MAP3K7; CREBBP; CDKN1A; MAP2K2; JAK1; IL8; NC  
 OA2; AKT1; JAK2; PIK3R1; CHUK; STAT3; MAP2K1; N  
 FKB1; TGFBR1; ESR1; SMAD4; CEBPB; JUN; AR; AKT3  
 ; CCL2; MMP1; STAT1; IL6; HSP90AA1。

10

## 【0330】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる  
 遺伝子の例として、次のものが挙げられる：軸索ガイダンスシグナリング、PRKCE;  
 ITGAM; ROCK1; ITGA5; CXCR4; ADAM12; IGF1; RAC1  
 ; RAP1A; EIF4E; PRKCZ; NRP1; NTRK2; ARHGEF7; SM  
 O; ROCK2; MAPK1; PGF; RAC2; PTPN11; GNAS; AKT2;  
 PIK3CA; ERBB2; PRKC1; PTK2; CFL1; GNAQ; PIK3CB  
 ; CXCL12; PIK3C3; WNT11; PRKD1; GNB2L1; ABL1; M  
 APK3; ITGA1; KRAS; RHOA; PRKCD; PIK3C2A; ITGB7  
 ; GLI2; PXN; VASP; RAF1; FYN; ITGB1; MAP2K2; PAK  
 4; ADAM17; AKT1; PIK3R1; GLI1; WNT5A; ADAM10; M  
 AP2K1; PAK3; ITGB3; CDC42; VEGFA; ITGA2; EPHA8  
 ; CRKL; RND1; GSK3B; AKT3; PRKCA。

20

## 【0331】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる  
 遺伝子の例として、次のものが挙げられる：エフリン受容体シグナリング、PRKCE;  
 ITGAM; ROCK1; ITGA5; CXCR4; IRAK1; PRKAA2; EIF  
 2AK2; RAC1; RAP1A; GRK6; ROCK2; MAPK1; PGF; RAC  
 2; PTPN11; GNAS; PLK1; AKT2; DOK1; CDK8; CREB1;  
 PTK2; CFL1; GNAQ; MAP3K14; CXCL12; MAPK8; GNB2  
 L1; ABL1; MAPK3; ITGA1; KRAS; RHOA; PRKCD; PRKA  
 A1; MAPK9; SRC; CDK2; PIM1; ITGB7; PXN; RAF1; FY  
 N; DYRK1A; ITGB1; MAP2K2; PAK4、AKT1; JAK2; STA  
 T3; ADAM10; MAP2K1; PAK3; ITGB3; CDC42; VEGFA;  
 ITGA2; EPHA8; TTK; CSNK1A1; CRKL; BRAF; PTPN13  
 ; ATF4; AKT3; SGK。

30

## 【0332】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる  
 遺伝子の例として、次のものが挙げられる：アクチン細胞骨格シグナリング、ACTN4  
 ; PRKCE; ITGAM; ROCK1; ITGA5; IRAK1; PRKAA2; EI  
 F2AK2; RAC1; INS; ARHGEF7; GRK6; ROCK2; MAPK1;  
 RAC2; PLK1; AKT2; PIK3CA; CDK8; PTK2; CFL1; PIK  
 3CB; MYH9; DIAPH1; PIK3C3; MAPK8; F2R; MAPK3; S  
 LC9A1; ITGA1; KRAS; RHOA; PRKCD; PRKAA1; MAPK9  
 ; CDK2; PIM1; PIK3C2A; ITGB7; PPP1CC; PXN; VIL2  
 ; RAF1; GSN; DYRK1A; ITGB1; MAP2K2; PAK4; PIP5K  
 1A; PIK3R1; MAP2K1; PAK3; ITGB3; CDC42; APC; IT  
 GA2; TTK; CSNK1A1; CRKL; BRAF; VAV3; SGK。

40

## 【0333】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる

50

遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ハンチントン病シグナリング、PRKCE；IGF1；EP300；RCOR1；PRKCZ；HDAC4；TGM2；MAPK1；CAPNS1；AKT2；EGFR；NCOR2；SP1；CAPN2；PIK3CA；HDAC5；CREB1；PRKC1；HSPA5；REST；GNAQ；PIK3CB；PIK3C3；MAPK8；IGF1R；PRKD1；GNB2L1；BCL2L1；CAPN1；MAPK3；CASP8；HDAC2；HDAC7A；PRKCD；HDAC11；MAPK9；HDAC9；PIK3C2A；HDAC3；TP53；CASP9；CREBBP；AKT1；PIK3R1；PDPK1；CASP1；APAF1；FRAP1；CASP2；JUN；BAX；ATF4；AKT3；PRKCA；CLTC；SGK；HDAC6；CASP3。

10

## 【0334】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：アポトーシスシグナリング、PRKCE；ROCK1；BID；IRAK1；PRKAA2；EIF2AK2；BAK1；BIRC4；GRK6；MAPK1；CAPNS1；PLK1；AKT2；IKBKB；CAPN2；CDK8；FAS；NFKB2；BCL2；MAP3K14；MAPK8；BCL2L1；CAPN1；MAPK3；CASP8；KRAS；RELA；PRKCD；PRKAA1；MAPK9；CDK2；PIM1；TP53；TNF；RAF1；IKBKG；RELB；CASP9；DYRK1A；MAP2K2；CHUK；APAF1；MAP2K1；NFKB1；PAK3；LMNA；CASP2；BIRC2；TTK；CSNK1A1；BRAF；BAX；PRKCA；SGK；CASP3；BIRC3；PARP1。

20

## 【0335】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：B細胞受容体シグナリング、RAC1；PTEN；LYN；ELK1；MAPK1；RAC2；PTPN11；AKT2；IKBKB；PIK3CA；CREB1；SYK；NFKB2；CAMK2A；MAP3K14；PIK3CB；PIK3C3；MAPK8；BCL2L1；ABL1；MAPK3；ETS1；KRAS；MAPK13；RELA；PTPN6；MAPK9；EGR1；PIK3C2A；BTK；MAPK14；RAF1；IKBKG；RELB；MAP3K7；MAP2K2；AKT1；PIK3R1；CHUK；MAP2K1；NFKB1；CDC42；GSK3A；FRAP1；BCL6；BCL10；JUN；GSK3B；ATF4；AKT3；VAV3；RPS6KB1。

30

## 【0336】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：白血球血管外漏出シグナリング、ACTN4；CD44；PRKCE；ITGAM；ROCK1；CXCR4；CYBA；RAC1；RAP1A；PRKCZ；ROCK2；RAC2；PTPN11；MMP14；PIK3CA；PRKCI；PTK2；PIK3CB；CXCL12；PIK3C3；MAPK8；PRKD1；ABL1；MAPK10；CYBB；MAPK13；RHOA；PRKCD；MAPK9；SRC；PIK3C2A；BTK；MAPK14；NOX1；PXN；VIL2；VASP；ITGB1；MAP2K2；CTNND1；PIK3R1；CTNNB1；CLDN1；CDC42；F11R；ITK；CRKL；VAV3；CTTN；PRKCA；MMP1；MMP9。

40

## 【0337】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：インテグリンシグナリング、ACTN4；ITGAM；ROCK1；ITGA5；RAC1；PTEN；RAP1A；TLN1；ARHGEF7；MAPK1；RAC2；CAPNS1；AKT2；CAPN2；PIK3CA；PTK2；PIK3CB；PIK3C3；MAPK8；CAV1；CAPN1；ABL1；MAPK3；ITGA1；KRAS；RHOA；SRC；PIK3C2A；ITG

50

B7; PPP1CC; ILK; PXN; VASP; RAF1; FYN; ITGB1; MAP2K2; PAK4; AKT1; PIK3R1; TNK2; MAP2K1; PAK3; ITGB3; CDC42; RND3; ITGA2; CRKL; BRAF; GSK3B; AKT3。

#### 【0338】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：急性期応答シグナリング、IRAK1; SO D2; MYD88; TRAF6; ELK1; MAPK1; PTPN11; AKT2; IK BKB; PIK3CA; FOS; NFKB2; MAP3K14; PIK3CB; MAPK 8; RIPK1; MAPK3; IL6ST; KRAS; MAPK13; IL6R; REL A; SOCS1; MAPK9; FTL; NR3C1; TRAF2; SERPINE1; M A P K 1 4 ; T N F ; R A F 1 ; P D K 1 ; I K B K G ; R E L B ; M A P 3 K 7 ; M A P 2 K 2 ; A K T 1 ; J A K 2 ; P I K 3 R 1 ; C H U K ; S T A T 3 ; M A P 2 K 1 ; N F K B 1 ; F R A P 1 ; C E B P B ; J U N ; A K T 3 ; I L 1 R 1 ; I L 6 。

10

#### 【0339】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：PTENSシグナリング、ITGAM; ITG A5; RAC1; PTEN; PRKCZ; BCL2L11; MAPK1; RAC2; AK T2; EGFR; IKBKB; CBL; PIK3CA; CDKN1B; PTK2; NFK B2; BCL2; PIK3CB; BCL2L1; MAPK3; ITGA1; KRAS; I T G B 7 ; I L K ; I N S R ; R A F 1 ; I K B K G ; C A S P 9 ; C D K N 1 A ; I T G B 1 ; M A P 2 K 2 ; A K T 1 ; P I K 3 R 1 ; C H U K ; P D G F R A ; P D P K 1 ; M A P 2 K 1 ; N F K B 1 ; I T G B 3 ; C D C 4 2 ; C C N D 1 ; G S K 3 A ; I T G A 2 ; G S K 3 B ; A K T 3 ; F O X O 1 ; C A S P 3 ; R P S 6 K B 1 。

20

#### 【0340】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：p53シグナリング、PTEN; EP300 ; B B C 3 ; P C A F ; F A S N ; B R C A 1 ; G A D D 4 5 A ; B I R C 5 ; A K T 2 ; P I K 3 C A ; C H E K 1 ; T P 5 3 I N P 1 ; B C L 2 ; P I K 3 C B ; P I K 3 C 3 ; M A P K 8 ; T H B S 1 ; A T R ; B C L 2 L 1 ; E 2 F 1 ; P M A I P 1 ; C H E K 2 ; T N F R S F 1 0 B ; T P 7 3 ; R B 1 ; H D A C 9 ; C D K 2 ; P I K 3 C 2 A ; M A P K 1 4 ; T P 5 3 ; L R D D ; C D K N 1 A ; H I P K 2 ; A K T 1 ; R I K 3 R 1 ; R R M 2 B ; A P A F 1 ; C T N N B 1 ; S I R T 1 ; C C N D 1 ; P R K D C ; A T M ; S F N ; C D K N 2 A ; J U N ; S N A I 2 ; G S K 3 B ; B A X ; A K T 3 。

30

#### 【0341】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：アリアル炭化水素受容体シグナリング、H S P B 1 ; E P 3 0 0 ; F A S N ; T G M 2 ; R X R A ; M A P K 1 ; N Q O 1 ; N C O R 2 ; S P 1 ; A R N T ; C D K N 1 B ; F O S ; C H E K 1 ; S M A R C A 4 ; N F K B 2 ; M A P K 8 ; A L D H 1 A 1 ; A T R ; E 2 F 1 ; M A P K 3 ; N R I P 1 ; C H E K 2 ; R E L A ; T P 7 3 ; G S T P 1 ; R B 1 ; S R C ; C D K 2 ; A H R ; N F E 2 L 2 ; N C O A 3 ; T P 5 3 ; T N F ; C D K N 1 A ; N C O A 2 ; A P A F 1 ; N F K B 1 ; C C N D 1 ; A T M ; E S R 1 ; C D K N 2 A ; M Y C ; J U N ; E S R 2 ; B A X ; I L 6 ; C Y P 1 B 1 ; H S P 9 0 A A 1 。

40

#### 【0342】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：生体異物代謝シグナリング、PRKCE; E P 3 0 0 ; P R K C Z ; R X R A ; M A P K 1 ; N Q O 1 ; N C O R 2 ; P I K 3 C A ; A R N T ; P R K C I ; N F K B 2 ; C A M K 2 A ; P I K 3 C B ; P P P 2 R 1 A ; P I K 3 C 3 ; M A P K 8 ; P R K D 1 ; A L D H 1 A 1 ; M A P K 3 ; N R I P 1 ; K R

50

AS; MAPK13; PRKCD; GSTP1; MAPK9; NOS2A; ABCB1; AHR; PPP2CA; FTL; NFE2L2; PIK3C2A; PPARGC1A; MAPK14; TNF; RAF1; CREBBP; MAP2K2; PIK3R1; PPP2R5C; MAP2K1; NFKB1; KEAP1; PRKCA; EIF2AK3; IL6; CYP1B1; HSP90AA1。

#### 【0343】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：SAPK/JNKシグナリング、PRKCE; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; RAC1; ELK1; GRK6; MAPK1; GADD45A; RAC2; PLK1; AKT2; PIK3CA; FADD; CDK8; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; RIPK1; GNB2L1; IRS1; MAPK3; MAPK10; DAXX; KRAS; PRKCD; PRKAA1; MAPK9; CDK2; PIM1; PIK3C2A; TRAF2; TP53; LCK; MAP3K7; DYRK1A; MAP2K2; PIK3R1; MAP2K1; PAK3; CDC42; JUN; TTK; CSNK1A1; CRKL; BRAF; SGK。

10

#### 【0344】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：PPAR/RXRシグナリング、PRKAA2; EP300; INS; SMAD2; TRAF6; PPARA; FASN; RXRA; MAPK1; SMAD3; GNAS; IKBKB; NCOR2; ABCA1; GNAQ; NFKB2; MAP3K14; STAT5B; MAPK8; IRS1; MAPK3; KRAS; RELA; PRKAA1; PPARGC1A; NCOA3; MAPK14; INSR; RAF1; IKBKG; RELB; MAP3K7; CREBBP; MAP2K2; JAK2; CHUK; MAP2K1; NFKB1; TGFBR1; SMAD4; JUN; IL1R1; PRKCA; IL6; HSP90AA1; ADIPOQ。

20

#### 【0345】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：NF-KBシグナリング、IRAK1; EIF2AK2; EP300; INS; MYD88; PRKCZ; TRAF6; TBK1; AKT2; EGFR; IKBKB; PIK3CA; BTRC; NFKB2; MAP3K14; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; RIPK1; HDAC2; KRAS; RELA; PIK3C2A; TRAF2; TLR4; TNF; INSR; LCK; IKBKG; RELB; MAP3K7; CREBBP; AKT1; PIK3R1; CHUK; PDGFRA; NFKB1; TLR2; BCL10; GSK3B; AKT3; TNFAIP3; IL1R1。

30

#### 【0346】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ニューレグリンシグナリング、ERBB4; PRKCE; ITGAM; ITGA5; PTEN; PRKCZ; ELK1; MAPK1; PTPN11; AKT2; EGFR; ERBB2; PRKCI; CDKN1B; STAT5B; PRKD1; MAPK3; ITGA1; KRAS; PRKCD; STAT5A; SRC; ITGB7; RAF1; ITGB1; MAP2K2; ADAM17; AKT1; PIK3R1; PDPK1; MAP2K1; ITGB3; EREG; FRAP1; PSEN1; ITGA2; MYC; NRG1; CRKL; AKT3; PRKCA; HSP90AA1; RPS6KB1。

40

#### 【0347】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：Wnt&ベータカテニンシグナリング、CD44; EP300; LRP6; DVL3; CSNK1E; GJA1; SMO; AKT2; PIN1; CDH1; BTRC; GNAQ; MARK2; PPP2R1A; WNT11;

50

SRC; DKK1; PPP2CA; SOX6; SFRP2; ILK; LEF1; SOX9;  
 TP53; MAP3K7; CREBBP; TCF7L2; AKT1; PPP2R5C;  
 WNT5A; LRP5; CTNNB1; TGFB1; CCND1; GSK3A; DVL1;  
 APC; CDKN2A; MYC; CSNK1A1; GSK3B; AKT3; SOX2。  
 【0348】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる  
 遺伝子の例として、次のものが挙げられる：インスリン受容体シグナリング、PTEN;  
 INS; EIF4E; PTPN1; PRKCZ; MAPK1; TSC1; PTPN11;  
 AKT2; CBL; PIK3CA; PRKCI; PIK3CB; PIK3C3; MAPK  
 8; IRS1; MAPK3; TSC2; KRAS; EIF4EBP1; SLC2A4; P  
 IK3C2A; PPP1CC; INSR; RAF1; FYN; MAP2K2; JAK1;  
 AKT1; JAK2; PIK3R1; PDPK1; MAP2K1; GSK3A; FRAP  
 1; CRKL; GSK3B; AKT3; FOXO1; SGK; RPS6KB1。

10

【0349】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる  
 遺伝子の例として、次のものが挙げられる：IL-6シグナリング、HSPB1; TRA  
 F6; MAPKAPK2; ELK1; MAPK1; PTPN11; IKBKB; FOS;  
 NFKB2; MAP3K14; MAPK8; MAPK3; MAPK10; IL6ST; K  
 RAS; MAPK13; IL6R; RELA; SOCS1; MAPK9; ABCB1; T  
 RAF2; MAPK14; TNF; RAF1; IKBKG; RELB; MAP3K7; M  
 AP2K2; IL8; JAK2; CHUK; STAT3; MAP2K1; NFKB1; C  
 EBPB; JUN; IL1R1; SRF; IL6。

20

【0350】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる  
 遺伝子の例として、次のものが挙げられる：胆汁うっ滞、PRKCE; IRAK1; I  
 NS; MYD88; PRKCZ; TRAF6; PPARA; RXRA; IKBKB; PR  
 KCI; NFKB2; MAP3K14; MAPK8; PRKD1; MAPK10; REL  
 A; PRKCD; MAPK9; ABCB1; TRAF2; TLR4; TNF; INSR;  
 IKBKG; RELB; MAP3K7; IL8; CHUK; NR1H2; TJP2; NF  
 KB1; ESR1; SREBF1; FGFR4; JUN; IL1R1; PRKCA; IL  
 6。

30

【0351】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる  
 遺伝子の例として、次のものが挙げられる：IGF-1シグナリング、IGF-1; PR  
 KCZ; ELK1; MAPK1; PTPN11; NEDD4; AKT2; PIK3CA;  
 PRKC1; PTK2; FOS; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; IGF1R  
 ; IRS1; MAPK3; IGFBP7; KRAS; PIK3C2A; YWHAZ; PX  
 N; RAF1; CASP9; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; PDPK1; MA  
 P2K1; IGFBP2; SFN; JUN; CYR61; AKT3; FOXO1; SRF  
 ; CTGF; RPS6KB1。

40

【0352】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる  
 遺伝子の例として、次のものが挙げられる：NRF2媒介性酸化ストレス応答、PRKC  
 E; EP300; SOD2; PRKCZ; MAPK1; SQSTM1; NQO1; PIK  
 3CA; PRKC1; FOS; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; PRKD1;  
 MAPK3; KRAS; PRKCD; GSTP1; MAPK9; FTL; NFE2L2;  
 PIK3C2A; MAPK14; RAF1; MAP3K7; CREBBP; MAP2K2  
 ; AKT1; PIK3R1; MAP2K1; PPIB; JUN; KEAP1; GSK3B  
 ; ATF4; PRKCA; EIF2AK3; HSP90AA1。

【0353】

50

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：肝、線維症 / 肝星細胞活性化、EDN1；IGF1；KDR；FLT1；SMAD2；FGFR1；MET；PGF；SMAD3；EGFR；FAS；CSF1；NFKB2；BCL2；MYH9；IGF1R；IL6R；RELA；TLR4；TNF；RELB；IL8；PDGFRA；NFKB1；TGFBR1；SMAD4；VEGFA；BAX；IL1R1；CCL2；HGF；MMP1；STAT1；IL6；CTGF；MMP9。

#### 【0354】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：PPARシグナリング、EP300；INS；TRAF6；PPARA；RXRA；MAPK1；IKKB；NCOR2；FOS；NFKB2；MAP3K14；STAT5B；MAPK3；NRIP1；KRAS；PPARG；RELA；STAT5A；TRAF2；PPARGC1A；TNF；INSR；RAF1；IKBK；RELB；MAP3K7；CREBBP；MAP2K2；CHUK；PDGFRA；MAP2K1；NFKB1；JUN；IL1R1；HSP90AA1。

10

#### 【0355】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：FcγRシグナリング、PRKCE；RAC1；PRKCZ；LYN；MAPK1；RAC2；PTPN11；AKT2；PIK3CA；SYK；PRKCI；PIK3CB；PIK3C3；MAPK8；PRKD1；MAPK3；MAPK10；KRAS；MAPK13；PRKCD；MAPK9；PIK3C2A；BTK；MAPK14；TNF；RAF1；FYN；MAP2K2；AKT1；PIK3R1；PDPK1；MAP2K1；AKT3；VAV3；PRKCA。

20

#### 【0356】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：Gタンパク質共役型受容体シグナリング、PRKCE；RAP1A；RGS16；MAPK1；GNAS；AKT2；IKKB；PIK3CA；CREB1；GNAQ；NFKB2；CAMK2A；PIK3CB；PIK3C3；MAPK3；KRAS；RELA；SRC；PIK3C2A；RAF1；IKBK；RELB；FYN；MAP2K2；AKT1；PIK3R1；CHUK；PDPK1；STAT3；MAP2K1；NFKB1；BRAF；ATF4；AKT3；PRKCA。

30

#### 【0357】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：イノシトールリン酸代謝、PRKCE；IRAK1；PRKAA2；EIF2AK2；PTEN；GRK6；MAPK1；PLK1；AKT2；PIK3CA；CDK8；PIK3CB；PIK3C3；MAPK8；MAPK3；PRKCD；PRKAA1；MAPK9；CDK2；PIM1；PIK3C2A；DYRK1A；MAP2K2；PIP5K1A；PIK3R1；MAP2K1；PAK3；ATM；TTK；CSNK1A1；BRAF；SGK。

40

#### 【0358】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：PDGFシグナリング、EIF2AK2；ELK1；ABL2；MAPK1；PIK3CA；FOS；PIK3CB；PIK3C3；MAPK8；CAV1；ABL1；MAPK3；KRAS；SRC；PIK3C2A；RAF1；MAP2K2；JAK1；JAK2；PIK3R1；PDGFRA；STAT3；SPHK1；MAP2K1；MYC；JUN；CRKL；PRKCA；SRF；STAT1；SPHK2。

#### 【0359】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる

50

遺伝子の例として、次のものが挙げられる：VEGFシグナリング、ACTN4；ROCK1；KDR；FLT1；ROCK2；MAPK1；PGF；AKT2；PIK3CA；ARNT；PTK2；BCL2；PIK3CB；PIK3C3；BCL2L1；MAPK3；KRAS；HIF1A；NOS3；PIK3C2A；PXN；RAF1；MAP2K2；ELAVL1；AKT1；PIK3R1；MAP2K1；SFN；VEGFA；AKT3；FOXO1；PRKCA。

#### 【0360】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ナチュラルキラー細胞シグナリング、PRKCE；RAC1；PRKCZ；MAPK1；RAC2；PTPN11；KIR2DL3；AKT2；PIK3CA；SYK；PRKCI；PIK3CB；PIK3C3；PRKD1；MAPK3；KRAS；PRKCD；PTPN6；PIK3C2A；LCK；RAF1；FYN；MAP2K2；PAK4；AKT1；PIK3R1；MAP2K1；PAK3；AKT3；VAV3；PRKCA。

#### 【0361】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：細胞周期：G1/Sチェックポイント調節、HDAC4；SMAD3；SUV39H1；HDAC5；CDKN1B；BTRC；ATR；ABL1；E2F1；HDAC2；HDAC7A；RB1；HDAC11；HDAC9；CDK2；E2F2；HDAC3；TP53；CDKN1A；CCND1；E2F4；ATM；RBL2；SMAD4；CDKN2A；MYC；NRG1；GSK3B；RBL1；HDAC6。

#### 【0362】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：T細胞受容体シグナリング、RAC1；ELK1；MAPK1；IKBKB；CBL；PIK3CA；FOS；NFKB2；PIK3CB；PIK3C3；MAPK8；MAPK3；KRAS；RELA、PIK3C2A；BTK；LCK；RAF1；IKBKG；RELB、FYN；MAP2K2；PIK3R1；CHUK；MAP2K1；NFKB1；ITK；BCL10；JUN；VAV3。

#### 【0363】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：細胞死受容体シグナリング、CRADD；HSPB1；BID；BIRC4；TBK1；IKBKB；FADD；FAS；NFKB2；BCL2；MAP3K14；MAPK8；RIPK1；CASP8；DAXX；TNFRSF10B；RELA；TRAF2；TNF；IKBKG；RELB；CASP9；CHUK；APAF1；NFKB1；CASP2；BIRC2；CASP3；BIRC3。

#### 【0364】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：FGFシグナリング、RAC1；FGFR1；MET；MAPKAPK2；MAPK1；PTPN11；AKT2；PIK3CA；CREB1；PIK3CB；PIK3C3；MAPK8；MAPK3；MAPK13；PTPN6；PIK3C2A；MAPK14；RAF1；AKT1；PIK3R1；STAT3；MAP2K1；FGFR4；CRKL；ATF4；AKT3；PRKCA；HGF。

#### 【0365】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：GM-CSFシグナリング、LYN；ELK1；MAPK1；PTPN11；AKT2；PIK3CA；CAMK2A；STAT5B；PIK3CB；PIK3C3；GNB2L1；BCL2L1；MAPK3；ETS1；KRAS；RUNX1；PIM1；PIK3C2A；RAF1；MAP2K2；AKT1；JAK2；PIK3R1；STAT3；MAP2K1；CCND1；AKT3；STA

10

20

30

40

50

T 1。

【0366】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：筋萎縮性側索硬化症シグナリング、B I D ; I G F 1 ; R A C 1 ; B I R C 4 ; P G F ; C A P N S 1 ; C A P N 2 ; P I K 3 C A ; B C L 2 ; P I K 3 C B ; P I K 3 C 3 ; B C L 2 L 1 ; C A P N 1 ; P I K 3 C 2 A ; T P 5 3 ; C A S P 9 ; P I K 3 R 1 ; R A B 5 A ; C A S P 1 ; A P A F 1 ; V E G F A ; B I R C 2 ; B A X ; A K T 3 ; C A S P 3 ; B I R C 3 。

【0367】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：J A K / S t a t シグナリング、P T P N 1 ; M A P K 1 ; P T P N 1 1 ; A K T 2 ; P I K 3 C A ; S T A T 5 B ; P I K 3 C B ; P I K 3 C 3 ; M A P K 3 ; K R A S ; S O C S 1 ; S T A T 5 A ; P T P N 6 ; P I K 3 C 2 A ; R A F 1 ; C D K N 1 A ; M A P 2 K 2 ; J A K 1 ; A K T 1 ; J A K 2 ; P I K 3 R 1 ; S T A T 3 ; M A P 2 K 1 ; F R A P 1 ; A K T 3 ; S T A T 1 。

【0368】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ニコチン酸塩およびニコチンアミド代謝、P R K C E ; I R A K 1 ; P R K A A 2 ; E I F 2 A K 2 ; G R K 6 ; M A P K 1 ; P L K 1 ; A K T 2 ; C D K 8 ; M A P K 8 ; M A P K 3 ; P R K C D ; P R K A A 1 ; P B E F 1 ; M A P K 9 ; C D K 2 ; P I M 1 ; D Y R K 1 A ; M A P 2 K 2 ; M A P 2 K 1 ; P A K 3 ; N T 5 E ; T T K ; C S N K 1 A 1 ; B R A F ; S G K 。

【0369】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ケモカインシグナリング、C X C R 4 ; R O C K 2 ; M A P K 1 ; P T K 2 ; F O S ; C F L 1 ; G N A Q ; C A M K 2 A ; C X C L 1 2 ; M A P K 8 ; M A P K 3 ; K R A S ; M A P K 1 3 ; R H O A ; C C R 3 ; S R C ; P P P 1 C C ; M A P K 1 4 ; N O X 1 ; R A F 1 ; M A P 2 K 2 ; M A P 2 K 1 ; J U N ; C C L 2 ; P R K C A 。

【0370】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：I L - 2 シグナリング、E L K 1 ; M A P K 1 ; P T P N 1 1 ; A K T 2 ; P I K 3 C A ; S Y K ; F O S ; S T A T 5 B ; P I K 3 C B ; P I K 3 C 3 ; M A P K 8 ; M A P K 3 ; K R A S ; S O C S 1 ; S T A T 5 A ; P I K 3 C 2 A ; L C K ; R A F 1 ; M A P 2 K 2 ; J A K 1 ; A K T 1 ; P I K 3 R 1 ; M A P 2 K 1 ; J U N ; A K T 3 。

【0371】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：シナプス長期抑圧、P R K C E ; I G F 1 ; P R K C Z ; P R D X 6 ; L Y N ; M A P K 1 ; G N A S ; P R K C 1 ; G N A Q ; P P P 2 R 1 A ; I G F 1 R ; P R K I D 1 ; M A P K 3 ; K R A S ; G R N ; P R K C D ; N O S 3 ; N O S 2 A ; P P P 2 C A ; Y W H A Z ; R A F 1 ; M A P 2 K 2 ; P P P 2 R 5 C ; M A P 2 K 1 ; P R K C A 。

【0372】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：エストロゲン受容体シグナリング、T A F 4 B ; E P 3 0 0 ; C A R M 1 ; P C A F ; M A P K 1 ; N C O R 2 ; S M A R C A 4 ; M A P K 3 ; N R I P 1 ; K R A S ; S R C ; N R 3 C 1 ; H D A C 3 ; P P A R G C 1 A ; R B M 9 ; N C O A 3 ; R A F 1 ; C R E B B P ; M A P 2 K 2 ; N C O A 2 ; M A P 2 K 1 ; P R K D C ; E S R 1 ; E S R 2 。

10

20

30

40

50



## 【0373】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：タンパク質ユビキチン化経路、TRAF6；SMURF1；BIRC4；BRCA1；UCHL1；NEDD4；CBL；UBE2I；BTRC；HSPA5；USP7；USP10；FBXW7；USP9X；STUB1；USP22；B2M；BIRC2；PARK2；USP8；USP1；VHL；HSP90AA1；BIRC3。

## 【0374】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：IL-10シグナリング、TRAF6；CCR1；ELK1；IKKBK；SP1；FOS；NFKB2；MAP3K14；MAPK8；MAPK13；RELA；MAPK14；TNF；IKBKG；RELB；MAP3K7；JAK1；CHUK；STAT3；NFKB1；JUN；IL1R1；IL6。

10

## 【0375】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：VDR/RXR活性化、PRKCE；EP300；PRKCZ；RXRA；GADD45A；HES1；NCOR2；SP1；PRKC1；CDKN1B；PRKD1；PRKCD；RUNX2；KLF4；YY1；NCOA3；CDKN1A；NCOA2；SPP1；LRP5；CEBPB；FOXO1；PRKCA。

20

## 【0376】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：TGF-βシグナリング、EP300；SMAD2；SMURF1；MAPK1；SMAD3；SMAD1；FOS；MAPK8；MAPK3；KRAS；MAPK9；RUNX2；SERPINE1；RAF1；MAP3K7；CREBBP；MAP2K2；MAP2K1；TGFB1；SMAD4；JUN；SMAD5。

## 【0377】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：Toll様受容体シグナリング、IRAK1；EIF2AK2；MYD88；TRAF6；PPARA；ELK1；IKKBK；FOS；NFKB2；MAP3K14；MAPK8；MAPK13；RELA；TLR4；MAPK14；IKBKG；RELB；MAP3K7；CHUK；NFKB1；TLR2；JUN。

30

## 【0378】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：p38 MAPKシグナリング、HSPB1；IRAK1；TRAF6；MAPKAPK2；ELK1；FADD；FAS；CREB1；DDIT3；RPS6KA4；DAXX；MAPK13；TRAF2；MAPK14；TNF；MAP3K7；TGFB1；MYC；ATF4；IL1R1；SRF；STAT1。

40

## 【0379】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ニューロトロフィン/TRKシグナリング、NTRK2；MAPK1；PTPN11；PIK3CA；CREB1；FOS；PIK3CB；PIK3C3；MAPK8；MAPK3；KRAS；PIK3C2A；RAF1；MAP2K2；AKT1；PIK3R1；PDPK1；MAP2K1；CDC42；JUN；ATF4。

## 【0380】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる

50

遺伝子の例として、次のものが挙げられる：F X R / R X R 活性化、I N S ; P P A R A ; F A S N ; R X R A ; A K T 2 ; S D C 1 ; M A P K 8 ; A P O B ; M A P K 1 0 ; P P A R G ; M T T P ; M A P K 9 ; P P A R G C 1 A ; T N F ; C R E B B P ; A K T 1 ; S R E B F 1 ; F G F R 4 ; A K T 3 ; F O X O 1。

【0381】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：シナプス長期増強、P R K C E ; R A P 1 A ; E P 3 0 0 ; P R K C Z ; M A P K 1 ; C R E B 1 ; P R K C 1 ; G N A Q ; C A M K 2 A ; P R K D 1 ; M A P K 3 ; K R A S ; P R K C D ; P P P 1 C C ; R A F 1 ; C R E B B P ; M A P 2 K 2 ; M A P 2 K 1 ; A T F 4 ; P R K C A。

10

【0382】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：カルシウムシグナリング、R A P 1 A ; E P 3 0 0 ; H D A C 4 ; M A P K 1 ; H D A C 5 ; C R E B 1 ; C A M K 2 A ; M Y H 9 ; M A P K 3 ; H D A C 2 ; H D A C 7 A ; H D A C 1 1 ; H D A C 9 ; H D A C 3 ; C R E B B P ; C A L R ; C A M K K 2 ; A T F 4 ; H D A C 6。

【0383】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：E G F シグナリング、E L K 1 ; M A P K 1 ; E G F R ; P I K 3 C A ; F O S ; P I K 3 C B ; P I K 3 C 3 ; M A P K 8 ; M A P K 3 ; P I K 3 C 2 A ; R A F 1 ; J A K 1 ; P I K 3 R 1 ; S T A T 3 ; M A P 2 K 1 ; J U N ; P R K C A ; S R F ; S T A T 1。

20

【0384】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：心血管系における低酸素シグナリング、E D N 1 ; P T E N ; E P 3 0 0 ; N Q O 1 ; U B E 2 1 ; C R E B 1 ; A R N T ; H I F 1 A ; S L C 2 A 4 ; N O S 3 ; T P 5 3 ; L D H A ; A K T 1 ; A T M ; V E G F A ; J U N ; A T F 4 ; V H L ; H S P 9 0 A A 1。

【0385】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：R X R 機能の L P S / I L - 1 媒介性阻害、I R A K 1 ; M Y D 8 8 ; T R A F 6 ; P P A R A ; R X R A ; A B C A 1 ; M A P K 8 ; A L D H 1 A 1 ; G S T P 1 ; M A P K 9 ; A B C B 1 ; T R A F 2 ; T L R 4 ; T N F ; M A P 3 K 7 ; N R 1 H 2 ; S R E B F 1 ; J U N ; I L 1 R 1。

30

【0386】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：L X R / R X R 活性化、F A S N ; R X R A ; N C O R 2 ; A B C A 1 ; N F K B 2 ; I R F 3 ; R E L A ; N O S 2 A ; T L R 4 ; T N F ; R E L B ; L D L R ; N R 1 H 2 ; N F K B 1 ; S R E B F 1 ; I L 1 R 1 ; C C L 2 ; I L 6 ; M M P 9。

40

【0387】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：アミロイドプロセッシング、P R K C E ; C S N K 1 E ; M A P K 1 ; C A P N S 1 ; A K T 2 ; C A P N 2 ; C A P N 1 ; M A P K 3 ; M A P K 1 3 ; M A P T ; M A P K 1 4 ; A K T 1 ; P S E N 1 ; C S N K 1 A 1 ; G S K 3 B ; A K T 3 ; A P P。

【0388】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：I L - 4 シグナリング、A K T 2 ; P I K 3 C A ; P I K 3 C B ; P I K 3 C 3 ; I R S 1 ; K R A S ; S O C S 1 ; P T P N 6 ; N

50

R3C1;PIK3C2A;JAK1;AKT1;JAK2;PIK3R1;FRAP1;  
AKT3;RPS6KB1。

【0389】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：細胞周期：G2/MDNA損傷チェックポイント調節、EP300;PCAF;BRCA1;GADD45A;PLK1;BTRC;CHEK1;ATR;CHEK2;YWHAZ;TP53;CDKN1A;PRKDC;ATM;SFN;CDKN2A。

【0390】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：心血管系における一酸化窒素シグナリング、KDR;FLT1;PGF;AKT2;PIK3CA;PIK3CB;PIK3C3;CAV1;PRKCD;NOS3;PIK3C2A;AKT1;PIK3R1;VEGFA;AKT3;HSP90AA1。

【0391】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：プリン代謝NME2;SMARCA4;MYH9;RRM2;ADAR;EIF2AK4;PKM2;ENTPD1;RAD51;RRM2B;TJP2;RAD51C;NT5E;POLD1;NME1。

【0392】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：cAMP媒介性シグナリング、RAP1A;MAPK1;GNAS;CREB1;CAMK2A;MAPK3;SRC;RAF1;MAP2K2;STAT3;MAP2K1;BRAF;ATF4。

【0393】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ミトコンドリア機能不全Notchシグナリング、SOD2;MAPK8;CASP8;MAPK10;MAPK9;CASP9;PARK7;PSEN1;PARK2;APP;CASP3;HES1;JAG1;NUMB;NOTCH4;ADAM17;NOTCH2;PSEN1;NOTCH3;NOTCH1;DLL4。

【0394】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：小胞体ストレス経路、HSPA5;MAPK8;XBP1;TRAF2;ATF6;CASP9;ATF4;EIF2AK3;CASP3。

【0395】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ピリミジン代謝、NME2;AICDA;RRM2;EIF2AK4;ENTPD1;RRM2B;NT5E;POLD1;NME1。

【0396】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：パーキンソンシグナリング、UCHL1;MAPK8;MAPK13;MAPK14;CASP9;PARK7;PARK2;CASP3。

【0397】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：心臓&ベータアドレナリン作動性シグナリング、GNAS;GNAQ;PPP2R1A;GNB2L1;PPP2CA;PPP1CC;PPP2R5C。

10

20

30

40

50

## 【 0 3 9 8 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：解糖 / 糖新生、H K 2 ; G C K ; G P I ; A L D H 1 A 1 ; P K M 2 ; L D H A ; H K 1。

## 【 0 3 9 9 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：インターフェロンシグナリング、I R F 1 ; S O C S 1 ; J A K 1 ; J A K 2 ; I F I T M 1 ; S T A T 1 ; I F I T 3。

## 【 0 4 0 0 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ソニックヘッジホッグシグナリング、A R R B 2 ; S M O ; G L I 2 ; D Y R K 1 A ; G L I 1 ; G S K 3 B ; D Y R K I B。

10

## 【 0 4 0 1 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：グリセロリン脂質代謝、P L D 1 ; G R N ; G P A M ; Y W H A Z ; S P H K 1 ; S P H K 2。

## 【 0 4 0 2 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：リン脂質分解、P R D X 6 ; P L D 1 ; G R N ; Y W H A Z ; S P H K 1 ; S P H K 2。

20

## 【 0 4 0 3 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：トリプトファン代謝、S I A H 2 ; P R M T 5 ; N E D D 4 ; A L D H 1 A 1 ; C Y P 1 B 1 ; S I A H 1。

## 【 0 4 0 4 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：リジン分解、S U V 3 9 H 1 ; E H M T 2 ; N S D 1 ; S E T D 7 ; P P P 2 R 5 C。

## 【 0 4 0 5 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ヌクレオチド切除、E R C C 5 ; E R C C 4 ; X P A ; X P C ; E R C C 1。

30

## 【 0 4 0 6 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：修復経路デンプンおよびスクロース代謝、U C H L 1 ; H K 2 ; G C K ; G P I ; H K 1。

## 【 0 4 0 7 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：アミノ糖代謝、N Q O 1 ; H K 2 ; G C K ; H K 1。

40

## 【 0 4 0 8 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：アラキドン酸代謝、P R D X 6 ; G R N ; Y W H A Z ; C Y P 1 B 1。

## 【 0 4 0 9 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：概日リズムシグナリング、C S N K 1 E ; C R E B 1 ; A T F 4 ; N R 1 D 1。

## 【 0 4 1 0 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる

50

遺伝子の例として、次のものが挙げられる：凝固系、B D K R B 1 ; F 2 R ; S E R P I N E 1 ; F 3。

【 0 4 1 1 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ドーパミン受容体シグナリング、P P P 2 R 1 A ; P P P 2 C A ; P P P 1 C C ; P P P 2 R 5 C。

【 0 4 1 2 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：グルタチオン代謝、I D H 2 ; G S T P 1 ; A N P E P ; I D H 1。

10

【 0 4 1 3 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：グリセロ脂質代謝、A L D H 1 A 1 ; G P A M ; S P H K 1 ; S P H K 2。

【 0 4 1 4 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：リノール酸代謝、P R D X 6 ; G R N ; Y W H A Z ; C Y P 1 B 1。

【 0 4 1 5 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：メチオニン代謝、D N M T 1 ; D N M T 3 B ; A H C Y ; D N M T 3 A。

20

【 0 4 1 6 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ビルビン酸塩代謝、G L O 1 ; A L D H 1 A 1 ; P K M 2 ; L D H A。

【 0 4 1 7 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：アルギニンおよびプロリン代謝、A L D H 1 A 1 ; N O S 3 ; N O S 2 A。

30

【 0 4 1 8 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：エイコサノイドシグナリング、P R D X 6 ; G R N ; Y W H A Z。

【 0 4 1 9 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：フルクトースおよびマンノース代謝、H K 2 ; G C K ; H K 1。

【 0 4 2 0 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ガラクトース代謝、H K 2 ; G C K ; H K 1。

40

【 0 4 2 1 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：スチルベン、クマリン (Coumarine) およびリグニン生合成、P R D X 6 ; P R D X 1 ; T Y R。

【 0 4 2 2 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：抗原提示経路、C A L R ; B 2 M。

【 0 4 2 3 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる

50

遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ステロイドの生合成、N Q O 1 ; D H C R 7。

【 0 4 2 4 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ブタン酸塩代謝、A L D H 1 A 1 ; N L G N 1。

【 0 4 2 5 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：クエン酸回路、I D H 2 ; I D H 1。

【 0 4 2 6 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：脂肪酸代謝、A L D H 1 A 1 ; C Y P 1 B 1。

10

【 0 4 2 7 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：グリセロリン脂質代謝、P R D X 6 ; C H K A。

【 0 4 2 8 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ヒスチジン代謝、P R M T 5 ; A L D H 1 A 1。

【 0 4 2 9 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：イノシトール代謝、E R O 1 L ; A P E X 1。

20

【 0 4 3 0 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：チトクロム p 4 5 0 による生体異物の代謝、G S T P 1 ; C Y P 1 B 1。

【 0 4 3 1 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：メタン代謝、P R D X 6 ; P R D X 1。

【 0 4 3 2 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：フェニルアラニン代謝、P R D X 6 ; P R D X 1。

30

【 0 4 3 3 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：プロピオン酸塩代謝、A L D H 1 A 1 ; L D H A。

【 0 4 3 4 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：セレノアミノ酸代謝、P R M T 5 ; A H C Y。

40

【 0 4 3 5 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：スフィンゴ脂質代謝、S P H K 1 ; S P H K 2。

【 0 4 3 6 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：アミノホスホネート代謝、P R M T 5。

【 0 4 3 7 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：アンドロゲンおよびエストロゲン代謝、P R

50

M T 5。

【 0 4 3 8 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：アスコルビン酸塩およびアルダレート (Aldarate) 代謝、A L D H 1 A 1。

【 0 4 3 9 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：胆汁酸生合成、A L D H 1 A 1。

【 0 4 4 0 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：システイン代謝、L D H A。

10

【 0 4 4 1 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：脂肪酸生合成、F A S N。

【 0 4 4 2 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：グルタミン酸受容体シグナリング、G N B 2 L 1。

【 0 4 4 3 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：N R F 2 媒介性酸化ストレス応答、P R D X 1。

20

【 0 4 4 4 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ペントースリン酸経路、G P I。

【 0 4 4 5 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ペントースおよびグルクロン酸塩相互変換、U C H L 1。

【 0 4 4 6 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：レチノール代謝、A L D H 1 A 1。

30

【 0 4 4 7 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：リボフラビン代謝、T Y R。

【 0 4 4 8 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：チロシン代謝、P R M T 5、T Y R。

【 0 4 4 9 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ユビキノン生合成、P R M T 5。

40

【 0 4 5 0 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：バリン、ロイシンおよびイソロイシン分解、A L D H 1 A 1。

【 0 4 5 1 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：グリシン、セリンおよびスレオニン代謝、C H K A。

【 0 4 5 2 】

50

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：リジン分解、A L D H 1 A 1。

【 0 4 5 3 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：疼痛 / 味覚、T R P M 5 ; T R P A 1。

【 0 4 5 4 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：疼痛、T R P M 7 ; T R P C 5 ; T R P C 6 ; T R P C 1 ; C n r 1 ; c n r 2 ; G r k 2 ; T r p a 1 ; P o m c ; C g r p ; C r f ; P k a ; E r a ; N r 2 b ; T R P M 5 ; P r k a c a ; P r k a c b ; P r k a r 1 a ; P r k a r 2 a。

10

【 0 4 5 5 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：ミトコンドリア機能、A I F ; C y t C ; S M A C ( D i a b l o ) ; A i f m - 1 ; A i f m - 2。

【 0 4 5 6 】

翻訳可能分子を使用して対応するペプチドまたはタンパク質を発現させることができる遺伝子の例として、次のものが挙げられる：発達神経学、B M P - 4 ; コーディン ( C h r d ) ; ノギン ( N o g ) ; W N T ( W n t 2 ; W n t 2 b ; W n t 3 a ; W n t 4 ; W n t 5 a ; W n t 6 ; W n t 7 b ; W n t 8 b ; W n t 9 a ; W n t 9 b ; W n t 1 0 a ; W n t 1 0 b ; W n t 1 6 ) ; ベータ - カテニン ; D k k - 1 ; F r i z z l e d 関連タンパク質 ; O t x - 2 ; G b x 2 ; F G F - 8 ; リーリン ; D a b 1 ; u n c - 8 6 ( P o u 4 f 1 または B r n 3 a ) ; N u m b ; R e l n。

20

【 0 4 5 7 】

追加的な合成方法

様々な態様では、本発明は、翻訳可能分子の合成のための方法を提供する。

【 0 4 5 8 】

本発明の翻訳可能分子は、本明細書に開示されている方法や、本技術分野で公知のいずれかの関連技法を使用して合成および単離することができる。

【 0 4 5 9 】

30

核酸を調製するための一部の方法は、例えば、Merino, Chemical Synthesis of Nucleoside Analogues, (2013); Gait, Oligonucleotide synthesis: a practical approach (1984); Herdewijn, Oligonucleotide Synthesis, Methods in Molecular Biology, Vol. 288 (2005)に記されている。

【 0 4 6 0 】

一部の実施形態では、翻訳可能分子は、インビトロ転写 ( I V T ) 反応によって作製することができる。ヌクレオシド三リン酸 ( N T P ) の混合物は、例えば、T7 試薬を使用して重合させて、DNA 鋳型からRNAを得ることができる。DNA 鋳型は、RNAse フリーDNAseで分解させ、RNAをカラム分離することができる。

【 0 4 6 1 】

40

一部の実施形態では、リガーゼを使用して、RNA 分子またはRNA 転写物の3' 端に合成オリゴマーを連結して、翻訳可能分子を形成することができる。3' 端にライゲーションされた合成オリゴマーは、ポリA テイルの機能性を提供し、3' - エキソリボヌクレアーゼによるその除去に対する抵抗性を有利に提供することができる。ライゲーションされた産物翻訳可能分子は、増加した比活性を有し、増加したレベルの異所性タンパク質発現を提供することができる。

【 0 4 6 2 】

ある特定の実施形態では、本発明のライゲーションされた産物翻訳可能分子は、ネイティブな特異性を有するRNA 転写物により作製することができる。ライゲーションされた産物は、5' 端にRNA 転写物の構造を保持して、ネイティブな特異性との適合性を確実に

50



する合成分子であり得る。

【0463】

さらなる実施形態では、本発明のライゲーションされた産物翻訳可能分子は、外因的RNA転写物または非天然RNAにより作製することができる。ライゲーションされた産物は、RNAの構造を保持する合成分子であり得る。

【0464】

一般に、細胞における正準mRNA分解経路は、次の工程を含む：(i)ポリAテイルが、3'エキソヌクレアーゼによって徐々に刈り込まれて短い鎖(stub)になり、効率的翻訳に要求されるループを形成する相互作用をシャットダウンし、キャップを攻撃にオープンなままとする；(ii)デキャッピング複合体が、5'キャップを除去する；(iii)無保護かつ翻訳能力がない転写物残余が、5'および3'エキソヌクレアーゼ活性によって分解される。

【0465】

本発明の実施形態には、ネイティブ転写物よりも増加した翻訳活性を有し得る新たな翻訳可能構造が関与する。翻訳可能分子は、エキソヌクレアーゼが、脱アデニル化のプロセスにおいてポリAテイルをトリミングすることを予防することができる。

【0466】

本発明の実施形態は、翻訳可能分子のための構造、組成物および方法を提供する。本発明の実施形態は、1個または複数の化学修飾された単量体と共に天然ヌクレオチドを含有し、増加した機能的半減期を有する翻訳可能分子を提供することができる。

【0467】

医薬組成物

一部の態様では、本発明は、翻訳可能化合物および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供する。

【0468】

医薬組成物は、局所的または全身性投与が可能であり得る。一部の態様では、医薬組成物は、いずれの投与モダリティも可能であり得る。ある特定の態様では、投与は、静脈内、皮下、肺、筋肉内、腹腔内、経皮、経口または経鼻投与であり得る。

【0469】

本発明の実施形態は、脂質製剤中に翻訳可能化合物を含有する医薬組成物を含む。

【0470】

一部の実施形態では、医薬組成物は、カチオン性脂質、アニオン性脂質、ステロール、PEG化脂質、および前述のいずれかの組合せから選択される1種または複数の脂質を含むことができる。

【0471】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、リボソームを実質的に含まなくてよい。

【0472】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、リボソームまたはナノ粒子を含むことができる。

【0473】

本発明の活性分子のデリバリーのための脂質および脂質組成物の一部の例は、これによりその全体を参照により本明細書に組み込むWO/2015/074085に記載されている。

【0474】

追加的な実施形態では、医薬組成物は、ウイルスまたは細菌ベクター内にオリゴマー化合物を含有することができる。

【0475】

本開示の医薬組成物は、本技術分野で公知の通りに担体、希釈剤または賦形剤を含むことができる。医薬組成物および方法の例は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro ed. 1985), and Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005)に記載されている。

## 【0476】

医薬組成物のための賦形剤の例として、抗酸化剤、懸濁剤、分散剤、保存料、緩衝剤、等張化剤および界面活性物質が挙げられる。

## 【0477】

本発明の薬剤または医薬製剤の有効用量は、細胞における翻訳可能分子の翻訳を引き起こすのに十分な量であり得る。

## 【0478】

治療有効用量は、治療効果を引き起こすのに十分な薬剤または製剤の量であり得る。治療有効用量は、1回または複数の別々の投与において、異なる経路によって投与することができる。

10

## 【0479】

治療有効用量は、投与後に、 $1 \sim 1000 \text{ pg/ml}$ 、または $1 \sim 1000 \text{ ng/ml}$ 、または $1 \sim 1000 \text{ }\mu\text{g/ml}$ 以上の活性薬剤の血清レベルをもたらすことができる。

## 【0480】

インビボにおける活性薬剤の治療有効用量は、 $0.001 \sim 0.01 \text{ mg/kg}$  体重、または $0.01 \sim 0.1 \text{ mg/kg}$ 、または $0.1 \sim 1 \text{ mg/kg}$ 、または $1 \sim 10 \text{ mg/kg}$ 、または $10 \sim 100 \text{ mg/kg}$ の用量であり得る。

## 【0481】

インビボにおける活性薬剤の治療有効用量は、 $0.001 \text{ mg/kg}$  体重、または $0.01 \text{ mg/kg}$ 、または $0.1 \text{ mg/kg}$ 、または $1 \text{ mg/kg}$ 、または $2 \text{ mg/kg}$ 、または $3 \text{ mg/kg}$ 、または $4 \text{ mg/kg}$ 、または $5 \text{ mg/kg}$ 以上の用量であり得る。

20

## 【0482】

合成のためのインビトロ転写 (IVT)

次のプロトコールは、約 $1 \text{ mg}$ のRNAを生じる筈の、NEB HiScribe T7 試薬を使用した $200 \text{ }\mu\text{l}$  IVT反応のためのものである。個々の $100 \text{ mM}$  NTPストック (ATP、GTP、CTPおよびUTPヌクレオチド、または化学修飾された対応物) を解凍し、これらを一体にプールすることによって、要求される通りに $2.5 \times \text{NTP}$ 混合物を調製した。IVT反応のため、約 $2 \sim 4 \text{ }\mu\text{g}$ の鋳型を $200 \text{ }\mu\text{l}$ 反応に使用した。 $10 \times \text{IVT}$ 反応バッファー、 $2.5 \times \text{dNTP}$ 混合物、鋳型DNAおよびT7 RNAポリメラーゼをピペティングすることにより十分に混合し、 $37^\circ\text{C}$ で4時間インキュベートした。DNA鋳型を分解するために、IVT反応物を $700 \text{ }\mu\text{l}$ のヌクレアーゼフリーの水で希釈し、次いで $10 \times \text{DNase I}$ バッファーおよび $20 \text{ }\mu\text{l}$ のRNaseフリーDNase IをIVT混合物に添加し、 $37^\circ\text{C}$ で15分間インキュベートする。次に、希釈され ( $1 \text{ ml}$ に)、DNase処置された反応物を、RNaseフリーの水における最終溶出により、製造業者の説明書に従ってQiagen RNeasy Max iカラムによって精製した。次に、精製されたRNAをUV吸光度によって定量化し、 $A_{260}/A_{280}$ は、使用された再懸濁バッファーに応じて約 $1.8 \sim 2.2$ となるべきである。

30

## 【0483】

IVT mRNAの酵素によるキャッピング

40

酵素によるキャッピングのため、最大 $1 \text{ mg}$ のIVT転写物の処置に適した、 $50 \times \text{スケールアップバージョン}$ のNEBの一工程キャッピングおよび $2' \text{ O}-\text{メチル化}$ 反応を使用した。転写物の長さが $100 \text{ nt}$ もの短さとなるであろうという仮定に基づき、 $20 \text{ }\mu\text{l}$ 反応物中に $10 \text{ }\mu\text{g}$  RNAが推奨された。しかし、一般により長い (約 $300 \sim 600 \text{ nt}$ ) 長さのmRNA転写物に対し、より高い基質対反応容量が許容された。キャッピング反応を開始する前に、RNAを $65^\circ\text{C}$ で5分間変性させ、次いで瞬間 (snap) 冷却して、いかなる二次立体構造も軽減した。総計 $1 \text{ ml}$ キャッピング反応に対して、組み合わせた $100 \text{ }\mu\text{l}$  ( $10 \times$ ) キャッピングバッファー、 $50 \text{ }\mu\text{l}$  ( $10 \text{ mM}$ ) GTP、 $50 \text{ }\mu\text{l}$  ( $4 \text{ mM}$ ) SAM、 $50 \text{ }\mu\text{l}$ の ( $10 \text{ U}/\mu\text{l}$ ) ワクシニアキャッピング酵素および $50 \text{ }\mu\text{l}$ のmRNAキャップ $2' \text{ O}-\text{メチルトランスフェラーゼ}$  ( $50 \text{ U}/\mu\text{l}$ ) と共に、

50

700  $\mu$ l のヌクレアーゼ - フリーの水中の mg 変性 RNA を使用し、37 で 1 時間インキュベートした。RNAse フリーの水を使用して、その結果生じるキャッピングされた mRNA を溶出させ、RNeasy カラムにおいて再度精製し、nanodrop によって定量化した。mRNA はまた、変性および瞬間冷却して二次構造を除去した後に、変性ゲルにおいてレーン当たり 500 ng の精製産物を泳動することによりゲルにおいて可視化した。

#### 【0484】

##### ドットブロット

各 mRNA Biodyne (登録商標) カット済み修飾ナイロン膜 (Thermo Scientific、カタログ # 77016) (0.45  $\mu$ m、8 x 12 cm) 上に mRNA 試料 (100 ng) のドットを作製 (dotted) した。TBS - T バッファー [50 mM Tris HCl、150 mM NaCl (pH 7.4) および 0.05% Tween 20] 中の 5% 脱脂粉乳において 1 時間インキュベートすることにより、膜をブロッキングし、次いで一次抗体の抗 ds-RNA mAb J2 [English and Scientific Consulting Kft., Hungary、J2 モノクローナル抗体 (mAb)、マウス、IgG2a、バッチ # J2-1507、1.0 mg/mL] と共にインキュベートした。1 時間のインキュベーション時間の後に、TBS - T バッファーを使用して膜を各 7 分間洗浄した (4 x 7 分間)。次に、膜を二次抗体 [Life Technologies、ヤギ抗マウス IgG、(H+L)、HRP コンジュゲート、カタログ # 16066] と共に 1 時間室温でインキュベートし、続いて、TBS - T で 6 回洗浄し (6 x 5 分間)、次いで TBS で 1 回洗浄した (5 分間)。その結果得られる膜を ECL 試薬 (SUPER SIGNAL WEST PICO AND FEMTO MIX、Thermo Scientific、カタログ # 34080 および 34095) と共に 3 ~ 4 分間インキュベートし、Chemidoc - It<sup>2</sup> イメージングシステム内部にて白色光下で露光した。

#### 【実施例】

#### 【0485】

##### 実施例 A

##### 鋳型のクローニング例

pIDT - SMART (Kan) (1962 bp、IDT DNA) を点突然変異によって修飾して、NotI および MluI 制限部位を除去した。EcoRV 部位において、その結果生じるプラスミドを、次の DNA エlement を含有する 1226 bp DNA 断片により挿入した：スタッファー (stuffer) DNA + T7 RNA プロモーター、タバコエッチウイルス (TEV) 由来の 5' UTR、ヒト EPO ORF、ゼノパスベータグロビン (XbG) 遺伝子由来の 3' UTR を含有する配列、ポリ A120、および BspQI 制限酵素部位 + T7 ターミネーター + スタッファー DNA。

#### 【0486】

その結果生じる親プラスミド (pIDT - SMART - T7 - TEV - hEPO - XbG - pA120) は、総計 3188 bp の長さを有した。親プラスミドを使用して、代替 ORF をクローニングした。

#### 【0487】

TEV 5' UTR を含有するコンストラクトを次の通りに構築した。Fluc、hEPO および cmEPO コンストラクトのために、NcoI および XhoI によりプラスミドを直鎖化し、NcoI および XhoI 部位を有する合成された ORF DNA 断片を T4 DNA リガーゼによって挿入した。hAdipo、hAAT および F9 コンストラクトのために、合成された ORF DNA 断片は、設計された ORF に隣接する 20 ~ 25 bp のプラスミド配列を含有し、シームレスクローニング方法により同じ直鎖化プラスミドにクローニングした。

#### 【0488】

SynK - cmEPO - XbG プラスミドコンストラクトは、AflII および Xho

10

20

30

40

50

I 部位を有する S y n K 5' U T R および c m E P O O R F を含有する合成された D N A 断片により生成した。これらの断片を、T 4 D N A リガーゼによって、A f l I I および X h o I により直鎖化された親プラスミドへとクローニングした。

【 0 4 8 9 】

h E P O のコンストラクト例を表 4 に示す。

【 0 4 9 0 】

【表 4】

表 4: hEPO のクローニングコンストラクト

DNA エlement	DNA 配列
スタッファー DNA+ <u>T7 RNA プ</u> <u>ロモーター</u>	(配列番号 2) CGACACTGCTCGATCCGCTCGCACCCGGGCTGGCAAGCCACG TTTGGTGTGGACCCTCGTACAGAAGC <u>TAATACGACTCAC</u> <u>TATA</u>
TEV 5' UTR	(配列番号 3) AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAA TCTCAAGCAATCAAGCATTCTACTTCTATTGCAGCAATTTA AATCATTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTCTGAAAATTTTC ACCATTACGAACGATAGCC
ヒト EPO ORF	(配列番号 4) ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCT GTCCCTGCTGTCGCTCCCTCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGC CCCACCACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGT ACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAATATCACGACGGG CTGTGCTGAACACTGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCC CAGACACCAAAGTTAATTTCTATGCCTGGAAGAGGATGGA GGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCC CTGCTGTGCGAAGCTGTCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGT CAACTCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCCCTGCAGCTGCATGTGG ATAAAGCCGTCAGTGGCCTTCGCAGCCTCACCCTCTGCTT CGGGCTCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCCTCCAG ATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCCGAACAATCACTGCTGAC ACTTTCGCAAACTCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCCCTCCGG GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAG GGGACAGATGA
XbG 3' UTR	(配列番号 5) ATAAGTGAACCTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTAC CACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAA GCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCC AAAATGTAGCCATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAAGAAAGT TTCTTCACATTCTAG
ポリ A120	(配列番号 6) AA AA AA AAA
<u>BspQI</u> 部位+T7 ターミネーター+ スタッファー DNA	(配列番号 7) <u>GAAGAGC</u> GCTAGCGTCTTCAGCTGCACATAACCCCTTGGG GCCTCTAAACGGGTCTTGAGGGGTTTTTGCCTCTGACACA TGCAGCTCCCGGGGATCGACGAGAGCAGCGCGACTGG

【 0 4 9 1 】

野生型タンパク質コード配列のヌクレオチド T および G C 組成を表 5 に示す。

【 0 4 9 2 】

10

20

30

40

50

## 【表 5】

表 5:野生型タンパク質コード配列のヌクレオチド T 組成

タンパク質	T%	GC%
Fluc プラス pGL3	25.8	47
ヒトアディポネクチン	22.0	54
ヒト AAT	21.6	52
ヒト F9	27.6	41
ヒト EPO	20.3	60
カニクイザル EPO	20.4	60

10

## 【0493】

## 実施例 B

## h E P O の鋳型および m R N A

図 4 は、本発明の翻訳可能分子のための驚くほど増加したヒト E P O タンパク質産生の結果を示す。鋳型鎖のオープンリーディングフレームにおける低下したデオキシアデノシンヌクレオチドと共に、非鋳型鎖における低下した相補的デオキシチミジンヌクレオチド（低下した T）を有する DNA 鋳型を使用して、ヒト E P O A R C - R N A を合成した。5 - メトキシウリジン（5 M e O U、100%）による合成も実行した。M E S S E N G E R M A X トランスフェクション試薬を使用して、A R C - R N A を H E P A 1 - 6 細胞にトランスフェクトした。トランスフェクション 24 時間後に細胞培養培地を収集した。E L I S A を使用して、同様に低下した T を有する野生型 m R N A と比較して、A R C - R N A（5 M e O U）によるタンパク質産生を検出した。

20

## 【0494】

図 4 は、野生型 h E P O m R N A（U T P）と比較して、A R C - m R N A（5 M e O U）の驚くほど高い翻訳効率を示す。まず、A R C - m R N A（5 M e O U）は、h E P O m R N A（U T P）と比較して、全レベルの鋳型 T 組成における優れた発現効率を示した。

30

## 【0495】

さらに、図 4 は、A R C - m R N A（5 M e O U）産物が、野生型または「低下した T」h E P O m R N A（U T P）のいずれかと比較して、13 ~ 16% のレベルの鋳型 T 組成において予想外に優れた発現効率を示したことを示す。

## 【0496】

さらに、コドン置き換えがランダムに為された場合、A R C - m R N A（5 M e O U）は、14% 鋳型 T 組成において予想外に優れた発現効率を示した。

## 【0497】

h E P O の鋳型の組成を表 6 に示す。

40

## 【0498】

50

## 【表 6】

表 6: hEPO の非鋳型ヌクレオチド T 組成

hEPO	T%
hEPO_最低_T	13.1
hEPO_3'_14%T	13.9
hEPO_3'_16%T	16.0
hEPO_3'_18%T	17.9
hEPO_3'_20%T	19.9
hEPO_5'_14%T	13.9
hEPO_5'_16%T	16.0
hEPO_5'_18%T	17.9
hEPO_5'_20%T	19.9
hEPO_ランダム_14%	13.9
hEPO_ランダム_16%	16.0
hEPO_ランダム_18%	17.9
hEPO_ランダム_20%	19.9

10

20

## 【0499】

ヒト EPO ORF 参照。センス鎖、非鋳型。NM\_000799.3:182-763  
CDS ホモ・サピエンス (Homo sapiens) エリスロポエチン。

(配列番号 8)

atgggggtgcacgaatgtcctgcctggctgtggcttctcctgtccctgctgtcgctccctctgggcctcccagtc  
ctgggcgccccaccacgcctcatctgtgacagccgagtcctggagaggtagctcttggaggccaaggaggcc  
gagaatatcacgacgggctgtgctgaacactgcagcttgaatgagaatatcactgtcccagacaccaaagtta  
atttctatgcctggaagaggatggaggctcgggcagcaggccgtagaagtctggcagggcctggccctgctgt  
cggaagctgtcctgcggggccaggccctgttggtcaactcttcccagccgtgggagcccctgcagctgcatgt  
ggataaagccgtcagtggccttcgcagcctcaccactctgcttcgggctctgggagcccagaaggaagccatc  
tcccctccagatgcggcctcagctgctccactccgaacaatcactgctgacactttccgaaactcttccgagtc  
tactccaatttctccggggaaagctgaagctgtacacaggggaggcctgcaggacaggggacagatga

30

## 【0500】

(配列番号 9) hEPO センス鎖、非鋳型。3'\_\_最低\_\_T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC  
CCTGGGCCTCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACATCACGACGGGCTGCGCCGAACAC  
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTTCTACGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCG  
AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCTG  
CAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTCAGCGGCCTGCGCAGCCTCACCACCCTGCTGCGGGC  
CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCC  
GAACAATCACCGCCGACACCTTCCGCAAACCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGG  
GAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

40

## 【0501】

(配列番号 10) hEPO センス鎖、非鋳型。3'\_\_14%\_\_T。

50

ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCCCTGCTGTGCTCCC  
CCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACATCACGACGGGCTGCGCCGAACAC  
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTTCTACGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTGCGGGCAGCAGGCCGCTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCG  
AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCTG  
CAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTCAGCGGCCTGCGCAGCCTCACACCCCTGCTGCGGGC  
CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCC  
GAACAATCACCGCCGACACCTTCCGCAAACCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGG  
GAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

10

【 0 5 0 2 】

( 配列番号 1 1 ) h E P O センス鎖、非鋳型。3' \_\_ 1 6 % \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCCCTGCTGTGCTCCC  
TCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACATCACGACGGGCTGTGCTGAACAC  
TGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACACCAAAGTTAATTTCTACGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTGCGGGCAGCAGGCCGCTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCG  
AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCTG  
CAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTCAGCGGCCTGCGCAGCCTCACACCCCTGCTGCGGGC  
CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCC  
GAACAATCACCGCCGACACCTTCCGCAAACCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGG  
GAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

20

【 0 5 0 3 】

( 配列番号 1 2 ) h E P O センス鎖、非鋳型。3' \_\_ 1 8 % \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCCCTGCTGTGCTCCC  
TCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACATCACGACGGGCTGTGCTGAACAC  
TGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACACCAAAGTTAATTTCTATGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTGCGGGCAGCAGGCCGCTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTGCG  
AAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAACTCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCTG  
CAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTCGCAGCCTCACACCCCTGCTGCGGGC  
CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCC  
GAACAATCACCGCCGACACCTTCCGCAAACCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGG  
GAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

30

【 0 5 0 4 】

( 配列番号 1 3 ) h E P O センス鎖、非鋳型。3' \_\_ 2 0 % \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCCCTGCTGTGCTCCC  
TCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACATCACGACGGGCTGTGCTGAACAC  
TGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACACCAAAGTTAATTTCTATGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTGCGGGCAGCAGGCCGCTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTGCG  
AAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAACTCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCTG  
CAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTCGCAGCCTCACCACTCTGCTTCGGGC  
TCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAGATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCC  
GAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGG  
GAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

40

【 0 5 0 5 】

( 配列番号 1 4 ) h E P O センス鎖、非鋳型。5' \_\_ 1 4 % \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC  
CCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG

50

AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGGCCGAGAACATCACGACGGGGCTGCGCCGAACAC  
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAAGTTCTACGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCG  
AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCTG  
CAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTCAGCGGCCTGCGCAGCCTCACCACCTGCTGCGGGC  
CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCC  
GAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACCTCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCTCTCCG  
GGAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

【0506】

(配列番号15) h E P O センス鎖、非鋳型。5' \_\_ 16% \_\_ T。

10

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC  
CCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGGCCGAGAACATCACGACGGGGCTGCGCCGAACAC  
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAAGTTCTACGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCG  
AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCTG  
CAGCTGCACGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTCGCAGCCTCACCCTCTGCTTCGGGC  
TCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAGATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCC  
GAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACCTCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCTCTCCG  
GGAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

20

【0507】

(配列番号16) h E P O センス鎖、非鋳型。5' \_\_ 18% \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC  
CCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGGCCGAGAACATCACGACGGGGCTGCGCCGAACAC  
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACTGTCCCAGACACCAAAGTTAATTTCTATGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTGCG  
AAGCTGTCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAACTCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCTG  
CAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTCGCAGCCTCACCCTCTGCTTCGGGC  
TCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAGATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCC  
GAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACCTCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCTCTCCG  
GGAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

30

【0508】

(配列番号17) h E P O センス鎖、非鋳型。5' \_\_ 20% \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCCCTGCTGTGCTCCC  
TCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGGCCGAGAATATCACGACGGGGCTGTGCTGAACAC  
TGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACACCAAAGTTAATTTCTATGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTGCG  
AAGCTGTCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAACTCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCTG  
CAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTCGCAGCCTCACCCTCTGCTTCGGGC  
TCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAGATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCC  
GAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACCTCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCTCTCCG  
GGAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

40

【0509】

(配列番号18) h E P O センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 14% \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCTGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC  
CCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGGCCGAGAACATCACGACGGGGCTGCGCCGAACAC  
TGCAGCTTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAAGTTCTACGCCTGGAA

50



GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCG  
AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCTCCCAGCCGTGGGAGCCCTG  
CAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTCAGCGGCCTGCGCAGCCTCACCACCCTGCTGCGGGC  
CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCC  
GAACAATCACCGCTGACACCTTCCGCAAACCTCTTCCGAGTCTACTCCAACCTTCTCCGG  
GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

## 【 0 5 1 0 】

( 配列番号 1 9 ) h E P O センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 1 6 % \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC  
TCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAATATCACGACGGGCTGTGCCGAACAC  
TGCAGCTTGAACGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTTAATTTCTATGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTCGG  
AAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCTG  
CAGCTGCACGTGGATAAAGCCGTCAGCGGCCTGCGCAGCCTCACCACCCTGCTGCGGGC  
TCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCTCCAGATGCGGCCAGCGCCGCTCCACTCC  
GAACAATCACCGCCGACACTTTCCGCAAACCTCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCTCCGG  
GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

10

## 【 0 5 1 1 】

( 配列番号 2 0 ) h E P O センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 1 8 % \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCCCTGCTGAGCCTCCC  
TCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAATATCACGACGGGCTGCGCTGAACAC  
TGCAGCCTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACACCAAAGTGAATTTCTATGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCG  
AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAACAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCTG  
CAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTCGCAGCCTCACCCTCTGCTTCGGGC  
CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAGACGCGGCCTCAGCTGCCCCACTCC  
GAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACCTCTTCCGAGTCTACAGCAATTTCTCCGG  
GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

20

30

## 【 0 5 1 2 】

( 配列番号 2 1 ) h E P O センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 2 0 % \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCCCTGCTGTCGCTCCC  
TCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAATATCACGACGGGCTGTGCTGAACAC  
TGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACACCAAAGTTAACTTCTATGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTCGG  
AAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACTCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCTG  
CAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTCGCAGCCTCACCCTCTGCTTCGGGC  
TCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAGATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCC  
GAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACCTCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCTCCGG  
GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

40

## 【 0 5 1 3 】

( 配列番号 2 2 ) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非鋳型。3 ' \_\_ 最低 \_\_ T ( 1 0 1 4 n t )。

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCTGGCTGTGGC  
TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGC  
CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA

50

CATCACGACGGGCTGCGCCGAACACTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACA  
CCAAAGTGAAC TTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC  
TGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCGAAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAA  
CAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCCTGCAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTCAGCGGCCTGC  
GCAGCCTCACCAACCCTGCTGCGGGCCCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCA  
GACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAACAATCACCGCCGACACCTTCCGCAAACCTCTT  
CCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCA  
GGACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCA  
GCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA  
ATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTC  
ACATTCTAGAA  
AAA  
AAAAAAAAAAAAA

10

【 0 5 1 4 】

( 配列番号 2 3 ) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非鋳型。 3 ' \_ 1 4 % \_ T ( 1 0  
1 4 n t ) 。

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGC  
TTCTCCTGTCCCTGCTGTGCTGCCCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCC  
TCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAC  
ATCACGACGGGCTGCGCCGAACACTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACAC  
CAAAGTGAAC TTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCT  
GGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCGAAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAAC  
AGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCCTGCAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTCAGCGGCCTGCG  
CAGCCTCACCAACCCTGCTGCGGGCCCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAG  
ACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAACAATCACCGCCGACACCTTCCGCAAACCTCTTC  
CGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAG  
GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAG  
CCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAA  
TGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCA  
CATTCTAGAA  
AAA  
AAAAAAAAAAAAA

20

30

【 0 5 1 5 】

( 配列番号 2 4 ) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非鋳型。 3 ' \_ 1 6 % \_ T ( 1 0  
1 4 n t ) 。

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGC  
TTCTCCTGTCCCTGCTGTGCTGCCCTCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCC  
TCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAT  
ATCACGACGGGCTGTGCTGAACACTGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACAC  
CAAAGTTAATTTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCT  
GGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCGAAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAAC  
AGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCCTGCAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTCAGCGGCCTGCG  
CAGCCTCACCAACCCTGCTGCGGGCCCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAG  
ACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAACAATCACCGCCGACACCTTCCGCAAACCTCTTC  
CGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAG  
GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAG

40

50

CCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAA  
TGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCA  
CATTCTAGAA  
AA  
AAAAAAAAAAAA

【 0 5 1 6 】

( 配列番号 2 5 ) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非銑型。 3 ' \_ 1 8 % \_ T ( 1 0  
1 4 n t ) 。

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGC  
TTCTCCTGTCCCTGCTGTGCTCCCTCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCC  
TCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAT  
ATCACGACGGGCTGTGCTGAACACTGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACAC  
CAAAGTTAATTTCTATGCCTGGAAGAGGATGGAGGTGCGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCT  
GGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTGCGAAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAAC  
TCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTCG  
CAGCCTCACCACTCTGCTGCGGGCCCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAG  
ACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAACAATCACCGCCGACACCTTCCGCAAACCTCTTC  
CGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAG  
GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGAAGTACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAG  
CCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAA  
TGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCA  
CATTCTAGAA  
AA  
AAAAAAAAAAAA

【 0 5 1 7 】

( 配列番号 2 6 ) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非銑型。 3 ' \_ 2 0 % \_ T ( 1 0  
1 4 n t ) 。

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGC  
TTCTCCTGTCCCTGCTGTGCTCCCTCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCC  
TCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAT  
ATCACGACGGGCTGTGCTGAACACTGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACAC  
CAAAGTTAATTTCTATGCCTGGAAGAGGATGGAGGTGCGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCT  
GGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTGCGAAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAAC  
TCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTCG  
CAGCCTCACCACTCTGCTTCGGGCTCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAG  
ATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCCGAACAATCACTGCTGACACTTTCGCAAACCTCTTC  
CGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAG  
GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGAAGTACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAG  
CCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAA  
TGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCA  
CATTCTAGAA  
AA  
AAAAAAAAAAAA

【 0 5 1 8 】

( 配列番号 2 7 ) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非銑型。 5 ' \_ 1 4 % \_ T ( 1 0  
1 4 n t ) 。

10

20

30

40

50

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGC  
TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACACGC  
CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA  
CATCACGACGGGCTGCGCCGAACACTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACA  
CCAAAGTGAAGTTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTGCGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC  
TGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCGAAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAA  
CAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCCTGCAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTCAGCGGCCTGC  
GCAGCCTCACCACCCTGCTGCGGGCCCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCA  
GACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACCTCTT  
CCGAGTCTACTCCAATTTCTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCA  
GGACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCA  
GCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA  
ATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTC  
ACATTCTAGAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAA

10

【0519】

(配列番号28)TEV-hEPO-XbGセンス鎖、非鋳型。5'\_\_16%\_\_T(10  
14nt)。

20

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGC  
TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACACGC  
CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA  
CATCACGACGGGCTGCGCCGAACACTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACA  
CCAAAGTGAAGTTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTGCGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC  
TGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCGAAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAA  
CAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCCTGCAGCTGCACGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTC  
GCAGCCTCACCCTCTGCTTCGGGCTCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCCTCCA  
GATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCCGAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACCTCTT  
CCGAGTCTACTCCAATTTCTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCA  
GGACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCA  
GCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA  
ATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTC  
ACATTCTAGAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAA

30

【0520】

(配列番号29)TEV-hEPO-XbGセンス鎖、非鋳型。5'\_\_18%\_\_T(10  
14nt)。

40

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGC  
TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACACGC  
CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA  
CATCACGACGGGCTGCGCCGAACACTGCAGCCTGAACGAGAACATCACTGTCCCAGACA  
CCAAAGTTAATTTCTATGCCTGGAAGAGGATGGAGGTGCGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC  
TGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTCGGAAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAA

50

CTCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTC  
GCAGCCTCACCCTCTGCTTCGGGCTCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCCTCCA  
GATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCCGAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACCTCTT  
CCGAGTCTACTCCAATTTCTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCA  
GGACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCA  
GCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA  
ATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTC  
ACATTCTAGAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAA

10

【 0 5 2 1 】

( 配列番号 3 0 ) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非鋳型。 5 ' \_ 2 0 % \_ T ( 1 0  
1 4 n t ) 。

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGC  
TTCTCCTGTCCCTGCTGTGCTCCCTCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCC  
TCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAT  
ATCACGACGGGCTGTGCTGAACACTGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACAC  
CAAAGTTAATTTCTATGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCT  
GGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTGCGAAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAAC  
TCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTCG  
CAGCCTCACCCTCTGCTTCGGGCTCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCCTCCAG  
ATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCCGAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACCTCTTC  
CGAGTCTACTCCAATTTCTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAG  
GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAG  
CCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA  
TGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCA  
CATTCTAGAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAA

20

30

【 0 5 2 2 】

( 配列番号 3 1 ) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非鋳型。 ランダム \_ 1 4 % \_ T  
( 1 0 1 4 n t ) 。

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGCCCTGCCTGGCTGTGGC  
TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGC  
CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA  
CATCACGACGGGCTGCGCCGAACACTGCAGCTTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACA  
CCAAAGTGAACCTTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC  
TGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCGAAGCCGTCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAA  
CAGCTCCCAGCCGTGGGAGCCCCTGCAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTCAGCGGCCTGC  
GCAGCCTCACCACCTGCTGCGGGCCCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCA  
GACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAACAATCACCGCTGACACCTTCCGCAAACCTCTT  
CCGAGTCTACTCCAACCTTCTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCA  
GGACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCA  
GCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA  
ATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTC  
ACATTCTAGAA

40

50

AA  
AAAAAAAAAAAAAA

## 【 0 5 2 3 】

( 配列番号 3 2 ) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非銑型。ランダム\_\_ 1 6 % \_\_ T  
( 1 0 1 4 n t )。

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGTCCCGCCTGGCTGTGGC  
TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCTCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGC  
CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA  
TATCAGCAGGGGCTGTGCCGAACACTGCAGCTTGAACGAGAATATCACCGTCCCAGACA  
CCAAAGTTAATTTCTATGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC  
TGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTGCGAAGCTGTCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAA  
CAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCCTGCAGCTGCACGTGGATAAAGCCGTCAGCGGCCTGC  
GCAGCCTCACCACCCTGCTGCGGGCTCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCTCCA  
GATGCGGCCAGCGCCGCTCCACTCCGAACAATCACCGCCGACACTTTCCGCAAACCTCTT  
CCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCA  
GGACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCA  
GCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA  
ATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTC  
ACATTCTAGAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAA

10

20

## 【 0 5 2 4 】

( 配列番号 3 3 ) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非銑型。ランダム\_\_ 1 8 % \_\_ T  
( 1 0 1 4 n t )。

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGTCTGCTGGCTGTGGC  
TTCTCCTGTCCCTGCTGAGCCTCCCTCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCC  
TCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAC  
ATCAGCAGGGGCTGCGCTGAACACTGCAGCCTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACAC  
CAAAGTGAATTTCTATGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCT  
GGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCGAAGCCGTCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAAC  
AGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTCG  
CAGCCTCACCACTCTGCTTCGGGCCCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCCTCCAG  
ACGCGGCCTCAGCTGCCCCACTCCGAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACCTCTTC  
CGAGTCTACAGCAATTTCTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAG  
GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAG  
CCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAA  
TGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCA  
CATTCTAGAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAA

30

40

## 【 0 5 2 5 】

( 配列番号 3 4 ) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非銑型。ランダム\_\_ 2 0 % \_\_ T  
( 1 0 1 4 n t )。

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGTCTGCTGGCTGTGGC

50

TTCTCCTGTCCCTGCTGTGCTCGCTCCCTCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCC  
TCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAT  
ATCACGACGGGCTGTGCTGAACACTGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACAC  
CAAAGTTAACTTCTATGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCTGGGCGAGCAGGCCGTAGAAGTCT  
GGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTGCGAAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAAC  
TCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCACTGGCCTTCG  
CAGCCTCACCACTCTGCTTCGGGCTCTGGGAGGCCAGGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAG  
ATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCCGAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACCTCTTC  
CGAGTCTACTCCAATTTCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAG  
GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAG  
CCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAA  
TGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCA  
CATTCTAGAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAA

10

【 0 5 2 6 】

( 配列番号 3 5 ) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A 。 3 ' \_\_最低\_\_ T ( 1 0  
1 4 n t ) 。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGCAGAAUGCCCCGCCU  
GGCUGUGGCUGCUCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGCCUCCAGUCCUGGGCGC  
CCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUGGAGGCCAAG  
GAGGCCGAGAACAUACGACGGGCGUGCGCCGAACACUGCAGCCUGAACGAGAACAUCA  
CCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCA  
GGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGAGCGAAGCCGUCCUGCGGGGCCAG  
GCCCUGCUGGUCAACAGCAGCCAGCCUGGGAGCCCCUGCAGCUGCACGUGGACAAAG  
CCGUCAGCGGCCUGCGCAGCCUACCAACCUGCUGCGGGGCCUGGGAGCCCAGAAGGA  
AGCCAUCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACAAUCACCGCCGACA  
CCUUCGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAACUUCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUA  
CACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAU  
CUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAGCUACAUAU  
ACCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCCAAUUGUAGCCAUUCGUUUCUGCUC  
UAAUAAAAAGAAAGUUUCUACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AAA

20

30

【 0 5 2 7 】

( 配列番号 3 6 ) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A 。 3 ' \_\_1 4 %\_\_ T ( 1  
0 1 4 n t ) 。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGCAGAAUGUCCUGCC  
UGGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUGCUGUCGCUCCCCUGGGCCUCCAGUCCUGGGCG  
CCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUGGAGGCCAA  
GGAGGCCGAGAACAUACGACGGGCGUGCGCCGAACACUGCAGCCUGAACGAGAACAU  
ACCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGC  
AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGAGCGAAGCCGUCCUGCGGGGCCA  
GGCCCUGCUGGUCAACAGCAGCCAGCCUGGGAGCCCCUGCAGCUGCACGUGGACAAA  
GCCGUCAGCGGCCUGCGCAGCCUACCAACCUGCUGCGGGGCCUGGGAGCCCAGAAGG  
AAGCCAUCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACAAUCACCGCCGAC

40

50

ACCUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAACUUCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGU  
ACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGA  
UCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA  
UACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUC  
CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

【 0 5 2 8 】

( 配列番号 3 7 ) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A 。 3 ' \_ 1 6 % \_ T ( 1  
0 1 4 n t ) 。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUAUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCC  
UGGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUGCUGUCGCUCCUCUGGGGCCUCCAGUCCUGGGCG  
CCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAA  
GGAGGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUC  
ACUGUCCCAGACACCAAAGUUAUUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGC  
AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGAGCGAAGCCGUCCUGCGGGGCCA  
GGCCCUGCUGGUCAACAGCAGCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCACGUGGACAAA  
GCCGUCAGCGGCCUGCGCAGCCUCACCACCCUGCUGCGGGGCCUGGGAGCCCAGAAGG  
AAGCCAUCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACAAUCACCGCCGAC  
ACCUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAACUUCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGU  
ACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGA  
UCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA  
UACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUC  
CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

【 0 5 2 9 】

( 配列番号 3 8 ) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A 。 3 ' \_ 1 8 % \_ T ( 1  
0 1 4 n t ) 。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUAUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCC  
UGGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUGCUGUCGCUCCUCUGGGGCCUCCAGUCCUGGGCG  
CCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAA  
GGAGGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUC  
ACUGUCCCAGACACCAAAGUUAUUUCUUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGC  
AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUCGGAAGCUGUCCUGCGGGGCCA  
GGCCCUGUUGGUCAACUCUUCACGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAA  
GCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACCCUGCUGCGGGGCCUGGGAGCCCAGAAGG  
AAGCCAUCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACAAUCACCGCCGAC  
ACCUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAACUUCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGU  
ACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGA  
UCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA  
UACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUC  
CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

【 0 5 3 0 】



(配列番号 39) TEV - h E P O - X b G A R C - m R N A。3' \_\_ 20% \_\_ T (1014 nt)。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGGCACGAAUGUCCUGCC  
UGGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUGUGUGUGCUGCCUCUGGGGCCUCCAGUCCUGGGCG  
CCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAA  
GGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUC  
ACUGUCCCAGACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGGCAGC  
AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGUGUGUGGGAAGCUGUCCUGCGGGGCCA  
GGCCCUGUUGGUCAACUCUUCUCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAA  
GCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGG  
AAGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAUAUCUGCUGA  
CACUUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAACUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUG  
UACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGG  
AUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA  
AUACCAACUACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCU  
CCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AAA

10

20

【0531】

(配列番号 40) TEV - h E P O - X b G A R C - m R N A。5' \_\_ 14% \_\_ T (1014 nt)。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGGCACGAAUGCCCCGCCU  
GGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGGCCUCCAGUCCUGGGCGC  
CCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUGGAGGCCAAG  
GAGGCCGAGAACAUACGACGGGCUGCGCCGAACACUGCAGCCUGAACGAGAACAUCA  
CCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGGCAGCA  
GGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGAGCGAAGCCGUCCUGCGGGGCCAG  
GCCUGCUGGUCAACAGCAGCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCACGUGGACAAAG  
CCGUCAGCGGCCUGCGCAGCCUCACCACCCUGCUGCGGGGCCUGGGAGCCCAGAAGGA  
AGCCAUCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACAUAUCUGCUGAC  
ACUUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACUCCA AUUUCUCCUGGGGAAAGCUGAAGCUGU  
ACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGA  
UCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA  
UACCAACUACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUC  
CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AAA

30

40

【0532】

(配列番号 41) TEV - h E P O - X b G A R C - m R N A。5' \_\_ 16% \_\_ T (1014 nt)。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGGCACGAAUGCCCCGCCU  
GGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGGCCUCCAGUCCUGGGCGC  
CCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUGGAGGCCAAG  
GAGGCCGAGAACAUACGACGGGCUGCGCCGAACACUGCAGCCUGAACGAGAACAUCA

50

CCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCA  
GGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGAGCGAAGCCGUCCUGCGGGGCCAG  
GCCUGCUGGUCAACAGCAGCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCACGUGGAUAAAG  
CCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGA  
AGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGAC  
ACUUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACUCCAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGU  
ACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGA  
UCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA  
UACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUC  
CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

10

【 0 5 3 3 】

( 配列番号 4 2 ) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A 。 5 ' \_ 1 8 % \_ T ( 1  
0 1 4 n t ) 。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGCACGAAUGCCCCGCCU  
GGCUGUGGCUGCUCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGCCUCCAGUCCUGGGCGC  
CCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUGGAGGCCAAG  
GAGGCCGAGAACAUCACGACGGGCUGCGCCGAACACUGCAGCCUGAACGAGAACAUCA  
CUGUCCCAGACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCA  
GGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUCGGAAGCUGUCCUGCGGGGCCAG  
GCCUGUUGGUCAACUCUUCACAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAAG  
CCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGA  
AGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGAC  
ACUUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACUCCAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGU  
ACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGA  
UCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA  
UACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUC  
CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

20

30

【 0 5 3 4 】

( 配列番号 4 3 ) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A 。 5 ' \_ 2 0 % \_ T ( 1  
0 1 4 n t ) 。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGCACGAAUGCCCCGCCU  
GGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUGCUGUCGCUCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGGCGC  
CCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAG  
GAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAUGAGAAUAUCA  
CUGUCCCAGACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCA  
GGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUCGGAAGCUGUCCUGCGGGGCCAG  
GCCUGUUGGUCAACUCUUCACAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAAG  
CCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGA  
AGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGAC  
ACUUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACUCCAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGU  
ACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGA  
UCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA

40

50

UACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUC  
CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

## 【 0 5 3 5 】

( 配列番号 4 4 ) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A 。 ランダム \_\_ 1 4 % \_\_  
T ( 1 0 1 4 n t ) 。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGGCACGAAUGCCUGCC  
UGGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGCCUCCAGUCCUGGGCG  
CCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUGGAGGCCAA  
GGAGGCCGAGAAUCAUCACGACGGGCUGCGCCGAACACUGCAGCUUGAACGAGAAACAUC  
ACCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGC  
AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGAGCGAAGCCGUCCUGCGGGGCCA  
GGCCCUGCUGGUCAACAGCUCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCACGUGGACAAA  
GCCGUCAGCGGCCUGCGCAGCCUCACCAACCUGCUGCGGGGCCUGGGAGCCCAGAAGG  
AAGCCAUCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACAAUCACCGCUGAC  
ACCUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACUCCAACUUCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGU  
ACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGA  
UCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA  
UACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUC  
CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

10

20

## 【 0 5 3 6 】

( 配列番号 4 5 ) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A 。 ランダム \_\_ 1 6 % \_\_  
T ( 1 0 1 4 n t ) 。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGGCACGAAUGUCCCGCC  
UGGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGGCG  
CCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUGGAGGCCAA  
GGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGUGCCGAACACUGCAGCUUGAACGAGAAUAUC  
ACCGUCCCAGACACCAAAGUUAUUUCUUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGC  
AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUCGGAAGCUGUCCUGCGGGGCCA  
GGCCCUGCUGGUCAACAGCAGCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCACGUGGAUAAA  
GCCGUCAGCGGCCUGCGCAGCCUCACCAACCUGCUGCGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGG  
AAGCCAUCAGCCCUCCAGAUGCGGCCAGCGCCGCCUCCACUCCGAACAAUCACCGCCGA  
CACUUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAACUUCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUG  
UACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGG  
AUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA  
AUACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCU  
CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

30

40

## 【 0 5 3 7 】

( 配列番号 4 6 ) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A 。 ランダム \_\_ 1 8 % \_\_  
T ( 1 0 1 4 n t ) 。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA

50

AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAAGCAAAAGCAAUUU  
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCC  
 UGGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUGCUGAGCCUCCUCUGGGGCCUCCAGUCCUGGGCG  
 CCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAA  
 GGAGGCCGAGAACAUCACGACGGGCUGGCGUGAACACUGCAGCCUGAAUGAGAAUAUC  
 ACUGUCCCGAGACACCAAAGUGAAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGC  
 AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGAGCGAAGCCGUCCUGCGGGGCCA  
 GGCCCUGUUGGUCAACAGCAGCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAA  
 GCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGCCUUGGGAGCCCAGAAGG  
 AAGCCAUCUCCCCUCCAGACGCGGCCUCAGCUGCCCCACUCCGAACAAUCACUGCUGA  
 CACUUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUG  
 UACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGG  
 AUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA  
 AUACCAACUUAACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCU  
 CCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAA  
 AAA

【 0 5 3 8 】

( 配列番号 4 7 ) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A 。 ランダム \_\_ 2 0 % \_\_  
 T ( 1 0 1 4 n t ) 。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAAGCAAAAGCAAUUU  
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCC  
 UGGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUGCUGUCCUCCUCUGGGGCCUCCAGUCCUGGGCG  
 CCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAA  
 GGAGGCCGAGAUAUCACGACGGGCUGGCGUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUC  
 ACUGUCCCGAGACACCAAAGUUAACUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGC  
 AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUCCGGAAGCUGUCCUGCGGGGCCA  
 GGCCCUGCUGGUCAACUCUUCGAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAA  
 GCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGG  
 AAGCCAUCUCCCCUCCAGAUUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGA  
 CACUUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACUCCAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUG  
 UACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGG  
 AUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA  
 AUACCAACUUAACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCU  
 CCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAA  
 AAA

【 0 5 3 9 】

実施例 C

h F 9 の鋳型および m R N A

図 5 は、本発明の翻訳可能分子のための驚くほど増加したヒト F 9 タンパク質産生の結果を示す。鋳型鎖のオープンリーディングフレームにおける低下したデオキシアデノシンヌクレオチドと共に、非鋳型鎖における低下した相補的デオキシチミジンヌクレオチド(「低下した T」)を有する DNA 鋳型を使用して、ヒト F 9 A R C - R N A を合成した。5 - メトキシウリジン ( 5 M e O U 、 1 0 0 % ) による合成も実行した。M E S S E N G E R M A X トランスフェクション試薬を使用して、A R C - R N A を H E P A 1 - 6 細胞にトランスフェクトした。トランスフェクション 2 4 時間後に細胞培養培地を収集した。E L I S A を使用して、同様に低下した T を有する野生型 m R N A と比較して、A R C - R N A ( 5 M e O U ) によるタンパク質産生を検出した。

## 【 0 5 4 0 】

図 5 は、野生型 h F 9 mRNA ( U T P ) と比較して、A R C - m R N A ( 5 M e O U ) の驚くほど高い翻訳効率を示す。先ず、図 5 は、A R C - m R N A ( 5 M e O U ) 産物が、13 ~ 14 % のレベルの鋳型 T 組成で、驚くほど優れた発現効率を示したことを示す。野生型も「低下した T」h E P O mRNA ( U T P ) も、より低いレベルの鋳型 T 組成において増加しなかったため、より低いレベルの 13 ~ 14 % の鋳型 T 組成における A R C - m R N A ( 5 M e O U ) 発現効率の増加は、予想外に有利である。

## 【 0 5 4 1 】

さらに、図 5 は、コドン置き換えがランダムに為された場合、A R C - m R N A ( 5 M e O U ) が、14 ~ 16 % 鋳型 T 組成において予想外に優れた発現効率を示したことを示す。

10

## 【 0 5 4 2 】

図 6 は、本発明の h F 9 翻訳可能分子を合成するためのプロセスにおける、驚くほど低下した不純物レベルの結果を示す。図 6 は、合成混合物における二本鎖 RNA 不純物を検出するためのドットプロットの結果を示す ( ニトロセルロース膜、d s RNA を検出するための J 2 抗体 ) 。h F 9 のために翻訳可能である A R C - R N A ( 5 M e O U ) 「低下した T」合成産物は、同様の「低下した T」m R N A ( U T P ) 合成産物と比較して、驚くほど低下したドットプロット強度を示した。よって、鋳型の低下した T 組成による A R C - R N A ( 5 M e O U ) 合成プロセスは、合成混合物における二本鎖 RNA 不純物レベルを驚くほど低下させた。鋳型の低下した T 組成により本発明の A R C - R N A ( 5 M e O U ) 分子を合成するためのプロセスは、驚くほど低下したレベルの二本鎖 RNA 不純物を提供した。図 6 に示す通り、「低下した T」m R N A ( U T P ) 合成産物が、より低い鋳型 T 組成において、増加したレベルの二本鎖 RNA 不純物を示したため、この結果は驚くべきことである。

20

## 【 0 5 4 3 】

h F 9 の鋳型の組成を表 7 に示す。

## 【 0 5 4 4 】

30

40

50

## 【表 7】

表 7: hF9 の非鋳型ヌクレオチド T 組成

hEPO	T%
hF9_最低_T	13.5
hF9_3'_14%T	14.1
hF9_3'_16%T	16.0
hF9_3'_18%T	18.0
hF9_3'_20%T	19.9
hF9_5'_14%T	14.1
hF9_5'_16%T	16.0
hF9_5'_18%T	18.0
hF9_5'_20%T	20.1
hF9_ランダム_14%	14.1
hF9_ランダム_16%	16.0
hF9_ランダム_18%	18.0
hF9_ランダム_20%	20.0

10

20

## 【 0 5 4 5 】

ヒト F 9 O R F 参照。センス鎖、非鋳型。NM\_\_000133.3:30-1415  
CDS ホモ・サピエンス第 I X 凝固因子。

( 配列番号 4 8 )

atgcagcgcgtgaacatgatcatggcagaatcaccaggcctcatcaccatctgccttttaggatattactcag  
tgctgaatgtacagttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagagggtataattcagg  
taaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagtttgaagaagca  
cgagaagttttgaaaacactgaaagaacaactgaatttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtagtc  
caatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggattgaa  
ggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtc  
tgataacaagggtggttgcctgtactgaggatcgacttgcagaaaaccagaagtctgtgaaccagca  
gtgccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccgtgctgagactgttttctgatg  
tggactatgtaatttctactgaagctgaaacattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaagtact  
tcactcgggtgttgggtggagaagatgccaaaccagggtcaattcccttggcaggtgttttgaatggtaaagtt  
gatgcattctgtggaggctctatcggttaatgaaaaatggattgtaactgctgccactgtgtgaaactggtgtt  
aaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattc  
gaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtacaacatgacattgcccttctggaactggacg  
aaccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcatgtgtgacaaggaatacacgaacatcttctcaaat  
ttggatctggctatgtaagtggctggggaagagcttccacaaagggagatcagctttagtcttcagtacctta  
gagttccactgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataacaacatgttctgtgctg  
gcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtggaaagga  
ccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtggtcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaag  
gtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaagctcactta

30

40

## 【 0 5 4 6 】

( 配列番号 4 9 ) h F 9 センス鎖、非鋳型。3'\_\_最低\_\_T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC

50

CCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACATCACGACGGGCTGCGCCGAACAC  
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAAGTTCTACGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCGAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCG  
AAGCCGTCTGCGGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCTG  
CAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTGAGCGGCCTGCGCAGCCTCACCACCCTGCTGCGGGC  
CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCC  
GAACAATCACCGCCGACACCTTCCGCAAACCTCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGG  
GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

【0547】

10

(配列番号50) hF9センス鎖、非鋳型。3' \_\_最低\_\_ T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCT  
GGGATACCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTCTGGACCACGAAAACGCCAACAAAA  
TCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCGGCAAACCTGGAAGAGTTCTGTGCAAGGGAAC  
CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTTCTGAAGAAGCACGAGAAGTGTTCTGA  
AAACACCGAAAGAACAACCGAATTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGAGACCAGTGCGAGA  
GCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG  
TGCCCCTTCGGATTCTGAAGGAAAGAACTGCGAACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA  
CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA  
CCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCA  
TGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGCTCACCCGGGCCGAGACCGTGTTCCC  
CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA  
GCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGC  
CAATTCCCCTGGCAGGTGGTGTCTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT  
CGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCCACTGCGTGGAACCGGCGTGAAAATCA  
CAGTGGTTCGAGGCGAACACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAAGCGAAA  
CGTGATCCGAATCATCCCCACCACAACCTACAACGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG  
ACATCGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTGCTAAACAGCTACGTGACACCCATC  
TGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCTCTCAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAAG  
CGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGCTGCAGTACCTGAGAG  
TGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGCACAAAGTTCACCATCTACAACAAC  
ATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGG  
ACCCACGTGACCGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCTGACCGGAATCATCAGCTGGGGCG  
AAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATACACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAAC  
TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

20

30

【0548】

(配列番号51) hF9センス鎖、非鋳型。3' \_\_14%\_\_ T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAATCACCAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTT  
AGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTTCTGGACCACGAAAACGCCAACAAAA  
TCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCGGCAAACCTGGAAGAGTTCTGTGCAAGGGAAC  
CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTTCTGAAGAAGCACGAGAAGTGTTCTGA  
AAACACCGAAAGAACAACCGAATTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGAGACCAGTGCGAGA  
GCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG  
TGCCCCTTCGGATTCTGAAGGAAAGAACTGCGAACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA  
CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA  
CCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCA  
TGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGCTCACCCGGGCCGAGACCGTGTTCCC  
CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA  
GCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGC  
CAATTCCCCTGGCAGGTGGTGTCTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT

40

50

CGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCCACTGCGTGGAACCGGCGTGAAAATCA  
CAGTGGTCGCAGGCGAACACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAA  
CGTGATCCGAATCATCCCCACCACAACACTACAACGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG  
ACATCGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTGCTAAACAGCTACGTGACACCCATC  
TGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAAG  
CGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGCTGCAGTACCTGAGAG  
TGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGCACAAAGTTCACCATCTACAACAAC  
ATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGG  
ACCCACGTGACCGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCCTGACCGGAATCATCAGCTGGGGCG  
AAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATACACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAAC  
TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

10

【 0 5 4 9 】

( 配列番号 5 2 ) h F 9 センス鎖、非鋳型。3' \_\_ 1 6 % \_\_ T。

ATGCAGCGCGTGAAACATGATCATGGCAGAATCACCAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTT  
AGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAA  
TTCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTC AAGGGAAC  
CTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGA  
AAACACTGAAAGAACAACCTGAATTTTGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGCGAGA  
GCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG  
TGCCCCTTCGGATTCTGAAGGAAAGAACTGCGAACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA  
CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA  
CCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCA  
TGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGCTCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCC  
CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA  
GCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGC  
CAATTCCCCTGGCAGGTGGTGTCTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT  
CGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCCACTGCGTGGAACCGGCGTGAAAATCA  
CAGTGGTCGCAGGCGAACACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAA  
CGTGATCCGAATCATCCCCACCACAACACTACAACGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG  
ACATCGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTGCTAAACAGCTACGTGACACCCATC  
TGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAAG  
CGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGCTGCAGTACCTGAGAG  
TGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGCACAAAGTTCACCATCTACAACAAC  
ATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGG  
ACCCACGTGACCGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCCTGACCGGAATCATCAGCTGGGGCG  
AAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATACACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAAC  
TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

20

30

【 0 5 5 0 】

( 配列番号 5 3 ) h F 9 センス鎖、非鋳型。3' \_\_ 1 8 % \_\_ T。

ATGCAGCGCGTGAAACATGATCATGGCAGAATCACCAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTT  
AGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAA  
TTCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTC AAGGGAAC  
CTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGA  
AAACACTGAAAGAACAACCTGAATTTTGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGT  
CCAATCCATGTTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAATTCTATGAATGTTGG  
TGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAA  
TGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAATAGTGCTGATAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA  
CCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCA  
TGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGCTCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCC  
CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA

40

50



GCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGC  
CAATTCCCCTGGCAGGTGGTGCTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT  
CGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCCACTGCGTGGAACCGGCGTGAAAATCA  
CAGTGGTTCGCAGGCGAACACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAA  
CGTGATCCGAATCATCCCCACCACAACACTACAACGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG  
ACATCGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTGCTAAACAGCTACGTGACACCCATC  
TGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTCGGAAGCGGCTACGTAA  
CGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGCTGCAGTACCTGAGAG  
TGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGCACAAAGTTCACCATCTACAACAAC  
ATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGG  
ACCCACGTGACCGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCCTGACCGGAATCATCAGCTGGGGCG  
AAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATACACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAAC  
TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

10

【 0 5 5 1 】

( 配列番号 5 4 ) h F 9 センス鎖、非鋳型。 3 ' \_ 2 0 % \_ T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAATCACCAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTT  
AGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAA  
TTCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTC AAGGGAAC  
CTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTG TAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGA  
AAACACTGAAAGAACAACCTGAATTTTGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGT  
CCAATCCATGTTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAATTCCTATGAATGTTGG  
TGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAA  
TGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAATAGTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTA  
CTGAGGGATATCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCCA  
TGTGGAAGAGTTTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTTTTTCC  
TGATGTGGACTATGTAAATAGCACCGAAGCCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA  
GCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGC  
CAATTCCCCTGGCAGGTGGTGCTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT  
CGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCCACTGCGTGGAACCGGCGTGAAAATCA  
CAGTGGTTCGCAGGCGAACACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAA  
CGTGATCCGAATCATCCCCACCACAACACTACAACGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG  
ACATCGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTGCTAAACAGCTACGTGACACCCATC  
TGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTCGGAAGCGGCTACGTAA  
CGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGCTGCAGTACCTGAGAG  
TGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGCACAAAGTTCACCATCTACAACAAC  
ATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGG  
ACCCACGTGACCGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCCTGACCGGAATCATCAGCTGGGGCG  
AAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATACACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAAC  
TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

20

30

【 0 5 5 2 】

( 配列番号 5 5 ) h F 9 センス鎖、非鋳型。 5 ' \_ 1 4 % \_ T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCT  
GGGATACCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTCTTGACCCACGAAAACGCCAACAAAA  
TCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCGGCAAACCTGGAAGAGTTCTGTGCAAGGGAAC  
CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTG CAGCTTTCGAAGAAGCACGAGAAGTGTTTGA  
AAACACCGAAAGAACAACCGAATTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGAGACCAGTGCGAGA  
GCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG  
TGCCCTTCGGATTTCGAAGGAAAGAACTGCGAACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA  
CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA  
CCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCA

40

50

TGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGCTCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCC  
CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA  
GCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGC  
CAATTCCCCTGGCAGGTGGTGCTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT  
CGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCCACTGCGTGGAACCGGCGTGAAAATCA  
CAGTGGTTCGAGGCGAACACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAA  
CGTGATCCGAATCATCCCCACCACAACACTACAACGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG  
ACATCGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTGCTAAACAGCTACGTGACACCCATC  
TGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAAG  
CGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGCTGCAGTACCTGAGAG  
TGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGCACAAAGTTCACCATCTACAACAAC  
ATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGG  
ACCCACGTGACCGAAGTGGAAAGGGACCAGCTTCCTGACCGGAATCATCAGCTGGGGTG  
AAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAGGTATCCCGGTATGTCAAC  
TGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAA

【 0 5 5 3 】

( 配列番号 5 6 ) h F 9 センス鎖、非鋳型。5' \_\_ 1 6 % \_\_ T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCT  
GGGATACCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTCTTGGACCACGAAAACGCCAACAAAA  
TCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCGGCCAAACTGGAAGAGTTCTGTGCAAGGGAAC  
CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTTTCGAAGAAGCACGAGAAGTGTTTGA  
AAACACCGAAAGAACAACCGAATTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGAGACCAGTGCGAGA  
GCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG  
TGCCCCCTTCGGATTTCGAAGGAAAGAACTGCGAACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA  
CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA  
CCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCA  
TGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGCTCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCC  
CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA  
GCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGC  
CAATTCCCCTGGCAGGTGGTGCTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT  
CGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCCACTGCGTGGAACCGGCGTGAAAATCA  
CAGTGGTTCGAGGCGAACACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAA  
CGTGATCCGAATCATCCCCACCACAACACTACAACGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG  
ACATCGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTGCTAAACAGCTACGTGACACCCATC  
TGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAAG  
CGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGCTTTCAGTACCTTAGAG  
TTCCACTTGTTGACCGAGCCACATGTCTTCGATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAAC  
ATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGG  
ACCCCATGTTACTGAAGTGGAAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTATTAGCTGGGGTG  
AAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAGGTATCCCGGTATGTCAAC  
TGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAA

【 0 5 5 4 】

( 配列番号 5 7 ) h F 9 センス鎖、非鋳型。5' \_\_ 1 8 % \_\_ T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCT  
GGGATACCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTCTTGGACCACGAAAACGCCAACAAAA  
TCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCGGCCAAACTGGAAGAGTTCTGTGCAAGGGAAC  
CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTTTCGAAGAAGCACGAGAAGTGTTTGA  
AAACACCGAAAGAACAACCGAATTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGAGACCAGTGCGAGA  
GCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG  
TGCCCCCTTCGGATTTCGAAGGAAAGAACTGCGAACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA

CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA  
CCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCA  
TGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGCTCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCC  
CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA  
GCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGC  
CAATTCCCCTGGCAGGTGGTGGTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT  
CGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCCACTGCGTGGAACCGGCGTGAAAATCA  
CAGTGGTTCGAGGCGAACACAACATCGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAAGCGAAA  
TGTGATTTCGAATTATTCCTCACCACAACACTACAATGCAGCTATTAATAAGTACAACCATG  
ACATTGCCCTTCTGGAACCTGGACGAACCCCTTAGTGCTAAACAGCTACGTTACACCTATT  
TGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTTGGATCTGGCTATGTAAG  
TGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAG  
TTCCACTTGTTGACCGAGCCACATGTCTTCGATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAAC  
ATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGG  
ACCCCATGTTACTGAAGTGGAAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTATTAGCTGGGGTG  
AAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAGGTATCCCGGTATGTCAAC  
TGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAA

【 0 5 5 5 】

( 配列番号 5 8 ) h F 9 センス鎖、非鋳型。5 ' \_ 2 0 % \_ T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCT  
GGGATACCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTCTGGACCACGAAAACGCCAACAAAA  
TCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCGGCAAACTGGAAGAGTTTCGTGCAAGGGAAC  
CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTTTCGAAGAAGCACGAGAAGTGTTGGA  
AAACACCGAAAGAACAACCGAATTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGAGACCAGTGCGAGA  
GCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG  
TGCCCCCTTCGGATTTCGAAGGAAAGAACTGCGAACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA  
CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA  
CCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCA  
TGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGCTCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCC  
CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA  
GCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGT  
CAATTCCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATGGTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTAT  
CGTTAATGAAAAATGGATTGTAACCTGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTAAATTA  
CAGTTGTGCGAGGTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAAGCGAAAT  
GTGATTTCGAATTATTCCTCACCACAACACTACAATGCAGCTATTAATAAGTACAACCATGA  
CATTGCCCTTCTGGAACCTGGACGAACCCCTTAGTGCTAAACAGCTACGTTACACCTATTT  
GCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGT  
GGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGT  
TCCACTTGTTGACCGAGCCACATGTCTTCGATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACA  
TGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGA  
CCCCATGTTACTGAAGTGGAAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTATTAGCTGGGGTGA  
AGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAGGTATCCCGGTATGTCAACT  
GGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAA

【 0 5 5 6 】

( 配列番号 5 9 ) h F 9 センス鎖、非鋳型。ランダム \_ 1 4 % \_ T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCT  
GGGATATCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTCTGGACCACGAAAACGCCAACAAAA  
TCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCGGTAAACTGGAAGAGTTTCGTGCAAGGGAAC  
CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTTTCGAAGAAGCACGAGAAGTGTTGGA  
AAACACCGAAAGAACAACCGAATTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGAGACCAGTGCGAGA

GCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG  
TGCCCCTTCGGATTCTGAAGGAAAGAACTGCGAACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA  
CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA  
CCGAGGGATACCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCA  
TGCGGAAGAGTGAGCGTTAGCCAAACCAGCAAGCTCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCC  
CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA  
GCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGC  
CAATTCCCCTGGCAGGTGGTGTCTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT  
CGTTAACGAAAAATGGATCGTAACCGCGCCCACTGCGTGGAAACCGGCGTGAAAATCA  
CAGTGGTTCGCAGGCGAACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAAGCGAAA  
CGTGATCCGAATCATCCCTCACCACAACCTACAACGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG  
ACATCGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTTAGTGCTAAACAGCTACGTGACACCCATC  
TGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAG  
CGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGTCTGCAGTACCTGAGAG  
TGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGCACAAAGTTCACCATCTACAACAAC  
ATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGG  
ACCCACGTGACCGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCCTGACCGGAATCATCAGCTGGGGCG  
AAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATACACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAAC  
TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

10

【 0 5 5 7 】

20

( 配列番号 6 0 ) h F 9 センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 1 6 % \_\_ T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCT  
GGGATACCTACTCAGTGCCGAATGTACAGTGTTCTGGACCACGAAAACGCCAACAAAA  
TCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACCTCAGGCAAACCTGGAAGAGTTTCGTGCAAGGGAAC  
CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTTTCGAAGAAGCACGAGAAGTGTGTTGA  
AAACACTGAAAGAACAACCGAATTTTGAAGCAGTACGTGGATGGAGATCAGTGCGAGA  
GCAACCCATGCCTGAATGGCGGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG  
TGCCCCTTCGGATTCTGAAGGAAAGAACTGCGAACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA  
CGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA  
CCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCA  
TGCGGAAGAGTGCTGTGTACAAACCAGCAAGCTCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCC  
CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAAACCATCCTGGATAACATCACCCAAA  
GCACCCAAAGCTTCAATGACTTCACCCGGGTGGTGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGC  
CAATTCCCCTGGCAGGTGTGTCTGAACGGCAAAGTTGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT  
CGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCTGCCCACTGCGTTGAAACCGGCGTGAAAATCA  
CAGTGGTTCGCAGGCGAACAACATTGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAAGCGAAA  
CGTGATCCGAATTATCCCCACCACAACCTACAACGCAGCCATTAATAAGTACAACCATG  
ACATCGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTTAGTGCTAAACAGCTACGTGACACCCATC  
TGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAG  
CGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTTCTGCAGTACCTGAGAG  
TGCCACTGGTTGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGCACAAAGTTCACCATCTACAACAAC  
ATGTTCTGCGCCGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGACAGCTGTCAAGGAGACAGCGGGGG  
ACCCACGTACTGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCCTGACCGGAATCATCAGCTGGGGCG  
AAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATATACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAAC  
TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAA

30

40

【 0 5 5 8 】

( 配列番号 6 1 ) h F 9 センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 1 8 % \_\_ T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAATCACCGAGGCCTCATCACCATCTGCCTGTT  
AGGATACCTACTCAGCGCCGAATGTACAGTGTTTCTTGACCACGAAAACGCCAACAAAA  
TCCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAACTCAGGTAAACTGGAAGAGTTTGTGCAAGGGAAC

50

CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTTCGAAGAAGCACGAGAAGTGTTCTGA  
 AAACACTGAAAGAACAACCGAATTTTGAAGCAGTATGTGGATGGAGACCAGTGCGAGT  
 CCAACCCATGCTTAAACGGCGGCAGTTGCAAGGACGACATCAACAGCTATGAATGCTGG  
 TGCCCCCTTCGGATTTGAAGGAAAGAACTGCGAACTGGACGTAACATGTAACATCAAGAA  
 TGGCAGATGCGAGCAGTTCTGTAAAAATAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGTA  
 CCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCA  
 TGCGGAAGAGTTAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGCTCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCC  
 TGACGTGGACTACGTAACTCTACCGAAGCTGAAACCATCCTGGACAACATCACTCAAA  
 GCACCCAATCATTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGGCGGAGAAGATGCCAAACCAGGT  
 CAATTCCCTTGGCAGGTGGTGTGTAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGTGGAGGCAGCAT  
 CGTGAACGAAAAATGGATCGTAACTGCCGCCCACTGCGTGGAAACCGGCGTGAAAATCA  
 CAGTGGTTCGAGGCGAACACAATATTGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAAGCGAAAT  
 GTGATCCGAATTATCCCTCACCACAACCTACAACGCAGCTATTAACAAGTACAACCACGA  
 CATTGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTGCTAAACAGCTACGTTACACCTATCT  
 GCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTCGGATCTGGCTACGTAAGC  
 GGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAGCCCTGGTGCTTCAGTACCTTAGAGT  
 GCCACTTGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGCACAAAGTTCACCATCTACAACAACA  
 TGTTCTGTGCTGGCTTCCACGAAGGAGGTAGAGACAGCTGTCAAGGAGATAGCGGGGGA  
 CCCCACGTTACCGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCTTAACTGGAATCATCAGCTGGGGCGA  
 AGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATACACCAAGGTATCCCGGTATGTCAACT  
 GGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

10

20

【 0 5 5 9 】

( 配列番号 6 2 ) h F 9 センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 2 0 % \_\_ T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTTCT  
 GGGATATCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTTTTCTTGGACCACGAAAACGCCAACAAAA  
 TCCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATTCAGGTAACTGGAAGAGTTTGTTCAGGGAAAC  
 CTTGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTGTTCTGA  
 AAACACCGAAAGAACAACCGAATTTTGAAGCAGTATGTGGATGGAGACCAGTGCGAGA  
 GCAATCCATGCTTAAATGGCGGCAGCTGCAAGGACGACATTAATTCCTATGAATGCTGG  
 TGCCCCCTTTGGATTTCGAAGGAAAGAACTGCGAATTAGACGTAACATGCAACATCAAGAA  
 CGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAATAGTGCTGACAACAAGGTGGTTTTGCAGCTGCA  
 CCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCA  
 TGTGGAAGAGTTTCTGTGAGCCAAACTTCTAAGCTCACCCGTGCCGAGACCGTTTTCCC  
 TGACGTGGACTATGTAAATTCTACCGAAGCCGAAACCATTTTTGGATAACATCACCCAAA  
 GCACCCAAAGCTTTAACGACTTCACTCGGGTGGTTGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGC  
 CAATTCCCTTGGCAGGTGGTTCTGAATGGCAAAGTGGATGCATTCTGTGGAGGCTCTAT  
 CGTGAACGAAAAATGGATCGTAACTGCCGCCCACTGCGTTGAAACCGGCGTTAAATTA  
 CAGTGGTTCGAGGCGAACACAATATTGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAAGCGAAA  
 CGTGATTTCGAATTATCCCTCACCACAACCTACAATGCAGCCATTAACAAGTACAACCATG  
 ACATCGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTGCTAAACAGCTACGTTACACCTATT  
 TGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTTGGATCTGGCTATGTAAG  
 CGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGCTTCAGTACCTGAGAG  
 TGCCACTTGTGGACCGAGCCACATGTCTGCGAAGCACAAAGTTCACCATCTACAACAAC  
 ATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGTAGAGACTCATGCCAAGGAGATAGCGGGGG  
 ACCCCACGTGACCGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCTGACTGGAATTATTAGCTGGGGCG  
 AAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATACACCAAGGTAAGCCGGTATGTCAAC  
 TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

30

40

【 0 5 6 0 】

( 配列番号 6 3 ) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鋳型。3 ' \_\_ 最低 \_\_ T。( 1 8 1  
8 n t )

50

AGGAAACTTAAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC  
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCTGGGATACCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTCT  
CTGGACCACGAAAACGCCAACAAAATCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCGGCCAA  
ACTGGAAGAGTTTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT  
TCGAAGAAGCACGAGAAGTGTTGAAAACACCGAAAGAACAACCGAATTCTGGAAGCAG  
TACGTGGACGGAGACCAGTGCAGAGAGCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGA  
CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTGCCCCCTTCGGATTCTGAAGGAAAGAACTGCGAAC  
TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCC  
GACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCACCGAGGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTC  
CTGCGAACCCAGCAGTGCCATTCCCATGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGC  
TCACCCGGGCCGAGACCGTGTTCCCCGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAA  
ACCATCCTGGACAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGT  
GGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAATTCCCCTGGCAGGTGGTGCTGAACGGCAAAG  
TGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCAC  
TGCGTGGAACCGGCGTGAAAATCACAGTGGTGCAGGCGAACACAACATCGAGGAGAC  
AGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGTGATCCGAATCATCCCCACCACAACCTACAACG  
CAGCCATCAACAAGTACAACCACGACATCGCCCTGCTGGAAGTGGACGAACCCCTGGTG  
CTAAACAGCTACGTGACACCCATCTGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCT  
CAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAGCGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCG  
CCCTGGTGCTGCAGTACCTGAGAGTGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGC  
ACAAAGTTCACCATCTACAACAACATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGA  
CAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGGACCCACGTGACCGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCC  
TGACCGGAATCATCAGCTGGGGCGAAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATAC  
ACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAACTGGATCAAGGAAAAAACAAGCTCACCTAACTCGA  
GCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA  
GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGC  
CATTCTGATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTTCACATTCTAGAAAAA  
AA  
AA

10

20

30

【 0 5 6 1 】

( 配列番号 6 4 ) T E V - h F 9 - X b G センズ鎖、非鋳型。 3 ' \_ 1 4 % \_ T 。 ( 1 8  
1 8 n t )

AGGAAACTTAAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAATCAC  
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTTAGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTTCT  
CTGGACCACGAAAACGCCAACAAAATCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCGGCCAA  
ACTGGAAGAGTTTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT  
TCGAAGAAGCACGAGAAGTGTTGAAAACACCGAAAGAACAACCGAATTCTGGAAGCAG  
TACGTGGACGGAGACCAGTGCAGAGAGCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGA  
CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTGCCCCCTTCGGATTCTGAAGGAAAGAACTGCGAAC  
TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCC  
GACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCACCGAGGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTC  
CTGCGAACCCAGCAGTGCCATTCCCATGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGC  
TCACCCGGGCCGAGACCGTGTTCCCCGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAA  
ACCATCCTGGACAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGT  
GGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAATTCCCCTGGCAGGTGGTGCTGAACGGCAAAG  
TGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCAC

40

50

TGCGTGGAACCGGCGTGAAAATCACAGTGGTTCGCAGGCGAACACAACATCGAGGAGAC  
AGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGTGATCCGAATCATCCCCACCACAACCTACAACG  
CAGCCATCAACAAGTACAACCACGACATCGCCCTGCTGGAAGTGGACGAACCCCTGGTG  
CTAAACAGCTACGTGACACCCATCTGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCT  
CAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAGCGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCG  
CCCTGGTGCTGCAGTACCTGAGAGTGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGC  
ACAAAGTTCACCATCTACAACAACATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGA  
CAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGGACCCACGTGACCGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCC  
TGACCGGAATCATCAGCTGGGGCGAAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATAC  
ACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAACTGGATCAAGGAAAAACAAAGCTCACCTAACTCGA  
GCTAGTGAAGTACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA  
GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGC  
CATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

【 0 5 6 2 】

( 配列番号 6 5 ) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鋳型。 3 ' \_ 1 6 % \_ T 。 ( 1 8  
1 8 n t )

AGGAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAATCAC  
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTTAGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTTT  
CTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATTCAGGTAA  
ATTGGAAGAGTTTGTTCAGGGAACCTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTT  
TTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGAAAACACTGAAAGAACAACCTGAATTTTGGAAGCAG  
TATGTTGATGGAGATCAGTGCGAGAGCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGA  
CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTGCCCTTCGGATTCTGAAGGAAAGAACTGCGAAC  
TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCC  
GACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACAGGAAGTC  
CTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCATGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGC  
TCACCCGGGCCGAGACCGTGTTCCCGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAA  
ACCATCCTGGACAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGT  
GGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAATTCCCCTGGCAGGTGGTGCTGAACGGCAAAG  
TGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCAC  
TGCGTGGAACCGGCGTGAAAATCACAGTGGTTCGCAGGCGAACACAACATCGAGGAGAC  
AGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGTGATCCGAATCATCCCCACCACAACCTACAACG  
CAGCCATCAACAAGTACAACCACGACATCGCCCTGCTGGAAGTGGACGAACCCCTGGTG  
CTAAACAGCTACGTGACACCCATCTGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCT  
CAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAGCGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCG  
CCCTGGTGCTGCAGTACCTGAGAGTGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGC  
ACAAAGTTCACCATCTACAACAACATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGA  
CAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGGACCCACGTGACCGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCC  
TGACCGGAATCATCAGCTGGGGCGAAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATAC  
ACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAACTGGATCAAGGAAAAACAAAGCTCACCTAACTCGA  
GCTAGTGAAGTACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA  
GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGC  
CATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

【 0 5 6 3 】

10

20

30

40

50

( 配列番号 6 6 ) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鋳型。3 ' \_\_ 1 8 % \_\_ T。( 1 8 1 8 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAATCAC  
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTTAGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTTT  
CTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATTCAGGTAA  
ATTGGAAGAGTTTGTTCAGGGAACCTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTT  
TTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGAAAACACTGAAAGAACAACCTGAATTTTGAAGCAG  
TATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGTCCAATCCATGTTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGA  
TGACATTAATTCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGTGAAT  
TAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTTGTAAAAATAGTGCT  
GATAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTC  
CTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCATGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGC  
TCACCCGGGCCGAGACCGTGTTCCCGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAA  
ACCATCCTGGACAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGT  
GGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAATTCCCCTGGCAGGTGGTGTGTAACGGCAAAG  
TGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCAC  
TGCGTGGAACCGGCGTGAAAATCACAGTGGTTCGAGGCCAACACAACATCGAGGAGAC  
AGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGTGATCCGAATCATCCCCACCACAACCTACAACG  
CAGCCATCAACAAGTACAACCACGACATCGCCCTGCTGGAAGTGGACGAACCCCTGGTG  
CTAACAGCTACGTGACACCCATCTGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCT  
CAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAGCGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCG  
CCCTGGTGCTGCAGTACCTGAGAGTGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGC  
ACAAAGTTCACCATCTACAACAACATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGA  
CAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGGACCCACGTGACCGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCC  
TGACCGGAATCATCAGCTGGGGCGAAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATAC  
ACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAACTGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAACTCGA  
GCTAGTGAAGTACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA  
GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGC  
CATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

【 0 5 6 4 】

( 配列番号 6 7 ) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鋳型。3 ' \_\_ 2 0 % \_\_ T。( 1 8 1 8 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAATCAC  
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTTAGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTTT  
CTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATTCAGGTAA  
ATTGGAAGAGTTTGTTCAGGGAACCTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTT  
TTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGAAAACACTGAAAGAACAACCTGAATTTTGAAGCAG  
TATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGTCCAATCCATGTTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGA  
TGACATTAATTCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGTGAAT  
TAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTTGTAAAAATAGTGCT  
GATAACAAGGTGGTTTGTCTCTGTACTGAGGGATATCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTC  
CTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCCATGTGGAAGAGTTTCTGTTTCACAACTTCTAAGC  
TCACCCGTGCTGAGACTGTTTTTCTGTATGTGGACTATGTAAATAGCACCGAAGCCGAA  
ACCATCCTGGACAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGT



10

20

30

40

50

AA

【 0 5 6 6 】

( 配列番号 6 9 ) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鋳型。 5 ' \_ 1 6 % \_ T 。 ( 1 8 1 8 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC  
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCTGGGATACCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTT  
CTGGACCACGAAAACGCCAACAAAATCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCGGCAA  
ACTGGAAGAGTTTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT  
TCGAAGAAGCACGAGAAGTGTTGAAAACACCGAAAGAACAACCGAATTCTGGAAGCAG  
TACGTGGACGGAGACCAGTGCGAGAGCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGA  
CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTGCCCTTCGGATTTCGAAGGAAAGAACTGCGAAC  
TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCC  
GACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACAGAAAGTC  
CTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCATGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGC  
TCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCCGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAA  
ACCATCCTGGACAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGT  
GGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAATTCCCCTGGCAGGTGGTGCTGAACGGCAAAG  
TGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCAC  
TGCGTGGAACCGGCGTGAAAATCACAGTGGTTCGAGGCGAACACAACATCGAGGAGAC  
AGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGTGATCCGAATCATCCCCACCACAACACTACAACG  
CAGCCATCAACAAGTACAACCACGACATCGCCCTGCTGGAAGTGGACGAACCCCTGGTG  
CTAAACAGCTACGTGACACCCATCTGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCT  
CAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAGCGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCG  
CCCTGGTGCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGCCACATGTCTTCGATCT  
ACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGA  
TTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGACCCCATGTTACTGAAGTGAAGGGACCAGTTTCT  
TAACTGGAATTATTAGCTGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATAT  
ACCAAGGTATCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAACAAAGCTCACTTAACTCGA  
GCTAGTGAAGTACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA  
GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGC  
CATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【 0 5 6 7 】

( 配列番号 7 0 ) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鋳型。 5 ' \_ 1 8 % \_ T 。 ( 1 8 1 8 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC  
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCTGGGATACCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTT  
CTGGACCACGAAAACGCCAACAAAATCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCGGCAA  
ACTGGAAGAGTTTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT  
TCGAAGAAGCACGAGAAGTGTTGAAAACACCGAAAGAACAACCGAATTCTGGAAGCAG  
TACGTGGACGGAGACCAGTGCGAGAGCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGA  
CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTGCCCTTCGGATTTCGAAGGAAAGAACTGCGAAC  
TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCC  
GACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACAGAAAGTC  
CTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCATGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGC

TCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCCCGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAA  
ACCATCCTGGACAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGT  
GGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAATTCCCCTGGCAGGTGGTGCTGAACGGCAAAG  
TGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCAC  
TGCGTGGAACCGGCGTGAAAATCACAGTGGTTCGAGGCCAACACAACATCGAGGAGAC  
AGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTGATTGGAATTATTCCTCACCACAACCTACAATG  
CAGCTATTAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTTCTGGAAGTGGACGAACCCCTTAGTG  
CTAAACAGCTACGTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCT  
CAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAG  
CTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGCCACATGTCTTCGATCTA  
CAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGAT  
TCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGACCCCATGTTACTGAAGTGGAAAGGGACCAGTTTCTT  
AACTGGAATTATTAGCTGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCCAAATATGGAATATATA  
CCAAGGTATCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAACTCGAG  
CTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG  
TCTCTAAGCTACATAAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCC  
ATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

10

【 0 5 6 8 】

20

( 配列番号 7 1 ) T E V - h F 9 - X b G センズ鎖、非鋳型。 5 ' \_\_ 2 0 % \_\_ T 。 ( 1 8  
1 8 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC  
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCTGGGATACCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTCT  
CTGGACCACGAAAACGCCAACAAAATCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCGGCAA  
ACTGGAAGAGTTTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT  
TCGAAGAAGCACGAGAAGTGTTGAAAACACCGAAAGAACAACCGAATTCTGGAAGCAG  
TACGTGGACGGAGACCAGTGCAGAGAGCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGA  
CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTGCCCTTCGGATTCTGAAGGAAAGAACTGCGAAC  
TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCC  
GACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTC  
CTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCATGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGC  
TCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCCCGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAA  
ACCATCCTGGACAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGT  
GGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATGGTAAAG  
TTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTAAGTGTGCCAC  
TGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTACAGTTGTGCGAGGTGAACATAATATTGAGGAGAC  
AGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTGATTGGAATTATTCCTCACCACAACCTACAATG  
CAGCTATTAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTTCTGGAAGTGGACGAACCCCTTAGTG  
CTAAACAGCTACGTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCT  
CAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAG  
CTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGCCACATGTCTTCGATCTA  
CAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGAT  
TCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGACCCCATGTTACTGAAGTGGAAAGGGACCAGTTTCTT  
AACTGGAATTATTAGCTGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCCAAATATGGAATATATA  
CCAAGGTATCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAACTCGAG  
CTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG  
TCTCTAAGCTACATAAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCC

30

40

50

ATTCTGATCTGCTCCTAATAAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【 0 5 6 9 】

( 配列番号 7 2 ) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 1 4 % \_\_ T。  
( 1 8 1 8 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC  
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCTGGGATATCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTTC  
CTGGACCACGAAAACGCCAACAAAATCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCGGTAA  
ACTGGAAGAGTTTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT  
TCGAAGAAGCACGAGAAGTGTTGAAAACACCGAAAGAACAACCGAATTCTGGAAGCAG  
TACGTGGACGGAGACCAGTGCGAGAGCAACCCATGCCTGAACGGCGGCAGCTGCAAGGA  
CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTGCCCCTTCGGATTCTGAAGGAAAGAACTGCGAAC  
TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCC  
GACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCACCGAGGGATACCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTC  
CTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCATGCGGAAGAGTGAGCGTTAGCCAAACCAGCAAGC  
TCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCCCGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAA  
ACCATCCTGGACAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGT  
GGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAATTCCCCTGGCAGGTGGTGCTGAACGGCAAAG  
TGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCATCGTTAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCAC  
TGCGTGGAAACCGGCGTGAAAATCACAGTGGTTCGAGGCGAACACAACATCGAGGAGAC  
AGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGTGATCCGAATCATCCCTCACCACAACCTACAACG  
CAGCCATCAACAAGTACAACCACGACATCGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCTTAGTG  
CTAAACAGCTACGTGACACCCATCTGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCT  
CAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAGCGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCG  
CCCTGGTGCTGCAGTACCTGAGAGTGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGC  
ACAAAGTTCACCATCTACAACAACATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGA  
CAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGGACCCACGTGACCGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCC  
TGACCGGAATCATCAGCTGGGGCGAAGAGTGTCGAATGAAAGGCAAATACGGAATATAC  
ACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAACTGGATCAAGGAAAAACAAAGCTCACCTAACTCGA  
GCTAGTGAAGTACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA  
GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGC  
CATTCTGATCTGCTCCTAATAAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【 0 5 7 0 】

( 配列番号 7 3 ) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 1 6 % \_\_ T。  
( 1 8 1 8 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC  
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCTGGGATACCTACTCAGTGCCGAATGTACAGTGTTTC  
CTGGACCACGAAAACGCCAACAAAATCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACCTCAGGCAA  
ACTGGAAGAGTTTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT  
TCGAAGAAGCACGAGAAGTGTTTGAACACTGAAAGAACAACCGAATTTTGAAGCAG  
TACGTGGATGGAGATCAGTGCGAGAGCAACCCATGCCTGAATGGCGGCAGCTGCAAGGA  
CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTGCCCCTTCGGATTCTGAAGGAAAGAACTGCGAAC  
TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAACAGCGCC

GACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTC  
CTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCATGCGGAAGAGTGTCTGTGTCACAAACCAGCAAGC  
TCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCCGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAA  
ACCATCCTGGATAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTCAATGACTTCACCCGGGTGGT  
GGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAATTCCCCTGGCAGGTTGTGCTGAACGGCAAAG  
TTGACGCATTCTGCGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCTGCCAC  
TGCGTTGAAACCGGCGTGAAAATCACAGTGGTTCGAGGCGAACACAACATTGAGGAGAC  
AGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGTGATCCGAATTATCCCCACCACAACCTACAACG  
CAGCCATTAATAAGTACAACCATGACATCGCCCTGCTGGAAGTGGACGAACCCTTAGTG  
CTAAACAGCTACGTGACACCCATCTGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCT  
CAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAGCGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCG  
CCCTGGTTCTGCAGTACCTGAGAGTGCCACTGGTTGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGC  
ACAAAGTTCACCATCTACAACAACATGTTCTGCGCCGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGA  
CAGCTGTCAAGGAGACAGCGGGGGACCCACGTTACTGAAGTGGAAAGGGACCAGCTTCC  
TGACCGGAATCATCAGCTGGGGCGAAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATAT  
ACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAACTGGATCAAGGAAAAAACAAGCTCACTTAACTCGA  
GCTAGTGAAGTGAAGTACCTGAGTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA  
GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGC  
CATTCTGATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

10

20

【 0 5 7 1 】

( 配列番号 7 4 ) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 1 8 % \_\_ T。

( 1 8 1 8 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAATCAC  
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTGTTAGGATACCTACTCAGCGCCGAATGTACAGTGTTT  
CTTGACCACGAAAACGCCAACAAAATCCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAACTCAGGTAA  
ACTGGAAGAGTTTGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT  
TCGAAGAAGCACGAGAAGTGTTGAAAACACTGAAAGAACAACCGAATTTTGAAGCAG  
TATGTGGATGGAGACCAGTGCAGTCCAACCCATGCTTAAACGGCGGCAGTTGCAAGGA  
CGACATCAACAGCTATGAATGCTGGTGCCCTTCGGATTTGAAGGAAAGAACTGCGAAC  
TGGACGTAACATGTAACATCAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTCTGTAAAAATAGCGCC  
GACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGTACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTC  
CTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCATGCGGAAGAGTTAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGC  
TCACCCGGGCGGAGACCGTGTTCCCTGACGTGGACTACGTAAACTCTACCGAAGCTGAA  
ACCATCCTGGACAACATCACTCAAAGCACCCAATCATTCAACGACTTCACCCGGGTGGT  
GGGCGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTGGTGTGTAACGGCAAAG  
TGGACGCATTCTGTGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCTGCCGCCAC  
TGCGTTGAAACCGGCGTGAAAATCACAGTGGTTCGAGGCGAACACAATATTGAGGAGAC  
AGAACACACAGAGCAAAAGCGAAATGTGATCCGAATTATCCCTCACCACAACCTACAACG  
CAGCTATTAACAAGTACAACACGACATTGCCCTGCTGGAAGTGGACGAACCCTTGGTG  
CTAAACAGCTACGTTACACCTATCTGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCT  
CAAATTCGGATCTGGCTACGTAAGCGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAG  
CCCTGGTGCTTCAGTACCTTAGAGTGCCACTTGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGC  
ACAAAGTTCACCATCTACAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCACGAAGGAGGTAGAGA  
CAGCTGTCAAGGAGATAGCGGGGGACCCACGTTACCGAAGTGGAAAGGGACCAGCTTCT  
TAACTGGAATCATCAGCTGGGGCGAAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATAC  
ACCAAGGTATCCCGGTATGTCAACTGGATCAAGGAAAAAACAAGCTCACCTAACTCGA

30

40

50

GCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA  
GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGC  
CATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

【 0 5 7 2 】

( 配列番号 7 5 ) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 2 0 % \_\_ T。

( 1 8 1 8 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC  
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTTCTGGGATATCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTTTTTC  
CTTGACCACGAAAACGCCAACAAAATCCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATTCAGGTAA  
ACTGGAAGAGTTTGTTCAGGGAACCTTGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGTAAGTT  
TTGAAGAAGCACGAGAAGTGTTGAAAACACCGAAAGAACAACCGAATTTTGAAGCAG  
TATGTGGATGGAGACCAGTGCAGAGCAATCCATGCTTAAATGGCGGCAGCTGCAAGGA  
CGACATTAATTCCTATGAATGCTGGTGCCCTTTGGATTCTGAAGGAAAGAACTGCGAAT  
TAGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAATAGTGCT  
GACAACAAGGTGGTTTGCAGCTGCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTC  
CTGCGAACCAGCAGTGCCATTCCCATGTGGAAGAGTTTCTGTGAGCCAACTTCTAAGC  
TCACCCGTGCCGAGACCGTTTTTCCCTGACGTGGACTATGTAAATTCTACCGAAGCCGAA  
ACCATTTTGGATAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTTAACGACTTCACTCGGGTGGT  
TGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAATTCCCTTGGCAGGTGGTTCTGAATGGCAAAG  
TGGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTGAACGAAAAATGGATCGTAACTGCCGCCAC  
TGCGTTGAAACCGGCGTTAAAATTACAGTGGTGCAGGCGAACACAATATTGAGGAGAC  
AGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGTGATTCTGAATTATCCCTCACCACAACCTACAATG  
CAGCCATTAACAAGTACAACCATGACATCGCCCTGCTGGAACTGGACGAACCCCTGGTG  
CTAAACAGCTACGTTACACCTATTTGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCT  
CAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGCGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCG  
CCCTGGTGCTTCAGTACCTGAGAGTGCCACTTGTGGACCGAGCCACATGTCTGCGAAGC  
ACAAAGTTCACCATCTACAACAACATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGTAGAGA  
CTCATGCCAAGGAGATAGCGGGGGACCCACGTGACCGAAGTGGAAGGGACCAGCTTCC  
TGACTGGAATTATTAGCTGGGGCGAAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATAC  
ACCAAGGTAAGCCGGTATGTCAACTGGATCAAGGAAAAACAAGCTCACCTAACTCGA  
GCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA  
GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGC  
CATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

【 0 5 7 3 】

( 配列番号 7 6 ) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A。3 ' \_\_ 最低 \_\_ T。( 1 8

1 8 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAACGAUUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUUAAUUAUUCUUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGCGCGUGAACAUGAUCAUG  
GCAGAAAGCCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUGCUGGGAUACCUACUCAGCGCCGAAU  
GCACAGUGUUCUGGACCACGAAAACGCCAACAAAUCCUGAACCGGCCAAAGAGGUA  
CAACAGCGGCAAACUGGAAGAGUUCGUGCAAGGGAACCUGGAGAGAGAAUGCAUGGAA  
GAAAAGUGCAGCUUCGAAGAAGCACGAGAAGUGUUCGAAAACACCGAAAGAACAACCG  
AAUUCUGGAAGCAGUACGUGGACGGAGACCAGUGCGAGAGCAACCCAUGCCUGAACGG

10

20

30

40

50

CGGCAGCUGCAAGGACGACAUCAACAGCUACGAAUGCUGGUGCCCCUUCGGAUUCGAA  
GGAAAGAACUGCGAACUGGACGUAACAUGCAACAUCAAGAACGGCAGAUGCAGCAGU  
UCUGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAUACCGACU  
GGCAGAAAACCAGAAGUCCUGCGAACCCAGCAGUGCCAUUCCCAUGCGGAAGAGUGAGC  
GUGAGCCAAACCAGCAAGCUCACCCGGGCGGAGACCGUGUUCCCCGACGUGGACUACG  
UAAACAGCACCGAAGCCGAAACCAUCCUGGACAACAUCACCCAAAGCACCCAAAGCUU  
CAACGACUUCACCCGGGUGGUGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAAUUCCCUGG  
CAGGUGGUGCUGAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGUGAACGAAA  
AAUGGAUCGUAACCGCCGCCACUGCGUGGAAACCGGCGUGAAAAUACAGUGGUCGC  
AGGCGAACACAACAUCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGUGAUCCGA  
AUAUCCCCCACCACAACUACAACGCAGCCAUAACAAGUACAACCACGACAUCGCCC  
UGCUGGAACUGGACGAACCCUGGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCAUCUGCAUCGC  
CGACAAGGAAUACACGAACAUCUCCUCAAAUUCGGAAGCGGCUACGUAAGCGGCUGG  
GGAAGAGUCUCCACAAAGGGAGAAGCGCCCUGGUGCUGCAGUACCUGAGAGUGCCAC  
UGGUGGACCGAGCCACAUGCCUGCGAAGCACAAAGUUCACCAUCUACAACAACAUGUU  
CUGCGCCGGCUUCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCUGCCAAGGAGACAGCGGGGGACCC  
CACGUGACCGAAGUGGAAGGGACCAGCUUCCUGACCGGAUCAUCAGCUGGGGGCGAAG  
AGUGCGCAAUGAAAGGCCAAAUACGGAAUAUACACCAAGGUAAGCCGGUACGUC AACUG  
GAUCAAGGAAAAAACAAGCUCACCUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUU  
ACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAAC  
UUACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAA  
AAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

10

20

【 0 5 7 4 】

( 配列番号 7 7 ) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A 。 3 ' \_ 1 4 % \_ T 。 ( 1  
8 1 8 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUUAAUCAUUCUUAUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGCGCGUGAACAUGAUCAUG  
GCAGAAUACCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUUUUAGGAUAUCUACUCAGUGCUGAAU  
GUACAGUUUUCUGGACCACGAAAACGCCAACAAAAUCCUGAACCGGCCAAAGAGGUA  
CAACAGCGGCAAACUGGAAGAGUUCGUGCAAGGGAACCUGGAGAGAGAAUGCAUGGAA  
GAAAAGUGCAGCUUCGAAGAAGCACGAGAAGUGUUCGAAAACACCGAAAGAACAACCG  
AAUUCUGGAAGCAGUACGUGGACGGAGACCAGUGCGAGAGCAACCCAUGCCUGAACGG  
CGGCAGCUGCAAGGACGACAUAACAGCUACGAAUGCUGGUGCCCCUUCGGAUUCGAA  
GGAAAGAACUGCGAACUGGACGUAACAUGCAACAUCAAGAACGGCAGAUGCAGCAGU  
UCUGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAUACCGACU  
GGCAGAAAACCAGAAGUCCUGCGAACCCAGCAGUGCCAUUCCCAUGCGGAAGAGUGAGC  
GUGAGCCAAACCAGCAAGCUCACCCGGGCGGAGACCGUGUUCCCCGACGUGGACUACG  
UAAACAGCACCGAAGCCGAAACCAUCCUGGACAACAUCACCCAAAGCACCCAAAGCUU  
CAACGACUUCACCCGGGUGGUGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAAUUCCCUGG  
CAGGUGGUGCUGAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGUGAACGAAA  
AAUGGAUCGUAACCGCCGCCACUGCGUGGAAACCGGCGUGAAAAUACAGUGGUCGC  
AGGCGAACACAACAUCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGUGAUCCGA  
AUAUCCCCCACCACAACUACAACGCAGCCAUAACAAGUACAACCACGACAUCGCCC  
UGCUGGAACUGGACGAACCCUGGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCAUCUGCAUCGC  
CGACAAGGAAUACACGAACAUCUCCUCAAAUUCGGAAGCGGCUACGUAAGCGGCUGG  
GGAAGAGUCUCCACAAAGGGAGAAGCGCCCUGGUGCUGCAGUACCUGAGAGUGCCAC  
UGGUGGACCGAGCCACAUGCCUGCGAAGCACAAAGUUCACCAUCUACAACAACAUGUU

30

40

50

CUGCGCCGGCUUCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCUGCCAAGGAGACAGCGGGGGACCC  
CACGUGACCGAAGUGGAAGGGACCAGCUUCCUGACCGGAAUCAUCAGCUGGGGCGAAG  
AGUGCGCAAUGAAAGGCAAUACGGAAUAUACACCAAGGUAAGCCGGUACGUCAACUG  
GAUCAAGGAAAAACAAAGCUCACCUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUU  
ACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAAC  
UUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAA  
AAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAA  
AA  
AA

【 0 5 7 5 】

10

( 配列番号 7 8 ) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A 。 3 ' \_ 1 6 % \_ T 。 ( 1  
8 1 8 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGCGCGUGAACAUGAUCAUG  
GCAGAAUCACCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUUUAGGAUAUCUACUCAGUGCUGAAU  
GUACAGUUUUUCUUGAUCAUGAAAACGCCAACAAAUUCUGAAUCGGCCAAAGAGGU  
AUAAUUCAGGUAAAUUGGAAGAGUUUGUUAAGGGAACCUUGAGAGAGAAUGUAUGG  
AAGAAAAGUGUAGUUUGAAGAAGCAGAGAAGUUUUUGAAAACACUGAAAGAACAA  
CUGAAUUUUGGAAGCAGUAUGUUGAUGGAGAUCAUGUGCGAGAGCAACCCAUGCCUGA  
ACGGCGGCAGCUGCAAGGACGACAUCAACAGCUACGAAUGCUGGUGCCCCUUCGGAUU  
CGAAGGAAAGAACUGCGAACUGGACGUAACAUGCAACAUCAAGAACGGCAGAU GCGAG  
CAGUUCUGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAUACC  
GACUGGCAGAAAACCAGAAGUCCUGCGAACCCAGCAGUGCCAUUCCTCAUGCGGAAGAGU  
GAGCGUGAGCCAAACCAGCAAGCUCACCCGGGCCGAGACCGUGUUCCTCGACGUGGAC  
UACGUAAACAGCACCGAAGCCGAAACCAUCCUGGACAACAUCACCCAAAGCACCCAAA  
GCUUCAACGACUUCACCCGGGUGGUGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAAUUCCT  
CUGGCAGGUGGUGCUGAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGUGAAC  
GAAAAAUGGAUCGUAAACCGCCGCCACUGCGUGGAAACCGGCGUGAAAAUCACAGUGG  
UCGCAGGCGAACACAACAUCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGUGAU  
CCGAUCAUCCCCACCACAACUACAACGCAGCCAUCAACAAGUACAACCACGACAUC  
GCCCUGCUGGAACUGGACGAACCCUGGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCAUCUGCA  
UCGCCGACAAGGAUACACGAACAUCUCCUCAAAUUCGGAAGCGGCUACGUAAAGCGG  
CUGGGGAAGAGUCUUCACAAAGGGAGAAGCGCCUGGUGCUGCAGUACCUGAGAGUG  
CCACUGGUGGACCGAGCCACAUGCCUGCGAAGCACAAAGUUCACCAUCUACAACAACA  
UGUUCUGCGCCGGCUUCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCUGCCAAGGAGACAGCGGGGG  
ACCCACGUGACCGAAGUGGAAGGGACCAGCUUCCUGACCGGAAUCAUCAGCUGGGGC  
GAAGAGUGCGCAAUGAAAGGCAAUACGGAAUAUACACCAAGGUAAGCCGGUACGUCA  
ACUGGAUCAAGGAAAAACAAAGCUCACCUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCU  
GGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAC  
CAACUUCACUUCACAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUA  
AUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAA  
AA  
AA

20

30

40

【 0 5 7 6 】

( 配列番号 7 9 ) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A 。 3 ' \_ 1 8 % \_ T 。 ( 1  
8 1 8 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGCGCGUGAACAUGAUCAUG

50



GCAGAAUCACCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUUUUAGGAUAUCUACUCAGUGCUGAAU  
GUACAGUUUUUCUUGAUGAUGAAAACGCCAACAAAUUCUGAAUCGGCCAAAGAGGU  
AUAUUUCAGGUAAAUUGGAAGAGUUUGUUAAGGGAACCUUGAGAGAGAAUGUAUGG  
AAGAAAAGUGUAGUUUUGAAGAAGCACGAGAAGUUUUUGAAAACACUGAAAGAACAA  
CUGAAUUUUUGGAAGCAGUAUGUUGAUGGAGAUCAGUGUGAGUCCAAUCCAUGUUUAA  
AUGGCGGCAGUUGCAAGGAUGACAUUAAUCCUAUGAAUGUUGGUGUCCCUUUGGAU  
UUGAAGGAAAGAACUGUGAAUUAGAUGUAACAUGUAACAUAAGAUGGCAGAUUGC  
AGCAGUUUUUGUAAAAAUAGUGCUGAUACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAU  
ACCGACUGGCAGAAAACCAGAAGUCCUGCGAACCCAGCAGUGCCAUUCCCAUGCGGAAG  
AGUGAGCGUGAGCCAAACCAGCAAGCUCACCCGGGCCGAGACCGUGUUCCTCCGACGUG  
GACUACGUAAACAGCACCGAAGCCGAAACCAUCCUGGACAACAUCACCCAAAGCACCC  
AAAGCUUCAACGACUUCACCCGGGUGGUGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAAUU  
CCCCUGGCAGGUGGUGCUGAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGUG  
AACGAAAAAUUGGAUCGUAACCGCCGCCACUGCGUGGAAACCGGCGUGAAAAUCACAG  
UGGUCGCAGGCGAACACAACAUCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGU  
GAUCCGAAUCAUCCCCCACCACAACUACAACGCAGCCAUCAACAAGUACAACCACGAC  
AUCGCCCUGCUGGAACUGGACGAACCCCUGGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCAUCU  
GCAUCGCCGACAAGGAUACACGAACAUCUUCUCAAUUCGGAAGCGGCUACGUAAAG  
CGGCUGGGGAAGAGUCUUCACAAAGGGAGAAGCGCCUGGUGCUGCAGUACCUGAGA  
GUGCCACUGGUGGACCGAGCCACAUGCCUGCGAAGCACAAAGUUCACCAUCUACAACA  
ACAUGUUCUGCGCCGGCUUCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCUGCCAAGGAGACAGCGG  
GGGACCCACGUGACCGAAGUGGAAGGGACCAGCUUCCUGACCGGAUCAUCAGCUGG  
GGCGAAGAGUGCGCAAUGAAAGGCAAUACGGAAUAUACACCAAGGUAAAGCCGGUACG  
UCAACUGGAUCAAGGAAAAAACAAGCUCACCUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGA  
UCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAAGCUACAUA  
UACCAACUUAACACUUAACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUUGUAGCCAUUCGUUUCGUC  
CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AAA

【 0 5 7 7 】

( 配列番号 8 0 ) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A 。 3 ' \_\_ 2 0 % \_\_ T 。 ( 1  
8 1 8 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUUAUUGCAGCAAUUUAAAUAUUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGCGCGUGAACAUGAUCAUG  
GCAGAAUCACCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUUUUAGGAUAUCUACUCAGUGCUGAAU  
GUACAGUUUUUCUUGAUGAUGAAAACGCCAACAAAUUCUGAAUCGGCCAAAGAGGU  
AUAUUUCAGGUAAAUUGGAAGAGUUUGUUAAGGGAACCUUGAGAGAGAAUGUAUGG  
AAGAAAAGUGUAGUUUUGAAGAAGCACGAGAAGUUUUUGAAAACACUGAAAGAACAA  
CUGAAUUUUUGGAAGCAGUAUGUUGAUGGAGAUCAGUGUGAGUCCAAUCCAUGUUUAA  
AUGGCGGCAGUUGCAAGGAUGACAUUAAUCCUAUGAAUGUUGGUGUCCCUUUGGAU  
UUGAAGGAAAGAACUGUGAAUUAGAUGUAACAUGUAACAUAAGAUGGCAGAUUGC  
AGCAGUUUUUGUAAAAAUAGUGCUGAUACAAGGUGGUUUGCUCCUGUACUGAGGGAU  
AUCGACUUGCAGAAAACCAGAAGUCCUGUGAACCCAGCAGUGCCAUUCUCCAUGUGGAAG  
AGUUUCUGUUUCACAAACUUCUAAAGCUCACCCGUGCUGAGACUGUUUUUCCUGAUGU  
GGACUAUGUAAAUAGCACCGAAGCCGAAACCAUCCUGGACAACAUCACCCAAAGCACCC  
CAAAGCUUCAACGACUUCACCCGGGUGGUGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAAU  
UCCCCUGGCAGGUGGUGCUGAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGU  
GAACGAAAAAUUGGAUCGUAACCGCCGCCACUGCGUGGAAACCGGCGUGAAAAUCACA  
GUGGUCGCAGGCGAACACAACAUCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACG

UGAUCCGAAUCAUCCCCACCACAACUACAACGCAGCCAUCAACAAGUACAACCACGA  
 CAUCGCCUGCUGGAACUGGACGAACCCUGGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCAUC  
 UGCAUCGCCGACAAGGAAUACACGAACAUCUUCCUCAAUUCGGAAGCGGCUACGUAA  
 GCGGCUGGGGAAGAGUCUUCCACAAAGGGAGAAGCGCCCUGGUGCUGCAGUACCUGAG  
 AGUGCCACUGGUGGACCGAGCCACAUGCCUGCGAAGCACAAGUUCACCAUCUACAAC  
 AACAUUUCUGCGCCGGCUUCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCUGCCAAGGAGACAGCG  
 GGGGACCCACGUGACCGAAGUGGAAGGGACCAGCUUCCUGACCGGAAUCAUCAGCUG  
 GGGCGAAGAGUGCGCAAUGAAAGGCAAAUACGGAAUUAUACACCAAGGUAAGCCGGUAC  
 GUCAACUGGAUCAAGGAAAAACAAAGCUCACCUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGG  
 AUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA  
 AUACCAACUUAACAUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUUUCUGCU  
 CCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AA  
 AA

10

【 0 5 7 8 】

( 配列番号 8 1 ) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A 。 5 ' \_ 1 4 % \_ T 。 ( 1  
 8 1 8 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUUAAUUAUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
 UCUGAAAAUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGCGGUGAACAUGAUCAUG  
 GCAGAAAGCCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUGCUGGGAUACCUACUCAGCGCCGAAU  
 GCACAGUGUUCUGGACCACGAAAACGCCAACAAAUCCUGAACCGGCCAAAGAGGUA  
 CAACAGCGGCCAAACUGGAAGAGUUCGUGCAAGGGAACCUGGAGAGAGAAUGCAUGGAA  
 GAAAAGUGCAGCUUCGAAGAAGCACGAGAAGUGUUCGAAAACACCGAAAGAACAACCG  
 AAUUCUGGAAGCAGUACGUGGACGGAGACCAGUGCGAGAGCAACCCAUGCCUGAACGG  
 CGGCAGCUGCAAGGACGACAUAACAGCUACGAAUGCUGGUGCCCCUUCGGAUUCGAA  
 GGAAAGAACUGCGAACUGGACGUAACAUGCAACAUCAAGAACGGCAGAUGCGAGCAGU  
 UCUGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCAGGGGAUACCGACU  
 GGCAGAAAACCAGAAGUCCUGCGAACCCAGCAGUGCCAUUCCCAUGCGGAAGAGUGAGC  
 GUGAGCCAAACCAGCAAGCUCACCCGGGCCGAGACCGUGUCCCCGACGUGGACUACG  
 UAAACAGCACCCGAAGCCGAAACCAUCCUGGACAACAUCACCCAAAGCACCCAAAGCUU  
 CAACGACUUCACCCGGGUGGUGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAAUUCUCCUGG  
 CAGGUGGUGCUGAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGUGAACGAAA  
 AAUGGAUCGUAACCGCCGCCACUGCGUGGAAACCGGCGUGAAAAUCACAGUGGUCGC  
 AGGCGAACACAACAUCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGUGAUCCGA  
 AUCAUCCCCCACCACAACUACAACGCAGCCAUCAACAAGUACAACCACGACAUCGCC  
 UGCUGGAACUGGACGAACCCUGGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCAUCUGCAUCGC  
 CGACAAGGAUACACGAACAUCUUCUCAAUUCGGAAGCGGCUACGUAAAGCGGCUGG  
 GGAAGAGUCUUCCACAAAGGGAGAAGCGCCCUGGUGCUGCAGUACCUGAGAGUGCCAC  
 UGGUGGACCGAGCCACAUGCCUGCGAAGCACAAGUUCACCAUCUACAACAACAUGUU  
 CUGCGCCGGCUUCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCUGCCAAGGAGACAGCGGGGGACCC  
 CACGUGACCGAAGUGGAAGGGACCAGCUUCCUGACCGGAAUCAUCAGCUGGGGUGAAG  
 AGUGUGCAAUGAAAGGCAAAUAUGGAUAUAUACCAAGGUAUCCCGGUAUGUCAACU  
 GGAUUAAGGAAAAACAAAGCUCACUUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGG  
 UUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCA  
 ACUUAACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUUUCUGCUCCUAAU  
 AAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AA  
 AA

20

30

40

【 0 5 7 9 】

50

( 配列番号 8 2 ) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A 。 5 ' \_ 1 6 % \_ T 。 ( 1 8 1 8 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGCGCGUGAACAUGAUCAUG  
GCAGAAAGCCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUGCUGGGAUACCUACUCAGCGCCGAAU  
GCACAGUGUUCUGGACCACGAAAACGCCAACAAAUCCUGAACCGGCCAAAGAGGUA  
CAACAGCGGCCAAACUGGAAGAGUUCGUGCAAGGGAACCUGGAGAGAGAAUGCAUGGAA  
GAAAAGUGCAGCUUCGAAGAAGCACGAGAAGUGUUCGAAAACACCGAAAGAACAACCG  
AAUUCUGGAAGCAGUACGUGGACGGAGACCAGUGCGGAGAGCAACCCAUGCCUGAACGG  
CGGCAGCUGCAAGGACGACAUAACAGCUACGAAUGCUGGUGCCCCUUCGGAUUCGAA  
GGAAAGAACUGCGAACUGGACGUAACAUGCAACAUCAAGAACGGCAGAUGCGAGCAGU  
UCUGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAUACCGACU  
GGCAGAAAACCAGAAGUCCUGCGAACCCAGCAGUGCCAUUCCCAUGCGGAAGAGUGAGC  
GUGAGCCAAACCAGCAAGCUCACCCGGGCCGAGACCGUGUUCCCCGACGUGGACUACG  
UAAACAGCACCGAAGCCGAAACCAUCCUGGACAACAUCACCCAAAGCACCCAAAGCUU  
CAACGACUUCACCCGGGUGGUGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAAUUCCCCUGG  
CAGGUGGUGCUGAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGUGAACGAAA  
AAUGGAUCGUAACCGCCGCCACUGCGUGGAAACCGGCGUGAAAAUCACAGUGGUCGC  
AGGCGAACACAACAUCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGUGAUCCGA  
AUAUCCCCCACCACAACUACAACGCAGCCAUAACAAGUACAACCACGACAUCGCCC  
UGCUGGAACUGGACGAACCCUGGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCAUCUGCAUCGC  
CGACAAGGAUACACGAACAUCUCCUCAAAUUCGGAAGCGGCUACGUAAGCGGCUGG  
GGAAGAGUCUUCACAAAGGGAGAAGCGCCCUGGUGCUUCAGUACCUUAGAGUUCAC  
UUGUUGACCGAGCCACAUGUCUUCGAUCUACAAGUUCACCAUCUAUAACAACAUGU  
UCUGUGCUGGCUUCCAUGAAGGAGGUAGAGAUUCAUGUCAAGGAGAUAGUGGGGGAC  
CCCAUGUUAUCUGAAGUGGAAGGGACCAGUUUCUUAACUGGAAUUAUAGCUGGGGUG  
AAGAGUGUGCAAUGAAGGCCAAUAUGGAAUAUAUACCAAGGUUACCCGGUAUGUCA  
ACUGGAUUAAGGAAAAAACAAAGCUCACUUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUC  
UGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAU  
CCAACUUAACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCU  
AAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AAA

【 0 5 8 0 】

( 配列番号 8 3 ) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A 。 5 ' \_ 1 8 % \_ T 。 ( 1 8 1 8 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGCGCGUGAACAUGAUCAUG  
GCAGAAAGCCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUGCUGGGAUACCUACUCAGCGCCGAAU  
GCACAGUGUUCUGGACCACGAAAACGCCAACAAAUCCUGAACCGGCCAAAGAGGUA  
CAACAGCGGCCAAACUGGAAGAGUUCGUGCAAGGGAACCUGGAGAGAGAAUGCAUGGAA  
GAAAAGUGCAGCUUCGAAGAAGCACGAGAAGUGUUCGAAAACACCGAAAGAACAACCG  
AAUUCUGGAAGCAGUACGUGGACGGAGACCAGUGCGGAGAGCAACCCAUGCCUGAACGG  
CGGCAGCUGCAAGGACGACAUAACAGCUACGAAUGCUGGUGCCCCUUCGGAUUCGAA  
GGAAAGAACUGCGAACUGGACGUAACAUGCAACAUCAAGAACGGCAGAUGCGAGCAGU  
UCUGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAUACCGACU  
GGCAGAAAACCAGAAGUCCUGCGAACCCAGCAGUGCCAUUCCCAUGCGGAAGAGUGAGC  
GUGAGCCAAACCAGCAAGCUCACCCGGGCCGAGACCGUGUUCCCCGACGUGGACUACG

UAAACAGCACCGAAGCCGAAACCAUCCUGGACAACAUCACCCAAAGCACCCAAAGCUU  
CAACGACUUCACCCGGGUGGUGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAAUUCUUCCUGG  
CAGGUGGUGCUGAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGUGAACGAAA  
AAUGGAUCGUAACCGCCGCCACUGCGUGGAAACCGGCGUGAAAAUCACAGUGGUCGC  
AGGCGAACACAACAUCGAGGAGACAGAACAUCAGAGCAAAAGCGAAAUGUGAUUCGA  
AUUAUUCUCACCCACAACUACA AUGCAGCUAUUAUAAGUACAACCAUGACA UUGCCC  
UUCUGGAACUGGACGAACCCUUAUGUGCUAAACAGCUACGUUACACCUAUUUGCAUUG  
CUGACAAGGAAUACACGAACAUCUCCUCAAAUUGGAUCUGGCUAUGUAAGUGGCU  
GGGGAAGAGUCUCCACAAAGGGAGAUCAGCUUUAGUUCUUCAGUACCUUAGAGUUC  
CACUUGUUGACCGAGCCACAUGUCUUCGAUCUACAAAGUUCACCAUCUAUAACAACAU  
GUUCUGUGCUGGCUUCCAUGAAGGAGGUAGAGAUUCAUGUCAAGGAGAUAGUGGGGG  
ACCCCAUGUUACUGAAGUGGAAGGGACCAGUUUCUUAACUGGAUUUAUAGCUGGGG  
UGAAGAGUGUGCAAUGAAAGGCAAAUAUGGAAUAUAUACCAAGGUAUCCCGGUAUGU  
CAACUGGAUUAAGGAAAAAACAAGCUCACUUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAU  
CUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAU  
ACCAACUUAACAUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUUUCUGCUCC  
UAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAA  
AA  
AAA

10

【 0 5 8 1 】

20

( 配列番号 8 4 ) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A 。 5 ' \_\_ 2 0 % \_\_ T 。 ( 1  
8 1 8 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUAUUCUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGCGCGUGAACAUGAUCAUG  
GCAGAAAGCCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUGCUGGGAUACCUACUCAGCGCCGAU  
GCACAGUGUUCUGGACCACGAAAACGCCAACAAAUCCUGAACCGGCCAAAGAGGUA  
CAACAGCGGCAAACUGGAAGAGUUCGUGCAAGGGAACCUGGAGAGAGAAUGCAUGGAA  
GAAAAGUGCAGCUUCGAAGAAGCACGAGAAGUGUUCGAAAACACCGAAAGAACAACCG  
AAUUCUGGAAGCAGUACGUGGACGGAGACCAGUGCGAGAGCAACCAUGCCUGAACGG  
CGGCAGCUGCAAGGACGACAUAACAGCUACGAUUGCUGGUGCCCCUUCGGAUUCGAA  
GGAAAGAACUGCGAACUGGACGUACAUGCAACAUAAGAACGGCAGAUGCGAGCAGU  
UCUGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCAGGGGAUACCGACU  
GGCAGAAAACCAGAAGUCCUGCGAACACAGCAGUGCCAUUCCAUGCGGAAGAGUGAGC  
GUGAGCCAAACCAGCAAGCUCACCCGGGCGGAGACCGUGUUCCTCCGACGUGGACUACG  
UAAACAGCACCGAAGCCGAAACCAUCCUGGACAACAUCACCCAAAGCACCCAAAGCUU  
CAACGACUUCACCCGGGUGGUGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGUCAAUUCUUUGG  
CAGGUUGUUUGAAUGGUAAAGUUGAUUGCAUUCUGUGGAGGCUCUAUCGUUAAUGAA  
AAUUGGAUUGUAACUGCUGCCCACUGUGUUGAAACUGGUGUUAUUUACAGUUGUC  
GCAGGUGAACAUAAUAUUGAGGAGACAGAACAUACAGAGCAAAAGCGAAAUGUGAUUC  
GAAUUAUUCUCACCCACAACUACA AUGCAGCUAUUAUAAGUACAACCAUGACA UUG  
CCCUUCUGGAACUGGACGAACCCUUAUGUGCUAAACAGCUACGUUACACCUAUUUGCAU  
UGCUGACAAGGAAUACACGAACAUCUCCUCAAAUUGGAUCUGGCUAUGUAAGUGG  
CUGGGGAAGAGUCUCCACAAAGGGAGAUCAGCUUUAGUUCUUCAGUACCUUAGAGU  
UCCACUUGUUGACCGAGCCACAUGUCUUCGAUCUACAAAGUUCACCAUCUAUAACAAC  
AUGUUCUGUGCUGGCUUCCAUGAAGGAGGUAGAGAUUCAUGUCAAGGAGAUAGUGGG  
GGACCCCAUGUUACUGAAGUGGAAGGGACCAGUUUCUUAACUGGAUUUAUAGCUGG  
GGUGAAGAGUGUGCAAUGAAAGGCAAAUAUGGAAUAUAUACCAAGGUAUCCCGGUAU  
GUCAACUGGAUUAAGGAAAAAACAAGCUCACUUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGG  
AUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACUA

30

40

50

AUACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCU  
CCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【 0 5 8 2 】

( 配列番号 8 5 ) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A 。 ランダム \_\_ 1 4 % \_\_ T  
。( 1 8 1 8 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGCGCGUGAACAUGAUGAUG 10  
GCAGAAAGCCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUGCUGGGGAUAUCUACUCAGCGCCGAAU  
GCACAGUGUUCUGGACCACGAAAACGCCAACAAAUCCUGAACCGGCCAAAGAGGUA  
CAACAGCGGUAAACUGGAAGAGUUCGUGCAAGGGAACCUGGAGAGAGAAUGCAUGGAA  
GAAAAGUGCAGCUUCGAAGAAGCACGAGAAGUGUUCGAAAACACCGAAAGAACAACCG  
AAUUCUGGAAGCAGUACGUGGACGGAGACCAGUGCGAGAGCAACCCAUGCCUGAACGG  
CGGCAGCUGCAAGGACGACAUAACAGCUACGAAUGCUGGUGCCCCUUCGGAUUCGAA  
GGAAAGAACUGCGAACUGGACGUAACAUGCAACAUCAAGAACGGCAGAUGCGAGCAGU  
UCUGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAUACCGACU  
UGCAGAAAACCAGAAGUCCUGCGAACCCAGCAGUGCCAUUCCCAUGCGGAAGAGUGAGC  
GUUAGCCAAACCAGCAAGCUCACCCGGGCCGAGACCGUGUUCCCCGACGUGGACUACG 20  
UAAACAGCACCCGAAGCCGAAACCAUCCUGGACAACAUCACCCAAAGCACCCAAAGCUU  
CAACGACUUCACCCGGGUGGUGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAAUUCCCCUGG  
CAGGUGGUGCUGAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGUUAACGAAA  
AAUGGAUCGUAACCGCCCGCCACUGCGUGGAAACCGGGCGUGAAAAUCACAGUGGUCGC  
AGGCGAACACAACAUCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGUGAUCCGA  
AUCAUCCCUCACCACAACUACAACGCAGCCAUAACAAGUACAACCACGACAUCGCCC  
UGCUGGAACUGGACGAACCCUUAGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCAUCUGCAUCGC  
CGACAAGGAUACACGAACAUCUCCUCAAAUUCGGAAGCGGCUACGUAAAGCGGCUGG  
GGAAGAGUCUCCACAAAGGGAGAAGCGCCCUGGUGCUGCAGUACCUGAGAGUGCCAC  
UGGUGGACCGAGCCACAUGCCUGCGAAGCACAAAGUUCACCAUCUACAACAACAUGUU 30  
CUGCGCCGGCUUCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCUGCCAAGGAGACAGCGGGGGACCC  
CACGUGACCGAAGUGGAAGGGACCAGCUUCCUGACCGGAAUCAUCAGCUGGGGCGAAG  
AGUGUGCAAUGAAAGGCAAUACGGAAUUAACCAAGGUAAGCCGGUACGUCAACUG  
GAUCAAGGAAAAACAAGCUCACCUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUU  
ACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAAGCUACAUAUACCAAC  
UUACACUUACAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAA  
AAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【 0 5 8 3 】

( 配列番号 8 6 ) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A 。 ランダム \_\_ 1 6 % \_\_ T  
。( 1 8 1 8 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGCGCGUGAACAUGAUGAUG  
GCAGAAAGCCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUGCUGGGAUACCUACUCAGUGCCGAAU  
GUACAGUGUUCUGGACCACGAAAACGCCAACAAAUCCUGAACCGGCCAAAGAGGUA  
CAACUCAGGCAAACUGGAAGAGUUCGUGCAAGGGAACCUGGAGAGAGAAUGCAUGGAA  
GAAAAGUGCAGCUUCGAAGAAGCACGAGAAGUGUUUGAAAACACUGAAAGAACAACCG  
AAUUUUGGAAGCAGUACGUGGAUGGAGAUAGUGCGAGAGCAACCCAUGCCUGAAUG 50

GCGGCAGCUGCAAGGACGACAUCAACAGCUACGAAUGCUGGUGCCCCUUCGGAUUCGA  
AGGAAAGAACUGCGAACUGGACGUAACAUGCAACAUCAAGAACGGCAGAUGCGAGCAG  
UUUUGUAAAAACAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAUACCGAC  
UGGCAGAAAACCAGAAGUCCUGCGAACCCAGCAGUGCCAUUCCCAUGCGGAAGAGUGUC  
UGUGUCACAAACCAGCAAGCUCACCCGGGCGGAGACCGUGUUCCTCCGACGUGGACUAC  
GUAAACAGCACCGAAGCCGAAACCAUCCUGGAUAACAUCACCCAAAGCACCCAAAGCU  
UCAAUGACUUCACCCGGGUGGUGGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAAUUCCTCCUG  
GCAGGUUGUGCUGAACGGCAAAGUUGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGUGAACGAA  
AAUUGGAUCGUAACCGCUGCCCACUGCGUUGAAACCGGCGUGAAAAUCACAGUGGUCG  
CAGGCGAACACAACAUUGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGUGAUCCG  
AAUUAUCCCCCACCACAACUACAACGCAGCCAUAUAUAAGUACAACCAUGACAUCGCC  
CUGCUGGAACUGGACGAACCCUUAUGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCAUCUGCAUCG  
CCGACAAGGAUACACGAACAUCUUCUCAAUUCGGAAGCGGCUACGUAAGCGGCUG  
GGGAAGAGUCUUCACAAAGGGAGAAGCGCCUGGUUCUGCAGUACCUGAGAGUGCCA  
CUGGUUGACCGAGCCACAUGCCUGCGAAGCACAAAGUUCACCAUCUACAACAACAUGU  
UCUGCGCCGGCUUCCAUGAAGGAGGUAGAGACAGCUGUCAAGGAGACAGCGGGGGACC  
CCACGUUACUGAAGUGGAAGGGACCAGCUUCCUGACCGGAUUAUCAGCUGGGGCGAA  
GAGUGCGCAAUGAAAGGCAAUACGGAAUAUAUACCAAGGUAAGCCGGUACGUAACU  
GGAUCAAGGAAAAAACAAGCUCACUUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGU  
UACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAA  
CUUACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAUUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUA  
AAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AAA

10

20

【 0 5 8 4 】

( 配列番号 8 7 ) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A 。 ランダム \_\_ 1 8 % \_\_ T  
。( 1 8 1 8 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUAUUCUUAUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGCGCGUGAACAUGAUCAUG  
GCAGAAUACCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUGUUAAGGAUACCUACUCAGCGCCGAU  
GUACAGUGUUUCUUGACCACGAAAACGCCAACAAAUCCUGAAUCGGCCAAAGAGGUA  
UAACUCAGGUAAACUGGAAGAGUUUGUGCAAGGGAACCUGGAGAGAGAAUGCAUGGA  
AGAAAAGUGCAGCUUCGAAGAAGCACGAGAAGUGUUCGAAAACACUGAAAGAACAACC  
GAAUUUUGGAAGCAGUAUGUGGAUGGAGACCAGUGCGAGUCCAACCCAUGCUUAAAC  
GGCGGCAGUUGCAAGGACGACAUCAACAGCUAUGAAUGCUGGUGCCCCUUCGGAUUUG  
AAGGAAAGAACUGCGAACUGGACGUAACAUGUAACAUCAAGAAUGGCAGAUGCGAGCA  
GUUCUGUAAAAAUAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGUACCGAGGGAUACCGA  
CUGGCAGAAAACCAGAAGUCCUGCGAACCCAGCAGUGCCAUUCCCAUGCGGAAGAGUUA  
GCGUGAGCCAAACCAGCAAGCUCACCCGGGCGGAGACCGUGUUCCUGACGUGGACUA  
CGUAAACUCUACCGAAGCUGAAACCAUCCUGGACAACAUCACUCAAGCACCCAAUCA  
UUCAACGACUUCACCCGGGUGGUGGGCGGAGAAGAUGCCAAACCAGGUCAAUCCCUU  
GGCAGGUGGUGUUGAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGUGGAGGCAGCAUCGUGAACGA  
AAAAUGGAUCGUAACUGCCGCCACUGCGUGGAAACCGGCGUGAAAAUCACAGUGGUC  
GCAGGCGAACACAUAUUGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAAUGUGAUCC  
GAAUUAUCCUCACCAACAACUACAACGCAGCUAUUAACAAGUACAACCACGACAUUGC  
CCUGCUGGAACUGGACGAACCCUGGUGCUAAACAGCUACGUUACACCUAUCUGCAUC  
GCCGACAAGGAUACACGAACAUCUUCUCAAUUCGGAUCUGGCUACGUAAGCGGCU  
GGGGAAGAGUCUUCACAAAGGGAGAUCAGCCUGGUGCUUCAGUACCUUAGAGUGCC  
ACUUGUGGACCGAGCCACAUGCCUGCGAAGCACAAAGUUCACCAUCUACAACAACAU

30

40

50

UUCUGUGCUGGCUUCCACGAAGGAGGUAGAGACAGCUGUCAAGGAGAUAGCGGGGGAC  
 CCCACGUUACCGAAGUGGAAGGGACCAGCUUCUUAACUGGAAUCAUCAGCUGGGGCGA  
 AGAGUGCGCAAUGAAAGGCAAAUACGGAAUAUACACCAAGGUAUCCCGGUAUGUCAAC  
 UGGAUCAAGGAAAAAACAAGCUCACCUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGG  
 UUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCA  
 ACUUAACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAUAGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAU  
 AAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AA  
 AA

【 0 5 8 5 】

( 配列番号 8 8 ) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A 。 ランダム \_\_ 2 0 % \_\_ T  
 。 ( 1 8 1 8 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUAUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGCGCGUGAACAUGAUCAUG  
 GCAGAAAGCCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUUCUGGGAUUUCUACUCAGCGCCGAU  
 GCACAGUUUUCUUGACCACGAAAACGCCAACAAAAUCCUGAAUCGGCCAAAGAGGUA  
 UAAUUCAGGUAAACUGGAAGAGUUUGUUAAGGGAACCUUGAGAGAGAAUGCAUGGA  
 AGAAAAGUGUAGUUUUGAAGAAGCACGAGAAGUGUUCGAAAACACCGAAAGAACAAC  
 GAAUUUUGGAAGCAGUAUGUGGAUGGAGACCAGUGCGAGAGCAAUCCAUGC U U A A U  
 GGCGGCAGCUGCAAGGACGACA U U A A U U C C U A U G A A U G C U G G U G C C C C U U U G G A U U C  
 GAAGGAAAGAACUGCGAAU U A G A C G U A A C A U G C A A C A U C A A G A A C G G C A G A U G C G A G C  
 AGUUUUGUAAAAAUAGUGCUGACAACAAGGUGGUUUGCAGCUGCACCGAGGGGAUACC  
 GACUGGCAGAAAACCAGAAGUCCUGCGAACCCAGCAGUGCCA U U C C C A U G U G G A A G A G U  
 UUCUGUGAGCCAAACUUCUAAGCUCACCCGUGCCGAGACCGU U U U C C C U G A C G U G G A C  
 UAUGUAAA U U C U A C C G A A G C C G A A A C C A U U U U G G A U A A C A U C A C C C A A A G C A C C C A A A  
 GCUUUAACGACUUCACUCGGGUGGUUGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAAU U C C C  
 UUGGCAGGUGGUUCUGAAUGGCAAAGUGGAUGCAUUCUGUGGAGGCUCUAUCGUGAA  
 CGAAAAAUGGAUCGUAACUGCCGCCACUGCGUUGAAACCGGCGU U A A A A U U A C A G U G  
 GUCGCAGGCGAACACAUAUUGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAGCGAAACGUGA  
 UUCGAAUUAUCCUCACCACAACUACA A U G C A G C C A U U A A C A A G U A C A A C C A U G A C A U  
 CGCCUGCUGGAACUGGACGAACCCUGGUGCUAAACAGCUACGUUACACCUAUUUGC  
 AUCGCCGACAAGGAAUACACGAACAUCU U C C U C A A A U U U G G A U C U G G C U A U G U A A G C G  
 GCUGGGGAAGAGUCU U C C A C A A A G G G A G A A G C G C C C U G G U G C U U C A G U A C C U G A G A G U  
 GCCACUUGUGGACCGAGCCACAUGUCUGCGAAGCACAAAGUUCACCAUCUACAACAAC  
 AUGUUCUGCGCCGGCUUCCACGAAGGAGGUAGAGACUCAUGCCAAGGAGAUAGCGGGG  
 GACCCACGUGACCGAAGUGGAAGGGACCAGCUUCCUGACUGGAAUUAUUAAGCUGGGG  
 CGAAGAGUGCGCAAUGAAAGGCAAAUAUGGAAUUAUACACCAAGGUAAGCCGGUAUGUC  
 AACUGGAUCAAGGAAAAAACAAGCUCACCUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUC  
 UGGUUAACACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUA  
 CCAACUUAACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAUAGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCU  
 AAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AA  
 AA

【 0 5 8 6 】

#### 実施例 D

ヒトアルファ - 1 - アンチトリプシン ( h A A T ) の鋳型および m R N A

図 7 は、本発明の h A A T 翻訳可能分子を合成するためのプロセスにおける、驚くほど  
 低下した不純物レベルの結果を示す。図 7 は、合成混合物における二本鎖 R N A 不純物を  
 検出するためのドットプロットの結果を示す ( ニトロセルロース膜、 d s R N A を検出す

10

20

30

40

50

るための J 2 抗体)。h A A T のために翻訳可能である A R C - R N A ( 5 M e O U ) 「低下した T」合成産物は、同様の「低下した T」m R N A ( U T P ) 合成産物と比較して、驚くほど低下したドットプロット強度を示した。よって、鋳型の低下した T 組成による A R C - R N A ( 5 M e O U ) 合成プロセスは、合成混合物における二本鎖 R N A 不純物レベルを驚くほど低下させた。鋳型の低下した T 組成により本発明の A R C - R N A ( 5 M e O U ) 分子を合成するためのプロセスは、驚くほど低下したレベルの二本鎖 R N A 不純物を提供した。図 7 に示す通り、「低下した T」m R N A ( U T P ) 合成産物が、より低い鋳型 T 組成において、増加したレベルの二本鎖 R N A 不純物を示したため、この結果は驚くべきことである。

【 0 5 8 7 】

h A A T の鋳型の組成を表 8 に示す。

【 0 5 8 8 】

【表 8】

表 8: hAAT の非鋳型ヌクレオチド T 組成

hEPO	T%
hAAT_最低_T	14.0
hAAT_3'_16%T	16.1
hAAT_3'_18%T	18.1
hAAT_3'_20%T	20.0
hAAT_5'_16%T	16.1
hAAT_5'_18%T	18.1
hAAT_5'_20%T	20.0
hAAT_ランダム_16%	16.1
hAAT_ランダム_18%	18.1
hAAT_ランダム_20%	20.0

【 0 5 8 9 】

ヒト A A T O R F 参照。センス鎖、非鋳型。NM\_000295.4:262-1518 ホモ・サピエンスセルピンファミリー A メンバー 1 ( S E R P I N A 1 ) 。

( 配列番号 8 9 )

atgccgtcttctgtctcgtggggcatcctcctgctggcaggcctgtgctgcctgggtccctgtctccctggctgag  
gatccccaggagatgctgcccagaagacagatacatcccacatgatcaggatcacccaaccttcaacaag  
atccccccaacctggctgagttcgcttcagcctataccgccagctggcacaccagtccaacagcaccaata  
tcttcttctccccagtgagcatcgctacagcctttgcaatgctctccctggggaccaaggctgacactcacgatg  
aatccttgaggggcctgaatttcaacctcacggagattccggaggctcagatccatgaaggcttccaggaact  
cctccgtaccctcaaccagccagacagccagctccagctgaccaccggcaatggcctgttccctcagcgaggg  
cctgaagctagtgagataagttttggaggatgttaaaaagttgtaccactcagaagccttactgtcaacttcgg  
ggacaccgaagaggccaagaaacagatcaacgattacgtggagaagggtactcaagggaatgttgattt  
ggtcaaggagcttgacagagacacagttttgctctggtgaattacatcttctttaaggcaaatgggagagac  
cctttgaagtcaaggacaccgaggaagaggacttccacgtggaccagggtgaccaccgtgaagggtgcctatga  
tgaagcgtttaggcatgtttaacatccagcactgtaagaagctgtccagctgggtgctgctgatgaaatacctg  
ggcaatgccaccgccatcttcttctgctgctgatgaggggaaactacagcacctggaaaatgaactcacccacg  
atatcatcaccaagttcctggaaaatgaagacagaagggtctgccagcttacatttaccctaaactgtccattact  
ggaacctatgatctgaagagcgtcctgggtcaactgggcatcactaagggtcttccagcaatggggctgacctct



ccggggtcacagaggaggcaccctgaagctctccaaggccgtgcataaggctgtgctgaccatcgacgaga  
aagggactgaagctgctggggccatgttttagaggccatacccatgtctatcccccccgaggtcaagttcaac  
aaaccctttgtcttcttaatgattgaacaaaataccaagtctcccctcttcatgggaaaagtgggtgaatcccacc  
caaaaataa

【 0 5 9 0 】

( 配列番号 9 0 ) h A A T センス鎖、非鋳型。3' \_\_最低\_\_ T。

ATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC  
CGTCAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGACGCCGCCAGAAGACAGACACAAGCCACC  
ACGACCAGGACCACCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCCGAGTTCGCCTTC  
AGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACAGCACCAACATCTTCTTCAGCCAGT  
GAGCATCGCCACAGCCTTCGCAATGCTCAGCCTGGGGACCAAGGCCGACACCCACGACG  
AAATCCTGGAGGGCCTGAACTTCAACCTCACGGAGATCCCGGAGGCCAGATCCACGAA  
GGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC  
CGGCAACGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGACAAGTTCCTGGAGGACG  
TGAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTCACCGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC  
AAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAAGGGCACCCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGT  
CAAGGAGCTGGACAGAGACACAGTGTTCGCCCTGGTGAACCTACATCTTCTTCAAAGGCA  
AATGGGAGAGACCCTTCGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAG  
GTGACCACCGTGAAGGTGCCCATGATGAAGCGGCTGGGCATGTTCAACATCCAGCACTG  
CAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAACGCCACCGCCATCT  
TCTTCTGCCCGACGAGGGGAACTACAGCACCTGGAAAACGAACTACCCACGACATC  
ATCACCAAGTTCCTGGAAAACGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCCTGCACCTGCCCAAACCT  
GAGCATCACCGGAACCTACGACCTGAAGTCCGTGCTGGGCCAACTGGGCATCACCAAGG  
TCTTCAGCAACGGGGCCGACCTCAGCGGGGTACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGC  
AAGGCCGTGCACAAGGCCGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACCGAAGCCGCCGGGGC  
CATGTTCTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCT  
TCGTCTTCTGATGATCGAACAAAACACCAAGAGCCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTG  
AACCCACCCAAAAATAA

【 0 5 9 1 】

( 配列番号 9 1 ) h A A T センス鎖、非鋳型。3' \_\_16%\_\_ T。

ATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC  
TGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATACATCCCACC  
ATGATCAGGATCACCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTC  
AGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGT  
GAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATG  
AAATCCTGGAGGGCCTGAACTTCAACCTCACGGAGATCCCGGAGGCCAGATCCACGAA  
GGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC  
CGGCAACGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGACAAGTTCCTGGAGGACG  
TGAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTCACCGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC  
AAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAAGGGCACCCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGT  
CAAGGAGCTGGACAGAGACACAGTGTTCGCCCTGGTGAACCTACATCTTCTTCAAAGGCA  
AATGGGAGAGACCCTTCGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAG  
GTGACCACCGTGAAGGTGCCCATGATGAAGCGGCTGGGCATGTTCAACATCCAGCACTG  
CAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAACGCCACCGCCATCT  
TCTTCTGCCCGACGAGGGGAACTACAGCACCTGGAAAACGAACTACCCACGACATC  
ATCACCAAGTTCCTGGAAAACGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCCTGCACCTGCCCAAACCT  
GAGCATCACCGGAACCTACGACCTGAAGTCCGTGCTGGGCCAACTGGGCATCACCAAGG  
TCTTCAGCAACGGGGCCGACCTCAGCGGGGTACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGC  
AAGGCCGTGCACAAGGCCGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACCGAAGCCGCCGGGGC  
CATGTTCTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCT

10

20

30

40

50

TCGTCTTCCTGATGATCGAACAAAACACCAAGAGCCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTG  
AACCCACCCAAAAATAA

【 0 5 9 2 】

( 配列番号 9 2 ) h A A T センス鎖、非鋳型。 3 ' \_ 1 8 % \_ T。

ATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC  
TGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATACATCCCACC  
ATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTC  
AGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGT  
GAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATG  
AAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAA  
GGCTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC  
CGGCAATGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATG  
TTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC  
AAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTACTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGT  
CAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGTCTGTGTTGAATTACATCTTCTTCAAAGGCA  
AATGGGAGAGACCCTTCGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAG  
GTGACCACCGTGAAGGTGCCCATGATGAAGCGGCTGGGCATGTTCAACATCCAGCACTG  
CAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAACGCCACCGCCATCT  
TCTTCCTGCCCGACGAGGGGAACTACAGCACCTGGAAAACGAACTCACCCACGACATC  
ATCACCAAGTTCCTGGAAAACGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCCTGCACCTGCCCAAACCT  
GAGCATCACCGGAACCTACGACCTGAAGTCCGTGCTGGGCCAACTGGGCATCACCAAGG  
TCTTCAGCAACGGGGCCGACCTCAGCGGGGTACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGC  
AAGGCCGTGCACAAGGCCGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACCGAAGCCGCCGGGGC  
CATGTTCTCCTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCT  
TCGTCTTCCTGATGATCGAACAAAACACCAAGAGCCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTG  
AACCCACCCAAAAATAA

10

20

【 0 5 9 3 】

( 配列番号 9 3 ) h A A T センス鎖、非鋳型。 3 ' \_ 2 0 % \_ T。

ATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC  
TGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATACATCCCACC  
ATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTC  
AGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGT  
GAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATG  
AAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAA  
GGCTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC  
CGGCAATGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATG  
TTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC  
AAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTACTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGT  
CAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGTCTGTGTTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCA  
AATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAG  
GTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCACTG  
TAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCT  
TCTTCCTGCCTGATGAGGGGAACTACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCACGATATC  
ATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGAAGGTCTGCCAGCTTACATTTACCCAAACCT  
GTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCGTGCTGGGTCAACTGGGCATCACCAAGG  
TCTTCAGCAACGGGGCCGACCTCAGCGGGGTACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGC  
AAGGCCGTGCACAAGGCCGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACCGAAGCCGCCGGGGC  
CATGTTCTCCTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCT  
TCGTCTTCCTGATGATCGAACAAAACACCAAGAGCCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTG  
AACCCACCCAAAAATAA

30

40

50

## 【 0 5 9 4 】

( 配列番号 9 4 ) h A A T センズ鎖、非鋳型。 5 ' \_ 1 6 % \_ T。

ATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC  
CGTCAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGACGCCGCCCAGAAGACAGACACAAGCCACC  
ACGACCAGGACCACCCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCCGAGTTGCGCTTC  
AGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACAGCACCAACATCTTCTTCAGCCCAGT  
GAGCATCGCCACAGCCTTCGCAATGCTCAGCCTGGGGACCAAGGCCGACACCCACGACG  
AAATCCTGGAGGGCCTGAACTTCAACCTCACGGAGATCCCGGAGGCCCAGATCCACGAA  
GGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC  
CGGCAACGGCCTGTTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGACAAGTTTCTGGAGGACG  
TGAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTCACCGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC  
AAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAAGGGCACCCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGT  
CAAGGAGCTGGACAGAGACACAGTGTTCGCCCTGGTGAATACATCTTCTTCAAAGGCA  
AATGGGAGAGACCCTTTCGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAG  
GTGACCACCGTGAAGGTGCCCATGATGAAGCGGCTGGGCATGTTCAACATCCAGCACTG  
CAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAACGCCACCGCCATCT  
TCTTCTGCCCCGACGAGGGGAACTACAGCACCTGGAAAACGAACTCACCCACGACATC  
ATCACCAGTTCTTGGAAAACGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCCTGCACCTGCCCCAACT  
GAGCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCGTGCTGGGTCAACTGGGCATCACTAAGG  
TCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCC  
AAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGC  
CATGTTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCT  
TTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTG  
AATCCCACCCAAAAATAA

10

20

## 【 0 5 9 5 】

( 配列番号 9 5 ) h A A T センズ鎖、非鋳型。 5 ' \_ 1 8 % \_ T。

ATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC  
CGTCAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGACGCCGCCCAGAAGACAGACACAAGCCACC  
ACGACCAGGACCACCCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCCGAGTTGCGCTTC  
AGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACAGCACCAACATCTTCTTCAGCCCAGT  
GAGCATCGCCACAGCCTTCGCAATGCTCAGCCTGGGGACCAAGGCCGACACCCACGACG  
AAATCCTGGAGGGCCTGAACTTCAACCTCACGGAGATCCCGGAGGCCCAGATCCACGAA  
GGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC  
CGGCAACGGCCTGTTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGACAAGTTTCTGGAGGACG  
TGAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTCACCGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC  
AAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAAGGGCACCCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGT  
CAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGTCTGCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCA  
AATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAG  
GTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGTTTtagGCATGTTTAACATCCAGCACTG  
TAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCT  
TCTTCTGCTGATGAGGGGAACTACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCACGATATC  
ATCACCAGTTCTTGGAAAATGAAGACAGAAGGTCTGCCAGCTTACATTTACCCAACT  
GTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCGTGCTGGGTCAACTGGGCATCACTAAGG  
TCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCC  
AAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGC  
CATGTTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCT  
TTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTG  
AATCCCACCCAAAAATAA

30

40

## 【 0 5 9 6 】

( 配列番号 9 6 ) h A A T センズ鎖、非鋳型。 5 ' \_ 2 0 % \_ T。

50

ATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC  
 CGTCAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGACGCCGCCAGAAGACAGACACAAGCCACC  
 ACGACCAGGACCACCCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCCGAGTTGCCTTC  
 AGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACAGCACCAACATCTTCTTCAGCCCAGT  
 GAGCATCGCCACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATG  
 AAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAA  
 GGCTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC  
 CGGCAATGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATG  
 TAAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC  
 AAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTACTCAAGGGGAAAATTGTGGATTTGGT  
 CAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGTCTGCTGGAATTACATCTTCTTTAAAGGCA  
 AATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAG  
 GTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCACTG  
 TAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCT  
 TCTTCTGCCTGATGAGGGGAACTACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCACGATATC  
 ATCACCAGTTCTTGGAAAATGAAGACAGAAGGTCTGCCAGCTTACATTTACCCAACT  
 GTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCGTGCTGGGTCAACTGGGCATCACTAAGG  
 TCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCC  
 AAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGC  
 CATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCT  
 TTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTG  
 AATCCCACCCAAAAATAA

10

20

【 0 5 9 7 】

( 配列番号 9 7 ) h A A T センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 1 6 % \_\_ T。

ATGCCGAGCAGCGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC  
 CGTCAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGACACATCCCACC  
 ACGACCAGGACCACCCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTGCCTTC  
 AGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACAGCACCAATATCTTCTTCAGCCCAGT  
 GAGCATCGCTACAGCCTTCGCAATGCTCAGCCTGGGGACCAAGGCCGACACCCACGATG  
 AAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATCCCGGAGGCTCAGATCCACGAA  
 GGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC  
 CGGCAACGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGACAAGTTCCTGGAGGACG  
 TAAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTCAACGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC  
 AAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGCACCCAAGGGGAAAATCGTGGACCTGGT  
 CAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTGTTCCTGCTGGAATACATCTTCTTCAAAGGCA  
 AATGGGAGAGACCCTTCGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAG  
 GTGACCACCGTGAAGGTGCCCATGATGAAGCGGTTAGGCATGTTCAACATCCAGCACTG  
 CAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAACGCCACCGCCATCT  
 TCTTCTGCCCCAGGAGGGGAACTACAGCACCTGGAAAACGAACTCACCCACGACATC  
 ATCACCAGTTCTTGGAAAACGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCCTGCATCTGCCCAAAT  
 GAGCATTACTGGAACCTACGATCTGAAGTCCGTGCTGGGTCAACTGGGCATCACCAAGG  
 TCTTCAGCAATGGGGCCGACCTCAGCGGGGTACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGC  
 AAGGCCGTGCACAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACCGAAGCCGCTGGGGC  
 CATGTTCTTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCT  
 TTGTCTTCTGATGATCGAACAAAACACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTG  
 AACCCACCCAAAAATAA

30

40

【 0 5 9 8 】

( 配列番号 9 8 ) h A A T センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 1 8 % \_\_ T。

ATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC  
 CGTCTCCCTGGCTGAGGACCCCCAGGGAGATGCCGCCAGAAGACAGACACATCCCACC

50

ATGACCAGGACCACCCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCCGAGTTCGCCTTC  
AGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACAGCACCAACATCTTCTTCTCCCCAGT  
GAGCATCGCCACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCCGACACCCACGACG  
AAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATCCCGGAGGCTCAGATCCATGAA  
GGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC  
CGGCAATGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTCTGGAGGATG  
TAAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTCACCGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC  
AAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGCACCCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGT  
CAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTGTGTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCA  
AATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAG  
GTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGGTTAGGCATGTTTAACATCCAGCACTG  
CAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCT  
TCTTCCTGCCTGATGAGGGGAACTACAGCACCTGGAAAACGAACTACCCACGACATC  
ATCACCAAGTTCTTGAAAAATGAAGACAGAAGGTCTGCCAGCTTACACTTACCCAACT  
GAGCATTACTGGAACCTACGATCTGAAGTCCGTGCTGGGCCAACTGGGCATCACTAAGG  
TCTTCAGCAACGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGC  
AAGGCCGTGCACAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACCGAAGCTGCCGGGGC  
CATGTTTCTGGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCT  
TTGTCTTCTGATGATCGAACAAAATACCAAGAGCCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTG  
AACCCACCCAAAAATAA

10

20

【 0 5 9 9 】

( 配列番号 9 9 ) h A A T センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 2 0 % \_\_ T。

ATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC  
TGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATACATCCACC  
ATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTC  
AGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGT  
GAGCATCGCTACAGCCTTCGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATG  
AAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCCCAGATCCATGAA  
GGCTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC  
CGGCAATGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATG  
TAAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC  
AAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTACTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGT  
CAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGTCTCTGGTGAATTACATCTTCTTCAAAGGCA  
AATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAG  
GTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGGTTAGGCATGTTCAACATCCAGCACTG  
TAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCCATCT  
TCTTCCTGCCTGATGAGGGGAACTACAGCACCTGGAAAATGAACTACCCACGATATC  
ATCACCAAGTTCTTGAAAAATGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCTTACATTTACCCAACT  
GAGCATTACTGGAACCTACGATCTGAAGTCCGTGCTGGGTCAACTGGGCATCACTAAGG  
TCTTCAGCAACGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCC  
AAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGC  
CATGTTTTTtagagGCCATACCCATGTCTATCCCCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCT  
TTGTCTTCTGATGATCGAACAAAATACCAAGAGCCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTG  
AATCCACCCAAAAATAA

30

40

【 0 6 0 0 】

( 配列番号 1 0 0 ) T E V - h A A T - X b G センス鎖、非鋳型。3 ' \_\_最低\_\_ T。( 1 6 8 9 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGGCATCCTCCTGC

50

TGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCCGTCAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGACGCC  
GCCCAGAAGACAGACACAAGCCACCACGACCAGGACCACCCAACCTTCAACAAGATCAC  
CCCCAACCTGGCCGAGTTGCGCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACA  
GCACCAACATCTTCTTCAGCCCAGTGAGCATCGCCACAGCCTTCGCAATGCTCAGCCTG  
GGGACCAAGGCCGACACCCACGACGAAATCCTGGAGGGCCTGAACTTCAACCTCACGGA  
GATCCCGGAGGCCAGATCCACGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCTCAACCAGC  
CAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAACGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAG  
CTAGTGGACAAGTTCTGAGGACGTGAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTCACCGT  
CAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAAGGGCA  
CCCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGTCAAGGAGCTGGACAGAGACACAGTGTTGCGCCCTG  
GTGAACTACATCTTCTTCAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTCGAAGTCAAGGACACCGA  
GGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCCATGATGAAGCGGC  
TGGGCATGTTCAACATCCAGCACTGCAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA  
TACCTGGGCAACGCCACCGCCATCTTCTTCTGCCCCGACGAGGGGAAACTACAGCACCT  
GGAAAACGAACTCACCCACGACATCATCACCAGTTCTGGAACGAAGACAGAAGGA  
GCGCCAGCCTGCACCTGCCCAAACCTGAGCATCACCGGAACCTACGACCTGAAGTCCGTG  
CTGGGCCAACTGGGCATCACCAAGGTCTTCAGCAACGGGGCCGACCTCAGCGGGGTAC  
AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGCAAGGCCGTGCACAAGGCCGTGCTGACCATCGACG  
AGAAAGGGACCGAAGCCGCGGGGCCATGTTCTGAGGGCCATACCCATGAGCATCCCC  
CCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTCGTCTTCTGATGATCGAACAAAACACCAAGAG  
CCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAACCCACCCAAAAATAACTCGAGCTAGTGACTG  
ACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCT  
ACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTCTGTATCT  
GCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

【 0 6 0 1 】

( 配列番号 1 0 1 ) T E V - h A A T - X b G センス鎖、非鋳型。 3 ' \_ 1 6 % \_ T 。 ( 1 6 8 9 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCT  
GGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTG  
CCCAGAAGACAGATACATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAAGATCACC  
CCCAACCTGGCTGAGTTCGCTTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAG  
CACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGG  
GGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAACTTCAACCTCACGGAG  
ATCCCGGAGGGCCAGATCCACGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCTCAACCAGCC  
AGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAACGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGC  
TAGTGGACAAGTTCTGAGGACGTGAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTCACCGTC  
AACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAAGGGCAC  
CCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGTCAAGGAGCTGGACAGAGACACAGTGTTGCGCCCTGG  
TGAATACATCTTCTTCAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTCGAAGTCAAGGACACCGAG  
GAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCCATGATGAAGCGGCT  
GGGCATGTTCAACATCCAGCACTGCAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAAT  
ACCTGGGCAACGCCACCGCCATCTTCTTCTGCCCCGACGAGGGGAAACTACAGCACCTG  
GAAAACGAACTCACCCACGACATCATCACCAGTTCTGGAACGAAGACAGAAGGAG  
CGCCAGCCTGCACCTGCCCAAACCTGAGCATCACCGGAACCTACGACCTGAAGTCCGTGC  
TGGGCCAACTGGGCATCACCAAGGTCTTCAGCAACGGGGCCGACCTCAGCGGGGTACA  
GAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGCAAGGCCGTGCACAAGGCCGTGCTGACCATCGACGA

10

20

30

40

50

GAAAGGGACCGAAGCCGCGGGGCCATGTTCTGAGGGCCATACCCATGAGCATCCCC  
CCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTCGTCTTCCTGATGATCGAACAAAACACCAAGAGC  
CCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAACCCACCCAAAAATAACTCGAGCTAGTGAAGTGA  
CTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTA  
CATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCTG  
CTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAA  
AA  
AA

## 【0602】

(配列番号102)TEV-hAAT-XbGセンス鎖、非鋳型。3'\_\_18%\_\_T。(1689nt)

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCT  
GGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTG  
CCCAGAAGACAGATACATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAAGATCACC  
CCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAG  
CACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGG  
GGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAG  
ATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGGCTTCAGGAACCTCCTCCGTACCCTCAACCAGCC  
AGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGC  
TAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGTC  
AACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTAC  
TCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGTCTCTGG  
TGAATTACATCTTCTTCAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTCGAAGTCAAGGACACCGAG  
GAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCCATGATGAAGCGGCT  
GGGCATGTTCAACATCCAGCACTGCAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAAT  
ACCTGGGCAACGCCACCGCCATCTTCTTCTGCCCCGACGAGGGGAACTACAGCACCTG  
GAAAACGAACCTACCCACGACATCATCACCAAGTTTCTGGAAAACGAAGACAGAAGGAG  
CGCCAGCCTGCACCTGCCCAAACCTGAGCATCACCGGAACCTACGACCTGAAGTCCGTGC  
TGGGCCAACTGGGCATACCAAGGTCTTCAGCAACGGGGCCGACCTCAGCGGGGTACA  
GAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGCAAGGCCGTGCACAAGGCCGTGCTGACCATCGACGA  
GAAAGGGACCGAAGCCGCGGGGCCATGTTCTGAGGGCCATACCCATGAGCATCCCC  
CCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTCGTCTTCCTGATGATCGAACAAAACACCAAGAGC  
CCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAACCCACCCAAAAATAACTCGAGCTAGTGAAGTGA  
CTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTA  
CATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCTG  
CTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAA  
AA  
AA

## 【0603】

(配列番号103)TEV-hAAT-XbGセンス鎖、非鋳型。3'\_\_20%\_\_T。(1689nt)

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCT  
GGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTG  
CCCAGAAGACAGATACATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAAGATCACC  
CCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAG  
CACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGG

GGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAG  
ATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGCC  
AGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGC  
TAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGTC  
AACTTCGGGGACACCGAAGAGGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTAC  
TCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGTCTCTGG  
TGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAG  
GAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGTTT  
AGGCATGTTTAAACATCCAGCACTGTAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAAT  
ACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCTGCTGATGAGGGGAACTACAGCACCTG  
GAAAATGAACTACCCACGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGAAGGTC  
TGCCAGCTTACATTTACCCAAACTGTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCGTGC  
TGGGTCAACTGGGCATCACCAAGGTCTTCAGCAACGGGGCCGACCTCAGCGGGGTGACA  
GAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGCAAGGCCGTGCACAAGGCCGTGCTGACCATCGACGA  
GAAAGGGACCGAAGCCGCCGGGGCCATGTTCTTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCCC  
CCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTCGTCTTCTGATGATCGAACAAAACACCAAGAGC  
CCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAACCCACCCAAAAATAACTCGAGCTAGTGACTGA  
CTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTA  
CATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAAATGTAGCCATTTCGTATCTG  
CTCCTAATAAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

10

20

【 0 6 0 4 】

( 配列番号 1 0 4 ) T E V - h A A T - X b G センス鎖、非 鋳型。 5 ' \_ 1 6 % \_ T 。 ( 1 6 8 9 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGGCATCCTCCTGC  
TGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCCGTGAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGACGCC  
GCCCAGAAGACAGACACAAGCCACCACGACCAGGACCACCCAACCTTCAACAAGATCAC  
CCCCAACCTGGCCGAGTTGCGCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACA  
GCACCAACATCTTCTTCAGCCCAGTGAGCATCGCCACAGCCTTCGCAATGCTCAGCCTG  
GGGACCAAGGCCGACACCCACGACGAAATCCTGGAGGGCCTGAACTTCAACCTCACGGA  
GATCCCGGAGGCCAGATCCACGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCTCAACCAGC  
CAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAACGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAG  
CTAGTGGACAAGTTCTTGGAGGACGTGAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTCACCGT  
CAACTTCGGGGACACCGAAGAGGGCCAAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAAGGGCA  
CCCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGTCAAGGAGCTGGACAGAGACACAGTGTTGCGCCTG  
GTGAACTACATCTTCTTCAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTCGAAGTCAAGGACACCGA  
GGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCCATGATGAAGCGGC  
TGGGCATGTTCAACATCCAGCACTGCAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA  
TACCTGGGCAACGCCACCGCCATCTTCTTCTGCCCAGCAGGGGAACTACAGCACCT  
GGAACACGAACTCACCCACGACATCATCACCAAGTTCCTGGAAAACGAAGACAGAAGGA  
GCGCCAGCCTGCACCTGCCCAAACCTGAGCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCGTG  
CTGGGTCAACTGGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTAC  
AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACG  
AGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCC  
CCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTC  
TCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCACCCAAAAATAACTCGAGCTAGTGACTG  
ACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCT

30

40

50



ACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCT  
GCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【0605】

(配列番号105)TEV-hAAT-XbGセンス鎖、非鋳型。5'\_\_18%\_\_T。(1689nt)

AGGAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGGCATCCTCCTGC  
TGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCCGTCAGCCTGGCCGAGGACCCCAAGGAGACGCC  
GCCAGAAGACAGACACAAGCCACCACGACCAGGACCACCCAACCTTCAACAAGATCAC  
CCCCAACCTGGCCGAGTTGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACA  
GCACCAACATCTTCTTCAGCCCAGTGAGCATCGCCACAGCCTTCGCAATGCTCAGCCTG  
GGGACCAAGGCCGACACCCACGACGAAATCCTGGAGGGCCTGAACTTCAACCTCACGGA  
GATCCCGGAGGCCAGATCCACGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCTCAACCAGC  
CAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAACGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAG  
CTAGTGGACAAGTTCTGGAGGACGTGAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTCACCGT  
CAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAAGGGCA  
CCCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGTCTGT  
GTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGA  
GGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGTT  
TAGGCATGTTTAAACATCCAGCACTGTAAAGAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA  
TACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCTGCTGATGAGGGGAAACTACAGCACCT  
GGAAAATGAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTTCTGGAAAATGAAGACAGAAGGT  
CTGCCAGCTTACATTTACCCAACTGTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCGTG  
CTGGGTCAACTGGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCAC  
AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACG  
AGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCC  
CCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTC  
TCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCACCCAAAAATAACTCGAGCTAGTGACTG  
ACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCT  
ACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCT  
GCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【0606】

(配列番号106)TEV-hAAT-XbGセンス鎖、非鋳型。5'\_\_20%\_\_T。(1689nt)

AGGAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGGCATCCTCCTGC  
TGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCCGTCAGCCTGGCCGAGGACCCCAAGGAGACGCC  
GCCAGAAGACAGACACAAGCCACCACGACCAGGACCACCCAACCTTCAACAAGATCAC  
CCCCAACCTGGCCGAGTTGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACA  
GCACCAACATCTTCTTCAGCCCAGTGAGCATCGCCACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTG  
GGGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGA  
GATTCGGGAGGCTCAGATCCATGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGC  
CAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAG  
CTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGT

CAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTA  
CTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGTCTG  
GTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGA  
GGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGTT  
TAGGCATGTTTAACATCCAGCACTGTAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA  
TACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCTGCTGATGAGGGGAAACTACAGCACCT  
GGAAAATGAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGAAGGT  
CTGCCAGCTTACATTTACCCAAACTGTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCGTG  
CTGGGTCAACTGGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTAC  
AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACG  
AGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCC  
CCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTC  
TCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCAACCCAAAAATAACTCGAGCTAGTGACTG  
ACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCT  
ACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAAATGTAGCCATTCTGTATCT  
GCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

10

【0607】

(配列番号107)TEV-hAAT-XbGセンス鎖、非鋳型。ランダム\_\_16%\_\_  
T。(1689nt)

20

AGGAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCCGAGCAGCGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGC  
TGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCCGTGAGCCTGGCCGAGGACCCCAAGGAGATGCT  
GCCCAGAAGACAGACACATCCCACCACGACCAGGACCACCCAACCTTCAACAAGATCAC  
CCCCAACCTGGCTGAGTTGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACA  
GCACCAATATCTTCTTCAGCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTCGCAATGCTCAGCCTG  
GGGACCAAGGCCGACACCCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGA  
GATCCCGGAGGCTCAGATCCACGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCTCAACCAGC  
CAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAACGGCCTGTTTCTCAGCGAGGGCCTGAAG  
CTAGTGGACAAGTTCTTGGAGGACGTTAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTCACCGT  
CAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGCA  
CCCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTGTTTGCCCTG  
GTGAACTACATCTTCTTCAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTCGAAGTCAAGGACACCGA  
GGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCCATGATGAAGCGGT  
TAGGCATGTTCAACATCCAGCACTGCAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA  
TACCTGGGCAACGCCACCGCCATCTTCTTCTGCCCAGCAGGGGAAACTACAGCACCT  
GGAAAACGAACTCACCCACGACATCATCACCAAGTTCCTGGAAAACGAAGACAGAAGGA  
GCGCCAGCCTGCATCTGCCCAAACTGAGCATTACTGGAACCTACGATCTGAAGTCCGTG  
CTGGGTCAACTGGGCATCACCAAGGTCTTCAGCAATGGGGCCGACCTCAGCGGGGTAC  
AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGCAAGGCCGTGCACAAGGCTGTGCTGACCATCGACG  
AGAAAGGGACCGAAGCCGCTGGGGCCATGTTCTTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCC  
CCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTGATGATCGAACAAAACACCAAGTC  
TCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAACCCACCCAAAAATAACTCGAGCTAGTGACTG  
ACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCT  
ACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAAATGTAGCCATTCTGTATCT  
GCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

30

40

50

## 【 0 6 0 8 】

( 配列番号 1 0 8 ) T E V - h A A T - X b G センス鎖、非鋳型。ランダム\_\_ 1 8 % \_\_  
T。( 1 6 8 9 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGGCATCCTCCTGCT  
GGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCCGTCTCCCTGGCTGAGGACCCCCAGGGAGATGCCG  
CCCAGAAGACAGACACATCCCACCATGACCAGGACCACCCAACCTTCAACAAGATCACCC  
CCCAACCTGGCCGAGTTTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACAG  
CACCAACATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCCACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGG  
GGACCAAGGCCGACACCCACGACGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGAG  
ATCCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCTCAACCAGCC  
AGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTCCCTCAGCGAGGGCCTGAAGC  
TAGTGGATAAGTTCTTGGAGGATGTTAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTCACCGTC  
AACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGGCAC  
CCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTGTGCTCTGG  
TGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGAG  
GAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGGTT  
AGGCATGTTTAAACATCCAGCACTGCAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAAT  
ACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCTGCTGATGAGGGGAACTACAGCACCTG  
GAAAACGAACCTACCCACGACATCATCACCAGTTCTTGGAAAATGAAGACAGAAGGTC  
TGCCAGCTTACACTTACCCAACTGAGCATTACTGGAACCTACGATCTGAAGTCCGTGC  
TGGGCCAACTGGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAACGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCACA  
GAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGCAAGGCCGTGCACAAGGCTGTGCTGACCATCGACGA  
GAAAGGGACCGAAGCTGCCGGGGCCATGTTTCTGGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCC  
CCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCCTTTGTCTTCTGATGATCGAACAAAATACCAAGAGC  
CCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAACCCACCCAAAAATAACTCGAGCTAGTGAAGTGA  
CTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTA  
CATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCTG  
CTCCTAATAAAAAAGAAAGTTTCTTACATTCTAGAAAAA  
AA  
AA

10

20

30

## 【 0 6 0 9 】

( 配列番号 1 0 9 ) T E V - h A A T - X b G センス鎖、非鋳型。ランダム\_\_ 2 0 % \_\_  
T。( 1 6 8 9 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGGCATCCTCCTGC  
TGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCT  
GCCCAGAAGACAGATACATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTTCAACAAGATCAC  
CCCCAACCTGGCTGAGTTTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACA  
GCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTCGCAATGCTCTCCCTG  
GGGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCACGGA  
GATTCGGGAGGCCAGATCCATGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCTCAACCAGC  
CAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTCCCTCAGCGAGGGCCTGAAG  
CTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTCACTGT  
CAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTA  
CTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTTTGTCTGT  
GTGAATTACATCTTCTTCAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAAGGACACCGA  
GGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGGT

40

50

TAGGCATGTTCAACATCCAGCACTGTAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA  
TACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCTCCTGCCTGATGAGGGGAAACTACAGCACCT  
GGAAAATGAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTTCTTGGAAAATGAAGACAGAAGGA  
GCGCCAGCTTACATTTACCCAAACTGAGCATTACTGGAACCTACGATCTGAAGTCCGTG  
CTGGGTCAACTGGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAACGGGGCTGACCTCTCCGGGGTAC  
AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACG  
AGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCC  
CCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTCCTGATGATCGAACAAAATACCAAGAG  
CCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCACCCAAAAATAACTCGAGCTAGTGA CTG  
ACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCT  
ACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTCTGTATCT  
GCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

10

【0610】

(配列番号110)TEV-hAAT-XbG ARC-mRNA。3'\_\_最低\_\_T。(1689nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCCGAGCAGCGUCAGCUGGGGCA  
UCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCUGCCUGGUCCCCGUCAGCCUGGCCGAGGACCCCCA  
GGGAGACGCCGCCAGAAAGACAGACACAAGCCACCACGACCAGGACCACCCAACCUUCA  
ACAAGAUACCCCCAACCUUGGCCGAGUUCGCCUUCAGCCUAUACCGCCAGCUGGCACA  
CCAGAGCAACAGCACCAACAUCUUCUUCAGCCCAGUGAGCAUCGCCACAGCCUUCGCA  
AUGCUCAGCCUGGGGACCAAGGCCGACACCCACGACGAAAUCCUGGAGGGCCUGAACU  
UCAACCUCACGGAGAUCCCGGAGGCCAGAUCCACGAAGGCUUCCAGGAACUCCUCCG  
GACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCUCCAGCUGACCACCGGCAACGGCCUGUCCUC  
AGCGAGGGCCUGAAGCUAGUGGACAAGUUCUGGAGGACGUGAAAAAGCUGUACCACA  
GCGAAGCCUUCACCGUCAACUUCGGGGACACCGAAGAGGGCCAAGAAACAGAUCAACGA  
CUACGUGGAGAAGGGCACCCAAGGGAAAAUCGUGGACCUGGUCAAGGAGCUGGACAGA  
GACACAGUGUUCGCCUGGUGAACUAUCUUCUUCAAAGGCAAAUGGGAGAGACCCU  
UCGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUCCACGUGGACCAGGUGACCACCGUGAA  
GGUGCCCAUGAUGAAGCGGCUGGGCAUGUUAACAUCAGCACUGCAAGAAGCUGAGC  
AGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAACGCCACCGCCAUCUUCUUCUGCCCCG  
ACGAGGGGAAACUACAGCACCUGGAAAACGAACUCACCCACGACAUCAUACCAAGUU  
CCUGGAAAACGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCCUGCACCUGCCCAAACUGAGCAUACCC  
GGAACCUACGACCUGAAGUCCGUGCUGGGCCAACUGGGCAUACCAAGGUCUUCAGCA  
ACGGGGCCGACCUCAGCGGGGUCACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCAGCAAGGCCGU  
GCACAAGGCCGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACCGAAGCCGCCGGGGCCAUGUUC  
CUGGAGGCCAUACCAUGAGCAUCCCCCCCCGAGGUCAAGUUAACAAACCCUUCGUCU  
UCCUGAUGAUCGAACAAAACACCAAGAGCCCCCUCUUCUUGGGAAAAGUGGUGAACCC  
CACCCAAAAUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGCC  
UCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUACACUUACAAAAU  
GUUGUCCCCCAAAAUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUC  
ACAUUCUAGAA  
AAA  
AAAAAAAAAAAAA

20

30

40

【0611】

(配列番号111)TEV-hAAT-XbG ARC-mRNA。3'\_\_16%\_\_T。(1689nt)

50

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCCGUCUUCUGUCUCGUGGGGC  
AUCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCUGCCUGGUCCUGUCUCCUGGCUGAGGAUCCCC  
AGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGAUACAUCCCAUGAUCAGGAUACCCAAACCUU  
CAACAAGAUACCCCCAACCUGGCUGAGUUCGCCUUCAGCCUUAUACCGCCAGCUGGCA  
CACCAGUCCAACAGCACCAAUUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUG  
CAAUGCUCUCCUGGGGACCAAGGCUGACACUCACGAUGAAAUCCUGGAGGGCCUGAA  
CUUCAACCUCACGGAGAUCCCGGAGGCCCAGAUCACGAAGGCUUCCAGGAACUCCUC  
CGGACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGGCAACGGCCUGUUC  
UCAGCGAGGGCCUGAAGCUAGUGGACAAGUUCUGGAGGACGUGAAAAAGCUGUACCA  
CAGCGAAGCCUUCACCGUCAACUUCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAAC  
GACUACGUGGAGAAGGGCACCCAAGGGAAAAUCGUGGACCUGGUCAAGGAGCUGGACA  
GAGACACAGUGUUCGCCUGGUGAACUACAUCUUCUCAAAGGCCAAAUGGGAGAGACC  
CUUCGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUCCACGUGGACCAGGUGACCACCGUG  
AAGGUGCCCAUGAUGAAGCGGCUGGGCAUGUUCAACAUCACGACUGCAAGAAGCUGA  
GCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAACGCCACCGCCAUCUUCUUCUGCC  
CGACGAGGGGAAACUACAGCACCGGAAAACGAACUCACCCACGACAUCACCAAG  
UUCUGGAAAACGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCCUGCACCUGCCCAAACUGAGCAUCA  
CCGGAACCUACGACCUGAAGUCCGUGCUGGGCCAACUGGGCAUCACCAAGGUCUUCAG  
CAACGGGGCCGACCUCAGCGGGGUCACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCAGCAAGGCC  
GUGCACAAGGCCGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACCGAAGCCGCCGGGGCCAUGU  
UCCUGGAGGCCAUACCAUGAGCAUCCCCCCCCGAGGUCAAGUUCAACAAACCCUUCGU  
CUUCCUGAUGAUCGAACAAAACACCAAGAGCCCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGUGAAC  
CCCACCCAAAAAUACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACAG  
CCUCAAGAACACCCGAUUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUUAACUUAACAA  
AUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCU  
UCACAUUCUAGAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10

20

30

【 0 6 1 2 】

( 配列番号 1 1 2 ) T E V - h A A T - X b G A R C - m R N A 。 3 ' \_ 1 8 % \_ T 。  
( 1 6 8 9 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCCGUCUUCUGUCUCGUGGGGC  
AUCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCUGCCUGGUCCUGUCUCCUGGCUGAGGAUCCCC  
AGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGAUACAUCCCAUGAUCAGGAUACCCAAACCUU  
CAACAAGAUACCCCCAACCUGGCUGAGUUCGCCUUCAGCCUUAUACCGCCAGCUGGCA  
CACCAGUCCAACAGCACCAAUUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUG  
CAAUGCUCUCCUGGGGACCAAGGCUGACACUCACGAUGAAAUCCUGGAGGGCCUGAA  
UUUCAACCUCACGGAGAUCGGAGGCUCAGAUCCAUGAAGGCUUCCAGGAACUCCUC  
CGUACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGGCAAUUGGCCUGUUC  
UCAGCGAGGGCCUGAAGCUAGUGGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUAAAAAGUUGUACC  
ACUCAGAAGCCUUCACUGUCAACUUCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAA  
CGAUUACGUGGAGAAGGGUACUCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGA  
CAGAGACACAGUUUUUGCUCUGGUGAAUUAUCAUCUUCUCAAAGGCCAAAUGGGAGAG  
ACCCUUCGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUCCACGUGGACCAGGUGACCACC  
GUGAAGGUGCCCAUGAUGAAGCGGCUGGGCAUGUUCAACAUCACGACUGCAAGAAGC  
UGAGCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAACGCCACCGCCAUCUUCUUCU

40

50

GCCCGACGAGGGGAAACUACAGCACCUGGAAAACGAACUCACCCACGACAUCAUCACC  
AAGUUCUGGAAAACGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCCUGCACCUGCCCAAACUGAGCA  
UCACCGGAACCUACGACCUGAAGUCCGUGCUGGGCCAACUGGGCAUCACCAAGGUCUU  
CAGCAACGGGGCCGACCUCAGCGGGGUCACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCAGCAAG  
GCCGUGCACAAGGCCGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACCGAAGCCGCCGGGGCCA  
UGUUCUGGAGGCCAUACCCAUGAGCAUCCCCCGAGGUCAAGUUCAACAAACCCUU  
CGUCUUCUGAUGAUCGAACAAAACACCAAGAGCCCCUCUUAUGGGAAAAGUGGUG  
AACCCACCCAAAAAUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAAC  
CAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUUAACUUAC  
AAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUCUGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUU  
UCUUCACAUUCUAGAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10

【 0 6 1 3 】

( 配列番号 1 1 3 ) T E V - h A A T - X b G A R C - m R N A 。 3 ' \_ 2 0 % \_ T 。  
( 1 6 8 9 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUAUUCUUUUUAAAGCAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCCGUCUUCUGUCUCUGUGGGGC  
AUCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCUGCCUGGUCCUGUCUCCUGGCUGAGGAUCCCC  
AGGGAGAUGCUGCCAGAAGACAGAUACAUCCACCAUGAUCAGGAUCACCCAACCUU  
CAACAAGAUCACCCCCAACCUGGCUGAGUUCGCCUUCAGCCUAUACCGCCAGCUGGCA  
CACCAGUCCAACAGCACCAUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUG  
CAAUGCUCUCCUGGGGACCAAGGCUGACACUCACGAUGAAAUCCUGGAGGGGCCUGAA  
UUUCAACCUCACGGAGAUUCCGGAGGCUCAGAUCCAUGAAGGCUUCCAGGAACUCCUC  
CGUACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGGCAAUGGCCUGUUC  
UCAGCGAGGGCCUGAAGCUAGUGGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUAAAAAGUUGUACC  
ACUCAGAAGCCUUCACUGUCAACUUCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAA  
CGAUUACGUGGAGAAGGGUACUCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGA  
CAGAGACACAGUUUUUGCUCUGGUGAAUUACAUCUUCUUUAAAGGCAAUUGGGAGAG  
ACCCUUUGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUCCACGUGGACCAGGUGACCACC  
GUGAAGGUGCCUAUGAUGAAGCGUUUAGGCAUGUUUAACAUCACAGCACUGUAAGAAG  
CUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAAUGCCACCGCCAUCUUCUUC  
UGCCUGAUGAGGGGAAACUACAGCACCUGGAAAAUGAACUCACCCACGAUAUCAUCAC  
CAAGUUCUGGAAAAUGAAGACAGAAGGUCUGCCAGCUUACAUUUACCCAAACUGUCC  
AUUACUGGAACCUAUGAUCUGAAGUCCGUGCUGGGUCAACUGGGCAUCACCAAGGUC  
UUCAGCAACGGGGCCGACCUCAGCGGGGUCACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCAGCA  
AGGCCGUGCACAAGGCCGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACCGAAGCCGCCGGGGC  
CAUGUUCUGGAGGCCAUACCCAUGAGCAUCCCCCGAGGUCAAGUUCAACAAACCC  
UUCGUCUUCUGAUGAUCGAACAAAACACCAAGAGCCCCCUCUUAUGGGAAAAGUGG  
UGAACCCACCCAAAAAUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAA  
ACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUUAACUU  
ACAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUCUGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAG  
UUUCUUCACAUUCUAGAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

20

30

40

【 0 6 1 4 】

( 配列番号 1 1 4 ) T E V - h A A T - X b G A R C - m R N A 。 5 ' \_ 1 6 % \_ T 。  
( 1 6 8 9 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA

50

AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAAGCAAAAGCAAUUU  
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCCGAGCAGCGUCAGCUGGGGCA  
 UCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCUGCCUGGUCCCCGUCAGCCUGGCCGAGGACCCCCA  
 GGGAGACGCCGCCAGAAGACAGACACAAGCCACCACGACCAGGACCACCCAACCUUCA  
 ACAAGAUCACCCCCAACCUUGGCCGAGUUCGCCUUCAGCCUAUACCGCCAGCUGGCACA  
 CCAGAGCAACAGCACCAACAUCUUCUUCAGCCCAGUGAGCAUCGCCACAGCCUUCGCA  
 AUGCUCAGCCUGGGGACCAAGGCCGACACCCACGACGAAAUCCUGGAGGGCCUGAACU  
 UCAACCUCACGGAGAUCGCCGGAGGCCCAGAUCACGAAGGCUUCCAGGAACUCCUCCG  
 GACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCAGCUGACCACCGGCAACGGCCUGUCCUC  
 AGCGAGGGCCUGAAGCUAGUGGACAAGUUCUGGAGGACGUGAAAAAGCUGUACCACA  
 GCGAAGCCUUCACCGUCAACUUCGGGGACACCGAAGAGGGCCAAGAAACAGAUCAACGA  
 CUACGUGGAGAAGGGCACCCAAGGGAAAAUCGUGGACCUGGUCAAGGAGCUGGACAGA  
 GACACAGUGUUCGCCUGGUGAACUACAUCUUCUCAAAGGCAAAUGGGAGAGACCCU  
 UCGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUUCACGUGGACCAGGUGACCACCGUGAA  
 GGUGCCCAUGAUGAAGCGGCUGGGCAUGUUAACAUCAGCACUGCAAGAAGCUGAGC  
 AGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAACGCCACCGCCAUCUUCUUCUGCCCCG  
 ACGAGGGGAAACUACAGCACCUGGAAAACGAACUCACCCACGACAUCAUCACCAAGUU  
 CCUGGAAAACGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCCUGCACCUGCCCAAACUGAGCAUUACU  
 GGAACCUAUGAUCUGAAGUCCGUGCUGGGUCAACUGGGCAUCACUAAGGUCUUCAGCA  
 AUGGGGCUGACCUCUCCGGGGUCACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCUCCAAGGCCGU  
 GCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACUGAAGCUGCUGGGGCCAUGUUU  
 UUAGAGGCCAUACCCAUGUCUAUCCCCCCCCGAGGUCAAGUUCAACAAACCCUUUGUCU  
 UCUUAAUGAUUGAACAATAAUAACCAAGUCUCCCCUCUUAUGGGGAAAAGUGGUGAAUC  
 CCACCCAAAAAUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGC  
 CUAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAACCAACUUAACACUUAACAAA  
 UGUUGUCCCCCAAAUAGUAGCCAUUCGUUUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCU  
 CACAUUCUAGAA  
 AA  
 AAAAAAAAAAAAAA

10

20

【 0 6 1 5 】

30

( 配列番号 1 1 5 ) T E V - h A A T - X b G A R C - m R N A 。 5 ' \_ 1 8 % \_ T 。  
 ( 1 6 8 9 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAAGCAAAAGCAAUUU  
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCCGAGCAGCGUCAGCUGGGGCA  
 UCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCUGCCUGGUCCCCGUCAGCCUGGCCGAGGACCCCCA  
 GGGAGACGCCGCCAGAAGACAGACACAAGCCACCACGACCAGGACCACCCAACCUUCA  
 ACAAGAUCACCCCCAACCUUGGCCGAGUUCGCCUUCAGCCUAUACCGCCAGCUGGCACA  
 CCAGAGCAACAGCACCAACAUCUUCUUCAGCCCAGUGAGCAUCGCCACAGCCUUCGCA  
 AUGCUCAGCCUGGGGACCAAGGCCGACACCCACGACGAAAUCCUGGAGGGCCUGAACU  
 UCAACCUCACGGAGAUCGCCGGAGGCCCAGAUCACGAAGGCUUCCAGGAACUCCUCCG  
 GACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCAGCUGACCACCGGCAACGGCCUGUCCUC  
 AGCGAGGGCCUGAAGCUAGUGGACAAGUUCUGGAGGACGUGAAAAAGCUGUACCACA  
 GCGAAGCCUUCACCGUCAACUUCGGGGACACCGAAGAGGGCCAAGAAACAGAUCAACGA  
 CUACGUGGAGAAGGGCACCCAAGGGAAAAUCGUGGACCUGGUCAAGGAGCUUGACAGA  
 GACACAGUUUUUGCUCUGGUGAAUUAACAUCUUCUUAAGGCAAAUGGGAGAGACCC  
 UUUGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUUCACGUGGACCAGGUGACCACCGUGA  
 AGGUGCCUAUGAUGAAGCGUUUAGGCAUGUUUAACAUCAGCACUGUAAGAAGCUGU  
 CCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAAUGCCACCGCCAUCUUCUUCUGCC  
 UGAUGAGGGGAAACUACAGCACCUGGAAAUGAACUCACCCACGAUAUCAUCACCAAG

40

50

UUCCUGGAAAAUGAAGACAGAAGGUCUGCCAGCUUACAUUUACCCAAACUGUCCAUU  
 ACUGGAACCUAUGAUCUGAAGUCCGUGCUGGGUCAACUGGGCAUCACUAAGGUCUUC  
 AGCAAUGGGGCGUGACCUCUCCGGGGUCACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCUCCAAGG  
 CCGUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACUGAAGCUGCUGGGGCCAU  
 GUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGUCUAUCCCCCCCCGAGGUCAAGUUCAACAAACCCUUU  
 GUCUUCUUAUGAUUGAACAAAAUACCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGUG  
 AAUCCACCCAAAAUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAAC  
 CAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUACACUUAC  
 AAAAUGUUGUCCCCCAAAUAGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUU  
 UCUUCACAUUCUAGAAA  
 AAA  
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10

【 0 6 1 6 】

( 配列番号 1 1 6 ) T E V - h A A T - X b G A R C - m R N A 。 5 ' \_\_ 2 0 % \_\_ T 。  
 ( 1 6 8 9 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCCGAGCAGCGUCAGCUGGGGCA  
 UCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCUGCCUGGUCCCCGUCAGCCUGGCCGAGGACCCCA  
 GGGAGACGCCGCCAGAAGACAGACACAAGCCACCACGACCAGGACCACCCAACCUUCA  
 ACAAGAUACCCCCAACCGUGGCCGAGUUCGCCUUCAGCCUAUACCGCCAGCUGGCACA  
 CCAGAGCAACAGCACCAACAUCUUCUUCAGCCCAGUGAGCAUCGCCACAGCCUUUGCA  
 AUGCUCUCCCUGGGGACCAAGGCUGACACUCACGAUGAAAUCCUGGAGGGCCUGAAUU  
 UCAACCUCACGGAGAUUCCGGAGGCUCAGAUAUCCAGGAACUCCUCCG  
 UACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCAGCUGACCACCGGCAAUGGCCUGUCCUC  
 AGCGAGGGCCUGAAGCUAGUGGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUAAAAAGUUGUACCAC  
 UCAGAAGCCUUCACUGUCAACUUCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAACG  
 AUUACGUGGAGAAGGGUACUCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGACA  
 GAGACACAGUUUUUGCUCUGGUGAAUUACAUCUUCUUUAAAGGCCAAUUGGGAGAGAC  
 CCUUUGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUUCACGUGGACCAGGUGACCACCGU  
 GAAGGUGCCUAUGAUGAAGCGUUUAGGCAUGUUUAACAUCAGCACUGUAAGAAGCU  
 GUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAUACCUGGGCAAUGCCACCGCCAUCUUCUCCUG  
 CCUGAUGAGGGGAAACUACAGCACCUGGAAAAUGAACUCACCCACGAUAUCAACCA  
 AGUUCUGGAAAAUGAAGACAGAAGGUCUGCCAGCUUACAUUUACCCAAACUGUCCA  
 UACUGGAACCUAUGAUCUGAAGUCCGUGCUGGGUCAACUGGGCAUCACUAAGGUCUU  
 CAGCAAUGGGGCGUGACCUCUCCGGGGUCACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCUCCAAG  
 GCCGUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACUGAAGCUGCUGGGGCCA  
 UGUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGUCUAUCCCCCCCCGAGGUCAAGUUCAACAAACCCUU  
 UGUCUUCUUAUGAUUGAACAAAAUACCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGU  
 GAAUCCACCCAAAAUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAA  
 CCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUACACUUA  
 CAAAUGUUGUCCCCCAAAUAGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGU  
 UUCUUCACAUUCUAGAA  
 AAA  
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

20

30

40

【 0 6 1 7 】

( 配列番号 1 1 7 ) T E V - h A A T - X b G A R C - m R N A 。 ランダム \_\_ 1 6 %  
 \_\_ T 。 ( 1 6 8 9 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU

50



UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCCGAGCAGCGUCUCGUGGGGCA  
UCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCUGCCUGGUCCCCGUCAGCCUGGCCGAGGACCCCCA  
GGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGACACAUCCCACCACGACCAGGACCACCCAACCUUC  
AACAGAUCACCCCCAACCUUGGCUGAGUUCGCCUUCAGCCUAUACCGCCAGCUGGCAC  
ACCAGAGCAACAGCACCAUAUCUUCUUCAGCCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUCGC  
AAUGCUCAGCCUGGGGACCAAGGCCGACACCCACGAUGAAAUCCUGGAGGGGCCUGAAU  
UUCAACCUCACGGAGAUCCCGGAGGCUCAGAUCACGAAGGCUUCCAGGAACUCCUCC  
GGACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGGCAACGGCCUGUCCU  
CAGCGAGGGCCUGAAGCUAGUGGACAAGUUCUGGAGGACGUUAAAAAGCUGUACCAC  
AGCGAAGCCUUCACCGUCAACUUCGGGGACACCGAAGAGGGCCAAGAAACAGAUCAACG  
AUUACGUGGAGAAGGGCACCCAAGGGAAAAUCGUGGACCUGGUCAAGGAGCUUGACAG  
AGACACAGUGUUUGCCCUGGUGAACUACAUCUUCUCAAAGGCCAAAUGGGAGAGACCC  
UUCGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUUCACGUGGACCAGGUGACCACCGUGA  
AGGUGCCCAUGAUGAAGCGGUUAGGCAUGUUAACAUCACAGCAGCAAGAAGCUGAG  
CAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAACGCCACCGCCAUCUUCUUCUGCCC  
GACGAGGGGAAACUACAGCACCUUGGAAAACGAACUCACCCACGACAUCAUCACCAAGU  
UCCUGGAAAACGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCCUGCAUCUGCCCAAACUGAGCAUUAC  
UGGAACCUACGAUCUGAAGUCCGUGCUGGGUCAACUGGGCAUCACCAAGGUCUUCAGC  
AAUGGGGGCCGACCUCAGCGGGGUCACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCAGCAAGGCCG  
UGCACAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACCGAAGCCGCUGGGGCCAUGUU  
CCUGGAGGCCAUACCCAUGAGCAUCCCCCGAGGUCAAGUUAACAAACCCUUGUC  
UCCUGAUGAUCGAACAAAACACCAAGUCUCCCCUCUUAUGGGAAAAGUGGUGAACCC  
CCACCCAAAAAUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGC  
CUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUAUACCAACUUAACUUAACAAA  
UGUUGUCCCCCAAAUAGCAUUCGUUUCUGCUCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUU  
CACAUCUAGAAAAA  
AA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAA

10

20

## 【 0 6 1 8 】

( 配列番号 1 1 8 ) T E V - h A A T - X b G A R C - m R N A 。 ランダム \_\_ 1 8 %  
\_\_ T 。 ( 1 6 8 9 n t )  
5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCCGUCUUCUGUCUCGUGGGGC  
AUCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCUGCCUGGUCCCCGUCUCCUGGCUGAGGACCCCC  
AGGGAGAUGCCGCCCAGAAGACAGACACAUCCCACCAUGACCAGGACCACCCAACCUU  
CAACAAGAUCACCCCCAACCUUGGCCGAGUUCGCCUUCAGCCUAUACCGCCAGCUGGCA  
CACCAGAGCAACAGCACCAACAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCCACAGCCUUUG  
CAAUGCUCUCCUGGGGACCAAGGCCGACACCCACGACGAAAUCCUGGAGGGGCCUGAA  
UUUCAACCUCACGGAGAUCCCGGAGGCUCAGAUCCAUGAAGGCUUCCAGGAACUCCUC  
CGGACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGGCAAUGGCCUGUCC  
UCAGCGAGGGCCUGAAGCUAGUGGAUAAGUUCUGGAGGAUGUUAAAAAGCUGUACC  
ACAGCGAAGCCUUCACCGUCAACUUCGGGGACACCGAAGAGGGCCAAGAAACAGAUCAA  
CGAUUACGUGGAGAAGGGCACCCAAGGGAAAAUCGUGGACCUGGUCAAGGAGCUUGAC  
AGAGACACAGUGUUUGCUCUGGUGAAUUAUAUCUUCUUUAAAGGCCAAAUGGGAGAGA  
CCCUUUGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUUCACGUGGACCAGGUGACCACCG  
UGAAGGUGCCUAUGAUGAAGCGGUUAGGCAUGUUUAAACAUCACAGCAGCAAGAAGC  
UGAGCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAAUGCCACCGCCAUCUUCUUCU  
GCCUGAUGAGGGGAAACUACAGCACCUUGGAAAACGAACUCACCCACGACAUCAUCACC  
AAGUUCUGGAAAUGAAGACAGAAGGUCUGCCAGCUUACACUUAACCAAACUGAGCA

30

40

50

UUACUGGAACCUACGAUCUGAAGUCCGUGCUGGGCCAACUGGGCAUCACUAAGGUCU  
 UCAGCAACGGGGCUGACCUCUCCGGGGUCACAGAGGAGGCACCCCUGAAGCUCAGCAA  
 GGCCGUGCACAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACCGAAGCUGCCGGGGCC  
 AUGUUUCUGGAGGCCAUACCCAUGUCUAUCCCCCCCCGAGGUCAAGUUAACAAACCCU  
 UUGUCUUCCUGAUGAUCGAACAAAAUACCAAGAGCCCCCUCUUCAUGGGGAAAAGUGG  
 UGAACCCACCCCAAAAAUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAA  
 ACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUUAACACUU  
 AAAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAG  
 UUUCUUCACAUUCUAGAAA  
 AA  
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10

## 【 0 6 1 9 】

( 配列番号 1 1 9 ) T E V - h A A T - X b G A R C - m R N A 。 ランダム \_\_ 2 0 %  
 \_\_ T 。 ( 1 6 8 9 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUAUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCCGAGCAGCGUCAGCUGGGGCA  
 UCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCUGCCUGGUCCCUGUCUCCCUGGCUGAGGAUCCCCA  
 GGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGAUACAUCCACCAUGAUCAGGAUCACCCAACCUUC  
 AACAGAUCACCCCCAACCCUGGCUGAGUUCGCCUUCAGCCUAUACCGCCAGCUGGCAC  
 ACCAGUCCAACAGCACCAUAUCUUCUUCUCCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUCGC  
 AAUGCUCUCCCUGGGGACCAAGGCUGACACUCACGAUGAAAUCCUGGAGGGCCUGAAU  
 UUCAACCUCACGGAGAUUCCGGAGGCCCAGAUCCAUGAAGGCUUCCAGGAACUCCUCC  
 GUACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCUCCAGCUGACCACCGGCAAUGGCCUGUCCU  
 CAGCGAGGGCCUGAAGCUAGUGGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUAAAAAGCUGUACCA  
 CAGCGAAGCCUUCACUGUCAACUUCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAAC  
 GAUUACGUGGAGAAGGGUACUCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGAC  
 AGAGACACAGUUUUUGCUCUGGUGAAUACAUCUUCUUCUCAAAGGCCAAUUGGGAGAGA  
 CCCUUUGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUUCACGUGGACCAGGUGACCACCG  
 UGAAGGUGCCUAUGAUGAAGCGGUUAGGCAUGUUAACAUCAGCACUGUAAGAAGC  
 UGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAAUGGCCACCGCCAUCUUCUUCU  
 GCCUGAUGAGGGGAAACUACAGCACCUUGGAAAAUGAACUCACCCACGAUAUCAUACC  
 AAGUUCUGGAAAAUGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCUUACAUUUACCCAAACUGAGCA  
 UUACUGGAACCUACGAUCUGAAGUCCGUGCUGGGUCAACUGGGCAUCACUAAGGUCU  
 UCAGCAACGGGGCUGACCUCUCCGGGGUCACAGAGGAGGCACCCCUGAAGCUCUCCAA  
 GGCCGUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACUGAAGCUGCUGGGGGCC  
 AUGUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGUCUAUCCCCCCCCGAGGUCAAGUUAACAAACCCU  
 UUGUCUUCCUGAUGAUCGAACAAAAUACCAAGAGCCCCCUCUUCAUGGGGAAAAGUGG  
 UGAUCCCACCCCAAAAAUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAA  
 ACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUUAACACUU  
 AAAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAG  
 UUUCUUCACAUUCUAGAAA  
 AA  
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

20

30

40

## 【 0 6 2 0 】

## 実施例 E

ヒトアディポネクチン ( h A d i p o ) の鋳型および m R N A

図 8 は、本発明の翻訳可能分子のための驚くほど増加したヒトアディポネクチンタン  
 ク質産生の結果を示す。鋳型鎖のオープンリーディングフレームにおける低下したデオキ  
 シアデノシンヌクレオチドと共に、非鋳型鎖における低下した相補的デオキシチミジンヌ

50

クレオチド（「低下したT」）を有するDNA鋳型を使用して、ヒトアディポネクチンARC-RNAを合成した。5-メトキシウリジン（5MeOU、100%）による合成も実行した。MESSENGERMAXトランスフェクション試薬を使用して、ARC-RNAをHEPA1-6細胞にトランスフェクトした。トランスフェクション24時間後に細胞培養培地を収集した。ELISAを使用して、同様に低下したTを有する野生型mRNAと比較して、ARC-RNA（5MeOU）によるタンパク質産生を検出した。

【0621】

図8は、野生型hAdipo mRNA（UTP）と比較して、ARC-mRNA（5MeOU）の驚くほど高い翻訳効率を示す。まず、ARC-mRNA（5MeOU）は、hAdipo mRNA（UTP）と比較して、全レベルの鋳型T組成において優れた発現効率を示した。さらに、ARC-mRNA（5MeOU）は、hAdipo mRNA（N1MPU）と比較して、全レベルの鋳型T組成において予想外に優れた発現効率を示した。

10

【0622】

さらに、図8は、ARC-mRNA（5MeOU）産物が、12～14%のレベルの鋳型T組成において、優れた発現効率を示したことを示す。「低下したT」hAdipo mRNA（UTP）が、より低いレベルの鋳型T組成において増加しなかったため、より低い12～14%のレベルの鋳型T組成におけるARC-mRNA（5MeOU）発現効率の増加は、予想外に有利であった。

【0623】

20

加えて、図8は、ARC-RNA（5MeOU）の翻訳効率がまた、N<sup>1</sup>-メチルシュードウリジン（100%）により作製された同様のRNAである、WTヒトアディポネクチンmRNA（N1MPU）と比較して、驚くほどより高かったことを示す。

【0624】

図9は、本発明のhAdipo翻訳可能分子を合成するためのプロセスにおける、驚くほど低下した不純物レベルの結果を示す。図9は、合成混合物における二本鎖RNA不純物を検出するためのドットプロットの結果を示す（ニトロセルロース膜、dsRNAを検出するためのJ2抗体）。hAdipoのために翻訳可能であるARC-RNA（5MeOU）「低下したT」合成産物は、同様の「低下したT」mRNA（UTP）合成産物と比較して、驚くほど低下したドットプロット強度を示した。よって、鋳型の低下したT組成によるARC-RNA（5MeOU）合成プロセスは、合成混合物における二本鎖RNA不純物レベルを驚くほど低下させた。鋳型の低下したT組成により本発明のARC-RNA（5MeOU）分子を合成するためのプロセスは、驚くほど低下したレベルの二本鎖RNA不純物を提供した。図9に示す通り、「低下したT」mRNA（UTP）合成産物が、より低い鋳型T組成において、増加したレベルの二本鎖RNA不純物を示したため、この結果は驚くべきことである。

30

【0625】

hAdipoの鋳型の組成を表9に示す。

【0626】

40

## 【表 9】

表 9: hAdipo の非鋳型ヌクレオチド T 組成

hEPO	T%
hAdipo_最低_T	12.2
hAdipo_3'_14%T	13.9
hAdipo_3'_16%T	15.9
hAdipo_3'_18%T	18.0
hAdipo_3'_20%T	20.0
hAdipo_5'_14%T	13.9
hAdipo_5'_16%T	15.9
hAdipo_5'_18%T	18.0
hAdipo_5'_20%T	20.0
hAdipo_ランダム_14%	13.9
hAdipo_ランダム_16%	15.9
hAdipo_ランダム_18%	18.0
hAdipo_ランダム_20%	20.0

10

20

## 【0627】

ヒト A d i p o O R F 参照。センス鎖、非鋳型。NM\_\_001177800.1: 136-870 ホモ・サピエンスアディポネクチン、(A D I P O Q) を含有する C 1 Q およびコラーゲンドメイン。

(配列番号 120)

atgctgttgctgggagctgttctactgctattagctctgcccgggtcatgaccaggaaaccacgactcaagggcc  
cggagtctctgctccccctgccccagggggctgcacaggttgatggcgggcatcccagggcacccgggcca  
taatggggccccaggccgtgatggcagagatggcacccctggtgagaagggtagaaaaggagatccaggctc  
ttattggtcctaagggagacatcggtgaaaccggagtagcccgggctgaaggtccccgaggccttccgggaat  
ccaaggcaggaaaggagaacctggagaaggtgcctatgtataccgctcagcattcagtggtggattggagac  
ttacgttactatccccaacatgccattcgctttaccaagatcttctacaatcagcaaaaccactatgatggctc  
cactggtaaatccactgcaacattcctgggctgtactactttgcctaccacatcacagtctatatgaaggatgt  
gaaggtcagcctcttcaagaaggacaaggctatgctcttcacatgatcagtagcaggaaataatgtggac  
caggcctccggctctgtgctcctgcatctggaggtggcgaccaaagtctggctccagggtgatggggaaggag  
agcgtaatggactctatgctgataatgacaatgactccaccttcacaggccttcttcttaccatgacaccaact  
ga

30

40

## 【0628】

(配列番号 121) h A d i p o センス鎖、非鋳型。3'\_\_最低\_\_T。

ATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGGCCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAAC  
CACGACCCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTGCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGA  
TGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGAC  
GGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGACCCAGGCCTGATCGGCCCAAGGGAGA  
CATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCCGAAGGCCCCCGAGGCTTCCCGGGAATCCAAG  
GCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTACGTATACCGCAGCGCATTACGCGTGGGA  
CTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCCATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAA  
CCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCGGCAAATTCCACTGCAACATCCCCGGGCTGT

50

ACTACTTCGCCTACACATCACAGTCTACATGAAGGACGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG  
AAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAGTACCAGGAAAACAACGTGGACCAGGC  
CAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG  
GGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACAACGACAACGACAGCACCTTCACAGGC  
TTCCTGCTCTACCACGACACCAACTGA

【0629】

(配列番号122) h A d i p o センス鎖、非鋳型。3' \_\_ 14% \_\_ T。

ATGCTGTTGCTGGGAGCTGTTCTACTGCTATTAGCTCTGCCCGGTCATGACCAGGAAAC  
CACGACTCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTTCCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGA  
TGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGGCCATAACGGGGGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGAC  
GGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGACCCAGGCCTGATCGGCCCCAAGGGAGA  
CATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCCGAAGGCCCCCGAGGCTTCCCGGGAATCCAAG  
GCAGGAAAGGAGAACC CGGAGAAGGCGCCTACGTATACCGCAGCGCATT CAGCGTGGGA  
CTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCCATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAA  
CCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCGGCAAATTCCACTGCAACATCCCCGGGCTGT  
ACTACTTCGCCTACACATCACAGTCTACATGAAGGACGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG  
AAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAGTACCAGGAAAACAACGTGGACCAGGC  
CAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG  
GGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACAACGACAACGACAGCACCTTCACAGGC  
TTCCTGCTCTACCACGACACCAACTGA

10

20

【0630】

(配列番号123) h A d i p o センス鎖、非鋳型。3' \_\_ 16% \_\_ T。

ATGCTGTTGCTGGGAGCTGTTCTACTGCTATTAGCTCTGCCCGGTCATGACCAGGAAAC  
CACGACTCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTTCCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGA  
TGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGGCCATAATGGGGCCCCAGGCCGTGATGGCAGAGAT  
GGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATCCAGGTCTTATTGGTCCTAAGGGAGA  
CATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGCCCCCGAGGCTTCCCGGGAATCCAAG  
GCAGGAAAGGAGAACC CGGAGAAGGCGCCTACGTATACCGCAGCGCATT CAGCGTGGGA  
CTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCCATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAA  
CCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCGGCAAATTCCACTGCAACATCCCCGGGCTGT  
ACTACTTCGCCTACACATCACAGTCTACATGAAGGACGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG  
AAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAGTACCAGGAAAACAACGTGGACCAGGC  
CAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG  
GGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACAACGACAACGACAGCACCTTCACAGGC  
TTCCTGCTCTACCACGACACCAACTGA

30

【0631】

(配列番号124) h A d i p o センス鎖、非鋳型。3' \_\_ 18% \_\_ T。

ATGCTGTTGCTGGGAGCTGTTCTACTGCTATTAGCTCTGCCCGGTCATGACCAGGAAAC  
CACGACTCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTTCCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGA  
TGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGGCCATAATGGGGCCCCAGGCCGTGATGGCAGAGAT  
GGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATCCAGGTCTTATTGGTCCTAAGGGAGA  
CATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGTCCCCGAGGCTTTCCGGGAATCCAAG  
GCAGGAAAGGAGAACC TGAGAAGGTGCCTATGTATACCGCTCAGCATT CAGTGTGGGA  
TTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCCATTCGCTTTACCAAGATCTTCTACAA  
TCAGCAAAACCACTATGACGGCAGCACCGGCAAATTCCACTGCAACATCCCCGGGCTGT  
ACTACTTCGCCTACACATCACAGTCTACATGAAGGACGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG  
AAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAGTACCAGGAAAACAACGTGGACCAGGC  
CAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG  
GGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACAACGACAACGACAGCACCTTCACAGGC  
TTCCTGCTCTACCACGACACCAACTGA

40

50

## 【 0 6 3 2 】

( 配列番号 1 2 5 ) h A d i p o センス鎖、非鋳型。 3 ' \_ 2 0 % \_ T。

ATGCTGTTGCTGGGAGCTGTTCTACTGCTATTAGCTCTGCCCCGTCATGACCAGGAAAC  
CACGACTCAAGGGCCCCGGAGTCCTGCTTCCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGA  
TGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGGCCATAATGGGGCCCCAGGCCGTGATGGCAGAGAT  
GGCACCCTGCTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATCCAGGTCTTATTGGTCCTAAGGGAGA  
CATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGTCCCCGAGGCTTTCCGGGAATCCAAG  
GCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGTGCCTATGTATACCGCTCAGCATTCAAGTGTGGGA  
TTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCCATTCGCTTTACCAAGATCTTCTACAA  
TCAGCAAAACCACTATGATGGCTCCACTGGTAAATTCCACTGCAACATTCCTGGGCTGT  
ACTACTTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAAGGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG  
AAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAGTACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGC  
CTCCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG  
GGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACAACGACAACGACAGCACCTTCACAGGC  
TTCCTGCTCTACCACGACACCAACTGA

10

## 【 0 6 3 3 】

( 配列番号 1 2 6 ) h A d i p o センス鎖、非鋳型。 5 ' \_ 1 4 % \_ T。

ATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGGCCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAAC  
CACGACCCAAGGGCCCCGGAGTCCTGCTGCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGA  
TGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGAC  
GGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGACCCAGGCCTGATCGGCCCCAAGGGAGA  
CATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCCGAAGGCCCCCGAGGCTTCCCGGGAATCCAAG  
GCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTACGTATACCGCAGCGCATTCAAGCTGGGA  
CTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCCATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAA  
CCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCGGCAAATTCCACTGCAACATCCCCGGGCTGT  
ACTACTTTCGCTACCACATCACAGTCTACATGAAGGACGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG  
AAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAGTACCAGGAAAACAACGTGGACCAGGC  
CAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATG  
GGGAAGGAGAGCGTAATGGACTCTATGCTGATAATGACAATGACTCCACCTTCACAGGC  
TTTCTTCTCTACCATGACACCAACTGA

20

30

## 【 0 6 3 4 】

( 配列番号 1 2 7 ) h A d i p o センス鎖、非鋳型。 5 ' \_ 1 6 % \_ T。

ATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGGCCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAAC  
CACGACCCAAGGGCCCCGGAGTCCTGCTGCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGA  
TGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGAC  
GGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGACCCAGGCCTGATCGGCCCCAAGGGAGA  
CATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCCGAAGGCCCCCGAGGCTTCCCGGGAATCCAAG  
GCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTACGTATACCGCAGCGCATTCAAGCTGGGA  
CTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCCATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAA  
CCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCGGTAAATTCCACTGCAACATTCCTGGGCTGT  
ACTACTTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAAGGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG  
AAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAGTACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGC  
CTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATG  
GGGAAGGAGAGCGTAATGGACTCTATGCTGATAATGACAATGACTCCACCTTCACAGGC  
TTTCTTCTCTACCATGACACCAACTGA

40

## 【 0 6 3 5 】

( 配列番号 1 2 8 ) h A d i p o センス鎖、非鋳型。 5 ' \_ 1 8 % \_ T。

ATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGGCCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAAC  
CACGACCCAAGGGCCCCGGAGTCCTGCTGCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGA  
TGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGAC

50

GGCACCCCCGGCGAGAAGGGGCGAGAAAGGAGACCCAGGCCTGATCGGCCCCAAGGGAGA  
CATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCCGAAGGCCCCCGAGGCTTCCCGGGAATCCAAG  
GCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGTGCCTATGTATACCGCTCAGCATTCAAGTGTGGGA  
TTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCCATTCGCTTTACCAAGATCTTCTACAA  
TCAGCAAAACCACTATGATGGCTCCACTGGTAAATTCCACTGCAACATTCCTGGGCTGT  
ACTACTTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAAGGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG  
AAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAGTACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGC  
CTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATG  
GGGAAGGAGAGCGTAATGGACTCTATGCTGATAATGACAATGACTCCACCTTCACAGGC  
TTTCTTCTCTACCATGACACCAACTGA

10

【 0 6 3 6 】

( 配列番号 1 2 9 ) h A d i p o センス鎖、非銑型。5' \_\_ 2 0 % \_\_ T。

ATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGGCCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAAC  
CACGACCCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTGCCCTGCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGA  
TGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGAT  
GGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATCCAGGTCTTATTGGTCCTAAGGGAGA  
CATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGTCCCCGAGGCTTTCCCGGGAATCCAAG  
GCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGTGCCTATGTATACCGCTCAGCATTCAAGTGTGGGA  
TTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCCATTCGCTTTACCAAGATCTTCTACAA  
TCAGCAAAACCACTATGATGGCTCCACTGGTAAATTCCACTGCAACATTCCTGGGCTGT  
ACTACTTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAAGGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG  
AAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAGTACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGC  
CTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATG  
GGGAAGGAGAGCGTAATGGACTCTATGCTGATAATGACAATGACTCCACCTTCACAGGC  
TTTCTTCTCTACCATGACACCAACTGA

20

【 0 6 3 7 】

( 配列番号 1 3 0 ) h A d i p o センス鎖、非銑型。ランダム \_\_ 1 4 % \_\_ T。

ATGCTGTTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGGCCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAAC  
CACGACTCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTGCCCTGCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGA  
TGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGGCCACAATGGGGCCCCAGGCCGGGATGGCAGAGAC  
GGCACCCCCGGCGAGAAGGGGCGAGAAAGGAGATCCAGGCCTGATCGGTCCCAAGGGAGA  
CATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCCGAAGGCCCCCGAGGCTTCCCGGGAATCCAAG  
GCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTATGTATACCGCAGCGCATTCAAGTGTGGGA  
TTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCCATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAA  
CCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCGGCAAATTCCACTGCAACATCCCCGGGCTGT  
ACTACTTTGCCTACCACATCACAGTCTACATGAAGGACGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG  
AAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAGTACCAGGAAAACAACGTGGACCAGGC  
CAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG  
GGGAAGGAGAGCGTAACGGACTCTACGCCGACAACGACAACGACAGCACCTTCACAGGC  
TTCTGCTCTACCACGACACCAACTGA

30

【 0 6 3 8 】

( 配列番号 1 3 1 ) h A d i p o センス鎖、非銑型。ランダム \_\_ 1 6 % \_\_ T。

ATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGGCTCTGCCCGGTCACGACCAGGAAAC  
CACGACTCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTGCCCTGCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGA  
TGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGGCCATAACGGGGCCCCAGGCCGGGATGGCAGAGAC  
GGCACCCCTGGCGAGAAGGGTGAGAAAGGAGACCCAGGCCTGATCGGCCCTAAGGGAGA  
CATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCCGAAGGCCCCCGAGGCTTCCCGGGAATCCAAG  
GCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTATGTATACCGCAGCGCATTCAAGTGTGGGA  
TTGGAGACTTACGTTACCATCCCCAACATGCCCATTCGCTTCACCAAGATCTTCTACAA  
CCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCGGTAAATTCCACTGCAACATCCCTGGGCTGT

40

ACTACTTTGCCTACACATCACAGTCTATATGAAGGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG  
AAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTACGATCAGTACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGC  
CAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG  
GGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACAACGACAATGACAGCACCTTCACAGGC  
TTCCTGCTCTACCATGACACCAACTGA

【 0 6 3 9 】

( 配列番号 1 3 2 ) h A d i p o センス鎖、非銑型。ランダム\_\_ 1 8 % \_\_ T。

ATGCTGTTGCTGGGAGCCGTTCTACTGCTACTGGCTCTGCCCCGCCATGACCAGGAAAC  
CACGACCCAAGGGCCCCGGAGTCCTGCTTCCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGA  
TGGCGGGCATCCCAGGGGCACCCGGGCCATAATGGGGCCCCAGGCCGTGATGGCAGAGAC  
GGCACCCCCGGCGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATCCAGGTCTGATCGGTCCTAAGGGAGA  
CATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGTCCCCGAGGCTTTCCGGGAATCCAAG  
GCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGCGCCTACGTATACCGCAGCGCATTACAGCGTGGGA  
CTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCCATCCGCTTTACCAAGATCTTCTACAA  
TCAGCAAAACCACTATGACGGCTCCACTGGCAAATTCCACTGCAACATTCCCAGGGCTGT  
ACTACTTTGCCTACACATCACAGTCTATATGAAGGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG  
AAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGATCAGTACCAGGAAAACAATGTGGACCAGGC  
CAGCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG  
GGGAAGGAGAGCGTAACGGACTCTATGCCGATAATGACAATGACTCCACCTTCACAGGC  
TTTCTTCTCTACCATGACACCAACTGA

10

20

【 0 6 4 0 】

( 配列番号 1 3 3 ) h A d i p o センス鎖、非銑型。ランダム\_\_ 2 0 % \_\_ T。

ATGCTGTTGCTGGGAGCCGTTCTACTGCTATTAGCTCTGCCCCGTCATGACCAGGAAAC  
CACGACTCAAGGGCCCCGGAGTCCTGCTGCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGA  
TGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGCCATAATGGGGCCCCAGGCCGTGACGGCAGAGAT  
GGCACCCCCGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGACCCAGGTCTTATTGGCCCTAAGGGAGA  
CATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGCCCCCCGAGGCTTTCCGGGAATCCAAG  
GCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGCGCCTATGTATACCGCAGCGCATTACAGTGTGGGA  
TTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCCATTCGCTTTACCAAGATCTTCTACAA  
TCAGCAAAACCACTATGATGGCAGCACCGGTAAATTCCACTGCAACATCCCTGGGCTGT  
ACTACTTTGCCTACACATCACAGTCTATATGAAGGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG  
AAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGACCAGTACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGC  
CTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATG  
GGGAAGGAGAGCGTAATGGACTCTACGCTGATAATGACAATGACTCCACCTTCACAGGC  
TTTCTGCTCTACCATGACACCAACTGA

30

【 0 6 4 1 】

( 配列番号 1 3 4 ) T E V - h A d i p o - X b G センス鎖、非銑型。3 ' \_\_ 最低 \_\_ T。

( 1 1 6 7 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGG  
CCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCCCGGAGTCCTGCTGCCCTG  
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGATGGCGGGCATCCCAGGGGCACCCGGGCCACAACGG  
GGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGAC  
CCAGGCCTGATCGGCCCAAGGGAGACATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCCGAAGG  
CCCCGAGGCTTCCCAGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTACG  
TATACCGCAGCGCATTACAGCGTGGGACTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCC  
ATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAACCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCGGCAA  
ATTCCACTGCAACATCCCCGGGCTGTACTACTTCGCCTACCACATCACAGTCTACATGA  
AGGACGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAG

40

50



TACCAGGAAAACAACGTGGACCAGGCCAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGG  
CGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACA  
ACGACAACGACAGCACCTTCACAGGCTTCCTGCTCTACCACGACACCAACTGACTCGAG  
CTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG  
TCTCTAAGCTACATAATAACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCC  
ATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【 0 6 4 2 】

( 配列番号 1 3 5 ) T E V - h A d i p o - X b G センス鎖、非鋳型。 3 ' \_ 1 4 % \_ T  
。 ( 1 1 6 7 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCTGTTGCTGGGAGCTGTTCTACTGCTATTAG  
CTCTGCCCGGTCTATGACCAGGAAACCACGACTCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTTCCCTG  
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGCCATAACGG  
GGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGAC  
CCAGGCCTGATCGGCCCAAGGGAGACATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCCGAAGG  
CCCCGAGGCTTCCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTACG  
TATACCGCAGCGCATTACGCGTGGGACTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCC  
ATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAACCAGCAAACCACTACGACGGCAGCACCGGCAA  
ATTCCACTGCAACATCCCCGGGCTGTACTACTTCGCCTACCACATCACAGTCTACATGA  
AGGACGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAG  
TACCAGGAAAACAACGTGGACCAGGCCAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGG  
CGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACA  
ACGACAACGACAGCACCTTCACAGGCTTCCTGCTCTACCACGACACCAACTGACTCGAG  
CTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG  
TCTCTAAGCTACATAATAACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCC  
ATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【 0 6 4 3 】

( 配列番号 1 3 6 ) T E V - h A d i p o - X b G センス鎖、非鋳型。 3 ' \_ 1 6 % \_ T  
。 ( 1 1 6 7 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCTGTTGCTGGGAGCTGTTCTACTGCTATTAG  
CTCTGCCCGGTCTATGACCAGGAAACCACGACTCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTTCCCTG  
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGCCATAATGG  
GGCCCCAGGCCGTGATGGCAGAGATGGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATC  
CAGGTCTTATTGGTCCTAAGGGAGACATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGC  
CCCCGAGGCTTCCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTACGT  
ATACCGCAGCGCATTACGCGTGGGACTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCCA  
TCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAACCAGCAAACCACTACGACGGCAGCACCGGCAAA  
TTCCACTGCAACATCCCCGGGCTGTACTACTTCGCCTACCACATCACAGTCTACATGAA  
GGACGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAGT  
ACCAGGAAAACAACGTGGACCAGGCCAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGGC  
GACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACAA  
CGACAACGACAGCACCTTCACAGGCTTCCTGCTCTACCACGACACCAACTGACTCGAGC  
TAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGT

CTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCA  
TTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【0644】

(配列番号137) TEV-hAdipo-XbGセンス鎖、非鋳型。3'\_\_18%\_\_T  
。(1167nt)

AGGAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCTGTTGCTGGGAGCTGTTCTACTGCTATTAG  
CTCTGCCCGGTCATGACCAGGAAACCACGACTCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTTCCCTG  
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGGCCATAATGG  
GGCCCCAGGCCGTGATGGCAGAGATGGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATC  
CAGGTCTTATTGGTCCTAAGGGAGACATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGT  
CCCCGAGGCTTTCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGTGCCTATGT  
ATACCGCTCAGCATTCAAGTGTGGGATTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCCA  
TTCGCTTTACCAAGATCTTCTACAATCAGCAAAACCACTATGACGGCAGCACCGGCCAAA  
TTCCACTGCAACATCCCCGGGCTGTACTACTTCGCCTACCACATCACAGTCTACATGAA  
GGACGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAGT  
ACCAGGAAAACAACGTGGACCAGGCCAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGGC  
GACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACAA  
CGACAACGACAGCACCTTCACAGGCTTCCTGCTCTACCACGACACCAACTGACTCGAGC  
TAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGT  
CTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCA  
TTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

10

20

【0645】

(配列番号138) TEV-hAdipo-XbGセンス鎖、非鋳型。3'\_\_20%\_\_T  
。(1167nt)

AGGAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCTGTTGCTGGGAGCTGTTCTACTGCTATTAG  
CTCTGCCCGGTCATGACCAGGAAACCACGACTCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTTCCCTG  
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGGCCATAATGG  
GGCCCCAGGCCGTGATGGCAGAGATGGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATC  
CAGGTCTTATTGGTCCTAAGGGAGACATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGT  
CCCCGAGGCTTTCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGTGCCTATGT  
ATACCGCTCAGCATTCAAGTGTGGGATTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCCA  
TTCGCTTTACCAAGATCTTCTACAATCAGCAAAACCACTATGATGGCTCCACTGGTAAA  
TTCCACTGCAACATTCTGGGCTGTACTACTTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAA  
GGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAGT  
ACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGCCTCCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGGC  
GACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACAA  
CGACAACGACAGCACCTTCACAGGCTTCCTGCTCTACCACGACACCAACTGACTCGAGC  
TAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGT  
CTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCA  
TTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

30

40

50

## 【 0 6 4 6 】

( 配列番号 1 3 9 ) T E V - h A d i p o - X b G センス鎖、非 鋳型。 5 ' \_ 1 4 % \_ T  
。( 1 1 6 7 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGG  
CCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTGCCCTG  
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGGCCACAACGG  
GGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGAC  
CCAGGCCTGATCGGCCCAAGGGAGACATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCCGAAGG  
CCCCGAGGCTTCCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTACG  
TATACCGCAGCGCATTTCAGCGTGGGACTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCC  
ATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAACCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCCGGCAA  
ATTCCACTGCAACATCCCCGGGCTGTACTACTTCGCCTACCACATCACAGTCTACATGA  
AGGACGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAG  
TACCAGGAAAACAACGTGGACCAGGCCAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGG  
CGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATGGGGAAGGAGAGCGTAATGGA CTCTATGCTGATA  
ATGACAATGACTCCACCTTCACAGGCTTTCTTCTCTACCATGACACCAACTGACTCGAG  
CTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG  
TCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCAAAATGTAGCC  
ATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

10

20

## 【 0 6 4 7 】

( 配列番号 1 4 0 ) T E V - h A d i p o - X b G センス鎖、非 鋳型。 5 ' \_ 1 6 % \_ T  
。( 1 1 6 7 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGG  
CCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTGCCCTG  
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGGCCACAACGG  
GGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGAC  
CCAGGCCTGATCGGCCCAAGGGAGACATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCCGAAGG  
CCCCGAGGCTTCCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTACG  
TATACCGCAGCGCATTTCAGCGTGGGACTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCC  
ATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAACCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCCGGTAA  
ATTCCACTGCAACATTCCTGGGCTGTACTACTTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGA  
AGGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAG  
TACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGCCTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGG  
CGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATGGGGAAGGAGAGCGTAATGGA CTCTATGCTGATA  
ATGACAATGACTCCACCTTCACAGGCTTTCTTCTCTACCATGACACCAACTGACTCGAG  
CTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG  
TCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCAAAATGTAGCC  
ATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

30

40

## 【 0 6 4 8 】

( 配列番号 1 4 1 ) T E V - h A d i p o - X b G センス鎖、非 鋳型。 5 ' \_ 1 8 % \_ T  
。( 1 1 6 7 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT

50

CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGG  
CCCTGCCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCCCGGAGTCCTGCTGCCCCTG  
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGGCCACAACGG  
GGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGAC  
CCAGGCCTGATCGGCCCAAGGGAGACATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCCGAAGG  
CCCCGAGGCTTCCCGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGTGCCTATG  
TATACCGCTCAGCATTTCAGTGTGGGATTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCC  
ATTCGCTTTACCAAGATCTTCTACAATCAGCAAAACCACTATGATGGCTCCACTGGTAA  
ATTCCACTGCAACATTCCTGGGCTGTACTACTTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGA  
AGGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAG  
TACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGCCTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGG  
CGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATGGGGAAGGAGAGCGTAATGGACTCTATGCTGATA  
ATGACAATGACTCCACCTTCACAGGCTTTCTTCTCTACCATGACACCAACTGACTCGAG  
CTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG  
TCTCTAAGCTACATAATAACCACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCC  
ATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

10

【0649】

20

(配列番号142)TEV-hAdipo-XbGセンス鎖、非鋳型。5'\_\_20%\_\_T  
。(1167nt)

AGGAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGG  
CCCTGCCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCCCGGAGTCCTGCTGCCCCTG  
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGGCCACAACGG  
GGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGATGGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATC  
CAGGTCTTATTGGTCCTAAGGGAGACATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGT  
CCCCGAGGCTTTCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGTGCCTATGT  
ATACCGCTCAGCATTTCAGTGTGGGATTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCCA  
TTCGCTTTACCAAGATCTTCTACAATCAGCAAAACCACTATGATGGCTCCACTGGTAAA  
TTCCACTGCAACATTCCTGGGCTGTACTACTTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAA  
GGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAGT  
ACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGCCTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGGC  
GACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATGGGGAAGGAGAGCGTAATGGACTCTATGCTGATAA  
TGACAATGACTCCACCTTCACAGGCTTTCTTCTCTACCATGACACCAACTGACTCGAGC  
TAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGT  
CTCTAAGCTACATAATAACCACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCA  
TTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

30

40

【0650】

(配列番号143)TEV-hAdipo-XbGセンス鎖、非鋳型。ランダム\_\_14  
%\_\_T。(1167nt)

AGGAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGCTGTTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGG  
CCCTGCCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACTCAAGGGCCCCGGAGTCCTGCTGCCCCTG  
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGGCCACAATGG

50

GGCCCCAGGCCGGGATGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGAT  
CCAGGCCTGATCGGTCCCAAGGGAGACATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCCGAAGG  
CCCCCGAGGCTTCCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTATG  
TATACCGCAGCGCATTTCAGTGTGGGATTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCC  
ATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAACCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCCGGCAA  
ATTCCACTGCAACATCCCCGGGCTGTACTACTTTGCCTACCACATCACAGTCTACATGA  
AGGACGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAG  
TACCAGGAAAACAACGTGGACCAGGCCAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGG  
CGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGGAAGGAGAGCGTAACGGACTCTACGCCGACA  
ACGACAACGACAGCACCTTCACAGGCTTCCTGCTCTACCACGACACCAACTGACTCGAG  
CTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG  
TCTCTAAGCTACATAATAACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCC  
ATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

10

【 0 6 5 1 】

( 配列番号 1 4 4 ) T E V - h A d i p o - X b G センス鎖、非鋳型。ランダム\_\_ 1 6  
%\_\_ T。( 1 1 6 7 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGG  
CTCTGCCCCGGTCACGACCAGGAAACCACGACTCAAGGGCCCCGGAGTCCTGCTGCCCTG  
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGGCCATAACGG  
GGCCCCAGGCCGGGATGGCAGAGACGGCACCCCTGGCGAGAAGGGTGAGAAAGGAGAC  
CCAGGCCTGATCGGCCCTAAGGGAGACATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCCGAAGG  
CCCCCGAGGCTTCCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTATG  
TATACCGCAGCGCATTTCAGTGTGGGATTGGAGACTTACGTTACCATCCCCAACATGCCC  
ATTCGCTTCACCAAGATCTTCTACAACCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCCGGTAA  
ATTCCACTGCAACATCCCTGGGCTGTACTACTTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGA  
AGGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTACGATCAG  
TACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGCCAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGG  
CGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACA  
ACGACAATGACAGCACCTTCACAGGCTTCCTGCTCTACCATGACACCAACTGACTCGAG  
CTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG  
TCTCTAAGCTACATAATAACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCC  
ATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

20

30

【 0 6 5 2 】

( 配列番号 1 4 5 ) T E V - h A d i p o - X b G センス鎖、非鋳型。ランダム\_\_ 1 8  
%\_\_ T。( 1 1 6 7 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCTGTTGCTGGGAGCCGTTCTACTGCTACTGG  
CTCTGCCCCGGCCATGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCCCGGAGTCCTGCTTCCCTG  
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGGCCATAATGG  
GGCCCCAGGCCGTGATGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATC  
CAGGTCTGATCGGTCTAAGGGAGACATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGT  
CCCCGAGGCTTTCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGCGCCTACGT  
ATACCGCAGCGCATTTCAGCGTGGGACTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCCA

40

50

TCCGCTTTACCAAGATCTTCTACAATCAGCAAAACCACTATGACGGCTCCACTGGCAAA  
TTCCACTGCAACATTCCCGGGCTGTACTACTTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAA  
GGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGATCAGT  
ACCAGGAAAACAATGTGGACCAGGCCAGCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGGC  
GACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGGAAGGAGAGCGTAACGGACTCTATGCCGATAA  
TGACAATGACTCCACCTTCACAGGCTTTCTTCTCTACCATGACACCAACTGACTCGAGC  
TAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGT  
CTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCA  
TTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

10

【 0 6 5 3 】

( 配列番号 1 4 6 ) T E V - h A d i p o - X b G センス鎖、非鋳型。ランダム\_\_ 2 0  
%\_\_ T。( 1 1 6 7 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCTGTTGCTGGGAGCCGTTCTACTGCTATTAG  
CTCTGCCCGGTCTATGACCAGGAAACCACGACTCAAGGGCCCGGAGTCTGCTGCCCTG  
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGGCATAATGG  
GGCCCAGGCCGTGACGGCAGAGATGGCACCCCGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGACC  
CAGGTCTTATTGGCCCTAAGGGAGACATCGGTGAAACCGGAGTACCGGGGGCTGAAGGC  
CCCCGAGGCTTTCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGCGCCTATGT  
ATACCGCAGCGCATTTCAGTGTGGGATTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCCA  
TTCGCTTTACCAAGATCTTCTACAATCAGCAAAACCACTATGATGGCAGCACCGGTAAA  
TTCCACTGCAACATCCCTGGGCTGTACTACTTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAA  
GGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGACCAGT  
ACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGCCTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGGC  
GACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATGGGGAAGGAGAGCGTAATGGACTCTACGCTGATAA  
TGACAATGACTCCACCTTCACAGGCTTTCTGCTCTACCATGACACCAACTGACTCGAGC  
TAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGT  
CTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCA  
TTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AAA  
AAA

20

30

【 0 6 5 4 】

( 配列番号 1 4 7 ) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A。3'\_\_最低\_\_ T  
。( 1 1 6 7 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAUUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUUAAUUAUUCUUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGCUGGAGCCGUGCUA  
CUGCUACUGGCCCUGCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCCGGAGUCC  
UGCUGCCCCUGCCCAAGGGGGCCUGCACAGGCUGGAUGGCGGGCAUCCAGGGCACCC  
GGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGC  
GAGAAAGGAGACCCAGGCCUGAUCGGCCCCAAGGGAGACAUCGGCGAAACCGGAGUAC  
CCGGGGCCGAAGGCCCCCGAGGCUUCCCGGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGG  
AGAAGGCGCCUACGUUAACCGCAGCGCAUUCAGCGUGGGACUGGAGACCUACGUGACC  
AUCCCCAACAUGCCCAUCCGCUUCACCAAGAUCUUCUACAACCAGCAAAACCAUACG  
ACGGCAGCACCGGCAAAUCCACUGCAACAUCCCCGGGCUGUACUACUUCGCCUACCA  
CAUCACAGUCUACAUGAAGGACGUGAAGGUCAGCCUCUUAAGAAGGACAAGGCCAUG  
CUGUUCACCUACGACCAGUACCAGGAAAACAACGUGGACCAGGCCAGCGGCAGCGUGC

40

50

UCCUGCACCUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGCUCCAGGUGUACGGGGAAGGAGAGCG  
GAACGGACUCUACGCCGACAACGACAACGACAGCACCUCACAGGCUUCCUGCUCUAC  
CACGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAG  
CCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUUACACUUAACAA  
AUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUUUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCU  
UCACAUUCUAGAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 5 5 】

( 配列番号 1 4 8 ) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A 。 3 ' \_ 1 4 % \_  
T 。 ( 1 1 6 7 n t )

10

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGUUGCUGGGAGCUGUUCUA  
CUGCUAUUAGCUCUGCCCGGUCAUGACCAGGAAACCACGACUCAAGGGCCCGGAGUCC  
UGCUUCCCCUGCCCAAGGGGGCCUGCACAGGUUGGAUGGCGGGCAUCCAGGGCAUCC  
GGGCCAUAAACGGGGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGC  
GAGAAAGGAGACCCAGGCCUGAUCGGCCCCAAGGGAGACAUCGGCGAAACCGGAGUAC  
CCGGGGCCGAAGGCCCCCGAGGCUUCCCGGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGG  
AGAAGGCGCCUACGUUUAACCGCAGCGCAUUCAGCGUGGGACUGGAGACCUACGUGACC  
AUCCCCAACAUGCCAUCCGCUUCACCAAGAUCUUCUACAACCAGCAAAACCACUACG  
ACGGCAGCACCGGCAAAUCCACUGCAACAUCCCCGGGCUGUACUACUUCGCCUACCA  
CAUCACAGUCUACAUGAAGGACGUGAAGGUCAGCCUCUUAAGAAGGACAAGGCCAUG  
CUGUUCACCUACGACCAGUACCAGGAAAACAACGUGGACCAGGCCAGCGGCAGCGUGC  
UCCUGCACCUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGCUCCAGGUGUACGGGGAAGGAGAGCG  
GAACGGACUCUACGCCGACAACGACAACGACAGCACCUCACAGGCUUCCUGCUCUAC  
CACGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAG  
CCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUUACACUUAACAA  
AUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUUUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCU  
UCACAUUCUAGAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

20

30

【 0 6 5 6 】

( 配列番号 1 4 9 ) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A 。 3 ' \_ 1 6 % \_  
T 。 ( 1 1 6 7 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGUUGCUGGGAGCUGUUCUA  
CUGCUAUUAGCUCUGCCCGGUCAUGACCAGGAAACCACGACUCAAGGGCCCGGAGUCC  
UGCUUCCCCUGCCCAAGGGGGCCUGCACAGGUUGGAUGGCGGGCAUCCAGGGCAUCC  
GGGCCAUAAUGGGGGCCCCAGGCCGUGAUGGCAGAGAUGGCACCCCUGGUGAGAAGGGU  
GAGAAAGGAGAUCCAGGUCUUAUUGGUCCUAAAGGAGACAUCGGUGAAACCGGAGUAC  
CCGGGGCUGAAGGCCCCCGAGGCUUCCCGGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGG  
AGAAGGCGCCUACGUUUAACCGCAGCGCAUUCAGCGUGGGACUGGAGACCUACGUGACC  
AUCCCCAACAUGCCAUCCGCUUCACCAAGAUCUUCUACAACCAGCAAAACCACUACG  
ACGGCAGCACCGGCAAAUCCACUGCAACAUCCCCGGGCUGUACUACUUCGCCUACCA  
CAUCACAGUCUACAUGAAGGACGUGAAGGUCAGCCUCUUAAGAAGGACAAGGCCAUG  
CUGUUCACCUACGACCAGUACCAGGAAAACAACGUGGACCAGGCCAGCGGCAGCGUGC  
UCCUGCACCUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGCUCCAGGUGUACGGGGAAGGAGAGCG  
GAACGGACUCUACGCCGACAACGACAACGACAGCACCUCACAGGCUUCCUGCUCUAC

40

50

CACGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAG  
CCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUUACACUUAACAA  
AUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCU  
UCACAUUCUAGAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【0657】

(配列番号150) TEV - h A d i p o - X b G A R C - m R N A。3' \_\_ 18% \_\_  
T。(1167nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUAAAGCAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGUUGCUGGGAGCUGUUCUA  
CUGCUAUUAGCUCUGCCCGGUCAUGACCAGGAAACCACGACUCAAGGGCCCGGAGUCC  
UGCUUCCCCUGCCCAAGGGGGCCUGCACAGGUUGGAUGGCGGGCAUCCAGGGCAUCC  
GGGCCAUAAUGGGGGCCCCAGGCCGUGAUGGCAGAGAUGGCACCCCUGGUGAGAAGGGU  
GAGAAAGGAGAUCAGGUCUUAUUGGUCCUAAGGGAGACAUCGGUGAAACCGGAGUAC  
CCGGGGCUGAAGGUCCCCGAGGCUUUCGGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCUGG  
AGAAGGUGCCUAUGUAUACCGCUCAGCAUUCAGUGUGGGAUUGGAGACUUCGUUAC  
UAUCCCCAACAUGGCCAUUCGCUUUACCAAGAUCUUCUACAAUCAGCAAAACCACUAU  
GACGGCAGCACCGGCAAAUUCACUGCAACAUCCCCGGGCUGUACUACUUCGCCUACC  
ACAUCACAGUCUACAUGAAGGACGUGAAGGUCAGCCUCUUAAGAAGGACAAGGCCAU  
GCUGUUCACCUACGACCAGUACCAGGAAAACAACGUGGACCAGGCCAGCGGCAGCGUG  
CUCCUGCACCUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGCUCCAGGUGUACGGGGAAGGAGAGC  
GGAACGGACUCUACGCCGACAACGACAACGACAGCACCUUCACAGGCUUCCUGCUCUA  
CCACGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCA  
GCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUACACUUAACAA  
AAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUC  
UUCACAUUCUAGAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【0658】

(配列番号151) TEV - h A d i p o - X b G A R C - m R N A。3' \_\_ 20% \_\_  
T。(1167nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUAAAGCAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGUUGCUGGGAGCUGUUCUA  
CUGCUAUUAGCUCUGCCCGGUCAUGACCAGGAAACCACGACUCAAGGGCCCGGAGUCC  
UGCUUCCCCUGCCCAAGGGGGCCUGCACAGGUUGGAUGGCGGGCAUCCAGGGCAUCC  
GGGCCAUAAUGGGGGCCCCAGGCCGUGAUGGCAGAGAUGGCACCCCUGGUGAGAAGGGU  
GAGAAAGGAGAUCAGGUCUUAUUGGUCCUAAGGGAGACAUCGGUGAAACCGGAGUAC  
CCGGGGCUGAAGGUCCCCGAGGCUUUCGGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCUGG  
AGAAGGUGCCUAUGUAUACCGCUCAGCAUUCAGUGUGGGAUUGGAGACUUCGUUAC  
UAUCCCCAACAUGGCCAUUCGCUUUACCAAGAUCUUCUACAAUCAGCAAAACCACUAU  
GAUGGCUCCACUGGUAAAUUCCACUGCAACAUCUCCUGGGCUGUACUACUUCGCCUAC  
CACAUCACAGUCUUAUUGAAGGAUGUGAAGGUCAGCCUCUUAAGAAGGACAAGGCCUA  
UGCUGUUCACCUAUGAUCAGUACCAGGAAAUAUUGUGGACCAGGCCUCCGGCAGCGU  
GCUCCUGCACCUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGCUCCAGGUGUACGGGGAAGGAGAG  
CGGAACGGACUCUACGCCGACAACGACAACGACAGCACCUUCACAGGCUUCCUGCUCU  
ACCACGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACC  
AGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUACACUUAACA



AAAUGUUGUCCCCCAAAUAGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUU  
CUUCACAUUCUAGAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【0659】

(配列番号152) TEV - hAdipo - XbG ARC - mRNA。5' \_\_ 14% \_\_  
T。(1167nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUUAAAUCAUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGCUGCUGGGAGCCGUGCUA  
CUGCUACUGGCCCUGCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCCGGAGUCC  
UGCUGCCCCUGCCCAAGGGGGCCUGCACAGGCUGGAUGGCGGGCAUCCAGGGCACCC  
GGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGC  
GAGAAAGGAGACCCAGGCCUGAUCGGCCCCAAGGGAGACAUCGGCGAAACCGGAGUAC  
CCGGGGCCGAAGGCCCCCCGAGGCUUCCCGGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGG  
AGAAGGCGCCUACGUAUACCGCAGCGCAUUCAGCGUGGGACUGGAGACCUACGUGACC  
AUCCCCAACAUGCCCAUCCGCUUCACCAAGAUCUUCUACAACCAGCAAAACCACUACG  
ACGGCAGCACCGGCCAAAUUCCACUGCAACAUCCCCGGGCUGUACUACUUCGCCUACCA  
CAUCACAGUCUACAUGAAGGACGUGAAGGUCAGCCUCUUAAGAAGGACAAGGCCAUG  
CUGUUCACCUACGACCAGUACCAGGAAAACAACGUGGACCAGGCCAGCGGCAGCGUGC  
UCCUGCACCUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGCUCAGGUGUAUGGGGAAGGAGAGCG  
UAAUGGACUCUAUGCUGAUAAUGACAAUGACUCCACCUUCACAGGCUUUCUUCUCUA  
CCAUGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCA  
GCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUACACUUAACA  
AAUGUUGUCCCCCAAAUAGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUC  
UUCACAUUCUAGAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10

20

【0660】

(配列番号153) TEV - hAdipo - XbG ARC - mRNA。5' \_\_ 16% \_\_  
T。(1167nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUUAAAUCAUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGCUGCUGGGAGCCGUGCUA  
CUGCUACUGGCCCUGCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCCGGAGUCC  
UGCUGCCCCUGCCCAAGGGGGCCUGCACAGGCUGGAUGGCGGGCAUCCAGGGCACCC  
GGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGC  
GAGAAAGGAGACCCAGGCCUGAUCGGCCCCAAGGGAGACAUCGGCGAAACCGGAGUAC  
CCGGGGCCGAAGGCCCCCCGAGGCUUCCCGGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGG  
AGAAGGCGCCUACGUAUACCGCAGCGCAUUCAGCGUGGGACUGGAGACCUACGUGACC  
AUCCCCAACAUGCCCAUCCGCUUCACCAAGAUCUUCUACAACCAGCAAAACCACUACG  
ACGGCAGCACCGGUAAAUUCCACUGCAACAUCCUGGGCUGUACUACUUCGCCUACCA  
CAUCACAGUCUAUAUGAAGGAUGUGAAGGUCAGCCUCUUAAGAAGGACAAGGCCUAU  
GCUGUUCACCUAUGAUCAGUACCAGGAAAUAUUGUGGACCAGGCCUCCGGCUCUGUG  
CUCCUGCAUCUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGCUCAGGUGUAUGGGGAAGGAGAGC  
GUAUUGGACUCUAUGCUGAUAAUGACAAUGACUCCACCUUCACAGGCUUUCUUCUCU  
ACCAUGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACC  
AGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUACACUUAACA  
AAUGUUGUCCCCCAAAUAGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUU  
CUUCACAUUCUAGAAA

30

40

50

AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 6 1 】

( 配列番号 1 5 4 ) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A 。 5 ' \_ 1 8 % \_  
T 。 ( 1 1 6 7 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGCUGCUGGGAGCCGUGCUA  
CUGCUACUGGCCUGCCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCCGGAGUCC  
UGCUGCCCCUGCCCAAGGGGGCCUGCACAGGCUGGAUGGCGGGCAUCCAGGGCACCC  
GGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGC  
GAGAAAGGAGACCCAGGCCUGAUCGGCCCCAAGGGAGACAUCGGCGAAACCGGAGUAC  
CCGGGGCCGAAGGCCCCCGAGGCUUCCCGGGAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGG  
AGAAGGUGCCUAUGUAUACCGCUCAGCAUUCAGUGUGGGAUUGGAGACUUAACGUUAC  
UAUCCCCAACAUGCCCAUUCGCUUUACCAAGAUCUUCUACAAUCAGCAAAACCCACUAU  
GAUGGCUCCACUGGUAAAUCCACUGCAACAUCCUGGGCUGUACUACUUGCCUAC  
CACAUCACAGUCUAUAUGAAGGAUGUGAAGGUCAGCCUCUUAAGAAGGACAAGGCUA  
UGCUGUUCACCUAUGAUCAGUACCAGGAAAAUAAUGUGGACCAGGCCUCCGGCUCUG  
UGCUCUGCAUCUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGCUCACAGGUGUAUGGGGAAGGAGA  
GCGUAAUGGACUCUAUGCUGAUAAUGACAAUGACUCCACCUUCACAGGCUUUCUUCU  
CUACCAUGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAA  
CCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUUAACACUUA  
CAAAAUGUUGUCCCCCAAAUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGU  
UUCUUCACAUUCUAGAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10

20

【 0 6 6 2 】

( 配列番号 1 5 5 ) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A 。 5 ' \_ 2 0 % \_  
T 。 ( 1 1 6 7 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGCUGCUGGGAGCCGUGCUA  
CUGCUACUGGCCUGCCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCCGGAGUCC  
UGCUGCCCCUGCCCAAGGGGGCCUGCACAGGCUGGAUGGCGGGCAUCCAGGGCACCC  
GGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGAUGGCACCCUGGUGAGAAGGGU  
GAGAAAGGAGAUCCAGGUCUUAUUGGUCCUAAGGGAGACAUCGGUGAAACCGGAGUAC  
CCGGGGCUGAAGGUCCCCGAGGCUUCCCGGGAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCUGG  
AGAAGGUGCCUAUGUAUACCGCUCAGCAUUCAGUGUGGGAUUGGAGACUUAACGUUAC  
UAUCCCCAACAUGCCCAUUCGCUUUACCAAGAUCUUCUACAAUCAGCAAAACCCACUAU  
GAUGGCUCCACUGGUAAAUCCACUGCAACAUCCUGGGCUGUACUACUUGCCUAC  
CACAUCACAGUCUAUAUGAAGGAUGUGAAGGUCAGCCUCUUAAGAAGGACAAGGCUA  
UGCUGUUCACCUAUGAUCAGUACCAGGAAAAUAAUGUGGACCAGGCCUCCGGCUCUG  
UGCUCUGCAUCUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGCUCACAGGUGUAUGGGGAAGGAGA  
GCGUAAUGGACUCUAUGCUGAUAAUGACAAUGACUCCACCUUCACAGGCUUUCUUCU  
CUACCAUGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAA  
CCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUUAACACUUA  
CAAAAUGUUGUCCCCCAAAUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGU  
UUCUUCACAUUCUAGAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

30

40

50

## 【 0 6 6 3 】

( 配列番号 1 5 6 ) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A 。 ランダム\_\_ 1  
4 % \_\_ T 。 ( 1 1 6 7 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGUUGCUGGGAGCCGUGCUA  
CUGCUACUGGCCUGCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACUCAAGGGCCCGGAGUCC  
UGCUGCCCCUGCCCAAGGGGGCCUGCACAGGUUGGAUGGCGGGCAUCCCAGGGCACCC  
GGGCCACAAUGGGGGCCCCAGGCCGGGAUGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGC  
GAGAAAGGAGAUC CAGGCCUGAUCGGUCCCAAGGGAGACAUCGGCGAAACCGGAGUAC  
CCGGGGCCGAAGGGCCCCGAGGCUUCCCGGGAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGG  
AGAAGGCGCCUAUGUAUACCGCAGCGCAUUCAGUGUGGGAUUGGAGACCUACGUGACC  
AUCCCCAACAUGCCCAUCCGCUUCACCAAGAUCUUCUACAACCAGCAAAACCACUACG  
ACGGCAGCACCCGGCAAAUCCACUGCAACAUCCCCGGGCUGUACUACUUGCCUACCA  
CAUCACAGUCUACAUGAAGGACGUGAAGGUCAGCCUCUUAAGAAGGACAAGGCCAUG  
CUGUUCACCUACGACCAGUACCAGGAAAACAACGUGGACCAGGCCAGCGGCAGCGUGC  
UCCUGCACCUUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGCUCCAGGUGUACGGGGAAGGAGAGCG  
UAACGGACUCUACGCCGACAACGACAACGACAGCACCUUCACAGGCUUCCUGCUCUAC  
CACGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAG  
CCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUUACACUUAACAA  
AUGUUGUCCCCCAAAUUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAAGAAAGUUUCU  
UCACAUUCUAGAA  
AAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10

20

## 【 0 6 6 4 】

( 配列番号 1 5 7 ) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A 。 ランダム\_\_ 1  
6 % \_\_ T 。 ( 1 1 6 7 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGCUGCUGGGAGCCGUGCUA  
CUGCUACUGGCUCUGCCCGGUCACGACCAGGAAACCACGACUCAAGGGCCCGGAGUCC  
UGCUGCCCCUGCCCAAGGGGGCCUGCACAGGUUGGAUGGCGGGCAUCCCAGGGCAUCC  
GGGCCAUAAACGGGGGGCCCCAGGCCGGGAUGGCAGAGACGGCACCCCCUGGCGAGAAGGGU  
GAGAAAGGAGACCCAGGCCUGAUCGGCCCUAAGGGAGACAUCGGCGAAACCGGAGUAC  
CCGGGGCCGAAGGGCCCCGAGGCUUCCCGGGAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGG  
AGAAGGCGCCUAUGUAUACCGCAGCGCAUUCAGUGUGGGAUUGGAGACUUAACGUUAC  
CAUCCCCAACAUGCCCAUUCGCUUCACCAAGAUCUUCUACAACCAGCAAAACCACUAC  
GACGGCAGCACCCGUAAAUCCACUGCAACAUCCUGGGCUGUACUACUUGCCUACC  
ACAUCACAGUCUAUAUGAAGGAUGUGAAGGUCAGCCUCUUAAGAAGGACAAGGCUA  
UGCUGUUCACCUACGAUCAGUACCAGGAAAAUAAUGUGGACCAGGCCAGCGGCAGCGU  
GCUCCUGCACCUUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGCUCCAGGUGUACGGGGAAGGAGAG  
CGGAACGGACUCUACGCCGACAACGACAAUGACAGCACCUUCACAGGCUUCCUGCUCU  
ACCAUGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACC  
AGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUUAACACUUA  
AAUUGUUGUCCCCCAAAUUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAAGAAAGUUU  
CUUCACAUUCUAGAAA  
AAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

30

40

## 【 0 6 6 5 】

( 配列番号 1 5 8 ) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A 。 ランダム\_\_ 1

50

8 % \_\_ T。 ( 1 1 6 7 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGUUGCUGGGAGCCGUUCUA  
CUGCUACUGGCUCUGCCCGGGCCAUGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCCGGAGUCC  
UGCUUCCCCUGCCCAAGGGGGCCUGCACAGGUUGGAUGGCGGGCAUCCAGGGCACCC  
GGGCAUAAUGGGGGCCCCAGGCCGUGAUGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGU  
GAGAAAGGAGAUCCAGGUCUGAUCGGUCCUAAGGGAGACAUCGGCGAAACCGGAGUAC  
CCGGGGCUGAAGGUCCCCGAGGCUUUCGGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCUGG  
AGAAGGCGCCUACGUUAUACCGCAGCGCAUUCAGCGUGGGACUGGAGACCUACGUGACC  
AUCCCCAACAUGCCCAUCCGCUUUACCAAGAUCUUCUACAAUCAGCAAAACCACUAUG  
ACGGCUCCACUGGCAAAUCCACUGCAACAUCCCGGGCUGUACUACUUUGCCUACCA  
CAUCACAGUCUAUAUGAAGGAUGUGAAGGUCAGCCUCUUAAGAAGGACAAGGCCAUG  
CUGUUCACCUACGAUCAGUACCAGGAAAACAUGUGGACCAGGCCAGCGGCUCUGUGC  
UCCUGCAUCUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGCUCAGGUGUACGGGGAAGGAGAGCG  
UAACGGACUCUAUGCCGAUAAUGACAAUGACUCCACCUUCACAGGCUUUCUUCUCUA  
CCAUGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCA  
GCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUUACACUUACAA  
AAUGUUGUCCCCCAAAUUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUC  
UUCACAUUCUAGAAA  
AAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10

20

【 0 6 6 6 】

( 配列番号 1 5 9 ) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A。ランダム \_\_ 2  
0 % \_\_ T。 ( 1 1 6 7 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGUUGCUGGGAGCCGUUCUA  
CUGCUAUUAGCUCUGCCCGGUCAUGACCAGGAAACCACGACUCAAGGGCCCGGAGUCC  
UGCUGCCCCUGCCCAAGGGGGCCUGCACAGGUUGGAUGGCGGGCAUCCAGGGCAUCC  
GGGCAUAAUGGGGGCCCCAGGCCGUGACGGCAGAGAUGGCACCCCCGGUGAGAAGGGU  
GAGAAAGGAGACCCAGGUCUUAUUGGCCCUAAGGGAGACAUCGGUGAAACCGGAGUAC  
CCGGGGCUGAAGGCCCCCCGAGGCUUUCGGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCUGG  
AGAAGGCGCCUAGUAUACCGCAGCGCAUUCAGUGUGGGAUUGGAGACUUACGUUAC  
UAUCCCCAACAUGCCCAUUCGCUUUACCAAGAUCUUCUACAAUCAGCAAAACCACUAU  
GAUGGCAGCACCGGUAAAUCCACUGCAACAUCCUGGGCUGUACUACUUUGCCUACC  
ACAUCACAGUCUAUAUGAAGGAUGUGAAGGUCAGCCUCUUAAGAAGGACAAGGCUA  
UGCUGUUCACCUAUGACCAGUACCAGGAAAAUAAUGUGGACCAGGCCUCCGGCUCUGU  
GCUCCUGCAUCUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGCUCAGGUGUAUGGGGAAGGAGAG  
CGUAAUGGACUCUACGCUGAUAAUGACAAUGACUCCACCUUCACAGGCUUUCUGCUC  
UACCAUGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAAC  
CAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACCAACUUACACUUAC  
AAAUGUUGUCCCCCAAAUUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUU  
UCUUCACAUUCUAGAAA  
AAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

30

40

【 0 6 6 7 】

実施例 F

カニクイザル E P O ( c m E P O ) の鋳型および m R N A

図 1 0 は、本発明の翻訳可能分子のための驚くほど増加したカニクイザル E P O タンパ

50

ク質産生の結果を示す。鋳型鎖のオープンリーディングフレームにおける低下したデオキシアデノシンヌクレオチドと共に、非鋳型鎖における低下した相補的デオキシチミジンヌクレオチド（「低下したT」）を有するDNA鋳型を使用して、カニクイザルEPO ARC-RNAを合成した。5-メトキシウリジン（5 MeOU、100%）による合成も実行した。MESSENGERMAXトランスフェクション試薬を使用して、ARC-RNAをHEPA1-6細胞にトランスフェクトした。トランスフェクション24時間後に細胞培養培地を収集した。ELISAを使用して、同様に低下したTを有する野生型mRNAと比較して、ARC-RNA（5 MeOU）によるタンパク質産生を検出した。

#### 【0668】

図10は、野生型cmEPO mRNA（UTP）と比較して、ARC-mRNA（5 MeOU）の驚くほど高い翻訳効率を示す。先ず、図10は、ARC-mRNA（5 MeOU）産物が、13～16%のレベルの鋳型T組成で、驚くほど優れた発現効率を示したことを示す。さらに、図10は、ARC-mRNA（5 MeOU）産物が、cmEPO mRNA（N1MPU）と比較して、13～16%のレベルの鋳型T組成で、驚くほど優れた発現効率を示したことを示す。

#### 【0669】

さらに、図10は、コドン置き換えがランダムに為された場合、ARC-mRNA（5 MeOU）が、14～16%鋳型T組成において予想外に優れた発現効率を示したことを示す。

#### 【0670】

加えて、図10は、ARC-RNA（5 MeOU）の翻訳効率がまた、N<sup>1</sup>-メチルシユードウリジン（100%）により作製された同様のRNAである、WT cmEPO mRNA（N1MPU）と比較して、驚くほどより高かったことを示す。

#### 【0671】

cmEPOの鋳型の組成を表10に示す。

#### 【0672】

#### 【表10】

表 10: cmEPO の非鋳型ヌクレオチド T 組成

hEPO	T%
mEPO_最低_T	13.5
mEPO_3'_14%T	14.0
mEPO_3'_16%T	15.9
mEPO_3'_18%T	18.0
mEPO_3'_20%T	19.9
mEPO_5'_14%T	14.0
mEPO_5'_16%T	15.9
mEPO_5'_18%T	18.0
mEPO_5'_20%T	19.9
mEPO_ランダム_14%	14.0
mEPO_ランダム_16%	15.9
mEPO_ランダム_18%	18.0
mEPO_ランダム_20%	19.9

## 【 0 6 7 3 】

カニクイザル E P O O R F 参照。センス鎖、非鋳型。N M \_ 0 0 1 2 8 4 5 6 1 . 1  
: 2 2 0 - 7 9 8 マカク・ファシキュラリス ( *Macaca fascicularis* ) エリスロポエチン  
( c m E P O ) 。

( 配列番号 1 6 0 )

atgggggtgcacgaatgtcctgcctggctgtggcttctcctgtctctgctgtcgctccctctgggcctcccagtc  
ccgggcgccccaccacgcctcatctgtgacagccgagtcctggagaggtacctcttggaggccaaggaggcc  
gagaatgtcacgatgggctgttccgaaagctgcagcttgaatgagaatatcaccgtcccagacaccaaaagtta  
acttctatgcctggaagaggatggaggctcgggcagcaggctgtagaagtctggcagggcctggccctgctctc  
agaagctgtcctgcggggccaggccgtgttggccaactcttcccagccttctcgagcccctgcagctgcacatg  
gataaagccatcagtgcccttcgcagcatcaccactctgcttcgggcgtgggagcccaggaagccatctccc  
tcccagatgcggcctcggctgctccactccgaacctcactgctgacactttctgcaaactcttccgagtctact  
ccaatttctcgggggaaagctgaagctgtacacgggggaggcctgcaggagaggggacagatga

10

## 【 0 6 7 4 】

( 配列番号 1 6 1 ) c m E P O センス鎖、非鋳型。3 ' \_ 最低 \_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC  
CCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGC  
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAAGTCTTCTACGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCG  
AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAACAGCAGCCAGCCCTTCGAGCCCTG  
CAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCGGCCTGCGCAGCATCACCACCCTGCTGCGGGC  
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACTCCGAA  
CCATCACCGCCGACACCTTCTGCAAACCTCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGA  
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

20

## 【 0 6 7 5 】

( 配列番号 1 6 2 ) c m E P O センス鎖、非鋳型。3 ' \_ 1 4 % \_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC  
CCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGC  
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAAGTCTTCTACGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCG  
AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAACAGCAGCCAGCCCTTCGAGCCCTG  
CAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCGGCCTGCGCAGCATCACCACCCTGCTGCGGGC  
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACTCCGAA  
CCATCACCGCCGACACCTTCTGCAAACCTCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGA  
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

30

## 【 0 6 7 6 】

( 配列番号 1 6 3 ) c m E P O センス鎖、非鋳型。3 ' \_ 1 6 % \_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCTCTGCTGTGCTCCC  
TCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACGTCACGATGGGCTGTTCCGAAAGC  
TGCAGCTTGAATGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAAGTCTTCTACGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCG  
AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAACAGCAGCCAGCCCTTCGAGCCCTG  
CAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCGGCCTGCGCAGCATCACCACCCTGCTGCGGGC  
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACTCCGAA  
CCATCACCGCCGACACCTTCTGCAAACCTCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGA  
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

40

## 【 0 6 7 7 】

50

(配列番号 164) cmEPOセンス鎖、非鋳型。3' \_\_ 18% \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCTCTGCTGTGCTCGCTCCC  
TCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCGGAGAATGTCACGATGGGCTGTTCCGAAAGC  
TGCAGCTTGAATGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTTAACTTCTATGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCTCAG  
AAGCTGTCCTGCGGGGGCCAGGCCGTGTTGGCCAACTCTTCCCAGCCTTTTCGAGCCCCCTG  
CAGCTGCACATGGATAAAGCCATCAGCGGCCTGCGCAGCATCACCACTCTGCTGCGGGC  
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAA  
CCATCACCGCCGACACCTTCTGCAAACCTCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGA  
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

10

【0678】

(配列番号 165) cmEPOセンス鎖、非鋳型。3' \_\_ 20% \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCTCTGCTGTGCTCGCTCCC  
TCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCGGAGAATGTCACGATGGGCTGTTCCGAAAGC  
TGCAGCTTGAATGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTTAACTTCTATGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCTCAG  
AAGCTGTCCTGCGGGGGCCAGGCCGTGTTGGCCAACTCTTCCCAGCCTTTTCGAGCCCCCTG  
CAGCTGCACATGGATAAAGCCATCAGTGGCCTTCGCAGCATCACCACTCTGCTTTCGGGC  
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCTCCCTCCCAGATGCGGCCTCGGCTGCTCCACTCCGAA  
CCATCACTGCTGACACCTTCTGCAAACCTCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGA  
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

20

【0679】

(配列番号 166) cmEPOセンス鎖、非鋳型。5' \_\_ 14% \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC  
CCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCGGAGAACGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGC  
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTTCTACGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCG  
AAGCCGTCTGCGGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAAACAGCAGCCAGCCCTTCGAGCCCCCTG  
CAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCGGCCTGCGCAGCATCACCACTCTGCTTTCGGGC  
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAA  
CCATCACCGCCGACACTTTCTGCAAACCTCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCTCCGGGGA  
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

30

【0680】

(配列番号 167) cmEPOセンス鎖、非鋳型。5' \_\_ 16% \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC  
CCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCGGAGAACGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGC  
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTTCTACGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCG  
AAGCCGTCTGCGGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAAACAGCAGCCAGCCCTTCGAGCCCCCTG  
CAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGTGGCCTTCGCAGCATCACCACTCTGCTTTCGGGC  
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCTCCCTCCCAGATGCGGCCTCGGCTGCTCCACTCCGAA  
CCATCACTGCTGACACTTTCTGCAAACCTCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCTCCGGGGA  
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

40

【0681】

(配列番号 168) cmEPOセンス鎖、非鋳型。5' \_\_ 18% \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC

50

CCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCGCGAGAACGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGC  
TGCAGCCTGAACGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTTAACTTCTATGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCGAGCAGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCTCAG  
AAGCTGTCCTGCGGGGGCCAGGCCGTGTTGGCCAACTCTTCCCAGCCTTTTCGAGCCCCCTG  
CAGCTGCACATGGATAAAGCCATCAGTGGCCTTCGCGAGCATCACCACTCTGCTTCGGGC  
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCTCCCTCCCAGATGCGGCCTCGGCTGCTCCACTCCGAA  
CCATCACTGCTGACACTTTCTGCAAACCTCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCTCCGGGGA  
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

【0682】

10

(配列番号169) cmEPOセンス鎖、非鋳型。5' \_\_ 20% \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGTCTCTGCTGTGCTCCC  
TCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCGCGAGAATGTCACGATGGGCTGTTCCGAAAGC  
TGCAGCTTGAATGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTTAACTTCTATGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCGAGCAGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCTCAG  
AAGCTGTCCTGCGGGGGCCAGGCCGTGTTGGCCAACTCTTCCCAGCCTTTTCGAGCCCCCTG  
CAGCTGCACATGGATAAAGCCATCAGTGGCCTTCGCGAGCATCACCACTCTGCTTCGGGC  
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCTCCCTCCCAGATGCGGCCTCGGCTGCTCCACTCCGAA  
CCATCACTGCTGACACTTTCTGCAAACCTCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCTCCGGGGA  
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

20

【0683】

(配列番号170) cmEPOセンス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 14% \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC  
TCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCGCGAGAACGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGC  
TGCAGCCTGAACGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACTTCTACGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCGAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCG  
AAGCCGTCTGCGGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAAACAGCAGCCAGCCTTTTCGAGCCCCCTG  
CAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCGGCCTGCGCAGCATCACCACTCTGCTGCGGGC  
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAA  
CCATCACCGCCGACACCTTCTGCAAACCTCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGA  
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

30

【0684】

(配列番号171) cmEPOセンス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 16% \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGAGCCTGCTGTGCTCCC  
CCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCGCGAGAACGTCACGATGGGCTGCTCCGAAAGC  
TGCAGCTTGAATGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACTTCTACGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCGAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCTCAG  
AAGCCGTCTGCGGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAAACAGCAGCCAGCCTTTTCGAGCCCCCTG  
CAGCTGCACATGGATAAAGCCATCAGCGGCCTTCGCGAGCATCACCACTCTGCTGCGGGC  
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCTCCCTCCCAGATGCGGCCAGCGCTGCCCACTCCGAA  
CCATCACTGCCGACACCTTCTGCAAACCTCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGA  
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

40

【0685】

(配列番号172) cmEPOセンス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 18% \_\_ T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCTCTGCTGAGCCTCCC  
TCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCGCGAGAACGTCACGATGGGCTGTTCCGAAAGC

50



TGCAGCTTGAACGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAAGTCTATGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCG  
AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCGTGTTGGCCAACAGCTCCCAGCCCTTCGAGCCCCTG  
CAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGTGGCCTGCGCAGCATCACCCTCTGCTTCGGGC  
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCTCCCTCCCAGATGCGGCCAGCGCTGCTCCACTCCGAA  
CCATCACTGCTGACACTTTCTGCAAACCTCTCCGAGTCTACTCCAATTTCTCCGGGGA  
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

【 0 6 8 6 】

( 配列番号 1 7 3 ) c m E P O センス鎖、非鋳型。ランダム\_\_20%\_\_T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCTCTGCTGTGCTCCC  
TCTGGGCCTCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGG  
AGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAATGTCACGATGGGCTGTTCCGAAAGC  
TGCAGCCTGAATGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTTAACTTCTATGCCTGGAA  
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCTCAG  
AAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCGTGTTGGCCAACCTTTCCAGCCTTTTCGAGCCCCTG  
CAGCTGCACATGGATAAAGCCATCAGTGGCCTTCGCGAGCATCACCCTCTGCTGCGGGC  
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCTCCCTCCCAGATGCGGCCCTCGGCTGCTCCACTCCGAA  
CCATCACTGCTGACACTTTCTGCAAACCTCTCCGAGTCTACTCCAATTTCTCCGGGGA  
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

【 0 6 8 7 】

( 配列番号 1 7 4 ) S y n K - c m E P O - X b G センス鎖、非鋳型。3'\_\_最低\_\_T。

( 9 1 3 n t )

AGGAAACTTAAGAACTTAAAAAAAAAATCAAAATGGCCGCCACCATGGGGGTGCACGA  
ATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCCAG  
TCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTG  
GAGGCCAAGGAGGCCGAGAACGTACGATGGGCTGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGA  
GAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAAGTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTGCG  
GGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCGAAGCCGTCTGCGG  
GGCCAGGCCGTGCTGGCCAACAGCAGCCAGCCCTTCGAGCCCCTGCAGCTGCACATGGA  
CAAAGCCATCAGCGGCCTGCGCAGCATCACCACCCTGCTGCGGGCGCTGGGAGCCCAGG  
AAGCCATCAGCCTCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAACCATCACCGCCGAC  
ACCTTCTGCAAACCTTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTA  
CACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGAAGTACTAGGATC  
TGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATAC  
CAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAAATGTAGCCATTCTGCTCCTAAT  
AAAAAGAAAGTTTCTTACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 8 8 】

( 配列番号 1 7 5 ) S y n K - c m E P O - X b G センス鎖、非鋳型。3'\_\_14%\_\_T

。 ( 9 1 3 n t )  
AGGAAACTTAAGAACTTAAAAAAAAAATCAAAATGGCCGCCACCATGGGGGTGCACGA  
ATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCCAG  
TCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTG  
GAGGCCAAGGAGGCCGAGAACGTACGATGGGCTGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGA  
GAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAAGTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTGCG  
GGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCGAAGCCGTCTGCGG  
GGCCAGGCCGTGCTGGCCAACAGCAGCCAGCCCTTCGAGCCCCTGCAGCTGCACATGGA  
CAAAGCCATCAGCGGCCTGCGCAGCATCACCACCCTGCTGCGGGCGCTGGGAGCCCAGG  
AAGCCATCAGCCTCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAACCATCACCGCCGAC

ACCTTCTGCAAACCTCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTA  
CACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGAAGCTAGGATC  
TGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATAC  
CAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTCTGTATCTGCTCCTAAT  
AAAAAGAAAGTTTCTTACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【 0 6 8 9 】

( 配列番号 1 7 6 ) S y n K - c m E P O - X b G センス鎖、非鋳型。5 ' \_\_ 1 4 % \_\_ T  
。( 9 1 3 n t )

AGGAAACTTAAGAACTTAAAAAAAAAAAAATCAAAATGGCCGCCACCATGGGGGTGCACGA  
ATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCCAG  
TCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTG  
GAGGCCAAGGAGGCCGAGAACGTACAGATGGGCTGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGA  
GAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAAGTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCTG  
GGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCGAAGCCGTCTGCGG  
GGCCAGGCCGTGCTGGCCAACAGCAGCCAGCCCTTCGAGCCCCTGCAGCTGCACATGGA  
CAAAGCCATCAGCGGCCTGCGCAGCATCACCAACCCTGCTGCGGGCGCTGGGAGCCCAGG  
AAGCCATCAGCCTCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAACCATCACCGCCGAC  
ACTTTCTGCAAACCTCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTA  
CACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGAAGCTAGGATC  
TGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATAC  
CAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTCTGTATCTGCTCCTAAT  
AAAAAGAAAGTTTCTTACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【 0 6 9 0 】

( 配列番号 1 7 7 ) S y n K - c m E P O - X b G センス鎖、非鋳型。ランダム \_\_ 1 4  
% \_\_ T。( 9 1 3 n t )

AGGAAACTTAAGAACTTAAAAAAAAAAAAATCAAAATGGCCGCCACCATGGGGGTGCACGA  
ATGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCTCTGGGCCTCCCAG  
TCCCGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTG  
GAGGCCAAGGAGGCCGAGAACGTACAGATGGGCTGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGA  
GAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAAGTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCTG  
GGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCGAAGCCGTCTGCGG  
GGCCAGGCCGTGCTGGCCAACAGCAGCCAGCCTTTTCGAGCCCCTGCAGCTGCACATGGA  
CAAAGCCATCAGCGGCCTGCGCAGCATCACCAACCCTGCTGCGGGCGCTGGGAGCCCAGG  
AAGCCATCAGCCTCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAACCATCACCGCCGAC  
ACCTTCTGCAAACCTCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTA  
CACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGAAGCTAGGATC  
TGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATAC  
CAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTCTGTATCTGCTCCTAAT  
AAAAAGAAAGTTTCTTACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【 0 6 9 1 】

( 配列番号 1 7 8 ) S y n K - c m E P O - X b G A R C - m R N A。3 ' \_\_ 最低 \_\_ T  
。( 9 1 3 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGAACUUAUAAAAAAAAAAAUCAAAUUGGCCGCCACCAUGGGGGU  
GCACGAAUGCCCCGCCUGGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGC

CUCCCAGUCCCGGGGCGCCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGU  
ACCUCCUGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACGUCACGAUGGGCUGCAGCGAAAGCUGCAG  
CCUGAACGAGAACAUCACCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGG  
AUGGAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUUGCUCAGCGAAG  
CCGUCCUGCGGGGGCCAGGCCGUGCUGGCCAACAGCAGCCAGCCCUUCGAGCCCCUGCA  
GCUGCACAUGGACAAAGCCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUACCAACCUGCUGCGGGCG  
CUGGGAGCCCAGGAAGCCAUCAGCCUCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAAC  
CAUCACCGCCGACACCUUCUGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAACUCCUCCGGGGA  
AAGCUGAAGCUGUACACGGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAG  
UGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCU  
CUAAGCUACAUAAUACCAACUACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAU  
UCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【0692】

(配列番号179) SynK - cmEPO - XbG ARC - mRNA。3' \_\_ 14% \_\_  
T。(913nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGAACUAAAAAAAAAAAAUCAAUUGGCCGCCACCAUGGGGGU  
GCACGAAUGUCCUGCCUGGCUGUGGCUCUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGC  
CUCCCAGUCCCGGGGCGCCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGU  
ACCUCCUGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACGUCACGAUGGGCUGCAGCGAAAGCUGCAG  
CCUGAACGAGAACAUCACCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGG  
AUGGAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUUGCUCAGCGAAG  
CCGUCCUGCGGGGGCCAGGCCGUGCUGGCCAACAGCAGCCAGCCCUUCGAGCCCCUGCA  
GCUGCACAUGGACAAAGCCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUACCAACCUGCUGCGGGCG  
CUGGGAGCCCAGGAAGCCAUCAGCCUCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAAC  
CAUCACCGCCGACACCUUCUGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAACUCCUCCGGGGA  
AAGCUGAAGCUGUACACGGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAG  
UGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCU  
CUAAGCUACAUAAUACCAACUACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAU  
UCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【0693】

(配列番号180) SynK - cmEPO - XbG ARC - mRNA。5' \_\_ 14% \_\_  
T。(913nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGAACUAAAAAAAAAAAAUCAAUUGGCCGCCACCAUGGGGGU  
GCACGAAUGCCCCGCCUGGCUGUGGCUGCUCUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGC  
CUCCCAGUCCCGGGGCGCCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGU  
ACCUCCUGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACGUCACGAUGGGCUGCAGCGAAAGCUGCAG  
CCUGAACGAGAACAUCACCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGG  
AUGGAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUUGCUCAGCGAAG  
CCGUCCUGCGGGGGCCAGGCCGUGCUGGCCAACAGCAGCCAGCCCUUCGAGCCCCUGCA  
GCUGCACAUGGACAAAGCCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUACCAACCUGCUGCGGGCG  
CUGGGAGCCCAGGAAGCCAUCAGCCUCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAAC  
CAUCACCGCCGACACUUCUGCAAACUCUUCGAGUCUACUCCAAUUCUCCGGGGA  
AAGCUGAAGCUGUACACGGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAG  
UGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCU  
CUAAGCUACAUAAUACCAACUACACUUAACAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAU  
UCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAA

AA  
AA

## 【 0 6 9 4 】

( 配列番号 1 8 1 ) S y n K - c m E P O - X b G A R C - m R N A 。 ランダム\_\_ 1  
4 % \_\_ T 。 ( 9 1 3 n t )

5'-cap-AGGAAACUUAAGAACUUAUAAAAAAAAAAAUCAAAAUGGCCGCCACCAUGGGGGU  
GCACGAAUGCCCCGCCUGGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCUCUGGGC  
CUCCCAGUCCCGGGCGCCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGU  
ACCUCCUGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACGUCACGAUGGGCUGCAGCGAAAGCUGCAG  
CCUGAACGAGAAUAUCACCGUCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGG  
AUGGAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUUGCUCAGCGAAG  
CCGUCCUGCGGGGGCCAGGCCGUGCUGGCCAACAGCAGCCAGCCUUUCGAGCCCCUGCA  
GCUGCACAUGGACAAAGCCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUACCAACCCUGCUGCGGGCG  
CUGGGAGCCCAGGAAGCCAUCAGCCUCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAAC  
CAUCACCGCCGACACCUUCUGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAACUUCUCCGGGGA  
AAGCUGAAGCUGUACACGGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAG  
UGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCU  
CUAAGCUACAUAUACCAACUACACUUAUACAAAUGUUGUCCCCCAAAUAGGCCAU  
UCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

10

20

## 【 0 6 9 5 】

( 配列番号 1 8 2 ) T E V - c m E P O - X b G センス鎖、非鋳型。 3 ' \_\_ 最低\_\_ T 。 ( 1 0 1 1 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCTGGCTGTGGC  
TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGC  
CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA  
CGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACA  
CCAAAGTGAACCTTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTGCGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC  
TGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCGAAGCCGTCTGCGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAA  
CAGCAGCCAGCCCTTCGAGCCCCTGCAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCGGCCTGC  
GCAGCATCACCAACCTGCTGCGGGCGCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGAC  
GCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAACCATCACCGCCGACACCTTCTGCAAACTCTTCCG  
AGTCTACAGCAACTTCTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGA  
GAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCC  
TCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATG  
TTGTCCCCCAAAATGTAGCCATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACA  
TTCTAGAA  
AA  
AAAAAAAAAAAA

30

40

## 【 0 6 9 6 】

( 配列番号 1 8 3 ) T E V - c m E P O - X b G センス鎖、非鋳型。 3 ' \_\_ 1 4 % \_\_ T 。 ( 1 0 1 1 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGTCTGCTGGCTGTGGC  
TTCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGC  
CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA

50

CGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACA  
CCAAAGTGAACCTTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC  
TGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCGAAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAA  
CAGCAGCCAGCCCTTCGAGCCCCTGCAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCGGCCTGC  
GCAGCATCACCAACCTGCTGCGGGCGCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGAC  
GCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAACCATCACCGCCGACACCTTCTGCAAACCTCTTCGG  
AGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGA  
GAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCC  
TCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATG  
TTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACA  
TTCTAGAAA  
AA  
AAAAAAAAAA

10

【 0 6 9 7 】

( 配列番号 1 8 4 ) T E V - c m E P O - X b G センス鎖、非 鋳型。 5 ' \_ 1 4 % \_ T。  
( 1 0 1 1 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCTGGCTGTGGC  
TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGC  
CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA  
CGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACA  
CCAAAGTGAACCTTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC  
TGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCGAAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAA  
CAGCAGCCAGCCCTTCGAGCCCCTGCAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCGGCCTGC  
GCAGCATCACCAACCTGCTGCGGGCGCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGAC  
GCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAACCATCACCGCCGACACTTTCTGCAAACCTCTTCGG  
AGTCTACTCCAATTTCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGA  
GAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCC  
TCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATG  
TTGTCCCCCAAATGTAGCCATTTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACA  
TTCTAGAAA  
AA  
AAAAAAAAAA

20

30

【 0 6 9 8 】

( 配列番号 1 8 5 ) T E V - c m E P O - X b G センス鎖、非 鋳型。ランダム \_ 1 4 %  
\_ T。( 1 0 1 1 n t )

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT  
CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAA  
TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCTGGCTGTGGC  
TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCTCTGGGCCTCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGC  
CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA  
CGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGAGAATATCACCGTCCCAGACA  
CCAAAGTGAACCTTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC  
TGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCGAAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAA  
CAGCAGCCAGCCTTTTCGAGCCCCTGCAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCGGCCTGC  
GCAGCATCACCAACCTGCTGCGGGCGCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGAC  
GCGGCCAGCGCCGCCCACTCCGAACCATCACCGCCGACACCTTCTGCAAACCTCTTCGG  
AGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACGGGGGAGGCCTGCAGGA  
GAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCC

40

50

TCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATG  
TTGTCCCCCAAATGTAGCCATTCTGATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACA  
TTCTAGAAA  
AA  
AAAAAAAAAA

【0699】

(配列番号186) TEV - c m E P O - X b G A R C - m R N A。3' \_\_最低\_\_ T。  
(1011nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGGCAGAAUGCCCCGCCU  
GGCUGUGGCUGCUCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGCCUCCCAGUCCCGGGCGC  
CCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUGGAGGCCAAG  
GAGGCCGAGAACGUCACGAUGGGCUGCAGCGAAAGCUGCAGCCUGAACGAGAACAUCA  
CCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCA  
GGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUCAGCGAAGCCGUCCUGCGGGGCCAG  
GCCGUGCUGGCCAACAGCAGCCAGCCUUCGAGCCCCUGCAGCUGCACAUGGACAAAG  
CCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUACCAACCUGCUGCGGGCGCUGGGAGCCCAGGAAGC  
CAUCAGCCUCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACCAUACCCGCCGACACCU  
UCUGCAAACUCUCCGAGUCUACAGCAACUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACAC  
GGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUG  
GUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACC  
AACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCCAAUUGUAGCCAUUCGUUUCUGCUCCUAA  
UAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【0700】

(配列番号187) TEV - c m E P O - X b G A R C - m R N A。3' \_\_14%\_\_ T。  
(1011nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGGCAGAAUGUCCUGCC  
UGGCUGUGGCUUCUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGCCUCCCAGUCCCGGGCG  
CCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUGGAGGCCAA  
GGAGGCCGAGAACGUCACGAUGGGCUGCAGCGAAAGCUGCAGCCUGAACGAGAACAUC  
ACCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGC  
AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUCAGCGAAGCCGUCCUGCGGGGCCA  
GGCCGUGCUGGCCAACAGCAGCCAGCCUUCGAGCCCCUGCAGCUGCACAUGGACAAA  
GCCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUACCAACCUGCUGCGGGCGCUGGGAGCCCAGGAAG  
CCAUCAGCCUCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACCAUACCCGCCGACACC  
UUCUGCAAACUCUCCGAGUCUACAGCAACUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACA  
CGGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCU  
GGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAUACC  
CAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCCAAUUGUAGCCAUUCGUUUCUGCUCCUA  
AUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AA

【0701】

(配列番号188) TEV - c m E P O - X b G A R C - m R N A。5' \_\_14%\_\_ T。  
(1011nt)

10

20

30

40

50

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUAUUUCUUUUAAAGCAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGCACGAAUGCCCCGCCU  
GGCUGUGGCUGCUCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGGCCUCCAGUCCCGGGCGC  
CCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCCUGGAGGCCAAG  
GAGGCCGAGAACGUCACGAUGGGCUGCAGCGAAAGCUGCAGCCUGAACGAGAACAUA  
CCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCA  
GGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUCAGCGAAGCCGUCCUGCGGGGCCAG  
GCCGUGCUGGCCAACAGCAGCCAGCCCUUCGAGCCCCUGCAGCUGCACAUGGACAAAG  
CCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUACCAACCCUGCUGCGGGCGCUGGGAGCCCAGGAAGC  
CAUCAGCCUCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACCAUACCCGCCGACACUU  
UCUGCAAACUCUUCGAGUCUACUCCAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACAC  
GGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUG  
GUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAAGCUACAUAAUACC  
AACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAA  
UAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10

【0702】

(配列番号189)TEV-cmEPO-XbG ARC-mRNA。ランダム\_\_14  
%\_\_T。(1011nt)

20

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA  
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUAUUUCUUUUAAAGCAAAGCAAUUU  
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGGUGCACGAAUGCCCCGCCU  
GGCUGUGGCUGCUCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGGCCUCCAGUCCCGGGCGC  
CCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCCUGGAGGCCAAG  
GAGGCCGAGAACGUCACGAUGGGCUGCAGCGAAAGCUGCAGCCUGAACGAGAAUAUCA  
CCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCA  
GGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUCAGCGAAGCCGUCCUGCGGGGCCAG  
GCCGUGCUGGCCAACAGCAGCCAGCCUUUCGAGCCCCUGCAGCUGCACAUGGACAAAG  
CCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUACCAACCCUGCUGCGGGCGCUGGGAGCCCAGGAAGC  
CAUCAGCCUCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACCAUACCCGCCGACACCU  
UCUGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAACUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACAC  
GGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUG  
GUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAAGCUACAUAAUACC  
AACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAA  
UAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

30

【0703】

40

実施例G

Fluc・Photinusルシフェラーゼ(Fluc+、Promega;Fluc)  
の鋳型およびmRNA

【0704】

Flucの鋳型の組成を表11に示す。

【0705】

## 【表 1 1】

表 11: Fluc の非鋳型ヌクレオチド T 組成

hEPO	T%
Fluc_最低_T	14.3
Fluc_3'_16%T	16.0
Fluc_3'_18%T	18.0
Fluc_3'_20%T	20.0
Fluc_5'_16%T	15.9
Fluc_5'_18%T	18.0
Fluc_5'_20%T	20.0
Fluc_ランダム_16%	16.0
Fluc_ランダム_18%	18.0
Fluc_ランダム_20%	20.0

10

20

## 【0706】

F l u c O R F 参照。センス鎖、非鋳型。F l u c \_\_プラス\_\_p G L 3 \_\_P r o m e g a ( U 4 7 2 9 5 . 2 : 8 8 - 1 7 4 0 クローニングベクター p G L 3 - B a s i c ) 。  
( 配列番号 1 9 0 )

atggaagacgccccaaacataaagaaaggcccgcgccattctatccgctggaagatggaaccgctggaga  
gcaactgcataaggctatgaagagatacgccctggttcctggaacaattgcttttacagatgcacatatcgagg  
tgacatcacttacgctgagtacttcgaaatgtccgttcggttggcagaagctatgaaacgatatgggctgaat  
acaaatcacagaatcgctgatgcagtgaaaactctcttcaattctttatgccgggtgttgggcgcggtatttatcg  
gagttgcagttgcgcccgcgaacgacatttataatgaacgtgaattgctcaacagtatgggcatttcgcagcct  
accgtggtgttcgtttccaaaaaggggttgcaaaaaattttgaacgtgcaaaaaaagctcccaatcatccaaaa  
aattattatcatggattctaaaacggattaccagggtttcagtcgatgtacacgttcgtcacatctcatctacct  
cccggttttaatgaatacgaattttgtgccagagtccttcgatagggacaagacaattgcactgatcatgaactcc  
tctggatctactggtctgcctaaagggtgtcgtctgcctcatagaactgcctgcgtgagattctcgcatgccaga  
gatcctatttttggcaatcaaatcattccggatactgcgattttaagtgttgttcattccatcacgggttttggat  
gtttactacactcggatatttgatatgtggatttcgagtcgtcttaattgatagatttgaagaagagctgtttctg  
aggagccttcaggattacaagattcaaagtgcgctgctggtgccaacctattctccttcttcgccccaaagcac  
tctgattgacaaatacgaatttatctaatttacacgaaattgcttctggtggcgctccccctcttaaggaagtcgg  
ggaagcgggttgccaagagggttccatctgccagggtatcaggcaaggatatgggctcactgagactacatcagct  
attctgattacaccgagggggatgataaacggggcgcggtcggttaaagtgttccatttttgaagcgaaggt  
tgtggatctggataccgggaaaacgctgggcgttaatacaagaggcgaactgtgtgtgagaggtcctatgatt  
atgtccggttatgtaaacaatccggaagcgaccaacgccttgattgacaaggatggatggctacattctggag  
acatagcttactgggacgaagacgaacacttcttcacgttgaccgcctgaagtctctgattaagtacaaaggc  
tatcagggtggctcccgtgaattggaatccatcttgctccaacaccccaacatcttcgacgcagggtgtcgcagg  
tcttcccagcatgacgccggtgaacttcccgcgcggtgtgttttggagcacggaaagacgatgacggaa  
aaagagatcgtggattacgtcgccagtcaagtaacaaccgcgaaaaagtgtgcgcggaggaggtgtgtttgtgg  
acgaagtaccgaaaggtcttaccggaaaaactcgacgcaagaaaaatcagagagatcctcataaaggccaaga  
agggcggaagatcgccgtgtaa

30

40

## 【0707】

( 配列番号 1 9 1 ) F l u c センス鎖、非鋳型。最低\_\_T。  
ATGGAAGACGCCAAAAACATAAAGAAAGGCCCGCGCCATTCTACCCGCTGGAAGACGG

50



AACCGCCGGAGAGCAACTGCACAAGGCCATGAAGAGATACGCCCTGGTGCCCGGAACAA  
TCGCCCTTACAGACGCACACATCGAGGTGGACATCACCTACGCCGAGTACTTCGAAATG  
AGCGTGCGGCTGGCAGAAGCCATGAAACGATACGGGCTGAACACAAACCACAGAATCGT  
CGTATGCAGCGAAAACAGCCTGCAATTCTTCATGCCGGTGCTGGGCGCGCTGTTTCATCG  
GAGTGGCAGTGGCGCCCCGCGAACGACATCTACAACGAACGGGAACTGCTCAACAGCATG  
GGCATCAGCCAGCCCACCGTGGTGTTCGTGAGCAAAAAGGGGCTGCAAAAAATCCTGAA  
CGTGCAAAAAAAGCTCCCAATCATCCAAAAAATCATCATCATGGACAGCAAAACGGACT  
ACCAGGGATTCCAGAGCATGTACACGTTTCGTACAAAGCCACCTACCCCCGGCTTCAAC  
GAATACGACTTCGTGCCAGAGAGCTTCGACAGGGACAAGACAATCGCACTGATCATGAA  
CAGCAGCGGAAGCACCGGCCTGCCCAAAGGCGTCGCCCTGCCCCACAGAACC GCCTGCG 10  
TGAGATT CAGCCACGCCAGAGACCCCATCTTCGGCAACCAAATCATCCCGGACACCGCG  
ATCCTGAGCGTGGTGCCATTCCACCACGGCTTCGGAATGTTCAACCACTCGGATACCT  
GATATGCGGATTCCGAGTCGTCTTGATGTACAGATTCGAGGAGGAGCTGTTCTTGAGGA  
GCCTGCAGGACTACAAGATCCAAAGCGCGCTGCTGGTGCCAACCCTATTAGCTTCTTC  
GCCAAAAGCACCTTGATCGACAAATACGACCTGAGCAACCTGCACGAAATCGCCAGCGG  
CGGCGCCCCCTCAGCAAGGAAGTCGGGGAAGCGGTGGCCAAGAGGTTCCACCTGCCAG  
GCATCAGGCAAGGATACGGGCTCACCGAGACCACAAGCGCCATCCTGATCACACCCGAG  
GGGGACGACAAACCGGGCGCGGTTCGGCAAAGTGGTGCCATTCTTCGAAGCGAAGGTGGT  
GGACCTGGACACCGGGAAAACGCTGGGCGTGAACCAAAGAGGCGAACTGTGCGTGAGAG  
GCCCCATGATCATGAGCGGCTACGTAAACAACCCGGAAGCGACCAACGCCCTGATCGAC 20  
AAGGACGGATGGCTACACAGCGGAGACATAGCCTACTGGGACGAAGACGAACACTTCTT  
CATCGTGGACCGCCTGAAGTCCCTGATCAAGTACAAAGGCTACCAGGTGGCCCCCGCCG  
AACTGGAAGCATCCTGCTCCAACACCCCAACATCTTCGACGCAGGCGTCGCAGGCCTG  
CCCGACGACGACGCCGGCGAACTGCCCGCCGCGTGGTGGTGCTGGAGCACGGAAAGAC  
GATGACGGAAAAAGAGATCGTGGACTACGTGCCAGCCAAGTAACAACCGCGAAAAAGC  
TGCGCGGAGGAGTGGTGTTCGTGGACGAAGTACCGAAAGGCCTGACCGGAAAACCTCGAC  
GCAAGAAAAATCAGAGAGATCCTCATAAAGGCCAAGAAGGGCGGAAAGATCGCCGTGTA  
A

【 0 7 0 8 】

( 配列番号 1 9 2 ) F l u c センス鎖、非鋳型。 3 ' \_ 1 6 % \_ T。

ATGGAAGACGCCAAAAACATAAAGAAAGGCCCGGCGCCATTCTATCCGCTGGAAGATGG  
AACCGCTGGAGAGCAACTGCATAAGGCTATGAAGAGATACGCCCTGGTTCTTGGAACAA  
TTGCTTTTACAGATGCACATATCGAGGTGGACATCACTTACGCTGAGTACTTCGAAATG  
TCCGTTTCGGTTGGCAGAAGCTATGAAACGATATGGGCTGAATACAAATCACAGAATCGT  
CGTATGCAGTGAAAACCTCTCTTCAATTCTTTATGCCGGTGTTGGGCGCGTTATTTATCG  
GAGTGGCAGTGGCGCCCCGCGAACGACATCTACAACGAACGGGAACTGCTCAACAGCATG  
GGCATCAGCCAGCCCACCGTGGTGTTCGTGAGCAAAAAGGGGCTGCAAAAAATCCTGAA  
CGTGCAAAAAAAGCTCCCAATCATCCAAAAAATCATCATCATGGACAGCAAAACGGACT  
ACCAGGGATTCCAGAGCATGTACACGTTTCGTACAAAGCCACCTACCCCCGGCTTCAAC  
GAATACGACTTCGTGCCAGAGAGCTTCGACAGGGACAAGACAATCGCACTGATCATGAA 40  
CAGCAGCGGAAGCACCGGCCTGCCCAAAGGCGTCGCCCTGCCCCACAGAACC GCCTGCG  
TGAGATT CAGCCACGCCAGAGACCCCATCTTCGGCAACCAAATCATCCCGGACACCGCG  
ATCCTGAGCGTGGTGCCATTCCACCACGGCTTCGGAATGTTCAACCACTCGGATACCT  
GATATGCGGATTCCGAGTCGTCTTGATGTACAGATTCGAGGAGGAGCTGTTCTTGAGGA  
GCCTGCAGGACTACAAGATCCAAAGCGCGCTGCTGGTGCCAACCCTATTAGCTTCTTC  
GCCAAAAGCACCTTGATCGACAAATACGACCTGAGCAACCTGCACGAAATCGCCAGCGG  
CGGCGCCCCCTCAGCAAGGAAGTCGGGGAAGCGGTGGCCAAGAGGTTCCACCTGCCAG  
GCATCAGGCAAGGATACGGGCTCACCGAGACCACAAGCGCCATCCTGATCACACCCGAG  
GGGGACGACAAACCGGGCGCGGTTCGGCAAAGTGGTGCCATTCTTCGAAGCGAAGGTGGT  
GGACCTGGACACCGGGAAAACGCTGGGCGTGAACCAAAGAGGCGAACTGTGCGTGAGAG 50



## 【表 13】

表 13:面積密度

マウス EPO	面積密度
UTP	17,874
5MC	11,238
5MeOU	4,801
5MC/5MeOU	3,386

10

## 【0714】

## 実施例 I

ARC - mRNA の低下した免疫原性

図 12 は、本発明の翻訳可能分子に対する低下した免疫原性の結果を示す。図 12 は、本発明の cmEPO ARC - RNA によりヒト樹状細胞 (DC) において生成される、IFN - a に関するサイトカインアッセイの結果を示す。他の NTP と共に UTP のみにより、または他の NTP と共に 5MeOU により、または他の NTP と共に 5MC / 5MeOU の組合せにより、ARC - RNA を合成した。5MC および 5MeOU は、合成において 100% で使用された。5MeOU または 5MC / 5MeOU の組合せにより合成された ARC - RNA は、IFN - a の生成において著しく低下した免疫原性を示した。

20

## 【0715】

図 13 は、本発明の翻訳可能分子に対する低下した免疫原性の結果を示す。図 13 は、本発明の cmEPO ARC - RNA によりヒト樹状細胞 (DC) において生成される、ランテスに関するサイトカインアッセイの結果を示す。他の NTP と共に UTP のみにより、または他の NTP と共に 5MeOU により、または他の NTP と共に 5MC / 5MeOU の組合せにより、ARC - RNA を合成した。5MC および 5MeOU は、合成において 100% で使用された。5MeOU または 5MC / 5MeOU の組合せにより合成された ARC - RNA は、ランテスの生成において著しく低下した免疫原性を示した。

30

## 【0716】

図 14 は、本発明の翻訳可能分子に対する低下した免疫原性の結果を示す。図 14 は、本発明の cmEPO ARC - RNA によりヒト樹状細胞 (DC) において生成される、IL - 6 に関するサイトカインアッセイの結果を示す。他の NTP と共に UTP のみにより、または他の NTP と共に 5MeOU により、または他の NTP と共に 5MC / 5MeOU の組合せにより、ARC - RNA を合成した。5MC および 5MeOU は、合成において 100% で使用された。5MeOU または 5MC / 5MeOU の組合せにより合成された ARC - RNA は、IL - 6 の生成において著しく低下した免疫原性を示した。

## 【0717】

図 15 は、本発明の翻訳可能分子に対する低下した免疫原性の結果を示す。図 15 は、本発明の cmEPO ARC - RNA によりヒト樹状細胞 (DC) において生成される、MIP - 1a に関するサイトカインアッセイの結果を示す。他の NTP と共に UTP のみにより、または他の NTP と共に 5MeOU により、または他の NTP と共に 5MC / 5MeOU の組合せにより、ARC - RNA を合成した。5MC および 5MeOU は、合成において 100% で使用された。5MeOU または 5MC / 5MeOU の組合せにより合成された ARC - RNA は、MIP - 1a の生成において著しく低下した免疫原性を示した。

40

## 【0718】

## 実施例 J

ARC - mRNA の増強された発現

50

図16は、本発明の翻訳可能分子のためのインビボにおける驚くほど増加したヒトEPOタンパク質産生の結果を示す。図16は、hEPO ARC-mRNAを0.3mg/kg用量でマウスに注射した後の、hEPOタンパク質発現に関する結果を示す。マウス血清におけるhEPOをELISAによって測定した。他のNTPと共に5MeOUを使用して、低下したT組成の鋳型によりARC-RNAを合成した。5MeOUは、合成において100%で使用された。低下したT組成の鋳型を使用して5MeOUにより合成されたARC-RNAは、インビボにおける著しく増加したタンパク質産生を示し、約2倍増加した。

#### 【0719】

図17は、本発明の翻訳可能分子のためのインビボにおける驚くほど増加したカニクイザルEPOタンパク質産生の結果を示す。図17は、cmEPO ARC-mRNAを0.3mg/kg用量でマウスに注射した後の、cmEPOタンパク質発現に関する結果を示す。マウス血清におけるcmEPOをELISAによって測定した。他のNTPと共に5MeOUを使用して、低下したT組成の鋳型によりARC-RNAを合成した。5MeOUは、合成において100%で使用された。低下したT組成の鋳型を使用して5MeOUにより合成されたARC-RNAは、インビボにおける著しく増加したタンパク質産生を示し、3倍を超えて増加した。

#### 【0720】

図18は、本発明の翻訳可能分子のためのインビボにおける驚くほど増加したヒトF9タンパク質産生の結果を示す。図18は、hF9 ARC-mRNAを0.3mg/kg用量でマウスに注射した後の、hF9タンパク質発現に関する結果を示す。マウス血清におけるhF9をELISAによって測定した。他のNTPと共に5MeOUを使用して、低下したT組成の鋳型によりARC-RNAを合成した。5MeOUは、合成において100%で使用された。低下したT組成の鋳型を使用して5MeOUにより合成されたARC-RNAは、インビボにおける著しく増加したタンパク質産生を示し、約2倍増加した。

#### 【0721】

図19は、本発明の翻訳可能分子のためのインビボにおける驚くほど増加したヒトアディポネクチンタンパク質産生の結果を示す。図19は、hAdipo ARC-mRNAを0.3mg/kg用量でマウスに注射した後の、hAdipoタンパク質発現に関する結果を示す。マウス血清におけるhAdipoをELISAによって測定した。他のNTPと共に5MeOUを使用して、低下したT組成の鋳型によりARC-RNAを合成した。5MeOUは、合成において100%で使用された。低下したT組成の鋳型を使用して5MeOUにより合成されたARC-RNAは、インビボにおける著しく増加したタンパク質産生を示し、約2倍増加した。

#### 【0722】

図20は、本発明の翻訳可能分子のためのインビボにおける驚くほど増加したヒトAATタンパク質産生の結果を示す。図20は、hAAT ARC-mRNAを0.3mg/kg用量でマウスに注射した後の、hAATタンパク質発現に関する結果を示す。マウス血清におけるhAATをELISAによって測定した。他のNTPと共に5MeOUを使用して、低下したT組成の鋳型によりARC-RNAを合成した。5MeOUは、合成において100%で使用された。低下したT組成の鋳型を使用して5MeOUにより合成されたARC-RNAは、インビボにおける著しく増加したタンパク質産生を示し、最大約4倍増加した。

#### 【0723】

#### 実施例K

#### ARC-mRNAの低下した免疫原性

図21は、インビボにおける本発明の翻訳可能分子に対する低下した免疫原性の結果を示す。図21は、本発明のhEPO ARC-RNA(5MeOU)を使用してマウスにおいて生成され、注射6時間後に血清において検出される、サイトカインアッセイの結果を示す。5MeOUおよび低下したT組成の鋳型により合成されたARC-RNAは、同

10

20

30

40

50

じ配列を有し、天然ヌクレオチドのみを含有する合成 mRNA と比較して、著しく低下した免疫原性を示した。h E P O A R C - R N A ( 5 M e O U ) は、U T P 対照と比較して、インビボでサイトカイン応答を刺激しなかった。

【 0 7 2 4 】

本明細書で特に言及されているあらゆる刊行物、特許および文献は、あらゆる目的のため、参照により本明細書に組み込まれている。

【 0 7 2 5 】

記載されている特定の方法論、プロトコール、材料および試薬は、変動し得るため、本発明が、これらに限定されないことが理解される。本明細書で使用されている用語法が、単に特定の実施形態を記載することを目的としており、添付の特許請求の範囲によって包

10

含されるであろう本発明の範囲の限定を意図するものではないことも理解されたい。

【 0 7 2 6 】

本明細書において、また、添付の特許請求の範囲において、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」が、文脈がそれ以外を明らかに指示しない限り、複数の参照を含むことに留意する必要がある。同様に、用語「1つの(a)」[または「1つの(an)」]、「1つまたは複数の」および「少なくとも1つ」は、本明細書で互換的に使用することができる。用語「を含む(comprise)」、「を含み(comprises)」、「を含んでいる(comprising)」、「を含有している(containing)」、「を含んでいる(including)」および「を有している(having)」を互換的に使用することができる

20

【 0 7 2 7 】

さらなる詳述なしで、当業者は、上の記載に基づいて、本発明をその全範囲まで利用することができると考えられる。したがって、次の特異的实施形態は、単に例証的なものとして解釈されるべきであり、決して本開示の残りを限定するものではない。

【 0 7 2 8 】

本明細書に開示されている全特色は、いずれかの組合せで組み合わせることができる。本明細書に開示されている各特色は、同じ、均等なまたは同様の目的に適う代替の特色によって置き換えることができる。

30

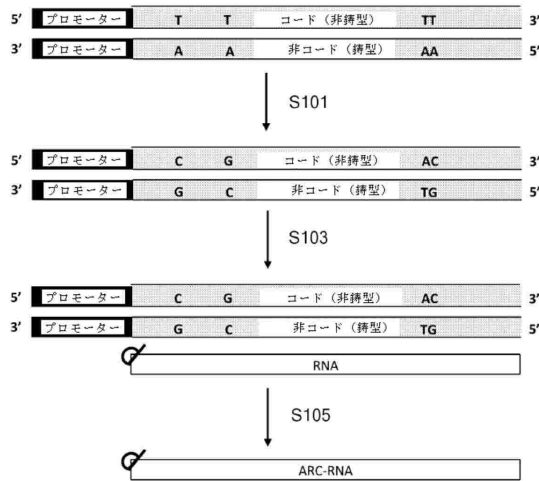
40

50

【図面】

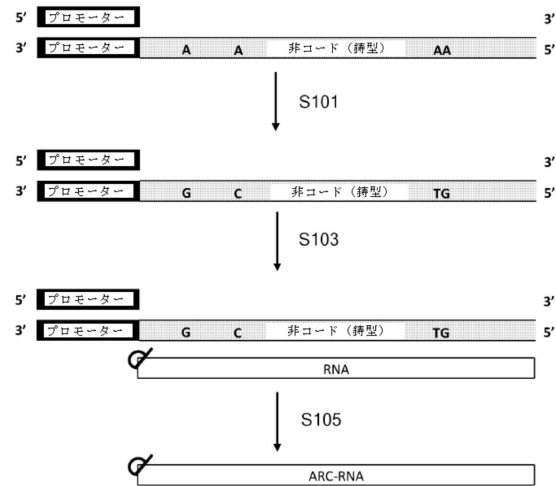
【図 1】

FIG. 1



【図 2】

FIG. 2

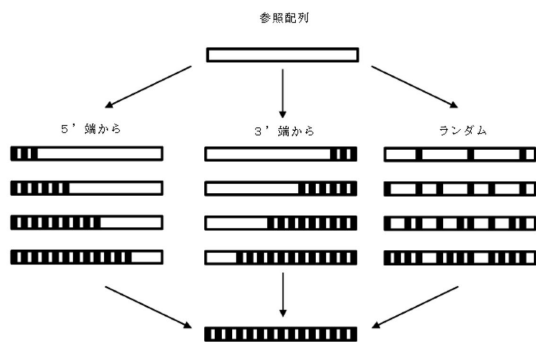


10

20

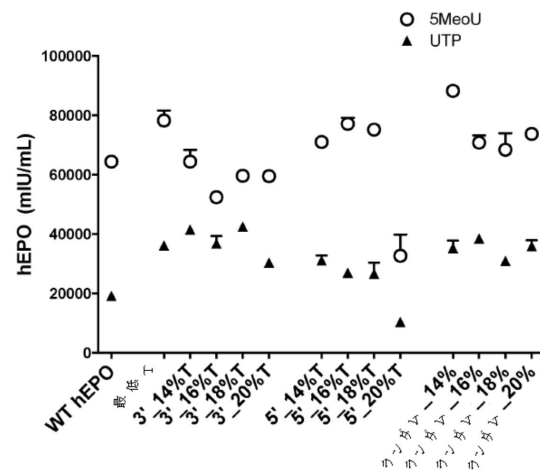
【図 3】

FIG. 3



【図 4】

FIG. 4



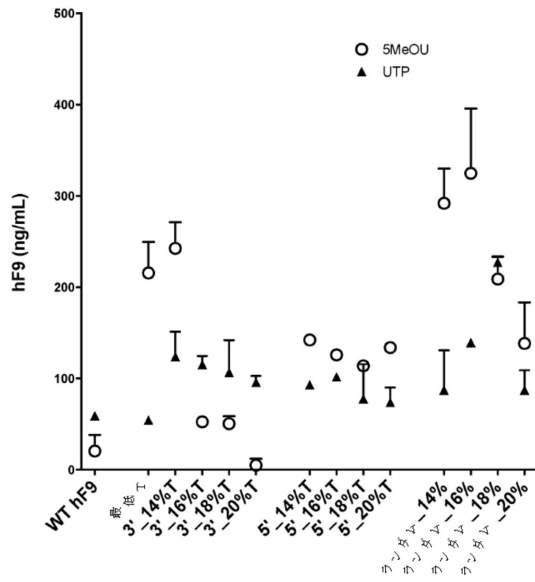
30

40

50

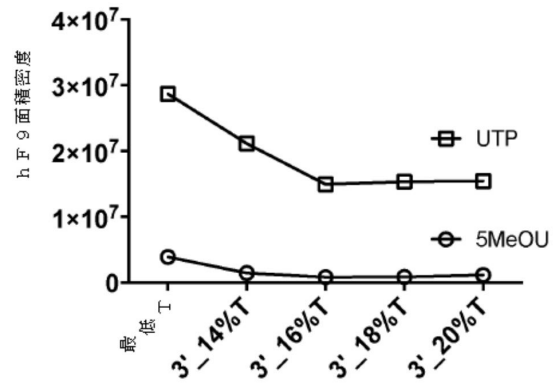
【図 5】

FIG. 5



【図 6】

FIG. 6

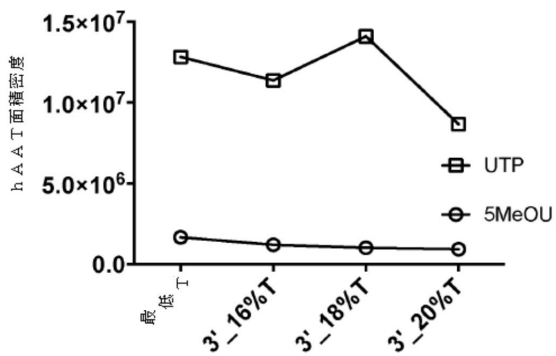


10

20

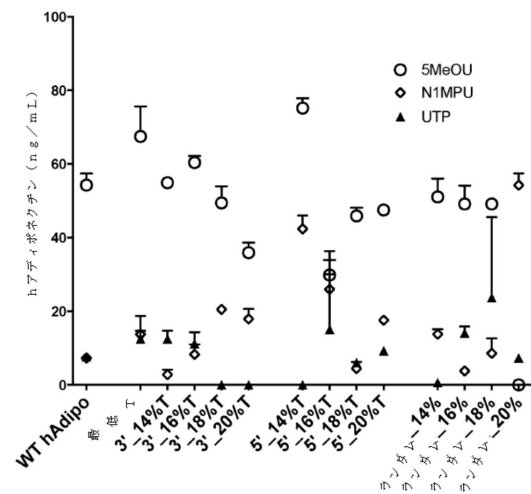
【図 7】

FIG. 7



【図 8】

FIG. 8



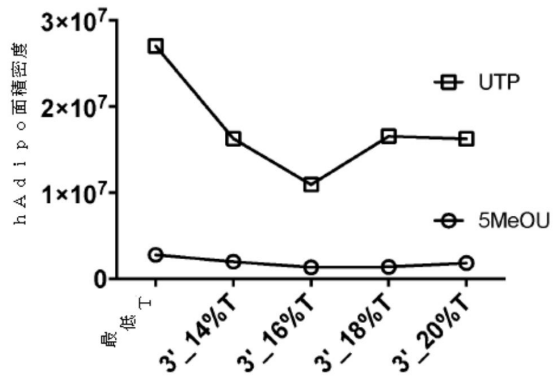
30

40

50

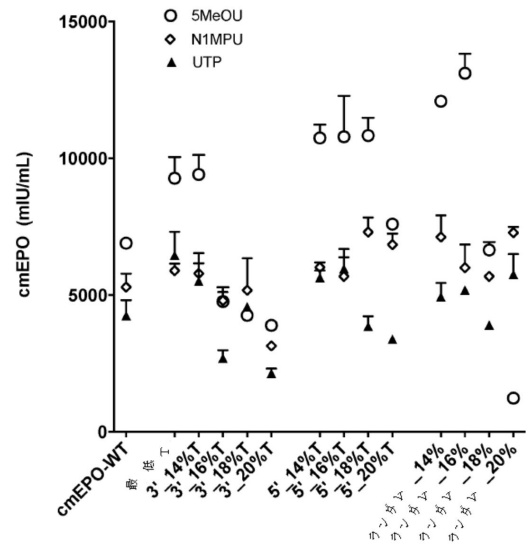
【図 9】

FIG. 9



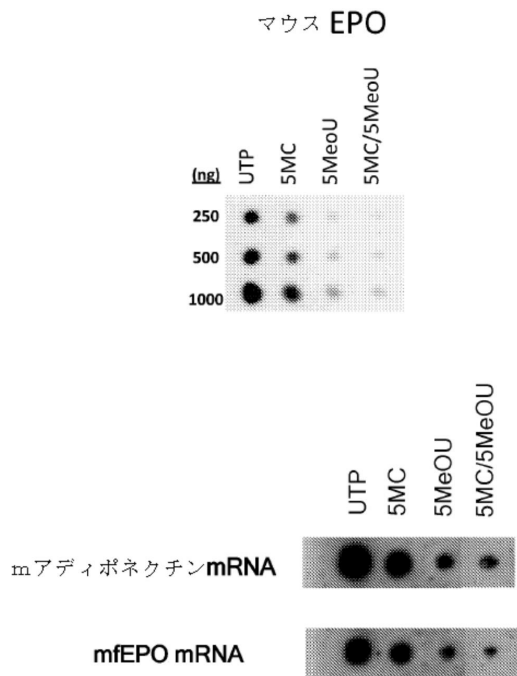
【図 10】

FIG. 10



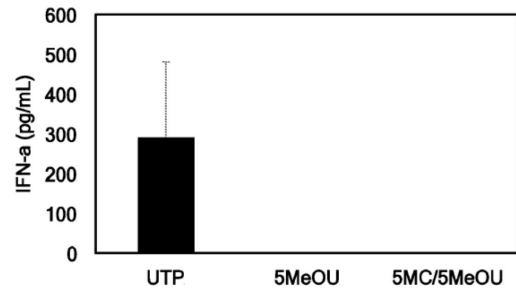
【図 11】

FIG. 11



【図 12】

FIG. 12



10

20

30

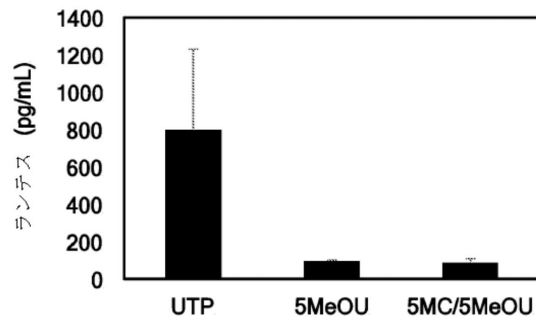
40

50



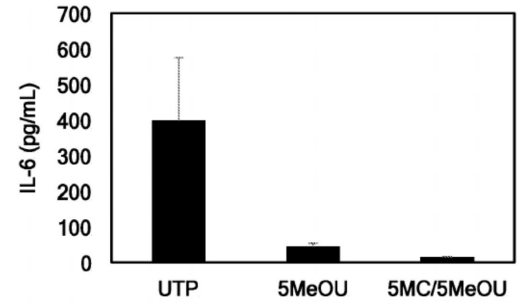
【図 1 3】

FIG. 13



【図 1 4】

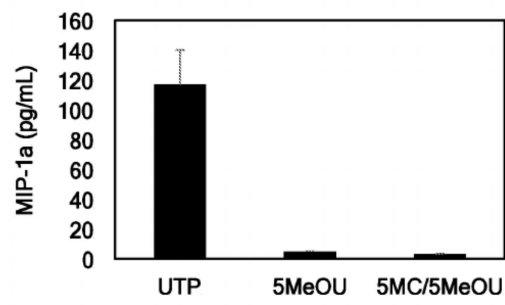
FIG. 14



10

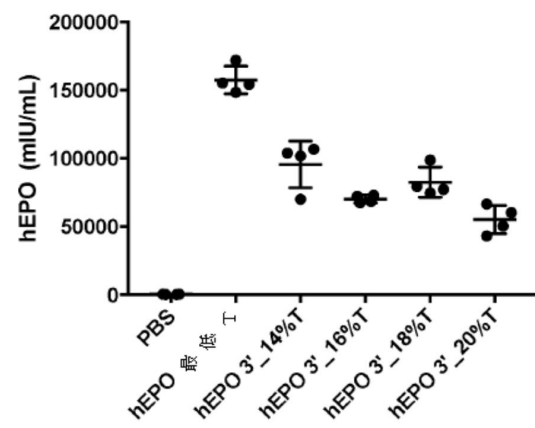
【図 1 5】

FIG. 15



【図 1 6】

FIG. 16



20

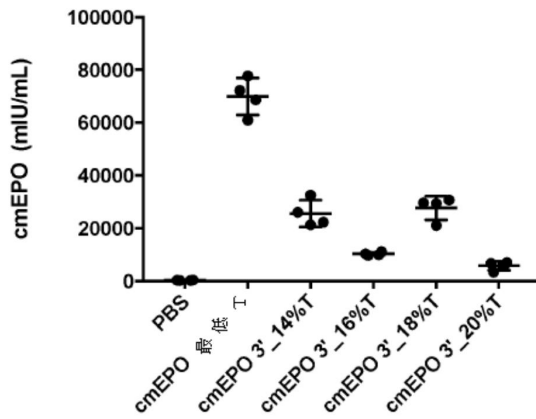
30

40

50

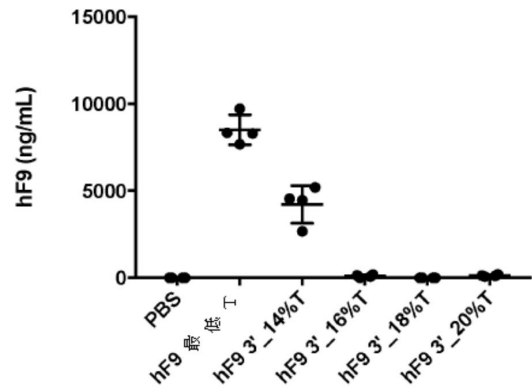
【図 17】

FIG. 17



【図 18】

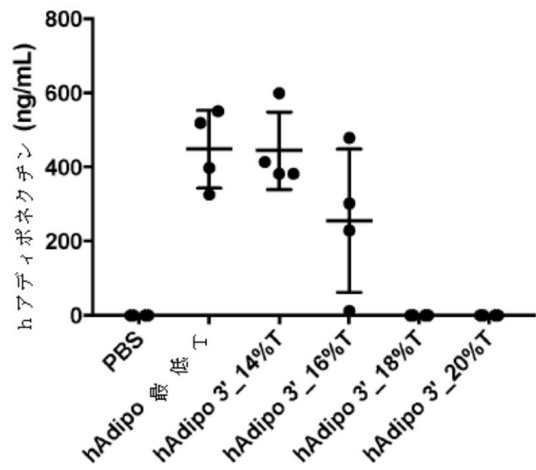
FIG. 18



10

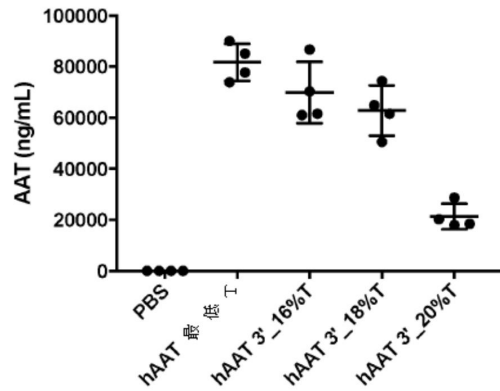
【図 19】

FIG. 19



【図 20】

FIG. 20



20

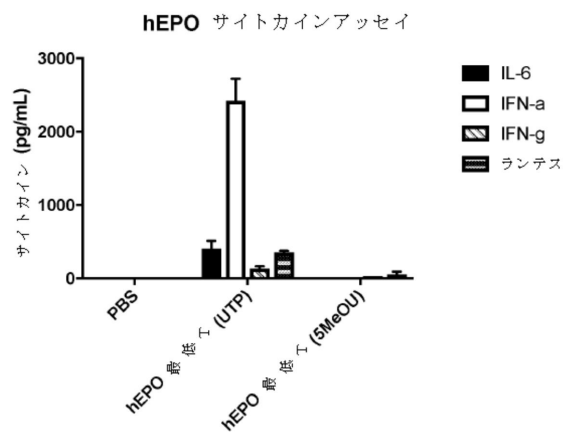
30

40

50

## 【図 2 1】

FIG. 21



10

## 【配列表】

[0007674077000001.app](#)

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

<b>A 6 1 P</b>	<b>35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>35/00</b>	
<b>A 6 1 P</b>	<b>43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>43/00</b>	<b>1 1 1</b>
<b>C 1 2 N</b>	<b>15/10</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 1 2 N</b>	<b>15/10</b>	<b>Z</b>
<b>C 1 2 N</b>	<b>15/12</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 1 2 N</b>	<b>15/12</b>	
<b>C 1 2 N</b>	<b>15/63</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 1 2 N</b>	<b>15/63</b>	<b>Z</b>

米国(US)

ア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0 6 2 8 番、スウィート 2 5 0

## (72)発明者

キヨシ・タチカワ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0 6 2 8 番、スウィート 2 5 0

## (72)発明者

パドマナブ・チブクラ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0 6 2 8 番、スウィート 2 5 0

## (72)発明者

ダイキ・マツダ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0 6 2 8 番、スウィート 2 5 0

## (72)発明者

アリサ・ケイル

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ 1 0 6 2 8 番、スウィート 2 5 0

## 合議体

審判長 上條 肇

審判官 田中 耕一郎

審判官 中村 浩

## (56)参考文献

米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 2 3 7 1 3 4 ( U S , A 1 )

特表 2 0 1 5 - 5 3 5 4 3 0 号公報 ( J P , A )

特表 2 0 1 5 - 5 3 4 8 1 7 号公報 ( J P , A )

特表 2 0 1 6 - 5 2 7 9 0 8 号公報 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 6 / 7 0 1 6 6 ( W O , A 1 )

Bioconjugate Chemistry, 2016年, 発行日, Vol.27, pp.849-853