

(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 アクトウラス・セラピューティクス・ インコーポレイテッド Arcturus Therapeutic ics, Inc. アメリカ合衆国92121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10628、スヴィート250 |
| (86)(22)出願日 | 平成30年2月27日(2018.2.27) | | |
| (65)公表番号 | 特表2020-510426(P2020-510426A) | | |
| (43)公表日 | 令和2年4月9日(2020.4.9) | | |
| (86)国際出願番号 | PCT/US2018/020018 | | |
| (87)国際公開番号 | WO2018/160592 | | |
| (87)国際公開日 | 平成30年9月7日(2018.9.7) | | |
| 審査請求日 | 令和3年2月25日(2021.2.25) | (74)代理人 | 100145403 弁理士 山尾 憲人 |
| 審判番号 | 不服2022-21161(P2022-21161/J 1) | (74)代理人 | 100170520 弁理士 笹倉 真奈美 |
| 審判請求日 | 令和4年12月27日(2022.12.27) | (72)発明者 | パトララニー・リンフォン アメリカ合衆国92121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10628、スヴィート250 最終頁に続く |
| (31)優先権主張番号 | 62/465,073 | | |
| (32)優先日 | 平成29年2月28日(2017.2.28) | | |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | | | |

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(I I)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ビ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、ADIPQQ、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

30

である、請求項1に記載の組成物。

【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、インビ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鑄型を含む、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が、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_S L .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產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產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产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。

【 0 0 1 1 】

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のオーブ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。

【 0 0 1 2 】

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のオーブ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。

【 0 0 1 3 】

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。

【 0 0 1 4 】

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。

【 0 0 1 5 】

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。

【 0 0 1 6 】

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。

【 0 0 1 7 】

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。

【 0 0 1 8 】

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。

【 0 0 1 9 】

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

10

20

30

40

50

クスピボまたはインピボであり得る。

【0020】

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mRNA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mRNA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。

【0021】

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mRNA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

【0022】

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。

【0023】

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。

【0024】

ある特定の実施形態では、本発明は、翻訳可能RNA分子を含有する組成物を哺乳類に投与することにより、インピ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

【0025】

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、インピトロまたはインピ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。

【0026】

本発明の実施形態は、次のものを含む：

【0027】

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RNAであって、RNA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mRNAと比較して、少なくとも20%低下しており、RNAが、1個または複数の5'-メトキシウリジンを含有する、RNA。

30

【0028】

RNAにおけるウリジンの10~100%が、5'-メトキシウリジンである、上述のRNA。1個または複数の5'-メチルシチジンを含有する、上述のRNA。RNAにおけるシチジンの10~100%が、5'-メチルシチジンである、上述のRNA。

【0029】

RNA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mRNAと比較して、少なくとも35%低下している、上述のRNA。

40

【0030】

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翻訳可能である、上述のRNA。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翻訳可能である、上述のRNA。

【0031】

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RNA。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RNA。

50

【 0 0 3 2 】

インビトロ、エクスピボまたはインビボで翻訳可能である、上述の R N A。50 ~ 150,000 個のヌクレオチドを含む、上述の R N A。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 R N A。

【 0 0 3 3 】

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 m R N A 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 R N A。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 m R N A 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 R N A。

10

【 0 0 3 4 】

標的ポリペプチドまたはタンパク質が、E P O、A A T、A D I P O Q、F 9、T T R および B I R C 5 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 R N A。

【 0 0 3 5 】

本発明の実施形態は、上述の R N A をコードする D N A をさらに企図する。

【 0 0 3 6 】

一部の態様では、本発明は、上述の R N A 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。

【 0 0 3 7 】

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

【 0 0 3 8 】

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 D N A 鑄型であって、D N A 鑄型が、非コード配列鑄型領域を含み、非コード配列鑄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、鑄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、D N A 鑄型を含む。

30

【 0 0 3 9 】

D N A 鑄型は、二本鎖であり得、非コード鑄型鎖に相補的なコード非鑄型鎖 (c o d i n g n o n - t e m p l a t e s t r a n d) を含むことができる。D N A 鑄型は、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、鑄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。D N A 鑄型は、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。D N A 鑄型は、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。D N A 鑄型は、E P O、A A T、A D I P O Q、F 9、T T R および B I R C 5 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。D N A 鑄型は、プラスミド、直鎖状ポリヌクレオチド、P C R 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 R N A を含むことができる。

40

【 0 0 4 0 】

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 R N A コード領域を有する R N A を作製するためのプロセスであって、

R N A をコードする非コード鑄型領域を含む D N A 分子を提供することであって、R N A コード領域をコードする非コード鑄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、鑄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鑄型領域を転写して、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'-メトキシリジンおよび5'-メチルシリジンであり得る。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'-ヒドロキシリジン、5'-メチルシリジン、5',6'-ジヒドロ-5'-メチルシリジン、2'-O-メチルシリジン、2'-O-メチル-5'-メチルシリジン、2'-フルオロ-2'-デオキシリジン、2'-アミノ-2'-デオキシリジン、2'-アジド-2'-デオキシリジン、4'-チオシリジン、5'-ヒドロキシメチルシリジン、5'-カルボキシリジン、5'-カルボキシメチルエステルシリジン、5'-ホルミルシリジン、5'-メトキシリジン、5'-プロピニルシリジン、5'-ブロモシリジン、5'-ヨードシリジン、5'-フルオロシリジン、シュードシリジン、2'-O-メチル-シュードシリジン、N¹-ヒドロキシシュードシリジン、N¹-メチルシュードシリジン、2'-O-メチル-N¹-メチルシュードシリジン、N¹-エチルシュードシリジン、N¹-ヒドロキシメチルシュードシ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】

上述のプロセスにおいて、鑄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、鑄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。30

【0045】

ある特定の実施形態では、DNAを転写する工程は、5'キャップと共にを行うことができる。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、ナノ粒子またはリポ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】

10

【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錆型鎖を有する二本鎖DNA分子が提供される。二本鎖DNAは、錆型鎖におけるオープンリーディングフレームを含有し、この錆型は、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、錆型において、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、錆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。

20

【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錆型鎖を有する一本鎖DNA分子が提供される。DNAは、錆型鎖におけるオープンリーディングフレームを含有し、この錆型は、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、錆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)。

30

【0053】

【図3】図3は、本発明の翻訳可能分子のための錆型を提供するための方法の実施形態を示す。錆型の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、錆型において、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。

40

【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。錆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、相補的非錆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錆型を使用して、ヒトEPO ARC-RNAを合

50

成した。5 - メトキシリジン (5 MeO U、100%) による合成も実行した。MESS ENGER MAX トランスフェクション試薬を使用して、ARC - RNA を HEP 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。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 MeO U) によるタンパク質産生を検出した。図 4 は、野生型 hEP O mRNA (UTP) と比較して、ARC - RNA (5 MeO U) の驚くほど高い翻訳効率を示す。

【0055】

【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 F9 タンパク質産生の結果を示す。鋳型鎖のオーブ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 F9 ARC - RNA を合成した。5 - メトキシリジン (5 MeO U、100%) による合成も実行した。MESS ENGER MAX トランスフェクション試薬を使用して、ARC - RNA を HEP 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。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 MeO U) によるタンパク質産生を検出した。図 5 は、野生型 hF9 mRNA (UTP) と比較して、ARC - RNA (5 MeO U) の驚くほど高い翻訳効率を示す。

10

【0056】

【図 6】図 6 は、本発明の hF9 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、dsRNA を検出するための J2 抗体）。hF9 のために翻訳可能な ARC - RNA (5 MeO U) 合成産物は、5 MeO U 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 MeO 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。本発明の ARC - RNA (5 MeO 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。

20

【0057】

【図 7】図 7 は、本発明の hAAT 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 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）。hAAT のために翻訳可能な ARC - RNA (5 MeO U) 合成産物は、5 MeO U 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 MeO 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。本発明の ARC - RNA (5 MeO 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。

30

【0058】

【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。鋳型鎖のオーブ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 ARC - RNA を合成した。5 - メトキシリジン (5 MeO U、100%) による合成も実行した。MESS ENGER MAX トランスフェクション試薬を使用して、ARC - RNA を HEP 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。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 MeO 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 mRNA (UTP) と比較して、ARC - RNA

40

50

(5MeO_U)の驚くほど高い翻訳効率を示す。ARC-RNA(5MeO_U)の翻訳効率はまた、N¹-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(5MeO_U)合成産物は、5MeO_U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(5MeO_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。本発明のARC-RNA(5MeO_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。

【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、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(5MeO_U、100%)による合成も実行した。MESSANGER MAX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(5MeO_U)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(5MeO_U)の翻訳効率はまた、N¹-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。

【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(5MeO_U)合成産物は、5MeO_U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(5MC/5MeO_U)合成産物はまた、5MC/5MeO_U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(5MC/5MeO_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。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。

【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5MeO_Uにより、または他のNTPと共に5MC/5MeO_Uの組合せにより、ARC-RNAを合成した。5MCおよび5MeO_Uは、合成において100%で使用された。5MeO_Uまたは5MC/5MeO_Uの組合せに

10

20

30

40

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。

30

【 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 組成の鑄型により 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 組成の鑄型を使用して 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 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 組成の鑄型により 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 組成の鑄型を使用して 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 / kg 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 組成の鑄型により A R C - R N A を合成した。5 M e O U は、合成において 100 % で使用された。低下した T 組成の鑄型を使用して 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 19】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、h A d i p o A R C - m R N A を 0 . 3 m g / kg 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 組成の鑄型により A R C - R N A を合成した。5 M e O U は、合成において 100 % で使用された。低下した T 組成の鑄型を使用して 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 20】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 A A T タンパク質産生の結果を示す。図 20 は、h A A T A R C - m R N A を 0 . 3 m g / kg 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 組成の鑄型により A R C - R N A を合成した。5 M e O U は、合成において 100 % で使用された。低下した T 組成の鑄型を使用して 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 21】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 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 組成の鑄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。翻訳可能なオリゴマーまたはポリヌクレオチドは、プロセシングされて、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。

【0077】

本発明の翻訳可能な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、翻訳可能な分子は、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。

【0079】

ある特定の実施形態では、翻訳可能な分子は、5'キャップ(m7GpppGm)、タバコエッチャイルス(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。

【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。

【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】

10

20

30

40

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。

10

【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錆型配列は、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。

20

【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錆型配列は、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。

30

【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。

40

【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

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は、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。10

【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。20

【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ビ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シド三リン酸の存在下でDNA鑄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。30

【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。40

【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50

チル - C T P によって置き換えられた C T P 、または 40 % 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 50 % 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 60 % 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 70 % 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 80 % 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 90 % 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 100 % 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。

【 0104 】

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

【 0105 】

一部の態様では、本発明は、翻訳可能産物 R N A 分子の產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鑄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、鑄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、この鑄型は、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。鑄型において、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、鑄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

【 0106 】

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。

【 0107 】

さらなる態様では、本発明は、翻訳可能 R N A 分子の產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鑄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、鑄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、この鑄型は、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。鑄型において、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

【 0108 】

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

【 0109 】

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範囲の翻訳可能分子を提供する。

【 0110 】

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

10

20

30

40

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分子の產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鑄型鎖を有する二本鎖DNA分子が提供される。二本鎖DNAは、鑄型鎖におけるオープンリーディングフレームを含有し、この鑄型は、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、鑄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。

10

20

30

40

【0113】

本発明の翻訳可能RNA分子の產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鑄型鎖を有する一本鎖DNA分子が提供される。DNAは、鑄型鎖におけるオープンリーディングフレームを含有し、この鑄型は、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、鑄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鑄型を提供するための方法の実施形態を示す。鑄型の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、鑄型において、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】

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。

【0118】

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。

【0119】

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

【0120】

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、エクスビボまたはインビ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。

【0121】

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。

【0122】

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。

20

【0123】

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。

【0124】

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。

【0125】

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

【0126】

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。

【0127】

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

【0128】

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200～6,000塩基、または200～5,000塩基、または200～4,000塩基、または200～

50

3600塩基、または200～3200塩基、または200～3000塩基、または200～2800塩基、または200～2600塩基、または200～2400塩基、または200～2200塩基、または600～3200塩基、または600～3000塩基、または600～2600塩基であり得る。

【0129】

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。

【0130】

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

【0131】

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。

【0132】

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ビ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、リポソームに被包されて送達され得る。20

【0133】

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。

【0134】

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。

【0135】

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

【0136】

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。

【0137】

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。

【0138】

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

【0139】

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。

【0140】

10

20

30

40

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オ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单量体、および多数の核酸单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单量体は、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单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单量体を含有する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单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、单量体の翻訳増強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、单量体の翻訳増強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、インビオ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、インビオ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、インビオ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、インビオにおいて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、インビオ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、機能的效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、非鑄型鎖、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。TCT、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。鑄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、非鑄型鎖、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、変異体鑄型は、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、本発明の変異体鑄型において、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】

コード非鑄型鎖におけるコドン置き換えの一部の例を表1に示す。変異体鑄型のため、鑄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鉄型

本開示の機能的変異体DNA鉄型は、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鉄型を利用して、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、機能的変異体鉄型を利用して、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。

【0172】

一部の実施形態では、機能的変異体鉄型は、非コード鉄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鉄型は、非コード鉄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

40

50

デノシンヌクレオチドは、鑄型の 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。

【 0 1 7 4 】

さらなる態様では、本発明の機能的変異体鑄型は、非コード鑄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、鑄型の 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。

【 0 1 7 5 】

追加的な態様では、本発明の機能的変異体鑄型は、非コード鑄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、鑄型構造においてランダムに低下している。 10

【 0 1 7 6 】

ある特定の実施形態では、本発明の機能的変異体鑄型は、非コード鑄型鎖における全デオキシアデノシンヌクレオチドを、鑄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。

【 0 1 7 7 】

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 鑄型は、非コード配列鑄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、非コード配列鑄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、鑄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、鑄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、鑄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、鑄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。鑄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

【 0 1 7 8 】

一部の態様では、非鑄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。

【 0 1 7 9 】

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

【 0 1 8 0 】

40

20

30

40

50

【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 |

【0181】

30

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、翻訳可能分子の產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。

【0182】

40

本発明の実施形態は、翻訳可能分子の產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產生される、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。

【0184】

ある特定の実施形態では、本発明は、翻訳可能分子の產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產生される、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

10

20

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、インピトロ、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、インピトロ、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、インピトロ、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。

10

【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(5MeOU)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。

20

【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(5MeOU)および5-メチルシチジン(5MC)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。

30

【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。

40

【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-ブロモウリジン、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】

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 - (イソペントニルアミノメチル) 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。

【0197】

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、N⁴ - アルキルシチジン、N⁴ - アミノシチジン、N⁴ - アセチルシチジンおよびN⁴, N⁴ - ジアルキルシチジンが挙げられる。

10

【0198】

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；N⁴ - メチルシチジン、N⁴ - アミノシチジン、N⁴ - アセチルシチジンおよびN⁴, N⁴ - ジメチルシチジンが挙げられる。

20

【0199】

化学修飾されたヌクレオチドの追加的な例として、N⁶ - 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 - ブロモアデノシン、2 - メチルチオ - N⁶ - メチルアデノシン、N⁶ - イソペンテニルアデノシン、2 - メチルチオ - N⁶ - イソペンテニルアデノシン、N⁶ - (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 - N⁶ - (シス - ヒドロキシイソペンテニル) アデノシン、N⁶ - グリシニルカルバモイルアデノシン、N⁶ - スレオニルカルバモイル - アデノシン、N⁶ - メチル - N⁶ - スレオニルカルバモイル - アデノシン、2 - メチルチオ - N⁶ - スレオニルカルバモイル - アデノシン、N⁶ - N⁶ - ジメチルアデノシン、N⁶ - 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 - N⁶ - ヒドロキシノルバリルカルバモイル - アデノシン、N⁶ - 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、N⁶, 2' - O - ジメチル - アデノシン、N⁶, N⁶, 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 - リボシリルアデノシン、2 - アミノ - N⁶ - メチル - プリン、1 - チオ - アデノシン、2' - F - a r a - アデノシン、2' - F - アデノシン、2' - OH - a r a - アデノシンおよびN⁶ - [19 - アミノ - ペンタオキサンナデシル (pentaoxanonadecyl)] - アデノシンが挙げられる。

30

【0200】

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、N¹ - アルキルグアノシン、N² - 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 - ブロモグアノシン、O⁶ - アルキルグアノシン、キサントシン、イノシンおよびN¹ - アルキルイノシンが挙げられる。

40

【0201】

化学修飾されたヌクレオチドの追加的な例として、N¹ - メチルグアノシン、N² - 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 - ブロモグアノシン、O⁶ - メチルグアノシン、キサントシン、イノシンおよびN¹ - メチルイノシンが挙げられる。

【0202】

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

50

ユードウリジンの例として、N¹-アルキルシュードウリジン、N¹-シクロアルキルシュードウリジン、N¹-ヒドロキシシュードウリジン、N¹-ヒドロキシアルキルシュードウリジン、N¹-フェニルシュードウリジン、N¹-フェニルアルキルシュードウリジン、N¹-アミノアルキルシュードウリジン、N³-アルキルシュードウリジン、N⁶-アルキルシュードウリジン、N⁶-アルコキシシュードウリジン、N⁶-ヒドロキシシュードウリジン、N⁶-ヒドロキシアルキルシュードウリジン、N⁶-モルホリノシュードウリジン、N⁶-フェニルシュードウリジンおよびN⁶-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、N¹-アルキル-N⁶-アルキルシュードウリジン、N¹-アルキル-N⁶-アルコキシシュードウリジン、N¹-アルキル-N⁶-ヒドロキシシュードウリジン、N¹-アルキル-N⁶-ヒドロキシアルキルシュードウリジン、N¹-アルキル-N⁶-モルホリノシュードウリジン、N¹-アルキル-N⁶-フェニルシュードウリジンおよびN¹-アルキル-N⁶-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よい。

【0203】

シュードウリジンの追加的な例として、N¹-メチルシュードウリジン、N¹-エチルシュードウリジン、N¹-プロピルシュードウリジン、N¹-シクロプロピルシュードウリジン、N¹-フェニルシュードウリジン、N¹-アミノメチルシュードウリジン、N³-メチルシュードウリジン、N¹-ヒドロキシシュードウリジンおよびN¹-ヒドロキシメチルシュードウリジンが挙げられる。

【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-ブロモウリジン、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、N¹-ヒドロキシシュードウリジン、N¹-メチルシュードウリジン、2'-O-メチル-N¹-メチルシュードウリジン、N¹-エチルシュードウリジン、N¹-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。

【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ざ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'-フルオロビ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】

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】

10

20

30

40

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 D N A 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 Struc
ture, Springer-Verlag, 1984 ; Rozenski J., Crain P.F., McCloskey J.A., The RNA
Modification Database: 1999 update, Nucleic Acids Res., 1999; Vol. 27, pp. 1
96-197 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 R N A 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 R N A 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、天然酵素あり
得る。 40

【 0 2 1 9 】

さらなる実施形態では、 R N A 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 R N A 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效果を有する、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。

10

【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】

20

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。

30

【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。

40

【0231】

疾患

酵素モジュレーションのための疾患の例として、リソソーム病、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、サラセニア、メトヘモグロビン血症、ヘモグロビンまたはB₁₂内因子の欠乏による貧

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、ファン・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、D N A 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 | 10 |
| 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(高分子量キニノーゲン) | |
| 高分子量キニノーゲン欠乏、 先天性 | 高分子量キニノーゲン(フロジャック因子) | |
| PEPCK 1 欠乏 | PEPCK 1 | |
| ピルビン酸キナーゼ欠乏肝臓 型 | ピ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 | 20 |
| 抗プラスミン欠乏、先天性 | 抗プラスミン | |
| アボリボタンパク質 C2I 欠乏 | アボリボタンパク質 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 | 30 |
| 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 | 40 |

【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 | 10 |
| ガンマアミノ酪酸トランスマニアゼ欠乏 | ガンマアミノ酪酸トランスマニアゼ | |
| 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 | 20 |
| ショードコリンエステラーゼ欠乏 | ショ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 | |
| テトラヒドロビオブテリン欠乏 | テトラヒドロビオブテリン | |
| 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 | 30 |
| CBS 欠乏によるホモ시스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、リソゾームに見出される酵素 | 40 |

【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がある | |
| 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、高い血清リソ酸塩 | 10 |
| カーニー・ストラタキス(Stratakis)症候群 | 消化管間質腫瘍およびバ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バ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 | 20 |
| 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的エラー | |
| 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 | 30 |
| 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、非特異的熱性疾病の発病後の、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 | 40 |

【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 | 10 |
| 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有する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る | |
| gm1 ガングリオシドーシス | リソームにおけるガングリオン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ーム蓄積症 | 20 |
| 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瘢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(Horizontal)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) | 30 |
| 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、頸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。 | 40 |

【表3-5】

| | | |
|----------------------------|--|----|
| カサバッハ・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。 | 10 |
| 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(Lymphangiomatosis) | 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 | 20 |
| 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徵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攣によって特徴付けられる遺伝的神経発達障害 | |
| ムッハ・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 | 30 |
| 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 | 40 |

【表 3 - 6】

| | | |
|--------------------------------|---|----|
| ポンベ病 | 身体の細胞におけるグリコーゲンの蓄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蓄積は、罹患個体における肝臓疾患を引き起こす。 | 10 |
| 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サブレッサーとして同定された | |
| シュニツツラー症候群 | 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 | 20 |
| 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 | 眼乾燥および口渴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 | 30 |
| 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く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。 | 40 |

【0236】

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。

【0237】

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vant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。

30

【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。

【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效果を提供することができ、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。

40

【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。

【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モノマーは、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、薬理学的に活性な分子であり得る。翻訳可能分子は、インビトロ、インビオまたはエクスピオ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個または複数は、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、T E V 5' U T R およびゼノパスベータ-グロビン 3' U T R 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產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、エクスピボまたはインビ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。

10

【0267】

一部の実施形態では、5'キップは、m7GpppGmキップであり得る。

【0268】

さらなる実施形態では、5'キップは、m7GpppA、m7GpppC；非メチル化キップアナログ（例えば、GpppG）；ジメチル化キップアナログ（例えば、m2,7GpppG）、トリメチル化キップアナログ（例えば、m2,2,7GpppG）、ジメチル化対称的キップアナログ（例えば、m7Gpppm7G）またはアンチリバース（anti reverse）キップアナログ（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] 。

20

【0269】

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

【0270】

5'キップは、mCAP [m7G(5')ppp(5')G⁷Nメチル-グアノシン-5' - 三リン酸-5' - グアノシン] であり得る。

30

【0271】

5'キップは、加水分解に抵抗性であり得る。

【0272】

5'キップ構造の一部の例は、WO2015/051169、WO2015/061491、US8,093,367およびUS8,304,529に記載されている。

40

【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。

40

【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

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-アンチキモトリップシン、ヒトアンチトロンビン、ヒトアルファ-1-アンチトリップシン、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ャイルス、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】

10

さらなる実施形態では、5'UTRは、タバコエッチャイルス(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。

20

【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、ヒトアンチトロンビン、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。

30

【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CD5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、CD5の下流の配列AUAAGUGAA(配列番号1)を含むことができる。

40

【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、CD5の上流に挿入することができる。

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、合成またはインピトロ転写された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 1 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：A L S 疾患、S O D 1；A L S 2；S T E X；F U S；T A R D B P；V E G F（V E G F - a；V E G F - b；V E G F - 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、P r k c e（アルコール）；D r d 2；D r d 4；A B A T（アルコール）；G R I A 2；G r m 5；G r i n 1；H t r 1 b；G r i n 2 a；D r d 3；P d y n；G r i a 1（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、M e c p 2；B Z R A P 1；M D G A 2；S e m a 5 A；ニューレキシン1；脆弱X [F M R 2（A F F 2）；F X R 1；F X R 2；M g l u r 5]。

【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、E 1；C H I P；U C H；U B B；T a u；L R P；P I C A L M；クラスタリン；P S 1；S O R L 1；C R 1；V l d 1 r；U b a 1；U b a 3；C H I P 2 8（A q p 1、アクアポリン1）；U c h 1 1；U c h 1 3；A P P。

【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、I L - 1 0；I L - 1（I L - 1 a；I L - 1 b）；I L - 1 3；I L - 1 7（I L - 1 7 a（C T L A 8）；I L - 1 7 b；I L - 1 7 c；I L - 1 7 d；I L - 1 7 f）；I I - 2 3；C x 3 e r 1；p t p n 2 2；T N F a；I B D のためのN O D 2 / C A R D 1 5；I L - 6；I L - 1 2（I L - 1 2 a；I L - 1 2 b）；C T L A 4；C x 3 c l 1。

【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；D J - 1；L R R K 2；パーキン；P I N K 1。

【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（C D A N 1、C D A 1、R P S 1 9、D B A、P K L R、P K 1、N T 5 C 3、U M P H 1、P S N 1、R H A G、R H 5 0 A、N R A M P 2、S P T B、A L A S 2、A N H 1、A S B、A B C B 7、A B C 7、A S A T）；裸リンパ球症候群（T A P B P、T P S N、T A P 2、A B C B 3、P S F 2、R I N G 1 1、M H C 2 T A、C 2 T A、R F X 5、R F X A P、R F X 5）、出血障害（T B X A 2 R、P 2 R X 1、P 2 X 1）；H 因子およびH 因子様1（H F 1、C F H、H U S）；第V 因子および第V I I I 因子（M C F D 2）；第V I I 因子欠乏（F 7）；第X 因子欠乏（F 1 0）；第X I 因子欠乏（F 1 1）；第X I I 因子欠乏（F 1 2、H A F）；第X I I I A 因子欠乏（F 1 3 A 1、F 1 3 A）；第X I I I B 因子欠乏（F 1 3 B）；ファンコニ貧血（F A N C A、F A C A、F A 1、F A、F A A、F A A P 9 5、F A A P 9 0、F L J 3 4 0 6 4、F A N C B、F A N C C、F A C C、B R C A 2、F A N C D 1、F A N C D 2、F A N C D、F A C D、F A D、F A N C E、F A C E、F A N C F、X R C C 9、F A N C G、B R I P 1、B A C H 1、F A N C J、P H F 9、F A N C L、F A N C M、K I A A 1 5 9 6）；血球貪食性リンパ組織球症障害（P R F 1、H P L H 2、U N C 1 3 D、M U N C 1 3 - 4、H P L H 3、H L H 3、F H L 3）；血友病A（F 8、F 8 C、H E M A）；血友病B（F 9 第I X 因子、H E M B）；出血性障害（P I、A T T、F 5）；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、RA SK2、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、NU MA1、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)。 10

【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、AID S (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、SCY A5、D17S136E、TCP228) ; HIV易罹患性または感染 [IL10、CSIF、CMKBR2、CCR2、CMKBR5、CCCCR5 (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)。 30

【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シー (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) ; 囊胞性線維症 (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) ; 肝リバーゼ欠乏 (LIPC) ; 肝芽腫、がんおよび 40

50

50

50

癌腫 (CTNNB1、PDGFR α 、PDGFR β 、PRLTS、AXIN1、AXIN、CTNNB1、TP53、P53、LFS1、IGF2R、MPRI、MET、CASP8、MCH5；髓質囊胞腎臓疾患 (UMOD、HNFJ、FJHN、MCKD2、ADMCKD2)；フェニルケトン尿症 (PAH、PKU1、QDPR、DHPR、PTS)；多囊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：リポタンパク質リパーゼ、APOA1、APOC3およびAPOA4。

10

【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、FP LD、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、VBC2、CLCN7、CLC7、OPTA2、OSTM1、GL、TCIRG1、TIRC7、OC116、OPTB1)；筋萎縮 (VAPB、VAPC、ALS8、SMN1、SMA1、SMA2、SMA3、SMA4、BSCL2、SPG17、GARS、SMAD1、CMT2D、HEXB、IGHMBP2、SMUBP2、CATF1、SMARD1)。

20

【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、PRKN、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)、Erbb4 (ニューレグリンの受容体)、コンプレキシン1

40

50

(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、5 - H T T (S l c 6 a 4)、COMT、DRD (D r d 1 a)、SLC 6 A 3、DAOA、DT N B P 1、Dao (D a o 1)] ;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 (P s e n 1)、ニカストリン、(N c s t n)、P E N - 2、N o s 1、P a r p 1、Nat 1、Nat 2] ;トリヌクレオチドリピート障害 [HTT (ハンチントンD x)、SBMA / SMAX1 / AR (ケネディーD x)、FXN / X 2 5 (フリートライヒ運動失調症)、ATX3 (マシャド・ジョセフD x)、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At n 1 (D R P L A D x)、CBP (C r e b - B P - 全般的不安定性)、VLDLR (アルツハイマー)、At x n 7、At x n 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 (Ocular) 疾患および障害、加齢性黄斑変性 [A b e r、C c 1 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] ;白内障 (C R Y A A、C R Y A 1、C R Y B B 2、C R Y B 2、P I T X 3、B F S P 2、C P 4 9、C P 4 7、C R Y A A、C R Y A 1、P A X 6、A N 2、M G D A、C R Y B A 1、C R Y B 1、C R Y G C、C R Y G 3、C C L、L I M 2、M P 1 9、C R Y G D、C R Y G 4、B F S P 2、C P 4 9、C P 4 7、H S F 4、C T M、H S F 4、C T M、M I P、A Q P 0、C R Y A B、C R Y A 2、C T P P 2、C R Y B B 1、C R Y G D、C R Y G 4、C R Y B B 2、C R Y B 2、C R Y G C、C R Y G 3、C C L、C R Y A A、C R Y A 1、G J A 8、C X 5 0、C A E 1、G J A 3、C X 4 6、C Z P 3、C A E 3、C C M 1、C A M、K R I T 1) ;角膜薄濁およびジストロフィー (A P O A 1、T G F B I、C S D 2、C D G G 1、C S D、B I G H 3、C D G 2、T A C S T D 2、T R O P 2、M 1 S 1、V S X 1、R I N X、P P C D、P P D、K T C N、C O L 8 A 2、F E C D、P P C D 2、P I P 5 K 3、C F D) ;扁平角膜先天性 (K E R A、C N A 2) ;緑内障 (M Y O C、T I G R、G L C 1 A、J O A G、G P O A、O P T N、G L C 1 E、F I P 2、H Y P L、N R P、C Y P 1 B 1、G L C 3 A、O P A 1、N T G、N P G、C Y P 1 B 1、G L C 3 A) ;レバー先天性黒内障 (C R B 1、R P 1 2、C R X、C O R D 2、C R D、R P G R I P 1、L C A 6、C O R D 9、R P E 6 5、R P 2 0、A I P L 1、L C A 4、G U C Y 2 D、G U C 2 D、L C A 1、C O R D 6、R D H 1 2、L C A 3) ;黄斑ジストロフィー (E L O V L 4、A D M D、S T G D 2、S T G D 3、R D S、R P 7、P R P H 2、P R P H、A V M D、A O F M D、V M D 2) 。

【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、ミオクローヌス性、E P M 2 A、M E L F、E P M 2 ラフォラ型、2 5 4 7 8 0 てんかん、ミオクローヌス性、N H L R C 1、E P M 2 A、E P M 2 B ラフォラ型、2 5 4 7 8 0 。

【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D M D、B M Dジストロフィー、3 1 0 2 0 0 (3) A I D S、遅延 / 急速K I R 3 D L 1、N K A T 3、N K B 1、A M B 1 1、(3)へのK I R 3 D S 1進行。

【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：A I D S、遅延 / 急速K I R 3 D L 1、N K A T 3、N K B 1、A M B 1 1、(3) A I D SへのK I R 3 D S 1進行、6 0 9 4 2 3 (3) A I D Sへの急速I F N G進行、C X C L 1 2に対する抵抗性、S D F 1 (3) 。

【0325】

10

20

30

40

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；PRK CZ；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.；IKBKG；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

P K 1 ; S M A D 3 ; A K T 2 ; I K B K B ; N C O R 2 ; U B E 2 I ; P I K 3 C A ; C R E B 1 ; F O S ; H S P A 5 ; N F K B 2 ; B C L 2 ; M A P 3 K 1 4 ; S T A T 5 B ; P I K 3 C B ; P I K 3 C 3 ; M A P K 8 ; B C L 2 L 1 ; M A P K 3 ; T S C 2 2 D 3 ; M A P K 1 0 ; N R I P 1 ; K R A S ; M A P K 1 3 ; R E L A ; S T A T 5 A ; M A P K 9 ; N O S 2 A ; P B X 1 ; N R 3 C 1 ; P I K 3 C 2 A ; C D K N 1 C ; T R A F 2 ; S E R P I N E 1 ; N C O A 3 ; M A P K 1 4 ; T N F ; R A F 1 ; I K B K G ; M A P 3 K 7 ; C R E B B P ; C D K N 1 A ; M A P 2 K 2 ; J A K 1 ; I L 8 ; N C O A 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 ; T G F B R 1 ; E S R 1 ; S M A D 4 ; C E B P B ; J U N ; A R ; A K T 3 ; C C L 2 ; M M P 1 ; S T A T 1 ; I L 6 ; H S P 9 0 A A 1 .

10

【 0 3 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：軸索ガイダンスシグナリング、P R K C E ; I T G A M ; R O C K 1 ; I T G A 5 ; C X C R 4 ; A D A M 1 2 ; I G F 1 ; R A C 1 ; R A P 1 A ; E 1 F 4 E ; P R K C Z ; N R P 1 ; N T R K 2 ; A R H G E F 7 ; S M O ; R O C K 2 ; M A P K 1 ; P G F ; R A C 2 ; P T P N 1 1 ; G N A S ; A K T 2 ; P I K 3 C A ; E R B B 2 ; P R K C 1 ; P T K 2 ; C F L 1 ; G N A Q ; P I K 3 C B ; C X C L 1 2 ; P I K 3 C 3 ; W N T 1 1 ; P R K D 1 ; G N B 2 L 1 ; A B L 1 ; M A P K 3 ; I T G A 1 ; K R A S ; R H O A ; P R K C D ; P I K 3 C 2 A ; I T G B 7 ; G L I 2 ; P X N ; V A S P ; R A F 1 ; F Y N ; I T G B 1 ; M A P 2 K 2 ; P A K 4 ; A D A M 1 7 ; A K T 1 ; P I K 3 R 1 ; G L I 1 ; W N T 5 A ; A D A M 1 0 ; M A P 2 K 1 ; P A K 3 ; I T G B 3 ; C D C 4 2 ; V E G F A ; I T G A 2 ; E P H A 8 ; C R K L ; R N D 1 ; G S K 3 B ; A K T 3 ; P R K C A .

20

【 0 3 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：エフリン受容体シグナリング、P R K C E ; I T G A M ; R O C K 1 ; I T G A 5 ; C X C R 4 ; I R A K 1 ; P R K A A 2 ; E I F 2 A K 2 ; R A C 1 ; R A P 1 A ; G R K 6 ; R O C K 2 ; M A P K 1 ; P G F ; R A C 2 ; P T P N 1 1 ; G N A S ; P L K 1 ; A K T 2 ; D O K 1 ; C D K 8 ; C R E B 1 ; P T K 2 ; C F L 1 ; G N A Q ; M A P 3 K 1 4 ; C X C L 1 2 ; M A P K 8 ; G N B 2 L 1 ; A B L 1 ; M A P K 3 ; I T G A 1 ; K R A S ; R H O A ; P R K C D ; P R K A A 1 ; M A P K 9 ; S R C ; C D K 2 ; P I M 1 ; I T G B 7 ; P X N ; R A F 1 ; F Y N ; D Y R K 1 A ; I T G B 1 ; M A P 2 K 2 ; P A K 4 、 A K T 1 ; J A K 2 ; S T A T 3 ; A D A M 1 0 ; M A P 2 K 1 ; P A K 3 ; I T G B 3 ; C D C 4 2 ; V E G F A ; I T G A 2 ; E P H A 8 ; T T K ; C S N K 1 A 1 ; C R K L ; B R A F ; P T P N 1 3 ; A T F 4 ; A K T 3 ; S G K .

30

【 0 3 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：アクチン細胞骨格シグナリング、A C T N 4 ; P R K C E ; I T G A M ; R O C K 1 ; I T G A 5 ; I R A K 1 ; P R K A A 2 ; E I F 2 A K 2 ; R A C 1 ; I N S ; A R H G E F 7 ; G R K 6 ; R O C K 2 ; M A P K 1 ; R A C 2 ; P L K 1 ; A K T 2 ; P I K 3 C A ; C D K 8 ; P T K 2 ; C F L 1 ; P I K 3 C B ; M Y H 9 ; D I A P H 1 ; P I K 3 C 3 ; M A P K 8 ; F 2 R ; M A P K 3 ; S L C 9 A 1 ; I T G A 1 ; K R A S ; R H O A ; P R K C D ; P R K A A 1 ; M A P K 9 ; C D K 2 ; P I M 1 ; P I K 3 C 2 A ; I T G B 7 ; P P P 1 C C ; P X N ; V I L 2 ; R A F 1 ; G S N ; D Y R K 1 A ; I T G B 1 ; M A P 2 K 2 ; P A K 4 ; P I P 5 K 1 A ; P I K 3 R 1 ; M A P 2 K 1 ; P A K 3 ; I T G B 3 ; C D C 4 2 ; A P C ; I T G A 2 ; T T K ; C S N K 1 A 1 ; C R K L ; B R A F ; V A V 3 ; S G K .

40

【 0 3 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

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；PRKA；MAPK9；CDK2；PIM1；TP53；TNF；RAF1；IKBKG；RELB；CASP9；DYRK1A；MAP2K2；CHUK；APAF1；MAP2K1；NFKB1；PAK3；LMNA；CASP2；BIRC2；TTK；CSNK1A；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；CTNB1；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；SOD2；MYD88；TRAF6；ELK1；MAPK1；PTPN11；AKT2；IKBKB；PIK3CA；FOS；NFKB2；MAP3K14；PIK3CB；MAPK8；RIPK1；MAPK3；IL6ST；KRAS；MAPK13；IL6R；RELA；SOCS1；MAPK9；FTL；NR3C1；TRAF2；SERPINE1；MAPK14；TNF；RAF1；PDK1；IKBKG；RELB；MAP3K7；MAP2K2；AKT1；JAK2；PIK3R1；CHUK；STAT3；MAP2K1；NFKB1；FRAP1；CEBPB；JUN；AKT3；IL1R1；IL6。

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：PTENシグナリング、ITGAM；ITGA5；RAC1；PTEN；PRKCZ；BCL2L11；MAPK1；RAC2；AKT2；EGFR；IKBKB；CBL；PIK3CA；CDKN1B；PTK2；NFKB2；BCL2；PIK3CB；BCL2L1；MAPK3；ITGA1；KRAS；ITGB7；ILK；INSR；RAF1；IKBKG；CASP9；CDKN1A；ITGB1；MAP2K2；AKT1；PIK3R1；CHUK；PDGFRA；PDPK1；MAP2K1；NFKB1；ITGB3；CDC42；CCND1；GSK3A；ITGA2；GSK3B；AKT3；FOXO1；CASP3；RPS6KB1。

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；BBC3；PCAF；FASN；BRCA1；GADD45A；BIRC5；AKT2；PIK3CA；CHEK1；TP53INP1；BCL2；PIK3CB；PIK3C3；MAPK8；THBS1；ATR；BCL2L1；E2F1；PMAIP1；CHEK2；TNFRSF10B；TP73；RB1；HDAC9；CDK2；PIK3C2A；MAPK14；TP53；LRDD；CDKN1A；HIPK2；AKT1；RIK3R1；RRM2B；APAF1；CTNNB1；SIRT1；CCND1；PRKDC；ATM；SFN；CDKN2A；JUN；SNAI2；GSK3B；BAX；AKT3。

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：アリール炭化水素受容体シグナリング、HSPB1；EP300；FASN；TGM2；RXRA；MAPK1；NQO1；NCOR2；SP1；ARNT；CDKN1B；FOS；CHEK1；SMARCA4；NFKB2；MAPK8；ALDH1A1；ATR；E2F1；MAPK3；NRIP1；CHEK2；RELA；TP73；GSTP1；RB1；SRC；CDK2；AHR；NFE2L2；NCOA3；TP53；TNF；CDKN1A；NCOA2；APAF1；NFKB1；CCND1；ATM；ESR1；CDKN2A；MYC；JUN；ESR2；BAX；IL6；CYP1B1；HSP90AA1。

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；EP300；PRKCZ；RXRA；MAPK1；NQO1；NCOR2；PIK3CA；ARNT；PRKCI；NFKB2；CAMK2A；PIK3CB；PPP2R1A；PIK3C3；MAPK8；PRKD1；ALDH1A1；MAPK3；NRIP1；KR

50

A S ; 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 ; IKBKKG ; RELB ; MAP3K7 ; CREBBP ; MAP2K2 ; JAK2 ; CHUK ; MAP2K1 ; NFKB1 ; TGFB1 ; 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 ; INS ; LCK ; IKBKKG ; 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 ; PTEN ; 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

S R C ; D K K 1 ; P P P 2 C A ; S O X 6 ; S F R P 2 : I L K ; L E F 1 ; S O X 9 ; T P 5 3 ; M A P 3 K 7 ; C R E B B P ; T C F 7 L 2 ; A K T 1 ; P P P 2 R 5 C ; W N T 5 A ; L R P 5 ; C T N N B 1 ; T G F B R 1 ; C C N D 1 ; G S K 3 A ; D V L 1 ; A P C ; C D K N 2 A ; M Y C ; C S N K 1 A 1 ; G S K 3 B ; A K T 3 ; S O X 2.

【 0 3 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：インスリン受容体シグナリング、P T E N；I N S；E I F 4 E；P T P N 1；P R K C Z；M A P K 1；T S C 1；P T P N 1 1；A K T 2；C B L；P I K 3 C A；P R K C I；P I K 3 C B；P I K 3 C 3；M A P K 8；I R S 1；M A P K 3；T S C 2；K R A S；E I F 4 E B P 1；S L C 2 A 4；P I K 3 C 2 A；P P P 1 C C；I N S R；R A F 1；F Y N；M A P 2 K 2；J A K 1；A K T 1；J A K 2；P I K 3 R 1；P D P K 1；M A P 2 K 1；G S K 3 A；F R A P 1；C R K L；G S K 3 B；A K T 3；F O X O 1；S G K；R P S 6 K B 1。

【 0 3 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：I L - 6 シグナリング、H S P B 1；T R A F 6；M A P K A P K 2；E L K 1；M A P K 1；P T P N 1 1；I K B K B；F O S；N F K B 2；M A P 3 K 1 4；M A P K 8；M A P K 3；M A P K 1 0；I L 6 S T；K R A S；M A P K 1 3；I L 6 R；R E L A；S O C S 1；M A P K 9；A B C B 1；T R A F 2；M A P K 1 4；T N F；R A F 1；I K B K G；R E L B；M A P 3 K 7；M A P 2 K 2；I L 8；J A K 2；C H U K；S T A T 3；M A P 2 K 1；N F K B 1；C E B P B；J U N；I L 1 R 1；S R F；I L 6。

【 0 3 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：肝胆汁うっ滞、P R K C E；I R A K 1；I N S；M Y D 8 8；P R K C Z；T R A F 6；P P A R A；R X R A；I K B K B；P R K C I；N F K B 2；M A P 3 K 1 4；M A P K 8；P R K D 1；M A P K 1 0；R E L A；P R K C D；M A P K 9；A B C B 1；T R A F 2；T L R 4；T N F；I N S R；I K B K G；R E L B；M A P 3 K 7；I L 8；C H U K；N R 1 H 2；T J P 2；N F K B 1；E S R 1；S R E B F 1；F G F R 4；J U N；I L 1 R 1；P R K C A；I L 6。

【 0 3 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：I G F - 1 シグナリング、I G F - 1；P R K C Z；E L K 1；M A P K 1；P T P N 1 1；N E D D 4；A K T 2；P I K 3 C A；P R K C 1；P T K 2；F O S；P I K 3 C B；P I K 3 C 3；M A P K 8；I G F 1 R；I R S 1；M A P K 3；I G F B P 7；K R A S；P I K 3 C 2 A；Y W H A Z；P X N；R A F 1；C A S P 9；M A P 2 K 2；A K T 1；P I K 3 R 1；P D P K 1；M A P 2 K 1；I G F B P 2；S F N；J U N；C Y R 6 1；A K T 3；F O X O 1；S R F；C T G F；R P S 6 K B 1。

【 0 3 5 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：N R F 2 媒介性酸化ストレス応答、P R K C E；E P 3 0 0；S O D 2；P R K C Z；M A P K 1；S Q S T M 1；N Q O 1；P I K 3 C A；P R K C 1；F O S；P I K 3 C B；P I K 3 C 3；M A P K 8；P R K D 1；M A P K 3；K R A S；P R K C D；G S T P 1；M A P K 9；F T L；N F E 2 L 2；P I K 3 C 2 A；M A P K 1 4；R A F 1；M A P 3 K 7；C R E B B P；M A P 2 K 2；A K T 1；P I K 3 R 1；M A P 2 K 1；P P I B；J U N；K E A P 1；G S K 3 B；A T F 4；P R K C A；E I F 2 A K 3；H S P 9 0 A A 1。

【 0 3 5 3 】

10

20

30

40

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；TGFB；R1；SMAD4；VEGFA；BAX；IL1R1；CCL2；HGF；MMMP1；STAT1；IL6；CTGF；MMMP9。

【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；IKBKB；NCOR2；FOS；NFKB2；MAP3K14；STAT5B；MAPK3；NRIP1；KRAS；PPARG；RELA；STAT5A；TRAF2；PPARGC1A；TNF；INSR；RAF1；IKBKG；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：FcイプロシンRⅠシグナリング、PRKC；E；RAC1；PRK CZ；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；IKBKB；PIK3CA；CREB1；GNAQ；NFKB2；CAMK2A；PIK3CB；PIK3C3；MAPK3；KRAS；RELA；SRC；PIK3C2A；RAF1；IKBKG；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

遺伝子の例として、次のものが挙げられる：VEGFR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。

10

【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；RL1；HDAC6。

20

【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；BTAK；LCK；RAF1；IKBKG；RELB、FYN；MAP2K2；PIK3R1；CHUK；MAP2K1；NFkB1；ITK；BCL10；JUN；VAV3。

30

【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、CRAADD；HSPPB1；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。

40

【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：FGFR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。

40

【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

50

T 1。

【 0 3 6 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：筋萎縮性側索硬化症シグナリング、B I D；IGF 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。

【 0 3 6 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：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。

10

【 0 3 6 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：ニコチン酸塩およびニコチニアミド代謝、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。

20

【 0 3 6 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：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。

30

【 0 3 7 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：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。

40

【 0 3 7 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：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。

50

【 0 3 7 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：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。

50

【 0 3 7 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：タンパク質ユビキチン化経路、TRAF6；SMURF1；BIRC4；BRCA1；UCHL1；NEDD4；CBL；UBE2I；BTRE；HSPA5；USP7；USP10；FBXW7；USP9X；STUB1；USP22；B2M；BIRC2；PARK2；USP8；USP1；VHL；HSP90AA1；BIRC3。

【 0 3 7 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：IL-10シグナリング、TRAF6；CC10；ELK1；IKBKB；SP1；FOS；NFKB2；MAP3K14；MAPK8；MAPK13；RELA；MAPK14；TNF；IKBKG；RELB；MAP3K7；JAK1；CHUK；STAT3；NFKB1；JUN；IL1R1；IL6。

10

【 0 3 7 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：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

【 0 3 7 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：TGF-ベータシグナリング、EP300；SMAD2；SMURF1；MAPK1；SMAD3；SMAD1；FOS；MAPK8；MAPK3；KRAS；MAPK9；RUNX2；SERPINE1；RAF1；MAP3K7；CREBBP；MAP2K2；MAP2K1；TGFB1；SMAD4；JUN；SMAD5。

【 0 3 7 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：Toll様受容体シグナリング、IRAK1；EIF2AK2；MYD88；TRAF6；PPARA；ELK1；IKBKB；FOS；NFKB2；MAP3K14；MAPK8；MAPK13；RELA；TLR4；MAPK14；IKBKG；RELB；MAP3K7；CHUK；NFKB1；TLR2；JUN。

30

【 0 3 7 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：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

【 0 3 7 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：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。

【 0 3 8 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：FXR / RXR活性化、INS；PPARA；FASN；RXRA；AKT2；SDC1；MAPK8；APOB；MAPK10；PPARG；MTTP；MAPK9；PPARGC1A；TNF；CREBBP；AKT1；SREBF1；FGFR4；AKT3；FOXO1。

【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、PRKCE；RAP1A；EP300；PRKCZ；MAPK1；CREB1；PRKC1；GNAQ；CAMK2A；PRKD1；MAPK3；KRAS；PRKCD；PPP1CC；RAF1；CREBBP；MAP2K2；MAP2K1；ATF4；PRKCA。 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、RAP1A；EP300；HDAC4；MAPK1；HDAC5；CREB1；CAMK2A；MYH9；MAPK3；HDAC2；HDAC7A；HDAC11；HDAC9；HDAC3；CREBBP；CALR；CAMKK2；ATF4；HDAC6。

【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：EGFシグナリング、ELK1；MAPK1；EGFR；PIK3CA；FOS；PIK3CB；PIK3C3；MAPK8；MAPK3；PIK3C2A；RAF1；JAK1；PIK3R1；STAT3；MAP2K1；JUN；PRKCA；SRF；STAT1。 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、EDN1；PTEN；EP300；NQO1；UBE21；CREB1；ARNT；HIF1A；SLC2A4；NOS3；TP53；LDHA；AKT1；ATM；VEGFA；JUN；ATF4；VHL；HSP90AA1。

【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：RXR機能のLPS/IL-1媒介性阻害、IRAK1；MYD88；TRAF6；PPARA；RXRA；ABCA1、MAPK8；ALDH1A1；GSTP1；MAPK9；ABC B1；TRAF2；TLR4；TNF；MAP3K7；NR1H2；SREBF1；JUN；IL1R1。 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：LXR/RXR活性化、FASN；RXRA；NCOR2；ABCA1；NFKB2；IRF3；RELA；NOS2A；TLR4；TNF；RELB；LDLR；NR1H2；NFKB1；SREBF1；IL1R1；CL2；IL6；MMMP9。 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：アミロイドプロセシング、PRKCE；CSNK1E；MAPK1；CAPNS1；AKT2；CAPN2；CAPN1；MAPK3；MAPK13；MAPT；MAPK14；AKT1；PSEN1；CSNK1A1；GSK3B；AKT3；APP。

【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：IL-4シグナリング、AKT2；PIK3CA；PIK3CB；PIK3C3；IRS1；KRAS；SOCS1；PTPN6；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/M DNA 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。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

【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 POSSIBILITY 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 POSSIBILITY 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。

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 POSSIBILITY 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 POSSIBILITY 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 POSSIBILITY 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 POSSIBILITY 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 POSSIBILITY 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。

【0411】

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。

【0412】

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

【0413】

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。

【0414】

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。

【0415】

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

【0416】

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。

【0417】

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

【0418】

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。

【0419】

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。

【0420】

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

【0421】

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)およびリゲニン合成、P R D X 6 ; P R D X 1 ; T Y R。

【0422】

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 POSSIBILITY 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。

【0423】

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 POSSIBILITY 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：ブタノ酸塩代謝、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 POSSIBILITY 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 POSSIBILITY 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 POSSIBILITY 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（Aldate）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 POSSIBILITY 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 POSSIBILITY 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 POSSIBILITY 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 POSSIBILITY 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 POSSIBILITY 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。

【0453】

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。

【0454】

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

【0455】

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。

【0456】

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 10 a；W n t 10 b；W n t 16)；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

【0457】

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。

【0458】

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。

【0459】

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。 30

【0460】

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、T 7試薬を使用して重合させて、D N A 鑄型からR N Aを得ることができる。D N A 鑄型は、R N a s eフリーD N a s eで分解させ、R N Aをカラム分離することができる。

【0461】

一部の実施形態では、リガーゼを使用して、R N A分子またはR N A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。 40

【0462】

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R N A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R N A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

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。

10

【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。

20

【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。

30

【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、ペグ化脂質、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、リポ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、リポ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に記されている。

40

【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。

50

【 0 4 7 6 】

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。

【 0 4 7 7 】

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。

【 0 4 7 8 】

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

【 0 4 7 9 】

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

【 0 4 8 0 】

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

【 0 4 8 1 】

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

20

【 0 4 8 2 】

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 mg のRNAを生じる筈の、NEB HiScribe T7試薬を使用した 200 uL IVT反応のためのものである。個々の 100 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 $2.5 \times$ NTP混合物を調製した。IVT反応のため、約 $2 \sim 4 \text{ ug}$ の鑄型を 200 uL 反応に使用した。 $10 \times$ IVT反応バッファー、 $2.5 \times$ dNTP混合物、鑄型DNAおよびT7 RNAポリメラーゼをピペッティングすることにより十分に混合し、37で4時間インキュベートした。DNA鑄型を分解するために、IVT反応物を 700 uL のヌクレアーゼフリーの水で希釈し、次いで $10 \times$ DNase Iバッファーおよび 20 uL のRNaseフリーDNase IをIVT混合物に添加し、37で15分間インキュベートする。次に、希釈され(1 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 Maxi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 $260 / A280$ 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

【 0 4 8 3 】

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 mg のIVT転写物の処置に適した、 $50 \times$ 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 $2' O$ -メチル化反応を使用した。転写物の長さが 100 nt もの短さとなるであろうという仮定に基づき、 20 uL 反応物中に 10 ug 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 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 ml キャッピング反応に対して、組み合わせた 100 uL ($10 \times$)キャッピングバッファー、 50 uL (10 mM)GTP、 50 uL (4 mM)SAM、 50 uL の(10 U/uL)ワクシニアキャッピング酵素および 50 uL のmRNAキャップ $2' - O$ -メチルトランスフェラーゼ(50 U/uL)と共に、

50

700 u l のヌクレアーゼ - フリーの水中の m g 变性 R N A を使用し、37°で1時間インキュベートした。R N A S E 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m R N A を溶出させ、R Ne a s y カラムにおいて再度精製し、n a n o d r o p によって定量化した。m R N A はまた、变性および瞬间冷却して二次構造を除去した後に、变性ゲルにおいてレーン当たり 500 n g 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】

ドットプロット

各m R N A Bi odyne (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 μm、8 × 12 cm) 上にm R N A 試料 (100 ng) のドットを作製 (dotted) した。T B S - 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、膜をプロッキングし、次いで一次抗体の抗 ds - R N A m A B J2 [English and Scientific Consulting Kft.、Hungary、J2モノクローナル抗体 (mAb)、マウス、IgG2a、バッヂ # 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、T B S - T バッファーを使用して膜を各 7 分間洗浄した (4 × 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、T B S - T で6回洗浄し (6 × 5 分間)、次いでT B S で1回洗浄した (5 分間)。その結果得られる膜をE C L 試薬 (S U P E R S I G N A L W E S T P I C O A N D F E M T O M I X、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 - It² 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

鑄型のクローニング例

p I D T - S M A R T (Kan) (1962 bp、IDT DNA) を点突然変異によつて修飾して、N o t I およびM l u I 制限部位を除去した。E c o R V 部位において、その結果生じるプラスミドを、次のDNAエレメントを含有する 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、タバコエッチャイルス (T E V) 由来の 5' UTR、ヒト E P O ORF、ゼノパスベータグロビン (X b G) 遺伝子由来の 3' UTR を含有する配列、ポリA 120、およびB s p Q I 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 (p I D T - S M A R T - T7 - T E V - h E P O - X b G - p A 120) 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】

T E V 5' UTR を含有するコンストラクトを次の通りに構築した。F l u c 、h E P O およびc m E P O コンストラクトのために、N c o I およびX h o I によりプラスミドを直鎖化し、N c o I およびX h o I 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。h A d i p o 、h A A T およびF 9 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】

S y n K - c m E P O - X b G プラスミドコンストラクトは、A f l I I およびX h o

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 エレメント | DNA 配列 | |
|--|---|----|
| スタッフラー DNA+ <u>T7 RNA プ ロモーター</u> | (配列番号 2) CGACACTGCTCGATCCGCTCGCACCGGGCTGGCAAGGCCACG TTTGGTGTTGGACCCTCGTACAGAAG <u>CTAATACGACTCAC TATA</u> | 10 |
| TEV 5' UTR | (配列番号 3) AGGAAACTTAAGTCAACACAAACATATACAAAACAAACGAA TCTCAAGCAATCAAGCATTCTACTTCTATTGCAGCAATTAA AATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAATTTC ACCATTACGAACGATAGCC | |
| ヒト EPO ORF | (配列番号 4) ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCCT GTCCTGCTGTCGCTCCCTCTGGCCTCCCAGTCCTGGCGC CCCACACGCCTCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGT ACCTCTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAATATCACGACGGG CTGTGCTGAACACTGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCC CAGACACCAAAGTTAATTCTATGCCTGGAAAGAGGATGGA GGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCC CTGCTGTCGGAAGCTGCTCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGT CAACTCTCCCAGCCGTGGGAGGCCCTGCAGCTGCATGTGG ATAAACGCCGTCACTGGCCTTCGCAGCCTCACCACTCTGCTT CGGGCTCTGGGAGGCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAG ATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCCGAACAATCACTGCTGAC ACTTCCGAAACTCTTCCGAGTCTACTCCAATTCCCTCCGG GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAG GGGACAGATGA | 20 |
| XbG 3' UTR | (配列番号 5) ATAAGTGAACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTAC CACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAA GCTACATAATACCAACTTACACTACAAATGTTGCCCCC AAAATGTAGCCATTGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGT TTCTCACATTCTAG | 30 |
| ポリ A120 | (配列番号 6) AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAA | 40 |
| <u>BspQI 部位+T7 ターミネーター+ スタッフラー DNA</u> | (配列番号 7) <u>GAAGAGCGCTAGCGTCTTCAGCTGCACATAACCCCTGGG GCCTCTAAACGGGTCTTGAGGGGTTTTGCCTCTGACACA TGCAGCTCCCAGGGATCGACGAGAGCAGCGCGACTGG</u> | |

【 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 】

【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 の鑄型および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。鑄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、非鑄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 D N A 鑄型を使用して、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、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。

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。先ず、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、全レベルの鑄型 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、1 3 ~ 1 6 % のレベルの鑄型 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見た。

【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、1 4 % 鑄型 T 組成において予想外に優れた発現効率を示した。

40

【0497】

h E P O の鑄型の組成を表 6 に示す。

【0498】

50

【表 6】

表 6: hEPO の非鑄型スクレオチド 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

30

【0499】

ヒト E P O O R F 参照。センス鎖、非鑄型。N M _ 0 0 0 7 9 9 . 3 : 1 8 2 - 7 6 3
C D S ホモ・サピエンス (Homo sapiens) エリスロポエチン。

(配列番号 8)

atgggggtgcacgaatgtcctgcctggctgtggcttctccgtccctgctgtcgctccctctgggcctcccagtc
 ctgggcgc(cccaccacgcctcatctgtacagccgagtccctggagaggtacacttggaggccaaaggaggcc
 gagaatatcacgacggctgtgtaaacactgcagcttgaatgagaatatcactgtccccagacaccaaagtt
 atttctatgccttggaaagaggatggaggtcggcagcaggccgtagaagtctggcagggcctggccctgcgt
 cggaaagctgcctgcggggccaggcccttggtaactcttcccagccgtggagccctgcagctgcatt
 ggataaagccgtcagtggccttcgcagccctaccactctgcctcggctctggagcccaagaaggaagccatc
 tccccctccagatgcggcctcagctgcctccactccgaacaatcactgcgtacactttccgcaaactttccgagtc
 tactccaatttcccccggaaagctgaagctgtacacagggaggcctgcaggacagggacagatga

30

【0500】

(配列番号 9) h E P O センス鎖、非鑄型。3'__ 最低 __ T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC
 CCTGGGCCTCCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCCCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG
 AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACATCACGACGGCTGCGCCAACAC
 TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTCTACGCCCTGGAA
 GAGGATGGAGGTGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCTGGCCCTGCTGAGCG
 AAGCCGTCCTGCCAGGGCCAGGCCCTGCTGGTAACAGCAGCCAGCCGTGGAGCCCTG
 CAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTAGCGCCCTGCGCAGCCTCACCAACCTGCTGCC
 CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAGACGCCAGGCCAGCGCCGCCCCACTCC
 GAACAATCACCGCCGACACCTCGCAAACACTCTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGG
 GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCTGCAGGACAGGGACAGATGA

40

【0501】

(配列番号 10) h E P O センス鎖、非鑄型。3'__ 14 %__ T。

50

ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCCTGCTGTCGCTCCC
 CCTGGGCCTCCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCCCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG
 AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACATCACGACGGCTGCGCCGAACAC
 TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTCTACGCCTGGAA
 GAGGATGGAGGTGGCGAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCTGGCCCTGCTGAGCG
 AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCAGCCAGCCGTGGAGGCCCTG
 CAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTAGCGGCCCTGCGCAGCCTCACCAACCTGCTGCGGGC
 CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCACTCC
 GAACAATCACCGCCGACACCTCGCAAACACTCTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGG
 GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCTGCAGGACAGGGACAGATGA

10

【0502】

(配列番号11) h E P O センス鎖、非鑄型。3'__16%__T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCCTGCTGTCGCTCCC
 TCTGGGCCTCCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCCCATCTGTCACAGCCGAGTCCTGG
 AGAGGTACCTCTTGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACATCACGACGGCTGTGCTGAACAC
 TGCAGCTTGAATGAGAACATCACGTCCCAGACACCAAAGTTAATTCTACGCCTGGAA
 GAGGATGGAGGTGGCGAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCTGGCCCTGCTGAGCG
 AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCAGCCAGCCGTGGAGGCCCTG
 CAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTAGCGGCCCTGCGCAGCCTCACCAACCTGCTGCGGGC
 CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCACTCC
 GAACAATCACCGCCGACACCTCGCAAACACTCTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGG
 GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCTGCAGGACAGGGACAGATGA

20

【0503】

(配列番号12) h E P O センス鎖、非鑄型。3'__18%__T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCCTGCTGTCGCTCCC
 TCTGGGCCTCCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCCCATCTGTCACAGCCGAGTCCTGG
 AGAGGTACCTCTTGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACATCACGACGGCTGTGCTGAACAC
 TGCAGCTTGAATGAGAACATCACGTCCCAGACACCAAAGTTAATTCTATGCCTGGAA
 GAGGATGGAGGTGGCGAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCTGGCCCTGCTGTCGG
 AAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAACTCTTCCCAGCCGTGGAGGCCCTG
 CAGCTGCATGTGGATAAAAGCCGTAGTGGCCTTCGCAGCCTCACCAACCTGCTGCGGGC
 CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCACTCC
 GAACAATCACCGCCGACACCTCGCAAACACTCTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGG
 GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCTGCAGGACAGGGACAGATGA

30

【0504】

(配列番号13) h E P O センス鎖、非鑄型。3'__20%__T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCCTGCTGTCGCTCCC
 TCTGGGCCTCCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCCCATCTGTCACAGCCGAGTCCTGG
 AGAGGTACCTCTTGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACATCACGACGGCTGTGCTGAACAC
 TGCAGCTTGAATGAGAACATCACGTCCCAGACACCAAAGTTAATTCTATGCCTGGAA
 GAGGATGGAGGTGGCGAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCTGGCCCTGCTGTCGG
 AAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAACTCTTCCCAGCCGTGGAGGCCCTG
 CAGCTGCATGTGGATAAAAGCCGTAGTGGCCTTCGCAGCCTCACCACTCTGCTTGGGC
 TCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAGATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCC
 GAACAATCACTGCTGACACTTCCGCAAACACTCTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGG
 GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCTGCAGGACAGGGACAGATGA

40

【0505】

(配列番号14) h E P O センス鎖、非鑄型。5'__14%__T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCCGCCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC
 CCTGGGCCTCCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCCCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG

50

AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACATCACGACGGGCTGCGCCAACAC
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTCTACGCCGGAA
GAGGATGGAGGTGGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCG
AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCAGCCAGCCGTGGAGCCCCCTG
CAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTCAGCGGCCTGCGCAGCCTCACCAACCCCTGCTGCCGGC
CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCACTCC
GAACAATCACTGCTGACACTTCCGCAAACCTTCCGAGTCTACTCCAATTCCCTCCGG
GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

【 0 5 0 6 】

(配列番号15) h E P O センス鎖、非錫型。5'—16%—T。

ATGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC
CCTGGGCCTCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCCATCTGCGACAGCCAGTCCTGG
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGGAGGCCAGAACATCACGACGGCTGCGCCGAAACAC
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACTTCTACGCCGGAA
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCG
AAGCCGTCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCTG
CAGCTGCACGTGGATAAGCCGTCACTGGCCTTCGCAGCCTCACCACTCTGCTTCGGC
TCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAGATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCC
GAACAATCACTGCTGACACTTCCGCAAACCTTCCGAGTCTACTCCAATTCCCTCCGG
GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

【 0 5 0 7 】

(配列番号 16) h E P O センス鎖、非錫型。5'—18%—T。

ATGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC
CCTGGGCCTCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGGAGCCGAGAACATCACGACGGCTGCGCCGAAACAC
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACTGTCCCAGACACCAAAGTTAATTCTATGCCTGGAA
GAGGATGGAGGTGGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTCGG
AAGCTGTCCCTGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAACTCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCCCTG
CAGCTGCATGTGGATAAGCCGTCAGTGGCCTTCGCAGCCTCACCACTCTGCTTGGGC
TCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAGATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCC
GAACAATCACTGCTGACACTTCCGCAAACCTTCCGAGTCTACTCCAATTCCCTCCGG
GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

〔 0 5 0 8 〕

(配列番号 17) h E P O センス鎖、非錫型。5'—20%—T。

ATGGGGTGCAGAATGCCCGCCTGGCTGGCTTCCTGTCCCTGCTGTCGCC
TCTGGGCCTCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGG
AGAGGTACCTCTGGAGGCCAAGGGAGGCCAGAAATATCACGACGGCTGTGCTGAACAC
TGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACACCAAAGTTAATTCTATGCCTGGAA
GAGGATGGAGGTGGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTCGG
AAGCTGTCTGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAACTCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCCCTG
CAGCTGCATGTGGATAAGCCGTCAGTGGCCTTCGCAGCCTCACCACTCTGCTTCGGGC
TCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAGATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCC
GAACAATCACTGCTGACACTTCCGCAAACCTTCCGAGTCTACTCCAATTCCCTCCGG
GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCAGAGGACAGGGGACAGATGA

【 0 5 0 9 】

(配列番号 18) h E P O センス鎖、非鑄型。ランダム_14%_T。

ATGGGGTGCACGAATGCCCTGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC
CCTGGGCCTCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCCATCTGCGACAGCCGAGTCTGG
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAACATCACGACGGGCTGCGCCGAACAC
TGCAGCTTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACTTCTACGCCGGAA

GAGGATGGAGGTGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCTGGCCCTGCTGAGCG
 AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCTCCCAGCCGTGGGAGCCCCCTG
 CAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTAGCAGGCCCTGCGCAGCCTCACCAACCTGCTGCGGGC
 CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAGACGCCAGGCCAGGCCGCCCCACTCC
 GAACAATCACCGCTGACACCTCCGCAAACACTTTCCGAGTCTACTCCAACTTCCCTCCGG
 GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCTGCAGGACAGGGACAGATGA

【 0 5 1 0 】

(配列番号 19) h E P O センス鎖、非鑄型。ランダム_16%_T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCCAGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC
 TCTGGGCCTCCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG 10
 AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGGAGGCCAGAATATCACGACGGGCTGTGCCAACAC
 TGCAGCTTGAACGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTTAATTCTATGCCTGGAA
 GAGGATGGAGGTGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCTGGCCCTGCTGTCGG
 AAGCTGTCCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCCCTG
 CAGCTGCACGTGGATAAACCGTCAGCAGGCCCTGCGCAGCCTCACCAACCTGCTGCGGGC
 TCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCTCCAGATGCGGCCAGCGCCGCTCCACTCC
 GAACAATCACCGCCGACACTTTCCGCAAACACTTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCCTCCGG
 GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCTGCAGGACAGGGACAGATGA

【 0 5 1 1 】

(配列番号 20) h E P O センス鎖、非鑄型。ランダム_18%_T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCCTGCTGAGCCTCCC
 TCTGGGCCTCCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG
 AGAGGTACCTCTTGAGGCCAAGGGAGGCCAGAACATCACGACGGGCTGCGCTGAACAC 20
 TGCAGCCTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACACCAAAGTGAATTCTATGCCTGGAA
 GAGGATGGAGGTGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCTGGCCCTGCTGAGCG
 AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAACAGCAGCCAGCCGTGGGAGCCCCCTG
 CAGCTGCATGTGGATAAACCGTCAGTGGCCTTCGAGCCTCACCACTCTGCTTCGGC
 CCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAGACGCCGCTCAGCTGCCCACTCC
 GAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACACTTTCCGAGTCTACAGCAATTTCCTCCGG
 GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCTGCAGGACAGGGACAGATGA 30

【 0 5 1 2 】

(配列番号 21) h E P O センス鎖、非鑄型。ランダム_20%_T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCCTGCTGAGCCTCCC
 TCTGGGCCTCCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG
 AGAGGTACCTCTTGAGGCCAAGGGAGGCCAGAATATCACGACGGGCTGCGCTGAACAC
 TGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACACCAAAGTTAATTCTATGCCTGGAA 40
 GAGGATGGAGGTGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCTGGCCCTGCTGTCGG
 AAGCTGTCCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACTCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCCCTG
 CAGCTGCATGTGGATAAACCGTCAGTGGCCTTCGAGCCTCACCACTCTGCTTCGGC
 TCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAGATGCGGCCTCAGCTGCCCACTCC
 GAACAATCACTGCTGACACTTTCCGCAAACACTTTCCGAGTCTACTCCAATTTCCTCCGG
 GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCTGCAGGACAGGGACAGATGA

【 0 5 1 3 】

(配列番号 22) TEV - h E P O - X b G センス鎖、非鑄型。3'__最低_T(101
 4 nt)。

AGGAAACCTTAAGTCAACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAAA
 TTTTCACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGC
 TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCCAGTCCTGGGCGCCCCACCACGC
 CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAA 50

CATCACGACGGGCTGCGCCAACACTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACA
 CCAAAGTGAACTTCTACGCCCTGGAAGAGGATGGAGGTGGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC
 TGGCAGGGCTGCCCTGCTGAGCGAAGCCGTCTGCCAGGCCCTGCTGGTCAA
 CAGCAGCCAGCCGTGGAGCCCTGCAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTAGCGGCCTGC
 GCAGCCTCACCAACCCTGCTGCCCTGGAGCCAGAACAGGAAGGCCATCACCCCCCA
 GACGCGGCCAGGCCGCCACTCGAACAAATCACCGCCACACCTCCGCAAACACTCTT
 CCGAGTCTACAGCAACCTCCCTCCGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCTGCA
 GGACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCAACTAAACCA
 GCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTTAAGCTACATAATACCAACTTACACTACAAA
 ATGTTGTCCCCAAAATGTAGCCATTGTCTGCTCTAATAAAAGAAAGTTCTTC
 ACATTCTAGAA
 AAAAAAAAAAAAAA
 10 AAAAAAAAAAAAAA

【0514】

(配列番号23) TEV-hEPO-XbGセンス鎖、非鑄型。3'__14%_T(10
 14nt)。

AGGAAACCTAACATACAAACATACAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGAAAAA
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGTCTGCCTGGCTGTGGC
 TTCTCCTGTCCCTGCTGTCGCTCCCCCTGGGCCTCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCC
 TCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAC
 ATCACGACGGCTGCGCCAACACTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACAC
 CAAAGTGAACCTACGCCCTGGAAGAGGATGGAGGTGGAGGCCAGCAGGCCGTAGAAGTCT
 GGCAGGGCTGCCCTGCTGAGCGAAGCCGTCTGCCAGGCCAGGCCCTGCTGGTCAAC
 AGCAGCCAGCCGTGGAGCCCTGCAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTAGCGGCCCTGCG
 CAGCCTCACCAACCCTGCTGCCCTGGAGCCAGAACAGGAAGGCCATCACCCCCCAG
 ACGCGGCCAGGCCGCCACTCCGAACAATCACCGCCACACCTCCGCAAACACTCTTC
 CGAGTCTACAGCAACCTCCCTCCGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCTGAG
 GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCAACTAAACAG
 CCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTTAAGCTACATAATACCAACTTACACTACAAA
 TGTTGTCCCCAAAATGTAGCCATTGTCTGCTCTAATAAAAGAAAGTTCTTC
 CATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAA
 30 AAAAAAAAAAAAAA

【0515】

(配列番号24) TEV-hEPO-XbGセンス鎖、非鑄型。3'__16%_T(10
 14nt)。

AGGAAACCTAACATACAAACATACAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGAAAAA
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGTCTGCCTGGCTGTGGC
 TTCTCCTGTCCCTGCTGTCGCTCCCCCTGGGCCTCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCC
 TCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAC
 ATCACGACGGCTGTGCTGAACACTGCAGCTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACAC
 CAAAGTTAATTCTACGCCCTGGAAGAGGATGGAGGTGGAGGCCAGCAGGCCGTAGAAGTCT
 GGCAGGGCTGCCCTGCTGAGCGAAGCCGTCTGCCAGGCCCTGCTGGTCAAC
 AGCAGCCAGCCGTGGAGCCCTGCAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTAGCGGCCCTGCG
 CAGCCTCACCAACCCTGCTGCCCTGGAGCCAGAACAGGAAGGCCATCACCCCCCAG
 ACGCGGCCAGGCCGCCACTCCGAACAATCACCGCCACACCTCCGCAAACACTCTTC
 CGAGTCTACAGCAACCTCCCTCCGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCTGAG
 GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCAACTAAACAG
 40 GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCAACTAAACAG

10

20

30

40

50

CCTCAAGAACACCGAATGGAGTCTAAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAAA
 TGTTGTCCCCAAAATGTAGCCATTGTATCTGCTCTTAATAAAAAAGAAAGTTCTTCA
 CATTCTAGAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAA

【 0 5 1 6 】

(配列番号 25) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非鑄型。3'__18%__T (10
 14 nt)。

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGAAAGTTCTGAAAAA
 10
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGC
 TTCTCCTGTCCCTGCTGTCGCTCCCTCTGGGCCTCCCAGTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAT
 TCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAT
 ATCACGACGGGCTGTGCTGAACACTGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACAC
 CAAAGTTAATTCTATGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCT
 GGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTCGAAGCTGTCCTGCAGGCCAGGCCCTGTTGGTCAAC
 TCTTCCCAGCCGTGGAGCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTAGTGGCCTTCG
 20
 CAGCCTCACCAACCCTGCTGCGGGCCCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAG
 ACGCGGCCAGCGCCGCCACTCCGAACAATCACCGCCGACACCTCCGCAAACCTTC
 CGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCCTGCAG
 GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCAACTAAACAG
 CCTCAAGAACACCGAATGGAGTCTAAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAAA
 TGTTGTCCCCAAAATGTAGCCATTGTATCTGCTCTTAATAAAAAAGAAAGTTCTTCA
 CATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAA

【 0 5 1 7 】

(配列番号 26) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非鑄型。3'__20%__T (10
 14 nt)。

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGAAAGTTCTGAAAAA
 30
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGTCCTGCCTGGCTGTGGC
 TTCTCCTGTCCCTGCTGTCGCTCCCTCTGGGCCTCCCAGTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAT
 TCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAT
 ATCACGACGGGCTGTGCTGAACACTGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACAC
 CAAAGTTAATTCTATGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCT
 GGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTCGAAGCTGTCCTGCAGGCCAGGCCCTGTTGGTCAAC
 TCTTCCCAGCCGTGGAGCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTAGTGGCCTTCG
 40
 CAGCCTCACCACTCTGCTCGGGCTCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCCTCCAG
 ATGCGGCCTCAGCTGCTCACTCCGAACAATCACTGCTGACACTTCCGCAAACCTTC
 CGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCCTGCAG
 GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCAACTAAACAG
 CCTCAAGAACACCGAATGGAGTCTAAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAAA
 TGTTGTCCCCAAAATGTAGCCATTGTATCTGCTCTTAATAAAAAAGAAAGTTCTTCA
 CATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAA

【 0 5 1 8 】

(配列番号 27) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非鑄型。5'__14%__T (10
 14 nt)。

10

20

30

40

50

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGTGAAAA
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGC
 TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCCAGTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA
 CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA
 CATCACGACGGCTGCGCGAACACTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACA
 CCAAAGTGAACTTCTACGCCCTGGAAGAGGATGGAGGTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA
 TGGCAGGGCTGGCCCTGCTGAGCGAAGCCGTCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAA
 CAGCAGCCAGCCGTGGAGCCCTGCAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTAGCGGCCCTGC
 GCAGCCTCACCAACCCCTGCTGCGGGCCCTGGGAGGCCAGAACAGGAAGCCATCAGCCCCCA
 GACGCGGCCAGGCCGCCCCACTCGAACAAATCACTGCTGACACTTCCGAAACTCTT
 CCGAGTCTACTCCAATTTCCTCCGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCCTGCA
 GGACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCAACTAAACCA
 GCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA
 ATGTTGTCCCCAAAATGTAGCCATTGTATCTGCTCTTAATAAAAGAAAGTTCTTC
 ACATTCTAGAA
 AAAAAAAAAAAAAA

【0519】

(配列番号28) TEV-hEPO-XbGセンス鎖、非鑄型。5'__16%__T(10
 14nt)。

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGTGAAAA
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGC
 TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCCAGTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA
 CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA
 CATCACGACGGCTGCGCGAACACTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACA
 CCAAAGTGAACTTCTACGCCCTGGAAGAGGATGGAGGTGGAGGCCAAGGCCGTAGAAGTC
 TGGCAGGGCTGGCCCTGCTGAGCGAAGCCGTCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAA
 CAGCAGCCAGCCGTGGAGCCCTGCAGCTGCACGTGGATAAGCCGTAGTGGCCTTC
 GCAGCCTCACCACTCTGCTTCGGCTCTGGAGGCCAGAACAGGAAGCCATCTCCCTCCA
 GATGCGGCCCTAGCTGCTCCACTCGAACAAATCACTGCTGACACTTCCGAAACTCTT
 CCGAGTCTACTCCAATTTCCTCCGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCCTGCA
 GGACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCAACTAAACCA
 GCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA
 ATGTTGTCCCCAAAATGTAGCCATTGTATCTGCTCTTAATAAAAGAAAGTTCTTC
 ACATTCTAGAA
 AAAAAAAAAAAAAA

【0520】

(配列番号29) TEV-hEPO-XbGセンス鎖、非鑄型。5'__18%__T(10
 14nt)。

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGTGAAAA
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGC
 TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCCAGTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA
 CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA
 CATCACGACGGCTGCGCGAACACTGCAGCCTGAACGAGAACATCACTGTCCCAGACA
 CCAAAGTTAATTCTATGCCCTGGAAGAGGATGGAGGTGGAGGCCAAGGCCGTAGAAGTC
 TGGCAGGGCTGGCCCTGCTGCGAACAGCTGTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAA

10

20

30

40

50

CTCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTC
 GCAGCCTCACCACTCTGCTTCGGGCTCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCA
 GATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCCGAACAATCACTGCTGACACTTCCGAAACTCTT
 CCGAGTCTACTCCAATTCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCA
 GGACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCACAAACCA
 GCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA
 ATGTTGTCCCCAAAATGTAGCCATTGTATCTGCTCTTAATAAAAGAAAGTTTCTTC
 ACATTCTAGAAA
 AAAAAAAAAAAAAA

10

【0521】

(配列番号30) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非鑄型。5'__20%__T(10
 14nt)。

AGGAAACCTTAAGTCACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAGCAATTTCGAAAAA
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGC
 TTCTCCTGTCCCTGCTGTCGCTCCCTCTGGGCCTCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCC
 TCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAT
 ATCACGACGGGCTGTGCTGAACACTGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACAC
 CAAAGTTAATTCTATGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCT
 GGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTCGGAAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAAC
 TCTTCCCAGCCGTGGGAGCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTCAGTGGCCTTCG
 CAGCCTCACCACTCTGCTCAGGCCTCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAG
 ATGCGGCCTCAGCTGCTCCACTCCGAACAATCACTGCTGACACTTCCGAAACTCTTC
 CGAGTCTACTCCAATTCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAG
 GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCACAAACCA
 CCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA
 TGTTGTCCCCAAAATGTAGCCATTGTATCTGCTCTTAATAAAAGAAAGTTTCTTC
 CATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAA

20

【0522】

(配列番号31) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非鑄型。ランダム_14%__T
 (1014nt)。

AGGAAACCTTAAGTCACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAGCAATTTCGAAAAA
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGCCCTGCCCTGGCTGTGGC
 TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGC
 CTCATCTGCAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA
 CATCACGACGGGCTGCAGCCGAACACTGCAGCTTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACA
 CCAAAGTGAACCTACGCCCTGGAAGAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC
 TGGCAGGGCCTGGCCCTGCTGAGCGAAGCCGTGTCGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAA
 CAGCTCCAGCCGTGGGAGCCCTGCAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTCAGCGGCCTGC
 GCAGCCTCACCAACCCCTGCTGCGGGCCCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCA
 GACGCGGCCAGGCCGCCCCACTCCGAACAATCACCGCTGACACCTCCGAAACTCTT
 CCGAGTCTACTCCAACCTCCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCA
 GGACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCACAAACCA
 GCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA
 ATGTTGTCCCCAAAATGTAGCCATTGTATCTGCTCTTAATAAAAGAAAGTTTCTTC
 ACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

30

40

50

AAA
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、非鑄型。ランダム_16%_T
(1014nt)。

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGTGAA
TTTCACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGTCCCCTGGCTGTGGC
TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCTGGGCCTCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGC
CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA
TATCACGACGGCTGTGCCAACACTGCAGCTGAACGAGAATATCACCCTCCAGACA
CCAAAGTTAATTCTATGCCCTGGAAGAGGGATGGAGGTGGCAGCAGGCCGAGAAGTC
TGGCAGGGCCTGCCCTGCTGTCGGAAAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAA
CAGCAGCCAGCCGTGGAGGCCCTGCAGCTGCACGTGGATAAGCCGTAGCGGCCCTGC
GCAGCCTCACCAACCCCTGCTGCCCTGGAGGCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCTCCA
GATGCGGCCAGGCCGCTCCACTCGAACAAATACCGCCGACACTTCCGAAACTCTT
CCGAGTCTACAGCAACTTCCCTGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCCTGCA
GGACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCAACTAAACCA
GCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA
ATGTTGTCCCCAAAATGTAGCCATTCTGTATCTGCTCTTAATAAAAGAAAGTTCTTC
ACATTCTAGAAA
AAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAA

10

【 0 5 2 4 】

(配列番号 3 3) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非鑄型。ランダム_18%_T
(1014nt)。

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGTGAA
TTTCACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGTCCCCTGGCTGTGGC
TTCTCCTGCCCTGCTGAGCCTCCCTGGGCCTCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGCC
TCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAC
ATCACGACGGCTCGCTGAACACTGCAGCCTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACAC
CAAAGTGAATTCTATGCCCTGGAAGAGGGATGGAGGTGGCAGCAGGCCGAGAAGTCT
GGCAGGGCCTGCCCTGCTGAGCGAAGCCGTCTGCGGGGCCAGGCCCTGTTGGTCAA
AGCAGCCAGCCGTGGAGGCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAGCCGTAGTGGCCTTCG
CAGCCTCACCACTCTGCTCGGCCCTGGAGGCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAG
ACGGGCCCTCAGCTGCCCACTCCGAACAAATCACTGCTGACACTTCCGAAACTCTC
CGAGTCTACAGCAATTCCCTGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCCTGCA
GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCAACTAAACCA
CCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA
TGTTGTCCCCAAAATGTAGCCATTCTGTATCTGCTCTTAATAAAAGAAAGTTCTTC
CATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAA

20

【 0 5 2 5 】

(配列番号 3 4) T E V - h E P O - X b G センス鎖、非鑄型。ランダム_20%_T
(1014nt)。

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGTGAA
TTTCACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGTCCCCTGGCTGTGGC
TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCTGGGCCTCCAGTCCTGGCGCCCCACCACGC
CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA
TATCACGACGGCTGTGCCAACACTGCAGCTGAACGAGAATATCACCCTCCAGACA
CCAAAGTTAATTCTATGCCCTGGAAGAGGGATGGAGGTGGCAGCAGGCCGAGAAGTC
TGGCAGGGCCTGCCCTGCTGTCGGAAAGCTGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAA
CAGCAGCCAGCCGTGGAGGCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAGCCGTAGTGGCCTTCG
CAGCCTCACCACTCTGCTCGGCCCTGGAGGCCAGAAGGAAGCCATCTCCCTCCAG
ACGGGCCCTCAGCTGCCCACTCCGAACAAATCACTGCTGACACTTCCGAAACTCTC
CGAGTCTACAGCAATTCCCTGGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCCTGCA
GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCAACTAAACCA
CCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAA
TGTTGTCCCCAAAATGTAGCCATTCTGTATCTGCTCTTAATAAAAGAAAGTTCTTC
CATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAA

30

40

50

TTCTCCTGTCCTGCTGTCGCTCCCTCTGGGCCTCCCAGTCCTGGCGCCCCACCAAGGCC
 TCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAAAT
 ATCACGACGGCTGTGCTGAACACTGCAGCTTGAATGAGAATATCACTGTCCCAGACAC
 CAAAGTTAACTTCTATGCCTGGAAGAGGATGGAGGTGGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCT
 GGCAGGGCCTGGCCCTGCTGTCGAAGCTGTCCTGCAGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAAC
 TCTTCCCAGCCGTGGAGGCCCTGCAGCTGCATGTGGATAAAGCCGTAGTGGCCTTCG
 CAGCCTCACCACTCTGCTCAGCTGGGCTCTGGGAGCCCAGAAGGAAGCCATCTCCCCTCAG
 ATGCGGCCTCAGCTGCTCACTCCGAACAATCACTGCTGACACTTCCGCAAACACTTC
 CGAGTCTACTCCAATTTCCTCCGGGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGAGGCCCTGCAG
 GACAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCAACTAAACAG
 CCTCAAGAACACCGAATGGAGTCTTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAAA
 TGTTGTCCCCAAAATGTAGCCATTGTATCTGCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTTC
 CATTCTAGAA
 AAA
 AAAAAAAAAA

【 0 5 2 6 】

(配列番号 35) 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-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUAGCAAUC
 AGCAUUUCUACUUUCAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUUACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGUGCACGAAUGCCCCGCCU
 GGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCCUGAGCCUCCCCCUGGGCCUCCCAGUCCUGGGC
 CCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGGUACCUCCUGGAGGGCAAG
 GAGGCCGAGAACAUACACGACGGCUGCGCCGAACACUGCAGCCUGAACGAGAACAU
 CCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCUGGGC
 GGCGUAGAAGUCUGGCAGGCCUGGCCUGCUGAGCGAACGCCGUCCUGGGGCCAG
 GCCCUGCUGGUACAGCAGCCAGGGAGGCCUGCAGCUGCACGUGGACAAAG
 CCGUCAGGCCUGCGCAGCCUCACCACCCUGCUGCGGGCCUGGGAGCCCAGAAC
 AGCCAUCAGCCCCCAGACGCCAGCGCCGCCACUCCGAACAAUCACCGCCGACA
 CCUCCGCAAACUCUUCUGAGUCUACAGCAACUUCCUCCGGGAAAGCUGAAGCUGUA
 CACAGGGAGGCCUGCAGGACAGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGA
 CUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAU
 ACCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUACUGCUCC
 UAAUAAAAAGAAAGUUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 5 2 7 】

(配列番号 36) 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-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUAGCAAUC
 AGCAUUUCUACUUUCAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUUACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGUGCACGAAUGGUCCUGCC
 UGGCUGUGGCUUCUCCUGGUCCUGCUGUCGCUCCCCCUGGGCCUCCCAGUCCUGGGC
 CCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGGUACCUCCUGGAGGGCAAG
 GGAGGCCGAGAACAUACACGACGGCUGCGCCGAACACUGCAGCCUGAACGAGAACAU
 ACCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCUGGGC
 AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGCCUGGCCUGCUGAGCGAACGCCGUCCUGCGGGCCA
 GCCCUGCUGGUACAGCAGCCAGGGAGGCCUGCAGCUGCACGUGGACAAA
 GCCGUCAGGCCUGCGCAGCCUCACCACCCUGCUGCGGGCCUGGGAGCCCAGAAC
 AAGCCAUCAGCCCCCAGACGCCAGCGCCGCCACUCCGAACAAUCACCGCCGAC

10

20

30

40

50

ACCUUCCGCAAACUCUUCCGAGGUACAGCAACUUCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGU
ACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGACAGAUGACUCGAGGUACUGACUAGGA
UCUGGUUACCACUAACAGCCUCAAGAACACCGAAUGGAGUCUUAAGCUACAUAA
UACCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUUAUCUGCUC
CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 5 2 8 】

(配列番号 37) 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-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAACUCAAGCAAUC
AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
UCUGAAAAUUUUUACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGUGCACGAAUGGUCCUGCC
UGGCUGUGGCUUCUCCUGUCCCUGCUGUCGUCCCCUCUUGGGCCUCCCAGUCCUGGGCG
CCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCAGGUCCUGGGAGAGGUACCUCUUGGGAGGCCA
GGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUC
ACUGUCCCAGACACCAAAGUUAUUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGGAGGUCCUGGGCAGC
AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGAGCGAAGCCGUCCUGCGGGGCCA
GGCCUGCUGGUCAACAGCAGCCAGGUCCUGGGAGGCCUGCAGCUGCACGUGGACAAA
GCCGUAGCGGCCUGCGCAGCCUACCAACCCUGCUGCGGGCCUGGGAGGCCAGAAGG
AAGCCAUCAGCCCCCAGACCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACAAUCACCGCCGAC
ACCUUCCGCAAACUCUUCCGAGGUACAGCAACUUCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGU
ACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGACAGAUGACUCGAGGUACUGACUAGGA
UCUGGUUACCACUAACAGCCUCAAGAACACCGAAUGGAGUCUUAAGCUACAUAA
UACCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUUAUCUGCUC
CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 5 2 9 】

(配列番号 38) 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-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAACUCAAGCAAUC
AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
UCUGAAAAUUUUUACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGUGCACGAAUGGUCCUGCC
UGGCUGUGGCUUCUCCUGUCCCUGCUGUCGUCCCCUCUUGGGCCUCCCAGUCCUGGGCG
CCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCAGGUCCUGGGAGAGGUACCUCUUGGGAGGCCA
GGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUC
ACUGUCCCAGACACCAAAGUUAUUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGGAGGUCCUGGGCAGC
AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGCUGAGCGAAGCUGGUCCUGCGGGGCCA
GGCCUGUUGGUCAACUCUUCCAGCCUGGGAGGCCUGCAGCUGCAUGUGGAA
GCCGUAGUGGCCUUCGAGCCUACCAACCCUGCUGCGGGCCUGGGAGGCCAGAAGG
AAGCCAUCAGCCCCCAGACCGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACAAUCACCGCCGAC
ACCUUCCGCAAACUCUUCCGAGGUACAGCAACUUCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGU
ACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGACAGAUGACUCGAGGUACUGACUAGGA
UCUGGUUACCACUAACAGCCUCAAGAACACCGAAUGGAGUCUUAAGCUACAUAA
UACCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUUAUCUGCUC
CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 5 3 0 】

10

20

30

40

50

(配列番号39) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A。3'__20%_T(1
0 1 4 n t)。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAUCUAGCAAUC
AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUU
UCUGAAAAUUUUUACCAUUUACGAACGAUCAGCAUGCCAUUGGGGUGCAGCAAUGGU
UGGCUGUGGCUCUCCUGGUCCUGCGCUCCCCUCCUGGGCCUCCCAGGUCCUGGGCG
CCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGGUACCUUUGGGAGGGCCAA
GGAGGCCGAGAAUACACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAC
ACUGUCCCAGACACCAAGUUAUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGGAGGUCCUGGGCAGC
AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCGCUGGGAGCUGGUCCUGCGGGGCCA 10
GGCCCGUGUUGGUCAACUCUUCCCAGCCGUGGGAGCCCCUGGCAGCUGCAUGUGGAA
GCCGUAGUGGCCUUCGCAGCCUACACACUUCUGCUUCCUGGGAGCAGGCCAGAAGG
AAGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCAGCCUACAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUG
CACUUUCCGCAAACUCUUCCGAGUCUACAGCAACUUCUCCGGGAAAGCUGAAGCUG
UACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGG
AUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAUGGGAGUCUCAAGCUACAU
AUACCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUACUGCU
CCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAA 20
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
【0531】

(配列番号40) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A。5'__14%_T(1
0 1 4 n t)。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAUCUAGCAAUC
AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUU
UCUGAAAAUUUUUACCAUUUACGAACGAUCAGCAUGCCAUUGGGGUGCAGCAAUGGCC
GGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCCUGAGCCUCCCCUCCUGGGCCUCCCAGGUCCUGGGCG
CCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGGUACCUUCCUGGGAGGGCCAAAG
GAGGCCGAGAACAUACACGACGGCUGCGCCGAACACUGCAGCCUGAACAGAGAACAUCA
CCGUCCCAGACACCAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGGAGGUCCUGGGCAGCA 30
GCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCGAGCGAAGCCGUCCUGCGGGGCCAG
GCCUGCGUGGUCAACAGCAGCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCGAGCUGCACGUGGACAAAG
CCGUCAGCGGCCUGCGCAGCCUACCAACCCUGCGCCGGGGCCUGGGAGCCCAGAACAG
AGCCAUCAGCCCCCAGACGCCAGCGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACAAUCACUGCUGAC
ACUUUCCGCAAACUCUUCCGAGUCUACUCCAAUUCUCCGGGAAAGCUGAAGCUGU
ACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGG
UCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAUGGGAGUCUCAAGCUACAUAA
UACCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUACUGCUC
CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAA 40
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
【0532】

(配列番号41) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A。5'__16%_T(1
0 1 4 n t)。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAUCUAGCAAUC
AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUU
UCUGAAAAUUUUUACCAUUUACGAACGAUCAGCAUGCCAUUGGGGUGCAGCAAUGGCC
GGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCCUGAGCCUCCCCUCCUGGGCCUCCCAGGUCCUGGGCG
CCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGGUACCUUCCUGGGAGGGCCAAAG
GAGGCCGAGAACAUACACGACGGCUGCGCCGAACACUGCAGCCUGAACAGAGAACAUCA 50

CCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCA
 GGCGUAGAAGUCUGGCAGGCCUGGCCUGCAGCGAAGCCGUCCUGCGGGGCCAG
 GCCCUGCUGGUCAACAGCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCACGUGGAUAAG
 CCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGA
 AGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCAGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGAC
 ACUUUCGCAAACUCUUCGAGUCUACUCCAAUUUCCUCGGGGAAAGCUGAAGCUGU
 ACACAGGGAGGCCUGCAGGACAGGGACAGAUGCACUGCAGAGCUAGUGACUGACUAGGA
 UCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUAA
 UACCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUUAUCUGCUC
 CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 10

【0533】

(配列番号42) TEV - hEPO - XbG ARC - mRNA。5'__18%__T(1
 014nt)。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGGAUAGCCAUGGGGUGCAGCAAUGCCCCGCCU
 GGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGGCCUCCCCUGGGCCUCCCAGUCCUGGGCGC
 CCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGGUCCUGGGAGAGGUACCUCCUGGAGGCCAG
 GAGGCCGAGAACAUACACGACGGCUGCGCCGAACACUGCAGCCUGAACGAGAACAUCA
 CUGUCCCAGACACCAAAGUUAAUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGCA
 GCCGUAGAAGUCUGGCAGGCCUGGGCCUGCGCUGAGCUGGUACUCCUGGGAGGCCAG
 GCCCUGUUGGUCAACUCUUCCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAG
 CCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGA
 AGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCAGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGAC
 ACUUUCGCAAACUCUUCGAGUCUACUCCAAUUUCCUCGGGGAAAGCUGAAGCUGU
 ACACAGGGAGGCCUGCAGGACAGGGACAGAUGCACUGCAGAGCUAGUGACUGACUAGGA
 UCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUAA
 UACCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUUAUCUGCUC
 CUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA
 30

【0534】

(配列番号43) TEV - hEPO - XbG ARC - mRNA。5'__20%__T(1
 014nt)。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGGAUAGCCAUGGGGUGCAGCAAUGCCCCGCCU
 GGCUGUGGCUUUCUCCUGGUCCUGCGCUGGUCCUGGGCCUCCCAGUCCUGGGCGC
 CCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGGUCCUGGGAGAGGUACCUUUGGAGGCCAG
 GAGGCCGAGAAUAUCACGACGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUCA
 CUGUCCCAGACACCAAAGUUAAUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGCA
 GCCGUAGAAGUCUGGCAGGCCUGGGCCUGCGCUGGUAGCUGGUCCUGGGAGGCCAG
 GCCCUGUUGGUCAACUCUUCCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAG
 CCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGA
 AGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCAGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGAC
 ACUUUCGCAAACUCUUCGAGUCUACUCCAAUUUCCUCGGGGAAAGCUGAAGCUGU
 ACACAGGGAGGCCUGCAGGACAGGGACAGAUGCACUGCAGAGCUAGUGACUGACUAGGA
 UCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUAA
 40

10

20

30

40

50

UACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAGUAGCCAUUCGUACUGCUC
CUAAUAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 5 3 5 】

(配列番号44) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A。ランダム_14%_T(1014nt)。

5'-cap-AGGAAACUUAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAACUCAAGCAAUCA
AGCAUUUCUACUUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGUGCACGAAUGCCCUGCC 10
UGGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGCCUCCCAGUCCUGGGCG
CCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCCUGGAGGCCAA
GGAGGCCGAGAACAUACACGACGGGCUGCGCCGAACACUGCAGCUUGAACGAGAACAU
ACCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGC
AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGAGCGAACGCCGUCCUGCGGGCCA
GGCCCUUGCUGGUCAACAGCUCCCAGCCUGGGAGGCCUGCAGCUGCACGUGGACAAA
GCCGUCAGCGGCCUGCGCAGCCUCACCACCCUGCUGCGGGCCUGGGAGGCCAGAAGG
AAGCCAUCAGCCCCCAGACGCGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACAAUCACCGCUGAC 20
ACCUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACUCCACUUCUCCGGAAAGCUGAAGCUGU
ACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGA
UCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUAA
UACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAGUAGCCAUUCGUACUGCUC
CUAAUAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 5 3 6 】

(配列番号45) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A。ランダム_16%_T(1014nt)。

5'-cap-AGGAAACUUAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAACUCAAGCAAUCA
AGCAUUUCUACUUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGUGCACGAAUGUCCCGCC 30
UGGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCUCUGGGGCCUCCCAGUCCUGGGCG
CCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCCUGGAGGCCAA
GGAGGCCGAGAAUAUCACGACGGGCUGGCCGAACACUGCAGCUUGAACGAGAAUAUC
ACCGUCCCAGACACCAAAGUUUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGC
AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGCCUGGAAGCUGUCCUGCGGGCCA
GGCCCUUGCUGGUCAACAGCAGCCAGCCUGGGAGGCCUGCAGCUGCACGUGGA
GCCGUCAGCGGCCUGCGCAGCCUCACCACCCUGCUGCGGCCUCCAGAAGG
AAGCCAUCAGCCCCUCCAGAUGCAGCCAGCGCCGCUCCACUCCGAACAAUCACCGCCGA 40
CACUUUCCGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAACUUCUCCGGAAAGCUGAAGCUG
UACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGG
AUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUAA
AUACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAGUAGCCAUUCGUACUGCUC
CCUAAUAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 5 3 7 】

(配列番号46) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A。ランダム_18%_T(1014nt)。

5'-cap-AGGAAACUUAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAACUCAAGCAAUCA 50

AGCAUUUCUACUUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAGCAAAGCAAUU
 UCUGAAAAUUUUUCCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGUGCACGAAUGUCCUGCC
 UGGCUGUGGCUUCUCCUGUCCCUGCUGAGCCUCCUCUGGGCCUCCCAGUCCUGGGCG
 CCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAA
 GGAGGCCGAGAACACAUCACGACGGGCUGCGCUGAACACUGCAGCCUGAAUGAGAAUUAUC
 ACUGUCCCAGACACCAAAGUGAAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGC
 AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGAGCGAAGCCGUCCUGCGGGCCA
 GGCCUGUUGGUCAACAGCAGCCAGCCUGGGAGCCCCUGCAGCUGCAUGUGGAA
 10 GCCGUAGUGGCCUUCGCAGCCUACACUCUGCUUCCUGGGAGGCCAGAAG
 AAGCCAUCCCCUCCAGACGCCUCAGCUGCCCCACUCCGAACAAUCACUGCUGA
 CACUUUCCGCAAACUCUUCUGAGUCUACAGCAUUUCCUCGGGAAAGCUGAAGCUG
 UACACAGGGAGGCCUGCAGGACAGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGG
 AUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAU
 AUACCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUACUGCU
 CCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【0538】

(配列番号47) T E V - h E P O - X b G A R C - m R N A。ランダム_20%_
 20 T(1014nt)。

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUUCUACUUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAGCAAAGCAAUU
 UCUGAAAAUUUUUCCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGGUGCACGAAUGUCCUGCC
 UGGCUGUGGCUUCUCCUGUCCCUGCUGUCGCUCUCCUCUGGGCCUCCCAGUCCUGGGCG
 CCCCACCACGCCUCAUCUGUGACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAA
 GGAGGCCGAGAACACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAC
 ACUGUCCCAGACACCAAAGUUAACUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGC
 AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUGGAAGCUGGUCCUGCGGGCCA
 GGCCUGCUGGUCAACUCUUCAGCCUGGGAGCCCCUGCAGCUGCAUGUGGAA
 30 GCCGUAGUGGCCUUCGCAGCCUACACUCUGCUUCCUGGGAGGCCAGAAG
 AAGCCAUCCCCUCCAGAUGCAGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGA
 CACUUUCCGCAAACUCUUCUGAGUCUACUCCAAUUUCCUCGGGAAAGCUGAAGCUG
 UACACAGGGAGGCCUGCAGGACAGGGACAGAUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGG
 AUCUGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAU
 AUACCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUACUGCU
 CCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【0539】

実施例C

h F 9 の鑄型および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F9タンパク質産生の結果を示す。鑄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、非鑄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鑄型を使用して、ヒトF9ARC-RNAを合成した。5-Metキシリジン(5MeO U、100%)による合成も実行した。MESSENGERMATRIXransfekshon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(5MeO U)によるタンパク質産生を検出した。

10

20

30

40

50

【 0 5 4 0 】

図5は、野生型hF9 mRNA(UTP)と比較して、ARC-mRNA(5MeOU)の驚くほど高い翻訳効率を示す。先ず、図5は、ARC-mRNA(5MeOU)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」hEPO mRNA(UTP)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ARC-mRNA(5MeOU)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、ARC-mRNA(5MeOU)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hF9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、dsRNAを検出するためのJ2抗体)。hF9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6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。

20

【 0 5 4 3 】

hF9の鋳型の組成を表7に示す。

【 0 5 4 4 】

30

40

50

【表 7】

表 7: hF9 の非鉄型ヌクレオチド 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 |

【0545】

ヒト F9 ORF 参照。センス鎖、非鉄型。NM_000133.3 : 30 - 1415
CDS ホモ・サピエンス第IX凝固因子。

(配列番号 48)

atgcagcgcgtgaacatgatcatggcagaatcaccaggcctcatcaccatctgccttttaggatatctactcag
tgctaatgtacagttttcttgcataaaaacgcacaaaattctaatcgccaaagaggataattcagg
taaatttggaaagatgtttcaagggAACCTTgagagagaatgtatggaaagaaaagtgtatggaaagca
cgagaagttttggaaacactgaaagaacaactgaatttggaaagcagttatgttatggagatcagtgtgagtc
caatccatgtttaaatggcggcagttcaaggatgacattaatccatgaatgttgggtcccttggatttga
ggaaagaactgtgaatttagatgtaacatgtaaatggcagatgcgagcagttgtaaaaatagtgc
tgataacaagggtttgcctgtactgagggatatcgactgcagaaaaccagaatgcctgtgaaccagca
gtgccatccatgtgaaagatgtttcacaaacctctaagctcacccgtctgagactgtttcctgatg
tggactatgtaaattctactgaagctgaaaccatttggataacatcactcaaagcaccaatcatatgact
tcactcgggtttggggagaagatgccaaccaggctatcgtaatggattgttaactgccttgcactgttga
gtgcattctgtggaggctatcgtaatggattgttaactgccttgcactgttgaactgggttt
aaaattacatgtcgaggtaacataattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgatt
gaattattccctcaccacaactacaatgcagcttataaggatcacaaccatgacattgccttctgaaactggac
aacccttagtgctaaacagctacgttacaccatttgcattgcataaggaaatacacaacatcttcccaa
ttggatctggctatgttaatgtggctgggaagatgttccacaaaggagatcagcttagtctcagttact
gagttccacttgtgaccggccacatgtctcgatctacaatggatgttccatctataacaacatgttctgt
gcttccatgtggaggatgtcaaggagatgtggggacccatgttactgaagtggaaagg
ccagttcttaactggaaatttagtggggtaagatgtcaaggatgtggggacccatgttactgaagtggaaagg
gtatcccggatgtcaactggattaaggaaaaacaaagctcacttaa

【0546】

(配列番号 49) hF9 センス鎖、非鉄型。3'__最低__T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC

10

20

30

40

50

CCTGGGCCTCCCAGTCCTGGCGCCCCACCAACGCCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG
 AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACATCACGACGGGCTGCGCCAACAC
 TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTCTACGCCCTGGAA
 GAGGATGGAGGTGGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGCCCTGGCCCTGCTGAGCG
 AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCCTGCTGGTCAACAGCAGGCCAGCCGTGGAGGCCCTG
 CAGCTGCACGTGGACAAAGCCGTAGCGGCCCTGCGCAGCCTCACCAACCCCTGCTGCGGGC
 CCTGGGAGGCCAGAAGGAAGCCATCAGCCCCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCACTCC
 GAACAATCACCGCCGACACCTCCGAAACTCTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGG
 GGAAAGCTGAAGCTGTACACAGGGGAGGCCTGCAGGACAGGGGACAGATGA

【0547】

10

(配列番号 50) h F 9 センス鎖、非鑄型。3'__最低__T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCT
 GGGATACCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTCCTGGACCACGAAAACGCCAACAAAA
 TCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCAGGCCAAACTGGAAGAGAGTTCGTGCAGGGAAAC
 CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTCGAAGAAGCAGCAGAGAAGTGTGCA
 AAACACCGAAAGAACAAACGAATTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGAGACCAGTGCAGA
 GCAACCCATGCCTGAACGGCGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG
 TGCCCCCTCGGATTGAGGAAAGAAACTGCGAACCTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA
 CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA
 CCGAGGGATAACGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCTGCGAACCGAGCAGTGCCTTCCA
 TGCAGGAAAGAGTGGAGCAGCTGAGCCAAACAGCAAGCTCACCCGGGCGAGACCGTGT
 CGACGTGGACTACGTAACACAGCAGGCCAAACATCCTGGACGTAACATGCAACATCACCC
 GCACCCAAAGCTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGCGGAGAAGACGCCAACCCAGGC
 CAATTCCCCCTGGCAGGTGGTGTGCAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT
 CGTGAACGAAAATGGATCGTAACCGCCGCCCCTGCGTGGAAACCGCGTGAAGGAAAC
 CAGTGGTCGAGCGAACACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAA
 CGTGATCCGAATCATCCCCCACCACAACGACGCCATCAACAAGTACAACCACG
 ACATGCCCTGCTGGAACCTGGACGAAACCCCTGGTGTAAACAGCTACGTGACACCCATC
 TGCATGCCGACAAGGAATACAGAACATCTTCCTCAAATTGGAAAGCGGCTACGTAAG
 CGGCTGGGAAGAGTCTTCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGTGCAGTACCTGAGAG
 TGCCACTGGTGGACCGAGGCCACATGCCTGCGAAGCAGCAAAAGTTCACCATCTACAAC
 ATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGG
 ACCCCACGTGACCGAACGGAAAGTGGAGGGACAGCTTCTGACCGGAATCATCAGCTGGGGCG
 AAGAGTGCAGGAAATGAAAGGCAAATACGGAATATACACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAAC
 TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

【0548】

30

(配列番号 51) h F 9 センス鎖、非鑄型。3'__14%__T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAATCACCAACAGGCCCTCATCACCATCTGCCTTT
 AGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTCTGGACCACGAAAACGCCAACAAAA
 TCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCAGGCCAAACTGGAAGAGAGTTCGTGCAGGGAAAC
 CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTCGAAGAAGCAGCAGAGAAGTGTGCA
 AAACACCGAAAGAACAAACGAATTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGAGACCAGTGCAGA
 GCAACCCATGCCTGAACGGCGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG
 TGCCCCCTCGGATTGAGGAAAGAAACTGCGAACCTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA
 CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA
 CCGAGGGATAACGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCTGCGAACCGAGCAGTGCCTTCCA
 TGCAGGAAAGAGTGGAGCAGCTGAGCCAAACCGAGCAAGCTCACCCGGGCGAGACCGTGT
 CGACGTGGACTACGTAACACAGCAGGCCAAACCATCCTGGACGAAACATCACCC
 GCACCCAAAGCTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGCGGAGAAGACGCCAACCCAGGC
 CAATTCCCCCTGGCAGGTGGTGTGCAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT

50

CGTGAACGAAAAATGGATCGTAACC GCCGCCACT GCGTGGAAACCGGCGTAAAATCA
 CAGTGGTCGAGCGAACACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAGCGAAA
 CGTGATCCGAATCATCCCCACCACAAC TACAACGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG
 ACATGCCCTGCTGGA ACTGGACGAACCCCTGGTGTAAACAGCTACGTGACACCCATC
 TGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCCAAATT CGGAAGCGGCTACGTAAG
 CGGCTGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGTGCAGTACCTGAGAG
 TGCCACTGGTGGACGCCACATGCCTGCGAAGCACAAGTTCAACCTACAGAACAAAC
 ATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGG
 ACCCCCACGTGACCGAACGTGGAAGGGACCAGCTTCC TGACCGGAATCATCAGCTGGGCG
 AAGAGT GCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATA CACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAAC
 TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

【0549】

(配列番号52) hF9センス鎖、非鑄型。3'__16%_T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAACATCACCAGGCCTCATCACCATCTGCCTTT
 AGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAA
 TTCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATT CAGGTAAATT GGAAGAGTTGTTCAAGGGAAC
 CTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTGAGAAGCAGCAGAGAACAGTTTGA
 AACACTGAAAGAACAACTGAATT TGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGT GCGAGA
 GCAACCCATGCCTGAACGGCGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG
 TGCCCTT CGGATT CGAAGGAAAGAACT GCGA ACTGGAC GTAACATGCAACATCAAGAA
 CGGCAGAT GCGAGCAGTTCTGCAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA
 CCGAGGGATA CC GACTGGCAGAAAACCAGAAGT CCTGCGAACCAGCAGT GCCATTCCA
 TCGGAAAGAGT GAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGCAGCTCACCCGGGCGAGACC GTGTTCC
 CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA
 GCACCCAAAGCTTCAACGACTT CACCCGGGTGGTGGCGGAGAACAGC GCAAACCCAGGC
 CAATT CCCCTGGCAGGTGGTGTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT
 CGTGAACGAAAATGGATCGTAACC GCCGCCACT GCGTGGAAACCGGCGTAAAATCA
 CAGTGGTCGAGCGAACACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAGCGAAA
 CGTGATCCGAATCATCCCCACCACAAC TACAACGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG
 ACATGCCCTGCTGGA ACTGGACGAACCCCTGGTGTAAACAGCTACGTGACACCCATC
 TGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCCAAATT CGGAAGCGGCTACGTAAG
 CGGCTGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGTGCAGTACCTGAGAG
 TGCCACTGGTGGACGCCACATGCCTGCGAAGCACAAGTTCAACCTACAGAACAAAC
 ATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGG
 ACCCCCACGTGACCGAACGTGGAAGGGACCAGCTTCC TGACCGGAATCATCAGCTGGGCG
 AAGAGT GCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATA CACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAAC
 TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

【0550】

(配列番号53) hF9センス鎖、非鑄型。3'__18%_T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAACATCACCAGGCCTCATCACCATCTGCCTTT
 AGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAA
 TTCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATT CAGGTAAATT GGAAGAGTTGTTCAAGGGAAC
 CTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTGAGAAGCAGCAGAGAACAGTTTGA
 AACACTGAAAGAACAACTGAATT TGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGT GGTGAGT
 CCAATCCATGTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAATT CCTATGAATGTTGG
 TGTCCCTTGGATTGAGGAAAGAACT GTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAA
 TGGCAGAT GCGAGCAGTTGTAAAAATAGTGCTGATAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA
 CCGAGGGATA CC GACTGGCAGAAAACCAGAAGT CCTGCGAACCAGCAGT GCCATTCCA
 TCGGAAAGAGT GAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGCAGCTCACCCGGGCGAGACC GTGTTCC
 CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCGAAGCCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA

10

20

30

40

50

GCACCCAAAGCTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGCGGAGAACGCCAACCAGGC
 CAATTCCCCGGCAGGTGGTGTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT
 CGTGAACGAAAATGGATCGTAACCGCCGCCACTCGGTGGAAACCGCGTGAAATCA
 CAGTGGTCGAGCGAACACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAA
 CGTATCGAATCATCCCCCACCACAACTACAACGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG
 ACATGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTGTCTAACAGCTACGTGACACCCATC
 TGCATCGCCGACAAGGAATAACGAACATCTTCCTCAAATCGGAAGCGGCTACGTAA
 CGGCTGGGAAGAGTCTTCACAAAGGGAGAAGGCCCTGGTGTGCAGTACCTGAGAG
 TGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGCACAAAGTTCAACCTCTACAACAAAC
 ATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGG
 ACCCCCACGTGACCGAAGTGGAGGGACCAGCTCCTGACCGGAATCATCAGCTGGGGCG
 AAGAGTGCACATGAAAGGCAAATACGGAATATACACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAAC
 TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

【0551】

(配列番号54) hF9センス鎖、非鑄型。3'__20%__T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAACATCACCAGGCCTCATCACCATCTGCCTTT
 AGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAA
 TTCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATTCAAGTAAATTGGAAGAGTTGTTCAAGGGAAAC
 CTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTGAAGAACGACGAGAACAGTTTGA
 AAACACTGAAAGAACAACTGAATTGGAAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGT
 CCAATCCATGTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAATTCTATGAATGTTGG
 TGTCCCTTGGATTGAAAGGAAAGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAA
 TGGCAGATGCGAGCAGTTGTAAGGAAAGTGTAGTTGCTGATAACAAAGGTGGTTGCTCCTGTA
 CTGAGGGATATGACTTGCAAGAAACAGAACAGTCTGTGAACCAGCAGTGCCATTCCA
 TGTGGAAGAGTTCTGTTCAAAACTCTAACAGTCTAACCGTGTGAGACTGTTTCC
 TGATGTGGACTATGTAATAGCACCGAACGCCAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA
 GCACCCAAAGCTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGCGGAGAACGCCAACCAGGC
 CAATTCCCCGGCAGGTGGTGTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT
 CGTGAACGAAAATGGATCGTAACCGCCGCCACTCGGTGGAAACCGCGTGAAATCA
 CAGTGGTCGAGCGAACACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAA
 CGTATCGAATCATCCCCCACCACAACTACAACGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG
 ACATGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTGTCTAACAGCTACGTGACACCCATC
 TGCATCGCCGACAAGGAATAACGAACATCTTCCTCAAATCGGAAGCGGCTACGTAA
 CGGCTGGGAAGAGTCTTCACAAAGGGAGAAGGCCCTGGTGTGCAGTACCTGAGAG
 TGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGCACAAAGTTCAACCTCTACAACAAAC
 ATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGG
 ACCCCCACGTGACCGAAGTGGAGGGACCAGCTCCTGACCGGAATCATCAGCTGGGGCG
 AAGAGTGCACATGAAAGGCAAATACGGAATATACACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAAC
 TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

【0552】

(配列番号55) hF9センス鎖、非鑄型。5'__14%__T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAACAGCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCT
 GGGATACCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTCTGGACCAACGCAAACGCCAACAAA
 TCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACAGCGGAAACTGGAAAGAGTTGCGTCAAGGGAAAC
 CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTCGAACAGCACGAGAACAGTGTGCA
 AACACCGAAAGAACAAACGAATTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGAGACCAGTGCAGA
 GCAACCCATGCCTGAAACGGCGGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG
 TGCCCTTGGATTGAAAGGAAAGAACTGCGAACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA
 CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAACAGCGCCGACAACAAAGGTGGTGTGCAGCTGCA
 CCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCGAGCAGTGCCATTCCA

10

20

30

40

50

TGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGCTCACCCGGGCCAGACCGTGTCCC
 CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCAGAACCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA
 GCACCCAAAGCTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGCGGAGAAGACGCCAACCGAGC
 CAATTCCCCCTGGCAGGTGGTGTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT
 CGTGAACGAAAATGGATCGTAACCAGCCGCCCCTGCCTGGAAACCGCGTGAAAATCA
 CAGTGGTCGCAGGCAGAACACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAA
 CGTGTCCGAATCATCCCCCACCACAACTACAACGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG
 ACATCGCCCTGCTGGAACTGGACGAACCCCTGGTGTAAACAGCTACGTGACACCCATC
 TGCATCGCCGACAAGGAATAACACGAACATCTTCCTCAAATTGGAAAGCGGGCTACGTAAG
 CGGCTGGGGAAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGTGCAGTACCTGAGAG 10
 TGCCACTGGTGGACCGAGGCCACATGCCTGCGAAGCACAAGTTCAACATCTACAACAAAC
 ATGTTCTGCGCCGGCTTCACGAAGGAGGCAGAGACAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGG
 ACCCCACGTGACCGAAGTGGAAAGGGACCAGCTTCTGACCGGAATCATCAGCTGGGGTG
 AAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATACCAAGGTATCCCGTATGTCAAC
 TGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAA

【 0 5 5 3 】

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

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCT
 GGGATACCTACTCAGCGCGAATGCACAGTGTTCCTGGACCAACGCAAACAAAAA
 TCCTGAACCGGCAAAGAGGTACAACAGCGGCAAACGGAAAGAGTTCGTGCAAGGGAAAC 20
 CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTTCGAAGAACGACGAGAAGTGTTCGA
 AACACCGAAAGAACACCGAATTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGAGACCAGTGCAGAGA
 GCAACCCATGCCTGAACGGCGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG
 TGCCCTTCGGATTGAAAGGAAAGAACTGCGAACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA
 CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCCACAAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA
 CCGAGGGATAACGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCTGCGAACCGAGCAGTGCATTCCCA
 TCGGAAAGAGTGGCTGAGCCAAACAGCAAGCTCACCCGGCCAGACCGTGTCCC
 CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCAGAACCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA
 GCACCCAAAGCTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGCGGAGAAGACGCCAACCGAGC 30
 CAATTCCCCCTGGCAGGTGGTGTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT
 CGTGAACGAAAATGGATCGTAACCAGCCGCCCCTGCCTGGAAACCGCGTGAAAATCA
 CAGTGGTCGCAGGCAGAACACAACATCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAA
 CGTGTCCGAATCATCCCCCACCACAACTACAACGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG
 ACATCGCCCTGCTGGAACTGGACGAACCCCTGGTGTAAACAGCTACGTGACACCCATC
 TGCATCGCCGACAAGGAATAACACGAACATCTTCCTCAAATTGGAAAGCGGGCTACGTAAG
 CGGCTGGGGAAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGTCTCAGTACCTTAGAG 40
 TTCCACTTGTGACCGAGGCCACATGTCTCGATCTACAAAGTTCAACATCTATAACAAAC
 ATGTTCTGCTGGCTTCATGAAGGAGGTAGAGATTGATGTCAAGGAGATAGTGGGGG
 ACCCCATGTTACTGAAAGTGGAAAGGGACCAGTTCTTAACGGAAATTATTAGCTGGGGTG
 AAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATACCAAGGTATCCCGTATGTCAAC
 TGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAA

【 0 5 5 4 】

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

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCT
 GGGATACCTACTCAGCGCGAATGCACAGTGTTCCTGGACCAACGCAAACAAAAA
 TCCTGAACCGGCAAAGAGGTACAACAGCGGCAAACGGAAAGAGTTCGTGCAAGGGAAAC 50
 CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTTCGAAGAACGACGAGAAGTGTTCGA
 AACACCGAAAGAACACCGAATTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGAGACCAGTGCAGAGA
 GCAACCCATGCCTGAACGGCGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG
 TGCCCTTCGGATTGAAAGGAAACTGCGAACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA

CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA
 CCGAGGGATAACGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCTGCGAACCGAGCAGTGCCATTCCC
 TCGGAAAGAGTGAGCGTAGGCCAACCCAGCAAGCTCACCCGGCCGAGACCGTGTCCC
 CGACGTGGACTACGTAACAGCACCAGAACCCATCCTGGACAACATCACCCAAA
 GCACCCAAAGCTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGCGGAGAAGACGCCAACCAGGC
 CAATTCCCTGGCAGGTGGTGTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT
 CGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCACTGCGTGGAAACCGCGTGAATTC
 CAGTGGTCGCAGGCAGAACACAACATCGAGGAGACAGAACATACAGAGAAAAGCGAAA
 TGTGATTGAAATTATTCCCTACCCACAACATGCAGCTATTATAAGTACAACCAGT
 ACATTGCCCTTCTGGAACGGAAACCGAACATCTTCCTCAAATTGGATCTGGCTATGTAAG
 TGGCTGGGAAGAGTCTTCACAAAGGGAGATCAGCTTAGTTCTCAGTACCTTAGAG
 TTCCACTTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTGATGTCAGGAGATAGTGGGG
 ACCCCATGTTACTGAAAGTGGAAAGGGACCAGTTCTTAACGGAATTATTAGCTGGGTG
 AAGAGTGTGCAATGAAAGGAAATATGGAATATACCAAGGTATCCGGTATGTCAAC
 TGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAA

【0555】

(配列番号58) hF9センス鎖、非鑄型。5'__20%__T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCT
 GGGATACCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTCCTGGACACGAAAACGCCAACAAAA
 TCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACACAGCGGCAAACGGTGAAGAGTTCGTGCAAGGGAAC
 CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTCGAAGAAGCAGCAGAGAAGTTCGA
 AACACCGAAAGAACACCGAACATTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGAGACCAGTGCAGA
 GCAACCCATGCCTGAACGGCGCAGCTGCAAGGACGACATCACAGCTACGAATGCTGG
 TGCCCCCTCGGATTGAAAGGAAAGAACTGCGAACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA
 CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA
 CCGAGGGATAACGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCTGCGAACCGAGCAGTGCCTTCC
 TCGGAAGAGTGAGCGTAGGCCAACAGCAAGCTCACCCGGCCGAGACCGTGTCCC
 CGACGTGGACTACGTAACAGCACCAGAACCCATCCTGGACAACATCACCCAAA
 GCACCCAAAGCTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGCGGAGAAGACGCCAACCAGGT
 CAATTCCCTGGCAGGTGTTGAATGGAAAGTTGATGCATTCTGAGGCTCTAT
 CGTTAATGAAAATGGATTGAACTGCTGCCACTGTTGAAACTGGTGTAAATTAA
 CAGTTGTCGAGGTGAAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGAAAAGCGAAAT
 GTGATTGAAATTATTCCCTACCCACAACATGCAAGCTATTATAAGTACAACCAGT
 CATTGCCCTCTGGAACGGACGAAACCTTAGTGTCTAAACAGCTACGTTACACCTATT
 GCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTGGATCTGGCTATGTAAGT
 GGCTGGGAAGAGTCTTCACAAAGGGAGATCAGCTTAGTTCTCAGTACCTAGAGT
 TCCACTTGTGACCGAGGCCACATGTCTCGATCTACAAAGTTCAACATCTATAACAACA
 TGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTGATGTCAGGAGATAGTGGGG
 ACCCCATGTTACTGAAAGTGGAAAGGGACCAGTTCTTAACGGAATTATTAGCTGGGTG
 AAGAGTGTGCAATGAAAGGAAATATGGAATATACCAAGGTATCCGGTATGTCAACT
 GGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAA

【0556】

(配列番号59) hF9センス鎖、非鑄型。ランダム_14%_T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCT
 GGGATATCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTCCTGGACACGAAAACGCCAACAAAA
 TCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACACAGCGGTAACGGTGAAGAGTTCGTGCAAGGGAAC
 CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTCGAAGAAGCAGCAGAGAAGTTCGA
 AACACCGAAAGAACACCGAACATTCTGGAAGCAGTACGTGGACGGAGACCAGTGCAGA

10

20

30

40

50

GCAACCCATGCCTGAACGGCGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG
 TGCCCCCTCGGATTGAAAGGAAAGAAGTGCAGACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA
 CGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA
 CCGAGGGATAACGACTTGCAAGAAAACCAGAAGTCCTGCAACCAGCAGTGCCATTCCA
 TGCAGGAAAGAGTGAACGTTAGCCAACCAGCAAGCTCACCCGGGCCAGACCGTGTCCC
 CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCAGAAGCCGAAACCATCCTGGACAACATCACCCAAA
 GCACCCAAAGCTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGCGGAGAAGACGCCAACCCAGGC
 CAATTCCCTGGCAGGTGGTGTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT
 CGTTAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCCCTGCCTGGAAAGCAGCGTGAAGGAGA
 CAGTGGTCGAGCGAACACAAACATCGAGGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAA
 CGTGATCCGAATCATCCCTCACCAACTACAACCGCAGCCATCAACAAGTACAACCACG
 ACATGCCCTGCTGGAACCTGGACGAAACCCCTAGTGCTAACAGCTACGTGACACCCATC
 TGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTGGAAAGCGGCTACGTAAG
 CGGCTGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGTGCAGTACCTGAGAG
 TGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAGCACAAGTTCAACATCTACAACAAAC
 ATGTTCTGCGCCGGCTTCACGAAGGAGGCAGAGACAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGG
 ACCCCACGTGACCGAAGTGGAAAGGGACCAGCTCCTGACCGGAATCATCAGCTGGGCG
 AAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATACACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAAC
 TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

【 0 5 5 7 】

10

(配列番号 6 0) h F 9 センス鎖、非鑄型。ランダム_16%_T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCT
 GGGATACCTACTCAGTGCAGTACAGTGTCTGGACCCACGAAAACGCCAACAAAA
 TCCTGAACCGGCCAAAGAGGTACAACACTCAGGCAAACCTGGAAAGAGTTCGTGCAAGGGAAAC
 CTGGAGAGAGAACATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTCGAAGAACGACGAGAACAGTGTGTTGA
 AACACTGAAAGAACAAACGAATTGGAAAGCAGTACGTGGATGGAGATCAGTGCAGA
 GCAACCCATGCCTGAATGGCGCAGCTGCAAGGACGACATCAACAGCTACGAATGCTGG
 TGCCCCCTCGGATTGAAAGGAAAGAAGTGCAGACTGGACGTAACATGCAACATCAAGAA
 CGGCAGATGCGAGCAGTTGTAAAAACAGCGCCGACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCA
 CCGAGGGATAACGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCCAGCAGTGCCATTCCA
 TGCAGGAAAGAGTGTCTGTGTCACAAACAGCAAGCTCACCCGGGCCAGACCGTGTCCC
 CGACGTGGACTACGTAAACAGCACCAGAAGCCGAAACCATCCTGGATAACATCACCCAAA
 GCACCCAAAGCTCAATGACTTCACCCGGGTGGTGGCGGAGAAGACGCCAACCCAGGC
 CAATTCCCTGGCAGGTGTGAACGGCAAAGTTGACGCATTCTGCGGAGGCAGCAT
 CGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCTGCCACTGCCTGGAAACCCGGCGTGAAGGAGA
 CAGTGGTCGAGCGAACACAAACATTGAGGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAA
 CGTGATCCGAATTATCCCCCACCAACTACAACCGCAGCCATTAAAGTACAACCATG
 ACATGCCCTGCTGGAACCTGGACGAAACCCCTAGTGCTAACAGCTACGTGACACCCATC
 TGCATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTGGAAAGCGGCTACGTAAG
 CGGCTGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCGCCCTGGTGTGCAGTACCTGAGAG
 TGCCACTGGTGTGACGCCACATGCCTGCGAACGACAAAGTTCAACATCTACAACAAAC
 ATGTTCTGCGCCGGCTTCATGAAGGAGGTAGAGAACAGCTGTCAAGGAGACAGCGGGGG
 ACCCCACGTACTGAAAGTGGAAAGGGACCAGCTCCTGACCGGAATCATCAGCTGGGCG
 AAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATACACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAAC
 TGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAA

【 0 5 5 8 】

30

(配列番号 6 1) h F 9 センス鎖、非鑄型。ランダム_18%_T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAATCACCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTGTT
 AGGATACCTACTCAGCGCCGAATGTACAGTGTCTTGACCCAGAAAACGCCAACAAAA
 TCCTGAATGGCCAAAGAGGTATAACTCAGGTAAACTGGAAAGAGTTGTGCAAGGGAAC

40

50

CTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCTCGAAGAACGACGAGAAGTGTTCGA
 AACACTGAAAGAACACCAGATTGGAAGCAGTATGTGGATGGAGACCAGTGCAGT
 CCAACCCATGCTAAACGGCGCAGTTGCAAGGACGACATCAACAGCTATGAATGCTGG
 TGCCCCCTCGGATTGAGGAAAGAACTGCGAAGTGGACGTAACATGTAACATCAAGAA
 TGGCAGATGCGAGCAGTTCTGTAAGGAAACAGCTACCCGGGCCAGACAGCTGTTCCC
 CCGAGGGATAACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCGAGCAGTGCCTTCCC
 TCGGAAAGAGTTAGCGTAGGCCAACACCAGCAAGCTCACCCGGGCCAGACCGTGT
 TGACGTGGACTACGTAAACTTACCGAAGCTGAAACCATCCTGGACAACATCACTCAA
 GCACCCAATCATTCAACGACTTCACCCGGGTGGTGGCGAGAAGATGCCAAACCAAGGT
 CAATTCCCTGGCAGGTGGTGAACGGCAAAGTGGACGCATTCTGTGGAGGGAGCAGT
 CGTGAACGAAAATGGATCGTAACTGCCGCCCCACTGCGTGAAACCGCGTGAAAATCA
 CAGTGGTCGAGGCAGACACAATTGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAAT
 GTGATCCGAATTATCCCTCACCAACTACAACGAGCTATTAAACAAGTACAACCACGA
 CATTGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTGTAAACAGCTACGTTACACCTATCT
 GCATGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTGGATCTGGCTACGTAAGC
 GGCTGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAGCCCTGGTGTTCAGTACCTTAGAGT
 GCCACTTGTGGACCGAGCCACATGCCCTGCGAACGACAAAGTTACCATCTACAACA
 TGTTCTGTGCTGGCTTCCACGAAGGGAGGTAGAGACAGCTGTCAAGGAGATAGCGGGGG
 CCCCACGTTACCGAAGTGGAAAGGGACCAGCTTACTGGAATCATCAGCTGGCGA
 AGAGTGCAGCAATGAAAGGAAATACGGAATATACACCAAGGTATCCGGTATGTCAACT
 GGATCAAGGAAAAACAAAGCTCACCTAA

【 0 5 5 9 】

(配列番号 6 2) h F 9 センス鎖、非鑄型。ランダム_2 0 %_T。

ATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCCAGGCCTCATCACCATCTGCCTTCT
 GGGATATCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTTTCTTGACCACGAAAACGCCAACAAAA
 TCCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATTAGGTAAACTGGAAGAGTTGTTCAAGGGAAAC
 CTTGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGTAGTTGAAGAACGACGAGAAGTGTTCGA
 AAACACCGAAAGAACACCAGATTGGAAGCAGTATGTGGATGGAGACCAGTGCAGA
 GCAATCCATGCTTAAATGGCGCAGCTGCAAGGACGACATTAATTCTATGAATGCTGG
 TGCCCCCTTGGATTGAAAGGAAAGAACTGCGAATTAGACGTAACATGCAACATCAAGAA
 CGGCAGATGCGAGCAGTTGTAAAAATAGTGTGACAAACAAGGTGGTTGCGACTGCA
 CCGAGGGATAACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTCCTGCGAACCGAGCAGTGCCTTCCC
 TGTGGAAGAGTTCTGTGAGCCAAACTCTAACGACTTCACCGGGTGGTGGCGAGAACGCC
 TGACGTGGACTATGTAATTCTACCGAACGCCATTGGATAACATCACCCAAA
 GCACCCAAAGCTTAAACGACTTCACCGGGTGGTGGCGAGAACGCCAACACCAGGC
 CAATTCCCTGGCAGGTGGTCTGAATGGCAAAGTGGATGCATTCTGTGGAGGGCTCTAT
 CGTGAACGAAAATGGATCGTAACTGCCGCCCCACTGCGTTGAAACCGCGTAAATT
 CAGTGGTCGAGGCAGACACAATTGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAA
 CGTGAATTGCAATTATCCCTCACCAACTACAATGCAGCCATTAAACAAGTACAACCAGT
 ACATGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTGTAAACAGCTACGTTACACCTATT
 TGCATGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAATTGGATCTGGCTATGTAAG
 CGGCTGGGGAAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAACGCCCTGGTGTCTCAGTACCTGAGAG
 TGCCACTTGTGGACCGAGCCACATGTCTGCGAACGACAAAGTTACCATCTACAACA
 ATGTTCTGCGCCGGCTTCCACGAAGGGAGGTAGAGACTCATGCCAAGGAGATAGCGGGGG
 ACCCCACGTGACCGAAGTGGAAAGGGACCAGCTTCTGACTGGAATTATTAGCTGGGGCG
 AAGAGTGCAGCAATGAAAGGAAATATGGAATATACACCAAGGTAAAGCCGGTATGTCAAC
 TGGATCAAGGAAAAACAAAGCTCACCTAA

【 0 5 6 0 】

(配列番号 6 3) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鑄型。3'__最低__T。(1 8 1
 8 n t)

10

20

30

40

50

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAGCAATTCTGAAAA
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGCAGCGGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC
 CAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCTGGATACCTACTCAGGCCAATGCACAGTGTTC
 CTGGACCACGAAAAGCCAACAAAATCCTGAACCGGCCAAGAGGTACAACAGCGGCCA
 ACTGGAAGAGAGTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT
 TCGAAGAAGCAGCAGAGAAGTGTGAAAACACCGAAAGAACAAACCGAATTCTGGAAGCAG
 TACGTGGACGGAGACCAGTGCAGAGCAACCCATGCCTGAACGGGGCAGCTGCAAGGA
 CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTCCCCCTCGGATTGAGAAAGAACAAACCGA
 TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCC
 GACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTC
 CTGCGAACCCAGCAGTGCATTCCCCTGCAGGAAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGC
 TCACCCGGGCCGAGACCGTGTGCCCCGACGTGGACTACGTAACACAGCACCGAAGGCCAA
 ACCATCCTGGACAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGT
 GGGCGGAGAAGACGCCAACCCAGGCCATTCCCTGGCAGGTGGTGTGAACGGCAAAG
 TGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAATGGATCGTAACCGCCGCCAC
 TCGTGGAAACCGCGTGAATCACAGTGGTGCAGGCGAACACAAACATCGAGGAGAC
 AGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACAGTGTGATCCGAATCATCCCCCACCACA
 CAGCCATCAACAAGTACAACCACGACATGCCCTGCTGGAACTGGACGAACCCCTGGT
 CTAACACAGCTACGTGACACCCATCTGCATGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCT
 CAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAGCGGCTGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAACG
 CCCTGGTGTGCACTGAGAGTGCCTACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAC
 ACAAAAGTTCAACCCTACAAACAACATGTTCTGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGA
 CAGCTGCCAAGGAGACAGGGGGACCCACGTGACCGAACGTGGAAGGGACCAGCTTCC
 TGACCGGAATCATCAGCTGGGCGAAGAGTGCACATGAAAGGCAAATACGGAATATAC
 ACCAAGGTAAGCCGTACGTCAACTGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAACTCGA
 GCTAGTGAUTGACTTAGGATCTGTTACCAACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA
 GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGCCCCAAAATGTAGC
 CATTGCTATCTGCTCTAATAAAAGAAAGTTCTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AA
 【 0 5 6 1 】
 (配列番号 6 4) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鑄型。3'__14%__T。(18
 18 nt)

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAGCAATTCTGAAAA
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGCAGCGGTGAACATGATCATGGCAGAAATCAC
 CAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTAGGATATCTACTCAGTGTGAATGTACAGTTTC
 CTGGACCACGAAAAGCCAACAAAATCCTGAACCGGCCAAGAGGTACAACAGCGGCCA
 ACTGGAAGAGAGTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT
 TCGAAGAAGCAGCAGAGAAGTGTGAAAACACCGAAAGAACAAACCGAATTCTGGAAGCAG
 TACGTGGACGGAGACCAGTGCAGAGAGCAACCCATGCCTGAACGGGGCAGCTGCAAGGA
 CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTCCCCCTCGGATTGAGAAAGAACAAACAGCGCC
 TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCC
 GACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTC
 CTGCGAACCCAGCAGTGCATTCCCCTGCAGGAAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGC
 TCACCCGGGCCGAGACCGTGTGCCCCGACGTGGACTACGTAACACAGCACCGAAGGCCAA
 ACCATCCTGGACAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGT
 GGGCGGAGAAGACGCCAACCCAGGCCATTCCCTGGCAGGTGGTGTGAACGGCAAAG
 TGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAATGGATCGTAACCGCCGCCAC

10

20

30

40

50

TGCGTGGAAACCGCGTAAAAATCACAGTGGTCGCAGGCACACAAACATCGAGGAGAC
 AGAACACACAGAGCAAAAGCGAACACGTGATCCGAATCATCCCCCACCACAACACTACAACG
 CAGCCATCAACAAGTACAACCACGACATGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGT
 CTAAACAGCTACGTGACACCCATCTGCATGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCC
 CAAATTGGAAAGCGCTACGTAAGCGGCTGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCG
 CCCTGGTGCAGTACCTGAGAGTGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAC
 ACAAAGTTCAACCCTACAAACATGTTCTGCGCCGGCTTCACGAAGGAGGCAGAGA
 CAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGACCCCACGTGACCGAAGTGGAGGGACAGCTCC
 TGACCGGAATCATCAGCTGGGCGAAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATAC
 ACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAACTGGATCAAGGAAAAAAACAAAGCTCACCTAAC
 GCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA
 GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGCCCCAAAATGTAGC
 CATTGTATCTGCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAA
 AAA
 AAA

【 0 5 6 2 】

(配列番号 65) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鑄型。3' _ 16%_ T。(18 nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAGCAATTTCGAA
 TTTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAC
 CAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTAGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTT
 CTTGATCATGAAAACGCCAACAAATTCTGAATCGGCCAAGAGGTATAATTAGGTA
 ATTGGAAGAGTTGTTCAAGGAAACCTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTAGTT
 TTGAAGAACGACGAGAACGTTTGAACACTGAAAGAACAACTGAATTGGAAAGCAG
 TATGTTGATGGAGATCAGTGCAGAGCAACCCATGCCTGAACGGCGCAGCTGCAAGGA
 CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTCCCCCTCGGATTGAAAGAACACTGCGAAC
 TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAACAGGCC
 GACAACAAGGTGGTGTGCAGTCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAC
 CTGCGAACCAAGCAGTGCATTCCATGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGAAC
 TCACCCGGGCCGAGACCGTGTCCCCGACGTGGACTACGTAACAGCACCGAACCGAA
 ACCATCCTGGACAACATCACCAAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGTGG
 GGGCGGAGAACGCCAACCAAGGCCATTCCCTGGCAGGTGGTGTGAACGGCAAAG
 TGGACGCAATTCTCGGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAATGGATCGTAACCGCCGCC
 TCGTGGAAACCGCGTGAACATCACAGTGGTCGCAGGCACACAAACATCGAGGAGAC
 AGAACACACAGAGCAAAAGCGAACACGTGATCCGAATCATCCCCCACCACAAC
 CAGCCATCAACAAGTACAACCACGACATGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGG
 CTAAACAGCTACGTGACACCCATCTGCATGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCC
 CAAATTGGAAAGCGCTACGTAAGCGGCTGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCG
 CCCTGGTGCAGTACCTGAGAGTGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAC
 ACAAAGTTCAACCCTACAAACATGTTCTGCGCCGGCTTCACGAAGGAGGCAGAGA
 CAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGACCCCACGTGACCGAAGTGGAGGGACAGCTCC
 TGACCGGAATCATCAGCTGGGCGAAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATAC
 ACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAACTGGATCAAGGAAAAAAACAAAGCTCACCTAAC
 GCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA
 GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGCCCCAAAATGTAGC
 CATTGTATCTGCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 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、非鑄型。3'__18%__T。(18
18 nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAAA
TTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCAGCGCTGAACATGATCATGGCAGAATCAC
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTAGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTT
CTTGATCATGAAAAGCCAACAAATTCTGAATCGGCCAAGAGGGTATAATTCAAGGAA
ATTGGAAGAGTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTT
TTGAAGAAGCAGCAGAGTTTGAAAACACTGAAAGAACAACTGAATTGGAAGCAG
TATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGTCCAATCCATGTTAAATGGCGGAGTTGCAAGGA 10
TGACATTAATTCTATGAATGTTGGTGTCCCTTGGATTGAAGGAAAGAACACTGTGAAT
TAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTGTAAGGAAAGAAC
GATAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCACCGAGGGATAACCGACTGGCAGAAAACCAGAAC
CTGCGAACCAAGCAGTGCATTCCATGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGC
TCACCCGGGCCGAGACCGTGTCCCCGACGTGGACTACGTAACACAGCACCGAAGCCGAA
ACCATCCTGGACAACATCACCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGTGGT
GGCGGAGAAGACGCCAACCAAGGCCATTCCCTGGCAGGTGGCTGAACGGCAAAG 20
TGGACGCATTCTCGGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAATGGATCGTAACCGCCGCCCAC
TGCCTGGAAACCGCGTGAAGGAAATCACAGTGGTCGCAGGCACACAAACATCGAGGAGAC
AGAACACACAGAGCAAAGCGAACCGTGTACCGAATCATCCCCCACCACAACACTACAACG
CAGCCATCAACAAGTACAACCAACGACATGCCCTGCTGAACTGGACGAACCCCTGGT
CTAAACAGCTACGTGACACCCATCTGCATGCCGACAAGGAATACACGAAACATCTTCC
CAAATTGGAAAGCGCTACGTAAGCGGCTGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAC
CCCTGGTGTGCAGTACCTGAGAGTGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAC
ACAAAGTTCAACCCTACAAACAACATGTTCTGCCGGCTTCCACGAAGGAGGCAGAGA
CAGCTGCCAACGGAGACAGCGGGGACCCCACGTGACCGAAGTGGAAAGGGACCAGCTCC
TGACCGGAATCATCAGCTGGGCGAAGAGTGCGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATAC
ACCAAGGTAAGCCGTACGTCAACTGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAACTCGA
GCTAGTGAUTGACTAGGATCTGGTTACCAACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA
GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCACCAAAATGTAGC 30
CATTCTGTATCTGCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAA
【0564】

(配列番号 6 7) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鑄型。3'__20%__T。(18
18 nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAAA
TTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCAGCGCTGAACATGATCATGGCAGAATCAC
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTTTAGGATATCTACTCAGTGCTGAATGTACAGTTTT
CTTGATCATGAAAAGCCAACAAATTCTGAATCGGCCAAGAGGGTATAATTCAAGGAA 40
ATTGGAAGAGTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTT
TTGAAGAAGCAGCAGAGTTTGAAAACACTGAAAGAACAACTGAATTGGAAGCAG
TATGTTGATGGAGATCAGTGTGAGTCCAATCCATGTTAAATGGCGGAGTTGCAAGGA
TGACATTAATTCTATGAATGTTGGTGTCCCTTGGATTGAAGGAAAGAACACTGTGAAT
TAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTGTAAGGAAAGAAC
GATAACAAGGTGGTTGCTCCTGTACTGAGGGATATCGACTTGCAAGAAAACCAGAAC
CTGTGAACCAAGCAGTGCATTCCATGTGGAAGAGTTCTGTTCACAAACTCTAAC
TCACCCGTGCTGAGACTGTTTCTGATGTGGACTATGTAATAGCACCGAACCGGAA
ACCATCCTGGACAACATCACCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGTGGT 50

GGCGGGAGAAGACGCCAACCAACCAGGCCATTCCCTGGCAGGTGGTGCCTGAACGGCAAAG
 TGGACGCATTCTCGGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCAC
 TCGTGGAAACCGCGTAAAATCACAGTGGTCGCAGGCACACAAACATCGAGGAGAC
 AGAACACACAGAGCAAAAGCGAACACGTGATCCGAATCATCCCCACCACAACACTACAACG
 CAGCCATCAACAAGTACAACCACGACATGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTG
 CTAAACAGCTACGTGACACCCATCTGCATGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCT
 CAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAGCGGCTGGGAAGAGTCTTCACAAAGGGAGAAGCG
 CCCTGGTGCAGTACCTGAGAGTGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCCTGCGAAGC
 ACAAAGTTCAACCCTACAAACAACATGTTCTGCGCCGGCTTCACGAAGGAGGAGAAGA
 CAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGACCCCACGTGACCGAACGTGGAAGGGACCAGCTTC
 TGACCGGAATCATCAGCTGGGCGAAGAGTGCGCAATGAAAGGAAATACGGAATATAC
 ACCAAGGTAAGCCGTACGTCAACTGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAACTCGA
 GCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTACCAACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA
 GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCACATTCTAGAAAAAAAA
 CATTGTATCTGCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AA
【 0 5 6 5 】

(配列番号 68) TEV-hF9-XbG センス鎖、非鑄型。5'__14%__T。(18
 18 nt)

AGGAAACTTAAGTCAACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGAAAA
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGCAGCGGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC
 CAGGCCTCATCACCCTGCCTGCTGGATACCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTC
 CTGGACCACGAAACGCCAACAAATCCTGAACCGGCAAAGAGGTACAACAGCGGCAA
 ACTGGAAGAGTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAACATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT
 TCGAAGAACGACGAGAAGTGTGAAAACACCGAAAGAACACCGAACATTCTGGAAGCAG
 TACGTGGACGGAGACCAGTGCAGAGCAACCCATGCCTGAACGGGGCAGCTGCAAGGA
 CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTCCCCCTCGGATTGAAAGGAAAGAACACTGCGAAC
 TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAACAGCGCC
 GACAACAAGGTGGTGTGAGCTGCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAACGTC
 CTGCGAACCGAGCAGTGCCTCCATGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAACCCAGCAAGC
 TCACCCGGGCCGAGACCGTGTCCCCGACGTGGACTACGTAACACAGCACCGAACGCCAA
 ACCATCTGGACAACATACCCAAAGCACCCAAAGCTCAACGACTTCACCCGGGTGGT
 GGGCGGAGAAGACGCCAACCAACCAGGCCATTCCCTGGCAGGTGGTGCCTGAACGGCAAAG
 TGGACGCATTCTCGGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAATGGATCGTAACCGCCGCCAC
 TCGTGGAAACCGCGTAAAATCACAGTGGTCGCAGGCACACAAACATCGAGGAGAC
 AGAACACACAGAGCAAAAGCGAACACGTGATCCGAATCATCCCCACCACAACACTACAACG
 CAGCCATCAACAAGTACAACCACGACATGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTGGTG
 CTAAACAGCTACGTGACACCCATCTGCATGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCCT
 CAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAGCGGCTGGGAAGAGTCTTCACAAAGGGAGAAGCG
 CCCTGGTGCAGTACCTGAGAGTGCCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCCTGCGAAGC
 ACAAAGTTCAACCCTACAAACAACATGTTCTGCGCCGGCTTCACGAAGGAGGAGAAGA
 CAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGACCCCACGTGACCGAACGTGGAAGGGACCAGCTTC
 TGACCGGAATCATCAGCTGGGTGAAGAGTGCAATGAAAGGAAATATGGAATATAT
 ACCAAGGTAACCTGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAACCTCGA
 GCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTACCAACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA
 GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCACATTCTAGAAAAAAAA
 CATTGTATCTGCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
【 0 5 6 5 】

10

20

30

40

50

AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 5 6 6 】

(配列番号 69) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鑄型。5'__16%__T。(18
18 nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAAA
TTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGCAGCGGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCTGGATACCTACTCAGGCCGAATGCACAGTGTTC
CTGGACCACGAAAACGCCAACAAATCCTGAACCGCCAAGAGGGTACAACAGCGGAA
ACTGGAAGAGTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT
TCGAAGAAGCAGGAGAAGTGTGAAAACACCGAAAGAACAAACCGAATTCTGGAAGCAG
TACGTGGACGGAGACCAGTGCAGAGCAACCCATGCCTGAACGGCGCAGCTGCAAGGA
CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTCCCCCTCGGATTCGAAGGAAAGAAACTGCGAAC
TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCAGCAGTCTGCAAAAACAGCGCC
GACAACAAGGTGGTGTGCAAGCTGCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTC
CTGCGAACCCAGCAGTGCATTCCCATGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGC
TCACCCGGGCCGAGACCGTGTGACTACGTAACAGCACCAGCAAGCCAA
ACCATCCTGGACAACATCACCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGT
GGCGGAGAAGACGCCAACCAGGCCATTCCCTGGCAGGTGGTGTGAACGGCAAAG
TGGACGCATTCTGCGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAATGGATCGTAACCGCCGCCAC
TGCCTGGAAACCGCGTGTAAAATCACAGTGGTCGAGCGAACACAACATCGAGGAGAC
AGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGTGATCCGAATCATCCCCCACCACAACACTAACG
CAGCCATCAACAAGTACAACCACGACATGCCCTGCTGGAACGGACAGCAACCCCTGGT
CTAAACAGCTACGTGACACCCATTCGATCGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCT
CAAATTGGAAAGCGGCTACGTAAGCGGCTGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCG
CCCTGGTGTTCAGTACCTAGAGTCCACTTGTGACCGAGCCACATGTCTCGATCT
ACAAAGTTCAACCATTATAACACATGTTCTGTGCTGGCTTCAAGGGAGGAGTAGAGA
TTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGACCCATGTTACTGAAGTGGAGGGACAGTTCT
TAACTGGAATTATTAGCTGGGTGAAGAGTGTCAATGAAAGGCAAATATGGAATATAT
ACCAAGGTATCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAACCGA
GCTAGTGAUTGACTAGGATCTGGTACCAACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGG
GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAATGTTGCCCCAAAATGTAGC
CATTGTATCTGCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAA

【 0 5 6 7 】

(配列番号 70) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鑄型。5'__18%__T。(18
18 nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAAA
TTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGCAGCGGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC
CAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCTGGATACCTACTCAGGCCGAATGCACAGTGTTC
CTGGACCACGAAAACGCCAACAAATCCTGAACCGCCAAGAGGGTACAACAGCGGAA
ACTGGAAGAGTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT
TCGAAGAAGCAGGAGAAGTGTGAAAACACCGAAAGAACAAACCGAATTCTGGAAGCAG
TACGTGGACGGAGACCAGTGCAGAGCAACCCATGCCTGAACGGCGCAGCTGCAAGGA
CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTCCCCCTCGGATTCGAAGGAAAGAAACTGCGAAC
TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCAGCAGTCTGCAAAAACAGCGCC
GACAACAAGGTGGTGTGCAAGCTGCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTC
CTGCGAACCCAGCAGTGCATTCCCATGCGGAAGAGTGAGCGTGAGCCAAACCAGCAAGC

10

20

30

40

50

TCACCCGGGCCGAGACCGTGTCCCCGACGTGGACTACGTAACACAGCACCGAACGCCAA
 ACCATCCTGGACAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTCAACGACTTCACCCGGGTGGT
 GGGCGGAGAAGACGCCAACACCAGGCCATTCCCCTGGCAGGTGGTGGCTGAACGGCAAAG
 TGGACGCATTCTCGGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCAC
 TCGTGAAACCGGGGTGAAAATCACAGTGGTGCAGGCCAACACAAACATCGAGGAGAC
 AGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTGATTGAATTATTCCCTACCCACAACATACAATG
 CAGCTATTAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTCTGGAACCTGGACGAACCCCTAGTG
 CTAAACAGCTACGTTACACCTATTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTCCT
 CAAATTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAG
 CTTTAGTTCTCAGTACCTAGAGTCCACTTGTGACCGAGGCCACATGTCTCGATCTA 10
 CAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGAT
 TCATGTCAAGGAGATAGTGGGGACCCATGTTACTGAAGTGGAAAGGGACCAGTTCTT
 AACTGGAATTATTAGCTGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGAAATATGGAATATATA
 CCAAGGTATCCCGTATGTCAACTGGATTAGGAAAAAAACAAAGCTCACTTAACACTCGAG
 CTAGTGACTGACTAGGATCTGGTACCTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG
 TCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCAAAATGTAGCC
 ATTGTTACTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA 20
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
【 0 5 6 8 】
 【配列番号 71) TEV-hF9-XbG センス鎖、非鑄型。5'—20%—T。(18 nt)

AGGAAACTTAAGTCAACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCATGAAA
 TTTTCAACATTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC
 CAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCTGGATACCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTC
 CTGGACCACGAAAACGCCAACAAATCCTGAACCGGCCAACAGAGGTACAACAGCGGCAA
 ACTGGAAGAGTTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT
 TCGAAGAAGCAGCAGAGAAGTGTGAAAACACCGAAAGAACACCGAATTCTGGAAGCAG
 TACGTGGACGGAGACCAGTGCAGAGCAACCCATGCCTGAACGGCGCAGCTGCAAGGA 30
 CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTCCCCCTCGGATTGAAAGGAAAGAACTGCGAAC
 TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAACAGCGCC
 GACAACAAGGTGGTGTGCAAGCTGCACCGAGGGATAACCGACTGGCAGAAAACCAGAAC
 CTGCGAACCGAGCAGTGCCATTCCATGCGGAAGAGTGGAGCTGAGCCAAACCAGCAAGC
 TCACCCGGGCCGAGACCGTGTCCCCGACGTGGACTACGTAACACGACCCGAAGGCCAA
 ACCATCCTGGACAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTCAACGACTTCACCCGGGTGGT
 GGGCGGAGAAGACGCCAACACCAGTCATTCCCTGGCAGGTTGTTGAATGGTAAAG
 TTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTACGTTAATGAAAATGGATTGAACTGCTGCCAC 40
 TGTGTTGAAACTGGTGTAAAATTACAGTGTGCAAGGTGAAACATAATATTGAGGAGAC
 AGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTGATTGAAATTATTCCCTACCCACAACATACAATG
 CAGCTATTAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTCTGGAACCTGGACGAACCCCTAGTG
 CTAAACAGCTACGTTACACCTATTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTCCT
 CAAATTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAG
 CTTTAGTTCTCAGTACCTAGAGTCCACTTGTGACCGAGGCCACATGTCTCGATCTA
 CAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGAT
 TCATGTCAAGGAGATAGTGGGGACCCATGTTACTGAAGTGGAAAGGGACCAGTTCTT
 AACTGGAATTATTAGCTGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGAAATATGGAATATATA
 CCAAGGTATCCCGTATGTCAACTGGATTAGGAAAAAAACAAAGCTCACTTAACACTCGAG
 CTAGTGACTGACTAGGATCTGGTACCTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG
 TCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCAAAATGTAGCC 50

ATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAA
 AAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 5 6 9 】

(配列番号 7 2) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鑄型。ランダム_1 4 %_T。
 (1 8 1 8 n t)

AGGAAACTTAAGTCAACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAA
 TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC
 CAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCTGGATATCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTGTTC
 CTGGACCACGAAAACGCCAACAAATCCTGAACCGGCCAAGAGGTACAACAGCGGTAA
 ACTGGAAGAGTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT
 TCGAAGAACGACGAGAAGTGTGAAAACACCGAAAGAACAAACCGAATTCTGGAAGCAG
 TACGTGGACGGAGACCAGTGCAGAGCAACCCATGCCTGAACGGCGCAGCTGCAAGGA
 CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTCCCCCTCGGATTGAAAGGAAAGAACACTGCGAAC
 TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTCTGCAAAAACAGCGCC
 GACAACAAGGTGGTGTGCAAGCTGCAGCTGCACCGAGGGATACCGACTTGCAAGAAAACCAGAAC
 CTGCGAACCCAGCAGTGCCATTCCCATGCGGAAGAGTGAGCGTTAGCCAACCCAGCAAGC
 TCACCCGGCCGAGACCGTGTCCCCGACGTGGACTACGTAACACAGCACCGAAGGCCAA
 ACCATCCTGGACAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTCAACGACTTCACCCGGGTGGT
 GGGCGGAGAAGACGCCAACCCAGGCCATTCCCCTGGCAGGTGGTGTGAAACGGCAAAG
 TGGACGCATTCTCGGGAGGCAGCATCGTTAACGAAAAATGGATCGTAACCGCCGCCAC
 TCGTGGAAACCGCGTAAAATCACAGTGGTGCAGCGAACACAAACATCGAGGAGAC
 AGAACACACAGAGCAAAAGCGAACAGTGTGATCCGAATCATCCCTACCACAACTACAG
 CAGCCATCAACAAGTACAACCACGACATGCCCTGCTGGAACCTGGACGAACCCCTAGTG
 CTTAACACAGCTACGTGACACCCATCTGCATGCCGACAAGGAATACACGAACATCTCCT
 CAAATTGGAAAGCGGCTACGTAAGCGGCTGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAC
 CCCTGGTGTGCACTGGTGGACCGAGCCACATGCCTGCAAGC
 ACAAAAGTTCAACCATTACAACAAACATGTTCTGCCGGCTTCAACGAAAGGAGGCAGAGA
 CAGCTGCCAAGGAGACAGCGGGGACCCCACGTGACCGAACGTGGAAAGGGACCAGCTTCC
 TGACCGGAATCATCAGCTGGGCGAAGAGTGCAATGAAAGGCAAATACGGAATATAC
 ACCAAGGTAAGCCGTACGTCAACTGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAACTCGA
 GCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTACCAACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGG
 GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCAAAATGTAGC
 CATTGTTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 5 7 0 】

(配列番号 7 3) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鑄型。ランダム_1 6 %_T。
 (1 8 1 8 n t)

AGGAAACTTAAGTCAACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAA
 TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCAGCGCGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC
 CAGGCCTCATCACCATCTGCCTGCTGGATACCTACTCAGTGCCTGAATGTACAGTGTTC
 CTGGACCACGAAAACGCCAACAAATCCTGAACCGGCCAAGAGGTACAACACTCAGGCCA
 ACTGGAAGAGTCGTGCAAGGGAACCTGGAGAGAGAACATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT
 TCGAAGAACGACGAGAAGTGTGAAAACACTGAAAGAACAAACCGAATTCTGGAAGCAG
 TACGTGGATGGAGATCAGTGCAGAGCAACCCATGCCTGAATGGCGGCAGCTGCAAGGA
 CGACATCAACAGCTACGAATGCTGGTCCCCCTCGGATTGAAAGGAAAGAACACTGCGAAC
 TGGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTGTAAAAACAGCGCC
 10 20 30 40 50

GACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTC
 CTGCGAACCCAGCAGTGCCATTCCCATGCGGAAGAGTGTCTGTGTCACAAACCAGCAAGC
 TCACCCGGGCCGAGACCGTGTCCCCGACGTGGACTACGTAACAGCACCGAACGCCGAA
 ACCATCCTGGATAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTAATGACTTCACCCGGGTGGT
 GGGCGGAGAAGACGCCAAACCAGGCCAATTCCCCGTGGCAGGTTGTGCTGAACGGCAAAG
 TTGACGCATTCTCGGGAGGCAGCATCGTGAACGAAAAATGGATCGTAACCGCTGCCAC
 TCGTTGAAACCGGGGTGAAAATCACAGTGGTCGAGGCCAACACAACTTGGAGGAGAC
 AGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGTGATCCGATTATCCCCCACCACAACTACACG
 CAGCCATTAATAAGTACAACCATGACATGCCCTGCTGGAACGGACGAAACCTTAGTG
 CTAAACAGCTACGTGACACCCATCTGCATGCCGACAAGGAATACACGAACATCTTCC
 CAAATTCGGAAGCGGCTACGTAAGCGGCTGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAAGCG
 CCCTGGTTCTGCAGTACCTGAGAGTGCCACTGGTTGACCGAGCCACATGCCTGCGAAC
 ACAAAAGTTCAACCATCTACAACAACATGTTCTGCGCCGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGA
 CAGCTGTCAAGGAGACAGCGGGGACCCCACGTTACTGAAGTGGAGGGACCAGCTTCC
 TGACCGGAATCATCAGCTGGGGCGAAGAGTGCAGATGAAAGGCAAATACGGAATATAT
 ACCAAGGTAAGCCGGTACGTCAACTGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAACCTCGA
 GCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGG
 GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCAAAATGTAGC
 CATTGTTCTGCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA 10

【 0 5 7 1 】

(配列番号 74) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鑄型。ランダム_18%_T。

(1 8 1 8 n t)

AGGAAACTTAAGTCAACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGAAAA
 TTTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCAGCGGTGAACATGATCATGGCAGAAC
 CAGGCCTCATCACCATCTGCCTGTTAGGATACCTACTCAGCGCCGAATGTACAGTGT
 CTTGACCACGAAAACGCCAACAAATCCTGAATCGGCCAAGAGGTATAACTCAGGTAA
 ACTGGAAGAGTTGTCAAGGGAACCTGGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGCAGCT
 TCGAAGAAGCAGCAGAGAAGTGTGAAAACACTGAAAGAACAAACCGAATTTGGAAGCAG
 TATGTGGATGGAGACCAGTGCAGTCCAACCCATGCTTAAACGGCGGCAGTTGCAAGGA
 CGACATCAACAGCTATGAATGCTGGTGCCCTCGGATTTGAAGGAAAGAAC
 TGGACGTAACATGTAACATCAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTCTGTAAAAATAGGCC
 GACAACAAGGTGGTGTGCAGCTGTACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAGTC
 CTGCGAACCCAGCAGTGCCATTCCCATGCGGAAGAGTTAGCGTGAGCCAAACCGCAAGC
 TCACCCGGGCCGAGACCGTGTCCCCGTGGACTACGTAACACTTACCGAACGCTGAA
 ACCATCCTGGACAACATCACTCAAAGCACCCAAATCATTCAACGACTTCACCCGGGTGGT
 GGGCGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTGGCAGGTTGTGAACGGCAAAG
 TGGACGCATTCTGGAGGGCAGCATCGTGAACGAAAATGGATCGTAACCTGCCGCCAC
 TCGTGGAAACCGGGGTGAAAATCACAGTGGTCGAGGCCAACACAATATTGAGGAGAC
 AGAACACACAGAGCAAAAGCGAAATGTGATCCGAATTATCCCTCACCACAAACTACACG
 CAGCTATTAAACAAGTACAACCAACGACATTGCCCTGCTGGAACGGACGAAACCCCTGGT
 CTAAACAGCTACGTTACACCTATCTGCATGCCGACAAGGAATACACGAACACATCTTCC
 CAAATTGGATCTGGCTACGTAAGCGGCTGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGATCAG
 CCCTGGTGTTCAGTACCTAGAGTGCCACTTGTGGACCGAGCCACATGCCTGCGAAC
 ACAAAAGTTCAACCATCTACAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCACGAAGGAGGTAGAGA
 CAGCTGTCAAGGAGATAGCGGGGACCCCACGTTACCGAACGTGGAGGGACCAGCTTCT
 TAACTGGAATCATCAGCTGGCGAAGAGTGCAGATGAAAGGCAAATACGGAATATAC
 ACCAAGGTATCCGGTATGTCAACTGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAACCTCGA 20

50

GCTAGTGAUTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA
 GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCAAAATGTAGC
 CATTCTGATCTGCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAA
 AAA
 AAA

【 0 5 7 2 】

(配列番号 75) T E V - h F 9 - X b G センス鎖、非鑄型。ランダム_20%_T。
 (1818n t)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGAAAAA 10
 TTTTCAACCATTTACGAACGATAGCCATGCAGCGGTGAACATGATCATGGCAGAAAGCC
 CAGGCCTCATCACCATCTGCCTCTGGATATCTACTCAGCGCCGAATGCACAGTTTC
 CTTGACCACGAAAACGCCAACAAAATCTGAATCGGCCAAGAGGGTATAATTAGGTAA
 ACTGGAAGAGTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAGAGAATGCATGGAAGAAAAGTGTAGTT
 TTGAAGAAGCAGGAGAAGTGTGAAACCCGAAAGAACAAACCGAATTGGAAAGCAG
 TATGTGGATGGAGACCAGTGCAGAGCAATCCATGCTTAAATGGCGCAGCTGCAAGGA
 CGACATTAATTCTATGAATGCTGGTGCCTTGGATTGAAAGGAAAGAACCTAAGGAG 20
 TAGACGTAACATGCAACATCAAGAACGGCAGATGCGAGCAGTTGTAAAAATAGTGT
 GACAACAAGGTGTTGCAGCTGCACCGAGGGATACCGACTGGCAGAAAACCAGAAC
 CTGCGAACCCAGCAGTGCCTTCCATGTGGAAGAGTTCTGTGAGGCCAAACTCTAAC
 TCACCCGTGCCGAGACCGTTTCCCTGACGTGGACTATGTAATTCTACCGAAGCCGAA
 ACCATTGGATAACATCACCCAAAGCACCCAAAGCTTAAACGACTTCACTCGGGTGGT
 TGGCGGAGAAGACGCCAACCCAGGCCATTCCCTGGCAGGTGGTTCTGAATGGCAAAG
 TGGATGCATTCTGTGGAGGCTCTACGTGAAACGAAAATGGATGTAAGTGCCTGCCAC
 TGCCTGAAACCGCGTTAAAATTACAGTGGTCGAGCGAACACAATATTGAGGAGAC
 AGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGTGATTGAAATTATCCCTCACCAACTACAATG
 CAGCCATTAACAAGTACAACCATGACATGCCCTGCTGGAACGGGACTGGACGAACCCCTGGT
 CTAACAGCTACGTTACACCTATTGCATGCCGACAAGGAATACCGAACATCTCCT
 CAAATTGGATCTGGTATGTAAGCGGCTGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGAACCG
 CCCTGGTCTTCACTGAGAGTGCCTGACCGAGCCACATGTCGCAAG 30
 ACAAAAGTTCAACCATCTACAACACATGTTCTGCGCCGGCTCCACGAAGGGAGTAGAGA
 CTCATGCCAAGGAGATAGCGGGGACCCACGTGACCGAACGTGGAAGGGACAGCTCC
 TGACTGGAATTATTAGCTGGCGAAGAGTGCAGTGAAGGCAAATATGGAATATAC
 ACCAAGGTAAGCCGTATGCAACTGGATCAAGGAAAAAACAAAGCTCACCTAACTCGA
 GCTAGTGAUTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGA
 GTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCAAAATGTAGC
 CATTCTGATCTGCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAA
 AAA

【 0 5 7 3 】

(配列番号 76) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A 。 3' _ 最低 _ T 。 (1 8
 18n t)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAAACAUUACAAAACAAACGAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUCUUUAAAAGCAAAAGCAUUU
 UCUGAAAAUUUCACCAUUUACGAACGGAUCGCAUGCAGCGCGUGAACAUUGAU
 GCAGAAAGCCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUGCUGGGAUACCUACUCAGCGCCGAU
 GCACAGUGUUCUGGACCACGAAAACGCCAACAAAUCUGAACCGGGCAAAGAGGU
 CAACAGCGGCAAACUGGAAGAGUUCGUGCAAGGGAACCUUGGAGAGAGAACUGGAA
 GAAAAGUGCAGCUUCGAAGAAGCAGGAGAGUUCGAAAACACCGAAAGAACACCG
 AAUUCUGGAAGCAGUACGUGGACGGAGACCAGUGCGAGAGCAACCCAUGCCUGAACGG 50

CGGCAGCUGCAAGGACGACAUCACAGCUACGAAUGCUGGUGCCCCUUCGGAUUCGAA
 GGAAAGAACUGCGAACUGGACGUACAUGCAACAUCAAGAACGGCAGAUGCAGCAGU
 UCUGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAUACCGACU
 GGCAGAAAACCAGAAGGUCCUGCGAACAGCAGUGCCAUUCCCAUGCGGAAGAGUGAGC
 GUGAGCCAACCAGCAAGCUCACCCGGGCCGAGACCGUGUUCCCCGACGUGGACUACG
 UAAACAGCACCGAACGCCAACCAUCCUGGACAACAUCAUCACCCAAAGCACCCAAAGCUU
 CAACGACUUCACCCGGGUUGGGCGGAGAAGACGCCAACCCAGGCCAUUCCCCUGG
 CAGGUGGUGCUGAACGCCAACAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGUGAACGAAA
 AAUGGAUCGUAAACCGCCGCCACUGCGUGGAAACCGGCGUGAAAAUCACAGUGGUCGC
 AGGCGAACACACAUCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAACGUGAACCGA
 AUCAUCCCCCACCACACUACACGAGCCAUCAACAAGUACAACCACGACAUCCGCCC
 UGCUGGAACUGGACGAACCCUGGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCAUUCUGCAUCGC
 CGACAAGGAAUACACGAACAUCCUCAAAUUCGGAAGCGGCCUGGUGCUGAGUACCG
 GGAAGAGAGUCUUCACAAAGGGAGAAGCGCCUGGUGCAGUACCGUGAGAGUGCCAC
 UGGUGGACCGAGCCACAUGCCUGCGAACGACAAAGUUCACAUCAACAACAUUU
 CUGCGCCGGCUUCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCUGCCAGGAGACAGCGGGGACCC
 CACGUGACCGAACGGGACAGCUUCCUGACCGGAUCAUCAGCUGGGCGAAC
 AGUGCGCAAUGAAAGGCAAAUACGGAAUUAACACCAAGGUAAGCGGUACGUACUG
 GAUCAAGGAAAAACAAAGCUCACCUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUU
 ACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAUUGGAGUCUAGCUACAUAAUACCAAC
 UUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUACUGCUCCUAAUAA
 AAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 5 7 4 】

(配列番号 77) 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-AGGAAACUUAAGUCAACACAAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGGAUAGCCAUGCAGCGCGUGAACAUCAUG
 GCAGAAUCACCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUUUAGGAAUACUACUCAGUGCUGAAU
 GUACAGUUUUCUGGACCAACGCAACACCCUGAACCAGGGCAAGAGGAA
 CAACAGCGGAAACUGGAAGAGUUCGUGCAAGGGAACCUUGAACCAGGGCAAGAGG
 GAAAAGUGCAGCUUCGAAGAACGACGAGAGAGUGUUCGAAAACACCGAAAGAACACCG
 AAUUCUGGAAGCAGUACGUGGACGGAGACCAGUGCGAGAGCAACCCAUUCUGCUGAACGG
 CGGCAGCUGCAAGGACGACAACAGCUACGAAUGCUGGUGCCCCUUCGGAUUCGAA
 GGAAAGAACUGCGAACUGGACGUACAUGCAACAUCAAGAACGGCAGAUGCAGCAGU
 UCUGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAUACCGACU
 GGCAGAAAACCAGAAGGUCCUGCGAACAGCAGUGCCAUUCCCAUGCGGAAGAGUGAGC
 GUGAGCCAACCAGCAAGCUCACCCGGGCCGAGACCGUGUUCCCCGACGUGGACUACG
 UAAACAGCACCGAACGCCAACCAUCCUGGACAACAUCAUCACCCAAAGCACCCAAAGCUU
 CAACGACUUCACCCGGGUUGGGCGGAGAAGACGCCAACCCAGGCCAUUCCCCUGG
 CAGGUGGUGCUGAACGGCAAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGUGAACGAAA
 AAUGGAUCGUAAACCGCCGCCACUGCGUGGAAACCGGCGUGAAAAUCACAGUGGUCGC
 AGGCGAACACACAUCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAACGUGAACCGA
 AUCAUCCCCCACCACACUACACGAGCCAUCAACAAGUACAACCACGACAUCCGCCC
 UGCUGGAACUGGACGAACCCUGGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCAUUCUGCAUCGC
 CGACAAGGAAUACACGAACAUCCUCAAAUUCGGAAGCGGCCUGGUGCAGUACCG
 GGAAGAGAGUCUUCACAAAGGGAGAAGCGGCCUGGUGCAGUACCGUGAGAGUGCCAC
 UGGUGGACCGAGCCACAUGCCUGCGAACGACAAAGUUCACCAUCUACAACAACAUUU

10

20

30

40

50

【 0 5 7 5 】

(配列番号78) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A。3' _ 16%_T。(1818n t)

〔 0 5 7 6 〕

(配列番号 79) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A。3' _ 18%_T。(18 nt)

5'-cap-AGGAAACUUAGUACACACAACAUUAACAAAACAAACGAUCUCAAGCAAUCA
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAGCAAAGCAAUU
UCUGAAAAUUUCACCAUUUACGAACGGAUGCCAUGCGCUGAACAUAGAUCAUG

GCAGAAUCACCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUUUUAGGAUAUCUACUCAGUGCUGAAU
 GUACAGUUUUUCUUGAUCAUGAAAACGCCAACAAAAUUCUGAAUCGGCAAAGAGGU
 AUAAUCAGGUAAAUGGAAGAGGUUGUCAAGGAAACCUUGAGAGAGAAUGUAUGG
 AAGAAAAGGUAGUUUUGAAGAACGCACGAGAAGGUUGAAAACACUGAAAGAACAA
 CUGAAUUUUGGAAGCAGUAUGUUGAUGGAGAUCAGUGAGUCCAAUCCAUGUUUAA
 AUGGCAGUGCAAGGAUGACAUUAAUCCUAUGAAUGUUGGUCCUUUGGAU
 UUGAAGGAAAGAACUGUGAAUAGAUGUAACAUGUAACAUUAAGAAUGGCAGAUGCG
 AGCAGUUUUGUAAAAUAGUGCUGUAACAAGGUUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAU
 ACCGACUGGCAGAAAACCAGCAAGCUCACCCGGCGAGACCGUGUCCCCGACGUG 10
 AGUGAGCGUGAGCCAAACCAGCAAGCUCACCCGGCGAGACCGUGUCCCCGACGUG
 GACUACGUAAACAGCACCGAACGCCAACCAUCCUGGACAACAUCAACCCAAAGCACCC
 AAAGCUUCAACGACUUCACCCGGUGGUUGGGCGAGAAGACGCCAACCCAGGCCAAUU
 CCCCUGGCAGGUGGUUGCUGAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGUG
 AACGAAAAAUGGAUCGUACCGCCACUGCGUGGAAACCGGGCGUGAAAAUCACAG
 UGGUCGCAGGCGAACACAACAUCCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAAACGU
 GAUCCGAAUCAUCCCCCACCACACUACAACGCAGCCAUCACAAGUACAACCACGAC
 AUCGCCUGCUGGAACUGGACGAACCCUGGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCACU
 GCAUCGCCGACAAGGAAUACACGAACAUUCCUCAAAUUCGGAAGCGGCUACGUAAG 20
 CGGCUGGGGAAGAGGUUCCACAAAGGGAGAAGCGCCUGGUGCUGCAGUACCUGAGA
 GUGCCACUGGUGGACGCCACAUCCUGCGAAGCACAAGUUCACCAUCUACAACA
 ACAUGUUUCUGCGCCGGCUUCCACGAAGGAGGCAGAGACAGCUGCCAAGGAGACAGCGG
 GGGACCCACGUGACCAGAAGUGGAAGGGACCAGCUUCCUGACCAGGAAUCAUCAGCUGG
 GCGAAGAGUGCGCAAUGAAAGGAAUACGGAAUUAACACCAAGGUAAGCCGGUACG
 UCAACUGGAUCAAGGAAAAAACAAAGCUCACCUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGA
 UCUGGUUACCACUAAACAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGGUACAUAA
 UACCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCAAAUUGUAGCCAUUCGUUAUCUGCUC
 CUAAUAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAA
 AAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
【 0 5 7 7 】

(配列番号 80) 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-AGGAAACUUAAGUCAACACAAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUUCUACUUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGGAUGCCAUUGCAGCGCGUGAACAUCAUG
 GCAGAAUCACCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUUUUAGGAUAUCUACUCAGUGCUGAAU
 GUACAGUUUUUCUUGAUCAUGAAAACGCAACAAAUCUGAAUCGGCAAAGAGGU
 AUAAUCAGGUAAAUGGAAGAGGUUGUCAAGGAAACCUUGAGAGAGAAUGUAUGG
 AAGAAAAGGUAGUUUUGAAGAACGCACGAGAAGGUUGAAAACACUGAAAGAACAA 40
 CUGAAUUUUGGAAGCAGUAUGUUGAUGGAGAUCAGUGAGUCCAAUCCAUGUUUAA
 AUGGCAGUGCAAGGAUGACAUUAAUCCUAUGAAUGUUGGUUGGUCCUUUGGAU
 UUGAAGGAAAGAACUGUGAAUAGAUGUAACAUGUAACAUUAAGAAUGGCAGAUGCG
 AGCAGUUUUGUAAAAUAGUGCUGUAACAAGGUUGGUUGGUCCUGUACUGAGGGAU
 AUCGACUUGCAGAAAACCAGAACGUCCUGUGAACCGAGCAGUGCCAUUCCAUUGUGGAAG
 AGUUUCUGUUUCACAAACUUCUAAGCUCACCCGUGCUGAGACUGUUUUCCUGAUGU
 GGACUAUGUAAAAGCACCAGGCCAACCAUCCUGGACAACAUCAACCCAAAGCACC
 CAAAGCUUCAACGACUUACCCGGUGGUUGGGCGGAGAACAGGCCAACCCAGGCCAAU
 UCCCCUGGCAGGUGGUUGCUGAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGU
 GAACGAAAAAUGGAUCGUACCGCCGCCACUGCGUGGAAACCGGGCGUGAAAUCACA
 GUGGUUGCAGGCCAACACAUCGAGGAGACAGAACACAGAGCAAAAGCGAAACG 50

UGAUCCGAAUCAUCCCCCACCACAACUACAACGCAGCCAUCACAAGUACAACCACGA
CAUCGCCUGCUGGAACUGGACGAACCCCUGGUGCUAACAGCUACGUGACACCCCAUC
UGCAUCGCCGACAAGGAAUACACGAACAUCCUCAAAUUCGGAAGCGGCUACGUAA
GCGGCUGGGGAAGAGUCUCCACAAAGGGAGAAGCGCCUGGUGCUGCAGUACCUGAG
AGUGCACUGGUGGACCGAGCCACAUGCCUGCGAAGCACAAGUUCACCAUCUACAAAC
AACAUUUUCUGCGCCGGCUUCCACGAAGGGAGGAGAGACAGCUGCCAAGGAGACAGCG
GGGGACCCCACGUGACCGAAGUGGAAGGGACCAGCUUCCUGACCGGAAUCAUCAGCUG
GGCGAAAGAGUGCGCAUGAAAGGCAAUAACGAAUUAACACCAAGGUAGCCGGUAC
GUCAACUGGAUCAAGGAAAAAAACAAAGCUCACCUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGG
AUCUGGUUACCAACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAU
AUACCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAAUGUAGCCAUCGUACUGCU
CCUAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 5 7 8 】

(配列番号 81) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A。5' _ 14%_T。(1
818n t)

【 0 5 7 9 】

(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-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAUCUCAAGCAAUCA
AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUCUUUUAAAGCAAAGCAAUUU
UCUGAAAAUUUUUACCAUUUACGAACGAUCAGCAUGCCAGCAGCGUGAACAUGAUCAUG
GCAGAAAGCCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUGCUGGGAUACCUACUCAGCGCCGAAU
GCACAGUGUUCCUGGACCACGAAAACGCCAACAAAUCUGAACCAGGGCAAAGAGGU
AACAGCGGCAAACUGGAAGAGUUCGUGCAAGGGAACCUUGGAGAGAGAAUGCAUGGAA
AAAAAGUGCAGCUUCGAAGAAGCAGCACGAGAAGUGUUCGAAAACACCGAAAGAACACCG
AAUUCUGGAAGCAGUACGGACGGAGACCAGUGCGAGAGCAACCCAUGCCUGAACCGG 10
CGGCAGCUGCAAGGACGACAUCACAGCUACGAAUGCUGGUGGCCUUCGGAUUCGAA
GGAAAGAACUGCGAACUGGACGUAACAUGCAACAUCAAGAACGGCAGAUGCAGCAGU
UCUGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAUACCGACU
GGCAGAAAACCAGAAGGUCCUGCGAACCCAGCAGUGCCAUUCCCAUGCGGAAGAGUGAGC
GUGAGCCAACCAGCAAGCUCACCCGGGCGAGACCGUGUUCCCGACGUGGACUACG
AAAACAGCACCGAACCGAAACCAUCCUGGACAACAUCAUCACCCAAAGCACCCAAAGCUU
CAACGACUUCACCCGGGUGGUGGGCGAGAACGCAAACCAAGGGCAAUUCCCCUGG 20
CAGGUGGUGCUGAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGGCAGCAUCGUGAACGAAA
AAUGGAUCGUACCGCCGCCACUGCGUGGAAACCGCGUGAAAUCACAGUGGUCGC
AGGCAGAACACAACAUCAUCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAGCGAACGUGAUCCGA
AUCAUCCCCCACCACACUACACGCAUCACAGCAUCAACAAGUACAAACCACGACAUCGCC 30
UGCUGGAACUGGACGAAACCCUGGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCAUUCUGCAUCGC
CGACAAGGAAUACACGAACACUUCUCCUAAAUCGGAAAGCGGCCUACGUAGCGGCUUGG
GGAAGAGUCUUCACAAAGGGAGAAGCGCCUGGUGCUUCAGUACCUUAGAGUUCAC
UUGUUGACCGAGCCACAUGCUUCGAUCUACAAAGUUCACCAUCUUAACAACAU
UCUGUGCUGGUUCCAUGAAGGGAGUAGAGAUUCAUGUCAAGGAGAUAGUGGGGAC
CCCAUGUUACUGAAGUGGAAGGGACCAGUUUCUUACUGGAAUUAAGCUGGGGUG 30
AAGAGUGUGCAAUGAAAGGCAAUUAUGGAAUUAACCAAGGUACCCGGUAUGUCA
ACUGGAUUAAGGAAAAAACACUCAUCUACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUC
UGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAUUGGAGUCUCAAGCUACAUAAA
CCAACUUACACUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUACUUCGCUCCU
AAUAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAA 40
AA
AA
【 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-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAUCUCAAGCAAUCA
AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUCUUUUAAAGCAAAGCAAUUU
UCUGAAAAUUUUUACCAUUUACGAACGAUCAGCAUGCCAGCAGCGUGAACAUGAUCAUG
GCAGAAAGCCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUGCUGGGAUACCUACUCAGCGCCGAAU
GCACAGUGUUCCUGGACCACGAAAACGCCAACAAAUCUGAACCAGGGCAAAGAGGU
AACAGCGGCAAACUGGAAGAGUUCGUGCAAGGGAACCUUGGAGAGAGAAUGCAUGGAA
AAAAAGUGCAGCUUCGAAGAAGCAGCACGAGAAGUGUUCGAAAACACCGAAAGAACACCG
AAUUCUGGAAGCAGUACGUGGACGGAGACCAGUGCGAGAGCAACCCAUGCCUGAACCGG 40
CGGCAGCUGCAAGGACGACAUCACAGCUACGAAUGCUGGUGGCCUUCGGAUUCGAA
GGAAAGAACUGCGAACUGGACGUAACAUGCAACAUCAAGAACGGCAGAUGCAGCAGU
UCUGCAAAAACAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAUACCGACU
GGCAGAAAACCAGAAGGUCCUGCGAACAGCAGUGCCAUUCCCAUGCGGAAGAGUGAGC
GUGAGCCAACCAGCAAGCUCACCCGGGCGAGACCGUGUUCCCGACGUGGACUACG 50

[0 5 8 1]

(配列番号 84) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A。5' _ 20%_ T。(1
8 1 8 n t)

GAUUUAUUCUCACCACAACUACAUGCAGCUAUAAAAGUACAACCAUGACAUUG
CCUUCUGGAACUGGACGAACCCUUAGUGCUAAACAGCUACGUUACACCUCUUUGCAU
UGCUGACAAGGAAUACACGAACAUCCUAAUUGGAUCUGGCUAUGUAAGUGG
CUGGGGAAGAGGUCCACAAAGGGAGAUCAGCUUAGUUCUUCAGUACCUUAGAGU
UCCACUUGUUGACCAGGCCACAUGUCUUCGAUCUACAAAGUUCACCAUCUAUAACAAAC
AUGUUCUGUGCUGGCUUCCAUGAAGGAGGUAGAGAUUCAUGUCAAGGAGAUAGUGGG
GGACCCCAUGUUACUGAAGUGGAAGGGACCAGUUUCUAAACUGGAAUUAAGCUGG
GGUGAAGAGUGUGCAAUGAAAGGCAAAUAUGGAAUUAUACCAAGGUUAUCCCUGGUAU
GUCAACUGGAAUAGGAAAAACAAAGCUCACUUAACUCUGAGCUAGUGACUGACUAGG
AUCUGGUUACACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAAGCUACAU

【 0 5 8 2 】

(配列番号 85) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A。ランダム_14%_T。
(1818n t)

5'-cap-AGGAAACUUUAGGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUU
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGGAUAGCCAUGCAGCGUGAACAUGAUCAUG
GCAGAAAGCCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUGCUGGGAUACUACUCAGCGCCGAAU
GCACAGUGUUCUGGACCACGAAAACGCCAACAAAAUCCUGAACCGGCCAAAGAGGUA
CAACAGCGGUAAACUGGAAGAGUUCGUGCAAGGGAACCUUGGAGAGAGAAUGCAUGGAA
GAAAAGUGCAGCUUCGAAGAACGACGAGAAGUGUUCGAAAACACCGAAAGAACAAACCG
AAUUCUGGAAGCAGUACGUGGACGGAGACCAGUGCGAGAGCAACCCAUUGCUGAACGG
CGGCAGCUGCAAGGACGACAUCAACAGCUACGAAUGCUGGUGCCCCUUCGGAUUCGAA
GGAAAGAACUGCGAACUGGACGUACAUCAAGAACAUCAAGAACGGCAGAUGCAGCAGU
UCUGCAAAACAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAUACGACU
UGCAGAAAACCAGAAGUCCUGCGAACCGAGCAGUGCCAUUCCCAUGCGGAAGAGUGAGC
GUUAGCCAACCAGCAAGCUCACCCGGCCGAGACCGUGUUCCCGACGUGGACUACG
UAAACAGCACCGAACCGAACCAUCCUGGACAACAUCAACCCAAAGCACCCAAAGC
AACGACUUCACCCGGUGGUGGGCGGAGAAGACGCCAACCCAGGCCAUUCCCCUGG
CAGGUGGUGCGUAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGCGGAGGCAGCAUCGUUAACGAA
AAUGGAUCGUAACGCCGCCCACUGCUGGAAACCGGCGUGAAAAUCACAGUGGUCGC
AGGCGAACACAACAUCGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAGCGAAACGUGAUC
AUCAUCCUCACCACAACUACAACGCCAUCAACAAGUACAAACCACGACAUUGC
UGCUGGAACUGGACGACCCUUAGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCAUUCUGCAUC
CGACAAGGAAUACACGAACAUUCUCCUCAAAUUCGGAAAGCGCCUACGUAGCGG
GGAAGAGUCUUCACAAAGGGAGAAGCGCCUGGUGCGAGUACCGUGAGAGUG
UGGUGGACCGAGCCACAUGCCUGCGAACAAAGUUCACCAUCUACAACA
CUGCGCCGGCUUCCACGAAGGGAGGAGACAGCUGCCAAGGAGACAGCGGG
CACGUGACCGAACGGAGGACCAAGCUCUCCUGACCGGAAUCAUCAGCUGGG
AGUGUGCAAUGAAAGGAAUACGGAAUACACCAAGGUAGCCGGUACGUAC
GAUCAAGGAAAAAAACAAAGCUCACCUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAG
ACCACUAAACCAAGCCUCAAGAACACCCGAAUUGGAGUCUAGCUAC
UUACACUUAACAAAGUUGUUCCCAAAAGUAGCCAUCGUACUGCU
AAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 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_16%_T
。 (1 8 1 8 n t)

5'-cap-AGGAAACUUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAUCUCAAGCAAUCA
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCUUUCUUUAAAAGCAAAAGCAAUU
UCUGAAAAUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCGCGUGAACAUAGAUCAUG
GCAGAAAGCCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUGCUGGGAUACCUACUCAGUGCCGAU
GUACAGUGUUCCUGGACCACGAAAACGCCAACAAAAUCCUGAACCGGCCAAGAGGUA
CAACUCAGGCAAACUGGAAGAGUUCGUGCAAGGGAACCUUGGAGAGAGAACUGCAUGGAA
GAAAAGUGCAGCUUCGAAGAAGCACGAGAAGUGUUUGAAAACACUGAAAGAACACCG
AAUUUUGGAAGCAGUACGUGGAUGGAGAUCAGUGCGAGAGCAACCCAUGCCUGAAUG

GCGGCAGCUGCAAGGACGACAUCACAGCUACGAAUGCUGGUGCCCUUCGGAUUCGA
 AGGAAAGAACUGCGAACUGGACGUAACAUGCAACAUCAGAACGGCAGAUGCAGCAG
 UUUUGUAAAACAGCGCCACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGCACCGAGGGAUACCGAC
 UGGCAGAAAACCAGAACGUCCUGCGAACAGCAGUGCCAUUCCCAUGCAGAAGAGUGUC
 UGUGUCACAAACCAGCAAGCUCACCCGGGCCAGAGACCUGUUCCCCGACGUGGACUAC
 GUAAACAGCACCGAACGCCAAACCAUCCUGGUAACAUCAUCACCCAAAGCACCCAAAGCU
 UCAAUGACUUCAACCCGGGUGGGCGGAGAACGACGCCAACCAAGGCAAUUCCCCUG
 GCAGGUUGUGCUGAACGGCAAAGUUGACGCAUUCUGCGAGGCAGCAUCGUGAACGAA
 AAAUGGAUCGUAACCGCUGCCCACUGCGUUGAAACCGGCGUGAAAAUCACAGUGGUCG
 CAGCGAACACAACAUUGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAGCGAACGUGAUCCG 10
 AAUUAUCCCCACCAACUACAACGCAUAAAAGUACAACCAUGACAUUCG
 CUGCUGGAACUGGACGAACCCUUAGUGCUAAACAGCUACGUGACACCCAUUCGCAUCG
 CCGACAAGGAAUACACGAACAUUUCCUAAAUCGGAAAGCGCCUACGUAGCGGCUG
 GGGAAAGAGUCUCCACAAAGGGAGAACGCGCCUUGGUUCUGCAGUACCGUGAGAGUGCA
 CUGGUUGACCGAGCCACAUGCCUGCGAACGACAAAGUUCACCUACAAACAACAUU
 UCUGCGCCGGCUUCCAUGAAGGAGGUAGAGACAGCUGUCAAGGAGACAGCGGGGACC
 CCACGUUACUGAAGUGGAAGGGACCAGCUUCCUGACCGGAAUCAUCAGCUGGGCGAA
 GAGUGCGAAUGAAAGGAAACGGAAUUAUACCAAGGUAGCCGGUACGUACAUACU 20
 GGAUCAAGGAAAAACAAAGCUCACUUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGU
 UACCACUAAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUUGGAGUCUCAAGCUACAUAAAACCA
 CUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUACUUCGUCCUAAA
 AAAAGAAAGUUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 5 8 4 】

(配列番号 87) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A 。 ランダム_18%_T
 。 (1 8 1 8 n t)

5'-cap-AGGAAACUUAAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUCUACUUCAUUGCAGCAUUUAAAUCUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAAUAGCCAUGCAGCGCGUGAACAUCAUG 30
 GCAGAAUCACCAGGCCUACUCAUCCACUCCUGGUAGGUACCUACUCAGCGCCGAU
 GUACAGUGUUUCUUGACCACGAAACGCCAACAAAUCUGAAUCGGCAAAGAGGU
 UAACUCAGGUAAACUGGAAGAGGUUGUGCAAGGGAACCUUGGAGAGAGAAUGCAUGGA
 AGAAAAGUGCAGCUUCGAAGAACGACGAGAACGUGUUCGAAAACACUGAAAGAACACC
 GAAUUUUGGAAGCAGUAUGUGGAUGGAGACCAGUGCGAGGUCAACCCAUUCGUUAAAC
 GCGGGCAGUUGCAAGGACGACAUCAACAGCUAUGAAUUGCUGGUGCCCUUCGGAUUUG
 AAGGAAAGAACUGCGAACUGGACGUACAUGUAACAUCAAGAAUUGGCAGAUGCAGCA
 GUUCUGUAAAAGCGCCGACAACAAGGUGGUGUGCAGCUGUACCGAGGGAUACCGA
 CUGGCAGAAAACCAGAACGUCCUGCGAACAGCAGUGCCAUUCCCAUGCAGGAAAGAGUUA
 GCGUGAGCCAACCAAGCUCACCCGGGCCAGACCGUGUUCCUGACGGUGGACUA 40
 CGUAAACUCUACCGAACGCUGAAACCAUCCUGGACAACAUCAUCACUCAAGCACCCAAUCA
 UUCAACGACUUCAACCCGGGUGGGCGGAGAACAGUAGCCAAACCCAGGUCAAUUCCU
 GGCAGGUGGUGUUGAACGGCAAAGUGGACGCAUUCUGUGGAGGCAGCAUCGUGAACGA
 AAAUGGAUCGUAACUGCCGCCACUGCGUGGAAACCGGCGUGAAAUCACAGUGGUC
 GCAGGCAGAACACAUAUUGAGGAGACAGAACACACAGAGCAAAGCGAAAGUGUGAUCC
 GAAUUAUCCCUCACCACAUCACACGCAUAAAAGUACAACACCACGACAUUGC
 CCUGCUGGAACUGGACGAACCCUUGGUGCUAAACAGCUACGUUACCCUACUUCGCAUC
 GCCGACAAGGAAUACACGAACACUUCUCCUAAAUCGGAUUCUGGUACGUAGCGGC
 GGGGAAGAGUCUUCCACAAAGGGAGAACGCCCUGGUUCAGUACCUUAGAGUGCC
 ACUUGUGGACCGAGCCACAUGCCUGCGAACGACAAAGUUCACCAUCUACAAACA AUG 50

【 0 5 8 5 】

(配列番号 88) T E V - h F 9 - X b G A R C - m R N A。ランダム_20%_T。
(1818n t)

5'-cap-AGGAAACUUUAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUCUUUAAAAGCAAAAGCAAUU
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCAGCGUGAACAUGAUCAUG
GCAGAAAGCCCAGGCCUCAUCACCAUCUGCCUUCUGGGAUACUACUCAGCGCCGAU
GCACAGUUUUCUUGACCACGAAAACGCCAACAAAAUCCUGAAUCGGCAAAGAGGU
UAAUUCAGGUAAAACUGGAAGAGGUUCAAGGGACCUUGAGAGAGAAUGCAUGGA
AGAAAAGUGUAGUUUUGAAGAAGCACGAGAAGUGUUCGAAAACACCGAAAGAACACC
GAUUUUGGAAGCAGUAUGUGGAUGGAGACCAGUGCGAGAGCAAUCCAUGCUUAAA
GGCGGCAGCUGCAAGGACGACAUUAAUCCUAIUGAAUGCUGGUGCCCCUUUGGAUUC
GAAGGAAAGAACUGCGAAUUAAGACGUACAUCAAGAACGGCAGAUGCGAGC
AGUUUUGUAAAAAUAGUGCUGACAACAAGGUGGUUGCAGCUGCACCGAGGGAUACC
GACUGGCAGAAAACCAGAAGUCCUGCGAACAGCAGUGCCAUUCCCAUGUGGAAGAGU
UUCUGUGAGCCAACCUUCUAAGCUCACCCGUGCCGAGACCGUUUUCUUGACGUGGAC
UAUGUAAAUCUACCGAAGCCGAAACCAUUUUGGAUACAUCAACCCAAAGCACCCAA
GCUUUUACGACUUCACUCGGUGGUUGGCGAGAAGACGCCAACACCAGGCCAUUCC
UUGGCAGGUGGUUCUGAAUGGCAAAGUGGAGUGCAUUCUGUGGAGGCUCUAUCGUGAA
CGAAAAAAUGGAUCGUACUGCCGCCACUGCGUUGAAACCGGCGUAAAAAUACAGUG
GUCGCAGGCGAACACAAUUAUGAGGGAGACAGAACACACAGAGCAAAAGCGAACGUGA
UUCGAUUUAUCCCUCACCACAAACUACAAUGCAGCCAUUAACAAGUACAACCAUGACAU
CGCCUGCUGGAACUGGACGAACCCUGGUGCUAACAGCUACGUUACACCUAUUUGC
AUCGCCGACAAGGAAUACACGAACACAUUCCUAAAUGGAUCUGGCUAUGUAAGCG
GCUGGGGAAGAGUCUUCCACAAAGGGAGAAGCGCCUGGUGCUUCAGUACCUGAGAGU
GCCACUUGUGGACCGAGCCACAUGUCUGCGAACAGUUCACCAUCUACAACAAAC
AUGUUCUGCGCCGGCUUCCACGAAGGGAGGUAGAGACUCAUGCCAAGGAGAUAGCGGGG
GACCCACGUGACCGAACGGAGUAGGGAGCCAGCUUCCUGACUGGAAUUAUAGCUGGGG
CGAAGAGUGCGCAAUGAAAGGAAUUAUGGAUUAACACCAAGGUAGCCGUAUGUC
AACUGGAUCAAGGAAAAACAAAGCUCACCUAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUC
UGGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUAGCUACAUAAU
CCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUACUCUGCUU
AAUAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAA

〔 0 5 8 6 〕

实施例 D

ヒトアルファ - 1 - アンチトリプシン (h A A T) の鑄型および 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 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 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、鑄型の低下した 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。鑄型の低下した 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、より低い鑄型 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 の鑄型の組成を表 8 に示す。

【 0 5 8 8 】

【表 8】

表 8: hAAT の非鑄型スクレオチド 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 |

10

20

30

【 0 5 8 9 】

ヒト A A T O R F 参照。センス鎖、非鑄型。N M _ 0 0 0 2 9 5 . 4 : 2 6 2 - 1 5
1 8 ホモ・サピエンスセルピングファミリー A メンバー 1 (S E R P I N A 1)。

(配列番号 8 9)

atgccgtcttctgtctcggtggcatccctctgtggcaggcctgtgctgcctggccctgtctccctggctgag
gatccccaggagatgtgcggcagaagacagatacatcccaccatgtcaggatcaccaacccttcaacaag
atcacccccaacctggctgagttgcgccttcagcctataccgcacgtggcacaccagtcacacagcaccaata
tcttcttctcccaactgtgagcatcgctacagcccttgcaatgtctccctgggaccaaggctgacactcacatg
aaatcctggaggccctgaattcaacctcacggagattccggaggctcagatccatgaaggcttccaggaact
cctccgtaccctcaaccagccagacagccagctccagctgaccaccggcaatggcctgttcctcagcgaggg
cctgaagcttagtggataagtttggaggatgttaaaaagtgtaccactcagaagccttcaactgtcaacttcc
ggacaccgaagaggccaagaaacagatcaacgattacgtggagaagggtactcaaggaaaattgtggattt
ggtcaaggagcttgcacagagacacagttttgctctggtaattacatctttaaaggcaaatggagagac
ccttgaagtcaaggacaccgaggaagaggacttccacgtggaccagggtgaccaccgtgaagggtgccttatga
tgaagcgtttaggcatgttaacatccagactgttaagaagctgtccagctgggtgctgtatgaaataactg
ggcaatgccaccgcacccatcttcttgcctgtatgagggaaaactacagcacctggaaaatgaactcacccacg
atatcatcaccaagttccctggaaaatgaagacagaaggctgcccagttacattacccaaactgtccattact
ggAACCTATGATCTGAAGAGCGTCCTGGGTCAACTGGGCACTACTAAGGTCTCAGCAATGGGCTGACCTCT

40

50

ccggggcacagaggaggcaccctgaagctccaaggccgtgcataaggctgtgctgaccatcgacgaga
aaggactgaagctgtggccatgttttagaggccataccatgtctatcccccccggaggtaagttcaac
aaacccttgttcttaatgattgaacaaaatccaagtctccctttcatggaaaagtggtaatcccacc
aaaaataa

【 0 5 9 0 】

(配列番号 9 0) h A A T センス鎖、非鑄型。3'__最低__T。

ATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC
CGTCAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGACGCCGCCAGAAGACAGACACAAGCCACC
ACGACCAGGACCACCCAACCTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCGAGTTCGCCTTC
AGCCTATAACGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACAGCACCAACATCTTCTTCAGCCCAGT
GAGCATGCCACAGCCTCGCAATGCTCAGCCTGGGACCAAGGCCACCCACGACG
AAATCCTGGAGGGCCTGAACCTAACCTCACGGAGATCCGGAGGCCAGATCCACGAA
GGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCCTAACCCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC
CGGCAACGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGACAAGTTCTGGAGGACG
TGAAAAAGCTGTACACAGCGAACGCCCTCACCGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC
AAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAAGGGACCCAAGGGAAAATGTGGACCTGGT
CAAGGAGCTGGACAGAGACACAGTGTTCGCCCTGGTGAACATACATCTTCAAAGGCA
AATGGGAGAGACCCCTCGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCA
GTGACCACCGTGAAGGTGCCATGATGAAGCGGCTGGCATGTTCAACATCCAGCACTG
CAAGAAGCTGAGCAGCTGGTGCTGATGAAATACCTGGCAACGCCACCGCCATCT
TCTTCCTGCCGACGAGGGAAACTACAGCACCTGGAAAAGAACACTACCCACGACATC
ATCACCAAGTTCTGGAAAAGAACAGAACAGAACAGAGGCCAGCCTGCACCTGCCAAACT
GAGCATCACCGAACCTACGACCTGAAGTCCGTGCTGGCCAACCTGGCATACCAAGG
TCTTCAGCAACGGGCCGACCTCAGCGGGGTACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGC
AAGGCCGTGCACAAGGCCGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACCGAACGCCGGGGC
CATGTTCTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCCCCCAGGGTCAAGTTCAACAAACCC
TCGTCTTCTGATGATGAACAAACACCAAGAGCCCCCTTTATGGAAAAGTGGTG
AACCCCCACCCAAAAATAA

【 0 5 9 1 】

(配列番号 9 1) h A A T センス鎖、非鑄型。3'__16%__T。

ATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC
TGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCAGAAGACAGATACTACATCCCACC
ATGATCAGGATCACCCAACCTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTCGCCTTC
AGCCTATAACGCCAGCTGGCACACCAGTCAACAGCACCAATATCTTCTCCCCAGT
GAGCATCGCTACAGCCTTGCAATGCTCTCCCTGGGACCAAGGCTGACACTCACGATG
AAATCCTGGAGGGCCTGAACCTAACCTCACGGAGATCCGGAGGCCAGATCCACGAA
GGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCCTAACCCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC
CGGCAACGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGACAAGTTCTGGAGGACG
TGAAAAAGCTGTACACAGCGAACGCCCTCACCGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC
AAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAAGGGACCCAAGGGAAAATGTGGACCTGGT
CAAGGAGCTGGACAGAGACACAGTGTTCGCCCTGGTGAACATACATCTTCAAAGGCA
AATGGGAGAGACCCCTCGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCA
GTGACCACCGTGAAGGTGCCATGATGAAGCGGCTGGCATGTTCAACATCCAGCACTG
CAAGAAGCTGAGCAGCTGGTGCTGATGAAATACCTGGCAACGCCACCGCCATCT
TCTTCCTGCCGACGAGGGAAACTACAGCACCTGGAAAAGAACACTACCCACGACATC
ATCACCAAGTTCTGGAAAACGAAGACAGAACAGAGGCCAGCCTGCACCTGCCAAACT
GAGCATCACCGAACCTACGACCTGAAGTCCGTGCTGGCCAACCTGGCATACCAAGG
TCTTCAGCAACGGGCCGACCTCAGCGGGGTACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGC
AAGGCCGTGCACAAGGCCGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACCGAACGCCGGGGC
CATGTTCTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCCCCCAGGGTCAAGTTCAACAAACCC
50

TCGTCTCCTGATGATCGAACAAAACACCAAGAGCCCCCTTCTCATGGAAAAGTGGTG
AACCCCACCCAAAAATAA

【 0 5 9 2 】

(配列番号 9 2) h A A T センス鎖、非鑄型。3'__18%__T。

ATGCCGTCTCTGTCAGCTGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCCTGGTCCC
TGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCAGAACAGACAGATACATCCCACC
ATGATCAGGATCACCCAACCTCAACAAAGATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTGCCCTTC
AGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTCCCCAGT
GAGCATCGCTACAGCCTTGCAATGCTCTCCCTGGGACCAAGGCTGACACTCACGATG
AAATCCTGGAGGGCCTGAATTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAA
GGCTTCAGGAACCTCCTCCGTACCCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCAGTGACCCAC
CGGCAATGGCCTGTTCCCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTGGAGGATG
TTAAAAAGTTGTAACACTCAGAACGCCTCACTGTGAACTTCGGGGACACCGAACAGAGGCC
AAGAACAGATCAACGATTACGTGGAGAACGGTACTCAAGGGAAATTGTGGATTGGT
CAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTGCTCTGGTAATTACATCTTCTTAAAGGCA
AATGGGAGAGACCCCTCGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCA
GTGACCACCGTGAAGGTGCCATGATGAAGCGGCTGGCATGTTCAACATCCAGCACTG
CAAGAACGCTGAGCAGCTGGGTGCTGATGAAATACCTGGCAACGCCACCGCCATCT
TCTTCCCTGCCGACGAGGGAAACTACAGCACCTGGAAAACGAACACTCACCCACGACATC
ATCACCAAGTTCTGGAAAACGAAGAACAGAACAGAGGCCAGCCTGCACCTGCCAAACT
GAGCATACCGGAACCTACGACCTGAAGTCCGTGCTGGCCAATGGCATACCAAGG
TCTTCAGCAACGGGCCGACCTCAGCGGGGTACAGAGGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGC
AAGGCCGTGCACAAGGCCGTGCTGACCATCGACGAGAACGGGACCGAACGCCCGGGC
CATGTTCTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCT
TCGTCTCCTGATGATCGAACAAAACACCAAGAGCCCCCTTCTCATGGAAAAGTGGTG
AACCCCACCCAAAAATAA

【 0 5 9 3 】

(配列番号 9 3) h A A T センス鎖、非鑄型。3'__20%__T。

ATGCCGTCTCTGTCAGCTGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCCTGGTCCC
TGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCAGAACAGACAGATACATCCCACC
ATGATCAGGATCACCCAACCTCAACAAAGATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTGCCCTTC
AGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTCCCCAGT
GAGCATCGCTACAGCCTTGCAATGCTCTCCCTGGGACCAAGGCTGACACTCACGATG
AAATCCTGGAGGGCCTGAATTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAA
GGCTTCAGGAACCTCCTCCGTACCCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCAGTGACCCAC
CGGCAATGGCCTGTTCCCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTGGAGGATG
TTAAAAAGTTGTAACACTCAGAACGCCTCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAACAGAGGCC
AAGAACAGATCAACGATTACGTGGAGAACGGTACTCAAGGGAAATTGTGGATTGGT
CAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTGCTCTGGTAATTACATCTTCTTAAAGGCA
AATGGGAGAGACCCCTTGAAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCA
GTGACCACCGTGAAGGTGCCATGATGAAGCGTTAGGCATGTTAACATCCAGCACTG
TAAGAACGCTGTCAGCTGGGTGCTGATGAAATACCTGGCAATGCCACCGCCATCT
TCTTCCCTGCCTGATGAGGGAAACTACAGCACCTGGAAAATGAACACTCACCCACGATATC
ATCACCAAGTTCTGGAAAATGAAGAACAGAACAGGCTGCCAGCTTACATTACCCAAACT
GTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCGTGCTGGTCAACTGGCATACCAAGG
TCTTCAGCAACGGGCCGACCTCAGCGGGTCACAGAGGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGC
AAGGCCGTGCACAAGGCCGTGCTGACCATCGACGAGAACGGGACCGAACGCCCGGGC
CATGTTCTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCT
TCGTCTCCTGATGATCGAACAAAACACCAAGAGCCCCCTTCTCATGGAAAAGTGGTG
AACCCCACCCAAAAATAA

10

20

30

40

50

【0594】

(配列番号94) h A A T センス鎖、非鑄型。5'__16%__T。

ATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC
 CGTCAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGACGCCGCCAGAACAGACACAAGCCACC
 ACGACCAGGACCACCCAACCTCAACAAAGATCACCCCCAACCTGGCCGAGTTCGCCTC
 AGCCTATAACGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACAGCACCAACATCTTCTCAGCCCAGT
 GAGCATGCCACAGCCTCGCAATGCTCAGCCTGGGACCAAGGCCACCCACGACG
 AAATCCTGGAGGCCTGAACCTCACGGAGATCCGGAGGCCAGATCCACGAA
 GGCTCCAGGAACTCCTCCGGACCCCTAACCCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC
 CGGCAACGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGACAAGTTCTGGAGGCCAG
 TGAAAAAGCTGTACACAGCGAAGCCTCACCGTCAACTCAGGGACACCGAAGAGGCC
 AAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAACGGCACCCAAAGGGAAATCGTGGACCTGGT
 CAAGGAGCTGGACAGAGACACAGTGTTCGCCCTGGTGAACATACATCTTCTCAAAGGCA
 AATGGGAGAGACCCCTCGAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCA
 GTGACCACCGTGAAGGTGCCATGATGAAGCGGCTGGCATGTTCAACATCCAGCACTG
 CAAGAAGCTGAGCAGCTGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGCAACGCCACCGCCATCT
 TCTCCTGCCGACGAGGGAAACTACAGCACCTGGAAAACGAACACTCACCCACGACATC
 ATCACCAAGTTCTGGAAAACGAAGACAGAACAGGAGCGCCAGCCTGCACCTGCCCAA
 GAGCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCGTGCTGGTCAACTGGCATCACTAAGG
 TCTCAGCAATGGGCTGACCTCTCCGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCC
 AAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAACGGACTGAAGCTGCTGGGC
 CATGTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCT
 TTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCTTTCAATGGAAAAGTGGTG
 AATCCCACCCAAAAATAA

10

【0595】

(配列番号95) h A A T センス鎖、非鑄型。5'__18%__T。

ATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC
 CGTCAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGACGCCGCCAGAACAGACACAAGCCACC
 ACGACCAGGACCACCCAACCTCAACAAAGATCACCCCCAACCTGGCCGAGTTCGCCTC
 AGCCTATAACGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACAGCACCAACATCTTCTCAGCCCAGT
 GAGCATGCCACAGCCTCGCAATGCTCAGCCTGGGACCAAGGCCACCCACGACG
 AAATCCTGGAGGCCTGAACCTCACGGAGATCCGGAGGCCAGATCCACGAA
 GGCTCCAGGAACTCCTCCGGACCCCTAACCCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC
 CGGCAACGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGACAAGTTCTGGAGGCCAG
 TGAAAAAGCTGTACACAGCGAAGCCTCACCGTCAACTCAGGGACACCGAAGAGGCC
 AAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAACGGCACCCAAAGGGAAATCGTGGACCTGGT
 CAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTGCTCTGGTAATTACATCTTAAAGGCA
 AATGGGAGAGACCCCTTGAAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCA
 GTGACCACCGTGAAGGTGCCATGATGAAGCGTTAGGCATGTTAACATCCAGCACTG
 TAAGAACGCTGTCCAGCTGGTGCTGATGAAATACCTGGCAATGCCACCGCCATCT
 TCTCCTGCCTGATGAGGGAAACTACAGCACCTGGAAAATGAACACTCACCCACGATATC
 ATCACCAAGTTCTGGAAAATGAAGACAGAACAGGCTGCCAGCTTACATTACCCAA
 GTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCGTGCTGGTCAACTGGCATCACTAAGG
 TCTCAGCAATGGGCTGACCTCTCCGGGTCACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCC
 AAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAACGGACTGAAGCTGCTGGGC
 CATGTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCT
 TTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCTTTCAATGGAAAAGTGGTG
 AATCCCACCCAAAAATAA

20

【0596】

(配列番号96) h A A T センス鎖、非鑄型。5'__20%__T。

50

ATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC
 CGTCAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGACGCCGCCAGAACAGACACAAGCCACC
 ACGACCAGGACCACCCAACCTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCGAGTCGCCTTC
 AGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGAACAGCACCAACATCTTCTCAGCCCAGT
 GAGCATGCCACAGCCTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATG
 AAATCCTGGAGGGCCTGAATTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAA
 GGCTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCCTAACCAAGCCAGACAGCCAGCTCAGTGACCAC
 CGGCAATGGCCTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTTGGAGGATG
 TTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCTCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC
 AAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTACTCAAGGGAAAATTGTGGATTGGT 10
 CAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTGCTCTGGTAATTACATCTTCTTAAAGGCA
 AATGGGAGAGACCCCTTGAAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGGACTTCCACGTGGACCAG
 GTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGTTAGGCATGTTAACATCCAGCACTG
 TAAGAACGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGCAATGCCACCGCCATCT
 TCTCCTGCCTGATGAGGGAAACTACAGCACCTGGAAAATGAACACTACCCACGATATC
 ATCACCAAGTTCTGGAAAATGAAGACAGAAGGCTGCCAGCTTACATTACCCAAACT
 GTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCGTGCTGGGTCACACTGGGCATCACTAAGG
 TCTTCAGCAATGGGCTGACCTCTCCGGGTACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCC
 AAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGC
 CATGTTTAGAGGCCATACCCATGTCATCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCT 20
 TTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCTTTCATGGAAAAGTGGTG
 AATCCCACCCAAAAATAA

【0597】

(配列番号97) h A A T センス鎖、非鑄型。ランダム_16%_T。

ATGCCGAGCAGCGTCTCGTGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC
 CGTCAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGATGCTGCCAGAACAGACACATCCACC
 ACGACCAGGACCACCCAACCTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCTGAGTCGCCTTC
 AGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGAACAGCACCAATATCTTCTCAGCCCAGT
 GAGCATCGCTACAGCCTCGCAATGCTCAGCCTGGGACCAAGGCCACACCCACGATG
 AAATCCTGGAGGGCCTGAATTCAACCTCACGGAGATCCGGAGGCTCAGATCCACGAA 30
 GGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCCTAACCAAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC
 CGGCAACGGCCTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGACAAGTTCTGGAGGACG
 TTAAAAAGCTGTACCAAGCGAACGCTTACCGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC
 AAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGACCCAAAGGGAAAATCGTGGACCTGGT
 CAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTGTGCTGCCCTGGTAACATACATCTTCAAAGGCA
 AATGGGAGAGACCCCTCGAACGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGGACTTCCACGTGGACCAG
 GTGACCACCGTGAAGGTGCCATGATGAAGCGGTTAGGCATGTTCAACATCCAGCACTG
 CAAGAACGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGCAACGCCACCGCCATCT
 TCTCCTGCCGACGAGGGAAACTACAGCACCTGGAAAACGAACACTACCCACGACATC
 ATCACCAAGTTCTGGAAAACGAAGACAGAAGGAGGCCAGCCTGCATCTGCCAAACT 40
 GAGCATTACTGGAACCTACGATCTGAAGTCCGTGCTGGGTCACACTGGGCATACCAAGG
 TCTTCAGCAATGGGCCGACCTCAGCGGGGTACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGC
 AAGGCCGTGCACAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACCGAAGGCCGCTGGGC
 CATGTTCTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCT
 TTGTCTTCTGATGATGAAACAAAACCAAGTCTCCCTTTCATGGAAAAGTGGTG
 AACCCCACCCAAAAATAA

【0598】

(配列番号98) h A A T センス鎖、非鑄型。ランダム_18%_T。

ATGCCGTCTTCTGTCTCGTGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCC
 CGTCTCCCTGGCTGAGGACCCCCAGGGAGATGCCGCCAGAACAGACACATCCCACC 50

ATGACCAGGACCACCCAACCTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCCGAGTTGCCTTC
 AGCCTATAACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACAGCACCAACATCTTCTTCCCCAGT
 GAGCATGCCACAGCCTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCCACACCCACGACG
 AAATCCTGGAGGGCCTGAATTCAACCTCACGGAGATCCCGGAGGCTCAGATCCATGAA
 GGCTTCCAGGAACTCCTCCGGACCCTCAACCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC
 CGGCAATGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTCCTGGAGGATG
 TTAAAAAGCTGTACCAACAGCGAACGCTTACCGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC
 AAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGACCCAAAGGGAAAATCGTGGACCTGGT
 CAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTGTGCTGCTGGTGAATTACATCTTAAAGGCA
 AATGGGAGAGACCCCTTGAAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCA
 GTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGGTTAGGCATGTTAACATCCAGCACTG
 CAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGCAATGCCACCGCCATCT
 TCTCCTGCCTGATGAGGGAAACTACAGCACCTGGAAAACGAAACTCACCCACGACATC
 ATCACCAAGTTCCCTGGAAAATGAAGACAGAAGGTCTGCCAGCTTACACTACCCAAACT
 GAGCATTACTGGAACCTACGATCTGAAGTCCGTGCTGGCCAACACTGGCATCACTAAGG
 TCTCAGCAACGGGCTGACCTCTCCGGGTACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGC
 AAGGCCGTGCACAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACCGAAGCTGCCGGGC
 CATGTTCTGGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCT
 TTGTCTCCTGATGATCGAACAAATACCAAGAGCCCCCTTTCATGGAAAAGTGGTG
 AACCCCACCCAAAAATAA

10

【 0 5 9 9 】

(配列番号 99) h A A T センス鎖、非鑄型。ランダム_20%_T。

ATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGCATCCTCCTGCTGGCAGGCCGTGCTGCCCTGGTCCC
 TGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTGCCAGAAGACAGATAACATCCCACC
 ATGATCAGGATCACCCAACCTCAACAAGATCACCCCCAACCTGGCTGAGTTGCCTTC
 AGCCTATAACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCCCCAGT
 GAGCATCGCTACAGCCTCGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATG
 AAATCCTGGAGGGCCTGAATTCAACCTCACGGAGATTCCGGAGGCCAGATCCATGAA
 GGCTTCCAGGAACTCCTCCGTACCCCTAACCAAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC
 CGGCAATGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGCTAGTGGATAAGTTTGAGGATG
 TTAAAAAGCTGTACCAACAGCGAACGCTTCACTGTCAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCC
 AAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTACTCAAGGGAAAATTGTGGATTGGT
 CAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCAAAGGCA
 AATGGGAGAGACCCCTTGAAAGTCAAGGACACCGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCA
 GTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGGTTAGGCATGTTAACATCCAGCACTG
 TAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGCAATGCCACCGCCATCT
 TCTCCTGCCTGATGAGGGAAACTACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCACGATATC
 ATCACCAAGTTCCCTGGAAAATGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCTTACATTACCCAAACT
 GAGCATTACTGGAACCTACGATCTGAAGTCCGTGCTGGGTCAACTGGCATCACTAAGG
 TCTCAGCAACGGGCTGACCTCTCCGGGTACAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCC
 AAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGC
 CATGTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCT
 TTGTCTCCTGATGATCGAACAAATACCAAGAGCCCCCTTTCATGGAAAAGTGGTG
 AACCCCACCCAAAAATAA

30

【 0 6 0 0 】

(配列番号 100) T E V - h A A T - X b G センス鎖、非鑄型。3'__最低__T。(1
 6 8 9 n t)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAGCAATTCTGAAA
 TTTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCCGAGCAGCGTCAGCTGGGCATCCTCCTGC

40

TGGCAGGCCTGTGCTGCCCTGGTCCCCGTAGCCTGGCGAGGAACCCCAAGGGAGACGCC
 GCCCAGAACAGACACAAGCCACCACGACCAGGACCACCAACCTCAACAAGATCAC
 CCCAACCTGGCCAGTTGCCCTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACA
 GCACCAACATCTTCTTCAGCCCAGTGAGCATGCCACAGCCTCGCAATGCTCAGCCTG
 GGGACCAAGGCCACACCACGACGAAATCCTGGAGGGCTGAACCTCAACCTCACGG
 GATCCCAGGCCCAGATCCACGAAGGCTCCAGGAACCTCCGGACCCCTCAACCAGC
 CAGACAGCCAGCTCAGCTGACCACCGGCAACGGCTGTTCTCAGCGAGGGCTGAAG
 CTAGTGGACAAGTTCTGGAGGACGTGAAAAAGCTGTACACAGCGAAGCCTCACCGT
 CAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAAGGGCA
 CCCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGTCAAGGAGCTGGACAGAGACACAGTGTTCGCCCTG
 GTGAACATACATCTTCAAAGGAAATGGGAGAGACCCCTCGAAGTCAAGGACACCGA
 GGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCATGATGAAGCGGC
 TGGGCATGTTCAACATCCAGCACTGCAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA
 TACCTGGCAACGCCACCGCCATCTTCTCCTGCCGACGAGGGAAACTACAGCACCT
 GGAAAACGAACTCACCCACGACATCATCACCAAGTTCTGGAAAACGAAGACAGAAGGA
 GCGCCAGCCTGCACCTGCCAAACTGAGCATCACCGAACCTACGACCTGAAGTCCGTG
 CTGGGCCACTGGCATCACCAAGGTCTCAGCAACGGGGCACCTCAGGGGTAC
 AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGCAAGGCCGTGACAAGGCCGTGCTGACCATCGACG
 AGAAAGGGACCGAAGCCGCCATGTTCTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCC
 CCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCTCGTCTTCTGATGATCGAACAAACACCAAGAG
 CCCCCTCTCATGGAAAAGTGGTAACCCCACCCAAAATAACTCGAGCTAGTGA
 ACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTAAGCT
 ACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
【0601】

(配列番号101) TEV-hAAT-XbGセンス鎖、非鑄型。3'__16%__T。(1689nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAAA
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGCCGTCTCTGTCTCGTGGGCATCCTCCTGCT
 GGCAGGCCTGTGCTGCCCTGGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTG
 CCCAGAACAGATACATCCCACCATGATCAGGATCACCCAAACCTCAACAAGATCAC
 CCCAACCTGGCTGAGTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAAGTCCAACAG
 CACCAATATCTTCTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTGAATGCTCTCCCTGG
 GGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAATCCTGGAGGGCTGAACCTCAACCTCACGGAG
 ATCCCGAGGCCAGATCCACGAAGGCTTCCAGGAACCTCCGGACCCCTCAACCAGCC
 AGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAACGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGC
 TAGTGGACAAGTTCTGGAGGACGTGAAAAAGCTGTACACAGCGAAGCCTCACCGTC
 AACCTGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAAGGGCAG
 CCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGTCAAGGAGCTGGACAGAGACACAGTGTTCGCCCTGG
 TGAACATACATCTTCAAAGGCAAATGGGAGAGACCCCTCGAAGTCAAGGACACCGAG
 GAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCATGATGAAGCGGCT
 GGGCATGTTCAACATCCAGCACTGCAAGAACGACTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAAT
 ACCTGGCAACGCCACCGCCATCTTCTCCTGCCGACGAGGGAAACTACAGCACCTG
 GAAAACGAACTCACCCACGACATCATCACCAAGTTCTGGAAAACGAAGACAGAAGGA
 CGCCAGCCTGCACCTGCCAAACTGAGCATCACCGAACCTACGACCTGAAGTCCGTG
 TGGCCAACCTGGCATACCAAGGTCTCAGCAACGGGGCGACCTCAGCGGGGTACA
 GAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGCAAGGCCGTGACAAGGCCGTGCTGACCATCGACGA

10

20

20

30

40

50

GAAAGGGACCGAACGCCGGGCCATGTTCTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCC
 CCGAGGTCAAGTCAACAAACCCCTCGTCTTCTGATGATCGAACAAAACACCAAGAGC
 CCCCTCTCATGGAAAAGTGGTAACCCCACCCAAAAATAACTCGAGCTAGTGA
 CTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTA
 CATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCACCCAAAAATGTAGCCATTCTGATCTG
 CTCCTAATAAAAAGAAAGTTCTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 0 2 】

(配列番号 1 0 2) T E V - h A A T - X b G センス鎖、非鑄型。 3'__18%__T。 (10
 1 6 8 9 n t)

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAA
 TTTTCAACATTACGAACGATAGCCATGCCGTCTCTGTCTCGTGGGCATCCTCCTGCT
 GGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTG
 CCCAGAACAGACAGATACTCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTCAACAAGATCACC
 CCCAACCTGGCTGAGTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAG
 CACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTGCAATGCTCTCCCTGG
 GGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTCAACCTCACGGAG
 ATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGGCTTCCAGGAACCTCCGTACCCCTCAACCAGCC 20
 AGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGC
 TAGTGGATAAGTTTGGAGGATGTTAAAAGTTGTAACACTCAGAACGCTTCACTGTC
 AACCTCGGGACACCGAACAGAGGCCAAGAACAGATCAACGATTACGTGGAGAACGGGTAC
 TCAAGGGAAAATTGTGGATTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTGCTCTGG
 TGAATTACATCTTCTTCAAAGGCAAATGGGAGAGACCCCTCGAAGTCAAGGACACCGAG
 GAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCATGATGAAGCGGCT
 GGGCATGTTCAACATCCAGCACTGCAAGAACGCTGAGCAGCTGGTGCTGCTGATGAAAT 30
 ACCTGGGCAACGCCACCGCCATCTTCTGCCGACGAGGGAAACTACAGCACCTG
 GAAAACGAACTCACCCACGACATCATCACCAAGTCTGGAAAACGAAGAACAGAACAG
 CGCCAGCCTGCACCTGCCAAACTGAGCATCACCGAACCTACGACCTGAAGTCCGTGC
 TGGGCCAACTGGCATCACCAAGGTCTTCAGCAACGGGCCACCTCAGCGGGGTCAACA
 GAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGCAAGGCCGTGACAAGGCCGTGCTGACCATCGACGA
 GAAAGGGACCGAACGCCGGGCCATGTTCTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCC
 CCGAGGTCAAGTCAACAAACCCCTCGTCTTCTGATGATCGAACAAAACACCAAGAGC
 CCCCTCTCATGGAAAAGTGGTAACCCCACCCAAAAATAACTCGAGCTAGTGA
 CTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTA
 CATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCACCCAAAAATGTAGCCATTCTGATCTG
 CTCCTAATAAAAAGAAAGTTCTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 0 3 】

(配列番号 1 0 3) T E V - h A A T - X b G センス鎖、非鑄型。 3'__20%__T。 (40
 1 6 8 9 n t)

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAA
 TTTTCAACATTACGAACGATAGCCATGCCGTCTCTGTCTCGTGGGCATCCTCCTGCT
 GGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCTG
 CCCAGAACAGACAGATACTCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTCAACAAGATCACC
 CCCAACCTGGCTGAGTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAG
 CACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTGCAATGCTCTCCCTGG 50

【 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、非鑄型。5'__16%__T。(1689nt)

AGGAAACTTAAGTCACACACAATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAGCAATTCTGAAAA
TTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCCAGCGAGCGTCAGCTGGGGCATCCTCTGC
TGGCAGGCCTGTGCTGCCGGTCCCCGTCAGCCTGCCAGGGACCCCCAGGGAGACGCC
GCCAGAGACAGACACAAGCCACCACGACCAGGACCACCCAACCTCAACAAAGATCAC
CCCCAACCTGGCCGAGTTGCCCTCAGCCTATAACCAGCAGCTGGCACACCAGAGCAACA
GCACCAACATCTTCTCAGCCCAGTGAGCATGCCACAGCCTCGCAATGCTCAGCCTG
GGGACCAAGGGCGACACCCACGACGAAATCCTGGAGGGCTGAACCTAACCTCACGGA
GATCCCAGGGCCCAGATCCACGAAGGCTTCAGGAACCTCCTCCGGACCCCTAACCCAGC
CAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGCAACGCCCTGTTCTCAGCGAGGGCTGAAG
CTAGTGGACAAGTCTGGAGGACGTGAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTACCGT
CAACTCAGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAACGGCA
CCCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGCAAGGAGCTGGACAGAGACACAGTGTTCGCCCTG
GTGAACATACATCTTCTCAAAGGCAAATGGGAGAGACCCCTCGAAGTCAAGGACACCGA
GGAAGAGGACTTCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCATGATGAAGCGGC
TGGGCATGTTCAACATCCAGCACTGCAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA
TACCTGGCAACGCCACCGCCATCTTCTGCCGACGAGGGAAACTACAGCACCT
GGAAAACGAACTCACCCACGACATCATACCAAGTCTGGAAAACGAAGACAGAAGGA
GCGCCAGCCTGCACCTGCCAAACTGAGCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCTG
CTGGGTCAACTGGCATCACTAAGGTCTCAGCAATGGGCTGACCTCTCCGGGGTCAC
AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACG
AGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGCCATGTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCC
CCCGAGGTCAAGTCAACAAACCCCTTGTCTTAATGATTGAACAAATACCAAGTC
TCCCCCTTCACTGGAAAAGTGGTAATCCCACCCAAAAATAACTCGAGCTAGTGA
ACTAGGATCTGGTTACCAACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTAAGCT

【 0 6 0 5 】

(配列番号 105) T E V - h A A T - X b G センス鎖、非鑄型。5'__18%__T。(1689nt)

AGGAAACTTAAGTCACACACAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAAA
TTTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCCAGCGAGCGTCAGCTGGGGCATCCTCTGC
TGGCAGGCCTGTGCTGCCGGTCCCCGTCAAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGACGCC
GCCAGAGACAGACACAAGCCACCACGACCAGGACCACCCAACCTCAACAAAGATCAC
CCCCAACCTGGCCGAGTTGCCCTCAGCCTATAACCAGCAGCTGGCACACCAGAGCAACA
GCACCAACATCTTCTTCAGCCCAGTGAGCATGCCACAGCCTCGCAATGCTCAGCCTG
GGGACCAAGGGCAGACACCCACGACGAAATCCTGGAGGGCTGAACCTAACCTCACGGA
GATCCCGGAGGCCAGATCCACGAAGGCTTCCAGGAACCTCCTCCGGACCCCTAACCCAGC
CAGACAGCCAGCTCCAGTGACCACCGCAACGGCCTGTCCTCAGCGAGGGCCTGAAG
CTAGTGGACAAGTCTGGAGGACGTAAAAAGCTGTACCACAGCGAAGCCTTACCGT
CAACTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGACTACGTGGAGAAGGGCA
CCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTGCTCTG
GTGAATTACATCTTCTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCCTTGAAGTCAAGGACACCAGA
GGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCTATGATGAAGCGTT
TAGGCATGTTAACATCCAGCACTGTAAGAAGCTGTCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA
TACCTGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCATGAGGGAAACTACAGCACCT
GGAAAATGAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTCTGGAAAATGAAGACAGAAGGT
CTGCCAGCTTACATTACCCAAACTGTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCGTG
CTGGGTCAACTGGCATCACTAAGGTCTCAGCAATGGGCTGACCTCTCGGGGTCAC
AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACG
AGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGCCATGTTTAGAGGCCATACCCATGTCATCCCC
CCCGAGGTCAAGTCAACAAACCTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTC
TCCCCTCTTACGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAATAACTCGAGCTAGTGACTG
ACTAGGATCTGGTACCAACTAACCGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTAAGCT
ACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCACCCAAAATGTAGCCATTCTGATCT
GCTCCTAATAAAAAGAAAGTCTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAA

【 0 6 0 6 】

(配列番号 106) TEV-hATT-XbG センス鎖、非鋳型。5'—20%—T。(1689nt)

AGGAAACTTAAGTCACACACATATAACAAAACAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAA
TTTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCCAGCGAGCAGCTGGGGCATCCTCCTGC
TGGCAGGCCTGTGCTGCCGGTCCCCGTCAAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGACGCC
GCCAGAAGACAGACACAAGCCACCACGACCAGGACCACCCAACCTCAACAAAGATCAC
CCCCAACCTGGCCGAGTTGCCCTCAGCCTATAACGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACA
GCACCAACATCTTCTTCAGCCCAGTGAGCATGCCACAGCCTTGCAATGCTCTCCCTG
GGGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTCAACCTCACGGA
GATTCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGGCTCCAGGAACCTCCTCCGTACCCCTAACCCAGC
CAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTCCCTCAGCGAGGGCCTGAAG
CTAGTGGATAAGTTTGGAGGATGTTAAAAAGTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGT

10

20

30

40

50

CAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTA
 CTCAAGGGAAAATTGTGGATTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTGCTCTG
 GTGAATTACATCTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTGAGTCAAGGACACCGA
 GGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGTT
 TAGGCATGTTAACATCCAGCACTGTAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA
 TACCTGGCAATGCCACCGCCATCTTCTCCTGCCTGATGAGGGAAACTACAGCACCT
 GGAAAATGAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTTCTGGAAAATGAAGACAGAAGGT
 CTGCCAGCTTACATTTACCCAAACTGTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGTCCGTG
 CTGGGTCAACTGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGCTGACCTCTCCGGGTAC
 AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACG
 AGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGCCATGTTTAGAGGCCATACCCATGTCATCCCC
 CCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCCTTGTCTTAAATGATTGAACAAAATACCAAGTC
 TCCCCTCTCATGGAAAAGTGGTAATCCCACCCAAAATACTCGAGCTAGTACTG
 ACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTAAGCT
 ACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCACCCAAAATGTAGCCATTGTATCT
 GCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 0 7 】

(配列番号 107) T E V - h A A T - X b G センス鎖、非鑄型。ランダム_16%_
 T。(1689nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCCTGAAAA
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGCCAGCGAGCAGCGTCTCGTGGGCATCCTCCTGC
 TGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCCGTCAAGCCTGGCCGAGGACCCCCAGGGAGATGCT
 GCCCAGAAGACAGACACATCCCACCAAGCAGGACCAACCTCAACAAGATCAC
 CCCCACCTGGCTGAGTCGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACA
 GCACCAATATCTCTTCAGCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTCGCAATGCTCAGCCTG
 GGGACCAAGGCCACCCACGATGAAATCCTGGAGGGCTGAATTCAACCTCACGGA
 GATCCCAGGCTCAGATCCACGAAGGCTCCAGGAACCTCCGGACCCCTCAACCAGC
 CAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAACGGCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAG
 CTAGTGGACAAGTTCTGGAGGACGTTAAAAGCTGTACACAGCGAAGCCTCACCGT
 CAACTTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGCA
 CCCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTGTGCCCC
 GTGAACTACATCTCTTCAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTCGAAGTCAAGGACACCGA
 GGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCATGATGAAGCGGT
 TAGGCATGTTAACATCCAGCACTGCAAGAAGCTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA
 TACCTGGCAACGCCACCGCCATCTTCTGCCTGCCGACGAGGGAAACTACAGCACCT
 GGAAAACGAACTCACCCACGACATCATCACCAAGTTCTGGAAAACGAAGACAGAAGGA
 GCGCCAGCCTGCATCTGCCAAACTGAGCATTACTGGAACCTACGATCTGAAGTCCGTG
 CTGGGTCAACTGGCATACCAAGGTCTTCAGCAATGGGGCGACCTCAGCGGGTAC
 AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGCAAGGCCGTGCACAAGGCTGTGCTGACCATCGACG
 AGAAAGGGACCGAAGCCGCTGGGCCATGTTCTGGAGGCCATACCCATGAGCATCCCC
 CCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCCTTGTCTTCTGATGATCGAACAAAACACCAAGTC
 TCCCCTCTCATGGAAAAGTGGTAACCCACCCAAAATACTCGAGCTAGTACTG
 ACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTAAGCT
 ACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCACCCAAAATGTAGCCATTGTATCT
 GCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10

20

30

40

50

【0608】

(配列番号108) T E V - h A A T - X b G センス鎖、非鑄型。ランダム_18%_T。(1689nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAGCAATTCTGAAAAA
 TTTCACCATTAACGATAGCCATGCCGTCTCTGTCTCGTGGGCATCCTCCTGCT
 GGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCCGTCTCCCTGGCTGAGGACCCCCAGGGAGATGCCG
 CCCAGAAGACAGACACATCCCACCATGACCAGGACCACCCAACCTCAACAAGATCACC
 CCCAACCTGGCCGAGTTGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGAGCAACAG
 CACCAACATCTTCTCTCCCCAGTGAGCATGCCACAGCCTTGCAATGCTCTCCCTGG 10
 GGACCAAGGCCACACCCACGACGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTCAACCTCACGGAG
 ATCCCGGAGGCTCAGATCCATGAAGGCTTCAGGAACCTCCGGACCCCTAACCGAGCC
 AGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAGC
 TAGTGGATAAGTCCTGGAGGATGTTAAAAGCTGTACACAGCGAAGCCTTCACCGTC
 AACTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGCAC
 CCAAGGGAAAATCGTGGACCTGGCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTGTGCTCTGG
 TGAATTACATCTTCTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCCTTGAAAGTCAAGGACACCGAG
 GAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGGTT
 AGGCATGTTAACATCCAGCACTGCAAGAAGCTGAGCAGCTGGTGCTGCTGATGAAAT
 ACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTCTTGCCTGATGAGGGAAACTACAGCACCTG
 GAAAACGAACTCACCCACGACATCATCACCAAGTTCTGGAAAATGAAGACAGAAGGTC 20
 TGCCAGCTTACACTTACCCAAACTGAGCATTACTGGAACCTACGATCTGAAGTCCGTGC
 TGGGCCACTGGCATTCAAGGTCTTCAGCAACGGGCTGACCTCTCCGGGTCAACA
 GAGGAGGCACCCCTGAAGCTCAGCAAGGCCGTGACAAGGCTGTGCTGACCATGACGA
 GAAAGGGACCGAAGCTGCCGGGCATGTTCTGGAGGCCATACCCATGTCATCCCC
 CCGAGGTCAAGTCAACAAACCCCTTGTCTTCTGATGATCGAACAAAATACCAAGAGC
 CCCCTTTCATGGAAAAGTGGTAACCCACCCAAAATAACTCGAGCTAGTGA
 CTAGGATCTGGTTACCACTAACCCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTA
 CATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTCTCCCCAAAATGTAGCCATTGTTCTG 30
 CTCCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA
 【0609】

(配列番号109) T E V - h A A T - X b G センス鎖、非鑄型。ランダム_20%_T。(1689nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAGCAATTCTGAAAAA
 TTTCACCATTAACGATAGCCATGCCGTGAGCAGCGTCAGCTGGGCATCCTCCTGCT
 TGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCCGTCTCCCTGGCTGAGGATCCCCAGGGAGATGCT
 GCCCAGAAGACAGATAACATCCCACCATGATCAGGATCACCCAACCTCAACAAGATCAC 40
 CCCCAACCTGGCTGAGTTGCCTTCAGCCTATACCGCCAGCTGGCACACCAGTCCAACA
 GCACCAATATCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTCGCAATGCTCTCCCTG
 GGGACCAAGGCTGACACTCACGATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTCAACCTCACCGA
 GATTCCGGAGGCCAGATCCATGAAGGCTCCAGGAACCTCCGTACCCCTCAACCGAC
 CAGACAGCCAGCTCAGCTGACCACCGGCAATGGCCTGTTCTCAGCGAGGGCCTGAAG
 CTAGTGGATAAGTTGGAGGATGTTAAAAGCTGTACACAGCGAACGCCTTCACTGT
 CAACTCGGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTACGTGGAGAAGGGTA
 CTCAAGGGAAAATTGTGGATTGGCAAGGAGCTTGACAGAGACACAGTTTGCTCTG
 GTGAATTACATCTTCTTCAAAGGCAAATGGGAGAGACCCCTTGAAAGTCAAGGACACCGA
 GGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCTATGATGAAGCGGT 50

TAGGCATGTTAACATCCAGCACTGTAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA
 TACCTGGGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGGGGAAACTACAGCACCT
 GGAAAATGAACTCACCCACGATATCATCACCAAGTTCTGGAAAATGAAGACAGAAGGA
 GCGCCAGCTTACATTTACCCAAACTGAGCATTACTGGAACCTACGATCTGAAGTCCGTG
 CTGGGTCAACTGGCATCACTAAGGTCTTCAGCAACGGGCTGACCTCTCCGGGTAC
 AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACG
 AGAAAGGGACTGAAGCTGCTGGGCATGTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCC
 CCCGAGGTCAAGTTAACAAACCTTGTCCTGATGATGAGCAACAAAATACCAAGAG
 CCCCCTCTCATGGAAAAGTGGTAATCCCACCCAAAATACTCGAGCTAGTGA
 ACTAGGATCTGGTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTAAGCT
 ACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCACATTCTAGAAAAAAA
 AAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
【0610】

(配列番号110) TEV-hAT-XbG ARC-mRNA。3'__最低__T。(1689nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUC
 AGCAUUUCUACUUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUU
 UCUGAAAAUUUCACCAUUUACGAACCGAUAGCCAUGCCGAGCAGCGUCAGCUGGGCA
 UCCUCCUGCUGGCCAGGCGUGCCUGGUCCCCGUCAGCCUGGCCAGGGACCCCCA 20
 GGGAGACGCCGCCAGAAGACAGACACAAGCCACCAAGCAGGACCAACCUUCA
 ACAAGAUACCCCCAACCUUGGCCAGUUCGCCUUCAGCCAGUGAGCAUCGCCACAGCCUUCGCA
 CCAGAGCAACAGCACCAACAUCUUCUUCAGCCAGUGAGCAUCGCCACAGCCUUCGCA
 AUGCUCAGCCUGGGACCAAGGCCGACACCCACGACGAAAUCUGGGAGGGCUGA
 UCAACCUCACGGAGAUCCGGAGGCCAGAUCCACGAAGGCUUCCAGGAACUCCUC
 GACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGCAACGCCUGUUC
 AGCGAGGGCCUGAAGCUAGUGGACAAGUUCUGGGAGGACGUGAAAAAGCUGUAC
 GCGAAGCCUUCACCGUCAACUUCGGGACACCGAAGAGGCCAAGAACAGAUCAACGA
 CUACGUGGAGAAGGGCACCCAGGGAAAUCUGUGGACCUGGUCAAGGAGCUGGACAGA 30
 GACACAGUGUUCGCCUGGUAGUACAUCAUCUUCUCAAGGAAAUGGGAGAGACCC
 UCGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUUCACGUGGACCAGGUGACCACCGUGAA
 GGUGCCCAUGAUGAAGCGGCUGGGCAUGUUCAACAUCCAGCACUGCAAGAAGCUGAGC
 AGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUCUGGGCAACGCCACCGCAUCUUCUUCUGCCCG
 ACGAGGGAAACUACAGCACCUUGGAAAACGAACUCACCCACGACAUCACCAAGUU 40
 CCUGGAAAACGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCCUGGCCAACUGAGCAUCACC
 GGAACCUACGACCUUGAAGGUCCUGGUCCACUUGGGCAUCACCAAGGUCUUCAGCA
 ACGGGGCCGACCUCAGCGGGUCACAGAGGGACCCUGAAGCUCAGCAAGGCCGU
 GCACAAAGGCCGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACCGAAGGCCGGGGCAUGUUC
 CUGGAGGCCAUACCAUGAGCAUCCCCCGAGGUCAAGUCAACAAACCUUCGUCU
 UCCUGAUGAUCGAACAAACACCAAGAGCCCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGGUGAACCC
 CACCCAAAAAAUACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGCC
 UCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUAGCUACAUAAUACCAACUACACUACAAAAU
 GUUGUCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUACUGCUCCUAAUAAAAGAAAGUUUCUUC
 ACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA
【0611】

(配列番号111) TEV-hAT-XbG ARC-mRNA。3'__16%__T。(1689nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUUCUACUUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUUACCAUUUACGAACGAUCAGCCAUUGCCGUCCUGUCUCCUGGGC
 AUCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCCUGGUCCUGUCUCCUGGGCUGAGGAUC
 AGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGAUACAUCCCACCAUGAUCAGGAUCACCCAA
 CAACAAGAUACACCCCCAACCUUGGCUGAGUUCGCCUUCAGCCUAUACCGCCAGCUGGCA
 CACCAGUCCAACAGCACCAAAUACUUCUUCUCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUG
 CAAUGCUCUCCUGGGACCAAGGCUGACACUCACGAUGAAAUCUGGAGGGCUGAA
 CUUCAACCUCACGGAGAUCCCAGGCCCAGAUCCACGAAGGCUUCCAGGAACUCCUC
 CGGACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGAACGGCCUGU
 10 UCAGCGAGGCCUGAAGCUAGUGGACAAGGUUCUGGAGGACGUGAAAAGCUGUACCA
 CAGCGAAGCCUUCACCGUCAACUUCGGGACACCGAAGAGGCCAGAAAACAGAUCAAC
 GACUACGUGGAGAAGGGCACCAAGGGAAAUCUGUGGACCUUGGUCAAGGAGCUGGACA
 GAGACACAGUGUUCGCCUGGUGAACUACAUUUCAAGGCAAAUGGGAGAGACC
 CUUCGAAGUCAAGGACACCAGGAGAACUACUCCACGUGGACCAAGGUGACCACCGUG
 AAGGUGCCCAUGAUGAAGCGGCUGGGCAUGUUCAACAUCCAGCACUGCAAGAAGCUGA
 GCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUCUGGGCAACGCCACCGCAUCUUCUCCUGCC
 CGACGAGGGAAACUACAGCACCGUGGAAACGAACUCACCCACGACAUCAUCACCAAG
 UUCCUGGAAAACGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCCUGCACUCCAAACUGAGCAUCA
 CCGGAACCUACGACCUGAAGUCCGUGCUGGGCAACUGGGCAUCACCAAGGU
 20 CAGGCCGACCUUCAGGGGUCACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCAGCAAGGCC
 GUGCACAAGGCCUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACCGAACGCCGGGCAUGU
 UCCUGGAGGCCAUACCAUGAGCAUCCCCCGAGGUCAAGUCAACAAACCCUUCGU
 CUUCCUGAUGAUCAACAAACCCAAGAGCCCCCUCUUCUCAUGGGAAAAGUGGUG
 CCCACCCAAAAAAACUCUGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACU
 CCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUAAUACCAACUUACUUACAAA
 AUGUUGUCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUACUGCUCCUAAUAAAAGAAAGUUUCU
 UCACAUUCUAGAA
 AAA
 30 AAAAAAAAAAAAAA
【 0 6 1 2 】
 (配列番号 112) TEV - h A A T - X b G A R C - m R N A 。 3' _ 18% _ T。
 (1 6 8 9 n t)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUUCUACUUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUUACCAUUUACGAACGAUCAGCCAUUGCCGUCCUGUCUCCUGGGC
 AUCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCCUGGUCCUGUCUCCUGGGCUGAGGAUC
 AGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGAUACAUCCCACCAUGAUCAGGAUCACCCAA
 CAACAAGAUACACCCCCAACCUUGGCUGAGUUCGCCUUCAGCCUAUACCGCCAGCUGGCA
 CACCAGUCCAACAGCACCAAAUACUUCUUCUCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUG
 CAAUGCUCUCCUGGGACCAAGGCUGACACUCACGAUGAAAUCUGGAGGGCUGAA
 UUUCAACCUCACGGAGAUUCCGGAGGCUCAGAUCCAGGAAGGCUUCCAGGAACUCCUC
 CGUACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGAACGGCCUGU
 40 UCAGCGAGGCCUGAAGCUAGUGGAAAGGUUUUUUGGAGGAUGUUAAAAGUUGUACC
 ACUCAGAAGCCUUCACUGUCAACUUCGGGACACCGAAGAGGCCAGAAACAGAUCAA
 CGAUUACGUGGAGAAGGUACUCAAGGGAAAUGUGGUUUGGUCAAGGAGCUUGA
 CAGAGACACAGUUUUUGCUCUGGUGAAUUACAUUUCAUUCUCAAAGGCCAAU
 ACCCUUCGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUUCGUGGACCAAGGUGACC
 GUGAAGGUGCCCAUGAUGAAGCGGCUGGGCAUGUUCAACAUCCAGCACUGCAAGAAGC
 UGAGCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAACCUGGGCACGCCACCGCAUCUUCU
 50 UCCU

GCCCGACGAGGGAAACUACAGCACCUUGAAAACGAACUCACCCACGACAUCACC
AAGUUCCUGGAAAACGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCCUGCACCUGGCCAACUGAGCA
UCACCGGAACCUACGACCUGAAGUCCGUGCUGGGCAACUGGGCAUCACCAAGGU
CAGCAACGGGCCGACCUAGCAGGGUCACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCAGCAAG
GCCGUGCACAAGGCCGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACCGAAGCCGCCGGGCA
UGUUCUCCUGGAGGCCAUACCAUGAGCAUCCCCCGAGGUCAAGUCAACAAACCU
CGUCUUCUCCUGAUGAUCGAACAAACACCAAGAGCCCCCUCUUCAUGGGAAAAGUG
AACCCCACCCAAAAAAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAC
CAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUAC
AAAAGUUGUCCCCAAAAAGUAGCCAUCGUACUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUU
UCUUCACAUUCUAGAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
10

【0613】

(配列番号113) TEV-hAT-XbG ARC-mRNA。3'—20%—T。
(1689nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAACAAACGAACUCAAGCAAUCA
AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUUUAAAGCAAAGCAAUU
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGUAAGCCAUGCCGUCUUCUGUCUGGGC
AUCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCUGGCCUGGUCCUGUCUCCUGGCCUGAGGAU
20
AGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGAUACAUCACCAUGAUCAGGAUCACCCACCU
CAACAAGAUCACCCCCAACCUUGGCUGAGUUCGCCUUCAGCCUAAUACGCCAGC
CACCAUGGUCAACAGCACCAUAUCUUCUUCUCCAGUGAGCAUCGUACAGCCUU
CAAUGCUCUCCUGGGACCAAGGCUGACACUCAUGAAAUCUCCUGGAGGCCUG
UUUCAACCUCACGGAGAUUCCGGAGGCUCAGAUCAGAAGGGCUUCCAGGAACUC
CGUACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGGCAAUGGCC
UCAGCGAGGCCUGAAGCUAGUGGAUAAGUUUUUUGGAGGAUGUUAAAAGUUG
ACUCAGAAGCCUUCACUGUCAACUUCGGGACACCGAAGAGGCCAGAAACAGAU
CGAUUACGUGGAGAAGGUACUCAAGGAAAAUUGUGGUUUGGUCAAGGAGCUUG
CAGAGACACAGUUUUUGCUCUGGUGAAUUAUCUUCUUAAAAGGCAAUUGGGAG
30
ACCCUUUGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUUCGUGGACCGAGGACACC
GUGAAGGUGCCUAUGAUGAAGCGUUUAGGCAUGUUUACAUCAGCACUGUAAGA
CUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAACCUGGGCAAUGCCACCGCCAUCU
UGCCUGAUGAGGGAAACUACAGCACCUUGGAAAUGAACUCACCCACGAU
CAAGUUCCUGGAAAUGAAGACAGAAGGUCCAGCAGCUUACUUUACCCAAACUG
AUUACUGGAACCUAUGAUCUGAAGGUCCGUGCUGGGUCAACUGGGCAUCACCA
UUCAGCAACGGGCCGACCUCAGCGGGUCACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCAG
AGGCCGUGCACAAGGCCGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACCGAAGCCGCC
CAUGUUCUCCUGGAGGCCAUACCAUGAGCAUCCCCCGAGGUCAAGUCAACAA
UUCGUCUUCUCCUGAUGAUCGAACAAACACCAAGAGCCCCCUCUUCAUGGGAAA
UGG
40
UGAACCCACCCAAAAAAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCAC
ACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUAAUACCAACUUAC
ACAAAAAGUUGUCCCCAAAAAGUAGCCAUCGUACUGCUCCUAAUAAAAGAAAG
UUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【0614】

(配列番号114) TEV-hAT-XbG ARC-mRNA。5'—16%—T。
(1689nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAACGAACUCAAGCAAUCA
50

AGCAUUUCUACUUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCUUUCUUUAAAGCAAAGCAAUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGUAUAGCCAUGCCGAGCAGCGUCAGCUGGGCA
 UCCUCCUGCUGGCAGGCCUGCUGCCUGGUCCCCGUCAGCCUGGCCGAGGACCCCCA
 GGGAGACGCCGCCAGAACAGACAGACACAAGCCACCACGACCAGGACCACCCAAACCUCA
 ACAAGAUCACCCCCAACCUUGGCCAGUUCGCCUUCAGCCUUAUACCGCCAGCUGGCACA
 CCAGAGCAACAGCACCAACAUCUUCUUCAGCCCAGUGAGCAUCGCCACAGCCUUCGCA
 AUGCUCAGCCUGGGGACCAAGGCCGACACCCACGACGAAAUCCUGGAGGGCUGAUC
 UCAACCUCACGGAGAUCCGGAGGCCAGAUCCACGAAGGCUUCCAGGAACCUCCUCG
 GACCCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGGCAACGCCUGUUC
 AGCGAGGGCCUGAAGCUAGUGGACAAGUUCUGGAGGACGUGAAAAAGCUGUACCACA
 GCGAAGCCUUCACCGUCAACUUCGGGACACCGAAGAGGCCAAGAACAGAUCAACGA
 CUACGUGGAGAAGGGCACCCAGGGAAAUCGUGGACCUGGUCAAGGAGCUGGACAGA
 GACACAGUGUUCGCCUGGUGAACUACAUCUUCUCAAAGGAAAUGGGAGAGACCCU
 UCGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUUCACGUGGACCAGGUGACCACCGUGAA
 GGUGGCCAUGAUGAAGCGGCUGGGCAUGUUCAACAUCAGCACUGCAAGAAGCUGAGC
 AGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAACCUGGGCACGCCACGCCAUCUUCUCCUGCCG
 ACGAGGGAAACUACAGCACCUUGGAAAACGAACUCACCCACGACAUCAUCACCAAGUU
 CCUGGAAAACGAAGACAGAAGGAGCGCCAGCCUGCACUCCAAACUGAGCAUUACU
 GGAACCUAUGAUCUGAAGGUCCGUGCUGGUCAACUGGGCAUCACUAAGGUCUUCAGCA
 AUGGGCUGACCUCUCCGGGUACAGAGGGAGGCACCCUGAAGCUCUCCAAGGCCGU
 GCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACUGAAGCUGCUGGGCCAUGUUU
 UUAGAGGCCAUACCAUGUCUAUCCCCCGAGGUCAAGUCAACAAACCCUUUGUCU
 UCUUAAUGAUUGAACAAAAUACCAAGUCUCCCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGGUGAAUC
 CCACCCAAAAAAUACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGC
 CUCAAGAACACCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUACAAAA
 UGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUACUGCUCCUAAUAAAAGAAAGUUUCUU
 CACAUUCUAGAA
 AAAAAAAAAAAAAA
 【0615】

(配列番号115) TEV-hAAT-XbG ARC-mRNA。5'—18%—T。
 (1689nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUUCUACUUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCUUUCUUUAAAGCAAAGCAAUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGUAUAGCCAUGCCGAGCAGCGUCAGCUGGGCA
 UCCUCCUGCUGGCAGGCCUGCUGCCUGGUCCCCGUCAGCCUGGCCGAGGACCCCCA
 GGGAGACGCCGCCAGAACAGACACAAGCCACCACGACCAGGACCACCCAAACCUCA
 ACAAGAUCACCCCCAACCUUGGCCAGUUCGCCUUCAGCCUUAUACCGCCAGCUGGCACA
 CCAGAGCAACAGCACCAACAUCUUCUUCAGCCCAGUGAGCAUCGCCACAGCCUUCGCA
 AUGCUCAGCCUGGGACCAAGGCCGACACCCACGACGAAAUCCUGGAGGGCUGAUC
 UCAACCUCACGGAGAUCCGGAGGCCAGAUCCACGAAGGCUUCCAGGAACCUCCUCG
 GACCCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGGCAACGCCUGUUC
 AGCGAGGGCCUGAAGCUAGUGGACAAGUUCUGGAGGACGUGAAAAAGCUGUACCACA
 GCGAAGCCUUCACCGUCAACUUCGGGACACCGAAGAGGCCAAGAACAGAUCAACGA
 CUACGUGGAGAAGGGACCCAGGGAAAUCGUGGACCUGGUCAAGGAGCUGUUGACAGA
 GACACAGUUUUUGCUCUGGUGAAUACAUUCUUUAAAGGCAAAGGGAGAGACCC
 UUUGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUUCACGUGGACCAGGUGACCACCGUGA
 AGGUGCCUAUGAUGAAGCGUUUAGGCAUGUUUAACAUCCAGCACUGUAAGCUGU
 CCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAACCUGGGCAAUGCCACCGCCAUCUUCUCCUGCC
 UGAUGAGGGAAACUACAGCACCUUGGAAAUGAACUCACCCACGAAUCAUCACCAAG

10

20

30

40

50

UUCUGGAAAUGAAGACAGAAGGUCUGCAGCUUACAUUACCCAAACUGUCCAUU
 ACUGGAACCUAUGAUCUGAAGGUCCGUGCUGGGUCAACUGGGCAUCACUAAGGUCCUUC
 AGCAAUGGGCUGACCUCUCGGGUACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCUCCAAGG
 CCGUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACUGAAGCUGCUGGGCCAU
 GUUUUAGAGGCCAUACCAUGUCUAUCCCCCCGAGGUCAAGUCAACAAACCCUUU
 GUCUUCUAAUGAUUGAACAAAAUACCAAGUCUCCCCCUCUCAUGGGAAAAGUGGUG
 AAUCCCACCCAAAAAUACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAAC
 CAGCCUCAAGAACACCGAAUGGAGUCUAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUAC
 AAAAUGUUGUCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUACUGCUCCUAAUAAAAGAAAGUU
 UCUUCACAUUCUAGAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA

【0616】

(配列番号116) TEV-hAT-XbG ARC-mRNA。5'—20%—T。
 (1689nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUUAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGUAUGCCAUUGCCAGCAGCGUCAGCUGGGCA
 UCCUCCUGCUGGCAGGCCUGCCUGGUCCUGGCCAGCCUGGCCAGGGACCCCA
 GGGAGACGCCGCCAGAAGACAGACACAAGCCACCGACAGCAGGACCACCCAAUCA 20
 ACAAGAUACCCCCAACCUUGGCCAGUUUCGUUCAGCCUAUACGCCAGCUGGCCACA
 CCAGAGCAACAGCACCAACAUCUUCUUCAGCCAGUGAGCAUCGCCACAGCCUUUGCA
 AUGCUCUCCCUGGGACCAAGGCUGACACUCACGAUGAAUCCUGGAGGGCCUGAAUU
 UCAACCUCACGGAGAUUCGGAGGCUCAGAUCCAUGAAGGCUUCCAGGAACUCCUCG
 UACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGCAUUGGCCUGUUCUC
 AGCGAGGCCUGAAGCUAGUGGAUAAGUUUUUUGGAGGAUGUUAAAAGUUGUACCAC
 UCAGAAGCCUUCACUGUCAACUUCGGGACACCGAAGAGGCCAGAAACAGAUCAACG
 AUUACGUGGAGAAGGGUACUCAAGGGAAAUGUGGAAUUGGUCAAGGAGCUUGACA
 GAGACACAGUUUUGCUCUGGUGAAUUAUCUUCUUAAAAGGCAAUUGGGAGAGAC
 CCUUUGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUUCCACGUGGACCAGGUGACCACGU 30
 GAAGGUGCCUAUGAUGAAGCGUUUAGGCAUGUUUACAUCCAGCACUGUAAGAAGCU
 GUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAACCUGGGCAAUGCCACCGCCAUCUUCUCCUG
 CCUGAUGAGGGAAACUACAGCACCUUGGAAAAGAACUCACCCACGAUUAUCACCA
 AGUUCCUGGAAAAGAACAGACAGAAGGUCUGCCAGCUUACAUUACCCAAACUGUCCAU
 UACUGGAACCUAUGAUCUGAAGGUCCGUGCUGGGUCAACUGGGCAUCACUAAGGU
 CAGCAAUGGGCUGACCUCUCCGGGUACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCUCCAAG
 GCCGUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACUGAAGCUGCUGGGCCA
 UGUUUUAGAGGCCAUACCCAUUGUCUAUCCCCCCGAGGUCAAGUCAACAAACCCUU
 UGUCCUUCUAAUGAUUGAACAAAACCAAGUUCGUACUCCUUCUCAUGGGAAAAGUGGU
 GAAUCCACCCAAAAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAA 40
 CCAGCCUCAAGAACACCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUUACCAACUACACUUA
 CAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUACUGCUCCUAAUAAAAGAAAGU
 UUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA

【0617】

(配列番号117) TEV-hAT-XbG ARC-mRNA。ランダム—16%
 —T。(1689nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAGCAAAGCAAUUU

10

20

30

40

50

UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCCGAGCAGCGUCUCGUGGGCA
 UCCUCCUGCUGGCCAGGCCUGUGCUGCCUGGUCCCCGUCAGCCUGGCCGAGGGACCCCCA
 GGGAGAUGCUGCCCAGAACAGACACAUCCCACGACCAGGACCACCAACCUUC
 AACAAAGAACACCCCCAACCUUGGCUGAGUUCGCCUUCAGCCUAUACGCCAGCUGGCAC
 ACCAGAGCAACAGCACCAAUAUCUUCUUCAGCCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUCGC
 AAUGCUCAGCCUGGGACCAAGGCCGACACCCACGAUGAAAUCUGGAGGCCUGAAU
 UUCAACCUCACGGAGAUCCGGAGGCUCAGAUCCACGAAGGCCUUCAGGAACCUCC
 GGACCCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGCAACGCCUGUUC
 CAGCGAGGCCUGAAGCUAGUGGACAAGUUCUGGAGGACGUUAAAAGCUGUACCAC
 AGCGAACCCUUCACCGUCAACUUCGGGACACCGAACGCCAAGAAACAGAUCAACG
 AUUACGUGGAGAAGGGACCCAAAGGGAAAUCGUGGACCUGGUCAAGGAGCUUGACAG
 AGACACAGGUUUGCCCUGGUGAACUACAUUCUCAAGGCCAAAGGGAGAGACCC
 UUCGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGGAGACUUCACGUGGACCAGGUGACCACCGUGA
 AGGUGCCAUGAUGAAGCGGUUAGGCAUGUUCAACAUCCAGCACUGCAAGAACUGAG
 CAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAACCUGGGCAACGCCACCGCAUCUUCUCCUGGCC
 GACGAGGGAAACUACAGCACCUUGGAAACGAACUCACCCACGACAUCAUCACCAAGU
 UCCUGGAAACGAAGACAGAACGGAGCGCCAGCCUGCAUCUGCCAAACUGAGCAUUAC
 UGGAACCUACGAUCUGAAGGUCCGUGCUGGGUCAACUGGGCAUCACCAAGGUCUUCAGC
 AAUGGGCGACCUUCAGCGGGUCACAGAGGAGGACCCUGAACGUCAGCAAGGCCG
 UGCACAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACCAGGCCUGGGCCAUGUU
 CCUGGAGGCCAUACCAUGAGCAUCCCCCGAGGUCAAGUUCACAAACCCUUUGUC
 UUCCUGAUGAUCGAACAAACACCAAGUCUCCCCUUCUCAUGGGAAAAGUGGUGAACC
 CCACCCAAAAAAUACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGC
 CUCAAGAACACCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUAAUACCAACUUAACUUACACUUAACAAA
 UGUUGUCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAGAAAGUUUCUU
 CACAUUCUAGAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAA

【 0 6 1 8 】

(配列番号 118) T E V - h A A T - X b G A R C - m R N A 。 ランダム_18% 30

— T。 (1 6 8 9 n t)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAAACAUUAACAAACAAACGAUUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCCGUCUUCUGUCUGUGGGC
 AUCCUCCUGCUGGCCAGGCCUGUGCUGCCUGGUCCCCGUCUCCUGGCUGAGGACCCCC
 AGGGAGAUGCAGCCAGAACAGACACAUCCCACCAUGACCCAGGACCACCAACCUU
 CAACAAGAACACCCCCAACCUUGGGAGUUCGCCUUCAGCCUAUACGCCAGCUGGCA
 CACCAGAGCAACAGCACCAACAUUCUUCUCCAGUGAGCAUCGCCACAGCCUUUG
 CAAUGCUCUCCUGGGACCAAGGCCGACACCCACGACGAAUCCUGGAGGCCUGAA
 UUUCAACCUCACGGAGAUCCGGAGGCUCAGAUCCAUGAAGGCCUUCAGGAACUCCUC
 CGGACCCCUACCCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGCAAUGGCCUGUUC
 UCAGCGAGGCCUGAAGCUAGUGGAAAGGUUCUGGAGGAUGUUAAAAGCUGUACC
 ACAGCGAACGCCUUCACCGUCAACUUCGGGACACCGAACAGGAGGCCAAGAAACAGAUCAA
 CGAUUACGUGGAGAAGGGACCCAAAGGGAAAUCGUGGACCUGGUCAAGGAGCUUGAC
 AGAGACACAGUGUUUGCUCUGGUGAAUUAUCUUCUAAAAGGCAAAGGGAGAGA
 CCCUUUGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUUCACGUGGACCAGGUGACCACCG
 UGAAGGUGCCUAUGAUGAAGCGGUUAGGCAUGUUAAAACAUCCAGCACUGCAAGAAC
 UGAGCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAACCUGGGCAAUGCCACCGCAUCUUCUCCU
 GCCUGAUGAGGGAAACUACAGCACCUUGGAAACGAACUCACCCACGACAUCAUCACC
 AAGUUCUCCUGGAAAUGAAGACAGAACGGUCUGCCAGCUUACUUACCCAAACUGAGCA 50

10

【 0 6 1 9 】

(配列番号 119) T E V - h A A T - X b G A R C - m R N A。ランダム 20%

T_o (1 6 8 9 n t)

5'-cap-AGGAAACUUUAAGUCAACACAACAUUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUU
UCUGAAAAUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCCGAGCAGCGUCAGCUGGGCA
UCCUCCUGCUGGCAGGCCUGUGCUGCCUGGUCCCUGUCUCCUGGCUGAGGAUCCCCA
GGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGAUACAUCACCAUGAUCAGGAUCACCCAAACCUUC
AACAAAGAUCACCCCCAACCUUGGCUGAGUUUCGCCUUCAGCCUAUACGCCAGCUGGCAC
ACCAGUCCAACAGCACCAUAUCUUUCUUCUCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUCGC
AAUGCUCUCCCUGGGACCAAGGCUGACACUCACGAUGAAAUCUCCUGGAGGGCUGAAU
UUCAACCUCACGGAGAUUCCGGAGGCCAGAUCCAUGAAGGCUUCCAGGAACUCCUCC
GUACCCUCAACCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCGGCAAUGGCCUGUUCU
CAGCGAGGCCUGAAGCUAGUGGAUAAGUUUUUUGGAGGAUGUUAAAAGCUGUACCA
CAGCGAAGCCUUCACUGUCAACUUCGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAAC
GAUUACGUGGAGAAGGUACUCAAGGGAAAUAUGGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGAC
AGAGACACAGUUUUUUGCUCUGGUGAAUUUACUUCUUCAAAGGCAAUAGGGAGAGA
CCCUUUGAAGUCAAGGACACCGAGGAAGAGGACUUCACGUGGACCAGGUGACCACCG
UGAAGGUGCCUAUGAUGAAGCGGUUAGGCAUGUUCAACAUCCAGCACUGUAAGAAGC
UGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUCUCCUGGGCAAUGCCACCGCCAUCUUCUUCU
GCCUGAUGAGGGAAACUACAGCACCUUGGAAAUGAACUCACCCACGAUAUCAUCACC
AAGUUCCUGGAAAUGAAGACAGAAGGAGCGCAGCUUACAUUACCCAAACUGAGCA
UUACUGGAACCUACGAUCUGAAGGUCCUGCUGGGUCAACUGGGCAUCACUAAGGUCU
UCAGCAACGGGCUGACCUUCUCCGGGUCACAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCUCCAA
GGCCGUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGAAAGGGACUGAAGCUGCUGGGGCC
AUGUUUUUAGAGGCCAUACCAUGUCUAUCCCCCGAGGUCAAGUCAACAAACCCU
UUGUCUUCUGAUGAUCGAACAAAAUACCAAGAGCCCCCUCUUCUCAUGGGAAAAGUGG
UGAAUCCCACCCAAAAAAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCAUCU
ACCAGCCUCAAGAACACCCGAUGGAGUCUCAAGCUACAUUAACCAACUUACACUU
ACAAAAAUGUUGUCCCCAAAAUGUAGCCAUCGUACUGCUCCUAAUAAAAAGAAAG
UUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AA

20

【 0 6 2 0 】

実施例 E

ヒトアディポネクチン(hAdipo)の鋳型およびmRNA

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產生の結果を示す。鑄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、非鑄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鑄型を使用して、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。MESSANGER MAX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。先ず、ARC-mRNA（5MeOU）は、hAdipo mRNA（UTP）と比較して、全レベルの鑄型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、全レベルの鑄型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%のレベルの鑄型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、より低いレベルの鑄型T組成において増加しなかったため、より低い12~14%のレベルの鑄型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】

加えて、図8は、ARC-RNA（5MeOU）の翻訳効率がまた、N¹-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。

20

【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、鑄型の低下した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。鑄型の低下した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、より低い鑄型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の鑄型の組成を表9に示す。

【0626】

40

50

【表 9】

表 9: hAdipo の非鉄型スクレオチド 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 Adipo ORF 参照。センス鎖、非鉄型。NM_001177800.1:1
 36 - 870 ホモ・サピエンスアディポネクチン、(ADIPONQ) を含有する C1Q およびコラーゲンドメイン。

(配列番号 120)

atgctgtggagctgttactgctattagctctgcccggcatgaccaggaaaccacgactcaaggcc
 cggagtccgttccctgcggggctgcacaggtggatggcgccatccaggcatccggcc
 taatggggccccaggccgtatggcagagatggcacccctggtgagaagggtgagaaaggagatccaggtc
 ttatggcttaaggagacatcggtgaaacggagttaccgggtgaaggccccgaggcttccggaaat
 ccaaggcaggaaaggagaacctggagaagggtgcctatgtataccgctcagcattcagtgtggattggagac
 ttacgttactatccccaaacatgcattcgttaccaagatcttctacaatcagcaaaaccactatgtggctc
 cactggtaattccactgcaacattcgttactactttgcctaccacatcacagtctatatgaaggatgt
 gaagggtcagccttcaagaaggacaaggctatgcttccatgtacgtaccaggaaaataatgtggac
 caggcctccggctctgtgcattgcacatggggcaccaggcttccagggttatgggaaggag
 agcgtaatggactctatgctgataatgacaatgactccacacaggcttctaccatgacaccaact
 ga

30

【0628】

(配列番号 121) hAdipo センス鎖、非鉄型。3'__最低__T。

ATGCTGCTGGAGCCGTGCTACTGCTACTGGCCCTGCCCGCCACGACCAGGAAAC
 CACGACCCAAGGGCCGGAGTCCTGCTGCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGG
 TGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGACGGCAGAGAC
 GGCACCCCCGGGAGAAGGGCGAGAAAGGAGACCCAGGCCTGATGGCCCCAAGGGAGA
 CATCGGGGAAACCGGAGTACCCGGGGCGAAGGCCCCCGAGGGCTTCCGGGAATCCAAG
 GCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTACGTATAACCGCAGCGCATTAGCGTGG
 CTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCATCCGCTTACCAAGATCTTCTACAA
 CCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCGCAAATTCCACTGCAACATCCCCGGCTGT

40

50

ACTACTTCGCTTACCATCACAGTCTACATGAAGGACGTGAAGGTAGCCTTTCAAG
AAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAGTACCAAGGAAAACAACGTGGACCAGGC
CAGCGGCAGCGTGCCTCTGCACCTGGAGGTGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG
GGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACAACGACAACGACAGCACCTTCACAGGC
TTCCTGCTTACCATCACGACACCAACTGA

【 0 6 2 9 】

(配列番号 122) h A d i p o センス鎖、非錫型。3' - 14% T。

ATGCTGTTGCTGGGAGCTGTTCTACTGCTATTAGCTCTGCCCGGTACGACCAGGAAAC
CACGACTCAAGGGCCGGAGTCCTGCTTCCCTGCCAAGGGGGCTGCACAGGTTGGA
TGGCAGGGCATCCCAGGGCATCCGGGCCATAACGGGGCCCCAGGCCGGACGGCAGAGAC
GGCACCCCCGGGAGAAGGGCAGAAAGGAGACCCAGGCCTGATGGCCCCAAGGGAGA
CATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGCCGAAGGGCCCCGAGGCTTCCGGAAATCCAAG
GCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCCTACGTATACCGCAGCGCATTAGCGTGGGA
CTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCATCCGCTTACCAAGATTTCTACAA
CCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCGCAAATTCCACTGCAACATCCCCGGCTGT
ACTACTTCGCCTACCACATCACAGTCTACATGAAGGACGTGAAGGTAGCCTTCAAG
AAGGACAAGGCCATGCTGTTCACCTACGACCAGTACCGAGGAAAACAACGTGGACCAGGC
CAGCAGCGTGCCTGCACCTGGAGGTGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG
GGGAAGGAGAGCGGAACGGACTTACGCCACAACGACAACGACAGCACCTTCACAGGC
TTCCTGCTTACCACTACGACACCAACTGA

10

【 0 6 3 0 】

(配列番号 1 2 3) h A d i p o センス鎖、非錫型。3' _ 16%_ T。

ATGCTGTTGGAGCTGTTCTACTGCTATTAGCTCTGCCCGGTACGACCAGGAAAC
CACGACTCAAGGGCCGGAGTCCTGCTTCCCTGCCAAGGGGGCTGCACAGGTTGGA
TGGCAGGGCATCCCAGGGCATCCGGGCCATAATGGGGCCCCAGGCCGTATGGCAGAGAT
GGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATCCAGGTCTTATTGGTCTTAAGGGAGA
CATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGGCCCCGAGGCTTCCGGAAATCCAAG
GCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTACGTATACCGCAGCGCATTAGCGTGGGA
CTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCATCCGCTTACCAAGATTTCTACAA
CCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCGCAAATTCCACTGCAACATCCCCGGCTGT
ACTACTTCGCCTACCACATCACAGTCTACATGAAGGACGTGAAGGTAGCCTTCAAG
AAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAGTACCGAGGAAAACAACGTGGACCAGGC
CAGCAGCGTGCCTGCACCTGGAGGTGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG
GGGAAGGAGAGCGGAACGGACTTACGCCGACAACGACAACGACAGCACCTTCACAGGC
TTCCTGCTTACCACTACGACACCAACTGA

30

【 0 6 3 1 】

(配列番号 1 2 4) h A d i p o センス鎖、非鑄型。3' _ 18%_ T。

ATGCTTTGGAGCTTCTACTGCTATTAGCTCTGCCCGGTACGACCAAGGAAAC
CACGACTCAAGGGCCGGAGTCCTGCTTCCCCTGCCAAGGGGGCTGCACAGGTTGA
TGGCAGGGCATCCCAAGGGCATCCGGGCCATAATGGGGCCCCAGGCCGTATGGCAGAGAT
GGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATCCAGGTCTTATTGGTCTTAAGGGAGA
CATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGCTGAAGGTCCCCGAGGCTTCCGGGAATCCAAG
GCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGTGCCTATGTATACCGCTAGCATTAGTGTGGGA
TTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCATTGCTTACCAAGATTTCTACAA
TCAGCAAAACCACTATGACGGCAGCACCGCAAATTCCACTGCAACATCCCCGGGCTGT
ACTACTTCGCCCTACCACATCACAGTCTACATGAAGGACGTGAAGGTAGCCTTCAAG
AAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAGTACCAAGGAAAACAACGTGGACCAGGC
CAGCAGCGTGCCTGCACCTGGAGGTGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG
GGGAAGGAGAGCGGAACGGACTTACGCCAACGACAACGACAGCACCTTCACAGGC
TTCCTGCTTACCAACGACACCAACTGA

50

【 0 6 3 2 】

(配列番号 125) h A d i p o センス鎖、非鑄型。3'__20%__T。

ATGCTGTTGCTGGGAGCTGTTCTACTGCTATTAGCTCTGCCCGGTATGACCAGGAAAC
 CACGACTCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTTCCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGA
 TGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGCCATAATGGGGCCCCAGGCCGTATGGCAGAGAT
 GGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATCCAGGTCTTATTGGCTTAAGGGAGA
 CATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGCTGAAGGTCCCCGAGGCTTCCGGGAATCCAAG
 GCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGTGCCATGTATACCGCTCAGCATTCACTGTGGGA
 TTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCATTGCTTACCAAGATCTTCTACAA
 TCAGCAAAACCACATATGATGGCTCCACTGGTAAATTCCACTGCAACATTCCGGCTGT
 ACTACTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAAGGATGTGAAGGTAGCCTCTTCAAG
 AAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAGTACCAAGGAAAATAATGTGGACCAGGC
 CTCCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG
 GGGAGGAGAGCGGAACGGACTTACGCCGACAACGACAACGACAGCACCTTCACAGGC
 TTCCTGCTCTACCACGACACCAACTGA

10

【 0 6 3 3 】

(配列番号 126) h A d i p o センス鎖、非鑄型。5'__14%__T。

ATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGGCCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAAC
 CACGACCCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTGCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGA
 TGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGACGGCAGAGAC
 GGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGACCCAGGCCTGATGGCCCCAAGGGAGA
 CATCGGCAGAACCGGAGTACCCGGGCCGAAGGCCCGAGGCTTCCGGGAATCCAAG
 GCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTACGTATACCGCAGCGCATTCACTGTGGGA
 CTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCATCCGCTTACCAAGATCTTCTACAA
 CCAGCAAAACCACACTACGACGGCAGCACCGGCAAATTCCACTGCAACATCCCCGGCTGT
 ACTACTTGCCTACCACATCACAGTCTACATGAAGGACGTGAAGGTAGCCTCTTCAAG
 AAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACAGTACCAAGGAAAACAACGTGGACCAGGC
 CAGCGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATG
 GGGAGGAGAGCGTAATGGACTTATGCTGATAATGACAATGACTCCACCTTCACAGGC
 TTTCTTCTTACCATGACACCAACTGA

20

【 0 6 3 4 】

(配列番号 127) h A d i p o センス鎖、非鑄型。5'__16%__T。

ATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGGCCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAAC
 CACGACCCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTGCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGA
 TGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGACGGCAGAGAC
 GGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGACCCAGGCCTGATGGCCCCAAGGGAGA
 CATCGGCAGAACCGGAGTACCCGGGCCGAAGGCCCGAGGCTTCCGGGAATCCAAG
 GCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTACGTATACCGCAGCGCATTCACTGTGGGA
 CTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCATCCGCTTACCAAGATCTTCTACAA
 CCAGCAAAACCACACTACGACGGCAGCACCGTAAATTCCACTGCAACATTCCGGCTGT
 ACTACTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAAGGATGTGAAGGTAGCCTCTTCAAG
 AAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAGTACCAAGGAAAATAATGTGGACCAGGC
 CTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATG
 GGGAGGAGAGCGTAATGGACTTATGCTGATAATGACAATGACTCCACCTTCACAGGC
 TTTCTTCTTACCATGACACCAACTGA

30

【 0 6 3 5 】

(配列番号 128) h A d i p o センス鎖、非鑄型。5'__18%__T。

ATGCTGCTGCTGGGAGCCGTGCTACTGCTACTGGCCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAAC
 CACGACCCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTGCCCTGCCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGA
 TGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGACGGCAGAGAC

40

GGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGACCCAGGCCTGATGGCCCCAAGGGAGA
 CATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGGCGAAGGCCCCGAGGGCTTCCGGGAATCCAAG
 GCAGGAAAGGAGAACCGGAGAAGGTGCCTATGTATAACCGCTCAGCATTCAAGATCTTCTACAA
 TTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCATTGCTTACCAAGATCTTCTACAA
 TCAGCAAAACCACATATGATGGCTCCACTGGTAAATTCCACTGCAACATTCCCTGGCTGT
 ACTACTTGCCCTACCACATCACAGTCTATATGAAGGATGTGAAGGTCAGCCTCTCAAG
 AAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAGTACCAAGGAAAATAATGTGGACCAGGC
 CTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATG
 GGGAAAGGAGAGCGTAATGGACTCTATGCTGATAATGACAATGACTCCACCTTCACAGGC
 TTTCTTCTTACCATGACACCAACTGA

10

【0636】

(配列番号129) hAdipoセンス鎖、非鑄型。5'__20%__T。

ATGCTGCTGCTGGAGCCGTGCTACTGCTACTGGCCCTGCCCGGCCACGACCAAGGAAAC
 CACGACCCAAGGGCCCAGTCCTGCTGCCCTGCCAACAGGGGGCCTGCACAGGCTGGA
 TGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGCCACAACAGGGCCCCAGGCCGGACGGCAGAGAT
 GGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATCCAGGTCTTATTGGTCTAAGGGAGA
 CATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGTCCCCGAGGGCTTCCGGGAATCCAAG
 GCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGTGCCTATGTATAACCGCTCAGCATTCAAGATCTTCTACAA
 TTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCATTGCTTACCAAGATCTTCTACAA
 TCAGCAAAACCACATATGATGGCTCCACTGGTAAATTCCACTGCAACATTCCCTGGCTGT
 ACTACTTGCCCTACCACATCACAGTCTATATGAAGGATGTGAAGGTCAGCCTCTCAAG
 AAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAGTACCAAGGAAAATAATGTGGACCAGGC
 CTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATG
 GGGAAAGGAGAGCGTAATGGACTCTATGCTGATAATGACAATGACTCCACCTTCACAGGC
 TTTCTTCTTACCATGACACCAACTGA

20

【0637】

(配列番号130) hAdipoセンス鎖、非鑄型。ランダム_14%_T。

ATGCTGTTGCTGGAGCCGTGCTACTGCTACTGGCCCTGCCCGGCCACGACCAAGGAAAC
 CACGACTCAAGGGCCCAGTCCTGCTGCCCTGCCAACAGGGGGCCTGCACAGGTTGGA
 TGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGCCACAATGGGGCCCCAGGCCGGATGGCAGAGAC
 GGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGATCCAGGCCTGATGGTCCCAAGGGAGA
 CATCGGCAGAACCGGAGTACCCGGGGCGAAGGCCCCGAGGGCTTCCGGGAATCCAAG
 GCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCTATGTATAACCGCAGCGCATTCAAGATCTTCTACAA
 TTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCATTGCTTACCAAGATCTTCTACAA
 CCAGCAAAACCACACTACGACGGCAGCACCAGCAAATTCCACTGCAACATCCCCGGCTGT
 ACTACTTGCCCTACCACATCACAGTCTACATGAAGGACGTGAAGGTCAGCCTCTCAAG
 AAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAAGTACCAAGGAAAACAACGTGGACCAGGC
 CAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG
 GGGAAAGGAGAGCGTAACGGACTCTACGCCACACGACAAACGACAGCACCTTCACAGGC
 TTCCTGCTCTTACCAACGACACCAACTGA

30

【0638】

(配列番号131) hAdipoセンス鎖、非鑄型。ランダム_16%_T。

ATGCTGCTGCTGGAGCCGTGCTACTGCTACTGGCTCTGCCCGGTACGACCAAGGAAAC
 CACGACTCAAGGGCCCAGTCCTGCTGCCCTGCCAACAGGGGGCCTGCACAGGTTGGA
 TGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGCCATAACGGGGCCCCAGGCCGGATGGCAGAGAC
 GGCACCCCTGGCGAGAAGGGTGAGAAAGGAGACCCAGGCCTGATGGCCCTAAGGGAGA
 CATCGGCAGAACCGGAGTACCCGGGGCGAAGGCCCCGAGGGCTTCCGGGAATCCAAG
 GCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCTATGTATAACCGCAGCGCATTCAAGATCTTCTACAA
 TTGGAGACTTACGTTACCATCCCCAACATGCCATTGCTTACCAAGATCTTCTACAA
 CCAGCAAAACCACACTACGACGGCAGCACCAGTAAATTCCACTGCAACATCCCCGGCTGT

40

50

ACTACTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAAGGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG
AAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTACGATCAGTACCAAGGAAAATAATGTGGACCAGGC
CAGCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG
GGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACAACGACAATGACAGCACCTCACAGGC
TTCCTGCTCTACCATGACACCAACTGA

【 0 6 3 9 】

(配列番号 1 3 2) h A d i p o センス鎖、非鑄型。ランダム_1 8 %_T。

ATGCTGTTGCTGGGAGCCGTTCTACTGCTACTGGCTCTGCCCGGCCATGACCAGGAAAC
CACGACCCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTTCCCCTGCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGA
TGGCGGGCATCCCAGGGACCCGGGCCATAATGGGGCCCCAGGCCGTGATGGCAGAGAC 10
GGCACCCCCGGCGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATCCAGGCTGTGATCGGTCTAAGGGAGA
CATCGGCGAAACCGGAGTACCCGGGCTGAAGGTCCCCGAGGCTTCCGGGAATCCAAG
GCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGCGCCTACGTATAACCGCAGCGCATTAGCGTGGG
CTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCATCCGCTTACCAAGATCTTCTACAA
TCAGCAAAACCACTATGACGGCTCCACTGGCAAATTCCACTGCAACATTCCGGCTGT
ACTACTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAAGGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG
AAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGATCAGTACCAAGGAAAACAATGTGGACCAGGC
CAGCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACG
GGGAAGGAGAGCGTAACGGACTCTATGCCGATAATGACAATGACTCCACCTCACAGGC
TTTCTCTCTACCATGACACCAACTGA

【 0 6 4 0 】

(配列番号 1 3 3) h A d i p o センス鎖、非鑄型。ランダム_2 0 %_T。

ATGCTGTTGCTGGGAGCCGTTCTACTGCTATTAGCTCTGCCGGTCAAGGCCAGGAAAC
CACGACTCAAGGGCCCGGAGTCCTGCTGCCCTGCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGA
TGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGCCATAATGGGGCCCCAGGCCGTGACGGCAGAGAT
GGCACCCCCGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGACCCAGGTCTTATTGGCCCTAAGGGAGA
CATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGCTGAAGGCCCCGAGGCTTCCGGGAATCCAAG
GCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGCGCCTATGTATAACCGCAGCGCATTAGTGTGGG
TTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCATTGCTTACCAAGATCTTCTACAA
TCAGCAAAACCACTATGATGGCAGCACCGGTAATTCCACTGCAACATCCCTGGCTGT 30
ACTACTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAAGGATGTGAAGGTCAGCCTCTTCAAG
AAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGACCAAGTACCAAGGAAAATAATGTGGACCAGGC
CTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGCGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATG
GGGAAGGAGAGCGTAATGGACTCTACGCTGATAATGACAATGACTCCACCTCACAGGC
TTTCTGCTCTACCATGACACCAACTGA

【 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、非鑄型。3'__最低__T。

(1 1 6 7 n t)

AGGAAACTTAAGTCAACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAAA 40
TTTTCACCATTTACGAACGATAGCCATGCTGCTGCTGGAGGCCGTGCTACTGCTACTGG
CCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCAAAGGGCCGGAGTCCTGCTGCCCTG
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGATGGCGGGCATCCAGGGCACCCGGGCACACGG
GGCCCCAGGCCGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGAC
CCAGGCCTGATGGCCCCAACGGAGACATGGCGAAACCGGAGTACCCGGGCCGAAGG
CCCCCGAGGCTTCCGGGAATCCAAGGCAGGAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTACG
TATACCGCAGCGCATTACGCGTGGACTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCC
ATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAAACCAGCAAAACCAACTACGACGGCAGCACGGCAA
ATTCCACTGCAACATCCCCGGCTGTACTACTTCGCTTACCAACATCACAGTCTACATGA
AGGACGTGAAGGTCAAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAG 50

TACCAAGGAAACAACTGGACCAGGCCAGCGGCAGCGTGTCTGCACCTGGAGGTGG
CGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACA
ACGACAAACGACAGCACCTTCACAGGCTTCTGCTCTACCACGACACCAACTGACTCGAG
CTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG
TCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCAAATGTAGCC
ATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
AAA
AAA

【 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、非鑄型。 3 ' _ 1 4 % _ T
。 (1 1 6 7 n t)

AGGAAACTTAAGTCACACACAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAAA
TTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCTGTTGCTGGGAGCTGTTCTACTGCTATTAG
CTCTGCCCGGTCATGACCAGGAAACCACGACTCAAGGGCCGGAGTCCTGCTTCCCCCTG
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCAGGGCATCCCAGGGCATCCGGGCCATAACGG
GGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGGAGAC
CCAGGCCTGATCGGCCCAAGGGAGACATCGCGAAACCGGAGTACCCGGGCCGAAGG
CCCCCGAGGCTTCCGGAAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAACGGCGCTACG
TATACCGCAGCGCATTAGCGTGGACTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCC
ATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAACCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCGCAA
ATTCCACTGCAACATCCCCGGGCTGTACTACTTCGCCTACCACATCACAGTCTACATGA
AGGACGTGAAGGTCAAGCCTCTTCAAGAAGGACAAGGCCATGCTGTTCACCTACGACCAG
TACCAAGGAAACACGTGGACCAGGCCAGCGGAGCGTGCTCTGCACCTGGAGGTGGG
CGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGAAGGAGAGCGGAACGGACTTACGCCGACA
ACGACAACGACAGCACCTCACAGGCTTCTGCTCTACCACGACACCAACTGACTCGAG
CTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCAACTAAACCAGCCTCAAGAACACCGAATGGAG
TCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCACCTGGGAGGG
ATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTCTTACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
AAA
AAA

【 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、非鑄型。3' _ 1 6 % _ T
。 (1 1 6 7 n t)

AGGAAACTTAAGTCACACACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAAA
TTTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCTGTTGCTGGGAGCTGTTCTACTGCTATTAG
CTCTGCCCGGTATGACCAGGAAACCACGACTCAAGGGCCGGAGTCCTGCTTCCCCCTG
CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCAGGGCATCCCAGGGCATCCGGGCCATAATGG
GGCCCCCAGGCCGTGATGGCAGAGATGGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGGAGATC
CAGGTCTTATTGGTCCTAACGGAGACATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGC
CCCCGAGGCTTCCCAGGAATCCAAGGCAGGAAAGGGAGAACCCGGAGAACGGCCTACGT
ATACCGCAGCGATTCAAGCGTGGACTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCCCA
TCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAACCAGCAAAACCACTACGACGGCAGCACCGGCAA
TTCCACTGCAACATCCCCAGGCTGTACTACTTCGCCTACCACATCACAGTCTACATGAA
GGACGTGAAGGTCAAGCCTCTTAAGAAGGACAAGGCCATGCTGTTCACCTACGACCAAGT
ACCAGGAAAACAACGTGGACCAGGCCAGCGGCAGCGTGCCTGCACCTGGAGGTGGGC
GACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACAA
CGACAACGACAGCACCTCACAGGCTTCTGCTCTACCACGACACCAACTGACTCGAGC
TAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGT

CTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTACAAAATGTTGTCCCCCAAAATGTAGCCA
 TTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AA
 AA

【0644】

(配列番号137) TEV-hAdipo-XbGセンス鎖、非鑄型。3'__18%__T
 。(1167nt)

AGGAAACTTAAGTCAACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGTAAGGGAGCTGTTCTACTGCTATTAG
 TTTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCTGTTGCTGGAGCTGTTCTACTGCTATTAG 10
 CTCTGCCCGGTCATGACCAGGAAACCACGACTCAAGGGCCGGAGTCCTGCTTCCCCCTG
 CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGCCATAATGG
 GGCCCCAGGCCGTGATGGCAGAGATGGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATC
 CAGGTCTTATTGGCTCTAAGGGAGACATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGT
 CCCCGAGGCTTCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGTGCCTATGT
 ATACCGCTCAGCATTCAAGTGTGGATTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCA
 TTGCTTACCAAGATCTTCTACAATCAGCAAAACCACTATGACGGCAGCACCGGCAA
 TTCCACTGCAACATCCCCGGCTGTACTIONTACCTGCTCCTACCACATCACAGTCTACATGAA
 GGACGTGAAGGTCAGCCTCTCAAGAAGGACAAGGCCATGCTGTTCACCTACGACCAGT
 ACCAGGAAAACAACGTGGACCAGGCCAGCGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGC 20
 GACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACAA
 CGACAACGACAGCACCTCACAGGCTTCTGCTTACCGACACCAACTGACTCGAGC
 TAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCAACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGT
 CTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTACAAAATGTTGTCCCCCAAAATGTAGCCA
 TTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AA

【0645】

(配列番号138) TEV-hAdipo-XbGセンス鎖、非鑄型。3'__20%__T
 。(1167nt)

AGGAAACTTAAGTCAACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGTAAGGGAGCTGTTCTACTGCTATTAG
 TTTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCTGTTGCTGGAGCTGTTCTACTGCTATTAG 30
 CTCTGCCCGGTCATGACCAGGAAACCACGACTCAAGGGCCGGAGTCCTGCTTCCCCCTG
 CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGCCATAATGG
 GGCCCCAGGCCGTGATGGCAGAGATGGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATC
 CAGGTCTTATTGGCTCTAAGGGAGACATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGT
 CCCCGAGGCTTCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGTGCCTATGT
 ATACCGCTCAGCATTCAAGTGTGGATTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCA
 TTGCTTACCAAGATCTTCTACAATCAGCAAAACCACTATGATGGCTCCACTGGTAAA
 TTCCACTGCAACATTCCTGGCTGTACTIONTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAA 40
 GGATGTGAAGGTCAGCCTCTCAAGAAGGACAAGGCTATGCTGTTCACCTATGATCAGT
 ACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGCCTCCGGCAGCGTGCTCCTGCACCTGGAGGTGGC
 GACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGAAGGAGAGCGGAACGGACTCTACGCCGACAA
 CGACAACGACAGCACCTCACAGGCTTCTGCTTACCCACGACACCAACTGACTCGAGC
 TAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCAACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGT
 CTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTACAAAATGTTGTCCCCCAAAATGTAGCCA
 TTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AA

【 0 6 4 6 】

(配列番号 139) T E V - h A d i p o - X b G センス鎖、非鑄型。5'__14%__T
。(1167 nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAGCAATTCTGAAAAA
TTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCTGCTGGAGGCCGTGCTACTGCTACTGG
CCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCGGAGTCCTGCTGCCCTG
CCCAAGGGGCCCTGCACAGGCTGGATGGCGGCATCCCAGGGCACCCGGGCCAACACGG
GGCCCCAGGCCGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGAC
CCAGGCCTGATCGGCCCCAAGGGAGACATCGGCAAACCGGAGTACCCGGGCCGAAGG 10
CCCCCGAGGCCTCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCCCTACG
TATACCGCAGCGCATTAGCGTGGACTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCC
ATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAACCAGCAAACCAACTACGACGGCAGCACCGCAA
ATTCCACTGCAACATCCCCGGCTGTACTACTTCGCCTACCATCACAGTCTACATGA
AGGACGTGAAGGTAGCCTCTCAAGAAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAG
TACCAAGGAAACACGTGGACCAGGCCAGCGTAGCGTGCTGCACCTGGAGGTGGG
CGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATGGGAAGGAGAGCGTAATGGACTCTATGCTGATA 20
ATGACAATGACTCCACCTTCACAGGCTTCTTCTTACCATGACACCAACTGACTCGAG
CTAGTGAUTGACTTAGGATCTGGTTACCAACTAACCCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG
TCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTACAAAATGTTGCTCCCCAAATGTAGCC
ATTGTATCTGCTCTAATAAAAGAAAGTTCTTACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
AAA
AAA

【 0 6 4 7 】

(配列番号 140) T E V - h A d i p o - X b G センス鎖、非鑄型。5'__16%__T
。(1167 nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAGCAATTCTGAAAAA
TTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCTGCTGGAGGCCGTGCTACTGCTACTGG
CCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCGGAGTCCTGCTGCCCTG 30
CCCAAGGGGCCCTGCACAGGCTGGATGGCGGCATCCCAGGGCACCCGGGCCAACACGG
GGCCCCAGGCCGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGAC
CCAGGCCTGATCGGCCCCAAGGGAGACATCGGCAAACCGGAGTACCCGGGCCGAAGG
CCCCCGAGGCCTCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGCCCTACG
TATACCGCAGCGCATTAGCGTGGACTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCC
ATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAACCAGCAAACCAACTACGACGGCAGCACCGTAA
ATTCCACTGCAACATTCTGGCTGTACTACTTCGCCTACCATCACAGTCTATATGA
AGGATGTGAAGGTAGCCTCTCAAGAAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAG
TACCAAGGAAATAATGTGGACCAGGCCCTCGGCTCTGTGCTGCATCTGGAGGTGGG
CGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATGGGAAGGAGAGCGTAATGGACTCTATGCTGATA 40
ATGACAATGACTCCACCTTCACAGGCTTCTTCTTACCATGACACCAACTGACTCGAG
CTAGTGAUTGACTTAGGATCTGGTTACCAACTAACCCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG
TCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTACAAAATGTTGCTCCCCAAATGTAGCC
ATTGTATCTGCTCTAATAAAAGAAAGTTCTTACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 4 8 】

(配列番号 141) T E V - h A d i p o - X b G センス鎖、非鑄型。5'__18%__T
。(1167 nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT

10

20

30

40

50

CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAA
 TTTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCTGCTGGAGCCGTGCTACTGCTACTGG
 CCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCGGAGTCCTGCTGCCCTG
 CCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGCCACAACGG
 GGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGAC
 CCAGGCCTGATCGGCCCCAAGGGAGACATCGCGAAACCGGAGTACCCGGGCCGAAGG
 CCCCCGAGGCTTCCGGGATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGGAGAAGGTGCCTATG
 TATACCGCTCAGCATTCACTAGTGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCC
 ATTGCTTACCAAGATCTTCTACAATCAGCAAACCAACTATGATGGCTCCACTGGTAA 10
 ATTCCACTGCAACATTCCCTGGCTGTACTACTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGA
 AGGATGTGAAGGTCAGCCTCTCAAGAAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAG
 TACCAAGGAAAATAATGTGGACCAGGCCTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGG
 CGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATGGGAAGGAGAGCGTAATGGACTCTATGCTGATA
 ATGACAATGACTCCACCTTCACAGGCTTCTTCTTACCATGACACCAACTGACTCGAG
 CTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG
 TCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGCCCCAAAATGTAGCC
 ATTGCTATCTGCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTTACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
【 0 6 4 9 】 20

(配列番号 142) TEV - hAdipo-XbG センス鎖、非鑄型。5'__20%__T
 。(1167nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAA
 TTTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCTGCTGGAGCCGTGCTACTGCTACTGG
 CCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCGGAGTCCTGCTGCCCTG
 CCCAAGGGGGCCTGCACAGGCTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGCCACAACGG
 GGCCCCAGGCCGGGACGGCAGAGATGGCACCCCTGGTGAGAAGGGTGAGAAAGGAGAC
 CAGGTCTTATTGGCTTAAGGGAGACATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGCTGAAGGT
 CCCCGAGGCTTCCGGGATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGTGCCTATGT 30
 ATACCGCTCAGCATTCACTAGTGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCA
 TTGCTTACCAAGATCTTCTACAATCAGCAAACCAACTATGATGGCTCCACTGGTAA
 TTCCACTGCAACATTCCCTGGCTGTACTACTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAA
 GGATGTGAAGGTCAGCCTCTCAAGAAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTATGATCAGT
 ACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGCCTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGC
 GACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATGGGAAGGAGAGCGTAATGGACTCTATGCTGATAA
 TGACAATGACTCCACCTTCACAGGCTTCTTCTTACCATGACACCAACTGACTCGAGC
 TAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGT
 CTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGCCCCAAAATGTAGCCA
 TTCGTATCTGCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTTACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA 40
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
【 0 6 5 0 】
 (配列番号 143) TEV - hAdipo-XbG センス鎖、非鑄型。ランダム_14
 %__T。(1167nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTCTGAAAA
 TTTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCTGTTGCTGGAGCCGTGCTACTGCTACTGG
 CCCTGCCCGGCCACGACCAGGAAACCACGACTCAAGGGCCGGAGTCCTGCTGCCCTG
 CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGCCACAATGG 50

GGCCCCAGGCCGGATGGCAGAGACGGCACCCCGGCGAGAAGGGCGAGAAAGGAGAT
 CCAGGCCTGATCGGTCCCAGGGAGACATCGGCAGAACCGGAGTACCCGGGGCGAAGG
 CCCCCGAGGCTTCCGGGAATCCAAGGCAGGAAGGAGAACCCGGAGAAGGCGCCTATG
 TATACCAGCAGCGCATTCACTAGTGTGGATTGGAGACCTACGTGACCATCCCCAACATGCC
 ATCCGCTTCACCAAGATCTTCTACAACCAGCAAACCAACTACGACGGCAGCACCGGCAA
 ATTCCACTGCAACATCCCCGGCTGTACTACTTGCTACCACATCACAGTCTACATGA
 AGGACGTGAAGGTAGCAGCCTTCAAGAAGGACAAGGCCATGCTGTTACCTACGACCAAG
 TACCAAGGAAACACGTGGACCAGGCCAGCGCAGCGTGCCTGCACCTGGAGGTGGG
 CGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGAAGGAGAGCGTAACGGACTTACGCCGACA
 ACGACAACGACAGCACCTTCACAGGCTTCTGCTTACCAACGACACCAACTGACTCGAG
 CTAGTGAUTGACTTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG
 TCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGCCCCAAAATGTAGCC
 ATTGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AA
 AA

【 0 6 5 1 】

(配列番号 144) TEV - hAdipo-XbG センス鎖、非鑄型。ランダム_16
 %_T。 (1167nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGAA
 TTTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCTGCTGGAGGCCGTGCTACTGCTACTGG
 CTCTGCCCGGTACGACCAGGAAACCACGACTCAAGGGCCGGAGTCCTGCTGCCCTG
 CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGGCCATAACGG
 GGCCCCAGGCCGGATGGCAGAGACGGCACCCCTGGCGAGAAGGGTGAGAAAGGAGAC
 CCAGGCCTGATCGGCCCTAACGGAGACATCGGCAGAACCGGAGTACCCGGGGCGAAGG
 CCCCCGAGGCTTCCGGGAATCCAAGGCAGGAAGGAGAACCCGGAGAACGGCGCTATG
 TATACCAGCAGCGCATTCACTAGTGTGGATTGGAGACTTACGTACCACATCCCCAACATGCC
 ATTGTCTTCACCAAGATCTTCTACAACCAGCAAACCAACTACGACGGCAGCACCGGTA
 ATTCCACTGCAACATCCCTGGCTGTACTACTTGCTTACCAACATCACAGTCTATATGA
 AGGATGTGAAGGTAGCCTCTCAAGAAGGACAAGGCTATGCTGTTACCTACGATCAG
 TACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGCCAGCGCAGCGTGCCTGCACCTGGAGGTGGG
 CGACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGAAGGAGAGCGGAACGGACTTACGCCGACA
 ACGACAATGACAGCACCTTCACAGGCTTCTGCTTACCATGACACCAACTGACTCGAG
 CTAGTGAUTGACTTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG
 TCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGCCCCAAAATGTAGCC
 ATTGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AA

【 0 6 5 2 】

(配列番号 145) TEV - hAdipo-XbG センス鎖、非鑄型。ランダム_18
 %_T。 (1167nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGAA
 TTTTCACCATTACGAACGATAGCCATGCTGTTGCTGGAGGCCGTGCTACTGCTACTGG
 CTCTGCCCGGCCATGACCAGGAAACCACGACCCAGGGCCGGAGTCCTGCTTCCCTG
 CCCAAGGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCACCCGGGCCATAATGG
 GGCCCCAGGCCGTGATGGCAGAGACGGCACCCCGGCGAGAAGGGTGAGAAAGGAGATC
 CAGGTCTGATCGGTCTAACGGAGACATCGGCAGAACCGGAGTACCCGGGGCTGAAGGT
 CCCGAGGCTTCCGGGAATCCAAGGCAGGAAGGAGAACCTGGAGAACGGCGCTACGT
 ATACCGCAGCGCATTCACTAGCGTGGACTGGAGACCTACGTGACCACATCCCCAACATGCCA

10

20

30

40

50

TCCGCTTACCAAGATCTTCTACAATCAGCAAACCACTATGACGGCTCCACTGGCAA
 TTCCACTGCAACATTCCGGGCTGTACTACTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAA
 GGATGTGAAGGTAGCCTCTCAAGAAGGACAAGGCCATGCTGTTCACCTACGATCAGT
 ACCAGGAAAACAATGTGGACCAGGCCAGCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGC
 GACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTACGGGAAGGAGAGCGTAACGGACTCTATGCCGATAA
 TGACAATGACTCCACCTTCACAGGCTTCTCTACCATGACACCAACTGACTCGAGC
 TAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGT
 CTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTACAAAATGTTGTCCCCCAAAATGTAGCCA
 TTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTCTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AA
 10 AA
【 0 6 5 3 】

(配列番号 146) TEV - hAdipo - XbG センス鎖、非鑄型。ランダム_20
 %_T。(1167nt)

AGGAAACTTAAGTCACACAAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCCTGAAAA
 TTTTACCATTTACGAACGATAGCCATGCTGTTGCTGGAGGCCGTTACTGCTATTAG
 CTCTGCCGGTCATGACCAGGAAACCACGACTCAAGGGCCGGAGTCCTGCTGCCCTG
 CCCAAGGGGCCTGCACAGGTTGGATGGCGGGCATCCCAGGGCATCCGGCATAATGG
 GGCCCCAGGCCGTGACGGCAGAGATGGCACCCCCGGTGAGAAGGGTGAGAAGGAGACC
 CAGGTCTTATTGCCCTAAGGGAGACATCGGTGAAACCGGAGTACCCGGGCTGAAGGC
 CCCCGAGGCTTCCGGGAATCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCTGGAGAAGGCGCCTATGT
 ATACCGCAGCGCATTCACTGTTGGGATTGGAGACTTACGTTACTATCCCCAACATGCCA
 TTGCTTACCAAGATCTTCTACAATCAGCAAACCACTATGATGGCAGCACCGTAA
 TTCCACTGCAACATCCCTGGCTGTACTACTTGCCTACCACATCACAGTCTATATGAA
 GGATGTGAAGGTAGCCTCTCAAGAAGGACAAGGCTATGCTGTTCACCTATGACCGT
 ACCAGGAAAATAATGTGGACCAGGCCTCCGGCTCTGTGCTCCTGCATCTGGAGGTGGC
 GACCAAGTCTGGCTCCAGGTGTATGGGAAGGAGAGCGTAATGGACTCTACGCTGATAA
 TGACAATGACTCCACCTCACAGGCTTCTGCTTACCATGACACCAACTGACTCGAGC
 TAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGT
 CTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTACAAAATGTTGTCCCCCAAAATGTAGCCA
 TTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTCTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AA
 30 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
【 0 6 5 4 】

(配列番号 147) TEV - hAdipo - XbG ARC - mRNA。3' _ 最低 _ T
 。(1167nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAAACAUUACAAAACAAACGAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUCAGCAUGCCUGCUGCUGCUGGGAGCCGUGCUA
 CUGCUACUGGCCUGCCGGCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCGGAGGUCC
 UGCUGCCCCUGCCCAAGGGGCCUGCACAGGCUGGAUGGGGGCAUCCCAGGGCACCC
 GGGCCACACGGGCCCCAGGCCGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGC
 GAGAAAGGAGACCCAGGCCUGAUUCGGCCCCAAGGGAGACAUUCGGCGAACCCGGAGUAC
 CCGGGGCCGAAGGCCCGAGGUUUCGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGG
 AGAAGGCGCUACGUUAUCCGCAGCGCAUUCAGCGUUGGGACUGGGAGACCUACGUGACC
 AUCCCCAACAUUCGGCAUCCGCUCACCAAGAUCUUCUACAAACCAGCAAACCUACUAG
 ACGGCAGCACCAGCAAAUCCACUGCAACAUCCCCGGCUGUACUACUUCGCCUACCA
 CAUCACAGCUACAUGAAGGACGUGAAGGUACGCCUCUUCAGAAGGACAAGGCCAUG
 CUGUUCACCUACGACCAGUACCAGGAAAACAACGUGGACCAGGCCAGCGAGCGUGC
 40 50

UCCUGCACCUUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGUCCAGGUGUACGGGAAGGAGAGCG
 GAACGGACUCUACGCCGACAACGACAACGACAGCACCUCACAGGUUCCUGCUCUAC
 CACGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAG
 CCUCAAGAACACCGAAUUGGAGUCUUAAGCUACAUAAUACCAACUUACUUACUAAA
 AUGUUGUCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUUAUCUGCUCCUAAUAAAAGAAAGUUUCU
 UCACAUUCUAGAAA
 AA
 AAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 5 5 】

(配列番号 148) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A 。 3 ' _ 1 4 % _ 10
 T 。 (1 1 6 7 n t)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGUUGCUGGGAGCUGUUCUA
 CUGCUAUUAGCUCUGCCGGUCAUGACAGGAAACCACGACUCAAGGGCCGGAGUCC
 UGCUUCCCCUGCCAAGGGGCCUGCACAGGUUGGAUGGGGGCAUCCCAGGGCAUCC
 GGGCCAUAACGGGGCCCCAGGCCGGACGGCAGAGACGGCACCCCGGCAGAGAAGGGC
 GAGAAAGGAGACCCAGGCCUGAU CGGCCAAGGGAGACAU CGGCAGAACCGGAGUAC
 CCGGGGCCGAAGGCCCGAGGCUUCCGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCGG
 AGAAGGC GCCUACGUUAACCGCAGCGCAUUCAGCGUGGGACUGGGAGACCUACGUGACC 20
 AUCCCCAACAU GCCAUC CGCUUCACCAAGAUCUUCUACAA ACCAGCAA ACCACUACG
 ACGGCAGCACCGGCAAAUUCACUGCAACAU CCCGGCUGUACUACUUCGCCUACCA
 CAUCACAGCUACAU GAAGGACGUGAAGGUCAGCCUCUUCAGAAGGACAAGGCCAUG
 CUGUUCACCUACGACCAGUACCGAGGAAACACGUGGACCCAGGCCAGCGAGCG
 UCCUGCACCUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGUCCAGGUGUACGGGAAGGAGAGCG
 GAACGGACUCUACGCCGACAACGACAACGACAGCACCUCACAGGUUCCUGCUCUAC
 CACGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAG
 CCUCAAGAACACCGAAUUGGAGUCUUAAGCUACAUAAUACCAACUUACUUACUAAA
 AUGUUGUCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUUAUCUGCUCCUAAUAAAAGAAAGUUUCU
 UCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAA 30

【 0 6 5 6 】

(配列番号 149) 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-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGUUGCUGGGAGCUGUUCUA
 CUGCUAUUAGCUCUGCCGGUCAUGACAGGAAACCACGACUCAAGGGCCGGAGUCC
 UGCUUCCCCUGCCAAGGGGCCUGCACAGGUUGGAUGGGGGCAUCCCAGGGCAUCC 40
 GGGCCAUAUAGGGCCCCAGGCCGUGAUGGCAGAGAUGGCACCCUGGUGAGAAGGGU
 GAGAAAGGAGAUCCAGGUUUAUUGGUCCUAAGGGAGACAU CGGUGAAACCGGAGUAC
 CCGGGGCUGAAGGCCCGAGGCUUCCGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGG
 AGAAGGC GCCUACGUUAACCGCAGCGCAUUCAGCGUGGGACUGGGAGACCUACGUGACC
 AUCCCCAACAU GCCAUC CGCUUCACCAAGAUCUUCUACAA ACCAGCAA ACCACUACG
 ACGGCAGCACCGGCAAAUUCACUGCAACAU CCCGGCUGUACUACUUCGCCUACCA
 CAUCACAGCUACAU GAAGGACGUGAAGGUCAGCCUCUUCAGAAGGACAAGGCCAUG
 CUGUUCACCUACGACCAGUACCGAGGAAACACGUGGACCCAGGCCAGCGAGCG
 UCCUGCACCUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGUCCAGGUGUACGGGAAGGAGAGCG
 GAACGGACUCUACGCCGACAACGACAACGACAGCACCUUCAGGGCUUCCUGCUCUAC 50

【 0 6 5 7 】

(配列番号150) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A。3'—18%—
T。(1167nt)

[0 6 5 8]

(配列番号 1 5 1) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A。 3 ' _ 2 0 % _
T - (1 1 6 7 n t)

AAAUGUUGUCCCCAAAAUGUAGCCAUCGUACUGCUCCUAUAAAAGAAAGUU
 CUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 5 9 】

(配列番号 152) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A。5'__14%_
 T。 (1167nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAACAAACGAACUCAAGCAAUCA
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGCUGCUGGGAGCCGUGC
 10
 CUGCUACUGGCCUGCCGGCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCGGAGUCC
 UGCUGCCCCUGCCAAGGGGCCUGCACAGGCUGGAUGGGGGCAUCCCAGGGCACCC
 GGGCCACAACGGGGCCCAGGCCGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGC
 GAGAAAGGAGACCCAGGCCUGAUCGGCCCCAAGGGAGACAUCCGGAAACCGGAGUAC
 CGGGGCCGAAGGGCCCCGAGGCUUCCGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCGG
 AGAAGGC GCCUACGUUAUACCGCAGCGCAUUCAGCGUGGGACUGGAGACCUACGUGACC
 AUCCCCAACAUAGCCCAUCGCUUCACCAAGAUCUUCUACACAGCAAACACUACG
 ACGGCAGCACCGGAAAUUCCACUGCAACAUCCCGGGCUGUACUACUUCGCCUACCA
 CAUCACAGCUACAUGAAGGACGUGAAGGUCAGCCUCUCAAGAAGGACAAGGCCAUG
 CUGUUCACCUACGACCAGUACCAGGAAACACGUGGACCCAGGCCAGCGGAGCG
 20
 UCCUGCACCUGGAGGGGGCAGCAAGUCUGGUCCAGGUGUAUGGGGAAGGAGAGCG
 UAAUGGACUCUAUGCUGAUAAUGACAAUGACUCCACCUUCACAGGCUUUCUUCUA
 CCAUGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCA
 GCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUUACCAACUUACACUUA
 AAUGUUGUCCCCAAAAGUAGCCAUCGUACUGCUCCUAUAAAAGAAAGUUUC
 UUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 6 0 】

(配列番号 153) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A。5'__16%_
 T。 (1167nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAACAAACGAACUCAAGCAAUCA
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGCUGCUGGGAGCCGUGC
 CUGCUACUGGCCUGCCGGCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCGGAGUCC
 UGCUGCCCCUGCCAAGGGGCCUGCACAGGCUGGAUGGGGGCAUCCCAGGGCACCC
 30
 GGGCCACAACGGGGCCCAGGCCGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGC
 GAGAAAGGAGACCCAGGCCUGAUCGGCCCCAAGGGAGACAUCCGGAAACCGGAGUAC
 CGGGGCCGAAGGGCCCCGAGGCUUCCGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCGG
 AGAAGGC GCCUACGUUAUACCGCAGCGCAUUCAGCGUGGGACUGGAGACCUACGUGACC
 AUCCCCAACAUAGCCCAUCGCUUCACCAAGAUCUUCUACACAGCAAACACUACG
 ACGGCAGCACCGGAAAUUCCACUGCAACAUUCUGGUCCUGUACUACUUCGCCUACCA
 CAUCACAGCUUAUAGAAGGAUGUGAAGGUCAGCCUCUCAAGAAGGACAAGGC
 GCUGUUCACCUAUGACUACGUACCAGGAAAUAUGUGGACCCAGGCCUCCGGCUCUGUG
 CUCCUGCAUCUGGAGGGGGCAGCAAGUCUGGUCCAGGUGUAUGGGGAAGGAGAGC
 GUAAUGGACUCUAUGCUGAUAAUGACAAUGACUCCACCUUCAGGC
 ACCAUGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAA
 AGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUAAUACCAACUUACCU
 AAAUGUUGUCCCCAAAAGUAGCCAUCGUACUGCUCCUAUAAAAGAAAGUU
 CUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 40
 CUUCA
 50

AA
AAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 6 1 】

(配列番号 154) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A。5'__18%__
T。 (1 1 6 7 n t)

5'-cap-AGGAAACUUAAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAUCUCAAGCAAUCA
AGCAUUUCUACUUUCUAAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUCAGCCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCGGAGCUA
CUGCUACUGGCCUGCCGGCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCGGAGCUA 10
UGCUGCCCCUGCCCAAGGGGCCUGCACAGGCUGGAUGGGGGCAUCCCAGGGCACCC
GGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGACGGCAGAGACGGCACCCCCGGGAGAAGGGC
GAGAAAGGAGACCCAGGCCUGAUUCGGCCCCAAGGGAGACAUUCGGCGAAACCGGAGUAC
CCGGGGCGAAGGCCCCCGAGGCUUCCCGGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCCGG
AGAAGGUGCCUAUGUAUACCGCUCAGCAUUCAGUGUGGGAUUGGAGACUUACGUUAC
UAUCCCCAACAUUGCCAUUCGUUUACCAAGAUUCUACAAUCAGCAAACACAUU
GAUGGCUCCACUGGUAAAUCACUGCAACAUUCUGGUACUACUUUGCCUAC
CACAUACAGUCUAAUGAAGGAUGUGAAGGUACAGCCUCUCAAGAAGGACAAGGCUA
UGCUGUUUACCUAUGAUACGUACCAGGAAAUAUGUGGACCAGGCCUCCGGCUCUG
UGCUCUCCUGCAUCUGGAGGGCGACCAAGUCUGGUACUCCAGGUGUAUGGGAGGAGA
GCGUAAUGGACUCUAUGCUGAUAAUGACAAUGACUCCACCUUCACAGGCCUUUCUUCU
CUACCAUGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUAGGAUCUGGUUACCUAAA 20
CCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUUACCAACUUACACUUA
AAAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUUAUCUGCUCCUAAUAAAAGAAAGU
UUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 6 2 】

(配列番号 155) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A。5'__20%__
T。 (1 1 6 7 n t)

5'-cap-AGGAAACUUAAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAUCUCAAGCAAUCA
AGCAUUUCUACUUUCUAAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUCAGCCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCGGAGCUA
CUGCUACUGGCCUGCCGGCACGACCAGGAAACCACGACCCAAGGGCCGGAGCUA 30
UGCUGCCCCUGCCCAAGGGGCCUGCACAGGCUGGAUGGGGGCAUCCCAGGGCACCC
GGGCCACAACGGGGCCCCAGGCCGGACGGCAGAGAUGGCACCCUGGUGAGAAGGGU
GAGAAAGGAGAUCCAGGUUUAUUGGUCCUAAGGGAGACAUUCGGUGAAACCGGAGUAC
CCGGGGCUGAAGGUCCCCGAGGUUUUCGGGAAUCCAAGGCAGGAAAGGAGAACCUUG
AGAAGGUGCCUAUGUAUACCGCUCAGCAUUCAGUGUGGGAUUGGAGACUUACGUUAC
UAUCCCCAACAUUGCCAUUCGUUUACCAAGAUUCUACAAUCAGCAAACACAUU
GAUGGCUCCACUGGUAAAUCACUGCAACAUUCUGGUACUACUUUGCCUAC
CACAUACAGUCUAAUGAAGGAUGUGAAGGUACAGCCUCUCAAGAAGGACAAGGCUA
UGCUGUUUACCUAUGAUACGUACCAGGAAAUAUGUGGACCAGGCCUCCGGCUCUG
UGCUCUCCUGCAUCUGGAGGGCGACCAAGUCUGGUACUCCAGGUGUAUGGGAGGAGA
GCGUAAUGGACUCUAUGCUGAUAAUGACAAUGACUCCACCUUCACAGGCCUUUCUUCU
CUACCAUGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUAGGAUCUGGUUACCAACUAAA
CCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUUACCAACUUACACUUA
AAAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUUAUCUGCUCCUAAUAAAAGAAAGU
UUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAA

10

20

30

40

50

【0663】

(配列番号156) 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。(1167nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGUUGCUGGGAGCCGUGCUA
CUGCUACUGGCCUGCCGGCACGACCAGGAACCAACGACUCAAGGGCCCGAGUCC
UGCUGCCCCUGCCCAAGGGGCCUGCACAGGUUGGAUGGCAGAGACGGCACCCCGGAGAAGGGC
GGGCCACAAUGGGCCCGAGGCCGGGAUGGCAGAGACGGCACCCCGGAGAAGGGC
GAGAAAGGAGAUCCAGGCCUGAUCGGUCCAAGGGAGACAUCCGAAACCCGGAGUAC
CCGGGGCCGAAGGGCCCCGAGGCUUCCGGAAUCCAAGGCAGGAAGGAGAACCCGG
AGAAGGCGCCUAUGUAUACCGCAGCGCAUUCAGUGUGGGAUUGGAGACCUACGUGACC
AUCCCCAACAUAGCCCACCGCUUCACCAAGAUCUUCUACAAACAGCAAACACAUACG
ACGGCAGCACCGCAAAUCCACUGCAACAUCCCGGGCUGUACUACUUUGCCUACCA
CAUCACAGCUACAUGAAGGACGUGAAGGACAGCCUCUCAAGAAGGACAAGGCCAUG
CUGUUCACCUACGACCAGUACCGAGGAACACGUGGACCCAGGCCAGCGCAGCGUGC
UCCUGCACCUGGAGGGCGACCAAGUCUGGUCCAGGUACGGGAAGGAGAGCG
UAACGGACUCUACGCCGACAACGACAACGACAGCACCUUCACAGGUUCCUGCUCUAC
CACGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACAG
CCUCAAGAACACCGAAUGGAGUCUACAUAAAACCAACUUACACUUACAAA 10
AUGUUGUCCCCAAAAUGUAGCCAUCUGCUUCGUUAAAAGAAAGUUUCU
UCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAA

【0664】

(配列番号157) 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。(1167nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGCUGCUGGGAGCCGUGCUA
CUGCUACUGGCUCUGCCGGUCACGACCAGGAACCAACGACUCAAGGGCCCGAGUCC
UGCUGCCCCUGCCCAAGGGGCCUGCACAGGUUGGAUGGCAGAGACGGCACCCUGGCAGAAGGGU
GGCCAUAACGGGGCCCGAGGCCUGAUCGGCCUAAGGGAGACAUCCGAAACCCGGAGUAC
CCGGGGCCGAAGGCCCCGAGGCUUCCGGAAUCCAAGGCAGGAAGGAGAACCCGG
AGAAGGCGCCUAUGUAUACCGCAGCGCAUUCAGUGUGGGAUUGGAGACUUACGUUAC
CAUCCCCAACAUAGCCCACCGUAAAUCACUGCAACAUCCUGGGCUGUACUACUUUGCCUAC
GACGGCAGCACCGUAAAUCACUGCAACAUCCUGGGCUGUACUACUUUGCCUAC
ACAUCACAGCUUAUAGAAGGAGUGAAGGACAGCCUCUCAAGAAGGACAAGGCCA
UGCUGUUCACCUACGAUCAGUACCGAGAAAUAUGUGGACCAAGGCCAGCGCAGCGU
GCUCCUGCACCUGGAGGGCGACCAAGUCUGGUCCAGGUGUACGGGAAGGAGAG 20
CGGAACGGACUCUACGCCGACAACGACAACUGACAGCACCUUCACAGGUUCCUGCUCU
ACCAUGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACC
AGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUAAAACCAACUUACACUUACA
AAAUGUUGUCCCCAAAAUGUAGCCAUCUGUAUCUGCUCCUAAAAGAAAGUU
CUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAA

【0665】

(配列番号158) T E V - h A d i p o - X b G A R C - m R N A。ランダム_1

10

20

30

40

50

8 %_T。 (1 1 6 7 n t)

5'-cap-AGGAAACUUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGUUGCUGGGAGCCGUUCUA
 CUGCUACUGGCUCUGCCCCGCCAUGACAGGAAACCACGACCCAAAGGGCCGGAGUCC
 UGCUUCCCCUGCCAAGGGGCCUGCACAGGUUGGAUGGCGGGCAUCCCAGGGCACCC
 GGGCCAUAUAGGGCCCCAGGCCGUGAUGGCAGAGACGGCACCCCCGGCGAGAAGGGU
 GAGAAAGGAGAUCAGGUCUGAUCCGUCUAAGGGAGACAUCCGAAACCGGAGUAC
 CGGGGCUGAAGGUCCCCGAGGCUUUCCGGAAUCCAAGGCAGGAAGGAGAACCUUG
 AGAAGGCACCUACGUUAUACCGCAGCGCAUUCAGCGUGGGACUGGAGACCUACGUGAC
 AUCCCCAACAUAGCCCAUCCGCUUUACCAAGAUCUUCUACAAUCAGCAAACACACUAUG
 ACGGCUCACUGGCAAAUUCACUGCAACAUUCCGGCUGUACUACUUUUGCCUACCA
 CAUCACAGUCUAUAUGAAGGAUGUGAAGGCAGCCUUCUCAAGAAGGACAAGGCCAUG
 CUGUUCACCUACGAUCAGUACCAGGAAACAAUGUGGACCCAGGCCAGCGGCUCUGUGC
 UCCUGCAUCUGGAGGUGGGCGACCAAGUCUGGUCCAGGUGUACGGGGAGAGAGCG
 UAACGGACUCUAUGCCGAUAAUGACAAUAGACUCCACCUUCAGGCUUUCUUCUAC
 CCAUGACACCAACUGACUGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCAACUAAACCA
 GCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUUACCAACUUACUUACUACAA
 AAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUACUGGUCCUAAUAAAAGAAAGUUUC
 UUCACAUUCUAGAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA 20

【 0 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-AGGAAACUUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGCUGUUGCUGGGAGCCGUUCUA
 CUGCUAUUAGCUCUGCCCCGUCAUGACAGGAAACCACGACUCAAGGGCCGGAGUCC
 UGCUGCCCCUGCCAAGGGGCCUGCACAGGUUGGAUGGCGGGCAUCCCAGGGCAUCC
 GGGCCAUAUAGGGCCCCAGGCCGUGACGGCAGAGAUGGCACCCCCGGUGAGAAGGGU
 GAGAAAGGAGACCCAGGUUUAUUGGCCUAAGGGAGACAUCCGUGAAACCGGAGUAC
 CGGGGCUGAAGGCCCGAGGCUUUCCGGAAUCCAAGGCAGGAAGGAGAACCUUG
 AGAAGGCACCUAUGUAUACCGCAGCGCAUUCAGUGUGGGAUUGGAGACUUACGUUAC
 UAUCCCCAACAUAGCCCAUUCGUUUACCAAGAUCUUCUACAAUCAGCAAACACACUAU
 GAUGGCAGCACGGUAAAUCACUGCAACAUCCUGGGCUGUACUACUUUUGCCUAC
 ACAUCACAGUCUAUAUGAAGGAUGUGAAGGUACAGGCCUCUCAAGAAGGACAAGGCUA
 UGCUGUUCACCUAUGACCAAGUACAGGAAAUAUGUGGACCCAGGCCUCGGCUCUGU
 GCUCCUGCAUCUGGAGGGCGACCAAGUCUGGUCCAGGUGUACGGGGAGAGAG
 CGUAAUGGACUCUACGCUGUAUAGACAAUAGACUCCACCUUCAGGCUUUCUGCUC
 UACCAUGACACCAACUGACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCAACUAAAC
 CAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCAAGCUACAUUACCAACUUACACUUAC
 AAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUUCGUACUGGUCCUAAUAAAAGAAAGUU
 UCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA 40

【 0 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

ク質産生の結果を示す。鑄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、非鑄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鑄型を使用して、カニクイザルEPO ARC-RNAを合成した。5-メトキシリジン（5MeOU、100%）による合成も実行した。MESSANGER MAX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。

【0668】

図10は、野生型cmEPO mRNA（UTP）と比較して、ARC-mRNA（5MeOU）の驚くほど高い翻訳効率を示す。先ず、図10は、ARC-mRNA（5MeOU）産物が、13~16%のレベルの鑄型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（5MeOU）産物が、cmEPO mRNA（N1MPU）と比較して、13~16%のレベルの鑄型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（5MeOU）が、14~16%鑄型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（5MeOU）の翻訳効率がまた、N¹-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の鑄型の組成を表10に示す。

【0672】

【表10】

表10: cmEPO の非鑄型ヌクレオチド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 |

10

20

30

40

50

【 0 6 7 3 】

カニクイザル E P O O R F 参照。センス鎖、非鑄型。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)

atgggggtgcacgaatgtcctgcctggctgtggcttcctgtctctgctgtcgccccccttgggcctccagtc
ccgggcgcaccacgcctcatctgtacagccgagtccctggagaggtaacctcttgaggccaaggaggcc
gagaatgtcacgtacggctgtccgaaagactgcagctgaatgagaatacaccgtcccagacacaccaaagtt
acttctatgcctgaaagaggatggaggtcggcagcaggctgttagaagtctggcaggccctggccctgcctc
agaagctgtcctgcgggcccaggccgttggccaactcttccagcccttcgagccctgcagctgcacatg
gataaagccatcagtgccctcgacatcaccactctgcctcggcgtggagccaggaagccatctccc
tcccagatgcggcctcgactccgaaccatcactgcgtacacttctgcaaaactcttcgagtcact
ccaatttcctccgggaaagctgaagctgtacacggggaggccgtcaggagaggggacagatga

10

【 0 6 7 4 】

(配列番号 1 6 1) c m E P O センス鎖、非鑄型。3'__最低__T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC
CCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACGTCACGATGGCCTGCAGCGAAAGC
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTCTACGCCTGGAA
GAGGATGGAGGTGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCG
AAGCCGTCCCTGCGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAACAGCAGCCAGCCCTTGAGCCCC
CAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCCTCCCAGACGCCAGCGCCAGCGCCGCCCCACTCCGAA
CCATCACCGCCGACACCTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGA
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

20

【 0 6 7 5 】

(配列番号 1 6 2) c m E P O センス鎖、非鑄型。3'__1 4 %__T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC
CCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACGTCACGATGGCCTGCAGCGAAAGC
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTCTACGCCTGGAA
GAGGATGGAGGTGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCG
AAGCCGTCCCTGCGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAACAGCAGCCAGCCCTTGAGCCCC
CAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCCTCCCAGACGCCAGCGCCAGCGCCGCCCCACTCCGAA
CCATCACCGCCGACACCTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGA
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

30

【 0 6 7 6 】

(配列番号 1 6 3) c m E P O センス鎖、非鑄型。3'__1 6 %__T。

ATGGGGGTGCACGAATGTCCCTGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC
TCTGGGCCTCCCAGTCCCGGGCGCCCCACCACGCCCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG
AGAGGTACCTCTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACGTCACGATGGCCTGGCCCTGCTCAGCG
TGCAGCTGAATGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTCTACGCCTGGAA
GAGGATGGAGGTGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCG
AAGCCGTCCCTGCGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAACAGCAGCCAGCCCTTGAGCCCC
CAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCCTCCCAGACGCCAGCGCCAGCGCCGCCCCACTCCGAA
GCTGGGAGGCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGACGCCAGCGCCAGCGCCGCCCCACTCCGAA
CCATCACCGCCGACACCTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGA
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

40

【 0 6 7 7 】

50

(配列番号 164) c m E P O センス鎖、非鑄型。3'__18%__T。
ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCGGCTGTGGCTTCTCCTGTCTCTGCTGTCGCTCCC
TCTGGGCCTCCAGTCCCAGGGCGCCCCACCACGCCATCTGTGACAGGCCAGTCTGG
AGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAAATGTCACGATGGGCTGTTCCGAAAGC
TGCAGCTTGAATGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTTAACCTCTATGCCTGGAA
GAGGATGGAGGTGGGGCAGCAGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCTGGCCCTGCTCTCAG
AAGCTGTCCTGGGGCCAGGCCGTGTTGCCAACTCTTCCCAGCCTTCGAGCCCCCTG
CAGCTGCACATGGATAAGCCATCAGCGGCCTGCGCAGCATCACCACCTGCTGCGGGC
GCTGGAGCCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGACGCCAGCGCCGCCCCACTCCGAA
CCATCACCGCCGACACCTCTGCAAACACTCTCCGAGTCTACAGCAACTTCCCTGGGG
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

【 0 6 7 8 】

(配列番号 165) c m E P O センス鎖、非鑄型。3'__20%__T。
ATGGGGGTGCACGAATGTCCTGCCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGTCTCTGCTGTCGCTCCC
TCTGGGCCTCCAGTCCCAGGGCGCCCCACCACGCCATCTGTGACAGCCGAGTCCTGG
AGAGGTACCTCTGGAGGCCAAGGGCCGAGAATGTCACGATGGGCTGTTCCGAAAGC
TGCAGCTTGAATGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTTAACCTCTATGCCTGGAA
GAGGATGGAGGTGGCAGCAGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCTCAG
AAGCTGTCCTGGGGCCAGGCCGTGTTGCCAACTCTTCCCAGCCTTCGAGCCCCCTG
CAGCTGCACATGGATAAGCCATCAGTGGCCTTCGCAAGCATCACCCTGCTTGGC
GCTGGAGCCCAGGAAGCCATCTCCCTCCAGATGCGGCCTGGCTGCTCCACTCCGAA
CCATCACTGCTGACACCTTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCCTGGGGA
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGACAGATGA

【 0 6 7 9 】

(配列番号 166) c m E P O センス鎖、非鑄型。5'__14%__T。
ATGGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC
CCTGGGCCTCCAGTCCCAGGGCGCCCCACCACGCCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGC
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACTTCTACGCCTGGAA
GAGGATGGAGGTGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGCCCTGGCCTGCTCAGCG
AAGCCGTCCGGGGCCAGGCCGTGCTGGCCAACAGCAGCCAGGCCCTCGAGCCCTG
CAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCGGCCCTGCGCAGCATCACCACCCCTGCTGCC
GCTGGAGCCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGACGCCAGCGCCAGCGCCGCCCCACTCC
CCATCACCGCCGACACTTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACTCCAATTCCCTCCGGGA
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

【 0 6 8 0 】

(配列番号 167) c m E P O センス鎖、非鑄型。5'__16%__T。
ATGGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC
CCTGGGCCTCCAGTCCCAGGGCGCCCCACCACGCCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG
AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGC
TGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTCTACGCCGGAA
GAGGATGGAGGTGGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGCCCTGGCCCTGCTCAGCG
AAGCCGTCCTGGGGCCAGGCCGTGCTGCCAACAGCAGCCAGGCCCTCGAGCCCTG
CAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGTGGCCTTCGCAGCATCACCCTCTGCTTCGGC
GCTGGAGCCCAGGAAGCCATCTCCCTCCAGATGCGGCCCTGGCTGCTCCACTCCGAA
CCATCACTGCTGACACTTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACTCCAATTCCCTCCGGGA
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGACAGATGA

【 0 6 8 1 】

(配列番号 168) cmEPOセンス鎖、非鑄型。5'__18%__T。
ATGGGGTGACGAATGCCCGCCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC

CCTGGGCCTCCCAGTCCGGGCGCCCCACCAACGCCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGG
 AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACGTCACGATGGCTGCAGCGAAAGC
 TGCAGCCTGAACGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTTAACTTCTATGCCTGGAA
 GAGGATGGAGGTGGGCCAGGCCAGGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCTCAG
 AAGCTGTCCCTGCGGGGCCAGGCCAGGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCTCAG
 CAGCTGCACATGGATAAAGCCATCAGTGGCCTCGCAGCATCACCACTTGCTTCGGGC
 GCTGGGAGGCCAGGAAGCCATCTCCCTCCCAGATGCAGGCCTCGCTGCTCCACTCCGAA
 CCATCACTGCTGACACTTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCCTCCGGGA
 AAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

【0682】

10

(配列番号169) c m E P O センス鎖、非鑄型。5'—20%—T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGTCTGCTGTCGCTCCC
 TCTGGGCCTCCCAGTCCGGGCCAGGCCAGGCCACACGCCATCTGTCACGAGGCCGAGTCCTGG
 AGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACGTCACGATGGCTGTTCCGAAAGC
 TGCAGCTTGAATGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTTAACTTCTATGCCTGGAA
 GAGGATGGAGGTGGGCCAGGCCAGGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCTCAG
 AAGCTGTCCCTGCGGGGCCAGGCCAGGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCTCAG
 CAGCTGCACATGGATAAAGCCATCAGTGGCCTCGCAGCATCACCACTTGCTTCGGGC
 GCTGGGAGGCCAGGAAGCCATCTCCCTCCCAGATGCAGGCCTCGCTGCTCCACTCCGAA
 CCATCACTGCTGACACTTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCCTCCGGGA
 AAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

【0683】

20

(配列番号170) c m E P O センス鎖、非鑄型。ランダム_14%_T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCC
 TCTGGGCCTCCCAGTCCGGGCCAGGCCAGGCCACACGCCATCTGCGACAGGCCGAGTCCTGG
 AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACGTCACGATGGCTGCAGCGAAAGC
 TGCAGCCTGAACGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTCTACGCCCTGGAA
 GAGGATGGAGGTGGGCCAGGCCAGGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCG
 AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCAGGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGAGGCCCTG
 CAGCTGCACATGGACAAGCCATCAGCAGGCCTCGCAGCATCACCACTTGCTGCGGGC
 GCTGGGAGGCCAGGAAGCCATCAGCAGGCCAGCGCCAGCGCCGCCCCACTCCGAA
 CCATCACCGCCGACACCTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCCTCCGGGA
 AAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

【0684】

30

(配列番号171) c m E P O センス鎖、非鑄型。ランダム_16%_T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGAGCCTGCTGTCGCTCCC
 CCTGGGCCTCCCAGTCCGGGCCAGGCCAGGCCACACGCCATCTGCGACAGGCCGAGTCCTGG
 AGAGGTACCTCCTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACGTCACGATGGCTGCTCCGAAAGC
 TGCAGCTTGAATGAGAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTCTACGCCCTGGAA
 GAGGATGGAGGTGGGCCAGGCCAGGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCTCAG
 AAGCCGTCCTGCGGGGCCAGGCCAGGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGAGGCCCTG
 CAGCTGCACATGGATAAAGCCATCAGCAGGCCCTCGCAGCATCACCACTTGCTGCGGGC
 GCTGGGAGGCCAGGAAGCCATCTCCCTCCCAGATGCAGGCCAGCGCTGCCCCACTCCGAA
 CCATCACTGCCGACACCTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCCTCCGGGA
 AAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

【0685】

40

(配列番号172) c m E P O センス鎖、非鑄型。ランダム_18%_T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGCTTCTCCTGCTGCTGAGCCTCCC
 TCTGGGCCTCCCAGTCCGGGCCAGGCCACACGCCATCTGTCACGAGGCCGAGTCCTGG
 AGAGGTACCTCTTGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACGTCACGATGGCTGTTCCGAAAGC

50

TGCAGCTTGAACGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACTTCTATGCCTGGAA
GAGGATGGAGGTGGGGCAGCAGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGCCCTGCTCAGCG
AAGCCGTCTGCAGGGCCAGGCCGTGTTGCCAACAGCTCCCAGCCCTTCGAGCCCCCTG
CAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGTGGCCTGCGCAGCATCACCACTCTGCTTGGC
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCTCCCTCCAGATGCGGCCAGCGCTGCTCCACTCCGAA
CCATCACTGCTGACACTTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACTCCAATTCTCCGGGGA
AAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGGACAGATGA

【 0 6 8 6 】

(配列番号 1 7 3) c m E P O センス鎖、非鑄型。ランダム_20%_T。

ATGGGGGTGCACGAATGCCCTGCCGGCTGGCTTCTCCTGTCTCTGCTGTCGCTCC
TCTGGGCCTCCCAGTCCCAGGGCGCCCCACCACGCCATCTGTGACAGCCAGTCCTGG
AGAGGTACCTCTGGAGGCCAAGGGAGGCCAGAATGTCACGATGGGCTGTTCCGAAAGC
TGCAGCCTGAATGAGAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTTAACCTCTATGCCTGGAA
GAGGATGGAGGTCGGGCAGCAGGCTGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCTCAG
AAGCTGTCCCTGCGGGGCCAGGCCGTGTTGCCAACTCTTCCCAGCCTTCGAGCCCCCTG
CAGCTGCACATGGATAAGCCATCAGTGGCCTTCGCAGCATCACCACCTCTGCTGCGGGC
GCTGGGAGCCCAGGAAGCCATCTCCCTCCAGATGCGGCCTGGCTGCTCCACTCCGAA
CCATCACTGCTGACACTTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACTCCAATTCTCCGGGGA
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、非鑄型。3'__最低__T。
(9 1 3 n t)

【 0 6 8 8 】

(配列番号 175) Sync-mEMPO-XbG センス鎖、非鑄型。3'—14%—T。
。(913nt)

AGGAAACTTAAGAACTAAAAAAAAAAATCAAATGGCCGCCACCATGGGGGTGCACGA
ATGTCTGCCTGGCTTGTGGCTTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCAG
TCCCAGGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTG
GAGGCCAAGGAGGCCGAGAACGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGA
GAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACTTCTACGCCCTGGAAGAGGATGGAGGTCG
GGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGGCCTGGCCCTGCTCAGCGAAGCCGTCTGCGG
GGCCAGGCCGTGCTGGCAACAGCAGCCAGCCCTTGAGCCCCCTGCAGCTGCACATGGG
CAAAGCCATCAGCGGCCTGCGCAGCATCACCACCCCTGCTGCGGGCGCTGGAGCCCAGG
AAGCCATCAGCCTCCAGACGCGGCCAGCGCCGCCCCACTCCGAACCATACCGCCGAC

ACCTTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTA
 CACGGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATC
 TGGTTACCACTAAACCAGCCTAAGAACACCCGAATGGAGTCTAAGCTACATAATAC
 CAACTACACTTACAAAATGTTGCCCCAAAATGTAGCCATTGATCTGCTCCTAAT
 AAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 8 9 】

(配列番号 176) S y n K - c m E P O - X b G センス鎖、非鑄型。5'__14%__T
 。(913nt)

AGGAAACTTAAGAACCTAAAAAAATCAAAATGCCGCCACCATGGGGTGCACGA
 ATGCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCTGGCCTCCCAG
 TCCCGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTG
 GAGGCCAAGGAGGCCGAGAACGTCACGATGGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGA
 GAACATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCG
 GGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGCCCTGGCCTGCTCAGCGAAGCCGTCCTGCGG
 GCCAGGCCGTGGCCAACAGCAGCCAGCCCTGAGCCTGCAGCTGCACATGGA
 CAAAGCCATCAGCGCCTGCGCAGCATCACCACCCCTGCTGCGGGCGCTGGAGCCCAGG
 AAGCCATCAGCCTCCCAGACGCCAGCGCCAGCGCCGCCCCACTCCGAACCATCACCGCCGAC
 ACTTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACTCCAATTTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTA
 CACGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATC
 TGGTTACCACTAAACCAGCCTAAGAACACCCGAATGGAGTCTAAGCTACATAATAC
 CAACTACACTTACAAAATGTTGCCCCAAAATGTAGCCATTGATCTGCTCCTAAT
 AAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 9 0 】

(配列番号 177) S y n K - c m E P O - X b G センス鎖、非鑄型。ランダム__14
 %__T。(913nt)

AGGAAACTTAAGAACCTAAAAAAATCAAAATGCCGCCACCATGGGGTGCACGA
 ATGCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCTGGCCTCCCAG
 TCCCGGCGCCCCACCACGCCTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTG
 GAGGCCAAGGAGGCCGAGAACGTCACGATGGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGA
 GAATATCACCGTCCCAGACACCAAAGTGAACCTTCTACGCCTGGAAGAGGATGGAGGTCG
 GGCAGCAGGCCGTAGAAGTCTGGCAGGCCCTGGCCTGCTCAGCGAAGCCGTCCTGCGG
 GCCAGGCCGTGGCCAACAGCAGCCAGCCCTTGCAGCCCTGCAGCTGCACATGGA
 CAAAGCCATCAGCGCCTGCGCAGCATCACCACCCCTGCTGCGGGCGCTGGAGCCCAGG
 AAGCCATCAGCCTCCCAGACGCCAGCGCCAGCGCCGCCCCACTCCGAACCATCACCGCCGAC
 ACCTTCTGCAAACCTTCCGAGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGGAAAGCTGAAGCTGTA
 CACGGGGAGGCCTGCAGGAGAGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATC
 TGGTTACCACTAAACCAGCCTAAGAACACCCGAATGGAGTCTAAGCTACATAATAC
 CAACTACACTTACAAAATGTTGCCCCAAAATGTAGCCATTGATCTGCTCCTAAT
 AAAAAGAAAGTTCTTCACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 9 1 】

(配列番号 178) S y n K - c m E P O - X b G A R C - m R N A。3'__最低__T
 。(913nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGAACUUAAAAAAAUCAAAUGGCCGCCACCAUGGGGU
 GCACGAAUGCCTGCCUGGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCCUGGGC

10

20

30

40

50

CUCCCAGUCCGGGCGCCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGU
 ACCUCCUGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACGUCACGAUGGGCUGCAGCGAAAGCUGCAG
 CCUGAACGAGAACAUCAACCAGACACCAAAGUGAACUUUCUACGCCUGGAAGAGG
 AUGGAGGUCCGGCAGCAGGCCGUAGAACGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUCAGCGAAG
 CCGUCCUGCGGGCAGGCCUGGCCAACAGCAGGCCAGGCCUUCGAGCCCCUGCA
 GCUGCACAUGGACAAAGCCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUCACCACCCUGCUGCGGGCG
 CUGGGAGCCCAGGAAGCCAUCAGCCUCCCAGACGCCAGGCCAGCGCCGGCCACUCCGAAC
 CAUCACCGCCGACACCUUCUGCAAACUCUUCGAGGUACAGCAACUUCUCCGGGGA
 AAGCUGAAGCUGUACACGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGACAGAUGACUCGAGCUAG
 UGACUGACUAGGAUCUGGUUACCAACUACUUACAAAAAGUUUGUUCCCCCAAAAGUAGCCAU 10
 CUAAGCUACAUAAUACCAACUUACUUACAAAAAGUUUGUUCCCCCAAAAGUAGCCAU
 UCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 9 2 】

(配列番号 179) Sync - cmEPO - XbG ARC - mRNA。3'__14%_T。(913nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGAACUUAAAAAAAAAUCAAAUUGGCCGCCACCAUGGGGU
 GCACGAAUGGUCCUGCCUGGCCUGGUUCUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGC
 CUCCCAGUCCGGGCGCCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGU
 ACCUCCUGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACGUCACGAUGGGCUGCAGCGAAAGCUGCAG 20
 CCUGAACGAGAACAUCAACCAGACACCAAAGUGAACUUUCUACGCCUGGAAGAGG
 AUGGAGGUCCGGCAGCAGGCCGUAGAACGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUCAGCGAAG
 CCGUCCUGCGGGCAGGCCUGGCCAACAGCAGGCCAGGCCUUCGAGCCCCUGCA
 GCUGCACAUGGACAAAGCCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUCACCACCCUGCUGCGGGCG
 CUGGGAGCCCAGGAAGCCAUCAGCCUCCCAGACGCCAGGCCAGCGCCGGCCACUCCGAAC
 CAUCACCGCCGACACCUUCUGCAAACUCUUCGAGGUACAGCAACUUCUCCGGGGA
 AAGCUGAAGCUGUACACGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGACAGAUGACUCGAGCUAG
 UGACUGACUAGGAUCUGGUUACCAACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAUUGGAGGUU
 CUAAGCUACAUAAUACCAACUUACUUACAAAAAGUUUGUUCCCCCAAAAGUAGCCAU 30
 UCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 6 9 3 】

(配列番号 180) Sync - cmEPO - XbG ARC - mRNA。5'__14%_T。(913nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGAACUUAAAAAAAAAUCAAAUUGGCCGCCACCAUGGGGU
 GCACGAAUGCCCCGCCUGGCUGGUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCCCUGGGC
 CUCCCAGUCCGGGCGCCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGU
 ACCUCCUGGAGGCCAAGGAGGCCAGAACGUCACGAUGGGCUGCAGCGAAAGCUGCAG 40
 CCUGAACGAGAACAUCAACCAGACACCAAAGUGAACUUUCUACGCCUGGAAGAGG
 AUGGAGGUCCGGCAGCAGGCCGUAGAACGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUCAGCGAAG
 CCGUCCUGCGGGCAGGCCUGGCCAACAGCAGGCCAGGCCUUCGAGCCCCUGCA
 GCUGCACAUGGACAAAGCCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUCACCACCCUGCUGCGGGCG
 CUGGGAGCCCAGGAAGCCAUCAGCCUCCCAGACGCCAGGCCAGCGCCGGCCACUCCGAAC
 CAUCACCGCCGACACUUUCUGCAAACUCUUCGAGGUACUCCAAUUCUCCGGGGA
 AAGCUGAAGCUGUACACGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGACAGAUGACUCGAGCUAG
 UGACUGACUAGGAUCUGGUUACCAACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAUUGGAGGUU
 CUAAGCUACAUAAUACCAACUUACUUACAAAAAGUUUGUUCCCCCAAAAGUAGCCAU
 UCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAA 50

AAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 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-AGGAAACUUAAGAACUUAAAAAAAAAUCAAAUGGCCGCCACCAUGGGGU
GCACGAAUGCCCCGCCUGGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCUGAGCCUCCUCUGGGC
CUCCCAGUCCGGCGCCCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGU
ACCUCCUGGAGGCCAAGGAGGCCAGAAGCUCACGAUGGGCUGCAGCGAAAGCUGCAG
CCUGAACGAGAAUAUCACCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGG 10
AUGGAGGUCCGGCAGCAGGCCGUAGAACGUCCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUCAGCGAAG
CCGUCCUGCGGGCCAGGCCUGGCCAACAGCAGCCAGCCUUCUGAGCCCCCUGCA
GCUGCACAUAGCAAGCCAUCAGCGGCCUGCGCAUCACCACCCUGCUGCGGGCG
CUGGGAGCCCAGGAAGCCAUCAGCCUCCCAGACGCCAGCGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAAC
CAUCACCGCCGACACCUUCUGCAAACUCUUCUGAGUACAGAACUUCUCCGGGAA 20
AAGCUGAAGCUGUACACGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGACAGAUGACUCGAGCUAG
UGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAGGCCUAGAACACCCGAUUGGAGUCU
CUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCA
UCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 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、非鑄型。 3 ' _ 最低 _ T 。 (1 0 1 1 n t)

AGGAAACTTAAGTCAACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGTGAAAA
TTTCACCATTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGC
TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCAGTCCGGCCAGCGCCGCCCCACACGC
CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAGGAGGCCAGAA
CGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCCTCCAGACA 30
CCAAAGTGAACCTCTACGCCCTGGAAGAGGATGGAGGTGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC
TGGCAGGGCCTGCCCTGCTCAGCGAAGCCGTCTGCCAGGGCCAGGCCGTGCTGCCAA
CAGCAGCCAGCCCTCGAGCCCTGCAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCGCCCTGC
GCAGCATCACCAACCCCTGCTCGGGCGCTGGAGGCCAGGAAGCCATCAGCCTCCAGAC
GCGGCCAGCGCCGCCCCACTCGAACCATCACGCCGACACCTCTGCAAACACTCTCCG
AGTCTACAGCAACTCCTCCGGGAAAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGA
GAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTAGGATCTGGTTACCAACTAAACCGCC
TCAAGAACACCCGAATGGAGTCTTAAGCTACATAATACCAACTTACACTACAAATG
TTGTCCCCAAATGTAGCCATTCTGCTATCTGCTCTTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACA
TTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA 40
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAA

【 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、非鑄型。 3 ' _ 1 4 % _ T 。
(1 0 1 1 n t)

AGGAAACTTAAGTCAACACAAACATATAACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGTGAAAA
TTTCACCATTACGAACGATAGCCATGGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGC
TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCAGTCCGGCCAGCGCCGCCCCACACGC
CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCCTGGAGGCCAGGAGGCCAGAA 50

CGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACA
 CCAAAGTGAACTTCTACGCCCTGGAAGAGGATGGAGGTGGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC
 TGGCAGGGCTGCCCTGCTCAGCGAAGCCGTCTGCGGGGCCAGGCCGTGGCCAA
 CAGCAGCCAGCCCTCGAGCCCTGCAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCGGCCTGC
 GCAGCATCACCAACCCTGCTCGGGCGCTGGGAGCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGAC
 GCGGCCAGCGCCGCCACTCGAACCATCACGCCGACACCTCTGCAAACACTCTTCG
 AGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGAAAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGA
 GAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCC
 TCAAGAACACCCGAATGGAGTCTTAAGCTACATAATACCAACTTACACTACAAATG
 TTGTCCCCAAAATGTAGCCATTCTGCTATCTGCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACA
 TTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAA

【0697】

(配列番号184) TEV-cmEPO-XbGセンス鎖、非鑄型。5'__14%__T。
 (1011nt)

AGGAAACTTAAGTCAACACAAACATATAACAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGAAAAA
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGC
 TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCCCTGGGCCTCCAGTCCGGGGCCACCACGC
 CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA
 CGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACA
 CCAAAGTGAACTTCTACGCCCTGGAAGAGGATGGAGGTGGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC
 TGGCAGGGCTGCCCTGCTCAGCGAAGCCGTCTGCGGGGCCAGGCCGTGGCCAA
 CAGCAGCCAGCCCTCGAGCCCTGCAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCGGCCTGC
 GCAGCATCACCAACCCTGCTCGGGCGCTGGGAGCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGAC
 GCGGCCAGCGCCGCCACTCGAACCATCACGCCGACACTTCTGCAAACACTCTTCG
 AGTCTACTCCAATTTCCTCCGGGAAAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGA
 GAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCC
 TCAAGAACACCCGAATGGAGTCTTAAGCTACATAATACCAACTTACACTACAAATG
 TTGTCCCCAAAATGTAGCCATTCTGCTATCTGCTCTAATAAAAAGAAAGTTCTTCACA
 TTCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAA

【0698】

(配列番号185) TEV-cmEPO-XbGセンス鎖、非鑄型。ランダム_14%
 _T。(1011nt)

AGGAAACTTAAGTCAACACAAACATATAACAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT
 CTACTTCTATTGCAGCAATTAAATCATTCTTTAAAGCAAAAGCAATTTCGAAAAA
 TTTTCAACCATTACGAACGATAGCCATGGGGTGCACGAATGCCCGCCTGGCTGTGGC
 TGCTCCTGAGCCTGCTGAGCCTCCCTGGGCCTCCAGTCCGGGGCCACCACGC
 CTCATCTGCGACAGCCGAGTCCTGGAGAGGTACCTCTGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAA
 CGTCACGATGGGCTGCAGCGAAAGCTGCAGCCTGAACGAGAACATCACCGTCCCAGACA
 CCAAAGTGAACTTCTACGCCCTGGAAGAGGATGGAGGTGGGGCAGCAGGCCGTAGAAGTC
 TGGCAGGGCTGCCCTGCTCAGCGAAGCCGTCTGCGGGGCCAGGCCGTGGCCAA
 CAGCAGCCAGCCTTCGAGCCCTGCAGCTGCACATGGACAAAGCCATCAGCGGCCTGC
 GCAGCATCACCAACCCTGCTCGGGCGCTGGGAGCCAGGAAGCCATCAGCCTCCCAGAC
 GCGGCCAGCGCCGCCACTCGAACCATCACGCCGACACCTTCTGCAAACACTCTTCG
 AGTCTACAGCAACTTCCTCCGGGAAAGCTGAAGCTGTACACGGGGAGGCCTGCAGGA
 GAGGGGACAGATGACTCGAGCTAGTGACTTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCC

10

20

30

40

50

TCAAGAACACCGAATGGAGTCTCTAACAGTACATAATACCAACTTACACTTACAAAATG
 TTGTCCCCAAATGTAGCCATTCTGTATCTGCTCTAACAAAAAGAAAGTTCTTCACA
 TTCTAGAA
 AAA
 AAAAAAAAAA

【 0 6 9 9 】

(配列番号 186) T E V - c m E P O - X b G A R C - m R N A。3'__最低__T。
 (1011nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAAACAUUAACAAAACAAACGAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUCAGCCAGGCCUCCCCCUGGGCCUCCCAGUCCCGGGCGC
 CCCACCACGCCCUCAUCUGCGACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGUACCUCCUGGAGGCCAAG
 GAGGCCGAGAACGUACACGAUGGGCUGCAGCGAAAGCUGCAGCCUGAACGAGAACAUCA
 CCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGCA
 GGCGUAGAAGUCUGGCAGGCCUGGCCUGCUAGCGAAGCCGUCCUGCGGGCCAG
 GCCGUGCUGGCCAACAGCAGCCAGGCCUUCGAGCCCCUGCAGCUGCACAGCCGUCCUGCGGGCCAG
 CCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUCACCACCCUGCUGCGGGCGCUGGGAGCCCAGGAAGC
 CAUCAGCCUCCCAGACGCCAGCGCCAGCGCCAGCCACUCCGAACCAUCACCGCCGACACCU
 UCUGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAACUUCUCCGGAAAGCUGAAGCUGUACAC
 GGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGACAGAUGACUCGAGCUGACUGACUAGGAUCUG
 GUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGGUACUACAUAAUACC
 AACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUCUGUAUCUGCUCCUAA
 UAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10

【 0 7 0 0 】

(配列番号 187) T E V - c m E P O - X b G A R C - m R N A。3'__14%__T
 。(1011nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAAACAUUAACAAAACAAACGAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUUCUACUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUCUUUAAAAGCAAAGCAAUUU
 UCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUCAGCCAGGCCUCCCCCUGGGCCUCCCAGUCCCGGGCG
 UGGCUGUGGCCUUCUCCUGAGCCUGCUGAGGCCUCCCCCUGGGCCUCCCAGUCCCGGGCG
 CCCACCACGCCCUCAUCUGCGACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGUACCUCCUGGAGGCCAAG
 GGAGGCCGAGAACGUACACGAUGGGCUGCAGCGAAAGCUGCAGCCUGAACGAGAACAUCA
 ACCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGC
 AGGCCGUAGAAGUCUGGCAGGCCUGGCCUGCUAGCGAAGCCGUCCUGCGGGCCA
 GGCGUGCUGGCCAACAGCAGCCAGGCCUUCGAGCCCCUGCAGCUGCACAGCC
 GCCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUCACCACCCUGCUGCGGGCGCUGGGAGCCCAGGAAG
 CCAUCAGCCUCCCAGACGCCAGCGCCAGCGCCAGCCACUCCGAACCAUCACCGCCGACACC
 UUCUGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAACUUCUCCGGAAAGCUGAAGCUGUACAC
 CGGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGACAGAUGACUCGAGCUGACUGACUAGGAUC
 GGUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGGUACUAGCUACAUAAUAC
 CAACUUACACUUACAAAUGUUGUCCCCAAAUGUAGCCAUCUGUAUCUGCUCCUAA
 UAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAA

20

【 0 7 0 1 】

(配列番号 188) T E V - c m E P O - X b G A R C - m R N A。5'__14%__T
 。(1011nt)

30

40

50

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUUCUACUUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU
 UCUGAAAUUUUUACCAUUUACGAACGAUAGCCAUUGGGGUGCAGAAUGCCCCGCCU
 GGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCAGGCCUCCCCCUGGGCCUCCCAGUCCCAGGC
 CCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGUACCUCCUGGAGGCCAAG
 GAGGCCGAGAACGUACGGAUAGGGCUGCAGCGAAAGCUGCCUGAACGAGAACAUCA
 CCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGCA
 GGCGUAGAAGUCUGGCAGGCCUGGCCUCCUGCAGCGAAGCCGUCCUGGGCCAG
 GCCGUGCUGGCCAACAGCAGCCAGGCCUUCGAGGCCUCCUGCAGCGCAGCACAU
 CCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUCACCACCCUGCUGCGGCCUCCUGGCCAGGAAGC
 CAUCAGCCUCCCAGACGCCAGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACCAUCACCGCCGACACU
 UCUGCAAACUCUUCGAGUCUACUCCAAUUUCCUCCGGAAAGCUGAAGCUGUACAC
 GGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGACAGAACUGACUCCUGGAGAGGUACUAGGAGGUACU
 GUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGGUACUAAAGCUACAUAAUACC
 AACUUACACUUACAAAAGGUUGUCCCAAAAGGUAGCCAUCGUACUGCUCCUAA
 UAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【0702】

(配列番号 189) T E V - c m E P O - X b G A R C - m R N A。ランダム_14
 %_T。 (1011nt)

5'-cap-AGGAAACUUAAGUCAACACAACAUUAACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCA
 AGCAUUUCUACUUUCUAUUGCAGCAUUUAAAUCAUUUUUAAAGCAAAAGCAAUUU
 UCUGAAAUUUUUACCAUUUACGAACGAUAGCCAUUGGGGUGCAGAAUGCCCCGCCU
 GGCUGUGGCUGCUCCUGAGCCUGCAGGCCUCCCCCUGGGCCUCCCAGUCCCAGGC
 CCCACCACGCCUCAUCUGCGACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGUACCUCCUGGAGGCCAAG
 GAGGCCGAGAACGUACGGAUAGGGCUGCAGCGAAAGCUGCCUGAACGAGAACAUCA
 CCGUCCCAGACACCAAAGUGAACUUCUACGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGCA
 GGCGUAGAAGUCUGGCAGGCCUGGCCUCCUGCAGCGAAGCCGUCCUGGGCCAG
 GCCGUGCUGGCCAACAGCAGCCAGGCCUUCGAGGCCUCCUGCAGCGCAGCACAU
 CCAUCAGCGGCCUGCGCAGCAUCACCACCCUGCUGCGGCCUCCUGGCCAGGAAGC
 CAUCAGCCUCCCAGACGCCAGGCCAGCGCCGCCCCACUCCGAACCAUCACCGCCGACACU
 UCUGCAAACUCUUCGAGUCUACAGCAACUUCUCCGGAAAGCUGAAGCUGUACAC
 GGGGGAGGCCUGCAGGAGAGGGACAGAACUGACUCCUGGAGAGGUACUAGGAGGUACU
 GUUACCACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGGUACUAAAGCUACAUAAUACC
 AACUUACACUUACAAAAGGUUGUCCCAAAAGGUAGCCAUCGUACUGCUCCUAA
 UAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【0703】

実施例 G

F l u c . P h o t i n u s ルシフェラーゼ (F l u c + , P r o m e g a ; F l u c)
 の鑄型およびmRNA

【0704】

F l u c の鑄型の組成を表11に示す。

【0705】

10

20

30

40

50

【表 11】

表 11: Fluc の非鑄型ヌクレオチド 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】

Fluc ORF 参照。センス鎖、非鑄型。Fluc_プラス_pGL3_Prome
ga (U47295.2 : 88 - 1740 クローニングベクター-pGL3-Basic)。
(配列番号 190)

atggaagacgccaaaacataaagaaaggccggccatttatcgcttggaaatggaccgtggaga
gcaactgcataaggctatgaagagatacgccctggtcctggaaatgcgtttacagatgcacatatcgagg
tggacatcaactacgctgagtaatcgaaatgtccgtcgggtggcagaagctatgaaacgatatgggctgaat
acaaatcacagaatcgctgtatgcagtgaaaactcttcattttatgccggtgtggcgcttatttatcg
gagttgcagttgcgcggcgaacgacattataatgaaacgtgaattgctcaacagtatgggcatttcgcagcct
accgtgtttcgatccaaaaagggttgcaaaaaatttgaacgtgcaaaaaaagctccaaatcatccaaaa
aattattatcatggattctaaaacggattaccaggatttcagtcgtatgtacacgttcgtcacatctcatct
cccggtttaatgaatacgattttgtccagagtccctcgatagggacaagacaattgcactgatcatgaactcc
tctggatctactggctgcctaaagggtgcgtcgcctcatagaactgcctgcgtgagattctcgatgcaga
gatcctatttggcaatcaaattccggatactgcgattttaagtgttccattccatcacggtttggaaat
gttactacactcgatattgatgtggatttcgagtcgtcttaatgtatagattgaagaagagctgtttctg
aggagcctcaggattacaagattcaaagtgcgtcgtggccaaaccctattcccttcgcggaaaagcac
tctgattgacaaatacgatttatctaatttacacgaaattgttctggcgtcccctcttaaggaaatcg
ggaagcggttgcacaaagggttcatctgcgcaggatcaggcaaggatatggcactgagactacatcg
attctgattacacccgaggggatgataaaccggcggtcgtaaagggttccatttttaaagcgaaggt
tgtggatctggataccggaaaacgcgtggcgtaatcaaaaggcgaaactgtgtgagaggcctatgatt
atgtccggatgtaaacaatccggaaagcgaccaacgccttgcattgacaaggatggatggctacattctggag
acatagcttactggacgaagacgaacacttcttcattgcgttgcaccgcctgaagtctgtatggat
tatcagggtggctccgcgtgaattggaaatccatcttgcctcaacaccccaacatctgcacgcagggtgc
tcttccgcgtacgcgcgtgaacttccgcgcgtgttggagacacggaaaagacgtacggaa
aaagagatcggtggattacgtgcgcaggatcaagtaacaaccgcgaaaaatgcgcggaggatgtgttgg
acgaagtaccgaaagggtttaccggaaaactcgacgcaagaaaaatcagagagatccctataaaggccaaga
agggcggaaaagatcgccgtgtaa

30

【0707】

(配列番号 191) Fluc センス鎖、非鑄型。最低_T。

ATGGAAGACGCCAAAAACATAAAGAAAGGCCGGCGCCATTCTACCCGCTGGAAGACGG

40

50

AACCGCCGGAGAGCAACTGCACAAGGCCATGAAGAGATA CGCCCTGGTGCCCGAACAA
 TCGCCTTCACAGACGCACACATCGAGGTGGACATCACCTACGCCAGACTTCGAAATG
 AGCGTGC GGCTGGCAGAACGCATGAAACGATA CGGGCTGAACACAAACCACAGAACATCG
 CGTATGCAGCGAAAACAGCCTGCAATTCTCATGCCGGTGCCTGGCGCGCTGTTCATCG
 GAGTGGCAGTGGCGCCCGCGAACGACATCTACACGAACGGAACTGCTCAACAGCATG
 GGCATCAGCCAGCCCACCGTGGTGTGAGCAAAAAGGGCTGCAAAAAATCCTGAA
 CGTGCAAAAAAAGCTCCAATCATCCAAAAATCATCATGGACAGCAAAACGGACT
 ACCAGGGATTCCAGAGCATGTACACGTTGTCACAAGCCACCTACCCCCGGCTTCAAC
 GAATACGACTTCGTGCCAGAGAGCTTCGACAGGGACAAGACAATCGCACTGATCATGAA
 CAGCAGCGGAAGCACCGGCTGCCAAAGGCGTCGCCCTGCCACAGAACCGCCTGCG
 TGAGATTCA GCCACGCCAGAGACCCATCTCGGCAACCAAATCATCCGGACACCGCG
 ATCCTGAGCGTGGTGC CATTCCACCA CGGCTTGGAAATGTTACCCACACTCGGATA CCT
 GATATGCGGATTCCGAGTCGTCTGATGTACAGATTGAGGGAGGAGCTGTTCTGAGGA
 GCCTGCAGGACTACAAGATCCAAGCGCGCTGCTGGTGC CAACCCATTCA GCTTCTTC
 GCCAAAAGCACCCCTGATCGACAAATACGACCTGAGCAACCTGCACGAAATGCCAGCG
 CGGCGCCCCCTCAGCAAGGAAGTCGGGAAGCGGTGGCAAGAGGTTCCACCTGCCAG
 GCATCAGGCAAGGATA CGGGCTACCGAGACCACAAGCGCCATCCTGATCACACCCAG
 GGGGACGACA AACCGGGCGCGTGGCAAAGTGGTGC CATTCTCGAAGCGAAGGTGGT
 GGACCTGGACACCGGGAAAAGCTGGCGTGAACCAAAGAGGCGA ACTGTGCGTGAGAG
 GCCCCATGATCATGAGCGGCTACGTAAACAAACCCGAAGCGACCAACGCCCTGATCGAC
 AAGGACGGATGGCTACACAGCGGAGACATAGCCTACTGGGACGAAGACGAACACTTCTT
 CATCGTGGACCGCCTGAAGTCCCTGATCAAGTACAAAGGCTACCAGGTGGCCCCCGCCG
 AACTGGAAAGCATCCTGCTCCAACACCCCAACATCTCGACGCAGGGCGTCGAGGCTG
 CCCGACGACGACGCCGGCGA ACTGCCCGCCGTGGTGGCTGGAGCACGGAAAGAC
 GATGACGGAAAAGAGATCGTGGACTACGTGCCAGCCAAGTAACAACCGCGAAAAGC
 TCGCGGGAGGAGTGGTGTGACGAAGTACCGAAAGGGCTGACCGGAAAAGTCGAC
 GCAAGAAAATCAGAGAGATCCTCATAAAGGCCAAGAAGGGCGGAAAGATGCCGTGTA
 A

【 0 7 0 8 】

(配列番号 192) F1uc センス鎖、非鑄型。3'__16%__T。

ATGGAAGACGCCAAAACATAAAGAAAGGCCGGCGCCATTCTATCCGCTGGAAGATGG
 AACCGCTGGAGAGCAACTGCATAAGGCTATGAAGAGATA CGCCCTGGTCTGGAAACAA
 TTGCTTTACAGATGCACATATCGAGGTGGACATCACTACGCTGAGTACTTCGAAATG
 TCCGTTGGTTGGCAGAACGCTATGAAACGATATGGCTGAATAACAAATCACAGAACATCG
 CGTATGCAGTGGAAAACCTCTCTCAATTCTTATGCCGGTGTGGCGCGTTATTTATCG
 GAGTGGCAGTGGCGCCCGCGAACGACATCTACACGAACGGAACTGCTCAACAGCATG
 GGCATCAGCCAGCCCACCGTGGTGTGAGCAAAAAGGGCTGCCAAAAATCCTGAA
 CGTGCAAAAAAAGCTCCAATCATCCAAAAATCATCATGGACAGCAAAACGGACT
 ACCAGGGATTCCAGAGCATGTACACGTTGTCACAAGCCACCTACCCCCGGCTTCAAC
 GAATACGACTTCGTGCCAGAGAGCTCGACAGGGACAAGACAATCGCACTGATCATGAA
 CAGCAGCGGAAGCACCGGCTGCCAAAGGCGTCGCCCTGCCACAGAACCGCCTGCG
 TGAGATTCA GCCACGCCAGAGACCCATCTCGGCAACCAAATCATCCGGACACCGCG
 ATCCTGAGCGTGGTGC CATTCCACCA CGGCTTGGAAATGTTACCCACACTCGGATA CCT
 GATATGCGGATTCCGAGTCGTCTGATGTACAGATTGAGGGAGGAGCTGTTCTGAGGA
 GCCTGCAGGACTACAAGATCCAAGCGCGCTGCTGGTGC CAACCCATTCA GCTTCTTC
 GCCAAAAGCACCCCTGATCGACAAATACGACCTGAGCAACCTGCACGAAATGCCAGCG
 CGGCGCCCCCTCAGCAAGGAAGTCGGGAAGCGGTGGCAAGAGGTTCCACCTGCCAG
 GCATCAGGCAAGGATA CGGGCTACCGAGACCACAAGCGCCATCCTGATCACACCCAG
 GGGGACGACA AACCGGGCGCGTGGCAAAGTGGTGC CATTCTCGAAGCGAAGGTGGT
 GGACCTGGACACCGGGAAAAGCTGGCGTGAACCAAAGAGGCGA ACTGTGCGTGAGAG

10

20

30

40

50

GCCCCATGATCATGAGCGGCTACGTAAACAACCCGGAAAGCGACCAACGCCCTGATCGAC
 AAGGACGGATGGTACACAGCGGAGACATAGCCTACTGGGACGAAGACGAACACTTCTT
 CATCGTGGACCGCCTGAAGTCCCTGATCAAGTACAAAGGCTACCAGGTGGCCCCGCCG
 AACTGGAAAGCATCCTGCTCCAACACCCCAACATCTCGACGCAGGCGTCGCAGGCCTG
 CCCGACGACGACGCCGGCGAACTGCCGCCGTGGTGCTGGAGCACGGAAAGAC
 GATGACGGAAAAGAGAGATCGTGGACTACGTGCCAGCCAAGTAACAACCGCGAAAAAGC
 TGCGCGAGGAGTGGTGTTCGTGGACGAAGTACCGAAAGGCCTGACCGGAAAACCGAC
 GCAAGAAAAATCAGAGAGATCCTCATAAAGGCCAAGAAGGGCGGAAAGATGCCGTGTA
 A

【0709】

10

実施例 H

A R C - m R N A のためのプロセスにおける低下した不純物

図 11 は、本発明のマウス E P O 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 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）。マウス E P O 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。同じ条件および合成下で、マウス E P O のために翻訳可能な A R C - R N A (5 M C / 5 M e O U) 合成産物はまた、5 M C / 5 M e O U を含まない野生型 m R N A 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、鑄型の低下した T 組成による A R C - R N A (5 M C / 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。図 11 に示す通り、同様の有利に低下した二本鎖 R N A 不純物レベルが、サル m Adipo m R N A および m f E P O m R N A のための合成混合物において見出された。

20

【0710】

図 11 に関するマウス E P O の二本鎖 R N A 不純物レベルを表 12 に示す。

【0711】

【表 12】

30

表 12:面積密度

| マウス EPO | 面積密度 |
|-----------|--------|
| UTP | 15,674 |
| 5MC | 7,663 |
| 5MeOU | 1,108 |
| 5MC/5MeOU | 506 |

40

【0712】

図 11 に関する m f E P O の二本鎖 R N A 不純物レベルを表 13 に示す。

【0713】

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。

10

【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。

20

【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イ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。

30

【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AA-T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。

40

【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

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。hEPO ARC - RNA (5MeOU)は、UTP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。

【0724】

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。

【0725】

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。10

【0726】

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ことにも留意されたい。20

【0727】

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、次の特異的実施形態は、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。

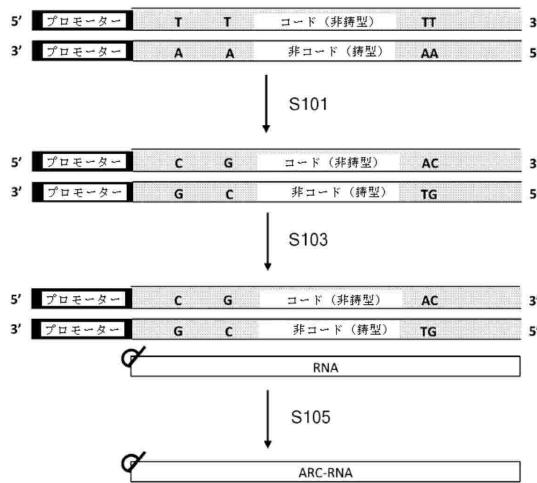
【0728】

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。

【四面】

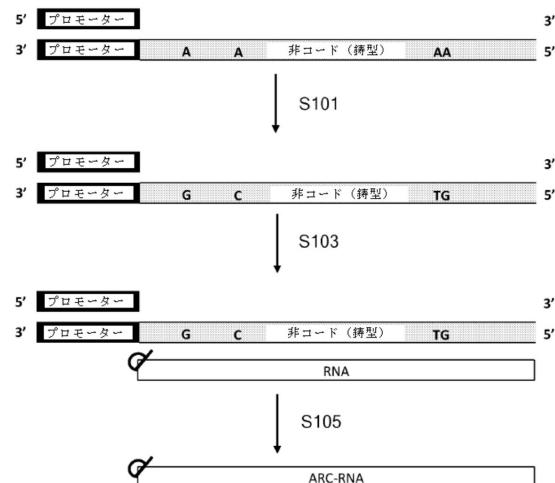
【 図 1 】

FIG. 1



【 図 2 】

FIG. 2

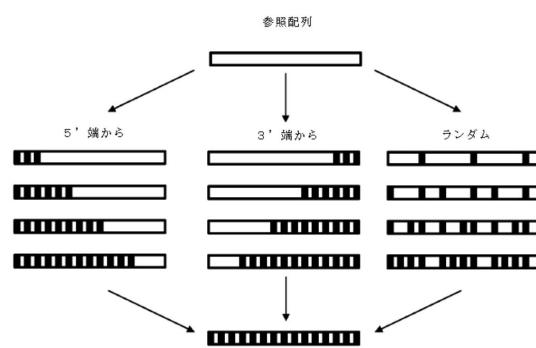


10

20

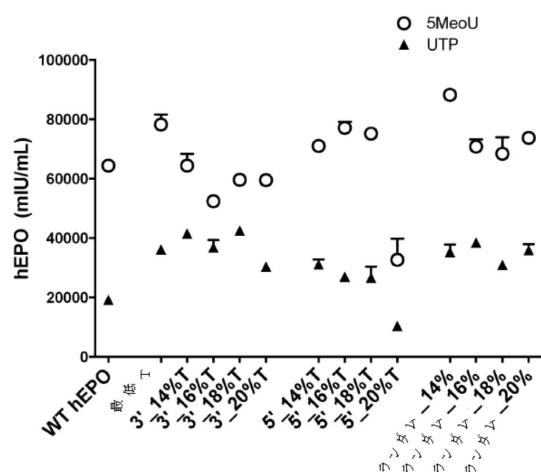
〔 义 3 〕

FIG. 3



〔 4 〕

FIG. 4



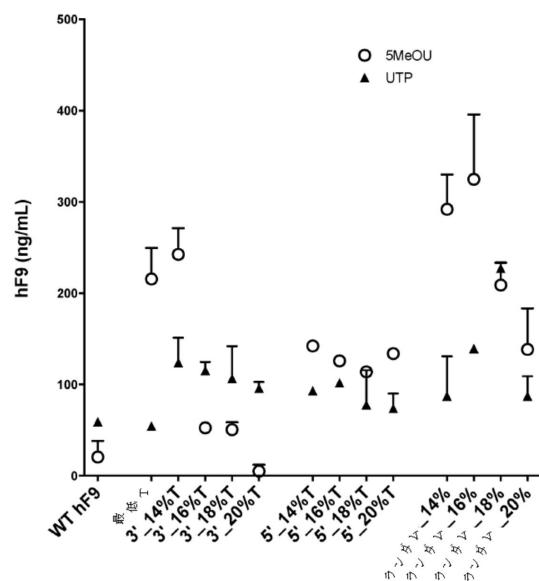
30

40

50

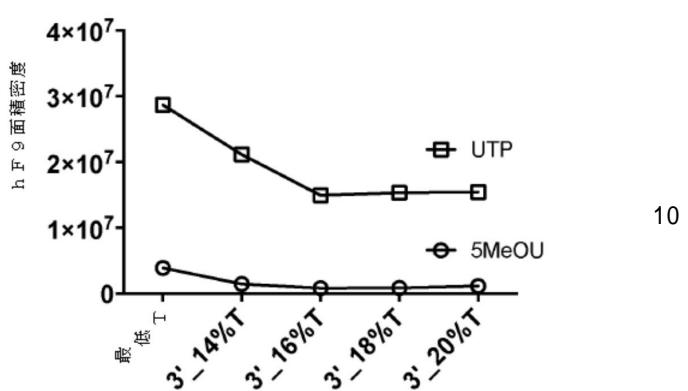
【図 5】

FIG. 5



【図 6】

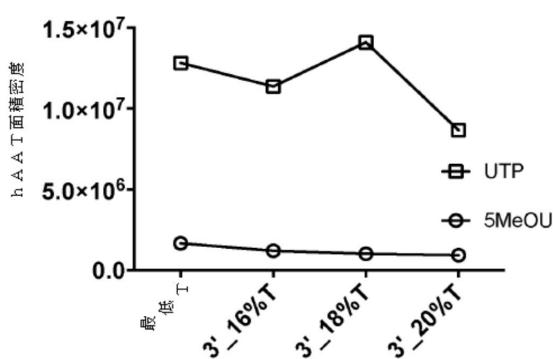
FIG. 6



20

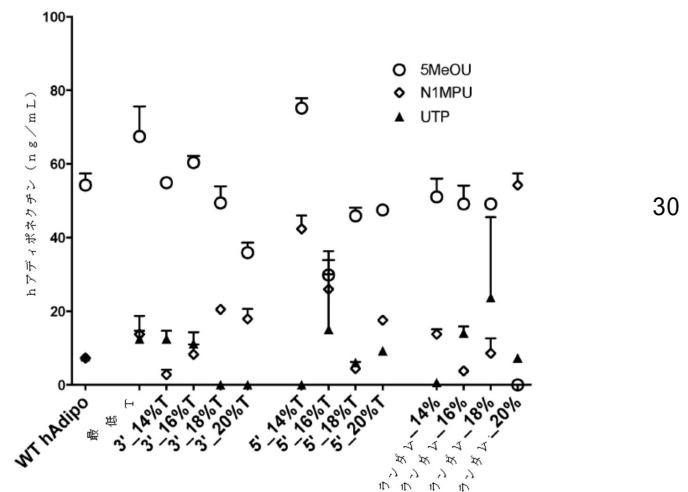
【図 7】

FIG. 7



【図 8】

FIG. 8

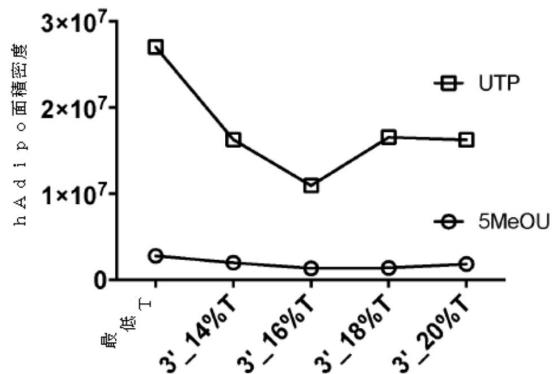


40

50

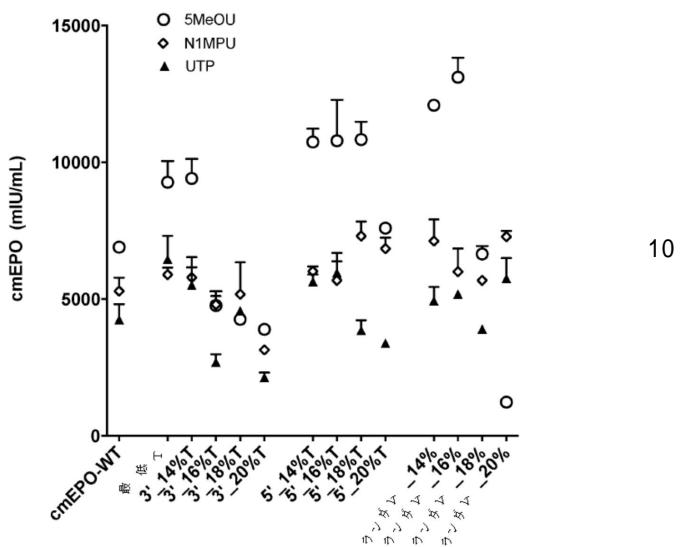
【図 9】

FIG. 9



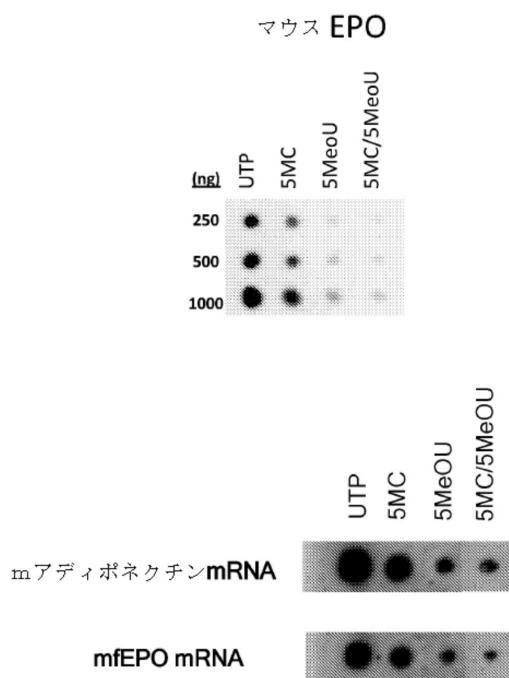
【図 10】

FIG. 10



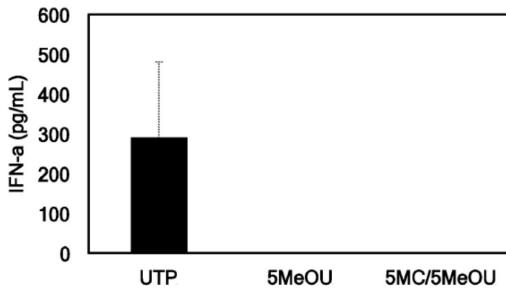
【図 11】

FIG. 11



【図 12】

FIG. 12



20

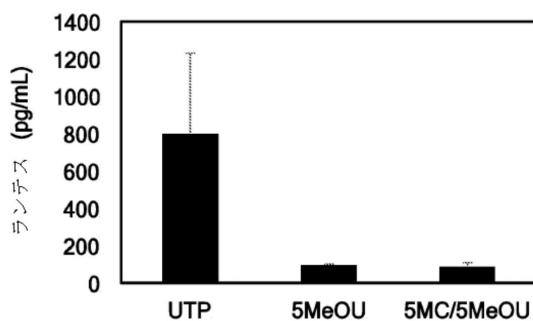
30

40

50

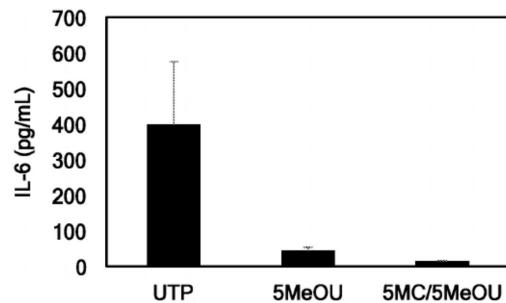
【図 1 3】

FIG. 13



【図 1 4】

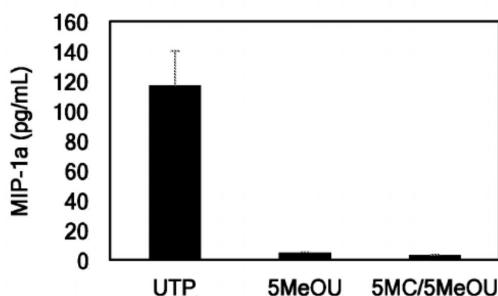
FIG. 14



10

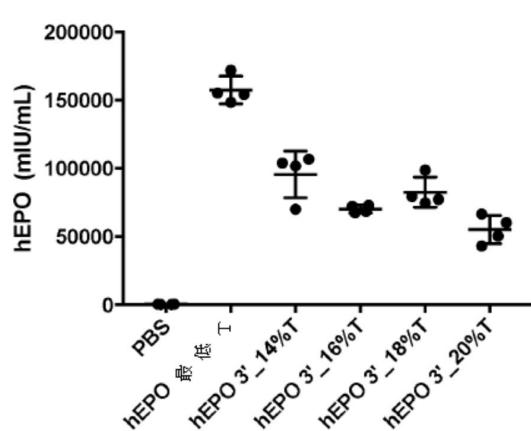
【図 1 5】

FIG. 15



【図 1 6】

FIG. 16



20

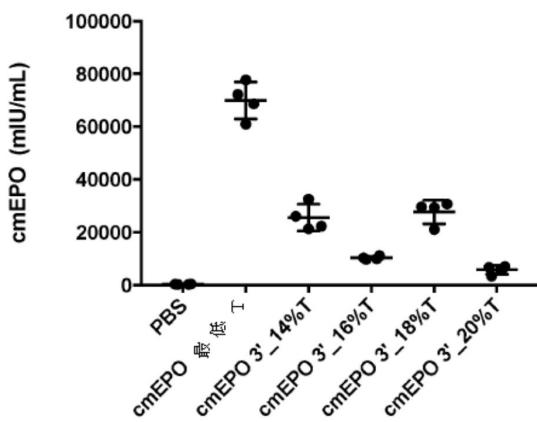
30

40

50

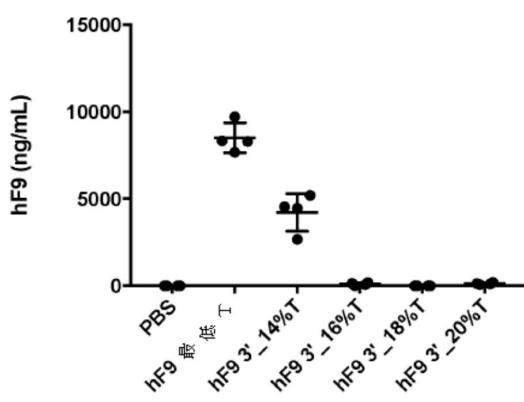
【図 17】

FIG. 17



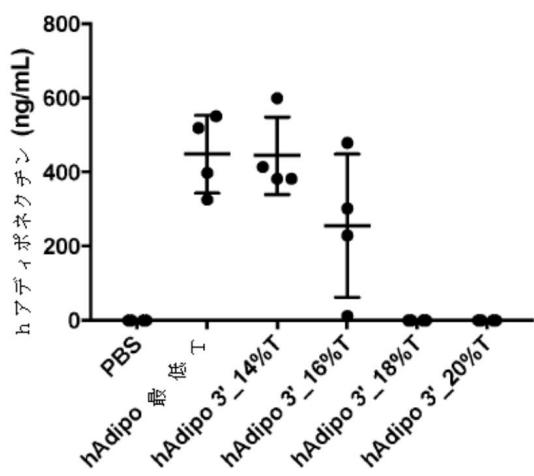
【図 18】

FIG. 18



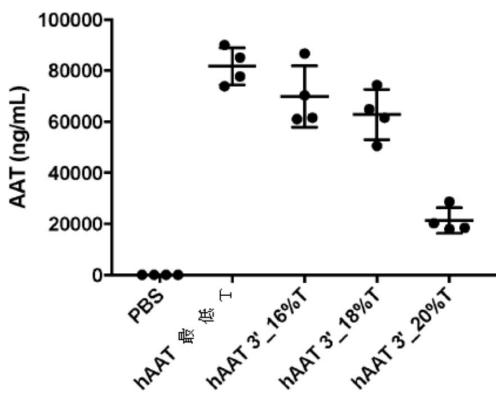
【図 19】

FIG. 19



【図 20】

FIG. 20



10

20

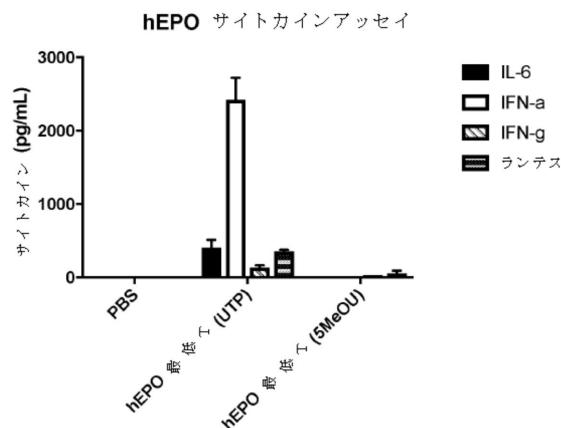
30

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 |
|-------------------------|---------------------|
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |
| C 1 2 N 15/10 (2006.01) | C 1 2 N 15/10 Z |
| C 1 2 N 15/12 (2006.01) | C 1 2 N 15/12 |
| C 1 2 N 15/63 (2006.01) | C 1 2 N 15/63 Z |

米国(US)

ア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ10628番、スウィート250

(72)発明者 キヨシ・タチカワ

アメリカ合衆国92121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10
628番、スウィート250

(72)発明者 パドマナブ・チブクラ

アメリカ合衆国92121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10
628番、スウィート250

(72)発明者 ダイキ・マツダ

アメリカ合衆国92121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10
628番、スウィート250

(72)発明者 アリサ・ケイル

アメリカ合衆国92121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10
628番、スウィート250

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2016/0237134(US,A1)

特表2015-535430号公報(JP,A)

特表2015-534817号公報(JP,A)

特表2016-527908号公報(JP,A)

国際公開第2016/70166(WO,A1)

Bioconjugate Chemistry, 2016年, 発行日, Vol.27, pp.849-853