

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-525435

(P2014-525435A)

(43) 公表日 平成26年9月29日 (2014.9.29)

(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/713 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/713	4 B 0 2 4
<b>A 6 1 K 48/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 48/00	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 31/712 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/712	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 47/48 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/48	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 K 49/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 49/00 A	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 181 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-527791 (P2014-527791)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成24年8月30日 (2012.8.30)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成26年4月30日 (2014.4.30)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル
(86) 国際出願番号	PCT/IB2012/054455		3 5
(87) 国際公開番号	W02013/030778	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成25年3月7日 (2013.3.7)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	61/530, 532	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成23年9月2日 (2011.9.2)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087871
(31) 優先権主張番号	61/598, 453		弁理士 福本 積
(32) 優先日	平成24年2月14日 (2012.2.14)	(74) 代理人	100087413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 H S F 1 関連疾患を処置するための有機組成物

## (57) 【要約】

本願の開示は、がん、自己免疫およびウイルス性疾患などの、熱ショック因子 1 ( H S F 1 ) - 関連疾患の処置の方法であって、治療上有効量の H S F 1 に対する R N A i 剤を用いる方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

センス鎖およびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤を含む組成物であって、該アンチセンス鎖は、表 1 において提供される H S F 1 に対して特異的な RNA i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個のヌクレオチドにより異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、組成物。

## 【請求項 2】

H S F 1 に対する第 2 の RNA i 剤をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 3】

RNA i 剤が、少なくとも 1 つの修飾骨格および / または少なくとも 1 つの 2' - 修飾ヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 4】

RNA i 剤が、1 つ以上の診断化合物、レポーター基、架橋剤、ヌクレアーゼ耐性付与部分、天然もしくは異常核酸塩基、親油性分子、コレステロール、脂質、レクチン、ステロイド、ウバオール ( u v a o l )、ヘコゲニン、ジオスゲニン、テルペン、トリテルペン、サルササボゲニン、フリーデリン ( F r i e d e l i n )、エピフリーデラノール誘導体化リトコール酸、ビタミン、炭水化物、デキストラン、ブルラン、キチン、キトサン、合成炭水化物、オリゴラクテート ( o l i g o l a c t a t e ) 15 - マー ( m e r )、天然ポリマー、低もしくは中間分子量ポリマー、イヌリン、シクロデキストリン、ヒアルロン酸、タンパク質、タンパク質 - 結合剤、インテグリン標的分子、ポリカチオン、ペプチド、ポリアミン、ペプチド模倣物および / またはトランスフェリンから選択される 1 つ以上の薬剤に結合している、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 5】

第 1 の鎖および第 2 の鎖を含む RNA i 剤を含む組成物であって、該第 1 の鎖および第 2 の鎖は、表 A 1 において提供される H S F 1 に対して特異的な RNA i 剤の第 1 および第 2 の鎖のそれぞれと 0、1、2 または 3 個のヌクレオチドにより異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、組成物。

## 【請求項 6】

H S F 1 に対する第 2 の RNA i 剤を含む、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 7】

RNA i 剤がホスホロチオエートおよび / または 2' - 修飾ヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 8】

RNA i 剤が、1 つ以上の薬剤に結合しており、該薬剤が、1 つ以上の診断化合物、レポーター基、架橋剤、ヌクレアーゼ耐性付与部分、天然もしくは異常核酸塩基、親油性分子、コレステロール、脂質、レクチン、ステロイド、ウバオール、ヘコゲニン、ジオスゲニン、テルペン、トリテルペン、サルササボゲニン、フリーデリン、エピフリーデラノール誘導体化リトコール酸、ビタミン、炭水化物、デキストラン、ブルラン、キチン、キトサン、合成炭水化物、オリゴラクテート 15 - マー、天然ポリマー、低もしくは中間分子量ポリマー、イヌリン、シクロデキストリン、ヒアルロン酸、タンパク質、タンパク質 - 結合剤、インテグリン標的分子、ポリカチオン、ペプチド、ポリアミン、ペプチド模倣物および / またはトランスフェリンから選択される、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 9】

センス鎖およびアンチセンス鎖を含む治療有効量の RNA i 剤を含む組成物を個体に投与する工程を含む該個体における H S F 1 - 関連疾患を処置する方法であって、アンチセンス鎖は、表 1 において提供される H S F 1 に対して特異的な RNA i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個のヌクレオチドにより異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、方法。

## 【請求項 10】

H S F 1 - 関連疾患が、がん、自己免疫またはウイルス性疾患である、請求項 9 に記載

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 1 1】

がん、自己免疫またはウイルス性疾患に対するさらなる処置を施す工程をさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 2】

H S F 1 に対するさらなる R N A i 剤を投与する工程をさらに含む、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

センス鎖およびアンチセンス鎖を含む治療有効量の R N A i 剤を含む組成物を個体に投与する工程を含む該個体における H S F 1 遺伝子の発現を阻害する方法であって、該アンチセンス鎖は、表 A 1 において提供される H S F 1 に対して特異的な R N A i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個のヌクレオチドにより異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、方法。

【請求項 1 4】

H S F 1 - 関連疾患が、がん、自己免疫またはウイルス性疾患である、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

センス鎖およびアンチセンス鎖を含む R N A i 剤を含む R N A i 製剤における使用のための医薬であって、該アンチセンス鎖は、表 A 1 において提供される H S F 1 に対して特異的な R N A i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個のヌクレオチドにより異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、医薬。

【請求項 1 6】

薬学的に有効な製剤中の前記いずれかの組成物。

【請求項 1 7】

個体における H S F 1 - 関連疾患を処置する方法における使用のための請求項 1 に記載の組成物であって、該方法は、治療有効量の請求項 1 に記載の組成物を該個体に投与する工程を含む、組成物。

【請求項 1 8】

H S F 1 - 関連疾患の処置のための医薬の製造における請求項 1 に記載の組成物の使用。

【請求項 1 9】

全てのピリミジンが、2'-O-メチル-修飾ヌクレオチドである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

全てのピリミジンが、2'-O-メチル-修飾ヌクレオチドである、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

さらなる処置が、H S P 9 0 阻害剤である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 2 2】

H S P 9 0 阻害剤が、A U Y 9 2 2 である、請求項 2 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

H S F 1 は、多数の遺伝子が温度上昇および他のストレスに応答して誘導される熱ショック応答のマスターレギュレーターである。ヒトおよび他の脊椎動物において非ショック温度で、H S F 1 は、構成的に生産されるが、不活性であり、タンパク質 H S P 9 0 により結合される。高温時に、H S F 1 は H S P 9 0 により放出され、細胞質から核へ移動し、三量体となる。この活性な H S F 1 は、DNA 中の熱ショックエレメント (H S E) と呼ばれる配列に結合し、R N A ポリメラーゼ I I により熱ショック遺伝子の転写を活性化

10

20

30

40

50

する。H S E は、N G A A N の 3 つの繰り返しのコンセンサス配列を有し、H S P 9 0、H S P 7 0 および H S P 2 7 遺伝子のプロモーター領域に存在する。熱ショック応答が停止されると、H S F 1 は、マイトージェン活性化タンパク質キナーゼ ( M A P K ) およびグリコゲン合成酵素キナーゼ 3 ( G S K 3 ) によりリン酸化され、不活性状態に戻る。H S F 1 の生化学は、とりわけ、C h u ら 1 9 9 6 J . B i o l . C h e m . 2 7 1 : 3 0 8 4 7 - 3 0 8 5 7 ; H u a n g ら 1 9 9 7 J . B i o l . C h e m . 2 7 2 : 2 6 0 0 9 - 2 6 0 1 6 ; および M o r i m o t o ら 1 9 9 8 N a t . B i o t e c h . 1 6 : 8 3 3 - 8 3 8 において記載されている。

#### 【背景技術】

##### 【0002】

H S F 1 は、さらなる因子と相互作用する。H S F 1 は、DNA 修復に関与する DNA 依存性タンパク質キナーゼ ( D N A - P K ) に結合する。H S F 1 は、マイトージェン活性化タンパク質キナーゼの標的であり、その活性は、R A S シグナル伝達カスケードが活性であるとき、下方調節される。

##### 【0003】

ヒトにおけるさらなる熱ショック因子タンパク質は、H S F 2、H S F 3 および H S F 4 を含む。H S F 1、H S F 2 および H S F 3 は、熱ショック遺伝子発現の正のレギュレーターであるが、H S F 4 は、負のレギュレーターである。H S F 1、H S F 2 および H S F 4 は、他の熱ショックタンパク質の転写調節において役割を果たす。種々の H S F タンパク質は、約 4 0 % の配列同一性を共有する。

##### 【0004】

H S F 1 は、癌、自己免疫およびウイルス疾患を含むいくつかの H S F 1 関連疾患に関与している。H S F 1 および他の熱ショックタンパク質 ( これらの発現は、H S F 1 により増加する ) は、乳房、子宮内膜、線維肉腫、胃腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ腫、神経外胚葉、神経芽腫、ユーイング肉腫、前立腺、皮膚、扁平上皮、および精巣癌、白血病 ( 例えば、前骨髄球性白血病 )、ならびにホジキン病において過剰発現しているか、または、さもなければ、関与している。

##### 【0005】

何らかの特定の理論に縛られることは望まないが、熱ショックタンパク質 ( H S P ) がアポトーシス経路を阻害し、形質転換中にアポトーシスシグナルが誘発されるにもかかわらず悪性細胞が生じることを可能にすると本明細書では考慮する。H S P 発現は、また、アポトーシス促進性作用を阻止することにより、処置、例えば、化学療法および温熱療法からの癌細胞の保護を提供し得る。

##### 【0006】

H S F 1 は H S P を正に調節するため、治療のために H S F 1 を調整することが必要である。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

##### 【0007】

発明の簡単な概要

本願明細書は、H S F 1 を阻害する R N A i ( R N A 干渉 ) 剤を提供する。H S F 1 は、多数の遺伝子が、温度上昇および他のストレスに応答して誘導される熱ショック応答のマスターレギュレーターである。

##### 【0008】

H S F 1 は、癌、自己免疫およびウイルス疾患を含むいくつかの H S F 1 関連疾患に関与している。H S F 1 および他の熱ショックタンパク質 ( これらの発現は、H S F 1 により増加する ) は、乳房、子宮内膜、線維肉腫、胃腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ腫、神経外胚葉、神経芽腫、ユーイング肉腫、前立腺、皮膚、扁平上皮、および精巣癌、白血病 ( 例えば、前骨髄球性白血病 )、ならびにホジキン病において過剰発現しているか、または、さもなければ、関与している。H S F 1 に対する R N A i 剤はこれらの疾患の処置に有用

10

20

30

40

50

である。

【0009】

H S F 1 は H S P を正に調節するため、治療のために H S F 1 を調整することが必要である。本願明細書の R N A i 剤は、H S F 1 に特異的であり、H S F 1 の発現を減少させることができる。したがって、これらの R N A i 剤は、癌、自己免疫およびウイルス疾患を処置することにおいて有用である。

【0010】

本開示は、対象、例えばヒトなどの哺乳動物の H S F 1 レベルを下げるために有用な特定の R N A i 剤を提供する。本開示は、少なくとも 15 以上の H S F 1 隣接ヌクレオチドを含む、H S F 1 遺伝子の R N A 干渉 - 仲介のための二本鎖 R N A i 剤を提供する。特に、本開示は、例えば、表 A 1、1、2、3、4、5、6 または 7 (または、D N A 配列が提供される場合は、これらの配列の R N A 等価のまたは R N A に対応する配列、例えば D N A よりもむしろ R N A ヌクレオチド、および T の代わりに U) で提供される R N A i 剤と 0、1、2 または 3 異なる、15 以上の隣接ヌクレオチドを含む剤を提供する。R N A i 剤は、一の実施形態において、1 鎖あたり 30 未満のヌクレオチド、例えば、18 ~ 23 ヌクレオチドおよび / または 19 ~ 21 ヌクレオチドなど、および / または、表 A 1、1、2、3、4、5、6 または 7 (または、D N A 配列が提供される場合は、これらの配列の R N A 等価のまたは R N A に対応する配列、例えば D N A よりもむしろ R N A ヌクレオチド、および T の代わりに U) で提供されるようなものなど、を特に含むことができる。

10

20

【0011】

二本鎖 R N A i 剤は、3' および / または 5' 末端の一方または両方からの 1、2、3 または 4 個のヌクレオチド (すなわち、1 - 4 n t (ヌクレオチド)) の平滑末端またはオーバーハングを有することができる。二本鎖 R N A i 剤はまた、所望により、1 または 2 つの 3' キャップおよび / または 1 つ以上の修飾ヌクレオチドを含むことができる。本明細書において提供される配列の修飾変異体は、対応する修飾ヌクレオチドの天然ヌクレオチドでの置換を含むが、他の点では同一であるものを含む。いくつかの二本鎖ヌクレオチド配列の各々の 7 つの修飾が提供される。本明細書で提供されるいかなる R N A i 剤配列が、いかなる修飾または修飾のセット、5' および / または 3' エンドキャップ、5' および / または 3' 末端の 1 つまたは両方の平滑末端、および / または追加のオーバーハング、リガンド、医薬担体または追加の処置に、互いに矛盾しない場合に (例えば、同時の 2 つの平滑末端および 2 つのオーバーハングによって、2 つの鎖を含む R N A i 剤を定義できない)、使用できる。

30

【0012】

R N A i 剤は、天然リボヌクレオチドサブユニットのみ、または、リボヌクレオチドサブユニットまたはデオキシリボヌクレオチドサブユニットのいずれかを含む 1 つ以上の置換ヌクレオチドサブユニットの糖、リン酸または塩基に対する 1 つ以上の修飾のいずれかを含むことができる。1 つの態様において、記載されている R N A i 剤の修飾変異体は、1 つ以上のヌクレオチドサブユニットの 1 つ以上の糖またはリン酸に対する 1 つ以上の修飾を有するが、同じ配列 (例えば、同じ配列の塩基) を有する R N A i 剤を含む。1 つの態様において、修飾は、R N A i 剤の有効性、安定性を改善し、そして / または免疫原性を減少させる。本願発明の 1 つの局面は、少なくとも 1 つの非天然核酸塩基を含む二本鎖オリゴヌクレオチドに関する。1 つの態様において、非天然核酸塩基は、ジフルオロトリル、ニトロインドリル、ニトロピロリルまたはニトロイミダゾリルである。特定の態様において、非天然核酸塩基はジフルオロトリルである。1 つの態様において、2 つのオリゴヌクレオチド鎖の 1 つのみが非天然核酸塩基を含む。1 つの態様において、オリゴヌクレオチド鎖の両方が非天然核酸塩基を含む。

40

【0013】

R N A i 剤は、所望により、薬剤の 1 つ以上の特性、例えば、安定性、分配および / または細胞摂取を改善するように選択されたりリガンド、例えば、それらのコレステロールま

50

たは誘導体に結合され得る。RNAi剤は、本明細書に記載されている方法のために使用される医薬組成物から単離されるか、または該組成物の一部であり得る。特に、医薬組成物は、肺または鼻の通過に対する送達用に製剤化、または非経口投与用に製剤化され得る。医薬組成物は、所望により、2つ以上のRNAi剤を含むことができ、それぞれがHSF1 mRNAの同じ、重複する、または異なるセグメントに指向する。組成物が同じ配列を標的とする2つ以上のRNAi剤を含むならば、例えば、2つ以上のRNAi剤が改変において異なることができる。所望により、医薬組成物は、さらに、何らかのHSF1 - 関連疾患に対して何らかの既知の処置を含んでもよく、または該処置と共に使用されてもよい。

#### 【0014】

本願発明は、特に、HSF1の過剰発現または過剰活性により特徴付けられる疾患の場合、細胞におけるHSF1のmRNAのレベルを減少させるための方法をさらに提供する。本願発明はまた、HSF1発現、過剰発現または過剰活性（例えば、増加したまたは過度の活性）が少なくとも部分的に介在する病理学的状態を有するヒト対象を処置する方法であって、治療有効量のRNAi剤HSF1を対象に投与する工程を含む方法を含む。このような方法は、以下にさらに記載されている本願発明のRNAi剤の1つを対象に投与する工程を含む。該方法は、細胞中の標的RNAを選択的に破壊するRNA干渉に関与する細胞メカニズムを利用し、細胞を本願発明のRNAi剤の1つと接触する工程を含む。このような方法は、細胞において直接的に行うことができるか、または、本願発明のRNAi剤/医薬組成物の1つを対象に投与することにより哺乳動物対象において行うことができる。細胞における標的HSF1 mRNAの減少は、生産されるコードされたHSF1のタンパク質の量の減少をもたらす。

#### 【0015】

本願発明の方法および組成物、例えば、方法およびHSF1 RNAi剤組成物は、本明細書に記載されている任意の用量および/または製剤、ならびに本明細書に記載されている任意の投与経路にて使用することができる。

#### 【0016】

本願発明の1つ以上の態様の詳細は、図面および明細書に記載されている。互いに排他的でない種々の態様（例えば、修飾、エンドキャップ、リガンド、配列、RNAi剤の組み合わせなど）の要素をお互いに組み合わせられる。したがって、本開示は第一の鎖および第二の鎖を含む1つ以上のHSF1 RNAi剤を含むいかなる組成物も補完し、ここで（1）（a）第一の鎖の配列は、本明細書に開示されるいかなるRNAi剤の第一の鎖の配列から0、1、2、または3 nt離れた15の隣接ntを含むか；または（b）第一の鎖の配列は、本明細書に開示されるいかなるRNAi剤の第一の鎖の配列の15の隣接ntを含むか；または（c）第一の鎖の配列は、本明細書に開示されるいかなるRNAi剤の第一の鎖を含むか；または（d）第一の鎖の配列は、本明細書に開示されるいかなるRNAi剤の第一の鎖を含み、（2）RNAi剤が、本明細書に開示されるいかなる修飾、平滑末端、オーバーハング、5'エンドキャップ、3'エンドキャップ、リガンド、またはいかなる他の変形または修飾、またはそれらのいかなる組み合わせを、互いに矛盾しない場合に（例えば、同時の2つの平滑末端および2つのオーバーハングによって、2つの鎖を含むRNAiを定義できない）、有することができる。本開示の他の特性、対象および利点は、本明細書、図面、表、配列、実施例、要約、および特許請求の範囲から明らかになるであろう。例えば、本明細書に開示されたいかなるRNAi剤配列も本明細書に開示される改変、エンドキャップのいかなる組と組み合わせられる。改変、5'エンドキャップ、および/または3'エンドキャップのいかなる組み合わせが、本明細書に開示されるいかなるRNAi剤配列と共に使用できる。本明細書に開示されるいかなるRNAi剤（改変またはエンドキャップのいかなる組み合わせで、または改変もエンドキャップも無しで）、本明細書に開示されるいかなる他のRNAi剤、または他の処置組成物または方法と組み合わせられる。

#### 【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 7 】

【図 1】図 1 は、本明細書に開示される RNA i 剤に用いられる、様々な修飾ヌクレオチド：U 0 0 2、U 0 0 3、U 0 0 4、U 0 0 5、C 0 0 4、C 0 0 5、A 0 0 4、A 0 0 5、G 0 0 5 および G 0 0 4 を示す。

## 【 0 0 1 8 】

【図 2】図 2 A ~ G は、実施例 2 A に詳述するように、インビトロ ( i n v i t r o ) での H e L a 細胞での様々な H S F 1 RNA i 剤の活性を示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 1 9 】

本願発明は、H S F 1 - 関連疾患 (例えば、H S F 1 における変異と関連する疾患、および / もしくは H S F 1 の発現、レベルおよび / または活性を変化させる疾患、ならびに / または H S F 1 の発現、レベルおよび / または活性を調節することにより処置できる疾患)、例えば、癌、自己免疫およびウイルス疾患の処置において有用である H S F 1 に対する RNA i 剤を含む。本願発明はまた、少なくとも部分的に H S F 1 発現が介在する病理学的状態を有するヒト対象を処置する方法であって、治療有効量の RNA i 剤 H S F 1 を対象に投与する工程を含む方法を提供する。

10

## 【 0 0 2 0 】

本願明細書の種々の態様は、以下のものを含む。

## 【 0 0 2 1 】

1 つの態様において、本願明細書は、アンチセンス鎖を含む、H S F 1 遺伝子の RNA 干渉 - 仲介阻害のための RNA i 剤を含む組成物であって、該アンチセンス鎖は、本明細書に記載の表 (例えば、表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7 (または、DNA 配列が提供される場合は、これらの配列の RNA 等価のまたは RNA に対応する配列、例えば DNA よりもむしろ RNA ヌクレオチド、および T の代わりに U)) において提供される任意の配列から選択される H S F 1 に対する RNA i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個のヌクレオチドが異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。別の態様において、本願明細書は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤を含む組成物であって、該アンチセンス鎖は、本明細書において提供される任意の配列 (または、DNA 配列が提供される場合は、これらの配列の RNA 等価のまたは RNA に対応する配列、例えば DNA よりもむしろ RNA ヌクレオチド、および T の代わりに U) から選択される H S F 1 に対する RNA i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個のヌクレオチドが異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。別の態様において、本願明細書は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤を含む組成物であって、該センス鎖は、センス鎖と 0、1、2 または 3 個のヌクレオチドが異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、そして該アンチセンス鎖は、本明細書において提供される任意の配列 (または、DNA 配列が提供される場合は、これらの配列の RNA 等価のまたは RNA に対応する配列、例えば DNA よりもむしろ RNA ヌクレオチド、および T の代わりに U) から選択される H S F 1 に対する RNA i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個のヌクレオチドが異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。別の態様において、本願明細書は、第一の鎖および第二の鎖を含む RNA i 剤を含む組成物であって、該第一の鎖は、本明細書において提供される任意の配列 (または、DNA 配列が提供される場合は、これらの配列の RNA 等価のまたは RNA に対応する配列、例えば DNA よりもむしろ RNA ヌクレオチド、および T の代わりに U) から選択される H S F 1 に対する RNA i 剤の第一の鎖の配列を含む、組成物に関する。別の態様において、本願明細書は、第一の鎖および第二の鎖を含む RNA i 剤を含む組成物であって、該第一の鎖は、本明細書において提供される任意の配列 (または、DNA 配列が提供される場合は、これらの配列の RNA 等価のまたは RNA に対応する配列、例えば DNA よりもむしろ RNA ヌクレオチド、および T の代わりに U) から選択される H S F 1 に対する RNA i 剤の第一の鎖の配列である、組成物に関する。

20

30

40

50

## 【 0 0 2 2 】

H S F 1 R N A i 剤は下表に示される：

表 A 1 . 配列番号およびさまざまな H S F 1 R N A i 剤。

表 1 . H S F 1 R N A i 剤標的配列。

表 2 . 非修飾 H S F 1 R N A i 剤配列。

表 3 . 例示的修飾 H S F 1 R N A i 剤配列。

表 4 . 重複配列を含む H S F 1 R N A i 剤のセット。

表 5 . G T L - 1 6 細胞での *i n v i t r o* での H S F 1 R N A i 剤の活性。

表 6 . S K - R - 3 細胞での *i n v i t r o* での H S F 1 R N A i 剤の活性。

表 7 . G T L - 1 6 および S K - R - 3 細胞での *i n v i t r o* での H S F 1 R N A i 剤の活性。 10

## 【 0 0 2 3 】

本願明細書の種々の態様。

## 【 0 0 2 4 】

1 つの態様において、本願明細書は、アンチセンス鎖を含む R N A i 剤を含む組成物であって、該アンチセンス鎖は、本明細書に記載の表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7（または、D N A 配列が提供される場合は、これらの配列の R N A 等価のまたは R N A に対応する配列、例えば D N A よりもむしろ R N A ヌクレオチド、および T の代わりに U）において提供される任意の配列から選択される H S F 1 に対する R N A i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個のヌクレオチドが異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。別の態様において、本願明細書は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む R N A i 剤を含む組成物であって、該アンチセンス鎖は、本明細書に記載の表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7（または、D N A 配列が提供される場合は、これらの配列の R N A 等価のまたは R N A に対応する配列、例えば D N A よりもむしろ R N A ヌクレオチド、および T の代わりに U）において提供される任意の配列から選択される H S F 1 に対する R N A i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個のヌクレオチドが異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。別の態様において、本願明細書は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む R N A i 剤を含む組成物であって、該センス鎖は、センス鎖と 0、1、2 または 3 個のヌクレオチドが異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含み、そして該アンチセンス鎖は、本明細書に記載の表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7（または、D N A 配列が提供される場合は、これらの配列の R N A 等価のまたは R N A に対応する配列、例えば D N A よりもむしろ R N A ヌクレオチド、および T の代わりに U）において提供される任意の配列から選択される H S F 1 に対する R N A i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個のヌクレオチドが異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。特定の二本鎖は、本明細書に記載の表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7（または、D N A 配列が提供される場合は、これらの配列の R N A 等価のまたは R N A に対応する配列、例えば D N A よりもむしろ R N A ヌクレオチド、および T の代わりに U）のいかなる 1 つ以上として提供される特定の二本鎖を含む。追加の修飾変異体（例えば、1 つ以上の修飾塩基を含む変異体）もまた本開示の一部として考慮される。 20 30 40

第一の鎖および / または第二の鎖が本明細書で示された H S F 1 に対するいかなる R N A i 剤の第一および / または第二の鎖の配列を含むところの、第一の鎖および第二の鎖を含む R N A i 剤もまた考慮される。種々の態様で、R N A i 剤は H S F 1 遺伝子の阻害のためである。

## 【 0 0 2 5 】

以下の表 A 1 は、H S F 1 に対する様々な R N A i 剤のセンスおよびアンチセンス鎖の標的、および非修飾および例示的な修飾変異体の配列番号を提供する。H S F 1 遺伝子内の各々の R N A i 剤のための位置もまた、表 A 1 に提供され；H S F 1 遺伝子内の位置が、H S F 1 R N A i 剤の別称の接頭語に対応する。 50



## 【 0 0 2 6 】

様々なRNAi剤の標的配列が表1に提供され；様々なRNAi剤の非修飾変異体が表2に提供され；各々の特異的RNAi剤の例示的修飾変異体が表3に提供され；RNAi剤の重複部分が表4に提供される。様々なRNAi剤の活性レベルが表5から7に提供される。

## 【 0 0 2 7 】

本明細書の表に示されたRNAi剤が二本鎖のセットを含み、セット内の各々の二本差が修飾の特定のセットを有することに注意。例えば、接頭語hs\_\_HSF1\_\_175を有する全てのRNAi剤は、hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A22\_\_S26, hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A25\_\_S27, hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A81\_\_S26, hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A48\_\_S26, hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A82\_\_S36, hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A83\_\_S36, およびhs\_\_HSF1\_\_175\_\_A84\_\_S36で異なる変異のセットを有し得るが、同じ配列（例えば、ヌクレオチド配列または塩基配列）を有する。

10

## 【 0 0 2 8 】

同様に：

## 【 0 0 2 9 】

接頭語hs\_\_HSF1\_\_517を有する全てのRNAi剤は、それらが異なる変異のセットを有し得るが、同じヌクレオチド配列を有する。

20

## 【 0 0 3 0 】

接頭語hs\_\_HSF1\_\_562を有する全てのRNAi剤は、それらが異なる変異のセットを有し得るが、同じヌクレオチド配列を有する。

## 【 0 0 3 1 】

接頭語hs\_\_HSF1\_\_751を有する全てのRNAi剤は、それらが異なる変異のセットを有し得るが、同じヌクレオチド配列を有する。

## 【 0 0 3 2 】

接頭語hs\_\_HSF1\_\_755を有する全てのRNAi剤は、それらが異なる変異のセットを有し得るが、同じヌクレオチド配列を有する。

## 【 0 0 3 3 】

接頭語hs\_\_HSF1\_\_846を有する全てのRNAi剤は、それらが異なる変異のセットを有し得るが、同じヌクレオチド配列を有する。

30

## 【 0 0 3 4 】

接頭語hs\_\_HSF1\_\_1360を有する全てのRNAi剤は、それらが異なる変異のセットを有し得るが、同じヌクレオチド配列を有する。

## 【 0 0 3 5 】

接頭語hs\_\_HSF1\_\_2030を有する全てのRNAi剤は、それらが異なる変異のセットを有し得るが、同じヌクレオチド配列を有する。

## 【 0 0 3 6 】

接頭語hs\_\_HSF1\_\_2034を有する全てのRNAi剤は、それらが異なる変異のセットを有し得るが、同じヌクレオチド配列を有する。

40

## 【 0 0 3 7 】

接頭語hs\_\_HSF1\_\_2138を有する全てのRNAi剤は、それらが異なる変異のセットを有し得るが、同じヌクレオチド配列を有する。

## 【 0 0 3 8 】

接頭語hs\_\_HSF1\_\_2153を有する全てのRNAi剤は、それらが異なる変異のセットを有し得るが、同じヌクレオチド配列を有する。

## 【 0 0 3 9 】

接頭語hs\_\_HSF1\_\_2154を有する全てのRNAi剤は、それらが異なる変異のセットを有し得るが、同じヌクレオチド配列を有する。

## 【 0 0 4 0 】

50

特定の二本鎖は、以下のとおり、それぞれの二本鎖は配列番号のセットを含む配列を標  
 的とし、第1の配列番号は標的（例えば、アンチセンス）の第一の鎖に対応し、そして第  
 2の配列番号は標的（例えば、センス鎖）の第二の鎖に対応する。h s \_ H S F 1 \_ 1 7  
 5 \_ A 2 2 \_ S 2 6（配列番号：12および96）；h s \_ H S F 1 \_ 1 7 5 \_ A 2 5 \_  
 S 2 7（配列番号：24および108）；h s \_ H S F 1 \_ 1 7 5 \_ A 8 1 \_ S 2 6（配  
 列番号：36および120）；h s \_ H S F 1 \_ 1 7 5 \_ A 4 8 \_ S 2 6（配列番号：4  
 8および132）；h s \_ H S F 1 \_ 1 7 5 \_ A 8 2 \_ S 3 6（配列番号：60および1  
 44）；h s \_ H S F 1 \_ 1 7 5 \_ A 8 3 \_ S 3 6（配列番号：72および156）；h  
 s \_ H S F 1 \_ 1 7 5 \_ A 8 4 \_ S 3 6（配列番号：84および168）；h s \_ H S F  
 1 \_ 5 1 7 \_ A 2 2 \_ S 2 6（配列番号：4および88）；h s \_ H S F 1 \_ 5 1 7 \_ A  
 2 5 \_ S 2 7（配列番号：16および100）；h s \_ H S F 1 \_ 5 1 7 \_ A 8 1 \_ S 2  
 6（配列番号：28および112）；h s \_ H S F 1 \_ 5 1 7 \_ A 4 8 \_ S 2 6（配列番  
 号：40および124）；h s \_ H S F 1 \_ 5 1 7 \_ A 8 2 \_ S 3 6（配列番号：52お  
 よび136）；h s \_ H S F 1 \_ 5 1 7 \_ A 8 3 \_ S 3 6（配列番号：64および148  
 ）；h s \_ H S F 1 \_ 5 1 7 \_ A 8 4 \_ S 3 6（配列番号：76および160）；h s \_  
 H S F 1 \_ 5 6 2 \_ A 2 2 \_ S 2 6（配列番号：1および85）；h s \_ H S F 1 \_ 5 6  
 2 \_ A 2 5 \_ S 2 7（配列番号：13および97）；h s \_ H S F 1 \_ 5 6 2 \_ A 8 1 \_  
 S 2 6（配列番号：25および109）；h s \_ H S F 1 \_ 5 6 2 \_ A 4 8 \_ S 2 6（配  
 列番号：37および121）；h s \_ H S F 1 \_ 5 6 2 \_ A 8 2 \_ S 3 6（配列番号：4  
 9および133）；h s \_ H S F 1 \_ 5 6 2 \_ A 8 3 \_ S 3 6（配列番号：61および1  
 45）；h s \_ H S F 1 \_ 5 6 2 \_ A 8 4 \_ S 3 6（配列番号：73および157）；h  
 s \_ H S F 1 \_ 7 5 1 \_ A 2 2 \_ S 2 6（配列番号：2および86）；h s \_ H S F 1 \_  
 7 5 1 \_ A 2 5 \_ S 2 7（配列番号：14および98）；h s \_ H S F 1 \_ 7 5 1 \_ A 8  
 1 \_ S 2 6（配列番号：26および110）；h s \_ H S F 1 \_ 7 5 1 \_ A 4 8 \_ S 2 6  
 （配列番号：38および122）；h s \_ H S F 1 \_ 7 5 1 \_ A 8 2 \_ S 3 6（配列番号  
 ：50および134）；h s \_ H S F 1 \_ 7 5 1 \_ A 8 3 \_ S 3 6（配列番号：62およ  
 び146）；h s \_ H S F 1 \_ 7 5 1 \_ A 8 4 \_ S 3 6（配列番号：74および158）  
 ；h s \_ H S F 1 \_ 7 5 5 \_ A 2 2 \_ S 2 6（配列番号：3および87）；h s \_ H S F  
 1 \_ 7 5 5 \_ A 2 5 \_ S 2 7（配列番号：15および99）；h s \_ H S F 1 \_ 7 5 5 \_  
 A 8 1 \_ S 2 6（配列番号：27および111）；h s \_ H S F 1 \_ 7 5 5 \_ A 4 8 \_ S  
 2 6（配列番号：39および123）；h s \_ H S F 1 \_ 7 5 5 \_ A 8 2 \_ S 3 6（配列  
 番号：51および135）；h s \_ H S F 1 \_ 7 5 5 \_ A 8 3 \_ S 3 6（配列番号：63  
 および147）；h s \_ H S F 1 \_ 7 5 5 \_ A 8 4 \_ S 3 6（配列番号：75および15  
 9）；h s \_ H S F 1 \_ 8 4 6 \_ A 2 2 \_ S 2 6（配列番号：5および89）；h s \_ H  
 S F 1 \_ 8 4 6 \_ A 2 5 \_ S 2 7（配列番号：17および101）；h s \_ H S F 1 \_ 8  
 4 6 \_ A 8 1 \_ S 2 6（配列番号：29および113）；h s \_ H S F 1 \_ 8 4 6 \_ A 4  
 8 \_ S 2 6（配列番号：41および125）；h s \_ H S F 1 \_ 8 4 6 \_ A 8 2 \_ S 3 6  
 （配列番号：53および137）；h s \_ H S F 1 \_ 8 4 6 \_ A 8 3 \_ S 3 6（配列番号  
 ：65および149）；h s \_ H S F 1 \_ 8 4 6 \_ A 8 4 \_ S 3 6（配列番号：77およ  
 び161）；h s \_ H S F 1 \_ 1 3 6 0 \_ A 2 2 \_ S 2 6（配列番号：6および90）；  
 h s \_ H S F 1 \_ 1 3 6 0 \_ A 2 5 \_ S 2 7（配列番号：18および102）；h s \_ H  
 S F 1 \_ 1 3 6 0 \_ A 8 1 \_ S 2 6（配列番号：30および114）；h s \_ H S F 1 \_  
 1 3 6 0 \_ A 4 8 \_ S 2 6（配列番号：42および126）；h s \_ H S F 1 \_ 1 3 6 0  
 \_ A 8 2 \_ S 3 6（配列番号：54および138）；h s \_ H S F 1 \_ 1 3 6 0 \_ A 8 3  
 \_ S 3 6（配列番号：66および150）；h s \_ H S F 1 \_ 1 3 6 0 \_ A 8 4 \_ S 3 6  
 （配列番号：78および162）；h s \_ H S F 1 \_ 2 0 3 0 \_ A 2 2 \_ S 2 6（配列番  
 号：7および91）；h s \_ H S F 1 \_ 2 0 3 0 \_ A 2 5 \_ S 2 7（配列番号：19およ  
 び103）；h s \_ H S F 1 \_ 2 0 3 0 \_ A 8 1 \_ S 2 6（配列番号：31および115  
 ）；h s \_ H S F 1 \_ 2 0 3 0 \_ A 4 8 \_ S 2 6（配列番号：43および127）；h s  
 \_ H S F 1 \_ 2 0 3 0 \_ A 8 2 \_ S 3 6（配列番号：55および139）；h s \_ H S F

1 \_\_ 2 0 3 0 \_\_ A 8 3 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 6 7 および 1 5 1 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 0  
 3 0 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 7 9 および 1 6 3 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 0 3 4 \_\_ A  
 2 2 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 8 および 9 2 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 0 3 4 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7  
 ( 配列番号 : 2 0 および 1 0 4 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 0 3 4 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6 ( 配列番  
 号 : 3 2 および 1 1 6 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 0 3 4 \_\_ A 4 8 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 4 4  
 および 1 2 8 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 0 3 4 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 5 6 および 1  
 4 0 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 0 3 4 \_\_ A 8 3 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 6 8 および 1 5 2 ) ;  
 h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 0 3 4 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 8 0 および 1 6 4 ) ; h s \_\_ H  
 S F 1 \_\_ 2 1 3 8 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 9 および 9 3 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1  
 3 8 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7 ( 配列番号 : 2 1 および 1 0 5 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 3 8 \_\_ A  
 8 1 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 3 3 および 1 1 7 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 3 8 \_\_ A 4 8 \_\_ S  
 2 6 ( 配列番号 : 4 5 および 1 2 9 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 3 8 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6 ( 配  
 列番号 : 5 7 および 1 4 1 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 3 8 \_\_ A 8 3 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 :  
 6 9 および 1 5 3 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 3 8 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 8 1 およ  
 び 1 6 5 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 3 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 1 0 および 9 4 )  
 ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 3 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7 ( 配列番号 : 2 2 および 1 0 6 ) ; h s \_\_  
 H S F 1 \_\_ 2 1 5 3 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 3 4 および 1 1 8 ) ; h s \_\_ H S F 1  
 \_\_ 2 1 5 3 \_\_ A 4 8 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 4 6 および 1 3 0 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5  
 3 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 5 8 および 1 4 2 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 3 \_\_ A 8  
 3 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 7 0 および 1 5 4 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 3 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3  
 6 ( 配列番号 : 8 2 および 1 6 6 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6 ( 配列  
 番号 : 1 1 および 9 5 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7 ( 配列番号 : 2 3  
 および 1 0 7 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 3 5 および 1  
 1 9 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 4 8 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 4 7 および 1 3 1 ) ;  
 h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 5 9 および 1 4 3 ) ; h s \_\_ H  
 S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 8 3 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 7 1 および 1 5 5 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_  
 2 1 5 4 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 8 3 および 1 6 7 ) 。

# 【 0 0 4 1 】

特定の二本鎖は、以下のとおり、それぞれの二本鎖は配列番号のセットを含み、第 1 の  
 配列番号は第一の鎖に対応し、そして第 2 の配列番号は第二の鎖に対応し、配列は必ずし  
 も修飾されない。h s \_\_ H S F 1 \_\_ 1 7 5 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 1 8 0 および 2  
 6 4 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 1 7 5 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7 ( 配列番号 : 1 9 2 および 2 7 6 ) ;  
 h s \_\_ H S F 1 \_\_ 1 7 5 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 2 0 4 および 2 8 8 ) ; h s \_\_ H  
 S F 1 \_\_ 1 7 5 \_\_ A 4 8 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 2 1 6 および 3 0 0 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_  
 1 7 5 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 2 8 および 3 1 2 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 1 7 5 \_\_  
 A 8 3 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 4 0 および 3 2 4 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 1 7 5 \_\_ A 8 4 \_\_  
 S 3 6 ( 配列番号 : 2 5 2 および 3 3 6 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6 ( 配  
 列番号 : 1 7 2 および 2 5 6 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7 ( 配列番号  
 : 1 8 4 および 2 6 8 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 1 9 6  
 および 2 8 0 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 4 8 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 2 0 8 および 2  
 9 2 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 2 0 および 3 0 4 ) ;  
 h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 8 3 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 3 2 および 3 1 6 ) ; h s \_\_ H  
 S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 4 4 および 3 2 8 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_  
 5 6 2 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 1 6 9 および 2 5 3 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_  
 A 2 5 \_\_ S 2 7 ( 配列番号 : 1 8 1 および 2 6 5 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ A 8 1 \_\_  
 S 2 6 ( 配列番号 : 1 9 3 および 2 7 7 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ A 4 8 \_\_ S 2 6 ( 配  
 列番号 : 2 0 5 および 2 8 9 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6 ( 配列番号  
 : 2 1 7 および 3 0 1 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ A 8 3 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 2 9  
 および 3 1 3 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 4 1 および 3  
 2 5 ) ; h s \_\_ H S F 1 \_\_ 7 5 1 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 1 7 0 および 2 5 4 ) ;

[illegible]

列番号：250および334)；hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A22\_\_S26(配列番号：179および263)；hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A25\_\_S27(配列番号：191および275)；hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A81\_\_S26(配列番号：203および287)；hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A48\_\_S26(配列番号：215および299)；hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A82\_\_S36(配列番号：227および311)；hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A83\_\_S36(配列番号：239および323)；およびhs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A84\_\_S36(配列番号：251および335)。これらの種々の態様において、第一の鎖および第二の鎖がそれぞれアンチセンスおよびセンス鎖であるか、第二の鎖および第一の鎖がそれぞれアンチセンスおよびセンス鎖である。本願明細書はまた、これらの二本鎖の修飾変異体(例えば、1つ以上の修飾をもつ二本鎖)を含む。

10

# 【0042】

特定の二本鎖は、以下のとおり、それぞれの二本鎖(例えば、RNAi剤)は配列番号のセットに対応し、第1の配列番号は第一の鎖に対応し、そして第2の配列番号は第二の鎖に対応し、配列は修飾される。hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A22\_\_S26(配列番号：348および432)；hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A25\_\_S27(配列番号：360および444)；hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A81\_\_S26(配列番号：372および456)；hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A48\_\_S26(配列番号：384および468)；hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A82\_\_S36(配列番号：396および480)；hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A83\_\_S36(配列番号：408および492)；hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A84\_\_S36(配列番号：420および504)；hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A22\_\_S26(配列番号：340および424)；hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A25\_\_S27(配列番号：352および436)；hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A81\_\_S26(配列番号：364および448)；hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A48\_\_S26(配列番号：376および460)；hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A82\_\_S36(配列番号：388および472)；hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A83\_\_S36(配列番号：400および484)；hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A84\_\_S36(配列番号：412および496)；hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A22\_\_S26(配列番号：337および421)；hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A25\_\_S27(配列番号：349および433)；hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A81\_\_S26(配列番号：361および445)；hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A48\_\_S26(配列番号：373および457)；hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A82\_\_S36(配列番号：385および469)；hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A83\_\_S36(配列番号：397および481)；hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A84\_\_S36(配列番号：409および493)；hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A22\_\_S26(配列番号：338および422)；hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A25\_\_S27(配列番号：350および434)；hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A81\_\_S26(配列番号：362および446)；hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A48\_\_S26(配列番号：374および458)；hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A82\_\_S36(配列番号：386および470)；hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A83\_\_S36(配列番号：398および482)；hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A84\_\_S36(配列番号：410および494)；hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A22\_\_S26(配列番号：339および423)；hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A25\_\_S27(配列番号：351および435)；hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A81\_\_S26(配列番号：363および447)；hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A48\_\_S26(配列番号：375および459)；hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A82\_\_S36(配列番号：387および471)；hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A83\_\_S36(配列番号：399および483)；hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A84\_\_S36(配列番号：411および495)；hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A22\_\_S26(配列番号：341および425)；hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A25\_\_S27(配列番号：353および437)；hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A81\_\_S26(配列番号：365および449)；hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A48\_\_S26(配列番号：377および461)；hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A82\_\_S36(配

20

30

40

50

列番号：389および473)；hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A83\_\_S36(配列番号：401および485)；hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A84\_\_S36(配列番号：413および497)；hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A22\_\_S26(配列番号：342および426)；hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A25\_\_S27(配列番号：354および438)；hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A81\_\_S26(配列番号：366および450)；hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A48\_\_S26(配列番号：378および462)；hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A82\_\_S36(配列番号：390および474)；hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A83\_\_S36(配列番号：402および486)；hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A84\_\_S36(配列番号：414および498)；hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A22\_\_S26(配列番号：343および427)；hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A25\_\_S27(配列番号：355および439)；hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A81\_\_S26(配列番号：367および451)；hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A48\_\_S26(配列番号：379および463)；hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A82\_\_S36(配列番号：391および475)；hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A83\_\_S36(配列番号：403および487)；hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A84\_\_S36(配列番号：415および499)；hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A22\_\_S26(配列番号：344および428)；hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A25\_\_S27(配列番号：356および440)；hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A81\_\_S26(配列番号：368および452)；hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A48\_\_S26(配列番号：380および464)；hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A82\_\_S36(配列番号：392および476)；hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A83\_\_S36(配列番号：404および488)；hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A84\_\_S36(配列番号：416および500)；hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A22\_\_S26(配列番号：345および429)；hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A25\_\_S27(配列番号：357および441)；hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A81\_\_S26(配列番号：369および453)；hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A48\_\_S26(配列番号：381および465)；hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A82\_\_S36(配列番号：393および477)；hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A83\_\_S36(配列番号：405および489)；hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A84\_\_S36(配列番号：417および501)；hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A22\_\_S26(配列番号：346および430)；hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A25\_\_S27(配列番号：358および442)；hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A81\_\_S26(配列番号：370および454)；hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A48\_\_S26(配列番号：382および466)；hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A82\_\_S36(配列番号：394および478)；hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A83\_\_S36(配列番号：406および490)；hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A84\_\_S36(配列番号：418および502)；hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A22\_\_S26(配列番号：347および431)；hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A25\_\_S27(配列番号：359および443)；hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A81\_\_S26(配列番号：371および455)；hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A48\_\_S26(配列番号：383および467)；hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A82\_\_S36(配列番号：395および479)；hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A83\_\_S36(配列番号：407および491)；およびhs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A84\_\_S36(配列番号：419および503)。これらの種々の態様において、第一の鎖および第二の鎖がそれぞれアンチセンスおよびセンス鎖であるか、第二の鎖および第一の鎖がそれぞれアンチセンスおよびセンス鎖である。本願明細書はまた、これらの二本鎖の異なる修飾変異体(例えば、同じ核酸配列であるが、異なる変異をもつ二本鎖)を含む。

#### 【0043】

記載された例示的な修飾に加えて、提供された核酸配列を用いて他の修飾変異体も作製できる。

#### 【0044】

表A1. HSF1に対するRNAi剤の配列番号

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 5 】

表 A 1 は：配列の別称（そこでは、各々の配列の別称が h s \_ H S F 1 \_ \*、ここで、\* は各々の列で提供された別称である、例えば、「 1 7 5 \_ A 2 2 \_ S 2 6 」は、「 h s \_ H S F 1 \_ 1 7 5 \_ A 2 2 \_ S 2 6 」と同じである）；標的配列（A S、アンチセンス；およびセンス鎖）；非修飾の配列として提供された R N A i 剤配列（アンチセンスおよびセンス）；例示的な修飾変異体として提供された R N A i 剤配列（アンチセンスおよびセンス）；および H S F 1 遺伝子内の位置、を提供する。時に二本鎖がそれらの位置によって言及されることに注意、例えば、「 h s \_ H S F 1 \_ 1 7 5 」は時々単に H S F 1 - 1 7 5 と称され、「 h s \_ H S F 1 \_ 5 1 7 」は時々単に「 H S F 1 - 5 1 7 」と称される。

【表 1 - 1】

表 A 1

別称	標的		RNAi剤(非修飾)		RNAi剤(修飾)		位置
	アンチセンス配列番号	センス配列番号	アンチセンス配列番号	センス配列番号	アンチセンス配列番号	センス配列番号	
175_A22_S26	12	96	180	264	348	432	175
175_A25_S27	24	108	192	276	360	444	175
175_A81_S26	36	120	204	288	372	456	175
175_A48_S26	48	132	216	300	384	468	175
175_A82_S36	60	144	228	312	396	480	175
175_A83_S36	72	156	240	324	408	492	175
175_A84_S36	84	168	252	336	420	504	175
517_A22_S26	4	88	172	256	340	424	517
517_A25_S27	16	100	184	268	352	436	517
517_A81_S26	28	112	196	280	364	448	517
517_A48_S26	40	124	208	292	376	460	517
517_A82_S36	52	136	220	304	388	472	517
517_A83_S36	64	148	232	316	400	484	517
517_A84_S36	76	160	244	328	412	496	517
562_A22_S26	1	85	169	253	337	421	562
562_A25_S27	13	97	181	265	349	433	562
562_A81_S26	25	109	193	277	361	445	562
562_A48_S26	37	121	205	289	373	457	562
562_A82_S36	49	133	217	301	385	469	562
562_A83_S36	61	145	229	313	397	481	562
562_A84_S36	73	157	241	325	409	493	562
751_A22_S26	2	86	170	254	338	422	751
751_A25_S27	14	98	182	266	350	434	751
751_A81_S26	26	110	194	278	362	446	751
751_A48_S26	38	122	206	290	374	458	751
751_A82_S36	50	134	218	302	386	470	751
751_A83_S36	62	146	230	314	398	482	751
751_A84_S36	74	158	242	326	410	494	751
755_A22_S26	3	87	171	255	339	423	755
755_A25_S27	15	99	183	267	351	435	755
755_A81_S26	27	111	195	279	363	447	755
755_A48_S26	39	123	207	291	375	459	755

10

20

30

40



【表 1 - 2】

755_A82_S36	51	135	219	303	387	471	755
755_A83_S36	63	147	231	315	399	483	755
755_A84_S36	75	159	243	327	411	495	755
846_A22_S26	5	89	173	257	341	425	846
846_A25_S27	17	101	185	269	353	437	846
846_A81_S26	29	113	197	281	365	449	846
846_A48_S26	41	125	209	293	377	461	846
846_A82_S36	53	137	221	305	389	473	846
846_A83_S36	65	149	233	317	401	485	846
846_A84_S36	77	161	245	329	413	497	846
1360_A22_S26	6	90	174	258	342	426	1360
1360_A25_S27	18	102	186	270	354	438	1360
1360_A81_S26	30	114	198	282	366	450	1360
1360_A48_S26	42	126	210	294	378	462	1360
1360_A82_S36	54	138	222	306	390	474	1360
1360_A83_S36	66	150	234	318	402	486	1360
1360_A84_S36	78	162	246	330	414	498	1360
2030_A22_S26	7	91	175	259	343	427	2030
2030_A25_S27	19	103	187	271	355	439	2030
2030_A81_S26	31	115	199	283	367	451	2030
2030_A48_S26	43	127	211	295	379	463	2030
2030_A82_S36	55	139	223	307	391	475	2030
2030_A83_S36	67	151	235	319	403	487	2030
2030_A84_S36	79	163	247	331	415	499	2030
2034_A22_S26	8	92	176	260	344	428	2034
2034_A25_S27	20	104	188	272	356	440	2034
2034_A81_S26	32	116	200	284	368	452	2034
2034_A48_S26	44	128	212	296	380	464	2034
2034_A82_S36	56	140	224	308	392	476	2034
2034_A83_S36	68	152	236	320	404	488	2034
2034_A84_S36	80	164	248	332	416	500	2034
2138_A22_S26	9	93	177	261	345	429	2138
2138_A25_S27	21	105	189	273	357	441	2138
2138_A81_S26	33	117	201	285	369	453	2138
2138_A48_S26	45	129	213	297	381	465	2138

10

20

30

40

【表 1 - 3】

2138_A82_S36	57	141	225	309	393	477	2138
2138_A83_S36	69	153	237	321	405	489	2138
2138_A84_S36	81	165	249	333	417	501	2138
2153_A22_S26	10	94	178	262	346	430	2153
2153_A25_S27	22	106	190	274	358	442	2153
2153_A81_S26	34	118	202	286	370	454	2153
2153_A48_S26	46	130	214	298	382	466	2153
2153_A82_S36	58	142	226	310	394	478	2153
2153_A83_S36	70	154	238	322	406	490	2153
2153_A84_S36	82	166	250	334	418	502	2153
2154_A22_S26	11	95	179	263	347	431	2154
2154_A25_S27	23	107	191	275	359	443	2154
2154_A81_S26	35	119	203	287	371	455	2154
2154_A48_S26	47	131	215	299	383	467	2154
2154_A82_S36	59	143	227	311	395	479	2154
2154_A83_S36	71	155	239	323	407	491	2154
2154_A84_S36	83	167	251	335	419	503	2154

10

20

## 【0046】

いくつかのテキストにおいて別称は「h s」の後に下線を含み得る。この下線は有意でなく、例えば「h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6」は「h s H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6」と同一である。配列の別称はまた、下線の後に内部の空白を示す場合があり；これらも有意でない。さらに、H S F 1に対するいくつかのRNA i 剤は複数の意味を有し得る。h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 3 8 \_\_ はまた、H S F 1 \_\_ 2 1 3 8、H S F 1 \_\_ 2 1 3 8 \_\_ N B C、およびH S F 1 \_\_ 2 1 2 0 \_\_ A L N Yとしても知られている。同様に、他のRNA i 剤は、接頭語の「h s \_\_」部分を削除させるか、または追加接尾語「N B C」を追加させ得る。RNA i 剤h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 はまた、H S F - 5 4 4 またはH S F - 5 4 4 - 1としても知られている。h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ はまたA D - 2 0 4 8 7 - b 1 およびA D - 3 0 0 7 1としても知られ；h s \_\_ H S F 1 \_\_ 7 5 1 \_\_ はまたA D - 2 0 5 6 0 - b 1 およびA D - 3 7 7 3 9としても知られ；h s \_\_ H S F 1 \_\_ 7 5 5 \_\_ はまた、A D - 2 0 5 6 4 およびA D - 3 6 9 7 1としても知られ；h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ はまたA D - 2 0 3 9 7 - b 1としても知られている。接尾語「b」およびそれ

30

## 【0047】

本明細書に記載されているRNA i 剤のアンチセンス鎖を含むRNA i 剤

40

## 【0048】

1つの特定の態様において、本願明細書は、アンチセンス鎖を含むRNA i 剤を含む組成物であって、該アンチセンス鎖は、上記で提供されている、および表A 1、1、2、3、4、5、6または7に記載されている特定の二本鎖におけるアンチセンス鎖から選択されるH S F 1に対するRNA i 剤のアンチセンス鎖と0、1、2または3個のヌクレオチドが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。

## 【0049】

本態様の種々の特定の態様は、以下に記載されている。

## 【0050】

1つの態様において、組成物は、H S F 1に対する第2のRNA i 剤をさらに含む。種

50

々の態様において、第2のRNAi剤は、第1のRNAi剤から物理学的に分離されるか、または2つは、物理学的に連結される（例えば、共有的に連結されるか、または、さもなくば接合される）。種々の態様において、第一および第二のRNAi剤が共投与されるか、または同時にまたは連続して投与される。

【0051】

1つの態様において、アンチセンス鎖は、約30以下のヌクレオチドの長さである。

【0052】

1つの態様において、アンチセンス鎖は、センス鎖と二本鎖領域を形成し、該二本鎖領域は、約15から30のヌクレオチド対の長さである。

【0053】

1つの態様において、アンチセンス鎖は、約19から約49、約19から約30、約19から約23のヌクレオチドの長さを含む約15から約30のヌクレオチドの長さである。1つの態様において、アンチセンス鎖は、約15ヌクレオチド、約16ヌクレオチド、約17ヌクレオチド、約18ヌクレオチド、約19ヌクレオチド、約20ヌクレオチド、約21ヌクレオチド、約22ヌクレオチド、約23ヌクレオチド、約24ヌクレオチド、約25ヌクレオチド、約26ヌクレオチド、約27ヌクレオチド、約28ヌクレオチド、約29ヌクレオチドおよび30ヌクレオチドから選択される長さを少なくとも有する。

【0054】

1つの態様において、RNAi剤は、RNAi剤の生物学的サンプルまたは環境、例えば血清または腸洗浄液における安定性を増加させる修飾を含む。

【0055】

1つの態様において、RNAi剤は、少なくとも1つの糖骨格修飾（例えば、ホスホリチオエート結合）または少なくとも1つの2'-修飾ヌクレオチドを含む。種々の態様において、1，または1を超える、または全てのピリミジンがO-メチル-修飾ヌクレオチドである。

【0056】

1つの態様において、RNAi剤は、ウリジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-ウリジン-アデニン-3'（5'-ua-3'）ジヌクレオチド；5'-ウリジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-ウリジン-グアニン-3'（5'-ug-3'）ジヌクレオチド；5'-シチジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-シチジン-アデニン-3'（5'-ca-3'）ジヌクレオチド；または5'-ウリジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-ウリジン-ウリジン-3'（5'-uu-3'）ジヌクレオチドを含む。これらのジヌクレオチドモチーフは、特に血清ヌクレアーゼ分解（例えば、RNase A）されやすい。モチーフにおける第1のピリミジンヌクレオチドの2'-位での化学修飾は、このような開裂を防止または遅延する。該修飾方法もまた、「エンドライト（endo light）」なる用語の下に知られている。

【0057】

1つの態様において、RNAi剤は、2'-デオキシ、2'-デオキシ-2'-フルオロ、2'-O-メチル、2'-O-メトキシエチル（2'-O-MOE）、2'-O-アミノプロピル（2'-O-AP）、2'-O-ジメチルアミノエチル（2'-O-DMAOE）、2'-O-ジメチルアミノプロピル（2'-O-DMAP）、2'-O-ジメチルアミノエチルオキシエチル（2'-O-DMAEOE）、および2'-O-N-メチルアセトアミド（2'-O-NMA）からなる群から選択される2'-修飾を含む。1つの態様において、全てのピリミジン（ウリジンおよびシチジン）は、2'-O-メチル-修飾ヌクレオチドである。

【0058】

1つの態様において、RNAi剤は、少なくとも1つの平滑末端を含む。

【0059】

1つの態様において、RNAi剤は、対になっていない1ntから4ntを有するオー

10

20

30

40

50

バーハングを含む。

【0060】

1つの態様において、RNAi剤は、RNAi剤のアンチセンス鎖の3'-末端でオーバーハングを含む。

【0061】

1つの態様において、RNAi剤は、1つ以上の診断化合物、レポーター基、架橋剤、ヌクレアーゼ耐性を与える部分、天然もしくは異常核酸塩基、親油性分子、コレステロール、脂質、レクチン、ステロイド、ウバオール (uvaol)、ヘコゲニン、ジオスゲニン、テルペン、トリテルペン、サルササポゲニン、フリーデリン (Friedelin)、エピフリーデラノール誘導体化リトコール酸、ビタミン、炭水化物、デキストラン、ブルラン、キチン、キトサン、合成炭水化物、オリゴ乳酸エステル 15-mer、天然ポリマー、低もしくは中間分子量ポリマー、イヌリン、シクロデキストリン、ヒアルロン酸、タンパク質、タンパク質-結合剤、インテグリン標的分子、ポリカチオン性物質、ペプチド、ポリアミン、ペプチド模倣物および/またはトランスフェリンに結合している。

10

【0062】

1つの態様において、RNAi剤は、in vitroでHeLa、GTL-16またはSK-BR-3細胞、またはin vitroでHep3B腫瘍細胞におけるHSF1の発現を少なくとも約60%阻害することができる。

【0063】

1つの態様において、RNAi剤は、in vitroでHeLa、GTL-16またはSK-BR-3細胞、またはin vitroでHep3B腫瘍細胞におけるHSF1の発現を少なくとも約70%阻害することができる。

20

【0064】

1つの態様において、RNAi剤は、in vitroでHeLa、GTL-16またはSK-BR-3細胞、またはin vitroでHep3B腫瘍細胞におけるHSF1の発現を少なくとも約75%阻害することができる。

【0065】

1つの態様において、RNAi剤は、in vitroでHeLa、GTL-16またはSK-BR-3細胞、またはin vitroでHep3B腫瘍細胞におけるHSF1の発現を少なくとも約80%阻害することができる。

30

【0066】

1つの態様において、RNAi剤は、in vitroでHeLa、GTL-16またはSK-BR-3細胞、またはin vitroでHep3B腫瘍細胞におけるHSF1の発現を少なくとも約90%阻害することができる。

【0067】

1つの態様において、RNAi剤は、in vitroでHeLa、GTL-16またはSK-BR-3細胞、またはin vitroでHep3B腫瘍細胞におけるHSF1の発現を少なくとも約95%阻害することができる。

【0068】

1つの態様において、RNAi剤は、in vitroでHeLa、GTL-16またはSK-BR-3細胞、またはin vitroでHep3B腫瘍細胞におけるHSF1の発現を少なくとも約99%阻害することができる。

40

【0069】

1つの態様において、RNAiは、約0.1 nM以下のEC50を有する。EC50は、遺伝子発現を50%減少させるために有効な濃度である。

【0070】

1つの態様において、RNAiは、約0.01 nM以下のEC50を有する。

【0071】

1つの態様において、RNAiは、約0.01 nM以下のEC50を有する。

【0072】

50

本明細書に記載されているRNAiの第一および第二の鎖を含むRNAi剤

【0073】

1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖は、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および第二の鎖のそれぞれと0、1、2または3個のヌクレオチドが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。

1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖は、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および第二の鎖のそれぞれを含む少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一の鎖の配列を含む、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および第二の鎖の配列である、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および第二の鎖である、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および第二の鎖であり、第一および第二の鎖がさらに1から20ntを含む、組成物に関する。

【0074】

これらの態様の種々の特定の態様は、以下に記載されている。

【0075】

1つの態様において、組成物は、HSF1に対する第2のRNAi剤を含む。種々の態様において、第2のRNAi剤は、第1のRNAi剤から物理学的に分離されるか、または2つは、物理学的に連結される（例えば、化学的に連結されるか、または、さもなければ接合される）。種々の態様において、第一および第二のRNAi剤は共投与されるか、または同時にまたは連続して投与される。

【0076】

1つの態様において、第二の鎖は、約30以下のヌクレオチドの長さである。

【0077】

1つの態様において、第一の鎖および第二の鎖は、約15から約30のヌクレオチド対の長さの二本鎖領域を形成する。

【0078】

1つの態様において、アンチセンス鎖は、約19から約49、約19から約30、約19から約23のヌクレオチドの長さを含む約15から約30のヌクレオチドの長さである。1つの態様において、アンチセンス鎖は、約15ヌクレオチド、約16ヌクレオチド、約17ヌクレオチド、約18ヌクレオチド、約19ヌクレオチド、約20ヌクレオチド、

約 2 1ヌクレオチド、約 2 2ヌクレオチド、約 2 3ヌクレオチド、約 2 4ヌクレオチド、約 2 5ヌクレオチド、約 2 6ヌクレオチド、約 2 7ヌクレオチド、約 2 8ヌクレオチド、約 2 9ヌクレオチドおよび 3 0ヌクレオチドから選択される長さを少なくとも有する。

【 0 0 7 9 】

1つの態様において、RNA i 剤は、RNA i 剤の生物学的サンプルまたは環境、例えば血清および腸洗浄液における安定性を増加させる修飾を含む。

【 0 0 8 0 】

1つの態様において、RNA i 剤は、少なくとも1つの糖骨格の修飾（例えば、ホスホロチオエート結合）を含むか、または少なくとも1つの2'-修飾ヌクレオチドを含む。種々の態様において、1つ、1つ以上、または全てのピリミジンが、2'-O-メチル-修飾ヌクレオチドである。

10

【 0 0 8 1 】

1つの態様において、RNA i 剤は、ウリジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-ウリジン-アデニン-3'（5'-u a -3'）ジヌクレオチド；5'-ウリジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-ウリジン-グアニン-3'（5'-u g -3'）ジヌクレオチド；5'-シチジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-シチジン-アデニン-3'（5'-c a -3'）ジヌクレオチド；または5'-ウリジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-ウリジン-ウリジン-3'（5'-u u -3'）ジヌクレオチドを含む。

【 0 0 8 2 】

1つの態様において、RNA i 剤は、2'-デオキシ、2'-デオキシ-2'-フルオロ、2'-O-メチル、2'-O-メトキシエチル（2'-O-MOE）、2'-O-アミノプロピル（2'-O-AP）、2'-O-ジメチルアミノエチル（2'-O-DMAOE）、2'-O-ジメチルアミノプロピル（2'-O-DMAP）、2'-O-ジメチルアミノエチルオキシエチル（2'-O-DMAEOE）、および2'-O-N-メチルアセトアミド（2'-O-NMA）からなる群から選択される2'-修飾を含む。1つの態様において、全てのピリミジン（ウリジンおよびシチジン）は、2'-O-メチル-修飾ヌクレオチドである。

20

【 0 0 8 3 】

1つの態様において、RNA i 剤は、少なくとも1つの平滑末端を含む。

30

【 0 0 8 4 】

1つの態様において、RNA i 剤は、対になっていない1から4 n tを有するオーバーハングを含む。

【 0 0 8 5 】

1つの態様において、RNA i 剤は、RNA i 剤の第二の鎖の3'-末端でオーバーハングを含む。

【 0 0 8 6 】

1つの態様において、RNA i 剤は、1つ以上の診断化合物、レポーター基、架橋剤、ヌクレアーゼ耐性を与える部分、天然もしくは異常核酸塩基、親油性分子、コレステロール、脂質、レクチン、ステロイド、ウバオール、ヘコゲニン、ジオスゲニン、テルペン、トリテルペン、サルササボゲニン、フリーデリン、エピフリーデラノール誘導体化リトコール酸、ピタミン、炭水化物、デキストラン、プルラン、キチン、キトサン、合成炭水化物、オリゴ乳酸エステル 15-mer、天然ポリマー、低もしくは中間分子量ポリマー、イヌリン、シクロデキストリン、ヒアルロン酸、タンパク質、タンパク質-結合剤、インテグリン標的分子、ポリカチオン性物質、ペプチド、ポリアミン、ペプチド模倣物および/またはトランスフェリンに結合している。

40

【 0 0 8 7 】

1つの態様において、RNA i 剤は、in vitroでHeLa、GTL-16またはSK-BR-3細胞、またはin vitroでHep3B腫瘍細胞におけるHSF1の発現を少なくとも約60%阻害することができる。

50

## 【0088】

1つの態様において、RNAi剤は、*in vitro*でHeLa、GTL-16またはSK-BR-3細胞、または*in vitro*でHep3B腫瘍細胞におけるHSF1の発現を少なくとも約70%阻害することができる。

## 【0089】

1つの態様において、RNAi剤は、*in vitro*でHeLa、GTL-16またはSK-BR-3細胞、または*in vitro*でHep3B腫瘍細胞におけるHSF1の発現を少なくとも約80%阻害することができる。

## 【0090】

1つの態様において、RNAi剤は、*in vitro*でHeLa、GTL-16またはSK-BR-3細胞、または*in vitro*でHep3B腫瘍細胞におけるHSF1の発現を少なくとも約90%阻害することができる。

10

## 【0091】

1つの態様において、RNAi剤は、*in vitro*でHeLa、GTL-16またはSK-BR-3細胞、または*in vitro*でHep3B腫瘍細胞におけるHSF1の発現を少なくとも約95%阻害することができる。

## 【0092】

1つの態様において、RNAi剤は、*in vitro*でHeLa、GTL-16またはSK-BR-3細胞、または*in vitro*でHep3B腫瘍細胞におけるHSF1の発現を少なくとも約99%阻害することができる。

20

## 【0093】

1つの態様において、RNAiは、約0.1nM以下のEC50を有する。

## 【0094】

1つの態様において、RNAiは、約0.01nM以下のEC50を有する。

## 【0095】

1つの態様において、RNAiは、約0.001nM以下のEC50を有する。

## 【0096】

本明細書に記載されているRNAi剤を含む、RNAi剤を使用する処置方法

## 【0097】

1つの特定の態様において、本願明細書は、治療有効量のアンチセンス鎖を含むRNAi剤を含む組成物を個体に投与する工程を含む個体におけるHSF1関連疾患を処置する方法であって、該アンチセンス鎖は、本明細書で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤のアンチセンス鎖と0、1、2または3個のヌクレオチドが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、方法に関する。本方法の1つの態様において、HSF1に対するRNAi剤は、センス鎖と二本鎖にされたアンチセンス鎖を含み、ここに、該センス鎖およびアンチセンス鎖は、表A1、1、2、3、4、5、6、または7において提供される1つ以上の配列から選択される。本方法の1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖は、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および第二の鎖のそれぞれと0、1、2または3個のヌクレオチドが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。本方法の1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖は、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および第二の鎖のそれぞれを含む少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。本方法の1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖

30

40

50

から選択される H S F 1 に対する R N A i 剤の第一の鎖の配列を含む、組成物に関する。本方法の 1 つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含む R N A i 剤を含む組成物であって、該第一の鎖の配列が、上記で提供されている、および表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7 に記載されている特定の二本鎖から選択される H S F 1 に対する R N A i 剤の第一の鎖の配列である、組成物に関する。本方法の 1 つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含む R N A i 剤を含む組成物であって、該第一および / または第二の鎖の配列が、上記で提供されている、および表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7 に記載されている特定の二本鎖から選択される H S F 1 に対する R N A i 剤の第一および / または第二の鎖を含む、組成物に関する。本方法の 1 つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含む R N A i 剤を含む組成物であって、該第一および / または第二の鎖の配列が、上記で提供されている、および表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7 に記載されている特定の二本鎖から選択される H S F 1 に対する R N A i 剤の第一および / または第二の鎖であり、第一および / または第二の鎖がさらに 1 から 20 n t を含む、組成物に関する。

10

#### 【0098】

これらの態様の種々の特定の態様は、以下に記載されている。

20

#### 【0099】

1 つの態様において、H S F 1 関連疾患は、増殖性疾患、例えば、癌であるか、または、自己免疫疾患であるか、またはウイルス疾患である。

#### 【0100】

1 つの態様において、H S F 1 関連疾患は、膀胱、骨、乳房、子宮頸、大腸、結腸直腸、子宮内膜、線維肉腫、胃腸、造血器、腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ腫、神経外胚葉、神経芽腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、卵巣、脾臓、胸膜、前立腺、皮膚、扁平上皮、胃、および精巣癌、白血病、前骨髄球性白血病、ならびにホジキン病のリストから選択される癌である。

30

#### 【0101】

1 つの態様において、方法は、さらなる癌処置を施す工程をさらに含む。

#### 【0102】

1 つの態様において、方法は、アクチノマイシン D、H S P 90 (熱ショックタンパク質 90) の阻害剤、A U Y 9 2 2 (N V P - A U Y 9 2 2) (H S P 90 阻害剤)、17 - A A G (タネスピマイシン)、17 - D M A G (アルベスピマイシン)、I P I - 504 (レタスピマイシン)、I P I - 493、S N X - 5422 メシル酸塩、A U Y 9 2 2、B I B 0 2 1 C N F - 2024、B I I B 0 2 8、S T A - 9090、K W - 2478、A T I 3387、X L 888、H S P 990、M P C - 3100、A B I - 010 (Kimら 2009 Curr. Topics in Med. Chem. 9: 1479 - 1492 に概説されている)、または 2 - クロロデオキシアデノシン、5 - アザシチジン、5 - フルオロ - 29 - デオキシウリジン、5 - フルオロウラシル、6 - メルカプトプリン、6 - チオグアニン、7 - ヒドロキシスタウロスポリン、13 - シス - レチノイン酸、ゴセレリン インプラント、アレムツズマブ、アイトレチノイン、オール - トランス レチノイン酸、アルファ インターフェロン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノグルテチミド、アナグレリド、アナストロゾール、アラビノシルシトシン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、カルメット・ゲラン菌、ペンダムスチン、ペバシズマブ、ベキサロテン、ピカルタミド、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、コルセミド、シクロヘキシミド、シクロホスファミド、シタラビン、シトシンアラビノシド (A r a - C)、ダカルバジン、ダクチノマイシン、

40

50



ダサチニブ、リボゾーマルダウノルピシン、ダウノルピシン、デシタビン、デニロイキン  
 ジフチトクス、デキサメサゾン、ドセタキセル、ドキシソルピシン、エデルホシン、クロラ  
 ンブシル (ehlorambucil)、エピボドフィロトキシシン、エビルピシン、エル  
 ロチニブ、エストラムスチン、エトポシド、エパロリムス、エキセメスタン、フェンレチ  
 ニド、フィナステリド、フラボピリドール、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロ  
 ウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲム  
 シタビン (gemcitabine)、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、ゴセレリン、ヘ  
 キサメチルメラミン、ヒドロコルチゾン、ヒドロキシウレア、イブリットモマブチウキセタ  
 ン、イブリットモマブ、イダルピシン、イホスファミド、イマチニブ、イミダゾール、カル  
 ボキサミド、インターロイキン - 11、インターロイキン - 2、イリノテカン、イクサベ  
 ピロン、ラパチニブ、L - アスパラギナーゼ、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリ  
 ン、リュープロリド、メクロレタミン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトブリ  
 ン、メトトレキサート、メチルプレドニゾロン、ミトキサントロン (mitixant  
 rone)、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネララビン、ナイトロジェンマスタード  
 、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセル - アルブミン製  
 剤、パクリタキセル - タンパク質製剤、パミドロネート、パニツムマブ、ペメトレキセド  
 、ペントスタチン、フェニルアラニンマスタード、エビルピシン (pirubicin)  
 、プレドニゾロン、プレドニゾン、プロカルバジン、ピューロマイシン、ラロキシフェン  
 、リツキサン、ルビドマイシン、サルグラモスチム、ソラフェニブ、スタウロスボリン、  
 ステロイド、ストレプトゾシン、スニチニブ、タモキシフェン、タキソール、テガフル  
 、テモゾロマイド、テムシロリムス、テニポシド、サリドマイド、チオホスホアミド、チ  
 オテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツマブ、トレチノイン、U F  
 T、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルビン、ポリノスタット、および / または  
 ゾレドロン酸のリストから選択されるさらなる癌処置を施す工程をさらに含む。HSF 1  
 に対するRNAi剤1は、本明細書に記載されている任意のさらなる処置と共に、疾患に対  
 して適当なとき、所望により、1つ以上のさらなるHSF 1に対するRNAi剤とさらに  
 組み合わせて使用することができる。

10

20

30

40

50

#### 【0103】

1つの態様において、HSF 1関連疾患は、ウイルス疾患である。

#### 【0104】

1つの態様において、HSF 1関連疾患は、全体または一部においてアデノウイルス、  
 単純ヘルペスウイルス、ヒト サイトメガロウイルス、HTLV - 1、SV40、ポリオ  
 ーマ・ウイルス、HIV、および / またはエプスタイン - バー (Epstein - Bar  
 r) ・ウイルスが介在するウイルス疾患のリストから選択されるウイルス疾患である。

#### 【0105】

1つの態様において、方法は、さらなるウイルス疾患処置を施す工程をさらに含む。

#### 【0106】

1つの態様において、方法は、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル (アシクログ  
 アノシン)、アデフォビル、アマンタジン、アンプリジェン、アンブレナビル、アルビド  
 ール、アタザナビル、アトリプラ、ベピリマット、ボセプレビル、広範囲阻害剤、シドフ  
 ォビル、コンピビル、ダルナビル、デラビルジン、ディダノシン、ドコサノール、エドク  
 スジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、侵入阻害  
 剤、侵入もしくは融合阻害剤、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンブレナビル、  
 ホスカルネット、ホスホネット、融合阻害剤、ガンシクロビル、イバシタビン、イドクス  
 ウリジン、イミキモド、イムノビル (Imunovir)、インジナビル、イノシン、イン  
 テグラーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、インターフェロン、I型インターフェロン  
 、II型インターフェロン、III型インターフェロン、ラミブジン、ロピナビル、ロビ  
 リド、マラビロク、成熟阻害剤、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラビン、ネクサバ  
 ール (Nexavar)、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、NOV - 205、ヌクレオ  
 シド類似体、ヌクレオチド類似体逆転写酵素阻害剤、オセルタミビル (タミフル)、ペグ

インターフェロナルファ - 2 a、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ボドフィロトキシン、プロテアーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ラルテグラビル、ラルテグラビル、逆転写酵素阻害剤、逆転写酵素阻害剤、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、サクイナビル、サクイナビル、スタブジン、相乗的エンハンサー（アンチレトロウイルス）、テノホビル、テノホビル ジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル（バルトレックス）、バルガンシクロビル、ピクリビロク、ビダラビン、バビリン、ザルシタビン、ザナミビル（リレンザ）、およびジドブジンのリストから選択されるさらなるウイルス疾患処置を施す工程をさらに含む。任意のさらなる処置（例えば、ウイルス疾患処置または癌処置または自己免疫疾患処置など）の言及は、また、活性な物質のいずれかの薬学的に許容される塩も含むことを意味すると理解される。成分（a）および／または（b）からなる活性な物質が、例えば、少なくとも1つの塩基性中心を有するとき、それらは、酸付加塩を形成することができる。対応する酸付加塩は、また、所望により、さらに存在する塩基性中心を有して形成することができる。酸性基、例えば、COOHを有する活性な物質は、塩基と塩を形成することができる。成分（a）および／または（b）からなる活性な物質またはその薬学的に許容される塩は、水和物の形態において使用されてもよく、または結晶化のために使用される他の溶媒を含んでもよい。

10

#### 【0107】

1つの態様において、HSF1関連疾患は、自己免疫疾患である。

#### 【0108】

1つの態様において、HSF1関連疾患は、狼瘡またはリウマチ性関節炎である。

20

#### 【0109】

1つの態様において、組成物は、HSF1に対する第2のRNAi剤を含む。種々の態様において、第2のRNAi剤は、第1のRNAi剤から物理学的に別個であるか、または2つは、物理学的に連結される（例えば、連結されるか、または、接合される）。

#### 【0110】

RNAi剤を含むRNAiを使用してHSF1の発現を阻害する方法

#### 【0111】

1つの特定の態様において、本願明細書は、治療有効量の本明細書に記載のRNAi剤を含む組成物を個体に投与する工程を含む個体におけるHSF1の発現を阻害する方法に関する。本方法の1つの態様において、RNAiは、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、ここに、該アンチセンス鎖は、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤のアンチセンス鎖と0、1、2または3個のヌクレオチドが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む。本方法の1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖は、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および第二の鎖のそれぞれと0、1、2または3個のヌクレオチドが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。本方法の1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖は、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一の鎖の配列を含む、組成物に関する。本方法の1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4

30

40

50

、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一の鎖の配列である、組成物に関する。本方法の1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および/または第二の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および/または第二の鎖を含む、組成物に関する。本方法の1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および/または第二の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および/または第二の鎖であり、第一および/または第二の鎖がさらに1から20ntを含む、組成物に関する。

10

**【0112】**

これらの態様の種々の特定の態様は、以下に記載されている。

**【0113】**

1つの態様において、個体は、HSF1関連疾患に罹患しているか、または罹患しやすい。

20

**【0114】**

1つの態様において、HSF1関連疾患は、増殖性疾患、例えば、癌である。

**【0115】**

1つの態様において、HSF1関連疾患は、膀胱、骨、乳房、子宮頸、大腸、結腸直腸、子宮内膜、線維肉腫、胃腸、造血器、腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ腫、神経外胚葉、神経芽腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、卵巣、脾臓、胸膜、前立腺、皮膚、扁平上皮、胃、および精巣癌、白血病、前骨髄球性白血病、ならびにホジキン病のリストから選択される癌である。

**【0116】**

1つの態様において、方法は、さらなる癌処置を施す工程をさらに含む。

30

**【0117】**

1つの態様において、方法は、本明細書に記載されている、または当分野で知られている任意の癌処置のリストから選択されるさらなる癌処置を施与する工程をさらに含む。

**【0118】**

1つの態様において、HSF1関連疾患は、ウイルス疾患である。

**【0119】**

1つの態様において、HSF1関連疾患は、全体または一部においてアデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、HTLV-1、SV40、ポリオーマ・ウイルス、HIV、および/またはエプスタイン-バー・ウイルスが介在するウイルス疾患のリストから選択されるウイルス疾患である。

40

**【0120】**

1つの態様において、方法は、さらなるウイルス疾患処置を施与する工程をさらに含む。

**【0121】**

1つの態様において、方法は、本明細書に記載されている任意のウイルス疾患処置のリストから選択されるさらなるウイルス疾患処置を施与する工程をさらに含む。

**【0122】**

1つの態様において、HSF1関連疾患は、自己免疫疾患である。

**【0123】**

1つの態様において、HSF1関連疾患は、狼瘡またはリウマチ性関節炎である。

50

## 【 0 1 2 4 】

1つの態様において、組成物は、H S F 1に対する第2のRNA i 剤をさらに含む。種々の態様において、第2のRNA i 剤は、第1のRNA i 剤から物理学的に別個であるか、または2つは、物理学的に連結される（例えば、連結されるか、または、接合される）。

## 【 0 1 2 5 】

H S F 1に対するRNA i 剤の医薬処方

## 【 0 1 2 6 】

1つの特定の態様において、本願明細書は、本明細書のRNA i 剤を含む組成物に関する。1つの態様において、RNA i 剤は、少なくともセンス鎖および/またはアンチセンス鎖を含み、ここに、該アンチセンス鎖は、本明細書で提供され、例えば表に記載されている特定の二本鎖から選択されるH S F 1に対するRNA i 剤のアンチセンス鎖と0、1、2または3個のヌクレオチドが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該組成物は、医薬上有効な処方中である。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNA i 剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖は、上記で提供されている、および表A 1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるH S F 1に対するRNA i 剤の第一および第二の鎖のそれぞれと0、1、2または3個のヌクレオチドが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNA i 剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖は、上記で提供されている、および表A 1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるH S F 1に対するRNA i 剤の第一および第二の鎖のそれぞれを含む少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNA i 剤を含む組成物であって、該第一の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A 1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるH S F 1に対するRNA i 剤の第一の鎖の配列を含む、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNA i 剤を含む組成物であって、該第一の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A 1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるH S F 1に対するRNA i 剤の第一の鎖の配列である、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNA i 剤を含む組成物であって、該第一および/または第二の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A 1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるH S F 1に対するRNA i 剤の第一および/または第二の鎖を含む、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNA i 剤を含む組成物であって、該第一および/または第二の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A 1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるH S F 1に対するRNA i 剤の第一および/または第二の鎖である、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNA i 剤を含む組成物であって、該第一および/または第二の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A 1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるH S F 1に対するRNA i 剤の第一および/または第二の鎖であり、第一および/または第二の鎖がさらに1から20 n tを含む、組成物に関する。

## 【 0 1 2 7 】

1つの態様において、本願明細書は、H S F 1に関連する疾患の処置のための医薬の製造におけるRNA i 剤の使用に関し、RNA i 剤は、センス鎖および/またはアンチセンス鎖を含み、該アンチセンス鎖は、本明細書で提供され、例えば表に記載されている特定の二本鎖から選択されるH S F 1に対するRNA i 剤のアンチセンス鎖と0、1、2または3個のヌクレオチドが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む。

1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖は、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および第二の鎖のそれぞれと0、1、2または3個のヌクレオチドが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖は、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および第二の鎖のそれぞれを含む少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一の鎖の配列を含む、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および第二の鎖の配列である、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および第二の鎖を含む、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および第二の鎖である、組成物に関する。1つの特定の態様において、本願明細書は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤を含む組成物であって、該第一および第二の鎖の配列が、上記で提供されている、および表A1、1、2、3、4、5、6、または7に記載されている特定の二本鎖から選択されるHSF1に対するRNAi剤の第一および第二の鎖であり、第一および第二の鎖がさらに1から20ntを含む、組成物に関する。

10

20

30

【0128】

他の態様

【0129】

本明細書の種々の特定の態様は、以下に記載されている。

【0130】

1つの態様において、本明細書は、個体におけるHSF1関連疾患を処置する方法における使用のための上記態様のいずれかに記載の組成物であって、該方法は、治療有効量の請求項のいずれかに記載の組成物を個体に投与する工程を含む、組成物に関する。

【0131】

この態様の種々の特定の態様は、以下に記載されている。

40

【0132】

1つの態様において、本明細書は、個体におけるHSF1の発現を阻害する方法における使用のための上記態様のいずれかに記載の組成物であって、該方法は、治療有効量の上記態様のいずれかに記載の組成物を個体に投与する工程を含む、組成物に関する。

【0133】

本明細書の1つの態様は、HSF1関連疾患の処置のための医薬の製造における上記態様のいずれかに記載の組成物の使用である。

【0134】

1つの態様において、HSF1関連疾患は、癌、ウイルス疾患または自己免疫疾患から選択される。

50

## 【0135】

1つの態様において、本明細書は、HSF1関連疾患の処置における使用のための上記態様のいずれかの組成物に関する。

## 【0136】

1つの態様において、HSF1関連疾患は、癌、ウイルス疾患または自己免疫疾患から選択される。

## 【0137】

1つの態様において、本明細書は、細胞にアンチセンス鎖を含むRNAi剤を含む組成物を導入する工程を含む細胞におけるHSF1の発現を阻害する方法であって、該アンチセンス鎖は、本明細書に記載されているHSF1 siRNAから選択されるHSF1に対するRNAi剤のアンチセンス鎖と0、1、2または3個のヌクレオチドが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む方法に関する。

10

## 【0138】

1つの態様において、本明細書は、細胞にセンス鎖およびアンチセンス鎖を含むRNAi剤を含む組成物を導入する工程を含む細胞におけるHSF1の発現を阻害する方法であって、該アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖と0、1、2または3個のヌクレオチドが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、そして該センス鎖は、本明細書に記載されているHSF1 siRNAから選択されるHSF1に対するRNAi剤のセンス鎖と0、1、2または3個のヌクレオチドが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む方法に関する。

20

## 【0139】

定義

熱ショック因子1 (HSF1)

## 【0140】

「HSF1」は、熱ショック因子1または熱ショック転写因子1 (HSTF1)の遺伝子またはmRNAまたはタンパク質（またはタンパク質をコードするいかなる核酸）を意味する。HSF1は、熱ショック応答のマスターレギュレーターであり、多数の遺伝子は、温度上昇および他のストレスに応答して誘導される。HSF1は、染色体8q24.3上のHGNC ID HGNC: 5224で示されている。それは（相同体を含む）、また、Gene ID: 3297; RefSeq IDs NM\_005526; AccNo. M64673; Mouse Genome Database ID MGI: 96238; Rat Genome Database ID RGD: 620913; Entrez Gene ID 3297; CCDS IDs CCDS6419.1; Pubmed IDs 1871105; Ensembl ID ENSG00000185122; OMIM ID (NCBI) 140580; UCSC ID (UCSC) uc003zbt.2; および/またはUniProt ID (UniProtにより提供されるマップデータ) Q00613として同定される。

30

## 【0141】

ヒトHSF1のアミノ酸配列は、以下の配列番号505として提供される：

MDLPVGPGAAGPSNVPAFLTKLWTLVSDPDTDALICWSPS  
GNSFHVFDQGQFAKEVL PKYFKHNNMASFVRQLNMYGFRK  
VVHIEQGGLVKPERDDTEFQHPCFLRGQEQLLENIKRKVT  
SVSTLKS EDIKIRQDSVTKL L TDVQLMKGKQECMDSKLLA  
MKHENEALWREVASLRQKHAQQQKVVNKLIQFLISLVQSN  
RI LGVKRKIPLMLNDSGSAHSMPKYSRQFSLEHVHGS GPY  
SAPSPAYSSSSSLYAPDAVASSGPIISDITELAPASPMASP  
GGSIDERPLSSSPLVRVK EEPSPSPQSPRVEEASPGRPSS  
VDTL L SPTALIDSILRESEPA PASVTALT DARGHTDTEGR  
PPSPPTSTPEKCLSVACLDKNE LSDHLDAMD SNLDNLQT  
MLSSHGF SVDTSA LLDLFSPSVTVPDMSLPDL DSSSLASIQ

40

50

E L L S P Q E P P R P P E A E N S S P D S G K Q L V H Y T A Q P L F L L D P G S  
V D T G S N D L P V L F E L G E G S Y F S E G D G F A E D P T I S L L T G S E P  
P K A K D P T V S (配列番号：505)

【0142】

H S F 1 の機能性ドメインは、変異誘発により明らかにされている。N末端付近の配列は、DNA結合ドメイン(番号、約aa13-121;またはaa16-120)を形成する。この隣接部は、単量体化および三量体化を介在する3つの「ロイシンジッパー」を含む疎水性領域である(番号、約aa126-217)。第4の疎水性パッチまたはロイシンジッパーは、約aa378-407に位置し;該領域は、非ストレス条件下で負の調節に参与する。分子の中央部は、ストレスに应答して転写活性化ドメインの活性を調節する領域を含む。レギュレータードメイン内の配列は、ストレスに应答して特定のリン酸化および脱リン酸化を受ける。セリンおよびプロリンが豊富である該レギュレータードメインは、約aa221-310に位置する。H S F 1 のC-末端部分は、主な転写活性化領域を含む;これは、最大100のC-末端アミノ酸またはaa395-503、特にaa401-420を含む。これらのドメインは、とりわけ、Greenら1995 Mol. Cell. Biol. 15: 3354-3362;およびShiら1995 Mol. Cell. Biol. 15: 4309-4318、これらの文献は異なる領域のわずかに異なる境界を提供する、に記載されている。本願明細書のH S F 1 RNAi剤は、H S F 1 の特定の機能性ドメインまたはドメインと相互作用することができる。

10

20

【0143】

種々の態様において、本願明細書のRNAi剤は、機能性ドメインに対応する配列、例えば、DNA結合ドメインを形成するN末端付近の配列;4/3疎水性リピートまたは三量体化を介在する「ロイシンジッパー」;第1、第2、第3または第4のロイシンジッパー;潜在的形態においてH S F 1 を維持するか、またはストレスに应答して転写活性化ドメインの活性を調節するいくつかの因子を含む分子の中央部;ストレスに应答して特定のリン酸化および脱リン酸化を受けるレギュレータードメイン内の配列;主な転写活性化領域を含むH S F 1 のC-末端部分;コイルドコイルを形成するために相互作用するH S F ファミリータンパク質のアミノ末端ドメインにおける両親媒性アルファヘリックス残基のアレイ;および/またはカルボキシル末端ドメインにおける両親媒性アルファヘリックスの第4の領域において、H S F 1 のmRNAに特異的に結合する。他の態様において、本願明細書のRNAi剤は、5'または3'UTR[非翻訳領域]に結合する。

30

【0144】

種々の態様において、本願明細書のRNAi剤は、H S F 1 のmRNAに結合するが、機能性ドメインに対応する配列、例えば、DNA結合ドメインを形成するN末端付近の配列;4/3疎水性リピートまたは三量体化を介在する「ロイシンジッパー」;第1、第2、第3または第4のロイシンジッパー;潜在的形態においてH S F 1 を維持するか、またはストレスに应答して転写活性化ドメインの活性を調節するいくつかの因子を含む分子の中央部;ストレスに应答して特定のリン酸化および脱リン酸化を受けるレギュレータードメイン内の配列;主な転写活性化領域を含むH S F 1 のC-末端部分;コイルドコイルを形成するために相互作用するH S F ファミリータンパク質のアミノ末端ドメインにおける両親媒性アルファヘリックス残基のアレイ;カルボキシル末端ドメインにおける両親媒性アルファヘリックスの第4の領域;または、5'または3'UTRに結合しない。別の態様において、本願明細書のRNAi剤は、H S F 1 のmRNAに結合するが、Rossiら2006 Cancer Res. 66:7678-7685により記載されている遺伝子転写開始部位nt322から340下流に架かる配列の全体を含むRNAi剤のいずれの鎖にも結合しない。

40

【0145】

H S F 1 関連疾患

【0146】

50

本明細書において使用される「H S F 1 関連疾患」なるフレーズは、1つ以上の増殖性疾患、例えば、癌（該癌は、膀胱、骨、乳房、子宮頸、大腸、結腸直腸、子宮内膜、線維肉腫、胃腸、造血器、腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ腫、神経外胚葉、神経芽腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、卵巣、脾臓、胸膜、前立腺、皮膚、扁平上皮、胃、および精巣癌、白血病、前骨髄球性白血病、ならびにホジキン病の1つ以上の癌から選択される）；ウイルス疾患（該ウイルス疾患は、全体または一部においてアデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒト サイトメガロウイルス、H T L V - 1、S V 4 0、ポリオーマ・ウイルス、H I V、および/またはエプスタイン - バー・ウイルスが介在する1つ以上のウイルス疾患から選択される）；ならびに自己免疫疾患（該自己免疫疾患は、1つ以上の狼瘡およびリウマチ性関節炎から選択される）を意味する。

10

#### 【0147】

H S F 1 は、癌およびウイルス疾患を含むいくつかの疾患に関与している。H S F 1 および他の熱ショックタンパク質（それらの発現は、H S F 1 により増加する）は、膀胱、骨、乳房、子宮頸、大腸、結腸直腸、子宮内膜、線維肉腫、胃腸、造血器、腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ腫、神経外胚葉、神経芽腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、卵巣、脾臓、胸膜、前立腺、皮膚、扁平上皮、胃、および精巣癌、白血病（例えば、前骨髄球性白血病）、ならびにホジキン病において過剰発現しているか、または、さもなければ、関与している。H S F 1 は、転移性前立腺癌腫細胞系 P C - 3 M（非転移性 P C - 3 系と比較して）、および他の前立腺癌細胞において過剰発現している。過剰発現しているか、または、さもなければ、関与している。

20

#### 【0148】

H S F 1 の過剰発現は、熱ショックタンパク質 H S P 2 7 の上方関係と相関している。Hoangら 2000 Am. J. Pathol. 156: 857-864。H S P 2 7 上方調節はまた、大腸、乳房、前骨髄球性白血病、精巣および前立腺を含むいくつかの癌の発癌性および侵襲性の増加とも関連する。H S F 1 はまた、非ストレス条件下で癌細胞において機能的役割を果たす；ドミナント・ネガティブ H S F 1 は、P C - 3 細胞集団中の D N A 含有量を変化させ、異数性を阻害する。Wangら 2004 J. Biol. Chem. 279: 32651-32659。多数の腫瘍型は、H S F 1 により上方調節される H S P 2 7、H S P 7 0 および H S P 9 0 ファミリーの熱ショックタンパク質を高い濃度で含む。特定の理論に縛られることは望まないが、出願人は、熱ショックタンパク質（H S P）が、形質転換中のアポトーシスシグナルの誘導にもかかわらず、アポトーシスの経路をブロックし、悪性細胞を生じることを可能にし得ることが示唆されていることに注目する。H S P 発現はまた、これらの様式のアポトーシス促進性の影響を阻止することにより、処置、例えば、化学療法および温熱療法からの癌細胞の保護を提供し得る。Tangら 2005 Cell Stress Chaperones 10: 46-58 およびその中の文献。Rossiらは、また、H S F 1 レベルの減少が、温熱療法と関連するシスプラチンに対する子宮頸癌腫細胞の感受性を増加させることを示した。熱ショックタンパク質の過剰発現はまた、ドキソルビシンおよび温熱療法および他の抗癌処置に対する癌細胞の保護と関連する。Helmbrechtら 2000 Cell Prolif. 33: 341-365。

30

40

#### 【0149】

熱ショックタンパク質の過剰発現はまた、アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒト サイトメガロウイルス、H T L V - 1、S V 4 0、ポリオーマ・ウイルス、H I V、エプスタイン - バー・ウイルスが介在するものを含むウイルス感染と関連する。熱ショックタンパク質の高いレベルはまた、狼瘡およびリウマチ性関節炎を含む自己免疫疾患と関連する。したがって、例えば、抗 H S F 1 R N A i 剤の使用を介する、H S F 1 の阻害は、癌およびウイルス疾患および他の疾患に対する有効な処置であり得る。わずかな H S P 阻害剤は知られているが、それらはケルセチン、H S F 1 を阻害するフラボノイドを含む。Zaniniら 2007 J. Neurochem. 103: 1344-354 およびその中の文献。したがって、ケルセチンは、ウイルス疾患または癌の処置におい

50



て H S F 1 を阻害する R N A i 剤に対する正のコントロールとして使用することができる。

#### 【 0 1 5 0 】

種々の種における H S F 1 遺伝子配列

#### 【 0 1 5 1 】

ヒト H S F 1 遺伝子は、クローニングされている、R a b i n d r a n s 1 9 9 1 P r o c . N a t l . A c a d . S c i U S A 8 8 : 6 9 0 6 - 6 9 1 0 。種々の配列が、G e n b a n k i d e n t i f i e r N M \_ 0 0 5 5 2 6 . 2 を含むヒト H S F 1 に利用できる。マウス ( ハツカネズミ ) H S F 1 遺伝子は、例えば、G e n b a n k i d N M \_ 0 0 8 2 9 6 . 2 である。別のマウス H S F 1 配列は、A c c . N u m b e r X M \_ 1 2 8 0 5 5 として利用できる ( Y i n s 2 0 0 5 J . M o l . C e l l . C a r d . 3 9 : 6 8 1 - 6 8 9 において使用されるとおり )

10

#### 【 0 1 5 2 】

ヒト配列 ( 配列番号 : 5 1 3 ) と比較したカニクイザル ( C y n o m o l g u s m o n k e y ) ( 「カニクイザル ( C y n o ) 」、またはカニクイザル ( M a c a c a f a s c i c u l a r i s ) ) H S F 1 配列 ( 配列番号 : 5 0 6 ) は、以下に示される。

#### 【 化 1 】

ヒト  
カニクイザル

```

GCGGCGGGAGCGCGCCCGTTGCAAGATGGCGGCGGCCATGCTGGGCCCCGGGGCTGTGTG
-----CGCGCCCGTTGCAAGATGGCGGCGGCAAGCTGGGCCTTGGGGCTGGGGG
*****

```

20

ヒト  
カニクイザル

```

TGCGCAGCGGGCGGCGGCGGCGCCCGGAAGGCTGGCGCGGCGACGGCGTTAGCCCGGCCC
GGCGCAGGGGGAGGCGGNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
*****

```

ヒト  
カニクイザル

```

TCGGCCCCCTCTTTGCGGCGCGCTCCCTCCGCCTATTCCCTCCTTGCTCGAGATGGATCTGC
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
*****

```

開始 -&gt;

ヒト  
カニクイザル

```

CCGTGGGCCCCGGCGCGGCGGGGCCCCAGCAAC-GTCCCGGCCCTTCCTGACCAAGCTGTGG
CCGTGGGCCCCGGTGCGGCGGGGCCCCAGCAANCGTCCCGGCCCTTCCTGACCAAGCTGTGG
*****

```

30

ヒト  
カニクイザル

```

ACCCTCGTGAGCGACCCGGACACCGACGCGCTCATCTGCTGGAGCCCGAGCGGGAACAGC
ACCCTCGTGAGCGACCCGGACACCGACGCGCTCATCTGCTGGAGCCCGAGTGGGAACAGC
*****

```

ヒト  
カニクイザル

```

TTCCACGTGTTGACACAGGGCCAGTTTGCCAAGGAGGTGCTGCCCCAAGTACTTCAAGCAC
TTCCATGTGTTGACACAGGGCCAGTTTGCCAAGGAGGTGCTGCCCCAAGTATTTCAGCAC
*****

```

ヒト  
カニクイザル

```

AACAACATGGCCAGCTTCGTGCGGCAGCTCAACATGTATGGCTTCCGGAAAGTGGTCCAC
AACAACATGGCCAGCTTCGTGCGGCAGCTCAACATGTATGGTTTCCGGAAAGTGGTCCAC
*****

```

ヒト  
カニクイザル

```

ATCGAGCAGGGCGGCCTGGTCAAGCCAGAGAGAGACGACACGGAGTTCCAGCACCCATGC
ATCGAGCAGGGTGGCCTGGTCAAGCCAGAGAGAGACGACACGGAGTTCCAGCACCCGTGC
*****

```

40

## 【化 2】

ヒト  
カニクイザル

TTCTGCGTGGCCAGGAGCAGCTCCTTGAGAACATCAA-GAGGAAAGTGACCAGTGTGTC  
TTCTGCGCGGCCAGGAGCAGCTCCTTGAGAACATCANAGAGGAAAGTGACCAGTGTGTC  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

CACCCCTGAAGAGTGAAGACATAAAGATCCGCCAGGACAGCGTCACCAAGCTGCTGACGGA  
CACCCCTGAAGAGTGAAGACATAAAGATCCCGTCAGGACAGTGTACCAAGCTGCTGACGGA  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

CGTGCAGCTGATGAAGGGGAAGCAGGAGTGCATGGACTCCAAGCTCCTGGCCATGAAGCA  
CGTGCAGCTGATGAAGGGGAAGCAGGAGTGCATGGACTCCAAGCTCCTGGCCATGAAGCA  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

TGAGAATGAGGCTCTGTGGCGGGAGGTGGCCAGCCTTCGGCAGAAGCATGCCCAGCAACA  
TGAGAATGAGGCTCTGTGGCGGGAGGTGGCCAGCCTTCGGCAGAAGCATGCCCAGCAACA  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

GAAAGTCGTCAACAAGCTCATTTCAGTTCCTGATCTCACTGGTGCAGTCAAACCGGATCCT  
GAAAGTCGTCAACAAGCTCATTTCAGTTCCTGATCTCACTGGTGCAGTCAAACCGGATCCT  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

GGGGGTGAAGAGAAAGATCCCCCTGATGCTGAACGACAGTGGCTCAGCACATTCCATGCC  
GGGGGTGAAGAGAAAGATCCCCCTGATGCTGAACGACAGTGGCTCAGCACATTCCATGCC  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

CAAGTATAGCCGGCAGTTCTCCCTGGAGCAGTCCACGGCTCGGGCCCCCTACTCGGCCCC  
CAAGTATGGCCGGCAGTTCTCCCTGGAGCAGTCCACGGCTCGGGCCCCCTACTCGGCCCC  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

CTCCCCAGCCTACAGCAGCTCCAGCCTCTACGCCCCCTGATGCTGTGGCCAGCTCTGGACC  
CTCCCCAGCCTACAGTAGCTCCAGCCTCTACGCCCCCGATTCTGTGGCCAACTCCGGACC  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

CATCATCTCCGACATCACCGAGCTGGCTCCTGCCAGCCCCATGGCCTCCCCCGGCGGGAG  
CATCATCTCCGACATCACCGAGCTGGCTCCTGCCAGCCCCGTTGGCCTCCCCTGGCGGGAG  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

CATAGACGAGAGGCCCTTATCCAGCAGCCCCCTGGTGCCTGTCAAAGAGGAGCCCCCAG  
CATAGACGAGAGGCCCTGTCTAGCAGCCCCCTGGTGCCTGTCAAAGAGGAGCCCCCAG  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

CCCGCCTCAGAGCCCCCGGGTAGAGGAGGCGAGTCCCGGGCGCCCATCTTCCGTGGACAC  
CCCGCCTCAGAGCCCCCGGGTAGAGGAGGCGAGTCCCGGGCGCCCATCTTCCGTGGACAC  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

CTCTTGTTCCCGACCGCCCTCATTGACTCCATCCTGCGGGAGAGTGAACCTGCCCCCGC  
CTCTTGTTCCCGACCGCCCTCATTGACTCCATCCTGCGGGAGAGTGAACCTACCCCCGC  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

CTCCGTACAGCCCTCACGGACGCCAGGGGCCACACGGACACCGAGGGCCGGCCTCCCTC  
CTCCGCCACAGCCCTCACCGATGCCAGGGGCCACACGGACACCGAGGGCCGGCCTCCCTC  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

CCCCCGCCACCTCCACCCCTGAAAAGTGCTCAGCGTAGCCTGCCTGGACAAGAATGA  
ACCCCGCCACCTCCACCCCTGAAAAGTGCTCAGCGTAGCCTGCCTGGACAAGAATGA  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

GCTCAGTGACCACTTGGATGCTATGGACTCCAACCTGGATAACCTGCAGACCATGCTGAG  
GCTCAGTGATCACTTGGATGCTATGGACTCCAACCTGGACAACCTGCAGACCATGCTGAG  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

CAGCCACGGCTTCAGCGTGGACACCAGTGCCCTGCTGGACCTGTTAGCCCCCTCGGTGAC  
CAGCCACGGCTTCAGCGTGGACACCAGTGCCCTGCTGGACCTGTTAGCCCCCTCGGTGAC  
\*\*\*\*\*

ヒト  
カニクイザル

CGTGCCCGACATGAGCCTGCCTGACCTTGACAGCAGCCTGGCCAGTATCCAAGAGCTCCT  
CGTGCCCGACATGAGCCTGCCTGACCTTGACAGCAGCCTGGCTAGTATCCAAGAGCTCCT  
\*\*\*\*\*

10

20

30

40

## 【化 3】

ヒト カニクイザル	GTCTCCCCAGGAGCCCCCAGGCCCTCCCGAGGCAGAGAACAGCAGCCCCGGATTTCAGGGAA GTCTCCCCAGGAGCCCCCAGGCCCTCCCGAGGCAGAGAACAGCAGCCCCGGATTTCAGGGAA *****	
ヒト カニクイザル	GCAGCTGGTGCACCTACACAGCGCAGCCGCTGTTCCCTGCTGGACCCCGGCTCCGTGGACAC GCAGCTGGTGCACCTACACAGCAGCCACTGTTCCCTGCTCGACCCCGGCTCCGTGGGCAC *****	
ヒト カニクイザル	CGGGAGCAACGACCTGCCGGTGTCTTTGAGCTGGGAGAGGGCTCCTACTTCTCCGAAGG CGGGAGCAGCGACTTGCCGGTGTCTTTGAGCTGGGGGAGGGCTCCTACTTCTCCGAAGG *****	10
ヒト カニクイザル	GGACGGCTTCGCCGAGGACCCCAACATCTCCCTGCTGACAGGCTCGGAGCCTCCCAAAGC GGACGGCTTCGCAGAGGACCCCAACATCTCCCTGCTGACAGGCTCAGAGCCTCCCAAAGC *****	
ヒト カニクイザル	停止 CAAGGACCCCACTGTCTCCCTAGAGGCCCGGAGGAGCTGGGCCAGCCGCCCAACCCCAACC CAAGGACCCCACTGTCTCCCTAGGCGCCCGGAGGAGCTGGGCCAGCCGCCCAACCCCAACC *****	
ヒト カニクイザル	CCCAGTGCAGGGCTGGTCTTTGGGGAGGCAG-GGCAGCCTCGCGGTCTTGGGCACTGGTGG CCCAGTGCAGGGCTGGCCTTTGGGGAGGAAGAGGCAGCCTCGAGGTCTTGGGCACTGGTGG *****	20
ヒト カニクイザル	GTCGGCCGCCATAGCCCCAGTAGGACAAAC--GGGCTCGGGTCTGGGCAGCACCTCTGGT GTTGGCCACCACAGCCCAAGTAGGACAAACAGGGGCTCAGGTCTGGGCAGCACCTCTGGT ** *****	
ヒト カニクイザル	CAGGAGGGTCACCTTGGCCTGCCAGTCTGCCTTCCCCCAACCCCGTGTCTGTGGTTTGG CAGGAGGGTCACCCCGCCTCCAGTCTGCCTTCCCCCAACCCCGTGTCTGTGGTTTGG *****	
ヒト カニクイザル	TTGGGGCTTCACAGCCACACCTGGACTGACCTTGCAGGTGTTCATAGTCAGAATTGTAT TTGGGGCTTCGTAGCCACACCTGGACTGACCTTGCAGGTGTTCATAATCAGAATTGTAT *****	
ヒト カニクイザル	TTTGATTTTACACAACCTGTCCCGTTCCCGCTCCACAGAGATACACAGATATATACAC TTTGATTTTACACAACCTGTCCCATTCCTGTTCATAGAGATATACAGATATATACAC *****	30
ヒト カニクイザル	ACAG-TGGATGGACGGACAAGACAGGCAGAGATCTATAAACAGACAGGCTCTATGCTAAA ACAGGTGGATGGACGGACAAGACAGGCAGAGATCTATAAACAGACAG----- *****	
ヒト カニクイザル	AAAAAAAAAAAA (配列番号: 513 ) ----- (配列番号: 506 )	

## 【0153】

ヒト H S F 1 配列の開始 ( A T G ) および停止 ( T A G ) ならびにカニクイザル H S F 1 配列の推定開始および停止を太字で示す。N は、ヌクレオチドがシーケンシング実験においてその位置で決定されなかったことを示す。ヒトおよびカニクイザルの配列間のヌクレオチドマッチングはアスタリスク ( \* ) でしめされる。

## 【0154】

1 つの態様において、本願明細書の H S F 1 R N A i 剤は、ヒト、ラット、マウスおよびカニクイザル H S F 1 遺伝子において同一である配列を含む。この配列同一性は、ヒト試験の前に動物試験を容易にする。1 つの態様において、本願明細書の H S F 1 R N A i 剤は、ヒト、マウスおよびカニクイザル H S F 1 遺伝子において同一である配列を含む。1 つの態様において、本願明細書の H S F 1 R N A i 剤は、ヒトおよびラット H S F 1 遺伝子において同一である配列を含む

40

50

。1つの態様において、本願明細書のH S F 1 R N A i 剤は、ヒトおよびマウスH S F 1 遺伝子において同一である配列を含む。

【0155】

H S F 1 に対するR N A i 剤の追加の態様

【0156】

1つの態様において、H S F 1 R N A i 剤は、他の遺伝子と合わない配列を含む。1つの態様において、H S F 1 R N A i 剤は、全ての他の既知の非H S F 1 遺伝子と少なくとも0、1、2または3個のヌクレオチドで異なっている配列を含む。

【0157】

1つの態様において、H S F 1 R N A i 剤は、H S F 2、H S F 3またはH S F 4と同一である配列を含む。1つの態様において、H S F 1 R N A i 剤は、H S F 2、H S F 3またはH S F 4のいずれかと同一ではない配列を含む。

10

【0158】

種々のH S F 1 関連疾患の処置における使用のためのH S F 1 R N A i 剤

【0159】

1つの態様において、本願明細書のH S F 1 R N A i 剤は、本明細書に記載されている配列を含み、それが必要である患者（例えば、癌および/またはウイルス疾患および/または自己免疫疾患および/またはH S F 1 関連疾患に罹患している患者）に投与される。1つの態様において、本願明細書のH S F 1 R N A i 剤は、疾患に相当である1つ以上のさらなる医薬と共に、それが必要である患者に投与される。例えば、癌に罹患している患者は、薬理的に有効量の1つ以上の本明細書に記載されている任意の癌処置および/または当分野で知られている任意の他の癌処置と共に、薬理的に有効量の1つ以上のH S F 1 R N A i 剤を投与され得る。

20

【0160】

ウイルス疾患に罹患している患者は、1つ以上のH S F 1 に対するR N A i 剤および1つ以上のさらなるウイルス疾患処置を投与され得る。このさらなる処置は、本明細書に記載されている任意のウイルス疾患処置および/または当分野で知られている任意の抗ウイルス処置のリストから選択され得る。

【0161】

患者は、また、2つ以上のH S F 1 に対するR N A i 剤を投与され得る。

30

【0162】

癌、自己免疫性およびウイルス疾患の場合、R N A i 剤およびさらなる疾患処置は、任意の順番で、同時にもしくは連続して、または時間をかけて複数回投与で投与することができる。R N A i 剤およびさらなる処置の施与は、例えば、同時に、併用で、別々にまたは連続してであり得る。

【0163】

少なくともいくつかの場合、H S F 1 のそれ自身のノックダウンが抗腫瘍効果を有しないかもしれない。しかしながら、H S F 1 のノックダウンはがん細胞（たとえば、肝臓がん細胞またはメラノーマ細胞）をH S P 9 0 阻害剤感受性にし得る。言い換えれば、H S F 1 R N A i 剤は、細胞増殖を抑制しなくとも、1個以上のH S P 9 0 阻害剤と、がん細胞のアポトーシスへの相乗作用を与え得る。これらのH S P 9 0 阻害剤は、非限定的な例としてアクチノマイシンDおよびA U Y 9 2 2 ( N V P - A U Y 9 2 2 としても知られている)を含む。例えば、Jensen et al. 2008 Breast Cancer Res. 10(2): R33; Gaspar et al. 2010 Mol. Cancer Ther. 9: 1219-1233; Okui et al. 2011 Anticancer Res. 31: 1194-204; およびEccles et al. Cancer Res. 68: 2850-2860を参照。いくつかの態様では、疾患処置レジメンはH S F 1 に対する少なくとも1つのR N A i 剤およびA U Y 9 2 2 の両方の同時、連続または、別個の投与を含む。

40

【0164】

50

同時投与は、例えば、2つ以上の活性成分で1つの固定された組合せの形態で、または独立して製剤化された2つ以上の活性成分を同時に投与することにより行われ得る。好ましくは、連続使用（投与）は、好ましくは、組合せが独立して投与される単一の化合物よりもさらなる効率を示す（とりわけ相乗効果を示す）ように、ある時点で組合せの1つの（またはそれ以上の）成分、異なる時点で、すなわち、慢性的にずらされた様式において他の成分の投与を意味する。別々の使用（投与）は、好ましくは、互いに独立して、異なる時点での組合せの成分の投与を意味し、好ましくは、成分（a）および（b）が両方の化合物の有意に測定可能な血液レベルの重複が重複様式で（同時に）存在しないように投与されることを意味する。

【0165】

10

また、2つ以上の連続の、別々のおよび同時の投与の組合せは、好ましくは、組合せ成分薬物が、組合せ成分薬物が治療効果における相互作用を見出すことができないほど広範な時間間隔で独立して使用されるとき、見出される効果を越える共同の治療効果、とりわけ好ましくは相乗効果を示すように行われる。

【0166】

本明細書において使用される「進行の遅延」なる用語は、処置される疾患の最初の兆候または再発の前段階または早期である患者への組合せの投与を意味し、ここで、患者は、例えば対応する疾患の前形態と診断されているか、または、患者は、例えば薬物治療中の状態、または対応する疾患が発症するであろう条件下で偶発事故による状態である。

【0167】

20

「共同で治療有効な」または「共同治療効果」は、化合物が、好ましくは、処置される温血動物、とりわけヒトにおいて、なお（好ましくは相乗作用）相互作用（共同治療効果）を示す時間間隔において、別々に（慢性的にずらされた様式、とりわけ連続特異的様式において）与えられ得ることを意味する。この場合であるか否かは、とりわけ、両方の化合物が、少なくともある時間間隔中、処置されるヒトの血中に存在することを示す血液レベルにしたがって決定することができる。

【0168】

追加の定義

【0169】

便宜上、本明細書、実施例および特許請求の範囲において使用される特定の用語および句の意味を、以下に提供する。本明細書の他の部分における用語の慣習およびこの文書において提供されるその定義間で明らかな矛盾がある場合、この文書における定義を優先する。

30

【0170】

本明細書中で使用されるとき、冠詞、例えば、「a」および「an」は、1つ以上の（少なくとも1つの）冠詞の文法的目的語を示す。

【0171】

RNAi剤

【0172】

1つの態様において、本願発明は、HSF1 RNAi剤もしくはHSF1核酸（またはその部分）に相補的である少なくとも1つの核酸配列を含む他の組成物に関するか、または、siRNA（RNAi剤）をコードする組換え発現ベクターもしくは以下で定義されるRNAi剤として機能することができるアンチセンス核酸を含む組成物に関する。本明細書において使用される、「アンチセンス」核酸は、HSF1のタンパク質をコードする「センス」核酸に相補的である（例えば、二本鎖DNAのコード鎖に相補的である、mRNAに相補的である、またはHSF1遺伝子または核酸のコード鎖に相補的である）ヌクレオチド配列を含む。

40

【0173】

本明細書において使用される、「RNAi剤」、「HSF1に対するRNAi剤」、「HSF1に対して特異的なRNAi剤」、「HSF1に対するsiRNA剤」、「HSF1

50

に対する *siRNA*」、「*Hsf1 siRNA*」などの用語は、*siRNA*（低分子干渉RNA）、*shRNA*（短もしくは小ヘアピン型RNA）、*iRNA*（干渉RNA）剤、*RNAi*（RNA干渉）剤、*dsRNA*（二本鎖RNA）、*microRNA*などを示し、*Hsf1*のmRNAまたはその部分に特異的に標的とする、特異的である、および／または結合する組成物を示す。本明細書において使用される、「アンチセンス核酸」または「アンチセンス核酸を含む組成物」などの用語は、その標的に対してアンチセンスである少なくとも1つの核酸鎖を含むあらゆる組成物を含むことを広く意味する；これは、限定はしないが、あらゆる *siRNA*、*shRNA*、*iRNA*、*dsRNA*、*microRNA*、アンチセンスオリゴヌクレオチドおよびアンチセンス核酸を含む任意の他の組成物を含む。本明細書において使用される「*iRNA*」または「*RNAi*」なる用語は、RNA（またはその誘導体）を含み、RNA誘導型サイレンシング複合体（RISC）経路を介して別のRNA転写産物の標的化開裂を介在する薬剤を示す。1つの態様において、*RNAi*剤は、RISC複合体／経路を活性化するオリゴヌクレオチド組成物である。別の態様において、*RNAi*剤は、アンチセンス鎖配列（アンチセンスオリゴヌクレオチド）を含む。1つの態様において、*RNAi*は、単一の鎖を含む。この一本鎖*RNAi*剤のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドは、Sioud 2005 J. Mol. Biol. 348:1079-1090および本明細書における文献により記載されているセンスまたはアンチセンス鎖を含むことができる。したがって、本明細書は、本明細書に記載されている*RNAi*剤のセンスまたはアンチセンス鎖のいずれかを含む単一の鎖を有する*RNAi*剤を包含する。したがって、本明細書は、本明細書に記載されている*RNAi*剤のセンスまたはアンチセンス鎖のいずれかを含む単一の鎖を有する*RNAi*剤を包含する。一本鎖または二本鎖RNA分子または鎖（例えば*siRNA*、*shRNA*、*dsRNA*、*microRNA*など、またはそれらのいずれかまたは両方の鎖）がRNAでない1つ以上のヌクレオチドを含むことができることも、明確なはずである。例えば、*siRNA*、*shRNA*、*dsRNA*、*microRNA*、など、またはそれらのいずれかまたは両方の鎖などは、1つまたは2つ以上の、DNAである末端または内部ヌクレオチドを含むことができる。例えば、*siRNA*はDNAである末端ジヌクレオチドTTを含むことができる。本願明細書は、両方の鎖が完全長DNA（例えば、二本鎖のDNA分子）である分子を考慮しない。他の非限定的な例では、*siRNA*は、RNAの代わりに1つ、2つまたは数個の、DNAである他のいくつかのヌクレオチドを含むことができる。さらに、本願明細書は、組成が本明細書に開示されたいかなる配列も含む分子であるが、RNAおよび／またはDNAではなく、むしろ、PNA、LNA、TNA、GNA、FANA、または他の核酸置換物である、*siRNA*の機能的な同等物を熟考する。

#### 【0174】

RNA干渉（*RNAi*）は、二本鎖RNA（*dsRNA*）を使用して、*dsRNA*と同じ配列を含むメッセンジャーRNA（mRNA）を破壊する転写後標的化遺伝子サイレンシング技術である。*RNAi*のプロセスは、リボヌクレアーゼIII（*Dicer*）がより長い*dsRNA*を*siRNA*と呼ばれるより短いフラグメントに開裂するときにかかる。*siRNA*（低分子干渉RNA）は、一般的に*Dicer*により作製され、約21から23個のヌクレオチド長であり、約19塩基対の二本鎖（合成*RNAi*剤はより短く、および／または平滑末端化することができるが）を含む。次に、より短いRNAセグメントは、標的mRNAの分解を介在する。*Dicer*は、また、翻訳調節に関与する保存された構造の前駆体RNAからの21および22-ヌクレオチドのスモールテンポラル（*small temporal*）RNA（*stRNA*）の切断に関与している。Hutvagnerら 2001, Science, 293, 834。*RNAi*応答は、または、*siRNA*のアンチセンス鎖に相補的な一本鎖mRNAの開裂を介在する、RNA誘導型サイレンシング複合体（RISC）として一般的に称されるエンドヌクレアーゼ複合体を特徴とする。標的RNAの開裂は、*siRNA*二本鎖のアンチセンス鎖に相補的な領域の中央で起こる。

#### 【0175】

RNAi 合成のためのキットは、例えば、New England Biolabs および Ambion から市販されている。

【0176】

本願発明の RNAi 剤は、HSF1 の mRNA を標的とする（例えば、結合する、アニーリングする、など）。HSF1 に対する RNAi 剤の使用は、HSF1 活性、レベルおよび/または発現の減少、例えば、標的遺伝子または標的配列の「ノックダウン」または「ノックアウト」をもたらす。特に、1つの態様において、HSF1 の過剰発現または過剰活性により特徴付けられる疾患状態の場合、HSF1 に対する RNAi 剤の投与は、HSF1 活性を正常レベルに回復させるために十分な HSF1 標的をノックダウンする。

【0177】

適当な RNAi 剤は、当分野で知られているまたは当業者により考えられる何らかのプロセスにより選択することができる。例えば、選択基準は、1つ以上の以下の工程：HSF1 遺伝子配列の最初の分析および RNAi 剤の設計；該設計は、種（ヒト、カニクイザル、マウスなど）にわたる配列類似性および他の（非 HSF1）遺伝子に対する非類似性を考慮して行うことができる；インビトロでの RNAi 剤のスクリーニング（例えば、WI-38 細胞において 10 nM で）；HeLa 細胞における EC50 の決定；RNAi 剤で処置された WI-38、HeLa および GTL16 細胞の生存能力の決定、ここで、HSF1 に対する RNAi 剤がこれらの細胞の生存能力を阻害しないことが望ましい；例えば、TNF-アルファのレベルを試験して、免疫原性を評価するための、ヒト PBMC（末梢血単核細胞）での試験、ここで、免疫活性化配列はあまり望ましくない；ヒト全血アッセイの試験、ここで、新鮮なヒト血液を RNAi 剤で処置し、サイトカイン/ケモカインレベルを決定する[例えば、TNF-アルファ（腫瘍壊死因子-アルファ）および/または MCP1（単球走化性タンパク質1）]、ここで、免疫活性化配列はあまり望ましくない；試験動物における Hep3B 皮下腫瘍を使用するインビボ（in vivo）での遺伝子ノックダウンの決定；例えば、薬物動力学（PD）マーカー、例えば、HSP70 または HSP27 を使用する、HSF1 標的遺伝子調節分析、ここで、HSF1 ノックダウンは A375 細胞において HSP70 および HSP27 発現の用量依存的減少をもたらす；ならびに RNAi 剤の特定の修飾の最適化を含むことができる。

【0178】

標的および配列

【0179】

本明細書において使用される「標的配列」または「標的遺伝子」は、一次転写産物の RNA プロセッシング産物である mRNA を含む、遺伝子、例えば、HSF1 遺伝子の転写中に形成される mRNA 分子のヌクレオチド配列の連続した部分を示す。配列の標的部分は、その位置でまたはその位置付近で iRNA 指向性開裂に関して基質として働くために少なくとも十分な長さである。例えば、標的配列は、一般的に約 9 - 36 ヌクレオチド（「nt」）の長さ、例えば、約 15 - 30 ヌクレオチドの長さであり、それらの間の全ての部分的な範囲を含む。非限定的な例として、標的配列は、約 15 - 30 nt、約 15 - 26 nt、約 15 - 23 nt、約 15 - 22 nt、約 15 - 21 nt、約 15 - 20 nt、約 15 - 19 nt、約 15 - 18 nt、約 15 - 17 nt、約 18 - 30 nt、約 18 - 26 nt、約 18 - 23 nt、約 18 - 22 nt、約 18 - 21 nt、約 18 - 20 nt、約 19 - 30 nt、約 19 - 26 nt、約 19 - 23 nt、約 19 - 22 nt、約 19 - 21 nt、約 19 - 20 nt、約 20 - 30 nt、約 20 - 26 nt、約 20 - 25 nt、約 20 - 24 nt、約 20 - 23 nt、約 20 - 22 nt、約 20 - 21 nt、約 21 - 30 nt、約 21 - 26 nt、約 21 - 25 nt、約 21 - 24 nt、約 21 - 23 nt、または約 21 - 22 nt であり得る。

【0180】

本明細書において使用される「配列を含む鎖」は、標準ヌクレオチド命名法を使用して示される配列により記載されているヌクレオチドの鎖を含むオリゴヌクレオチドを示す。

【0181】

10

20

30

40

50

本明細書において使用され、他に記載のない限り、「相補的」なる用語は、特定の条件で第2のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドとハイブリダイズし、二本鎖構造を形成する第1のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの能力を示す。このような条件は、例えば、ストリンジェント、例えば、400 mMのNaCl、40 mMのPIPES pH 6.4、1 mMのEDTA、50 または70 12 - 16時間、その後洗浄であり得る。他の条件、例えば、生物体内で遭遇し得る生理学的に関連した条件を、適用できる。当業者は、ハイブリダイズされたヌクレオチドの最終的な適用にしたがって、2つの配列の相補性の試験のために非常に適当な条件セットを決定することができる。本願明細書は、第一および/または第二の鎖が本明細書で開示されたいかなる配列と相補である（例えば、第一および/または第二の鎖が逆平行であり、水素が本明細書に開示のいかなる配列の塩基の配列に結合する配列を有するかまたは含む）、第一および第二の鎖を含むいかなるRNA i剤について熟考する。RNA配列が本明細書に開示のいかなるDNA配列と相補であることに注意。

10

20

30

40

50

#### 【0182】

本明細書に記載されているiRNA内、例えば、dsRNA内での相補的配列は、1つまたは両方の配列の全長にわたって、第1のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの第2のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドへの塩基対合を含む。このような配列は、本明細書において互いに「完全に相補的」とであると称することができる。しかしながら、第1の配列が本明細書において第2の配列に対して「実質的に相補的」とであると称されるとき、2つの配列は完全に相補的であり得、またはそれらは最大30塩基対の二本鎖のためのハイブリダイゼーション時に1つ以上であるが、一般的に最大5、4、3または2個の不一致な塩基対を形成し得るが、それらの最終的な適用に非常に関連した条件下でハイブリダイズする能力、例えば、RISC経路を介する遺伝子発現の阻害を保持している。しかしながら、2つのオリゴヌクレオチドが、ハイブリダイゼーション時に、1つ以上の一本鎖オーバーハングを形成するように設計されるとき、このようなオーバーハングは相補性の決定に関して不一致と見なしてはならない。例えば、1つの21 nt長のオリゴヌクレオチドおよび別の23 nt長のオリゴヌクレオチドを含むdsRNAは（ここで、より長いオリゴヌクレオチドは、より短いオリゴヌクレオチドに完全に相補的である21 ntの配列を含む）、本明細書における目的のために「完全に相補的」とな称され得る。

#### 【0183】

本明細書において使用される「相補的」配列は、また、ハイブリダイズする能力に対して上記必要条件を満たす限り、非ワトソンクリック塩基対および/または非天然および修飾されたヌクレオチドから形成される塩基対を含むか、またはこれらの塩基対から完全に形成され得る。このような非ワトソンクリック塩基対は、限定はしないが、G:U WobbleまたはHoogsteen塩基対合を含む。

#### 【0184】

本明細書において「相補的」、「完全に相補的」および「実質的に相補的」なる用語は、dsRNAのセンス鎖およびアンチセンス鎖間、またはRNA i剤のアンチセンス鎖および標的配列間の塩基マッチングに対して使用され得、これらの使用の文脈から理解される。

#### 【0185】

本明細書において使用されるメッセンジャーRNA (mRNA)「の少なくとも一部に実質的に相補的」であるポリヌクレオチドは、興味あるmRNA（例えば、HSF1をコードするmRNA）の連続した部分に実質的に相補的であるポリヌクレオチドを示す。例えば、配列がHSF1をコードするmRNAの非中断部分に実質的に相補的であるとき、ポリヌクレオチドはHSF1のmRNAの少なくとも一部に相補的である。

#### 【0186】

種々の態様において、一方または両方の鎖はニックを有する。

#### 【0187】



1つの態様において、RNAi剤は一本鎖（本明細書に開示されるshRNAなど）を含む。1つの態様において、RNAi剤はその配列が本明細書に開示されるいかなるRNAi剤のセンスおよびアンチセンス鎖（または第一および第二の鎖）の両方の配列を有する一本鎖を含む。

#### 【0188】

1つの態様において、一本鎖RNAi剤のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドは、センスおよび/またはアンチセンス鎖を含むことができる。例えば、Sioud 2005 J. Mol. Biol. 348:1079-1090および本明細書に記載されている文献、参照。したがって、本願発明は、本明細書に記載されているRNAi剤のセンスまたはアンチセンス鎖のいずれかを含む単一の鎖を有するRNAi剤を包含する。

10

#### 【0189】

本明細書において特に有用であるsiRNAは、HSF1のmRNAの領域に特異的に結合することができ、1つ以上の以下の性質：HSF1のコーディングセグメントに結合する；5'非翻訳領域の結合部およびコーディングセグメントの開始部またはその付近に結合する；mRNAの翻訳開始部位またはその付近に結合する；エキソンおよびイントロンの接合部またはその付近に結合する；他の遺伝子のmRNAまたは転写産物に全くもしくはほとんど結合しない（全くもしくはほとんど「的外れの効果」）；二本鎖またはステム領域ではない領域またはその付近、例えば、ループまたは一本鎖部分でHSF1のmRNAに結合する；免疫原性をほとんどもしくは全く引き起こさない；保存された配列の存在が種々の実験動物を使用する試験を容易にするため、種々の動物種（ヒト、マウス、ラット、カニクイザルなどを含む）中で保存されているHSF1のmRNA配列のセグメントに結合する；mRNAの二本鎖領域に結合する；AT-リッチ領域（例えば、少なくとも約50、51、52、53、54、55、56、57、58、59または60%ATリッチ）に結合する；ならびに/またはsiRNA活性を減少させることが知られているか、または疑われている特定の配列、例えば、siRNAの二本鎖部分の分離を減少させ得る5'末端のGG配列の存在を欠いている性質を有するものを含む。1つの態様において、HSF1に対して特異的なRNAi剤は、任意の1つ以上のこれらの特性を有する二本鎖RNAであり得る。

20

#### 【0190】

二本鎖RNA

30

#### 【0191】

本明細書において使用される「二本鎖RNA」または「dsRNA」なる用語は、第一および第二の鎖を含むRNAi剤；例えば、2つの逆平行のおよび実質的に相補的な核酸鎖を含むハイブリダイズされた二本鎖領域を有するRNA分子または分子の複合体を含む組成物、を示し、標的RNAに対して「センス」および「アンチセンス」方向を有すると称される。mRNA標的に対するアンチセンス鎖はまた、「ガイド」鎖とも呼ばれ、センス鎖はまた、「パッセンジャー」鎖とも呼ばれる。パッセンジャー鎖は、少なくとも1つ以上の以下のもの：他の鎖と比較して1つ以上の余分なヌクレオチド（例えば、バルジ（bulge）または1ntのループ）、他の鎖と比較してニック、ギャップなどを含むことができる。種々の態様において、第一の鎖がセンス鎖であり、第二の鎖がアンチセンス鎖である。他の態様において、第一の鎖がアンチセンス鎖であり、第二の鎖がセンス鎖である。

40

#### 【0192】

二本鎖領域は、RISC経路を介する所望の標的RNAの特異的な分解を可能にするが、一般的に9から36塩基対（「bp」）の長さ、例えば、15-30bpの長さの範囲であるあらゆる長さであり得る。9から36bpの二本鎖を考慮すると、二本鎖は、この範囲のあらゆる長さ、例えば、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35または36bpおよび限定はしないが、15-30bp、1

50

5 - 26 bp、15 - 23 bp、15 - 22 bp、15 - 21 bp、15 - 20 bp、15 - 19 bp、15 - 18 bp、15 - 17 bp、18 - 30 bp、18 - 26 bp、18 - 23 bp、18 - 22 bp、18 - 21 bp、18 - 20 bp、19 - 30 bp、19 - 26 bp、19 - 23 bp、19 - 22 bp、19 - 21 bp、19 - 20 bp、19 bp、20 - 30 bp、20 - 26 bp、20 - 25 bp、20 - 24 bp、20 - 23 bp、20 - 22 bp、20 - 21 bp、20 塩基対、21 - 30 bp、21 - 26 bp、21 - 25 bp、21 - 24 bp、21 - 23 bp、21 - 22 bp、21 bp、22 bp または 23 bp を含むそれらの間のあらゆる小領域であり得る。Dicer および同様の酵素で処理することにより細胞中で産生される dsRNA は、一般的に約 19 から約 22 bp の範囲の長さである（人工的 RNAi 剤はより短い、および / または平滑末端とすることができ、または修飾、5' および / または 3' エンドキャップ、および / またはたの変異を有することができるが）。dsDNA の二本鎖領域の一本鎖は、標的 RNA の領域に実質的に相補的である配列を含む。二本鎖構造を形成する 2 つの鎖は、少なくとも 1 つの自己相補的二本鎖領域を有する単一の RNA 分子から形成され得るか、または二本鎖を形成するようにハイブリダイズする 2 つ以上の別々の RNA 分子から形成され得る。二本鎖領域が単一の分子の 2 つの自己相補的領域から形成される場合、分子は、二本鎖構造を形成する一方の鎖の 3' - 末端およびそれぞれの他方の鎖の 5' - 末端間で、ヌクレオチドの一本鎖（本明細書において、例えば、shRNA 構築物において見出される、「ヘアピンループ」と称される）により分離される二本鎖領域を有し得る。ヘアピンループは、少なくとも 1 つの不對ヌクレオチドを含むことができ；いくつかの態様において、ヘアピンループは、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 20、少なくとも 23 またはそれ以上の不對ヌクレオチドを含むことができる。dsRNA の 2 つの実質的に相補的な鎖が別々の RNA 分子からなる場合、これらの分子は、必ずしもではないが、共有的に結合され得る。2 つの鎖がヘアピンループにより共有的に結合されるとき、構造は一般的に本明細書および当分野において「shRNA」と称される。2 つの鎖がヘアピンループ以外の手段により共有的に結合されるとき、結合構造は「リンカー」と称される。用語「siRNA」はまた、上記の dsRNA をさすように本明細書で用いることができる。

10

20

30

40

#### 【0193】

1 つの局面において、RNA 干渉剤は、標的 RNA 配列と相互作用し、標的 RNA の開裂を指向する一本鎖 RNA を含む。理論に縛られることは望まないが、本願明細書は植物および無脊椎動物細胞に導入された長い二本鎖 RNA は、Dicer として知られている III 型エンドヌクレアーゼにより siRNA に破壊される（Sharp ら Genes Dev. 2001, 15: 485）ことが考慮される。リボヌクレアーゼ - III 様酵素である Dicer は、dsRNA を特徴的な 2 つの塩基の 3' オーバーハングを有する 19 - 23 塩基対の低分子干渉 RNA に処理する（Bernstein ら (2001) Nature 409: 363）。次に、siRNA は RNA 誘導型サイレンシング複合体（RISC）に取り込まれ、1 つ以上のヘリカーゼが siRNA 二本鎖をほどくと、相補的アンチセンス鎖を標的認識に導くことを可能にする（Nykanen ら (2001) Cell 107: 309）。適当な標的 mRNA に結合すると、RISC 内の 1 つ以上のエンドヌクレアーゼは標的を開裂し、サイレンシングを誘導する（Elbashir ら (2001) Genes Dev. 15: 188）。したがって、1 つの局面において、本願明細書は、標的遺伝子のサイレンシングをもたらすために RISC 複合体の形成を促進する一本鎖 RNA に関する。

#### 【0194】

HSF1 の下方調節

#### 【0195】

本明細書において使用される「下方調節する」は、HSF1 の生物学的活性および / または発現におけるあらゆる統計的に有意な減少、例えば、活性（すなわち、完全阻害）お

50

よび／または発現の完全な阻止を示す。例えば、「下方調節」は、H S F 1 活性および／または発現において少なくとも約 1 0、2 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0 または 1 0 0 % の減少を示し得る。

#### 【0196】

本明細書において使用される H S F 1 において「阻害する」または「阻害」は、H S F 1 の生物学的活性および／または発現におけるあらゆる統計的に有意な減少、例えば、活性および／または発現の完全な阻止を示す。例えば、「阻害」は、H S F 1 活性および／または発現において少なくとも約 1 0、2 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0 または 1 0 0 % の減少を示し得る。本明細書において使用される「阻害する」なる用語は、同様に、他のあらゆる生物学的薬剤または組成物における活性および／または発現における有意な減少を示す。

10

#### 【0197】

「レベル」に関して、H S F 1 R N A i 剤が、H S F 1 の検出可能なレベル、例えば、H S F 1 の m R N A のレベルまたは H S F 1 のタンパク質のレベルを妨げることができるものを意味する。

#### 【0198】

「活性」に関して、H S F 1 R N A i 剤が、本明細書に記載されてい、または文献において知られている H S F 1 の何らかの既知の活性を変化させることができるものを意味する。

#### 【0199】

「熱ショック」(H S) および「熱ショック応答」(H S R) に関して、環境ストレス、例えば、高温に対する生化学的応答を意味する。実験室において、実験動物および細胞は「非ショック」温度(37 以下)で維持され得るが、熱ショックは高温(例えば、40、41、42、43、44 または 45 以上)で誘導され得る。実験的に、熱ショックは、一般的に、42、43 または 44 で誘導される。

20

#### 【0200】

熱ショックは、種々のタンパク質の誤った折り畳み、変性および凝集により特徴付けられる；誘導された熱ショックタンパク質(H S P または H S P) は、これらのタンパク質を修復および／または除去するシャペロンタンパク質(シャペロニン) および他のものを含む。熱ショック応答中に誘導される遺伝子は、とりわけ、H S P 9 0、H S P 7 0 および H S P 2 7 を含む。熱ショック応答はまた、さらなる環境条件、例えば、酸化ストレス、化学的ストレス、遊離基、A T P 枯渇、アシドーシス、重金属、アルコール、抗生物質の存在、エネルギー代謝の阻害剤、病理学的状態、例えば、虚血および再灌流、炎症、組織損傷、感染および遺伝病と関連する変異タンパク質により誘導(または模倣)され得る。J o l l y ら 2 0 0 0 J . N a t l . C a n c e r I n s t . 9 2 : 1 5 6 4 - 1 5 7 2 ; D a i ら 2 0 0 7 C e l l 1 3 0 : 1 0 0 5 - 1 0 1 8 。本願明細書の R N A i 剤はそれゆえ、熱ショックまたは熱ショック応答を下方制御する。

30

#### 【0201】

H S F 1 に対する R N A i 剤

#### 【0202】

1 つの態様において、本明細書は、H S F 1 遺伝子(またはその部分)に相補的である H S F 1 R N A i 剤もしくは他のアンチセンス核酸、またはアンチセンス核酸をコードする組換え発現ベクターに関する。本明細書において使用される「アンチセンス」核酸は、H S F 1 タンパク質をコードする「センス」核酸に相補的である(例えば、H S F 1 遺伝子の二本鎖 D N A のコード鎖に相補的である、m R N A に相補的である、または、コード鎖に相補的である)ヌクレオチド配列を含む。

40

#### 【0203】

細胞において特定のタンパク質の発現を下方調整するためのアンチセンス核酸の使用は、当分野でよく知られている。アンチセンス核酸は、別の核酸のコード鎖(例えば、m R N A)に相補的である配列を含み、該鎖へ水素結合することができる。m R N A に相補的

50

であるアンチセンス配列は、コード領域、mRNAの5'または3'非翻訳領域、および/またはコードおよび非翻訳領域を架橋する領域、および/またはそれらの部分に相補的であり得る。さらに、アンチセンス核酸は、mRNAをコードする遺伝子の調節領域、例えば、転写または翻訳開始配列または調節要素に相補的であり得る。好ましくは、アンチセンス核酸は、mRNAのコード鎖における開始コドンに先立つもしくは架かる領域またはmRNAの3'非翻訳領域に相補的であり得る。

#### 【0204】

アンチセンス核酸は、ワトソンクリック塩基対の規則にしたがって設計することができる。アンチセンス核酸分子は、HSF1のmRNAの全コード領域に相補的であり得るが、少なくとも1つの態様において、HSF1のmRNAのコードまたは非コード領域の一部に対してアンチセンスであるオリゴヌクレオチドである。例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、HSF1のmRNAの翻訳開始部位の周囲の領域に相補的であり得る。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、約5、約10、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約30、約35、約40、約45もしくは約50 nt長、または5、10、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45もしくは50 nt長であり得る。

#### 【0205】

siRNAは、内部に、または末端の一方にもしくは末端の両方に修飾を有し得る。5'末端での修飾の例は、図1において説明される。これらは、C6-アルキル(5'-ヘキシルホスフェート)、5'-メチルオキシ; 5'-逆方向dT(idT)、および5'-ベータ-L-ウリジンを含む。末端での修飾は、siRNAを安定化させる手助けをし、血液中のヌクレアーゼによる分解から保護することができる。siRNAは、所望により、遺伝子のスプライス部位、例えば、エキソン-イントロン接合部付近でまたは該部位で知られているまたは予測されたHSF1のmRNAの領域に指向され得る。siRNA、また、所望により、mRNAの知られているまたは予測された暴露および/または一本鎖領域(例えば、ループ)をアニールするように設計することができる。

#### 【0206】

アンチセンス核酸は、当分野で知られている手段を使用する化学合成および酵素ライゲーション反応を使用して構築することができる。例えば、アンチセンス核酸(例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド)は、天然ヌクレオチド、または、的外れの効果を減少させる、および/または分子の生物学的安定性を増加させるか、またはアンチセンスおよびセンス核酸間で形成される二本鎖の物理的安定性を増加させるように設計された様々に修飾されたヌクレオチドを使用して化学的に合成することができる。少なくとも1つの態様において、ホスホロチオエート結合を含む修飾された糖骨格またはその誘導体、およびアクリジン置換ヌクレオチドを使用することができる。

#### 【0207】

「G」、「C」、「A」、「T」および「U」のそれぞれは、一般的に、塩基としてグアニン、シトシン、アデニン、チミジンおよびウラシルをそれぞれ含むヌクレオチドを表す。しかしながら、「リボヌクレオチド」または「ヌクレオチド」なる用語は、また、修飾されたヌクレオチドまたは代理置換部分を示すことができる。当業者は、グアニン、シトシン、アデニンおよびウラシルが、このような置換部分を有するヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドの塩基対特性を実質的に変化させることなく、他の部分により置き換えられ得ることをよく知っている。例えば、限定されないが、その塩基としてイノシンを含むヌクレオチドは、アデニン、シトシンまたはウラシルを含むヌクレオチドと塩基対形成し得る。したがって、ウラシル、グアニンまたはアデニンを含むヌクレオチドは、本明細書において特徴付けられるdsRNAのヌクレオチド配列において、例えば、イノシンを含むヌクレオチドにより置換され得る。別の例において、オリゴヌクレオチドにおいてアデニンおよびシトシンは、どこでも、それぞれグアニンおよびウラシルで置換され、標的mRNAとG-Uゆらぎ塩基対を形成することができる。このような置換部分を含む配列

は、本明細書において特徴付けられる組成物および方法に相当である。

【0208】

修飾

【0209】

当業者は、「RNA分子」または「リボヌクレオチド分子」なる用語は、天然に発現される、または見いだせるRNA分子のみでなく、本明細書に記載されている、または当分野で知られている1つ以上のリボヌクレオチド/リボヌクレオシド類似体または誘導体を含むRNAの類似体および誘導体も包含すると認識できる。厳密に言えば、「リボヌクレオシド」は、ヌクレオシド塩基およびリボース糖を含み、「リボヌクレオチド」は、1、2または3つのリン酸部分を有するリボヌクレオシドである。しかしながら、「リボヌクレオシド」および「リボヌクレオチド」なる用語は、本明細書において使用されるとき均等であると考えることができる。RNAは、例えば、本明細書の以下に記載されている核酸塩基構造またはリボース-リン酸骨格構造において修飾され得る。しかしながら、リボヌクレオシド類似体または誘導体を含む分子は、二本鎖を形成する能力を保持しなければならない。非限定的な例として、RNA分子は、また、限定はしないが、2'-O-メチル修飾ヌクレオチド、5'ホスホロチオエート結合基を含むヌクレオシド、コレステリル誘導体またはドデカン酸ビスデシルアミド基に連結した末端ヌクレオシド、ロックヌクレオシド、脱塩基ヌクレオシド、2'-デオキシ-2'-フルオロ修飾ヌクレオシド、2'-アミノ-修飾ヌクレオシド、2'-アルキル-修飾ヌクレオシド、モルホリノヌクレオシド、非ロックリボヌクレオチド（例えば、WO2008/147824に記載されている非環状ヌクレオチドモノマー）、ヌクレオシドを含むホスホロアミダートもしくは非天然塩基、またはそれらの任意の組合せを含む、少なくとも1つ修飾されたりリボヌクレオシドを含むことができる。あるいは、RNA分子は、少なくとも2つの修飾されたりリボヌクレオシド、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20またはそれ以上、最大全長のdsRNA分子を含むことができる。修飾は、必ずしも、RNA分子におけるこのような複数の修飾されたりリボヌクレオシドのそれぞれで同じではない。1つの態様において、本明細書に記載されている方法および組成物における使用のために考慮される修飾されたRNAは、必要な二本鎖構造を形成する能力を有し、RISC経路を介して標的RNAの特異的な分解を可能にするか、または介在するペプチド核酸(PNA)である。

【0210】

アンチセンス核酸を産生するために使用することができる修飾されたヌクレオチドの例は、5-フルオロウラシル、5-プロモウラシル、5-クロロウラシル、5-ヨードウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、4-アセチルシトシン、5-(カルボキシヒドロキシルメチル)ウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、ベータ-D-ガラクトシルケウオシン、イノシン、N6-イソペンテニルアデニン、1-メチルグアニン、1-メチルイノシン、2,2-ジメチルグアニン、2-メチルアデニン、2-メチルグアニン、3-メチルシトシン、5-メチルシトシン、N6-アデニン、7-メチルグアニン、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メトキシアミノメチル-2-チオウラシル、ベータ-D-マンノシルケウオシン、5'-メトキシカルボキシメチルウラシル、5-メトキシウラシル、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸(v)、ワイプトキソシン、プソイドウラシル、ケウオシン、2-チオシトシン、5-メチル-2-チオウラシル、2-チオウラシル、4-チオウラシル、5-メチルウラシル、ウラシル-5-オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル-5-オキシ酢酸(v)、5-メチル-2-チオウラシル、3-(3-アミノ-3-N-2-カルボキシプロピル)ウラシル、(acp3)w、および2,6-ジアミノプリンを含む。

【0211】

1つの局面において、修飾されたりリボヌクレオシドは、デオキシリボヌクレオシドを含

む。このような場合、RNAi 剤は、1 つ以上のデオキシヌクレオシド、例えば、デオキシヌクレオシドオーバーハング、または dsRNA の二本鎖部分内の 1 つ以上のデオキシヌクレオシドを含むことができる。RNAi 剤の部分は二本鎖 DNA とし、一方で他の部部を二本鎖 RNA とし、DNA-RNA キメラを形成することができる（例えば、Yamato et al., 2011, Cancer Gene Ther., 18: 587-597 を参照）。しかしながら、いかなる場合でも、二本鎖 DNA 分子が「iRNA」なる用語により包含されないことは自明である。

#### 【0212】

他の修飾および/または他の変更を RNAi 剤に加えることができる。アンチセンス核酸分子はまた、2'-O-メチルリボヌクレオチド (Inoue ら 1987 Nucleic Acids Res., 15: 6131-6148) またはキメラ RNA-DNA 類似体 (Inoue ら 1987 FEBS Lett., 215: 327-330) を含むことができる。

10

#### 【0213】

別の態様において、RNAi 剤は、一本鎖ニックを有する（例えば、骨格において断絶または結合の欠落）。種々の態様において、一本鎖ニックは、センスまたはアンチセンス鎖のいずれか、またはその両方であり得る。

#### 【0214】

このニックは、例えば、センス鎖においてであり、ニックなしの対応する RNAi 剤よりも外的効果の効果が小さくてもよい低分子内部セグメント化干渉 RNA または siRNA を生産することができる。例えば、WO 2007/107162、Wnegels and Kjems を参照。

20

#### 【0215】

アンチセンス核酸または RNAi 剤はまた、代替骨格、例えば、ロック核酸 (LNA)、モルホリノ、ペプチド核酸 (PNA)、トレオース核酸 (TNA)、またはグリコール核酸 (GNA)、または FANA を有することができ、および/または、標識することができる（例えば、放射性標識または他の点ではタグ）。FANA は、Dowler et al., 2006 Nucleic Acids Res., 34: 1669-1675 に記載される。

#### 【0216】

30

1 つまたは両方の鎖は、代替骨格を含むことができる。

#### 【0217】

いくつかの位置は、他のものよりよりよく適合した状態となり得るが、ガイドとパッセンジャーの間の不一致 (ミスマッチ) もまた導入できる（例えば、米国特許番号 No. 2009/0209626、Khvorova を参照）。また、パッセンジャー鎖は、ガイド鎖を 19 nt 以上の長さに維持しながら、15 または 16 nt 程度までを短くできる（例えば、Sun et al., 2008 Nature Biotech., 26: 1379-1382; and Chu and Rana 2008 RNA 14: 1714-1719 を参照）。これは、RNA 誘導型サイレンシング複合体 (RISC) へのガイド鎖の導入を増加させ、外的効果の効果を減少させるより、パッセンジャー鎖の導入を減少させることができる。いくつかの場合、パッセンジャー鎖はガイド鎖より修飾（例えば、一本鎖ニック生成、ヌクレオチド修飾、および短縮）に適し得る。いったん機能的なガイド鎖を特定すると、これらと他の多くの修飾を行うことができる。

40

#### 【0218】

改変 siRNA または iRNA 剤は、本明細書に提供されるいかなる配列といかなる 1 つ以上のこれらの修飾 (2' 修飾、ミスマッチ、ニック、RNA-DNA ハイブリッド、LNA、PNA、GNA、TNA、または FANA など) を用いることにより、修飾が互いに排他的でなく、機能的な iRNA 剤（例えば、標的 HSF1 に対して RNA 干渉活性を仲介する剤）を生産する限りにおいて、作製できる。

#### 【0219】

50

2つのヌクレオチド3'-オーバーハングを有する21-mer siRNA二本鎖の3'-末端ヌクレオチドオーバーハングセグメントをデオキシリボヌクレオチドで置換することは、RNAi活性における副作用を有さない。siRNAのそれぞれの末端での最大4つのヌクレオチドをデオキシリボヌクレオチドで置換することは、許容されるが、デオキシリボヌクレオチドでの完全な置換は、RNAi活性をもたらさない。国際PCT公開WO00/44914、およびBeachら国際PCT公開WO01/68836は、siRNAが、リン酸-糖骨格またはヌクレオシドのいずれかに修飾を含み、少なくとも1つの窒素または硫黄ヘテロ原子を含み得ることをあらかじめ示唆している。Kreutznerらカナダ特許出願第2,359,180号はまた、二本鎖RNA依存性タンパク質キナーゼPKRの活性化を中和するために、dsRNA構築物における使用のための特定の化学修飾、具体的には、2'-アミノまたは2'-O-メチルヌクレオチド、および2'-Oまたは4'-Cメチレン架橋を含むヌクレオチドを記載している。さらなる3'-末端ヌクレオチドオーバーハングは、dT(デオキシチミジン)、2'-O、4'-C-エチレンチミジン(eT)、および2-ヒドロキシエチルホスフェート(hp)を含む。

10

20

30

40

50

#### 【0220】

Parrishら2000 Molecular Cell 6: 1077-1087は、長い(>25nt) siRNA転写産物を使用してC.エレガンスにおけるunc-22遺伝子を標的とする特定の化学修飾を試験した。著者らは、T7およびT3 RNAポリメラーゼでチオリン酸エステルヌクレオチド類似体を組み込むことによって、これらのsiRNA転写産物へのチオリン酸エステル残基の導入を記載しており、2つのホスホチオエート修飾塩基を有するRNAもまた、RNAiとしての有効性における実質的な減少を有したことを観察した。さらに、Parrishらは、2つ以上の残基のホスホチオエート修飾が、干渉活性がアッセイできないほどに、インビトロでRNAを非常に不安定化させることを報告した。同上1081。著者らはまた、長いsiRNA転写産物におけるヌクレオチド糖の2'位での特定の修飾を試験し、リボヌクレオチドに対するデオキシヌクレオチドの置換が、とりわけウリジンのチミジンへのおよび/またはシチジンのデオキシ-シチジンへの置換の場合、干渉活性において実質的な減少を生じることを見出した。同上。加えて、著者らは、siRNAのセンス鎖およびアンチセンス鎖において、ウラシルに対して4-チオウラシル、5-プロモウラシル、5-ヨードウラシルおよび3-(アミノアリル)ウラシル、ならびにグアノシンに対してイノシンで置換することを含む特定の塩基修飾を試験した。4-チオウラシルおよび5-プロモウラシル置換は許容されるようであるが、Parrishは、いずれかの鎖に組み込まれるとき、イノシンが干渉活性において実質的な減少を生産することを報告した。Parrishはまた、アンチセンス鎖中の5-ヨードウラシルおよび3-(アミノアリル)ウラシルの組み込みが、同様にRNAi活性において実質的な減少をもたらすことを報告した。

#### 【0221】

当業者は、所望により、当分野で知られている任意の慣用の方法を使用して、siRNAを合成および修飾することができることを理解している(Henschelら2004 DEQOR: a web-based tool for the design and quality control of siRNAs. Nucleic Acids Research 32 (Web Server Issue): W113-W120参照)。さらに、アンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNAまたはshRNA発現構築物/ベクターに対して有用である種々の調節配列(例えば、構成的または誘導プロモーター、組織-特異的プロモーターまたはそれらの機能性フラグメントなど)があることが当業者には明らかである。

#### 【0222】

ヌクレアーゼ安定性および有効性における有意な増強で核酸分子に導入することができる糖、塩基、リン酸および骨格修飾を記載している当分野でいくつかの例がある。例えば、オリゴヌクレオチドは、ヌクレアーゼ耐性基での修飾、例えば、2'-アミノ、2'-

C - アリル、2' - フルオロ、2' - O - メチル、2' - O - アリル、2' - H、ヌクレオチド塩基修飾により、安定性を増加する、および/または生物学的活性を増加するように修飾される(概観のために、Usman and Cedergren 1992 TIBS. 17: 34; Usmanら 1994 Nucleic Acids Symp. Ser. 31: 163; Burginら 1996 Biochemistry 35: 14090 参照)。核酸の糖修飾は、当分野で広範囲に記載されている。

#### 【0223】

RNAi 剤のさらなる修飾および結合は、記載されている。Soulschekら 2004 Nature 432: 173 - 178 は、ピロリジンリンカーの手段により siRNA 分子のセンス鎖の 3' - 末端へのコレステロールの結合を与え、それにより共有および不可逆性複合体を産生した。RNAi 剤の化学修飾(他の分子との結合を含む)はまた、インビボで薬物動態学の保持時間および効率を改善するために作られ得る。

10

#### 【0224】

種々の態様において、HSF1 に対する RNAi 剤は、ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - アデニン - 3' (5' - ua - 3') ジヌクレオチド; 5' - ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - グアニン - 3' (5' - ug - 3') ジヌクレオチド; 5' - シチジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - シチジン - アデニン - 3' (5' - ca - 3') ジヌクレオチド; および/または 5' - ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - ウリジン - 3' (5' - uu - 3') ジヌクレオチドを含む。

20

#### 【0225】

種々の態様において、RNAi 剤は、2' - デオキシ、2' - デオキシ - 2' - フルオロ、2' - O - メチル、2' - O - メトキシエチル(2' - O - MOE)、2' - O - アミノプロピル(2' - O - AP)、2' - O - ジメチルアミノエチル(2' - O - DMAOE)、2' - O - ジメチルアミノプロピル(2' - O - DMAP)、2' - O - ジメチルアミノエチルオキシエチル(2' - O - DMAEOE)、および 2' - O - N - メチルアセトアミド(2' - O - NMA) からなる群から選択される 2' - 修飾を含む。

#### 【0226】

別の態様において、RNAi は、ギャップまたは塩基の欠落を含む。例えば、リン酸 - 糖骨格は、存在するが、塩基の欠落があり得る。

30

#### 【0227】

別の態様において、RNAi 剤は、一本鎖ニックを有する(例えば、骨格において断絶または結合の欠落)。種々の態様において、一本鎖ニックは、センスまたはアンチセンス鎖のいずれか、またはその両方であり得る。

#### 【0228】

アンチセンス核酸または RNAi 剤はまた、代替骨格(または総数の個々のヌクレオチド置換がある、ほぼ RNA を含む)例えば、ロック核酸(LNA)、モルホリノ、ペプチド核酸(PNA)、トレオース核酸(TNA)、ボラノリン酸 RNA、2' - デオキシ - 2' - フルオロ - アラビノ核酸(FANA)、および/またはグリコール核酸(GNA)を有することができ、および/または、標識することができる(例えば、放射性標識または他の点ではタグ)。1 つまたは両方の鎖は、代替骨格を含むか、または少数(例えば、1 から 10)の LNA、PNA、TNA、ボラノリン酸 RNA、FANA および/または GNA など、である置換を有することができる。

40

#### 【0229】

さらに別の態様において、本願発明の方法により使用される RNAi 剤は、- アノマー核酸分子を含むことができる。- アノマー核酸分子は、相補的 RNA と特定の二本鎖ハイブリッドを形成し、通常の ユニットに反して、鎖は互いに平行する。Gaultierら 1987 Nucleic Acids. Res. 15: 6625 - 66

50



41。アンチセンス核酸分子はまた、2'-o-メチルリボヌクレオチド(Inoueら 1987 Nucleic Acids Res. 15: 6131-6148)またはキメラRNA-DNA類似体(Inoueら 1987 FEBS Lett. 215: 327-330)を含むことができる。

#### 【0230】

あるいは、遺伝子発現は、HSF1の調節領域(例えば、プロモーターおよび/またはエンハンサー)に相補的であるヌクレオチド配列を標的化することにより阻害され、HSF1遺伝子の転写を防止する三重らせん構造を形成することができる。一般的に、Helene 1991 Anticancer Drug Des. 6(6): 569-84; Heleneら 1992 Ann. N.Y. Acad. Sci. 660: 27-36; および Maher 1992, Bioassays 14(12): 807-15 参照。

#### 【0231】

あるいは、アンチセンス核酸は、核酸がアンチセンス方向でサブクロニングされた(すなわち、挿入された核酸から転写されたRNAは、興味ある標的核酸に対してアンチセンス方向となる)発現ベクターを使用して生物学的に生産することができる。

#### 【0232】

本願明細書のアンチセンス核酸分子は、一般的に、HSF1をコードする細胞mRNAおよび/またはゲノムDNAとハイブリダイズし、転写および/または翻訳を阻害することによって発現を阻害するように、対象に投与されるか、またはインサイチューで生成される。アンチセンス核酸分子の投与経路の例は、組織部位への直接注射を含む。あるいは、アンチセンス核酸分子は、標的細胞を標的とするように修飾され、次に全身的に投与され得る。例えば、全身投与において、アンチセンス分子は、例えば、アンチセンス核酸分子を細胞表面受容体または抗原に結合するペプチドまたは抗体に連結することにより、選択細胞表面上で発現される受容体または抗原に特異的に結合することができるように修飾することができる。アンチセンス核酸分子は、また、当分野でよく知られている、および、例えば、この全内容を本明細書に包含させる、US 20070111230に記載されているベクターを使用して細胞に送達することができる。十分な細胞内濃度のアンチセンス分子をなし遂げるために、アンチセンス核酸分子が強いpol IIまたはpol IIIプロモーターのコントロール下に置かれているベクター構築物を、使用することができる。

#### 【0233】

RNA干渉

#### 【0234】

RNA干渉(RNAi)は、二本鎖RNA(dsRNA)を使用して、dsRNAと同じ配列を含むメッセンジャーRNA(mRNA)を破壊する転写後標的化遺伝子サイレンシング技術である。RNAiのプロセスは、リボヌクレアーゼIII(Dicer)がより長いdsRNAをsiRNAと呼ばれるより短いフラグメントに開裂するとき起こる。このように作製されるsiRNA(低分子干渉RNA)は、一般的に約21から23個のヌクレオチド長であり、約19塩基対の二本鎖を含む(有効な人工siRNAは有意により長くまたは短くできるが)。次に、より短いRNAセグメントは、標的mRNAの分解を介在する。Dicerはまた、翻訳調節に関与する保存された構造の前駆体RNAからの21および22-ヌクレオチドのsmall temporal(small temporal)RNA(stRNA)の切断に関与している。Hutvagnerら 2001, Science, 293, 834。RNAi応答はまた、siRNAのアンチセンス鎖に相補的な一本鎖mRNAの開裂を介在する、RNA誘導型サイレンシング複合体(RISC)として一般的に称されるエンドヌクレアーゼ複合体を特徴とする。標的RNAの開裂は、siRNA二本鎖のアンチセンス鎖に相補的な領域の中央で起こる。

#### 【0235】

1つの局面において、RNA干渉剤は、標的RNA配列と相互作用し、標的RNAの開

裂を指向する一本鎖RNAを含む。理論に縛られることは望まないが、本願明細書では、植物および無脊椎動物細胞に導入された長い二本鎖RNAは、Dicerとして知られているIII型エンドヌクレアーゼによりsiRNAに破壊される(Sharpら Genes Dev. 2001, 15:485)ことが熟考される。リボヌクレアーゼ-III様酵素であるDicerは、dsRNAを特徴的な2つの塩基の3'オーバーハングを有する19-23塩基対の低分子干渉RNAに処理する(Bernsteinら (2001) Nature 409:363)(人工RNAi剤はより短くまたは平滑末端にできるが)。次に、siRNAはRNA誘導型サイレンシング複合体(RISC)に取り込まれ、1つ以上のヘリカーゼがsiRNA二本鎖をほどくと、現在、不對siRNA鎖の1つが「ガイド」鎖として作用して標的認識に導くことを可能にする(Nykänenら (2001) Cell 107:309)。適当な標的mRNAにアンチセンスガイド鎖が結合すると、RISC内の1つ以上のエンドヌクレアーゼは標的を開裂し、サイレンシングを誘導する(Elbashirら (2001) Genes Dev. 15:188)。したがって、1つの局面において、本願発明は、標的遺伝子のサイレンシングをもたらすためにRISC複合体の形成を促進する一本鎖RNAに関する。

10

#### 【0236】

RNA干渉はまた、種々の系において研究されている。ショウジョウバエの胚溶解物における研究は(Elbashirら 2001 EMBO J. 20: 6877およびTuschlら国際PCT公開WO01/75164)、siRNAの長さ、構造、化学的組成、および種々の系、とりわけ哺乳動物において効率的なRNAi活性を介在するために重要である配列の特定の必要条件を示した。平滑末端siRNAもまた有効性を示すたの研究もあるが、これらの試験は、21-ヌクレオチドのsiRNA二本鎖が、3'-末端ジヌクレオチドオーバーハングを含むとき、非常に活性であることを示した。

20

#### 【0237】

したがって、本明細書に記載されているdsRNA分子(RNAi剤)は、HSF1のRNA干渉において有用である。

#### 【0238】

本願明細書はまた、本明細書に開示される、例えばより長い配列の部分としての、いかなる配列を含むRNAi剤を含む。例えば、開示は、鎖のいずれかまたは両方の配列が本明細書で提供された鎖の配列を含むところの、2つ鎖を含むより長いRNAi剤を含む。いくつかの研究が、より長い鎖が、それらは半ダースのntまたはbp、19ntより長いRNAi剤、または約49まで、約200まで、約500まで、または約700bp長またはそれより長いであろうが、RNA干渉で有効である場合があることを示している。Elbashir et al., 2001 EMBO J., 23: 6877-6888; WO 00/44914; WO 01/36646; およびWO 00/63364を参照。治療上の使用において最も重要なこととして、しかしながら、およそ50bpより短いsiRNA二本鎖は哺乳類細胞の中でインターフェロン応答を活性化しそうにない。例えばTuschl et al., WO01/752164を参照。

30

#### 【0239】

HSF1に対するRNAi剤

40

#### 【0240】

本明細書において特に有用であるRNAi剤は、HSF1のmRNAの領域に特異的に結合することができ、1つ以上の以下の性質：HSF1のコーディングセグメントに結合する；5'非翻訳領域の結合部およびコーディングセグメントの開始部またはその付近に結合する；mRNAの翻訳開始部位またはその付近に結合する；エキソンおよびイントロンの接合部またはその付近に結合する；他の遺伝子のmRNAにほとんど結合しない(ほとんど「的外れの効果」を示さない)；二本鎖またはステム領域ではない領域またはその付近、例えば、ループまたは一本鎖部分でHSF1のmRNAに結合する；免疫原性をほとんど引き起こさない；保存された配列の存在が種々の実験動物を使用する試験を容易にするため、種々の動物種(ヒト、マウス、ラット、カニクイザルなどを含む)中で保存さ

50

れている H S F 1 の m R N A 配列のセグメントに結合する； m R N A の二本鎖領域に結合する； A T リッチ領域（例えば、少なくとも約 5 0、5 1、5 2、5 3、5 4、5 5、5 6、5 7、5 8、5 9 または 6 0 % A T リッチ）に結合する；ならびに、 s i R N A 活性を減少させることが知られているか、または疑われている特定の配列、例えば、 s i R N A の二本鎖部分の分離を減少させ得る 5 ' 末端の G G 配列の存在を欠いている性質を有するものを含む。

#### 【 0 2 4 1 】

R N A i 剤は、 H S F 1 の m R N A に結合し、その分解を助ける H S F 1 R N A i 剤として設計することができる。抗 H S F 1 R N A i 剤は、コーディングセグメントまたは非コーディングセグメント（例えば、5 ' もしくは 3 ' 非翻訳領域または U T R ）に結合するように設計することができる。好ましくは、 R N A i 剤は、 m R N A のコーディングセグメントに結合する。 R N A i 剤は、例えば、約 1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3 または 2 4 b p の二本鎖領域を有し得る。好ましくは、 R N A i 剤は、約 1 9、2 0 または 2 1 b p を含む。 R N A i 剤は、 D i c e r 複合体による短縮に適当な構築物に組み込まれるとき、より長い可能性がある（例えば、最大 4 9 b p ）。 R N A i はまた、さらなる短縮およびプロセッシング前に発現のためのより長い構築物に組み込まれ得る。

10

#### 【 0 2 4 2 】

H S F 1 レベル、発現および / または活性を低下させる R N A i 剤

#### 【 0 2 4 3 】

H S F 1 を標的化する R N A i 剤は、本明細書で提供される H S F 1 配列に結合し、 R N A i メカニズムを経て H S F 1 を減少させるようなものを含む。 H S F 1 に対する s i R N A の例は、例えば、表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7 に提供される。

20

#### 【 0 2 4 4 】

本願明細書の R N A i 剤は、ほぼ正常なレベルの H S F 1 活性、発現および / またはレベルを達成するように、 H S F 1 遺伝子について、沈黙させ、発現を阻害し、発現を下方修正し、および / または発現を抑制する。

#### 【 0 2 4 5 】

さらに、種々の態様において、病状および生物学的な文脈によって、 H S F 1 発現、活性、および / またはレベルを正常値の下方、または正常値の上方にするために本願明細書の R N A i 剤を使用することが許容される。

30

#### 【 0 2 4 6 】

R N A i 剤の特性：センス鎖およびアンチセンス鎖

#### 【 0 2 4 7 】

種々の態様において、 R N A i 剤は第一の鎖および第二の鎖、例えば、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、任意に、二重鎖の 1 つまたは両方の末端が本明細書でオーバーハングと呼ばれる対になっていないヌクレオチドおよび、任意に 3 ' および / または 5 ' エンドキャップを含む。

#### 【 0 2 4 8 】

「アンチセンス鎖」なる用語は、標的配列に実質的に相補的である領域を含む i R N A、例えば、 d s R N A の鎖を示す。本明細書において使用される「相補性の領域」なる用語は、本明細書で定義されている配列、例えば、標的配列に実質的に相補的であるアンチセンス鎖の領域を示す。相補性の領域が標的配列に完全に相補的でないとき、不一致は、分子の内部または末端領域であり得る。一般的に、最も耐用性の不一致は、末端領域、例えば、5 ' および / または 3 ' 末端の 5、4、3 または 2 個のヌクレオチド内である。

40

#### 【 0 2 4 9 】

本明細書において使用される「センス鎖」なる用語は、本明細書において定義されているアンチセンス鎖の領域に実質的に相補的である領域を含む i R N A の鎖を示す。

#### 【 0 2 5 0 】

遺伝子の配列は、とりわけコーディングセグメント内のゆらぎ ( w o b b l e ) の位置

50

または非翻訳領域で個体から個体で変化し得る；個体はまた、コード配列で互いに異なり、mRNAにおいてさらなる違いをもたらし得る。したがって、RNAi剤のセンスおよびアンチセンス鎖の配列は、必要なとき、個体患者に対応するように設計され得る。RNAi剤はまた、免疫原性を減少させる、望ましくないmRNA（例えば、「的外れの効果」）に結合する、または、血液中の安定性を増加させるように配列を修飾することもできる。これらの配列変異体は、RNAi剤の塩基の化学修飾または5'もしくは3'または他の末端キャップと独立している。

#### 【0251】

オーバーハング、平滑末端およびキャップ

#### 【0252】

RNAi剤は0、1または2個のオーバーハングを有し得；0ntのオーバーハングの場合、両方の末端が平滑末端である。RNAi剤は0、1または2個の平滑末端を有し得る。「平滑末端RNAi剤」において、鎖は末端で不對ヌクレオチドを含まず；したがって、平滑末端分子は3'または5'のいずれかの一本鎖ヌクレオチドオーバーハングを欠いている。

#### 【0253】

dsRNAに関して本明細書において使用される「平滑」または「平滑末端」なる用語は、dsRNAの末端で不對ヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体がない、すなわち、ヌクレオチドオーバーハングがないことを意味する。dsRNAの1つまたは両方の末端は平滑であり得る。dsRNAの両方の末端が平滑であるとき、dsRNAは平滑末端であると称される。明らかにするために、「平滑末端」dsRNAは、両方の末端で平滑ある、すなわち、分子のいずれかの末端でヌクレオチドオーバーハングがないdsRNAである。非常にしばしば、このような分子はその全長にわたって二本鎖である。

#### 【0254】

本明細書において使用される「オーバーハング」または「ヌクレオチドオーバーハング」なる用語は、RNAi剤の二本鎖構造の2つの鎖の少なくとも1つの末端から突き出ている少なくとも1つの不對ヌクレオチドを示す。例えば、dsRNAの一本鎖の3'-末端が他の鎖の5'-末端を越えて伸びているとき（または逆もまた同様）、オーバーハングからの対になっていないヌクレオチドがある。dsRNAは、少なくとも1つのヌクレオチドのオーバーハングを含むことができ；あるいは、オーバーハングは、少なくとも2ヌクレオチド、少なくとも3ヌクレオチド、少なくとも4ヌクレオチド、少なくとも5ヌクレオチドまたはそれ以上を含むことができる。オーバーハングは、デオキシヌクレオチド/ヌクレオチドを含むヌクレオチド/ヌクレオチド類似体を含むか、それらからなり得る。オーバーハングは、センス鎖、アンチセンス鎖またはそれらの任意の組合せ上であり得る。オーバーハングのヌクレオチドは、dsRNAのアンチセンスまたはセンス鎖のいずれかの5'末端、3'末端または両方の末端上であり得る。

#### 【0255】

オーバーハングの例は、ジチミジン(TT)、dTdT、sdTsdT、UUなどの3'末端ジヌクレオチドである。3'末端ジヌクレオチドオーバーハングは、標的認識に寄与しないかもしれないが(Elbashir et al., 2001 Nature 411: 494-498)、増加するヌクレアーゼ耐性に有効となれる。これは、多くの場合にオーバーハングを削除でき、ヌクレアーゼ耐性を増加させる3'エンドキャップに置き換えられるという、WO2005/021749およびWO2007/128477の報告と一致している。適切な3'エンドキャップは理想的に少なくとも2つの機能を実行する：(1) 例えば、血清または腸洗浄液において、例えば、ヌクレアーゼに対して安定を増す；および(2) RNA干渉活性を許容する。3'末端siRNAオーバーハングヌクレオチドの2'-デオキシヌクレオチドでの置換もまた許容された。さらに、通常、siRNA二本鎖の標的相補鎖上の5'磷酸塩がsiRNA活性に必要である。

#### 【0256】

RNAi剤はまた、所望によりキャップを含むことができる。「キャップ」などなる用

10

20

30

40

50

語は、二本鎖ヌクレオチド二本鎖の末端に結合した化学部分を含むが、ヌクレオチドまたはヌクレオシドである化学部分を排除するように、本明細書において使用される。「3' キャップ」は、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドの3' 末端で結合される。「5' キャップ」は、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドの5' 末端で結合される。1つの態様において、3' エンドキャップは、例えば、WO 2 0 0 5 / 0 2 1 7 4 9 および WO 2 0 0 7 / 1 2 8 4 7 7 に記載されているものである。3' または5' エンドキャップは、オーバーハングに加えて、またはオーバーハングへの置換として（例えば、RNAi 剤の平滑断端上）使用できる。1つの態様では、RNAi 二本鎖の平滑断端は3' キャップにより、例えばWO 2 0 0 5 / 0 2 1 7 4 9 および WO 2 0 0 7 / 1 2 8 4 7 7 に記載されるように、化学的に修飾される。そのような態様では、3' キャップは、非ヌクレオチドであり、その結果、オーバーハングを構成しない。

10

#### 【0257】

本願明細書は、それゆえ、RNAi 剤中のアンチセンス鎖（それはリンカーまたはループを経て隣接または接続され得る）を含むHSF1に特異的なRNAi 剤を熟考する。より特定の態様では、RNAi 剤は、共に二本鎖または相補的な配列を含むアンチセンス鎖とセンス鎖を含む。1つの態様では、それはまた、任意に1つまたは2つのオーバーハングおよび/または1つまたは2つのキャップを含むことができる。

#### 【0258】

標的および相補的配列

#### 【0259】

本願発明のRNAi 剤は、HSF1の遺伝子をコードするmRNAを標的とする（例えば、に特異的に結合する、にアニーリングする、など）。HSF1に対して特異的なRNAi 剤の使用は、HSF1、レベルおよび/または発現の減少、例えば、標的遺伝子または標的配列の「ロックダウン」または「ロックアウト」をもたらす。特に、1つの態様において、HSF1の過剰発現または過剰活性により特徴付けられる疾患状態の場合、HSF1に対するRNAi 剤の投与は、HSF1活性の正常レベルおよび/またはNa<sup>+</sup>再吸収の正常レベルに回復させるために十分なHSF1遺伝子をロックダウンする。

20

#### 【0260】

本明細書において使用される「標的配列」または「標的遺伝子」は、一次転写産物のRNAプロセッシング産物であるmRNAを含む、遺伝子、例えば、HSF1遺伝子の転写中に形成されるmRNA分子のヌクレオチド配列の連続した部分を示す。配列の標的部分は、その位置でまたはその位置付近でiRNA指向性開裂に関して基質として働くために少なくとも十分な長さである。例えば、標的配列は、一般的に9-36ヌクレオチド（「nt」）の長さ、例えば、15-30ntの長さであり、それらの間の全ての部分的な範囲を含む。非限定的な例として、標的配列は、15-30nt、15-26nt、15-23nt、15-22nt、15-21nt、15-20nt、15-19nt、15-18nt、15-17nt、18-30nt、18-26nt、18-23nt、18-22nt、18-21nt、18-20nt、19-30nt、19-26nt、19-23nt、19-22nt、19-21nt、19-20nt、19nt、20-30nt、20-26nt、20-25nt、20-24nt、20-23nt、20-22nt、20-21nt、20nt、21-30nt、21-26nt、21-25nt、21-24nt、21-23ntまたは21-22nt、21nt、22ntまたは23ntであり得る。RNAiのセンスおよびアンチセンス鎖は、標的核酸であるHSF1に相補的である配列を含む。標的の「配列」を考慮すると、本明細書に記載される、エンドキャップもRNAi 剤の修飾もない、鎖またはRNAi 剤も配列の一部とみなされる。

30

40

#### 【0261】

本明細書において使用され、他に記載のない限り、「相補的」なる用語は、特定の条件で第2のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドとハイブリダイズし、二本鎖構造を形成する第1のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの能力を示す。このような条件は、例えば、ストリンジェント、例え

50

ば、400 mMのNaCl、40 mMのPIPES pH 6.4、1 mMのEDTA、50 または70 12 - 16時間、その後洗浄であり得る。他の条件、例えば、生物体内で遭遇し得る生理学的に関連した条件を、適用できる。当業者は、ハイブリダイズされたヌクレオチドの最終的な適用にしたがって、2つの配列の相補性の試験のために非常に適当な条件セットを決定することができる。

#### 【0262】

本明細書において使用される「相補的」配列はまた、ハイブリダイズする能力に対して上記必要条件を満たす限り、非ワトソンクリック塩基対および/または非天然および修飾されたヌクレオチドから形成される塩基対を含むか、またはこれらの塩基対から完全に形成され得る。このような非ワトソンクリック塩基対は、限定はしないが、G:U Wob b l eまたはH o o g s t e i n塩基対合を含む。

10

#### 【0263】

本明細書において「相補的」、「完全に相補的」および「実質的に相補的」なる用語は、さらに、dsRNAのセンス鎖およびアンチセンス鎖間、またはRNAi剤のアンチセンス鎖および標的配列間の塩基マッチングに対して使用され得、これらの使用の文脈から理解される。

#### 【0264】

本明細書において使用されるメッセンジャーRNA (mRNA)「の少なくとも一部に実質的に相補的」であるポリヌクレオチドは、興味あるmRNA (例えば、HSF1をコードするmRNA)の連続した部分に実質的に相補的であるポリヌクレオチドを示す。例えば、配列がHSF1をコードするmRNAの非中断部分に実質的に相補的であるとき、ポリヌクレオチドはHSF1のmRNAの少なくとも一部に相補的である。

20

#### 【0265】

本明細書に記載されているRNAi剤内、例えば、dsRNA内での相補的配列は、1つまたは両方のヌクレオチド配列の全長にわたって、第1のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの第2のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドへの塩基対合を含む。このような配列は、本明細書において互いに「完全に相補的」であると称することができる。しかしながら、第1の配列が本明細書において第2の配列に対して「実質的に相補的」であると称されるとき、2つの配列は完全に相補的であり得、またはそれらは最大30塩基対の二本鎖のためのハイブリダイゼーション時に1つ以上であるが、一般的に最大5、4、3または2個の不一致な塩基対を形成し得るが、それらの最終的な適用に非常に関連した条件下でハイブリダイズする能力、例えば、RISC経路を介する遺伝子発現の阻害を保持している。しかしながら、2つのオリゴヌクレオチドが、ハイブリダイゼーション時に、1つ以上の一本鎖オーバーハングを形成するように設計されるとき、このようなオーバーハングは相補性の決定に関して不一致と見なしてはならない。

30

#### 【0266】

例えば、1つの21ヌクレオチド長のオリゴヌクレオチドおよび別の23ヌクレオチド長のオリゴヌクレオチドを含む二本鎖は(ここで、より長いオリゴヌクレオチドは、より短いオリゴヌクレオチドに完全に相補的である21ヌクレオチドの配列を含む)、本明細書における目的のために「完全に相補的」とな称され得る。オーバーハングなる用語は、上記のとおり、二本鎖ヌクレオチド二本鎖の3'または5'末端での不對ヌクレオチドを示す。1つの態様において、オーバーハングは、0から4 ntの長さであり、3'末端上である。

40

#### 【0267】

したがって、本願発明のRNAi剤は、標的HSF1における標的配列に相補的または実質的に相補的であり、センスおよびアンチセンス鎖(ループを介して連続または連結していてもよい、あるいは結合していてもよい)を含む二本鎖であって、ここで、該二本鎖領域は、9から36 bpの長さ(特に、例えば、19 - 22 bpまたは19 - 23 bpの長さ)であり、さらに、所望により3'または5'オーバーハングを含むことができ、該

50

RNAi 剤は 3' キャップを含むことができる。RNAi 剤は、HSF1 のレベル、発現および / または活性を下方調節または阻害する、および / またはほぼ正常レベルの HSF1 および / または HSF1 活性または HSF1 に関連する他の生物学的機能を確立または再確立する RNA 干渉を介在する。

【0268】

RNAi 剤およびその修飾の型

【0269】

細胞において特定のタンパク質の発現を下方調整するためのアンチセンス核酸を含む RNAi 剤または組成物の使用は、当分野でよく知られている。RNAi 剤は、別の核酸のコード鎖（例えば、mRNA）に相補的である配列を含み、該鎖へ水素結合することができる。したがって、種々の態様において、本願発明の RNAi 剤は、例えば、表 A1、1、2、3、4、5、6、または 7 に示されている任意の配列を標的化する（例えば、該配列と相補的である、該配列に水素結合することができる、など）あらゆる RNAi 剤を含む。

10

【0270】

mRNA に相補的であるアンチセンス配列は、コード領域、mRNA の 5' または 3' 非翻訳領域、および / またはコードおよび非翻訳領域を架橋する領域、および / またはそれらの部分に相補的であり得る。さらに、RNAi 剤またはその部分は、mRNA をコードする遺伝子の調節領域、例えば、転写または翻訳開始配列または調節要素に相補的であり得る。特に、RNAi 剤またはその部分は、mRNA のコード鎖における開始コドンに先立つもしくは架かる領域または mRNA の 3' 非翻訳領域に相補的であり得る。

20

【0271】

RNAi 剤分子は、ワトソンクリック塩基対の規則にしたがって設計することができる。RNAi 剤は、HSF1 の mRNA の全コード領域に相補的であり得るが、さらに特に HSF1 の mRNA のコードまたは非コード領域の一部のみに対してアンチセンスであるオリゴヌクレオチドである。例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、HSF1 の mRNA の翻訳開始部位の周囲の領域に相補的であり得る。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、約 5、10、15、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45 または 50 ヌクレオチド長であり得る。

【0272】

RNAi 剤は、内部に、または末端の一方もしくは末端の両方に修飾を有し得る。末端での修飾は、RNAi 剤を安定化させる手助けをし、血液中のヌクレアーゼによる分解から保護することができる。RNAi 剤は、所望により、遺伝子のスプライス部位、例えば、エキソン - イントロン接合部付近でまたは該部位で知られているまたは予測された HSF1 の mRNA の領域に指向され得る（例えば、Saxena ら 1998 に記載されている）。

30

【0273】

RNAi 剤はまた、所望により、mRNA の知られているまたは予測された暴露および / または一本鎖領域（例えば、ループ）をアニールするように設計することができる。

【0274】

RNAi 剤は、当分野で知られている手段を使用する化学合成および酵素ライゲーション反応を使用して構築することができる。例えば、RNAi 剤は、天然ヌクレオチド、または、的を外れの効果を減少させる、および / または分子の生物学的安定性を増加させるか、またはアンチセンスおよびセンス核酸間で形成される二本鎖の物理的安定性を増加させるように設計された様々に修飾されたヌクレオチドを使用して化学的に合成することができる。例えば、ホスホロチオエート誘導体およびアクリジン置換ヌクレオチドを使用することができる。

40

【0275】

「G」、「C」、「A」、「T」および「U」のそれぞれは、一般的に、塩基としてグアニン、シトシン、アデニン、チミジンおよびウラシルをそれぞれ含むヌクレオチドを表

50

す。しかしながら、「リボヌクレオチド」または「ヌクレオチド」なる用語はまた、修飾されたヌクレオチドまたは代理置換部分を示すことができる。当業者は、グアニン、シトシン、アデニンおよびウラシルが、このような置換部分を有するヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドの塩基対特性を実質的に変化させることなく、他の部分により置き換えられ得ることをよく知っている。例えば、限定されないが、その塩基としてイノシンを含むヌクレオチドは、アデニン、シトシンまたはウラシルを含むヌクレオチドと塩基対形成し得る。したがって、ウラシル、グアニンまたはアデニンを含むヌクレオチドは、本願発明において特徴付けられる dsRNA のヌクレオチド配列において、例えば、イノシンを含むヌクレオチドにより置換され得る。別の例において、オリゴヌクレオチドにおいてアデニンおよびシトシンは、どこでも、それぞれグアニンおよびウラシルで置換され、標的 mRNA と G - U ゆらぎ塩基対を形成することができる。このような置換部分を含む配列は、本願発明において特徴付けられる組成物および方法に適當である。

10

#### 【0276】

当業者は、「RNA 分子」または「リボヌクレオチド分子」なる用語は、自然（すなわち、天然）に発現される、または見いだせる RNA 分子のみでなく、本明細書に記載されている、または当分野で知られている 1 つ以上のリボヌクレオチド/リボヌクレオシド類似体または誘導体を含む RNA の非天然類似体および誘導体も包含すると認識できる。厳密に言えば、「リボヌクレオシド」は、ヌクレオシド塩基およびリボース糖を含み、「リボヌクレオチド」は、1、2 または 3 つのリン酸部分を有するリボヌクレオシドである。しかしながら、「リボヌクレオシド」および「リボヌクレオチド」なる用語は、本明細書において使用されるとき均等であると考えることができる。RNA は、例えば、本明細書の以下に記載されている核酸塩基構造またはリボース - リン酸骨格構造において修飾され得る。しかしながら、リボヌクレオシド類似体または誘導体を含む分子は、二本鎖を形成する能力を保持しなければならない。非限定的な例として、RNA 分子はまた、限定はしないが、2' - O - メチル修飾ヌクレオチド、5' ホスホロチオエート結合基を含むヌクレオシド、コレステリル誘導体またはドデカン酸ビスデシルアミド基に連結した末端ヌクレオシド、ロックヌクレオシド、脱塩基ヌクレオシド、2' - デオキシ - 2' - フルオロ修飾ヌクレオシド、2' - アミノ - 修飾ヌクレオシド、2' - アルキル - 修飾ヌクレオシド、モルホリノヌクレオシド、非ロックリボヌクレオチド（例えば、WO 2008 / 147824 に記載されている非環状ヌクレオチドモノマー）、ヌクレオシドを含むホスホロアミダートもしくは非天然塩基、またはそれらの任意の組合せを含む、少なくとも 1 つ修飾されたリボヌクレオシドを含むことができる。あるいは、RNA 分子は、少なくとも 2 つの修飾されたリボヌクレオシド、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 15、少なくとも 20 またはそれ以上、最大全長の dsRNA 分子を含むことができる。修飾は、必ずしも、RNA 分子におけるこのような複数の修飾されたリボヌクレオシドのそれぞれで同じではない。1 つの態様において、本明細書に記載されている方法および組成物における使用のために考慮される修飾 RNA は、必要な二本鎖構造を形成する能力を有し、RISC 経路を介して標的 RNA の特異的な分解を可能にするか、または介在するペプチド核酸（PNA）である。

20

30

40

#### 【0277】

RNA i 剤を産生するために使用することができる修飾ヌクレオチドの例は、5 - フルオロウラシル、5 - ブロモウラシル、5 - クロロウラシル、5 - ヨードウラシル、ヒボキサンチン、キサンチン、4 - アセチルシトシン、5 - (カルボキシヒドロキシメチル)ウラシル、5 - カルボキシメチルアミノメチル - 2 - チオウリジン、5 - カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、ベータ - D - ガラクトシルケウオシン、イノシン、N6 - イソペンテニルアデニン、1 - メチルグアニン、1 - メチルイノシン、2, 2 - ジメチルグアニン、2 - メチルアデニン、2 - メチルグアニン、3 - メチルシトシン、5 - メチルシトシン、N6 - アデニン、7 - メチルグアニン、5 - メチルアミノメチルウラシル、5 - メトキシアミノメチル - 2 - チオウラシル、ベータ - D - マンノシルケ

50



ウオシン、5'-メトキシカルボキシメチルウラシル、5'-メトキシウラシル、2'-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデニン、ウラシル-5'-オキシ酢酸(v)、ワイプトキソシン、プソイドウラシル、ケウオシン、2'-チオシトシン、5'-メチル-2'-チオウラシル、2'-チオウラシル、4'-チオウラシル、5'-メチルウラシル、ウラシル-5'-オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル-5'-オキシ酢酸(v)、5'-メチル-2'-チオウラシル、3'-(3'-アミノ-3'-N-2'-カルボキシプロピル)ウラシル、(acp3)w、および2',6'-ジアミノプリンを含む。

#### 【0278】

1つの態様において、本願発明は、本明細書に記載されているRNAi剤のいずれかの修飾変異体を含む。修飾変異体は、同じ配列を含むが、リン酸、糖、塩基、ヌクレオチドなどにおける修飾を含むように修飾することができる。例えば、修飾変異体は、本明細書に記載されている1つ以上の修飾ヌクレオチド、例えば、2'-修飾Cにより置き換えられたCを含むことができる。

#### 【0279】

1つの局面において、修飾リボヌクレオシドは、デオキシリボヌクレオシドを含む。このような場合、RNAi剤は、1つ以上のデオキシヌクレオシド、例えば、デオキシヌクレオシドオーバーハング、またはdsRNAの二本鎖部分内の1つ以上のデオキシヌクレオシドを含むことができる。しかしながら、いかなる場合でも、二本鎖DNA分子が「RNAi剤」なる用語により包含されないことは自明である。

#### 【0280】

2つのヌクレオチド3'-オーバーハングを有する21-mer siRNA二本鎖の3'-末端ヌクレオチドオーバーハングセグメントをデオキシリボヌクレオチドで置換することは、RNAi活性における副作用を有さない。siRNAのそれぞれの末端での最大4つのヌクレオチドをデオキシリボヌクレオチドで置換することは、許容されるが、デオキシリボヌクレオチドでの完全な置換は、RNAi活性をもたらさない。国際PCT公開WO00/44914、およびBeachら国際PCT公開WO01/68836は、siRNAが、リン酸-糖骨格またはヌクレオシドのいずれかに修飾を含み、少なくとも1つの窒素または硫黄ヘテロ原子を含み得ることをあらかじめ示唆している。Kreutzerらカナダ特許出願第2,359,180号はまた、二本鎖RNA依存性タンパク質キナーゼPKRの活性化を中和するために、dsRNA構築物における使用のための特定の化学修飾、具体的には、2'-アミノまたは2'-O-メチルヌクレオチド、および2'-Oまたは4'-Cメチレン架橋を含むヌクレオチドを記載している。さらなる3'-末端ヌクレオチドオーバーハングは、dT(デオキシチミジン)、2'-O, 4'-C-エチレンチミジン(eT)、および2'-ヒドロキシエチルホスフェート(hp)を含む。

#### 【0281】

Parrishら2000 Molecular Cell 6: 1077-1087は、長い(>25nt) siRNA転写産物を使用してC.エレガンスにおけるunc-22遺伝子を標的とする特定の化学修飾を試験した。著者らは、T7およびT3 RNAポリメラーゼでチオリン酸エステルヌクレオチド類似体を組み込むことによって、これらのsiRNA転写産物へのチオリン酸エステル残基の導入を記載しており、2つのホスホチオエート修飾塩基を有するRNAもまた、RNAiとしての有効性における実質的な減少を有したことを観察した。さらに、Parrishらは、2つ以上の残基のホスホチオエート修飾が、干渉活性がアッセイできないほどに、インビトロでRNAを非常に不安定化させることを報告した。同上1081。著者らはまた、長いsiRNA転写産物におけるヌクレオチド糖の2'位での特定の修飾を試験し、リボヌクレオチドに対するデオキシヌクレオチドの置換が、とりわけウリジンのチミジンへのおよび/またはシチジンのデオキシ-シチジンへの置換の場合、干渉活性において実質的な減少を生じることを見出した。同上。加えて、著者らは、siRNAのセンス鎖およびアンチセンス鎖において、ウラシルに対して4'-チオウラシル、5'-プロモウラシル、5'-ヨードウラシルおよ

10

20

30

40

50

び3 - (アミノアリル) ウラシル、ならびにグアノシンに対してイノシンで置換することを含む特定の塩基修飾を試験した。4 - チオウラシルおよび5 - プロモウラシル置換は許容されるようであるが、Parri shは、いずれかの鎖に組み込まれるとき、イノシンが干渉活性において実質的な減少を生産することを報告した。Parri shはまた、アンチセンス鎖中の5 - ヨードウラシルおよび3 - (アミノアリル) ウラシルの組み込みが、同様にRNAi活性において実質的な減少をもたらすことを報告した。

#### 【0282】

当業者は、所望により、当分野で知られている任意の慣用の方法を使用して、siRNAを合成および修飾することができることを理解している(Henschelら 2004 DEQOR: a web-based tool for the design and quality control of siRNAs. Nucleic Acids Research 32 (Web Server Issue): W113 - W120 参照)。さらに、アンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNAまたはshRNA発現構築物/ベクターに対して有用である種々の調節配列(例えば、構成的または誘導プロモーター、組織-特異的プロモーターまたはそれらの機能性フラグメントなど)があることが当業者には明らかである。

#### 【0283】

ヌクレアーゼ安定性および有効性における有意な増強で核酸分子に導入することができる糖、塩基、リン酸および骨格修飾を記載している当分野でいくつかの例がある。例えば、オリゴヌクレオチドは、ヌクレアーゼ耐性基での修飾、例えば、2' - アミノ、2' - C - アリル、2' - フルオロ、2' - O - メチル、2' - O - アリル、2' - H、ヌクレオチド塩基修飾により、安定性を増加する、および/または生物学的活性を増加するように修飾される(概観のために、Usman and Cedergren 1992 TIBS. 17: 34; Usmanら 1994 Nucleic Acids Symp. Ser. 31: 163; Burginら 1996 Biochemistry 35: 14090 参照)。核酸の糖修飾は、当分野で広範囲に記載されている。

#### 【0284】

RNAi剤のさらなる修飾および結合は、記載されている。Sou tschekら 2004 Nature 432: 173 - 178は、ピロリジンリンカーの手段によりsiRNA分子のセンス鎖の3' - 末端へのコレステロールの結合を与え、それにより共有および不可逆性複合体を産生した。RNAi剤の化学修飾(他の分子との結合を含む)はまた、インビボで薬物動態学の保持時間および効率を改善するために作られ得る。

#### 【0285】

1つの態様において、RNAi剤は、1つ以上の診断化合物、レポーター基、架橋剤、ヌクレアーゼ耐性を与える部分、天然もしくは異常核酸塩基、親油性分子、コレステロール、脂質、レクチン、ステロイド、ウバオール(uvaol)、ヘコゲニン、ジオスゲニン、テルペン、トリテルペン、サルササボゲニン、フリーデリン(Friedelin)、エピフリーデラノール誘導体化リトコール酸、ビタミン、炭水化物、デキストラン、プルラン、キチン、キトサン、合成炭水化物、オリゴ乳酸エステル 15-mer、天然ポリマー、低もしくは中間分子量ポリマー、イヌリン、シクロデキストリン、ヒアルロン酸、タンパク質、タンパク質-結合剤、インテグリン標的分子、ポリカチオン性物質、ペプチド、ポリアミン、ペプチド模倣物および/またはトランスフェリンに結合している。

#### 【0286】

RNAi剤の種々の修飾が作製できる。種々の態様において、HSF1に対するRNAi剤は、ウリジンが2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5' - ウリジン - アデニン - 3' (5' - ua - 3') ジヌクレオチド; 5' - ウリジンが2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5' - ウリジン - グアニン - 3' (5' - ug - 3') ジヌクレオチド; 5' - シチジンが2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5' - シチジン - アデニン - 3' (5' - ca - 3') ジヌクレオチド; および/または5' -

ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - ウリジン - 3' ( 5' - u u - 3' ) ジヌクレオチドを含む。

【 0 2 8 7 】

種々の態様において、RNA i 剤は、2' - デオキシ、2' - デオキシ - 2' - フルオロ、2' - O - メチル、2' - O - メトキシエチル ( 2' - O - M O E )、2' - O - アミノプロピル ( 2' - O - A P )、2' - O - ジメチルアミノエチル ( 2' - O - D M A O E )、2' - O - ジメチルアミノプロピル ( 2' - O - D M A P )、2' - O - ジメチルアミノエチルオキシエチル ( 2' - O - D M A E O E )、および 2' - O - N - メチルアセトアミド ( 2' - O - N M A ) からなる群から選択される 2' - 修飾を含む。

【 0 2 8 8 】

別の態様において、RNA i は、ギャップまたは塩基の欠落を含む。例えば、リン酸 - 糖骨格は、存在するが、塩基の欠落があり得る。

【 0 2 8 9 】

別の態様において、RNA i 剤は、一本鎖ニックを有する ( 例えば、骨格において断絶または結合の欠落 )。種々の態様において、一本鎖ニックは、センスまたはアンチセンス鎖のいずれか、またはその両方であり得る。

【 0 2 9 0 】

このニックは、例えば、センス鎖においてであり、ニックなしの対応する RNA i 剤よりも外的効果の効果が小さくてもよい低分子内部セグメント化干渉 RNA または s i s i RNA を生産することができる。

【 0 2 9 1 】

アンチセンス核酸または RNA i 剤はまた、代替骨格 ( または総数の個々のヌクレオチド置換がある、ほぼ RNA を含む )、例えば、ロック核酸 ( L N A )、モルホリノ、ペプチド核酸 ( P N A )、トレオース核酸 ( T N A )、ボラノリン酸 RNA、2' - デオキシ - 2' - フルオロ - アラビノ核酸 ( F A N A ) またはグリコール核酸 ( G N A ) を有することができる、および / または、標識することができる ( 例えば、放射性標識または他の点ではタグ )。

【 0 2 9 2 】

1 つまたは両方の鎖は、代替骨格を含むことができる。

【 0 2 9 3 】

さらに別の態様において、本願発明の方法により使用される RNA i 剤は、 - アノマー核酸分子を含むことができる。 - アノマー核酸分子は、相補的 RNA と特定の二本鎖ハイブリッドを形成し、通常の ユニットに反して、鎖は互いに平行する。G a u l t i e r ら 1 9 8 7 N u c l e i c A c i d s . R e s . 1 5 : 6 6 2 5 - 6 6 4 1。

【 0 2 9 4 】

アンチセンス核酸分子はまた、2' - o - メチルリボヌクレオチド ( I n o u e ら 1 9 8 7 N u c l e i c A c i d s R e s . 1 5 : 6 1 3 1 - 6 1 4 8 ) またはキメラ RNA - DNA 類似体 ( I n o u e ら 1 9 8 7 F E B S L e t t . 2 1 5 : 3 2 7 - 3 3 0 ) を含むことができる。

【 0 2 9 5 】

あるいは、遺伝子発現は、H S F 1 の調節領域 ( 例えば、プロモーターおよび / またはエンハンサー ) に相補的であるヌクレオチド配列を標的化することにより阻害され、H S F 1 遺伝子の転写を防止する三重らせん構造を形成することができる。

【 0 2 9 6 】

RNA i 剤の生産

【 0 2 9 7 】

RNA i 剤は、核酸がアンチセンス方向でサブクローニングされた ( すなわち、挿入された核酸から転写された RNA は、興味ある標的核酸に対してアンチセンス方向となる ) 発現ベクターを使用して生物学的に生産することができる。RNA i 剤はまた、核酸が s

10

20

30

40

50

hRNA構築物においてサブクローンされている発現ベクターを使用して、生物学的に生産することができる（すなわち、挿入核酸から転写されるRNAは、興味ある標的核酸に対してアンチセンス方向における第1の領域、ループまたはヒンジを含む第2の領域、および興味ある標的核酸に対してセンス方向における第3の領域を有し、ここで、転写産物の第1および第3の領域は、好ましくはそれ自体でハイブリダイズし、それにより、ステム-アンド-ループ構造を形成する）。

【0298】

RNAi剤を生産する方法は、当分野でよく知られており、当業者に利用可能である。

【0299】

RNAi合成のためのキットは、例えば、New England BiolabsおよびAmbionから市販されている。

【0300】

RNAi剤の送達のためのビヒクル

【0301】

本願発明のRNAi剤は、当分野で知られている任意の方法により、（例えば、インビトロで細胞、試験動物またはヒトに）送達または導入することができる。

【0302】

本願発明のRNAi剤は、一般的に、HSF1をコードする細胞mRNAおよび/またはゲノムDNAとハイブリダイズでき、転写および/または翻訳を阻害することによって発現を阻害するように、対象に投与されるか、またはインサイチューで生成される。RNAi剤の投与経路の例は、組織部位への直接注射を含む。あるいは、RNAi剤は、選択細胞を標的とするように修飾され、次に全身的に投与され得る。例えば、全身投与において、アンチセンス分子は、例えば、アンチセンス核酸分子を細胞表面受容体または抗原に結合するペプチドまたは抗体に連結することにより、選択細胞表面上で発現される受容体または抗原に特異的に結合することができるように修飾することができる。アンチセンス核酸分子はまた、当分野でよく知られている、および、例えば、US20070111230（この全内容を本明細書に包含させる）に記載されているベクターを使用して細胞に送達することができる。十分な細胞内濃度のアンチセンス分子をなし遂げるために、アンチセンス核酸分子が強いpol IIまたはpol IIIプロモーターのコントロール下に置かれているベクター構築物が、好ましい。

【0303】

RNAi剤を言及しているとき、「細胞に導入」は、当業者により理解されるとおり、細胞への摂取または吸収を容易にするか、または生じることを意味する。RNAi剤の吸収または摂取は、自発的拡散性の、もしくは活性な細胞過程により、または助剤もしくはデバイスにより起こり得る。この用語の意味は、インビトロでの細胞に限定されず；RNAi剤はまた、生体の一部である「細胞に導入」され得る。このような場合、細胞への導入は、生物体への送達を含む。例えば、インビボ送達において、RNAi剤は、組織部位に注射されるか、または全身的に投与され得る。インビボでの送達はまた、ベータグルカン送達系、例えば、米国特許第5,032,401および5,607,677号、ならびに米国公開第2005/0281781号に記載されているものによってもよい。細胞へのインビトロでの導入は、当分野で知られている方法、例えば、エレクトロポレーションおよびリポフェクションを含む。さらなるアプローチは、本明細書に記載されているか、または当分野で知られている。

【0304】

組織へのRNAi剤の送達は、物質が標的臓器に到達しなければならず、また、標的細胞の細胞質に入らなければならないという両方の問題がある。RNAは細胞膜を貫通することができず、裸のRNAi剤の全身送達は成功しそうにない。RNAは、血清中のRNAse活性により破壊される（siRNA上の特定の3'エンドキャップがこの分解を減少または制限し得るが、例えば、WO2005/021749およびWO2007/128477を参照）。これらの理由のため、RNAi剤を標的細胞に送達するための他のメ

カニズムが、考案されている。当分野で知られている方法は、限定はしないが：ウイルス送達（レトロウイルス、アデノウイルス、レンチウイルス、バキュロウイルス、AAV）；リポソーム（リポフェクタミン、陽イオン性DOTAP、天然DOPC）またはナノ粒子（陽イオン性ポリマー、PEI）、細菌送達（tkRNAi）、および安定性を改善するためのsiRNAの化学修飾（LNA）を含む。Xiaら 2002 Nat. Biotechnol. 20およびDevroeら 2002. BMC Biotechnol. 21: 15は、ウイルスベクターへのsiRNAの取り込みを記載している。ポルフィソーム（Porphyosome）もまた、RNAi剤を送達するために使用される。Lovell et al. 2001 Nature Mater. 10: 324-32；およびWO2011/044671。RNAi剤の送達のための他の系が考えられており、本願発明のRNAi剤は、FDAまたは他の管轄機関によりすでに認められたおよび／または承認された種々の方法により送達することができる。

10

#### 【0305】

本願発明のRNAi剤は、適当な医薬組成物中で送達することができる。

#### 【0306】

RNAi剤の医薬組成物

#### 【0307】

本明細書において使用される「医薬組成物」は、薬理的に有効量の1つ以上のHSF1 RNAi剤、薬学的に許容される担体、および任意にRNAi剤と書状的に作用する追加の疾患治療を含む。本明細書において使用される「薬理的に有効量」、「治療有効量」または単に「有効量」は、意図される薬理的、治療的または予防的結果を生じるために有効なRNAi剤の量を示す。例えば、与えられた臨床的処置が、疾患または障害と関連する測定可能なパラメータにおいて少なくとも10%の減少があるところで、有効であると考えられるとき、治療有効量の疾患または障害の処置のための薬物は、該パラメータにおいて少なくとも10%減少をもたらすために必要な量である。この態様では、治療有効量のHSF1を標的とするRNAi剤は、少なくとも10%のHSF1タンパク質レベルを減少させることができる。追加の態様では、得られる臨床的処置は、疾患または疾病に関連する計測可能なパラメータが少なくとも15、20、25、30、35、40、55、60、65、70、75、80、85、90または95%の減少があるとき有効であるとみなされ、疾患または疾病の処置のための薬剤の治療上有効量は、そのパラメータにおいて、それぞれ少なくとも15、20、25、30、35、40、55、60、65、70、75、80、85、90または95%の減少の効果を示すために必要な量である。

20

30

#### 【0308】

「薬学的に許容される担体」なる用語は、治療剤の投与のための担体を示す。このような担体は、限定はしないが、塩水、緩衝食塩水、デキストロース、水、グリセロール、エタノールおよびそれらの組合せを含む。該用語は、細胞培養培地を明確に排除する。経口的に投与される薬物において、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される賦形剤、例えば、不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑剤、甘味剤、香味剤、着色剤および防腐剤を含むが、これらに限定されない。適当な不活性希釈剤は、炭酸ナトリウムおよびカルシウム、リン酸ナトリウムおよびカルシウム、ならびにラクトースを含み、コーンデンプンおよびアルギン酸は、適当な崩壊剤である。結合剤は、デンプンおよびゼラチンを含み得、滑剤は、存在するとき、一般的に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。所望により、錠剤は、胃腸管における吸収を遅延するために、物質、例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリルでコーティングされ得る。薬物製剤に含まれる薬剤は、本明細書にさらに記載されている。

40

#### 【0309】

HSF1 RNAi剤を含む医薬組成物は、固体形態、例えば、粉末、顆粒、錠剤、丸剤、ジェルキャップ、ゼラチンカプセル、リポソーム、坐薬、チュアブル形態またはパッチであり得る。HSF1 RNAi剤を含む医薬組成物はまた、液体形態、例えば、溶液

50

、エマルジョン、懸濁液、エリキシル剤またはシロップ中で存在することができる。適当な液体支持体は、水中で様々な比率で、例えば、水、有機溶媒、例えば、ポリオール、例えば、グリセロールまたはグリコール、例えば、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコール、またはエタノール、Cremophor EL、またはそれらの混合物であり得る。組成物は、アルブミンまたは界面活性剤でコーティングされたナノサイズの非結晶もしくは結晶顆粒を含むことができる。

#### 【0310】

適当な支持体は、例えば、抗菌および抗真菌剤、緩衝剤、リン酸カルシウム、セルロース、メチルセルロース、クロロブタノール、ココアバター、着色剤、デキストリン、乳化剤、腸溶コーティング剤、香味剤、ゼラチン、等張剤、レシチン、ステアリン酸マグネシウム、芳香剤、ポリアルコール、例えば、マンニトール、注射可能な有機エステル、例えば、オレイン酸エチル、パラベン、フェノールソルビン酸、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリジン、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)、保存剤、プロピレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、塩化ナトリウム、ソルビトール、種々の糖(スクロース、フルクトース、ガラクトース、ラクトースおよびトレハロースを含むが、これらに限定されない)、デンプン、坐薬ロウ、タルク、植物油、例えば、オリーブ油およびコーンオイル、ビタミン、ロウ、および/または湿潤剤を含むことができる。HSF1

RNAi剤について、好ましい支持体は、デキストランおよび水、例えば、水中で5%のデキストロース(D5W)を含む。

#### 【0311】

医薬組成物の生物学的に不活性な部分は、所望により侵食され、RNAi剤の持続放出を可能にする。

#### 【0312】

医薬組成物は、送達、安定性または免疫原性の減少に役立つ追加の成分を含むことができる。

#### 【0313】

HSF1に対するRNAi剤を含む医薬組成物の追加の成分

#### 【0314】

HSF1に対するRNAi剤を含む医薬組成物のさらなる成分は、送達、安定性、有効性または免疫原性の減少において助けるために加えることができる。

#### 【0315】

リボソームは、以前に薬物送達(例えば、化学療法の送達)のために使用されている。リボソーム(例えば、陽イオン性リボソーム)は、PCT公開WO02/100435A1、WO03/015757A1およびWO04029213A2;米国特許第5,962,016;5,030,453;および6,680,068号;および米国特許出願2004/0208921に記載されている。リボソームを製造する方法はまた、WO04/002453A1に記載されている。さらに、中性脂質が、陽イオン性リボソームに組み込まれている(例えば、Farhoodら1995)。

#### 【0316】

陽イオン性リボソームは、RNAi剤を種々の細胞型へ送達するために使用されている(Sioud and Sorensen 2003;米国特許出願2004/0204377;Duxburyら2004;Donze and Picard, 2002)。

#### 【0317】

中性リボソームの使用は、Millerら1998および米国特許出願2003/0012812に記載されている。

#### 【0318】

本明細書において使用される「SNALP」なる用語は、安定な核酸脂質粒子を示す。SNALPは、核酸、例えば、iRNAまたはiRNAが転写されるプラスミドを含む減少した水性内部をコートしている脂質の小胞を示す。SNALPは、例えば、米国特許出

10

20

30

40

50

願公開第20060240093、20070135372および国際出願WO2009082817に記載されている。

【0319】

脂質ベース、アミンベースおよびポリマーベースの技術を使用する化学的トランスフェクションは、Ambion Inc., Austin, Tex.; and Novagen, EMD Biosciences, Inc, an Affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany); Ovcharenko D (2003) "Efficient delivery of siRNAs to human primary cells." Ambion TechNotes 10 (5): 15-16) の産物において記載されている。さらに、Songら(Nat Med. published online (Fetel 10, 2003) doi: 10.1038/nm828)および他のもの[Caplenら 2001 Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 98: 9742-9747;およびMcCaffreyら Nature 414: 34-39] は、肝臓細胞が哺乳動物の循環系へのsiRNAの注射により効率的にトランスフェクトすることができることを記載している。

10

【0320】

種々の分子が、細胞特異的なRNAi剤送達のために使用されている。例えば、プロタミンの核酸を凝縮する特性は、siRNAを送達するために特異的抗体と混合されている。Songら 2005 Nat Biotech. 23: 709-717。自己集合ペグ化ポリカチオンポリエチレンイミン(PEI)はまた、siRNAを凝縮および保護するために使用されている。Schiffelersら 2004 Nucl. Acids Res. 32: e149, 141-110。

20

【0321】

次に、siRNA含有ナノ粒子は、インテグリンを過剰発現する腫瘍新生血管に成功裏に送達された。Hu-Lieskovanら 2005 Cancer Res. 65: 8984-8992。

【0322】

本願発明のRNAi剤は、例えば、脂質ナノ粒子(LNP); 中性リボソーム(NL); ポリマーナノ粒子; 二本鎖RNA結合モチーフ(dsRBM)を介して; またはRNAi剤の修飾(例えば、dsRNAへの共有結合)を介して送達することができる。

30

【0323】

脂質ナノ粒子(LNP)は、自己集合性陽イオン性脂質ベース系である。これらは、例えば、中性脂質(リボソームベース); 陽イオン性脂質(siRNA負荷のため); コレステロール(リボソームを安定化するため); およびPEG脂質(製剤の安定化、電荷遮蔽および血流中の循環の延長のため)を含むことができる。

【0324】

陽イオン性脂質は、例えば、頭部基、リンカー、テイルおよびコレステロールテイルを含むことができる。LNPは、例えば、良い腫瘍送達、血液中の循環の延長、小粒子(例えば、100nm未満)および腫瘍微小環境(低いpHを有し、低酸素である)中での安定性を有することができる。

40

【0325】

中性リボソーム(NL)は、非陽イオン性脂質ベースの粒子である。

【0326】

ポリマーナノ粒子は、自己集合性ポリマーベースの粒子である。

【0327】

二本鎖RNA結合モチーフ(dsRBM)は、修飾が必要である自己集合性RNA結合タンパク質である。

【0328】

本願発明のRNAi剤は、RNAi剤の投与の特定の方法のために適当な種々の成分を

50

含む医薬組成物において製造することができる

#### 【0329】

本明細書に記載されたいかなる配列の iRNA 剤と共に薬学的に許容し得る担体または医薬組成物のいずれも使用できる。これらの担体および組成物はまた、いかなる修飾、本明細書に記載された 3' エンドキャップ、5' エンドキャップ、または他の改変、を有する iRNA 剤と共に使用できる。例えば、本明細書に記載されたいかなる配列の iRNA 剤と組み合わせて本明細書に記載されたいかなるリボソームも使用できる。

#### 【0330】

RNAi 剤の投与

#### 【0331】

HSF1 を含む医薬組成物は、口腔、吸入（吸入および深い吸入を含む）、経鼻、経口、非経口、インプラント、硬膜外、動脈内、関節内、嚢内、心臓内、脳室内、頭蓋内、皮内、筋肉内、眼窩内、眼内、腹腔内、髄腔内、胸骨内、髄腔内、静脈内、くも膜下、被膜下、皮下、表皮下、経内皮、経気管、経血管、経直腸、舌下、局所および／または腔経路を介する注射または注入により投与することができる。これは、注射、注入、皮膚パッチ、または当分野で知られている他のいずれかの方法によるものであってもよい。製剤は、粉末、噴霧型、エアロゾル、粒状、または、そうでなければ送達用に適当に製造された形態であり得る。投与は、液体のとき、ゆっくり、またはポーラスによるものであり得るが、当分野で知られているある環境下では、ポーラス注射は、腎臓を介して物質の喪失をもたらし得る。

#### 【0332】

HSF1 RNAi 剤を含む医薬組成物は、当分野で知られている医薬デバイスで投与することができる。例えば、特定の態様において、RNAi 剤は、無針皮下注射デバイス、例えば、米国特許第 5,399,163、5,383,851、5,312,335、5,064,413、4,941,880、4,790,824 または 4,596,556 号に記載されているデバイスで投与することができる。本願発明において有用なよく知られているインプラントおよびモジュールの例は、制御された速度で医薬を供給するためのインプラント可能な微小注入ポンプを記載する米国特許第 4,487,603 号；皮膚を介して医薬を投与するための治療用デバイスを記載する米国特許第 4,486,194 号；正確な注入速度で医薬を送達するための医薬注入ポンプを記載する米国特許第 4,447,233 号；連続的な薬物送達のためのインプラント可能な流速可変型注入装置を記載する米国特許第 4,447,224 号；複数のチャンバー区画を有する浸透圧薬送達系を記載する米国特許第 4,439,196 号；および浸透圧薬送達系を記載する米国特許第 4,475,196 号を含む。多様な他のこのようなインプラント、送達系およびモジュールは、当業者に知られている。

#### 【0333】

1つの態様において、RNAi 剤を含む医薬組成物は、*in vivo* で適切な分配を確保するように製剤化することができる。HSF1 に対する RNAi 剤の投与は、全身（体中）であるか、または特に、HSF1 を発現する（または HSF1 を過剰発現するか、または HSF1 の過剰活性を示す）組織または臓器、例えば、肺、腎臓、大腸および腺に標的化することができる。これらの特定の組織または臓器を標的化するための方法は、本明細書に記載されている、および／または当分野で知られている。例えば、それらは、リボソーム中で製剤化され得る。リボソームを製造する方法について、例えば、米国特許 4,522,811；5,374,548；および 5,399,331 参照。リボソームは、特定の細胞または臓器に選択的に輸送される 1つ以上の部分を含み、したがって標的薬物送達を増強することができる（例えば、V. V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29: 685 参照）。

#### 【0334】

標的化部分の例は、葉酸またはピオチン（例えば、Low らの米国特許 5,416,016 参照）；マンノシド（Umezawa ら (1988) Biochem. Bio

10

20

30

40

50



phys. Res. Commun. 153: 1038); 抗体 (P. G. Bloemanら (1995) FEBS Lett. 357: 140; M. Owaisら (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39: 180); 界面活性剤タンパク質A受容体 (Briscoeら (1995) Am. J. Physiol. 1233: 134)、本願発明の製剤ならびに本発明の分子の成分を含み得る異なる種; p120 (Schreierら (1994) J. Biol. Chem. 269: 9090)を含む; また、K. Keinanen; M. L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346: 123; J. J. Killion; I. J. Fidler (1994) Immunomethods 4: 273 参照。

10

#### 【0335】

したがって、本願発明は、HSF1 - 関連疾患の処置における使用のための、所望により種々の修飾および/またはさらなる成分を含むことができる、1つ以上のHSF1に対するRNAi剤を含む医薬組成物を含む。

#### 【0336】

HSF1 活性、レベルおよび/または発現に対するRNAi剤の効果の測定

#### 【0337】

当分野で知られている任意の方法を、siRNAにより誘導されるHSF1 活性、レベルおよび/または発現の変化を測定するために使用することができる。測定をsiRNAの投与前、中および後の複数の時点で行い、siRNAの効果測定することができる。

20

#### 【0338】

発現を「サイレンシング」、「阻害」、「発現を下方調節」、「発現を抑制」などなる用語は、本明細書において、それらがHSF1 遺伝子を示す限りにおいて、処理されていない第1の細胞または細胞群（コントロール細胞）と実質的に同一の第2の細胞または細胞群と比較して、HSF1 遺伝子の発現が阻害されるように処理されているHSF1 遺伝子を転写する第1の細胞または細胞群から単離されるか、またはそれらにおいて検出され得る、HSF1 のmRNAの量の減少により明らかにされるHSF1 遺伝子の発現の少なくとも部分的な抑制を示す。阻害の程度は、通常

#### 【数1】

$$\frac{(\text{コントロール細胞における mRNA}) - (\text{処理された細胞における mRNA})}{(\text{コントロール細胞における mRNA})} \cdot 100\% \quad (\text{等式1})$$

30

において示される。

#### 【0339】

あるいは、阻害の程度は、HSF1 遺伝子発現に機能的に関連したパラメーター、例えば、HSF1 遺伝子によってコードされるタンパク質の量、などの発現の調節の減少に関して得ることができる。原則として、HSF1 遺伝子サイレンシングは、構成的に、もしくはゲノム工学のいずれか、および任意の適当なアッセイにより、HSF1 を発現するあらゆる細胞において決定され得る。しかしながら、与えられたRNAi剤が特定の程度でHSF1 遺伝子の発現を阻害し、したがって本願発明に包含されるのか否かを決定するために、参照またはコントロールが必要であるとき、以下の実施例において提供されるアッセイは、このような参照として役に立つ。

40

#### 【0340】

例えば、場合によっては、HSF1 遺伝子の発現は、本明細書において特徴付けられているRNAi剤の投与により、少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%抑制される。いくつかの態様において、HSF1 遺伝子は、本明細書において特徴付けられているRNAi剤の投与により、少なくとも約60%、70%または80%抑制される。いくつかの態様において、HSF1 遺伝子は、本明細書に記載されているRNAi剤の投与により、少なくとも約85%、90%もしくはは

50

95%またはそれ以上抑制される。

【0341】

H S F 1を抑制するRNA i剤の能力は、最初にインビトロにて試験され得る（例えば、試験細胞、例えば、H 4 4 1を使用して）。

【0342】

次に、インビトロでH S F 1を抑制することができるRNA i剤は、例えば、P B M C（末梢血単核細胞）アッセイを使用して免疫刺激について試験することができる。RNA i剤はまた、動物試験において試験することができる。試験およびコントロール動物は、H S F 1を過剰発現または過小発現するものを含む。H S F 1のレベル、活性および/または発現を抑制または改変するRNA i剤を、種々のH S F 1 - 関連疾患を処置する薬物において使用することができる。

10

【0343】

H S F 1またはH S F 1 - 関連疾患の症状の文脈において「より低い」は、このようなレベルにおける統計的に有意な減少を意味する。減少は、例えば、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%またはそれ以上であり得る。特定の疾患、または特定の疾患に罹患している個体について、H S F 1のレベルまたは発現が上昇しているとき、本願発明のH S F 1 RNA i剤での処置は、特に、H S F 1のレベルまたは発現をこのような障害のない個体について通常の範囲内と文献において考えられるレベルに減少させることができる。H S F 1のレベルまたは発現は、mRNA（例えば、ノーザンブロットまたはPCRによる）またはタンパク質（例えば、ウェスタンブロット）の評価により測定することができる。H S F 1発現に対するRNA i剤の効果は、H S F 1遺伝子の転写速度（例えば、ノーザンブロット；または逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応またはリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応による）を測定することにより決定することができる。直接測定は、例えば、H S F 1が発現される組織のウェスタンブロットにより、H S F 1のレベルで行うことができる。

20

【0344】

本明細書において使用される「下方調節する」は、H S F 1の生物学的活性および/または発現におけるあらゆる統計的に有意な減少、例えば、活性（すなわち、完全阻害）および/または発現の完全な阻止を示す。例えば、「下方調節」は、H S F 1レベル、活性および/または発現において少なくとも約10、20、30、40、50、60、70、80、90または100%の減少を示し得る。

30

【0345】

本明細書において使用されるH S F 1において「阻害する」または「阻害」は、H S F 1の生物学的レベル、活性および/または発現におけるあらゆる統計的に有意な減少、例えば、活性および/または発現の完全な阻止を示す。例えば、「阻害」は、H S F 1レベル、活性および/または発現において少なくとも約10、20、30、40、50、60、70、80、90または100%の減少を示し得る。本明細書において使用される「阻害する」なる用語は、同様に、他のあらゆる生物学的剤または組成物におけるレベル、活性および/または発現における有意な減少を示す。

40

【0346】

「レベル」に関して、H S F 1 RNA i剤が、H S F 1のレベル、例えば、H S F 1のmRNAのレベルまたはH S F 1のタンパク質のレベルまたはH S F 1の活性のレベルを変えることができることを意味する。

【0347】

いくつかの疾患、例えば、いくつかのウイルス性疾患およびがんは、過剰H S F 1活性またはレベルにより特徴付けられる。特に1つの態様において、H S F 1の過剰発現および/または過剰活性により特徴付けられる疾患の場合、H S F 1に対するRNA i剤の投与は、H S F 1のレベル、発現および/または活性を減少させる。したがって、種々の態様において、H S F 1に対するRNA i剤の投与は、特に正常またはほぼ正常レベルのH S F 1活性、発現および/またはレベルを確立または再確立する。

50

## 【0348】

レベル、発現および／または活性に関して「正常」または「ほぼ正常」は、健常細胞、組織または臓器においてHSF1のレベル、発現または活性の少なくとも約50%、約60%、約70%、約80%、約90%および／または約100%；および／または最大約100%、約120%、約130%、約140%または約150%を意味する。特に、1つの態様において、適当なHSF1 RNAi剤の適当な量の投与は、HSF1レベル、活性および／または発現を、健常細胞、組織または臓器の約50%から約150%、さらに特に約60%から約140%、さらに特に約70%から約130%、さらに特に約80%から約120%、さらに特に約90%から約110%、およびさらに特に約100%に回復させる。

10

## 【0349】

加えて、種々の態様において、疾患状態および生物学的関係に依存して、正常レベル以下または正常レベル以上であるHSF1発現レベル、活性および／またはレベルを確立するために、本願発明のRNAi剤を使用することが許容される。

## 【0350】

HSF1 RNAi剤による処置

## 【0351】

HSF1発現の文脈において本明細書において使用される、「処置する」、「処置」などなる用語は、HSF1発現が介在する病理学的プロセスの軽減または緩和を示す。本願明細書の文脈において、以下の本明細書に記載されている他のいずれかの状態（HSF1発現が介在する病理学的プロセス以外）に関する限りにおいて、「処置する」、「処置」などなる用語は、このような状態と関連する少なくとも1つの症状を軽減または緩和する、またはこのような状態の進行もしくは予測される進行の遅延または逆転、例えば、脂質障害、例えば、アテローム性動脈硬化症の進行の遅延を意味する。

20

## 【0352】

疾患マーカーまたは症状の文脈において「より低い」は、このようなレベルにおける統計的に有意な減少を意味する。減少は、例えば、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%またはそれ以上であり得る。特定の疾患、または特定の疾患に罹患している個体について、HSF1のレベルまたは発現が上昇しているとき、本願明細書のHSF1 RNAi剤での処置は、好ましくはHSF1のレベルまたは発現をこのような障害のない個体について通常の範囲内と文献において考えられるレベルに減少させることができる。

30

## 【0353】

HSF1のレベルまたは発現は、mRNA（例えば、ノーザンプロットまたはPCRによる）またはタンパク質（例えば、ウェスタンプロット）の評価により測定することができる。HSF1発現に対するRNAi剤の効果は、HSF1遺伝子の転写速度（例えば、ノーザンプロット；または逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応またはリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応による）を測定することにより決定することができる。RT-PCRは、HSF1のmRNAレベルが腎臓、脾臓および前立腺において高く、肝臓および脾臓において中程度であることを示すために使用された。Brauner-Osborneら 2001, Biochim. Biophys. Acta 1518: 237-248。直接測定は、例えば、HSF1が発現される組織のウェスタンプロットにより、HSF1（細胞表面により発現される）のレベルで行うことができる。

40

## 【0354】

HSF1に対するRNAi剤は、それゆえ、HSF1-関連疾患、特にHSF1の改変された（特に上昇した）発現、活性および／またはレベルに関連するこれらの疾患の処置に使用できる。

## 【0355】

HSF1-関連疾患の処置のためのRNAi剤の使用

## 【0356】

50

本明細書に記載されている H S F 1 に対する R N A i 剤は、ヒトまたは非ヒト動物に投与することができる医薬組成物に製剤化することができる。これらの組成物は、1つ以上の R N A i 剤、および所望により、H S F 1 - 関連疾患を処置するために有用なさらなる処置を含むことができる。それらは、早期 / 予防処置の一部として投与することができ、治療有効量において投与することができる。医薬組成物は、医薬担体を含むことができ、当分野で知られているいずれかの方法により投与することができる。本願発明のこれらの種々の局面は、以下にさらに詳細に記載されている。

【 0 3 5 7 】

H S F 1 に対する R N A i 剤は、H S F 1 - 関連疾患の処置のためにヒトおよび非ヒト動物に投与することができる。

10

【 0 3 5 8 】

本願発明の1つの態様において、H S F 1 R N A i 剤を含む組成物は、非ヒト動物に投与することができる。例えば、組成物は、ニワトリ、シチメンチョウ、家畜動物（例えば、ヒツジ、ブタ、ウマ、ウシなど）、ペット（例えば、ネコおよびイヌ）に与えることができ、がんおよびウイルス性疾患の処置において有効性を有することができる。それぞれの場合において、H S F 1 に対する R N A i 剤は、動物のゲノムの H S F 1 の配列に合うように、好ましくは、動物のゲノム中のすべての他の遺伝子から少なくとも 1 n t の不一致を含むように選択される。したがって、本願発明の R N A i 剤は、ヒトおよび非ヒト動物における H S F 1 - 関連疾患の処置において使用することができる。

20

【 0 3 5 9 】

H S F 1 発現の文脈において本明細書において使用される、「処置する」、「処置」などなる用語は、H S F 1 発現が介在する病理学的プロセスの軽減または緩和を示す。本願発明の文脈において、以下の本明細書に記載されている他のいずれかの状態（H S F 1 発現が介在する病理学的プロセス以外）に関する限りにおいて、「処置する」、「処置」などなる用語は、このような状態と関連する少なくとも1つの症状を軽減または緩和する、またはこのような状態の進行もしくは予測される進行の遅延または逆転、例えば、脂質障害、例えば、アテローム性動脈硬化症の進行の遅延を意味する。

【 0 3 6 0 】

「処置」はまた、予防、治療、治癒、または身体状態の改善または低下の非存在を示す患者の状態における他のあらゆる変化を意味する。「処置」は、H S F 1 - 関連疾患（例えば、がんまたはウイルス性疾患）の処置、または患者が有する他の何らかの病気のあらゆる適当な処置を示す。本明細書において使用される「処置」および「処置する」なる用語、疾患にかかる危険性があるか、または疾患を有する疑いがある患者、ならびにすでに病気であるか、または状態に罹患していると診断された患者の処置を含む、予防もしくは防止処置および治療の両方または疾患修飾性処置を示す。「処置」および「処置する」なる用語はまた、疾患に罹患していないが、不健康状態、例えば、窒素平衡失調または筋力低下に罹患しやすい個体における健康の保持および / または促進を示す。1つの態様において、「処置」は、疾患状態の予防を包含しない。したがって、本願発明は、H S F 1 - 関連疾患を患っている個体、または H S F 1 - 関連疾患に罹患しやすい個体において H S F 1 遺伝子の発現を抑制する、および / または H S F 1 - 関連疾患を処置するために有用である。H S F 1 - 関連疾患を「患っている」個体は、疾患の検出可能な症状特性を証明するか、または、H S F 1 - 関連疾患病原体またはマーカーに暴露されているか、またはそれらを有すると臨床的に示されている。非限定的な例として、H S F 1 - 関連疾患を患っている個体は、外面的症状を示すか、または、外面的症状を示さないが、H S F 1 - 関連疾患と関連するタンパク質マーカー、または血液中の病原体と関連するタンパク質もしくは遺伝物質を有することを臨床試験で示され得る。

30

40

【 0 3 6 1 】

いくつかの H S F 1 - 関連疾患の早期処置は、後期よりもむしろ早期に投与されるとき、さらに有効であり得る。したがって、1つの特定の態様において、H S F 1 に対する R N A i 剤は、疾患の兆候の早期、前に、および / または、疾患の確立後に投与されるより

50

もむしろ予防剤として投与される。

【0362】

H S F 1 - 関連疾患の処置は、H S F 1 R N A i 剤を含み、所望により、方法（または処置）またはさらなる組成物（例えば、薬剤またはさらなる R N A i 剤）であり得るさらなる処置をさらに含む種々の処置を含むことができる。

【0363】

R N A i 剤の用量および有効量

【0364】

本願発明の R N A i 剤は、治療有効量の用量で必要とする患者に投与される。

【0365】

10

「有効量」または「治療有効量」は、個体の疾患または医学的状态を処置するか、または、さらに一般的に、個体に栄養学的、生理学的または薬学的利点を提供する量である。本明細書において使用される「治療有効量」および「予防有効量」なるフレーズは、H S F 1 発現が介在する病理学的プロセスまたは H S F 1 発現が介在する病理学的プロセスの明白な症状の処置、予防または管理における治療的利点を提供する量を示す。治療的に有効である特定の量は、通常の開業医により容易に決定することができ、当分野で知られている因子、例えば、例えば、H S F 1 発現が介在する病理学的プロセスの型、患者の病歴および年齢、H S F 1 発現が介在する病理学的プロセスの段階、ならびに H S F 1 発現が介在する病理学的プロセスを阻害する他の薬剤の投与に依存して変化し得る。

【0366】

20

本願発明の種々の態様において、患者は、少なくとも約 1、5、10、20、30、40、50、55、60、65、70 もしくは 75 年齢である。種々の態様において、患者はまだ生まれていないが、生まれる前に処置を受ける。種々の態様において、患者は、約 1、5、10、20、30、40、50、55、60、65、70、75、80、90 もしくは 100 年齢以下である。種々の態様において、患者は、少なくとも約 20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380 または 400 lb の体重を有する。種々の態様において、患者は、約 20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380 または 400 lb 以下 30

【0367】

本願発明の種々の態様において、用量は [ 活性成分のみで測定する ]、少なくとも約 1、5、10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 または 1000 ng、1、5、10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 または 1000 マイクログラム、1、5、10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 または 1000 mg であり得る。種々の態様において、用量は、約 10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 または 1000 mg 以下であり得る。種々の態様において、用量は、少なくとも 1 日に 1 回以上、1 日ごと、1 週間に 1 回以上、1 週間ごと、2 週間ごと、1 月ごと、および / または 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 月ごと、またはそれらの組合せで投与することができる。

【0368】

種々の態様において、用量は、個体の体重または体表面積と相関がある。実際の用量レベルは、患者に毒性がなく、特定の患者、組成物および投与経路について有効である活性剤の量を得るように変化することができる。選択される用量は、使用される特定の R N A 40

50

i 剤の活性、投与経路、RNA i 剤の排出速度、処置の期間、RNA i 剤と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および／または物質、患者の年齢、性別、体重、状態、全身の健康状態および以前の病歴、ならびに医療分野でよく知られている同様の因子を含む種々の薬物動態学因子に依存する。当分野で通常の技術を有する医師または獣医は、必要とされる RNA i 剤の有効量を容易に決定することができる。適当な用量は、治療効果を生じるために有効である最も低い用量、または副作用を引き起こすことなく治療効果を生じるために十分低い用量である量であり得る。

#### 【0369】

治療有効量の 1 つ以上の HSF 1 に対する RNA i 剤に加えて、本願発明の医薬組成物は、RNA i 剤と相乗的に働くさらなる疾患処置を含むか、または共に使用され得る。例えば、医薬組成物は、HSF 1 に対するさらなるアンタゴニスト、を含むことができる。

10

#### 【0370】

HSF 1 に対する RNA i 剤のさらなる態様

#### 【0371】

特定の態様において、本願発明は、1 つ以上の HSF 1 RNA i 剤を含む組成物を含む。1 つの態様において、本願発明は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤を含む。1 つの態様において、アンチセンス鎖は、例えば、表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7 に記載されている RNA i 剤のアンチセンス鎖の配列からなる、本質的にからなる、または含む。1 つの態様において、アンチセンス鎖は、例えば、表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7 に記載されている任意の RNA i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個の不一致を有する配列からなる、本質的にからなる、または含む。1 つの態様において、アンチセンス鎖は、例えば、表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7 に記載されている RNA i 剤のアンチセンス鎖の配列からなり、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のヌクレオチドをさらに含む。1 つの態様において、アンチセンス鎖は、例えば、表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7 に記載されている RNA i 剤と 0、1、2 または 3 個の不一致を有する配列からなり、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のヌクレオチドをさらに含む。

20

#### 【0372】

別の態様において、本出願で請求されている組成物は、例えば、表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7 に記載されている任意の特定の個々の RNA i 剤を含まない。本願発明の別の態様において、HSF 1 に対する RNA i 剤は、特許または科学文献、例えば、米国特許出願公開 US - 2011 - 0166058 - A 1 に記載されている任意の HSF 1 配列のいかなる特定の配列を含まない。1 つの態様において、本願明細書は、特許または科学文献（例えば、米国特許出願公開 US - 2011 - 0166058 - A 1）に以前開示されたが、これらの特許または科学文献に開示されたものに異なるセットの修飾をもつ、HSF 1 RNA i 剤の配列を含む HSF 1 に対する RNA i 剤を含む。

30

#### 【0373】

HSF 1 に対する RNA i 剤の特定の態様

#### 【0374】

特定の態様において、本願は、例えば表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7 において、本明細書に開示または提供される 1 つ以上の HSF 1 RNA i 剤、ここで、RNA i 剤の第一の鎖および第二の鎖の配列が本明細書に開示されたいかなる HSF 1 RNA i 剤、またはそれらの修飾または非修飾変異体の、第一の鎖および第二の鎖を含むかまたはからなる、を含む組成物である。

40

#### 【0375】

種々の態様において、本開示は以下に関連する。

#### 【0376】

第一および第二の鎖を含む RNA i 剤であって、RNA i 剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF 1\_\_175\_\_A22\_\_S26（配列番号：180 および 264；または配列番号：348 および 432）、またはその修飾または非修飾変異体、の第

50

一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0377】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A25\_\_S27（配列番号：192および276；または配列番号：360および444）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0378】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A81\_\_S26（配列番号：204および288；または配列番号：372および456）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

10

【0379】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A48\_\_S26（配列番号：216および300；または配列番号：384および468）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0380】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A82\_\_S36（配列番号：228および312；または配列番号：396および480）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

20

【0381】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A83\_\_S36（配列番号：240および324；または配列番号：408および492）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0382】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A84\_\_S36（配列番号：252および336；または配列番号：420および504）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

30

【0383】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A22\_\_S26（配列番号：172および256；または配列番号：340および424）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0384】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A25\_\_S27（配列番号：184および268；または配列番号：352および436）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

40

【0385】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A81\_\_S26（配列番号：196および280；または配列番号：364および448）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0386】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A48\_\_S26（配列番号：208および292；または配列番号：376および460）、またはその修飾または非修飾変異体、の第

50

一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0387】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A82\_\_S36（配列番号：220および304；または配列番号：388および472）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0388】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A83\_\_S36（配列番号：232および316；または配列番号：400および484）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

10

【0389】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A84\_\_S36（配列番号：244および328；または配列番号：412および496）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0390】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A22\_\_S26（配列番号：169および253；または配列番号：337および421）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

20

【0391】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A25\_\_S27（配列番号：181および265；または配列番号：349および433）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0392】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A81\_\_S26（配列番号：193および277；または配列番号：361および445）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

30

【0393】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A48\_\_S26（配列番号：205および289；または配列番号：373および457）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0394】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A82\_\_S36（配列番号：217および301；または配列番号：385および469）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

40

【0395】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A83\_\_S36（配列番号：229および313；または配列番号：397および481）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0396】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A84\_\_S36（配列番号：241および325；または配列番号：409および493）、またはその修飾または非修飾変異体、の第

50



一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0397】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A22\_\_S26（配列番号：170および254；または配列番号：338および422）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0398】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A25\_\_S27（配列番号：182および266；または配列番号：350および434）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

10

【0399】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A81\_\_S26（配列番号：194および278；または配列番号：362および446）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0400】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A48\_\_S26（配列番号：206および290；または配列番号：374および458）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

20

【0401】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A82\_\_S36（配列番号：218および302；または配列番号：386および470）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0402】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A83\_\_S36（配列番号：230および314；または配列番号：398および482）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

30

【0403】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A84\_\_S36（配列番号：242および326；または配列番号：410および494）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0404】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A22\_\_S26（配列番号：171および255；または配列番号：339および423）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

40

【0405】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A25\_\_S27（配列番号：183および267；または配列番号：351および435）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0406】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A81\_\_S26（配列番号：195および279；または配列番号：363および447）、またはその修飾または非修飾変異体、の第

50

一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0407】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A48\_\_S26（配列番号：207および291；または配列番号：375および459）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0408】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A82\_\_S36（配列番号：219および303；または配列番号：387および471）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

10

【0409】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A83\_\_S36（配列番号：231および315；または配列番号：399および483）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0410】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A84\_\_S36（配列番号：243および327；または配列番号：411および495）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

20

【0411】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A22\_\_S26（配列番号：173および257；または配列番号：341および425）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0412】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A25\_\_S27（配列番号：185および269；または配列番号：353および437）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

30

【0413】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A81\_\_S26（配列番号：197および281；または配列番号：365および449）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0414】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A48\_\_S26（配列番号：209および293；または配列番号：377および461）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

40

【0415】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A82\_\_S36（配列番号：221および305；または配列番号：389および473）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0416】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A83\_\_S36（配列番号：233および317；または配列番号：401および485）、またはその修飾または非修飾変異体、の第

50

一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0417】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A84\_\_S36（配列番号：245および329；または配列番号：413および497）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0418】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A22\_\_S26（配列番号：174および258；または配列番号：342および426）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

10

【0419】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A25\_\_S27（配列番号：186および270；または配列番号：354および438）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0420】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A81\_\_S26（配列番号：198および282；または配列番号：366および450）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

20

【0421】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A48\_\_S26（配列番号：210および294；または配列番号：378および462）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0422】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A82\_\_S36（配列番号：222および306；または配列番号：390および474）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

30

【0423】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A83\_\_S36（配列番号：234および318；または配列番号：402および486）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0424】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A84\_\_S36（配列番号：246および330；または配列番号：414および498）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

40

【0425】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A22\_\_S26（配列番号：175および259；または配列番号：343および427）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0426】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A25\_\_S27（配列番号：187および271；または配列番号：355および439）、またはその修飾または非修飾変異体、の

50

第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0427】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A81\_\_S26（配列番号：199および283；または配列番号：367および451）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0428】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A48\_\_S26（配列番号：211および295；または配列番号：379および463）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

10

【0429】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A82\_\_S36（配列番号：223および307；または配列番号：391および475）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0430】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A83\_\_S36（配列番号：235および319；または配列番号：403および487）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

20

【0431】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A84\_\_S36（配列番号：247および331；または配列番号：415および499）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0432】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A22\_\_S26（配列番号：176および260；または配列番号：344および428）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

30

【0433】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A25\_\_S27（配列番号：188および267；または配列番号：356および440）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0434】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A81\_\_S26（配列番号：200および284；または配列番号：368および452）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

40

【0435】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A48\_\_S26（配列番号：212および296；または配列番号：380および464）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0436】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A82\_\_S36（配列番号：224および308；または配列番号：392および476）、またはその修飾または非修飾変異体、の

50

第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0437】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A83\_\_S36（配列番号：236および320；または配列番号：404および488）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0438】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A84\_\_S36（配列番号：248および332；または配列番号：416および500）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

10

【0439】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A22\_\_S26（配列番号：177および261；または配列番号：345および429）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0440】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A25\_\_S27（配列番号：189および273；または配列番号：357および441）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

20

【0441】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A81\_\_S26（配列番号：201および285；または配列番号：369および453）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0442】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A48\_\_S26（配列番号：213および297；または配列番号：381および465）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

30

【0443】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A82\_\_S36（配列番号：225および309；または配列番号：393および477）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0444】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A83\_\_S36（配列番号：237および321；または配列番号：405および489）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

40

【0445】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A84\_\_S36（配列番号：249および333；または配列番号：417および501）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0446】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A22\_\_S26（配列番号：178および262；または配列番号：346および430）、またはその修飾または非修飾変異体、の

50

第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0447】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A25\_\_S27（配列番号：190および274；または配列番号：358および442）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0448】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A81\_\_S26（配列番号：202および286；または配列番号：370および454）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

10

【0449】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A48\_\_S26（配列番号：214および298；または配列番号：382および466）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0450】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A82\_\_S36（配列番号：226および310；または配列番号：394および478）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

20

【0451】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A83\_\_S36（配列番号：238および322；または配列番号：406および490）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0452】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A84\_\_S36（配列番号：250および334；または配列番号：418および502）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

30

【0453】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A22\_\_S26（配列番号：179および263；または配列番号：347および431）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0454】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A25\_\_S27（配列番号：191および275；または配列番号：359および443）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

40

【0455】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A81\_\_S26（配列番号：203および287；または配列番号：371および455）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0456】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A48\_\_S26（配列番号：215および299；または配列番号：383および467）、またはその修飾または非修飾変異体、の

50

第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0457】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A82\_\_S36（配列番号：227および311；または配列番号：395および479）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0458】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A83\_\_S36（配列番号：239および323；または配列番号：407および491）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

10

【0459】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、RNAi剤の第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A84\_\_S36（配列番号：251および335；または配列番号：419および503）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖である、RNAi剤。

【0460】

種々の態様において、本開示は以下に関連する。

【0461】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A22\_\_S26（配列番号：180および264；または配列番号：348および432）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi剤。

20

【0462】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A25\_\_S27（配列番号：192および276；または配列番号：360および444）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi剤。

【0463】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A81\_\_S26（配列番号：204および288；または配列番号：372および456）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi剤。

30

【0464】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A48\_\_S26（配列番号：216および300；または配列番号：384および468）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi剤。

【0465】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A82\_\_S36（配列番号：228および312；または配列番号：396および480）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi剤。

40

【0466】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A83\_\_S36（配列番号：240および324；または配列番号：408および492）、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi剤。

【0467】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ

50

、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 1 7 5 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 5 2 および 3 3 6 ; または配列番号 : 4 2 0 および 5 0 4 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 4 6 8 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 1 7 2 および 2 5 6 ; または配列番号 : 3 4 0 および 4 2 4 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 4 6 9 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7 ( 配列番号 : 1 8 4 および 2 6 8 ; または配列番号 : 3 5 2 および 4 3 6 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

10

【 0 4 7 0 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 1 9 6 および 2 8 0 ; または配列番号 : 3 6 4 および 4 4 8 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 4 7 1 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 4 8 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 2 0 8 および 2 9 2 ; または配列番号 : 3 7 6 および 4 6 0 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

20

【 0 4 7 2 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 2 0 および 3 0 4 ; または配列番号 : 3 8 8 および 4 7 2 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 4 7 3 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 8 3 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 3 2 および 3 1 6 ; または配列番号 : 4 0 0 および 4 8 4 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

30

【 0 4 7 4 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 4 4 および 3 2 8 ; または配列番号 : 4 1 2 および 4 9 6 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 4 7 5 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 1 6 9 および 2 5 3 ; または配列番号 : 3 3 7 および 4 2 1 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

40

【 0 4 7 6 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7 ( 配列番号 : 1 8 1 および 2 6 5 ; または配列番号 : 3 4 9 および 4 3 3 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 4 7 7 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ

50



、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6 (配列番号: 1 9 3 および 2 7 7 ; または配列番号: 3 6 1 および 4 4 5 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【0 4 7 8】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ A 4 8 \_\_ S 2 6 (配列番号: 2 0 5 および 2 8 9 ; または配列番号: 3 7 3 および 4 5 7 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【0 4 7 9】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6 (配列番号: 2 1 7 および 3 0 1 ; または配列番号: 3 8 5 および 4 6 9 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

10

【0 4 8 0】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ A 8 3 \_\_ S 3 6 (配列番号: 2 2 9 および 3 1 3 ; または配列番号: 3 9 7 および 4 8 1 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【0 4 8 1】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 5 6 2 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6 (配列番号: 2 4 1 および 3 2 5 ; または配列番号: 4 0 9 および 4 9 3 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

20

【0 4 8 2】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 7 5 1 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6 (配列番号: 1 7 0 および 2 5 4 ; または配列番号: 3 3 8 および 4 2 2 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【0 4 8 3】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 7 5 1 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7 (配列番号: 1 8 2 および 2 6 6 ; または配列番号: 3 5 0 および 4 3 4 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

30

【0 4 8 4】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 7 5 1 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6 (配列番号: 1 9 4 および 2 7 8 ; または配列番号: 3 6 2 および 4 4 6 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【0 4 8 5】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 7 5 1 \_\_ A 4 8 \_\_ S 2 6 (配列番号: 2 0 6 および 2 9 0 ; または配列番号: 3 7 4 および 4 5 8 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

40

【0 4 8 6】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 7 5 1 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6 (配列番号: 2 1 8 および 3 0 2 ; または配列番号: 3 8 6 および 4 7 0 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【0 4 8 7】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ

50

、 $hs\_HSF1\_751\_A83\_S36$  (配列番号: 230 および 314 ; または配列番号: 398 および 482 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0488】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_751\_A84\_S36$  (配列番号: 242 および 326 ; または配列番号: 410 および 494 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0489】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_755\_A22\_S26$  (配列番号: 171 および 255 ; または配列番号: 339 および 423 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

10

【0490】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_755\_A25\_S27$  (配列番号: 183 および 267 ; または配列番号: 351 および 435 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0491】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_755\_A81\_S26$  (配列番号: 195 および 279 ; または配列番号: 363 および 447 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

20

【0492】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_755\_A48\_S26$  (配列番号: 207 および 291 ; または配列番号: 375 および 459 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0493】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_755\_A82\_S36$  (配列番号: 219 および 303 ; または配列番号: 387 および 471 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

30

【0494】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_755\_A83\_S36$  (配列番号: 231 および 315 ; または配列番号: 399 および 483 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0495】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_755\_A84\_S36$  (配列番号: 243 および 327 ; または配列番号: 411 および 495 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

40

【0496】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_846\_A22\_S26$  (配列番号: 173 および 257 ; または配列番号: 341 および 425 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0497】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ

50

、 $hs\_HSF1\_846\_A25\_S27$  (配列番号: 185 および 269 ; または配列番号: 353 および 437 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0498】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_846\_A81\_S26$  (配列番号: 197 および 281 ; または配列番号: 365 および 449 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0499】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_846\_A48\_S26$  (配列番号: 209 および 293 ; または配列番号: 377 および 461 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

10

【0500】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_846\_A82\_S36$  (配列番号: 221 および 305 ; または配列番号: 389 および 473 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0501】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_846\_A83\_S36$  (配列番号: 233 および 317 ; または配列番号: 401 および 485 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

20

【0502】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_846\_A84\_S36$  (配列番号: 245 および 329 ; または配列番号: 413 および 497 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0503】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_1360\_A22\_S26$  (配列番号: 174 および 258 ; または配列番号: 342 および 426 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

30

【0504】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_1360\_A25\_S27$  (配列番号: 186 および 270 ; または配列番号: 354 および 438 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0505】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_1360\_A81\_S26$  (配列番号: 198 および 282 ; または配列番号: 366 および 450 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

40

【0506】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_1360\_A48\_S26$  (配列番号: 210 および 294 ; または配列番号: 378 および 462 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0507】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ

50

、h s \_ \_ H S F 1 \_ \_ 1 3 6 0 \_ \_ A 8 2 \_ \_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 2 2 および 3 0 6 ; または配列番号 : 3 9 0 および 4 7 4 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 5 0 8 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_ \_ H S F 1 \_ \_ 1 3 6 0 \_ \_ A 8 3 \_ \_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 3 4 および 3 1 8 ; または配列番号 : 4 0 2 および 4 8 6 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 5 0 9 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_ \_ H S F 1 \_ \_ 1 3 6 0 \_ \_ A 8 4 \_ \_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 4 6 および 3 3 0 ; または配列番号 : 4 1 4 および 4 9 8 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

10

【 0 5 1 0 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_ \_ H S F 1 \_ \_ 2 0 3 0 \_ \_ A 2 2 \_ \_ S 2 6 ( 配列番号 : 1 7 5 および 2 5 9 ; または配列番号 : 3 4 3 および 4 2 7 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 5 1 1 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_ \_ H S F 1 \_ \_ 2 0 3 0 \_ \_ A 2 5 \_ \_ S 2 7 ( 配列番号 : 1 8 7 および 2 7 1 ; または配列番号 : 3 5 5 および 4 3 9 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

20

【 0 5 1 2 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_ \_ H S F 1 \_ \_ 2 0 3 0 \_ \_ A 8 1 \_ \_ S 2 6 ( 配列番号 : 1 9 9 および 2 8 3 ; または配列番号 : 3 6 7 および 4 5 1 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 5 1 3 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_ \_ H S F 1 \_ \_ 2 0 3 0 \_ \_ A 4 8 \_ \_ S 2 6 ( 配列番号 : 2 1 1 および 2 9 5 ; または配列番号 : 3 7 9 および 4 6 3 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

30

【 0 5 1 4 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_ \_ H S F 1 \_ \_ 2 0 3 0 \_ \_ A 8 2 \_ \_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 2 3 および 3 0 7 ; または配列番号 : 3 9 1 および 4 7 5 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 5 1 5 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_ \_ H S F 1 \_ \_ 2 0 3 0 \_ \_ A 8 3 \_ \_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 3 5 および 3 1 9 ; または配列番号 : 4 0 3 および 4 8 7 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

40

【 0 5 1 6 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_ \_ H S F 1 \_ \_ 2 0 3 0 \_ \_ A 8 4 \_ \_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 4 7 および 3 3 1 ; または配列番号 : 4 1 5 および 4 9 9 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 5 1 7 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ

50

、 $hs\_HSF1\_2034\_A22\_S26$  (配列番号: 176 および 260 ; または配列番号: 344 および 428 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0518】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2034\_A25\_S27$  (配列番号: 188 および 267 ; または配列番号: 356 および 440 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0519】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2034\_A81\_S26$  (配列番号: 200 および 284 ; または配列番号: 368 および 452 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0520】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2034\_A48\_S26$  (配列番号: 212 および 296 ; または配列番号: 380 および 464 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0521】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2034\_A82\_S36$  (配列番号: 224 および 308 ; または配列番号: 392 および 476 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0522】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2034\_A83\_S36$  (配列番号: 236 および 320 ; または配列番号: 404 および 488 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0523】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2034\_A84\_S36$  (配列番号: 248 および 332 ; または配列番号: 416 および 500 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0524】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2138\_A22\_S26$  (配列番号: 177 および 261 ; または配列番号: 345 および 429 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0525】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2138\_A25\_S27$  (配列番号: 189 および 273 ; または配列番号: 357 および 441 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0526】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2138\_A81\_S26$  (配列番号: 201 および 285 ; または配列番号: 369 および 453 )、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0527】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ

10

20

30

40

50

、 $hs\_HSF1\_2138\_A48\_S26$  (配列番号: 213 および 297; または配列番号: 381 および 465)、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0528】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2138\_A82\_S36$  (配列番号: 225 および 309; または配列番号: 393 および 477)、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0529】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2138\_A83\_S36$  (配列番号: 237 および 321; または配列番号: 405 および 489)、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0530】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2138\_A84\_S36$  (配列番号: 249 および 333; または配列番号: 417 および 501)、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0531】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2153\_A22\_S26$  (配列番号: 178 および 262; または配列番号: 346 および 430)、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0532】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2153\_A25\_S27$  (配列番号: 190 および 274; または配列番号: 358 および 442)、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0533】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2153\_A81\_S26$  (配列番号: 202 および 286; または配列番号: 370 および 454)、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0534】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2153\_A48\_S26$  (配列番号: 214 および 298; または配列番号: 382 および 466)、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0535】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2153\_A82\_S36$  (配列番号: 226 および 310; または配列番号: 394 および 478)、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0536】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、 $hs\_HSF1\_2153\_A83\_S36$  (配列番号: 238 および 322; または配列番号: 406 および 490)、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNAi 剤。

【0537】

第一および第二の鎖を含む RNAi 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ

10

20

30

40

50

、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 3 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 5 0 および 3 3 4 ; または配列番号 : 4 1 8 および 5 0 2 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 5 3 8 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 1 7 9 および 2 6 3 ; または配列番号 : 3 4 7 および 4 3 1 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 5 3 9 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7 ( 配列番号 : 1 9 1 および 2 7 5 ; または配列番号 : 3 5 9 および 4 4 3 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 5 4 0 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 2 0 3 および 2 8 7 ; または配列番号 : 3 7 1 および 4 5 5 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 5 4 1 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 4 8 \_\_ S 2 6 ( 配列番号 : 2 1 5 および 2 9 9 ; または配列番号 : 3 8 3 および 4 6 7 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 5 4 2 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 2 7 および 3 1 1 ; または配列番号 : 3 9 5 および 4 7 9 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 5 4 3 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 8 3 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 3 9 および 3 2 3 ; または配列番号 : 4 0 7 および 4 9 1 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 5 4 4 】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、第一の鎖および第二の鎖が、それぞれ、h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6 ( 配列番号 : 2 5 1 および 3 3 5 ; または配列番号 : 4 1 9 および 5 0 3 ) 、またはその修飾または非修飾変異体、の第一の鎖および第二の鎖を含む、RNA i 剤。

【 0 5 4 5 】

種々の態様において、特定の鎖の配列が特定の配列番号であるといわれるところでは、特定の鎖の配列が参照される配列番号の配列からなることを意味する。

【 0 5 4 6 】

さらなる特定の態様

【 0 5 4 7 】

種々の態様において、本願明細書は、第 1 およびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該センス鎖はセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は本明細書に記載されている任意の 1 つ以上のRNA i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含むRNA i 剤を含む。

【 0 5 4 8 】

10

20

30

40

50

不一致は、本明細書において、2つの配列が最大にアラインされ、比較されているとき、塩基配列または長さの間の違いとして定義される。不一致は、一方の配列の塩基が他の配列の塩基と一致していない位置として定義される。したがって、不一致は、例えば、一方の配列における位置が特定の塩基（例えば、A）を有するとき、他の配列における対応する位置が異なる塩基（例えば、G）を有するときカウントする。

【0549】

不一致はまた、例えば、一方の配列における位置が塩基（例えば、A）を有し、他方の配列における対応する位置が塩基を有さない（例えば、例えば、リン酸-糖骨格を有するが塩基を有さない脱塩基ヌクレオチドである位置）を有するときカウントする。いずれかの配列（またはセンスまたはアンチセンス鎖）における一本鎖ニックは、不一致として数えない。したがって、非限定的な例として、一方の配列が配列AGを含むが、他方の配列がAおよびG間で一本鎖ニックを有する配列AGを含むとき不一致とは数えない。塩基修飾はまた、不一致とは考えない。一方の配列がCを含み、他方の配列が同じ位置で修飾されたC（例えば、2'-修飾）を含むとき、不一致はカウントしない。

【0550】

5'エンドキャップも3'エンドキャップも不一致にカウントされるとはみなされない。従って、第二の二本鎖と配列において同一な第一の二本鎖は、たとえ1つの二本鎖がエンドキャップ（例えば、3'エンドキャップ）を有し、他の二本鎖がエンドキャップを有しないか、異なるエンドキャップを有するか、同じエンドキャップを異なる位置に有していても、ゼロ不一致を有する。

【0551】

種々の態様を以下にさらに説明する。

【0552】

本開示は以下を含む。

【0553】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

【0554】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

【0555】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

【0556】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

【0557】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2

10

20

30

40

50



または 3 n t が異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は： h s \_ H S F 1 \_ 1 7 5 \_ A 8 2 \_ S 3 6、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含む、R N A i 剤。

【 0 5 5 8 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_HSF1\_175\_A82\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

【 0 5 5 9 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_HSF1\_175\_A84\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

【 0 5 6 0 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_HSF1\_517\_A22\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

【 0 5 6 1 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_HSF1\_517\_A25\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

【 0 5 6 2 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_HSF1\_517\_A81\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

【 0 5 6 3 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_HSF1\_517\_A48\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

【 0 5 6 4 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

【 0 5 6 5 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs HSF1 517 A83 S36、またはその修飾または非修飾変異体

、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

【0566】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_517\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

【0567】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_562\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

10

【0568】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_562\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

20

【0569】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_562\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

【0570】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_562\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

30

【0571】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_562\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

【0572】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_562\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

40

【0573】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_562\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

50

## 【 0 5 7 4 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

## 【 0 5 7 5 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

10

## 【 0 5 7 6 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

## 【 0 5 7 7 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

20

## 【 0 5 7 8 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

30

## 【 0 5 7 9 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

## 【 0 5 8 0 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

40

## 【 0 5 8 1 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

## 【 0 5 8 2 】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2

50

【 0 5 8 3 】

10

【 0 5 8 4 】

【 0 5 8 5 】

20

【 0 5 8 6 】

【 0 5 8 7 】

30

【 0 5 8 8 】

40

【 0 5 8 9 】

【 0 5 9 0 】

50

、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

【0591】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_846\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

【0592】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_846\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

10

【0593】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_846\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

20

【0594】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_846\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

【0595】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_1360\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

30

【0596】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_1360\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

【0597】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_1360\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

40

【0598】

第一および第二の鎖を含むRNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs \_\_HSF1\_\_1360\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 n tが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

50

## 【0599】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

## 【0600】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

10

## 【0601】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

## 【0602】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

20

## 【0603】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

30

## 【0604】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

## 【0605】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

40

## 【0606】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

## 【0607】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2

50

【 0 6 0 8 】

【 0 6 0 9 】

【 0 6 1 0 】

【 0 6 1 1 】

【 0 6 1 2 】

【 0 6 1 3 】

【 0 6 1 4 】

【 0 6 1 5 】

の鎖は： h s    H S F 1    2 0 3 4    A 8 4    S 3 6、またはその修飾または非修飾変異 50

【 0 6 1 6 】

【 0 6 1 7 】

10

20

30

40

50

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。



## 【0624】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

## 【0625】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

10

## 【0626】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

## 【0627】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

20

## 【0628】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

30

## 【0629】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

## 【0630】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

40

## 【0631】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

## 【0632】

第一および第二の鎖を含むRNAi剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と0、1、2

50

または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

【0633】

第一および第二の鎖を含む RNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 4 8 \_\_ S 2 6、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

10

【0634】

第一および第二の鎖を含む RNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

【0635】

第一および第二の鎖を含む RNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 8 3 \_\_ S 3 6、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

20

【0636】

第一および第二の鎖を含む RNA i 剤であって、前記第一の鎖は第一の鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、前記第二の鎖は：h s \_\_ H S F 1 \_\_ 2 1 5 4 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6、またはその修飾または非修飾変異体、の第二の鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤。

【0637】

種々の態様において、RNA i 剤が、特定の配列（または 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドであるそれらの部分）を含む第一の鎖および / または第二の鎖を含むといわれるところでは、引用された鎖は、参照された配列よりも長く、例えば、約 30 ヌクレオチドの長さまでとできるか、またはいかなる数の、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 などのヌクレオチドをさらに含むことができることを意味する。

30

【0638】

さらなる特定の態様

【0639】

種々の態様において、本願明細書は、センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、アンチセンス鎖が本明細書で開示されたいかなる RNA i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2、または 3 n t 異なる少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤を含む。

40

【0640】

したがって、種々の態様において、本開示は以下を含む。

【0641】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、アンチセンス鎖が：h s \_\_ H S F 1 \_\_ 1 7 5 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、RNA i 剤

【0642】

50

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_175\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0643】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_175\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0644】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_175\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0645】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_175\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0646】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_175\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0647】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_175\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0648】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_517\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0649】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_517\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0650】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_517\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0651】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_517\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0652】

10

20

30

40

50

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_517\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0653】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_517\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0654】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_517\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0655】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_562\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0656】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_562\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0657】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_562\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0658】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_562\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0659】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_562\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0660】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_562\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0661】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_562\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0662】

10

20

30

40

50

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_751\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0663】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_751\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0664】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_751\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0665】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_751\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0666】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_751\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0667】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_751\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0668】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_751\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0669】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_755\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0670】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_755\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0671】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_755\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0672】

10

20

30

40

50

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_755\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0673】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_755\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0674】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_755\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0675】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_755\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0676】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_846\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0677】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_846\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0678】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_846\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0679】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_846\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0680】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_846\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0681】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_846\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0682】

10

20

30

40

50

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_846\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス  
鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを  
含む、RNAi剤。

【0683】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_1360\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0684】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_1360\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0685】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_1360\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0686】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_1360\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0687】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_1360\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0688】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_1360\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0689】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_1360\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0690】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2030\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0691】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2030\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0692】

10

20

30

40

50

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2030\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0693】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2030\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0694】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2030\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0695】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2030\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0696】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2030\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0697】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2034\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0698】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2034\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0699】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2034\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0700】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2034\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0701】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2034\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0702】

10

20

30

40

50



センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2034\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0703】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2034\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0704】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2138\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0705】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2138\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0706】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2138\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0707】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2138\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0708】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2138\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0709】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2138\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0710】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2138\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0711】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2153\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0712】

10

20

30

40

50

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2153\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0713】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2153\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0714】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2153\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0715】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2153\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0716】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2153\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0717】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2153\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0718】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2154\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0719】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2154\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0720】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2154\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0721】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_H  
SF1\_\_2154\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセン  
ス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチド  
を含む、RNAi剤。

【0722】

10

20

30

40

50

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

【0723】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

【0724】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、RNAi剤。

【0725】

種々の態様において、RNAi剤が、特定の配列（または0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドであるそれらの部分）を含む第一の鎖および/または第二の鎖を含むといわれるところでは、引用された鎖は、参照された配列よりも長く、例えば、約30ヌクレオチドの長さまでとできるか、またはいかなる数の、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10などのヌクレオチドをさらに含むことができることを意味する。

【0726】

さらなる特定の態様

【0727】

種々の態様において、本願明細書は、センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖が本明細書で開示されたいかなるRNAi剤のアンチセンス鎖を含むかまたはからなる、RNAi剤を含む。

【0728】

したがって、種々の態様の例として以下が提供される。

【0729】

本開示は以下を含む。

【0730】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0731】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0732】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0733】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0734】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチ

10

20

30

40

50

センス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0735】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0736】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0737】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0738】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0739】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0740】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0741】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0742】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0743】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_517\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0744】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0745】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0746】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0747】

10

20

30

40

50

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0748】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0749】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

10

【0750】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0751】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0752】

20

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0753】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0754】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

30

【0755】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0756】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0757】

40

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0758】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0759】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチ

50

センス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0760】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0761】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0762】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0763】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0764】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_755\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0765】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0766】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0767】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0768】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0769】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0770】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0771】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0772】

10

20

30

40

50

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【 0 7 7 3 】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_HSF1\_1360\_A25\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【 0 7 7 4 】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_HSF1\_1360\_A81\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【 0 7 7 5 】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【 0 7 7 6 】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【 0 7 7 7 】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【 0 7 7 8 】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【 0 7 7 9 】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【 0 7 8 0 】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【 0 7 8 1 】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【 0 7 8 2 】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：h  
s\_\_HSF1\_\_2030\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアン  
チセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【 0 7 8 3 】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【 0 7 8 4 】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：h  
s H S F 1 2 0 3 0 A 8 3 S 3 6、またはその修飾または非修飾変異体、のアン

チセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0785】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0786】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0787】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0788】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0789】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0790】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0791】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0792】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0793】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A22\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0794】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A25\_\_S27、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0795】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A81\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0796】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0797】

10

20

30

40

50





チセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0810】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A48\_\_S26、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0811】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A82\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0812】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A83\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0813】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、アンチセンス鎖の配列が：hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_A84\_\_S36、またはその修飾または非修飾変異体、のアンチセンス鎖の配列を含むかまたはからなる、RNAi剤。

【0814】

種々の態様において、本願明細書は、センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖は、本明細書に記載されている任意のRNAi剤、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含むRNAi剤を含む。

【0815】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A22\_\_S26（配列番号：180および264；または配列番号：348および432）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0816】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A25\_\_S27（配列番号：192および276；または配列番号：360および444）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0817】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A81\_\_S26（配列番号：204および288；または配列番号：372および456）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0818】

10

20

30

40

50

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_ H S F 1 \_\_ 1 7 5 \_\_ A 4 8 \_\_ S 2 6 (配列番号：216および300；または配列番号：384および468)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 ntなど)をさらに含む、RNAi剤。

【0819】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_ H S F 1 \_\_ 1 7 5 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6 (配列番号：228および312；または配列番号：396および480)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 ntなど)をさらに含む、RNAi剤。

10

【0820】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_ H S F 1 \_\_ 1 7 5 \_\_ A 8 3 \_\_ S 3 6 (配列番号：240および324；または配列番号：408および492)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 ntなど)をさらに含む、RNAi剤。

20

【0821】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_ H S F 1 \_\_ 1 7 5 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6 (配列番号：252および336；または配列番号：420および504)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 ntなど)をさらに含む、RNAi剤。

30

【0822】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6 (配列番号：172および256；または配列番号：340および424)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 ntなど)をさらに含む、RNAi剤。

【0823】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7 (配列番号：184および268；または配列番号：352および436)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 ntなど)をさらに含む、RNAi剤。

40

【0824】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_ H S F 1 \_\_ 5 1 7 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6 (配列番号：196および280；または配列番号：

50

3 6 4 および 4 4 8)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0825】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_ H S F 1 \_ 5 1 7 \_ A 4 8 \_ S 2 6 (配列番号：208 および 292；または配列番号：376 および 460)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

10

【0826】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_ H S F 1 \_ 5 1 7 \_ A 8 2 \_ S 3 6 (配列番号：220 および 304；または配列番号：388 および 472)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

20

【0827】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_ H S F 1 \_ 5 1 7 \_ A 8 3 \_ S 3 6 (配列番号：232 および 316；または配列番号：400 および 484)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0828】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_ H S F 1 \_ 5 1 7 \_ A 8 4 \_ S 3 6 (配列番号：244 および 328；または配列番号：412 および 496)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

30

【0829】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_ H S F 1 \_ 5 6 2 \_ A 2 2 \_ S 2 6 (配列番号：169 および 253；または配列番号：337 および 421)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

40

【0830】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_ H S F 1 \_ 5 6 2 \_ A 2 5 \_ S 2 7 (配列番号：181 および 265；または配列番号：349 および 433)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アン

50

チセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0831】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A81\_\_S26（配列番号：193および277；または配列番号：361および445）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

10

【0832】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A48\_\_S26（配列番号：205および289；または配列番号：373および457）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

20

【0833】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A82\_\_S36（配列番号：217および301；または配列番号：385および469）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0834】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A83\_\_S36（配列番号：229および313；または配列番号：397および481）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

30

【0835】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_562\_\_A84\_\_S36（配列番号：241および325；または配列番号：409および493）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

40

【0836】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A22\_\_S26（配列番号：170および254；または配列番号：338および422）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

50

n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0837】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 7 5 1 \_ A 2 5 \_ S 2 7 ( 配列番号：182および266；または配列番号：  
350および434)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、  
2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アン  
チセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそ  
れ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4  
n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0838】

10

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 7 5 1 \_ A 8 1 \_ S 2 6 ( 配列番号：194および278；または配列番号：  
362および446)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、  
2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アン  
チセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそ  
れ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4  
n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0839】

20

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 7 5 1 \_ A 4 8 \_ S 2 6 ( 配列番号：206および290；または配列番号：  
374および458)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、  
2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アン  
チセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそ  
れ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4  
n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0840】

30

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 7 5 1 \_ A 8 2 \_ S 3 6 ( 配列番号：218および302；または配列番号：  
386および470)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、  
2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アン  
チセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそ  
れ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4  
n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0841】

40

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 7 5 1 \_ A 8 3 \_ S 3 6 ( 配列番号：230および314；または配列番号：  
398および482)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、  
2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アン  
チセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそ  
れ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4  
n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0842】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 7 5 1 \_ A 8 4 \_ S 3 6 ( 配列番号：242および326；または配列番号：  
410および494)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、  
2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アン  
チセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそ  
れ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4  
n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0843】

50

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_  
HSF1\_\_755\_\_A22\_\_S26（配列番号：171および255；または配列番号：  
339および423）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、  
2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アン  
チセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそ  
れ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4  
ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0844】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_  
HSF1\_\_755\_\_A25\_\_S27（配列番号：183および267；または配列番号：  
351および435）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、  
2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アン  
チセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそ  
れ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4  
ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

10

【0845】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_  
HSF1\_\_755\_\_A81\_\_S26（配列番号：195および279；または配列番号：  
363および447）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、  
2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アン  
チセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそ  
れ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4  
ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

20

【0846】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_  
HSF1\_\_755\_\_A48\_\_S26（配列番号：207および291；または配列番号：  
375および459）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、  
2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アン  
チセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそ  
れ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4  
ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

30

【0847】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_  
HSF1\_\_755\_\_A82\_\_S36（配列番号：219および303；または配列番号：  
387および471）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、  
2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アン  
チセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそ  
れ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4  
ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0848】

40

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_  
HSF1\_\_755\_\_A83\_\_S36（配列番号：231および315；または配列番号：  
399および483）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、  
2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アン  
チセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそ  
れ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4  
ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0849】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_  
HSF1\_\_755\_\_A84\_\_S36（配列番号：243および327；または配列番号：

50

4 1 1 および 4 9 5 )、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0850】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_ H S F 1 \_ 8 4 6 \_ A 2 2 \_ S 2 6 (配列番号：173 および 257；または配列番号：341 および 425)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

10

【0851】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_ H S F 1 \_ 8 4 6 \_ A 2 5 \_ S 2 7 (配列番号：185 および 269；または配列番号：353 および 437)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

20

【0852】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_ H S F 1 \_ 8 4 6 \_ A 8 1 \_ S 2 6 (配列番号：197 および 281；または配列番号：365 および 449)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

30

【0853】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_ H S F 1 \_ 8 4 6 \_ A 4 8 \_ S 2 6 (配列番号：209 および 293；または配列番号：377 および 461)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0854】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_ H S F 1 \_ 8 4 6 \_ A 8 2 \_ S 3 6 (配列番号：221 および 305；または配列番号：389 および 473)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

40

【0855】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_ H S F 1 \_ 8 4 6 \_ A 8 3 \_ S 3 6 (配列番号：233 および 317；または配列番号：401 および 485)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含み、該アン

50



チセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0856】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_846\_\_A84\_\_S36（配列番号：245および329；または配列番号：413および497）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

10

【0857】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A22\_\_S26（配列番号：174および258；または配列番号：342および426）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0858】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A25\_\_S27（配列番号：186および270；または配列番号：354および438）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

20

【0859】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A81\_\_S26（配列番号：198および282；または配列番号：366および450）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

30

【0860】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A48\_\_S26（配列番号：210および294；または配列番号：378および462）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

40

【0861】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_A82\_\_S36（配列番号：222および306；または配列番号：390および474）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-

50

4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0862】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 1 3 6 0 \_ A 8 3 \_ S 3 6 ( 配列番号：234 および318；または配列番号  
：402 および486)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1  
、2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該ア  
ンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10または  
それ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-  
4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0863】

10

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 1 3 6 0 \_ A 8 4 \_ S 3 6 ( 配列番号：246 および330；または配列番号  
：414 および498)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1  
、2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該ア  
ンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10または  
それ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-  
4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0864】

20

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 2 0 3 0 \_ A 2 2 \_ S 2 6 ( 配列番号：175 および259；または配列番号  
：343 および427)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1  
、2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該ア  
ンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10または  
それ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-  
4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0865】

30

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 2 0 3 0 \_ A 2 5 \_ S 2 7 ( 配列番号：187 および271；または配列番号  
：355 および439)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1  
、2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該ア  
ンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10または  
それ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-  
4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0866】

40

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 2 0 3 0 \_ A 8 1 \_ S 2 6 ( 配列番号：199 および283；または配列番号  
：367 および451)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1  
、2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該ア  
ンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10または  
それ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-  
4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0867】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 2 0 3 0 \_ A 4 8 \_ S 2 6 ( 配列番号：211 および295；または配列番号  
：379 および463)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1  
、2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該ア  
ンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10または  
それ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-  
4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0868】

50

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_HSF1\_\_2030\_\_A82\_\_S36（配列番号：223および307；または配列番号：391および475）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4 ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0869】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_HSF1\_\_2030\_\_A83\_\_S36（配列番号：235および319；または配列番号：403および487）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4 ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

10

【0870】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_HSF1\_\_2030\_\_A84\_\_S36（配列番号：247および331；または配列番号：415および499）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4 ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

20

【0871】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_HSF1\_\_2034\_\_A22\_\_S26（配列番号：176および260；または配列番号：344および428）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4 ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

30

【0872】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_HSF1\_\_2034\_\_A25\_\_S27（配列番号：188および267；または配列番号：356および440）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4 ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

40

【0873】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_HSF1\_\_2034\_\_A81\_\_S26（配列番号：200および284；または配列番号：368および452）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4 ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0874】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_HSF1\_\_2034\_\_A48\_\_S26（配列番号：212および296；または配列番号

50

： 3 8 0 および 4 6 4 )、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【 0 8 7 5 】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が： h s \_ H S F 1 \_ 2 0 3 4 \_ A 8 2 \_ S 3 6 (配列番号： 2 2 4 および 3 0 8；または配列番号： 3 9 2 および 4 7 6)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

10

【 0 8 7 6 】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が： h s \_ H S F 1 \_ 2 0 3 4 \_ A 8 3 \_ S 3 6 (配列番号： 2 3 6 および 3 2 0；または配列番号： 4 0 4 および 4 8 8)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

20

【 0 8 7 7 】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が： h s \_ H S F 1 \_ 2 0 3 4 \_ A 8 4 \_ S 3 6 (配列番号： 2 4 8 および 3 3 2；または配列番号： 4 1 6 および 5 0 0)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【 0 8 7 8 】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が： h s \_ H S F 1 \_ 2 1 3 8 \_ A 2 2 \_ S 2 6 (配列番号： 1 7 7 および 2 6 1；または配列番号： 3 4 5 および 4 2 9)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

30

【 0 8 7 9 】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が： h s \_ H S F 1 \_ 2 1 3 8 \_ A 2 5 \_ S 2 7 (配列番号： 1 8 9 および 2 7 3；または配列番号： 3 5 7 および 4 4 1)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 またはそれ以上の n t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0 - 1、1 - 2、1 - 3、1 - 4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

40

【 0 8 8 0 】

センスおよびアンチセンス鎖を含む RNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が： h s \_ H S F 1 \_ 2 1 3 8 \_ A 8 1 \_ S 2 6 (配列番号： 2 0 1 および 2 8 5；または配列番号： 3 6 9 および 4 5 3)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 n t が異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含み、該ア

50

ンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0881】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A48\_\_S26（配列番号：213および297；または配列番号：381および465）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

10

【0882】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A82\_\_S36（配列番号：225および309；または配列番号：393および477）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

20

【0883】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A83\_\_S36（配列番号：237および321；または配列番号：405および489）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0884】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_A84\_\_S36（配列番号：249および333；または配列番号：417および501）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

30

【0885】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A22\_\_S26（配列番号：178および262；または配列番号：346および430）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

40

【0886】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_A25\_\_S27（配列番号：190および274；または配列番号：358および442）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-

50

4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0887】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 2 1 5 3 \_ A 8 1 \_ S 2 6 ( 配列番号：202および286；または配列番号  
：370および454)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1  
、2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該ア  
ンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10または  
それ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-  
4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0888】

10

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 2 1 5 3 \_ A 4 8 \_ S 2 6 ( 配列番号：214および298；または配列番号  
：382および466)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1  
、2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該ア  
ンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10または  
それ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-  
4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0889】

20

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 2 1 5 3 \_ A 8 2 \_ S 3 6 ( 配列番号：226および310；または配列番号  
：394および478)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1  
、2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該ア  
ンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10または  
それ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-  
4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0890】

30

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 2 1 5 3 \_ A 8 3 \_ S 3 6 ( 配列番号：238および322；または配列番号  
：406および490)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1  
、2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該ア  
ンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10または  
それ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-  
4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0891】

40

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 2 1 5 3 \_ A 8 4 \_ S 3 6 ( 配列番号：250および334；または配列番号  
：418および502)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1  
、2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該ア  
ンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10または  
それ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-  
4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0892】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNA i 剤であって、該アンチセンス鎖が：h s \_  
H S F 1 \_ 2 1 5 4 \_ A 2 2 \_ S 2 6 ( 配列番号：179および263；または配列番号  
：347および431)、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1  
、2または3 n t が異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該ア  
ンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10または  
それ以上のn t (またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-  
4 n t など) をさらに含む、RNA i 剤。

【0893】

50

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_HSF1\_\_2154\_\_A25\_\_S27（配列番号：191および275；または配列番号：359および443）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4 ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0894】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_HSF1\_\_2154\_\_A81\_\_S26（配列番号：203および287；または配列番号：371および455）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4 ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

10

【0895】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_HSF1\_\_2154\_\_A48\_\_S26（配列番号：215および299；または配列番号：383および467）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4 ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

20

【0896】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_HSF1\_\_2154\_\_A82\_\_S36（配列番号：227および311；または配列番号：395および479）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4 ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

30

【0897】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_HSF1\_\_2154\_\_A83\_\_S36（配列番号：239および323；または配列番号：407および491）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4 ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

40

【0898】

センスおよびアンチセンス鎖を含むRNAi剤であって、該アンチセンス鎖が：hs \_\_HSF1\_\_2154\_\_A84\_\_S36（配列番号：251および335；または配列番号：419および503）、またはその修飾または非修飾変異体のアンチセンス鎖と0、1、2または3 ntが異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含み、該アンチセンス鎖は、所望により0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10またはそれ以上のnt（またはそれらのあらゆる範囲、例えば、0-1、1-2、1-3、1-4 ntなど）をさらに含む、RNAi剤。

【0899】

1つの態様において、本開示は本明細書に示されたいかなる1つ以上のRNAi剤を含む。

50

## 【0900】

さらなる特定の態様

## 【0901】

H S F 1 に対する特定の R N A i 剤は、科学文献、例えば、R o s s i ら 2 0 0 6 C a n c e r R e s . 6 6 : 7 6 7 8 - 8 5 ; D o k l a d n y ら 2 0 0 8 A m . J . P a t h o l o g y 7 2 : 6 5 9 - 7 0 ; J a c o b s ら 2 0 0 7 J . B i o l . C h e m . 2 8 2 : 3 3 4 1 2 - 2 0 ; P a g e ら 2 0 0 6 M o l . B i o s y s t e m s 2 : 6 2 7 - 3 9 ; Z h a o ら 2 0 0 7 D i a b e t e s 5 6 : 1 4 3 6 - 1 4 4 4 ; および D u ら 2 0 0 9 J . C e l l . P h y s . 2 1 8 : 6 3 1 - 6 3 7 において記載されている。配列および修飾の両方において同一でない限り、本開示の組成物は、これらの R N A i 剤を含まない。

10

## 【0902】

他の特定の態様は、1、2、3、4 個またはそれ以上のこれらの R N A i 剤を含む組成物を含む。別の態様は、任意の単一の R N A i 剤を、それと重複する他の任意の R N A i 剤と共に含む組成物である。別の態様は、2、3、4 個またはそれ以上の重複しない H S F 1 R N A i 剤を含み、したがって、R N A 分子の異なる部分を標的とする。2 つ以上の R N A i 剤が使用されるとき、それらは同時に、または連続して投与することができる。

## 【0903】

別の特定の態様は、挙げられている任意の R N A i 剤のセンス鎖に対する少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチド（順番に同一）を含むセンス鎖、および同じ R N A i 剤のアンチセンス鎖に対する少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチド（順番に同一）を含むアンチセンス鎖を含む R N A i 剤を含む。別の態様において、組成物は、1、2、3、4 個またはそれ以上のこのような R N A i 剤を含む。

20

## 【0904】

1 つの態様において、組成物は、本明細書に記載されている R N A i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個の不一致で異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含むアンチセンス鎖を含む R N A i 剤を含む。

## 【0905】

1 つの態様において、組成物は、本明細書に記載されている R N A i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個の不一致で異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含むアンチセンス鎖を含む R N A i 剤を含む。

30

## 【0906】

別の態様において、組成物は、挙げられている 1 つの R N A i 剤のセンス鎖と 0、1、2 または 3 個の不一致で異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含むセンス鎖、および同じ R N A i 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個の不一致で異なっている少なくとも 1 5 個の連続したヌクレオチドを含むアンチセンス鎖を含む R N A i 剤を含む。

## 【0907】

「不一致」は、本明細書において、2 つの配列が最大にアラインされ、比較されているとき、塩基配列または長さの間の違いとして定義される。非限定的な例として、不一致は、違いが、一方の配列における特定の位置での塩基および他方の配列における対応する位置での塩基間（例えば、与えられた R N A i 剤および本明細書に記載されている R N A i 剤の配列間）で存在するとき数える。したがって、不一致は、例えば、一方の配列における位置が特定の塩基（例えば、A）を有し、他方の配列における対応する位置が異なる塩基（例えば、G、C または U）を有するとき数える。不一致はまた、例えば、一方の配列における位置が塩基（例えば、A）を有し、他方の配列における対応する位置が塩基を有さない（例えば、リン酸 - 糖骨格を有するが塩基を有さない脱塩基ヌクレオチドである位置）とき数える。いずれかの配列（またはセンスまたはアンチセンス鎖）における一本鎖ニックは、不一致として数えない。したがって、非限定的な例として、一方の配列が配列

40

50



A - Gを含むが、他方の配列がAおよびG間で一本鎖ニックを有する配列A - Gを含むとき不一致とは数えない。塩基修飾はまた、不一致とは考えない。一方の配列がCを含み、他方の配列が同じ位置で修飾されたC（例えば、2' - 修飾を有する）を含むとき、不一致は数えない。したがって、塩基の置換または変化以外のヌクレオチドの修飾は、不一致を構成しない。例えば、不一致は、Aであるヌクレオチドおよび5'修飾（例えば、図1に説明されているもの）および/または2' - 修飾を有するAであるヌクレオチド間で起こらない。不一致（塩基置換）の重要な特徴は、反対の鎖上の対応する塩基と塩基対ができないことである。したがって、UのTでの置換は不一致を構成しない。RNAヌクレオチドのDNAでの置換もまた、塩基が変化しない場合、不一致とみなされない。加えて、不一致の数を数えるとき、末端オーバーハング、例えば、「TT」または「UU」または「dTdT」または「sdTsdT」は数えず；「15個の連続したヌクレオチド」を計算するとき、末端「UU」または「dTdT」オーバーハングはまた含まない。これは、Elbashir et al., 2001 Nature 411: 494 - 498が、ジチミジンなどの末端ジヌクレオチドは標的認識に寄与しないことを示したためである。さらに、末端キャップ（例えば、5'または3'エンドキャップ）は不一致にカウントされずとはみなされない。

10

#### 【0908】

これらの態様において、不一致は、一方の配列の塩基が他方の配列の塩基と合わない位置として定義される。

20

#### 【0909】

別の態様において、組成物は、1、2、3、4個またはそれ以上のこのようなRNAi剤を含む。

#### 【0910】

別の態様において、組成物は、挙げられている1つのRNAi剤のセンス鎖と0、1、2または3個の不一致で異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含むセンス鎖、および同じRNAi剤のアンチセンス鎖と0、1、2または3個の不一致で異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含むアンチセンス鎖を含むRNAi剤を含む。

#### 【実施例】

#### 【0911】

実施例1. HSF1に対するRNAi剤の配列。

30

#### 【0912】

上記の表A1は、HSF1に対するRNAi剤の別称の配列番号に対する対応を示すリストを提供する。実際の配列は以下に提供される。

#### 【0913】

表1は、標的配列（アンチセンスおよびセンス）の配列を提供する。

#### 【0914】

表2は、HSF1に対するRNAi剤の非修飾変異体の例（アンチセンスおよびセンス）を提供する。

40

#### 【0915】

表3は、HSF1に対するRNAi剤の修飾変異体の例（アンチセンスおよびセンス）を提供する。7つの異なる化学的修飾フォーマットが、7つのヌクレオチド二本鎖配列に存在する。これらの各々では、二本鎖の接頭語がHSF1転写産物における位置（nt）を示す。したがって、hs\_\_HSF1\_\_562はHSF1転写産物のnt562から開始される。（したがって、同じ接頭語（例えば、hs\_\_HSF1\_\_562\_\_）をもつ全てのRNAi剤は、化学的修飾において異なっても、同じ核酸配列を有する。接尾語（例えば、A22\_\_S26）は、化学的修飾のセットを設計するために用いられるセットの特定のルールを示す。

#### 【0916】

実施例1A. HSF1 RNAi剤配列および標的配列。

50

## 【 0 9 1 7 】

表 1 . H S F 1 R N A i 剤 標 的 配 列。

## 【 0 9 1 8 】

提供されているのは、標的配列に対するアンチセンス ( A S ) およびセンス ( S ) 配列を伴った、H S F 1 R N A i 剤の別称、(そこでは、各々の配列の別称が h s \_ H S F 1 \_ \* で始まり、ここで、\* は各列に提供された別称である ; 例えば、「 1 7 5 \_ A 2 2 \_ S 2 6 」は「 h s \_ H S F 1 \_ 1 7 5 \_ A 2 2 \_ S 2 6 」と同じである、など)である。標的配列が D N A ( U の代わりに T がある D N A ヌクレオチド)として提示されることに注意。対応する R N A i 剤は対応する R N A ( T の代わりに U がある R N A ヌクレオチド)を含むであろう。R N A i 剤は、任意に、以下に修飾のセットの例として示されるように、いずれかのまたは両方の鎖上に、U U または T T 末端をさらに含むことができ、さらに修飾を含むことができる。

10

## 【 0 9 1 9 】

種々の態様において、「表 1 の R N A i 剤 ( と配列 ) 」、「第一の鎖および第二の鎖を含む R N A i 剤であって、第一の配列が表 1 の鎖の配列を含む ( または、である ) R N A i 剤」および同様のものに関連する言い回しは、R N A i 剤の鎖が、開示された D N A 配列に対応する R N A 配列を含む ( または、有する ) ことを示す。例えば、以下の表 1 を参照すると、R N A i 剤 ( 二本鎖 ) 1 7 5 \_ A 2 2 \_ S 2 6 が U C C A U C U C G A G C A A G G A G G の R N A 配列を有する一本鎖 ( 配列番号 : 5 1 4 ) および C C U C C U U G C U C G A G A U G G A の R N A 配列を有する一本鎖 ( 配列番号 : 5 1 5 ) を含むであろう。これらの標的配列に対応する R N A i 剤の例を、表 2 に提供する。

20

【表 2 - 1】

表1. HSF1 RNAi 剤標的配列

別称	元のアンチセンス配列	配列番号	元のセンス配列	配列番号
175_A22_S26	TCCATCTCGAGCAAGG AGG	12	CCTCCTTGCTCGAGATG GA	96
175_A25_S27	TCCATCTCGAGCAAGG AGG	24	CCTCCTTGCTCGAGATG GA	108
175_A81_S26	TCCATCTCGAGCAAGG AGG	36	CCTCCTTGCTCGAGATG GA	120
175_A48_S26	TCCATCTCGAGCAAGG AGG	48	CCTCCTTGCTCGAGATG GA	132
175_A82_S36	TCCATCTCGAGCAAGG AGG	60	CCTCCTTGCTCGAGATG GA	144
175_A83_S36	TCCATCTCGAGCAAGG AGG	72	CCTCCTTGCTCGAGATG GA	156
175_A84_S36	TCCATCTCGAGCAAGG AGG	84	CCTCCTTGCTCGAGATG GA	168
517_A22_S26	TTGATGTTCTCAAGGA GCT	4	AGCTCCTTGAGAACATC AA	88
517_A25_S27	TTGATGTTCTCAAGGA GCT	16	AGCTCCTTGAGAACATC AA	100
517_A81_S26	TTGATGTTCTCAAGGA GCT	28	AGCTCCTTGAGAACATC AA	112
517_A48_S26	TTGATGTTCTCAAGGA GCT	40	AGCTCCTTGAGAACATC AA	124
517_A82_S36	TTGATGTTCTCAAGGA GCT	52	AGCTCCTTGAGAACATC AA	136
517_A83_S36	TTGATGTTCTCAAGGA GCT	64	AGCTCCTTGAGAACATC AA	148
517_A84_S36	TTGATGTTCTCAAGGA GCT	76	AGCTCCTTGAGAACATC AA	160
562_A22_S26	TTTATGTCTTCACTCT TCA	1	TGAAGAGTGAAGACATA AA	85
562_A25_S27	TTTATGTCTTCACTCT TCA	13	TGAAGAGTGAAGACATA AA	97
562_A81_S26	TTTATGTCTTCACTCT TCA	25	TGAAGAGTGAAGACATA AA	109

10

20

30

40

【表 2 - 2】

562_A48_S26	TTTATGTCTTCACTCT TCA	37	TGAAGAGTGAAGACATA AA	121
562_A82_S36	TTTATGTCTTCACTCT TCA	49	TGAAGAGTGAAGACATA AA	133
562_A83_S36	TTTATGTCTTCACTCT TCA	61	TGAAGAGTGAAGACATA AA	145
562_A84_S36	TTTATGTCTTCACTCT TCA	73	TGAAGAGTGAAGACATA AA	157
751_A22_S26	ATCAGGAACTGAATGA GCT	2	AGCTCATTCAAGTTCCTG AT	86
751_A25_S27	ATCAGGAACTGAATGA GCT	14	AGCTCATTCAAGTTCCTG AT	98
751_A81_S26	ATCAGGAACTGAATGA GCT	26	AGCTCATTCAAGTTCCTG AT	110
751_A48_S26	ATCAGGAACTGAATGA GCT	38	AGCTCATTCAAGTTCCTG AT	122
751_A82_S36	ATCAGGAACTGAATGA GCT	50	AGCTCATTCAAGTTCCTG AT	134
751_A83_S36	ATCAGGAACTGAATGA GCT	62	AGCTCATTCAAGTTCCTG AT	146
751_A84_S36	ATCAGGAACTGAATGA GCT	74	AGCTCATTCAAGTTCCTG AT	158
755_A22_S26	TGAGATCAGGAACTGA ATG	3	CATTCAGTTCCTGATCT CA	87
755_A25_S27	TGAGATCAGGAACTGA ATG	15	CATTCAGTTCCTGATCT CA	99
755_A81_S26	TGAGATCAGGAACTGA ATG	27	CATTCAGTTCCTGATCT CA	111
755_A48_S26	TGAGATCAGGAACTGA ATG	39	CATTCAGTTCCTGATCT CA	123
755_A82_S36	TGAGATCAGGAACTGA ATG	51	CATTCAGTTCCTGATCT CA	135
755_A83_S36	TGAGATCAGGAACTGA ATG	63	CATTCAGTTCCTGATCT CA	147
755_A84_S36	TGAGATCAGGAACTGA ATG	75	CATTCAGTTCCTGATCT CA	159

10

20

30

40

【表 2 - 3】

846_A22_S26	TATACTTGGGCATGGA ATG	5	CATTCCATGCCCAAGTA TA	89
846_A25_S27	TATACTTGGGCATGGA ATG	17	CATTCCATGCCCAAGTA TA	101
846_A81_S26	TATACTTGGGCATGGA ATG	29	CATTCCATGCCCAAGTA TA	113
846_A48_S26	TATACTTGGGCATGGA ATG	41	CATTCCATGCCCAAGTA TA	125
846_A82_S36	TATACTTGGGCATGGA ATG	53	CATTCCATGCCCAAGTA TA	137
846_A83_S36	TATACTTGGGCATGGA ATG	65	CATTCCATGCCCAAGTA TA	149
846_A84_S36	TATACTTGGGCATGGA ATG	77	CATTCCATGCCCAAGTA TA	161
1360_A22_S26	TTATCCAGGTTGGAGT CCA	6	TGGACTCCAACCTGGAT AA	90
1360_A25_S27	TTATCCAGGTTGGAGT CCA	18	TGGACTCCAACCTGGAT AA	102
1360_A81_S26	TTATCCAGGTTGGAGT CCA	30	TGGACTCCAACCTGGAT AA	114
1360_A48_S26	TTATCCAGGTTGGAGT CCA	42	TGGACTCCAACCTGGAT AA	126
1360_A82_S36	TTATCCAGGTTGGAGT CCA	54	TGGACTCCAACCTGGAT AA	138
1360_A83_S36	TTATCCAGGTTGGAGT CCA	66	TGGACTCCAACCTGGAT AA	150
1360_A84_S36	TTATCCAGGTTGGAGT CCA	78	TGGACTCCAACCTGGAT AA	162
2030_A22_S26	ATTCTGACTATGAACA ACC	7	GGTTGTTTCATAGTCAGA AT	91
2030_A25_S27	ATTCTGACTATGAACA ACC	19	GGTTGTTTCATAGTCAGA AT	103
2030_A81_S26	ATTCTGACTATGAACA ACC	31	GGTTGTTTCATAGTCAGA AT	115
2030_A48_S26	ATTCTGACTATGAACA ACC	43	GGTTGTTTCATAGTCAGA AT	127

10

20

30

40

【表 2 - 4】

2030_A82_S36	ATTCTGACTATGAACA ACC	55	GGTTGTTTCATAGTCAGA AT	139
2030_A83_S36	ATTCTGACTATGAACA ACC	67	GGTTGTTTCATAGTCAGA AT	151
2030_A84_S36	ATTCTGACTATGAACA ACC	79	GGTTGTTTCATAGTCAGA AT	163
2034_A22_S26	TACAATTCTGACTATG AAC	8	GTTTCATAGTCAGAATTG TA	92
2034_A25_S27	TACAATTCTGACTATG AAC	20	GTTTCATAGTCAGAATTG TA	104
2034_A81_S26	TACAATTCTGACTATG AAC	32	GTTTCATAGTCAGAATTG TA	116
2034_A48_S26	TACAATTCTGACTATG AAC	44	GTTTCATAGTCAGAATTG TA	128
2034_A82_S36	TACAATTCTGACTATG AAC	56	GTTTCATAGTCAGAATTG TA	140
2034_A83_S36	TACAATTCTGACTATG AAC	68	GTTTCATAGTCAGAATTG TA	152
2034_A84_S36	TACAATTCTGACTATG AAC	80	GTTTCATAGTCAGAATTG TA	164
2138_A22_S26	TCTGTTTATAGATCTC TGC	9	GCAGAGATCTATAAACA GA	93
2138_A25_S27	TCTGTTTATAGATCTC TGC	21	GCAGAGATCTATAAACA GA	105
2138_A81_S26	TCTGTTTATAGATCTC TGC	33	GCAGAGATCTATAAACA GA	117
2138_A48_S26	TCTGTTTATAGATCTC TGC	45	GCAGAGATCTATAAACA GA	129
2138_A82_S36	TCTGTTTATAGATCTC TGC	57	GCAGAGATCTATAAACA GA	141
2138_A83_S36	TCTGTTTATAGATCTC TGC	69	GCAGAGATCTATAAACA GA	153
2138_A84_S36	TCTGTTTATAGATCTC TGC	81	GCAGAGATCTATAAACA GA	165
2153_A22_S26	TTAGCATAGAGCCTGT CTG	10	CAGACAGGCTCTATGCT AA	94

10

20

30

40

【表 2 - 5】

2153_A25_S27	TTAGCATAGAGCCTGT CTG	22	CAGACAGGCTCTATGCT AA	106
2153_A81_S26	TTAGCATAGAGCCTGT CTG	34	CAGACAGGCTCTATGCT AA	118
2153_A48_S26	TTAGCATAGAGCCTGT CTG	46	CAGACAGGCTCTATGCT AA	130
2153_A82_S36	TTAGCATAGAGCCTGT CTG	58	CAGACAGGCTCTATGCT AA	142
2153_A83_S36	TTAGCATAGAGCCTGT CTG	70	CAGACAGGCTCTATGCT AA	154
2153_A84_S36	TTAGCATAGAGCCTGT CTG	82	CAGACAGGCTCTATGCT AA	166
2154_A22_S26	TTTAGCATAGAGCCTG TCT	11	AGACAGGCTCTATGCTA AA	95
2154_A25_S27	TTTAGCATAGAGCCTG TCT	23	AGACAGGCTCTATGCTA AA	107
2154_A81_S26	TTTAGCATAGAGCCTG TCT	35	AGACAGGCTCTATGCTA AA	119
2154_A48_S26	TTTAGCATAGAGCCTG TCT	47	AGACAGGCTCTATGCTA AA	131
2154_A82_S36	TTTAGCATAGAGCCTG TCT	59	AGACAGGCTCTATGCTA AA	143
2154_A83_S36	TTTAGCATAGAGCCTG TCT	71	AGACAGGCTCTATGCTA AA	155
2154_A84_S36	TTTAGCATAGAGCCTG TCT	83	AGACAGGCTCTATGCTA AA	167

10

20

30

## 【0920】

実施例 1 B . H S F 1 R N A i 剤配列 ( 非修飾 )

## 【0921】

表 2 . H S F 1 R N A i 剤配列 ( 非修飾の例 )

## 【0922】

提供されているのは、別称およびRNAi剤の非修飾配列、(そこでは、各々の配列の別称がhs\_\_HSF1\_\_\*で始まり、ここで、\*は各列に提供された別称である；例えば、「175\_\_A22\_\_S26」は「hs\_\_HSF1\_\_175\_\_A22\_\_S26」と同じである、など)である。

【表 3 - 1】

表 2. 非修飾変異体

別称	元のアンチセンス配列 (一般的なRNA一覧)	配列番号	元のセンス配列 (一般的なRNA一覧)	配列番号
175_A22_S26	UCCAUCUCGAGCAAGGA GG	180	CCUCCUUGCUCGAGAU GGA	264
175_A25_S27	UCCAUCUCGAGCAAGGA GG	192	CCUCCUUGCUCGAGAU GGA	276
175_A81_S26	UCCAUCUCGAGCAAGGA GG	204	CCUCCUUGCUCGAGAU GGA	288
175_A48_S26	UCCAUCUCGAGCAAGGA GG	216	CCUCCUUGCUCGAGAU GGA	300
175_A82_S36	UCCAUCUCGAGCAAGGA GG	228	CCUCCUUGCUCGAGAU GGA	312
175_A83_S36	UCCAUCUCGAGCAAGGA GG	240	CCUCCUUGCUCGAGAU GGA	324
175_A84_S36	UCCAUCUCGAGCAAGGA GG	252	CCUCCUUGCUCGAGAU GGA	336
517_A22_S26	UUGAUGUUCUCAAGGAG CU	172	AGCUCCUUGAGAACA CAA	256
517_A25_S27	UUGAUGUUCUCAAGGAG CU	184	AGCUCCUUGAGAACA CAA	268
517_A81_S26	UUGAUGUUCUCAAGGAG CU	196	AGCUCCUUGAGAACA CAA	280
517_A48_S26	UUGAUGUUCUCAAGGAG CU	208	AGCUCCUUGAGAACA CAA	292
517_A82_S36	UUGAUGUUCUCAAGGAG CU	220	AGCUCCUUGAGAACA CAA	304
517_A83_S36	UUGAUGUUCUCAAGGAG CU	232	AGCUCCUUGAGAACA CAA	316
517_A84_S36	UUGAUGUUCUCAAGGAG CU	244	AGCUCCUUGAGAACA CAA	328
562_A22_S26	UUUAUGUCUUCACUCUU CA	169	UGAAGAGUGAAGACA AAA	253
562_A25_S27	UUUAUGUCUUCACUCUU CA	181	UGAAGAGUGAAGACA AAA	265

10

20

30

40



【表 3 - 2】

562_A81_S26	UUUAUGUCUUCACUCUU CA	193	UGAAGAGUGAAGACAU AAA	277
562_A48_S26	UUUAUGUCUUCACUCUU CA	205	UGAAGAGUGAAGACAU AAA	289
562_A82_S36	UUUAUGUCUUCACUCUU CA	217	UGAAGAGUGAAGACAU AAA	301
562_A83_S36	UUUAUGUCUUCACUCUU CA	229	UGAAGAGUGAAGACAU AAA	313
562_A84_S36	UUUAUGUCUUCACUCUU CA	241	UGAAGAGUGAAGACAU AAA	325
751_A22_S26	AUCAGGAACUGAAUGAG CU	170	AGCUCAUUCAGUUCCU GAU	254
751_A25_S27	AUCAGGAACUGAAUGAG CU	182	AGCUCAUUCAGUUCCU GAU	266
751_A81_S26	AUCAGGAACUGAAUGAG CU	194	AGCUCAUUCAGUUCCU GAU	278
751_A48_S26	AUCAGGAACUGAAUGAG CU	206	AGCUCAUUCAGUUCCU GAU	290
751_A82_S36	AUCAGGAACUGAAUGAG CU	218	AGCUCAUUCAGUUCCU GAU	302
751_A83_S36	AUCAGGAACUGAAUGAG CU	230	AGCUCAUUCAGUUCCU GAU	314
751_A84_S36	AUCAGGAACUGAAUGAG CU	242	AGCUCAUUCAGUUCCU GAU	326
755_A22_S26	UGAGAUUCAGGAACUGAA UG	171	CAUUCAGUUCCUGAUC UCA	255
755_A25_S27	UGAGAUUCAGGAACUGAA UG	183	CAUUCAGUUCCUGAUC UCA	267
755_A81_S26	UGAGAUUCAGGAACUGAA UG	195	CAUUCAGUUCCUGAUC UCA	279
755_A48_S26	UGAGAUUCAGGAACUGAA UG	207	CAUUCAGUUCCUGAUC UCA	291
755_A82_S36	UGAGAUUCAGGAACUGAA UG	219	CAUUCAGUUCCUGAUC UCA	303
755_A83_S36	UGAGAUUCAGGAACUGAA UG	231	CAUUCAGUUCCUGAUC UCA	315

10

20

30

40

【表 3 - 3】

755_A84_S36	UGAGAUCAGGAACUGAA UG	243	CAUUCAGUCCUGAUC UCA	327
846_A22_S26	UAUACUUGGGCAUGGAA UG	173	CAUUCCAUGCCCAAGU AUA	257
846_A25_S27	UAUACUUGGGCAUGGAA UG	185	CAUUCCAUGCCCAAGU AUA	269
846_A81_S26	UAUACUUGGGCAUGGAA UG	197	CAUUCCAUGCCCAAGU AUA	281
846_A48_S26	UAUACUUGGGCAUGGAA UG	209	CAUUCCAUGCCCAAGU AUA	293
846_A82_S36	UAUACUUGGGCAUGGAA UG	221	CAUUCCAUGCCCAAGU AUA	305
846_A83_S36	UAUACUUGGGCAUGGAA UG	233	CAUUCCAUGCCCAAGU AUA	317
846_A84_S36	UAUACUUGGGCAUGGAA UG	245	CAUUCCAUGCCCAAGU AUA	329
1360_A22_S26	UUAUCCAGGUUGGAGUC CA	174	UGGACUCCAACCUGGA UAA	258
1360_A25_S27	UUAUCCAGGUUGGAGUC CA	186	UGGACUCCAACCUGGA UAA	270
1360_A81_S26	UUAUCCAGGUUGGAGUC CA	198	UGGACUCCAACCUGGA UAA	282
1360_A48_S26	UUAUCCAGGUUGGAGUC CA	210	UGGACUCCAACCUGGA UAA	294
1360_A82_S36	UUAUCCAGGUUGGAGUC CA	222	UGGACUCCAACCUGGA UAA	306
1360_A83_S36	UUAUCCAGGUUGGAGUC CA	234	UGGACUCCAACCUGGA UAA	318
1360_A84_S36	UUAUCCAGGUUGGAGUC CA	246	UGGACUCCAACCUGGA UAA	330
2030_A22_S26	AUUCUGACUAUGAACAA CC	175	GGUUGUUCAUAGUCAG AAU	259
2030_A25_S27	AUUCUGACUAUGAACAA CC	187	GGUUGUUCAUAGUCAG AAU	271
2030_A81_S26	AUUCUGACUAUGAACAA CC	199	GGUUGUUCAUAGUCAG AAU	283

10

20

30

40

【表 3 - 4】

2030_A48_S26	AUUCUGACUAUGAACAA CC	211	GGUUGUUCAUAGUCAG AAU	295
2030_A82_S36	AUUCUGACUAUGAACAA CC	223	GGUUGUUCAUAGUCAG AAU	307
2030_A83_S36	AUUCUGACUAUGAACAA CC	235	GGUUGUUCAUAGUCAG AAU	319
2030_A84_S36	AUUCUGACUAUGAACAA CC	247	GGUUGUUCAUAGUCAG AAU	331
2034_A22_S26	UACAAUUCUGACUAUGA AC	176	GUUCAUAGUCAGAAUU GUA	260
2034_A25_S27	UACAAUUCUGACUAUGA AC	188	GUUCAUAGUCAGAAUU GUA	272
2034_A81_S26	UACAAUUCUGACUAUGA AC	200	GUUCAUAGUCAGAAUU GUA	284
2034_A48_S26	UACAAUUCUGACUAUGA AC	212	GUUCAUAGUCAGAAUU GUA	296
2034_A82_S36	UACAAUUCUGACUAUGA AC	224	GUUCAUAGUCAGAAUU GUA	308
2034_A83_S36	UACAAUUCUGACUAUGA AC	236	GUUCAUAGUCAGAAUU GUA	320
2034_A84_S36	UACAAUUCUGACUAUGA AC	248	GUUCAUAGUCAGAAUU GUA	332
2138_A22_S26	UCUGUUUAUAGAUCUCU GC	177	GCAGAGAUCUAUAAAC AGA	261
2138_A25_S27	UCUGUUUAUAGAUCUCU GC	189	GCAGAGAUCUAUAAAC AGA	273
2138_A81_S26	UCUGUUUAUAGAUCUCU GC	201	GCAGAGAUCUAUAAAC AGA	285
2138_A48_S26	UCUGUUUAUAGAUCUCU GC	213	GCAGAGAUCUAUAAAC AGA	297
2138_A82_S36	UCUGUUUAUAGAUCUCU GC	225	GCAGAGAUCUAUAAAC AGA	309
2138_A83_S36	UCUGUUUAUAGAUCUCU GC	237	GCAGAGAUCUAUAAAC AGA	321
2138_A84_S36	UCUGUUUAUAGAUCUCU GC	249	GCAGAGAUCUAUAAAC AGA	333

10

20

30

40

【表 3 - 5】

2153_A22_S26	UUAGCAUAGAGCCUGUC UG	178	CAGACAGGCUCUAUGC UAA	262
2153_A25_S27	UUAGCAUAGAGCCUGUC UG	190	CAGACAGGCUCUAUGC UAA	274
2153_A81_S26	UUAGCAUAGAGCCUGUC UG	202	CAGACAGGCUCUAUGC UAA	286
2153_A48_S26	UUAGCAUAGAGCCUGUC UG	214	CAGACAGGCUCUAUGC UAA	298
2153_A82_S36	UUAGCAUAGAGCCUGUC UG	226	CAGACAGGCUCUAUGC UAA	310
2153_A83_S36	UUAGCAUAGAGCCUGUC UG	238	CAGACAGGCUCUAUGC UAA	322
2153_A84_S36	UUAGCAUAGAGCCUGUC UG	250	CAGACAGGCUCUAUGC UAA	334
2154_A22_S26	UUUAGCAUAGAGCCUGU CU	179	AGACAGGCUCUAUGCU AAA	263
2154_A25_S27	UUUAGCAUAGAGCCUGU CU	191	AGACAGGCUCUAUGCU AAA	275
2154_A81_S26	UUUAGCAUAGAGCCUGU CU	203	AGACAGGCUCUAUGCU AAA	287
2154_A48_S26	UUUAGCAUAGAGCCUGU CU	215	AGACAGGCUCUAUGCU AAA	299
2154_A82_S36	UUUAGCAUAGAGCCUGU CU	227	AGACAGGCUCUAUGCU AAA	311
2154_A83_S36	UUUAGCAUAGAGCCUGU CU	239	AGACAGGCUCUAUGCU AAA	323
2154_A84_S36	UUUAGCAUAGAGCCUGU CU	251	AGACAGGCUCUAUGCU AAA	335

10

20

30

## 【0923】

表 2 中の配列が様々な RNA i 剤のセンスおよびアンチセンス鎖の H S F 1 部分を示すことに注意。各々の鎖は、表 3 に示すように、1 つまたは両方の 3' 末端に UU ジヌクレオチドをさらに含むことができる。

## 【0924】

実施例 1 C . H S F 1 RNA i 剤配列 ( 修飾 ) 。

## 【0925】

表 3 . H S F 1 RNA i 剤配列 ( 修飾の例 )

40

## 【0926】

提供されているのは、H S F 1 RNA i 剤の修飾変異体の例および別称である。いくつかの RNA i 剤二本鎖の各々は、7 つの異なる化学修飾フォーマットで存在する。略号は以下の通りである：

0 0 2 DNA

0 0 4 2' Ome

0 0 5 2' MOE

## 【0927】

したがって、U 0 0 4 は 2' Ome 修飾をもつ U 塩基をもつヌクレオチドを示し；U 0 0 2 は DNA である U 塩基をもつヌクレオチドを示し；U 0 0 5 は 2' MOE 修飾をもつ

50

U塩基をもつ塩基を示す。同様に、他のヌクレオチドが修飾される、例えば、C 0 0 4 は C 塩基および 2' O m e 修飾をもつヌクレオチドを示す。修飾ヌクレオチドの例は図 1 に示される。表 3 中の配列もまた、U U ジヌクレオチド；これは H S F 1 遺伝子の部分ではない、を含むことに注意。

【表 4 - 1】

表 3. 修飾変異体の例

別称	アンチセンス鎖 (短い一覧)	配列番号	センス鎖 (短い一覧)	配列番号
175_A22_S26	UCC004 AUCUCGAGC004 AAGGAGGU004 U004	348	C004 C004 U004 C004 C00 4 U004 U004 GC004 U004 C004 GAGAU004 GGAU004 U004	432
175_A25_S27	UCCAUCUCGAGCAAGGA GGU004 U004	360	CCUCCUUGCUCGAGAUGG AU004 U004	444
175_A81_S26	UCC004 AU004 C004 U00 4 C004 GAGC004 AAGGA GGU004 U004	372	C004 C004 U004 C004 C00 4 U004 U004 GC004 U004 C004 GAGAU004 GGAU004 U004	456
175_A48_S26	U002 CC004 AUCUCGAG C004 AAGGAGGU004 U00 4	384	C004 C004 U004 C004 C00 4 U004 U004 GC004 U004 C004 GAGAU004 GGAU004 U004	468
175_A82_S36	U002 CC004 AUCUCGAG C004 AAGGAG005 G005 U004 U004	396	C005 C005 UC004 CUUG00 4 CUCG004 AGA004 UGG0 05 A005 U004 U004	480
175_A83_S36	U002 CC004 AUCU004 C GA004 GCAAG004 GAG00 5 G005 U004 U004	408	C005 C005 UC004 CUUG00 4 CUCG004 AGA004 UGG0 05 A005 U004 U004	492
175_A84_S36	U002 CC005 AUCU005 C GA005 GCAAG005 GAG00 5 G005 U004 U004	420	C005 C005 UC004 CUUG00 4 CUCG004 AGA004 UGG0 05 A005 U004 U004	504

10

20

30

【表 4 - 2】

517_A22_S26	UUGAUGUUCUC004 AAG GAGCUU004 U004	340	AGC004 U004 C004 C004 U004 U004 GAGAAC004 A U004 C004 AAU004 U004	424
517_A25_S27	UUGAUGUUCUCAAGGAG CUU004 U004	352	AGCUCCUUGAGAACAUCA AU004 U004	436
517_A81_S26	UUGAU004 GU004 U004 C004 U004 C004 AAGGA GC004 U004 U004 U004	364	AGC004 U004 C004 C004 U004 U004 GAGAAC004 A U004 C004 AAU004 U004	448
517_A48_S26	U002 UGAUGUUCUC004 AAGGAGCUU004 U004	376	AGC004 U004 C004 C004 U004 U004 GAGAAC004 A U004 C004 AAU004 U004	460
517_A82_S36	U002 UGAUGUUCUC004 AAGGAGC005 U005 U004 U004	388	A005 G005 CU004 CCUU00 4 GAGA004 ACA004 UCA0 05 A005 U004 U004	472
517_A83_S36	U002 UG004 AUGU004 U CU004 CAAGG004 AGC00 5 U005 U004 U004	400	A005 G005 CU004 CCUU00 4 GAGA004 ACA004 UCA0 05 A005 U004 U004	484
517_A84_S36	U002 UG005 AUGU005 U CU005 CAAGG005 AGC00 5 U005 U004 U004	412	A005 G005 CU004 CCUU00 4 GAGA004 ACA004 UCA0 05 A005 U004 U004	496
562_A22_S26	UUU004 AUGUCUUC004 ACUCUUC004 AU004 U00 4	337	U004 GAAGAGU004 GAAG AC004 AU004 AAAU004 U0 04	421
562_A25_S27	UUUAUGUCUUCACUCUU CAU004 U004	349	UGAAGAGUGAAGACAUAA AU004 U004	433
562_A81_S26	UUU004 AU004 GU004 C0 04 U004 U004 C004 ACU C004 U004 U004 C004 AU 004 U004	361	U004 GAAGAGU004 GAAG AC004 AU004 AAAU004 U0 04	445

10

20

30

【表 4 - 3】

562_A48_S26	U002 UU004 AUGUCUUC0 04 ACUCUUC004 AU004 U004	373	U004 GAAGAGU004 GAAG AC004 AU004 AAAU004 U0 04	457
562_A82_S36	U002 UU004 AUGUCUUC0 04 ACUCUUC005 A005 U 004 U004	385	U005 G005 AA004 GAGU00 4 GAAG004 ACA004 UAA0 05 A005 U004 U004	469
562_A83_S36	U002 UU004 AUGU004 C UU004 CACUC004 UUC00 5 A005 U004 U004	397	U005 G005 AA004 GAGU00 4 GAAG004 ACA004 UAA0 05 A005 U004 U004	481
562_A84_S36	U002 UU005 AUGU005 C UU005 CACUC005 UUC00 5 A005 U004 U004	409	U005 G005 AA004 GAGU00 4 GAAG004 ACA004 UAA0 05 A005 U004 U004	493
751_A22_S26	AUC004 AGGAACUGAAU GAGCUU004 U004	338	AGC004 U004 C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 U004 U004	422
751_A25_S27	AUCAGGAACUGAAUGAG CUU004 U004	350	AGCUCAUUCAGUUCCUGA UU004 U004	434
751_A81_S26	AUC004 AGGAAC004 U00 4 GAAUGAGC004 U004 U 004 U004	362	AGC004 U004 C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 U004 U004	446
751_A48_S26	A002 UC004 AGGAACUG AAUGAGCUU004 U004	374	AGC004 U004 C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 U004 U004	458
751_A82_S36	A002 UC004 AGGAACUG AAUGAGC005 U005 U004 U004	386	A005 G005 CU004 CAUU00 4 CAGU004 UCC004 UGA0 05 U005 U004 U004	470
751_A83_S36	A002 UC004 AGGA004 A CU004 GAAUG004 AGC00 5 U005 U004 U004	398	A005 G005 CU004 CAUU00 4 CAGU004 UCC004 UGA0 05 U005 U004 U004	482

10

20

30

【表 4 - 4】

751_A84_S36	A002 UC005 AGGA005 A CU005 GAAUG005 AGC00 5 U005 U004 U004	410	A005 G005 CU004 CAUU00 4 CAGU004 UCC004 UGA0 05 U005 U004 U004	494
755_A22_S26	UGAGAUC004 AGGAACU GAAUGU004 U004	339	C004 AU004 U004 C004 A GU004 U004 C004 C004 U0 04 GAU004 C004 U004 C00 4 AU004 U004	423
755_A25_S27	UGAGAUCAGGAACUGAA UGU004 U004	351	CAUUCAGUCCUGAUCUC AU004 U004	435
755_A81_S26	UGAGAU004 C004 AGGA ACUGAAU004 GU004 U00 4	363	C004 AU004 U004 C004 A GU004 U004 C004 C004 U0 04 GAU004 C004 U004 C00 4 AU004 U004	447
755_A48_S26	U002 GAGAUC004 AGGA ACUGAAUGU004 U004	375	C004 AU004 U004 C004 A GU004 U004 C004 C004 U0 04 GAU004 C004 U004 C00 4 AU004 U004	459
755_A82_S36	U002 GAGAUC004 AGGA ACUGAAU005 G005 U004 U004	387	C005 A005 UU004 CAGU00 4 UCCU004 GAU004 CUC0 05 A005 U004 U004	471
755_A83_S36	U002 GA004 GAUC004 A GG004 AACUG004 AAU00 5 G005 U004 U004	399	C005 A005 UU004 CAGU00 4 UCCU004 GAU004 CUC0 05 A005 U004 U004	483
755_A84_S36	U002 GA005 GAUC005 A GG005 AACUG005 AAU00 5 G005 U004 U004	411	C005 A005 UU004 CAGU00 4 UCCU004 GAU004 CUC0 05 A005 U004 U004	495
846_A22_S26	U004 AU004 ACUUGGGC0 04 AUGGAAUGU004 U004	341	C004 AU004 U004 C004 C0 04 AU004 GC004 C004 C00 4 AAGU004 AU004 AU004 U004	425

10

20

30



【表 4 - 5】

846_A25_S27	UAUACUUGGGCAUGGAA UGU004 U004	353	CAUUCCAUGCCCAAGUUAU AU004 U004	437
846_A81_S26	UAU004 AC004 U004 U00 4 GGGC004 AUGGAAU004 GU004 U004	365	C004 AU004 U004 C004 C0 04 AU004 GC004 C004 C00 4 AAGU004 AU004 AU004 U004	449
846_A48_S26	U002 AU004 ACUUGGGC0 04 AUGGAAUGU004 U004	377	C004 AU004 U004 C004 C0 04 AU004 GC004 C004 C00 4 AAGU004 AU004 AU004 U004	461
846_A82_S36	U002 AU004 ACUUGGGC0 04 AUGGAAU005 G005 U 004 U004	389	C005 A005 UU004 CCAU00 4 GCCC004 AAG004 UAU0 05 A005 U004 U004	473
846_A83_S36	U002 AU004 ACUU004 G GG004 CAUGG004 AAU00 5 G005 U004 U004	401	C005 A005 UU004 CCAU00 4 GCCC004 AAG004 UAU0 05 A005 U004 U004	485
846_A84_S36	U002 AU005 ACUU005 G GG005 CAUGG005 AAU00 5 G005 U004 U004	413	C005 A005 UU004 CCAU00 4 GCCC004 AAG004 UAU0 05 A005 U004 U004	497
1360_A22_S26	UU004 AUCC004 AGGUU GGAGUCC004 AU004 U00 4	342	U004 GGAC004 U004 C004 C004 AAC004 C004 U004 GGAU004 AAU004 U004	426
1360_A25_S27	UUAUCCAGGUUGGAGUC CAU004 U004	354	UGGACUCCAACCUGGAUA AU004 U004	438
1360_A81_S26	UUAU004 C004 C004 AG GU004 U004 GGAGU004 C004 C004 AU004 U004	366	U004 GGAC004 U004 C004 C004 AAC004 C004 U004 GGAU004 AAU004 U004	450
1360_A48_S26	U002 U004 AUCC004 AG GUUGGAGUCC004 AU004 U004	378	U004 GGAC004 U004 C004 C004 AAC004 C004 U004 GGAU004 AAU004 U004	462

10

20

30

【表 4 - 6】

1360_A82_S36	U002 U004 AUCC004 AG GUUGGAGUCC005 A005 U004 U004	390	U005 G005 GA004 CUCC00 4 AACC004 UGG004 AUA0 05 A005 U004 U004	474
1360_A83_S36	U002 UA004 UCCA004 G GU004 UGGAG004 UCC00 5 A005 U004 U004	402	U005 G005 GA004 CUCC00 4 AACC004 UGG004 AUA0 05 A005 U004 U004	486
1360_A84_S36	U002 UA005 UCCA005 G GU005 UGGAG005 UCC00 5 A005 U004 U004	414	U005 G005 GA004 CUCC00 4 AACC004 UGG004 AUA0 05 A005 U004 U004	498
2030_A22_S26	AUUCUGACU004 AUGAA C004 AACC004 U004	343	GGU004 U004 GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C00 4 AGAAU004 U004 U004	427
2030_A25_S27	AUUCUGACUAUGAACAA CCU004 U004	355	GGUUGUUCAUAGUCAGAA UU004 U004	439
2030_A81_S26	AUU004 C004 U004 GAC0 04 U004 AU004 GAAC004 AAC004 C004 U004 U004	367	GGU004 U004 GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C00 4 AGAAU004 U004 U004	451
2030_A48_S26	A002 UUCUGACU004 AU GAAC004 AACC004 U00 4	379	GGU004 U004 GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C00 4 AGAAU004 U004 U004	463
2030_A82_S36	A002 UUCUGACU004 AU GAAC004 AAC005 C005 U004 U004	391	G005 G005 UU004 GUUC00 4 AUAG004 UCA004 GAA0 05 U005 U004 U004	475
2030_A83_S36	A002 UU004 CUGA004 C UA004 UGAAC004 AAC00 5 C005 U004 U004	403	G005 G005 UU004 GUUC00 4 AUAG004 UCA004 GAA0 05 U005 U004 U004	487
2030_A84_S36	A002 UU005 CUGA005 C UA005 UGAAC005 AAC00 5 C005 U004 U004	415	G005 G005 UU004 GUUC00 4 AUAG004 UCA004 GAA0 05 U005 U004 U004	499

10

20

30

【表 4 - 7】

2034_A22_S26	U004 AC004 AAUUCUGA CU004 AUGAACU004 U004	344	GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C004 AGAAU004 U004 GU004 AU004 U004	428
2034_A25_S27	UACAAUUCUGACUAUGA ACU004 U004	356	GUUCAUAGUCAGAAUUGU AU004 U004	440
2034_A81_S26	UAC004 AAU004 U004 C0 04 U004 GAC004 UAU004 GAAC004 U004 U004	368	GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C004 AGAAU004 U004 GU004 AU004 U004	452
2034_A48_S26	U002 AC004 AAUUCUGA CU004 AUGAACU004 U004	380	GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C004 AGAAU004 U004 GU004 AU004 U004	464
2034_A82_S36	U002 AC004 AAUUCUGA CU004 AUGAA005 C005 U004 U004	392	G005 U005 UC004 AUAG00 4 UCAG004 AAU004 UGU0 05 A005 U004 U004	476
2034_A83_S36	U002 AC004 AAU004 C UG004 ACUAU004 GAA00 5 C005 U004 U004	404	G005 U005 UC004 AUAG00 4 UCAG004 AAU004 UGU0 05 A005 U004 U004	488
2034_A84_S36	U002 AC005 AAU005 C UG005 ACUAU005 GAA00 5 C005 U004 U004	416	G005 U005 UC004 AUAG00 4 UCAG004 AAU004 UGU0 05 A005 U004 U004	500
2138_A22_S26	UCUGUUU004 AU004 AG AUCUCUGCU004 U004	345	GC004 AGAGAU004 C004 U004 AU004 AAAC004 AGA U004 U004	429
2138_A25_S27	UCUGUUUAUAGAUCUCU GCU004 U004	357	GCAGAGAUCUAUAAACAG AU004 U004	441
2138_A81_S26	UCU004 GU004 U004 U00 4 AU004 AGAUCU004 C0 04 U004 GC004 U004 U00 4	369	GC004 AGAGAU004 C004 U004 AU004 AAAC004 AGA U004 U004	453

10

20

30

【表 4 - 8】

2138_A48_S26	U002 CUGUUU004 AU004 AGAUCUCUGCU004 U004	381	GC004 AGAGAU004 C004 U004 AU004 AAAC004 AGA U004 U004	465
2138_A82_S36	U002 CUGUUU004 AU004 AGAUCUCUG005 C005 U 004 U004	393	G005 C005 AG004 AGAU00 4 CUAU004 AAA004 CAG0 05 A005 U004 U004	477
2138_A83_S36	U002 CU004 GUUU004 A UA004 GAUCU004 CUG00 5 C005 U004 U004	405	G005 C005 AG004 AGAU00 4 CUAU004 AAA004 CAG0 05 A005 U004 U004	489
2138_A84_S36	U002 CU005 GUUU005 A UA005 GAUCU005 CUG00 5 C005 U004 U004	417	G005 C005 AG004 AGAU00 4 CUAU004 AAA004 CAG0 05 A005 U004 U004	501
2153_A22_S26	UU004 AGC004 AU004 A GAGCCUGUCUGU004 U00 4	346	C004 AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004 G C004 U004 AAU004 U004	430
2153_A25_S27	UUAGCAUAGAGCCUGUC UGU004 U004	358	CAGACAGGCUCUAUGCUA AU004 U004	442
2153_A81_S26	UUAGC004 AU004 AGAG C004 CUGU004 C004 U00 4 GU004 U004	370	C004 AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004 G C004 U004 AAU004 U004	454
2153_A48_S26	U002 U004 AGC004 AU00 4 AGAGCCUGUCUGU004 U004	382	C004 AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004 G C004 U004 AAU004 U004	466
2153_A82_S36	U002 U004 AGC004 AU00 4 AGAGCCUGUCU005 G0 05 U004 U004	394	C005 A005 GA004 CAGG00 4 CUCU004 AUG004 CUA0 05 A005 U004 U004	478
2153_A83_S36	U002 UA004 GCAU004 A GA004 GCCUG004 UCU00 5 G005 U004 U004	406	C005 A005 GA004 CAGG00 4 CUCU004 AUG004 CUA0 05 A005 U004 U004	490

10

20

30

【表 4 - 9】

2153_A84_S36	U002 UA005 GCAU005 A GA005 GCCUG005 UCU00 5 G005 U004 U004	418	C005 A005 GA004 CAGG00 4 CUCU004 AUG004 CUA0 05 A005 U004 U004	502
2154_A22_S26	UUU004 AGC004 AU004 AGAGCCUGUCUU004 U00 4	347	AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004 GC004 U004 AAU004 U004	431
2154_A25_S27	UUUAGCAUAGAGCCUGU CUU004 U004	359	AGACAGGCUCUAUGCUAA AU004 U004	443
2154_A81_S26	UUU004 AGC004 AU004 AGAGCCU004 GU004 C00 4 U004 U004 U004	371	AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004 GC004 U004 AAU004 U004	455
2154_A48_S26	U002 UU004 AGC004 AU0 04 AGAGCCUGUCUU004 U004	383	AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004 GC004 U004 AAU004 U004	467
2154_A82_S36	U002 UU004 AGC004 AU0 04 AGAGCCUGUC005 U00 5 U004 U004	395	A005 G005 AC004 AGGC00 4 UCUA004 UGC004 UAA0 05 A005 U004 U004	479
2154_A83_S36	U002 UU004 AGCA004 U AG004 AGCCU004 GUC00 5 U005 U004 U004	407	A005 G005 AC004 AGGC00 4 UCUA004 UGC004 UAA0 05 A005 U004 U004	491
2154_A84_S36	U002 UU005 AGCA005 U AG005 AGCCU005 GUC00 5 U005 U004 U004	419	A005 G005 AC004 AGGC00 4 UCUA004 UGC004 UAA0 05 A005 U004 U004	503

10

20

## 【 0 9 2 8 】

実施例 1 D . 重複する H S F 1 R N A i 剤配列の群。

## 【 0 9 2 9 】

本明細書に示されたいくつかの R N A i 剤は、配列において互いに重複する。以下の表 4 は、群の各々のメンバーが、同じ群の他のメンバーと、互いに少なくとも 1 2 n t で重複する、重複する R N A i 剤のいくつかの群を編集したものを提供する。

## 【 0 9 3 0 】

種々の態様において、本開示は重複配列をもつ R N A i 剤の群に関する。したがって、本開示は群の各々の R N A i 剤が少なくとも 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 以上のヌクレオチドで同じ群の他の R N A i 剤と互いに重複する R N A i 剤の群を含む。特に、1つの態様において、重複は少なくとも 1 2 n t である。重複する配列の群は表 4 に示される。

## 【 0 9 3 1 】

表 4 . H S F 1 R N A i 剤の重複配列

この表は、各々のセット内のすべての R N A i 剤が、アンチセンス鎖（第一の欄）またはセンス鎖（第二の欄）において同じ重複配列を含む、H S F 1 R N A i 剤（最後の欄）のセットを示す。「重複する H S F 1 R N A i の群」の欄では、重複する R N A i 剤の群が別称によって示される。他の表のように、別称は「h s \_\_ H S F 1 \_\_」によって先行され；したがって、例えば、「A 2 2 \_\_ S 2 6」は「h s \_\_ H S F 1 \_\_ 7 5 1 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6」と同じ、などである。

本願明細書は、本明細書に開示された重複する R N A i 剤のいかなる群（例えば、7 5 1 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6、7 5 1 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7、7 5 1 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6、7 5 1 \_\_ A 4 8 \_\_ S 2 6、7 5 1 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6、7 5 1 \_\_ A 8 3 \_\_ S 3 6、7 5 1 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3

30

40

50

6、7 5 5 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6、7 5 5 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7、7 5 5 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6、7 5 5 \_\_ A 4 8 \_\_ S 2 6、7 5 5 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6、7 5 5 \_\_ A 8 3 \_\_ S 3 6、および7 5 5 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6) またはその群のいかなる部分またはサブグループ(例えば、7 5 1 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6、7 5 1 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7、および7 5 1 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6; および/または7 5 5 \_\_ A 8 2 \_\_ S 3 6、7 5 5 \_\_ A 8 3 \_\_ S 3 6、および7 5 5 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6 および/または7 5 1 \_\_ A 8 4 \_\_ S 3 6、7 5 5 \_\_ A 2 2 \_\_ S 2 6、7 5 5 \_\_ A 2 5 \_\_ S 2 7、および7 5 5 \_\_ A 8 1 \_\_ S 2 6)、など、を熟考する。

【表 5 - 1】

表 4

アンチセンス鎖重複	配列番号	センス鎖重複	配列番号	重複するHSF1 R NAi剤の群
ATCAGGAACTGAATG	507	CATTCAGTTCCTGAT	510	751_A22_S26 751_A25_S27 751_A81_S26 751_A48_S26 751_A82_S36 751_A83_S36 751_A84_S36 755_A22_S26 755_A25_S27 755_A81_S26 755_A48_S26 755_A82_S36 755_A83_S36 755_A84_S36
ATTCTGACTATGAAC	508	GTTCATAGTCAGAAT	511	2030_A22_S26 2030_A25_S27 2030_A81_S26 2030_A48_S26 2030_A82_S36 2030_A83_S36 2030_A84_S36 2034_A22_S26 2034_A25_S27 2034_A81_S26 2034_A48_S26 2034_A82_S36 2034_A83_S36 2034_A84_S36

10

20

30

40

【表 5 - 2】

TTAGCATAGAGCCTG TCTG	509	AGACAGGCTCTATGCTAA	512	2153_A22_S26 2153_A25_S27 2153_A81_S26 2153_A48_S26 2153_A82_S36 2153_A83_S36 2153_A84_S36 2154_A22_S26 2154_A25_S27 2154_A81_S26 2154_A48_S26 2154_A82_S36 2154_A83_S36 2154_A84_S36
-------------------------	-----	--------------------	-----	--

10

## 【0932】

表 2、3 および 4 は、例えば、接頭語  $hs\_HSF1\_751$  および  $hs\_HSF1\_755$  をもつ全ての RNAi 剤（例えば、 $hs\_HSF1\_751\_A22\_S26$ 、 $hs\_HSF1\_751\_A25\_S27$ 、 $hs\_HSF1\_751\_A81\_S26$ 、 $hs\_HSF1\_751\_A48\_S26$ 、 $hs\_HSF1\_751\_A82\_S36$ 、 $hs\_HSF1\_751\_A83\_S36$ 、 $hs\_HSF1\_751\_A84\_S36$ 、 $hs\_HSF1\_755\_A22\_S26$ 、 $hs\_HSF1\_755\_A25\_S27$ 、 $hs\_HSF1\_755\_A81\_S26$ 、 $hs\_HSF1\_755\_A48\_S26$ 、 $hs\_HSF1\_755\_A82\_S36$ 、および  $hs\_HSF1\_755\_A83\_S36$ 、および  $hs\_HSF1\_755\_A84\_S36$ 、それらの修飾変異体、など）が、センス鎖における配列 CATTCA GTT CCTGAT（配列番号：510）およびアンチセンス鎖における配列 ATCAGGA A CTGAATG（配列番号：507）という共通の技術的特徴を共有することを示す。

20

30

## 【0933】

本開示は、それゆえ、重複 RNAi 剤の群、例えば、(1) CATTCA GTT CCTGAT（配列番号：510）または ATCAGGA A CTGAATG（配列番号：507）の配列を含む RNAi 剤（例えば、 $hs\_HSF1\_751\_A22\_S26$ ； $hs\_HSF1\_751\_A25\_S27$ ； $hs\_HSF1\_751\_A81\_S26$ ； $hs\_HSF1\_751\_A48\_S26$ ； $hs\_HSF1\_751\_A82\_S36$ ； $hs\_HSF1\_751\_A83\_S36$ ； $hs\_HSF1\_751\_A84\_S36$ ； $hs\_HSF1\_755\_A22\_S26$ ； $hs\_HSF1\_755\_A25\_S27$ ； $hs\_HSF1\_755\_A81\_S26$ ； $hs\_HSF1\_755\_A48\_S26$ ；および  $hs\_HSF1\_755\_A82\_S36$ ；および  $hs\_HSF1\_755\_A83\_S36$ ； $hs\_HSF1\_755\_A84\_S36$ 、およびそれらの修飾変異体のいかなる組み合わせまたはすべて）；(2) CATTCA GTT CCTGAT（配列番号：510）または ATCAGGA A CTGAATG（配列番号：507）の配列を含む RNAi 剤；(3) CATTCA GTT CCTGAT（配列番号：510）または ATCAGGA A CTGAATG（配列番号：507）の配列を含む第一の鎖および / または第二の鎖を含む RNAi 剤；(4) CATTCA GTT CCTGAT（配列番号：510）または ATCAGGA A CTGAATG（配列番号：507）の配列から 0 から 3 の不一致をもつ少なくとも 15 個の連続した nt を含むセンス鎖および / またはアンチセンス鎖を含む RNAi 剤；(5) CATTCA GTT CCTGAT（配列番号：510）の配列から 0 から 3 の不一致をもつ少なくとも 15 個の連続した nt を含む第一の鎖を含む RNAi 剤；(

40

50

6) A T C A G G A A C T G A A T G (配列番号: 507) の配列から 0 から 3 の不一致をもつ少なくとも 15 個の連続した nt を含む鎖を含む RNA i 剤、などを含む種々の態様を含む。本開示はまた、表 A 2 に記載するような、RNA i 剤の重複する群を反映する類似の態様も含む。

#### 【0934】

RNA i 剤の変異体 (例えば、異なる修飾、キャップなど、を含む) は、本明細書、例えば、表 A 1、1、2、3、4、5、6、または 7 に開示される。これらの文面および表において、例えば、hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A22\_\_S26 は、RNA i 剤がそれらの修飾、キャップ (例えば、5' および / または 3' キャップ) で異なり得るが、hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A25\_\_S27、および hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A81\_\_S26 と同じ配列を共有する。しかしながら、所定の配列の RNA i 剤を含むいかなる重複している群も、同じ配列を有するが、修飾、キャップ等において異なる変異を有するいかなる他の RNA i 剤を含む。したがって、hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A22\_\_S26 を含む重複している RNA i 剤のいかなる群も、HSF1\_\_751\_\_A25\_\_S27、hs\_\_HSF1\_\_751\_\_A81\_\_S26、および同じ配列の他の変異体 (例えば、異なる修飾、キャップなど) もまた含む。より多くの態様が、本明細書で提供され、本開示の RNA i 剤の各々の群の範囲に含められる。

10

#### 【0935】

実施例 2 . HSF1 に対する RNA i 剤の活性

#### 【0936】

RNA i 剤の活性は HeLa 細胞 (実施例 2A)、GTL-16 細胞 (実施例 2B) および SK-BR-3 (SKBR3) 細胞で、in vitro で試験される。

20

#### 【0937】

種々のアッセイにおいて、トランスフェクション剤は RNA i MAX である。

#### 【0938】

RNA i 剤の用量 - 反応を確立するため、開始濃度は 10 nM であり、9 ポイント単剤用量反応曲線のために様々な 1 : 3 希釈を伴う。

#### 【0939】

KD (遺伝子ノックダウン) 測定の時間点は 48 時間である。

#### 【0940】

培地は 24 時間で交換する。

追加の詳細は実施例 3 のプロトコルで提供される。

30

#### 【0941】

実施例 2A . HELa 細胞における HSF1 に対する RNA i 剤の活性。

#### 【0942】

In vitro 実験では、RNA i 剤の用量 - 反応活性は HeLa 細胞で測定される。HeLa 細胞は 1、5 または 10 nM で RNA i 剤でトランスフェクトされる。HSF1 qRT-PCR プロトコルが、トランスフェクションの 48 時間後に実施された。

#### 【0943】

HSF1 RNA i 剤、hs\_\_HSF1\_\_175\_\_ ; hs\_\_HSF1\_\_517\_\_ ; hs\_\_HSF1\_\_562\_\_ ; hs\_\_HSF1\_\_751\_\_ ; hs\_\_HSF1\_\_755\_\_ ; hs\_\_HSF1\_\_846\_\_ ; hs\_\_HSF1\_\_1360\_\_ ; hs\_\_HSF1\_\_2030\_\_ ; hs\_\_HSF1\_\_2034\_\_ ; hs\_\_HSF1\_\_2138\_\_ ; hs\_\_HSF1\_\_2153\_\_ ; および hs\_\_HSF1\_\_2154\_\_、のための A22\_\_S26 修飾フォーマットに関する結果は表 2A に示される。縦棒は残存遺伝子活性を示し、例えば、hs\_\_HSF1\_\_562\_\_ に関して、10 nM での残存遺伝子活性が < 20 % であれば、遺伝子ノックダウンが > 80 % であることを示す。

40

#### 【0944】

図 2B はこれらの配列の A25\_\_S27 変異体の活性を示す。

#### 【0945】

50



図 2 C は、これらの配列の A V 1 4 \_ S 2 6 ( A \_ L O \_ V 1 4 \_ S 2 6 または A 8 1 \_ S 2 6 としても知られる ) 変異体の活性を示す。

【 0 9 4 6 】

図 2 D は、これらの配列の A 4 8 \_ S 2 6 変異体の活性を示す。

【 0 9 4 7 】

図 2 E は、この配列の A V 1 5 \_ S V 7 ( A 8 2 \_ S 5 0、A \_ L O \_ V 1 5 S \_ L O \_ V 7 としても知られる ) 変異体の活性を示す。

【 0 9 4 8 】

図 2 F は、これらの配列の A V 1 6 \_ S V 1 ( A 8 3 \_ S 3 6、A \_ L O \_ V 1 6 S \_ L O \_ V 1 としても知られる ) 変異体の活性を示す。

10

【 0 9 4 9 】

図 2 G は、これらの配列の A V 1 7 \_ S V 1 ( A 8 4 \_ S 3 6、A \_ L O \_ V 1 7 S \_ L O \_ V 1 としても知られる ) 変異体の活性を示す。

【 0 9 5 0 】

図 2 A から 2 G の結果は、h s \_ H S F 1 \_ 1 7 5 \_ ; h s \_ H S F 1 \_ 5 1 7 \_ ; h s \_ H S F 1 \_ 5 6 2 \_ ; h s \_ H S F 1 \_ 7 5 1 \_ ; h s \_ H S F 1 \_ 7 5 5 \_ ; h s \_ H S F 1 \_ 8 4 6 \_ ; h s \_ H S F 1 \_ 1 3 6 0 \_ ; h s \_ H S F 1 \_ 2 0 3 0 \_ ; h s \_ H S F 1 \_ 2 0 3 4 \_ ; および h s \_ H S F 1 \_ 2 1 3 8 \_ の各々の少なくとも 1 つの変異体が、i n v i t r o での H e L a 細胞に対する R N A 干渉の仲介に有効であったことを示す。

20

【 0 9 5 1 】

実施例 2 B . G T L - 1 6 細胞における H S F 1 に対する R N A i 剤の活性。

【 0 9 5 2 】

H S F 1 に対する R N A i 剤は G T L - 1 6 細胞上で i n v i t r o で試験された。閣下は以下の表 5 に示される。

【 0 9 5 3 】

この表は、増殖の E C 5 0、ノックダウンの E C 5 0、および 1 0 n M の % ノックダウンの E C 5 0 を提供する。したがって、h s H S F 1 \_ 8 4 6 \_ A 2 5 \_ S 2 7 について、増殖の E C 5 0 は > 1 0 n M であり、5 0 % ノックダウンの E C 5 0 は 0 . 0 3 n M であり、1 0 n M の % ノックダウンは 8 0 % ( 2 0 % の残存遺伝子活動を示す ) である。「-」は、このデータポイントが実施されなかったことを示す。

30

【 0 9 5 4 】

表は、最も強力な R N A i 剤 ( n M において最も低い E C 5 0 ) が最上にくるように編集された。

【 0 9 5 5 】

## 【表 6】

表 5.

siRNA	EC50増殖 (nM)	EC50ノック ダウン(nM)	10nMでの%ノック ダウン
hsHSF1_846_A25_S27	>10	0.03	80
hsHSF1_751_A25_S27	>10	0.04	80
hsHSF1_755_A25_S27	>10	0.04	80
hsHSF1_2138_A25_S27	>10	0.05	80
hsHSF1_2030_A25_S27	>10	0.06	80
hsHSF1_562_A25_S27	>10	0.10	70
hsHSF1_846_A48_S26	>10	0.17	70
hsHSF1_2030_A22_S26	>10	0.19	70
hsHSF1_846_A22_S26	>10	0.26	70
hsHSF1_751_A22_S26	>10	0.63	70
hsHSF1_751_ALO_V14_S26	>10	0.04	60
hsHSF1_2030_A48_S26	>10	0.05	60
hsHSF1_175_A25_S27	>10	0.09	60
hsHSF1_2138_A22_S26	>10	0.23	60
hsHSF1_755_A22_S26	>10	0.62	60
hsHSF1_562_A22_S26	>10	0.73	60
hsHSF1_2034_A25_S27	>10	0.05	50
hsHSF1_2138_ALO_V16_S_LO_V1	>10	0.13	50
hsHSF1_751_A48_S26	>10	0.38	50
hsHSF1_755_ALO_V14_S26	>10	0.89	50
hsHSF1_562_A48_S26	>10	0.05	40
hsHSF1_2138_ALO_V14_S26	>10	0.06	40
hsHSF1_2034_A22_S26	>10	1.90	60
hsHSF1_2030_ALO_V14_S26	>10	3.61	50
hsHSF1_846_ALO_V14_S26	>10	8.40	60
hsHSF1_175_A22_S26	>10	>10	50
hsHSF1_562_ALO_V14_S26	>10	>10	—
hsHSF1_2034_ALO_V14_S26	>10	>10	20
hsHSF1_755_A48_S26	>10	>10	30
hsHSF1_2034_A48_S26	>10	>10	30
hsHSF1_2138_A48_S26	>10	>10	60
hsHSF1_175_A48_S26	>10	>10	50
hsHSF1_2034_ALO_V16_S_LO_V1	>10	>10	50

10

20

30

40

## 【0956】

実施例 2 C . SK - BR - 3 細胞における H S F 1 に対する R N A i 剤の活性。

## 【0957】

H S F 1 に対する R N A i 剤は SK - BR - 3 ( S K B R 3 ) 細胞上で i n v i t r o で試験された。結果は以下の表 6 に示される。R N A i M A X は 0 . 3  $\mu$  l である。4 日間の K D ( 遺伝子ノックダウン ) アッセイのように、7 日間の C T G アッセイが実施さ

50

れる。

【 0 9 5 8 】

【 表 7 】

表 6. in vitroでのSK-BR-3細胞におけるHSF1に対するRNAi剤の活性

SiRNA	10nMでの%阻害	10nMでの%ノックダウン
hsHSF1_846_A22_S26	0	92
hsHSF1_2138_A22_S26	8	92
hsHSF1_751_A48_S26	20	92
hsHSF1_751_A22_S26	25	95
hsHSF1_846_A48_S26	25	94
hsHSF1_751_A_LO_V14_S26	35	92
hsHSF1_2030_A48_S26	40	94
hsHSF1_2030_A22_S26	50	93

10

【 0 9 5 9 】

実施例 2 D. GTL-16およびSK-BR-3細胞におけるHSF1に対するRNAi剤の活性。

【 0 9 6 0 】

表 7 は、in vitroでのGTL-16およびSK-BR-3細胞における選択したHSF1 RNAi剤の活性の比較を示す。

20

【 0 9 6 1 】

【 表 8 】

表 7.

SiRNA	GTL-16での%阻害	GTL-16での%ノックダウン	SK-BR-3での%阻害	SK-BR-3での%ノックダウン
hsHSF1_846_A22_S26	0	70	0	92
hsHSF1_2138_A22_S26	0	60	8	92
hsHSF1_751_A48_S26	0	50	20	92
hsHSF1_751_A22_S26	0	70	25	95
hsHSF1_846_A48_S26	8	70	25	94
hsHSF1_751_A_LO_V14_S26	8	60	35	92
hsHSF1_2030_A48_S26	5	60	40	94
hsHSF1_2030_A22_S26	6	70	50	93

30

【 0 9 6 2 】

実施例 3. HSF1に対するHSF1 RNAi剤の特異性

【 0 9 6 3 】

HSF1に対するRNAiを有効に仲介するとして上記で議論された実験データで示されたRNAi剤、hs\_\_HSF1\_\_2138は、他の遺伝子、DGAT1 mRNAのセンス鎖と19-マーの部分的な相補性を有することが見出された。

40

【 0 9 6 4 】

hs\_\_HSF1\_\_2138、PBS（リン酸緩衝生理食塩水、陰性対照）、hs\_\_HSF1\_\_544またはHSF-544-1（hs\_\_HSF\_\_562）、HSF1\_\_2120-1（hs\_\_HSF1\_\_2138）および関連しないluc（ルシフェラーゼ、他の陰性対照）は、試験動物のHep3B皮下腫瘍においてin vivoで、RNA干渉について試験された。RNAi剤は脂質ナノ粒子中で送達された。

【 0 9 6 5 】

50

結果は、*hs\_HSF\_562* (約75%の遺伝子ノックダウン) および *hs\_HSF\_1\_2138* (約73%の遺伝子ノックダウン) がともに *HSF\_1* に対する *RNAi* を仲介したが、*DGAT\_1* に対しては、*hs\_HSF\_562* および *hs\_HSF\_1\_2138* の両方で約20%だけの範囲の *RNAi* と、有意ではなかったことを示した。

【0966】

対照に関して、*PBS* は *HSF\_1* または *DGAT\_1* 発現のいずれにもノックダウンしなかった。ルシフェラーゼ *RNAi* 剤もまた *HSF\_1* または *DGAT\_1* 発現のいずれのノックダウンにも効果を示さなかった。

【0967】

これらの結果は、*hs\_HSF\_1\_2138* (*HSF\_1* に対する *RNAi* を仲介すると上記された) が、*DGAT\_1 mRNA* に対して19-マーの相補を有しているにもかかわらず、*DGAT\_1* に対する *RNAi* を仲介しなかったことを示す。

10

【0968】

同様の結果はまた、*in vitro* で *HeLa* 細胞で同じ *RNAi* 剤を用いても得られた。

【0969】

実施例4. 実験プロトコル

【0970】

本実施例は、遺伝子ノックダウンおよび細胞増殖アッセイにおける、二本鎖のスクリーニングのための実験プロトコルを詳述する。本実施例は以下について説明する：(A) *HSF\_1* 遺伝子ノックダウンおよび細胞増殖への二本鎖の効果を測定するための総合的なスクリーニング手順；(B) 測定遺伝子ノックダウンに関する *cDNA* 合成手順；および (C) 増殖 *CTG (PROMEGA CELL TITER GLO (登録商標) 蛍光細胞生死判別試験) アッセイ* 手順。

20

【0971】

A. ノックダウンおよび細胞増殖での二本鎖の効果の測定のための総合的なスクリーニング手順

【0972】

総合的なスクリーニング手順はこれらの段階を含む：テンプレート (最初のマルチウェルプレートを準備する際の *TECAN FREEDOM EVO (登録商標) ロボット* の作業台をプログラムする) へのプレートマップの入力；(*TECAN* による) マスターブロックの作製；細胞プレートあたり  $20 \mu\text{l}$  のアリコート (*PERKIN ELMER JANUS (登録商標)* の自動化されたワークステーションで実行される)；細胞プレティング；24時間での培地の交換；48時間でのノックダウンの測定 (*ZYMARK CALIPER SCICLONE ALH3000 (登録商標)* 液体処理システムで実施される)；および *CTG* アッセイでの細胞増殖測定。

30

【0973】

詳細：スクリーニングされた二本鎖の総数は33である。9ポイント用量反応が、9ポイント単剤用量反応のために  $10 \text{ nM}$  濃度および1:3での希釈で開始され、実施される。試験された細胞株の数は2 (*GTL-16* および *SK-BR-3*) である。ノックダウン測定のための時間点は48時間である。増殖測定のための時間点は5日間および10日間である。

40

【0974】

追加の詳細：トランスフェクション剤は *RNAi MAX* である。*OptiMem I* 培地もまた使用される。トランスフェクション試薬の容積 =  $0.1 \mu\text{l} / \text{ウェル} \times 100 \text{ ウェル} \times \text{スクリーニングされる細胞プレートの数} + 2 \text{ プレートの死容積}$ 。*OptiMem I* 培地の容積 =  $9.9 \mu\text{l} / \text{ウェル} \times 100 \text{ ウェル} \times \text{スクリーニングされたプレートの数} + 2 \text{ プレートの死容積}$ 。例えば、2ブロックおよび2細胞株について、トランスフェクション試薬の必要量 =  $200 \mu\text{l}$ 、および *OptiMem I* 培地の必要量 =  $19.8 \text{ ml}$ 。この混合物は10分間、室温で培養される。ワークブックにおけるプレート地図あたり1

50

・ 8  $\mu$ l のしRNAが96ウェルのU - b o t t o mプレートのカラム2にアリコートされる。siRNAアリコートプレートを調製して位置に置く。空の96ウェルU - b o t t o mプレートを調製して位置に置く。方法は、siRNA + トランスフェクション試薬でブロックを作成するために実行され、20分間室温で培養される。

【0975】

B . 二本鎖により仲介されるノックダウンを測定するためのTAQMAN（登録商標）アッセイシステムのためのcDNA合成。

【0976】

この手順は以下の段階（Applied BiosystemsからのCELLS - T O - C T（登録商標）キット）を含む：1 x PBSが4 または氷上に置かれる。溶解バッファ（lysis buffer）が、49.5  $\mu$ l / ウェルの溶解液（lysis solution）+ 0.5  $\mu$ l / ウェルのDNAse Iを混合することにより調製され、U - b o t t o m 96ウェルプレートにアリコートされる。プレートは密集または汚染についてチェックされる。停止液、2 x RTバッファおよび20 x RT - 酵素ミックスが解凍される。停止液は96ウェルPCRプレートにアリコートされ、10  $\mu$ l の死容積が加えられる。汚染されたウェルの細胞は廃棄される。

10

【0977】

cDNAはRT（逆転写）を経て生成される。この手順は以下の段階を含む：RTマスターミックスプレートが調製される。ミックスが調製され、96ウェルPCRプレートに16  $\mu$ l / ウェルでアリコートされ、プレートは氷上に置かれる。10  $\mu$ l の2 x RTバッファ、1  $\mu$ l の20 x RT酵素ミックス、および5  $\mu$ l のDNAase RNAseなしの超純水がウェルあたり使用される。CALIPER SCICLONE ALH3000（登録商標）液体処理システムが、培地の吸引のために使用され、50  $\mu$ l の冷たい1 x PBS（リン酸緩衝生理食塩水溶液）が溶解およびRTステップを受ける4プレートに添加される。プレートが氷上に移される。PBSは吸引される。細胞プレート、溶解、RT、および停止液プレートが1レイアウトあたりのデッキに置かれる。方法はALH3000（登録商標）液体処理システムで実行され、ノックダウンのためにcDNAを生成するように、予備アリコートされた溶解バッファ、停止液、およびRT - ミックスを細胞プレートに移す。プレートは、BIORAD（登録商標）PCR機器に移され、PCR法が実行される。実験が繰り返されることが必要なら、溶解、停止反応およびRT反応の工程のために細胞プレートが - 80 で保存される。

20

30

【0978】

TAQMAN（登録商標）アッセイが実施される。この手順は以下の段階を含む：cDNAプレートが解凍され、3000 rpm（1分あたりの回転数）で3分間遠心分離される。2 x Taqmanユニバーサルマスターミックスおよび20 x ベータ - アクチンが添加される。適切なプローブが添加され、96ウェルPCRプレートにアリコートされ、アッセイが実行される。

【0979】

C . 増殖CTG読み取り

【0980】

以下の段階がCTG手順で使用される：プレートが4日間または5日間（計画による）のいずれかで培養された後に、100  $\mu$ l のPROMEGA CELL TITER GL O（登録商標）（CTG）蛍光細胞生存アッセイ溶液が添加される。プレートは、プレートシェーカー上で15 ~ 20分間、振盪され、読み取られる。データが収集され、保存される。

40

【0981】

同等物

【0982】

態様1の組成物は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む、HSF1を阻害するためのRNAi剤を含む組成物であって、アンチセンス鎖が、表A1に提供されるHSF1に特

50

異的なRNAi剤のアンチセンス鎖から0、1、2、または3ヌクレオチドで異なっている少なくとも15個の連続するヌクレオチドを含む、組成物である。

【0983】

第二のHSF1に対するRNAi剤をさらに含む、態様1の組成物。

【0984】

アンチセンス鎖が30以下のヌクレオチド長である、態様1の組成物。

【0985】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、15から30ヌクレオチド対の長さの二本鎖領域を形成する、態様1の組成物。

【0986】

該アンチセンス鎖およびセンス鎖が、独立して19から23ヌクレオチド長である、態様1の組成物。

【0987】

RNAi剤が、生物学的サンプルまたは環境において増加した安定性を有するRNAi剤をもたらす修飾を含む、態様1の組成物。

【0988】

RNAi剤が、少なくとも1つの修飾骨格および/または少なくとも1つの2'-修飾ヌクレオチドを含む、態様1の組成物。

【0989】

RNAi剤が、

- a) ウリジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-ウリジン-アデニン-3' (5'-ua-3') ジヌクレオチド; および/または
  - b) 5'-ウリジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-ウリジン-グアニン-3' (5'-ug-3') ジヌクレオチド; および/または
  - c) 5'-シチジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-シチジン-アデニン-3' (5'-ca-3') ジヌクレオチド; および/または
  - d) 5'-ウリジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-ウリジン-ウリジン-3' (5'-uu-3') ジヌクレオチド
- を含む、態様1の組成物。

【0990】

RNAi剤が、2'-デオキシ、2'-デオキシ-2'-フルオロ、2'-O-メチル、2'-O-メトキシエチル(2'-O-MOE)、2'-O-アミノプロピル(2'-O-AP)、2'-O-ジメチルアミノエチル(2'-O-DMAOE)、2'-O-ジメチルアミノプロピル(2'-O-DMAP)、2'-O-ジメチルアミノエチルオキシエチル(2'-O-DMAEOE)および2'-O-N-メチルアセトアミド(2'-O-NMA)からなる群から選択される2'-修飾を含む、態様1の組成物。

【0991】

RNAi剤が、平滑末端を含む、態様1の組成物。

【0992】

RNAi剤が、3'エンドキャップを含む、態様1の組成物。

【0993】

RNAi剤が、3'エンドキャップおよび平滑末端を含む、態様1の組成物。

【0994】

RNAi剤が、3'エンドキャップおよび少なくとも2つの2'修飾を含む、態様1の組成物。

【0995】

RNAi剤が、5'エンドキャップを含む、態様1の組成物。

【0996】

RNAi剤が、5'エンドキャップおよび3'エンドキャップを含む、態様1の組成物。

## 【0997】

RNAi 剤が、3' エンドキャップ、平滑末端および5' エンドキャップを含む、態様1の組成物。

## 【0998】

RNAi 剤が：少なくとも2つの2' 修飾、3' エンドキャップ、5' エンドキャップ、および平滑末端、のいずれか1つ以上を含む、態様1の組成物。

## 【0999】

RNAi 剤が、1から4個の不對ヌクレオチドを有するオーバーハングを含む、態様1の組成物。

## 【1000】

RNAi 剤が、RNAi 剤のアンチセンス鎖の3' - 末端でオーバーハングを含む、態様1の組成物。

## 【1001】

RNAi 剤が、1つ以上の診断化合物、レポーター基、架橋剤、ヌクレアーゼ耐性付与部分、天然もしくは異常核酸塩基、親油性分子、コレステロール、脂質、レクチン、ステロイド、ウバオール、ヘコゲニン、ジオスゲニン、テルペン、トリテルペン、サルササボゲニン、フリーデリン、エピフリーデラノール誘導体化リトコール酸、ビタミン、炭水化物、デキストラン、プルラン、キチン、キトサン、合成炭水化物、オリゴラクテート 15-mer、天然ポリマー、低もしくは中間分子量ポリマー、イヌリン、シクロデキストリン、ヒアルロン酸、タンパク質、タンパク質-結合剤、インテグリン標的分子、ポリカチオン、ペプチド、ポリアミン、ペプチド模倣物および/またはトランスフェリンから選択される1つ以上の薬剤に結合している、態様1の組成物。

## 【1002】

RNAi 剤が、インビトロでHeLa、GTL-16、またはSK-BR-3細胞において10nMの濃度でHSF1遺伝子の発現を少なくとも約60%阻害することができる、態様1の組成物。

## 【1003】

RNAi 剤が、インビトロでHeLa、GTL-16、またはSK-BR-3細胞において10nMの濃度でHSF1遺伝子の発現を少なくとも約70%阻害することができる、態様1の組成物。

## 【1004】

RNAi 剤が、インビトロでHeLa、GTL-16、またはSK-BR-3細胞において10nMの濃度でHSF1遺伝子の発現を少なくとも約80%阻害することができる、態様1の組成物。

## 【1005】

RNAi 剤が、インビトロでHeLa、GTL-16、またはSK-BR-3細胞において10nMの濃度でHSF1遺伝子の発現を少なくとも約90%阻害することができる、態様1の組成物。

## 【1006】

RNAi が、約0.1nM以下のEC50を有する、態様1の組成物。

## 【1007】

RNAi が、約0.01nM以下のEC50を有する、態様1の組成物。

## 【1008】

RNAi が、約0.001nM以下のEC50を有する、態様1の組成物。

## 【1009】

態様2の組成物は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む、HSF1の阻害のためのRNAi 剤を含む組成物であって、該センス鎖およびアンチセンス鎖は、表A1において提供されるHSF1に対して特異的なRNAi 剤の第1およびアンチセンス鎖のそれぞれと0、1、2または3個のヌクレオチドにより異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、組成物である。

10

20

30

40

50

## 【1010】

組成物が、HSF1に対する第2のRNAi剤を含む、態様2の組成物。

## 【1011】

アンチセンス鎖が、30以下のヌクレオチドの長さである、態様2の組成物。

## 【1012】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、15から30ヌクレオチド対の長さの二本鎖領域を形成する、態様2の組成物。

## 【1013】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、独立して19から23ヌクレオチド長である、態様2の組成物。

10

## 【1014】

RNAi剤が、生物学的サンプルまたは環境における安定性を増加させる修飾を含む、態様2の組成物。

## 【1015】

RNAi剤が、ホスホロチオエートおよび/または2'-修飾ヌクレオチドを含む、態様2の組成物。

## 【1016】

RNAi剤が、  
ウリジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-ウリジン-アデニン-3' (5'-ua-3') ジヌクレオチド；  
および/または5'-ウリジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-ウリジン-グアニン-3' (5'-ug-3') ジヌクレオチド；  
および/または5'-シチジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-シチジン-アデニン-3' (5'-ca-3') ジヌクレオチド；  
および/または5'-ウリジンが2'-修飾ヌクレオチドである少なくとも1つの5'-ウリジン-ウリジン-3' (5'-uu-3') ジヌクレオチド  
を含む、態様2の組成物。

20

RNAi剤が、  
2'-デオキシ、2'-デオキシ-2'-フルオロ、2'-O-メチル、2'-O-メトキシエチル (2'-O-MOE)、2'-O-アミノプロピル (2'-O-AP)、2'-O-ジメチルアミノエチル (2'-O-DMAOE)、2'-O-ジメチルアミノプロピル (2'-O-DMAP)、2'-O-ジメチルアミノエチルオキシエチル (2'-O-DMAEOE) および2'-O-N-メチルアセトアミド (2'-O-NMA)  
からなる群から選択される1つ以上の2'-修飾を含む、態様2の組成物。

30

## 【1017】

RNAi剤が、平滑末端を含む、態様2の組成物。

## 【1018】

RNAi剤が、3'エンドキャップを含む、態様2の組成物。

## 【1019】

RNAi剤が、3'エンドキャップおよび平滑末端を含む、態様2の組成物。

40

## 【1020】

RNAi剤が、3'エンドキャップおよび少なくとも2つの2'修飾を含む、態様2の組成物。

## 【1021】

RNAi剤が、5'エンドキャップを含む、態様2の組成物。

## 【1022】

RNAi剤が、5'エンドキャップおよび3'エンドキャップを含む、態様2の組成物。

## 【1023】

RNAi剤が、3'エンドキャップ、平滑末端および5'エンドキャップを含む、態様

50



2の組成物。

【1024】

RNAi剤が：少なくとも2つの2'修飾、3'エンドキャップ、5'エンドキャップ、および平滑末端、のいずれか1つ以上を含む、態様2の組成物。

【1025】

RNAi剤が、1から4個の不對ヌクレオチドを有するオーバーハングを含む、態様2の組成物。

【1026】

RNAi剤が、RNAi剤のアンチセンス鎖の3'-末端でオーバーハングを含む、態様2の組成物。

【1027】

RNAi剤が、1つ以上の診断化合物、レポーター基、架橋剤、ヌクレアーゼ耐性付与部分、天然もしくは異常核酸塩基、親油性分子、コレステロール、脂質、レクチン、ステロイド、ウバオール、ヘコゲニン、ジオスゲニン、テルペン、トリテルペン、サルササボゲニン、フリーデリン、エピフリーデラノール誘導体化リトコール酸、ビタミン、炭水化物、デキストラン、プルラン、キチン、キトサン、合成炭水化物、オリゴラクテート 15-mer、天然ポリマー、低もしくは中間分子量ポリマー、イヌリン、シクロデキストリン、ヒアルロン酸、タンパク質、タンパク質-結合剤、インテグリン標的分子、ポリカチオン、ペプチド、ポリアミン、ペプチド模倣物および/またはトランスフェリンから選択される1つ以上の薬剤に結合している、態様2の組成物。

【1028】

RNAi剤が、インビトロでHeLa、GTL-16、またはSK-BR-3細胞において10nMの濃度でHSF1遺伝子の発現を少なくとも約60%阻害することができる、態様2の組成物。

【1029】

RNAi剤が、インビトロでHeLa、GTL-16、またはSK-BR-3細胞において10nMの濃度でHSF1遺伝子の発現を少なくとも約70%阻害することができる、態様2の組成物。

【1030】

RNAi剤が、インビトロでHeLa、GTL-16、またはSK-BR-3細胞において10nMの濃度でHSF1遺伝子の発現を少なくとも約80%阻害することができる、態様2の組成物。

【1031】

RNAi剤が、インビトロでHeLa、GTL-16、またはSK-BR-3細胞において10nMの濃度でHSF1遺伝子の発現を少なくとも約90%阻害することができる、態様2の組成物。

【1032】

RNAiが、約0.1nM以下のEC50を有する、態様2の組成物。

【1033】

RNAiが、約0.01nM以下のEC50を有する、態様2の組成物。

【1034】

RNAiが、約0.001nM以下のEC50を有する、態様2の組成物。

【1035】

態様3の方法は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む治療上有効量の、HSF1の阻害のためのRNAi剤を含む組成物を個体に投与する工程を含む該個体におけるHSF1-関連疾患を処置する方法であって、該アンチセンス鎖は、表A1において提供されるHSF1に対して特異的なRNAi剤のアンチセンス鎖と0、1、2または3個のヌクレオチドにより異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、方法である。

【1036】

HSF1-関連疾患が、がん、または自己免疫、またはウイルス性疾患である、態様3

10

20

30

40

50

の方法。

【 1 0 3 7 】

H S F 1 - 関連疾患が、がんである、態様 3 の方法。

【 1 0 3 8 】

方法が、がん、または自己免疫、またはウイルス性疾患に対する追加の処置を施す工程をさらに含む、態様 3 の方法。

【 1 0 3 9 】

組成物が、H S F 1 に対する第 2 の R N A i 剤を含む、態様 3 の方法。

【 1 0 4 0 】

H S F 1 に対する追加の R N A i 剤を投与する工程をさらに含む、態様 3 の方法。

10

【 1 0 4 1 】

追加の処置の投与をさらに含む、態様 3 の方法。

【 1 0 4 2 】

追加の処置の投与をさらに含み、追加の処置が組成物である、態様 3 の方法。

【 1 0 4 3 】

追加の処置の投与をさらに含み、追加の処置が組成物であり、組成物が H S P 9 0 阻害剤である、態様 3 の方法。

【 1 0 4 4 】

追加の処置の投与をさらに含み、追加の処置が組成物であり、組成物が H S P 9 0 阻害剤であり、H S P 9 0 阻害剤が A U Y 9 2 2 である、態様 3 の方法。

20

【 1 0 4 5 】

追加の処置の投与をさらに含み、追加の処置が方法である、態様 3 の方法。

【 1 0 4 6 】

追加の処置の投与をさらに含み、追加の処置および R N A i 剤が、任意の順において投与することができる、態様 3 の方法。

【 1 0 4 7 】

アンチセンス鎖が、30 以下のヌクレオチドの長さである、態様 3 の方法。

【 1 0 4 8 】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、15 から 30 ヌクレオチド対の長さの二本鎖領域を形成する、態様 3 の方法。

30

【 1 0 4 9 】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、独立して 19 から 23 ヌクレオチド長である、態様 3 の方法。

【 1 0 5 0 】

R N A i 剤が、生物学的サンプルまたは環境における増加した安定性を有する R N A i 剤をもたらす修飾を含む、態様 3 の方法。

【 1 0 5 1 】

R N A i 剤が、ホスホロチオエートおよび / または 2' - 修飾ヌクレオチドを含む、態様 3 の方法。

【 1 0 5 2 】

R N A i 剤が、  
 ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - アデニン - 3' ( 5' - u a - 3' ) ジヌクレオチド ;  
 および / または 5' - ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - グアニン - 3' ( 5' - u g - 3' ) ジヌクレオチド ;  
 および / または 5' - シチジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - シチジン - アデニン - 3' ( 5' - c a - 3' ) ジヌクレオチド ;  
 および / または 5' - ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - ウリジン - 3' ( 5' - u u - 3' ) ジヌクレオチド  
 を含む、態様 3 の方法。

40

50

RNAi 剤が、  
 2' - デオキシ、2' - デオキシ - 2' - フルオロ、2' - O - メチル、2' - O - メト  
 キシエチル (2' - O - MOE)、2' - O - アミノプロピル (2' - O - AP)、2'  
 - O - ジメチルアミノエチル (2' - O - DMAOE)、2' - O - ジメチルアミノプロ  
 ピル (2' - O - DMAP)、2' - O - ジメチルアミノエチルオキシエチル (2' - O  
 - DMAEOE) および 2' - O - N - メチルアセトアミド (2' - O - NMA)  
 からなる群から選択される 1 つ以上の 2' - 修飾を含む、態様 3 の方法。

【1053】

RNAi 剤が、平滑末端を含む、態様 3 の方法。

【1054】

RNAi 剤が、3' エンドキャップを含む、態様 3 の方法。

【1055】

RNAi 剤が、3' エンドキャップおよび平滑末端を含む、態様 3 の方法。

【1056】

RNAi 剤が、3' エンドキャップおよび少なくとも 2 つの 2' 修飾を含む、態様 3 の方法。

【1057】

RNAi 剤が、5' エンドキャップを含む、態様 3 の方法。

【1058】

RNAi 剤が、5' エンドキャップおよび 3' エンドキャップを含む、態様 3 の方法。

【1059】

RNAi 剤が、3' エンドキャップ、平滑末端および 5' エンドキャップを含む、態様 3 の方法。

【1060】

RNAi 剤が：少なくとも 2 つの 2' 修飾、3' エンドキャップ、5' エンドキャップ、および平滑末端、のいずれか 1 つ以上を含む、態様 3 の方法。

【1061】

態様 4 の方法は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む治療上有効量の、HSF1 の阻害のための RNAi 剤を含む組成物を個体に投与する工程を含む該個体における HSF1 遺伝子の発現を阻害するための方法であって、該アンチセンス鎖は、表 A1 において提供される HSF1 に対して特異的な RNAi 剤のアンチセンス鎖と 0、1、2 または 3 個のヌクレオチドにより異なっている少なくとも 15 個の連続したヌクレオチドを含む、方法である。

【1062】

個体が、HSF-1 関連疾患に罹患しているかまたは感受性である、態様 4 の方法。

【1063】

HSF1 - 関連疾患が、がん、または自己免疫、またはウイルス性疾患である、態様 4 の方法。

【1064】

HSF1 - 関連疾患が、がんである、態様 4 の方法。

【1065】

追加の処置の投与をさらに含む、態様 4 の方法。

【1066】

追加の処置の投与をさらに含む、態様 4 の方法。

【1067】

追加の処置が組成物である、態様 4 の方法。

【1068】

追加の処置の投与をさらに含む、態様 4 の方法。

【1069】

追加の処置が方法である、態様 4 の方法。

10

20

30

40

50

## 【 1 0 7 0 】

追加の処置の投与をさらに含む、態様 4 の方法。

## 【 1 0 7 1 】

追加の処置および RNA i 剤が、任意の順において投与することができる、態様 4 の方法。

## 【 1 0 7 2 】

追加の処置の投与をさらに含む、態様 4 の方法。

## 【 1 0 7 3 】

追加の処置が H S P 9 0 阻害剤である、態様 4 の方法。

## 【 1 0 7 4 】

追加の処置の投与をさらに含む、態様 4 の方法。

## 【 1 0 7 5 】

追加の処置が H S P 9 0 阻害剤であり、H S P 9 0 阻害剤が A U Y 9 2 2 である、態様 4 の方法。

## 【 1 0 7 6 】

アンチセンス鎖が、30 以下のヌクレオチドの長さである、態様 4 の方法。

## 【 1 0 7 7 】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、15 から 30 ヌクレオチド対の長さの二本鎖領域を形成する、態様 4 の方法。

## 【 1 0 7 8 】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、独立して 19 から 23 ヌクレオチド長である、態様 4 の方法。

## 【 1 0 7 9 】

RNA i 剤が、生物学的サンプルまたは環境における増加した安定性を有する RNA i 剤をもたらす修飾を含む、態様 4 の方法。

## 【 1 0 8 0 】

RNA i 剤が、ホスホロチオエートおよび / または 2' - 修飾ヌクレオチドを含む、態様 4 の方法。

## 【 1 0 8 1 】

RNA i 剤が、  
ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - アデニン - 3' ( 5' - u a - 3' ) ジヌクレオチド ;  
および / または 5' - ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - グアニン - 3' ( 5' - u g - 3' ) ジヌクレオチド ;  
および / または 5' - シチジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - シチジン - アデニン - 3' ( 5' - c a - 3' ) ジヌクレオチド ;  
および / または 5' - ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - ウリジン - 3' ( 5' - u u - 3' ) ジヌクレオチド  
を含む、態様 4 の方法。

RNA i 剤が、

2' - デオキシ、2' - デオキシ - 2' - フルオロ、2' - O - メチル、2' - O - メトキシエチル ( 2' - O - M O E )、2' - O - アミノプロピル ( 2' - O - A P )、2' - O - ジメチルアミノエチル ( 2' - O - D M A O E )、2' - O - ジメチルアミノプロピル ( 2' - O - D M A P )、2' - O - ジメチルアミノエチルオキシエチル ( 2' - O - D M A E O E ) および 2' - O - N - メチルアセトアミド ( 2' - O - N M A )  
からなる群から選択される 1 つ以上の 2' - 修飾を含む、態様 4 の方法。

## 【 1 0 8 2 】

RNA i 剤が、平滑末端を含む、態様 4 の方法。

## 【 1 0 8 3 】

RNA i 剤が、3' エンドキャップを含む、態様 4 の方法。

10

20

30

40

50

## 【1084】

RNAi 剤が、3' エンドキャップおよび平滑末端を含む、態様4の方法。

## 【1085】

RNAi 剤が、3' エンドキャップおよび少なくとも2つの2' 修飾を含む、態様4の方法。

## 【1086】

RNAi 剤が、5' エンドキャップを含む、態様4の方法。

## 【1087】

RNAi 剤が、5' エンドキャップおよび3' エンドキャップを含む、態様4の方法。

## 【1088】

RNAi 剤が、3' エンドキャップ、平滑末端および5' エンドキャップを含む、態様4の方法。

## 【1089】

RNAi 剤が：少なくとも2つの2' 修飾、3' エンドキャップ、5' エンドキャップ、および平滑末端、のいずれか1つ以上を含む、態様4の方法。

## 【1090】

態様5の組成物は、センス鎖およびアンチセンス鎖を含む、HSF1の阻害のためのRNAi 剤を含むRNAi 処方において使用するための医薬であって、該アンチセンス鎖は、表A1において提供されるHSF1に対して特異的なRNAi 剤のアンチセンス鎖と0、1、2または3個のヌクレオチドにより異なっている少なくとも15個の連続したヌクレオチドを含む、医薬を含む。

## 【1091】

医薬上有効な処方における、上記のいかなる組成物。

## 【1092】

個体におけるHSF-1関連疾患の処置のための方法に用いるための態様5の組成物であって、該方法は治療上有効な量の態様5の組成物を個体に投与する段階を含む、組成物。

## 【1093】

HSF-1関連疾患の処置のための医薬の製造における、態様5の組成物の使用。

## 【1094】

HSF1-関連疾患が、がん、または自己免疫、またはウイルス性疾患である、態様5の組成物。

## 【1095】

全てのピリミジンが2' O-メチル修飾ヌクレオチドである、態様5の組成物。

## 【1096】

全てのピリミジンが2' O-メチル修飾ヌクレオチドである、態様5の組成物。

## 【1097】

HSF1に対する第2のRNAi 剤を含む、態様5の組成物。

## 【1098】

第2の鎖が、30以下のヌクレオチドの長さである、態様5の組成物。

## 【1099】

第1の鎖および第2の鎖が、15から30ヌクレオチド対の長さの二本鎖領域を形成する、態様5の組成物。

## 【1100】

第1の鎖および第2の鎖が、独立して19から23ヌクレオチド長である、態様5の組成物。

## 【1101】

RNAi 剤が、生物学的サンプルまたは環境における増加した安定性を有するRNAi 剤をもたらす修飾を含む、態様5の組成物。

## 【1102】

10

20

30

40

50

RNAi 剤が、ホスホロチオエートおよび / または 2' - 修飾ヌクレオチドを含む、態様 5 の組成物。

【1103】

RNAi 剤が、  
 ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - アデニン - 3' (5' - u a - 3') ジヌクレオチド ;  
 および / または 5' - ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - グアニン - 3' (5' - u g - 3') ジヌクレオチド ;  
 および / または 5' - シチジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - シチジン - アデニン - 3' (5' - c a - 3') ジヌクレオチド ;  
 および / または 5' - ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - ウリジン - 3' (5' - u u - 3') ジヌクレオチド  
 を含む、態様 5 の組成物。

10

RNAi 剤が、  
 2' - デオキシ、2' - デオキシ - 2' - フルオロ、2' - O - メチル、2' - O - メトキシエチル (2' - O - M O E)、2' - O - アミノプロピル (2' - O - A P)、2' - O - ジメチルアミノエチル (2' - O - D M A O E)、2' - O - ジメチルアミノプロピル (2' - O - D M A P)、2' - O - ジメチルアミノエチルオキシエチル (2' - O - D M A E O E) および 2' - O - N - メチルアセトアミド (2' - O - N M A) からなる群から選択される 1 つ以上の 2' - 修飾を含む、態様 5 の組成物。

20

【1104】

RNAi 剤が、平滑末端を含む、態様 5 の組成物。

【1105】

RNAi 剤が、3' エンドキャップを含む、態様 5 の組成物。

【1106】

RNAi 剤が、3' エンドキャップおよび平滑末端を含む、態様 5 の組成物。

【1107】

RNAi 剤が、3' エンドキャップおよび少なくとも 2 つの 2' 修飾を含む、態様 5 の組成物。

30

【1108】

RNAi 剤が、5' エンドキャップを含む、態様 5 の組成物。

【1109】

RNAi 剤が、5' エンドキャップおよび 3' エンドキャップを含む、態様 5 の組成物。

【1110】

RNAi 剤が、3' エンドキャップ、平滑末端および 5' エンドキャップを含む、態様 5 の組成物。

【1111】

RNAi 剤が、少なくとも 2 つの 2' 修飾、3' エンドキャップ、5' エンドキャップ、および平滑末端、のいずれか 1 つ以上を含む、態様 5 の組成物。

40

【1112】

RNAi 剤が、1 から 4 個の不對ヌクレオチドを有するオーバーハングを含む、態様 5 の組成物。

【1113】

RNAi 剤が、RNAi 剤のアンチセンス鎖の 3' - 末端でオーバーハングを含む、態様 5 の組成物。

【1114】

RNAi 剤が、1 つ以上の診断化合物、レポーター基、架橋剤、ヌクレアーゼ耐性付与部分、天然もしくは異常核酸塩基、親油性分子、コレステロール、脂質、レクチン、ステロイド、ウバオール、ヘコゲニン、ジオスゲニン、テルペン、トリテルペン、サルササバ

50

ゲニン、フリーデリン、エピフリーデラノール誘導体化リトコール酸、ビタミン、炭水化物、デキストラン、プルラン、キチン、キトサン、合成炭水化物、オリゴラクテート 15-mer、天然ポリマー、低もしくは中間分子量ポリマー、イヌリン、シクロデキストリン、ヒアルロン酸、タンパク質、タンパク質-結合剤、インテグリン標的分子、ポリカチオン、ペプチド、ポリアミン、ペプチド模倣物および/またはトランスフェリンから選択される1つ以上の薬剤に結合している、態様5の組成物。

【1115】

RNAi剤が、インビトロでHeLa、GTL-16、またはSK-BR-3細胞において10nMの濃度でHSF1遺伝子の発現を少なくとも約60%阻害することができる、態様5の組成物。

10

【1116】

RNAi剤が、インビトロでHeLa、GTL-16、またはSK-BR-3細胞において10nMの濃度でHSF1遺伝子の発現を少なくとも約70%阻害することができる、態様5の組成物。

【1117】

RNAi剤が、インビトロでHeLa、GTL-16、またはSK-BR-3細胞において10nMの濃度でHSF1遺伝子の発現を少なくとも約80%阻害することができる、態様5の組成物。

【1118】

RNAi剤が、インビトロでHeLa、GTL-16、またはSK-BR-3細胞において10nMの濃度でHSF1遺伝子の発現を少なくとも約90%阻害することができる、態様5の組成物。

20

【1119】

RNAiが、約0.1nM以下のEC50を有する、態様5の組成物。

【1120】

RNAiが、約0.01nM以下のEC50を有する、態様5の組成物。

【1121】

RNAiが、約0.001nM以下のEC50を有する、態様5の組成物。

【1122】

態様6の組成物は、第1の鎖および第2の鎖を含む、HSF1の阻害のためのRNAi剤を含む組成物であって、第1の鎖の配列が、表A1において提供されるHSF1に対して特異的なRNAi剤の第1の鎖の配列を含む、組成物である。

30

【1123】

態様6の組成物は、第1の鎖および第2の鎖を含む、HSF1の阻害のためのRNAi剤を含む組成物であって、第1の鎖の配列が、表A1において提供されるHSF1に対して特異的なRNAi剤の第1の鎖の配列を含み、第1の鎖の配列がさらに約6個までの追加のヌクレオチドを含む、組成物である。

【1124】

第二のHSF1に対するRNAi剤をさらに含む、態様6の組成物。

【1125】

アンチセンス鎖が30以下のヌクレオチド長である、態様6の組成物。

40

【1126】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、15から30ヌクレオチド対の長さの二本鎖領域を形成する、態様6の組成物。

【1127】

該アンチセンス鎖およびセンス鎖が、独立して19から23ヌクレオチド長である、態様6の組成物。

【1128】

RNAi剤が、生物学的サンプルまたは環境において増加した安定性を有するRNAi剤をもたらす修飾を含む、態様6の組成物。

50

## 【 1 1 2 9 】

RNAi 剤が、少なくとも 1 つの修飾骨格および / または少なくとも 1 つの 2' - 修飾ヌクレオチドを含む、態様 6 の組成物。

## 【 1 1 3 0 】

RNAi 剤が、

a) ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - アデニン - 3' ( 5' - u a - 3' ) ジヌクレオチド ; および / または

b) 5' - ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - グアニン - 3' ( 5' - u g - 3' ) ジヌクレオチド ; および / または

c) 5' - シチジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - シチジン - アデニン - 3' ( 5' - c a - 3' ) ジヌクレオチド ; および / または

d) 5' - ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - ウリジン - 3' ( 5' - u u - 3' ) ジヌクレオチド

を含む、態様 6 の組成物。

## 【 1 1 3 1 】

RNAi 剤が、2' - デオキシ、2' - デオキシ - 2' - フルオロ、2' - O - メチル、2' - O - メトキシエチル ( 2' - O - M O E )、2' - O - アミノプロピル ( 2' - O - A P )、2' - O - ジメチルアミノエチル ( 2' - O - D M A O E )、2' - O - ジメチルアミノプロピル ( 2' - O - D M A P )、2' - O - ジメチルアミノエチルオキシエチル ( 2' - O - D M A E O E ) および 2' - O - N - メチルアセトアミド ( 2' - O - N M A ) からなる群から選択される 2' - 修飾を含む、態様 6 の組成物。

## 【 1 1 3 2 】

RNAi 剤が、平滑末端を含む、態様 6 の組成物。

## 【 1 1 3 3 】

RNAi 剤が、1 から 4 個の不對ヌクレオチドを有するオーバーハングを含む、態様 6 の組成物。

## 【 1 1 3 4 】

RNAi 剤が、RNAi 剤のアンチセンス鎖の 3' - 末端でオーバーハングを含む、態様 6 の組成物。

## 【 1 1 3 5 】

RNAi 剤が、1 つ以上の診断化合物、レポーター基、架橋剤、ヌクレアーゼ耐性付与部分、天然もしくは異常核酸塩基、親油性分子、コレステロール、脂質、レクチン、ステロイド、ウバオール、ヘコゲニン、ジオスゲニン、テルペン、トリテルペン、サルササボゲニン、フリーデリン、エピフリーデラノール誘導体化リトコール酸、ビタミン、炭水化物、デキストラン、プルラン、キチン、キトサン、合成炭水化物、オリゴラクテート 15 - mer、天然ポリマー、低もしくは中間分子量ポリマー、イヌリン、シクロデキストリン、ヒアルロン酸、タンパク質、タンパク質 - 結合剤、インテグリン標的分子、ポリカチオン、ペプチド、ポリアミン、ペプチド模倣物および / またはトランスフェリンから選択される 1 つ以上の薬剤に結合している、態様 6 の組成物。

## 【 1 1 3 6 】

RNAi 剤が、インビトロで H e L a、G T L - 1 6、または S K - B R - 3 細胞において 10 n M の濃度で H S F 1 遺伝子の発現を少なくとも約 60 % 阻害することができる、態様 6 の組成物。

## 【 1 1 3 7 】

RNAi 剤が、インビトロで H e L a、G T L - 1 6、または S K - B R - 3 細胞において 10 n M の濃度で H S F 1 遺伝子の発現を少なくとも約 70 % 阻害することができる、態様 6 の組成物。

## 【 1 1 3 8 】

RNAi 剤が、インビトロで H e L a、G T L - 1 6、または S K - B R - 3 細胞において 10 n M の濃度で H S F 1 遺伝子の発現を少なくとも約 80 % 阻害することができる

10

20

30

40

50



、態様 6 の組成物。

【 1 1 3 9 】

R N A i 剤が、インビトロで H e L a、G T L - 1 6、または S K - B R - 3 細胞において 1 0 n M の濃度で H S F 1 遺伝子の発現を少なくとも約 9 0 % 阻害することができる、態様 6 の組成物。

【 1 1 4 0 】

R N A i が、約 0 . 1 n M 以下の E C 5 0 を有する、態様 6 の組成物。

【 1 1 4 1 】

R N A i が、約 0 . 0 1 n M 以下の E C 5 0 を有する、態様 6 の組成物。

【 1 1 4 2 】

R N A i が、約 0 . 0 0 1 n M 以下の E C 5 0 を有する、態様 6 の組成物。

【 1 1 4 3 】

R N A i 剤が、平滑末端を含む、態様 6 の組成物。

【 1 1 4 4 】

R N A i 剤が、3' エンドキャップを含む、態様 6 の組成物。

【 1 1 4 5 】

R N A i 剤が、3' エンドキャップおよび平滑末端を含む、態様 6 の組成物。

【 1 1 4 6 】

R N A i 剤が、3' エンドキャップおよび少なくとも 2 つの 2' 修飾を含む、態様 6 の組成物。

【 1 1 4 7 】

R N A i 剤が、5' エンドキャップを含む、態様 6 の組成物。

【 1 1 4 8 】

R N A i 剤が、5' エンドキャップおよび 3' エンドキャップを含む、態様 6 の組成物。

【 1 1 4 9 】

R N A i 剤が、3' エンドキャップ、平滑末端および 5' エンドキャップを含む、態様 6 の組成物。

【 1 1 5 0 】

R N A i 剤が：少なくとも 2 つの 2' 修飾、3' エンドキャップ、5' エンドキャップ、および平滑末端、のいずれか 1 つ以上を含む、態様 6 の組成物。

【 1 1 5 1 】

態様 7 の組成物は、第 1 の鎖および第 2 の鎖を含む、H S F 1 の阻害のための R N A i 剤を含む組成物であって、第 1 の鎖の配列が、表 A 1 において提供される H S F 1 に対して特異的な R N A i 剤の第 1 の鎖の配列である、組成物である。

【 1 1 5 2 】

第二の H S F 1 に対する R N A i 剤をさらに含む、態様 7 の組成物。

【 1 1 5 3 】

アンチセンス鎖が 3 0 以下のヌクレオチド長である、態様 7 の組成物。

【 1 1 5 4 】

センス鎖およびアンチセンス鎖が、1 5 から 3 0 ヌクレオチド対の長さの二本鎖領域を形成する、態様 7 の組成物。

【 1 1 5 5 】

該アンチセンス鎖およびセンス鎖が、独立して 1 9 から 2 3 ヌクレオチド長である、態様 7 の組成物。

【 1 1 5 6 】

R N A i 剤が、生物学的サンプルまたは環境において増加した安定性を有する R N A i 剤をもたらす修飾を含む、態様 7 の組成物。

【 1 1 5 7 】

R N A i 剤が、少なくとも 1 つの修飾骨格および / または少なくとも 1 つの 2' - 修飾

10

20

30

40

50

ヌクレオチドを含む、態様 7 の組成物。

【 1 1 5 8 】

RNA i 剤が、

- a) ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - アデニン - 3' ( 5' - u a - 3' ) ジヌクレオチド；および / または
- b) 5' - ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - グアニン - 3' ( 5' - u g - 3' ) ジヌクレオチド；および / または
- c) 5' - シチジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - シチジン - アデニン - 3' ( 5' - c a - 3' ) ジヌクレオチド；および / または
- d) 5' - ウリジンが 2' - 修飾ヌクレオチドである少なくとも 1 つの 5' - ウリジン - ウリジン - 3' ( 5' - u u - 3' ) ジヌクレオチド

10

を含む、態様 7 の組成物。

【 1 1 5 9 】

RNA i 剤が、2' - デオキシ、2' - デオキシ - 2' - フルオロ、2' - O - メチル、2' - O - メトキシエチル ( 2' - O - M O E )、2' - O - アミノプロピル ( 2' - O - A P )、2' - O - ジメチルアミノエチル ( 2' - O - D M A O E )、2' - O - ジメチルアミノプロピル ( 2' - O - D M A P )、2' - O - ジメチルアミノエチルオキシエチル ( 2' - O - D M A E O E ) および 2' - O - N - メチルアセトアミド ( 2' - O - N M A ) からなる群から選択される 2' - 修飾を含む、態様 7 の組成物。

20

【 1 1 6 0 】

RNA i 剤が、平滑末端を含む、態様 7 の組成物。

【 1 1 6 1 】

RNA i 剤が、1 から 4 個の不對ヌクレオチドを有するオーバーハングを含む、態様 7 の組成物。

【 1 1 6 2 】

RNA i 剤が、RNA i 剤のアンチセンス鎖の 3' - 末端でオーバーハングを含む、態様 7 の組成物。

【 1 1 6 3 】

RNA i 剤が、1 つ以上の診断化合物、レポーター基、架橋剤、ヌクレアーゼ耐性付与部分、天然もしくは異常核酸塩基、親油性分子、コレステロール、脂質、レクチン、ステロイド、ウバオール、ヘコゲニン、ジオスゲニン、テルペン、トリテルペン、サルササボゲニン、フリーデリン、エピフリーデラノール誘導体化リトコール酸、ビタミン、炭水化物、デキストラン、プルラン、キチン、キトサン、合成炭水化物、オリゴラクテート 15 - m e r、天然ポリマー、低もしくは中間分子量ポリマー、イヌリン、シクロデキストリン、ヒアルロン酸、タンパク質、タンパク質 - 結合剤、インテグリン標的分子、ポリカチオン、ペプチド、ポリアミン、ペプチド模倣物および / またはトランスフェリンから選択される 1 つ以上の薬剤に結合している、態様 7 の組成物。

30

【 1 1 6 4 】

RNA i 剤が、インビトロで H e L a、G T L - 1 6、または S K - B R - 3 細胞において 1 0 n M の濃度で H S F 1 遺伝子の発現を少なくとも約 6 0 % 阻害することができる、態様 7 の組成物。

40

【 1 1 6 5 】

RNA i 剤が、インビトロで H e L a、G T L - 1 6、または S K - B R - 3 細胞において 1 0 n M の濃度で H S F 1 遺伝子の発現を少なくとも約 7 0 % 阻害することができる、態様 7 の組成物。

【 1 1 6 6 】

RNA i 剤が、インビトロで H e L a、G T L - 1 6、または S K - B R - 3 細胞において 1 0 n M の濃度で H S F 1 遺伝子の発現を少なくとも約 8 0 % 阻害することができる、態様 7 の組成物。

【 1 1 6 7 】

50

RNAi 剤が、インビトロで HeLa、GTL-16、または SK-BR-3 細胞において 10 nM の濃度で HSF1 遺伝子の発現を少なくとも約 90 % 阻害することができる、態様 7 の組成物。

【1168】

RNAi が、約 0.1 nM 以下の EC50 を有する、態様 7 の組成物。

【1169】

RNAi が、約 0.01 nM 以下の EC50 を有する、態様 7 の組成物。

【1170】

RNAi が、約 0.001 nM 以下の EC50 を有する、態様 7 の組成物。

【1171】

RNAi 剤が、平滑末端を含む、態様 7 の組成物。

【1172】

RNAi 剤が、3' エンドキャップを含む、態様 7 の組成物。

【1173】

RNAi 剤が、3' エンドキャップおよび平滑末端を含む、態様 7 の組成物。

【1174】

RNAi 剤が、3' エンドキャップおよび少なくとも 2 つの 2' 修飾を含む、態様 7 の組成物。

【1175】

RNAi 剤が、5' エンドキャップを含む、態様 7 の組成物。

【1176】

RNAi 剤が、5' エンドキャップおよび 3' エンドキャップを含む、態様 7 の組成物。

【1177】

RNAi 剤が、3' エンドキャップ、平滑末端および 5' エンドキャップを含む、態様 7 の組成物。

【1178】

RNAi 剤が：少なくとも 2 つの 2' 修飾、3' エンドキャップ、5' エンドキャップ、および平滑末端、のいずれか 1 つ以上を含む、態様 7 の組成物。

【1179】

他に定義がない限り、本明細書において使用されている技術的および科学的用語は、本記載は属する分野でよく知っている専門家により通常理解されるのと同じ意味を有する。

【1180】

他に示されていない限り、具体的に詳細に記載されていないすべての方法、工程、技術および操作は、当業者に明らかであるため、それ自体既知の方法で行うことができるか、または行われている。例えば、標準ハンドブックおよび本明細書に記載されている一般的な背景技術および本明細書で引用されているさらなる文献も参照されたい。他に示されていない限り、本明細書で引用されているそれぞれの文献は、出典明示によりその全体を本明細書に包含させる。

【1181】

特許請求の範囲は、非限定的であり、以下で提供される。

【1182】

特定の態様および特許請求の範囲は、本明細書に詳細に記載されているが、これは、説明の目的のためのほんの一例としてであり、特許請求の範囲、または、あらゆる対応するさらなる出願の特許請求の範囲の対象の範囲に対して限定することを意図しない。特に、種々の置換、変化および修飾が、特許請求の範囲により定義されている記載の精神および範囲から逸脱することなく、本記載から作られ得ると本発明者らは考える。核酸発露物質、興味あるクローンまたはライブラリー型の選択は、本明細書に記載されている態様の知識を有する当業者に対して日常的な事柄であると考えられる。他の局面、有利なものおよび修飾は、特許請求の範囲内であると考えられる。当業者は、本明細書に記載されている本発

10

20

30

40

50

明の特定の態様における多数の均等物を認識しているか、またはわずかな日常の実験を使用して確かめることができる。このような均等は、特許請求の範囲に包含されることが意図される。後に出願された対応する出願における特許請求の範囲の補正は、種々の国の特許法による限定のためであって、特許請求の範囲の対象を放棄すると解釈されるべきではない。

【 図 1 】

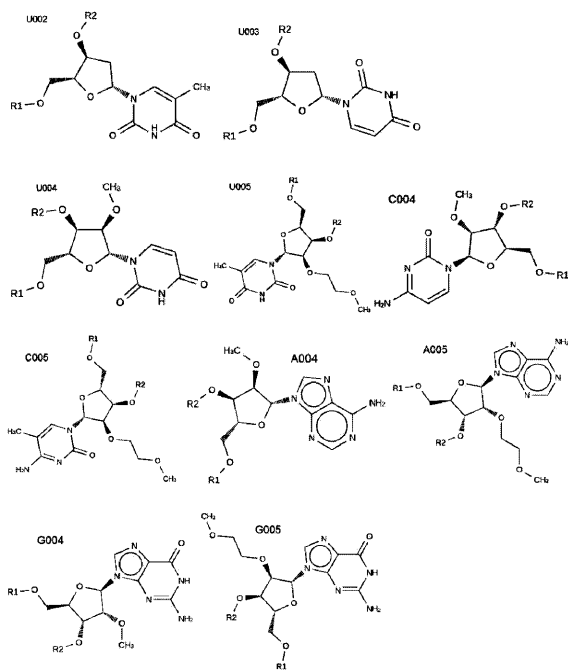
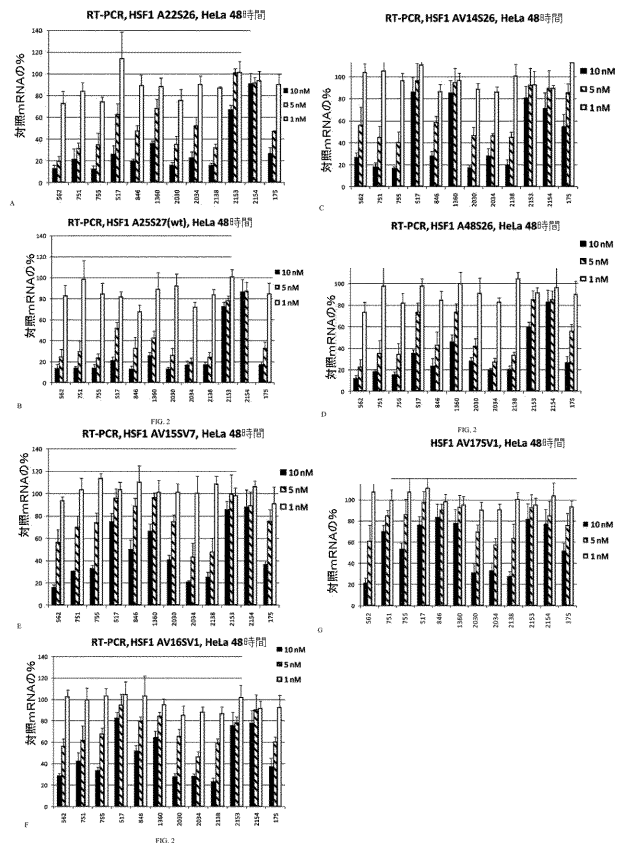


FIG. 1

【 図 2 】



【配列表】

2014525435000001.app

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2012/054455

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C12N15/113 A61P35/00 A61P31/12 A61P37/06 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/073326 A2 (NOVARTIS AG [CH]; HINKLE GREGORY [US]; KUCHIMANCHI SATYANARAYANA [US];) 23 June 2011 (2011-06-23) cited in the application the whole document ----- -/--	1-22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 May 2013		05/06/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Spindler, Mark-Peter

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/054455

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YIN ET AL: "Silencing heat shock factor 1 by small interfering RNA abrogates heat shock-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in mice", JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY, ACADEMIC PRESS, GB, vol. 39, no. 4, 24 August 2005 (2005-08-24), pages 681-689, XP005217191, ISSN: 0022-2828, DOI: 10.1016/J.YJMCC.2005.06.005 the whole document	1-8,13, 16
X	----- DOKLADNY KAROL ET AL: "Cellular and molecular mechanisms of heat stress-induced up-regulation of occludin protein expression - Regulatory role of heat shock factor-1", AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY; [10640], AMERICAN SOCIETY FOR INVESTIGATIVE PATHOLOGY, US, vol. 172, no. 3, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 659-670, XP008134281, ISSN: 0002-9440, DOI: 10.2353/AJPATH.2008.070522 cited in the application the whole document	1-8,13, 16
X	----- ZHEN-XIAN DU ET AL: "Proteasome inhibitor MG132 induces BAG3 expression through activation of heat shock factor 1", JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY, vol. 218, no. 3, 12 November 2008 (2008-11-12), pages 631-637, XP055051120, ISSN: 0021-9541, DOI: 10.1002/jcp.21634 the whole document	1-11, 13-18
X	----- WO 2010/135669 A1 (SABIOSCIENCES CORP [US]; SHEN LI [US]; TIAN SONG [US]) 25 November 2010 (2010-11-25) example 1; table 2; sequences 65, 66	1-8,13, 16
X	----- WO 2007/041294 A2 (UNIV BOSTON [US]; SHERMAN MICHAEL [US]; CALDERWOOD STUART K [US]; ZAAR) 12 April 2007 (2007-04-12) page 28 - pages 30, 38; claims 1, 5; figure 1	1-11, 13-18, 21,22
	----- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/054455

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TODD J PAGE ET AL: "Genome-wide analysis of human HSF1 signaling reveals a transcriptional program linked to cellular adaptation and survival", MOLECULAR BIOSYSTEMS, ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, GB, vol. 2, no. 12, 23 June 2006 (2006-06-23), pages 627-639, XP002628213, ISSN: 1742-206X, DOI: 10.1039/B606129J [retrieved on 2006-06-23] cited in the application the whole document	1-22
A	----- JACOBS AARON T ET AL: "Heat shock factor 1 attenuates 4-Hydroxynonenal-mediated apoptosis: critical role for heat shock protein 70 induction and stabilization of Bcl-XL", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 282, no. 46, 16 November 2007 (2007-11-16), pages 33412-33420, XP002628212, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M706799200 [retrieved on 2007-09-16] cited in the application the whole document	1-22
A	----- ANTONIO ROSSI ET AL: "Targeting the heat shock factor 1 by RNA interference: a potent tool to enhance hyperthermochemotherapy efficacy in cervical cancer", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 66, no. 15, 1 August 2006 (2006-08-01), pages 7678-7685, XP002628211, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4282 cited in the application the whole document -----	1-22



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2012/054455**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/1B2012/054455

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

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

1. claims: 1-22(partially)

compositions comprising an RNAi agent targeting HSF-1 in the region 157-175 of NM\_005526.2; method of treating a HSF-1 related disease using said compositions; method of inhibiting the expression of HSF-1 using said compositions; medicaments comprising said compositions

---

2-8. claims: 1-22(partially)

as in invention 1), the RNAi agent targeting HSF-1 in the following regions of NM\_005526.2: 499-517, 544-562, 733-755, 828-846, 1342-1360, 2012-2034, 2120-2154

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/054455

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011073326 A2	23-06-2011	AR 079494 A1	01-02-2012
		AU 2010332881 A1	07-06-2012
		CA 2784783 A1	23-06-2011
		CN 102686729 A	19-09-2012
		EP 2513309 A2	24-10-2012
		KR 20120104381 A	20-09-2012
		US 2011166058 A1	07-07-2011
		US 2012129914 A1	24-05-2012
		US 2012129915 A1	24-05-2012
		WO 2011073326 A2	23-06-2011
-----			
WO 2010135669 A1	25-11-2010	US 2010304995 A1	02-12-2010
		WO 2010135669 A1	25-11-2010
-----			
WO 2007041294 A2	12-04-2007	US 2009062222 A1	05-03-2009
		WO 2007041294 A2	12-04-2007
-----			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A G	

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

(74) 代理人 100150810  
弁理士 武居 良太郎

(74) 代理人 100134784  
弁理士 中村 和美

(74) 代理人 100081422  
弁理士 田中 光雄

(74) 代理人 100084146  
弁理士 山崎 宏

(74) 代理人 100122301  
弁理士 富田 憲史

(72) 発明者 チェン・ジンユン  
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

(72) 発明者 カルヤニ・ガンパ  
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

(72) 発明者 ディーター・ヒュースケン  
スイス 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

(72) 発明者 フランク・ペー・シュテッグマイアー  
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

(72) 発明者 マーク・スタンプ  
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

(72) 発明者 チャンドラ・バルギース  
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

イテッド

(72)発明者 ヤン・ヴァイラー

スイス 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチエンゲゼルシャフト

(72)発明者 ウェンライ・ジョウ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5  
0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレ  
イテッド

F ターム(参考) 4B024 AA01 CA11 DA03 GA11 HA17

4C076 DD33 DD70 EE24 EE30 EE37 EE38 EE39 EE41 EE56 EE59

FF02

4C084 AA13 AA19 NA05 NA14 ZB071 ZB072 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272

ZB331 ZB332

4C085 HH20 KB92 LL18

4C086 AA01 AA02 BC73 EA16 NA14 ZB07 ZB26 ZB27 ZB33