

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-514880
(P2024-514880A)

(43)公表日 令和6年4月3日(2024.4.3)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/113 (2010.01)	C 1 2 N	15/113	Z	4 C 0 8 4
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00		4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/713 (2006.01)	A 6 1 K	31/713		
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00		
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全197頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-562909(P2023-562909)		(71)出願人	521359667	
(86)(22)出願日	令和4年4月13日(2022.4.13)			ディセルナ ファーマシューティカルズ	
(85)翻訳文提出日	令和5年10月13日(2023.10.13)			インコーポレイテッド	
(86)国際出願番号	PCT/US2022/024657			D I C E R N A P H A R M A C E U T	
(87)国際公開番号	WO2022/221430			I C A L S , I N C .	
(87)国際公開日	令和4年10月20日(2022.10.20)			アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0	
(31)優先権主張番号	63/174,932			2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベ	
(32)優先日	令和3年4月14日(2021.4.14)			ニュー 7 5	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(74)代理人	100094569	
				弁理士 田中 伸一郎	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		(74)代理人	100103610	
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(			弁理士 ▲吉▼田 和彦	
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		(74)代理人	100109070	
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR			弁理士 須田 洋之	
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		(74)代理人	100093300	
	最終頁に続く			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 P N P L A 3 発現を調節するための組成物及び方法

(57)【要約】

パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有タンパク質3（P N P L A 3）遺伝子発現を阻害または低下させるためのオリゴヌクレオチド及びそれを含む組成物が開示される。該オリゴヌクレオチドの作製及び使用方法、特にP N P L A 3 発現に関連する疾患、障害、及び／または状態の治療に関する使用も開示される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

PNPLA3 の発現を低下させる RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が二本鎖領域を形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号 1167～1176 のいずれか 1 つの PNPLA3 mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、前記相補性領域が少なくとも 15 連続ヌクレオチド長である、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 2】

前記センス鎖が 15～50 ヌクレオチド長である、請求項 1 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

10

【請求項 3】

前記センス鎖が 18～36 ヌクレオチド長である、請求項 1 または 2 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 4】

前記アンチセンス鎖が 15～30 ヌクレオチド長である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 5】

前記アンチセンス鎖が 22 ヌクレオチド長であり、前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖が、少なくとも 19 ヌクレオチド長、任意選択で少なくとも 20 ヌクレオチド長の二本鎖領域を形成する、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

20

【請求項 6】

前記相補性領域が少なくとも 19 連続ヌクレオチド長、任意選択で少なくとも 20 ヌクレオチド長である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 7】

前記センス鎖の 3' 末端が、S1-L-S2 として示されるステムループを含み、S1 は S2 に相補的であり、L は S1 と S2 との間に 3～5 ヌクレオチド長のループを形成する、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 8】

PNPLA3 の発現を低下させる RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが 15～50 ヌクレオチド長のセンス鎖と、アンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が二本鎖領域を形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号 1167～1176 のいずれか 1 つの PNPLA3 mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、前記相補性領域が少なくとも 15 連続ヌクレオチド長である、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

30

【請求項 9】

PNPLA3 の発現を低下させる RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが 15～50 ヌクレオチド長のセンス鎖と 15～30 ヌクレオチド長のアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が二本鎖領域を形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号 1167～1176 のいずれか 1 つの PNPLA3 mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、前記相補性領域が少なくとも 15 連続ヌクレオチド長である、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

40

【請求項 10】

PNPLA3 の発現を低下させる RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが 15～50 ヌクレオチド長のセンス鎖とアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が二本鎖領域を形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号 1167～1176 のいずれか 1 つの PNPLA3 mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、前記相補性領域が 19 連続ヌクレオチド長、任意選択で 20 ヌクレオチド長である、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 11】

PNPLA3 の発現を低下させる RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌ

50

クレオチドが 18～36ヌクレオチド長のセンス鎖とアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が二本鎖領域を形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号 1167～1176のいずれか 1つの PNPLA3 mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、前記相補性領域が 19連続ヌクレオチド長、任意選択で 20ヌクレオチド長である、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 12】

PNPLA3 の発現を低下させる RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが 18～36ヌクレオチド長のセンス鎖と 22ヌクレオチド長のアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が二本鎖領域を形成し、前記アンチセンス鎖が、配列番号 1167～1176のいずれか 1つの PNPLA3 mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、前記相補性領域が 19連続ヌクレオチド長、任意選択で 20ヌクレオチド長である、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

10

【請求項 13】

PNPLA3 の発現を低下させる RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが 18～36ヌクレオチド長のセンス鎖と 22ヌクレオチド長のアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が二本鎖領域を形成し、前記センス鎖の 3' 末端が S1-L-S2 として示されるステムループ（S1 は S2 に相補的であり、L は S1 と S2 との間に 3～5ヌクレオチド長のループを形成する）を含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号 1167～1176のいずれか 1つの PNPLA3 mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、前記相補性領域が 19連続ヌクレオチド長、任意選択で 20ヌクレオチド長である、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

20

【請求項 14】

PNPLA3 の発現を低下させる RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが 36ヌクレオチド長のセンス鎖と 22ヌクレオチド長のアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が二本鎖領域を形成し、前記センス鎖の 3' 末端が S1-L-S2 として示されるステムループ（S1 は S2 に相補的であり、L は S1 と S2 との間に 3～5ヌクレオチド長のループを形成する）を含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号 1167～1176のいずれか 1つの PNPLA3 mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、前記相補性領域が 19連続ヌクレオチド長、任意選択で 20ヌクレオチド長である、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

30

【請求項 15】

PNPLA3 の発現を低下させる RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドが 36ヌクレオチド長のセンス鎖と 22ヌクレオチド長のアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が少なくとも 19ヌクレオチド長、任意選択で 20ヌクレオチド長の二本鎖領域を形成し、前記センス鎖の 3' 末端が S1-L-S2 として示されるステムループ（S1 は S2 に相補的であり、L は S1 と S2 との間に 3～5ヌクレオチド長のループを形成する）を含み、前記アンチセンス鎖が、配列番号 1167～1176のいずれか 1つの PNPLA3 mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、前記相補性領域が 19連続ヌクレオチド長、任意選択で 20ヌクレオチド長である、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

40

【請求項 16】

L がトリループまたはテトラループである、請求項 7 及び 13～15 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 17】

L がテトラループである、請求項 16 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 18】

前記テトラループが配列 5'-GAAA-3' を含む、請求項 17 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 19】

S1 及び S2 が 1～10ヌクレオチド長であり、同じ長さを有する、請求項 16～18

50

のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 20】

S 1 及び S 2 が、1 ヌクレオチド長、2 ヌクレオチド長、3 ヌクレオチド長、4 ヌクレオチド長、5 ヌクレオチド長、6 ヌクレオチド長、7 ヌクレオチド長、8 ヌクレオチド長、9 ヌクレオチド長、または 10 ヌクレオチド長である、請求項 19 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 21】

S 1 及び S 2 が 6 ヌクレオチド長である、請求項 20 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 22】

前記ステムループが配列 5' - G C A G C C G A A A G G C U G C - 3' (配列番号 1177) を含む、請求項 16 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 23】

前記アンチセンス鎖が、1 ヌクレオチド長以上の 3' オーバーハング配列を含む、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 24】

前記 3' オーバーハング配列が 2 ヌクレオチド長であり、任意選択で前記 3' オーバーハング配列が G G である、請求項 23 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 25】

前記オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾ヌクレオチドを含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 26】

前記修飾ヌクレオチドが、2' - 修飾を含む、請求項 25 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 27】

前記 2' - 修飾が、2' - アミノエチル、2' - フルオロ、2' - O - メチル、2' - O - メトキシエチル、及び 2' - デオキシ - 2' - フルオロ - β - d - アラビノ核酸からなる群から選択される修飾である、請求項 26 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 28】

前記オリゴヌクレオチドを構成する全てのヌクレオチドが修飾されており、任意選択で前記修飾が、2' - フルオロ及び 2' - O - メチルからなる群から選択される 2' - 修飾である、請求項 25 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 29】

前記オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチド間結合を含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 30】

前記少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート結合である、請求項 29 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 31】

前記アンチセンス鎖の 5' - ヌクレオチドの糖の 4' - 炭素が、ホスフェート類似体を含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 32】

前記ホスフェート類似体が、オキシメチルホスホネート、ビニルホスホネート、またはマロニルホスホネートであり、任意選択で前記ホスフェート類似体が、5' - メトキシホスホネート - 4' - オキシを含む 4' - ホスフェート類似体である、請求項 31 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 33】

前記オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオチドが、1 つ以上の標的化リガンドにコンジュゲートされている、先行請求項のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

10

20

30

40

50

【請求項 34】

各標的化リガンドが、炭水化物、アミノ糖、コレステロール、ポリペプチド、または脂質を含む、請求項 33 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 35】

各標的化リガンドが N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) 部分を含む、請求項 33 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 36】

前記 GalNAc 部分が、一価の GalNAc 部分、二価の GalNAc 部分、三価の GalNAc 部分、または四価の GalNAc 部分である、請求項 35 に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

10

【請求項 37】

前記ステムループの L の最大 4 個のヌクレオチドが、それぞれ一価の GalNAc 部分にコンジュゲートされている、請求項 16 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 38】

前記センス鎖が、配列番号 9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、543、545、547、549、551、553、555、557、559、561、563、565、567、569、571、573、575、577、579、581、583、585、587、589、591、593、595、597、599、601、603、605、607、609、611、613、615、617、619、621、623、625、627、629、631、633、635、637、639、641、643、645、647、649、651、653、655、657、659、661、663、665、667、669、671、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693、695、697、699、701、703、705、707、709、711、713、715、717、719、721、723、725

20

30

40

50

5、727、729、731、733、735、737、739、741、743、745、747、749、751、753、755、757、759、761、763、765、767、769、771、773、及び775のいずれか1つのヌクレオチド配列を含む、または

前記センス鎖が、配列番号777、779、781、783、785、787、789、791、793、795、797、799、801、803、805、807、809、811、813、815、817、819、821、823、825、827、829、831、833、835、837、839、841、843、845、847、849、851、853、855、857、859、861、863、865、867、869、871、873、875、877、879、881、883、885、887、889、891、893、895、897、899、901、903、905、907、909、911、913、915、917、919、921、923、925、927、929、931、933、935、937、939、941、943、945、947、949、951、953、955、957、959、961、963、965、967、969、971、973、975、977、979、981、983、985、987、989、991、993、995、997、999、1001、1003、1005、1007、1009、1011、1013、1015、1017、1019、1021、1023、1025、1027、1029、1031、1033、1035、1037、1039、1041、1043、1045、1047、1049、1051、1053、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1069、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1083、1085、1087、1089、1091、1093、1095、1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1111、1113、1115、1117、1119、1121、1123、1125、1127、1129、1131、1133、1135、1137、1139、1141、1143、1145、1147、1149、1151、1153、1155、1157、1159、1161、及び1163のいずれか1つのヌクレオチド配列を含む、または前記センス鎖が、配列番号1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298、もしくは1300のいずれか1つのヌクレオチド配列を含む、請求項1～37のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

【請求項39】

前記アンチセンス鎖が、配列番号10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、2

10

20

30

40

50

8 4、2 8 6、2 8 8、2 9 0、2 9 2、2 9 4、2 9 6、2 9 8、3 0 0、3 0 2、3
0 4、3 0 6、3 0 8、3 1 0、3 1 2、3 1 4、3 1 6、3 1 8、3 2 0、3 2 2、3
2 4、3 2 6、3 2 8、3 3 0、3 3 2、3 3 4、3 3 6、3 3 8、3 4 0、3 4 2、3
4 4、3 4 6、3 4 8、3 5 0、3 5 2、3 5 4、3 5 6、3 5 8、3 6 0、3 6 2、3
6 4、3 6 6、3 6 8、3 7 0、3 7 2、3 7 4、3 7 6、3 7 8、3 8 0、3 8 2、3
8 4、3 8 6、3 8 8、3 9 0、3 9 2、3 9 4、3 9 6、3 9 8、4 0 0、4 0 2、4
0 4、4 0 6、4 0 8、4 1 0、4 1 2、4 1 4、4 1 6、4 1 8、4 2 0、4 2 2、4
2 4、4 2 6、4 2 8、4 3 0、4 3 2、4 3 4、4 3 6、4 3 8、4 4 0、4 4 2、4
4 4、4 4 6、4 4 8、4 5 0、4 5 2、4 5 4、4 5 6、4 5 8、4 6 0、4 6 2、4
6 4、4 6 6、4 6 8、4 7 0、4 7 2、4 7 4、4 7 6、4 7 8、4 8 0、4 8 2、4
8 4、4 8 6、4 8 8、4 9 0、4 9 2、4 9 4、4 9 6、4 9 8、5 0 0、5 0 2、5
0 4、5 0 6、5 0 8、5 1 0、5 1 2、5 1 4、5 1 6、5 1 8、5 2 0、5 2 2、5
2 4、5 2 6、5 2 8、5 3 0、5 3 2、5 3 4、5 3 6、5 3 8、5 4 0、5 4 2、5
4 4、5 4 6、5 4 8、5 5 0、5 5 2、5 5 4、5 5 6、5 5 8、5 6 0、5 6 2、5
6 4、5 6 6、5 6 8、5 7 0、5 7 2、5 7 4、5 7 6、5 7 8、5 8 0、5 8 2、5
8 4、5 8 6、5 8 8、5 9 0、5 9 2、5 9 4、5 9 6、5 9 8、6 0 0、6 0 2、6
0 4、6 0 6、6 0 8、6 1 0、6 1 2、6 1 4、6 1 6、6 1 8、6 2 0、6 2 2、6
2 4、6 2 6、6 2 8、6 3 0、6 3 2、6 3 4、6 3 6、6 3 8、6 4 0、6 4 2、6
4 4、6 4 6、6 4 8、6 5 0、6 5 2、6 5 4、6 5 6、6 5 8、6 6 0、6 6 2、6
6 4、6 6 6、6 6 8、6 7 0、6 7 2、6 7 4、6 7 6、6 7 8、6 8 0、6 8 2、6
8 4、6 8 6、6 8 8、6 9 0、6 9 2、6 9 4、6 9 6、6 9 8、7 0 0、7 0 2、7
0 4、7 0 6、7 0 8、7 1 0、7 1 2、7 1 4、7 1 6、7 1 8、7 2 0、7 2 2、7
2 4、7 2 6、7 2 8、7 3 0、7 3 2、7 3 4、7 3 6、7 3 8、7 4 0、7 4 2、7
4 4、7 4 6、7 4 8、7 5 0、7 5 2、7 5 4、7 5 6、7 5 8、7 6 0、7 6 2、7
6 4、7 6 6、7 6 8、7 7 0、7 7 2、7 7 4、及び 7 7 6 のいずれか 1 つのヌクレオ
チド配列を含む、または

前記アンチセンス鎖が、配列番号 7 7 8、7 8 0、7 8 2、7 8 4、7 8 6、7 8 8、
7 9 0、7 9 2、7 9 4、7 9 6、7 9 8、8 0 0、8 0 2、8 0 4、8 0 6、8 0 8、
8 1 0、8 1 2、8 1 4、8 1 6、8 1 8、8 2 0、8 2 2、8 2 4、8 2 6、8 2 8、
8 3 0、8 3 2、8 3 4、8 3 6、8 3 8、8 4 0、8 4 2、8 4 4、8 4 6、8 4 8、
8 5 0、8 5 2、8 5 4、8 5 6、8 5 8、8 6 0、8 6 2、8 6 4、8 6 6、8 6 8、
8 7 0、8 7 2、8 7 4、8 7 6、8 7 8、8 8 0、8 8 2、8 8 4、8 8 6、8 8 8、
8 9 0、8 9 2、8 9 4、8 9 6、8 9 8、9 0 0、9 0 2、9 0 4、9 0 6、9 0 8、
9 1 0、9 1 2、9 1 4、9 1 6、9 1 8、9 2 0、9 2 2、9 2 4、9 2 6、9 2 8、
9 3 0、9 3 2、9 3 4、9 3 6、9 3 8、9 4 0、9 4 2、9 4 4、9 4 6、9 4 8、
9 5 0、9 5 2、9 5 4、9 5 6、9 5 8、9 6 0、9 6 2、9 6 4、9 6 6、9 6 8、
9 7 0、9 7 2、9 7 4、9 7 6、9 7 8、9 8 0、9 8 2、9 8 4、9 8 6、9 8 8、
9 9 0、9 9 2、9 9 4、9 9 6、9 9 8、1 0 0 0、1 0 0 2、1 0 0 4、1 0 0 6、
1 0 0 8、1 0 1 0、1 0 1 2、1 0 1 4、1 0 1 6、1 0 1 8、1 0 2 0、1 0 2 2、
1 0 2 4、1 0 2 6、1 0 2 8、1 0 3 0、1 0 3 2、1 0 3 4、1 0 3 6、1 0 3 8、
1 0 4 0、1 0 4 2、1 0 4 4、1 0 4 6、1 0 4 8、1 0 5 0、1 0 5 2、1 0 5 4、
1 0 5 6、1 0 5 8、1 0 6 0、1 0 6 2、1 0 6 4、1 0 6 6、1 0 6 8、1 0 7 0、
1 0 7 2、1 0 7 4、1 0 7 6、1 0 7 8、1 0 8 0、1 0 8 2、1 0 8 4、1 0 8 6、
1 0 8 8、1 0 9 0、1 0 9 2、1 0 9 4、1 0 9 6、1 0 9 8、1 1 0 0、1 1 0 2、
1 1 0 4、1 1 0 6、1 1 0 8、1 1 1 0、1 1 1 2、1 1 1 4、1 1 1 6、1 1 1 8、
1 1 2 0、1 1 2 2、1 1 2 4、1 1 2 6、1 1 2 8、1 1 3 0、1 1 3 2、1 1 3 4、
1 1 3 6、1 1 3 8、1 1 4 0、1 1 4 2、1 1 4 4、1 1 4 6、1 1 4 8、1 1 5 0、
1 1 5 2、1 1 5 4、1 1 5 6、1 1 5 8、1 1 6 0、1 1 6 2、及び 1 1 6 4 のいずれ
か 1 つのヌクレオチド配列を含む；

または前記アンチセンス鎖が、配列番号 1 1 7 9、1 1 8 1、1 1 8 3、1 1 8 5、1

1 8 7、1 1 8 9、1 1 9 1、1 1 9 3、1 1 9 5、1 1 9 7、1 1 9 9、1 2 0 1、1 2 0 3、1 2 0 5、1 2 0 7、1 2 0 9、1 2 1 1、1 2 1 3、1 2 1 5、1 2 1 7、1 2 1 9、1 2 2 1、1 2 2 3、1 2 2 5、1 2 2 7、1 2 2 9、1 2 3 1、1 2 3 3、1 2 3 5、1 2 3 7、1 2 3 9、1 2 4 1、1 2 4 3、1 2 4 5、1 2 4 7、1 2 4 9、1 2 5 1、1 2 5 3、1 2 5 5、1 2 5 7、1 2 5 9、1 2 6 1、1 2 6 3、1 2 6 5、1 2 6 7、1 2 6 9、1 2 7 1、1 2 7 3、1 2 7 5、1 2 7 7、1 2 7 9、1 2 8 1、1 2 8 3、1 2 8 5、1 2 8 7、1 2 8 9、1 2 9 1、1 2 9 3、1 2 9 5、1 2 9 7、1 2 9 9、もしくは1 3 0 1のいずれか1つのヌクレオチド配列を含む、請求項1～38のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

【請求項40】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、以下：

- (a) 配列番号7 8 7及び7 8 8、
- (b) 配列番号8 4 3及び8 4 4、
- (c) 配列番号8 6 7及び8 6 8、
- (d) 配列番号8 7 1及び8 7 2、
- (e) 配列番号9 3 7及び9 3 8、
- (f) 配列番号1 0 0 3及び1 0 0 4、
- (g) 配列番号1 0 0 7及び1 0 0 8、
- (h) 配列番号1 0 1 7及び1 0 1 8、
- (i) 配列番号1 1 6 1及び1 1 6 2、
- (j) 配列番号1 1 6 3及び1 1 6 4、
- (k) 配列番号1 2 2 0及び1 2 2 1、
- (l) 配列番号1 2 2 4及び1 2 2 5、
- (m) 配列番号1 2 3 0及び1 2 3 1、
- (n) 配列番号1 2 3 2及び1 2 3 3、
- (o) 配列番号1 1 8 8及び1 1 8 9、
- (p) 配列番号1 1 9 0及び1 1 9 1、
- (q) 配列番号1 2 4 4及び1 2 4 5、
- (r) 配列番号1 2 5 0及び1 2 5 1ー、
- (s) 配列番号1 2 5 4及び1 2 5 5、ならびに
- (t) 配列番号1 2 4 6及び1 2 4 7

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、請求項1～39のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

【請求項41】

前記センス鎖が配列番号1 2 2 0に記載のヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号1 2 2 1に記載のヌクレオチド配列を含む、請求項1～39のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

【請求項42】

前記センス鎖が配列番号1 2 2 4に記載のヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号1 2 2 5に記載のヌクレオチド配列を含む、請求項1～39のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

【請求項43】

前記センス鎖が配列番号1 2 3 0に記載のヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号1 2 3 1に記載のヌクレオチド配列を含む、請求項1～39のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

【請求項44】

前記センス鎖が配列番号1 2 3 2に記載のヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号1 2 3 3に記載のヌクレオチド配列を含む、請求項1～39のいずれか1項に記載のRNA iオリゴヌクレオチド。

【請求項45】

前記センス鎖が配列番号 1 1 8 8 に記載のヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 1 8 9 に記載のヌクレオチド配列を含む、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 4 6】

前記センス鎖が配列番号 1 1 9 0 に記載のヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 1 9 1 に記載のヌクレオチド配列を含む、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 4 7】

前記センス鎖が配列番号 1 2 4 4 に記載のヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 4 5 に記載のヌクレオチド配列を含む、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 4 8】

前記センス鎖が配列番号 1 2 5 0 に記載のヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 5 1 に記載のヌクレオチド配列を含む、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 4 9】

前記センス鎖が配列番号 1 2 5 4 に記載のヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 5 5 に記載のヌクレオチド配列を含む、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 5 0】

前記センス鎖が配列番号 1 2 4 6 に記載のヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 4 7 に記載のヌクレオチド配列を含む、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 5 1】

PNPLA3 の発現を低下させる RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が二本鎖領域を形成し、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖を構成する全てのヌクレオチドが修飾されており、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 1 6 7 ～ 1 1 7 6 のいずれか 1 つの PNPLA3 mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、前記相補性領域が少なくとも 1 5 連続ヌクレオチド長である、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 5 2】

PNPLA3 の発現を低下させる RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が二本鎖領域を形成し、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖を構成する全てのヌクレオチドが修飾されており、前記アンチセンス鎖の 5' -ヌクレオチドの糖の 4' -炭素がホスフェート類似体を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 1 6 7 ～ 1 1 7 6 のいずれか 1 つの PNPLA3 mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、前記相補性領域が少なくとも 1 5 連続ヌクレオチド長である、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 5 3】

PNPLA3 の発現を低下させる RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が二本鎖領域を形成し、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖を構成する全てのヌクレオチドが修飾されており、前記アンチセンス鎖の 5' -ヌクレオチドの糖の 4' -炭素がホスフェート類似体を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 1 6 7 ～ 1 1 7 6 のいずれか 1 つの PNPLA3 mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、前記相補性領域が少なくとも 1 5 連続ヌクレオチド長である、前記 RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 5 4】

PNPLA3 の発現を低下させる RNA i オリゴヌクレオチドであって、前記オリゴヌクレオチドがセンス鎖とアンチセンス鎖とを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が二本鎖領域を形成し、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖を構成する全てのヌクレオ

10

20

30

40

50

チドが修飾されており、前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖が1つ以上の2'-フルオロ及び2'-O-メチル修飾ヌクレオチドならびに少なくとも1つのホスホロチオエート結合を含み、前記アンチセンス鎖の5'-ヌクレオチドの糖の4'-炭素がホスフェート類似体を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号1167～1176のいずれか1つのPNPLA3 mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、前記相補性領域が少なくとも15連続ヌクレオチド長である、前記RNAiオリゴヌクレオチド。

【請求項55】

前記センス鎖が、配列番号787、843、867、871、937、1003、1007、1017、1161、もしくは1163のいずれか1つから構成され、または前記センス鎖が、配列番号1188、1190、1220、1224、1230、1232、1244、1246、1250、もしくは1254のいずれか1つから構成される、請求項51～54のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

10

【請求項56】

前記アンチセンス鎖が、配列番号788、844、868、872、938、1004、1008、1018、1162、もしくは1164のいずれか1つから構成され、または前記アンチセンス鎖が、配列番号1189、1191、1221、1225、1231、1233、1245、1247、1251、もしくは1255のいずれか1つから構成される、請求項51～55のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

【請求項57】

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、以下：

20

- (a) 配列番号787及び788、
- (b) 配列番号843及び844、
- (c) 配列番号867及び868、
- (d) 配列番号871及び872、
- (e) 配列番号937及び938、
- (f) 配列番号1003及び1004、
- (g) 配列番号1007及び1008、
- (h) 配列番号1017及び1018、
- (i) 配列番号1161及び1162、ならびに
- (j) 配列番号1163及び1164、
- (k) 配列番号1220及び1221、
- (l) 配列番号1224及び1225、
- (m) 配列番号1230及び1231、
- (n) 配列番号1232及び1233、
- (o) 配列番号1188及び1189、
- (p) 配列番号1190及び1191、
- (q) 配列番号1244及び1245、
- (r) 配列番号1250及び1251、
- (s) 配列番号1254及び1255、ならびに
- (t) 配列番号1246及び1247

30

からなる群から選択される、請求項51～56のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

【請求項58】

前記センス鎖が配列番号1220を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号1221を含む、請求項51～56のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

【請求項59】

前記センス鎖が配列番号1224を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号1225を含む、請求項51～56のいずれか1項に記載のRNAiオリゴヌクレオチド。

【請求項60】

前記センス鎖が配列番号1230を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号1231を含

50

む、請求項 5 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 6 1】

前記センス鎖が配列番号 1 2 3 2 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 3 3 を含む、請求項 5 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 6 2】

前記センス鎖が配列番号 1 1 8 8 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 1 8 9 を含む、請求項 5 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 6 3】

前記センス鎖が配列番号 1 1 9 0 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 1 9 1 を含む、請求項 5 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 6 4】

前記センス鎖が配列番号 1 2 4 4 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 4 5 を含む、請求項 5 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 6 5】

前記センス鎖が配列番号 1 2 5 0 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 5 1 を含む、請求項 5 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 6 6】

前記センス鎖が配列番号 1 2 5 4 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 5 5 を含む、請求項 5 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 6 7】

前記センス鎖が配列番号 1 2 4 6 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 4 7 を含む、請求項 5 1 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド。

【請求項 6 8】

P N P L A 3 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象を治療するための方法であって、治療有効量の先行請求項のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド、またはその医薬組成物を前記対象に投与し、それによって前記対象を治療することを含む、前記方法。

【請求項 6 9】

請求項 1 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチドと、薬学的に許容可能なキャリア、送達剤、または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 7 0】

対象にオリゴヌクレオチドを送達する方法であって、請求項 6 9 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 7 1】

細胞、細胞集団、または対象における P N P L A 3 発現を低下させる方法であって、以下：

i . 前記細胞もしくは前記細胞集団を、請求項 1 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド、もしくは請求項 6 9 に記載の医薬組成物と接触させる工程、または

i i . 前記対象に、請求項 1 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド、もしくは請求項 6 9 に記載の医薬組成物を投与する工程、を含む、前記方法。

【請求項 7 2】

P N P L A 3 発現の低下が、P N P L A 3 mRNA の量もしくはレベル、P N P L A 3 タンパク質の量もしくはレベル、またはその両方を低下させることを含む、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記対象が、P N P L A 3 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する、請求項 7 1 または 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

PNPLA3発現に関連する前記疾患、前記障害、または前記状態が、心血管代謝疾患、アルコール性肝炎（AH）、アルコール性肝疾患（ALD）、肝硬変、肝細胞癌（HCC）、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、または非アルコール性脂肪肝炎（NASH）である、請求項73に記載の方法。

【請求項75】

前記RNAiオリゴヌクレオチドまたは前記医薬組成物が、第2の組成物または治療剤と組み合わせて投与される、請求項68及び70～74のいずれか1項に記載の方法。

【請求項76】

PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象を治療するための方法であって、センス鎖及びアンチセンス鎖を含む治療有効量のRNAiオリゴヌクレオチドを前記対象に投与することを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が二本鎖領域を形成し、前記アンチセンス鎖が配列番号1167～1176のいずれか1つのPNPLA3 mRNA標的配列に対する相補性領域を含み、前記相補性領域が少なくとも15連続ヌクレオチド長である、前記方法。

10

【請求項77】

PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象を治療するための方法であって、表1、表3、表A、表B、表C、もしくは表Dに記載の行から選択されるセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む治療有効量のRNAiオリゴヌクレオチドまたはその医薬組成物を前記対象に投与し、それによって前記対象を治療することを含む、前記方法。

20

【請求項78】

PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象を治療するための方法であって、センス鎖及びアンチセンス鎖を含む治療有効量のRNAiオリゴヌクレオチドを前記対象に投与することを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、以下：

- (a) 配列番号787及び788、
- (b) 配列番号843及び844、
- (c) 配列番号867及び868、
- (d) 配列番号871及び872、
- (e) 配列番号937及び938、
- (f) 配列番号1003及び1004、
- (g) 配列番号1007及び1008、
- (h) 配列番号1017及び1018、
- (i) 配列番号1161及び1162、ならびに
- (j) 配列番号1163及び1164、
- (k) 配列番号1220及び1221、
- (l) 配列番号1224及び1225、
- (m) 配列番号1230及び1231、
- (n) 配列番号1232及び1233、
- (o) 配列番号1188及び1189、
- (p) 配列番号1190及び1191、
- (q) 配列番号1244及び1245、
- (r) 配列番号1250及び1251、
- (s) 配列番号1254及び1255、ならびに
- (t) 配列番号1246及び1247

30

40

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、前記方法。

【請求項79】

PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象を治療するための方法であって、センス鎖及びアンチセンス鎖を含む治療有効量のRNAiオリゴヌクレオチドを前記対象に投与することを含み、前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖が、以下：

- (a) 配列番号787及び788、
- (b) 配列番号843及び844、

50

- (c) 配列番号 8 6 7 及び 8 6 8、
- (d) 配列番号 8 7 1 及び 8 7 2、
- (e) 配列番号 9 3 7 及び 9 3 8、
- (f) 配列番号 1 0 0 3 及び 1 0 0 4、
- (g) 配列番号 1 0 0 7 及び 1 0 0 8、
- (h) 配列番号 1 0 1 7 及び 1 0 1 8、
- (i) 配列番号 1 1 6 1 及び 1 1 6 2、ならびに
- (j) 配列番号 1 1 6 3 及び 1 1 6 4、
- (k) 配列番号 1 2 2 0 及び 1 2 2 1、
- (l) 配列番号 1 2 2 4 及び 1 2 2 5、
- (m) 配列番号 1 2 3 0 及び 1 2 3 1、
- (n) 配列番号 1 2 3 2 及び 1 2 3 3、
- (o) 配列番号 1 1 8 8 及び 1 1 8 9、
- (p) 配列番号 1 1 9 0 及び 1 1 9 1、
- (q) 配列番号 1 2 4 4 及び 1 2 4 5、
- (r) 配列番号 1 2 5 0 及び 1 2 5 1、
- (s) 配列番号 1 2 5 4 及び 1 2 5 5、ならびに
- (t) 配列番号 1 2 4 6 及び 1 2 4 7

からなる群から選択される、前記方法。

【請求項 8 0】

前記センス鎖が配列番号 1 2 2 4 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 2 5 を含むか、または前記センス鎖が配列番号 1 2 2 0 に記載のヌクレオチド配列を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 2 1 に記載のヌクレオチド配列を含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記センス鎖が配列番号 1 2 3 0 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 3 1 を含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記センス鎖が配列番号 1 2 3 2 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 3 3 を含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記センス鎖が配列番号 1 1 8 8 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 1 8 9 を含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記センス鎖が配列番号 1 1 9 0 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 1 9 1 を含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記センス鎖が配列番号 1 2 4 4 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 4 5 を含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記センス鎖が配列番号 1 2 5 0 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 5 1 を含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記センス鎖が配列番号 1 2 5 4 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 5 5 を含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記センス鎖が配列番号 1 2 4 6 を含み、前記アンチセンス鎖が配列番号 1 2 4 7 を含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 9】

P N P L A 3 発現に関連する前記疾患、前記障害、または前記状態が、心血管代謝疾患

10

20

30

40

50

、アルコール性肝炎（ＡＨ）、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）、肝硬変、肝細胞癌（ＨＣＣ）、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、及び非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）からなる群から選択される、請求項 76～88 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 90】

PNPLA3 発現に関連する疾患、障害、または状態を治療するための、任意選択で心血管代謝疾患、アルコール性肝炎（ＡＨ）、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）、肝硬変、肝細胞癌（ＨＣＣ）、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、または非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）を治療するための医薬の製造における、請求項 1～67 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチドまたは請求項 69 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 91】

PNPLA3 発現に関連する疾患、障害、もしくは状態の治療における使用のための、または使用に適合可能な、任意選択で心血管代謝疾患、アルコール性肝炎（ＡＨ）、CCA、PSC、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）、肝硬変、肝細胞癌（ＨＣＣ）、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、もしくは非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）を治療するための、請求項 1～67 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチドまたは請求項 69 に記載の医薬組成物。

【請求項 92】

請求項 1～67 のいずれか 1 項に記載の RNA i オリゴヌクレオチド、任意選択で薬学的に許容可能なキャリア、及び PNPLA3 発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象へ投与するための説明書を含む添付文書を含む、キット。

【請求項 93】

PNPLA3 発現に関連する前記疾患、前記障害、または前記状態が、心血管代謝疾患、アルコール性肝炎（ＡＨ）、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）、肝硬変、肝細胞癌（ＨＣＣ）、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、または非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）である、請求項 90 に記載の使用、請求項 91 に記載の使用のための、もしくは使用に適合可能な RNA i オリゴヌクレオチドもしくは医薬組成物、または請求項 92 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表

本出願は、ASCII 形式で電子的に提出された配列表を含み、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。2022 年 4 月 11 日に作成された上記の ASCII コピーは 400930-028WO__190156__SL.txt という名前であり、サイズは 374,357 バイトである。

【0002】

（関連出願の相互参照）

本出願は、2021 年 4 月 14 日に出願された米国仮出願第 63/174,932 号の、米国特許法第 119 条（e）に基づく優先権を主張するものであり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0003】

本開示は、概して生物学及び医学に関し、より詳細には、パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有タンパク質 3（PNPLA3）遺伝子発現を阻害または低下させるためのオリゴヌクレオチド組成物の使用、及びその使用、特に PNPLA3 に関連する疾患、障害及び／または状態の治療に関する使用に関する。

【背景技術】

【0004】

PNPLA3 は、PNPLA3 によってコードされるタンパク質であり、トリアシルグリセロールリパーゼ活性及びアシルグリセロールトランスアシラーゼ活性を有するタンパク質である。ヒト PNPLA3 は、肝臓で高度に発現され、脂肪組織、脳、腎臓、及び皮

10

20

30

40

50

膚で中程度に発現される。

【0005】

本明細書で特に目的とするのは、ヒトPNPLA3の148位におけるイソロイシン (Ile/I) からメチオニン (Met/M) への変異 (I148MまたはPNPLA3 148M; すなわちPNPLA3 rs738409) である。Pingitore & Romeo (2019) Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids 1864: 900-906を参照のこと。野生型PNPLA3と比較して、PNPLA3 148Mはリパーゼ活性を欠くが、トランスアシラーゼ活性が増加していると考えられる。Kumari et al. (2012) Cell Metab. 15: 691-702を参照のこと。

10

【0006】

PNPLA3 148Mは、アルコール性肝炎 (AH)、アルコール性肝疾患 (ALD)、肝硬変、肝細胞癌 (HCC)、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、及び非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を含む、トリグリセリド (TG) の蓄積、肝損傷及び線維化に起因する広範な肝疾患と強く関連している。プロテアソームによるPNPLA3 148Mの分解が遅延し、その結果、脂肪滴表面にタンパク質が蓄積し、他のタンパク質が肝細胞内のTGを代謝できなくなると考えられる。したがって、PNPLA3 148Mの発現を低下させることにより、他のリパーゼが正常に機能し、様々な病態にわたってPNPLA3 I148Mの悪影響を逆転させることができる可能性がある。

【0007】

PNPLA3発現の阻害または低下を試みるために、いくつかのRNAベースの治療薬が知られている。例えば、国際特許出願公開第WO2016/130806及び同第WO2019/118638号には、PNPLA3発現を阻害または低下させるための二本鎖 (ds) RNA i 構築物、及びNAFLDなどの肝疾患を治療または予防するためにそれを使用する方法について記載されている。また、国際特許出願公開第WO2020/061200号には、PNPLA3発現を阻害または低下させるためのアンチセンスオリゴヌクレオチドについて記載されている。

20

【0008】

PNPLA3を指向するいくつかの治療薬が存在するにもかかわらず、PNPLA3発現を阻害または低下させて肝疾患を治療するためのさらなる治療薬が必要とされている。

30

【発明の概要】

【0009】

このニーズに対処するために、本開示は、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、及び／または状態を治療するための組成物及び方法について記載する。本開示は、部分的に、例えば肝臓におけるPNPLA3発現を選択的に阻害及び／または低下させるためのdsオリゴヌクレオチド (例えばRNA i オリゴヌクレオチド) の発見及び開発に基づく。そこで、PNPLA3内の標的配列を同定し、これらの標的配列に結合してPNPLA3 mRNA発現を阻害するRNA i オリゴヌクレオチドを生成させた。本明細書に示すように、RNA i オリゴヌクレオチドは、肝臓におけるヒト及びカニクイザルのPNPLA3発現を阻害する。理論に束縛されるものではないが、本明細書のRNA i オリゴヌクレオチドは、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態 (例えば肝疾患、例えばAH、ALD、肝硬変、HCC、胆管癌 (CCA)、原発性硬化性胆管炎 (PSC)、NAFLD、及びNASH) を治療するのに有用である。一般に、本明細書のRNA i オリゴヌクレオチドは、異常なPNPLA3発現 (例えば、変異体PNPLA3対立遺伝子発現) に関連する疾患、障害、または状態を治療するのに有用である。特に、本明細書のRNA i オリゴヌクレオチドは、変異体PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を治療するのに有用である。

40

【0010】

したがって、本開示は、表1 (例えば、配列番号9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、4

50

7、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73
、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、
101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、
121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、
141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、
161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、
181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、
201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、
221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、
241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、
261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、
281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、
301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、
321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、
341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、
361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、
381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、
401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、
421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、
441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、
461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、
481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、
501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、
521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、
541、543、545、547、549、551、553、555、557、559、
561、563、565、567、569、571、573、575、577、579、
581、583、585、587、589、591、593、595、597、599、
601、603、605、607、609、611、613、615、617、619、
621、623、625、627、629、631、633、635、637、639、
641、643、645、647、649、651、653、655、657、659、
661、663、665、667、669、671、673、675、677、679、
681、683、685、687、689、691、693、695、697、699、
701、703、705、707、709、711、713、715、717、719、
721、723、725、727、729、731、733、735、737、739、
741、743、745、747、749、751、753、755、757、759、
761、763、765、767、769、771、773、及び775) または表3 (
例えば、配列番号777、779、781、783、785、787、789、791、
793、795、797、799、801、803、805、807、809、811、
813、815、817、819、821、823、825、827、829、831、
833、835、837、839、841、843、845、847、849、851、
853、855、857、859、861、863、865、867、869、871、
873、875、877、879、881、883、885、887、889、891、
893、895、897、899、901、903、905、907、909、911、
913、915、917、919、921、923、925、927、929、931、
933、935、937、939、941、943、945、947、949、951、
953、955、957、959、961、963、965、967、969、971、
973、975、977、979、981、983、985、987、989、991、
993、995、997、999、1001、1003、1005、1007、1009
、1011、1013、1015、1017、1019、1021、1023、1025
、1027、1029、1031、1033、1035、1037、1039、1041

10

20

30

40

50

、1043、1045、1047、1049、1051、1053、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1069、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1083、1085、1087、1089、1091、1093、1095、1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1111、1113、1115、1117、1119、1121、1123、1125、1127、1129、1131、1133、1135、1137、1139、1141、1143、1145、1147、1149、1151、1153、1155、1157、1159、1161、及び1163)に記載の配列、特に配列番号787、843、867、871、937、1003、1007、1017、1161、もしくは1163のいずれか1つを有するセンス鎖を含む、PNPLA3発現を低下または阻害するためのRNAiオリゴヌクレオチドについて記載する。

10

【0011】

あるいは、本開示は、表1(例えば、配列番号10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、410、412、414、416、418、420、422、424、426、428、430、432、434、436、438、440、442、444、446、448、450、452、454、456、458、460、462、464、466、468、470、472、474、476、478、480、482、484、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、506、508、510、512、514、516、518、520、522、524、526、528、530、532、534、536、538、540、542、544、546、548、550、552、554、556、558、560、562、564、566、568、570、572、574、576、578、580、582、584、586、588、590、592、594、596、598、600、602、604、606、608、610、612、614、616、618、620、622、624、626、628、630、632、634、636、638、640、642、644、646、648、650、652、654、656、658、660、662、664、666、668、670、672、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694、696、698、700、702、704、706、708、710、712、714、716、718、720、722、724、726、728、730、732、734、736、738、740、742、744、746、748、750、752、754、756、758、760、762、764、766、768、770、772、774、及び776)または表3

20

30

40

50

(例えば、配列番号 778、780、782、784、786、788、790、792、794、796、798、800、802、804、806、808、810、812、814、816、818、820、822、824、826、828、830、832、834、836、838、840、842、844、846、848、850、852、854、856、858、860、862、864、866、868、870、872、874、876、878、880、882、884、886、888、890、892、894、896、898、900、902、904、906、908、910、912、914、916、918、920、922、924、926、928、930、932、934、936、938、940、942、944、946、948、950、952、954、956、958、960、962、964、966、968、970、972、974、976、978、980、982、984、986、988、990、992、994、996、998、1000、1002、1004、1006、1008、1010、1012、1014、1016、1018、1020、1022、1024、1026、1028、1030、1032、1034、1036、1038、1040、1042、1044、1046、1048、1050、1052、1054、1056、1058、1060、1062、1064、1066、1068、1070、1072、1074、1076、1078、1080、1082、1084、1086、1088、1090、1092、1094、1096、1098、1100、1102、1104、1106、1108、1110、1112、1114、1116、1118、1120、1122、1124、1126、1128、1130、1132、1134、1136、1138、1140、1142、1144、1146、1148、1150、1152、1154、1156、1158、1160、1162、及び 1164) に記載の配列、特に配列番号 788、844、868、872、938、1004、1008、1018、1162、もしくは 1164 のいずれか 1 つを有するアンチセンス鎖を含む、PNPLA3 発現を低下または阻害するための RNAi オリゴヌクレオチドについて記載する。

10

20

【0012】

特定の実施形態では、本開示は、表 A、B、C、または D に記載の配列 (例えば、配列番号 1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298、または 1300) を有するセンス鎖を含む PNPLA3 発現を低下または阻害するための RNAi オリゴヌクレオチドについて記載する。

30

【0013】

特定の実施形態では、本開示は、表 A、B、C、または D に記載の配列 (例えば、配列番号 1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1201、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、1289、1291、1293、1295、1297、1299、または 1301) を有するアンチセンス鎖を含む PNPLA3 発現を低下または阻害するための RNAi オリゴヌクレオチドについて記載する。

40

【0014】

50

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖及びセンス鎖を含む P N P L A 3 発現を低下または阻害するための R N A i オリゴヌクレオチドであって、該アンチセンス鎖が表 1 または表 3 に記載の配列を有し、該センス鎖が表 1 または表 3 に記載の配列を有する、R N A i オリゴヌクレオチドについて記載される。

【0015】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖及びセンス鎖を含む P N P L A 3 発現を低下または阻害するための R N A i オリゴヌクレオチドであって、該アンチセンス鎖が表 A、表 B、表 C、または表 D に記載の配列を有し、該センス鎖が表 A、表 B、表 C、または表 D に記載の配列を有する、R N A i オリゴヌクレオチドについて記載される。

【0016】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖及びセンス鎖を含む P N P L A 3 発現を低下または阻害するための R N A i オリゴヌクレオチドであって、該アンチセンス鎖及び該センス鎖が二本鎖領域を形成し、該アンチセンス鎖が配列番号 1 1 6 7 ~ 1 1 7 6 のいずれか 1 つの P N P L A 3 m R N A 標的配列に対する相補性領域を有する、R N A i オリゴヌクレオチドについて記載される。

【0017】

上記の実施形態のいずれかにおいて、アンチセンス鎖は約 1 5 ヌクレオチド長 ~ 約 3 0 ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は約 2 0 ヌクレオチド ~ 約 2 5 ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は 2 2 ヌクレオチド長である。

【0018】

上記の実施形態のいずれかにおいて、センス鎖は約 1 5 ヌクレオチド長 ~ 約 5 0 ヌクレオチド長である。いくつかの例では、センス鎖は約 2 0 ヌクレオチド長 ~ 約 4 0 ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、センス鎖は 3 6 ヌクレオチド長である。

【0019】

上記の実施形態のいずれかにおいて、二本鎖領域は約 1 9 ヌクレオチド長 ~ 約 2 1 ヌクレオチド長である。特定の実施形態では、二本鎖領域は 2 0 ヌクレオチド長である。

【0020】

上記の実施形態のいずれかにおいて、相補性領域は、少なくとも 1 5 連続ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、相補性領域は、約 1 9 連続ヌクレオチド長 ~ 約 2 1 連続ヌクレオチド長である。他の実施形態では、相補性領域は、1 9 連続ヌクレオチド長または 2 1 連続ヌクレオチド長である。

【0021】

上記の実施形態のいずれかにおいて、R N A i オリゴヌクレオチドは、センス鎖上の 3 ' 末端に S 1 - L - S 2 として示されるステムループ (S 1 は S 2 に相補的であり、L は S 1 と S 2 との間に約 3 ~ 約 5 ヌクレオチド長のループを形成する) を含む。

【0022】

上記の実施形態のいずれかにおいて、アンチセンス鎖、センス鎖、またはその両方はオーバーハング配列を有する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、1 ヌクレオチド長以上の 3 ' オーバーハングを含む。他の実施形態では、3 ' オーバーハング配列は、2 40 ヌクレオチド長、例えば G G である。

【0023】

アンチセンス鎖及びセンス鎖を含むオリゴヌクレオチドであって、該アンチセンス鎖が約 2 1 ヌクレオチド長 ~ 約 2 7 ヌクレオチド長であり得、P N P L A 3 に対する相補性領域を有し、該センス鎖がその 3 ' 末端に S 1 - L - S 2 として示されるステムループ (S 1 は S 2 に相補的であり、L は S 1 と S 2 との間に約 3 ヌクレオチド ~ 約 5 ヌクレオチド長のループを形成する) を含み、該アンチセンス鎖及び該センス鎖が少なくとも約 1 9 ヌクレオチド長の二重鎖構造を形成するが共有結合によって結合されていない、オリゴヌクレオチドもまた記載される。

【0024】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、ループ L はトリループまたはテトラループである。いくつかの例では、L は 4 ヌクレオチド長のテトラループである。他の実施形態では、L は配列 5' - G A A A - 3' を含む。

【0025】

いくつかの実施形態では、S1 及び S2 は 1 ~ 10 ヌクレオチド長であり、同じ長さを有する。他の実施形態では、S1 及び S2 は、1 ヌクレオチド長、2 ヌクレオチド長、3 ヌクレオチド長、4 ヌクレオチド長、5 ヌクレオチド長、6 ヌクレオチド長、7 ヌクレオチド長、8 ヌクレオチド長、9 ヌクレオチド長、または 10 ヌクレオチド長である。他の実施形態では、S1 及び S2 は 6 ヌクレオチド長である。特定の実施形態では、ステムループは配列 5' - G C A G C C G A A A G G C U G C - 3' (配列番号 1177) を含む。 10

【0026】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は 27 ヌクレオチド長であり、センス鎖は 25 ヌクレオチド長である。他の実施形態では、アンチセンス鎖は 22 ヌクレオチド長であり、センス鎖は 36 ヌクレオチド長である。

【0027】

上記の実施形態では、二本鎖領域は、アンチセンス鎖上の 3' オーバーハング配列を含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖上の 3' オーバーハング配列は 2 ヌクレオチド長である。

【0028】

上記の実施形態のいずれかにおいて、オリゴヌクレオチド中の少なくとも 1 個のヌクレオチドは修飾ヌクレオチドである。いくつかの例では、修飾ヌクレオチドには、2' - 修飾、例えば 2' - アミノエチル、2' - フルオロ、2' - オーメチル、2' - オーメトキシエチル、及び 2' - デオキシ - 2' - フルオロ - β - アラビノ核酸などが含まれる。特定の例では、オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチドは、2' - 修飾、例えば 2' - フルオロまたは 2' - オーメチルなどを含む。 20

【0029】

上記の実施形態のいずれかにおいて、オリゴヌクレオチド中の少なくとも 1 個のヌクレオチドは修飾ヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。

【0030】

上記の実施形態のいずれかにおいて、アンチセンス鎖の 5' ヌクレオチドの糖の 4' - 炭素は、ホスフェート類似体、例えばオキシメチルホスホネート、ビニルホスホネート、またはマロニルホスホネートなどを含む。あるいは、または任意選択でホスフェート類似体は、5' - メトキシホスホネート - 4' - オキシなどの 4' - ホスフェート類似体である。 30

【0031】

上記の実施形態のいずれかにおいて、オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 個のヌクレオチドは、1 つ以上の標的化リガンド、例えばアミノ糖、炭水化物、コレステロール、脂質、またはポリペプチドなどにコンジュゲートされ得る。いくつかの実施形態では、標的化リガンドは N - アセチルガラクトサミン (G a l N A c) 部分である。他の実施形態では、G a l N A c 部分は、一価の G a l N A c 部分、二価の G a l N A c 部分、三価の G a l N A c 部分、または四価の G a l N A c 部分である。 40

【0032】

いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、ステムループの L の 1 個以上のヌクレオチドにコンジュゲートされる。特定の例では、ステムループの L の最大 4 個のヌクレオチドがそれぞれ一価の G a l N A c 部分にコンジュゲートされる。

【0033】

上記の実施形態のいずれかにおいて、オリゴヌクレオチドは、RNAi オリゴヌクレオチドである。いくつかの例では、RNAi オリゴヌクレオチドは、表 1 または表 3 に記載のヌクレオチド配列、特に配列番号 787、843、867、871、937、1003、1007、1017、1161、または 1163 のいずれか 1 つを有するセンス鎖を含 50

む。特定の実施形態では、RNA i オリゴヌクレオチドは、表 A、B、C、または D に記載のヌクレオチド配列、特に配列番号 1188、1190、1220、1224、1230、1232、1244、1246、1250、または 1254 のいずれか 1 つを有するセンス鎖を含む。いくつかの例では、RNA i オリゴヌクレオチドは、表 1 または表 3 に記載のヌクレオチド配列、特に配列番号 788、844、868、872、938、1004、1008、1018、1162、または 1164 のいずれか 1 つを有するアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態では、RNA i オリゴヌクレオチドは、表 A、B、C、または D に記載のヌクレオチド配列、特に配列番号 1189、1191、1221、1225、1231、1233、1245、1247、1251、または 1255 のいずれか 1 つを有するアンチセンス鎖を含む。特定の例では、RNA i オリゴヌクレオチドは、配列番号 787、843、867、871、937、1003、1007、1017、1161、もしくは 1163 のいずれか 1 つ、または配列番号 1188、1190、1220、1224、1230、1232、1244、1246、1250、もしくは 1254 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を有するセンス鎖と、配列番号 788、844、868、872、938、1004、1008、1018、1162、もしくは 1164、配列番号 1189、1191、1221、1225、1231、1233、1245、1247、1251、もしくは 1255 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖とを含む。特定の実施形態では、RNA i オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、それぞれ以下から選択される：

- (a) 配列番号 787 及び 788、
- (b) 配列番号 843 及び 844、
- (c) 配列番号 867 及び 868、
- (d) 配列番号 871 及び 872、
- (e) 配列番号 937 及び 938、
- (f) 配列番号 1003 及び 1004、
- (g) 配列番号 1007 及び 1008、
- (h) 配列番号 1017 及び 1018、
- (i) 配列番号 1161 及び 1162、ならびに
- (j) 配列番号 1163 及び 1164。

【0034】

いくつかの例では、RNA i オリゴヌクレオチドは、表 A、表 B、表 C、または表 D に記載のヌクレオチド配列、特に配列番号 1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298、または 1300 のいずれか 1 つを有するセンス鎖を含む。いくつかの例では、RNA i オリゴヌクレオチドは、表 A、表 B、表 C、または表 D に記載のヌクレオチド配列、特に配列番号 1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1202、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、1289、1291、1293、1295、1297、1299、または 1301 のいずれか 1 つを有するアンチセンス鎖を含む。特定の例では、RNA i オリゴヌクレオチド

は、配列番号 1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298、または 1300 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を有するセンス鎖と、配列番号 1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1201、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、1289、1291、1293、1295、1297、1299、または 1301 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖とを含む。

10

【0035】

特定の例では、RNAi オリゴヌクレオチドは、配列番号 1188、1190、1200、1216、1218、1220、1224、1230、1232、1234、1244、1246、1250、1254、1262、1288、1290、1292、1294、1296、1298、または 1300 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を有するセンス鎖と、配列番号 1189、1191、1201、1215、1217、1219、1225、1231、1233、1235、1245、1247、1251、1255、1263、1289、1291、1295、1297、1299、または 1301 のいずれか 1 つのヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖とを含む。

20

【0036】

特定の例では、RNAi オリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、それぞれ以下から選択される：

30

- (a) 配列番号 1220 及び 1221、
- (b) 配列番号 1224 及び 1225、
- (c) 配列番号 1230 及び 1231、
- (d) 配列番号 1232 及び 1233、
- (e) 配列番号 1188 及び 1189、
- (f) 配列番号 1190 及び 1191、
- (g) 配列番号 1244 及び 1245、
- (h) 配列番号 1250 及び 1251、
- (i) 配列番号 1254 及び 1255、ならびに
- (j) 配列番号 1246 及び 1247。

40

【0037】

センス鎖及びアンチセンス鎖を含む PNP LA3 発現を阻害または低下させるためのオリゴヌクレオチドであって、該センス鎖及び該アンチセンス鎖が二本鎖領域を形成し、該センス鎖及び該アンチセンス鎖の全てのヌクレオチドが塩基、糖、及び／またはヌクレオチド間結合の修飾を含み、該アンチセンス鎖が配列番号 1167～1176 のうちの 1 つの PNP LA3 mRNA 標的配列に対する相補性領域を含み、該相補性領域が少なくとも約 15 連続ヌクレオチド長である、オリゴヌクレオチドもまた記載される。

【0038】

他の態様では、本明細書の少なくとも 1 つのオリゴヌクレオチドと、薬学的に許容可能なキャリア、送達剤、または賦形剤とを含む医薬組成物が記載される。いくつかの例では

50

、医薬組成物は、追加の治療剤、例えば抗糖尿病剤または抗肥満剤などを含む。

【0039】

他の態様では、細胞、細胞集団、組織、器官、または個体におけるPNPLA3発現を低下させるための方法であって、本明細書のオリゴヌクレオチドまたは本明細書の医薬組成物を、細胞、細胞集団、組織、器官、または個体に投与／接触させる少なくとも1つの工程を含む方法が記載される。いくつかの例では、PNPLA3発現の低下は、細胞、細胞集団、組織、器官、または個体において、PNPLA3 mRNAの量もしくはレベル、PNPLA3タンパク質の量もしくはレベル、またはその両方を低下させることを含む。いくつかの例では、細胞、細胞集団、組織、器官、または個体は、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を有する。特定の例では、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態は、心血管代謝疾患、AH、ALD、肝硬変、HCC、CCA、及び他の胆管症（PSCなど）、NAFLD、及びNASHである。

10

【0040】

他の態様では、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を有する、または有すると疑われる個体を治療するための方法が記載される。この方法は、有効量の本明細書のオリゴヌクレオチドまたは本明細書の医薬組成物を、それを必要とする個体に投与する少なくとも1つの工程を含む。いくつかの例では、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態は、心血管代謝疾患、AH、ALD、CCA、肝硬変、HCC、NAFLD、PSC、及びNASHである。いくつかの例では、オリゴヌクレオチドまたは医薬組成物は、皮下投与により、毎日、毎週、毎月、四半期ごと、毎年、特に毎月または四半期ごとに投与される。

20

【0041】

いくつかの例では、個体は、肝硬変、糖尿病、肝線維症、肝炎、高脂血症、AH、ALD、CCA、肝硬変、HCC、NAFLD、PSC、NASH、肥満、及び／または脂肪症を有する。

【0042】

上記の実施形態のいずれかにおいて、方法は、追加の工程、例えば遺伝子型情報、PNPLA3発現、PNPLA3タンパク質レベル、個体の体重及び／または血糖値及び／またはTGを測定または取得すること、ならびにそのような取得された値を1つ以上のベースライン値または以前に取得された値と比較して接触または投与の有効性を評価することを含む。いくつかの実施形態では、追加の工程は、個体がPNPLA3 I148Mバリエーションを有することを確認することを含む。いくつかの実施形態では、追加の工程は、個体がPNPLA3 E434Kバリエーションを有していないことを確認することを含む。いくつかの実施形態では、追加の工程は、個体が、タンパク質を切断するHSD17B13バリエーション（rs72613567）を有していないことを確認することを含む。

30

【0043】

上記の実施形態のいずれかにおいて、方法は、RNAiオリゴヌクレオチドまたは医薬組成物を、第2の組成物または第2の治療剤と同時に、別々に、または連続して投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、第2の組成物または第2の治療剤は、PNPLA3抗体もしくはその断片、抗糖尿病剤、または抗肥満剤である。いくつかの実施形態では、第2の組成物または第2の治療剤は、RNAiオリゴヌクレオチドと同じ頻度で投与される（すなわち、1日おき、週2回、またはさらには毎週）。他の実施形態では、第2の組成物または第2の治療剤は、RNAiオリゴヌクレオチドとは異なる頻度で投与される。同様に、他の実施形態では、第2の組成物または第2の治療剤は、RNAiオリゴヌクレオチドと同じ経路を介して（例えば、皮下）投与される。さらに他の実施形態では、第2の組成物または第2の治療剤は、RNAiオリゴヌクレオチドとは異なる経路を介して投与される。

40

【0044】

他の態様では、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を治療するための本明細書のRNAiオリゴヌクレオチドの使用について記載され、該RNAiオリゴヌク

50

レオチドは、任意選択で第2の組成物または第2の治療剤と同時に、別々に、または連続して（すなわち、組み合わせて）投与される。

【0045】

他の態様では、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を治療するための医薬の製造における本明細書のRNAiオリゴヌクレオチドの使用について記載され、該医薬は、任意選択で第2の組成物または第2の治療剤をさらに含む。

【0046】

他の態様では、本明細書の少なくとも1つのオリゴヌクレオチド、任意選択の薬学的に許容可能なキャリア、及びPNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を有する個体にそれらを投与するための説明書を有する添付文書を含むキットについて記載される。

10

【0047】

本明細書のオリゴヌクレオチド及び組成物の利点は、PNPLA3発現、特にPNPLA3 148Mの抑制が、線維化を含むあらゆる領域のNAFLDに対して有益な効果を発揮することである。

【0048】

上記のもの以外の利点、効果、特徴、及び目的は、以下の発明を実施するための形態を考慮すれば、より容易に明らかになるであろう。そのような発明を実施するための形態は、以下の図面（複数可）を参照する。

【図面の簡単な説明】

20

【0049】

【図1】一般的なGalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドの構造及び化学修飾パターンを示す概略図を開示する。配列番号1302～1303を出現順にそれぞれ開示する。

【図2】別の一般的なGalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドの構造及び化学修飾パターンを示す概略図を開示する。

【発明を実施するための形態】

【0050】

概要

ALD及びNAFLDは公衆衛生上の深刻な負担である。ALD及びNAFLDは、肝臓でのTGの蓄積（脂肪症）に始まり、肝炎及び線維化、肝硬変、さらには肝臓癌へと進行する慢性肝臓障害である。PNPLA3 148Mは、ALD及びNAFLDだけでなく、肝硬変、HCC、及び肝臓関連死とも関連することが示されている遺伝因子である。

30

【0051】

RNA干渉（RNAi）は、細胞内に外来性RNAを導入して、標的タンパク質をコードするmRNAの特異的な分解を引き起こし、その結果、標的遺伝子の発現を低下させるプロセスである。

【0052】

ヒトでは、PNPLA3は481アミノ酸長であり、予想分子量は52.865kDである。PNPLA3の例示的な核酸配列は、NCBI参照配列番号NM_025225（ヒト）、NM_054088またはXM_006520346（マウス）、NM_001282324（ラット）、XM_015457081（霊長類）、XM_005567051（霊長類）、及びXM_001109144（霊長類）において見出され得る。しかしながら、当業者であれば、PNPLA3 mRNA配列のさらなる例を、例えば、GenBank及びUniProtなどの公的に利用可能なデータベースを使用して容易に入手可能であることを理解する。

40

【0053】

定義

本明細書で使用される場合、「約」とは、例えば、記載された濃度、長さ、分子量、pH、配列類似性、時間枠、温度、体積などの値（複数可）の統計的に意味のある範囲内を

50

意味する。このような値または範囲は、所定の値または範囲から一桁以内、典型的には20%以内、より典型的には10%以内、さらに典型的には5%以内であり得る。「約」によって包含される許容可能な変動は、試験中の系によって異なり、当業者であれば容易に理解できる。

【0054】

本明細書で使用される場合、「投与する」、「投与すること」、「投与」などは、薬理的に有用な様式で（例えば、個体の疾患、障害、または状態を治療するために）個体に物質（例えば、本明細書のオリゴヌクレオチドまたは本明細書の組成物）を提供することを指す。

【0055】

本明細書で使用される場合、「アンチセンス鎖」は、標的配列の領域に相補的である本明細書のオリゴヌクレオチドを意味する。同様に、本明細書で使用される場合、「センス鎖」は、アンチセンス鎖の領域に相補的である本明細書のオリゴヌクレオチドを意味する。

【0056】

本明細書で使用される場合、「アジア糖タンパク質受容体」または「ASGPR」は、大きい方の48kDaサブユニット（ASGPR-1）及び小さい方の40kDaサブユニット（ASGPR-2）により形成される2部構成C型レクチンを意味する。ASGPRは、主として肝細胞の類洞表面で発現し、末端ガラクトースまたはGalNAc残基を含む循環糖タンパク質（アジア糖タンパク質）の結合、内在化、及びその後の排出に主要な役割を有する。

【0057】

本明細書で使用される場合、「減弱する」、「減弱すること」、「減弱」などは、低下させるかまたは効果的に停止させることを指す。非限定的な例として、本明細書の治療の1つ以上は、個体におけるAH、ALD、CCA、PSC、肝硬変、HCC、NAFLD、及びNASH、ならびに関連する疾患、障害、及び状態の発症または進行を低下させるかまたは効果的に停止させ得る。この減弱は、例えば、AH、ALD、肝硬変、HCC、CCA、PSC、NAFLD、及びNASH、ならびに関連する疾患、障害、及び状態の1つ以上の態様（例えば、症状、組織特性、及び細胞活性、炎症活性、または免疫活性など）の減少、AH、ALD、肝硬変、HCC、CCA、PSC、NAFLD、及びNASH、ならびに関連する疾患、障害、及び状態の1つ以上の態様の検出可能な進行（悪化）がないこと、または個体におけるAH、ALD、肝硬変、HCC、NAFLD、及びNASH、ならびに関連する疾患、障害、及び状態の検出可能な態様が、そうでなければ予想される場合に存在しないこと、によって例示され得る。

【0058】

本明細書で使用される場合、「減弱する」、「減弱すること」、「減弱」などは、低下させるかまたは効果的に停止させることを意味する。非限定的な例として、本明細書の治療の1つ以上は、対象における脂質異常症／高トリグリセリド血症／高脂血症の発症または進行を低下させるかまたは効果的に停止させ得る。この減弱は、例えば、個体におけるAH、ALD、肝硬変、HCC、CCA、PSC、NAFLD、及びNASH、ならびに関連する疾患、障害、及び状態の1つ以上の態様（例えば、症状、組織特性、及び細胞活性、炎症活性、または免疫活性など）が、そうでなければ予想される場合に減少することによって例示され得る。

【0059】

本明細書で使用される場合、「相補的」は、（例えば、2つの対向する核酸上のまたは単一の核酸鎖の対向する領域上の）2個のヌクレオチドが互いに塩基対を形成することを可能にする2個のヌクレオチド間の構造的関係を意味する。例えば、対向する核酸のピリミジンヌクレオチドに相補的である1つの核酸のプリンヌクレオチドは、互いに水素結合を形成することにより共に塩基対合し得る。相補的なヌクレオチドは、ワトソン・クリック型、または、安定した二重鎖の形成を可能にする他の任意の形で、塩基対合し得る。同

10

20

30

40

50

様に、2本の核酸は、本明細書に記載されるように、互いに相補的であることで相補性領域を形成する複数のヌクレオチドの領域を有し得る。

【0060】

本明細書で使用される場合、「接触する」、「接触すること」などは、細胞への取り込みまたは吸収を促進または効果的にすることによって、例えば細胞にRNAiを直接的または間接的に導入または送達することを意味する。

【0061】

本明細書で使用される場合、「デオキシリボヌクレオチド」は、リボヌクレオチドと比較して、その五炭糖の2'位のヒドロキシルの代わりに水素を有するヌクレオチドを意味する。修飾デオキシリボヌクレオチドは、2'位以外の原子に1つ以上の修飾置換を有する、例えば、核酸塩基、糖、もしくはホスフェート基中に修飾もしくは置換を含むか、または核酸塩基、糖、もしくはホスフェート基の修飾もしくは置換を含む。

【0062】

本明細書で使用される場合、「二本鎖オリゴヌクレオチド」または「dsオリゴヌクレオチド」は、実質的に二重鎖形態であるオリゴヌクレオチドを意味する。dsオリゴヌクレオチドの二本鎖領域（複数可）の相補的塩基対形成は、共有結合的に分離した核酸鎖のヌクレオチドの逆平行配列間で形成され得る。同様に、dsオリゴヌクレオチドの二本鎖領域（複数可）の相補的塩基対形成は、共有結合している核酸鎖のヌクレオチドの逆平行配列間で形成され得る。さらに、dsオリゴヌクレオチドの二本鎖領域（複数可）の相補的塩基対は、（例えば、ヘアピンを介して）折り畳まれて一緒に塩基対を形成するヌクレオチドの相補的な逆平行配列を提供する単一の核酸鎖から形成され得る。dsオリゴヌクレオチドは、互いに完全に二重鎖化した2つの共有結合的に分離した核酸鎖を含むことができる。しかしながら、dsオリゴヌクレオチドは、部分的に二重鎖化した（例えば、一方または両方の末端にオーバーハングを有する）2つの共有結合的に分離した核酸鎖を含むことができる。dsオリゴヌクレオチドは、部分的に相補的であるヌクレオチドの逆平行配列を含むことができ、したがって、内部ミスマッチまたは末端ミスマッチを含み得る1つ以上のミスマッチを有し得る。

【0063】

本明細書で使用される場合、核酸（例えば、オリゴヌクレオチド）に関して、「二重鎖」は、ヌクレオチドの2つの逆平行配列の相補的塩基対形成により形成される構造を意味する。

【0064】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」は、例えば、所望の稠度または安定化効果を与えるかまたはこれらに寄与するために本明細書の組成物中に含めることができる非治療剤を意味する。

【0065】

本明細書で使用される場合、「肝細胞（複数可）」は、肝臓の実質組織の細胞を意味する。これらの細胞は肝臓の質量の約70%～85%を構成し、血清アルブミン、フィブロンネクチン（FBN）、及び凝固因子のプロトロンビン群（第3因子及び第4因子を除く）を製造する。肝細胞系列細胞のマーカーとしては、トランスサイレチン（Ttr）、グルタミシンターゼ（Glu）、肝細胞核因子1a（Hnf1a）、及び肝細胞核因子4a（Hnf4a）が挙げられるが、これらに限定されない。成熟肝細胞のマーカーとしては、シトクロムP450（Cyp3a11）、フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ（Fah）、グルコース6-ホスフェート（G6p）、アルブミン（Alb）、及びOC2-2F8が挙げられ得るが、これらに限定されない。例えば、Huch et al. (2013) Nature 494: 247-50を参照のこと。

【0066】

本明細書で使用される場合、「肝毒性剤」は、それ自体が肝臓に対して毒性であるか、または処理されて肝臓に対して毒性である代謝産物を形成することができる化合物、ウイルス、または他の物質を意味する。肝毒性剤としては、四塩化炭素（CCl₄）、アセト

アミノフェン（パラセタモール）、塩化ビニル、ヒ素、クロロホルム、非ステロイド性抗炎症薬（アスピリン及びフェニルブタゾンなど）が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0067】

本明細書で使用される場合、「不安定なリンカー」は、（例えば、酸性pHによって）切断され得るリンカーを意味する。同様に、「かなり安定なリンカー」は、切断できないリンカーを意味する。

【0068】

本明細書で使用される場合、「肝臓の炎症」または「肝炎」は、肝毒性剤への曝露によって引き起こされる可能性がある、特に損傷もしくは感染の結果として、肝臓の腫脹、機能不全、及び／または疼痛状態となる、身体的状態を意味する。症状としては、黄疸、疲労、衰弱、悪心、嘔吐、食欲減退、及び体重減少が挙げられ得る。肝臓の炎症は、治療せずに放置すると、線維症、肝硬変、肝不全、または肝臓癌に進行する可能性がある。

【0069】

本明細書で使用される場合、「肝臓線維症」、「肝線維症」、または「肝臓の線維症」は、細胞外マトリックスタンパク質の肝臓における過剰な蓄積を指し、これには炎症及び肝臓細胞死に起因する、コラーゲン（I、III、及びIV）、FBN、ウンドゥリン（undulin）、エラスチン、ラミニン、ヒアルロナン、及びプロテオグリカンが含まれ得る。肝臓線維症は、治療せずに放置すると、肝硬変、肝不全、または肝臓癌に進行する可能性がある。

【0070】

本明細書で使用される場合、「ループ」は、互いに十分に相補的な核酸の2つの逆平行領域に隣接する核酸（例えば、オリゴヌクレオチド）の非対形成領域であって、適切なハイブリダイゼーション条件下（例えば、ホスフェート緩衝液中、細胞内）で、非対形成領域に隣接する2つの逆平行領域がハイブリダイズして二重鎖（「ステム」と呼ばれる）を形成する、核酸の非対形成領域を意味する。

【0071】

本明細書で使用される場合、「修飾ヌクレオチド間結合」は、ホスホジエステル結合を有する参照ヌクレオチド間結合と比較して1つ以上の化学修飾を有するヌクレオチド間結合を意味する。修飾ヌクレオチドは、天然に存在しない結合であり得る。典型的には、修飾ヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合が存在する核酸に1つ以上の望ましい特性を付与する。例えば、修飾ヌクレオチドは、熱安定性、分解に対する耐性、ヌクレアーゼ耐性、可溶性、バイオアベイラビリティ、生物活性、免疫原性の低下などを改善することができる。

【0072】

本明細書で使用される場合、「修飾ヌクレオチド」は、アデニンリボヌクレオチド、グアニンリボヌクレオチド、シトシンリボヌクレオチド、ウラシルリボヌクレオチド、アデニンデオキシリボヌクレオチド、グアニンデオキシリボヌクレオチド、シトシンデオキシリボヌクレオチド、及びチミジンデオキシリボヌクレオチドから選択される対応する参照ヌクレオチドと比較して、1つ以上の化学修飾を有するヌクレオチドを指す。修飾ヌクレオチドは、天然に存在しないヌクレオチドであり得る。修飾ヌクレオチドは、その糖、核酸塩基、及び／またはホスフェート基に1つ以上の化学修飾を有し得る。追加として、または代替として、修飾ヌクレオチドは、対応する参照ヌクレオチドにコンジュゲートされた1つ以上の化学部分を有し得る。典型的には、修飾ヌクレオチドは、修飾ヌクレオチドが存在する核酸に1つ以上の望ましい特性を付与する。例えば、修飾ヌクレオチドは、熱安定性、分解に対する耐性、ヌクレアーゼ耐性、可溶性、バイオアベイラビリティ、生物活性、免疫原性の低下などを改善することができる。

【0073】

本明細書で使用される場合、「ニックの入ったテトラループ構造」は、別個のセンス（パッセンジャー）鎖及びアンチセンス（ガイド）鎖を特徴とするRNAiオリゴヌクレオ

10

20

30

40

50

チドの構造であって、センス鎖がアンチセンス鎖と相補的な領域を有する、かつ鎖の少なくとも1つ（一般にセンス鎖）が、当該少なくとも1つの鎖内に形成された隣接するステム領域を安定化するように構成されたテトラループを有する、構造を意味する。

【0074】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオチド」は、ヌクレオシド（例えば、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、またはウラシルなどの核酸塩基；及び例えば、リボースまたは2'-デオキシリボースなどの五炭糖；及びホスフェート基を有する有機分子を意味し、デオキシリボ核酸（DNA）及びリボ核酸（RNA）などの核酸ポリマーのモノマー単位として機能し得る。

【0075】

本明細書で使用される場合、「オリゴヌクレオチド」は、短い核酸分子（例えば、約100ヌクレオチド長未満）を意味する。オリゴヌクレオチドは、一本鎖（ss）またはdsであり得る。オリゴヌクレオチドは、二本鎖領域を有していても、有していなくてもよい。非限定的な例のセットとしては、オリゴヌクレオチドは、低分子干渉RNA（siRNA）、マイクロRNA（miRNA）、短鎖ヘアピンRNA（shRNA）、dicer基質干渉RNA（dsiRNA）、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）、短鎖siRNA、またはss siRNAであり得るが、これらに限定されない。典型的には、dsオリゴヌクレオチドはRNAiオリゴヌクレオチドである。

【0076】

本明細書で使用される場合、「オーバーハング」は、1つの鎖または領域が、その1つの鎖または領域が二重鎖を形成する相補鎖の末端を超えて伸長していることから生じる末端の非塩基対形成ヌクレオチド（複数可）を意味する。オーバーハングは、dsオリゴヌクレオチドの5'末端または3'末端で二本鎖領域から伸長している1つ以上の非対形成ヌクレオチドを含み得る。オーバーハングは、dsオリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖またはセンス鎖上の3'または5'オーバーハングであり得る。

【0077】

本明細書で使用される場合、「ホスフェート類似体」は、ホスフェート基の静電特性及び／または立体特性を模倣する化学部分を意味する。いくつかの実施形態では、ホスフェート類似体は、酵素的除去を受けやすい5'-ホスフェートの代わりに、オリゴヌクレオチドの5'末端ヌクレオチドに配置される。5'ホスフェート類似体はホスファターゼ耐性結合を含み得る。ホスフェート類似体の例としては、5'メチレンホスホネート（5'-MP）、及び5'-(E)-ビニルホスホネート（5'-VP）などの5'ホスホネートが挙げられるが、これらに限定されない。オリゴヌクレオチドは、5'末端ヌクレオチドにおいて、糖の4'位の炭素にホスフェート類似体を有し得る（4'-ホスフェート類似体と呼ばれる）。4'-ホスフェート類似体の例としては、オキシメチル基の酸素原子が糖部分（例えば、その4'-炭素）に結合したオキシメチルホスホネート、またはその類似体がある。例えば、国際特許出願公開第WO2018/045317号を参照のこと。オリゴヌクレオチドの5'末端に対する他の修飾が開発されている（例えば、国際特許出願公開第WO2011/133871；米国特許第8,927,513号；及びPrakash et al. (2015) Nucleic Acids Res. 43:2993-3011を参照のこと）。

【0078】

本明細書で使用される場合、「PNPLA3関連疾患」、「PNPLA3関連障害」、または「PNPLA3関連状態」は、PNPLA3発現の増加及び／または例えばPNPLA3 I148Mバリエーションの存在を有する状態を意味する。例示的なPNPLA3関連状態、疾患、または障害としては、肝臓における脂肪の蓄積、肝硬変、脂肪肝（脂肪症）、肝細胞壊死、HCC、肝臓線維症、肝臓の炎症、NASH、NAFLD、または肥満が挙げられるが、これらに限定されない。

【0079】

本明細書で使用される場合、遺伝子（例えば、PNPLA3）に関して「発現の低下」

10

20

30

40

50

は、適切な参照（例えば、参照細胞、細胞集団、試料、または対象）と比較した場合の、遺伝子によってコードされるRNA転写物（例えば、PNPLA3 mRNA）もしくはタンパク質の量もしくはレベルの減少、及び／または細胞、細胞集団、試料、もしくは対象における遺伝子の活性の量もしくはレベルの減少を意味する。例えば、細胞を本明細書のオリゴヌクレオチド（例えば、PNPLA3 mRNAを含むヌクレオチド配列に相補的であるヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖を有するオリゴヌクレオチド）と接触させる行為は、dsオリゴヌクレオチドで処理されない細胞と比較して、mRNA、タンパク質、及び／または活性（例えば、RNAi経路によるPNPLA3 mRNAの分解による）の量またはレベルの減少をもたらし得る。同様に、本明細書で使用される場合、「発現の低下」は、遺伝子（例えば、PNPLA3）の発現の低下をもたらす行為を意味する。具体的には、本明細書で使用される場合、「PNPLA3発現の低下」は、適切な参照（例えば、参照細胞、細胞集団、試料、または対象）と比較した場合の、細胞、細胞集団、試料、または対象におけるPNPLA3 mRNA、PMPLA3タンパク質、及び／またはPNPLA3活性の量またはレベルの減少を意味する。

10

【0080】

本明細書で使用される場合、「相補性領域」は、ヌクレオチドの逆平行配列と十分に相補的であることにより、（例えば、ホスフェート緩衝液中、細胞内などの）適切なハイブリダイゼーション条件下で2つのヌクレオチドの配列間のハイブリダイゼーションを可能にする核酸のヌクレオチド（例えば、dsオリゴヌクレオチド）の配列を意味する。本明細書のオリゴヌクレオチドには、mRNA標的配列に相補的な領域を有する標的配列が含まれる。

20

【0081】

本明細書で使用される場合、「リボヌクレオチド」は、その五炭糖としてリボースを有し、その2'位にヒドロキシル基を含むヌクレオチドを意味する。修飾リボヌクレオチドは、2'位以外の原子に1つ以上の修飾または置換を有する、例えば、核酸塩基、糖、もしくはホスフェート基中に修飾もしくは置換を含むか、または核酸塩基、糖、もしくはホスフェート基の修飾もしくは置換を含む、リボヌクレオチドである。

【0082】

本明細書で使用される場合、「RNAiオリゴヌクレオチド」は、（a）センス鎖（パッセンジャー）とアンチセンス鎖（ガイド）を有するdsオリゴヌクレオチドであって、アンチセンス鎖もしくはアンチセンス鎖の一部がアルゴノート2（Ago2）エンドヌクレアーゼによって標的mRNAの切断に使用されるdsオリゴヌクレオチド、または（b）一本鎖アンチセンス鎖を有するssオリゴヌクレオチドであって、そのアンチセンス鎖（またはそのアンチセンス鎖の一部）が、Ago2エンドヌクレアーゼによって標的mRNAの切断に使用されるssオリゴヌクレオチド、のいずれかを指す。

30

【0083】

本明細書で使用される場合、「鎖」は、ヌクレオチド間結合（例えば、ホスホジエステル結合またはホスホロチオエート結合）を介して一緒に連結されたヌクレオチドの単一の連続した配列を指す。鎖は、2つの自由末端（例えば、5'末端及び3'末端）を有し得る。

40

【0084】

本明細書で使用される場合、「対象」は、ネコ、イヌ、マウス、ラット、及び霊長類を含む任意の哺乳動物、特にヒトを意味する。さらに、「個体」または「患者」は、「対象」と互換的に用いられ得る。

【0085】

本明細書で使用される場合、「合成」は、人工的に合成された（例えば、機械（例えば、固相核酸合成装置）を使用して）か、またはそうでなければ核酸もしくはその分子を通常生成する天然の供給源（例えば、細胞または生物）に由来していない核酸または他の分子を指す。

【0086】

50

本明細書で使用される場合、「標的化リガンド」は、目的の組織または細胞の同族分子（例えば、受容体）に選択的に結合し、目的の組織または細胞に他の物質を標的化するために別の物質にコンジュゲート可能な分子（例えば、アミノ糖、炭水化物、コレステロール、脂質、またはポリペプチド）を意味する。例えば、標的化リガンドは、オリゴヌクレオチドを目的の特定の組織または細胞に標的化する目的で、本明細書のオリゴヌクレオチドにコンジュゲートすることができる。標的化リガンドは、細胞表面受容体に選択的に結合することができる。したがって、標的化リガンドは、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされると、細胞の表面上に発現する受容体への選択的結合、ならびにオリゴヌクレオチド、標的化リガンド、及び受容体を含む複合体の細胞によるエンドソーム内在化を介して、特定の細胞へのオリゴヌクレオチドの送達を促進する。さらに、標的化リガンドは、オリゴヌクレオチドが細胞内の標的化リガンドから放出されるように細胞内在化後または細胞内在化中に切断されるリンカーを介して、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされ得る。

10

【0087】

本明細書で使用される場合、「テトラループ」は、ヌクレオチドの隣接配列のハイブリダイゼーションによって形成される隣接二重鎖の安定性を増加させるループを意味する。安定性の増加は、隣接したステム二重鎖の融解温度（ T_m ）の上昇として検出可能であり、これはランダムに選択されたヌクレオチド配列からなる同等の長さのループのセットからの平均として予想される隣接したステム二重鎖の T_m よりも高い。例えば、テトラループは、少なくとも2塩基対（bp）の長さの二重鎖を含むヘアピンに、10 mMのNaHPO₄中で、少なくとも約50℃、少なくとも約55℃、少なくとも約56℃、少なくとも約58℃、少なくとも約60℃、少なくとも約65℃、または少なくとも約75℃の T_m をもたらす。テトラループは、スタッキング相互作用によって、隣接したステム二重鎖のbpを安定化させることができる。さらに、テトラループ内のヌクレオチド間の相互作用としては、限定されるものではないが、非ワトソン・クリック塩基対合、スタッキング相互作用、水素結合、及び接触相互作用が挙げられる（Cheong et al. (1990) Nature 346: 680-682; Heus & Pardi (1991) Science 253: 191-194）。本明細書では、テトラループは、約3～6個のヌクレオチドを含み得るか、または有し得、典型的には約4～5個のヌクレオチドである。したがって、テトラループは、修飾されていてもされていなくてもよい（例えば、標的化部分にコンジュゲートされていてもいなくてもよい）3、4、5、または6個のヌクレオチド、典型的には4個のヌクレオチドを有することができる。テトラループでは任意のヌクレオチドを使用することができ、そのようなヌクレオチドには、Cornish-Bowden (1985) Nucleic Acids Res. 13: 3021-30に記載されるように標準的なIUPAC-IUB記号を使用することができる。例えば、文字「N」は、任意の塩基がその位置にあり得ることを意味するために使用することができ、文字「R」は、A（アデニン）またはG（グアニン）がその位置にあり得ることを示すために使用することができ、「B」は、C（シトシン）、G（グアニン）、またはT（チミン）がその位置にあり得ることを示すために使用できる。テトラループの例としては、UNCGファミリーのテトラループ（例えば、UUCG）、GNRAファミリーのテトラループ（例えば、GAAA）、及びCUUGテトラループが挙げられる（Woese et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8467-71; Antao et al. (1991) Nucleic Acids Res. 19: 5901-05）。DNAテトラループの例としては、テトラループのd（GNN A）ファミリー（例えば、d（GTTA））、テトラループのd（GNRA）ファミリー、テトラループのd（GNAB）ファミリー、テトラループのd（CNNG）ファミリー、及びテトラループのd（TNCG）ファミリー（例えば、d（TT CG））が挙げられる。例えば、Nakano et al. (2002) Biochem. 41: 4281-92; 及びShinji et al. (2000) Nippon Kagaku Kaishi 78: 731を参照のこと。本明細書では、テト

20

30

40

50

ラーループは、ニックの入ったテトラーループ構造内にあり得る。

【0088】

本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療すること」は、例えば、既存の状態（例えば、疾患、障害）に関して、個体の健康及び／または生活状態を改善する目的で、または状態の発生の可能性を予防もしくは減少させるために、個体に治療剤（例えば、本明細書のオリゴヌクレオチド）を投与することによって、ケアを必要とする個体にケアを提供する行為を意味する。治療は、個体が経験する状態（例えば、疾患、障害）の少なくとも1つの徴候、症状、または寄与因子の頻度または重症度を低下させることを含み得る。

【0089】

本明細書で使用される場合、「iRNA」、「iRNA剤」、「RNAi」、「RNAi剤」、及び「RNA干渉剤」は、RNAを含み、RNA誘導サイレンシング複合体（RISC）経路を介したRNA転写産物の標的化切断を媒介する作用物質を意味する。iRNAは、RNA干渉を介してmRNAの配列特異的分解を指示する。iRNAは、細胞内のPNPLA3発現を調節、阻害、または低下させる。

【0090】

組成物

いくつかの態様によれば、本開示は、肝臓におけるPNPLA3の発現を低下、調節、または阻害するオリゴヌクレオチド（例えば、二本鎖RNAiオリゴヌクレオチド）を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、PNPLA3発現に関連する疾患の治療に使用される。いくつかの態様では、本開示は、肝臓（例えば、肝臓を構成する細胞）におけるPNPLA3発現を低下、調節、または阻害することによって、PNPLA3発現に関連する疾患を治療する方法を提供する。

【0091】

PNPLA3発現のオリゴヌクレオチド阻害剤

I. PNPLA3標的配列：本明細書のオリゴヌクレオチド（例えば、RNAiオリゴヌクレオチド）は、PNPLA3 mRNAを含む標的配列（すなわち、PNPLA3標的配列）を標的とする。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドまたはその一部、断片、もしくは鎖（例えば、dsRNAiオリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖またはガイド鎖）は、PNPLA3標的配列に結合またはアニールし、それによってPNPLA3発現を阻害する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、PNPLA3標的配列を標的とし、*in vivo*でのPNPLA3発現を阻害する。いくつかの実施形態では、PNPLA3標的配列を標的とするオリゴヌクレオチドによるPNPLA3発現阻害の量または程度は、オリゴヌクレオチドの効力と相関する。いくつかの実施形態では、PNPLA3標的配列を標的とするオリゴヌクレオチドによるPNPLA3発現阻害の量または程度は、オリゴヌクレオチドで治療されたPNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を有するまたは有する疑いのある個体における治療効果の量または程度と相関する。

【0092】

複数の異なる種（例えば、ヒト、カニクイザル、及びアカゲザル；例えば、実施例1を参照）のmRNAを含むPNPLA3 mRNAのヌクレオチド配列の検討及び分析を通じて、そして*in vitro*及び*in vivo*試験の結果として（例えば、実施例2～3を参照）、PNPLA3 mRNAの特定のヌクレオチド配列が、他のヌクレオチド配列よりもオリゴヌクレオチドベースのPNPLA3発現阻害を受けやすく、したがって、本明細書のオリゴヌクレオチドの標的配列として有用であることが、本明細書で示される。いくつかの実施形態では、本明細書（例えば、表1もしくは3、または表A、B、C、もしくはD）に記載されるオリゴヌクレオチド（例えば、dsRNAiオリゴヌクレオチド）のセンス鎖は、PNPLA3標的配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書（例えば、表1もしくは3、または表A、B、C、もしくはD）に記載されるオリゴヌクレオチドのセンス鎖の一部または領域は、PNPLA3標的配列を含む。いくつかの実施

形態では、PNPLA3 標的配列は、配列番号 1167～1176 のいずれか 1 つの配列を含むか、またはそれからなる。

【0093】

II. PNPLA3 mRNA 標的配列：いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、細胞中の PNPLA3 mRNA を標的として PNPLA3 発現を阻害するための PNPLA3 mRNA（例えば PNPLA3 mRNA の標的配列内）に対する相補性領域を有する。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、相補的（ワトソン・クリック）塩基対形成によって PNPLA3 mRNA 標的配列に結合またはアニールする相補性領域を有する PNPLA3 標的配列（例えば、ds オリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖またはガイド鎖）を含む。標的配列または相補性領域は、PNPLA3 mRNA へのオリゴヌクレオチド（またはその鎖）の結合またはアニーリングを可能にし、その発現を阻害するのに適した長さ及び塩基含量を有する。いくつかの実施形態では、標的配列または相補性領域は、少なくとも約 12、少なくとも約 13、少なくとも約 14、少なくとも約 15、少なくとも約 16、少なくとも約 17、少なくとも約 18、少なくとも約 19、少なくとも約 20、少なくとも約 21、少なくとも約 22、少なくとも約 23、少なくとも約 24、少なくとも約 25、少なくとも約 26、少なくとも約 27、少なくとも約 28、少なくとも約 29、または少なくとも約 30 ヌクレオチド長である。あるいは、標的配列または相補性領域は、約 12～約 30（例えば、12～30、12～22、15～25、17～21、18～27、19～27、または 15～30）ヌクレオチド長である。あるいは、標的配列または相補性領域は、約 12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 ヌクレオチド長である。特定の実施形態では、標的配列または相補性領域は 18 ヌクレオチド長である。特定の実施形態では、標的配列または相補性領域は 19 ヌクレオチド長である。特定の実施形態では、標的配列または相補性領域は 20 ヌクレオチド長である。特定の実施形態では、標的配列または相補性領域は 21 ヌクレオチド長である。特定の実施形態では、標的配列または相補性領域は 22 ヌクレオチド長である。特定の実施形態では、標的配列または相補性領域は 23 ヌクレオチド長である。特定の実施形態では、標的配列または相補性領域は 24 ヌクレオチド長である。

【0094】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、PNPLA3 標的配列に完全に相補的である標的配列または相補性領域（例えば、二本鎖オリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖またはガイド鎖）を含む。いくつかの実施形態では、標的配列または相補性領域は、PNPLA3 標的配列に部分的に相補的である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号 1167～1176 のいずれか 1 つの配列に完全に相補的である標的配列または相補性領域を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号 1167～1176 のいずれか 1 つの配列に部分的に相補的である標的配列または相補性領域を含む。

【0095】

あるいは、いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、PNPLA3 mRNA を構成するヌクレオチドの連続配列に相補的である標的配列または相補性領域を含み、該ヌクレオチドの連続配列は、約 12～約 30 ヌクレオチド長（例えば、12～30、12～28、12～26、12～24、12～20、12～18、12～16、14～22、16～20、18～20、または 18～19 ヌクレオチド長）である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、PNPLA3 mRNA を構成するヌクレオチドの連続配列に相補的である標的配列または相補性領域を含み、該ヌクレオチドの連続配列は、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、PNPLA3 mRNA を構成するヌクレオチドの連続配列に相補的である標的配列または相補性領域を含み、該ヌクレオチドの連続配列は、19 ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、PNPLA3 mRNA を構成するヌクレオチドの連続配列に

相補的である標的配列または相補性領域を含み、該ヌクレオチドの連続配列は、20ヌクレオチド長である。他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号1167～1176のいずれか1つのヌクレオチドの連続配列に相補的である標的配列または相補性領域を含み、任意選択で、該ヌクレオチドの連続配列は19ヌクレオチド長である。

【0096】

本明細書のオリゴヌクレオチドの標的配列または相補性領域に関して、それは、配列番号1167～1176のいずれか1つに記載の配列の連続ヌクレオチドに相補的であり、アンチセンス鎖の全長にわたる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの相補性領域は、配列番号1167～1176のいずれか1つに記載の配列の連続ヌクレオチドに相補的であり、アンチセンス鎖の全長の一部に広がる。いくつかの追加の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、配列番号1167～1176のいずれか1つに記載の配列のヌクレオチド1～20にわたるヌクレオチドの連続するストレッチに少なくとも部分的に（例えば、完全に）相補的である相補性領域（例えば、dsオリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖上）を含む。

10

【0097】

あるいは、本明細書のオリゴヌクレオチドは、対応するPNPLA3標的配列と1つ以上の塩基対（bp）ミスマッチを有する標的配列または相補性領域を含む。いくつかの実施形態では、標的配列または相補性領域は、適切なハイブリダイゼーション条件下でPNPLA3 mRNAに結合もしくはアニールする標的配列もしくは相補性領域の能力、及び／またはPNPLA3発現を低下もしくは阻害するオリゴヌクレオチドの能力が維持される限り、対応するPNPLA3標的配列とのミスマッチが最大約1個、最大約2個、最大約3個、最大約4個、最大約5個などである。換言すれば、標的配列または相補性領域は、適切なハイブリダイゼーション条件下でPNPLA3 mRNAに結合もしくはアニールする標的配列もしくは相補性領域の能力、及び／またはPNPLA3発現を低下もしくは阻害するオリゴヌクレオチドの能力が維持される限り、対応するPNPLA3標的配列とのミスマッチが1個以下、2個以下、3個以下、4個以下、または5個以下である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列と1個のミスマッチを有する標的配列または相補性領域を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列と2個のミスマッチを有する標的配列または相補性領域を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列と3個のミスマッチを有する標的配列または相補性領域を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列と4個のミスマッチを有する標的配列または相補性領域を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列と5個のミスマッチを有する標的配列または相補性領域を含む。他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列と2個以上のミスマッチ（例えば、2、3、4、5またはそれ以上のミスマッチ）の標的配列または相補性領域を含み、その場合、ミスマッチの少なくとも2個（例えば、全て）は連続して配置されているか（例えば、2、3、4、5、またはそれ以上のミスマッチが連続している）、またはミスマッチは標的配列もしくは相補性領域全体の任意の位置に散在している。他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、対応する標的配列と2個以上のミスマッチ（例えば、2、3、4、5またはそれ以上のミスマッチ）の標的配列または相補性領域を含み、その場合、ミスマッチの少なくとも2個（例えば、全て）は連続して配置されているか（例えば、2、3、4、5、またはそれ以上のミスマッチが連続している）、または少なくとも1つ以上の非ミスマッチ塩基対がミスマッチ間に位置しているか、またはそれらの組み合わせである。

20

30

40

【0098】

III. オリゴヌクレオチドのタイプ：種々のオリゴヌクレオチドタイプ及び／または構造が、RNAiオリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、miRNAなどを含むがこれらに限定されない、PNPLA3 mRNAを標的とするために有用である。本明細書または他の場所に記載されるオリゴヌクレオチドタイプのいずれもが、PNPLA3発現を阻害する目的で本明細書の標的配列を組み込むためのフレームワークとし

50

て使用されることが企図される。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、Dicer 関与の上流または下流のRNAi経路に組み込まれることによって、PNPLA3発現を阻害する。例えば、各鎖が約19～25ヌクレオチドのサイズを有し、1～5ヌクレオチドの少なくとも1つの3'末端オーバーハングを有するRNAiオリゴヌクレオチドが開発されている（例えば、米国特許第8,372,968号を参照のこと）。Dicerによってプロセシングされて活性RNAi産物を生ずる、より長いオリゴヌクレオチドも開発されている（例えば、米国特許第8,883,996号を参照のこと）。さらなる作業により、一方の鎖が熱力学的に安定したテトラループ構造を含む構造など、少なくとも一方の鎖の少なくとも一方の端部が二重鎖の標的領域を越えて伸長されている伸長dsオリゴヌクレオチドが作製されている（例えば、米国特許第8,513,207号及び同第8,927,705号、ならびに国際特許出願公開第WO2010/033225を参照のこと）。かかる構造は、ss伸長部（分子の片側または両側の）及びds伸長部を含む。

10

【0099】

本明細書のオリゴヌクレオチドは、Dicerの関与（例えば、Dicer切断）の下流のRNAi経路に組み込まれる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、センス鎖の3'末端にオーバーハング（例えば、1、2、または3ヌクレオチド長）を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド（例えば、siRNA）は、標的RNA（例えば、PNPLA3 mRNA）に対してアンチセンスである21ヌクレオチドのガイド鎖と、相補的なパッセンジャー鎖とを含み、両鎖がアニールして19bpの二重鎖と、いずれか一方または両方の3'末端に2ヌクレオチドのオーバーハングを形成する。23ヌクレオチドのガイド鎖と21ヌクレオチドのパッセンジャー鎖を有するオリゴヌクレオチドを含む、より長いオリゴヌクレオチド設計も企図され、その場合、分子の右側に平滑端（パッセンジャー鎖の3'末端／ガイド鎖の5'末端）及び分子の左側に2ヌクレオチドの3'ガイド鎖オーバーハング（パッセンジャー鎖の5'末端／ガイド鎖の3'末端）が存在する。このような分子では、21bpの二本鎖領域が存在する。例えば、米国特許第9,012,138号；同第9,012,621号、及び同第9,193,753号を参照のこと。

20

【0100】

本明細書のオリゴヌクレオチドは、両方とも約17～約26（例えば、17～26、20～25、または21～23）ヌクレオチド長の範囲にあるセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、両方とも約19～約22ヌクレオチド長の範囲にあるセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖とアンチセンス鎖は長さが等しい。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、センス鎖もしくはアンチセンス鎖のいずれか、またはセンス鎖及びアンチセンス鎖の両方に3'オーバーハングが存在するように、センス鎖及びアンチセンス鎖を含む。いくつかの例では、両方とも約21～約23ヌクレオチド長の範囲にあるセンス鎖及びアンチセンス鎖を有するオリゴヌクレオチドの場合、センス鎖、アンチセンス鎖、またはセンス鎖及びアンチセンス鎖の両方上の3'オーバーハングは、1または2ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、22ヌクレオチドのガイド鎖と20ヌクレオチドのパッセンジャー鎖を含み、その場合、分子の右側に平滑端（パッセンジャー鎖の3'末端／ガイド鎖の5'末端）及び分子の左側に2ヌクレオチドの3'ガイド鎖オーバーハング（パッセンジャー鎖の5'末端／ガイド鎖の3'末端）が存在する。このような分子では、20bpの二本鎖領域が存在する。

30

40

【0101】

本明細書で使用するための他のオリゴヌクレオチド設計としては、以下が挙げられる：16-mer siRNA（例えば「Nucleic Acids in Chemistry & Biology」、Blackburn (ed.)、Royal Society of Chemistry, 2006を参照）、shRNA（例えば19bpまたはそれより短いステムを有する；例えばMoore et al. (2010) Metho

50

ds Mol. Biol. 629:141-58を参照)、平滑 siRNA (例えば19 bp 長のもの; 例えばKraynack & Baker (2006) RNA 12:163-76を参照)、非対称 siRNA (aiRNA; 例えばSun et al. (2008) Nat. Biotechnol. 26:1379-82を参照)、非対称短鎖二重鎖 siRNA (例えばChang et al. (2009) Mol. Ther. 17:725-32を参照)、fork siRNA (例えばHohjoh (2004) FEBS Lett. 557:193-198を参照)、ss siRNA (例えばElsner (2012) Nat. Biotechnol. 30:1063を参照)、ダンベル型環状 siRNA (例えばAbe et al. (2007) J. Am. Chem. Soc. 129:15108-09を参照)、及び低分子内部セグメント化干渉RNA (sisRNA; 例えばBramsen et al. (2007) Nucleic Acids Res. 35:5886-97を参照)。PNPLA3発現を低下または阻害するために本明細書で使用され得るオリゴヌクレオチド構造のさらなる非限定的な例は、miRNA、shRNA、及び短鎖 siRNA である (例えば、Hamilton et al. (2002) EMBO J. 21:4671-79を参照のこと; また米国特許出願公開第2009/0099115号を参照のこと)。

10

20

30

40

50

【0102】

あるいは、本明細書のオリゴヌクレオチドは一本鎖 (ss) である。このような構造としては、ssRNA i 分子が挙げられるが、これに限定されない。最近の取り組みにより、ssRNA i 分子の活性が実証されている (例えば、Matsui et al. (2016) Mol. Ther. 24:946-55を参照のこと)。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドはASOである。ASOは、5' から3' 方向に書いた場合または描いた場合に特定の核酸の標的セグメントの逆方向の相補体を含む核酸塩基配列を有し、(例えば、ギャップマーとして) 細胞内でその標的RNAのRNase Hによって媒介される切断を誘導するように、または (例えば、ミックスマーとして) 細胞内の標的mRNAの翻訳を阻害するように、適切な修飾が行われたssオリゴヌクレオチドである。本開示で使用するためのASOは、例えば、米国特許第9,567,587号に示されるもの (例えば、長さ、核酸塩基 (ピリミジン、プリン) の糖部分、及び核酸塩基の複素環部分の改変を含む) を含む、当該技術分野で知られている任意の適切な方法で修飾される。さらに、ASOは、特定の標的遺伝子の発現を低下させるために数十年間使用されてきた (例えば、Bennett et al. (2017) Annu. Rev. Pharmacol. 57:81-105を参照のこと)。

【0103】

IV. 二本鎖RNA i オリゴヌクレオチド: センス鎖 (すなわち、パッセンジャー鎖) 及びアンチセンス鎖 (すなわち、ガイド鎖) を含む、PNPLA3 mRNA を標的とし、PNPLA3の発現を阻害する (例えば、RNA i 経路を介して) ためのdsオリゴヌクレオチド。いくつかの実施形態では、センス鎖とアンチセンス鎖は別個の鎖であり、共有結合していない。いくつかの実施形態では、センス鎖とアンチセンス鎖は共有結合している。

【0104】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、第1の領域 (R1) 及び第2の領域 (R2) を含み、R2は、第1のサブ領域 (S1)、テトラループ (L) またはトリループ (triL)、及び第2のサブ領域 (S2) を含み、LまたはtriLはS1とS2の間に位置し、S1とS2は第2の二重鎖 (D2) を形成する。D2は様々な長さを有する。いくつかの実施形態では、D2は約1~約6 bp 長である。いくつかの実施形態では、D2は、2~6、3~6、4~6、5~6、1~5、2~5、3~5または4~5 bp 長である。他の実施形態では、D2は、1、2、3、4、5または6 bp 長である。特定の実施形態では、D2は6 bp 長である。

【0105】

いくつかの実施形態では、センス鎖のR1及びアンチセンス鎖は、第1の二重鎖 (D1

）を形成する。いくつかの実施形態では、D 1 は、少なくとも約 15（例えば、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20、または少なくとも 21）のヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、D 1 は、約 12～約 30ヌクレオチド長（例えば、12～30、12～27、15～22、18～22、18～25、18～27、18～30、または 21～30ヌクレオチド長）である。他の実施形態では、D 1 は、少なくとも 12ヌクレオチド長（例えば、少なくとも 12、少なくとも 15、少なくとも 20、少なくとも 25、または少なくとも 30ヌクレオチド長）である。他の実施形態では、D 1 は、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30ヌクレオチド長である。特定の実施形態では、D 1 は 20ヌクレオチド長である。いくつかの例では、D 1 は、センス鎖及び／またはアンチセンス鎖の全長にわたっていない。いくつかの例では、D 1 は、センス鎖もしくはアンチセンス鎖のいずれかまたはその両方の全長にわたる。特定の例では、D 1 は、センス鎖とアンチセンス鎖の両方の全長にわたる。

10

【0106】

特定の例では、本明細書の ds オリゴヌクレオチドは、表 1 に配置されているように、配列番号 9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、543、545、547、549、551、553、555、557、559、561、563、565、567、569、571、573、575、577、579、581、583、585、587、589、591、593、595、597、599、601、603、605、607、609、611、613、615、617、619、621、623、625、627、629、631、633、635、637、639、641、643、645、647、649、651、653、655、657、659、661、663、665、667、669、671、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693、695、697、699、701、703、705、707、709

20

30

40

50

、 7 1 1、 7 1 3、 7 1 5、 7 1 7、 7 1 9、 7 2 1、 7 2 3、 7 2 5、 7 2 7、 7 2 9
、 7 3 1、 7 3 3、 7 3 5、 7 3 7、 7 3 9、 7 4 1、 7 4 3、 7 4 5、 7 4 7、 7 4 9
、 7 5 1、 7 5 3、 7 5 5、 7 5 7、 7 5 9、 7 6 1、 7 6 3、 7 6 5、 7 6 7、 7 6 9
、 7 7 1、 7 7 3、 及び 7 7 5 のいずれか 1 つの配列を有するセンス鎖と、配列番号 1 0
、 1 2、 1 4、 1 6、 1 8、 2 0、 2 2、 2 4、 2 6、 2 8、 3 0、 3 2、 3 4、 3 6、
3 8、 4 0、 4 2、 4 4、 4 6、 4 8、 5 0、 5 2、 5 4、 5 6、 5 8、 6 0、 6 2、 6
4、 6 6、 6 8、 7 0、 7 2、 7 4、 7 6、 7 8、 8 0、 8 2、 8 4、 8 6、 8 8、 9 0
、 9 2、 9 4、 9 6、 9 8、 1 0 0、 1 0 2、 1 0 4、 1 0 6、 1 0 8、 1 1 0、 1 1 2
、 1 1 4、 1 1 6、 1 1 8、 1 2 0、 1 2 2、 1 2 4、 1 2 6、 1 2 8、 1 3 0、 1 3 2
、 1 3 4、 1 3 6、 1 3 8、 1 4 0、 1 4 2、 1 4 4、 1 4 6、 1 4 8、 1 5 0、 1 5 2 10
、 1 5 4、 1 5 6、 1 5 8、 1 6 0、 1 6 2、 1 6 4、 1 6 6、 1 6 8、 1 7 0、 1 7 2
、 1 7 4、 1 7 6、 1 7 8、 1 8 0、 1 8 2、 1 8 4、 1 8 6、 1 8 8、 1 9 0、 1 9 2
、 1 9 4、 1 9 6、 1 9 8、 2 0 0、 2 0 2、 2 0 4、 2 0 6、 2 0 8、 2 1 0、 2 1 2
、 2 1 4、 2 1 6、 2 1 8、 2 2 0、 2 2 2、 2 2 4、 2 2 6、 2 2 8、 2 3 0、 2 3 2
、 2 3 4、 2 3 6、 2 3 8、 2 4 0、 2 4 2、 2 4 4、 2 4 6、 2 4 8、 2 5 0、 2 5 2
、 2 5 4、 2 5 6、 2 5 8、 2 6 0、 2 6 2、 2 6 4、 2 6 6、 2 6 8、 2 7 0、 2 7 2
、 2 7 4、 2 7 6、 2 7 8、 2 8 0、 2 8 2、 2 8 4、 2 8 6、 2 8 8、 2 9 0、 2 9 2
、 2 9 4、 2 9 6、 2 9 8、 3 0 0、 3 0 2、 3 0 4、 3 0 6、 3 0 8、 3 1 0、 3 1 2
、 3 1 4、 3 1 6、 3 1 8、 3 2 0、 3 2 2、 3 2 4、 3 2 6、 3 2 8、 3 3 0、 3 3 2
、 3 3 4、 3 3 6、 3 3 8、 3 4 0、 3 4 2、 3 4 4、 3 4 6、 3 4 8、 3 5 0、 3 5 2 20
、 3 5 4、 3 5 6、 3 5 8、 3 6 0、 3 6 2、 3 6 4、 3 6 6、 3 6 8、 3 7 0、 3 7 2
、 3 7 4、 3 7 6、 3 7 8、 3 8 0、 3 8 2、 3 8 4、 3 8 6、 3 8 8、 3 9 0、 3 9 2
、 3 9 4、 3 9 6、 3 9 8、 4 0 0、 4 0 2、 4 0 4、 4 0 6、 4 0 8、 4 1 0、 4 1 2
、 4 1 4、 4 1 6、 4 1 8、 4 2 0、 4 2 2、 4 2 4、 4 2 6、 4 2 8、 4 3 0、 4 3 2
、 4 3 4、 4 3 6、 4 3 8、 4 4 0、 4 4 2、 4 4 4、 4 4 6、 4 4 8、 4 5 0、 4 5 2
、 4 5 4、 4 5 6、 4 5 8、 4 6 0、 4 6 2、 4 6 4、 4 6 6、 4 6 8、 4 7 0、 4 7 2
、 4 7 4、 4 7 6、 4 7 8、 4 8 0、 4 8 2、 4 8 4、 4 8 6、 4 8 8、 4 9 0、 4 9 2
、 4 9 4、 4 9 6、 4 9 8、 5 0 0、 5 0 2、 5 0 4、 5 0 6、 5 0 8、 5 1 0、 5 1 2
、 5 1 4、 5 1 6、 5 1 8、 5 2 0、 5 2 2、 5 2 4、 5 2 6、 5 2 8、 5 3 0、 5 3 2
、 5 3 4、 5 3 6、 5 3 8、 5 4 0、 5 4 2、 5 4 4、 5 4 6、 5 4 8、 5 5 0、 5 5 2 30
、 5 5 4、 5 5 6、 5 5 8、 5 6 0、 5 6 2、 5 6 4、 5 6 6、 5 6 8、 5 7 0、 5 7 2
、 5 7 4、 5 7 6、 5 7 8、 5 8 0、 5 8 2、 5 8 4、 5 8 6、 5 8 8、 5 9 0、 5 9 2
、 5 9 4、 5 9 6、 5 9 8、 6 0 0、 6 0 2、 6 0 4、 6 0 6、 6 0 8、 6 1 0、 6 1 2
、 6 1 4、 6 1 6、 6 1 8、 6 2 0、 6 2 2、 6 2 4、 6 2 6、 6 2 8、 6 3 0、 6 3 2
、 6 3 4、 6 3 6、 6 3 8、 6 4 0、 6 4 2、 6 4 4、 6 4 6、 6 4 8、 6 5 0、 6 5 2
、 6 5 4、 6 5 6、 6 5 8、 6 6 0、 6 6 2、 6 6 4、 6 6 6、 6 6 8、 6 7 0、 6 7 2
、 6 7 4、 6 7 6、 6 7 8、 6 8 0、 6 8 2、 6 8 4、 6 8 6、 6 8 8、 6 9 0、 6 9 2
、 6 9 4、 6 9 6、 6 9 8、 7 0 0、 7 0 2、 7 0 4、 7 0 6、 7 0 8、 7 1 0、 7 1 2
、 7 1 4、 7 1 6、 7 1 8、 7 2 0、 7 2 2、 7 2 4、 7 2 6、 7 2 8、 7 3 0、 7 3 2
、 7 3 4、 7 3 6、 7 3 8、 7 4 0、 7 4 2、 7 4 4、 7 4 6、 7 4 8、 7 5 0、 7 5 2 40
、 7 5 4、 7 5 6、 7 5 8、 7 6 0、 7 6 2、 7 6 4、 7 6 6、 7 6 8、 7 7 0、 7 7 2
、 7 7 4、 及び 7 7 6 から選択される相補的配列を有するアンチセンス鎖とを含む。ある
いは、本明細書の d s オリゴヌクレオチドは、表 3 に配置されているように、配列番号 7
7 7、 7 7 9、 7 8 1、 7 8 3、 7 8 5、 7 8 7、 7 8 9、 7 9 1、 7 9 3、 7 9 5、 7
9 7、 7 9 9、 8 0 1、 8 0 3、 8 0 5、 8 0 7、 8 0 9、 8 1 1、 8 1 3、 8 1 5、 8
1 7、 8 1 9、 8 2 1、 8 2 3、 8 2 5、 8 2 7、 8 2 9、 8 3 1、 8 3 3、 8 3 5、 8
3 7、 8 3 9、 8 4 1、 8 4 3、 8 4 5、 8 4 7、 8 4 9、 8 5 1、 8 5 3、 8 5 5、 8
5 7、 8 5 9、 8 6 1、 8 6 3、 8 6 5、 8 6 7、 8 6 9、 8 7 1、 8 7 3、 8 7 5、 8
7 7、 8 7 9、 8 8 1、 8 8 3、 8 8 5、 8 8 7、 8 8 9、 8 9 1、 8 9 3、 8 9 5、 8
9 7、 8 9 9、 9 0 1、 9 0 3、 9 0 5、 9 0 7、 9 0 9、 9 1 1、 9 1 3、 9 1 5、 9 50

17、919、921、923、925、927、929、931、933、935、937、939、941、943、945、947、949、951、953、955、957、959、961、963、965、967、969、971、973、975、977、979、981、983、985、987、989、991、993、995、997、999、1001、1003、1005、1007、1009、1011、1013、1015、1017、1019、1021、1023、1025、1027、1029、1031、1033、1035、1037、1039、1041、1043、1045、1047、1049、1051、1053、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1069、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1083、1085、1087、1089、1091、1093、1095、1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1111、1113、1115、1117、1119、1121、1123、1125、1127、1129、1131、1133、1135、1137、1139、1141、1143、1145、1147、1149、1151、1153、1155、1157、1159、1161、及び1163のいずれか1つの配列を有するセンス鎖と、配列番号778、780、782、784、786、788、790、792、794、796、798、800、802、804、806、808、810、812、814、816、818、820、822、824、826、828、830、832、834、836、838、840、842、844、846、848、850、852、854、856、858、860、862、864、866、868、870、872、874、876、878、880、882、884、886、888、890、892、894、896、898、900、902、904、906、908、910、912、914、916、918、920、922、924、926、928、930、932、934、936、938、940、942、944、946、948、950、952、954、956、958、960、962、964、966、968、970、972、974、976、978、980、982、984、986、988、990、992、994、996、998、1000、1002、1004、1006、1008、1010、1012、1014、1016、1018、1020、1022、1024、1026、1028、1030、1032、1034、1036、1038、1040、1042、1044、1046、1048、1050、1052、1054、1056、1058、1060、1062、1064、1066、1068、1070、1072、1074、1076、1078、1080、1082、1084、1086、1088、1090、1092、1094、1096、1098、1100、1102、1104、1106、1108、1110、1112、1114、1116、1118、1120、1122、1124、1126、1128、1130、1132、1134、1136、1138、1140、1142、1144、1146、1148、1150、1152、1154、1156、1158、1160、1162、及び1164から選択される相補的配列を有するアンチセンス鎖とを含む。特定の例では、センス鎖は、配列番号787、843、867、871、937、1003、1007、1017、1161、または1163のいずれか1つであり、アンチセンス鎖は、配列番号788、844、868、872、938、1004、1008、1018、1162、または1164のいずれか1つである。

10

20

30

40

50

【0107】

特定の実施形態では、本開示は、表A、B、C、またはDに記載の配列（例えば配列番号1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288

、1290、1292、1294、1296、1298、または1300)を有するセンス鎖を含む、PNPLA3発現を低下または阻害するためのRNAiオリゴヌクレオチドについて記載する。

【0108】

特定の実施形態では、本開示は、表A、B、C、またはDに記載の配列（例えば、配列番号1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1201、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、1289、1291、1293、1295、1297、1299、または1301)を有するアンチセンス鎖を含む、PNPLA3発現を低下または阻害するためのRNAiオリゴヌクレオチドについて記載する。特定の実施形態では、本開示は、表A、B、C、またはDに記載の配列（例えば配列番号1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298、または1300)を有するセンス鎖を含む、PNPLA3発現を低下または阻害するためのRNAiオリゴヌクレオチドについて記載する。

10

20

【0109】

特定の実施形態では、本開示は、表A、B、C、またはDに記載の配列（例えば、配列番号1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1201、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、1289、1291、1293、1295、1297、1299、または1301)を有するアンチセンス鎖を含む、PNPLA3発現を低下または阻害するためのRNAiオリゴヌクレオチドについて記載する。

30

【0110】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖及びセンス鎖を含むPNPLA3発現を低下または阻害するためのRNAiオリゴヌクレオチドであって、該アンチセンス鎖が表A、表B、表C、または表Dに記載の配列を有し、該センス鎖が表A、表B、表C、または表Dに記載の配列を有する、RNAiオリゴヌクレオチドについて記載される。

40

【0111】

いくつかの例では、RNAiオリゴヌクレオチドは、表A、表B、表C、または表Dに記載のヌクレオチド配列、特に配列番号1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、12

50

66、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298、または1300のいずれか1つを有するセンス鎖を含む。いくつかの例では、RNAiオリゴヌクレオチドは、表A、表B、表C、または表Dに記載のヌクレオチド配列、特に配列番号1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1202、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、1289、1291、1293、1295、1297、1299、または1301のいずれか1つを有するアンチセンス鎖を含む。特定の例では、RNAiオリゴヌクレオチドは、配列番号1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298、または1300のいずれか1つのヌクレオチド配列を有するセンス鎖と、配列番号1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1201、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、1289、1291、1293、1295、1297、1299、または1301のいずれか1つのヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖とを含む。

10

20

30

【0112】

特定の例では、RNAiオリゴヌクレオチドは、配列番号1188、1190、1200、1216、1218、1220、1224、1230、1232、1234、1244、1246、1250、1254、1262、1288、1290、1292、1294、1296、1298、または1300のいずれか1つのヌクレオチド配列を有するセンス鎖と、配列番号1189、1191、1201、1215、1217、1221、1225、1231、1233、1235、1245、1247、1251、1255、1263、1289、1291、1295、1297、1299、または1301のいずれか1つのヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖とを含む。

40

【0113】

特定の例では、RNAiオリゴヌクレオチドは、配列番号1188、1190、1220、1224、1230、1232、1244、1246、1250、または1254のいずれか1つのヌクレオチド配列を有するセンス鎖と、配列番号1189、1191、1221、1225、1231、1233、1245、1247、1251、または1255のいずれか1つのヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖とを含む。

【0114】

特定の例では、RNAiオリゴヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、それぞれ以下から選択される：

(a) 配列番号1220及び1221、

50

- (b) 配列番号 1 2 2 4 及び 1 2 2 5、
- (c) 配列番号 1 2 3 0 及び 1 2 3 1、
- (d) 配列番号 1 2 3 2 及び 1 2 3 3、
- (e) 配列番号 1 1 8 8 及び 1 1 8 9、
- (f) 配列番号 1 1 9 0 及び 1 1 9 1、
- (g) 配列番号 1 2 4 4 及び 1 2 4 5、
- (h) 配列番号 1 2 5 0 及び 1 2 5 1－、
- (i) 配列番号 1 2 5 4 及び 1 2 5 5、ならびに
- (j) 配列番号 1 2 4 6 及び 1 2 4 7。

【0115】

10

当業者であれば、いくつかの例において、配列表に示される配列は、オリゴヌクレオチド（例えば、dsオリゴヌクレオチド）または他の核酸の構造を説明する際に参照されることを理解する。かかる例では、実際のオリゴヌクレオチドまたは他の核酸は、記載された配列と本質的に同じまたは同様の相補的特性を保持しながら、記載された配列と比較して1つ以上の代替的ヌクレオチド（例えば、DNAヌクレオチドのRNA対応物またはRNAヌクレオチドのDNA対応物）及び／または1つ以上の修飾ヌクレオチド及び／または1つ以上の修飾ヌクレオチド間結合及び／または1つ以上の他の修飾を有する。

【0116】

いくつかの実施形態では、本明細書のdsオリゴヌクレオチドは、25ヌクレオチドのセンス鎖と、Dicer酵素によって作用されると、成熟RISCに組み込まれるアンチセンス鎖を生じる27ヌクレオチドのアンチセンス鎖とを含む。特定の例では、dsオリゴヌクレオチドのセンス鎖は27ヌクレオチドより長い（例えば、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、または40ヌクレオチド）。特定の例では、dsオリゴヌクレオチドのセンス鎖は25ヌクレオチドより長い（例えば、26、27、28、29、または30ヌクレオチド）。

20

【0117】

いくつかの例では、本明細書のdsオリゴヌクレオチドの一方の5'末端は、他方の5'末端と比較して熱力学的に安定ではない。いくつかの実施形態では、dsオリゴヌクレオチドは非対称であり、センス鎖の3'末端に平滑末端を、アンチセンス鎖の3'末端に3'オーバーハングを含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖上の3'オーバーハングは、約1～約8ヌクレオチド長（例えば、1、2、3、4、5、6、7、または8ヌクレオチド長）である。通常、RNAiのdsオリゴヌクレオチドは、アンチセンス（ガイド）鎖の3'末端に2ヌクレオチドのオーバーハングを有する。しかしながら、他のオーバーハングも可能である。いくつかの実施形態では、オーバーハングは、約1～約6ヌクレオチド、任意選択で1～5、1～4、1～3、1～2、2～6、2～5、2～4、2～3、3～6、3～5、3～4、4～6、4～5、5～6ヌクレオチド、または1、2、3、4、5、もしくは6ヌクレオチドの長さを有する3'オーバーハングである。しかしながら、他の例では、オーバーハングは、約1～約6ヌクレオチド、任意選択で1～5、1～4、1～3、1～2、2～6、2～5、2～4、2～3、3～6、3～5、3～4、4～6、4～5、5～6ヌクレオチド、または1、2、3、4、5、もしくは6ヌクレオチドの長さを含む5'オーバーハングである。

30

40

【0118】

いくつかの例では、アンチセンス鎖の3'末端の2個の末端ヌクレオチドが修飾される。いくつかの例では、アンチセンス鎖の3'末端の2個の末端ヌクレオチドは、標的mRNA（例えば、PNPLA3 mRNA）に相補的である。他の例では、アンチセンス鎖の3'末端の2個の末端ヌクレオチドは、標的mRNAと相補的ではない。いくつかの例では、ニックの入ったテトラループ構造におけるオリゴヌクレオチドの各3'末端の2個の末端ヌクレオチドはGGである。通常、dsオリゴヌクレオチドの各3'末端の2個の末端GGヌクレオチドの一方または両方は、標的mRNAと相補的ではない。

【0119】

50

いくつかの例では、センス鎖とアンチセンス鎖との間に1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つ）のミスマッチ（複数可）が存在する。センス鎖とアンチセンス鎖との間に2つ以上のミスマッチが存在する場合、それらは連続して配置されてもよい（例えば、2個、3個、またはそれ以上が連続して）、または相補性領域全体にわたって散在してもよい。いくつかの例では、センス鎖の3'末端は1つ以上のミスマッチを含む。特定の例では、2つのミスマッチがセンス鎖の3'末端に組み込まれる。いくつかの例では、オリゴヌクレオチドのセンス鎖の3'末端の塩基のミスマッチまたはセグメントの不安定化は、dsオリゴヌクレオチドの効力を改善または増加させる。

【0120】

A. アンチセンス鎖：PNPLA3 mRNAを標的とし、PNPLA3発現を阻害するための本明細書のオリゴヌクレオチド（例えば、dsオリゴヌクレオチド）は、表1もしくは表3、または表A、B、C、もしくはDのアンチセンス鎖に記載の配列を含むアンチセンス鎖を含む。いくつかの例では、オリゴヌクレオチドは、配列番号788、844、868、872、938、1004、1008、1018、1162、もしくは1164のいずれか1つに記載の配列の少なくとも約12（例えば、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、または少なくとも23）の連続ヌクレオチドを有するアンチセンス鎖、または配列番号1189、1191、1221、1225、1231、1233、1245、1247、1251、もしくは1255のいずれか1つのヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖を含む。

【0121】

さらに、本明細書のオリゴヌクレオチド（例えば、dsオリゴヌクレオチド）は、最大約40ヌクレオチド長（例えば、最大40、最大35、最大30、最大27、最大25、最大21、最大19、最大17、または最大12ヌクレオチド長）のアンチセンス鎖を含み得る。いくつかの例では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも約12ヌクレオチド長（例えば、少なくとも12、少なくとも15、少なくとも19、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも25、少なくとも27、少なくとも30、少なくとも35、または少なくとも38ヌクレオチド長）のアンチセンス鎖を有し得る。あるいは、オリゴヌクレオチドは、約12～約40（例えば、12～40、12～36、12～32、12～28、15～40、15～36、15～32、15～28、17～22、17～25、19～27、19～30、20～40、22～40、25～40、または32～40）ヌクレオチド長の範囲のアンチセンス鎖を有し得る。特定の例では、オリゴヌクレオチドは、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、または40ヌクレオチド長のアンチセンス鎖を有し得る。

【0122】

上述のように、本明細書のオリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖は、「ガイド鎖」と呼ばれる場合がある。例えば、RISCに組み込まれ、アルゴノートタンパク質、例えばAgo2に結合するアンチセンス鎖、または1つ以上の同様の因子に組み込まれ、もしくは結合して標的遺伝子のサイレンシングを誘導するアンチセンス鎖は、ガイド鎖（またはパッセンジャー鎖）と呼ばれる。

【0123】

B. センス鎖：PNPLA3 mRNAを標的とし、PNPLA3発現を阻害するための本明細書のオリゴヌクレオチド（例えば、dsオリゴヌクレオチド）は、表1もしくは表3、または表A、B、C、もしくはDのセンス鎖に記載の配列を含むセンス鎖配列を含む。いくつかの例では、オリゴヌクレオチドは、配列番号787、843、867、871、937、1003、1007、1017、1161、もしくは1163のいずれか1つに記載の配列の少なくとも約12（例えば、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、または少なくとも23）の連続ヌクレオチ

ドを有するセンス鎖を含む。

【0124】

さらに、本明細書のオリゴヌクレオチド（例えば、dsオリゴヌクレオチド）は、最大約40ヌクレオチド長（例えば、最大40、最大36、最大30、最大27、最大25、最大21、最大19、最大17、または最大12ヌクレオチド長）のセンス鎖（またはパッセンジャー鎖）を含む。いくつかの例では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも約12ヌクレオチド長（例えば、少なくとも12、少なくとも15、少なくとも19、少なくとも21、少なくとも25、少なくとも27、少なくとも30、少なくとも36、または少なくとも38ヌクレオチド長）のセンス鎖を有し得る。あるいは、オリゴヌクレオチドは、約12～約40（例えば、12～40、12～36、12～32、12～28、15～40、15～36、15～32、15～28、17～21、17～25、19～27、19～30、20～40、22～40、25～40、または32～40）ヌクレオチド長の範囲のセンス鎖を有し得る。特定の例では、オリゴヌクレオチドは、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、または40ヌクレオチド長のセンス鎖を有し得る。

10

【0125】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、その3'末端にステムループ構造を含む。他の実施形態では、センス鎖は、その5'末端にステムループ構造を含む。追加の実施形態では、ステムは、約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14bp長の二重鎖である。いくつかの実施形態では、ステムループは、オリゴヌクレオチドを分解（例えば、酵素分解）から保護し、標的細胞、組織、もしくは器官（例えば、肝臓）、またはその両方への標的化及び／または送達を促進または改善する。例えば、ステムループのループは、標的mRNA（例えば、PNPLA3 mRNA）への標的化、標的遺伝子発現（例えば、PNPLA3発現）の阻害、及び／または標的細胞、組織、もしくは器官（例えば、肝臓）、またはその両方への送達を促進、改善、または増加させる1つ以上の修飾を有するヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、ステムループ自体またはステムループへの修飾（複数可）は、オリゴヌクレオチドの固有の遺伝子発現阻害活性に実質的に影響を及ぼさないが、安定性（例えば、分解に対する保護を提供する）、及び／または標的細胞、組織、もしくは器官（例えば、肝臓）へのオリゴヌクレオチドの送達を促進、改善、または増加させる。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、（例えば、その3'末端に）S1-L-S2として示されるステムループ（S1はS2に相補的であり、LはS1とS2との間に最大約10ヌクレオチド長（例えば、3、4、5、6、7、8、9、または10ヌクレオチド長）の一本鎖ループを形成する）を含むセンス鎖を含む。特定の実施形態では、ループ（L）は、4ヌクレオチド長である。図1及び2は、そのようなオリゴヌクレオチドの非限定的な例を描写する。いくつかの実施形態では、上述の構造S1-L-S2を有するステムループのループ（L）は、テトラループ（例えば、ニックの入ったテトラループ構造内の）である。いくつかの実施形態では、テトラループは、リボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド、修飾ヌクレオチド、送達リガンド、及びそれらの組み合わせを含む。

20

30

40

【0126】

V. オリゴヌクレオチドの修飾

【0127】

A. 糖の修飾：修飾糖（本明細書では糖類似体とも呼ばれる）は、例えば、1つ以上の修飾が糖の2'、3'、4'、及び／または5'位の炭素に生じる修飾デオキシリボースまたはリボース部分を含む。修飾糖は、ロックド核酸（「LNA」；例えば、Koshkin et al. (1998) Tetrahedron 54:3607-3630を参照のこと）、アンロックド核酸（「UNA」；例えば、Snead et al. (2013) Mol. Ther-Nuc. Acids 2:e103を参照のこと）、及び架橋化核酸（「BNA」；例えば、Imanishi & Obika (2002) Chem. Comm

50

un. 16:1653-1659を参照のこと)に存在するもののような非天然の代替炭素構造も含み得る。

【0128】

いくつかの実施形態では、糖におけるヌクレオチドの修飾は、2'-修飾、例えば2'-O-プロパルギル、2'-O-プロピルアミン、2'-アミノ、2'-エチル、2'-フルオロ(2'-F)、2'-アミノエチル(EA)、2'-O-メチル(2'-OMe)、2'-O-メトキシエチル(2'-MOE)、2'-O-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル](2'-O-NMA)、または2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸(2'-FANA)である。特定の実施形態では、修飾は、2'-F、2'-OMe、または2'-MOEである。他の実施形態では、糖における修飾は糖環の修飾であり、糖環の1つ以上の炭素の修飾を含む。例えば、糖における修飾は、糖の1'-炭素もしくは4'-炭素に連結した糖の2'-酸素、またはエチレンもしくはメチレン架橋を介して1'-炭素もしくは4'-炭素に結合した2'-酸素である。他の実施形態では、修飾は、2'-炭素と3'-炭素との結合を欠く非環式糖である。他の実施形態では、修飾は、チオール基、例えば糖の4'位などのチオール基である。

10

【0129】

本明細書のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個(例えば、少なくとも1個、少なくとも5個、少なくとも10個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、少なくとも35個、少なくとも40個、少なくとも45個、少なくとも50個、少なくとも55個、少なくとも60個、またはそれ以上)の修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、少なくとも1個(例えば、少なくとも1個、少なくとも5個、少なくとも10個、少なくとも15個、少なくとも20個、少なくとも25個、少なくとも30個、少なくとも35個、またはそれ以上)の修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、少なくとも1個(例えば、少なくとも1個、少なくとも5個、少なくとも10個、少なくとも15個、少なくとも20個、またはそれ以上)の修飾ヌクレオチドを含む。

20

【0130】

特定の実施形態では、センス鎖の全てのヌクレオチドが修飾されている。同様に、アンチセンス鎖の全てのヌクレオチドが修飾されている。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチド(すなわち、センス鎖とアンチセンス鎖の両方)の全てのヌクレオチドが修飾されている。上記のように、いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、2'-修飾(例えば、2'-F、2'-OMe、2'-MOE、及び/または2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-d-アラビノ核酸)である。特定の実施形態では、修飾ヌクレオチドは2'-修飾、例えば2'-Fまたは2'-OMeである。

30

【0131】

さらに、本明細書のオリゴヌクレオチドは、異なる修飾パターンを有する。いくつかの実施形態では、修飾オリゴヌクレオチドは、表A、B、C、またはDのいずれか1つに記載の修飾パターンを有するアンチセンス鎖を含み、表A、B、C、またはD(及び図1)のいずれか1つに記載の修飾パターンを有するセンス鎖配列を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖の8、9、10、または11位のうちの1つ以上は2'-Fで修飾されている。他の実施形態では、センス鎖の1~7位及び12~20位のヌクレオチドのそれぞれの糖部分は2'-OMeで修飾されている。

40

【0132】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、糖部分の2'位で2'-Fで修飾されている3個のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の2、5、及び14位の糖部分、ならびに任意選択で1、3、7、及び10位の最大3個のヌクレオチドが、2'-Fで修飾されている。他の実施形態では、アンチセンス鎖の2、5、及び14位の糖部分は、2'-Fで修飾されている。他の実施形態では、アンチセンス鎖の1、2、5、及び14位の糖部分は、2'-Fで修飾されている。さらに他の例では、アンチセンス鎖の1、2、3、5、7、及び14位の糖部分は、2'-Fで修飾されている。また

50

他の実施形態では、アンチセンス鎖の 1、2、3、5、10、及び 14 位の糖部分は、2'-F で修飾されている。また他の実施形態では、アンチセンス鎖の 2、3、5、7、10、及び 14 位の糖部分は、2'-F で修飾されている。

【0133】

B. 5' 末端ホスフェート：5' 末端ホスフェート基は、本明細書のオリゴヌクレオチドと Ago2 との相互作用を促進するために使用することができる。しかしながら、5' ホスフェート基を有するオリゴヌクレオチドは、ホスファターゼまたは他の酵素による分解を受けやすく、*in vivo*でのバイオアベイラビリティを制限する可能性がある。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド（例えば、dsオリゴヌクレオチド）は、こうした分解に耐性のある 5' ホスフェートの類似体を含む。そのようなホスフェート類似体の例としては、オキシメチルホスホネート、ビニルホスホネート、マロニルホスホネート、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖の 3' 末端は、天然の 5' ホスフェート基の静電特性及び立体特性を模倣する化学部分（「ホスフェート模倣物」）に結合される。

10

【0134】

あるいは、またはさらに、本明細書のオリゴヌクレオチドは、糖の 4' 位の炭素にホスフェート類似体を有する（「4'-ホスフェート類似体」と呼ばれる）。例えば、国際特許出願公開第 WO2018/045317 号を参照のこと。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、5' 末端ヌクレオチドに 4'-ホスフェート類似体を含む。いくつかの実施形態では、ホスフェート類似体は、オキシメチル基の酸素原子が糖部分に結合した（例えば、その 4'-炭素で）オキシメチルホスホネートまたはその類似体である。他の実施形態では、4'-ホスフェート類似体は、チオメチル基の硫黄原子もしくはアミノメチル基の窒素原子が糖部分の 4'-炭素に結合したチオメチルホスホネートもしくはアミノメチルホスホネート、またはその類似体である。特定の実施形態では、4'-ホスフェート類似体はオキシメチルホスホネートであり、式 $-O-CH_2-PO(OH)_2$ または $-O-CH_2-PO(OR)_2$ で表され、式中、R は独立して、H、CH₃、アルキル基、CH₂CH₂CN、CH₂OCOC(CH₃)₃、CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃、または保護基から選択される。特定の実施形態では、アルキル基は CH₂CH₃ である。特定の他の実施形態では、R は、H、CH₃、または CH₂CH₃ から独立して選択される。

20

30

【0135】

C. 修飾ヌクレオチド間結合：上記の修飾に加えて、本明細書のオリゴヌクレオチドは修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの例では、ホスフェートの修飾または置換は、少なくとも 1 個（例えば、少なくとも 1 個、少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、または少なくとも 5 個）の修飾ヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを生じる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約 1～約 10 個（例えば、1 個～10 個、2 個～8 個、4 個～6 個、3 個～10 個、5 個～10 個、1 個～5 個、1 個～3 個、または 1 個～2 個）の修飾ヌクレオチド間結合を含む。特定の追加の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、または 10 個の修飾ヌクレオチド間結合を含む。

40

【0136】

修飾ヌクレオチド間結合の例としては、ホスホロジチオエート結合、ホスホロチオエート結合、ホスホトリエステル結合、チオノアルキルホスホネート結合、チオンアルキルホスホトリエステル（*thionalkylphosphotriester*）結合、ホスホロアミダイト結合、ホスホネート結合、またはボラノホスフェート結合が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドのいずれか 1 つの少なくとも 1 つの修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。

【0137】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、センス鎖の 1 位と 2 位、

50

アンチセンス鎖の1位と2位、アンチセンス鎖の2位と3位、アンチセンス鎖の3位と4位、アンチセンス鎖の20位と21位、及びアンチセンス鎖の21位と22位のうちの1つ以上の間にホスホロチオエート結合を含む。他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、センス鎖の1位と2位、アンチセンス鎖の1位と2位、アンチセンス鎖の2位と3位、アンチセンス鎖の20位と21位、及びアンチセンス鎖の21位と22位のそれぞれの間にホスホロチオエート結合を含む。

【0138】

D. 塩基修飾：上記の修飾に加えて、本明細書のオリゴヌクレオチドはまた、1つ以上の修飾された核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基（本明細書では塩基類似体とも呼ばれる）は、ヌクレオチド糖部分の1'位に結合される。特定の実施形態では、修飾核酸塩基は、窒素塩基である。特定の他の実施形態では、修飾核酸塩基は、窒素原子を含まない。例えば、米国特許出願公開第2008/0274462号を参照のこと。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、ユニバーサル塩基である。しかしながら、特定の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、核酸塩基を含まない（無塩基）。

10

【0139】

ユニバーサル塩基に関して、ユニバーサル塩基は、修飾ヌクレオチドのヌクレオチド糖部分の1'位、またはヌクレオチド糖部分置換体の同等の位置に配置された複素環部分を含み、二重鎖中に存在する場合、二重鎖の構造を実質的に変えることなく複数の種類の塩基と対合させて配置される。さらに、標的核酸と完全に相補的である参照ss核酸（例えば、オリゴヌクレオチド）と比較して、ユニバーサル塩基を有するss核酸は、相補的な核酸と形成される二重鎖よりも低い T_m を有する標的核酸と二重鎖を形成する。しかしながら、ユニバーサル塩基が塩基に置き換えられて1個のミスマッチを生じている参照ss核酸と比較して、ユニバーサル塩基を有するss核酸は、ミスマッチ塩基を有する核酸と形成される二重鎖よりも高い T_m を有する標的核酸と二重鎖を形成する。

20

【0140】

例示的なユニバーサル結合ヌクレオチドとしては、限定されないが、 $1-\beta$ -D-リボフラノシル-5-ニトロインドール及び／または $1-\beta$ -D-リボフラノシル-3-ニトロピロール（例えば、米国特許出願公開第2007/0254362号；Van Aerschot et al. (1995) Nucleic Acids Res. 23:4363-70；Loakes et al. (1995) Nucleic Acids Res. 23:2361-66；及びLoakes & Brown (1994) Nucleic Acids Res. 22:4039-43を参照すること）が挙げられる。

30

【0141】

E. 可逆的修飾：標的細胞に到達する前に本明細書のオリゴヌクレオチドをin vivo環境から保護するための特定の修飾を行うことができるが、これらの修飾は、標的細胞のサイトゾルに到達するとオリゴヌクレオチドの効力または活性を低下させる可能性もある。したがって、分子が細胞の外部で所望の特性を保持するような可逆的修飾であって、その後細胞のサイトゾル環境に進入すると除去される可逆的修飾を行うことができる。可逆的修飾は、例えば、細胞内酵素の作用により、または細胞内部の化学的条件により（例えば、細胞内グルタチオンによる還元を通じて）除去することができる。

40

【0142】

いくつかの実施形態では、可逆的修飾ヌクレオチドは、グルタチオン感受性部分を含む。典型的には、核酸分子は、ヌクレオチド間ジホスフェート結合によって生じる負電荷を遮蔽し、細胞取り込み及びヌクレアーゼ耐性を向上させるように、環式ジスルフィド部分で化学的に修飾されている。米国特許出願公開第2011/0294869号、国際特許出願公開第WO2014/088920号、及び同第WO2015/188197号、ならびにMeade et al. (2014) Nat. Biotechnol. 32:1256-1263を参照のこと。ヌクレオチド間ジホスフェート結合のこの可逆的修飾は、サイトゾルの還元環境（例えば、グルタチオン）により細胞内で切断されるように設計

50

されている。より初期の例としては、中和ホスホトリエステル修飾が挙げられ、細胞内部で切断可能であることが報告されている（例えば、D e l l i n g e r e t a l . (2 0 0 3) J . A m . C h e m . S o c . 1 2 5 : 9 4 0 - 5 0 を参照のこと）。

【 0 1 4 3 】

かかる可逆的修飾は、オリゴヌクレオチドを、ヌクレアーゼ及び他の過酷な環境条件（例えば、p H）に曝すことになる *i n v i v o* 投与（例えば、血液、及び／または細胞のリソソーム／エンドソーム区画の通過）中に保護する。グルタチオンのレベルが細胞外空間と比較してより高い細胞のサイトゾルへと放出されると、修飾が元に戻り、結果としてオリゴヌクレオチドが切断される。可逆的なグルタチオン感受性部分を使用すると、不可逆な化学的修飾を使用して得られる選択肢と比較して、立体的により大きな化学基をオリゴヌクレオチドに導入することが可能である。これは、これらのより大きな化学基がサイトゾルで除去されることになり、したがって、細胞のサイトゾル内部でオリゴヌクレオチドの生物学的活性は干渉されないはずである。結果として、これらのより大きな化学基は、ヌクレアーゼ耐性、親油性、電荷、熱安定性、特異性、及び免疫原性の低下などの様々な利点をオリゴヌクレオチドにもたらすように操作されることができ、いくつかの例では、グルタチオン感受性部分の構造を操作して、その放出の動態を改変することができる。

【 0 1 4 4 】

いくつかの実施形態では、グルタチオン感受性部分は、ヌクレオチドの糖に結合する。特定の実施形態では、グルタチオン感受性部分は、修飾ヌクレオチドの糖の 2' - 炭素に結合する。追加として、または代替として、グルタチオン感受性部分は、特に修飾ヌクレオチドがオリゴヌクレオチドの 5' 末端ヌクレオチドである場合、糖の 5' - 炭素に結合する。追加として、または代替として、グルタチオン感受性部分は、特に修飾ヌクレオチドがオリゴヌクレオチドの 3' 末端ヌクレオチドである場合、糖の 3' - 炭素に結合する。いくつかの実施形態では、グルタチオン感受性部分は、スルホニル基を含む（例えば、国際特許出願公開第 W O 2 0 1 8 / 0 3 9 3 6 4 号を参照のこと）。

【 0 1 4 5 】

V I . 標的化リガンド

【 0 1 4 6 】

本明細書のオリゴヌクレオチドを 1 つ以上の細胞または 1 つ以上の器官に標的化することが望ましい。かかる戦略は、他の器官における望ましくない影響を回避する、またはオリゴヌクレオチドから恩恵を受けない細胞、組織、もしくは器官へのオリゴヌクレオチドの過度の損失を回避するのに役立ち得る。したがって、オリゴヌクレオチドは、組織、細胞、または器官の標的化及び／または送達を促進する（例えば、肝臓へのオリゴヌクレオチドの送達を促進する）ように修飾され得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、肝臓の肝細胞へのオリゴヌクレオチドの送達を促進するように修飾される。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1 つ以上の標的化リガンド（複数可）にコンジュゲートされた少なくとも 1 個のヌクレオチド（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、またはそれ以上のヌクレオチド）を含む。

【 0 1 4 7 】

例示的な標的化リガンドとしては、限定されないが、炭水化物、アミノ糖、コレステロール、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質もしくはタンパク質の一部（例えば、抗体または抗体断片）、または脂質が挙げられる。いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、アプタマーである。例えば、標的化リガンドは、腫瘍血管系もしくは神経膠腫細胞を標的化するための R G D ペプチド、腫瘍血管系もしくは腫瘍間質を標的化するための C R E K A ペプチド、C N S 血管系上で発現するトランスフェリン受容体を標的化するためのトランスフェリン、ラクトフェリン、もしくはアプタマー、または神経膠腫細胞上の E G F R を標的化するための抗 E G F R 抗体である。特定の実施形態では、標的化リガンドは、1 つ以上の G a l N A c 部分である。

【 0 1 4 8 】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個、5個、または6個）のヌクレオチドが、それぞれ別個の標的化リガンドにコンジュゲートされ得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの2～4個のヌクレオチドが、それぞれ別個の標的化リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、センス鎖またはアンチセンス鎖のいずれかの末端の2～4個のヌクレオチドにコンジュゲートされ得（例えば、標的化リガンドはセンス鎖またはアンチセンス鎖の5'末端または3'末端の2～4個のヌクレオチドのオーバーハングまたは伸長部にコンジュゲートされる）、その結果、標的化リガンドは歯ブラシの毛の部分に似ており、オリゴヌクレオチドは歯ブラシに似た格好となっている。例えば、オリゴヌクレオチドは、センス鎖の5'末端または3'末端のいずれかにステムループを含み、ステムのループの1個、2個、3個、または4個のヌクレオチドは、標的化リガンドに個別にコンジュゲートさせることができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド（例えば、dsオリゴヌクレオチド）はセンス鎖の3'末端にステムループを含み、ステムループのループはトリループまたはテトラループを含み、トリループまたはテトラループの3個または4個のヌクレオチドはそれぞれ標的化リガンドに個別にコンジュゲートされる。

【0149】

Ga l N A c は、主として肝細胞の類洞表面で発現するASGPRに対する高親和性リガンドであり、末端ガラクトースまたはGa l N A c 残基を含む循環糖タンパク質（アシアロ糖タンパク質）の結合、内在化、及びその後の排出に主要な役割を有する。本明細書のオリゴヌクレオチドへのGa l N A c 部分のコンジュゲート（間接的または直接的のいずれか）は、細胞上に発現するASGPRに該オリゴヌクレオチドを標的化するのに使用される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つ以上のGa l N A c 部分にコンジュゲートされ、Ga l N A c 部分は、オリゴヌクレオチドをヒト肝臓細胞（例えば、ヒト肝細胞）上に発現するASGPRに標的化させる。

【0150】

オリゴヌクレオチドは、一価のGa l N A c に直接的または間接的にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、2つ以上の一価Ga l N A c に直接的または間接的にコンジュゲートされる（すなわち、2個、3個、または4個の一価Ga l N A c 部分にコンジュゲートされ、典型的には3個または4個の一価Ga l N A c 部分にコンジュゲートされる）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つ以上の二価Ga l N A c 、三価Ga l N A c 、または四価Ga l N A c 部分にコンジュゲートされる。

【0151】

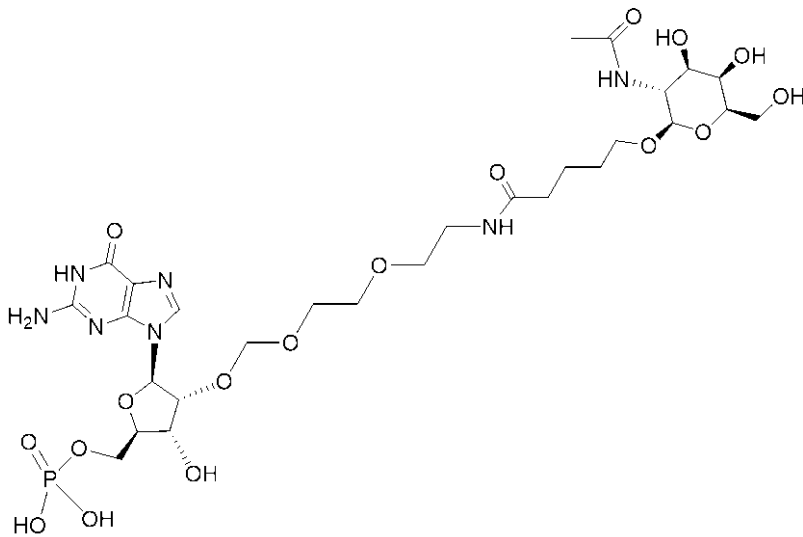
いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドの1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個、5個、または6個）のヌクレオチドが、それぞれGa l N A c 部分にコンジュゲートされ得る。いくつかの実施形態では、テトラループの2～4個のヌクレオチドが、それぞれ別個のGa l N A c にコンジュゲートされる。他の実施形態では、トリループの1～3個のヌクレオチドが、それぞれ別個のGa l N A c にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、センス鎖またはアンチセンス鎖のいずれかの末端の2～4個のヌクレオチドにコンジュゲートされ（例えば、リガンドはセンス鎖またはアンチセンス鎖の5'末端または3'末端の2～4個のヌクレオチドのオーバーハングまたは伸長部にコンジュゲートされる）、その結果Ga l N A c 部分は歯ブラシの毛の部分に似ており、オリゴヌクレオチドは歯ブラシに似た格好となっている。いくつかの実施形態では、Ga l N A c 部分は、センス鎖のヌクレオチドにコンジュゲートされる。例えば、4個のGa l N A c 部分がセンス鎖のテトラループ内のヌクレオチドにコンジュゲートされ、各Ga l N A c 部分は1個のヌクレオチドにコンジュゲートされる。特定の実施形態では、3個のGa l N A c 部分がセンス鎖のテトラループ内のヌクレオチドにコンジュゲートされ、各Ga l N A c 部分は1個のヌクレオチドにコンジュゲートされる。

【0152】

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下に示されるような[a d e m G - G

a l N A c] または 2'-アミノジエトキシメタノール-グアニン-G a l N A c と呼ばれる、グアニンヌクレオチドに結合された一価の G a l N A c を含む。

【化 1】



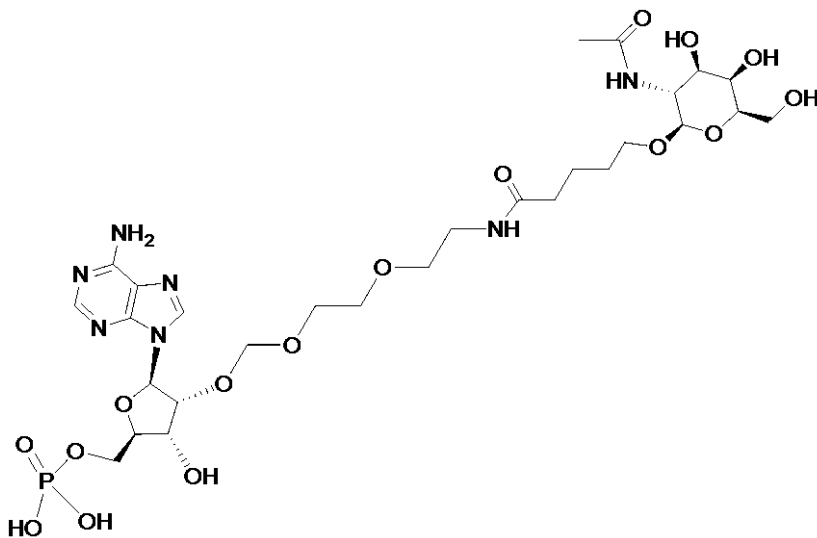
10

【0153】

20

特定の実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、以下に示されるような [a d e m A - G a l N A c] または 2'-アミノジエトキシメタノール-アデニン-G a l N A c と呼ばれる、アデニンヌクレオチドに結合された一価の G a l N A c を含む。

【化 2】



30

40

【0154】

そのようなコンジュゲーションの例を、5' から 3' 方向にヌクレオチド配列 G A A A を有するループについて以下に示す (L = リンカー、X = ヘテロ原子)。式中、ステム結合点が見られている。このようなループは、例えば、表 3、A、B、C、または D に列挙され、図 1 に示されるセンス鎖の 27 ~ 30 位に存在する。化学式中、

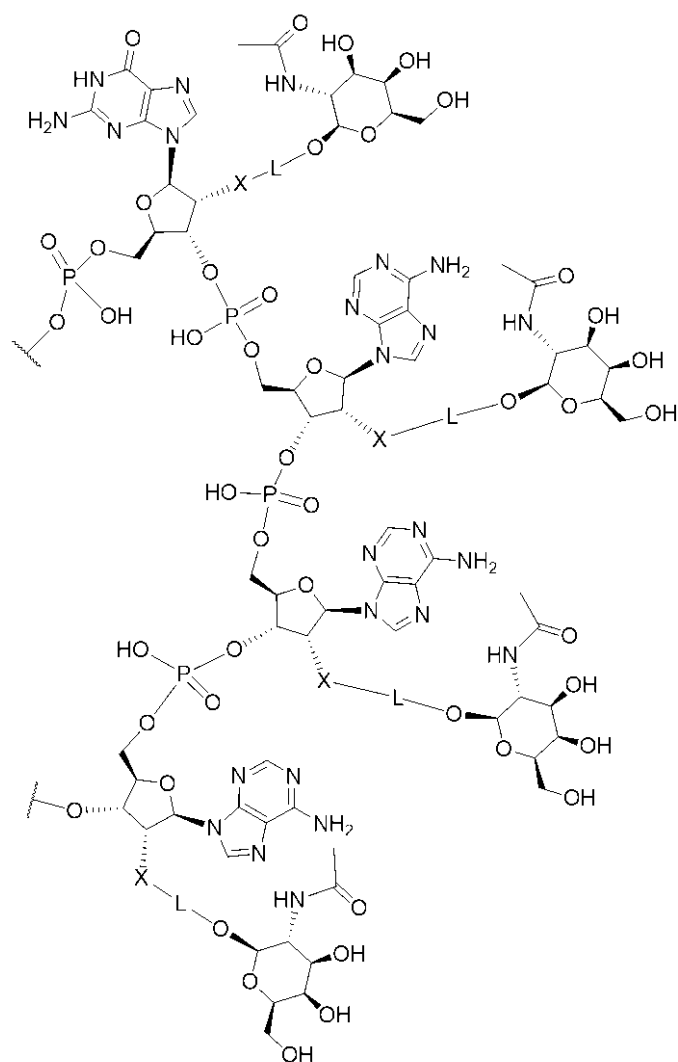
【化 3】

27

50

は、オリゴヌクレオチド鎖への結合点を表すために使用される。

【化 4】



10

20

30

【 0 1 5 5 】

適切な方法または化学的手法（例えば、クリックケミストリー）を用いて標的化リガンドをヌクレオチドに結合する。標的化リガンドをヌクレオチドにコンジュゲートさせる1つの方法は、クリックリンカーを用いることによる。いくつかの実施形態では、アセタールベースのリンカーを用いて標的化リガンドを本明細書のオリゴヌクレオチドのいずれか1つのヌクレオチドにコンジュゲートする。アセタールベースのリンカーは、例えば、国際特許出願公開第WO2016/100401号に開示されている。いくつかの例では、リンカーは不安定なリンカーである。しかしながら、他の例では、リンカーは安定している。G a l N A c 部分がアセタールリンカーを使用してループのヌクレオチドに結合されている、5' から3' 方向にヌクレオチド G A A A を有するループの例を以下に示す。このようなループは、例えば、表3、A、B、C、またはDに列挙されるセンス鎖のいずれか1つの27～30位に存在する。化学式中、

40

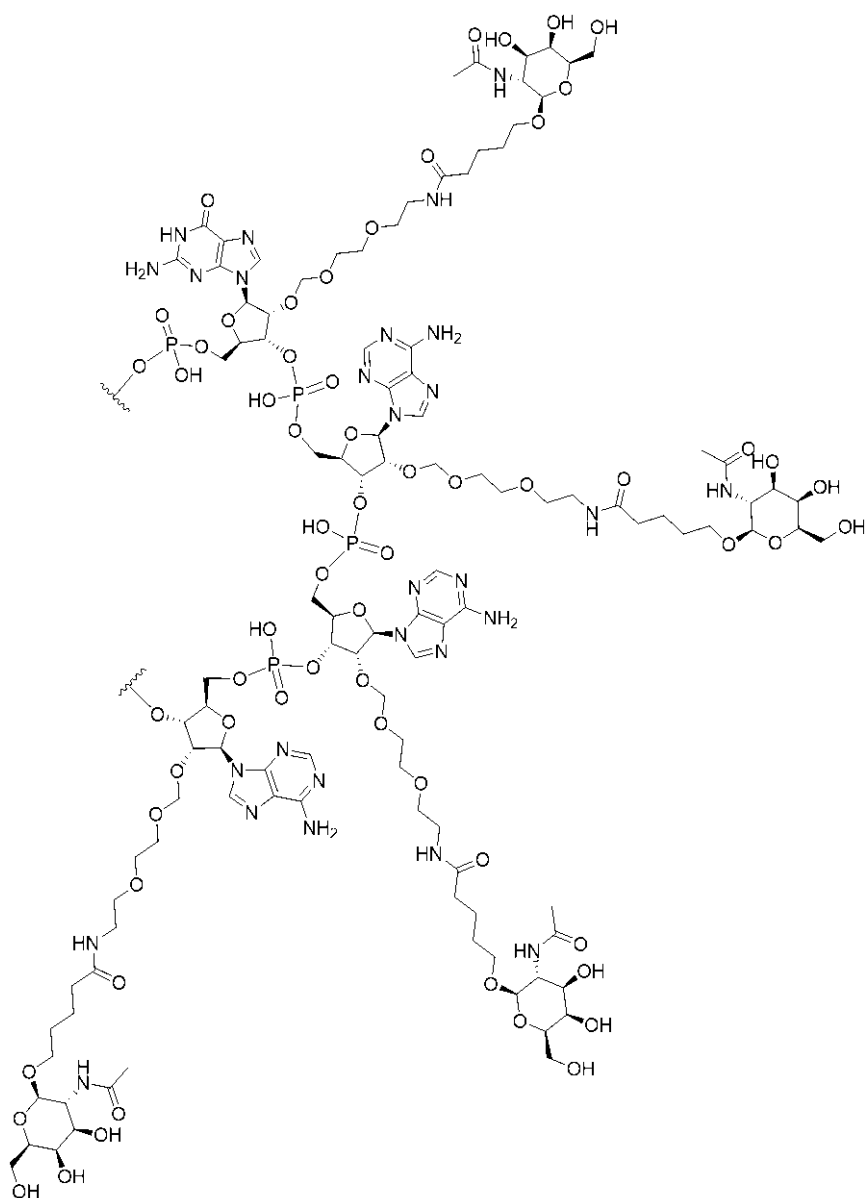
【化 5】

30

は、オリゴヌクレオチド鎖への結合点である。

50

【化 6】



10

20

30

【0156】

いくつかの実施形態では、二重鎖伸長部（例えば、最大3、4、5、または6bp長）が、標的化リガンド（例えば、GalNAc部分）と本明細書のオリゴヌクレオチド（例えば、dsオリゴヌクレオチド）との間に提供される。他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、それにコンジュゲートされたGalNAcを有しない。

【0157】

製剤及び医薬組成物

【0158】

本明細書のオリゴヌクレオチドは、製剤または医薬組成物に組み込まれる。オリゴヌクレオチドの使用を促進するために、様々な製剤が開発されている。例えば、オリゴヌクレオチドは、分解を最小限に抑え、送達及び／または取り込みを促進し、または製剤中のオリゴヌクレオチドに別の有益な特性を与える製剤を使用して対象または細胞環境に送達することができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスフェート緩衝生理食塩水などの緩衝液、リポソーム、ミセル構造、及びカプシド中に製剤化される。

【0159】

カチオン性脂質を含むオリゴヌクレオチドの製剤を使用して、細胞内へのオリゴヌクレ

40

50

オチドのトランスフェクションを促進する。例えば、リポフェクチン、カチオン性グリセロール誘導体、及びポリカチオン性分子（例えば、ポリリジン）などのカチオン性脂質を使用することができる。適切な脂質としては、オリゴフェクタミン、リポフェクタミン（Life Technologies）、NC388（Ribozyme Pharmaceuticals, Inc.）、またはFuGene6（Roche）が挙げられ、これらはいずれも製造元の指示に従って使用される。

【0160】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書の製剤はリポソーム、脂質、脂質複合体、マイクロスフェア、マイクロ粒子、ナノスフェア、またはナノ粒子（例えば脂質ナノ粒子）を含むか、または投与を必要とする個体の細胞、組織、器官、もしくは身体に投与するための他の形で製剤化することができる（例えば、Remington, “The Science and Practice of Pharmacy” (L. V. Allen Jr., ed., 22nd Edition, Pharmaceutical Press, 2013を参照のこと）。

10

【0161】

いくつかの実施形態では、本明細書の製剤は、活性成分の改善された安定性、改善された吸収性、改善された溶解性、及び／または治療増強効果を組成物に付与することができる賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、賦形剤は、緩衝剤（例えば、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、トリス塩基、または水酸化ナトリウム）、またはビヒクル（例えば、緩衝液、ペトロラタム、ジメチルスルホキシド、または鉱油）である。いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、貯蔵寿命を延ばすために凍結乾燥された後、使用（例えば、個体への投与）に先立って溶液とされる。したがって、1つ以上のオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物中の賦形剤は、凍結乾燥保護剤（例えば、マンニトール、ラクトース、ポリエチレングリコール、またはポリビニルピロリドン）、または崩壊温度調節剤（例えば、デキストラン、Ficoll（商標）、またはゼラチン）である。

20

【0162】

医薬組成物は、その意図された投与経路に適合するように製剤化される。投与経路としては、非経口（例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮内、及び皮下）、経口（例えば、吸入）、経皮（例えば、局所）、経粘膜、及び直腸投与が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0163】

注射用途に適した医薬組成物は、滅菌注射溶液または分散液を即時調製するための滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散液及び滅菌粉末を含む。静脈内投与では、好適なキャリアとして、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）（BASF）、またはホスフェート緩衝生理食塩水（PBS）が挙げられるがこれらに限定されない。キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの好適な混合物を含有する溶媒または分散媒である。多くの実施形態では、等張剤、例えば糖、多価アルコール、例えばマンニトール、ソルビトール、及び／または塩化ナトリウムを本組成物に含めることが好ましい。必要な量の本明細書のオリゴヌクレオチドを選択された溶媒に、必要に応じて上記に列挙した成分のうちの1つまたは組み合わせと共に加え、その後濾過滅菌することによって、滅菌注射用溶液が調製される。

40

【0164】

さらに、医薬組成物は、少なくとも約0.1%またはそれ以上の治療剤（例えば、本明細書のオリゴヌクレオチドの1つ以上）を含むが、治療剤のパーセンテージは、組成物全体の重量または体積の約1%～約80%またはそれ以上であってもよい。溶解度、バイオアベイラビリティ、生物学的半減期、投与経路、製品の貯蔵寿命、及び他の薬理学的考慮事項などの因子は、そのような医薬製剤の調製の分野における当業者によって想到されるものであり、したがって、様々な投与量及び治療レジメンが望ましい場合がある。

50

【0165】

いくつかの例が、本明細書のオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの肝臓標的送達を対象としているが、他の組織の標的化も企図される。

【0166】

キット

【0167】

本明細書のオリゴヌクレオチドは、本明細書の1つ以上のオリゴヌクレオチド及び使用説明書を含むキットに組み込むことができる。いくつかの実施形態では、キットは、1つ以上のオリゴヌクレオチドと、キット及び／またはその任意の構成要素の使用説明書を含む添付文書とを含む。他の実施形態では、キットは、適切な容器、1つ以上のオリゴヌクレオチド、1つ以上の対照、ならびに当該技術分野で知られている様々な緩衝液、試薬、酵素、及び他の標準成分を含む。

10

【0168】

いくつかの実施形態では、容器は、1つ以上のオリゴヌクレオチドが入れられ、場合によっては、適切に分注される、少なくとも1つのバイアル、ウェル、試験管、フラスコ、ボトル、注射器、または他の容器手段であり得る。追加の構成要素が提供される他の実施形態では、キットは、この構成要素が入れられる追加の容器を含む。キットはまた、1つ以上のオリゴヌクレオチド及び任意の他の試薬を商業販売のために厳重に封じ込めるための手段を含む。このような容器としては、所望のバイアルが保持される射出成形またはブロー成形のプラスチック容器が挙げられる。容器及び／またはキットは、使用説明書及び／または警告を載せたラベルを含む。

20

【0169】

いくつかの実施形態では、キットは、1つ以上の本明細書のオリゴヌクレオチド及び薬学的に許容可能なキャリア、または1つ以上のオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物、及びPNPLA3発現に関連する疾患、障害、もしくは状態の治療もしくはその進行の遅延を必要とする個体においてそれを行うための説明書を含む。

【0170】

方法

【0171】

作製方法

30

【0172】

本明細書のオリゴヌクレオチドは、例えば従来の核酸固相合成などの当業者に知られている方法及び／または技法を使用して作製される。オリゴヌクレオチドのポリヌクレオチドは、標準的なヌクレオチドまたはヌクレオシド前駆体（例えば、ホスホロアミダイト）を利用して、適切な核酸合成装置上で組み立てられる。DNA／RNA合成装置などの自動核酸合成装置は、例えば、Applied Biosystems (Foster City, CA)、BioAutomation (Irving, TX)、及びGE Healthcare Life Sciences (Pittsburgh, PA) から市販されている。

【0173】

40

当業者であれば理解するように、本明細書のオリゴヌクレオチドを合成する他の方法及び／または技法が使用される。さらに、種々の合成工程は、所望の化合物を得るために、別の順序または順番で行われる。オリゴヌクレオチドの合成に有用な他の合成化学的変換、保護基（例えば、塩基上に存在するヒドロキシル、アミノなど）、及び保護基の方法論（保護及び脱保護）は、当該技術分野で知られており、例えば、Larock, "Comprehensive Organic Transformations," VCH Publishers (1989); Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley & Sons (1991); Fieser & Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis

50

, John Wiley & Sons (1994); 及び Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1995) に記載されている。

【0174】

使用方法

【0175】

I. 細胞、組織、器官、及び生物における PNPLA3 発現を低下させる方法

【0176】

本明細書のオリゴヌクレオチドは、細胞、組織、器官、または個体において PNPLA3 mRNA を減少させるために使用される。方法は、本明細書に記載される工程を含み、これらは、必ずしもそうである必要はないが、記載された順序で実施され得る。しかしながら、他の順序も考えられる。さらに、個別のまたは複数の工程が、並行して、及び／または時間が重なって、及び／または個別にもしくは複数回繰り返される工程で実施される。さらに、方法は、追加の不特定の工程を含む。

10

【0177】

方法は、PNPLA3 発現を低下させるための有効量の本明細書のオリゴヌクレオチド（例えば、ds オリゴヌクレオチド）のいずれかを細胞、細胞集団、組織、器官、または個体に接触または送達することを含む。いくつかの実施形態では、PNPLA3 発現の低下は、細胞における PNPLA3 mRNA、PNPLA3 タンパク質、または PNPLA3 活性の量またはレベルの低下を測定することによって決定される。

20

【0178】

適切な細胞タイプに関して、細胞タイプは、mRNA を発現するあらゆる細胞（例えば、肝細胞、マクロファージ、単球由来細胞、前立腺癌細胞、脳、内分泌組織、骨髄、リンパ節、肺、胆嚢、肝臓、十二指腸、小腸、膵臓、腎臓、胃腸管、膀胱、脂肪及び軟部組織、ならびに皮膚の細胞）である。いくつかの実施形態では、細胞は、個体から得られた初代細胞である。いくつかの実施形態では、初代細胞は、限られた数の継代を行っており、それにより細胞は天然の表現型特性を実質的に維持している。いくつかの実施形態では、細胞は、ex vivo、in vivo、または in vitro 細胞である（すなわち、本明細書の1つ以上のオリゴヌクレオチドが培養中の細胞に、または細胞が存在する生物に送達することができるような）。

30

【0179】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドを含む溶液の注入、オリゴヌクレオチドで被覆した粒子によるボンバーディング、オリゴヌクレオチドを含む溶液への細胞もしくは細胞集団の曝露、またはオリゴヌクレオチドの存在下での細胞膜のエレクトロポレーションを含むがこれらに限定されない、当該技術分野で知られている核酸送達方法を使用して細胞または細胞集団に送達される。例えば、脂質媒介担体輸送、化学媒介輸送、及びリン酸カルシウムなどのカチオン性リポソームトランスフェクションなど、オリゴヌクレオチドを細胞に送達するための他の当該技術分野で知られている方法が使用される。

【0180】

PNPLA3 発現の低下は、PNPLA3 発現に関連する細胞もしくは細胞集団の1つ以上の分子、特性、もしくは特徴を評価するアッセイもしくは技法によって（例えば、PNPLA3 発現バイオマーカーを使用して）、または細胞もしくは細胞集団における PNPLA3 発現を直接的に示す分子（例えば、PNPLA3 mRNA または PNPLA3 タンパク質）を評価するアッセイもしくは技法によって決定される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが PNPLA3 発現を低下させる程度は、オリゴヌクレオチドと接触させた細胞または細胞集団における PNPLA3 発現を対照細胞または細胞集団（例えば、オリゴヌクレオチドと接触させていないか、または対照オリゴヌクレオチドと接触させた細胞または細胞集団）と比較することによって評価される。いくつかの実施形態では、対照細胞または細胞集団における PNPLA3 発現の対照量またはレベルは、アッ

40

50

セイまたは技法が実施される全ての場合において対照量またはレベルを測定する必要がないように、予め決定される。所定のレベルまたは値は、中央値または平均値などの単一のカットオフ値を含むがこれらに限定されない様々な形態をとる。

【0181】

本明細書のオリゴヌクレオチド（例えば、dsオリゴヌクレオチド）を細胞または細胞集団に接触または送達すると、PNPLA3発現が低下する。いくつかの実施形態では、PNPLA3発現の低下は、オリゴヌクレオチドと接触させていない、または対照オリゴヌクレオチドと接触させた細胞または細胞集団におけるPNPLA3発現の対照量またはレベルと比較する。いくつかの実施形態では、PNPLA3発現の低下は、PNPLA3発現の対照量またはレベルと比較して、約1%以下、約5%以下、約10%以下、約15%以下、約20%以下、約25%以下、約30%以下、約35%以下、約40%以下、約45%以下、約50%以下、約55%以下、約60%以下、約70%以下、約80%以下、または約90%以下である。いくつかの実施形態では、PNPLA3発現の対照量またはレベルは、本明細書のオリゴヌクレオチドと接触させていない細胞または細胞集団中のPNPLA3 mRNA及び／またはPNPLA3タンパク質の量またはレベルである。いくつかの実施形態では、本明細書の方法による細胞または細胞集団へのオリゴヌクレオチドの送達の効果は、任意の有限期間または一定時間（例えば、分、時間、日、週、及び／または月）後に評価される。例えば、PNPLA3発現は、少なくとも約4時間、約8時間、約12時間、約18時間、または約24時間で、細胞または細胞集団において決定される。あるいは、PNPLA3発現は、細胞または細胞集団にオリゴヌクレオチドを接触させるかまたは送達した後、少なくとも約1日間、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、約7日間、約8日間、約9日間、約10日間、約11日間、約12日間、約13日間、約14日間、約21日間、約28日間、約35日間、約42日間、約49日間、約56日間、約63日間、約70日間、約77日間、または約84日間、またはそれ以上で、細胞または細胞集団において決定される。他の実施形態では、PNPLA3発現は、細胞または細胞集団にオリゴヌクレオチドを接触させるかまたは送達した後、少なくとも約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、または約6ヶ月、またはそれ以上で細胞または細胞集団において決定される。

10

20

【0182】

いくつかの実施形態では、本明細書のオリゴヌクレオチドは、1つ以上のオリゴヌクレオチドまたは鎖（例えば、センス鎖及びアンチセンス鎖）を細胞内で発現するように操作された導入遺伝子の形態で送達される。例えば、オリゴヌクレオチドは、本明細書の任意のオリゴヌクレオチドを発現するように操作された導入遺伝子を使用して送達される。導入遺伝子は、ウイルスベクター（例えば、アデノウイルス、レトロウイルス、ワクシニアウイルス、ポックスウイルス、アデノ随伴ウイルス、または単純ヘルペスウイルス）、または非ウイルスベクター（例えば、プラスミドまたは合成mRNA）を使用して送達され得る。いくつかの実施形態では、導入遺伝子は個体に直接注射される。

30

【0183】

II. 治療方法：

【0184】

PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を有する、有する疑いがある、または発症するリスクがある個体を治療する方法は、本明細書の少なくとも1つ以上のオリゴヌクレオチドを投与することを含む。さらに、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態の発症または進行を個体において治療または減弱するための方法は、本明細書の1つ以上のオリゴヌクレオチドを使用することを含む。さらに、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を有する対象において1つ以上の治療効果を達成するための方法は、本明細書の1つ以上のオリゴヌクレオチドを提供することを含む。いくつかの実施形態では、個体は、上記に開示された実施形態のいずれかの、いずれか1つ以上の治療有効量のオリゴヌクレオチドを投与することによって治療することができる。いくつかの実施形態では、治療はPNPLA3発現を低下させることを含む。いくつかの実施形

40

50

態では、個体は治療的に処置される。いくつかの実施形態では、個体は予防的に処置される。これらの実施形態の全てにおいて、オリゴヌクレオチドは、表 A、B、C、または D から選択される。

【0185】

いくつかの実施形態では、1つ以上のオリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物は、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を有する個体に投与され、その結果、個体においてPNPLA3発現が低下し、それにより個体が治療される。いくつかの実施形態では、PNPLA3 mRNAの量またはレベルは、個体において低下する。他の実施形態では、PNPLA3タンパク質の量またはレベルは、個体において低下する。さらに他の実施形態では、PNPLA3活性の量またはレベルは、個体において低下する。また他の実施形態では、肝臓TG（例えば、肝臓における1つ以上のTGまたは総TG）の量またはレベルは、個体において、特に肝臓において低下する。さらに他の例では、肝臓の炎症の量またはレベルが低下され得る。さらに他の例では、肝臓線維症の量またはレベルが低下される。さらに他の実施形態では、血漿AST、血漿ALT、またはさらにはPro-C3の量またはレベルが低下される。上記に開示された実施形態のいずれかにおいて、オリゴヌクレオチドは、配列番号1188、1190、1220、1224、1230、1232、1244、1246、1250、または1254のいずれか1つのヌクレオチド配列を有するセンス鎖と、配列番号1189、1191、1221、1225、1231、1233、1245、1247、1251、または1255のいずれか1つのヌクレオチド配列を有するアンチセンス鎖とを含む。

10

20

【0186】

いくつかの実施形態では、個体におけるPNPLA3発現は、1つ以上のオリゴヌクレオチドまたはその医薬組成物の投与前のPNPLA3発現と比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて低下する。他の実施形態では、個体におけるPNPLA3発現は、1つ以上のオリゴヌクレオチドもしくは医薬組成物を投与されていないか、または対照オリゴヌクレオチド、医薬組成物、もしくは治療を受けた個体（例えば、参照または対照対象）におけるPNPLA3発現と比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて低下する。

30

【0187】

特定の実施形態では、個体におけるPNPLA3 mRNAの量またはレベルは、1つ以上のオリゴヌクレオチドまたはその医薬組成物の投与前のPNPLA3 mRNAの量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて低下する。いくつかの実施形態では、個体におけるPNPLA3 mRNAの量またはレベルは、1つ以上のオリゴヌクレオチドもしくは医薬組成物を投与されていないか、または対照オリゴヌクレオチド、医薬組成物、もしくは治療を受けた個体（例えば、参照または対照対象）におけるPNPLA3 mRNAの量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて低下する。

40

【0188】

特定の実施形態では、個体におけるPNPLA3タンパク質の量またはレベルは、1つ以上のオリゴヌクレオチドまたはその医薬組成物の投与前のPNPLA3タンパク質の量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて低下する。他の実施形態では、個体におけるPNPLA3タンパク質の量またはレベルは、1つ以上のオリゴヌクレオチドも

50

しくは医薬組成物を投与されていないか、または対照オリゴヌクレオチド、医薬組成物、もしくは治療を受けた個体（例えば、参照または対照対象）におけるPNPLA3タンパク質の量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて低下する。

【0189】

特定の実施形態では、個体におけるPNPLA3活性の量またはレベルは、1つ以上のオリゴヌクレオチドまたはその医薬組成物の投与前のPNPLA3活性の量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて低下する。いくつかの実施形態では、個体におけるPNPLA3活性の量またはレベルは、1つ以上のオリゴヌクレオチドもしくは医薬組成物を投与されていないか、または対照オリゴヌクレオチド、医薬組成物もしくは治療を受けた個体（例えば、参照または対照対象）におけるPNPLA3活性の量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて低下する。

10

【0190】

特定の実施形態では、個体におけるTG、特に肝臓TGの量またはレベルは、1つ以上のオリゴヌクレオチドまたはその医薬組成物の投与前のTGの量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて低下し得る。いくつかの実施形態では、個体におけるTGの量またはレベルは、1つ以上のオリゴヌクレオチドもしくは医薬組成物を投与されていないか、または対照オリゴヌクレオチド、医薬組成物、もしくは治療を受けた個体（例えば、参照または対照対象）におけるTGの量またはレベルと比較した場合、少なくとも約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または99%を超えて低下する。

20

【0191】

本明細書において、PNPLA3発現、PNPLA3 mRNA、PNPLA3タンパク質、PNPLA3活性、肝臓TG、またはそれらの任意の組み合わせの量またはレベルは、個体から得られるかまたは単離される細胞（例えば、肝細胞）、細胞集団もしくは細胞群（例えば、オルガノイド）、組織（例えば、肝臓組織）、試料（例えば、肝生検試料）、器官（例えば、肝臓）、血液もしくはその画分（例えば、血漿）、または任意の他の生体物質において低下する。いくつかの実施形態では、PNPLA3発現、PNPLA3 mRNA、PNPLA3タンパク質、PNPLA3活性、TG、またはそれらの任意の組み合わせの量またはレベルは、対象から得られるかまたは単離される2種以上の細胞（例えば、肝細胞と1種以上の他の種類の細胞）、2つ以上の細胞群、2種以上の組織（例えば、肝臓組織及び1種以上の他の種類の組織）、2種以上の試料（例えば、肝生検試料及び1種以上の他の種類の生検試料）、2つ以上の器官（例えば、肝臓と1つ以上の他の器官）、2つ以上の血液画分（例えば、血漿及び1つ以上の他の血液画分）において低下する。

30

40

【0192】

PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態の例としては、AH、ALD、HCC、CCA、PSC、NAFLD、NASH、脂肪肝（脂肪症）、肝臓の炎症、肝臓線維症、肝硬変、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0193】

それらの高い特異性のために、本明細書のオリゴヌクレオチドは、細胞、組織、または器官（例えば、肝臓）の標的遺伝子のmRNAを特異的に標的とする。疾患の予防におい

50

て、標的遺伝子は、疾患の開始もしくは維持に必要とされる遺伝子、または疾患に罹患するリスクが高いことに関連すると同定された遺伝子である。疾患の治療において、1つ以上のオリゴヌクレオチドを、疾患を示すか、または疾患を媒介する役割を担う細胞、組織、または器官と接触させる。例えば、PNPLA3発現に関連する障害または状態に関連する野生型（すなわち、天然型）または変異型遺伝子の全部または一部と実質的に同一のオリゴヌクレオチドを、目的の細胞もしくは組織タイプ、例えば肝細胞もしくは他の肝臓細胞と接触させるか、またはそれらに導入する。

【0194】

いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、任意の哺乳動物、例えばヒトに由来する。本明細書の方法に従って、任意の遺伝子がサイレンシングされ得る。さらに、本明細書の方法は、典型的には、治療有効量、すなわち、望ましい治療結果を生じることができる量の1つ以上の本明細書のオリゴヌクレオチドを個体に投与することを含む。治療許容量は、疾患または障害または状態を治療的に処置する量である。任意の1つの個体に対する適切な投与量は、個体のサイズ、体表面積、年齢、投与される組成物、組成物中の活性成分（複数可）、投与の時間及び経路、全体的な健康状態、及び同時に投与されている他の治療剤を含む特定の因子に応じて決められる。

【0195】

この方法において、個体は、本明細書のオリゴヌクレオチドまたは組成物のいずれか1つを、経腸的に（例えば、経口、経胃栄養チューブによって、経十二指腸栄養チューブによって、胃瘻造設を介して、または直腸に）、非経口的に（例えば、皮下注射、静脈内注射もしくは輸液、動脈内注射もしくは輸液、骨髄内輸液、筋肉内注射、脳内注射、脳室内注射、または髄腔内）、局所（例えば、経皮、吸入、点眼薬を介して、または粘膜を通じて）、または標的器官（例えば、対象の肝臓）への直接注射によって投与される。典型的には、オリゴヌクレオチドは、静脈内または皮下に投与される。

【0196】

非限定的の一組の例として、本明細書のオリゴヌクレオチドまたは組成物は、典型的には、四半期ごと（3ヶ月ごとに1回）、隔月（2ヶ月ごとに1回）、毎月、または毎週投与される。例えば、オリゴヌクレオチドまたは組成物は、毎週、または2週間もしくは3週間の間隔で投与される。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは組成物は毎日投与される。いくつかの実施形態では、個体は、オリゴヌクレオチドまたは組成物の1回以上の負荷用量、続いてオリゴヌクレオチドまたは組成物の1回以上の維持用量を投与される。

【0197】

いくつかの実施形態では、個体は、ヒト、非ヒト霊長類、または他の哺乳動物対象である。他の実施形態では、個体は、イヌまたはネコなどの飼育動物、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、またはニワトリなどの家畜、及びマウス、ラット、モルモット、またはハムスターなどの動物である。

【0198】

III. 医療用途

本明細書のオリゴヌクレオチドは、PNPLA3発現の低下から恩恵を受ける個体（例えば、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、または状態を有するヒト）を治療するために使用することができる、または使用のために適合させることができる。いくつかの実施形態では、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、もしくは状態を有する個体の治療に使用するための、または使用に適合されるオリゴヌクレオチドが提供される。また、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、もしくは状態を治療するための医薬もしくは医薬組成物の製造における使用のための、または使用に適合可能であるオリゴヌクレオチドが提供される。他の実施形態では、PNPLA3 mRNAを標的とし、PNPLA3発現を低下させる（例えば、RNAi経路を介して）使用のための、または使用に適合可能であるオリゴヌクレオチドが提供される。他の実施形態では、PNPLA3 mRNAを標的とし、PNPLA3 mRNA、PNPLA3タンパク質、及び／またはPNPLA3

10

20

30

40

50

活性の量もしくはレベルを低下させる使用のための、または使用に適合可能であるオリゴヌクレオチドが提供される。

【0199】

いくつかの実施形態では、方法は、PNPLA3発現に関連する疾患、障害、もしくは状態のマーカー（例えば、バイオマーカー）、例えば、限定されないがPNPLA3 mRNA、PNPLA3タンパク質、もしくはそれらの組み合わせ、を有する個体、またはその素因がある個体に基づいて、治療のために個体を選択することを含む。同様に、以下に詳述するように、方法はまた、PNPLA3発現のマーカー（例えば、PNPLA3タンパク質）のベースライン値を測定または取得し、次いで、そのように得られた値を、1つ以上の他のベースライン値、または個体に1つ以上のオリゴヌクレオチドを投与した後

10

【実施例】

【0200】

以下の非限定的な実施例は、例示のために提示され、限定するものではない。

【0201】

オリゴヌクレオチドの合成

【0202】

実施例1：dsRNA iオリゴヌクレオチドの調製

【0203】

オリゴヌクレオチドの合成及び精製：実施例におけるdsRNA iオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の方法を使用して化学的に合成される。一般に、dsRNA iオリゴヌクレオチドは、19～23merのsiRNAについて記載された固相オリゴヌクレオチド合成法を用いて合成される（例えば、Scarlinge et al. (1990) Nucleic Acids Res. 18:5433-41及びUsman et al. (1987) J. Am. Chem. Soc. 109:7845-45を参照のこと；また、米国特許第5,804,683号；同第5,831,071号；同第5,998,203号；同第6,008,400号；同第6,111,086号；同第6,117,657号；同第6,353,098号；同第6,362,323号；同第6,437,117号；及び同第6,469,158号も参照のこと）。

20

【0204】

標準方法（Integrated DNA Technologies）に従って、個々のRNA鎖を合成してHPLC精製する。例えば、固相ホスホロアミダイト化学反応を使用してRNAオリゴヌクレオチドを合成し、脱保護し、標準技法（Damha & Olgivie (1993) Methods Mol. Biol. 20:81-114；Winco et al. (1995) Nucleic Acids Res. 23:2677-84）を使用してNAP-5カラム（Amersham Pharmacia Biotech；Piscataway, NJ）上で脱塩する。15分間の段階的線形勾配を使用したAmersham Source 15Qカラム（1.0 cm×25 cm；Amersham Pharmacia Biotech）上でイオン交換高速液体クロマトグラフィ（IE-HPLC）を使用して、オリゴマーを精製する。勾配は、90：10緩衝液A：Bから52：48緩衝液A：Bへと変動し、緩衝液Aは、pH 8.5の100 mMのTrisであり、緩衝液Bは、pH 8.5の100 mMのTris、1 MのNaClである。試料を260 nmでモニターし、全長オリゴヌクレオチド種に対応するピークを収集し、プールし、NAP-5カラム上で脱塩し、凍結乾燥する。

30

【0205】

Beckman PACE 5000（Beckman Coulter, Inc.）上のキャピラリー電気泳動（CE）によって、それぞれのオリゴマーの純度を決定する。CEキャピラリーは、100 μmの内径を有し、ssDNA 100R Gel（Beckman-Coulter）を含む。典型的には、約0.6 nmoleのオリゴヌクレオチドが、キャピラリーに注入され、444 V/cmの電場で泳動され、260 nmにおけるUV

40

50

吸光度によって検出される。変性 *Tris*-ホウ酸-7M-尿素の泳動用緩衝液を *Beckman-Coulter* から購入する。以下で説明される実験で使用するために *CE* によって評価された少なくとも90%純度のオリゴリボヌクレオチドが得られる。化合物の同一性は、製造業者の推奨プロトコルに従って、*Voyager DE* (商標) *Biospectrometry Work Station* (*Applied Biosystems*) 上でのマトリクス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型 (*MALDI-TOF*) 質量分析法によって検証される。多くの場合想定される分子量の0.2%以内で、全てのオリゴマーの相対分子量が得られる。

【0206】

二重鎖の調製：100mMの酢酸カリウム、30mMの *HEPES*、pH7.5を有する二重鎖緩衝液中で、*ssRNA* オリゴマーを再懸濁する（例えば、濃度100μMで）。相補的なセンス鎖とアンチセンス鎖を等モル量で混合し、例えば50μMの二重鎖の最終溶液を得る。試料を *RNA* 緩衝液 (*IDT*) 中で5分間100℃まで加熱し、使用前に室温まで冷却する。*dsRNA* オリゴヌクレオチドは-20℃で保存される。*ssRNA* オリゴマーは、凍結乾燥で、またはヌクレアーゼを含まない水中で、-80℃で保存される。

【0207】

*in vitro*での機能

【0208】

実施例2：*in vitro*での *PNPLA3* 発現の *RNAi* オリゴヌクレオチド阻害

【0209】

PNPLA3 標的配列の同定：*PNPLA3* 発現の *RNAi* オリゴヌクレオチド阻害剤を同定するために、コンピューターベースのアルゴリズムを使用して、*RNAi* 経路による *PNPLA3* 発現の阻害をアッセイするのに適した *PNPLA3* 標的配列をコンピューターで生成した。アルゴリズムは、ヒト *PNPLA3 mRNA* (例えば、配列番号1) の適切な *PNPLA3* 標的配列に対して相補的な *RNAi* オリゴヌクレオチドガイド (アンチセンス) 鎖配列を提供する。アルゴリズムによって同定されたガイド鎖配列の一部は、サル *PNPLA mRNA* の対応する *PNPLA3* 標的配列にも相補的である。アルゴリズムによって同定されたアンチセンス (ガイド) 鎖配列の一部は、サル *PNPLA3 mRNA* (例えば、配列番号5) の対応する *PNPLA3* 標的配列にも相補的である。これから、384個の *dsRNAi* オリゴヌクレオチド (*DsiRNA* オリゴヌクレオチドとしてフォーマットされた) が生成され、アルゴリズムによって同定された *PNPLA3* 標的配列に対する相補性領域を有する固有のアンチセンス鎖をそれぞれが有する。

【0210】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1：細胞内で評価したヒト PNP1LA3 mRNA 及び対照を標的とする DsRNA（未修飾）。

DsRNA	パッセンジャー (センス)	配列 番号	ガイド (アンチセンス)	配列 番号
1	UCUGCAGGUCCUCAGAUUUUGUG	9	CACAAGAUUCUGAGAGACCUGCAGAGU	10
2	AGGUCCUCUCAGAUUUUGCGGAA	11	UUCGCAACAAGAUUCUGAGAGACCUGC	12
3	AUUGGCAUCUCCAUCCAUCCUUA	13	UGAAGGAUGGAUGGAAGAUGCCAAUGU	14
4	AUCUCCAUCCAUCCAUCCUUAAG	15	UUAAGUUGAAGGAUGGAUGGAAGAGC	16
5	UCUCCAUCCAUCCAUCCUUAAG	17	CUUAGUUGAAGGAUGGAUGGAAGAGU	18
6	CCAGAGUGUCUGAUGGGGAAACGU	19	ACGUUUUCCCCAUACAGACACUCUGGUA	20
7	GAGUGUCUGAUGGGGAAACGUUCU	21	AGAACGUUUUCCCCAUACAGACACUCUG	22
8	AUGGGGAAACGUUCUGGUGUCUGA	23	UCAGACACCAAGAACGUUUUCCCCAU	24
9	GGGGAAACGUUCUGGUGUCUGACU	25	AGUCAGACACCAAGAACGUUUUCCCCAU	26
10	GGGAAACGUUCUGGUGUCUGACUU	27	AAGUCAGACACCAAGAACGUUUUCCCC	28
11	GGAAACGUUCUGGUGUCUGACUUU	29	AAAGUCAGACACCAAGAACGUUUUCCCC	30
12	GAAACGUUCUGGUGUCUGACUUUC	31	GAAAGUCAGACACCAAGAACGUUUUCCCC	32
13	AAACGUUCUGGUGUCUGACUUUCG	33	CGAAAGUCAGACACCAAGAACGUUUUCC	34
14	AAACGUUCUGGUGUCUGACUUUCG	35	CCGAAAGUCAGACACCAAGAACGUUUUC	36
15	AACGUUCUGGUGUCUGACUUUCGGU	37	ACCGAAAGUCAGACACCAAGAACGUUUU	38
16	ACGUUCUGGUGUCUGACUUUCGGUC	39	GACCGAAAGUCAGACACCAAGAACGUUU	40
17	GUUCUGGUGUCUGACUUUCGGUCCA	41	UGGACCGAAAGUCAGACACCAAGAACGU	42
18	GACGAAGUCUGGAGUCCUUGGUUAU	43	AUACCAAGGCAUCCACGACUUCGUCUU	44
19	ACGAAGUCUGGAGUCCUUGGUUAUG	45	CAUACCAAGGCAUCCACGACUUCGUCU	46
20	CGAAGUCUGGAGUCCUUGGUUAUG	47	ACAUACCAAGGCAUCCACGACUUCGUC	48
21	CAGAGGCGGCGAUUUGUGGAUGGA	49	UCCAUCCACAUAUCGCACGCCUCUGAA	50
22	GCGAUUUGGAGUGGAGGAGUGAGU	51	ACUCACUCCUCCAUCCACAUAUCGCAC	52
23	GAUGGAGGAGUGAGUGACAACGUAC	53	GUACGUUGUCACUCACUCCUCCAUCCA	54
24	GAGGAGUGAGUGACAACGUACCCUU	55	AAGGGUACGUUGUCACUCACUCCUCCA	56

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

25	GAGUGAGUGACAACGUAACCCUUAU	57	AUGAAGGGUACGUUUGUCACUCACUCCU	58
26	AGUGAGUGACAACGUAACCCUUAU	59	AAUGAAGGGUACGUUUGUCACUCACUCC	60
27	GUGAGUGACAACGUAACCCUUAUUG	61	CAAUGAAGGGUACGUUUGUCACUCACUC	62
28	UGAGUGACAACGUAACCCUUAUUGA	63	UCAAUAGAAGGGUACGUUUGUCACUCACU	64
29	GAGUGACAACGUAACCCUUAUUGAU	65	AUCAUAGAAGGGUACGUUUGUCACUCAC	66
30	AGUGACAACGUAACCCUUAUUGAUG	67	CAUCAUAGAAGGGUACGUUUGUCACUCA	68
31	GUGACAACGUAACCCUUAUUGAUGC	69	GCAUCAUAGAAGGGUACGUUUGUCACUC	70
32	UGACAACGUAACCCUUAUUGAUGCC	71	GGCAUCAUAGAAGGGUACGUUUGUCACU	72
33	GACAACGUAACCCUUAUUGAUGCCA	73	UGGCAUCAUAGAAGGGUACGUUUGUCAC	74
34	CAAGUAACCCUUAUUGAUGCCAAA	75	UUUGGCAUCAUAGAAGGGUACGUUUGUC	76
35	AAGUAACCCUUAUUGAUGCCAAA	77	UUUUGGCAUCAUAGAAGGGUACGUUUGU	78
36	ACGUAACCCUUAUUGAUGCCAAAAC	79	GUUUUGGCAUCAUAGAAGGGUACGUUG	80
37	CGUAACCCUUAUUGAUGCCAAAACA	81	UGUUUUUGGCAUCAUAGAAGGGUACGUU	82
38	UACCCUUAUUGAUGCCAAAACAAC	83	GUUUUUUGGCAUCAUAGAAGGGUACG	84
39	UUGAUGCCAAAACAACCAUCACCGU	85	ACGGUGAUGGUUUGUUUGGCAUCAAU	86
40	GAUGCCAAAACAACCAUCACCGUGU	87	ACACGGUGAUGGUUUGUUUGGCAUCA	88
41	AUGGGGAGUACGACAUUCUGCCCUAA	89	UUAGGGCAGAUUGUCGUACUCCCCAU	90
42	GUACGACAUUCUGCCCUAAAGUCAAG	91	CUUGACUUUAGGGCAGAUUGUCGUACU	92
43	GACAUCUGCCCUAAAGUCAAGUCCA	93	UGGACUUUGACUUUAGGGCAGAUUGUC	94
44	ACAUCUGCCCUAAAGUCAAGUCCAC	95	GUGGACUUUGACUUUAGGGCAGAUUGUC	96
45	GUCAAGUCCACGAACUUUCUUAUG	97	CAUGAAGAAAGUUCGUGGACUUGACUU	98
46	UCAAGUCCACGAACUUUCUUAUGU	99	ACAUGAAGAAAGUUCGUGGACUUGACU	100
47	CAAGUCCACGAACUUUCUUAUGUG	101	CACAUGAAGAAAGUUCGUGGACUUGAC	102
48	GUCCACGAACUUUCUUAUGUGGAC	103	GUCCACAUGAAGAAAGUUCGUGGACUU	104
49	CCACGAACUUUCUUAUGUGGACAU	105	AUGUCCACAUGAAGAAAGUUCGUGGAC	106
50	CACGAACUUUCUUAUGUGGACAU	107	GAUGUCCACAUGAAGAAAGUUCGUGGA	108
51	ACGAACUUUCUUAUGUGGACAU	109	UGAUGUCCACAUGAAGAAAGUUCGUGG	110
52	CGAACUUUCUUAUGUGGACAU	111	GUGAUGUCCACAUGAAGAAAGUUCGUG	112

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

53	GAAUUUUUUCAUGUGGACAUCAACC	113	GGUGAUGUCCACAUAGAAGAAAGUUUCGU	114
54	AACUUUUUUCAUGUGGACAUCAACC	115	UGUGAUGUCCACAUAGAAGAAAGUUUCG	116
55	ACUUUUUUUUCAUGUGGACAUCAACC	117	UUGUGAUGUCCACAUAGAAGAAAGUUUC	118
56	CUUUUUUUUUCAUGUGGACAUCAACC	119	CUUGUGAUGUCCACAUAGAAGAAAGUUU	120
57	UUUUUUUUUUCAUGUGGACAUCAACC	121	GCUUUGUGAUGUCCACAUAGAAGAAAGU	122
58	UUUUUUUUUUCAUGUGGACAUCAACC	123	AGUUUGUGAUGUCCACAUAGAAGAAAG	124
59	CUUUUUUUUUCAUGUGGACAUCAACC	125	UGAGUUUGUGAUGUCCACAUAGAAGAA	126
60	UUUUUUUUUUCAUGUGGACAUCAACC	127	CUGAGUUUGUGAUGUCCACAUAGAAG	128
61	UUAUUUUUUUUCAUGUGGACAUCAACC	129	ACUGAGUUUGUGAUGUCCACAUAGAAG	130
62	CAUUUUUUUUUUCAUGUGGACAUCAACC	131	GACUGAGUUUGUGAUGUCCACAUAGA	132
63	AUUUUUUUUUUUUCAUGUGGACAUCAACC	133	AGACUGAGUUUGUGAUGUCCACAUAGA	134
64	UGUUUUUUUUUUUUCAUGUGGACAUCAACC	135	UAGACUGAGUUUGUGAUGUCCACAUAG	136
65	GUGGACAUCAUACCAAGCUCAGUCUA	137	GUAGACUGAGUUUGUGAUGUCCACAU	138
66	UGGACAUCAUACCAAGCUCAGUCUACG	139	CGUAGACUGAGUUUGUGAUGUCCACA	140
67	AGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU	141	CUUGAGAUUCCGGGGGGGACAAAAGCUCU	142
68	AAGGUGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU	143	GAAAGGCAUAUUCUCCCGCAGCACCUGA	144
69	GGGAGAGAUUUGCCUUCGAGGUAU	145	AUAUCCUCCGAGGCAUAUUCUCCCGCAG	146
70	GGAGAGAUUUGCCUUCGAGGUAU	147	AUAUCCUCCGAGGCAUAUUCUCCCGCA	148
71	AGAGAUUUGCCUUCGAGGUAU	149	CAAAUUCUCCGAGGCAUAUUCUCC	150
72	GAGAUUUGCCUUCGAGGUAU	151	CCAAUUCUCCGAGGCAUAUUCUCC	152
73	AGAUUUGCCUUCGAGGUAU	153	UCCAAUUCUCCGAGGCAUAUUCUCC	154
74	GAUUGCCUUCGAGGUAU	155	AUCCAAUUCUCCGAGGCAUAUUCUCC	156
75	AUAUGCCUUCGAGGUAU	157	CAUCCAAUUCUCCGAGGCAUAUUCUCC	158
76	AUGCCUUCGAGGUAU	159	UGCAUCCAAUUCUCCGAGGCAUAU	160
77	UGCCUUCGAGGUAU	161	AUGCAUCCAAUUCUCCGAGGCAUA	162
78	GCCUUCGAGGUAU	163	AUGCAUCCAAUUCUCCGAGGCAUA	164
79	UCAGGUUCUUGGAGAGAGAGGGAU	165	AUGCCUUCUCCUCCAAAGAACCCUGAAU	166
80	CAGGUUCUUGGAGAGAGAGGGAU	167	GAUGCCUUCUCCUCCAAAGAACCCUGAA	168

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

81	AGGUUCUUGGAAGAGAAGGGCAUCU	169	AGAUGCCUUCUCUUCUCCAAAGAACUGA	170
82	GGUUCUUGGAAGAGAAGGGCAUCUG	171	CAGAUGCCUUCUCUUCUCCAAAGAACUG	172
83	UGGAAGAGAAGGGCAUCUGCAACAG	173	CUGUUGCAGAUUGCCUUCUCUUCUCCAA	174
84	UGAAGUCAUCCUCAGAGAAGGGAUGGA	175	UCCAUCUUCUUGAGGAGGAGUACUUCAGG	176
85	GAAUCAUUCCUCAGAGAAGGGAUGGAU	177	AUCCAUCUUCUUGAGGAGGAGUACUUCAG	178
86	AAGUCAUCCUCAGAGAAGGGAUGGAUC	179	GAUCCAUCUUCUUGAGGAGGAGUACUUC	180
87	GUCAUCCUCAGAGAAGGGAUGGAUCCU	181	AGGAUCCAUCUUCUUGAGGAGGAGUACU	182
88	CAUCCUCAGAGAAGGGAUGGAUCCUGA	183	UCAGGAUCCAUCUUCUUGAGGAGGAGUAC	184
89	AUCCUCAGAGAAGGGAUGGAUCCUGAG	185	CUCAGGAUCCAUCUUCUUGAGGAGGAGU	186
90	CUAGACCACCGCGUCUCAGCAUCC	187	GGAUGCUGAGACGCGAGGUGGUCUAGCA	188
91	AGUGAAGAAUGAAAGACAAAGGUG	189	CACCUUUGUCUUCUUCUUCUUCACUCA	190
92	GUGAAGAAUUGAAAGACAAAGGUGG	191	CCACCUUUGUCUUCUUCUUCUUCACUC	192
93	UGAAGAAUUGAAAGACAAAGGUGGA	193	UCCACCUUUGUCUUCUUCUUCUUCACU	194
94	GAAGAAUUGAAAGACAAAGGUGGAU	195	AUCCACCUUUGUCUUCUUCUUCUUCAC	196
95	AAGAAUUGAAAGACAAAGGUGGAUA	197	UAUCCACCUUUGUCUUCUUCUUCUUCUA	198
96	AGAAUUGAAAGACAAAGGUGGAUAC	199	GUUCCACCUUUGUCUUCUUCUUCUUCU	200
97	GAAUUGAAAGACAAAGGUGGAUACA	201	UGUCCACCUUUGUCUUCUUCUUCUUCU	202
98	AAUUGAAAGACAAAGGUGGAUACAU	203	AUGUCCACCUUUGUCUUCUUCUUCUUC	204
99	AAUGAAAGACAAAGGUGGAUACAUG	205	CAUGUCCACCUUUGUCUUCUUCUUCUUC	206
100	AUGAAAGACAAAGGUGGAUACAUGA	207	UCAUGUCCACCUUUGUCUUCUUCUUCU	208
101	UGAAAGACAAAGGUGGAUACAUGAG	209	CUCUUGUCCACCUUUGUCUUCUUCUUC	210
102	GAAAGACAAAGGUGGAUACAUGAGC	211	GCUCUUGUCCACCUUUGUCUUCUUCU	212
103	AAGACAAAGGUGGAUACAUGAGCAA	213	UUGCUCUUGUCCACCUUUGUCUUCUUC	214
104	AGACAAAGGUGGAUACAUGAGCAAG	215	CUUGCUCUUGUCCACCUUUGUCUUCU	216
105	GACAAAGGUGGAUACAUGAGCAAGA	217	UCUUGCUCUUGUCCACCUUUGUCUUC	218
106	ACAAAGGUGGAUACAUGAGCAAGAU	219	AUCUUGCUCUUGUCCACCUUUGUCU	220
107	AAGGUGGAUACAUGAGCAAGAUUUG	221	CAAAUCUUGCUCUUGUCCACCUUUG	222
108	AGGUGGAUACAUGAGCAAGAUUUGC	223	GCAAUCUUGCUCUUGUCCACCUUUG	224

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

109	UGGAUACAUGAGCAAGAUUUUGCAAC	225	GUUGCAAAUCUUGCUCUAUGUAUCCACC	226
110	GGAUACAUGAGCAAGAUUUUGCAACU	227	AGUUGCAAAUCUUGCUCUAUGUAUCCAC	228
111	GAUACAUGAGCAAGAUUUUGCAACUU	229	AAGUUGCAAAUCUUGCUCUAUGUAUCCA	230
112	AUACAUGAGCAAGAUUUUGCAACUUG	231	CAAUUGCAAAUCUUGCUCUAUGUAUCC	232
113	UACAUGAGCAAGAUUUUGCAACUUGC	233	GCAAUUGCAAAUCUUGCUCUAUGUAUCC	234
114	ACAUGAGCAAGAUUUUGCAACUUGCU	235	AGCAAUUGCAAAUCUUGCUCUAUGUAU	236
115	CAUGAGCAAGAUUUUGCAACUUGCUA	237	UAGCAAUUGCAAAUCUUGCUCUAUGUA	238
116	AUGAGCAAGAUUUUGCAACUUGCUAC	239	GUAGCAAUUGCAAAUCUUGCUCUAUGU	240
117	UGAGCAAGAUUUUGCAACUUGCUACC	241	GGUAGCAAUUGCAAAUCUUGCUCUAUG	242
118	GAGCAAGAUUUUGCAACUUGCUACCC	243	GGUAGCAAUUGCAAAUCUUGCUCUAUG	244
119	AGCAAGAUUUUGCAACUUGCUACCCA	245	UGGUAGCAAUUGCAAAUCUUGCUCUA	246
120	GCAAGAUUUUGCAACUUGCUACCCAU	247	AUGGUAGCAAUUGCAAAUCUUGCUC	248
121	CAAGAUUUUGCAACUUGCUACCCAUU	249	AUGGUAGCAAUUGCAAAUCUUGCU	250
122	AAGAUUUUGCAACUUGCUACCCAUUA	251	UAUUGGUAGCAAUUGCAAAUCUUGC	252
123	AGAUUUUGCAACUUGCUACCCAUUAG	253	CUAAUGGUAGCAAUUGCAAAUCUUG	254
124	GAUUUGCAACUUGCUACCCAUUAGG	255	CCUAAUGGUAGCAAUUGCAAAUCUU	256
125	AUUUGCAACUUGCUACCCAUUAGGA	257	UCCUAAUGGUAGCAAUUGCAAAUCU	258
126	UUUGCAACUUGCUACCCAUUAGGAU	259	AUCCUAAUGGUAGCAAUUGCAAAUC	260
127	UUGCAACUUGCUACCCAUUAGGAUA	261	UAUCCUAAUGGUAGCAAUUGCAAAU	262
128	UGCAACUUGCUACCCAUUAGGAUAA	263	UUAUCCUAAUGGUAGCAAUUGCAAA	264
129	GCAACUUGCUACCCAUUAGGAUAAU	265	AUAUCCUAAUGGUAGCAAUUGCAAA	266
130	CAACUUGCUACCCAUUAGGAUAAUG	267	CAUUAUCCUAAUGGUAGCAAUUGCA	268
131	CUUGCUACCCAUUAGGAUAAUGUCU	269	AGACAUUAUCCUAAUGGUAGCAAUUG	270
132	UUGCUACCCAUUAGGAUAAUGUCUU	271	AAGACAUUAUCCUAAUGGUAGCAAUUG	272
133	UGCUACCCAUUAGGAUAAUGUCUUA	273	UAAAGACAUUAUCCUAAUGGUAGCAA	274
134	AUUAGGAUAAUGUCUUAUGUAAUUGC	275	GCAUUAUUAUAGACAUUAUCCUAAUG	276
135	UUAGGAUAAUGUCUUAUGUAAUUGCU	277	AGCAUUAUUAUAGACAUUAUCCUAAUG	278
136	CUGUGGAUUCUGCCAUUUGCGAUUGU	279	ACAAUCCGCAUUGGCAGAUUCCACAGGC	280

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

137	GGAUCUGCCAUUGCGAUUGUCCAG	281	CUGGACAAUCGCAAUUGGCAGAUUCCAC	282
138	GAAUCUGCCAUUGCGAUUGUCCAGA	283	UCUGGACAAUCGCAAUUGGCAGAUUCCA	284
139	AAUCUGCCAUUGCGAUUGUCCAGAG	285	CUCUGGACAAUCGCAAUUGGCAGAUUCC	286
140	AUCUGCCAUUGCGAUUGUCCAGAGA	287	UCUCUGGACAAUCGCAAUUGGCAGAUUC	288
141	CCAUUGCGAUUGUCCAGAGACUGGU	289	ACCAGUCUCUGGACAAUUGCCAAUGGCA	290
142	CAUUGCGAUUGUCCAGAGACUGGUG	291	CACCAAGUCUCUGGACAAUUGCCAAUGGC	292
143	AUUGCGAUUGUCCAGAGACUGGUGA	293	UCACAGUCUCUGGACAAUUGCCAAUGG	294
144	UUGCGAUUGUCCAGAGACUGGUGAC	295	GUCACAGUCUCUGGACAAUUGCCAAUG	296
145	UGCGAUUGUCCAGAGACUGGUGACA	297	UGUCACAGUCUCUGGACAAUUGCCAAU	298
146	GCGAUUGUCCAGAGACUGGUGACAU	299	AUGUCACAGUCUCUGGACAAUUGCCAA	300
147	CGAUUGUCCAGAGACUGGUGACAUG	301	CAUGUCACAGUCUCUGGACAAUUGCCA	302
148	AUUGUCCAGAGACUGGUGACAUUGGC	303	GCCAUUGUCCAGUCUCUGGACAAUUGC	304
149	GUCCAGAGACUGGUGACAUUGGCUUC	305	GAAGCCAUUGUCCAGUCUCUGGACAA	306
150	CCAGAGACUGGUGACAUUGGCUUCCA	307	UGGAAGCCAUUGUCCAGUCUCUGGAC	308
151	CAGAGACUGGUGACAUUGGCUUCCAG	309	CUGGAAGCCAUUGUCCAGUCUCUGGA	310
152	AGAGACUGGUGACAUUGGCUUCCAGA	311	UCUGGAAGCCAUUGUCCAGUCUCUGG	312
153	GAGACUGGUGACAUUGGCUUCCAGAU	313	AUCUGGAAGCCAUUGUCCAGUCUCUG	314
154	AGACUGGUGACAUUGGCUUCCAGAU	315	UAUCUGGAAGCCAUUGUCCAGUCUCU	316
155	GACUGGUGACAUUGGCUUCCAGAU	317	AUAUCUGGAAGCCAUUGUCCAGUCUC	318
156	ACUGGUGACAUUGGCUUCCAGAU	319	CAUAUCUGGAAGCCAUUGUCCAGUCU	320
157	CUGGUGACAUUGGCUUCCAGAU	321	GCAUAUCUGGAAGCCAUUGUCCAGUC	322
158	GACUGGCUUCCAGAUUGCCCGAC	323	GUCGGGCAUAUCUGGAAGCCAUUGC	324
159	CAUGGCUUCCAGAUUGCCCGACGA	325	UCGUCGGGCAUAUCUGGAAGCCAUUG	326
160	CAGAUUGCCCGACGAUGUCCUGUG	327	CACAGGACAUUCUGGCGGCAUAUCUGGA	328
161	CUCACAGGUGUUCACUCGAGUGCUG	329	CAGCACUOGAGUGACACCCUGAGGU	330
162	CACUCGAGUCUGAUGUGUCUCUC	331	GAGCAGACACAUCAGCACUCGAGUGAA	332
163	CUCGAGUCUGAUGUGUCUCUCCC	333	GGGAGCAGACACAUCAGCACUCGAGUG	334
164	CCCAAUUGCCAGUGAGCAGCCACA	335	UGUUGGCUUGCUCACUGGCAUUUUGGGAC	336

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

165	UCAGGUCCAGCCUGAAACUUCUUCUU	337	AAGAAGAAUUCAGGCGUGGACCUGAGG	338
166	CAGGUCCAGCCUGAAACUUCUUCUUG	339	CAAGAAGAAUUCAGGCGUGGACCUGAG	340
167	AGGUCCAGCCUGAAACUUCUUCUUGG	341	CCAAGAAGAAUUCAGGCGUGGACCUGA	342
168	CAAUAAAGUACCGUGCGUGGUGGAG	343	CUCAGCACCCAGCAGGUACUUUAUUGCC	344
169	AAUAAAGUACCGUGCGUGGUGGAGG	345	CCUCAGCACCCAGCAGGUACUUUAUUGC	346
170	AUAAGUACCGUGCGUGGUGGAGGG	347	CCUCAGCACCCAGCAGGUACUUUAUUG	348
171	CUCUCCACUUUCCAGUUUUUUCAC	349	GUGAAAAACUGGGAAGGUGGAGAGCC	350
172	CUCCACUUUCCAGUUUUUUCACUA	351	UAGUGAAAAACUGGGAAGGUGGAGAG	352
173	UCCACUUUCCAGUUUUUUCACUAG	353	CUAGUGAAAAACUGGGAAGGUGGAGA	354
174	CCACUUUCCAGUUUUUUCACUAGA	355	UCUAGUGAAAAACUGGGAAGGUGGAG	356
175	CACCUUCCAGUUUUUUCACUAGAG	357	CUCUAGUGAAAAACUGGGAAGGUGGA	358
176	ACCUUCCAGUUUUUUCACUAGAGA	359	UCUCUAGUGAAAAACUGGGAAGGUGG	360
177	CCUUUCCAGUUUUUUCACUAGAGAA	361	UUUCUAGUGAAAAACUGGGAAGGUG	362
178	AGUUUUUCACUAGAGAGAGAGUCUGU	363	ACAGACUCUUCUCUAGUGGAAAAACUGG	364
179	UCUAGCAGAUUCUUUCAGAGGUGCU	365	AGCACCUUCUGAAAAAGAAUCUGCUAGACU	366
180	AGCAGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAA	367	UUUAGCACCCUCUGAAAAAGAAUCUGCUAG	368
181	GCAGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAG	369	CUUUAGCACCCUCUGAAAAAGAAUCUGCUA	370
182	CAGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGU	371	ACUUUAGCACCCUCUGAAAAAGAAUCUGCU	372
183	AGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGUU	373	AACUUUAGCACCCUCUGAAAAAGAAUCUGC	374
184	GAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGUUU	375	AAACUUUAGCACCCUCUGAAAAAGAAUCUG	376
185	AUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGUUUC	377	GAAACUUUAGCACCCUCUGAAAAAGAAUCU	378
186	AGGUGCUAAAGUUUCCCAUCUUUGU	379	ACAAAGAUUGGGAACUUUAGCACCCUCU	380
187	GGUGCUAAAGUUUCCCAUCUUUGUG	381	CACAAAGAUUGGGAACUUUAGCACCCUC	382
188	GUGCUAAAGUUUCCCAUCUUUGUGC	383	GCACAAAGAUUGGGAACUUUAGCACCCU	384
189	GCUAAAGUUUCCCAUCUUUGUGCAG	385	CUGCACAAAGAUUGGGAACUUUAGCAC	386
190	CUAAAGUUUCCCAUCUUUGUGCAGC	387	GCUGCACAAAGAUUGGGAACUUUAGCA	388
191	UAAAGUUUCCCAUCUUUGUGCAGCU	389	AGCUGCACAAAGAUUGGGAACUUUAGC	390
192	AAAGUUUCCCAUCUUUGUGCAGCUA	391	UAGCUGCACAAAGAUUGGGAACUUUAG	392

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

193	AAGUUUCCCAUCUUUUGUGCAGCUAC	393	GUAGCUGCACAAAGAUGGGAAACUUUA	394
194	AGUUUCCCAUCUUUUGUGCAGCUACC	395	GGUAGCUGCACAAAGAUGGGAAACUUU	396
195	GUUUCCCAUCUUUUGUGCAGCUACCU	397	AGGUAGCUGCACAAAGAUGGGAAACUU	398
196	AUCUUUGUGCAGCUACUCCGCAUU	399	AUUGCGGAGUGAGCUGGCACAAAGAUGG	400
197	GUGCAGCUACUCCGCAUUGCUGUG	401	CACAGCAAUUGCGGAGGUGAGCUGCACAA	402
198	CCAGCCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUU	403	AAAACCAACUCAGCUCACAGAGGCGUGGA	404
199	CAGCCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUA	405	UAAACCAACUCAGCUCACAGAGGCGUGG	406
200	AGCCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUAU	407	AUAAACCAACUCAGCUCACAGAGGCGUG	408
201	GCCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUAUG	409	CAUAAACCAACUCAGCUCACAGAGGCGU	410
202	CCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUAUGA	411	UCAUAAACCAACUCAGCUCACAGAGGCGU	412
203	CUCUGAGCUGAGUUGGUUUUAUGAA	413	UUCAUAAACCAACUCAGCUCACAGAGGC	414
204	UCUGAGCUGAGUUGGUUUUAUGAAA	415	UUUCAUAAACCAACUCAGCUCACAGAGG	416
205	UGAGCUGAGUUGGUUUUAUGAAAA	417	CUUUUCAUAAACCAACUCAGCUCACAG	418
206	UGAGUUGGUUUUAUGAAAAAGCUAGG	419	CCUAGCUUUUCAUAAACCAACUCACAGC	420
207	GAGUUGGUUUUAUGAAAAAGCUAGGA	421	UCCUAGCUUUUCAUAAACCAACUCACAG	422
208	UUGGUUUUAUGAAAAAGCUAGGAAGC	423	GCUUCCUAGCUUUUCAUAAACCAACUC	424
209	UGGUUUUAUGAAAAAGCUAGGAAGCA	425	UGCUCUAGCUUUUCAUAAACCAAC	426
210	GGUUUUUAUGAAAAAGCUAGGAAGCAA	427	UUGCUUCCUAGCUUUUCAUAAACCA	428
211	UUUUUAUGAAAAAGCUAGGAAGCAACC	429	GGUUGCUUCCUAGCUUUUCAUAAAC	430
212	UUAUGAAAAAGCUAGGAAGCAACCUU	431	AAGGUUGCUUCCUAGCUUUUCAUAA	432
213	UAUGAAAAAGCUAGGAAGCAACCUUU	433	AAAGGUUGCUUCCUAGCUUUUCAUAA	434
214	AUGAAAAAGCUAGGAAGCAACCUUUC	435	GAAAGGUUGCUUCCUAGCUUUUCAUAA	436
215	CCAGCACUUAACUCUAUACAUCAG	437	CUGAUGUAUUAAGAGUUAAGUGCUGGAC	438
216	CAGCACUUAACUCUAUACAUCAGC	439	GCUGAUGUAUUAAGAGUUAAGUGCUGGA	440
217	UAAUACAUCAGCAUUGCGUUAUUA	441	UGAAUUAACGCAUGCUGAUGUAUUA	442
218	AAUACAUCAGCAUGCGUUAUUAUCAG	443	CUGAAUUAACGCAUGCUGAUGUAUUA	444
219	AGCAUGCGUUAUUAUCAGCUGGUUGG	445	CCAACCGCUGAAUUAACGCAUGCUGA	446
220	GCAUGCGUUAUUAUCAGCUGGUUGGG	447	CCCAACCGCUGAAUUAACGCAUGCUG	448

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

221	UGCGUUAUUUCAGCUGGUGGUGGAAA	449	UUUCCCAACCAGCUGAAUUAAACGCAUG	450
222	GCGUUAUUUCAGCUGGUGGUGGAAA	451	AUUUCCCAACCAGCUGAAUUAAACGCAU	452
223	CGUUAUUUCAGCUGGUGGUGGAAAUG	453	CAUUUCCCAACCAGCUGAAUUAAACGCA	454
224	GUUAAUUCAGCUGGUGGUGGAAAUGA	455	UCAUUUCCCAACCAGCUGAAUUAAACGC	456
225	UUAUUUCAGCUGGUGGUGGAAAUGAC	457	GUCAUUUCCCAACCAGCUGAAUUAAACG	458
226	UAAUUCAGCUGGUGGUGGAAAUGACA	459	UGUCAUUUCCCAACCAGCUGAAUUAAAC	460
227	AUUCAGCUGGUGGUGGAAAUGACACC	461	GGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGAAUUA	462
228	UUCAGCUGGUGGUGGAAAUGACACCA	463	UGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGAAUU	464
229	UCAGCUGGUGGUGGAAAUGACACCAG	465	CUGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGAAU	466
230	CAGCUGGUGGUGGAAAUGACACCAGG	467	CCUGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGAA	468
231	AGCUGGUGGUGGAAAUGACACCAGGA	469	UCCUGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGA	470
232	GCUGGUGGUGGAAAUGACACCAGGAA	471	UUCUGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUG	472
233	GCAGAGGUGCCUUACUGACUGUUU	473	AAACAGUCAGUAAAGGACCCUCUGCAC	474
234	CAGAGGUGCCUUACUGACUGUUUC	475	GAAACAGUCAGUAAAGGACCCUCUGCA	476
235	AGAGGGUCCUUACUGACUGUUUCG	477	CGAAACAGUCAGUAAAGGACCCUCUGC	478
236	CCUAAUUAUGGUCAGACUGUUCCAG	479	CUGGAACAGUCAGUAAAGGACCCUCUGG	480
237	CUAUUAUUGGUCAGACUGUUCCAGC	481	GCUGGAACAGUCAGUAAAGGACCCUCUGG	482
238	UAUUAUUGGUCAGACUGUUCCAGCA	483	UGCUGGAACAGUCAGUAAAGGACCCUCUGG	484
239	AUUAUUGGUCAGACUGUUCCAGCAU	485	AUGCUGGAACAGUCAGUAAAGGACCCUCUGG	486
240	UUAUUGGUCAGACUGUUCCAGCAUG	487	CAUGCUGGAACAGUCAGUAAAGGACCCUCUGG	488
241	UAAUGGUCAGACUGUUCCAGCAUGA	489	UCAUGCUGGAACAGUCAGUAAAGGACCCUCUGG	490
242	AUUGGUCAGACUGUUCCAGCAUGAG	491	CUC AUGCUGGAACAGUCAGUAAAGGACCCUCUGG	492
243	AGAACGACACUGCCUGUCAGGUGGU	493	ACCACUGGAACAGUCAGUAAAGGACCCUCUGG	494
244	CGACACUGCCUGUCAGGUGGUGCUGC	495	GCAGACCCUGACAGUAAAGGACCCUCUGG	496
245	AACCUUGACUACUAAACGUCUCC	497	GGAGACGUUUUUAGUAGUAAAGGACCCUCUGG	498
246	UUUAGAACACCUUUUUCACCUAACU	499	AGUUAGGUGAAGGACCCUCUAAAU	500
247	UUAGAACACCUUUUUCACCUAACUA	501	UAGUUAGGUGAAGGACCCUCUAAAU	502
248	UAGAACACCUUUUUCACCUAACUAA	503	UUAGUUAGGUGAAGGACCCUCUAAAU	504

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

249	AGAACACCUUUUUUCACCUAACUAAA	505	UUUAGUUAGGUGAAAAAAGGUGUUCUAA	506
250	GAACACCUUUUUUCACCUAACUAAA	507	UUUUAGUUAGGUGAAAAAAGGUGUUCUA	508
251	AACACCUUUUUUCACCUAACUAAA	509	AUUUUAGUUAGGUGAAAAAAGGUGUUCU	510
252	ACACCUUUUUUCACCUAACUAAA	511	UAUUUUAGUUAGGUGAAAAAAGGUGUUC	512
253	CACCUUUUUUCACCUAACUAAA	513	UUUUUUAGUUAGGUGAAAAAAGGUGUU	514
254	ACCUUUUUUCACCUAACUAAA	515	AUUUUUUAGUUAGGUGAAAAAAGGUGU	516
255	CUUUUUUCACCUAACUAAA	517	ACAUUUUUAGUUAGGUGAAAAAAGGU	518
256	UUUUUCACCUAACUAAA	519	AAACAUUUUUAGUUAGGUGAAAAAAG	520
257	UUCACCUAACUAAA	521	UUAAACAUUUUUAGUUAGGUGAAAA	522
258	UCACCUAACUAAA	523	UUUAAACAUUUUUAGUUAGGUGAAA	524
259	CACCUAACUAAA	525	CUUUAAACAUUUUUAGUUAGGUGAA	526
260	ACCUAACUAAA	527	UCUUUUAAACAUUUUUAGUUAGGUGA	528
261	CCUAAACUAAA	529	CUCUUUUAAACAUUUUUAGUUAGGUG	530
262	CUAAACUAAA	531	ACUCUUUUAAACAUUUUUAGUUAGGU	532
263	UAAACUAAA	533	AACUCUUUUAAACAUUUUUAGUUAGG	534
264	AACUAAA	535	AAACUCUUUUAAACAUUUUUAGUUAG	536
265	ACUAAA	537	AAACUCUUUUAAACAUUUUUAGUUAG	538
266	CUAAA	539	CAAAACUCUUUUAAACAUUUUUAGUU	540
267	UAAA	541	ACAAAACUCUUUUAAACAUUUUUAGU	542
268	AAGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU	543	CCUUACAUUUUUUUUUUUUUUUUUUU	544
269	GUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU	545	GCUUCCUUACAUUUUUUUUUUUUUUU	546
270	UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU	547	CGCUUCCUUACAUUUUUUUUUUUUUUU	548
271	UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU	549	ACGCUUCCUUACAUUUUUUUUUUUUUUU	550
272	UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU	551	AACGCUUCCUUACAUUUUUUUUUUUUUUU	552
273	UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU	553	CAACGCUUCCUUACAUUUUUUUUUUUUUUU	554
274	UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU	555	ACAACGCUUCCUUACAUUUUUUUUUUUUUUU	556
275	AUGUAAAGGAAGCGUUGUUUACCUGUU	557	AACAGGUAAACACGCUUCCUUUACAUUU	558
276	UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU	559	UCUCACUGAUUUCACAUUUUUUUUUUUUUUU	560

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

277	UUUGUAUUUAUGUGAAUCAGAGAGAU	561	AUCUCACUGAUUUCACAUAAUACAAAAU	562
278	UUGUAUUUAUGUGAAUCAGAGAGAGUG	563	CAUCUCACUGAUUUCACAUAAUACAAAA	564
279	UGUAUUUAUGUGAAUCAGAGAGAGUGU	565	ACAUCUCACUGAUUUCACAUAAUACAAA	566
280	GUUAUUUAUGUGAAUCAGAGAGAGUGUU	567	AACAUCUCACUGAUUUCACAUAAUACAA	568
281	UAUUUAUGUGAAUCAGAGAGAGAGUUUA	569	UAAACAUCUCACUGAUUUCACAUAAUACA	570
282	AUUUAUGUGAAUCAGAGAGAGAGUUUAG	571	CUAACAUCUCACUGAUUUCACAUAAUAC	572
283	UUUAUGUGAAUCAGAGAGAGAGUUUAGU	573	ACUAACAUCUCACUGAUUUCACAUAAUA	574
284	UAUGUGAAUCAGAGAGAGAGUUUAGUA	575	UACUAACAUCUCACUGAUUUCACAUAAU	576
285	AUGUGAAUCAGAGAGAGAGUUUAGUAG	577	CUACUAACAUCUCACUGAUUUCACAUAA	578
286	UGUGAAUCAGAGAGAGAGUUUAGUAGA	579	UCUAACUAACAUCUCACUGAUUUCACAU	580
287	GUGAAUCAGAGAGAGAGUUUAGUAGAA	581	UUCUAACAACAUCUCACUGAUUUCACAU	582
288	GUGAGAGUUUAGUAGAAUUAAGCCUU	583	AAGGCUUAUUCUACUAAACAUCUCACUG	584
289	UUUUCUAUUUAUGCAUUUUGAGUACA	585	UGUACUCAAAUGCAUAAAUAGAAAAA	586
290	UUUCUAUUUAUGCAUUUUGAGUACAG	587	CUGUACUCAAAUGCAUAAAUAGAAAAA	588
291	UUCUAUUUAUGCAUUUUGAGUACAGT	589	ACUGUACUCAAAUGCAUAAAUAGAAAA	590
292	CUAUUUAUGCAUUUUGAGUACAGUAC	591	GUACUGUACUCAAAUGCAUAAAUAGAA	592
293	UGCUCAAACUGUUAAAUUUUGGAAA	593	UUUCCAAACAUUUAAACAGUUUGAGCACA	594
294	GCUCAAACUGUUAAAUUUUGGAAAA	595	UUUCCAAACAUUUAAACAGUUUGAGCAC	596
295	CUCAACUGUUAAAUUUUGGAAAAAG	597	CUUUUCCAAACAUUUAAACAGUUUGAGCA	598
296	UCAAACUGUUAAAUUUUGGAAAAAGA	599	UCUUUUCCAAACAUUUAAACAGUUUGAGC	600
297	CAACUGUUAAAUUUUGGAAAAAGAA	601	UUCUUUUCCAAACAUUUAAACAGUUUGAG	602
298	AAACUGUUAAAUUUUGGAAAAAGAAA	603	UUUCUUUUCCAAACAUUUAAACAGUUUGA	604
299	AACUGUUAAAUUUUGGAAAAAGAAAG	605	CUUUCUUUUCCAAACAUUUAAACAGUUUG	606
300	ACUGUUAAAUUUUGGAAAAAGAAAGA	607	UCUUUCUUUUCCAAACAUUUAAACAGUUU	608
301	CUGUUAAAUUUUGGAAAAAGAAAGAT	609	AUCUUUCUUUUCCAAACAUUUAAACAGUU	610
302	UGUUAAAUUUUGGAAAAAGAAAGATA	611	UAUCUUUCUUUUCCAAACAUUUAAACAGU	612
303	GUUAAAUUUUGGAAAAAGAAAGAUAC	613	GUUUCUUUCUUUUCCAAACAUUUAAACAG	614
304	UUAAAUUUUGGAAAAAGAAAGAUACA	615	UGUAUCUUUCUUUUCCAAACAUUUAAACA	616

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

305	UAA AUGUUGGAAAAAGAAAGAUACAA	617	UUGUAUCUUUUCUUUUUCCAAACAUUUAAC	618
306	GCACUUGACUGAGAAAGACAGACCT	619	AGGUCUCUGUCUUUCUCAGUCAAGUGCUU	620
307	GAGAAAAAGAGGCUACUUGUGAAAAAT	621	AUUUUCACAAAGUAGCCUCUUUUUCUCAA	622
308	AGAAAAAGAGGCUACUUGUGAAAAATA	623	UAUUUUCACAAAGUAGCCUCUUUUUCUCA	624
309	GAAAAGAGGCUACUUGUGAAAAAUAA	625	UAUUUUCACAAAGUAGCCUCUUUUUCUC	626
310	AAAAGAGGCUACUUGUGAAAAAUAAAT	627	AUUUUUUUCACAAAGUAGCCUCUUUUUCU	628
311	AAAAGAGGCUACUUGUGAAAAAUAAATG	629	CAUUUUUUUCACAAAGUAGCCUCUUUUUC	630
312	AAGAGGCUACUUGUGAAAAAUAAUGA	631	UCAUUUUUUUCACAAAGUAGCCUCUUUU	632
313	AGAGGCUACUUGUGAAAAAUAAUGAG	633	CUCAUUUUUUUCACAAAGUAGCCUCUUU	634
314	GAGGCUACUUGUGAAAAAUAAUGAGC	635	GCUCAUUUUUUUCACAAAGUAGCCUCUU	636
315	GGCUACUUGUGAAAAAUAAUGAGCCC	637	GGGCUCAUUUUUUUCACAAAGUAGCCUC	638
316	CUACUUGUGAAAAAUAAUGAGCCCC	639	GGGGCUCAUUUUUUUUCACAAAGUAGCC	640
317	UGAACUGGCCUUCUUUACAUCUUGAG	641	CUCAAGUUGUAGAAGGCAGGUUCAA	642
318	AAAGUUACAAGUUUCUUUUUCCCAAG	643	CUUGGGAAAAAGAAAACUUUGUACUUUCC	644
319	AAGUUACAAGUUUCUUUUUCCCAAGT	645	ACUUGGGAAAAAGAAAACUUUGUACUUUC	646
320	AGUUACAAGUUUCUUUUUCCCAAGTT	647	AACUUGGGAAAAAGAAAACUUUGUACUUU	648
321	AGUUUCUUUUUCCCAAGUUUCCCAAGT	649	ACUGGGAAACUUUGGGGAAAAGAAACUUG	650
322	CAACAGUAUUUUUUAUAUACCAGTA	651	UACUGGUUAUUAGAAAUAUACUGUUGGC	652
323	AACAGUAUUUUUUAUAUACCAGUAT	653	AUACUGGUUAUUAGAAAUAUACUGUUGG	654
324	ACAGUAUUUUUUAUAUACCAGUATA	655	UAUACUGGUUAUUAGAAAUAUACUGUUG	656
325	CAGUAUUUUUUAUAUACCAGUAUAT	657	AUAUACUGGUUAUUAGAAAUAUACUGUU	658
326	UUUGUAUUUGUUAUCAGGAAAAAAATA	659	UAUUUUUUCCUGAUUAACAAUACACAAUA	660
327	UGUGAUUGUUAUCAGGAAAAAAAUAT	661	AUAUUUUUUCCUGAUUAACAAUACACAAU	662
328	GUGAUUGUUAUCAGGAAAAAAAUATA	663	UAUAUUUUUUCCUGAUUAACAAUACACAA	664
329	UGAUUGUUAUCAGGAAAAAAAUUAT	665	AUAUAUUUUUUCCUGAUUAACAAUACACA	666
330	GAUUGUUAUCAGGAAAAAAAUUATT	667	AUAUAUUUUUUCCUGAUUAACAAUACAC	668
331	AUUGUUAUCAGGAAAAAAAUUAUTA	669	UAUAUAUUUUUUCCUGAUUAACAAUCA	670
332	UUUGUUAUCAGGAAAAAAAUUAUUA	671	UUAUAUAUUUUUUCCUGAUUAACAAUUC	672

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

333	UGUUAUCAGGAAAAAAUAUAUAAA	673	UUUAAUAUUUUUUUUUCCUGAUAACAA	674
334	GUUAUCAGGAAAAAAUAUAUAAAT	675	AUUAAUAUAUUUUUUUUUCCUGAUAACAA	676
335	UUAUCAGGAAAAAAUAUAUAAATG	677	CAUUAAUAUAUUUUUUUUUCCUGAUAAACA	678
336	UAUCAGGAAAAAAUAUAUAAUUGG	679	CCAUUAAUAUAUUUUUUUUUCCUGAUAAAC	680
337	AUCAGGAAAAAAUAUAUAAUUGGC	681	GCCAUUAAUAUAUUUUUUUUUCCUGAUAA	682
338	AGGAAAAAAUAUAUAAUUGGCUGA	683	UCAGCCAUUAAUAUAUUUUUUUCCUGA	684
339	GGAAAAAAUAUAUAAUUGGCUGAT	685	AUCAGCCAUUAAUAUAUUUUUUUCCUG	686
340	GAAAAAAUAUAUAAUUGGCUGATA	687	UAUCAGCCAUUAAUAUAUUUUUUUCCU	688
341	AAAAAAUAUAUAAUUGGCUGAUAG	689	CUAUCAGCCAUUAAUAUAUUUUUUUCC	690
342	UAUUUCUUUCUGCUUUUAAATAAT	691	AAUUUUAAAGCAGAGAAAGAAUACG	692
343	AUUUCUUUCUGCUUUUAAATAUT	693	UAAUUUUAAAGCAGAGAAAGAAUAC	694
344	UCUUUCUGCUUUUAAATAUUAUCA	695	UGAAUAUUUUUUAAAGCAGAGAAAGAA	696
345	CUUUUCUGCUUUUAAATAUUAUCAG	697	CUGAAUAUUUUUUAAAGCAGAGAAAGAA	698
346	UUUCUGCUUUUAAATAUUAUUCAGG	699	CCUGAAUAUUUUUUAAAGCAGAGAAAGAA	700
347	CUACUAAAAACACAAAAUUUAGCCA	701	UGGCUAAUUUUUGUGUUUUUAGUAGAG	702
348	CAAGAUAGGAAAUUCAGGAAGUGTA	703	UACACUCCUGAUUUCCUUAUCUUGAU	704
349	AAGAUAGGAAAUUCAGGAAGUGUAA	705	UUACACUCCUGAUUUCCUUAUCUUGA	706
350	AGAUAGGAAAUUCAGGAAGUGUAAT	707	AUUACACUCCUGAUUUCCUUAUCUUG	708
351	GAUAGGAAAUUCAGGAAGUGUAATA	709	UAUUACACUCCUGAUUUCCUUAUCUU	710
352	AUAGGAAAUUCAGGAAGUGUAUAT	711	AUAUUACACUCCUGAUUUCCUUAUCU	712
353	UAAGGAAAUUCAGGAAGUGUAUATT	713	AAUAUUACACUCCUGAUUUCCUUAUC	714
354	AAGGAAAUUCAGGAAGUGUAUAUTC	715	GAAUAUUACACUCCUGAUUUCCUUAU	716
355	AGGAAAUUCAGGAAGUGUAUAUUCT	717	AGAAUAUUACACUCCUGAUUUCCUUA	718
356	GGAAAUUCAGGAAGUGUAUAUUCTT	719	AAGAAUAUUACACUCCUGAUUUCCU	720
357	GAAAUUCAGGAAGUGUAUAUUCUTA	721	UAGAAUAUUACACUCCUGAUUUCCU	722
358	CUAUGAAUGCAUUCUUAUUUCUUCT	723	AGAAGAAUAAGAAUGCAUUCUAGGC	724
359	UAUGAAUGCAUUCUUAUUUCUUCTT	725	AAGAAGAAUAAGAAUGCAUUCUAGG	726
360	CUACCACACCCAGCUAGUUUUUUTT	727	AAAAAAACUAGCUGGGUGUGGUAGUG	728

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

361	CCACACCCAGCUAGUUUUUUUUUGT	729	ACAAAAAAACUAGCUGGGUGUGGUA	730
362	CACACCCAGCUAGUUUUUUUUUGTA	731	UACAAAAAAACUAGCUGGGUGUGGU	732
363	GCUAGGAAUACAGGUGUGAGCUACC	733	GGUAGCUCACACCCUGUAAUCCUAGCAC	734
364	CUAGGAUUACAGGUGUGAGCUACCA	735	UGGUAGCUCACACCCUGUAAUCCUAGCA	736
365	CCAUGCCUGGUCACCAUUCUUCAT	737	AUGAAGAAUUGUGGACCAAGGCAUGGUA	738
366	UGCAGAGUAUGAGCCUGAUUUUUGTT	739	AACAAAAUCAGGCUCAUACUCUGCACU	740
367	GCAGAGUAUGAGCCUGAUUUUUGUTT	741	AAACAAAAUCAGGCUCAUACUCUGCAC	742
368	CAGAGUAUGAGCCUGAUUUUUGUUTA	743	UAAACAAAAUCAGGCUCAUACUCUGCA	744
369	AGAGUAUGAGCCUGAUUUUUGUUAA	745	UUAAACAAAAUCAGGCUCAUACUCUGC	746
370	GAGUAUGAGCCUGAUUUUUGUUAAA	747	UUUAAACAAAAUCAGGCUCAUACUCUG	748
371	GGGUGAAACCCCAUCUCUACUAAAA	749	UUUUAAGUAGAGAUUGGGUUUUCACCCAG	750
372	GUGAAACCCCAUCUCUACUAAAAAA	751	UUUUUUAAGUAGAGAUUGGGUUUUCACCC	752
373	UGAAACCCCAUCUCUACUAAAAAAT	753	AUUUUUUAAGUAGAGAUUGGGUUUUCACC	754
374	GAAACCCCAUCUCUACUAAAAAATG	755	CAUUUUUUAAGUAGAGAUUGGGUUUUCAC	756
375	AAACCCCAUCUCUACUAAAAAAUUGC	757	GCAUUUUUUAAGUAGAGAUUGGGUUUUC	758
376	AACCCCAUCUCUACUAAAAAAUUGCA	759	UGCAUUUUUUAAGUAGAGAUUGGGUUUUC	760
377	CCCAUCUCUACUACUAAAAAAUUGCA	761	UUUUGCAUUUUUUAAGUAGAGAUUGGGGU	762
378	AUCAAAACCCUUAUGGCAGACUGTT	763	AACAGUCUGCCAUAAAGGUUUUUGAUUAU	764
379	UAUUUUUAUUGUCUGUCUUAUAUGT	765	ACAUAUAAGCACGACAAUAAUAAUACA	766
380	GUGUUGCCCAAGUUUUUAUUGGUGAA	767	UUCACCAUAGAAACUUUGGGCAACACAU	768
381	GCCCAAGUUUUUAUUGGUGAACGGTA	769	UACCGUUCACCAUAGAAACUUUGGGCAA	770
382	CCCAAGUUUUUAUUGGUGAACGGUAT	771	AUACCGUUCACCAUAGAAACUUUGGGCA	772
383	ACUUUCAGCAUGAGAAAAUAAACUCC	773	GGAGUUUAUUUUCUACUAGCUGAAAGUGA	774
384	CUUUCAGCAUGAGAAAAUAAACUCCT	775	AGGAGUUUAUUUUCUACUAGCUGAAAGUG	776

【0211】

*in vitro*細胞ベースのアッセイ：PNPLA3発現を阻害する表1に記載の384個のDsiRNAの各々の能力は、*in vitro*細胞ベースのアッセイを用いて決定される。さらに、DsiRNAのパッセンジャー鎖及びガイド鎖のヌクレオチド配列は、修飾ヌクレオチド及びホスホロチオエート結合の独特なパターンを有する（例えば、図2を参照のこと）。簡単に説明すると、PNPLA3を安定的に発現しているHuH-7ヒト肝臓細胞に、マルチウェル細胞培養プレートの別個のウェル内で各DsiRNA（0.5 nM）をトランスフェクトする。細胞は、トランスフェクション後24時間維持され、次いで、トランスフェクトされた細胞からの残存したPNPLA3 mRNAのレベ

ルを、T A Q M A N（登録商標）ベースのq P C Rアッセイを使用して決定する。2つのq P C Rアッセイ、3'アッセイと5'アッセイを使用して、それぞれH E Xプローブ及びF A Mプローブによって測定されるm R N Aレベルを決定する。

【0212】

D s i R N Aを用いたH u H - 7細胞ベースのアッセイの結果を表2に示す。表2は、ヒト及びサルのP N P L A 3 m R N Aに相補的（「ダブルコモン」）なガイド鎖を有する384個のD s i R N Aを用いたH u H - 7細胞ベースのアッセイの結果を示す。陰性対照と比較した場合に、細胞中に残存するP N P L A 3 m R N Aが30%以下となるダブルコモンD s i R N Aのトランスフェクションは、候補P N P L A 3発現阻害剤（本明細書では「ヒット」と称する）と考えられる。

10

【表2-1】

表2：H u H - 7細胞におけるダブルコモンD s i R N A P N P L A 3ノックダウン、0.5 nMで24時間の5'及び3'アッセイでのm R N A残存率（%）（H P R T 1及びS F R S 9対モック対照に対して正規化）。

DsiRNA	PNPLA3-F495		PNPLA3-F595		平均	
	残存率(%)	SEM(%)	残存率(%)	SEM(%)	平均残存率(%)	平均SEM(%)
1	--	--	41.276	5.253	41.2760	5.2530
2	24.048	5.091	33.293	8.521	28.6705	6.8060
3	23.686	3.496	36.027	2.441	29.8565	2.9685
4	20.851	2.728	31.34	4.013	26.0955	3.3705
5	19.609	4.442	30.014	4.678	24.8115	4.5600
6	17.737	2.25	38.518	5.495	28.1275	3.8725
7	42.296	6.654	--	--	42.2960	6.6540
8	30.019	2.843	35.275	5.401	32.6470	4.1220
9	107.259	15.824	77.986	22.381	92.6225	19.1025
10	69.476	36.895	83.554	28.116	76.5150	32.5055
11	39.447	10.162	31.949	3.604	35.6980	6.8830
12	--	--	31.418	19.31	31.4180	19.3100
13	82.71	31.376	81.104	20.936	81.9070	26.1560
14	35.657	4.964	54.326	6.388	44.9915	5.6760
15	32.849	4.61	28.693	2.08	30.7710	3.3450
16	--	--	--	--	--	--
17	--	--	38.503	11.845	38.5030	11.8450

20

30

40

50

【表 2 - 2】

18	35.771	6.677	53.554	4.637	44.6625	5.6570
19	13.754	5.708	23.172	6.037	18.4630	5.8725
20	30.11	15.649	40.907	11.249	35.5085	13.4490
21	29.368	4.354	51.409	11.578	40.3885	7.9660
22	55.824	19.324	56.734	15.375	56.2790	17.3495
23	27.853	4.585	30.09	5.153	28.9715	4.8690
24	38.262	20.656	42.106	12.679	40.1840	16.6675
25	27.359	2.988	33.97	4.654	30.6645	3.8210
26	34.444	22.868	75.891	39.63	55.1675	31.2490
27	52.207	13.773	37.602	4.715	44.9045	9.2440
28	27.654	4.589	26.822	3.115	27.2380	3.8520
29	40.199	5.272	35.055	4.257	37.6270	4.7645
30	27.071	6.617	27.672	4.172	27.3715	5.3945
31	26.453	4.251	31.149	2.751	28.8010	3.5010
32	44.932	8.656	32.93	3.5	38.9310	6.0780
33	97.873	67.085	132.571	104.973	115.2220	86.0290
34	27.054	5.653	44.814	11.339	35.9340	8.4960
35	178.389	145.305	220.361	218.004	199.3750	181.6545
36	22.973	7.112	39.55	6.188	31.2615	6.6500
37	32.844	4.1	40.917	5.782	36.8805	4.9410
38	36.642	13.921	34.387	13.321	35.5145	13.6210
39	43.801	18.504	54.98	32.264	49.3905	25.3840
40	38.178	18.519	103.356	40.968	70.7670	29.7435
41	33.309	13.99	36.814	10.58	35.0615	12.2850
42	25.27	4.156	26.624	4.591	25.9470	4.3735
43	22.02	2.478	39.928	6.08	30.9740	4.2790
44	19.086	1.83	28.238	2.134	23.6620	1.9820
45	60.907	30.543	77.064	28.815	68.9855	29.6790
46	32.715	4.298	45.502	4.177	39.1085	4.2375
47	32.36	7.13	50.54	6.722	41.4500	6.9260
48	28.239	8.334	52.43	10.568	40.3345	9.4510
49	49.22	7.374	44.676	7.588	46.9480	7.4810
50	64.843	20.454	53.307	13.88	59.0750	17.1670
51	31.516	10.842	28.143	3.648	29.8295	7.2450
52	38.404	7.542	29.373	4.595	33.8885	6.0685
53	55.094	5.175	65.67	8.678	60.3820	6.9265
54	56.104	4.672	48.547	3.664	52.3255	4.1680
55	78.803	6.549	50.57	4.167	64.6865	5.3580
56	56.816	6.257	42.303	4.046	49.5595	5.1515
57	22.321	1.477	24.024	1.797	23.1725	1.6370
58	42.104	8.901	86.02	10.205	64.0620	9.5530
59	37.617	4.933	41.69	3.548	39.6535	4.2405
60	49.219	7.084	45.388	4.609	47.3035	5.8465
61	28.515	4.427	34.695	4.696	31.6050	4.5615
62	24.048	2.942	27.275	2.209	25.6615	2.5755
63	33.399	2.377	34.226	3.995	33.8125	3.1860

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

64	17.981	2.846	34.171	6.769	26.0760	4.8075
65	27.426	1.916	31.928	4.955	29.6770	3.4355
66	26.094	3.248	23.97	3.488	25.0320	3.3680
67	21.158	2.466	24.938	2.599	23.0480	2.5325
68	35.62	4.572	34.261	2.97	34.9405	3.7710
69	21.882	3.332	33.373	3.622	27.6275	3.4770
70	40.405	4.812	42.552	4.601	41.4785	4.7065
71	22.1	2.422	34.351	2.553	28.2255	2.4875
72	33.555	4.796	36.455	3.012	35.0050	3.9040
73	25.822	3.189	34.328	2.337	30.0750	2.7630
74	35.156	8.593	42.12	6.588	38.6380	7.5905
75	30.278	2.948	39.251	2.5	34.7645	2.7240
76	54.252	11.633	55.948	7.739	55.1000	9.6860
77	32.7	2.948	32.575	2.223	32.6375	2.5855
78	47.513	9.443	41.285	5.205	44.3990	7.3240
79	27.208	6.712	30.186	2.302	28.6970	4.5070
80	41.53	8.596	40.294	7.195	40.9120	7.8955
81	24.351	5.957	30.338	1.908	27.3445	3.9325
82	32.801	2.291	36.67	2.213	34.7355	2.2520
83	24.892	2.701	31.062	3.006	27.9770	2.8535
84	37.631	5.376	33.714	3.496	35.6725	4.4360
85	36.987	1.676	39.783	1.568	38.3850	1.6220
86	54.723	3.207	55.297	3.214	55.0100	3.2105
87	77.564	4.28	69.537	3.448	73.5505	3.8640
88	52.849	5.817	56.297	6.566	54.5730	6.1915
89	26.699	2.653	41.509	3.837	34.1040	3.2450
90	30.182	4.019	42.498	2.662	36.3400	3.3405
91	25.266	4.57	27.045	2.857	26.1555	3.7135
92	26.577	3.612	30.034	2.501	28.3055	3.0565
93	26.538	2.286	34	2.564	30.2690	2.4250
94	48.767	5.695	30.921	2.911	39.8440	4.3030
95	30.369	4.104	32.567	4.019	31.4680	4.0615
96	33.205	8.907	38.475	5.665	35.8400	7.2860
97	14.726	1.561	11.303	0.555	13.0145	1.0580
98	22.478	4.813	16.728	2.957	19.6030	3.8850
99	18.627	2.295	16.015	1.822	17.3210	2.0585
100	13.055	2.262	11.896	1.013	12.4755	1.6375
101	15.753	2.573	11.243	0.971	13.4980	1.7720
102	24.287	1.728	15.82	0.749	20.0535	1.2385
103	17.645	3.371	10.338	1.306	13.9915	2.3385
104	22.114	6.098	12.625	2.184	17.3695	4.1410
105	33.791	5.469	18.178	2.526	25.9845	3.9975
106	34.826	4.934	16.945	1.304	25.8855	3.1190
107	25.682	1.01	13.707	0.505	19.6945	0.7575
108	23.086	1.758	12.884	1.012	17.9850	1.3850
109	20.041	3.132	10.126	1.13	15.0835	2.1310

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

110	28.606	2.003	13.448	0.804	21.0270	1.4035
111	43.662	4.981	20.448	1.281	32.0550	3.1310
112	20.181	1.863	12.302	1.629	16.2415	1.7460
113	20.934	6.186	15.977	2.091	18.4555	4.1385
114	38.491	7.949	23.525	4.479	31.0080	6.2140
115	21.566	1.511	14.963	0.928	18.2645	1.2195
116	18.051	1.808	11.863	1.114	14.9570	1.4610
117	15.962	2.707	11.739	0.976	13.8505	1.8415
118	37.771	4.761	25.737	2.365	31.7540	3.5630
119	47.032	11.179	22.511	4.506	34.7715	7.8425
120	66.607	3.571	32.035	2.004	49.3210	2.7875
121	35.025	9.645	15.594	4.295	25.3095	6.9700
122	33.49	9.414	14.094	2.996	23.7920	6.2050
123	27.725	6.288	15.172	2.581	21.4485	4.4345
124	29.415	3.434	10.892	1.452	20.1535	2.4430
125	21.307	2.786	12.129	1.254	16.7180	2.0200
126	26.243	4.681	8.668	1.375	17.4555	3.0280
127	27.085	4.693	10.576	1.527	18.8305	3.1100
128	20.768	4.12	12.92	2.463	16.8440	3.2915
129	18.319	1.349	13.094	1.028	15.7065	1.1885
130	28.795	2.276	15.029	1.164	21.9120	1.7200
131	17.799	2.265	12.145	0.808	14.9720	1.5365
132	27.693	7.219	12.343	1.574	20.0180	4.3965
133	24.005	2.76	13.061	0.765	18.5330	1.7625
134	21.903	3.009	11.031	1.763	16.4670	2.3860
135	14.058	1.645	10.457	1.234	12.2575	1.4395
136	15.21	4.068	12.22	0.846	13.7150	2.4570
137	21.482	3.191	15.113	1.482	18.2975	2.3365
138	24.386	4.677	13.694	1.354	19.0400	3.0155
139	26.608	4.511	17.112	1.574	21.8600	3.0425
140	32.503	3.692	20.895	3.738	26.6990	3.7150
141	23.794	1.508	16.334	1.555	20.0640	1.5315
142	31.213	7.279	15.566	3.053	23.3895	5.1660
143	27.265	4.596	18.117	2.525	22.6910	3.5605
144	36.408	5.816	22.612	3.627	29.5100	4.7215
145	57.79	8.838	24.119	3.876	40.9545	6.3570
146	49.794	6.232	59.38	7.58	54.5870	6.9060
147	47.063	10.454	33.805	4.167	40.4340	7.3105
148	37.932	3.753	30.31	3.198	34.1210	3.4755
149	61.573	12.448	30.541	3.873	46.0570	8.1605
150	58.524	6.231	39.629	3.33	49.0765	4.7805
151	43.03	4.916	21.046	2.885	32.0380	3.9005
152	44.872	8.77	21.007	2.636	32.9395	5.7030
153	40.396	5.688	22.825	2.132	31.6105	3.9100
154	65.539	13.255	45.417	6.461	55.4780	9.8580
155	48.703	9.937	31.374	2.867	40.0385	6.4020

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

156	37.181	4.937	29.617	2.937	33.3990	3.9370
157	35.186	4.535	17.878	1.581	26.5320	3.0580
158	51.661	2.695	33.002	1.991	42.3315	2.3430
159	30.77	4.109	19.233	1.542	25.0015	2.8255
160	36.094	3.542	17.974	1.657	27.0340	2.5995
161	35.409	2.366	33.483	2.737	34.4460	2.5515
162	33.433	2.074	26.398	3.543	29.9155	2.8085
163	42.491	4.39	22.276	1.604	32.3835	2.9970
164	33.078	3.228	32.84	3.386	32.9590	3.3070
165	45.275	3.204	39.092	3.755	42.1835	3.4795
166	29.602	1.738	24.219	1.898	26.9105	1.8180
167	27.784	3.443	22.843	1.792	25.3135	2.6175
168	74.683	10.617	49.732	3.286	62.2075	6.9515
169	48.336	4.662	44.463	3.058	46.3995	3.8600
170	50.128	9.574	41.486	4.115	45.8070	6.8445
171	47.25	9.041	37.456	4.455	42.3530	6.7480
172	53.153	7.175	30.582	6.503	41.8675	6.8390
173	39.084	6.244	25.727	2.191	32.4055	4.2175
174	45.005	1.875	33.581	2.379	39.2930	2.1270
175	47.646	6.625	26.629	4.836	37.1375	5.7305
176	55.395	7.326	34.511	6.658	44.9530	6.9920
177	33.771	3.981	34.434	3.484	34.1025	3.7325
178	67.077	10.657	56.357	7.847	61.7170	9.2520
179	35.008	4.54	28.283	2.932	31.6455	3.7360
180	42.068	3.42	28.527	1.676	35.2975	2.5480
181	40.143	2.884	23.643	3.134	31.8930	3.0090
182	55.98	12.403	27.675	2.591	41.8275	7.4970
183	45.856	4.074	26.554	3.411	36.2050	3.7425
184	47.638	13.905	23.569	4.462	35.6035	9.1835
185	29.627	2.072	28.727	2.788	29.1770	2.4300
186	25.87	1.617	24.308	1.641	25.0890	1.6290
187	28.469	3.789	28.409	2.228	28.4390	3.0085
188	43.256	3.532	29.637	1.678	36.4465	2.6050
189	35.294	2.99	26.036	1.809	30.6650	2.3995
190	41.63	3.818	31.807	1.941	36.7185	2.8795
191	33.432	2.727	26.418	1.23	29.9250	1.9785
192	38.533	3.055	26.167	2.676	32.3500	2.8655
193	52.145	7.633	66.647	7.649	59.3960	7.6410
194	78.674	19.973	77.211	18.407	77.9425	19.1900
195	61.3	14.568	47.323	8.818	54.3115	11.6930
196	82.319	28.729	49.804	10.153	66.0615	19.4410
197	47.078	7.783	46.383	6.365	46.7305	7.0740
198	43.554	13.721	39.919	8.064	41.7365	10.8925
199	40.89	12.488	44.564	5.499	42.7270	8.9935
200	46.423	6.179	34.111	2.888	40.2670	4.5335
201	44.093	8.793	52.982	7.827	48.5375	8.3100

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

202	51.569	12.11	47.774	10.111	49.6715	11.1105
203	39.021	4.874	51.153	5.821	45.0870	5.3475
204	52.055	9.223	31.552	3.951	41.8035	6.5870
205	41.044	5.775	34.923	3.705	37.9835	4.7400
206	31.351	3.687	32.129	2.472	31.7400	3.0795
207	43.82	4.633	28.098	1.853	35.9590	3.2430
208	36.337	6.743	29.077	3.006	32.7070	4.8745
209	36.945	7.059	29.934	3.642	33.4395	5.3505
210	37.592	3.376	37.793	2.909	37.6925	3.1425
211	36.686	3.72	35.615	3.93	36.1505	3.8250
212	36.654	4.758	32.036	2.656	34.3450	3.7070
213	42.177	6.122	31.067	4.128	36.6220	5.1250
214	37.527	8.471	32.699	4.645	35.1130	6.5580
215	37.302	6.865	29.908	3.386	33.6050	5.1255
216	39.019	8.467	28.36	2.817	33.6895	5.6420
217	53.521	13.053	25.512	3.686	39.5165	8.3695
218	41.043	11.011	27.355	5.791	34.1990	8.4010
219	51.988	10.693	31.329	3.319	41.6585	7.0060
220	54.023	6.301	41.112	4.76	47.5675	5.5305
221	58.76	6.462	39.758	2.97	49.2590	4.7160
222	236.787	43.566	243.617	53.774	240.2020	48.6700
223	61.825	6.104	39.095	4.733	50.4600	5.4185
224	60.335	8.345	42.762	5.15	51.5485	6.7475
225	42.422	4.628	33.442	3.115	37.9320	3.8715
226	48.764	5.455	26.922	2.335	37.8430	3.8950
227	57.581	7.579	42.222	4.06	49.9015	5.8195
228	46.242	5.713	32.37	2.362	39.3060	4.0375
229	59.85	6.227	37.452	3.019	48.6510	4.6230
230	42.275	3.602	32.725	2.969	37.5000	3.2855
231	54.799	3.621	33.443	2.238	44.1210	2.9295
232	52.778	5.345	35.823	3.952	44.3005	4.6485
233	54.107	6.101	33.629	3.781	43.8680	4.9410
234	57.658	5.363	42.349	3.414	50.0035	4.3885
235	39.81	6.669	29.299	2.818	34.5545	4.7435
236	49.078	4.885	31.99	2.007	40.5340	3.4460
237	57.23	6.733	36.45	3.148	46.8400	4.9405
238	51.689	4.587	33.588	2.816	42.6385	3.7015
239	44.895	5.883	33.621	3.034	39.2580	4.4585
240	59.327	4.174	43.637	4.972	51.4820	4.5730
241	63.766	13.264	50.677	5.209	57.2215	9.2365
242	66.835	12.5	52.004	7.592	59.4195	10.0460
243	54.29	6.239	38.992	4.219	46.6410	5.2290
244	72.508	13.528	36.851	5.599	54.6795	9.5635
245	65.646	9.098	55.163	6.389	60.4045	7.7435
246	51.051	6.557	46.828	6.46	48.9395	6.5085
247	60.801	6.585	41.571	5.728	51.1860	6.1565

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

248	50.195	6.174	39.365	4.661	44.7800	5.4175
249	37.378	5.543	42.906	6.632	40.1420	6.0875
250	43.321	5.067	30.966	3.133	37.1435	4.1000
251	45.472	4.875	32.346	3.885	38.9090	4.3800
252	43.062	3.621	28.848	2.106	35.9550	2.8635
253	37.701	3.518	25.509	2.268	31.6050	2.8930
254	58.2	18.808	36.005	9.635	47.1025	14.2215
255	31.77	3.926	27.901	4.411	29.8355	4.1685
256	38.708	3.847	36.377	3.262	37.5425	3.5545
257	30.508	3.645	31.26	2.622	30.8840	3.1335
258	44.359	5	34.497	2.636	39.4280	3.8180
259	67.139	7.485	40.465	2.943	53.8020	5.2140
260	66.589	6.837	39.106	3.29	52.8475	5.0635
261	48.322	10.679	26.008	2.39	37.1650	6.5345
262	50.546	4.737	32.219	2.427	41.3825	3.5820
263	59.307	7.82	29.231	2.967	44.2690	5.3935
264	97.302	11.857	53.08	6.094	75.1910	8.9755
265	76.539	14.949	85.905	13.021	81.2220	13.9850
266	57.905	6.615	64.596	7.651	61.2505	7.1330
267	69.77	6.607	53.074	4.276	61.4220	5.4415
268	48.668	10.684	40.916	5.466	44.7920	8.0750
269	47.46	7.531	42.844	4.1	45.1520	5.8155
270	70.579	11.73	61.976	6.502	66.2775	9.1160
271	115.007	12.121	67.306	4.174	91.1565	8.1475
272	82.348	12.571	104.237	16.188	93.2925	14.3795
273	72.215	14.678	53.943	7.425	63.0790	11.0515
274	49.167	8.023	49.69	6.118	49.4285	7.0705
275	41.439	3.584	29.44	2.996	35.4395	3.2900
276	53.402	8.54	50.701	3.872	52.0515	6.2060
277	56.148	3.835	32.342	3.153	44.2450	3.4940
278	67.762	15.057	45.771	7.974	56.7665	11.5155
279	53.393	3.781	31.896	2.753	42.6445	3.2670
280	62.738	14.71	39.414	4.46	51.0760	9.5850
281	40.384	8.034	38.263	3.196	39.3235	5.6150
282	40.763	5.446	40.712	4.898	40.7375	5.1720
283	46.465	10.212	46.647	6.183	46.5560	8.1975
284	38.536	4.547	41.452	2.836	39.9940	3.6915
285	42.301	4.416	43.768	4.259	43.0345	4.3375
286	46.313	8.357	38.798	5.187	42.5555	6.7720
287	50.769	6.505	43.597	4.509	47.1830	5.5070
288	38.562	8.297	37.896	4.33	38.2290	6.3135
289	97.407	9.944	84.032	7.979	90.7195	8.9615
290	96.276	16.596	80.344	14.757	88.3100	15.6765
291	97.306	19.495	65.589	6.382	81.4475	12.9385
292	55.475	9.264	45.599	8.096	50.5370	8.6800
293	62.494	8.981	44.842	6.356	53.6680	7.6685

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

294	64.097	10.104	45.876	4.721	54.9865	7.4125
295	54.142	14.352	44.557	6.065	49.3495	10.2085
296	45.915	5.238	42.595	4.868	44.2550	5.0530
297	52.489	10.839	40.88	3.707	46.6845	7.2730
298	63.515	15.058	48.368	7.137	55.9415	11.0975
299	68.855	5.952	39.142	4.218	53.9985	5.0850
300	41.279	2.923	42.539	2.744	41.9090	2.8335
301	61.222	5.21	35.294	2.489	48.2580	3.8495
302	61.31	7.946	54.541	6.669	57.9255	7.3075
303	72.478	6.439	34.292	3.108	53.3850	4.7735
304	67.572	16.336	42.125	6.87	54.8485	11.6030
305	50.921	8.983	33.358	4.008	42.1395	6.4955
306	57.53	5.6	69.86	6.547	63.6950	6.0735
307	64.026	11.056	39.867	4.008	51.9465	7.5320
308	49.409	3.059	42.979	2.509	46.1940	2.7840
309	54.897	4.814	31.307	1.962	43.1020	3.3880
310	41.554	2.628	37.128	1.841	39.3410	2.2345
311	51.666	8.47	40.257	4.367	45.9615	6.4185
312	49.509	6.575	28.02	4.538	38.7645	5.5565
313	--	--	194.826	68.134	194.8260	68.1340
314	121.989	16.822	138.651	21	130.3200	18.9110
315	80.309	31.932	61.6	21.185	70.9545	26.5585
316	92.927	25.688	67.475	19.158	80.2010	22.4230
317	90.794	26.314	68.783	17.49	79.7885	21.9020
318	78.946	5.722	89.051	5.366	83.9985	5.5440
319	78.528	22.516	68.248	14.662	73.3880	18.5890
320	88.504	27.66	74.364	17.313	81.4340	22.4865
321	80.819	11.586	72.082	9.362	76.4505	10.4740
322	66.905	11.106	59.407	7.519	63.1560	9.3125
323	56.665	7.201	65.996	7.423	61.3305	7.3120
324	58.472	14.789	52.989	6.283	55.7305	10.5360
325	73.835	10.27	45.629	3.865	59.7320	7.0675
326	83.653	12.949	55.705	5.376	69.6790	9.1625
327	48.135	5.765	47.686	2.973	47.9105	4.3690
328	58.846	13.768	64.173	8.7	61.5095	11.2340
329	46.418	3.234	43.86	4.767	45.1390	4.0005
330	48.925	5.8	47.32	5.483	48.1225	5.6415
331	60.81	13.53	36.129	3.04	48.4695	8.2850
332	56.142	10.276	41.861	5.196	49.0015	7.7360
333	57.072	5.485	46.44	1.828	51.7560	3.6565
334	57.031	14.153	47.644	5.986	52.3375	10.0695
335	63.616	8.355	62.766	7.336	63.1910	7.8455
336	61.994	10.795	49.157	4.36	55.5755	7.5775
337	109.966	11.513	73.307	11.438	91.6365	11.4755
338	110.715	15.908	92.237	13.006	101.4760	14.4570
339	75.364	14.03	67.654	10.63	71.5090	12.3300

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

340	109.658	7.631	67.114	6.374	88.3860	7.0025
341	81.366	8.105	61.479	4	71.4225	6.0525
342	64.415	15.53	79.511	24.66	71.9630	20.0950
343	74.24	10.057	46.431	5.731	60.3355	7.8940
344	86.963	13.807	54.298	8.525	70.6305	11.1660
345	71.074	6.207	57.396	6.551	64.2350	6.3790
346	91.626	10.114	74.902	8.206	83.2640	9.1600
347	77.149	8.202	53.758	5.371	65.4535	6.7865
348	80.631	9.944	56.546	8.401	68.5885	9.1725
349	60.505	5.38	37.207	4.379	48.8560	4.8795
350	64.783	11.132	46.827	8.602	55.8050	9.8670
351	70.732	7.768	42.967	3.442	56.8495	5.6050
352	85.716	13.405	56.756	5.896	71.2360	9.6505
353	49.942	6.657	49.317	3.253	49.6295	4.9550
354	38.757	3.56	37.798	2.633	38.2775	3.0965
355	45.029	2.934	38.812	2.665	41.9205	2.7995
356	38.688	3.896	34.3	2.617	36.4940	3.2565
357	52.918	9.736	35.223	3.54	44.0705	6.6380
358	52.294	3.336	44.793	5.552	48.5435	4.4440
359	53.158	3.096	41.327	3.233	47.2425	3.1645
360	103.51	27.753	62.923	11.824	83.2165	19.7885
361	122.759	25.999	106.083	13.134	114.4210	19.5665
362	106.559	19.744	101.161	14.303	103.8600	17.0235
363	109.834	19.943	79.727	14.271	94.7805	17.1070
364	102.297	10.688	78.932	9.566	90.6145	10.1270
365	82.014	8.363	73.591	5.609	77.8025	6.9860
366	67.391	23.514	69.264	11.51	68.3275	17.5120
367	95.165	15.862	42.233	5.102	68.6990	10.4820
368	95.977	20.567	51.602	9.654	73.7895	15.1105
369	65.153	14.652	46.363	7.328	55.7580	10.9900
370	58.571	7.578	50.496	6.145	54.5335	6.8615
371	84.037	13.739	52.431	5.879	68.2340	9.8090
372	67.564	8.585	48.839	4.307	58.2015	6.4460
373	57.82	10.735	38.625	4.956	48.2225	7.8455
374	84.402	27.865	37.659	6.895	61.0305	17.3800
375	72.533	12.7	45.661	5.549	59.0970	9.1245
376	68.34	7.43	44.068	4.428	56.2040	5.9290
377	70.417	6.309	53.79	6.279	62.1035	6.2940
378	61.427	3.64	47.649	2.676	54.5380	3.1580
379	95.519	18.074	57.492	7.143	76.5055	12.6085
380	65.481	5.625	42.825	2.2	54.1530	3.9125
381	59.761	9.824	33.808	2.686	46.7845	6.2550
382	58.179	4.499	36.306	3.105	47.2425	3.8020
383	73.232	3.793	41.961	2.581	57.5965	3.1870
384	69.482	14.129	34.575	5.662	52.0285	9.8955

10

20

30

40

【0213】

これらの結果は、ヒトPNPLA3 mRNAを標的とするように設計されたDsiRNAが、細胞におけるPNPLA3発現を阻害すること（DsiRNAトランスフェクト細胞におけるPNPLA3 mRNA量の低下によって決定される）、及びDsiRNAヒットを含むヌクレオチド配列が、PNPLA3発現を阻害するRNAiオリゴヌクレオチドを生成するために有用であることを示す。さらに、これらの結果は、複数のPNPLA3標的配列がPNPLA3発現のRNAi媒介性阻害に好適であることを示す。

【0214】

*in vivo*での機能

50

実施例 3：in vivoでのPNPLA3発現のRNAiオリゴヌクレオチド阻害

実施例 2 に記載したHuH-7細胞ベースのアッセイでスクリーニングされた384個のDsiRNAのうち、192個のDsiRNAヒット（表3）のヌクレオチド配列を、in vivoでのさらなる評価のために選択する。簡単に説明すると、選択されたDsiRNAのヌクレオチド配列を使用して、36merのセンス（パッセンジャー）鎖及び22merのアンチセンス（ガイド）鎖を有する、ニックの入ったテトラループGalNAcコンジュゲート構造（本明細書では「GalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチド」と呼ぶ）を含む194個の対応するdsRNAiオリゴヌクレオチドを生成する。さらに、GalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドのパッセンジャー鎖及びガイド鎖のヌクレオチド配列は、修飾ヌクレオチド及びホスホロチオエート結合の独特なパターンを有する（例えば、GalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドの一般的な構造及び化学修飾パターンの概略図については、図1を参照のこと）。テトラループの3つのアデノシンヌクレオチドは、それぞれGalNAc部分（CAS番号：14131-60-3）にコンジュゲートしている。

【表 3-1】

表3：GalXC-PNPLA3：192個のGalXC化合物のin vitroスクリーニング。

PNPLA3 オリゴヌクレオチド	パッセンジャー(センス) (配列番号)	ガイド (アンチセンス) (配列番号)	PNPLA3-F495		PNPLA3-F595	
			残存率(%)	SEM(%)	残存率(%)	SEM(%)
1	777	778	47.485	10.196	42.315	9.325
2	779	780	88.393	13.374	74.853	8.613
3	781	782	71.522	13.389	62.163	8.489
4	783	784	48.2	12.808	59.051	15.527
5	785	786	87.111	20.654	74.136	14.422
6	787	788	52.772	4.946	32.37	3.842
7	789	790	60	4.856	56.847	3.105

【表 3 - 2】

8	791	792	89.452	17.034	90.454	16.078
9	793	794	76.773	16.13	58.479	11.665
10	795	796	85.463	9.685	66.419	7.575
11	797	798	108.216	4.243	70.258	3.457
12	799	800	57.964	8.916	47.12	9.746
13	801	802	91.802	15.466	80.834	14.834
14	803	804	108.246	8.747	102.424	9.238
15	805	806	102.556	8.612	91.909	8.507
16	807	808	123.63	8.863	110.429	6.112
17	809	810	70.82	7.935	48.198	3.957
18	811	812	105.252	5.434	76.73	5.427
19	813	814	73.737	7.411	63.414	3.163
20	815	816	53.275	5.084	40.621	3.768
21	817	818	73.13	8.636	54.227	4.991
22	819	820	69.662	5.077	65.603	4.833
23	821	822	115.648	7.396	93.812	6.834
24	823	824	113.539	8.877	95.22	8.13
25	825	826	72.315	22.04	65.007	19.295
26	827	828	52.756	8.42	52.681	4.521
27	829	830	50.002	5.36	45.103	6.461
28	831	832	65.906	5.919	61.42	3.683
29	833	834	85.13	15.786	81.4	13.245
30	835	836	94.2	7.683	92.984	6.53
31	837	838	79.41	9.652	78.856	9.311
32	839	840	110.611	10.798	121.904	11.977
33	841	842	61.132	15.106	54.942	10.832
34	843	844	22.997	2.613	26.894	3.012
35	845	846	69.893	7.912	71.053	6.942
36	847	848	42.209	6.514	37.063	6.765
37	849	850	32.369	6.443	30.326	5.18
38	851	852	98.013	5.195	99.493	5.551
39	853	854	108.745	12.02	109.98	14.348
40	855	856	108.242	5.703	106.183	7.088
41	857	858	62.227	18.716	47.683	7.008
42	859	860	77.369	5.452	72.082	4.805
43	861	862	97.72	6.492	104.918	2.468
44	863	864	95.316	16.953	81.092	8.169
45	865	866	65.563	3.105	63.593	5.933
46	867	868	45.891	2.704	41.178	2.034
47	869	870	70.44	8.4	69.907	11.675
48	871	872	42.793	4.981	41.802	4.578
49	873	874	69.377	12.858	75.563	14.64
50	875	876	94.54	12.65	113.746	13.701
51	877	878	96.644	9.928	88.742	7.236
52	879	880	57.675	7.9	54.023	9.11
53	881	882	45.257	4.671	41.066	8.781

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

54	883	884	64.216	13.821	57.326	9.308
55	885	886	80.64	10.056	83.19	12.71
56	887	888	53.489	6.288	60.359	10.933
57	889	890	43.058	8.468	67.338	7.905
58	891	892	92.209	4.675	88.981	4.725
59	893	894	125.612	12.186	131.574	15.729
60	895	896	56.646	7.227	58.75	7.18
61	897	898	63.963	4.129	64.01	3.511
62	899	900	35.42	4.93	43.575	3.839
63	901	902	80.942	5.673	99.785	7.605
64	903	904	28.438	9.671	41.409	10.949
65	905	906	78.01	12.28	70.329	13.215
66	907	908	63.519	7.735	56.465	6.226
67	909	910	102.482	9.653	86.816	7.212
68	911	912	73.153	6.21	76.354	7.251
69	913	914	115.319	14.233	109.375	11.395
70	915	916	50.507	16.055	61.744	17.75
71	917	918	64.122	18.86	67.106	19.792
72	919	920	45.025	11.057	36.962	8.699
73	921	922	64.691	7.735	70.342	7.008
74	923	924	91.612	17.728	73.763	9.075
75	925	926	30.626	5.128	34.089	2.646
76	927	928	85.724	5.965	98.425	5.178
77	929	930	77.837	24.988	65.493	20.924
78	931	932	66.549	13.96	70.219	13.374
79	933	934	88.812	9.773	93.579	14.174
80	935	936	126.281	13.138	125.405	9.847
81	937	938	33.474	12.471	36.472	7.102
82	939	940	36.521	6.105	36.344	12.791
83	941	942	79.756	28.563	79.725	24.95
84	943	944	91.352	9.565	103.633	12.963
85	945	946	79.374	11.693	88.146	11.711
86	947	948	104.203	12.127	111.907	13.828
87	949	950	78.157	5.154	100.371	7.36
88	951	952	117.96	7.199	130.066	9.106
89	953	954	84.233	7.043	78.918	4.772
90	955	956	70.825	5.146	76.977	8.968
91	957	958	59.621	7.853	65.538	7.22
92	959	960	91.443	6.954	99.109	6.096
93	961	962	46.844	11.633	51.957	9.244
94	963	964	81.508	6.389	87.195	8.633
95	965	966	91.805	8.83	108.782	9.098
96	967	968	96.733	4.922	125.597	5.479
97	969	970	92.658	10.451	110.074	12.159
98	971	972	100.916	7.648	107.715	9.441
99	973	974	108.731	9.204	130.037	11.933

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

100	975	976	80.886	6.51	82.486	5.492
101	977	978	114.601	6.354	125.063	7.668
102	979	980	64.486	7.636	81.933	8.887
103	981	982	48.127	7.673	70.594	9.464
104	983	984	98.266	10.023	125.396	13.292
105	985	986	78.835	8.422	85.896	6.258
106	987	988	65.38	6.01	75.699	5.561
107	989	990	82.332	16.715	110.985	21.204
108	991	992	50.805	3.714	49.059	3.238
109	993	994	82.297	10.387	74.612	6.957
110	995	996	56.254	4.26	51.783	3.569
111	997	998	37.191	3.673	43.781	4.781
112	999	1000	54.832	3.334	45.421	4.277
113	1001	1002	24.729	2.434	22.466	2.637
114	1003	1004	34.923	6.177	40.356	5.286
115	1005	1006	42.682	3.081	57.453	2.391
116	1007	1008	30.325	3.011	34.404	1.82
117	1009	1010	70.118	7.78	89.223	8.905
118	1011	1012	43.339	6.479	44.854	6.904
119	1013	1014	104.192	5.672	110.895	6.371
120	1015	1016	95.131	8.872	108.847	8.363
121	1017	1018	22.097	2.259	25.862	3.07
122	1019	1020	50.635	11.129	59.072	10.096
123	1021	1022	68.368	9.482	90.191	15.479
124	1023	1024	50.658	2.598	62.686	2.149
125	1025	1026	67.692	4.608	104.474	6.486
126	1027	1028	60.169	6.81	103.156	11.309
127	1029	1030	37.137	3.679	49.778	7.312
128	1031	1032	87.29	4.881	127.439	10.802
129	1033	1034	41.409	6.549	47.012	11.236
130	1035	1036	32.213	7.175	43.875	10.706
131	1037	1038	77.807	7.013	109.299	9.799
132	1039	1040	37.026	6.758	49.133	8.307
133	1041	1042	57.723	5.921	70.531	6.977
134	1043	1044	94.403	10.058	130.999	12.973
135	1045	1046	42.258	3.137	56.368	4.699
136	1047	1048	77.667	6.622	106.147	4.946
137	1049	1050	51.002	3.36	62.009	6.073
138	1051	1052	38.522	4.21	43.297	7.219
139	1053	1054	75.103	5.866	115.191	7.77
140	1055	1056	46.405	3.737	57.89	3.035
141	1057	1058	34.308	4.135	44.278	3.532
142	1059	1060	36.66	3.327	48.931	4.389
143	1061	1062	36.323	6.447	50.414	7.284
144	1063	1064	48.346	4.964	69.682	5.951
145	1065	1066	71.349	8.498	63.576	12.402

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

146	1067	1068	66.855	7.354	54.028	10.308
147	1069	1070	58.02	6.725	81.61	6.225
148	1071	1072	46.107	4.599	47.578	5.721
149	1073	1074	79.89	11.647	94.885	12.091
150	1075	1076	51.93	6.887	60.564	5.631
151	1077	1078	67.023	11.379	78.549	9.92
152	1079	1080	69.029	12.304	64.36	9.232
153	1081	1082	56.372	11.395	50.897	6.456
154	1083	1084	54.923	8.02	56.301	7.96
155	1085	1086	47.848	4.993	52.756	4.92
156	1087	1088	72.997	5.423	89.098	8.279
157	1089	1090	49.577	9.222	61.752	9.967
158	1091	1092	57.345	5.967	55.082	5.124
159	1093	1094	49.719	8.465	50.474	6.318
160	1095	1096	66.221	8.527	60.526	6.042
161	1097	1098	59.431	5.38	51.367	4.575
162	1099	1100	44.241	2.416	42.17	2.266
163	1101	1102	67.893	7.786	85.144	7.578
164	1103	1104	54.101	3.156	64.663	5.874
165	1105	1106	74.353	11.203	73.215	11.059
166	1107	1108	91.603	5.407	78.535	4.566
167	1109	1110	86.259	4.861	84.54	5.247
168	1111	1112	100.862	9.39	83.472	3.848
169	1113	1114	64.233	6.416	55.446	5.259
170	1115	1116	82.913	8.265	67.499	6.098
171	1117	1118	63.834	4.157	66.965	7.54
172	1119	1120	87.059	6.502	80.608	3.299
173	1121	1122	52.896	8.619	50.91	8.301
174	1123	1124	89.834	8.687	60.792	7.648
175	1125	1126	56.928	16.722	55.37	13.438
176	1127	1128	91.989	35.495	98.901	26.361
177	1129	1130	78.111	6.12	85.965	5.555
178	1131	1132	81.351	5.528	68.852	4.702
179	1133	1134	82.851	10.171	87.313	8.301
180	1135	1136	94.367	3.317	87.13	5.434
181	1137	1138	108.095	11.973	99.858	9.769
182	1139	1140	95.753	5.346	87.366	6.613
183	1141	1142	88.199	15.408	67.131	13.665
184	1143	1144	102.928	9.669	84.541	9.709
185	1145	1146	48.692	11.647	48.288	10.808
186	1147	1148	84.114	6.361	82.348	3.469
187	1149	1150	89.182	14.563	92.44	12.983
188	1151	1152	85.958	10.066	85.508	8.055
189	1153	1154	56.68	12.506	63.775	15.034
190	1155	1156	77.223	11.068	75.609	8.161
191	1157	1158	85.696	6.162	92.128	6.673
192	1159	1160	50.761	3.422	51.217	2.474

10

20

30

40

【0215】

マウス試験：様々なGalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチド（その一部は表3に列挙する）を、ハイドロダイナミック注入（HDI）マウスモデルで評価する。追加のHDI試験については表4、5、及び6に列挙する。これらのHDI試験では、マウスは、肝細胞においてヒトPNPLA3 mRNAを一過性に発現するように操作される。GalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチド対照（配列番号1165及び1166）をベンチマーク対照として使用する。簡単に説明すると、6～8週齢の雌CD-1マウスを、1mg/kgの用量レベルでGalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドで皮下処理する。3日（72時間）後、ユビキタスサイト

50

メガロウイルス（CMV）プロモーター配列の制御下で完全なヒトPNPLA3遺伝子をコードするDNAプラスミドをマウスにヒドロダイナミック注入する。プラスミドの導入の1日後、肝臓試料を採取する。これらのマウスに由来する全RNAを、PNPLA3 mRNAについてのqRT-PCR分析に供し、同量のPBSのみで処理したマウスと比較する。値は、プラスミドに含まれるNeoR遺伝子を使用して、トランスフェクション効率について正規化する。

【0216】

表4、5、及び6に示されるように、オリゴヌクレオチド処理マウスからの肝臓試料中のPNPLA3 mRNA量の低下によって決定される、PNPLA3発現を阻害された試験したGalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドの数を、PBSで処理されたマウスと比較する。ベンチマークGalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチド対照で処理したマウスの肝臓試料中の平均残存PNPLA3 mRNA率（％）を、PBSで処理したマウスと比較する。表4は、21個のGalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドのうち18個が、対照として使用される参照GalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドよりもPNPLA3発現を大きく阻害することを示している。これらのオリゴヌクレオチドの配列は、修飾パターン及び配列番号と共に表Aに開示される。

【表4】

表4：単回0.5mg/kgのGalXC-PNPLA3の皮下投与、3日HDI、4日HDIクダウン、肝臓qPCRについて開示する

	群																					
動物	PBS	- 1170(参照)	- 643	- 1110	- 1162	- 1170	- 1699	- 1703	- 1708	- 2104	- 2143	- 2155	- 2156	- 2157	- 2163	- 2165	- 2170	- 2195	- 2200	- 2204	- 2205	- 2210
1	105.7	96.7	78.2		69.2	76.5	65.0	41.6	68.1	56.7	82.5	60.7	63.1	104.4	41.1	93.9	66.8	91.3	144.7	76.6	57.0	64.5
2	104.5	66.6	101.7	88.0	72.0	89.3	82.9	81.8	98.1	69.3	61.6	81.5	76.4	81.6	31.0	50.7	48.1	57.0	109.8	77.0	33.9	
3	89.9	115.5	96.8	99.7	54.2	23.3	53.0	46.5	85.6	41.6	77.7	70.0	80.5	123.1	30.8	36.6	47.8	28.7	87.5	104.5	26.8	58.7
4	99.9	57.1	64.1	92.2	84.4	26.7	69.6	48.6	61.8	29.3	92.5	81.0	83.0	107.6	36.3	52.3	46.8	56.0	102.6	64.1	41.6	60.3
5		107.2	64.2	70.4	118.2	75.0	39.4	63.4	39.7	35.5	89.1	61.2	42.4	153.9	50.1	23.5	89.2	48.6	84.1	173.5	36.6	83.0
平均	100.0	88.6	81.0	87.6	79.6	58.1	62.0	56.4	70.6	46.5	80.7	70.9	69.1	114.1	37.9	51.4	59.7	56.3	105.7	99.1	39.2	66.6
SE M:	3.6	11.4	7.9	6.2	10.8	13.8	7.4	7.3	10.0	7.3	5.4	4.5	7.5	11.9	3.6	11.8	8.3	10.1	10.8	19.7	5.1	5.6

【0217】

表5及び6は、2つの追加のHDI試験のセットを示し、各セットにおいて18個のGalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドを用い、同じ参照オリゴヌクレオチドを使用した。これらのオリゴヌクレオチドの配列は、修飾パターン及び配列番号

と共に表 B 及び表 C にそれぞれ開示される。

【 0 2 1 8 】

これらの結果に基づいて、10個のGalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドが、非ヒト霊長類（NHP）におけるPNPLA3発現を阻害する能力を評価するために選択される。GalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドは、図1に示すようなパターンの化学修飾ヌクレオチドを有する。

【表5】

表5：単回1mg/kgの皮下投与、投与3日後にHDI、投与4日後に採取について開示する

動物	群																		-2205 (参照)
	PBS	-644	-745	-1126	-1129	-1130	-1143	-1147	-1152	-1229	-1698	-2137	-2138	-2140	-2142	-2144	-2146	-2149	
1		57.2	116.3	35.0	66.3	108.6	41.3	60.4		111.7	60.0	80.2	101.1	39.0	96.0	48.4	53.5		18.1
2	120.1	55.2	121.8	41.0	82.9	68.5		59.3	55.1	80.1	112.9	68.0	69.9	24.1	47.9		78.1		38.9
3	129.1	143.6	82.2	94.9	53.4	91.1	30.0			86.2	71.9	120.8	45.0	41.4	78.2	34.9		23.5	65.7
4	50.8		102.2	57.9	77.6	145.3	34.4	43.4	39.8	101.5	88.7		47.0	41.0	95.5	37.6	47.1	26.2	36.7
5		27.0	114.3	42.3	117.2	125.9	13.9	41.8	64.5	89.1	116.6	44.5	29.1	47.1	54.0	25.5		16.5	38.2
平均	100.0	70.7	107.4	54.2	79.5	107.9	29.9	51.3	53.1	93.7	90.0	78.4	58.4	38.5	74.3	36.6	59.6	22.1	39.5
SEM:	24.8	25.2	7.1	10.9	10.7	13.3	5.8	5.0	7.2	5.7	11.1	16.0	12.5	3.9	10.1	4.7	9.5	2.9	7.6

【表6】

表6：単回1mg/kgの皮下投与、投与3日後にHDI、投与4日後に採取について開示する

動物	群																		-2205(参照)
	PBS	-637	-641	-923	111	112	113	115	115	115	117	154	116	161	169	213	217	22	
1			114.		203.	156.		113.	113.	42.			56.		145.	64.	97.		
2	76.6	7	7	7	78.6	6		101.		99.			79.			28.	13		
3	78.7	4	57.8	4	0	8	1	91.9	4	1	5	3	5	2	6	65.7	4	7.5	34.6
4	133.				150.				113.	25.		203.	44.		132.	44.	50.		
5	111.	119.	198.		166.		121.	114.		44.			44.		179.	35.	90.		
平均	100.	109.	114.	102.	137.	123.		117.	114.	46.		118.	57.		121.	48.	96.		
SE										14.							14.		
M:	13.7	10.8	23.6	12.7	20.9	21.6	20.9	15.2	18.9	7.9	1	20.9	30.1	6.4	16.7	20.6	8.3	2	6.3

【 0 2 1 9 】

表 7 は、表 4、5、及び 6 に開示されている先行する試験及び先行する 3 つの H D I スクリーニングから得られた結果に基づいて、最良の G a l N A c コンジュゲート P N P L A 3 オリゴヌクレオチド（ヒット）を使用した追加の H D I 試験について開示する。この H D I スクリーニングで使したオリゴヌクレオチドの配列は、修飾パターン及び配列番号と共に表 D に開示される。

【表 7】

表 7：単回 1 m g / k g の皮下投与、投与 3 日後の I I D I、投与 4 日後の採取を用いた以前の試験及び 3 つの H D I スクリーニングからのヒットの比較。

		群																						
動物	PB	63	64	-	-	-	-	-	83	112	114	114	115	117	169	169	170	214	214	214	215	219	220	PB
	S	9	4	729	735	743	744	8	6	3	7	2	3	7	9	3	0	4	9	6	5	5	S	
1	98.7	58.8	22.9	114.6	119.1	106.5	94.7	45.3	64.6	24.8	70.5	55.2	26.0	88.2	18.7	44.9	29.4	13.4	32.7	76.2	62.3	36.2	85.1	
2	99.9	62.3	30.7	108.6	85.0	105.4	55.4	48.1	30.4	16.8	24.7	71.6	10.7	53.5	27.3	34.6	22.1	20.4	20.1	56.4	48.8	29.2	127.9	
3	143.0	87.9	10.1	106.3	97.4	76.2	61.1	91.8	39.1	18.4	33.4	50.5	18.2	72.2	43.1	34.3	51.1	31.8	21.1	55.1	31.2	40.9	97.7	
4	115.1	89.6	19.2	99.5	84.0	99.8	56.5	68.5	61.2	26.7	59.3	58.2	10.8	27.8	33.0	22.2	34.2	73.1	17.1	40.8	43.5	30.7	74.6	
5	89.2	91.4	41.1	94.5	105.8	115.0	113.8	48.6	54.6	30.3	47.2	59.8	35.5	25.0	26.1	23.9	19.1	59.8	16.7	62.5	88.6	30.5	68.9	
平均	109.2	78.0	24.8	104.7	98.3	100.6	76.3	60.5	50.0	23.4	47.0	59.1	20.2	53.3	29.6	32.0	31.2	39.7	21.5	58.2	54.9	33.5	90.8	
SE							11.							12.				11.					10.	
M:	9.4	7.2	5.3	3.5	6.6	6.6	9	8.9	6.6	2.5	8.3	3.5	4.7	3	4.1	4.1	5.6	5	2.9	5.7	9.8	2.2	5	

【0 2 2 0】

N H P 試験：表 7 から選択される 1 0 個の G a l N A c コンジュゲート P N P L A 3 オリゴヌクレオチドをカニクイザル（M a c a c a f a s c i c u l a r i s）で評価した。この試験では、N H P の平均体重（約 5 . 4 k g）が対照群と実験群の間で同等になるように、N H P をグループ分けする。各コホートには、2 匹の雄対象と 3 匹の雌対象が含まれる。G a l N A c コンジュゲート P N P L A 3 オリゴヌクレオチドを、試験 0 日目に皮下投与する。血液試料を、試験 - 8 日目、- 5 日目、及び 0 日目に採取し、投与後毎週採取する。超音波ガイド下コアニードル肝生検は、試験 - 7 日目、2 8 日目、及び 5 6 日目に採取する。各時点で、肝生検試料に由来する全 R N A を q R T - P C R 分析に供し、オリゴヌクレオチドで処理したサルの P N P L A 3 m R N A を測定して同等量の P B S で処理したサルと比較する。データを正規化するために、2 つの参照遺伝子、P P I B 及び 1 8 S r R N A の幾何平均に対して測定を行った。表 8（- 7 日目）、表 9（2 8 日目）、及び表 1 0（5 6 日目）に示されるように、G a l N A c コンジュゲート P N P L A 3 オリゴヌクレオチドによる N H P の処理は、P B S で処理された N H P と比較して、オリゴヌクレオチドで処理された N H P 由来の肝臓試料における P N P L A 3 m R N A 量の低下によって決定される肝臓における P N P L A 3 発現を阻害する。評価した全て

の時点で、PNPLA3オリゴヌクレオチド34、81、及び121は、ベンチマークPBSの時間を一致させた対照よりも大幅にPNPLA3発現を阻害する。同じNHP試験から、PNPLA3発現の阻害を、投与前及び週ごとの血液試料から調製した血清中のPNPLA3タンパク質をELISAによって測定することによっても決定する。まとめると、これらの結果は、NHPをGalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドで処理すると、肝臓中のPNPLA3 mRNA量が低下し、同時に血清中のPNPLA3タンパク質量が低下することを実証している。

【0221】

【表8】

表8：NHPにおける選択されたGalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドのー7日目のPNPLA3 mRNAノックダウン。

配列	パッセンジャー (センス) (配列番号)	ガイド (アンチセンス) (配列番号)	時間を一致させたPBSと比較した平均KD率(%)
PBS	--	--	0
644	1220	1221	29
1126	1224	1225	-4.9
1143	1230	1231	43
1147	1232	1233	-2.5
1699	1188	1189	44
1703	1190	1191	28
2140	1244	1245	27
2149	1250	1251	20
1697	1254	1255	5.9
2144	1246	1247	-15

【0222】

【表 9】

表 9：NHPにおける選択されたGalNAcコンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドの28日目のPNPLA3 mRNAノックダウン。

配列	パッセンジャー (センス) (配列番号)	ガイド (アンチセンス) (配列番号)	時間を一致させたPBSと比較した平均KD率(%)	投与前の平均と比較した平均KD率(%)	個々の動物への投与前と比較した平均KD率(%)
PBS	--	--	0	-9.8	-30
644	1220	1221	34	-3	-17
1126	1224	1225	50	48	36
1143	1230	1231	54	11	-0.1
1147	1232	1233	-2.4	-9.8	11
1699	1188	1189	65	32	30
1703	1190	1191	60	39	19
2140	1244	1245	65	47	40
2149	1250	1251	64	51	48
1697	1254	1255	49	40	42
2144	1246	1247	50	53	51

10

20

30

40

50

【表 1 0】

表 1 0：NHPにおける選択されたG a l N A c コンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドの5 6 日目のPNPLA3 mRNAノックダウン。

配列	パッセンジャー (センス) (配列番号)	ガイド (アンチセンス) (配列番号)	時間を一致 させた PBS と比較した 平均 KD 率 (%)	投与前の 平均と比 較した平 均 KD 率 (%)	個々の動 物への投 与前と比 較した平 均 KD 率 (%)
PBS	--	--	0	5	-12
644	1220	1221	46	28	28
1126	1224	1225	39	45	27
1143	1230	1231	35	-9.2	-32
1147	1232	1233	28	34	29
1699	1188	1189	51	18	14
1703	1190	1191	5.5	-24	-45
2140	1244	1245	-34	-73	-100
2149	1250	1251	48	39	36
1697	1254	1255	32	31	31
2144	1246	1247	-9.8	9.7	4.4

【 0 2 2 3】

まとめると、これらの結果は、ヒトPNPLA3 mRNAを標的とするように設計されたG a l N A c コンジュゲートPNPLA3オリゴヌクレオチドが、in vivoでのPNPLA3発現を阻害する（処理動物におけるPNPLA3 mRNA及びPNPLA3タンパク質量の低下によって決定される）ことを示している。

【 0 2 2 4】

配列

以下の核酸配列及び／またはアミノ酸配列は、本開示で言及されており、参照のために以下に提供される。

【 0 2 2 5】

配列番号 1－野生型ヒトPNPLA3（2 7 5 3 b p；NCBI参照配列番号NM_0 2 5 2 2 5. 3）

a g a g a g c g c t t g c g g g c g c c g g g c g g a g c t g c t g c g g a t c
a g g a c c c g a g c c g a t t c c c g a t c c c g a c c c a g a t c c t a a c
c c g c g c c c c c g c c c c g c c g c c g c c g c c a t g t a c g a c g c a g

a g c g c g g c t g g a g c t t g t c c t t c g c g g g c t g c g g c t t c c t
g g g c t t c t a c c a c g t c g g g g c g a c c c g c t g c c t g a g c g a g
c a c g c c c c g c a c c t c c t c c g c g a c g c g c g c a t g t t g t t c g
g c g c t t c g g c c g g g g c g t t g c a c t g c g t c g g c g t c c t c t c
c g g t a t c c c g c t g g a g c a g a c t c t g c a g g t c c t c t c a g a t
c t t g t g c g g a a g g c c a g g a g t c g g a a c a t t g g c a t c t t c c
a t c c a t c c t t c a a c t t a a g c a a g t t c c t c c g a c a g g g t c t
c t g c a a a t g c c t c c c g g c c a a t g t c c a c c a g c t c a t c t c c
g g c a a a a t a g g c a t c t c t c t t a c c a g a g t g t c t g a t g g g g
a a a a c g t t c t g g t g t c t g a c t t t c g g t c c a a a g a c g a a g t
c g t g g a t g c c t t g g t a t g t t c c t g c t t c a t c c c c t t c t a c
a g t g g c c t t a t c c c t c c t t c c t t c a g a g g c g t g c g a t a t g
t g g a t g g a g g a g t g a g t g a c a a c g t a c c c t t c a t t g a t g c
c a a a a c a a c c a t c a c c g t g t c c c c c t t c t a t g g g g a g t a c
g a c a t c t g c c c t a a a g t c a a g t c c a c g a a c t t t c t t c a t g
t g g a c a t c a c c a a g c t c a g t c t a c g c c t c t g c a c a g g g a a
c c t c t a c c t t c t c t c g a g a g c t t t t g t c c c c c c g g a t c t c
a a g g t g c t g g g a g a g a t a t g c c t t c g a g g a t a t t t g g a t g
c a t t c a g g t t c t t g g a a g a g a a g g g c a t c t g c a a c a g g c c
c c a g c c a g g c c t g a a g t c a t c c t c a g a a g g g a t g g a t c c t
g a g g t c g c c a t g c c c a g c t g g g c a a a c a t g a g t c t g g a t t
c t t c c c c g g a g t c g g c t g c c t t g g c t g t g a g g c t g g a g g g
a g a t g a g c t g c t a g a c c a c c t g c g t c t c a g c a t c c t g c c c
t g g g a t g a g a g c a t c c t g g a c a c c c t c t c g c c c a g g c t c g
c t a c a g c a c t g a g t g a a g a a a t g a a a g a c a a a g g t g g a t a
c a t g a g c a a g a t t t g c a a c t t g c t a c c c a t t a g g a t a a t g
t c t t a t g t a a t g c t g c c c t g t a c c c t g c c t g t g g a a t c t g
c c a t t g c g a t t g t c c a g a g a c t g g t g a c a t g g c t t c c a g a
t a t g c c c g a c g a t g t c c t g t g g t t g c a g t g g g t g a c c t c a
c a g g t g t t c a c t c g a g t g c t g a t g t g t c t g c t c c c c g c c t
c c a g g t c c c a a a t g c c a g t g a g c a g c c a a c a g g c c t c c c c
a t g c a c a c c t g a g c a g g a c t g g c c c t g c t g g a c t c c c t g c
t c c c c c a a g g g c t g t c c a g c a g a g a c c a a a g c a g a g g c c a
c c c c g c g g t c c a t c c t c a g g t c c a g c c t g a a c t t c t t c t t
g g g c a a t a a a g t a c c t g c t g g t g c t g a g g g g c t c t c c a c c
t t t c c c a g t t t t t c a c t a g a g a a g a g t c t g t g a g t c a c t t
g a g g a g g c g a g t c t a g c a g a t t c t t t c a g a g g t g c t a a a g
t t t c c c a t c t t t g t g c a g c t a c c t c c g c a t t g c t g t g t a g
t g a c c c c t g c c t g t g a c g t g g a g g a t c c c a g c c t c t g a g c
t g a g t t g g t t t t a t g a a a a g c t a g g a a g c a a c c t t t c g c c
t g t g c a g c g g t c c a g c a c t t a a c t c t a a t a c a t c a g c a t g
c g t t a a t t c a g c t g g t t g g g a a a t g a c a c c a g g a a g c c c a
g t g c a g a g g g t c c c t t a c t g a c t g t t t c g t g g c c c t a t t a
a t g g t c a g a c t g t t c c a g c a t g a g g t t c t t a g a a t g a c a g
g t g t t t g g a t g g g t g g g g g c c t t g t g a t g g g g g g t a g g c t
g g c c c a t g t g t g a t c t t g t g g g g t g g a g g g a a g a g a a t a g
c a t g a t c c c a c t t c c c c a t g c t g t g g g a a g g g g t g c a g t t
c g t c c c c a a g a a c g a c a c t g c c t g t c a g g t g g t c t g c a a a
g a t g a t a a c c t t g a c t a c t a a a a a c g t c t c c a t g g c g g g g
g t a a c a a g a t g a t a a t c t a c t t a a t t t t a g a a c a c c t t t t

10

20

30

40

50

t c a c c t a a c t a a a a t a a t g t t t a a a g a g t t t t g t a t a a a a
a t g t a a g g a a g c g t t g t t a c c t g t t g a a t t t t g t a t t a t g
t g a a t c a g t g a g a t g t t a g t a g a a t a a g c c t t a a a a a a a a
a a a a a t c g g t t g g g t g c a g t g g c a c a c g g c t g t a a t c c c a
g c a c t t t g g g a g g c c a a g g t t g g c a g a t c a c c t g a g g t c a
g g a g t t c a a g a c c a g t c t g g c c a a c a t a g c a a a a c c c t g t
c t c t a c t a a a a a t a c a a a a a t t a t c t g g g c a t g g t g g t g c
a t g c c t g t a a t c c c a g c t a t t c g g a a g g c t g a g g c a g g a g
a a t c a c t t g a a c c c a g g a g g c g g a g g t t g c g g t g a g c t g a
g a t t g c a c c a t t t t c a t t c c a g c c t g g g c a a c a t g a g t g a a
a g t c t g a c t c a a a a a a a a a a a a t t t a a a a a a c a a a a t a a t
c t a g t g t g c a g g g c a t t c a c c t c a g c c c c c c a g g c a g g a g
c c a a g c a c a g c a g g a g c t t c c g c c t c c t c t c c a c t g g a g c
a c a c a a c t t g a a c c t g g c t t a t t t t c t g c a g g g a c c a g c c
c c a c a t g g t c a g t g a g t t t c t c c c c a t g t g t g g c g a t g a g
a g a g t g t a g a a a t a a a g a c a c a a g a c a a a g a g a

【0226】

配列番号2－野生型ヒトPNPLA3 (481 aa ; NCBI 参照配列番号 NP_079501.2)

MYDAERGWSLSFAGCGFLGFYHVGATRCLSEHAPHLLRDA
RMLFGASAGALHCVGVLSGIPLEQLQVLSDLVRKARSRN
IGIFHPSFNL SKFLRQGLCKCLPANVHQLISGKIGISLTR
VSDGENVLVSDFRSKDEVVDALVCS CFIPFYSGLI PPSFR
GVR YVDGGVSDNVPFIDAKTTITVSPFYGEYD IC PKVKST
NFLHVDITKLSLR LCTGNLYLLSRA FVPPDLKVLGEICLR
GYLDAFRFLEEKGICNRPQPGLKSSSEGM DPEVAMP SWAN
MSLDSSPESAA LA VRLEGDEL LDHLRLS ILPWDES ILDTL
SPRLATA LSEEMKDKGGYMSK ICNLLPIRIMS YVMLPCTL
PVE SAIAI VQRLVTWLPDMPDDVLWLQWVTSQVFTRVLMC
LLPASRSQMPVSSQQAS PCTPEQDWPCWTPCSPKGC PAET
KAEATPR SILRSS LNF FLGNKVPAGAEGLSTFPSFSLEKSL

【0227】

配列番号3－ヒトPNPLA3 I148M (バリエント) mRNA

a g a g a g c g c t t g c g g g c g c c g g g c g g a g c t g c t g c g g a t c
a g g a c c c g a g c c g a t t c c c g a t c c c g a c c c a g a t c c t a a c
c c g c g c c c c g c c c c g c c g c c g c c g c c a t g t a c g a c g c a g
a g c g c g g c t g g a g c t t g t c c t t c g c g g g c t g c g g c t t c c t
g g g c t t c t a c c a c g t c g g g g c g a c c c g c t g c c t g a g c g a g
c a c g c c c c g c a c c t c c t c c g c g a c g c g c g c a t g t t g t t c g
g c g c t t c g g c c g g g g c g t t g c a c t g c g t c g g c g t c c t c t c
c g g t a t c c c g c t g g a g c a g a c t c t g c a g g t c c t c t c a g a t
c t t g t g c g g a a g g c c a g g a g t c g g a a c a t t g g c a t c t t c c
a t c c a t c c t t c a a c t t a a g c a a g t t c c t c c g a c a g g g t c t
c t g c a a a t g c c t c c c g g c c a a t g t c c a c c a g c t c a t c t c c
g g c a a a a t a g g c a t c t c t c t t a c c a g a g t g t c t g a t g g g g
a a a a c g t t c t g g t g t c t g a c t t t c g g t c c a a a g a c g a a g t
c g t g g a t g c c t t g g t a t g t t c c t g c t t c a t g c c c t t c t a c
a g t g g c c t t a t c c c t c c t t c c t t c a g a g g c g t g c g a t a t g
t g g a t g g a g g a g t g a g t g a c a a c g t a c c c t t c a t t g a t g c

c a a a a c a a c c a t c a c c g t g t c c c c c t t c t a t g g g g a g t a c
g a c a t c t g c c c t a a a g t c a a g t c c a c g a a c t t t c t t c a t g
t g g a c a t c a c c a a g c t c a g t c t a c g c c t c t g c a c a g g g a a
c c t c t a c c t t c t c t c g a g a g c t t t t g t c c c c c g g a t c t c
a a g g t g c t g g g a g a g a t a t g c c t t c g a g g a t a t t t g g a t g
c a t t c a g g t t c t t g g a a g a g a a g g g c a t c t g c a a c a g g c c
c c a g c c a g g c c t g a a g t c a t c c t c a g a a g g g a t g g a t c c t
g a g g t c g c c a t g c c c a g c t g g g c a a a c a t g a g t c t g g a t t
c t t c c c c g g a g t c g g c t g c c t t g g c t g t g a g g c t g g a g g g
a g a t g a g c t g c t a g a c c a c c t g c g t c t c a g c a t c c t g c c c 10
t g g g a t g a g a g c a t c c t g g a c a c c c t c t c g c c c a g g c t c g
c t a c a g c a c t g a g t g a a g a a a t g a a a g a c a a a g g t g g a t a
c a t g a g c a a g a t t t g c a a c t t g c t a c c c a t t a g g a t a a t g
t c t t a t g t a a t g c t g c c c t g t a c c c t g c c t g t g g a a t c t g
c c a t t g c g a t t g t c c a g a g a c t g g t g a c a t g g c t t c c a g a
t a t g c c c g a c g a t g t c c t g t g g t t g c a g t g g g t g a c c t c a
c a g g t g t t c a c t c g a g t g c t g a t g t g t c t g c t c c c c g c c t
c c a g g t c c c a a a t g c c a g t g a g c a g c c a a c a g g c c t c c c c
a t g c a c a c c t g a g c a g g a c t g g c c c t g c t g g a c t c c c t g c 20
t c c c c c a a g g g c t g t c c a g c a g a g a c c a a a g c a g a g g c c a
c c c c g c g g t c c a t c c t c a g g t c c a g c c t g a a c t t c t t c t t
g g g c a a t a a a g t a c c t g c t g g t g c t g a g g g g c t c t c c a c c
t t t c c c a g t t t t t c a c t a g a g a a g a g t c t g t g a g t c a c t t
g a g g a g g c g a g t c t a g c a g a t t c t t t c a g a g g t g c t a a a g
t t t c c c a t c t t t g t g c a g c t a c c t c c g c a t t g c t g t g t a g
t g a c c c c t g c c t g t g a c g t g g a g g a t c c c a g c c t c t g a g c
t g a g t t g g t t t t a t g a a a a g c t a g g a a g c a a c c t t t c g c c
t g t g c a g c g g t c c a g c a c t t a a c t c t a a t a c a t c a g c a t g
c g t t a a t t c a g c t g g t t g g g a a a t g a c a c c a g g a a g c c c a
g t g c a g a g g g t c c c t t a c t g a c t g t t t c g t g g c c c t a t t a 30
a t g g t c a g a c t g t t c c a g c a t g a g g t t c t t a g a a t g a c a g
g t g t t t g g a t g g g t g g g g g c c t t g t g a t g g g g g g t a g g c t
g g c c c a t g t g t g a t c t t g t g g g g t g g a g g g a a g a g a a t a g
c a t g a t c c c a c t t c c c c a t g c t g t g g g a a g g g g t g c a g t t
c g t c c c c a a g a a c g a c a c t g c c t g t c a g g t g g t c t g c a a a
g a t g a t a a c c t t g a c t a c t a a a a a c g t c t c c a t g g c g g g g
g t a a c a a g a t g a t a a t c t a c t t a a t t t a g a a c a c c t t t t
t c a c c t a a c t a a a a t a a t g t t t a a a g a g t t t t g t a t a a a a
a t g t a a g g a a g c g t t g t t a c c t g t t g a a t t t t g t a t t a t g
t g a a t c a g t g a g a t g t t a g t a g a a t a a g c c t t a a a a a a a a 40
a a a a a t c g g t t g g g t g c a g t g g c a c a c g g c t g t a a t c c c a
g c a c t t t g g g a g g c c a a g g t t g g c a g a t c a c c t g a g g t c a
g g a g t t c a a g a c c a g t c t g g c c a a c a t a g c a a a a c c c t g t
c t c t a c t a a a a a t a c a a a a a t t a t c t g g g c a t g g t g g t g c
a t g c c t g t a a t c c c a g c t a t t c g g a a g g c t g a g g c a g g a g
a a t c a c t t g a a c c c a g g a g g c g g a g g t t g c g g t g a g c t g a
g a t t g c a c c a t t t c a t t c c a g c c t g g g c a a c a t g a g t g a a
a g t c t g a c t c a a a a a a a a a a a a t t t a a a a a a c a a a a t a a t
c t a g t g t g c a g g g c a t t c a c c t c a g c c c c c a g g c a g g a g
c c a a g c a c a g c a g g a g c t t c c g c c t c c t c t c c a c t g g a g c 50

a c a c a a c t t g a a c c t g g c t t a t t t t c t g c a g g g a c c a g c c
c c a c a t g g t c a g t g a g t t t c t c c c c a t g t g t g g c g a t g a g
a g a g t g t a g a a a t a a a g a c a c a a g a c a a a g a g a

【0228】

配列番号4－ヒトPNPLA3 I148M（バリエント）

MYDAERGWSLSFAGCGFLGFYHVGATRCLSEHAPHLLLRDA
RMLFGASAGALHCVGVLSGIPLEQLQVLSDLVRKARSRN
IGIFHPSFNLSKFLRQGLCKCLPANVHQLISGKIGISLTR
VSDGENVLVSDFRSKDEVVDALVCS CFMPFYSGLI PPSFR
GVR YVDGGVSDNVPFIDAKTTITVSPFYGEYD ICPKVKST
NFLHVDITKLSLRLCTGNLYLLSRAFVPPDLKVLGEICLR
GYLDAFRFLEEKGICNRPQPLKSSSEGMDE VAMP SWAN
MSLDSSPESAAALAVRLEGDEL LDHLRLSILPWDES ILDTL
SPRLATAALSEEMKDKGGYMSKICNLLPIRIMS YVMLPCTL
PVE SAI AIVQRLVTWLPDMPDDVLWLQWVTSQVFTRVLMC
LLPASRSQMPVSSQQAS PCTPEQDWP CWTPCSPKGC PAET
KAEATPRSILRSSLNFFLGNKVPAGAEGLSTFPSFSLEKS
L

10

【0229】

配列番号5－霊長類PNPLA3（2291bp；NCBI参照配列番号XM__015457081.1）

c g a g g g a g g c g g g g c g g a c g t c g c g c g t g g a a a g c c c g g g
c g g a g a c g c g g c g g c t g g g t c a c g a g c g c t t g c g g g c g c c
c g g c g g a g c t g c t g c g g a t c a g g a c c c g a g c c g a t c c c c g
a t c c c g a c t c c g a t c c g g a t c c g c g c c c c c g c c c c g c c c
c g c c a t g t a c g a c g c c g a g c g c g g c t g g a g c t t g t c c t t c
g c g g g c t g c g g c t t c c t g g g c t t c t a c c a c g t c g g g g c g a
c c c g g t g c c t g a g c g a g c a c g c c c c g c a c c t c c t c c g c g a
c g c g c g c a t g t t g t t c g g c g c c t c g g c c g g g g c g t t g c a c
t g c g t c g g c g t c c t c t c c g g g a t c c c g c t g g a g c a g a c t c
t g c a g g t c c t c t c a g a t c t t g t c c g g a a g g c c a g g a g t c g
g a a c a t t g g t a t c t t c c a t c c a t c c t t c a a c a t a g g c a a g
t t c c t c c g a c a g g a t c t c t a c a a a t a c c t c c c g g c c a a t g
t c c a c c a g c t c a t c t c t g g c a a a a t a t g c g t c t c a c t c a c
c a g a g t g t c t g a t g g g g a a a a c g t t c t g g t g t c t g a c t t t
c a g t c c a a a g a c g a a g t c g t g g a t g c c t t g a t t t g t t c c t
g c t t c a t c c c t t t c t a c a g t g g c c t t a t c c c t c c t t c c t t
c a g a g g c g t g c g a t a t g t g g a t g g a g g a g c g a g t g a c a a c
g t a c c c t t c a t t g a t g c c a a g a c a a c c a t c a c c g t g t c g c
c c t t c t a t g g g g a g t a c g a c a t c t g c c c t a a a g t c a a g t c
c a c c a a c t t t c t t c a t g t g g a c a t c a c c a a g c t c a g c c t a
c g c c t c t g c a c a g g g a a c c t c t a c c t t c t c t c a a g a g c g t
t t g t c c c c c c g g a t c t c a a g g t g c t g g g a g a g a t a t g c c t
t c g a g g a t a t t t g g a c g c g t t c a g g t t c t t g g a a g a g a a g
g g c a t c t g c a a c a a g c c c c a g c g g g g t c t g a a g t c a t c c t
c a g a a g g g a t g g a t t c t g a g g t c a c t g c g c c c g g c t g g g a
a a a c a c a a g t c t g g a t t c t t c c c c g g a g c c g g c t g c c t t g
g c t a t g a g g c t g g a t g g a g a t g a g c t g c t a g a c c a c c t g c
g t c t c a g c a t c c t g c c c t g g g a t g a g a g c a t c c t g g a c a c
c c t g t c g c c c g a g c t c g c t a c a g t g a g t g a a g c a a t g a a a

20

30

40

50

g a c a a a g g t g g a t a c a t g a g c a a g a t t t g c a a c t t g c t a c
c c a t t a g g a t a a t a t c t t a t g t g a t g c t g c c c t g t a c c c t
g c c t g t g g a g t c t g c c a t t g c g a t t g t c c a g a g a c t g g t g
a c a t g g c t t c c a g a t a t g c c c g a c g a t g t g c a g t g g c t g c
a g t g g g t g a c c t c a c a g g t c t t c a c t c g a g c g c t g a t g t g
t c t g c t t c c c g c c t c c a g g t c c c a a a t g c c a g t g a g c a g c
g a a c a g g c c t c c c c a t g c a a a c c g g a g c a g g a c t g g c a c t
g c t g g a c t c c c t g c t c c c c c g a g g a c t g t c c t g c a g a g g c
c a a a g c a g a g g c t a c c c c a c g g t c c a t c c t c a g g t c c a g c
c t g a a c t t c t t c t g g g g c a a t a a a g t a c c t g c t g g t g c t g
a g g g g c t c t c c a c c t t t c c c a g t t t t t c a c t g g a g a a g a a
t t t g t g a g t c a t t t g a g g a g g c g a g t c t a g g a g a t t c t t t
c a g a g g t g c t a a a g c t t c c c a t c t t t g t g c a g c t a c c t c c
g c a t t g c c g t g t a g t g a c c c c t g c c t g t g a c g t g g a g g a t
c c c a g c c t c t g a g c t g a g t t g g t t t t a t g a a a a g c t a g g a
a g c a a t g t t t g g t c t g t g c a g c a g t c c a g c a c t t a a g t c t
a a t a c g t c a g c a t g c g t t a g t t c a g c t g g t t g g g a a a t g a
c a c c g g g a a g c c t a g c g c a g a g g g t c c c t t a c t g a c t a t t
t c a t g g t c c t a t t a a t g g t c a g a c t g t t c c a g t g t g a g g t
t c t t a g a a t g a c t a g t g t t t g g a t g g g t g g g g g c c t t g t g
g t g g g g g g t g g g c t g g c c t a t g t g t g a t c t t g t g g g g t g g
a a g g a a g a g a g t a g c a c a a t c c c a c c t c c c c a t g c c g t g g
g a a g g g g t g c a c t t g g t t c c c a a g a a g g a c a c t g c c t g t c
a g g t g g c c t g c a a a t a t a a t a a c c t t g a c a a c t a a a a a c c
t c t c c a t g g g g g t g g g a g g t a c c a a g a t a a t a a c c g a t t t
a c a t t t t a g a g c a c c t t t t t c a c c t a a c t a a a a t a a t g t t
t a a a g a g t t t t a t a t a a a a a t g t a a g g a a g a g t t g t t a t c
t g t t g a a t t t t g t a t t a t a t g a a t c a g t g a g a t g t t a a t a
g a a t a a g c c t t

【0230】

配列番号6－霊長類PNPLA3（480 aa；NCBI参照配列番号XP__015312567.1）

MYDAERGWSLSFAGCGFLGFYHVGATRCLSEHAPHLLLRDA
RMLFGASAGALHCVGVLSGIPLEQTLQVLSDDLVRKARSRN
IGIFHPSFNI GKFLRQDLYKYLPANVHQLISGKICVSLTR
VSDGENVLVSD FQSKDEVVDALICSCFIPFYSGLI PP SFR
GVR YVDGGASDNVPFIDAKTTITVSPFYGEYDICKPKVKST
NFLHVDITKLSLR LCTGNLYLLSRA FVPPDLKVLGEICLR
GYLDAFRFLEEKGICNKPQRGLKSSSEGMDS EVTAPGWEN
TSLDSSPEPAALAMRLDGDELLDHLRLSILPWDES ILDTL
SPELATVSEAMKDKGGYMSKICNLLPIRIISYVMLPCTLP
VESAI AIVQRLVTWLPDMPDDVQWLQWVTSQVFTRALMCL
LPASRSQMPVSSEQASPC KPEQDWHCWTPCSPEDCPAEAK
AEATPRSILRSSLNFFWGNKVPAGAEGLSTFP SFSLEKNL

【0231】

配列番号7－マウスPNPLA3（4675 bp；NCBI参照配列番号XM__006520346.5）

c a c c c g a a g a c a g c t t a g g c g g c t g c g g c t c t t t a a g c t c
a g a g c a g c a a c a c c g g g a g c a g a g c t g a a c t g c a g c g c c g
c c c g g a g c t t c a a g c a c c a t g t a t g a c c c a g a g c g c c g c t

g g a g c c t g t c g t t t g c a g g c t g c g g c t t c c t g g g c t t c t a
c c a c g t c g g g g c t a c g c t a t g t c t g a g c g a g c g c g c c c c g
c a c c t c c t c c g c g a t g c g c g c a c t t t c t t t g g c t g c t c g g
c c g g t g c a c t g c a c g c g g t c a c c t t c g t g t g c a g t c t c c c
t c t c g g t g c g t c c a c g g c c a c t a c c c a g g c c c c g c g t g c g
g g g a g g g g t t g c t a c a c c t g g g g a a t c g g t a a c a c t t t c c
g g g g t g c c c g a a g a a a c c t g t c c g g a g a g c t c t c a t c c t t
c c c g g t g c c g t t g a g c a c t c a g c t g g a g a c c c t g g g c c t g
t c a c c t g g c g t g g g a t t t c c c g g g g c c g g c t g g a g c a g a c
g c g c t c c g a g c a t c t t c t t c c t g a c c c g c t c t g g c g c c c t
g g t c c t g t c a g c t g g g t c a t c c c t g a g c a g c a g g g a a c g a
c g c a g g t t t g c c g g g t c c t c t g g t c c c t g a g c c g c a g a a g
g c c g t a t a a t g g a g a t c c t c a t g g a c c t c g t g c g g a a a g c
c a g g a g c c g c a a c a t c g g c a c c c t c c a c c c g t t c t t c a a c
a t t a a c a a g t g c a t c a g a g a c g g g c t c c a g g a g a g c c t c c
c a g a c a a t g t c c a c c a g g t c a t t t c t g g c a a g g t t c a c a t
c t c a c t c a c c a g g g t g t c g g a t g g g g a g a a c g t g c t g g t g
t c t g a g t t c c a t t c c a a a g a c g a a g t c g t g g a t g c c c t g g
t g t g t t c c t g c t t c a t t c c c c t c t t c t c t g g c c t a a t c c c
t c c t t c c t t c c g a g g c g a g c g g t a c g t g g a c g g a g g a g t g
a g c g a c a a c g t c c c t g t g c t g g a t g c c a a a a c c a c c a t c a
c g g t g t c a c c t t t c t a c g g t g a g c a t g a c a t c t g c c c c a a
a g t c a a g t c c a c c a a c t t c t t c c a c g t g a a t a t c a c c a a c
c t c a g c c t c c g c c t c t g c a c t g g g a a c c t c c a a c t t c t g a
c c a g a g c g c t c t t c c c g t c t g a t g t g a a g g t g a t g g g a g a
g c t g t g c t a t c a a g g g t a c c t g g a c g c c t t c c g g t t c c t g
g a g g a g a a t g g c a t c t g t a a c g g g c c a c a g c g c a g c c t g a
g t c t g t c c t t g g t g g c g c c a g a a g c c t g c t t g g a a a a t g g
c a a a c t t g t g g g a g a c a a g g t g c c a g t c a g c c t a t g c t t t
a c a g a t g a g a a c a t c t g g g a g a c a c t g t c c c c c g a g c t c a
g c a c a g c t c t g a g t g a a g c g a t t a a g g a c a g g g a g g g c t a
c c t g a g c a a a g t c t g c a a c c t c c t g c c c g t c a g g a t c c t g
t c c t a c a t c a t g c t g c c c t g c a g t c t g c c c g t g g a g t c g g
c t a t c g c t g c a g t c c a c a g g c t g g t g a c a t g g c t c c c t g a
t a t c c a g g a t g a t a t c c a g t g g c t a c a a t g g g c g a c a t c c
c a g g t t t g t g c c c g a a t g a c g a t g t g c c t g c t c c c c t c t a
c c a g c a t g a g a t t c c t g g g a c a a t c c c a a t t c c t t g g c c t
c c a t t g t a t c a a a g g g c t g a a a a c c a a a g g g a a g g c a c a g
c t g t c t c t t c a g c a t g c c t c t t c t g c c a g a a c c a c t g c a a
g g t t t g g t g c t c a g g c t g t g c a a a c a t t c t a g c a a t g t t t
g a c t c a g t g t c a a g c a g g t g a c a a g g a a c a t g g t g c t g t g
t g g g g g g a a c c c a t g g c c c a g g t g a g g g c t t a t t g g t g g g
t g a a g c t g t g g g t g t t c a g g t g g t g g a g a a g g c c t t a a g g
g a t g g g a c t g a c a c c t c a g c a c t g a a g g c a g g a g g a a g c t
g t g g c t c t g g g t t g c a c c c c t g c c t g g c t c c a c c c t c t c t
g g c a t c t g t a g a a g t t a c a g c t g g t t c t t c c t c t c a g c c c
c a t g c t c c c a g a a a t a a g a c t c a g a c c c a a a t t a t a g t t a
c a a a t a c c t t g g c c a t a t a g c t a g g c t c t t c t c a g a c t a g
c t c a t a a c t t a a c t c a t t a a t t t t a a c c t c c a t c c t g c c a
c a t g g c t g g t g g c c t g t g c t c a g g t a c c a t g a g t c c a g c t

10

20

30

40

50

c t t c a c a t c t t t c c g g a t g a a t c t t c c a t a a t t c t t t c t g
c c t c c t g g a t g t t c c a c c t t c t a t t c c a c c t t t t c c t a t a
g g c c a t g g t t t t g t t t t t t t t t t c c a a a t t t a a t
t t a a t t a a t t a a t t t a t t t a t t t t g g t t t t t c g a g a c a g
g g t t t c t c t g t a t c g c c c t g g c t g t c c t g g a a c t c a c t a t
g t a a g c c a g g c t g g c c t c a a a c t c a g a a a t c c g c c t g c c t
c t g c c t c c t g a g t g c t g g g a t t a a a g g c g t g c g c a a c c a t
g c c c g g t g t g g t t t t t t t t t t t t a a t t g a c a g g t g g a
t g c a t c t a t a t a a t c c a t a a c a t a t t c t c t c t a c a g g t a t
c t a t t a g g t t t t g g g t g a g g t g t g g a g t t c t a g g g a a c t c
t g a g a g a a a t t c c t g g g g a g t a a g t g g t t t a t c a a g t t g a
t t g g a g g a g t t t t t a a t g c t a t g g a c a g a c a g a c a g a a g g
a c a a c a g c a t a g t c g g g g c t a c c a g g g a g t t c a g g c c c c g
g c a t c g g a g a t a g a a g c a g g a t g g g g t c t t t g a a g a g a t t
c t g a g c c c a c a c a g c a g a g g a g g g a c t c t c t c t t t a g a g c
t t t t g a g g a t g a g g g a g g t t g a c t g c a a g a g c c t a c a g c c
a g g c t c g a g g c a g g c a g g g g g t g g g g a g c a g g a t g t a a a c
c c c t t c g a t g c t g a c a g a c t c a c t t c t g g g g t a a a a t a t t
a t g a g a t g c c t g t c a g t g t c t g t g a a g a g a c c t g a g c a g a
g t c t g g a t t c t g a c a t c a a t c a t g t t c t t a c a a t a c t g a a
g a c c t g a g a g c c t g c a a t c t t g g t t t g t a a a t t g c t g g t c
t c c g t g c t t c c a g t g a a c t t g g a c a t t c t t c t c a t g g t t g
g t c c a g g a g a g g c c a a a g c t g a g g g c a c c c t g c c t t c c a c
c c c c a g t c c a g c t t g a c c t t t t a t c t g g a g c a a c a g t g t c
t a g a t g a t g g g t g g g t g a g g g g t g c t a t a c t g t c t g t c c c
t c t g g g a a g g g t t c t g t t a c t t t t g g a g g c a g c t a g g a a g
t t t c t c t g t g c a g c t g c c c c c t g g t g c t g t g t g g t g a c c t
c a t t g c c t g t g a c c c c a g g a t c a c a g g a t c t g g g c t a a a g
t g g t a g t c c a t a g a a a c c a a a g a c a a t g a t t t g g t g t t t a
g a a a g c t a c t c t t g g t c t g g g t g a a g t c t g g t g c t t a a g g
g c t a t c a c a a a g a g c g t g t c a a a c c a t c t c t c a g c c t g t g
a g t c a g t g g g g a g c c c a a g g g c a t c a g t g t t t g g a a a c t g
g a a t c c a a a c c g g g c a a t c t c g g a a g g a a a c t g t t t a g g a
a t t g t g a t g g g a c g g g c c g t g g c t g t c t c t g a a a a g g g c c
t g c c a g a t a a c t t a t t a c t t t t a a g g a c a c c t t t g g c t c t
t a c t a a t t t a t a a a g c a t t t t a t a t a a a c a c a c c a g g g a g
t g c a t g g t g a a c t a c a c g t a t g a t c a g t t a a g t g g g g c t a
g a a t t a g g t a g g g a g a g c a t c g g a c c t c t g c c t c c t c a a c
c t c a a c t t g c t t g c t t t c t c c a c t g g c t c c a a a t c t t t g t
a t a g t c a t c a g c c a t g a c c a c c t c t c t c c c t c c c c a t c t a
c t a c c a g c a g c g t t a a t g g g a a t a a g t a c c c a c t t c t c t c
a g g t g t a c t a t a c a g c t g t g g g t g t g g t g t g t g t t t c c t g
t a a t t c a c a c t t t a g a a a g g a a a c a a g c a a a c a a a a g a a a
c c a g g t g c t g c c c a t a c t c c t a a g t g t a g a c a g t g a a g g t
g t g t g t c t c c c a t g c c t g a g t c t c c t g g a g g c c t a g t g a g
c t c a g g t t c a t g c a a g c a c a t c a g g a g g a a t c a t a t a a t
c t c a g c a c g g t t g a t c c a g a t g g g a t a a g a a a g g a c t c t g
g g a g a g a g a a t g t g g t t c t a g a g a c a a a g t g t c t a g g c t a
c a c a g a a g a t a a g a c t g t c c c a a g g a a a g a a a a g a a a c c a
g g a a c t a g g g t g c a g c t c a g t t g t c a g a g g a c t t c t c t a g

10

20

30

40

50

g c t t g a a g c c c a g a g t c c a a t c t c a g c a c c t t a t a a a c t g
t g g a g t g a c a g g c a g t g a c a t c g g c c t g t a a t c c c a a c a c
t c a a g c a g t a g a g g c a a g a g g a t c a t a a g t t c a a g g t c t t
c c t t g g c t a t t t a g g g a g t t g g a g g t t a g c t c t g g c t a c a
t g a g a c c c t g t c t c a a a a a a a a a a a a a a a a a a a a g t a g a a
a c t t c t g c c t t g c t t t g a g c t g c c c c t t t c t g g a c g t t t c
t c a t c a g t a g a g a a t a t t c c t g c c a c c c t a t c a g a c a a a a
c t c c c a c t g g t t t g g a g t c t c t c c a t t c t c a g g a a c a c c t
c a g g a g t c a g a c a g t g a g c a g c a g g g a g c a a t g t c t t g a c
t t g t a a g c c c c t t a g c a a g g c t g g t t c a t t t g t t t a t t a a
a a g c a g g t g t g g g t g a a t t t a t g c a a a t g a g t a t g c a a a c
t a g t g g a a c a g c a g a a g g a t t g a a t g g a t a c a c c a a a a a t
a a c c a c a a c t g t t t a a g g g a a a a g g g t c c a t a a t a a a t g t
g g g g a a c a a a a a a c a a a t a a a t g t g a t t t t t t t t t a
【0232】

配列番号8－マウスPNPLA3（367 aa；NCBI参照配列番号XP_006520409.1）

M E I L M D L V R K A R S R N I G T L H P F F N I N K C I R D G L Q E S L P D N
V H Q V I S G K V H I S L T R V S D G E N V L V S E F H S K D E V V D A L V C S
C F I P L F S G L I P P S F R G E R Y V D G G V S D N V P V L D A K T T I T V S
P F Y G E H D I C P K V K S T N F F H V N I T N L S L R L C T G N L Q L L T R A
L F P S D V K V M G E L C Y Q G Y L D A F R F L E E N G I C N G P Q R S L S L S
L V A P E A C L E N G K L V G D K V P V S L C F T D E N I W E T L S P E L S T A
L S E A I K D R E G Y L S K V C N L L P V R I L S Y I M L P C S L P V E S A I A
A V H R L V T W L P D I Q D D I Q W L Q W A T S Q V C A R M T M C L L P S T S M
R F L G Q S Q F L G L H C I K G L K T K G K A Q L S L Q H A S S A R T T A R F G
A Q A V Q T F

【0233】

配列番号9－DsiRNA 1パッセンジャー（センス）鎖

U C U G C A G G U C C U C U C A G A U C U U G U G

【0234】

配列番号10－DsiRNA 1ガイド（アンチセンス）鎖

C A C A A G A U C U G A G A G G A C C U G C A G A G U

【0235】

配列番号11－DsiRNA 2パッセンジャー（センス）鎖

A G G U C C U C U C A G A U C U U G U G C G G A A

【0236】

配列番号12－DsiRNA 2ガイド（アンチセンス）鎖

U U C C G C A C A A G A U C U G A G A G G A C C U G C

【0237】

配列番号13－DsiRNA 3パッセンジャー（センス）鎖

A U U G G C A U C U U C C A U C C A U C C U U C A

【0238】

配列番号14－DsiRNA 3ガイド（アンチセンス）鎖

U G A A G G A U G G A U G G A A G A U G C C A A U G U

【0239】

配列番号15－DsiRNA 4パッセンジャー（センス）鎖

A U C U U C C A U C C A U C C U U C A A C U U A A

【0240】

配列番号16－DsiRNA 4ガイド（アンチセンス）鎖

U U A A G U U G A A G G A U G G A U G G A A G A U G C
【0241】

配列番号17-D s i R N A 5 パッセンジャー (センス) 鎖
U C U U C C A U C C A U C C U U C A A C U U A A G
【0242】

配列番号18-D s i R N A 5 ガイド (アンチセンス) 鎖
C U U A A G U U G A A G G A U G G A U G G A A G A U G
【0243】

配列番号19-D s i R N A 6 パッセンジャー (センス) 鎖
C C A G A G U G U C U G A U G G G G A A A A C G U
【0244】

配列番号20-D s i R N A 6 ガイド (アンチセンス) 鎖
A C G U U U U C C C C A U C A G A C A C U C U G G U A
【0245】

配列番号21-D s i R N A 7 パッセンジャー (センス) 鎖
G A G U G U C U G A U G G G G A A A A C G U U C U
【0246】

配列番号22-D s i R N A 7 ガイド (アンチセンス) 鎖
A G A A C G U U U U C C C C A U C A G A C A C U C U G
【0247】

配列番号23-D s i R N A 8 パッセンジャー (センス) 鎖
A U G G G G A A A A C G U U C U G G U G U C U G A
【0248】

配列番号24-D s i R N A 8 ガイド (アンチセンス) 鎖
U C A G A C A C C A G A A C G U U U U C C C C A U C A
【0249】

配列番号25-D s i R N A 9 パッセンジャー (センス) 鎖
G G G G A A A A C G U U C U G G U G U C U G A C U
【0250】

配列番号26-D s i R N A 9 ガイド (アンチセンス) 鎖
A G U C A G A C A C C A G A A C G U U U U C C C C A U
【0251】

配列番号27-D s i R N A 10 パッセンジャー (センス) 鎖
G G G A A A A C G U U C U G G U G U C U G A C U U
【0252】

配列番号28-D s i R N A 10 ガイド (アンチセンス) 鎖
A A G U C A G A C A C C A G A A C G U U U U C C C C A
【0253】

配列番号29-D s i R N A 11 パッセンジャー (センス) 鎖
G G A A A A C G U U C U G G U G U C U G A C U U U
【0254】

配列番号30-D s i R N A 11 ガイド (アンチセンス) 鎖
A A A G U C A G A C A C C A G A A C G U U U U C C C C
【0255】

配列番号31-D s i R N A 12 パッセンジャー (センス) 鎖
G A A A A C G U U C U G G U G U C U G A C U U U C
【0256】

配列番号32-D s i R N A 12 ガイド (アンチセンス) 鎖
G A A A G U C A G A C A C C A G A A C G U U U U C C C
【0257】

10

20

30

40

50

配列番号 33 - D s i R N A 13 パッセンジャー (センス) 鎖
A A A A C G U U C U G G U G U C U G A C U U U C G
【0258】

配列番号 34 - D s i R N A 13 ガイド (アンチセンス) 鎖
C G A A A G U C A G A C A C C A G A A C G U U U U C C
【0259】

配列番号 35 - D s i R N A 14 パッセンジャー (センス) 鎖
A A A C G U U C U G G U G U C U G A C U U U C G G
【0260】

配列番号 36 - D s i R N A 14 ガイド (アンチセンス) 鎖
C C G A A A G U C A G A C A C C A G A A C G U U U U C
【0261】

配列番号 37 - D s i R N A 15 パッセンジャー (センス) 鎖
A A C G U U C U G G U G U C U G A C U U U C G G U
【0262】

配列番号 38 - D s i R N A 15 ガイド (アンチセンス) 鎖
A C C G A A A G U C A G A C A C C A G A A C G U U U U
【0263】

配列番号 39 - D s i R N A 16 パッセンジャー (センス) 鎖
A C G U U C U G G U G U C U G A C U U U C G G U C
【0264】

配列番号 40 - D s i R N A 16 ガイド (アンチセンス) 鎖
G A C C G A A A G U C A G A C A C C A G A A C G U U U
【0265】

配列番号 41 - D s i R N A 17 パッセンジャー (センス) 鎖
G U U C U G G U G U C U G A C U U U C G G U C C A
【0266】

配列番号 42 - D s i R N A 17 ガイド (アンチセンス) 鎖
U G G A C C G A A A G U C A G A C A C C A G A A C G U
【0267】

配列番号 43 - D s i R N A 18 パッセンジャー (センス) 鎖
G A C G A A G U C G U G G A U G C C U U G G U A U
【0268】

配列番号 44 - D s i R N A 18 ガイド (アンチセンス) 鎖
A U A C C A A G G C A U C C A C G A C U U C G U C U U
【0269】

配列番号 45 - D s i R N A 19 パッセンジャー (センス) 鎖
A C G A A G U C G U G G A U G C C U U G G U A U G
【0270】

配列番号 46 - D s i R N A 19 ガイド (アンチセンス) 鎖
C A U A C C A A G G C A U C C A C G A C U U C G U C U
【0271】

配列番号 47 - D s i R N A 20 パッセンジャー (センス) 鎖
C G A A G U C G U G G A U G C C U U G G U A U G U
【0272】

配列番号 48 - D s i R N A 20 ガイド (アンチセンス) 鎖
A C A U A C C A A G G C A U C C A C G A C U U C G U C
【0273】

配列番号 49 - D s i R N A 21 パッセンジャー (センス) 鎖
C A G A G G C G U G C G A U A U G U G G A U G G A

10

20

30

40

50

【0274】

配列番号50-Ds iRNA 21ガイド(アンチセンス)鎖
U C C A U C C A C A U A U C G C A C G C C U C U G A A

【0275】

配列番号51-Ds iRNA 22パッセンジャー(センス)鎖
G C G A U A U G U G G A U G G A G G A G U G A G U

【0276】

配列番号52-Ds iRNA 22ガイド(アンチセンス)鎖
A C U C A C U C C U C C A U C C A C A U A U C G C A C

【0277】

配列番号53-Ds iRNA 23パッセンジャー(センス)鎖
G A U G G A G G A G U G A G U G A C A A C G U A C

【0278】

配列番号54-Ds iRNA 23ガイド(アンチセンス)鎖
G U A C G U U G U C A C U C A C U C C U C C A U C C A

【0279】

配列番号55-Ds iRNA 24パッセンジャー(センス)鎖
G A G G A G U G A G U G A C A A C G U A C C C U U

【0280】

配列番号56-Ds iRNA 24ガイド(アンチセンス)鎖
A A G G G U A C G U U G U C A C U C A C U C C U C C A

【0281】

配列番号57-Ds iRNA 25パッセンジャー(センス)鎖
G A G U G A G U G A C A A C G U A C C C U U C A U

【0282】

配列番号58-Ds iRNA 25ガイド(アンチセンス)鎖
A U G A A G G G U A C G U U G U C A C U C A C U C C U

【0283】

配列番号59-Ds iRNA 26パッセンジャー(センス)鎖
A G U G A G U G A C A A C G U A C C C U U C A U U

【0284】

配列番号60-Ds iRNA 26ガイド(アンチセンス)鎖
A A U G A A G G G U A C G U U G U C A C U C A C U C C

【0285】

配列番号61-Ds iRNA 27パッセンジャー(センス)鎖
G U G A G U G A C A A C G U A C C C U U C A U U G

【0286】

配列番号62-Ds iRNA 27ガイド(アンチセンス)鎖
C A A U G A A G G G U A C G U U G U C A C U C A C U C

【0287】

配列番号63-Ds iRNA 28パッセンジャー(センス)鎖
U G A G U G A C A A C G U A C C C U U C A U U G A

【0288】

配列番号64-Ds iRNA 28ガイド(アンチセンス)鎖
U C A A U G A A G G G U A C G U U G U C A C U C A C U

【0289】

配列番号65-Ds iRNA 29パッセンジャー(センス)鎖
G A G U G A C A A C G U A C C C U U C A U U G A U

【0290】

配列番号66-Ds iRNA 29ガイド(アンチセンス)鎖

10

20

30

40

50

A U C A A U G A A G G G U A C G U U G U C A C U C A C
【0291】

配列番号67-D s i R N A 30パッセンジャー (センス) 鎖
A G U G A C A A C G U A C C C U U C A U U G A U G
【0292】

配列番号68-D s i R N A 30ガイド (アンチセンス) 鎖
C A U C A A U G A A G G G U A C G U U G U C A C U C A
【0293】

配列番号69-D s i R N A 31パッセンジャー (センス) 鎖
G U G A C A A C G U A C C C U U C A U U G A U G C
【0294】

配列番号70-D s i R N A 31ガイド (アンチセンス) 鎖
G C A U C A A U G A A G G G U A C G U U G U C A C U C
【0295】

配列番号71-D s i R N A 32パッセンジャー (センス) 鎖
U G A C A A C G U A C C C U U C A U U G A U G C C
【0296】

配列番号72-D s i R N A 32ガイド (アンチセンス) 鎖
G G C A U C A A U G A A G G G U A C G U U G U C A C U
【0297】

配列番号73-D s i R N A 33パッセンジャー (センス) 鎖
G A C A A C G U A C C C U U C A U U G A U G C C A
【0298】

配列番号74-D s i R N A 33ガイド (アンチセンス) 鎖
U G G C A U C A A U G A A G G G U A C G U U G U C A C
【0299】

配列番号75-D s i R N A 34パッセンジャー (センス) 鎖
C A A C G U A C C C U U C A U U G A U G C C A A A
【0300】

配列番号76-D s i R N A 34ガイド (アンチセンス) 鎖
U U U G G C A U C A A U G A A G G G U A C G U U G U C
【0301】

配列番号77-D s i R N A 35パッセンジャー (センス) 鎖
A A C G U A C C C U U C A U U G A U G C C A A A A
【0302】

配列番号78-D s i R N A 35ガイド (アンチセンス) 鎖
U U U U G G C A U C A A U G A A G G G U A C G U U G U
【0303】

配列番号79-D s i R N A 36パッセンジャー (センス) 鎖
A C G U A C C C U U C A U U G A U G C C A A A A C
【0304】

配列番号80-D s i R N A 36ガイド (アンチセンス) 鎖
G U U U G G C A U C A A U G A A G G G U A C G U U G
【0305】

配列番号81-D s i R N A 37パッセンジャー (センス) 鎖
C G U A C C C U U C A U U G A U G C C A A A A C A
【0306】

配列番号82-D s i R N A 37ガイド (アンチセンス) 鎖
U G U U U G G C A U C A A U G A A G G G U A C G U U
【0307】

10

20

30

40

50

配列番号 83 - D s i R N A 38 パッセンジャー (センス) 鎖
U A C C C U U C A U U G A U G C C C A A A A C A A C
【0308】

配列番号 84 - D s i R N A 38 ガイド (アンチセンス) 鎖
G U U G U U U U G G C A U C A A U G A A G G G U A C G
【0309】

配列番号 85 - D s i R N A 39 パッセンジャー (センス) 鎖
U U G A U G C C A A A A C A A C C A U C A C C G U
【0310】

配列番号 86 - D s i R N A 39 ガイド (アンチセンス) 鎖
A C G G U G A U G G U U G U U U U G G C A U C A A U G
【0311】

配列番号 87 - D s i R N A 40 パッセンジャー (センス) 鎖
G A U G C C A A A A C A A C C A U C A C C G U G U
【0312】

配列番号 88 - D s i R N A 40 ガイド (アンチセンス) 鎖
A C A C G G U G A U G G U U G U U U U G G C A U C A A
【0313】

配列番号 89 - D s i R N A 41 パッセンジャー (センス) 鎖
A U G G G G A G U A C G A C A U C U G C C C U A A
【0314】

配列番号 90 - D s i R N A 41 ガイド (アンチセンス) 鎖
U U A G G G C A G A U G U C G U A C U C C C C A U A G
【0315】

配列番号 91 - D s i R N A 42 パッセンジャー (センス) 鎖
G U A C G A C A U C U G C C C U A A A G U C A A G
【0316】

配列番号 92 - D s i R N A 42 ガイド (アンチセンス) 鎖
C U U G A C U U U A G G G C A G A U G U C G U A C U C
【0317】

配列番号 93 - D s i R N A 43 パッセンジャー (センス) 鎖
G A C A U C U G C C C U A A A G U C A A G U C C A
【0318】

配列番号 94 - D s i R N A 43 ガイド (アンチセンス) 鎖
U G G A C U U G A C U U U A G G G C A G A U G U C G U
【0319】

配列番号 95 - D s i R N A 44 パッセンジャー (センス) 鎖
A C A U C U G C C C U A A A G U C A A G U C C A C
【0320】

配列番号 96 - D s i R N A 44 ガイド (センス) 鎖
G U G G A C U U G A C U U U A G G G C A G A U G U C G
【0321】

配列番号 97 - D s i R N A 45 パッセンジャー (センス) 鎖
G U C A A G U C C A C G A A C U U U C U U C A U G
【0322】

配列番号 98 - D s i R N A 45 ガイド (アンチセンス) 鎖
C A U G A A G A A A G U U C G U G G A C U U G A C U U
【0323】

配列番号 99 - D s i R N A 46 パッセンジャー (センス) 鎖
U C A A G U C C A C G A A C U U U C U U C A U G U

10

20

30

40

50

【0324】

配列番号100-Ds iRNA 46ガイド(アンチセンス)鎖
A C A U G A A G A A A G U U C G U G G A C U U G A C U

【0325】

配列番号101-Ds iRNA 47パッセンジャー(センス)鎖
C A A G U C C A C G A A C U U U C U U C A U G U G

【0326】

配列番号102-Ds iRNA 47ガイド(アンチセンス)鎖
C A C A U G A A G A A A G U U C G U G G A C U U G A C

【0327】

配列番号103-Ds iRNA 48パッセンジャー(センス)鎖
G U C C A C G A A C U U U C U U C A U G U G G A C

【0328】

配列番号104-Ds iRNA 48ガイド(アンチセンス)鎖
G U C C A C A U G A A G A A A G U U C G U G G A C U U

【0329】

配列番号105-Ds iRNA 49パッセンジャー(センス)鎖
C C A C G A A C U U U C U U C A U G U G G A C A U

【0330】

配列番号106-Ds iRNA 49ガイド(アンチセンス)鎖
A U G U C C A C A U G A A G A A A G U U C G U G G A C

【0331】

配列番号107-Ds iRNA 50パッセンジャー(センス)鎖
C A C G A A C U U U C U U C A U G U G G A C A U C

【0332】

配列番号108-Ds iRNA 50ガイド(アンチセンス)鎖
G A U G U C C A C A U G A A G A A A G U U C G U G G A

【0333】

配列番号109-Ds iRNA 51パッセンジャー(センス)鎖
A C G A A C U U U C U U C A U G U G G A C A U C A

【0334】

配列番号110-Ds iRNA 51ガイド(アンチセンス)鎖
U G A U G U C C A C A U G A A G A A A G U U C G U G G

【0335】

配列番号111-Ds iRNA 52パッセンジャー(センス)鎖
C G A A C U U U C U U C A U G U G G A C A U C A C

【0336】

配列番号112-Ds iRNA 52ガイド(アンチセンス)鎖
G U G A U G U C C A C A U G A A G A A A G U U C G U G

【0337】

配列番号113-Ds iRNA 53パッセンジャー(センス)鎖
G A A C U U U C U U C A U G U G G A C A U C A C C

【0338】

配列番号114-Ds iRNA 53ガイド(アンチセンス)鎖
G G U G A U G U C C A C A U G A A G A A A G U U C G U

【0339】

配列番号115-Ds iRNA 54パッセンジャー(センス)鎖
A A C U U U C U U C A U G U G G A C A U C A C C A

【0340】

配列番号116-Ds iRNA 54ガイド(アンチセンス)鎖

10

20

30

40

50

U G G U G A U G U C C A C A U G A A G A A A G U U C G

【0341】

配列番号117-D s i R N A 55パッセンジャー（センス）鎖

A C U U U C U U C A U G U G G A C A U C A C C A A

【0342】

配列番号118-D s i R N A 55ガイド（アンチセンス）鎖

U U G G U G A U G U C C A C A U G A A G A A A G U U C

【0343】

配列番号119-D s i R N A 56パッセンジャー（センス）鎖

C U U U C U U C A U G U G G A C A U C A C C A A G

【0344】

配列番号120-D s i R N A 56ガイド（アンチセンス）鎖

C U U G G U G A U G U C C A C A U G A A G A A A G U U

【0345】

配列番号121-D s i R N A 57パッセンジャー（センス）鎖

U U U C U U C A U G U G G A C A U C A C C A A G C

【0346】

配列番号122-D s i R N A 57ガイド（アンチセンス）鎖

G C U U G G U G A U G U C C A C A U G A A G A A A G U

【0347】

配列番号123-D s i R N A 58パッセンジャー（センス）鎖

U U C U U C A U G U G G A C A U C A C C A A G C U

【0348】

配列番号124-D s i R N A 58ガイド（アンチセンス）鎖

A G C U U G G U G A U G U C C A C A U G A A G A A A G

【0349】

配列番号125-D s i R N A 59パッセンジャー（センス）鎖

C U U C A U G U G G A C A U C A C C A A A G C U C A

【0350】

配列番号126-D s i R N A 59ガイド（アンチセンス）鎖

U G A G C U U G G U G A U G U C C A C A U G A A G A A

【0351】

配列番号127-D s i R N A 60パッセンジャー（センス）鎖

U U C A U G U G G A C A U C A C C A A A G C U C A G

【0352】

配列番号128-D s i R N A 60ガイド（アンチセンス）鎖

C U G A G C U U G G U G A U G U C C A C A U G A A G A

【0353】

配列番号129-D s i R N A 61パッセンジャー（センス）鎖

U C A U G U G G A C A U C A C C A A A G C U C A G U

【0354】

配列番号130-D s i R N A 61ガイド（アンチセンス）鎖

A C U G A G C U U G G U G A U G U C C A C A U G A A G

【0355】

配列番号131-D s i R N A 62パッセンジャー（センス）鎖

C A U G U G G A C A U C A C C A A A G C U C A G U C

【0356】

配列番号132-D s i R N A 62ガイド（アンチセンス）鎖

G A C U G A G C U U G G U G A U G U C C A C A U G A A

【0357】

10

20

30

40

50

配列番号 133-Ds iRNA 63 パッセンジャー (センス) 鎖
AUGUGGACAUCACCAAGCUCAGUCU
【0358】

配列番号 134-Ds iRNA 63 ガイド (アンチセンス) 鎖
AGACUGAGCUUGGUGAUGUCCACAUGA
【0359】

配列番号 135-Ds iRNA 64 パッセンジャー (センス) 鎖
UGUGGACAUCACCAAGCUCAGUCUA
【0360】

配列番号 136-Ds iRNA 64 ガイド (アンチセンス) 鎖
UAGACUGAGCUUGGUGAUGUCCACAUG
【0361】

配列番号 137-Ds iRNA 65 パッセンジャー (センス) 鎖
GUGGACAUCACCAAGCUCAGUCUAC
【0362】

配列番号 138-Ds iRNA 65 ガイド (アンチセンス) 鎖
GUAGACUGAGCUUGGUGAUGUCCACA
【0363】

配列番号 139-Ds iRNA 66 パッセンジャー (センス) 鎖
UGGACAUCACCAAGCUCAGUCUACG
【0364】

配列番号 140-Ds iRNA 66 ガイド (アンチセンス) 鎖
CGUAGACUGAGCUUGGUGAUGUCCACA
【0365】

配列番号 141-Ds iRNA 67 パッセンジャー (センス) 鎖
AGCUUUUGUCCCCCGGAUCUCAAG
【0366】

配列番号 142-Ds iRNA 67 ガイド (アンチセンス) 鎖
CUUGAGAUC CGGGGGGACAAAAGCUCU
【0367】

配列番号 143-Ds iRNA 68 パッセンジャー (センス) 鎖
AAGGUGCUGGGAGAGAU AUGCCUUC
【0368】

配列番号 144-Ds iRNA 68 ガイド (アンチセンス) 鎖
GAAGGCAUAUCUCUCCAGCACCUUGA
【0369】

配列番号 145-Ds iRNA 69 パッセンジャー (センス) 鎖
GGGAGAGAU AUGCCUUCGAGGAUAU
【0370】

配列番号 146-Ds iRNA 69 ガイド (アンチセンス) 鎖
AUAUCCUCGAAGGCAUAUCUCUCCAG
【0371】

配列番号 147-Ds iRNA 70 パッセンジャー (センス) 鎖
GGAGAGAU AUGCCUUCGAGGAUAUU
【0372】

配列番号 148-Ds iRNA 70 ガイド (アンチセンス) 鎖
AAUAUCCUCGAAGGCAUAUCUCUCCA
【0373】

配列番号 149-Ds iRNA 71 パッセンジャー (センス) 鎖
AGAGAU AUGCCUUCGAGGAUAUUUG

10

20

30

40

50

【0374】

配列番号150-Ds iRNA 71ガイド(アンチセンス)鎖
C A A A U A U C C U C G A A G G C A U A U C U C U C C

【0375】

配列番号151-Ds iRNA 72パッセンジャー(センス)鎖
G A G A U A U G C C U U C G A G G A U A U U U G G

【0376】

配列番号152-Ds iRNA 72ガイド(アンチセンス)鎖
C C A A A U A U C C U C G A A G G C A U A U C U C U C

【0377】

配列番号153-Ds iRNA 73パッセンジャー(センス)鎖
A G A U A U G C C U U C G A G G A U A U U U G G A

【0378】

配列番号154-Ds iRNA 73ガイド(アンチセンス)鎖
U C C A A A U A U C C U C G A A G G C A U A U C U C U

【0379】

配列番号155-Ds iRNA 74パッセンジャー(センス)鎖
G A U A U G C C U U C G A G G A U A U U U G G A U

【0380】

配列番号156-Ds iRNA 74ガイド(アンチセンス)鎖
A U C C A A A U A U C C U C G A A G G C A U A U C U C

【0381】

配列番号157-Ds iRNA 75パッセンジャー(センス)鎖
A U A U G C C U U C G A G G A U A U U U G G A U G

【0382】

配列番号158-Ds iRNA 75ガイド(アンチセンス)鎖
C A U C C A A A U A U C C U C G A A G G C A U A U C U

【0383】

配列番号159-Ds iRNA 76パッセンジャー(センス)鎖
A U G C C U U C G A G G A U A U U U G G A U G C A

【0384】

配列番号160-Ds iRNA 76ガイド(アンチセンス)鎖
U G C A U C C A A A U A U C C U C G A A G G C A U A U

【0385】

配列番号161-Ds iRNA 77パッセンジャー(センス)鎖
U G C C U U C G A G G A U A U U U G G A U G C A U

【0386】

配列番号162-Ds iRNA 77ガイド(アンチセンス)鎖
A U G C A U C C A A A U A U C C U C G A A G G C A U A

【0387】

配列番号163-Ds iRNA 78パッセンジャー(センス)鎖
G C C U U C G A G G A U A U U U G G A U G C A U U

【0388】

配列番号164-Ds iRNA 78ガイド(アンチセンス)鎖
A A U G C A U C C A A A U A U C C U C G A A G G C A U

【0389】

配列番号165-Ds iRNA 79パッセンジャー(センス)鎖
U C A G G U U C U U G G A A G A G A A G G G C A U

【0390】

配列番号166-Ds iRNA 79ガイド(アンチセンス)鎖

10

20

30

40

50

AUGCCCUUCUCUUCUCAAGAACCCUGAAU
【0391】

配列番号167-Ds iRNA 80パッセンジャー (センス) 鎖
CAGGUUCUUGGAAGAGAAAGGGCAUC
【0392】

配列番号168-Ds iRNA 80ガイド (アンチセンス) 鎖
GAUGCCCUUCUCUUCUCAAGAACCCUGAA
【0393】

配列番号169-Ds iRNA 81パッセンジャー (センス) 鎖
AGGUUCUUGGAAGAGAAAGGGCAUCU
【0394】

配列番号170-Ds iRNA 81ガイド (アンチセンス) 鎖
AGAUGCCCUUCUCUUCUCAAGAACCCUGA
【0395】

配列番号171-Ds iRNA 82パッセンジャー (センス) 鎖
GGUUCUUGGAAGAGAAAGGGCAUCUG
【0396】

配列番号172-Ds iRNA 82ガイド (アンチセンス) 鎖
CAGAUGCCCUUCUCUUCUCAAGAACCCUG
【0397】

配列番号173-Ds iRNA 83パッセンジャー (センス) 鎖
UGGAAGAGAAAGGGCAUCUGCAACAG
【0398】

配列番号174-Ds iRNA 83ガイド (アンチセンス) 鎖
CUGUUGCAGAUUGCCCUUCUCUUCUCAAG
【0399】

配列番号175-Ds iRNA 84パッセンジャー (センス) 鎖
UGAAGUCAUCCUCAGAAAGGGAUGGA
【0400】

配列番号176-Ds iRNA 84ガイド (アンチセンス) 鎖
UCCAUCCCUUCUGAGGAUGACUUCAGG
【0401】

配列番号177-Ds iRNA 85パッセンジャー (センス) 鎖
GAAGUCAUCCUCAGAAAGGGAUGGAU
【0402】

配列番号178-Ds iRNA 85ガイド (アンチセンス) 鎖
AUCCAUCCCUUCUGAGGAUGACUUCAG
【0403】

配列番号179-Ds iRNA 86パッセンジャー (センス) 鎖
AAGUCAUCCUCAGAAAGGGAUGGAUC
【0404】

配列番号180-Ds iRNA 86ガイド (アンチセンス) 鎖
GAUCCAUCCCUUCUGAGGAUGACUUCA
【0405】

配列番号181-Ds iRNA 87パッセンジャー (センス) 鎖
GUCAUCCUCAGAAAGGGAUGGAUCCU
【0406】

配列番号182-Ds iRNA 87ガイド (アンチセンス) 鎖
AGGAUCCAUCCCUUCUGAGGAUGACUU
【0407】

10

20

30

40

50

配列番号183-Ds iRNA 88 パッセンジャー (センス) 鎖
CAUCCUCAGAAAGGGAUGGAUCCUGA
【0408】

配列番号184-Ds iRNA 88 ガイド (アンチセンス) 鎖
UCAGGAUCCAUCCCUUCUGAGGGAUGAC
【0409】

配列番号185-Ds iRNA 89 パッセンジャー (センス) 鎖
AUCCUCAGAAAGGGAUGGAUCCUGAG
【0410】

配列番号186-Ds iRNA 89 ガイド (アンチセンス) 鎖
CUCAGGAUCCAUCCCUUCUGAGGGAUGA
【0411】

配列番号187-Ds iRNA 90 パッセンジャー (センス) 鎖
CUAGACCACCUUGCUGUCUAGCAUCC
【0412】

配列番号188-Ds iRNA 90 ガイド (アンチセンス) 鎖
GGAUGCUGAGACGCGAGGUGGUCUAGCA
【0413】

配列番号189-Ds iRNA 91 パッセンジャー (センス) 鎖
AGUGAAGAA AUGAAAGACAAAGGUG
【0414】

配列番号190-Ds iRNA 91 ガイド (アンチセンス) 鎖
CACCUUUGUCUUUCAUUUCUUCACUCA
【0415】

配列番号191-Ds iRNA 92 パッセンジャー (センス) 鎖
GUGAAGAAAUGAAAGACAAAGGUGG
【0416】

配列番号192-Ds iRNA 92 ガイド (アンチセンス) 鎖
CACCUUUGUCUUUCAUUUCUUCACUC
【0417】

配列番号193-Ds iRNA 93 パッセンジャー (センス) 鎖
UGAAGAAAUGAAAGACAAAGGUGGA
【0418】

配列番号194-Ds iRNA 93 ガイド (アンチセンス) 鎖
UCCACC UUUGUCUUUCAUUUCUUCACU
【0419】

配列番号195-Ds iRNA 94 パッセンジャー (センス) 鎖
GAAGAAAUGAAAGACAAAGGUGGAU
【0420】

配列番号196-Ds iRNA 94 ガイド (アンチセンス) 鎖
AUCCACC UUUGUCUUUCAUUUCUUCAC
【0421】

配列番号197-Ds iRNA 95 パッセンジャー (センス) 鎖
AAGAAAUGAAAGACAAAGGUGGAUA
【0422】

配列番号198-Ds iRNA 95 ガイド (アンチセンス) 鎖
UAUCCACC UUUGUCUUUCAUUUCUUCA
【0423】

配列番号199-Ds iRNA 96 パッセンジャー (センス) 鎖
AGAAAUGAAAGACAAAGGUGGAUAC

10

20

30

40

50

【0424】

配列番号200-Ds iRNA 96ガイド(アンチセンス)鎖

GUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUUCUUC

【0425】

配列番号201-Ds iRNA 97パッセンジャー(センス)鎖

GAA AUGAAAGACAAAGGUGGAUACA

【0426】

配列番号202-Ds iRNA 97ガイド(アンチセンス)鎖

UGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUUCUU

【0427】

配列番号203-Ds iRNA 98パッセンジャー(センス)鎖

AA AUGAAAGACAAAGGUGGAUACA

【0428】

配列番号204-Ds iRNA 98ガイド(アンチセンス)鎖

AUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUUCU

【0429】

配列番号205-Ds iRNA 99パッセンジャー(センス)鎖

AAUGAAAGACAAAGGUGGAUACAUG

【0430】

配列番号206-Ds iRNA 99ガイド(アンチセンス)鎖

CAUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUUC

【0431】

配列番号207-Ds iRNA 100パッセンジャー(センス)鎖

AUGAAAGACAAAGGUGGAUACAUGA

【0432】

配列番号208-Ds iRNA 100ガイド(アンチセンス)鎖

UCAUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUU

【0433】

配列番号209-Ds iRNA 101パッセンジャー(センス)鎖

UGAAAGACAAAGGUGGAUACAUGAG

【0434】

配列番号210-Ds iRNA 101ガイド(アンチセンス)鎖

CUCAUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUU

【0435】

配列番号211-Ds iRNA 102パッセンジャー(センス)鎖

GAAAGACAAAGGUGGAUACAUGAGC

【0436】

配列番号212-Ds iRNA 102ガイド(アンチセンス)鎖

GCUCAUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAU

【0437】

配列番号213-Ds iRNA 103パッセンジャー(センス)鎖

AAGACAAAGGUGGAUACAUGAGCAA

【0438】

配列番号214-Ds iRNA 103ガイド(アンチセンス)鎖

UUGCUC AUGUAUCCACCUUUGUCUUUC

【0439】

配列番号215-Ds iRNA 104パッセンジャー(センス)鎖

AGACAAAGGUGGAUACAUGAGCAAAG

【0440】

配列番号216-Ds iRNA 104ガイド(アンチセンス)鎖

10

20

30

40

50

C U U G C U C A U G U A U C C A C C U U U G U C U U U

【0441】

配列番号217-D s i R N A 105パッセンジャー（センス）鎖

G A C A A A G G U G G A U A C A U G A G C A A G A

【0442】

配列番号218-D s i R N A 105ガイド（アンチセンス）鎖

U C U U G C U C A U G U A U C C A C C U U U G U C U U

【0443】

配列番号219-D s i R N A 106パッセンジャー（センス）鎖

A C A A A G G U G G A U A C A U G A G C A A G A U

【0444】

配列番号220-D s i R N A 106ガイド（アンチセンス）鎖

A U C U U G C U C A U G U A U C C A C C U U U G U C U

【0445】

配列番号221-D s i R N A 107パッセンジャー（センス）鎖

A A G G U G G A U A C A U G A G C A A G A U U U G

【0446】

配列番号222-D s i R N A 107ガイド（アンチセンス）鎖

C A A A U C U U G C U C A U G U A U C C A C C U U U G

【0447】

配列番号223-D s i R N A 108パッセンジャー（センス）鎖

A G G U G G A U A C A U G A G C A A G A U U U G C

【0448】

配列番号224-D s i R N A 108ガイド（アンチセンス）鎖

G C A A A U C U U G C U C A U G U A U C C A C C U U U

【0449】

配列番号225-D s i R N A 109パッセンジャー（センス）鎖

U G G A U A C A U G A G C A A G A U U U G C A A C

【0450】

配列番号226-D s i R N A 109ガイド（アンチセンス）鎖

G U U G C A A A U C U U G C U C A U G U A U C C A C C

【0451】

配列番号227-D s i R N A 110パッセンジャー（センス）鎖

G G A U A C A U G A G C A A G A U U U G C A A C U

【0452】

配列番号228-D s i R N A 110ガイド（アンチセンス）鎖

A G U U G C A A A U C U U G C U C A U G U A U C C A C

【0453】

配列番号229-D s i R N A 111パッセンジャー（センス）鎖

G A U A C A U G A G C A A G A U U U G C A A C U U

【0454】

配列番号230-D s i R N A 111ガイド（アンチセンス）鎖

A A G U U G C A A A U C U U G C U C A U G U A U C C A

【0455】

配列番号231-D s i R N A 112パッセンジャー（センス）鎖

A U A C A U G A G C A A G A U U U G C A A C U U G

【0456】

配列番号232-D s i R N A 112ガイド（アンチセンス）鎖

C A A G U U G C A A A U C U U G C U C A U G U A U C C

【0457】

10

20

30

40

50

配列番号 233-Ds iRNA 113 パッセンジャー (センス) 鎖
U A C A U G A G C A A G A U U U G C A A C U U G C
【0458】

配列番号 234-Ds iRNA 113 ガイド (アンチセンス) 鎖
G C A A G U U G C A A A U C U U G C U C A U G U A U C
【0459】

配列番号 235-Ds iRNA 114 パッセンジャー (センス) 鎖
A C A U G A G C A A G A U U U G C A A C U U G C U
【0460】

配列番号 236-Ds iRNA 114 ガイド (アンチセンス) 鎖
A G C A A G U U G C A A A U C U U G C U C A U G U A U
【0461】

配列番号 237-Ds iRNA 115 パッセンジャー (センス) 鎖
C A U G A G C A A G A U U U G C A A C U U G C U A
【0462】

配列番号 238-Ds iRNA 115 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A G C A A G U U G C A A A U C U U G C U C A U G U A
【0463】

配列番号 239: Ds iRNA 116 パッセンジャー (センス) 鎖
A U G A G C A A G A U U U G C A A C U U G C U A C
【0464】

配列番号 240-Ds iRNA 116 ガイド (アンチセンス) 鎖
G U A G C A A G U U G C A A A U C U U G C U C A U G U
【0465】

配列番号 241-Ds iRNA 117 パッセンジャー (センス) 鎖
U G A G C A A G A U U U G C A A C U U G C U A C C
【0466】

配列番号 242-Ds iRNA 117 ガイド (アンチセンス) 鎖
G G U A G C A A G U U G C A A A U C U U G C U C A U G
【0467】

配列番号 243-Ds iRNA 118 パッセンジャー (センス) 鎖
G A G C A A G A U U U G C A A C U U G C U A C C C
【0468】

配列番号 244-Ds iRNA 118 ガイド (アンチセンス) 鎖
G G G U A G C A A G U U G C A A A U C U U G C U C A U
【0469】

配列番号 245-Ds iRNA 119 パッセンジャー (センス) 鎖
A G C A A G A U U U G C A A C U U G C U A C C C A
【0470】

配列番号 246-Ds iRNA 119 ガイド (アンチセンス) 鎖
U G G G U A G C A A G U U G C A A A U C U U G C U C A
【0471】

配列番号 247-Ds iRNA 120 パッセンジャー (センス) 鎖
G C A A G A U U U G C A A C U U G C U A C C C A U
【0472】

配列番号 248-Ds iRNA 120 ガイド (アンチセンス) 鎖
A U G G G U A G C A A G U U G C A A A U C U U G C U C
【0473】

配列番号 249-Ds iRNA 121 パッセンジャー (センス) 鎖
C A A G A U U U G C A A C U U G C U A C C C A U U

10

20

30

40

50

【0474】

配列番号250-Ds iRNA 121ガイド（アンチセンス）鎖
A A U G G G U A G C A A G U U G C A A A U C U U G C U

【0475】

配列番号251-Ds iRNA 122パッセンジャー（センス）鎖
A A G A U U U G C A A C U U G C U A C C C A U U A

【0476】

配列番号252-Ds iRNA 122ガイド（アンチセンス）鎖
U A A U G G G U A G C A A G U U G C A A A U C U U G C

【0477】

配列番号253-Ds iRNA 123パッセンジャー（センス）鎖
A G A U U U G C A A C U U G C U A C C C A U U A G

【0478】

配列番号254-Ds iRNA 123ガイド（アンチセンス）鎖
C U A A U G G G U A G C A A G U U G C A A A U C U U G

【0479】

配列番号255-Ds iRNA 124パッセンジャー（センス）鎖
G A U U U G C A A C U U G C U A C C C A U U A G G

【0480】

配列番号256-Ds iRNA 124ガイド（アンチセンス）鎖
C C U A A U G G G U A G C A A G U U G C A A A U C U U

【0481】

配列番号257-Ds iRNA 125パッセンジャー（センス）鎖
A U U U G C A A C U U G C U A C C C A U U A G G A

【0482】

配列番号258-Ds iRNA 125ガイド（アンチセンス）鎖
U C C U A A U G G G U A G C A A G U U G C A A A U C U

【0483】

配列番号259-Ds iRNA 126パッセンジャー（センス）鎖
U U U G C A A C U U G C U A C C C A U U A G G A U

【0484】

配列番号260-Ds iRNA 126ガイド（アンチセンス）鎖
A U C C U A A U G G G U A G C A A G U U G C A A A U C

【0485】

配列番号261-Ds iRNA 127パッセンジャー（センス）鎖
U U G C A A C U U G C U A C C C A U U A G G A U A

【0486】

配列番号262-Ds iRNA 127ガイド（アンチセンス）鎖
U A U C C U A A U G G G U A G C A A G U U G C A A A U

【0487】

配列番号263-Ds iRNA 128パッセンジャー（センス）鎖
U G C A A C U U G C U A C C C A U U A G G A U A A

【0488】

配列番号264-Ds iRNA 128ガイド（アンチセンス）鎖
U U A U C C U A A U G G G U A G C A A G U U G C A A A

【0489】

配列番号265-Ds iRNA 129-パッセンジャー（センス）鎖
G C A A C U U G C U A C C C A U U A G G A U A A U

【0490】

配列番号266-Ds iRNA 129ガイド（アンチセンス）鎖

10

20

30

40

50

A U U A U C C U A A U G G G U A G C A A G U U G C A A
【0491】

配列番号267-D s i R N A 130パッセンジャー（センス）鎖
C A A C U U G C U A C C C A U U A G G A U A A U G
【0492】

配列番号268-D s i R N A 130ガイド（アンチセンス）鎖
C A U U A U C C U A A U G G G U A G C A A G U U G C A
【0493】

配列番号269-D s i R N A 131パッセンジャー（センス）鎖
C U U G C U A C C C A U U A G G A U A A U G U C U
【0494】

配列番号270-D s i R N A 131ガイド（アンチセンス）鎖
A G A C A U U A U C C U A A U G G G U A G C A A G U U
【0495】

配列番号271-D s i R N A 132パッセンジャー（センス）鎖
U U G C U A C C C A U U A G G A U A A U G U C U U
【0496】

配列番号272-D s i R N A 132ガイド（アンチセンス）鎖
A A G A C A U U A U C C U A A U G G G U A G C A A G U
【0497】

配列番号273-D s i R N A 133パッセンジャー（センス）鎖
U G C U A C C C A U U A G G A U A A U G U C U U A
【0498】

配列番号274-D s i R N A 133ガイド（アンチセンス）鎖
U A A G A C A U U A U C C U A A U G G G U A G C A A G
【0499】

配列番号275-D s i R N A 134パッセンジャー（センス）鎖
A U U A G G A U A A U G U C U U A U G U A A U G C
【0500】

配列番号276-D s i R N A 134ガイド（アンチセンス）鎖
G C A U U A C A U A A G A C A U U A U C C U A A U G G
【0501】

配列番号277-D s i R N A 135パッセンジャー（センス）鎖
U U A G G A U A A U G U C U U A U G U A A U G C U
【0502】

配列番号278-D s i R N A 135ガイド（アンチセンス）鎖
A G C A U U A C A U A A G A C A U U A U C C U A A U G
【0503】

配列番号279-D s i R N A 136パッセンジャー（センス）鎖
C U G U G G A A U C U G C C A U U G C G A U U G U
【0504】

配列番号280-D s i R N A 136ガイド（アンチセンス）鎖
A C A A U C G C A A U G G C A G A U U C C A C A G G C
【0505】

配列番号281-D s i R N A 137パッセンジャー（センス）鎖
G G A A U C U G C C A U U G C G A U U G U C C A G
【0506】

配列番号282-D s i R N A 137ガイド（アンチセンス）鎖
C U G G A C A A U C G C A A U G G C A G A U U C C A C
【0507】

10

20

30

40

50

配列番号 283-Ds iRNA 138 パッセンジャー (センス) 鎖
G A A U C U G C C A U U G C G A U U G U C C A G A
【0508】

配列番号 284-Ds iRNA 138 ガイド (アンチセンス) 鎖
U C U G G A C A A U C G C A A U G G C A G A U U C C A
【0509】

配列番号 285-Ds iRNA 139 パッセンジャー (センス) 鎖
A A U C U G C C A U U G C G A U U G U C C A G A G
【0510】

配列番号 286-Ds iRNA 139 ガイド (アンチセンス) 鎖
C U C U G G A C A A U C G C A A U G G C A G A U U C C
【0511】

配列番号 287-Ds iRNA 140 パッセンジャー (センス) 鎖
A U C U G C C A U U G C G A U U G U C C A G A G A
【0512】

配列番号 288-Ds iRNA 140 ガイド (アンチセンス) 鎖
U C U C U G G A C A A U C G C A A U G G C A G A U U C
【0513】

配列番号 289-Ds iRNA 141 パッセンジャー (センス) 鎖
C C A U U G C G A U U G U C C A G A G A C U G G U
【0514】

配列番号 290-Ds iRNA 141 ガイド (アンチセンス) 鎖
A C C A G U C U C U G G A C A A U C G C A A U G G C A
【0515】

配列番号 291-Ds iRNA 142 パッセンジャー (センス) 鎖
C A U U G C G A U U G U C C A G A G A C U G G U G
【0516】

配列番号 292-Ds iRNA 142 ガイド (アンチセンス) 鎖
C A C C A G U C U C U G G A C A A U C G C A A U G G C
【0517】

配列番号 293-Ds iRNA 143 パッセンジャー (センス) 鎖
A U U G C G A U U G U C C A G A G A C U G G U G A
【0518】

配列番号 294-Ds iRNA 143 ガイド (アンチセンス) 鎖
U C A C C A G U C U C U G G A C A A U C G C A A U G G
【0519】

配列番号 295-Ds iRNA 144 パッセンジャー (センス) 鎖
U U G C G A U U G U C C A G A G A C U G G U G A C
【0520】

配列番号 296-Ds iRNA 144 ガイド (アンチセンス) 鎖
G U C A C C A G U C U C U G G A C A A U C G C A A U G
【0521】

配列番号 297-Ds iRNA 145 パッセンジャー (センス) 鎖
U G C G A U U G U C C A G A G A C U G G U G A C A
【0522】

配列番号 298-Ds iRNA 145 ガイド (アンチセンス) 鎖
U G U C A C C A G U C U C U G G A C A A U C G C A A U
【0523】

配列番号 299-Ds iRNA 146 パッセンジャー (センス) 鎖
G C G A U U G U C C A G A G A C U G G U G A C A U

10

20

30

40

50

【0524】

配列番号300-Ds iRNA 146ガイド（アンチセンス）鎖
AUGUCACCAAGUCUCUGGACAAUCGCAA

【0525】

配列番号301-Ds iRNA 147パッセンジャー（センス）鎖
CGAUUGUCCAGAGACUGGUGACAUG

【0526】

配列番号302-Ds iRNA 147ガイド（アンチセンス）鎖
CAUGUCACCAAGUCUCUGGACAAUCGCAA

【0527】

配列番号303-Ds iRNA 148パッセンジャー（センス）
AUUGUCCAGAGACUGGUGACAUGGC

【0528】

配列番号304-Ds iRNA 148ガイド（アンチセンス）鎖
GCCAUGUCACCAAGUCUCUGGACAAUCG

【0529】

配列番号305-Ds iRNA 149パッセンジャー（センス）鎖
GUCCAGAGACUGGUGACAUGGCUUC

【0530】

配列番号306-Ds iRNA 149ガイド（アンチセンス）鎖
GAAGCCAUGUCACCAAGUCUCUGGACAA

【0531】

配列番号307-Ds iRNA 150パッセンジャー（センス）鎖
CCAGAGACUGGUGACAUGGCUUCCA

【0532】

配列番号308-Ds iRNA 150ガイド（アンチセンス）鎖
UGGAAGCCAUGUCACCAAGUCUCUGGAC

【0533】

配列番号309-Ds iRNA 151パッセンジャー（センス）
CAGAGACUGGUGACAUGGCUUCCAG

【0534】

配列番号310-Ds iRNA 151ガイド（アンチセンス）鎖
CUGGAAGCCAUGUCACCAAGUCUCUGGA

【0535】

配列番号311-Ds iRNA 152パッセンジャー（センス）鎖
AGAGACUGGUGACAUGGCUUCCAGA

【0536】

配列番号312-Ds iRNA 152ガイド（アンチセンス）鎖
UCUGGAAGCCAUGUCACCAAGUCUCUGG

【0537】

配列番号313-Ds iRNA 153パッセンジャー（センス）鎖
GAGACUGGUGACAUGGCUUCCAGAU

【0538】

配列番号314-Ds iRNA 153ガイド（アンチセンス）鎖
AUCUGGAAGCCAUGUCACCAAGUCUCUG

【0539】

配列番号315-Ds iRNA 154パッセンジャー（センス）鎖
AGACUGGUGACAUGGCUUCCAGAU

【0540】

配列番号316-Ds iRNA 154ガイド（アンチセンス）鎖

10

20

30

40

50

U A U C U G G A A G C C A U G U C A C C A G U C U C U
【0541】

配列番号317-D s i R N A 155パッセンジャー（センス）鎖
G A C U G G U G A C A U G G C U U C C A G A U A U
【0542】

配列番号318-D s i R N A 155ガイド（アンチセンス）鎖
A U A U C U G G A A G C C A U G U C A C C A G U C U C
【0543】

配列番号319-D s i R N A 156パッセンジャー（センス）鎖
A C U G G U G A C A U G G C U U C C A G A U A U G
【0544】

配列番号320-D s i R N A 156ガイド（アンチセンス）鎖
C A U A U C U G G A A G C C A U G U C A C C A G U C U
【0545】

配列番号321-D s i R N A 157パッセンジャー（センス）鎖
C U G G U G A C A U G G C U U C C A G A U A U G C
【0546】

配列番号322-D s i R N A 157ガイド（アンチセンス）鎖
G C A U A U C U G G A A G C C A U G U C A C C A G U C
【0547】

配列番号323-D s i R N A 158パッセンジャー（センス）鎖
G A C A U G G C U U C C A G A U A U G C C C G A C
【0548】

配列番号324-D s i R N A 158ガイド（アンチセンス）鎖
G U C G G G C A U A U C U G G A A G C C A U G U C A C
【0549】

配列番号325-D s i R N A 159パッセンジャー（センス）鎖
C A U G G C U U C C A G A U A U G C C C G A C G A
【0550】

配列番号326-D s i R N A 159ガイド（アンチセンス）鎖
U C G U C G G G C A U A U C U G G A A G C C A U G U C
【0551】

配列番号327-D s i R N A 160パッセンジャー（センス）鎖
C A G A U A U G C C C G A C G A U G U C C U G U G
【0552】

配列番号328-D s i R N A 160ガイド（アンチセンス）鎖
C A C A G G A C A U C G U C G G G C A U A U C U G G A
【0553】

配列番号329-D s i R N A 161パッセンジャー（センス）鎖
C U C A C A G G U G U U C A C U C G A G U G C U G
【0554】

配列番号330-D s i R N A 161ガイド（アンチセンス）鎖
C A G C A C U C G A G U G A A C A C C U G U G A G G U
【0555】

配列番号331-D s i R N A 162パッセンジャー（センス）鎖
C A C U C G A G U G C U G A U G U G U C U G C U C
【0556】

配列番号332-D s i R N A 162ガイド（アンチセンス）鎖
G A G C A G A C A C A U C A G C A C U C G A G U G A A
【0557】

10

20

30

40

50

配列番号 333-Ds iRNA 163 パッセンジャー (センス) 鎖
CUCGAGUGCUGAUGUGUCUGCUC C C
【0558】

配列番号 334-Ds iRNA 163 ガイド (アンチセンス) 鎖
GGGAGCAGACACAUCAGCACUCGAGUG
【0559】

配列番号 335-Ds iRNA 164 パッセンジャー (センス) 鎖
CCCAA AUGCCAGUGAGCAGCCAACA
【0560】

配列番号 336-Ds iRNA 164 ガイド (アンチセンス) 鎖
UGUUGGCUGCUCACUGGCAUUUGGGAC
【0561】

配列番号 337-Ds iRNA 165 パッセンジャー (センス) 鎖
UCAGGUCCAGCCUGAACUUCUUCUU
【0562】

配列番号 338-Ds iRNA 165 ガイド (アンチセンス) 鎖
AAGAAAGAUUCAGGCUGGACCUGAGG
【0563】

配列番号 339-Ds iRNA 166 パッセンジャー (センス) 鎖
CAGGUCCAGCCUGAACUUCUUCUUG
【0564】

配列番号 340-Ds iRNA 166 ガイド (アンチセンス) 鎖
CAAGAAAGAUUCAGGCUGGACCUGAG
【0565】

配列番号 341-Ds iRNA 167 パッセンジャー (センス) 鎖
AGGUCCAGCCUGAACUUCUUCUUGG
【0566】

配列番号 342-Ds iRNA 167 ガイド (アンチセンス) 鎖
CCAAGAAAGAUUCAGGCUGGACCUGA
【0567】

配列番号 343-Ds iRNA 168 パッセンジャー (センス) 鎖
CAAUAAAGUACCUGCUGGUGCUGAG
【0568】

配列番号 344-Ds iRNA 168 ガイド (アンチセンス) 鎖
CUCAGCACCCAGCAGGUACUUAUUGCC
【0569】

配列番号 345-Ds iRNA 169 パッセンジャー (センス) 鎖
AAUAAAGUACCUGCUGGUGCUGAGG
【0570】

配列番号 346-Ds iRNA 169 ガイド (アンチセンス) 鎖
CCUCAGCACCCAGCAGGUACUUAUUGC
【0571】

配列番号 347-Ds iRNA 170 パッセンジャー (センス) 鎖
AUAAAGUACCUGCUGGUGCUGAGGG
【0572】

配列番号 348-Ds iRNA 170 ガイド (アンチセンス) 鎖
CCCUCAGCACCCAGCAGGUACUUAUUG
【0573】

配列番号 349-Ds iRNA 171 パッセンジャー (センス) 鎖
CUCUCCACCUUUC C CAGUUUUUCAC

10

20

30

40

50

【0574】

配列番号350-Ds iRNA 171ガイド（アンチセンス）鎖
GUGAAAAACUGGGAAAGGUGGAGAGCC

【0575】

配列番号351-Ds iRNA 172パッセンジャー（センス）鎖
CUCACCCUUUCC CAGUUUUUCACUA

【0576】

配列番号352-Ds iRNA 172ガイド（アンチセンス）鎖
UAGUGAAAAACUGGGAAAGGUGGAGAG

【0577】

配列番号353-Ds iRNA 173パッセンジャー（センス）鎖
UCCACCCUUUCC CAGUUUUUCACUAG

【0578】

配列番号354-Ds iRNA 173ガイド（アンチセンス）鎖
CUAGUGAAAAACUGGGAAAGGUGGAGA

【0579】

配列番号355-Ds iRNA 174パッセンジャー（センス）鎖
CCACCCUUUCC CAGUUUUUCACUAGA

【0580】

配列番号356-Ds iRNA 174ガイド（アンチセンス）鎖
UCUAGUGAAAAACUGGGAAAGGUGGAG

【0581】

配列番号357-Ds iRNA 175パッセンジャー（センス）鎖
CACCCUUUCC CAGUUUUUCACUAGAG

【0582】

配列番号358-Ds iRNA 175ガイド（アンチセンス）鎖
CUCUAGUGAAAAACUGGGAAAGGUGGA

【0583】

配列番号359-Ds iRNA 176パッセンジャー（センス）鎖
ACCUUUUCC CAGUUUUUCACUAGAGA

【0584】

配列番号360-Ds iRNA 176ガイド（アンチセンス）鎖
UCUCUAGUGAAAAACUGGGAAAGGUGG

【0585】

配列番号361-Ds iRNA 177パッセンジャー（センス）鎖
CCUUUCC CAGUUUUUCACUAGAGAA

【0586】

配列番号362-Ds iRNA 177ガイド（アンチセンス）鎖
UUCUCUAGUGAAAAACUGGGAAAGGUG

【0587】

配列番号363-Ds iRNA 178パッセンジャー（センス）鎖
AGUUUUUCACUAGAGAGAGAGUCUGU

【0588】

配列番号364-Ds iRNA 178ガイド（アンチセンス）鎖
ACAGACUCUUCUCUAGUGAAAAACUGG

【0589】

配列番号365-Ds iRNA 179パッセンジャー（センス）鎖
UCUAGCAGAUUCUUUCAGAGGUGCU

【0590】

配列番号366-Ds iRNA 179ガイド（アンチセンス）鎖

10

20

30

40

50

AGCACCCUCUGAAAGAAUCUGCUAGACU
【0591】

配列番号367-Ds iRNA 180パッセンジャー（センス）鎖
AGCAGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAA
【0592】

配列番号368-Ds iRNA 180ガイド（アンチセンス）鎖
UUUAGCACCCUCUGAAAGAAUCUGCUAG
【0593】

配列番号369-Ds iRNA 181パッセンジャー（センス）鎖
GCAGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAG
【0594】

配列番号370-Ds iRNA 181ガイド（アンチセンス）鎖
CUUUAGCACCCUCUGAAAGAAUCUGCUA
【0595】

配列番号371-Ds iRNA 182パッセンジャー（センス）鎖
CAGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGU
【0596】

配列番号372-Ds iRNA 182ガイド（アンチセンス）鎖
ACUUUAGCACCCUCUGAAAGAAUCUGCU
【0597】

配列番号373-Ds iRNA 183パッセンジャー（センス）鎖
AGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGUU
【0598】

配列番号374-Ds iRNA 183ガイド（アンチセンス）鎖
AACUUUAGCACCCUCUGAAAGAAUCUGC
【0599】

配列番号375-Ds iRNA 184パッセンジャー（センス）鎖
GAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGUUU
【0600】

配列番号376-Ds iRNA 184ガイド（アンチセンス）鎖
AAACUUUAGCACCCUCUGAAAGAAUCUG
【0601】

配列番号377-Ds iRNA 185パッセンジャー（センス）鎖
AUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGUUUC
【0602】

配列番号378-Ds iRNA 185ガイド（アンチセンス）鎖
GAAACUUUAGCACCCUCUGAAAGAAUCU
【0603】

配列番号379-Ds iRNA 186パッセンジャー（センス）鎖
AGGUGCUAAAGUUUCCCAUCUUUGU
【0604】

配列番号380-Ds iRNA 186ガイド（アンチセンス）鎖
ACAAAGAUGGGAAACUUUAGCACCCUCU
【0605】

配列番号381-Ds iRNA 187パッセンジャー（センス）鎖
GGUGCUAAAGUUUCCCAUCUUUGUG
【0606】

配列番号382-Ds iRNA 187ガイド（アンチセンス）鎖
CACAAAGAUGGGAAACUUUAGCACCCUC
【0607】

10

20

30

40

50

配列番号 383-Ds iRNA 188 パッセンジャー (センス) 鎖
G U G C U A A A G U U U C C C A U C U U U G U G C
【0608】

配列番号 384-Ds iRNA 188 ガイド (アンチセンス) 鎖
G C A C A A A G A U G G G A A A C U U U A G C A C C U
【0609】

配列番号 385-Ds iRNA 189 パッセンジャー (センス) 鎖
G C U A A A G U U U C C C A U C U U U G U G C A G
【0610】

配列番号 386-Ds iRNA 189 ガイド (アンチセンス) 鎖
C U G C A C A A A G A U G G G A A A C U U U A G C A C
【0611】

配列番号 387-Ds iRNA 190 パッセンジャー (センス) 鎖
C U A A A G U U U C C C A U C U U U G U G C A G C
【0612】

配列番号 388-Ds iRNA 190 ガイド (アンチセンス) 鎖
G C U G C A C A A A G A U G G G A A A C U U U A G C A
【0613】

配列番号 389-Ds iRNA 191 パッセンジャー (センス) 鎖
U A A A G U U U C C C A U C U U U G U G C A G C U
【0614】

配列番号 390-Ds iRNA 191 ガイド (アンチセンス) 鎖
A G C U G C A C A A A G A U G G G A A A C U U U A G C
【0615】

配列番号 391-Ds iRNA 192 パッセンジャー (センス) 鎖
A A A G U U U C C C A U C U U U G U G C A G C U A
【0616】

配列番号 392-Ds iRNA 192 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A G C U G C A C A A A G A U G G G A A A C U U U A G
【0617】

配列番号 393-Ds iRNA 193 パッセンジャー (センス) 鎖
A A G U U U C C C A U C U U U G U G C A G C U A C
【0618】

配列番号 394-Ds iRNA 193 ガイド (アンチセンス) 鎖
G U A G C U G C A C A A A G A U G G G A A A C U U U A
【0619】

配列番号 395-Ds iRNA 194 パッセンジャー (センス) 鎖
A G U U U C C C A U C U U U G U G C A G C U A C C
【0620】

配列番号 396-Ds iRNA 194 ガイド (アンチセンス) 鎖
G G U A G C U G C A C A A A G A U G G G A A A C U U U
【0621】

配列番号 397-Ds iRNA 195 パッセンジャー (センス) 鎖
G U U U C C C A U C U U U G U G C A G C U A C C U
【0622】

配列番号 398-Ds iRNA 195 ガイド (アンチセンス) 鎖
A G G U A G C U G C A C A A A G A U G G G A A A C U U
【0623】

配列番号 399-Ds iRNA 196 パッセンジャー (センス) 鎖
A U C U U U G U G C A G C U A C C U C C G C A U U

10

20

30

40

50

【0624】

配列番号400-Ds iRNA 196ガイド(アンチセンス)鎖
A A U G C G G A G G U A G C U G C A C A A A G A U G G

【0625】

配列番号401-Ds iRNA 197パッセンジャー(センス)鎖
G U G C A G C U A C C U C C G C A U U G C U G U G

【0626】

配列番号402-Ds iRNA 197ガイド(アンチセンス)鎖
C A C A G C A A U G C G G A G G U A G C U G C A C A A

【0627】

配列番号403-Ds iRNA 198パッセンジャー(センス)鎖
C C A G C C U C U G A G C U G A G U U G G U U U U

【0628】

配列番号404-Ds iRNA 198ガイド(アンチセンス)鎖
A A A A C C A A C U C A G C U C A G A G G C U G G G A

【0629】

配列番号405-Ds iRNA 199パッセンジャー(センス)鎖
C A G C C U C U G A G C U G A G U U G G U U U U A

【0630】

配列番号406-Ds iRNA 199ガイド(アンチセンス)鎖
U A A A A C C A A C U C A G C U C A G A G G C U G G G

【0631】

配列番号407-Ds iRNA 200パッセンジャー(センス)鎖
A G C C U C U G A G C U G A G U U G G U U U U A U

【0632】

配列番号408-Ds iRNA 200ガイド(アンチセンス)鎖
A U A A A A C C A A C U C A G C U C A G A G G C U G G

【0633】

配列番号409-Ds iRNA 201パッセンジャー(センス)鎖
G C C U C U G A G C U G A G U U G G U U U U A U G

【0634】

配列番号410-Ds iRNA 201ガイド(アンチセンス)鎖
C A U A A A A C C A A C U C A G C U C A G A G G C U G

【0635】

配列番号411-Ds iRNA 202パッセンジャー(センス)鎖
C C U C U G A G C U G A G U U G G U U U U A U G A

【0636】

配列番号412-Ds iRNA 202ガイド(アンチセンス)鎖
U C A U A A A A C C A A C U C A G C U C A G A G G C U

【0637】

配列番号413-Ds iRNA 203パッセンジャー(センス)鎖
C U C U G A G C U G A G U U G G U U U U A U G A A

【0638】

配列番号414-Ds iRNA 203ガイド(アンチセンス)鎖
U U C A U A A A A C C A A C U C A G C U C A G A G G C

【0639】

配列番号415-Ds iRNA 204パッセンジャー(センス)鎖
U C U G A G C U G A G U U G G U U U U A U G A A A

【0640】

配列番号416-Ds iRNA 204ガイド(アンチセンス)鎖

10

20

30

40

50

U U U C A U A A A A C C A A C U C A G C U C A G A G G

【0641】

配列番号417-Ds i RNA 205パッセンジャー（センス）鎖

U G A G C U G A G U U G G U U U U A U G A A A A G

【0642】

配列番号418-Ds i RNA 205ガイド（アンチセンス）鎖

C U U U U C A U A A A A C C A A C U C A G C U C A G A

【0643】

配列番号419-Ds i RNA 206パッセンジャー（センス）鎖

U G A G U U G G U U U U A U G A A A A G C U A G G

【0644】

配列番号420-Ds i RNA 206ガイド（アンチセンス）鎖

C C U A G C U U U U C A U A A A A C C A A C U C A G C

【0645】

配列番号421-Ds i RNA 207パッセンジャー（センス）鎖

G A G U U G G U U U U A U G A A A A G C U A G G A

【0646】

配列番号422-Ds i RNA 207ガイド（アンチセンス）鎖

U C C U A G C U U U U C A U A A A A C C A A C U C A G

【0647】

配列番号423-Ds i RNA 208パッセンジャー（センス）鎖

U U G G U U U U A U G A A A A G C U A G G A A G C

【0648】

配列番号424-Ds i RNA 208ガイド（アンチセンス）鎖

G C U U C C U A G C U U U U C A U A A A A C C A A C U

【0649】

配列番号425-Ds i RNA 209パッセンジャー（センス）鎖

U G G U U U U A U G A A A A G C U A G G A A G C A

【0650】

配列番号426-Ds i RNA 209ガイド（アンチセンス）鎖

U G C U U C C U A G C U U U U C A U A A A A C C A A C

【0651】

配列番号427-Ds i RNA 210パッセンジャー（センス）鎖

G G U U U U A U G A A A A G C U A G G A A G C A A

【0652】

配列番号428-Ds i RNA 210ガイド（アンチセンス）鎖

U U G C U U C C U A G C U U U U C A U A A A A C C A A

【0653】

配列番号429-Ds i RNA 211パッセンジャー（センス）鎖

U U U U A U G A A A A G C U A G G A A G C A A C C

【0654】

配列番号430-Ds i RNA 211ガイド（アンチセンス）鎖

G G U U G C U U C C U A G C U U U U C A U A A A A C C

【0655】

配列番号431-Ds i RNA 212パッセンジャー（センス）鎖

U U A U G A A A A G C U A G G A A G C A A C C U U

【0656】

配列番号432-Ds i RNA 212ガイド（アンチセンス）鎖

A A G G U U G C U U C C U A G C U U U U C A U A A A A

【0657】

10

20

30

40

50

配列番号 433-Ds iRNA 213 パッセンジャー (センス) 鎖
U A U G A A A A G C U A G G A A G C A A C C U U U
【0658】

配列番号 434-Ds iRNA 213 ガイド (アンチセンス) 鎖
A A A G G U U G C U U C C U A G C U U U U C A U A A A
【0659】

配列番号 435-Ds iRNA 214 パッセンジャー (センス) 鎖
A U G A A A A G C U A G G A A G C A A C C U U U C
【0660】

配列番号 436-Ds iRNA 214 ガイド (アンチセンス) 鎖
G A A A G G U U G C U U C C U A G C U U U U C A U A A
【0661】

配列番号 437-Ds iRNA 215 パッセンジャー (センス) 鎖
C C A G C A C U U A A C U C U A A U A C A U C A G
【0662】

配列番号 438-Ds iRNA 215 ガイド (アンチセンス) 鎖
C U G A U G U A U U A G A G U U A A G U G C U G G A C
【0663】

配列番号 439-Ds iRNA 216 パッセンジャー (センス) 鎖
C A G C A C U U A A C U C U A A U A C A U C A G C
【0664】

配列番号 440-Ds iRNA 216 ガイド (アンチセンス) 鎖
G C U G A U G U A U U A G A G U U A A G U G C U G G A
【0665】

配列番号 441-Ds iRNA 217 パッセンジャー (センス) 鎖
U A A U A C A U C A G C A U G C G U U A A U U C A
【0666】

配列番号 442-Ds iRNA 217 ガイド (アンチセンス) 鎖
U G A A U U A A C G C A U G C U G A U G U A U U A G A
【0667】

配列番号 443-Ds iRNA 218 パッセンジャー (センス) 鎖
A A U A C A U C A G C A U G C G U U A A U U C A G
【0668】

配列番号 444-Ds iRNA 218 ガイド (アンチセンス) 鎖
C U G A A U U A A C G C A U G C U G A U G U A U U A G
【0669】

配列番号 445-Ds iRNA 219 パッセンジャー (センス) 鎖
A G C A U G C G U U A A U U C A G C U G G U U G G
【0670】

配列番号 446-Ds iRNA 219 ガイド (アンチセンス) 鎖
C C A A C C A G C U G A A U U A A C G C A U G C U G A
【0671】

配列番号 447-Ds iRNA 220 パッセンジャー (センス) 鎖
G C A U G C G U U A A U U C A G C U G G U U G G G
【0672】

配列番号 448-Ds iRNA 220 ガイド (アンチセンス) 鎖
C C C A A C C A G C U G A A U U A A C G C A U G C U G
【0673】

配列番号 449-Ds iRNA 221 パッセンジャー (センス) 鎖
U G C G U U A A U U C A G C U G G U U G G G A A A

10

20

30

40

50

【0674】

配列番号450-Ds iRNA 221ガイド(アンチセンス)鎖
UUUCCCAACCAGCUGAAUUAACGCAUG

【0675】

配列番号451-Ds iRNA 222パッセンジャー(センス)鎖
GCGUUA AUUCAGCUGGUUGGGAAAU

【0676】

配列番号452-Ds iRNA 222ガイド(アンチセンス)鎖
AUUUC CCAACCAGCUGAAUUAACGCAU

【0677】

配列番号453-Ds iRNA 223パッセンジャー(センス)鎖
CGUUA AUUCAGCUGGUUGGGAA AUG

【0678】

配列番号454-Ds iRNA 223ガイド(アンチセンス)鎖
CAUUC CCAACCAGCUGAAUUAACGCA

【0679】

配列番号455-Ds iRNA 224パッセンジャー(センス)鎖
GUUA AUUCAGCUGGUUGGGAA AUGA

【0680】

配列番号456-Ds iRNA 224ガイド(アンチセンス)鎖
UCAUUC CCAACCAGCUGAAUUAACG C

【0681】

配列番号457-Ds iRNA 225パッセンジャー(センス)鎖
UUA AUUCAGCUGGUUGGGAA AUGAC

【0682】

配列番号458-Ds iRNA 225ガイド(アンチセンス)鎖
GUCAUUC CCAACCAGCUGAAUUAAC G

【0683】

配列番号459-Ds iRNA 226パッセンジャー(センス)鎖
UAA AUUCAGCUGGUUGGGAA AUGACA

【0684】

配列番号460-Ds iRNA 226ガイド(アンチセンス)鎖
UGUCAUUC CCAACCAGCUGAAUUAAC

【0685】

配列番号461-Ds iRNA 227パッセンジャー(センス)鎖
AUUCAGCUGGUUGGGAA AUGACACC

【0686】

配列番号462-Ds iRNA 227ガイド(アンチセンス)鎖
GGUGUCAUUC CCAACCAGCUGAAUUA

【0687】

配列番号463-Ds iRNA 228パッセンジャー(センス)鎖
UUCAGCUGGUUGGGAA AUGACACCA

【0688】

配列番号464-Ds iRNA 228ガイド(アンチセンス)鎖
UGGUGUCAUUC CCAACCAGCUGAAUU

【0689】

配列番号465-Ds iRNA 229パッセンジャー(センス)鎖
UCAGCUGGUUGGGAA AUGACACCA G

【0690】

配列番号466-Ds iRNA 229ガイド(アンチセンス)鎖

10

20

30

40

50

C U G G U G U C A U U U C C C A A C C A G C U G A A U
【0691】

配列番号467-D s i R N A 230パッセンジャー（センス）鎖
C A G C U G G U U G G G A A A U G A C A C C A G G
【0692】

配列番号468-D s i R N A 230ガイド（アンチセンス）鎖
C C U G G U G U C A U U U C C C A A C C A G C U G A A
【0693】

配列番号469-D s i R N A 231パッセンジャー（センス）鎖
A G C U G G U U G G G A A A U G A C A C C A G G A
【0694】

配列番号470-D s i R N A 231ガイド（アンチセンス）鎖
U C C U G G U G U C A U U U C C C A A C C A G C U G A
【0695】

配列番号471-D s i R N A 232パッセンジャー（センス）鎖
G C U G G U U G G G A A A U G A C A C C A G G A A
【0696】

配列番号472-D s i R N A 232ガイド（アンチセンス）鎖
U U C C U G G U G U C A U U U C C C A A C C A G C U G
【0697】

配列番号473-D s i R N A 233パッセンジャー（センス）鎖
G C A G A G G G U C C C U U A C U G A C U G U U U
【0698】

配列番号474-D s i R N A 233ガイド（アンチセンス）鎖
A A A C A G U C A G U A A G G G A C C C U C U G C A C
【0699】

配列番号475-D s i R N A 234パッセンジャー（センス）鎖
C A G A G G G U C C C U U A C U G A C U G U U U C
【0700】

配列番号476-D s i R N A 234ガイド（アンチセンス）鎖
G A A A C A G U C A G U A A G G G A C C C U C U G C A
【0701】

配列番号477-D s i R N A 235パッセンジャー（センス）鎖
A G A G G G U C C C U U A C U G A C U G U U U C G
【0702】

配列番号478-D s i R N A 235ガイド（アンチセンス）鎖
C G A A A C A G U C A G U A A G G G A C C C U C U G C
【0703】

配列番号479-D s i R N A 236パッセンジャー（センス）鎖
C C U A U U A A U G G U C A G A C U G U U C C A G
【0704】

配列番号480-D s i R N A 236ガイド（アンチセンス）鎖
C U G G A A C A G U C U G A C C A U U A A U A G G G C
【0705】

配列番号481-D s i R N A 237パッセンジャー（センス）鎖
C U A U U A A U G G U C A G A C U G U U C C A G C
【0706】

配列番号482-D s i R N A 237ガイド（アンチセンス）鎖
G C U G G A A C A G U C U G A C C A U U A A U A G G G
【0707】

10

20

30

40

50

配列番号 483-Ds iRNA 238 パッセンジャー (センス) 鎖
U A U U A A U G G U C A G A C U G U U C C A G C A
【0708】

配列番号 484-Ds iRNA 238 ガイド (アンチセンス) 鎖
U G C U G G A A C A G U C U G A C C A U U A A U A G G
【0709】

配列番号 485-Ds iRNA 239 パッセンジャー (センス) 鎖
A U U A A U G G U C A G A C U G U U C C A G C A U
【0710】

配列番号 486-Ds iRNA 239 ガイド (アンチセンス) 鎖
A U G C U G G A A C A G U C U G A C C A U U A A U A G
【0711】

配列番号 487-Ds iRNA 240 パッセンジャー (センス) 鎖
U U A A U G G U C A G A C U G U U C C A G C A U G
【0712】

配列番号 488-Ds iRNA 240 ガイド (アンチセンス) 鎖
C A U G C U G G A A C A G U C U G A C C A U U A A U A
【0713】

配列番号 489-Ds iRNA 241 パッセンジャー (センス) 鎖
U A A U G G U C A G A C U G U U C C A G C A U G A
【0714】

配列番号 490-Ds iRNA 241 ガイド (アンチセンス) 鎖
U C A U G C U G G A A C A G U C U G A C C A U U A A U
【0715】

配列番号 491-Ds iRNA 242 パッセンジャー (センス) 鎖
A A U G G U C A G A C U G U U C C A G C A U G A G
【0716】

配列番号 492-Ds iRNA 242 ガイド (アンチセンス) 鎖
C U C A U G C U G G A A C A G U C U G A C C A U U A A
【0717】

配列番号 493-Ds iRNA 243 パッセンジャー (センス) 鎖
A G A A C G A C A C U G C C U G U C A G G U G G U
【0718】

配列番号 494-Ds iRNA 243 ガイド (アンチセンス) 鎖
A C C A C C U G A C A G G C A G U G U C G U U C U U G
【0719】

配列番号 495-Ds iRNA 244 パッセンジャー (センス) 鎖
C G A C A C U G C C U G U C A G G U G G U C U G C
【0720】

配列番号 496-Ds iRNA 244 ガイド (アンチセンス) 鎖
G C A G A C C A C C U G A C A G G C A G U G U C G U U
【0721】

配列番号 497-Ds iRNA 245 パッセンジャー (センス) 鎖
A A C C U U G A C U A C U A A A A A C G U C U C C
【0722】

配列番号 498-Ds iRNA 245 ガイド (アンチセンス) 鎖
G G A G A C G U U U U U A G U A G U C A A G G U U A U
【0723】

配列番号 499-Ds iRNA 246 パッセンジャー (センス) 鎖
U U U A G A A C A C C U U U U U C A C C U A A C U

10

20

30

40

50

【0724】

配列番号500-Ds iRNA 246ガイド(アンチセンス)鎖
AGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCUAAAAU

【0725】

配列番号501-Ds iRNA 247パッセンジャー(センス)鎖
UUGAACACCUUUUUCACCUAACUA

【0726】

配列番号502-Ds iRNA 247ガイド(アンチセンス)鎖
UAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCUAAAA

【0727】

配列番号503-Ds iRNA 248パッセンジャー(センス)鎖
UAGAACACCUUUUUCACCUAACUA

【0728】

配列番号504-Ds iRNA 248ガイド(アンチセンス)鎖
UAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCUAAA

【0729】

配列番号505-Ds iRNA 249パッセンジャー(センス)鎖
AGAACACCUUUUUCACCUAACUAAA

【0730】

配列番号506-Ds iRNA 249ガイド(アンチセンス)鎖
UUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCUAA

【0731】

配列番号507-Ds iRNA 250パッセンジャー(センス)鎖
GAACACCUUUUUCACCUAACUAAAA

【0732】

配列番号508-Ds iRNA 250ガイド(アンチセンス)鎖
UUUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCUA

【0733】

配列番号509-Ds iRNA 251パッセンジャー(センス)鎖
AACACCUUUUUCACCUAACUAAAAU

【0734】

配列番号510-Ds iRNA 251ガイド(アンチセンス)鎖
AUUUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCU

【0735】

配列番号511-Ds iRNA 252パッセンジャー(センス)鎖
ACACCUUUUUCACCUAACUAAAAUA

【0736】

配列番号512-Ds iRNA 252ガイド(アンチセンス)鎖
UAUUUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUC

【0737】

配列番号513-Ds iRNA 253パッセンジャー(センス)鎖
CACCUUUUUCACCUAACUAAAAUA

【0738】

配列番号514-Ds iRNA 253ガイド(アンチセンス)鎖
UUAUUUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUU

【0739】

配列番号515-Ds iRNA 254パッセンジャー(センス)鎖
ACCUUUUUCACCUAACUAAAAUAU

【0740】

配列番号516-Ds iRNA 254ガイド(アンチセンス)鎖

10

20

30

40

50

A U U A U U U U A G U U A G G U G A A A A A G G U G U

【0741】

配列番号517-Ds i RNA 255パッセンジャー（センス）鎖

C U U U U C A C C U A A C U A A A A U A A U G U

【0742】

配列番号518-Ds i RNA 255ガイド（アンチセンス）鎖

A C A U U A U U U U A G U U A G G U G A A A A A G G U

【0743】

配列番号519-Ds i RNA 256パッセンジャー（センス）鎖

U U U U C A C C U A A C U A A A A U A A U G U U U

【0744】

配列番号520-Ds i RNA 256ガイド（アンチセンス）鎖

A A A C A U U A U U U U A G U U A G G U G A A A A A G

【0745】

配列番号521-Ds i RNA 257パッセンジャー（センス）鎖

U U C A C C U A A C U A A A A U A A U G U U U A A

【0746】

配列番号522-Ds i RNA 257ガイド（アンチセンス）鎖

U U A A C A U U A U U U U A G U U A G G U G A A A A

【0747】

配列番号523-Ds i RNA 258パッセンジャー（センス）鎖

U C A C C U A A C U A A A A U A A U G U U U A A A

【0748】

配列番号524-Ds i RNA 258ガイド（アンチセンス）鎖

U U U A A A C A U U A U U U U A G U U A G G U G A A A

【0749】

配列番号525-Ds i RNA 259パッセンジャー（センス）鎖

C A C C U A A C U A A A A U A A U G U U U A A A G

【0750】

配列番号526-Ds i RNA 259ガイド（アンチセンス）鎖

C U U U A A A C A U U A U U U U A G U U A G G U G A A

【0751】

配列番号527-Ds i RNA 260パッセンジャー（センス）鎖

A C C U A A C U A A A A U A A U G U U U A A A G A

【0752】

配列番号528-Ds i RNA 260ガイド（アンチセンス）鎖

U C U U U A A A C A U U A U U U U A G U U A G G U G A

【0753】

配列番号529-Ds i RNA 261パッセンジャー（センス）鎖

C C U A A C U A A A A U A A U G U U U A A A G A G

【0754】

配列番号530-Ds i RNA 261ガイド（アンチセンス）鎖

C U C U U U A A A C A U U A U U U U A G U U A G G U G

【0755】

配列番号531-Ds i RNA 262パッセンジャー（センス）鎖

C U A A C U A A A A U A A U G U U U A A A G A G U

【0756】

配列番号532-Ds i RNA 262ガイド（アンチセンス）鎖

A C U C U U U A A A C A U U A U U U U A G U U A G G U

【0757】

10

20

30

40

50

配列番号533-Ds iRNA 263パッセンジャー（センス）鎖
U A A C U A A A A U A A U G U U U A A A G A G U U
【0758】

配列番号534-Ds iRNA 263ガイド（アンチセンス）鎖
A A C U C U U U A A A C A U U A U U U U A G U U A G G
【0759】

配列番号535-Ds iRNA 264パッセンジャー（センス）鎖
A A C U A A A A U A A U G U U U A A A G A G U U U
【0760】

配列番号536-Ds iRNA 264ガイド（アンチセンス）鎖
A A A C U C U U U A A A C A U U A U U U U A G U U A G
【0761】

配列番号537-Ds iRNA 265パッセンジャー（センス）鎖
A C U A A A A U A A U G U U U A A A G A G U U U U
【0762】

配列番号538-Ds iRNA 265ガイド（アンチセンス）鎖
A A A A C U C U U U A A A C A U U A U U U U A G U U A
【0763】

配列番号539-Ds iRNA 266パッセンジャー（センス）鎖
C U A A A A U A A U G U U U A A A G A G U U U U G
【0764】

配列番号540-Ds iRNA 266ガイド（アンチセンス）鎖
C A A A A C U C U U U A A A C A U U A U U U U A G U U
【0765】

配列番号541-Ds iRNA 267パッセンジャー（センス）鎖
U A A A A U A A U G U U U A A A G A G U U U U G U
【0766】

配列番号542-Ds iRNA 267ガイド（アンチセンス）鎖
A C A A A A C U C U U U A A A C A U U A U U U U A G U
【0767】

配列番号543-Ds iRNA 268パッセンジャー（センス）鎖
A A G A G U U U U G U A U A A A A A U G U A A G G
【0768】

配列番号544-Ds iRNA 268ガイド（アンチセンス）鎖
C C U U A C A U U U U U A U A C A A A A C U C U U U A
【0769】

配列番号545-Ds iRNA 269パッセンジャー（センス）鎖
G U U U U G U A U A A A A A U G U A A G G A A G C
【0770】

配列番号546-Ds iRNA 269ガイド（アンチセンス）鎖
G C U U C C U U A C A U U U U U A U A C A A A A C U C
【0771】

配列番号547-Ds iRNA 270パッセンジャー（センス）鎖
U U U U G U A U A A A A A U G U A A G G A A G C G
【0772】

配列番号548-Ds iRNA 270ガイド（アンチセンス）鎖
C G C U U C C U U A C A U U U U U A U A C A A A A C U
【0773】

配列番号549-Ds iRNA 271パッセンジャー（センス）鎖
U U U G U A U A A A A A U G U A A G G A A G C G U

10

20

30

40

50

【0774】

配列番号550-Ds iRNA 271ガイド(アンチセンス)鎖
A C G C U U C C U U A C A U U U U A U A C A A A A C

【0775】

配列番号551-Ds iRNA 272パッセンジャー(センス)鎖
U U G U A U A A A A A U G U A A G G A A G C G U U

【0776】

配列番号552-Ds iRNA 272ガイド(アンチセンス)鎖
A A C G C U U C C U U A C A U U U U U A U A C A A A A

【0777】

配列番号553-Ds iRNA 273パッセンジャー(センス)鎖
U G U A U A A A A A U G U A A G G A A G C G U U G

【0778】

配列番号554-Ds iRNA 273ガイド(アンチセンス)鎖
C A A C G C U U C C U U A C A U U U U U A U A C A A A

【0779】

配列番号555-Ds iRNA 274パッセンジャー(センス)鎖
G U A U A A A A A U G U A A G G A A G C G U U G U

【0780】

配列番号556-Ds iRNA 274ガイド(アンチセンス)鎖
A C A A C G C U U C C U U A C A U U U U U A U A C A A

【0781】

配列番号557-Ds iRNA 275パッセンジャー(センス)鎖
A U G U A A G G A A G C G U U G U U A C C U G U U

【0782】

配列番号558-Ds iRNA 275ガイド(アンチセンス)鎖
A A C A G G U A A C A A C G C U U C C U U A C A U U U

【0783】

配列番号559-Ds iRNA 276パッセンジャー(センス)鎖
U U U U G U A U U A U G U G A A U C A G U G A G A

【0784】

配列番号560-Ds iRNA 276ガイド(アンチセンス)鎖
U C U C A C U G A U U C A C A U A A U A C A A A A U U

【0785】

配列番号561-Ds iRNA 277パッセンジャー(センス)鎖
U U U G U A U U A U G U G A A U C A G U G A G A U

【0786】

配列番号562-Ds iRNA 277ガイド(アンチセンス)鎖
A U C U C A C U G A U U C A C A U A A U A C A A A A U

【0787】

配列番号563-Ds iRNA 278パッセンジャー(センス)鎖
U U G U A U U A U G U G A A U C A G U G A G A U G

【0788】

配列番号564-Ds iRNA 278ガイド(アンチセンス)鎖
C A U C U C A C U G A U U C A C A U A A U A C A A A A

【0789】

配列番号565-Ds iRNA 279パッセンジャー(センス)鎖
U G U A U U A U G U G A A U C A G U G A G A U G U

【0790】

配列番号566-Ds iRNA 279ガイド(アンチセンス)鎖

10

20

30

40

50

ACAUCUCACUGAUUCACAUAUAUACAAA
【0791】

配列番号567-Ds iRNA 280パッセンジャー（センス）鎖
GUAUUAUGUGAAUCAGUGAGAUGUU
【0792】

配列番号568-Ds iRNA 280ガイド（アンチセンス）鎖
ACAUCUCACUGAUUCACAUAUAUACAA
【0793】

配列番号569-Ds iRNA 281パッセンジャー（センス）鎖
UAUUAUGUGAAUCAGUGAGAUGUUA
【0794】

配列番号570-Ds iRNA 281ガイド（アンチセンス）鎖
UAACAUCUCACUGAUUCACAUAUAUACA
【0795】

配列番号571-Ds iRNA 282パッセンジャー（センス）鎖
AUUAUGUGAAUCAGUGAGAUGUUAG
【0796】

配列番号572-Ds iRNA 282ガイド（アンチセンス）鎖
CUACAUCUCACUGAUUCACAUAUAUAC
【0797】

配列番号573-Ds iRNA 283パッセンジャー（センス）鎖
UUAUGUGAAUCAGUGAGAUGUUAGU
【0798】

配列番号574-Ds iRNA 283ガイド（アンチセンス）鎖
ACUAACAUCUCACUGAUUCACAUAUAUA
【0799】

配列番号575-Ds iRNA 284パッセンジャー（センス）鎖
UAUGUGAAUCAGUGAGAUGUUAGUA
【0800】

配列番号576-Ds iRNA 284ガイド（アンチセンス）鎖
UACUAACAUCUCACUGAUUCACAUAUAU
【0801】

配列番号577-Ds iRNA 285パッセンジャー（センス）鎖
AUGUGAAUCAGUGAGAUGUUAGUAG
【0802】

配列番号578-Ds iRNA 285ガイド（アンチセンス）鎖
CUACUAACAUCUCACUGAUUCACAUAUA
【0803】

配列番号579-Ds iRNA 286パッセンジャー（センス）鎖
UGUGAAUCAGUGAGAUGUUAGUAGA
【0804】

配列番号580-Ds iRNA 286ガイド（アンチセンス）鎖
UCUACUAACAUCUCACUGAUUCACAUA
【0805】

配列番号581-Ds iRNA 287パッセンジャー（センス）鎖
GUGAAUCAGUGAGAUGUUAGUAGAA
【0806】

配列番号582-Ds iRNA 287ガイド（アンチセンス）鎖
UUCUACUAACAUCUCACUGAUUCACAUA
【0807】

10

20

30

40

50

配列番号 583-Ds iRNA 288 パッセンジャー (センス) 鎖
GUGAGAUGUUAGUAGAAUAAGCCUU
【0808】

配列番号 584-Ds iRNA 288 ガイド (アンチセンス) 鎖
AAGGCUUAUUCUACUAAACAUCUCACUG
【0809】

配列番号 585-Ds iRNA 289 パッセンジャー (センス) 鎖
UUUUCUAUUUAUGCAUUUGAGUACA
【0810】

配列番号 586-Ds iRNA 289 ガイド (アンチセンス) 鎖
UGUACUCAAA AUGCAUAAAUAAGAAAAA
【0811】

配列番号 587-Ds iRNA 290 パッセンジャー (センス) 鎖
UUUCUAUUUAUGCAUUUGAGUACAG
【0812】

配列番号 588-Ds iRNA 290 ガイド (アンチセンス) 鎖
CUGUACUCAAA AUGCAUAAAUAAGAAAAA
【0813】

配列番号 589-Ds iRNA 291 パッセンジャー (センス) 鎖
UUCUAUUUAUGCAUUUGAGUACAGT
【0814】

配列番号 590-Ds iRNA 291 ガイド (アンチセンス) 鎖
ACUGUACUCAAA AUGCAUAAAUAAGAAAAA
【0815】

配列番号 591-Ds iRNA 292 パッセンジャー (センス) 鎖
CUAUUUUAUGCAUUUGAGUACAGUAC
【0816】

配列番号 592-Ds iRNA 292 ガイド (アンチセンス) 鎖
GUACUGUACUCAAA AUGCAUAAAUAAGAA
【0817】

配列番号 593-Ds iRNA 293 パッセンジャー (センス) 鎖
UGCUCAAACUGUUAAA AUGUUGGAAA
【0818】

配列番号 594-Ds iRNA 293 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUUCCAACA UUUAAACAGUUUGAGCACA
【0819】

配列番号-Ds iRNA 294 パッセンジャー (センス) 鎖
GCUCAAACUGUUAAA AUGUUGGAAAAA595
【0820】

配列番号 596-Ds iRNA 294 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUUCCAACA UUUAAACAGUUUGAGCAC
【0821】

配列番号 597-Ds iRNA 295 パッセンジャー (センス) 鎖
CUCAAACUGUUAAA AUGUUGGAAAAAG
【0822】

配列番号 598-Ds iRNA 295 ガイド (アンチセンス) 鎖
CUUUUCCAACA UUUAAACAGUUUGAGCA
【0823】

配列番号 599-Ds iRNA 296 パッセンジャー (センス) 鎖
UCAAAACUGUUAAA AUGUUGGAAAAAG

10

20

30

40

50

【0824】

配列番号600-Ds iRNA 296ガイド(アンチセンス)鎖
UCUUUUC CAACA UUAACAGUUUGAGC

【0825】

配列番号601-Ds iRNA 297パッセンジャー(センス)鎖
CAAA CUGUUA AA AUGUUGGAAAAGAA

【0826】

配列番号602-Ds iRNA 297ガイド(アンチセンス)鎖
UUCUUUUC CAACA UUAACAGUUUGAG

【0827】

配列番号603-Ds iRNA 298パッセンジャー(センス)鎖
AAACUGUUA AA AUGUUGGAAAAGAAA

【0828】

配列番号604-Ds iRNA 298ガイド(アンチセンス)鎖
UUUCUUUUC CAACA UUAACAGUUUGA

【0829】

配列番号605-Ds iRNA 299パッセンジャー(センス)鎖
AACUGUUA AA AUGUUGGAAAAGAAAG

【0830】

配列番号606-Ds iRNA 299ガイド(アンチセンス)鎖
CUUUCUUUUC CAACA UUAACAGUUUG

【0831】

配列番号607-Ds iRNA 300パッセンジャー(センス)鎖
ACUGUUA AA AUGUUGGAAAAGAAAGA

【0832】

配列番号608-Ds iRNA 300ガイド(アンチセンス)鎖
UCUUUCUUUUC CAACA UUAACAGUUU

【0833】

配列番号609-Ds iRNA 301パッセンジャー(センス)鎖
CUGUUA AA AUGUUGGAAAAGAAAGAT

【0834】

配列番号610-Ds iRNA 301ガイド(アンチセンス)鎖
AUCUUUCUUUUC CAACA UUAACAGUU

【0835】

配列番号611-Ds iRNA 302パッセンジャー(センス)鎖
UGUUA AA AUGUUGGAAAAGAAAGATA

【0836】

配列番号612-Ds iRNA 302ガイド(アンチセンス)鎖
UAUCUUUCUUUUC CAACA UUAACAGU

【0837】

配列番号613-Ds iRNA 303パッセンジャー(センス)鎖
GUUAA AA AUGUUGGAAAAGAAAGAUAC

【0838】

配列番号614-Ds iRNA 303ガイド(アンチセンス)鎖
GUAUCUUUCUUUUC CAACA UUAACAG

【0839】

配列番号615-Ds iRNA 304パッセンジャー(センス)鎖
UUA AA AUGUUGGAAAAGAAAGAUACA

【0840】

配列番号616-Ds iRNA 304ガイド(アンチセンス)鎖

10

20

30

40

50

U G U A U C U U U C U U U U C C A A C A U U U A A C A
【0841】

配列番号617-D s i R N A 305パッセンジャー（センス）鎖
U A A A U G U U G G A A A A G A A A G A U A C A A
【0842】

配列番号618-D s i R N A 305ガイド（アンチセンス）鎖
U U G U A U C U U U C U U U U C C A A C A U U U A A C
【0843】

配列番号619-D s i R N A 306パッセンジャー（センス）鎖
G C A C U U G A C U G A G A A G A C A G A C C C T
【0844】

配列番号620-D s i R N A 306ガイド（アンチセンス）鎖
A G G G U C U G U C U U C U C A G U C A A G U G C U U
【0845】

配列番号621-D s i R N A 307パッセンジャー（センス）鎖
G A G A A A A G A G G C U A C U U G U G A A A A T
【0846】

配列番号622-D s i R N A 307ガイド（アンチセンス）鎖
A U U U U C A C A A G U A G C C U C U U U U C U C A A
【0847】

配列番号623-D s i R N A 308パッセンジャー（センス）鎖
A G A A A A G A G G C U A C U U G U G A A A A T A
【0848】

配列番号624-D s i R N A 308ガイド（アンチセンス）鎖
U A U U U U C A C A A G U A G C C U C U U U U C U C A
【0849】

配列番号625-D s i R N A 309パッセンジャー（センス）鎖
G A A A A G A G G C U A C U U G U G A A A A U A A
【0850】

配列番号626-D s i R N A 309ガイド（アンチセンス）鎖
U U A U U U U C A C A A G U A G C C U C U U U U C U C
【0851】

配列番号627-D s i R N A 310パッセンジャー（センス）鎖
A A A A G A G G C U A C U U G U G A A A A U A A T
【0852】

配列番号628-D s i R N A 310ガイド（アンチセンス）鎖
A U U A U U U U C A C A A G U A G C C U C U U U U C U
【0853】

配列番号629-D s i R N A 311パッセンジャー（センス）鎖
A A A G A G G C U A C U U G U G A A A A U A A T G
【0854】

配列番号630-D s i R N A 311ガイド（アンチセンス）鎖
C A U U A U U U U C A C A A G U A G C C U C U U U U C
【0855】

配列番号631-D s i R N A 312パッセンジャー（センス）鎖
A A G A G G C U A C U U G U G A A A A U A A U G A
【0856】

配列番号632-D s i R N A 312ガイド（アンチセンス）鎖
U C A U U A U U U U C A C A A G U A G C C U C U U U U
【0857】

10

20

30

40

50

配列番号 633-Ds iRNA 313 パッセンジャー (センス) 鎖
A G A G G C U A C U U G U G A A A A U A A U G A G
【0858】

配列番号 634-Ds iRNA 313 ガイド (アンチセンス) 鎖
C U C A U U A U U U U C A C A A G U A G C C U C U U U
【0859】

配列番号 635-Ds iRNA 314 パッセンジャー (センス) 鎖
G A G G C U A C U U G U G A A A A U A A U G A G C
【0860】

配列番号 636-Ds iRNA 314 ガイド (アンチセンス) 鎖
G C U C A U U A U U U U C A C A A G U A G C C U C U U
【0861】

配列番号 637-Ds iRNA 315 パッセンジャー (センス) 鎖
G G C U A C U U G U G A A A A U A A U G A G C C C
【0862】

配列番号 638-Ds iRNA 315 ガイド (アンチセンス) 鎖
G G G C U C A U U A U U U U C A C A A G U A G C C U C
【0863】

配列番号 639-Ds iRNA 316 パッセンジャー (センス) 鎖
C U A C U U G U G A A A A U A A U G A G C C C C C
【0864】

配列番号 640-Ds iRNA 316 ガイド (アンチセンス) 鎖
G G G G C U C A U U A U U U U C A C A A G U A G C C
【0865】

配列番号 641-Ds iRNA 317 パッセンジャー (センス) 鎖
U G A A C C U G C C U U C U U A C A U C U U G A G
【0866】

配列番号 642-Ds iRNA 317 ガイド (アンチセンス) 鎖
C U C A A G A U G U A A G A A G G C A G G U U C A A A
【0867】

配列番号 643-Ds iRNA 318 パッセンジャー (センス) 鎖
A A A G U U A C A A G U U U C U U U U C C C A A G
【0868】

配列番号 644-Ds iRNA 318 ガイド (アンチセンス) 鎖
C U U G G G A A A A G A A A C U U G U A A C U U U C C
【0869】

配列番号 645-Ds iRNA 319 パッセンジャー (センス) 鎖
A A G U U A C A A G U U U C U U U U C C C A A G T
【0870】

配列番号 646-Ds iRNA 319 ガイド (アンチセンス) 鎖
A C U U G G G A A A A G A A A C U U G U A A C U U U C
【0871】

配列番号 647-Ds iRNA 320 パッセンジャー (センス) 鎖
A G U U A C A A G U U U C U U U U C C C A A G T T
【0872】

配列番号 648-Ds iRNA 320 ガイド (アンチセンス) 鎖
A A C U U G G G A A A A G A A A C U U G U A A C U U U
【0873】

配列番号 649-Ds iRNA 321 パッセンジャー (センス) 鎖
A G U U U C U U U U C C C A A G U U U C C C A G T

10

20

30

40

50

【0874】

配列番号650-Ds iRNA 321ガイド(アンチセンス)鎖
A C U G G G A A A C U U G G G A A A A G A A A C U U G

【0875】

配列番号651-Ds iRNA 322パッセンジャー(センス)鎖
C A A C A G U A U U U U C U A A U A A C C A G T A

【0876】

配列番号652-Ds iRNA 322ガイド(アンチセンス)鎖
U A C U G G U U A U U A G A A A A U A C U G U U G G C

【0877】

配列番号653-Ds iRNA 323パッセンジャー(センス)鎖
A A C A G U A U U U U C U A A U A A C C A G U A T

【0878】

配列番号654-Ds iRNA 323ガイド(アンチセンス)鎖
A U A C U G G U U A U U A G A A A A U A C U G U U G G

【0879】

配列番号655-Ds iRNA 324パッセンジャー(センス)鎖
A C A G U A U U U U C U A A U A A C C A G U A T A

【0880】

配列番号656-Ds iRNA 324ガイド(アンチセンス)鎖
U A U A C U G G U U A U U A G A A A A U A C U G U U G

【0881】

配列番号657-Ds iRNA 325パッセンジャー(センス)鎖
C A G U A U U U U C U A A U A A C C A G U A U A T

【0882】

配列番号658-Ds iRNA 325ガイド(アンチセンス)鎖
A U A U A C U G G U U A U U A G A A A A U A C U G U U

【0883】

配列番号659-Ds iRNA 326パッセンジャー(センス)鎖
U U G U G A U U G U U A U C A G G A A A A A A T A

【0884】

配列番号660-Ds iRNA 326ガイド(アンチセンス)鎖
U A U U U U U U C C U G A U A A C A A U C A C A A U A

【0885】

配列番号661-Ds iRNA 327パッセンジャー(センス)鎖
U G U G A U U G U U A U C A G G A A A A A A U A T

【0886】

配列番号662-Ds iRNA 327ガイド(アンチセンス)鎖
A U A U U U U U U C C U G A U A A C A A U C A C A A U

【0887】

配列番号663-Ds iRNA 328パッセンジャー(センス)鎖
G U G A U U G U U A U C A G G A A A A A A U A T A

【0888】

配列番号664-Ds iRNA 328ガイド(アンチセンス)鎖
U A U A U U U U U U C C U G A U A A C A A U C A C A A

【0889】

配列番号665-Ds iRNA 329パッセンジャー(センス)鎖
U G A U U G U U A U C A G G A A A A A A U A U A T

【0890】

配列番号666-Ds iRNA 329ガイド(アンチセンス)鎖

10

20

30

40

50

A U A U A U U U U U U C C U G A U A A C A A U C A C A
【0891】

配列番号667-D s i R N A 330パッセンジャー（センス）鎖
G A U U G U U A U C A G G A A A A A A U A U A T T
【0892】

配列番号668-D s i R N A 330ガイド（アンチセンス）鎖
A A U A U A U U U U U U C C U G A U A A C A A U C A C
【0893】

配列番号669-D s i R N A 331パッセンジャー（センス）鎖
A U U G U U A U C A G G A A A A A A U A U A U T A
【0894】

配列番号670-D s i R N A 331ガイド（アンチセンス）鎖
U A A U A U A U U U U U U C C U G A U A A C A A U C A
【0895】

配列番号671-D s i R N A 332パッセンジャー（センス）鎖
U U G U U A U C A G G A A A A A A U A U A U U A A
【0896】

配列番号672-D s i R N A 332ガイド（アンチセンス）鎖
U U A A U A U A U U U U U U C C U G A U A A C A A U C
【0897】

配列番号673-D s i R N A 333パッセンジャー（センス）鎖
U G U U A U C A G G A A A A A A U A U A U U A A A
【0898】

配列番号674-D s i R N A 333ガイド（アンチセンス）鎖
U U U A A U A U A U U U U U U C C U G A U A A C A A U
【0899】

配列番号675-D s i R N A 334パッセンジャー（センス）鎖
G U U A U C A G G A A A A A A U A U A U U A A A T
【0900】

配列番号676-D s i R N A 334ガイド（アンチセンス）鎖
A U U U A A U A U A U U U U U U C C U G A U A A C A A
【0901】

配列番号677-D s i R N A 335パッセンジャー（センス）鎖
U U A U C A G G A A A A A A U A U A U U A A A T G
【0902】

配列番号678-D s i R N A 335ガイド（アンチセンス）鎖
C A U U U A A U A U A U U U U U U C C U G A U A A C A
【0903】

配列番号679-D s i R N A 336パッセンジャー（センス）鎖
U A U C A G G A A A A A A U A U A U U A A A U G G
【0904】

配列番号680-D s i R N A 336ガイド（アンチセンス）鎖
C C A U U U A A U A U A U U U U U U C C U G A U A A C
【0905】

配列番号681-D s i R N A 337パッセンジャー（センス）鎖
A U C A G G A A A A A A U A U A U U A A A U G G C
【0906】

配列番号682-D s i R N A 337ガイド（アンチセンス）鎖
G C C A U U U A A U A U A U U U U U U C C U G A U A A
【0907】

10

20

30

40

50

配列番号 683-Ds iRNA 338 パッセンジャー (センス) 鎖
A G G A A A A A U A U A U U A A A U G G C U G A
【0908】
配列番号 684-Ds iRNA 338 ガイド (アンチセンス) 鎖
U C A G C C A U U U A A U A U A U U U U U U C C U G A
【0909】
配列番号 685-Ds iRNA 339 パッセンジャー (センス) 鎖
G G A A A A A A U A U A U U A A A U G G C U G A T
【0910】
配列番号 686-Ds iRNA 339 ガイド (アンチセンス) 鎖
A U C A G C C A U U U A A U A U A U U U U U U C C U G
【0911】
配列番号 687-Ds iRNA 340 パッセンジャー (センス) 鎖
G A A A A A A U A U A U U A A A U G G C U G A T A
【0912】
配列番号 688-Ds iRNA 340 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A U C A G C C A U U U A A U A U A U U U U U U C C U
【0913】
配列番号 689-Ds iRNA 341 パッセンジャー (センス) 鎖
A A A A A A U A U A U U A A A U G G C U G A U A G
【0914】
配列番号 690-Ds iRNA 341 ガイド (アンチセンス) 鎖
C U A U C A G C C A U U U A A U A U A U U U U U U C C
【0915】
配列番号 691-Ds iRNA 342 パッセンジャー (センス) 鎖
U A U U U U C U U U C U G C U U U U A A A A A T T
【0916】
配列番号 692-Ds iRNA 342 ガイド (アンチセンス) 鎖
A A U U U U U A A A A G C A G A A A G A A A A U A C G
【0917】
配列番号 693-Ds iRNA 343 パッセンジャー (センス) 鎖
A U U U U C U U U C U G C U U U U A A A A A U T A
【0918】
配列番号 694-Ds iRNA 343 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A A U U U U U A A A A G C A G A A A G A A A A U A C
【0919】
配列番号 695-Ds iRNA 344 パッセンジャー (センス) 鎖
U C U U U C U G C U U U U A A A A A U U A U U C A
【0920】
配列番号 696-Ds iRNA 344 ガイド (アンチセンス) 鎖
U G A A U A A U U U U U A A A A G C A G A A A G A A A
【0921】
配列番号 697-Ds iRNA 345 パッセンジャー (センス) 鎖
C U U U C U G C U U U U A A A A A U U A U U C A G
【0922】
配列番号 698-Ds iRNA 345 ガイド (アンチセンス) 鎖
C U G A A U A A U U U U U A A A A G C A G A A A G A A
【0923】
配列番号 699-Ds iRNA 346 パッセンジャー (センス) 鎖
U U U C U G C U U U U A A A A A U U A U U C A G G

10

20

30

40

50

【0924】

配列番号700-Ds iRNA 346ガイド(アンチセンス)鎖
CCUGAAUA AUUUUUA AAAGCAGAAAGA

【0925】

配列番号701-Ds iRNA 347パッセンジャー(センス)鎖
CUACUAAAAACACAAAAAUUAGCCA

【0926】

配列番号702-Ds iRNA 347ガイド(アンチセンス)鎖
UGGCUAAU UUUGUGUUUUUAGUAGAG

【0927】

配列番号703-Ds iRNA 348パッセンジャー(センス)鎖
CAAGAUAAAGGAAAUUCAGGAAGUGTA

【0928】

配列番号704-Ds iRNA 348ガイド(アンチセンス)鎖
UACACUUC CUGAUUUUCCUUAUCUUGAU

【0929】

配列番号705-Ds iRNA 349パッセンジャー(センス)鎖
AAGAUAAGGAAAUUCAGGAAGUGUAA

【0930】

配列番号706-Ds iRNA 349ガイド(アンチセンス)鎖
UUACACUUC CUGAUUUUCCUUAUCUUGA

【0931】

配列番号707-Ds iRNA 350パッセンジャー(センス)鎖
AGAUAAAGGAAAUUCAGGAAGUGUAAT

【0932】

配列番号708-Ds iRNA 350ガイド(アンチセンス)鎖
AUUACACUUC CUGAUUUUCCUUAUCUUG

【0933】

配列番号709-Ds iRNA 351パッセンジャー(センス)鎖
GAUAAGGAAAUUCAGGAAGUGUAATA

【0934】

配列番号710-Ds iRNA 351ガイド(アンチセンス)鎖
UAUUACACUUC CUGAUUUUCCUUAUCUU

【0935】

配列番号711-Ds iRNA 352パッセンジャー(センス)鎖
AUAAGGAAAUUCAGGAAGUGUAAUAT

【0936】

配列番号712-Ds iRNA 352ガイド(アンチセンス)鎖
AUAUUACACUUC CUGAUUUUCCUUAUCU

【0937】

配列番号713-Ds iRNA 353パッセンジャー(センス)鎖
UAAGGAAAUUCAGGAAGUGUAAUATT

【0938】

配列番号714-Ds iRNA 353ガイド(アンチセンス)鎖
AAUAUUACACUUC CUGAUUUUCCUUAUC

【0939】

配列番号715-Ds iRNA 354パッセンジャー(センス)鎖
AAGGAAAUUCAGGAAGUGUAAUAUTC

【0940】

配列番号716-Ds iRNA 354ガイド(アンチセンス)鎖

10

20

30

40

50

G A A U A U U A C A C U U C C U G A U U U C C U U A U
【0941】

配列番号717-D s i R N A 355パッセンジャー（センス）鎖
A G G A A A U C A G G A A G U G U A A U A U U C T
【0942】

配列番号718-D s i R N A 355ガイド（アンチセンス）鎖
A G A A U A U U A C A C U U C C U G A U U U C C U U A
【0943】

配列番号719-D s i R N A 356パッセンジャー（センス）鎖
G G A A A U C A G G A A G U G U A A U A U U C T T
【0944】

配列番号720-D s i R N A 356ガイド（アンチセンス）鎖
A A G A A U A U U A C A C U U C C U G A U U U C C U U
【0945】

配列番号721-D s i R N A 357パッセンジャー（センス）鎖
G A A A U C A G G A A G U G U A A U A U U C U T A
【0946】

配列番号722-D s i R N A 357ガイド（アンチセンス）鎖
U A A G A A U A U U A C A C U U C C U G A U U U C C U
【0947】

配列番号723-D s i R N A 358パッセンジャー（センス）鎖
C U A U G A A U G C A U U C U U A U U U C U U C T
【0948】

配列番号724-D s i R N A 358ガイド（アンチセンス）鎖
A G A A G A A A U A A G A A U G C A U U C A U A G G C
【0949】

配列番号725-D s i R N A 359パッセンジャー（センス）鎖
U A U G A A U G C A U U C U U A U U U C U U C T T
【0950】

配列番号726-D s i R N A 359ガイド（アンチセンス）鎖
A A G A A G A A A U A A G A A U G C A U U C A U A G G
【0951】

配列番号727-D s i R N A 360パッセンジャー（センス）鎖
C U A C C A C A C C C A G C U A G U U U U U U T T
【0952】

配列番号728-D s i R N A 360ガイド（アンチセンス）鎖
A A A A A A A A C U A G C U G G G U G U G G U A G U G
【0953】

配列番号729-D s i R N A 361パッセンジャー（センス）鎖
C C A C A C C C A G C U A G U U U U U U U U U G T
【0954】

配列番号730-D s i R N A 361ガイド（アンチセンス）鎖
A C A A A A A A A A C U A G C U G G G U G U G G U A
【0955】

配列番号731-D s i R N A 362パッセンジャー（センス）鎖
C A C A C C C A G C U A G U U U U U U U U U G T A
【0956】

配列番号732-D s i R N A 362ガイド（アンチセンス）鎖
U A C A A A A A A A A A C U A G C U G G G U G U G G U
【0957】

10

20

30

40

50

配列番号 733-Ds iRNA 363 パッセンジャー (センス) 鎖
G C U A G G A U U A C A G G U G U G A G C U A C C
【0958】
配列番号 734-Ds iRNA 363 ガイド (アンチセンス) 鎖
G G U A G C U C A C A C C U G U A A U C C U A G C A C
【0959】
配列番号 735-Ds iRNA 364 パッセンジャー (センス) 鎖
C U A G G A U U A C A G G U G U G A G C U A C C A
【0960】
配列番号 736-Ds iRNA 364 ガイド (アンチセンス) 鎖
U G G U A G C U C A C A C C U G U A A U C C U A G C A
【0961】
配列番号 737-Ds iRNA 365 パッセンジャー (センス) 鎖
C C A U G C C U G G U C C A A C A U U C U U C A T
【0962】
配列番号 738-Ds iRNA 365 ガイド (アンチセンス) 鎖
A U G A A G A A U G U U G G A C C A G G C A U G G U A
【0963】
配列番号 739-Ds iRNA 366 パッセンジャー (センス) 鎖
U G C A G A G U A U G A G C C U G A U U U U G T T
【0964】
配列番号 740-Ds iRNA 366 ガイド (アンチセンス) 鎖
A A C A A A A U C A G G C U C A U A C U C U G C A C U
【0965】
配列番号 741-Ds iRNA 367 パッセンジャー (センス) 鎖
G C A G A G U A U G A G C C U G A U U U U G U T T
【0966】
配列番号 742-Ds iRNA 367 ガイド (アンチセンス) 鎖
A A A C A A A A U C A G G C U C A U A C U C U G C A C
【0967】
配列番号 743-Ds iRNA 368 パッセンジャー (センス) 鎖
C A G A G U A U G A G C C U G A U U U U G U U T A
【0968】
配列番号 744-Ds iRNA 368 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A A A C A A A A U C A G G C U C A U A C U C U G C A
【0969】
配列番号 745-Ds iRNA 369 パッセンジャー (センス) 鎖
A G A G U A U G A G C C U G A U U U U G U U U A A
【0970】
配列番号 746-Ds iRNA 369 ガイド (アンチセンス) 鎖
U U A A A C A A A A U C A G G C U C A U A C U C U G C
【0971】
配列番号 747-Ds iRNA 370 パッセンジャー (センス) 鎖
G A G U A U G A G C C U G A U U U U G U U U A A A
【0972】
配列番号 748-Ds iRNA 370 ガイド (アンチセンス) 鎖
U U U A A A C A A A A U C A G G C U C A U A C U C U G
【0973】
配列番号 749-Ds iRNA 371 パッセンジャー (センス)
G G G U G A A A C C C C A U C U C U A C U A A A A

10

20

30

40

50

【0974】

配列番号750-Ds iRNA 371ガイド(アンチセンス)鎖
UUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCACCCAG

【0975】

配列番号751-Ds iRNA 372パッセンジャー(センス)鎖
GUGAAACCCCAUCUCUACUAAAAAA

【0976】

配列番号752-Ds iRNA 372ガイド(アンチセンス)鎖
UUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCACCC

【0977】

配列番号753-Ds iRNA 373パッセンジャー(センス)鎖
UGAAACCCCAUCUCUACUAAAAAAT

【0978】

配列番号754-Ds iRNA 373ガイド(アンチセンス)鎖
AUUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCACC

【0979】

配列番号755-Ds iRNA 374パッセンジャー(センス)鎖
GAAACCCCAUCUCUACUAAAAAATG

【0980】

配列番号756-Ds iRNA 374ガイド(アンチセンス)鎖
CAUUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCAC

【0981】

配列番号757-Ds iRNA 375ガイド(アンチセンス)鎖
AAACCCCAUCUCUACUAAAAAAUGC

【0982】

配列番号758-Ds iRNA 375ガイド(アンチセンス)鎖
GCAUUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCA

【0983】

配列番号759-Ds iRNA 376パッセンジャー(センス)鎖
AACCCCAUCUCUACUAAAAAAUGCA

【0984】

配列番号760-Ds iRNA 376ガイド(アンチセンス)鎖
UGCAUUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUC

【0985】

配列番号761-Ds iRNA 377パッセンジャー(センス)鎖
CCCAUCUCUACUAAAAAAUGCAAAA

【0986】

配列番号762-Ds iRNA 377ガイド(アンチセンス)鎖
UUUUGCAUUUUUUAGUAGAGAUGGGGU

【0987】

配列番号763-Ds iRNA 378パッセンジャー(センス)鎖
AUCAAAACCCUUAUGGCAGACUGTT

【0988】

配列番号764-Ds iRNA 378ガイド(アンチセンス)鎖
AACAGUCUGCCAUAAGGGUUUUGAUAU

【0989】

配列番号765-Ds iRNA 379パッセンジャー(センス)鎖
UAUUUUAUUUGUCGUGCUUAUAUGT

【0990】

配列番号766-Ds iRNA 379ガイド(アンチセンス)鎖

10

20

30

40

50

ACAUAUAAGCACGACAAAUAAAAUACA
【0991】

配列番号767-Ds iRNA 380パッセンジャー（センス）鎖
GUGUUGCCCAAGUUUCUAUGGUGAA
【0992】

配列番号768-Ds iRNA 380ガイド（アンチセンス）鎖
UUCACCAUAGAAACUUGGGCAACACA
【0993】

配列番号769-Ds iRNA 381パッセンジャー（センス）鎖
GCCCAAGUUUCUAUGGUGAACGGTA
【0994】

配列番号770-Ds iRNA 381ガイド（アンチセンス）鎖
UACCGUUCACCAUAGAAACUUGGGCAA
【0995】

配列番号771-Ds iRNA 382パッセンジャー（センス）鎖
CCCAAGUUUCUAUGGUGAACGGUAT
【0996】

配列番号772-Ds iRNA 382ガイド（アンチセンス）鎖
AUACCGUUCACCAUAGAAACUUGGGCA
【0997】

配列番号773-Ds iRNA 383パッセンジャー（センス）鎖
ACUUUCAGCAUGAGAAAUAAACUCC
【0998】

配列番号774-Ds iRNA 383ガイド（アンチセンス）鎖
GGAGUUAUUUUCUCAUGCUGAAAGUGA
【0999】

配列番号775-Ds iRNA 384パッセンジャー（センス）鎖
CUUUCAGCAUGAGAAAUAAACUCCT
【1000】

配列番号776-Ds iRNA 384ガイド（アンチセンス）鎖
AGGAGUUAUUUUCUCAUGCUGAAAGUG
【1001】

配列番号777-PNPLA3オリゴヌクレオチド1パッセンジャー（センス）鎖
UGAGUGACAACGUACCCUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1002】

配列番号778-PNPLA3オリゴヌクレオチド1ガイド（アンチセンス）鎖
UAAGGGUACGUUGUCACUCAGG
【1003】

配列番号779-PNPLA3オリゴヌクレオチド2パッセンジャー（センス）鎖
GAGUGACAACGUACCCUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1004】

配列番号780-PNPLA3オリゴヌクレオチド2ガイド（アンチセンス）鎖
UGAAGGGUACGUUGUCACUCGG
【1005】

配列番号781-PNPLA3オリゴヌクレオチド3パッセンジャー（センス）鎖
AGUGACAACGUACCCUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1006】

配列番号782-PNPLA3オリゴヌクレオチド3ガイド（アンチセンス）鎖
UGAAGGGUACGUUGUCACUGG
【1007】

10

20

30

40

50

配列番号 783 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 4 パッセンジャー (センス) 鎖
UGACAACGUACCCUUCAUUGCAGCCGAAAGGCUGC
【1008】

配列番号 784 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 4 ガイド (アンチセンス) 鎖
UAAUGAAGGGUACGUUGUCAGG
【1009】

配列番号 785 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 5 パッセンジャー (センス) 鎖
GACAACGUACCCUUCAUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1010】

配列番号 786 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 5 ガイド (アンチセンス) 鎖
UCAAUGAAGGGUACGUUGUCGG
【1011】

配列番号 787 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 6 パッセンジャー (センス) 鎖
CAACGUACCCUUCAUUGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1012】

配列番号 788 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 6 ガイド (アンチセンス) 鎖
UAUCAAUGAAGGGUACGUUGGG
【1013】

配列番号 789 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 7 パッセンジャー (センス) 鎖
AACGUACCCUUCAUUGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1014】

配列番号 790 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 7 ガイド (アンチセンス) 鎖
UCAUCAAUGAAGGGUACGUUGG
【1015】

配列番号 791 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 8 パッセンジャー (センス) 鎖
ACGUACCCUUCAUUGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1016】

配列番号 792 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 8 ガイド (アンチセンス) 鎖
UGCAUCAAUGAAGGGUACGUUGG
【1017】

配列番号 793 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 9 パッセンジャー (センス) 鎖
CGUACCCUUCAUUGAUAGCCAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1018】

配列番号 794 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 9 ガイド (アンチセンス) 鎖
UGGCAUCAAUGAAGGGUACGGG
【1019】

配列番号 795 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 10 パッセンジャー (センス) 鎖
UACCCUUCAUUGAUAGCCAAAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1020】

配列番号 796 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 10 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUUGGCAUCAAUGAAGGGUAGG
【1021】

配列番号 797 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 11 パッセンジャー (センス) 鎖
CACGAACUUUCUUCAUGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1022】

配列番号 798 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 11 ガイド (アンチセンス) 鎖
UCACAUGAAGAAAGUUCGUGGG
【1023】

配列番号 799 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 12 パッセンジャー (センス) 鎖
ACGAACUUUCUUCAUGUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC

10

20

30

40

50

【1024】

配列番号800－PNPLA3オリゴヌクレオチド12ガイド（アンチセンス）鎖
UCCACAUGAAGAAAGUUCGUGG

【1025】

配列番号801－PNPLA3オリゴヌクレオチド13パッセンジャー（センス）鎖
CGAACUUUCUUC AUGUGGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1026】

配列番号802－PNPLA3オリゴヌクレオチド13ガイド（アンチセンス）鎖
UCCACAUGAAGAAAGUUCGGG

【1027】

配列番号803－PNPLA3オリゴヌクレオチド14パッセンジャー（センス）鎖
ACUUUCUUC AUGUGGACAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1028】

配列番号804－PNPLA3オリゴヌクレオチド14ガイド（アンチセンス）鎖
U AUGUCCACAUGAAGAAAGUGG

【1029】

配列番号805－PNPLA3オリゴヌクレオチド15パッセンジャー（センス）鎖
UUUCUUC AUGUGGACAUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1030】

配列番号806－PNPLA3オリゴヌクレオチド15ガイド（アンチセンス）鎖
UGAUGUCCACAUGAAGAAAGG

【1031】

配列番号807－PNPLA3オリゴヌクレオチド16パッセンジャー（センス）鎖
CUUCAUGUGGACAUCACCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1032】

配列番号808－PNPLA3オリゴヌクレオチド16ガイド（アンチセンス）鎖
UUGGUGAUGUCCACAUGAAGGG

【1033】

配列番号809－PNPLA3オリゴヌクレオチド17パッセンジャー（センス）鎖
AUGUGGACAUCACCAAGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1034】

配列番号810－PNPLA3オリゴヌクレオチド17ガイド（アンチセンス）鎖
UAGCUUGGUGAUGUCCACAUGG

【1035】

配列番号811－PNPLA3オリゴヌクレオチド18パッセンジャー（センス）鎖
UGUGGACAUCACCAAGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1036】

配列番号812－PNPLA3オリゴヌクレオチド18ガイド（アンチセンス）鎖
UGAGCUUGGUGAUGUCCACAGG

【1037】

配列番号813－PNPLA3オリゴヌクレオチド19パッセンジャー（センス）鎖
GUGGACAUCACCAAGCUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1038】

配列番号814－PNPLA3オリゴヌクレオチド19ガイド（アンチセンス）鎖
UGAGCUUGGUGAUGUCCACGG

【1039】

配列番号815－PNPLA3オリゴヌクレオチド20パッセンジャー（センス）鎖
UGGACAUCACCAAGCUAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1040】

配列番号816－PNPLA3オリゴヌクレオチド20ガイド（アンチセンス）鎖

10

20

30

40

50

U C U G A G C U U G G U G A U G U C C A G G

【1041】

配列番号817－PNPLA3オリゴヌクレオチド21パッセンジャー（センス）鎖

A G A U A U G C C U U C G A G G A U A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1042】

配列番号818－PNPLA3オリゴヌクレオチド21ガイド（アンチセンス）鎖

U U A U C C U C G A A G G C A U A U C U G G

【1043】

配列番号819－PNPLA3オリゴヌクレオチド22パッセンジャー（センス）鎖

A U G C C U U C G A G G A U A U U U G A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1044】

配列番号820－PNPLA3オリゴヌクレオチド22ガイド（アンチセンス）鎖

U C A A A U A U C C U C G A A G G C A U G G

【1045】

配列番号821－PNPLA3オリゴヌクレオチド23パッセンジャー（センス）鎖

G C C U U C G A G G A U A U U U G G A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1046】

配列番号822－PNPLA3オリゴヌクレオチド23ガイド（アンチセンス）鎖

U U C C A A A U A U C C U C G A A G G C G G

【1047】

配列番号823－PNPLA3オリゴヌクレオチド24パッセンジャー（センス）鎖

U G A A G U C A U C C U C A G A A G G A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1048】

配列番号824－PNPLA3オリゴヌクレオチド24ガイド（アンチセンス）鎖

U C C U U C U G A G G A U G A C U U C A G G

【1049】

配列番号825－PNPLA3オリゴヌクレオチド25パッセンジャー（センス）鎖

G A A G U C A U C C U C A G A A G G G A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1050】

配列番号826－PNPLA3オリゴヌクレオチド25ガイド（アンチセンス）鎖

U C C C U U C U G A G G A U G A C U U C G G

【1051】

配列番号827－PNPLA3オリゴヌクレオチド26パッセンジャー（センス）鎖

A U C C U C A G A A G G G A U G G A U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1052】

配列番号828－PNPLA3オリゴヌクレオチド26ガイド（アンチセンス）鎖

U A U C C A U C C C U U C U G A G G A U G G

【1053】

配列番号829－PNPLA3オリゴヌクレオチド27パッセンジャー（センス）鎖

A G U G A A G A A A U G A A A G A C A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1054】

配列番号830－PNPLA3オリゴヌクレオチド27ガイド（アンチセンス）鎖

U U G U C U U U C A U U U C U U C A C U G G

【1055】

配列番号831－PNPLA3オリゴヌクレオチド28パッセンジャー（センス）鎖

A A G A A A U G A A A G A C A A A G G A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1056】

配列番号832－PNPLA3オリゴヌクレオチド28ガイド（アンチセンス）鎖

U C C U U U G U C U U U C A U U U C U U G G

【1057】

10

20

30

40

50

配列番号 833-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 29 パッセンジャー (センス) 鎖
A G A A A U G A A A G A C A A A G G U A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1058】

配列番号 834-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 29 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A C C U U U G U C U U U C A U U U C U G G
【1059】

配列番号 835-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 30 パッセンジャー (センス) 鎖
G A A A U G A A A G A C A A A G G U G A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1060】

配列番号 836-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 30 ガイド (アンチセンス) 鎖
U C A C C U U U G U C U U U C A U U U C G G
【1061】

配列番号 837-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 31 パッセンジャー (センス) 鎖
A A A U G A A A G A C A A A G G U G G A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1062】

配列番号 838-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 31 ガイド (アンチセンス) 鎖
U C C A C C U U U G U C U U U C A U U U G G
【1063】

配列番号 839-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 32 パッセンジャー (センス) 鎖
A A U G A A A G A C A A A G G U G G A A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1064】

配列番号 840-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 32 ガイド (アンチセンス) 鎖
U U C C A C C U U U G U C U U U C A U U G G
【1065】

配列番号 841-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 33 パッセンジャー (センス) 鎖
A U G A A A G A C A A A G G U G G A U A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1066】

配列番号 842-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 33 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A U C C A C C U U U G U C U U U C A U G G
【1067】

配列番号 843-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 34 パッセンジャー (センス) 鎖
U G A A A G A C A A A G G U G G A U A A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1068】

配列番号 844-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 34 ガイド (アンチセンス) 鎖
U U A U C C A C C U U U G U C U U U C A G G
【1069】

配列番号 845-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 35 パッセンジャー (センス) 鎖
G A A A G A C A A A G G U G G A U A C A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1070】

配列番号 846-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 35 ガイド (アンチセンス) 鎖
U G U A U C C A C C U U U G U C U U U C G G
【1071】

配列番号 847-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 36 パッセンジャー (センス) 鎖
A A G A C A A A G G U G G A U A C A U A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1072】

配列番号 848-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 36 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A U G U A U C C A C C U U U G U C U U G G
【1073】

配列番号 849-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 37 パッセンジャー (センス) 鎖
A G A C A A A G G U G G A U A C A U G A G C A G C C G A A A G G C U G C

10

20

30

40

50

【1074】

配列番号850－PNPLA3オリゴヌクレオチド37ガイド（アンチセンス）鎖
UCAUGUAUCCACCUUGUCUGG

【1075】

配列番号851－PNPLA3オリゴヌクレオチド38パッセンジャー（センス）鎖
GACAAAGGUGGAUACAUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1076】

配列番号852－PNPLA3オリゴヌクレオチド38ガイド（アンチセンス）鎖
UUCAUGUAUCCACCUUGUCGG

【1077】

配列番号853－PNPLA3オリゴヌクレオチド39パッセンジャーガイド（センス）鎖

ACAAAGGUGGAUACAUGAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1078】

配列番号854－PNPLA3オリゴヌクレオチド39ガイド（アンチセンス）鎖
UCUCAUGUAUCCACCUUGUGG

【1079】

配列番号855－PNPLA3オリゴヌクレオチド40パッセンジャー（センス）鎖
AAGGUGGAUACAUGAGCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1080】

配列番号856－PNPLA3オリゴヌクレオチド40ガイド（アンチセンス）鎖
UUUGCUCUCAUGUAUCCACCUUGG

【1081】

配列番号857－PNPLA3オリゴヌクレオチド41パッセンジャー（センス）鎖
AGGUGGAUACAUGAGCAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1082】

配列番号858－PNPLA3オリゴヌクレオチド41ガイド（アンチセンス）鎖
UCUUGCUCUCAUGUAUCCACCUUGG

【1083】

配列番号859－PNPLA3オリゴヌクレオチド42パッセンジャー（センス）鎖
UGGAUACAUGAGCAAGAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1084】

配列番号860－PNPLA3オリゴヌクレオチド42ガイド（アンチセンス）鎖
UAAUCUUGCUCUCAUGUAUCCAGG

【1085】

配列番号861－PNPLA3オリゴヌクレオチド43パッセンジャー（センス）鎖
GGAUACAUGAGCAAGAUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1086】

配列番号862－PNPLA3オリゴヌクレオチド43ガイド（アンチセンス）鎖
【1087】

UAAAUUCUUGCUCUCAUGUAUCCGG

【1088】

配列番号863－PNPLA3オリゴヌクレオチド44パッセンジャー（センス）鎖
GAUACAUGAGCAAGAUUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1089】

配列番号864－PNPLA3オリゴヌクレオチド44ガイド（アンチセンス）鎖
UCAAAUCUUGCUCUCAUGUAUCGG

【1090】

配列番号865－PNPLA3オリゴヌクレオチド45パッセンジャー（センス）鎖
AUACAUGAGCAAGAUUUGCAGCAGCCGAAAGGCUGC

10

20

30

40

50

【1091】

配列番号866－PNPLA3オリゴヌクレオチド45ガイド（アンチセンス）鎖
UGCAA AUCUUGCUCAUGUAUGG

【1092】

配列番号867－PNPLA3オリゴヌクレオチド46パッセンジャー（センス）鎖
UACAUGAGCAAGAUAUUGCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1093】

配列番号868－PNPLA3オリゴヌクレオチド46ガイド（アンチセンス）鎖
UUGCAA AUCUUGCUCAUGUAUGG

【1094】

配列番号869－PNPLA3オリゴヌクレオチド47パッセンジャー（センス）鎖
ACAUGAGCAAGAUAUUGCAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1095】

配列番号870－PNPLA3オリゴヌクレオチド47ガイド（アンチセンス）鎖
UUUGCAA AUCUUGCUCAUGUGG

【1096】

配列番号871－PNPLA3オリゴヌクレオチド48パッセンジャー（センス）鎖
UGAGCAAGAUAUUGCAAACUUGCAGCCGAAAGGCUGC

【1097】

配列番号872－PNPLA3オリゴヌクレオチド48ガイド（アンチセンス）鎖
UAGUUGCAA AUCUUGCUCAGG

【1098】

配列番号873－PNPLA3オリゴヌクレオチド49パッセンジャー（センス）鎖
GAGCAAGAUAUUGCAAACUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1099】

配列番号874－PNPLA3オリゴヌクレオチド49ガイド（アンチセンス）鎖
UCAAGUUGCAA AUCUUGCUCGG

【1100】

配列番号875－PNPLA3オリゴヌクレオチド50パッセンジャー（センス）鎖
AGCAAGAUAUUGCAAACUUGCAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1101】

配列番号876－PNPLA3オリゴヌクレオチド50ガイド（アンチセンス）鎖
UGCAAAGUUGCAA AUCUUGCUGG

【1102】

配列番号877－PNPLA3オリゴヌクレオチド51パッセンジャー（センス）鎖
GCAAGAUAUUGCAAACUUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1103】

配列番号878－PNPLA3オリゴヌクレオチド51ガイド（アンチセンス）鎖
UAGCAAGUUGCAA AUCUUGCUGG

【1104】

配列番号879－PNPLA3オリゴヌクレオチド52パッセンジャー（センス）鎖
CAAGAUAUUGCAAACUUGCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1105】

配列番号880－PNPLA3オリゴヌクレオチド52ガイド（アンチセンス）鎖
UUAGCAAAGUUGCAA AUCUUGGG

【1106】

配列番号881－PNPLA3オリゴヌクレオチド53パッセンジャー（センス）鎖
AAGAUAUUGCAAACUUGCUACAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1107】

配列番号882－PNPLA3オリゴヌクレオチド53ガイド（アンチセンス）鎖

10

20

30

40

50

U G U A G C A A G U U G C A A A U C U U G G

【1108】

配列番号883－PNPLA3オリゴヌクレオチド54パッセンジャー（センス）鎖

A G A U U U G C A A C U U G C U A C C A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1109】

配列番号884－PNPLA3オリゴヌクレオチド54ガイド（アンチセンス）鎖

U G G U A G C A A G U U G C A A A U C U G G

【1110】

配列番号885－PNPLA3オリゴヌクレオチド55パッセンジャー（センス）鎖

A U U U G C A A C U U G C U A C C C A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1111】

配列番号886－PNPLA3オリゴヌクレオチド55ガイド（アンチセンス）鎖

U U G G G U A G C A A G U U G C A A A U G G

【1112】

配列番号887－PNPLA3オリゴヌクレオチド56パッセンジャー（センス）鎖

U U G C A A C U U G C U A C C C A U U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1113】

配列番号888－PNPLA3オリゴヌクレオチド56ガイド（アンチセンス）鎖

U A A U G G G U A G C A A G U U G C A A G G

【1114】

配列番号889－PNPLA3オリゴヌクレオチド57パッセンジャー（センス）鎖

U G C A A C U U G C U A C C C A U U A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1115】

配列番号890－PNPLA3オリゴヌクレオチド57ガイド（アンチセンス）鎖

U U A A U G G G U A G C A A G U U G C A G G

【1116】

配列番号891－PNPLA3オリゴヌクレオチド58パッセンジャー（センス）鎖

G C A A C U U G C U A C C C A U U A G A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1117】

配列番号892－PNPLA3オリゴヌクレオチド58ガイド（アンチセンス）鎖

U C U A A U G G G U A G C A A G U U G C G G

【1118】

配列番号893－PNPLA3オリゴヌクレオチド59パッセンジャー（センス）鎖

C A A C U U G C U A C C C A U U A G G A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1119】

配列番号894－PNPLA3オリゴヌクレオチド59ガイド（アンチセンス）鎖

U C C U A A U G G G U A G C A A G U U G G G

【1120】

配列番号895－PNPLA3オリゴヌクレオチド60パッセンジャー（センス）鎖

C U U G C U A C C C A U U A G G A U A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1121】

配列番号896－PNPLA3オリゴヌクレオチド60ガイド（アンチセンス）鎖

U U A U C C U A A U G G G U A G C A A G G G

【1122】

配列番号897－PNPLA3オリゴヌクレオチド61パッセンジャー（センス）鎖

U G C U A C C C A U U A G G A U A A U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1123】

配列番号898－PNPLA3オリゴヌクレオチド61ガイド（アンチセンス）鎖

U A U U A U C C U A A U G G G U A G C A G G

【1124】

10

20

30

40

50

配列番号 899-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 62 パッセンジャー (センス) 鎖
A U U A G G A U A A U G U C U U A U G A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1125】

配列番号 900-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 62 ガイド (アンチセンス) 鎖
U C A U A A G A C A U U A U C C U A A U G G
【1126】

配列番号 901-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 63 パッセンジャー (センス) 鎖
U U A G G A U A A U G U C U U A U G U A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1127】

配列番号 902-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 63 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A C A U A A G A C A U U A U C C U A A G G
【1128】

配列番号 903-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 64 パッセンジャー (センス) 鎖
U G C G A U U G U C C A G A G A C U G A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1129】

配列番号 904-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 64 ガイド (アンチセンス) 鎖
U C A G U C U C U G G A C A A U C G C A G G
【1130】

配列番号 905-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 65 パッセンジャー (センス) 鎖
C G A U U G U C C A G A G A C U G G U A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1131】

配列番号 906-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 65 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A C C A G U C U C U G G A C A A U C G G G
【1132】

配列番号 907-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 66 パッセンジャー (センス) 鎖
G U C C A G A G A C U G G U G A C A U A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1133】

配列番号 908-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 66 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A U G U C A C C A G U C U C U G G A C G G
【1134】

配列番号 909-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 67 パッセンジャー (センス) 鎖
A G A G A C U G G U G A C A U G G C U A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1135】

配列番号 910-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 67 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A G C C A U G U C A C C A G U C U C U G G
【1136】

配列番号 911-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 68 パッセンジャー (センス) 鎖
A C U G G U G A C A U G G C U U C C A A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1137】

配列番号 912-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 68 ガイド (アンチセンス) 鎖
U U G G A A G C C A U G U C A C C A G U G G
【1138】

配列番号 913-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 69 パッセンジャー (センス) 鎖
C U C C A C C U U U C C C A G U U U U A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1139】

配列番号 914-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 69 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A A A A C U G G G A A A G G U G G A G G G
【1140】

配列番号 915-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 70 パッセンジャー (センス) 鎖
C A C C U U U C C C A G U U U U U C A A G C A G C C G A A A G G C U G C

10

20

30

40

50

【1141】

配列番号916－PNPLA3オリゴヌクレオチド70ガイド（アンチセンス）鎖
UUGAAAACUGGGAAAGGUGGG

【1142】

配列番号917－PNPLA3オリゴヌクレオチド71パッセンジャー（センス）鎖
AGUUUUCACUAGAGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1143】

配列番号918－PNPLA3オリゴヌクレオチド71ガイド（アンチセンス）鎖
UUCUUCUCUAGUGAAAAACUGG

【1144】

配列番号919－PNPLA3オリゴヌクレオチド72パッセンジャー（センス）鎖
AGCAGAUUCUUUCAGAGGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1145】

配列番号920－PNPLA3オリゴヌクレオチド72ガイド（アンチセンス）鎖
UACCUCUGAAAGAAUCUGCUGG

【1146】

配列番号921－PNPLA3オリゴヌクレオチド73パッセンジャー（センス）鎖
GCAGAUUCUUUCAGAGGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1147】

配列番号922－PNPLA3オリゴヌクレオチド73ガイド（アンチセンス）鎖
UCACCUCUGAAAGAAUCUGCGG

【1148】

配列番号923－PNPLA3オリゴヌクレオチド74パッセンジャー（センス）鎖
AGAUUCUUUCAGAGGUUGCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1149】

配列番号924－PNPLA3オリゴヌクレオチド74ガイド（アンチセンス）鎖
UAGCACCCUCUGAAAGAAUCUGG

【1150】

配列番号925－PNPLA3オリゴヌクレオチド75パッセンジャー（センス）鎖
AGGUGCUAAGAUUUC CCAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1151】

配列番号926－PNPLA3オリゴヌクレオチド75ガイド（アンチセンス）鎖
UAUGGGAAACUUUAGCACCCUGG

【1152】

配列番号927－PNPLA3オリゴヌクレオチド76パッセンジャー（センス）鎖
AAGAUUUC CCAUCUUUGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1153】

配列番号928－PNPLA3オリゴヌクレオチド76ガイド（アンチセンス）鎖
UCACAAAGAU GGGAAACUUUGG

【1154】

配列番号929－PNPLA3オリゴヌクレオチド77パッセンジャー（センス）鎖
AGUUUC CCAUCUUUGUGCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1155】

配列番号930－PNPLA3オリゴヌクレオチド77ガイド（アンチセンス）鎖
UUGCACAAAGAU GGGAAACUGG

【1156】

配列番号931－PNPLA3オリゴヌクレオチド78パッセンジャー（センス）鎖
AGCCUCUGAGCUGAGUU G GAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1157】

配列番号932－PNPLA3オリゴヌクレオチド78ガイド（アンチセンス）鎖

10

20

30

40

50

U C C A A C U C A G C U C A G A G G C U G G

【 1 1 5 8 】

配列番号 9 3 3 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 7 9 パッセンジャー (センス) 鎖

G C C U C U G A G C U G A G U U G G U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 1 5 9 】

配列番号 9 3 4 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 7 9 ガイド (アンチセンス) 鎖

U A C C A A C U C A G C U C A G A G G C G G

【 1 1 6 0 】

配列番号 9 3 5 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 8 0 パッセンジャー (センス) 鎖

C C U C U G A G C U G A G U U G G U U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 1 6 1 】

配列番号 9 3 6 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 8 0 ガイド (アンチセンス) 鎖

U A A C C A A C U C A G C U C A G A G G G G

【 1 1 6 2 】

配列番号 9 3 7 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 8 1 パッセンジャー (センス) 鎖

C U C U G A G C U G A G U U G G U U U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 1 6 3 】

配列番号 9 3 8 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 8 1 ガイド (アンチセンス) 鎖

U A A A C C A A C U C A G C U C A G A G G G

【 1 1 6 4 】

配列番号 9 3 9 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 8 2 パッセンジャー (センス) 鎖

U C U G A G C U G A G U U G G U U U U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 1 6 5 】

配列番号 9 4 0 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 8 2 ガイド (アンチセンス) 鎖

U A A A A C C A A C U C A G C U C A G A G G

【 1 1 6 6 】

配列番号 9 4 1 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 8 3 パッセンジャー (センス) 鎖

U G A G C U G A G U U G G U U U U A U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 1 6 7 】

配列番号 9 4 2 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 8 3 ガイド (アンチセンス) 鎖

U A U A A A A C C A A C U C A G C U C A G G

【 1 1 6 8 】

配列番号 9 4 3 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 8 4 パッセンジャー (センス) 鎖

U G A G U U G G U U U U A U G A A A A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 1 6 9 】

配列番号 9 4 4 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 8 4 ガイド (アンチセンス) 鎖

U U U U U C A U A A A A C C A A C U C A G G

【 1 1 7 0 】

配列番号 9 4 5 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 8 5 パッセンジャー (センス) 鎖

G A G U U G G U U U U A U G A A A A G A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 1 7 1 】

配列番号 9 4 6 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 8 5 ガイド (アンチセンス) 鎖

U C U U U U C A U A A A A C C A A C U C G G

【 1 1 7 2 】

配列番号 9 4 7 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 8 6 パッセンジャー (センス) 鎖

U U G G U U U U A U G A A A A G C U A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 1 7 3 】

配列番号 9 4 8 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 8 6 ガイド (アンチセンス) 鎖

U U A G C U U U U C A U A A A A C C A A G G

【 1 1 7 4 】

10

20

30

40

50

配列番号 949-PNPLA3オリゴヌクレオチド 87 パッセンジャー (センス) 鎖
UGGUUUUAUGAAAAGCUAGAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1175】

配列番号 950-PNPLA3オリゴヌクレオチド 87 ガイド (アンチセンス) 鎖
UCUAGCUUUUCAUAAAACCCAGG
【1176】

配列番号 951-PNPLA3オリゴヌクレオチド 88 パッセンジャー (センス) 鎖
GGUUUUUAUGAAAAGCUAGGAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1177】

配列番号 952-PNPLA3オリゴヌクレオチド 88 ガイド (アンチセンス) 鎖
UCCUAGCUUUUCAUAAAACCCGG
【1178】

配列番号 953-PNPLA3オリゴヌクレオチド 89 パッセンジャー (センス) 鎖
UUUUUAUGAAAAGCUAGGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1179】

配列番号 954-PNPLA3オリゴヌクレオチド 89 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUUCCUAGCUUUUCAUAAAAGG
【1180】

配列番号 955-PNPLA3オリゴヌクレオチド 90 パッセンジャー (センス) 鎖
UAUGAAAAGCUAGGAAAGCAAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1181】

配列番号 956-PNPLA3オリゴヌクレオチド 90 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUGC UUCCUAGCUUUUCAUAGG
【1182】

配列番号 957-PNPLA3オリゴヌクレオチド 91 パッセンジャー (センス) 鎖
AUGAAAAGCUAGGAAAGCAAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1183】

配列番号 958-PNPLA3オリゴヌクレオチド 91 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUUGC UUCCUAGCUUUUCAUGG
【1184】

配列番号 959-PNPLA3オリゴヌクレオチド 92 パッセンジャー (センス) 鎖
CCAGCACUUAAACUCUAUAUAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1185】

配列番号 960-PNPLA3オリゴヌクレオチド 92 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUAUUAGAGUUAAAGUGCUGGGG
【1186】

配列番号 961-PNPLA3オリゴヌクレオチド 93 パッセンジャー (センス) 鎖
CAGCACUUAAACUCUAUAUACAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1187】

配列番号 962-PNPLA3オリゴヌクレオチド 93 ガイド (アンチセンス) 鎖
UGUAUUAGAGUUAAAGUGCUGGG
【1188】

配列番号 963-PNPLA3オリゴヌクレオチド 94 パッセンジャー (センス) 鎖
UAAUACAUCAGCAUGCUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1189】

配列番号 964-PNPLA3オリゴヌクレオチド 94 ガイド (アンチセンス) 鎖
UAACGCAUGCUGAUGUAUUAGG
【1190】

配列番号 965-PNPLA3オリゴヌクレオチド 95 パッセンジャー (センス) 鎖
AAUACAUCAGCAUGCUGUAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

10

20

30

40

50

【1191】

配列番号966－PNPLA3オリゴヌクレオチド95ガイド（アンチセンス）鎖
UUAACGCAUGCUGAUGUAUUGG

【1192】

配列番号967－PNPLA3オリゴヌクレオチド96パッセンジャー（センス）鎖
UGC GUUAAAUUCAGCUGGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1193】

配列番号968－PNPLA3オリゴヌクレオチド96ガイド（アンチセンス）鎖
UAACCAAGCUGAAAUUAACGCGAGG

【1194】

配列番号969－PNPLA3オリゴヌクレオチド97パッセンジャー（センス）鎖
GCGUUA AUUCAGCUGGUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1195】

配列番号970－PNPLA3オリゴヌクレオチド97ガイド（アンチセンス）鎖
UCAACCAAGCUGAAAUUAACGCGG

【1196】

配列番号971－PNPLA3オリゴヌクレオチド98パッセンジャー（センス）鎖
CGUUA AUUCAGCUGGUUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1197】

配列番号972－PNPLA3オリゴヌクレオチド98ガイド（アンチセンス）鎖
UCCAACCAAGCUGAAAUUAACGGG

【1198】

配列番号973－PNPLA3オリゴヌクレオチド99パッセンジャー（センス）鎖
UUA AUUCAGCUGGUUGGGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1199】

配列番号974－PNPLA3オリゴヌクレオチド99ガイド（アンチセンス）鎖
UUCCAACCAAGCUGAAAUUAAGG

【1200】

配列番号975－PNPLA3オリゴヌクレオチド100パッセンジャー（センス）鎖
UAAUUCAGCUGGUUGGGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1201】

配列番号976－PNPLA3オリゴヌクレオチド100ガイド（アンチセンス）鎖
UUUCCAACCAAGCUGAAAUUAGG

【1202】

配列番号977－PNPLA3オリゴヌクレオチド101パッセンジャー（センス）鎖
GCAGAGGGUCCCUUACUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1203】

配列番号978－PNPLA3オリゴヌクレオチド101ガイド（アンチセンス）鎖
UUCAGUAAGGGACCCUCUGCGG

【1204】

配列番号979－PNPLA3オリゴヌクレオチド102パッセンジャー（センス）鎖
CUAUUA AUGGUCAGACUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1205】

配列番号980－PNPLA3オリゴヌクレオチド102ガイド（アンチセンス）鎖
UACAGUCUGACCAUUA AUAGGG

【1206】

配列番号981－PNPLA3オリゴヌクレオチド103パッセンジャー（センス）鎖
UAUUA AUGGUCAGACUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1207】

配列番号982－PNPLA3オリゴヌクレオチド103ガイド（アンチセンス）鎖

10

20

30

40

50

U A A C A G U C U G A C C A U U A A U A G G

【1208】

配列番号983－PNPLA3オリゴヌクレオチド104パッセンジャー（センス）鎖

A U U A A U G G U C A G A C U G U U C A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1209】

配列番号984－PNPLA3オリゴヌクレオチド104ガイド（アンチセンス）鎖

U G A A C A G U C U G A C C A U U A A U G G

【1210】

配列番号985－PNPLA3オリゴヌクレオチド105パッセンジャー（センス）鎖

U U A A U G G U C A G A C U G U U C C A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1211】

配列番号986－PNPLA3オリゴヌクレオチド105ガイド（アンチセンス）鎖

U G G A A C A G U C U G A C C A U U A A G G

【1212】

配列番号987－PNPLA3オリゴヌクレオチド106パッセンジャー（センス）鎖

U A A U G G U C A G A C U G U U C C A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1213】

配列番号988－PNPLA3オリゴヌクレオチド106ガイド（アンチセンス）鎖

U U G G A A C A G U C U G A C C A U U A G G

【1214】

配列番号989－PNPLA3オリゴヌクレオチド107パッセンジャー（センス）鎖

A A U G G U C A G A C U G U U C C A G A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1215】

配列番号990－PNPLA3オリゴヌクレオチド107ガイド（アンチセンス）鎖

U C U G G A A C A G U C U G A C C A U U G G

【1216】

配列番号991－PNPLA3オリゴヌクレオチド108パッセンジャー（センス）鎖

A G A A C A C C U U U U U C A C C U A A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1217】

配列番号992－PNPLA3オリゴヌクレオチド108ガイド（アンチセンス）鎖

U U A G G U G A A A A A G G U G U U C U G G

【1218】

配列番号993－PNPLA3オリゴヌクレオチド109パッセンジャー（センス）鎖

G A A C A C C U U U U U C A C C U A A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1219】

配列番号994－PNPLA3オリゴヌクレオチド109ガイド（アンチセンス）鎖

U U U A G G U G A A A A A G G U G U U C G G

【1220】

配列番号995－PNPLA3オリゴヌクレオチド110パッセンジャー（センス）鎖

A A C A C C U U U U U C A C C U A A C A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1221】

配列番号996－PNPLA3オリゴヌクレオチド110ガイド（アンチセンス）鎖

U G U U A G G U G A A A A A G G U G U U G G

【1222】

配列番号997－PNPLA3オリゴヌクレオチド111パッセンジャー（センス）鎖

A C A C C U U U U U C A C C U A A C U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1223】

配列番号998－PNPLA3オリゴヌクレオチド111ガイド（アンチセンス）鎖

U A G U U A G G U G A A A A A G G U G U G G

【1224】

10

20

30

40

50

配列番号 999-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 112 パッセンジャー (センス) 鎖
CACC UUUU CACCUAACUAAAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1225】

配列番号 1000-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 112 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUA GUUA GGU GA AAAAGGUGGG
【1226】

配列番号 1001-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 113 パッセンジャー (センス)
鎖
ACC UUUU CACCUAACUAAAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1227】

配列番号 1002-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 113 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUUA GUUA GGU GA AAAAGGUGGG
【1228】

配列番号 1003-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 114 パッセンジャー (センス)
鎖
CUUUU CACCUAACUAAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1229】

配列番号 1004-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 114 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUUUUA GUUA GGU GA AAAAGGG
【1230】

配列番号 1005-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 115 パッセンジャー (センス)
鎖
UUUUCACCUAACUAAAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1231】

配列番号 1006-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 115 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUAUUUUUA GUUA GGU GA AAAAGG
【1232】

配列番号 1007-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 116 パッセンジャー (センス)
鎖
UUCACCUAACUAAAAUAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1233】

配列番号 1008-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 116 ガイド (アンチセンス) 鎖
UAUUAUUUUUA GUUA GGU GA AGG
【1234】

配列番号 1009-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 117 パッセンジャー (センス)
鎖
UCACCUAACUAAAAUAUAUGAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1235】

配列番号 1010-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 117 ガイド (アンチセンス) 鎖
UCAUUAUUUUUA GUUA GGU GA AGG
【1236】

配列番号 1011-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 118 パッセンジャー (センス)
鎖
CACCUAACUAAAAUAUAUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1237】

配列番号 1012-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 118 ガイド (アンチセンス) 鎖
UACA UUAUUUUUA GUUA GGU GGG
【1238】

配列番号 1013-PNPLA3 オリゴヌクレオチド 119 パッセンジャー (センス)
鎖

10

20

30

40

50

A C C U A A C U A A A A U A A U G U U A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1239】

配列番号1014-PNPLA3オリゴヌクレオチド119ガイド（アンチセンス）鎖
U A A C A U U A U U U U A G U U A G G U G G
【1240】

配列番号1015-PNPLA3オリゴヌクレオチド120パッセンジャー（センス）
鎖

C C U A A C U A A A A U A A U G U U U A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1241】

配列番号1016-PNPLA3オリゴヌクレオチド120ガイド（アンチセンス）鎖 10
U A A A C A U U A U U U U A G U U A G G G G
【1242】

配列番号1017-PNPLA3オリゴヌクレオチド121パッセンジャー（センス）
鎖

C U A A C U A A A A U A A U G U U U A A A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1243】

配列番号1018-PNPLA3オリゴヌクレオチド121ガイド（アンチセンス）鎖
U U A A A C A U U A U U U U A G U U A G G G
【1244】

配列番号1019-PNPLA3オリゴヌクレオチド122パッセンジャー（センス） 20
鎖

U A A C U A A A A U A A U G U U U A A A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1245】

配列番号1020-PNPLA3オリゴヌクレオチド122ガイド（アンチセンス）鎖
U U U A A A C A U U A U U U U A G U U A G G
【1246】

配列番号1021-PNPLA3オリゴヌクレオチド123パッセンジャー（センス）
鎖

A A C U A A A A U A A U G U U U A A A A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1247】

配列番号1022-PNPLA3オリゴヌクレオチド123ガイド（アンチセンス）鎖 30
U U U U A A A C A U U A U U U U A G U U G G
【1248】

配列番号1023-PNPLA3オリゴヌクレオチド124パッセンジャー（センス）
鎖

A C U A A A A U A A U G U U U A A A A G A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1249】

配列番号1024-PNPLA3オリゴヌクレオチド124ガイド（アンチセンス）鎖
U C U U U A A A C A U U A U U U U A G U G G
【1250】

配列番号1025-PNPLA3オリゴヌクレオチド125パッセンジャー（センス）
鎖

C U A A A A U A A U G U U U A A A G A A G C A G C C G A A A G G C U G C
【1251】

配列番号1026-PNPLA3オリゴヌクレオチド125ガイド（アンチセンス）鎖
U U C U U U A A A C A U U A U U U U A G G G
【1252】

配列番号1027-PNPLA3オリゴヌクレオチド126パッセンジャー（センス）
鎖

U A A A A U A A U G U U U A A A A G A G A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1253】

配列番号1028-PNPLA3オリゴヌクレオチド126ガイド（アンチセンス）鎖
UCUCUUUAACAUAUUUUAGG

【1254】

配列番号1029-PNPLA3オリゴヌクレオチド127パッセンジャー（センス）鎖

AAGAGUUUUGUAUAAAAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1255】

配列番号1030-PNPLA3オリゴヌクレオチド127ガイド（アンチセンス）鎖
UAUUUUUAUACA AAAACUCUUGG

【1256】

配列番号1031-PNPLA3オリゴヌクレオチド128パッセンジャー（センス）鎖

GUUUUGUAUAAAAAUGUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1257】

配列番号1032-PNPLA3オリゴヌクレオチド128ガイド（アンチセンス）鎖
UUUACA UUUUUUAUACA AAAACGG

【1258】

配列番号1033-PNPLA3オリゴヌクレオチド129パッセンジャー（センス）鎖

UGUAUAAAAAUGUAAGGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1259】

配列番号1034-PNPLA3オリゴヌクレオチド129ガイド（アンチセンス）鎖
UCCCUUACA UUUUUUAUACA AGG

【1260】

配列番号1035-PNPLA3オリゴヌクレオチド130パッセンジャー（センス）鎖

UGUAUAAAAAUGUAAGGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1261】

配列番号1036-PNPLA3オリゴヌクレオチド130ガイド（アンチセンス）鎖
UUUCCCUUACA UUUUUUAUACA AGG

【1262】

配列番号1037-PNPLA3オリゴヌクレオチド131パッセンジャー（センス）鎖

GUAUAAAAAUGUAAGGAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1263】

配列番号1038-PNPLA3オリゴヌクレオチド131ガイド（アンチセンス）鎖
UCUCCCUUACA UUUUUUAUACA G

【1264】

配列番号1039-PNPLA3オリゴヌクレオチド132パッセンジャー（センス）鎖

AUGUAAGGAAGCGUUGUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1265】

配列番号1040-PNPLA3オリゴヌクレオチド132ガイド（アンチセンス）鎖
UUAACAACGCUUCCCUUACAUGG

【1266】

配列番号1041-PNPLA3オリゴヌクレオチド133パッセンジャー（センス）鎖

UUUUGUAUUAUGUGAAUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1267】

10

20

30

40

50

配列番号 1042 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 133 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUGAUUCACAUAUAUACAAAAGG

【1268】

配列番号 1043 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 134 パッセンジャー (センス)
鎖

UUUGUAUAUGUGAAUCAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1269】

配列番号 1044 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 134 ガイド (アンチセンス) 鎖
UCUGAUUCACAUAUAUACAAAAGG

【1270】

配列番号 1045 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 135 パッセンジャー (センス)
鎖

UUGUAUAUGUGAAUCAGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1271】

配列番号 1046 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 135 ガイド (アンチセンス) 鎖
UACUGAUUCACAUAUAUACAAAGG

【1272】

配列番号 1047 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 136 パッセンジャー (センス)
鎖

GUAUAUAUGUGAAUCAGUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1273】

配列番号 1048 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 136 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUCACUGAUUCACAUAUAUACGG

【1274】

配列番号 1049 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 137 パッセンジャー (センス)
鎖

UAUAUAUGUGAAUCAGUGAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1275】

配列番号 1050 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 137 ガイド (アンチセンス) 鎖
UCUCACUGAUUCACAUAUAUAGG

【1276】

配列番号 1051 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 138 パッセンジャー (センス)
鎖

AUAUAUGUGAAUCAGUGAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1277】

配列番号 1052 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 138 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUCUCACUGAUUCACAUAUAUGG

【1278】

配列番号 1053 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 139 パッセンジャー (センス)
鎖

UAUAUGUGAAUCAGUGAGAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1279】

配列番号 1054 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 139 ガイド (アンチセンス) 鎖
UAUCUCACUGAUUCACAUAAGG

【1280】

配列番号 1055 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 140 パッセンジャー (センス)
鎖

UAUGUGAAUCAGUGAGAUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1281】

配列番号 1056 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 140 ガイド (アンチセンス) 鎖

10

20

30

40

50

U C A U C U C A C U G A U U C A C A U A G G

【 1 2 8 2 】

配列番号 1 0 5 7 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 4 1 パッセンジャー (センス) 鎖

A U G U G A A U C A G U G A G A U G U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 2 8 3 】

配列番号 1 0 5 8 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 4 1 ガイド (アンチセンス) 鎖

U A C A U C U C A C U G A U U C A C A U G G

【 1 2 8 4 】

配列番号 1 0 5 9 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 4 2 パッセンジャー (センス) 鎖

U G U G A A U C A G U G A G A U G U U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 2 8 5 】

配列番号 1 0 6 0 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 4 2 ガイド (アンチセンス) 鎖

U A A C A U C U C A C U G A U U C A C A G G

【 1 2 8 6 】

配列番号 1 0 6 1 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 4 3 パッセンジャー (センス) 鎖

G U G A A U C A G U G A G A U G U U A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 2 8 7 】

配列番号 1 0 6 2 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 4 3 ガイド (アンチセンス) 鎖

U U A A C A U C U C A C U G A U U C A C G G

【 1 2 8 8 】

配列番号 1 0 6 3 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 4 4 パッセンジャー (センス) 鎖

G U G A G A U G U U A G U A G A A U A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 2 8 9 】

配列番号 1 0 6 4 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 4 4 ガイド (アンチセンス) 鎖

U U A U U C U A C U A A C A U C U C A C G G

【 1 2 9 0 】

配列番号 1 0 6 5 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 4 5 パッセンジャー (センス) 鎖

U U U C U A U U U A U G C A U U U G A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 2 9 1 】

配列番号 1 0 6 6 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 4 5 ガイド (アンチセンス) 鎖

U U C A A A U G C A U A A A U A G A A A G G

【 1 2 9 2 】

配列番号 1 0 6 7 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 4 6 パッセンジャー (センス) 鎖

C U A U U U A U G C A U U U G A G U A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 2 9 3 】

配列番号 1 0 6 8 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 4 6 ガイド (アンチセンス) 鎖

U U A C U C A A A U G C A U A A A U A G G G

【 1 2 9 4 】

配列番号 1 0 6 9 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 4 7 パッセンジャー (センス) 鎖

U G C U C A A A C U G U U A A A U G U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 2 9 5 】

配列番号 1 0 7 0 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 4 7 ガイド (アンチセンス) 鎖

U A C A U U U A A C A G U U U G A G C A G G

10

20

30

40

50

【1296】

配列番号1071-PNPLA3オリゴヌクレオチド148パッセンジャー（センス）鎖

G C U C A A A C U G U U A A A U G U U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1297】

配列番号1072-PNPLA3オリゴヌクレオチド148ガイド（アンチセンス）鎖

U A A C A U U U A A C A G U U U G A G C G G

【1298】

配列番号1073-PNPLA3オリゴヌクレオチド149パッセンジャー（センス）鎖

C U C A A A C U G U U A A A U G U U G A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1299】

配列番号1074-PNPLA3オリゴヌクレオチド149ガイド（アンチセンス）鎖

U C A A C A U U U A A C A G U U U G A G G G

【1300】

配列番号1075-PNPLA3オリゴヌクレオチド150パッセンジャー（センス）鎖

U C A A A C U G U U A A A U G U U G G A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1301】

配列番号1076-PNPLA3オリゴヌクレオチド150ガイド（アンチセンス）鎖

U C C A A C A U U U A A C A G U U U G A G G

【1302】

配列番号1077-PNPLA3オリゴヌクレオチド151パッセンジャー（センス）鎖

C A A A C U G U U A A A U G U U G G A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1303】

配列番号1078-PNPLA3オリゴヌクレオチド151ガイド（アンチセンス）鎖

U U C C A A C A U U U A A C A G U U U G G G

【1304】

配列番号1079-PNPLA3オリゴヌクレオチド152パッセンジャー（センス）鎖

A A A C U G U U A A A U G U U G G A A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1305】

配列番号1080-PNPLA3オリゴヌクレオチド152ガイド（アンチセンス）鎖

U U U C C A A C A U U U A A C A G U U U G G

【1306】

配列番号1081-PNPLA3オリゴヌクレオチド153パッセンジャー（センス）鎖

A A C U G U U A A A U G U U G G A A A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1307】

配列番号1082-PNPLA3オリゴヌクレオチド153ガイド（アンチセンス）鎖

U U U U C C A A C A U U U A A C A G U U G G

【1308】

配列番号1083-PNPLA3オリゴヌクレオチド154パッセンジャー（センス）鎖

U G U U A A A U G U U G G A A A A G A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1309】

配列番号1084-PNPLA3オリゴヌクレオチド154ガイド（アンチセンス）鎖

U U C U U U U C C A A C A U U U A A C A G G

【1310】

10

20

30

40

50

配列番号 1085 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 155 パッセンジャー (センス)
鎖

GUUAA AUGUUGG AAAAGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1311】

配列番号 1086 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 155 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUUCUUUUC CAACA UUAACGG

【1312】

配列番号 1087 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 156 パッセンジャー (センス)
鎖

UUA AUGUUGG AAAAGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1313】

配列番号 1088 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 156 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUUCUUUUC CAACA UUAAGG

【1314】

配列番号 1089 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 157 パッセンジャー (センス)
鎖

UAA AUGUUGG AAAAGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1315】

配列番号 1090 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 157 ガイド (アンチセンス) 鎖
UCUUUCUUUUC CAACA UUAAGG

【1316】

配列番号 1091 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 158 パッセンジャー (センス)
鎖

AGAAAAGAGGC UACUUGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1317】

配列番号 1092 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 158 ガイド (アンチセンス) 鎖
UCACAAGUAGCCUCUUUUCUGC

【1318】

配列番号 1093 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 159 パッセンジャー (センス)
鎖

GAAAAGAGGC UACUUGUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1319】

配列番号 1094 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 159 ガイド (アンチセンス) 鎖
UCACAAGUAGCCUCUUUUCGG

【1320】

配列番号 1095 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 160 パッセンジャー (センス)
鎖

AAAAGAGGC UACUUGUGAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1321】

配列番号 1096 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 160 ガイド (アンチセンス) 鎖
UUUCACAAGUAGCCUCUUUUGG

【1322】

配列番号 1097 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 161 パッセンジャー (センス)
鎖

AGAGGC UACUUGUGAAAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC
【1323】

配列番号 1098 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 161 ガイド (アンチセンス) 鎖
UAUUUCACAAGUAGCCUCUGC

【1324】

配列番号 1099 - PNPLA3 オリゴヌクレオチド 162 パッセンジャー (センス)

10

20

30

40

50

鎖

G A G G C U A C U U G U G A A A A U A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1325】

配列番号1100-PNPLA3オリゴヌクレオチド162ガイド（アンチセンス）鎖
U U A U U U U C A C A A G U A G C C U C G G

【1326】

配列番号1101-PNPLA3オリゴヌクレオチド163パッセンジャー（センス）

鎖

A A A G U U A C A A G U U U C U U U U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1327】

配列番号1102-PNPLA3オリゴヌクレオチド163ガイド（アンチセンス）鎖
U A A A G A A A C U U G U A A C U U U G G

【1328】

配列番号1103-PNPLA3オリゴヌクレオチド164パッセンジャー（センス）

鎖

C A A C A G U A U U U U C U A A U A A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1329】

配列番号1104-PNPLA3オリゴヌクレオチド164ガイド（アンチセンス）鎖
U U U A U U A G A A A A U A C U G U U G G G

【1330】

配列番号1105-PNPLA3オリゴヌクレオチド165パッセンジャー（センス）

鎖

A A C A G U A U U U U C U A A U A A C A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1331】

配列番号1106-PNPLA3オリゴヌクレオチド165ガイド（アンチセンス）鎖
U G U U A U U A G A A A A U A C U G U U G G

【1332】

配列番号1107-PNPLA3オリゴヌクレオチド166パッセンジャー（センス）

鎖

A C A G U A U U U U C U A A U A A C C A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1333】

配列番号1108-PNPLA3オリゴヌクレオチド166ガイド（アンチセンス）鎖
U G G U U A U U A G A A A A U A C U G U G G

【1334】

配列番号1109-PNPLA3オリゴヌクレオチド167パッセンジャー（センス）

鎖

C A G U A U U U U C U A A U A A C C A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1335】

配列番号1110-PNPLA3オリゴヌクレオチド167ガイド（アンチセンス）鎖
U U G G U U A U U A G A A A A U A C U G G G

【1336】

配列番号1111-PNPLA3オリゴヌクレオチド168パッセンジャー（センス）

鎖

U U G U G A U U G U U A U C A G G A A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1337】

配列番号1112-PNPLA3オリゴヌクレオチド168ガイド（アンチセンス）鎖
U U U C C U G A U A A C A A U C A C A A G G

【1338】

配列番号1113-PNPLA3オリゴヌクレオチド169パッセンジャー（センス）

鎖

10

20

30

40

50

U G U G A U U G U U A U C A G G A A A A G C A G C C G A A A G G C U G C
【 1 3 3 9 】

配列番号 1 1 1 4 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 6 9 ガイド (アンチセンス) 鎖
U U U U C C U G A U A A C A A U C A C A G G
【 1 3 4 0 】

配列番号 1 1 1 5 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 7 0 パッセンジャー (センス)
鎖

G U G A U U G U U A U C A G G A A A A A G C A G C C G A A A G G C U G C
【 1 3 4 1 】

配列番号 1 1 1 6 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 7 0 ガイド (アンチセンス) 鎖 10
U U U U C C U G A U A A C A A U C A C G G
【 1 3 4 2 】

配列番号 1 1 1 7 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 7 1 パッセンジャー (センス)
鎖

U G A U U G U U A U C A G G A A A A A A G C A G C C G A A A G G C U G C
【 1 3 4 3 】

配列番号 1 1 1 8 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 7 1 ガイド (アンチセンス) 鎖
U U U U U C C U G A U A A C A A U C A G G
【 1 3 4 4 】

配列番号 1 1 1 9 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 7 2 パッセンジャー (センス) 20
鎖

G A U U G U U A U C A G G A A A A A A A G C A G C C G A A A G G C U G C
【 1 3 4 5 】

配列番号 1 1 2 0 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 7 2 ガイド (アンチセンス) 鎖
U U U U U U C C U G A U A A C A A U C G G
【 1 3 4 6 】

配列番号 1 1 2 1 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 7 3 パッセンジャー (センス)
鎖

A U U G U U A U C A G G A A A A A A U A G C A G C C G A A A G G C U G C
【 1 3 4 7 】

配列番号 1 1 2 2 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 7 3 ガイド (アンチセンス) 鎖 30
U A U U U U U C C U G A U A A C A A U G G
【 1 3 4 8 】

配列番号 1 1 2 3 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 7 4 パッセンジャー (センス)
鎖

U U G U U A U C A G G A A A A A A U A A G C A G C C G A A A G G C U G C
【 1 3 4 9 】

配列番号 1 1 2 4 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 7 4 ガイド (アンチセンス) 鎖
U U A U U U U U C C U G A U A A C A A G G
【 1 3 5 0 】

配列番号 1 1 2 5 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 7 5 パッセンジャー (センス)
鎖

U G U U A U C A G G A A A A A A U A U A G C A G C C G A A A G G C U G C
【 1 3 5 1 】

配列番号 1 1 2 6 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 7 5 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A U A U U U U U C C U G A U A A C A G G
【 1 3 5 2 】

配列番号 1 1 2 7 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 7 6 パッセンジャー (センス)
鎖

G U U A U C A G G A A A A A A U A U A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1353】

配列番号1128-PNPLA3オリゴヌクレオチド176ガイド（アンチセンス）鎖
UUAUAUUUUUUUCCUGAUAACGG

【1354】

配列番号1129-PNPLA3オリゴヌクレオチド177パッセンジャー（センス）鎖

UUAUCAGGA A A A AUAUAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1355】

配列番号1130-PNPLA3オリゴヌクレオチド177ガイド（アンチセンス）鎖
UAUAUAUUUUUUUCCUGAUAAGG

【1356】

配列番号1131-PNPLA3オリゴヌクレオチド178パッセンジャー（センス）鎖

AGGA A A A AUAUAUAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1357】

配列番号1132-PNPLA3オリゴヌクレオチド178ガイド（アンチセンス）鎖
UAUUUAUAUAUAUUUUUUUCCUGG

【1358】

配列番号1133-PNPLA3オリゴヌクレオチド179パッセンジャー（センス）鎖

GG A A A A AUAUAUAUAUAUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1359】

配列番号1134-PNPLA3オリゴヌクレオチド179ガイド（アンチセンス）鎖
UCAUUUAUAUAUAUUUUUUUCCGG

【1360】

配列番号1135-PNPLA3オリゴヌクレオチド180パッセンジャー（センス）鎖

G A A A A AUAUAUAUAUAUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1361】

配列番号1136-PNPLA3オリゴヌクレオチド180ガイド（アンチセンス）鎖
UCCAUAUUUAUAUAUAUUUUUUUCGG

【1362】

配列番号1137-PNPLA3オリゴヌクレオチド181パッセンジャー（センス）鎖

AUUUUCUUUCUGCUUUUAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1363】

配列番号1138-PNPLA3オリゴヌクレオチド181ガイド（アンチセンス）鎖
UUUAAAAGCAGAAAGAAAAUGG

【1364】

配列番号1139-PNPLA3オリゴヌクレオチド182パッセンジャー（センス）鎖

UCUUUCUGCUUUUA A A A AUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1365】

配列番号1140-PNPLA3オリゴヌクレオチド182ガイド（アンチセンス）鎖
UAUUUUUA A A AAGCAGAAAGAGG

【1366】

配列番号1141-PNPLA3オリゴヌクレオチド183パッセンジャー（センス）鎖

UAAGGA A AUCAGGAAGUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

【1367】

10

20

30

40

50

配列番号 1 1 4 2 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 8 3 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A C A C U U C C U G A U U U C C U U A G G

【 1 3 6 8 】

配列番号 1 1 4 3 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 8 4 パッセンジャー (センス)
鎖

A A G G A A A U C A G G A A G U G U A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 3 6 9 】

配列番号 1 1 4 4 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 8 4 ガイド (アンチセンス) 鎖
U U A C A C U U C C U G A U U U C C U U G G

【 1 3 7 0 】

配列番号 1 1 4 5 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 8 5 パッセンジャー (センス)
鎖

G G A A A U C A G G A A G U G U A A U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 3 7 1 】

配列番号 1 1 4 6 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 8 5 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A U U A C A C U U C C U G A U U U C C G G

【 1 3 7 2 】

配列番号 1 1 4 7 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 8 6 パッセンジャー (センス)
鎖

C C A C A C C C A G C U A G U U U U U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 3 7 3 】

配列番号 1 1 4 8 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 8 6 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A A A A A C U A G C U G G G U G U G G G G

【 1 3 7 4 】

配列番号 1 1 4 9 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 8 7 パッセンジャー (センス)
鎖

C A C A C C C A G C U A G U U U U U U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 3 7 5 】

配列番号 1 1 5 0 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 8 7 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A A A A A A C U A G C U G G G U G U G G G

【 1 3 7 6 】

配列番号 1 1 5 1 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 8 8 パッセンジャー (センス)
鎖

C U A G G A U U A C A G G U G U G A G A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 3 7 7 】

配列番号 1 1 5 2 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 8 8 ガイド (アンチセンス) 鎖
U C U C A C A C C U G U A A U C C U A G G G

【 1 3 7 8 】

配列番号 1 1 5 3 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 8 9 パッセンジャー (センス)
鎖

A G A G U A U G A G C C U G A U U U U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 3 7 9 】

配列番号 1 1 5 4 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 8 9 ガイド (アンチセンス) 鎖
U A A A A U C A G G C U C A U A C U C U G G

【 1 3 8 0 】

配列番号 1 1 5 5 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 9 0 パッセンジャー (センス)
鎖

G A G U A U G A G C C U G A U U U U G A G C A G C C G A A A G G C U G C

【 1 3 8 1 】

配列番号 1 1 5 6 - P N P L A 3 オリゴヌクレオチド 1 9 0 ガイド (アンチセンス) 鎖

10

20

30

40

50

U C A A A A U C A G G C U C A U A C U C G G

【1382】

配列番号1157－PNPLA3オリゴヌクレオチド191パッセンジャー（センス）鎖

C C C A U C U C U A C U A A A A A A U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1383】

配列番号1158－PNPLA3オリゴヌクレオチド191ガイド（アンチセンス）鎖

U A U U U U U A G U A G A G A U G G G G G

【1384】

配列番号1159－PNPLA3オリゴヌクレオチド192パッセンジャー（センス）鎖

A C U U U C A G C A U G A G A A A A U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1385】

配列番号1160－PNPLA3オリゴヌクレオチド192ガイド（アンチセンス）鎖

U A U U U U C U C A U G C U G A A A G U G G

【1386】

配列番号1161－PNPLA3オリゴヌクレオチド193パッセンジャー（センス）鎖

C U G A G C U G A G U U G G U U U U A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1387】

配列番号1162－PNPLA3オリゴヌクレオチド193ガイド（アンチセンス）鎖

U U A A A A C C A A C U C A G C U C A G G G

【1388】

配列番号1163－PNPLA3オリゴヌクレオチド194パッセンジャー（センス）鎖

G C U G A G U U G G U U U U A U G A A A G C A G C C G A A A G G C U G C

【1389】

配列番号1164－PNPLA3オリゴヌクレオチド194ガイド（センス）鎖

U U U C A U A A A A C C A A C U C A G C G G

【1390】

配列番号1165－PNPLA3対照パッセンジャー（センス）鎖

C U G U U G A A U U U U G U A U U A U A

【1391】

配列番号1166－PNPLA3対照ガイド（アンチセンス）鎖

U A U A A U A C A A A A U U C A A C A G G G

【1392】

配列番号1167－標的配列1

C A A C G T A C C C T T C A T T G A T

【1393】

配列番号1168－標的配列2

T G A A A G A C A A A G G T G G A T A

【1394】

配列番号1169－標的配列3

T A C A T G A G C A A G A T T T G C A

【1395】

配列番号1170－標的配列4

T G A G C A A G A T T T G C A A C T T

【1396】

配列番号1171－標的配列5

C T C T G A G C T G A G T T G G T T T

10

20

30

40

50

【1397】

配列番号1172－標的配列6

C T T T T T C A C C T A A C T A A A A

【1398】

配列番号1173－標的配列7

T T C A C C T A A C T A A A A T A A T

【1399】

配列番号1174－標的配列8

C T A A C T A A A A T A A T G T T T A

【1400】

配列番号1175－標的配列9

C T G A G C T G A G T T G G T T T T A

【1401】

配列番号1176－標的配列10

G C T G A G T T G G T T T T A T G A A

配列番号1177－人工配列

G C A G C C G A A A G G C U G C

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

表 A:

番号	配列番号及び修飾パターン	DP番号	修飾オリゴヌクレオチド
1	1170 SM12 24/AS M1508	DP17 736P: DP17 735G	[mCs][mC][fC][mA][mU][mU][mA][fG][fG][fA][mU][fA][fA][mU][mG][mU][fC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1178) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][mG][fA][mC][fA][fU][mU][fA][mU][fC][mC][fU][mA][fA][mU][mG][fG][mGs][mGs][mG](配列番号 1179)
2	0643 SM14 05/AS M2028	DP17 919P: DP17 918G	[mAs][mC][mA][mC][mG][mU][fA][fC][fC][fC][mU][mU][mC][mA][mU][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1180) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fA][mU][fG][mA][mA][fG][mG][mG][mU][fA][mC][mG][mU][mU][mG][mUs][mGs][mG](配列番号 1181)
3	1110 SM14 05/AS M2028	DP17 921P: DP17 920G	[mGs][mC][mA][mC][mU][mG][mA][fG][fU][fG][fA][mA][mG][mA][mA][mA][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1182) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fU][mU][fU][mC][mU][fU][mC][mA][mC][fU][mC][mA][mG][mU][mG][mCs][mGs][mG](配列番号 1183)
4	1162 SM14 05/AS M2028	DP17 923P: DP17 922G	[mAs][mC][mU][mU][mG][mC][mU][fA][fC][fC][fC][mA][mU][mU][mA][mG][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1184) [McPhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fC][mU][fA][mA][mU][fG][mG][mG][mU][fA][mG][mC][mA][mA][mG][mUs][mGs][mG](配列番号 1185)
5	1170 SM14 05/AS M2028	DP17 925P: DP17 924G	[mCs][mC][mC][mA][mU][mU][mA][fG][fG][fA][fU][mA][mA][mU][mG][mU][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1186) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fA][mC][fA][mU][mU][fA][mU][mC][mC][fU][mA][mA][mU][mG][mG][mGs][mGs][mG](配列番号 1187)

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

6	1699 SM1 405/ ASM 2028	DP17 927P: DP17 926G	[mCs][mU][mG][mA][mG][mC][mU][fG][fA][fG][fU][mU][mG][mG][mU][mU][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1188) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fA][mA][fC][mC][mA][fA][mC][mU][mC][fA][mG][mC][mU][mC][mA][mGs][mGs][mG](配列番号 1189)
7	1703 SM1 405/ ASM 2028	DP17 929P: DP17 928G	[mGs][mC][mU][mG][mA][mG][mU][fU][fG][fG][fU][mU][mU][mU][mA][mU][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1190) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fA][mU][fA][mA][mA][fA][mC][mC][mA][fA][mC][mU][mC][mA][mG][mCs][mGs][mG](配列番号 1191)
8	1708 SM1 405/ ASM 2028	DP17 931P: DP17 930G	[mGs][mU][mU][mG][mG][mU][mU][fU][fU][fA][fU][mG][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1192) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fU][mU][fU][mU][mC][fA][mU][mA][mA][fA][mA][mC][mC][mA][mA][mCs][mGs][mG](配列番号 1193)
9	2104 SM1 405/ ASM 2028	DP17 933P: DP17 932G	[mGs][mG][mU][mA][mA][mC][mA][fA][fG][fA][fU][mG][mA][mU][mA][mA][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1194) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mU][fA][mU][mC][fA][mU][mC][mU][fU][mG][mU][mU][mA][mC][mCs][mGs][mG](配列番号 1195)
10	2143 SM1 405/ ASM 2028	DP17 935P: DP17 934G	[mUs][mU][mU][mC][mA][mC][mC][fU][fA][fA][fC][mU][mA][mA][mA][mA][mU][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1196) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fA][fU][mU][fU][mU][mA][fG][mU][mU][mA][fG][mG][mU][mG][mA][mA][mAs][mGs][mG](配列番号 1197)
11	2155 SM1 405/ ASM 2028	DP17 937P: DP17 936G	[mAs][mA][mA][mA][mU][mA][mA][fU][fG][fU][fU][mU][mA][mA][mA][mG][mA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1198) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fCs][fU][fC][mU][fU][mU][mA][fA][mA][mC][mA][fU][mU][mA][mU][mU][mU][mUs][mGs][mG](配列番号 1199)

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

1 2	2156 SM14 05/AS M2028	DP179 39P:DP 17938 G	[mAs][mA][mA][mU][mA][mA][mU][fG][fU][fU][fU][mA][mA][mA][mG][mA][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1200) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fU][mC][fU][mU][mU][fA][mA][mA][mC][fA][mU][mU][mA][mU][mU][mUs][mGs][mG](配列番号 1201)
1 3	2157 SM14 05/AS M2028	DP179 41P:DP 17940 G	[mAs][mA][mU][mA][mA][mU][mG][fU][fU][fU][fA][mA][mA][mG][mA][mG][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1202) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fC][mU][fC][mU][mU][fU][mA][mA][mA][fC][mA][mU][mU][mA][mU][mUs][mGs][mG](配列番号 1203)
1 4	2163 SM14 05/AS M2028	DP179 43P:DP 17942 G	[mGs][mU][mU][mU][mA][mA][mA][fG][fA][fG][fU][mU][mU][mU][mG][mU][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1204) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fA][mC][fA][mA][mA][fA][mC][mU][mC][fU][mU][mU][mA][mA][mA][mCs][mGs][mG](配列番号 1205)
1 5	2165 SM14 05/AS M2028	DP179 45P:DP 17944 G	[mUs][mU][mA][mA][mA][mG][mA][fG][fU][fU][fU][mU][mG][mU][mA][mU][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1206) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fU][fA][mU][fA][mC][mA][fA][mA][mA][mC][fU][mC][mU][mU][mU][mA][mA][mAs][mGs][mG](配列番号 1207)
1 6	2170 SM14 05/AS M2028	DP179 47P:DP 17946 G	[mGs][mA][mG][mU][mU][mU][mU][fG][fU][fA][fU][mA][mA][mA][mA][mA][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1208) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fU][mU][fU][mU][mU][fA][mU][mA][mC][fA][mA][mA][mA][mC][mU][mCs][mGs][mG](配列番号 1209)
1 7	2195 SM14 05/AS M2028	DP179 49P:DP 17948 G	[mGs][mC][mG][mU][mU][mG][mU][fU][fA][fC][fC][mU][mG][mU][mU][mG][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1210) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fC][mA][fA][mC][mA][fG][mG][mU][mA][fA][mC][mA][mA][mC][mG][mCs][mGs][mG](配列番号 1211)

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 4】

1 8	2200 SM1405/ ASM2028	DP17951P: DP17950G	[mGs][mU][mU][mA][mC][mC][mU][fG][fU][fU][fG][mA][mA][mU][mU][mU][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1212) [MePhosphonate-4O- mUs][fAs][fCs][fA][fA][mA][fA][mU][mU][fC][mA][mA][mC][fA][mG][mG][mU][mA][mA][mCs][mGs][mG](配列番号 1213)
1 9	2204 SM1405/ ASM2028	DP17953P: DP17952G	[mCs][mC][mU][mG][mU][mU][mG][fA][fA][fU][fU][mU][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1214) [MePhosphonate-4O- mUs][fUs][fAs][fA][fU][mA][fC][mA][mA][fA][mA][mU][mU][fC][mA][mA][mC][mA][mG][mGs][mGs][mG](配列番号 1215)
2 0	2205 SM1405/ ASM2028	DP17955P: DP17954G	[mCs][mU][mG][mU][mU][mG][mA][fA][fU][fU][fU][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1216) [MePhosphonate-4O- mUs][fAs][fUs][fA][fA][mU][fA][mC][mA][fA][mA][mA][mU][fU][mC][mA][mA][mC][mA][mGs][mGs][mG](配列番号 1217)
2 1	2210 SM1405/ ASM2028	DP17957P: DP17956G	[mGs][mA][mA][mU][mU][mU][mU][fG][fU][fA][fU][mU][mA][mU][mG][mU][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1218) [MePhosphonate-4O- mUs][fUs][fUs][fC][fA][mC][fA][mU][mA][fA][mU][mA][mC][fA][mA][mA][mA][mU][mU][mCs][mGs][mG](配列番号 1219)

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1】

表 B

配列番号及び修飾パターン	DP 番号	修飾オリゴヌクレオチド
0644 SM140 5/ASM 2028	DP180 56P:DP 18055 G	[mCs][mA][mA][mC][mG][mU][mA][fC][fC][fC][fU][mU][mC][mA][mU][mU][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1220) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fA][mA][fU][mG][mA][fA][mG][mG][mG][fU][mA][mC][mG][mU][mU][mGs][mGs][mG](配列番号 1221)
0745 SM140 5/ASM 2028	DP180 84P:DP 18083 G	[mUs][mG][mG][mA][mC][mA][mU][fC][fA][fC][fC][mA][mA][mG][mC][mU][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1222) [MePhosphonate-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fA][mG][fC][mU][mU][fG][mG][mU][mG][fA][mU][mG][mU][mC][mC][mAs][mGs][mG](配列番号 1223)
1126 SM140 5/ASM 2028	DP181 12P:DP 18111 G	[mUs][mG][mA][mA][mA][mG][mA][fC][fA][fA][fA][mG][mG][mU][mG][mG][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1224) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fC][mC][fA][mC][mC][fU][mU][mU][mG][fU][mC][mU][mU][mU][mC][mAs][mGs][mG](配列番号 1225)
1129 SM140 5/ASM 2028	DP181 16P:DP 18115 G	[mAs][mA][mG][mA][mC][mA][mA][fA][fG][fG][fU][mG][mG][mA][mU][mA][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1226) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fU][mA][fU][mC][mC][fA][mC][mC][mU][fU][mU][mG][mU][mC][mU][mUs][mGs][mG](配列番号 1227)
1130 SM140 5/ASM 2028	DP181 18P:DP 18117 G	[mAs][mG][mA][mC][mA][mA][mA][fG][fG][fU][fG][mG][mA][mU][mA][mC][mA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1228) [MePhosphonate-4O-mUs][fCs][fAs][fU][fG][mU][fA][mU][mC][fC][mA][mC][mC][fU][mU][mU][mG][mU][mC][mUs][mGs][mG](配列番号 1229)

【表 1 2 - 2】

1143 SM140 5/ASM 2028	DP18136 P:DP181 35G	[mUs][mA][mC][mA][mU][mG][mA][fG][fC][fA][fA][mG][mA][mU][mU][mU][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1230) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fGs][fC][fA][mA][fA][mU][mC][fU][mU][mG][mC][fU][mC][mA][mU][mG][mU][mAs][mGs][mG](配列番号 1231)
1147 SM140 5/ASM 2028	DP18140 P:DP181 39G	[mUs][mG][mA][mG][mC][mA][mA][fG][fA][fU][fU][mU][mG][mC][mA][mA][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1232) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fU][mU][fG][mC][mA][fA][mA][mU][mC][fU][mU][mG][mC][mU][mC][mAs][mGs][mG](配列番号 1233)
1152 SM140 5/ASM 2028	DP18150 P:DP181 49G	[mAs][mA][mG][mA][mU][mU][mU][fG][fC][fA][fA][mC][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1234) [MePhosphonate-4O-mUs][fGs][fUs][fA][fG][mC][fA][mA][mG][fU][mU][mG][mC][fA][mA][mA][mU][mC][mU][mUs][mGs][mG](配列番号 1235)
1229 SM140 5/ASM 2028	DP18172 P:DP181 71G	[mUs][mG][mC][mG][mA][mU][mU][fG][fU][fC][fC][mA][mG][mA][mG][mA][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1236) [MePhosphonate-4O-mUs][fCs][fAs][fG][fU][mC][fU][mC][mU][fG][mG][mA][mC][fA][mA][mU][mC][mG][mC][mAs][mGs][mG](配列番号 1237)
2142 SM140 5/ASM 2028	DP18274 P:DP182 73G	[mUs][mU][mU][mU][mC][mA][mC][fC][fU][fA][fA][mC][mU][mA][mA][mA][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1238) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fU][mU][fU][mA][mG][fU][mU][mA][mG][fG][mU][mG][mA][mA][mA][mAs][mGs][mG](配列番号 1239)
1698 SM140 5/ASM 2028	DP18208 P:DP182 07G	[mUs][mC][mU][mG][mA][mG][mC][fU][fG][fA][fG][mU][mU][mG][mG][mU][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1240) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fA][mC][fC][mA][mA][fC][mU][mC][mA][fG][mC][mU][mC][mA][mG][mAs][mGs][mG](配列番号 1241)

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

2138 SM1405/ ASM202 8	DP18270P :DP18269 G	[mAs][mC][mC][mU][mU][mU][mU][fU][fC][fA][fC][mC][mU][mA][mA][mC][mU][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1242) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fA][fG][mU][fU][mA][mG][fG][mU][mG][mA][fA][mA][mA][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG](配列番号 1243)
2140 SM1405/ ASM202 8	DP18272P :DP18271 G	[mCs][mU][mU][mU][mU][mU][mC][fA][fC][fC][fU][mA][mA][mC][mU][mA][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1244) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fU][fU][mA][fG][mU][mU][fA][mG][mG][mU][fG][mA][mA][mA][mA][mG][mGs][mGs][mG](配列番号 1245)
2144 SM1405/ ASM202 8	DP18276P :DP18275 G	[mUs][mU][mC][mA][mC][mC][mU][fA][fA][fC][fU][mA][mA][mA][mA][mU][mA][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1246) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fA][mU][fU][mU][mU][fA][mG][mU][mU][fA][mG][mG][mU][mG][mA][mAs][mGs][mG](配列番号 1247)
2146 SM1405/ ASM202 8	DP18280P :DP18279 G	[mCs][mA][mC][mC][mU][mA][mA][fC][fU][fA][fA][mA][mA][mU][mA][mA][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1248) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fU][mU][fA][mU][mU][fU][mU][mA][mG][fU][mU][mA][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG](配列番号 1249)
2149 SM1405/ ASM202 8	DP18286P :DP18285 G	[mCs][mU][mA][mA][mC][mU][mA][fA][fA][fA][fU][mA][mA][mU][mG][mU][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1250) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fA][mC][fA][mU][mU][fA][mU][mU][mU][fU][mA][mG][mU][mU][mA][mGs][mGs][mG](配列番号 1251)
2137 SM1405/ ASM202 8	DP18268P :DP18267 G	[mCs][mA][mC][mC][mU][mU][mU][fU][fU][fC][fA][mC][mC][mU][mA][mA][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1252) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fU][mU][fA][mG][mG][fU][mG][mA][mA][fA][mA][mA][mA][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG](配列番号 1253)

10

20

30

【表 1 2 - 4】

2205 SM1405/AS M2028	DP17955P:DP1 7954G	[mCs][mU][mG][mU][mU][mG][mA][fA][fU][fU][fU][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1216) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fA][fA][mU][fA][mC][mA][fA][mA][mA][mU][fU][mC][mA][mA][mC][mA][mGs][mGs][mG](配列番号 1217)
----------------------------	-----------------------	---

40

50

【表 1 3 - 1】

表C

配列番号及び修飾パターン	DP 番号	修飾オリゴヌクレオチド
1697 SM1405/AS M2028	DP182 06P:DP 18205 G	[mCs][mU][mC][mU][mG][mA][mG][fC][fU][fG][fA][mG][mU][mU][mG][mG][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1254) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fC][mC][fA][mA][mC][fU][mC][mA][mG][fC][mU][mC][mA][mG][mA][mGs][mGs][mG](配列番号 1255)
1614 SM1405/AS M2028	DP181 94P:DP 18193 G	[mAs][mG][mG][mU][mG][mC][mU][fA][fA][fA][fG][mU][mU][mU][mC][mC][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1256) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fG][mG][fA][mA][mA][fC][mU][mU][mU][fA][mG][mC][mA][mC][mC][mUs][mGs][mG](配列番号 1257)
2176 SM1405/AS M2028	DP183 04P:DP 18303 G	[mUs][mG][mU][mA][mU][mA][mA][fA][fA][fA][fU][mG][mU][mA][mA][mG][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1258) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fC][mU][fU][mA][mC][fA][mU][mU][mU][fU][mU][mA][mU][mA][mC][mAs][mGs][mG](配列番号 1259)
2222 SM1405/AS M2028	DP183 26P:DP 18325 G	[mAs][mU][mG][mU][mG][mA][mA][fU][fC][fA][fG][mU][mG][mA][mG][mA][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1260) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fU][mC][fU][mC][mA][fC][mU][mG][mA][fU][mU][mC][mA][mC][mA][mUs][mGs][mG](配列番号 1261)
1173 SM1405/AS M2028	DP181 68P:DP 18167 G	[mAs][mU][mU][mA][mG][mG][mA][fU][fA][fA][fU][mG][mU][mC][mU][mU][mA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1262) [MePhosphonate-4O-mUs][fCs][fAs][fU][fA][mA][fG][mA][mC][fA][mU][mU][mA][fU][mC][mC][mU][mA][mA][mUs][mGs][mG](配列番号 1263)

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

2136 SM1405/ ASM202 8	DP18266 P:DP182 65G	[mAs][mC][mA][mC][mC][mU][mU][fU][fU][fU][fC][mA][mC][mC][mU][mA][mA] [mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1264) [MePhosphonate-4O- mUs][fAs][fGs][fU][fU][mA][fG][mG][mU][fG][mA][mA][fA][mA][mG][mG][mU][mG][mUs][mGs][mG](配列番号 1265)
0637 SM1405/ ASM202 8	DP18046 P:DP180 45G	[mUs][mG][mA][mG][mU][mG][mA][fC][fA][fA][fC][mG][mU][mA][mC][mC][mC] [mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1266) [MePhosphonate-4O- mUs][fAs][fAs][fG][fG][mG][fU][mA][mC][fG][mU][mU][mG][fU][mC][mA][mC][mU][mC][mAs][mGs][mG](配列番号 1267)
1116 SM1405/ ASM202 8	DP18098 P:DP180 97G	[mAs][mG][mU][mG][mA][mA][mG][fA][fA][fA][fU][mG][mA][mA][mA][mG][m A][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1268) [MePhosphonate-4O- mUs][fUs][fGs][fU][fC][mU][fU][mU][mC][fA][mU][mU][mU][fC][mU][mU][mC][mA][mC][mUs][mGs][mG](配列番号 1269)
0923 SM1405/ ASM202 8	DP18096 P:DP180 95G	[mAs][mU][mC][mC][mU][mC][mA][fG][fA][fA][fG][mG][mG][mA][mU][mG][mG] [mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1270) [MePhosphonate-4O- mUs][fAs][fUs][fC][fC][mA][fU][mC][mC][fC][mU][mU][mC][fU][mG][mA][mG][mG][mA][mUs][mGs][mG](配列番号 1271)
0641 SM1405/ ASM202 8	DP18052 P:DP180 51G	[mUs][mG][mA][mC][mA][mA][mC][fG][fU][fA][fC][mC][mC][mU][mU][mC][mA] [mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1272) [MePhosphonate-4O- mUs][fAs][fAs][fU][fG][mA][fA][mG][mG][fG][mU][mA][mC][fG][mU][mU][mG][mU][mC][mAs][mGs][mG](配列番号 1273)
1136 SM1405/ ASM202 8	DP18126 P:DP181 25G	[mAs][mG][mG][mU][mG][mG][mA][fU][fA][fC][fA][mU][mG][mA][mG][mC][mA] [mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1274) [MePhosphonate-4O- mUs][fCs][fUs][fU][fG][mC][fU][mC][mA][fU][mG][mU][mA][fU][mC][mC][mA][mC][mC][mUs][mGs][mG](配列番号 1275)

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 3】

1158 SM1405/ ASM202 8	DP18158P :DP18157 G	[mUs][mG][mC][mA][mA][mC][mU][fU][fG][fC][fU][mA][mC][mC][mC][mA][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1276) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fU][mG][fG][mG][mU][fA][mG][mC][mA][fA][mG][mU][mU][mG][mC][mAs][mGs][mG](配列番号 1277)
1151 SM1405/ ASM202 8	DP18148P :DP18147 G	[mCs][mA][mA][mG][mA][mU][mU][fU][fG][fC][fA][mA][mC][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1278) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fC][mA][fA][mG][mU][fU][mG][mC][mA][fA][mA][mU][mC][mU][mU][mGs][mGs][mG](配列番号 1279)
1541 SM1405/ ASM202 8	DP18184P :DP18183 G	[mCs][mA][mC][mC][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mG][mU][mU][mU][mU][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1280) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fA][mA][fA][mA][mC][fU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG](配列番号 1281)
1157 SM1405/ ASM202 8	DP18156P :DP18155 G	[mUs][mU][mG][mC][mA][mA][mC][fU][fU][fG][fC][mU][mA][mC][mC][mC][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1282) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fG][mG][fG][mU][mA][fG][mC][mA][mA][fG][mU][mU][mG][mC][mA][mAs][mGs][mG](配列番号 1283)
1163 SM1405/ ASM202 8	DP18164P :DP18163 G	[mCs][mU][mU][mG][mC][mU][mA][fC][fC][fC][fA][mU][mU][mA][mG][mG][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1284) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fC][mC][fU][mA][mA][fU][mG][mG][mG][fU][mA][mG][mC][mA][mA][mGs][mGs][mG](配列番号 1285)
1125 SM1405/ ASM202 8	DP18110P :DP18109 G	[mAs][mU][mG][mA][mA][mA][mG][fA][fC][fA][fA][mA][mG][mG][mU][mG][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1286) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fC][mA][fC][mC][mU][fU][mU][mG][mU][fC][mU][mU][mU][mC][mA][mUs][mGs][mG](配列番号 1287)

【表 1 3 - 4】

2205 SM1405/ASM20 28	DP17955P: DP17954G	[mCs][mU][mG][mU][mU][mG][mA][fA][fU][fU][fU][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1216) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fA][fA][mU][fA][mC][mA][fA][mA][mA][mU][fU][mC][mA][mA][mC][mA][mGs][mGs][mG](配列番号 1217)
----------------------------	-----------------------	---

【表 1 4 - 1】

表D

配列番号及び修飾パターン	DP 番号	修飾オリゴヌクレオチド
0639 SM1405/AS M2028	DP1805 0P:DP1 8049G	[mAs][mG][mU][mG][mA][mC][mA][fA][fC][fG][fU][mA][mC][mC][mU][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1288) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fA][mG][fG][mG][mU][fA][mC][mG][mU][fU][mG][mU][mC][mA][mC][mUs][mGs][mG](配列番号 1289)
0644 SM1405/AS M2028	DP1805 6P:DP1 8055G	[mCs][mA][mA][mC][mG][mU][mA][fC][fC][fC][fU][mU][mC][mA][mU][mU][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1220) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fA][mA][fU][mG][mA][fA][mG][mG][mG][fU][mA][mC][mG][mU][mU][mGs][mGs][mG](配列番号 1221)
0729 SM1405/AS M2028	DP1806 8P:DP1 8067G	[mAs][mC][mG][mA][mA][mC][mU][fU][fU][fC][fU][mU][mC][mA][mU][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1290) [MePhosphonate-4O-mUs][fCs][fCs][fA][fC][mA][fU][mG][mA][fA][mG][mA][mA][fA][mG][mU][mU][mC][mG][mUs][mGs][mG](配列番号 1291)
0735 SM1405/AS M2028	DP1807 4P:DP1 8073G	[mUs][mU][mU][mC][mU][mU][mC][fA][fU][fG][fU][mG][mG][mA][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1292) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fU][mG][fU][mC][mC][fA][mC][mA][mU][fG][mA][mA][mG][mA][mA][mAs][mGs][mG](配列番号 1293)
0743 SM1405/AS M2028	DP1808 0P:DP1 8079G	[mUs][mG][mU][mG][mG][mA][mC][fA][fU][fC][fA][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1294) [MePhosphonate-4O-mUs][fGs][fAs][fG][fC][mU][fU][mG][mG][fU][mG][mA][mU][fG][mU][mC][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG](配列番号 1295)

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

0744 SM1405/AS M2028	DP18 082P: DP18 081G	[mGs][mU][mG][mG][mA][mC][mA][fU][fC][fA][fC][mC][mA][mA][mG][mC][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1296) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fG][mC][fU][mU][mG][fG][mU][mG][mA][fU][mG][mU][mC][mC][mA][mCs][mGs][mG](配列番号 1297)
0838 SM1405/AS M2028	DP18 086P: DP18 085G	[mAs][mG][mA][mU][mA][mU][mG][fC][fC][fU][fU][mC][mG][mA][mG][mG][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1298) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fC][mC][fU][mC][mG][fA][mA][mG][mG][fC][mA][mU][mA][mU][mC][mUs][mGs][mG](配列番号 1299)
1126 SM1405/AS M2028	DP18 112P: DP18 111G	[mUs][mG][mA][mA][mA][mG][mA][fC][fA][fA][fA][mG][mG][mU][mG][mG][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1224) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fC][mC][fA][mC][mC][fU][mU][mU][mG][fU][mC][mU][mU][mU][mC][mAs][mGs][mG](配列番号 1225)
1143 SM1405/AS M2028	DP18 136P: DP18 135G	[mUs][mA][mC][mA][mU][mG][mA][fG][fC][fA][fA][mG][mA][mU][mU][mU][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1230) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fGs][fC][fA][mA][fA][mU][mC][fU][mU][mG][mC][fU][mC][mA][mU][mG][mU][mAs][mGs][mG](配列番号 1231)
1147 SM1405/AS M2028	DP18 140P: DP18 139G	[mUs][mG][mA][mG][mC][mA][mA][fG][fA][fU][fU][mU][mG][mC][mA][mA][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1232) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fU][mU][fG][mC][mA][fA][mA][mU][mC][fU][mU][mG][mC][mU][mC][mAs][mGs][mG](配列番号 1233)
1152 SM1405/AS M2028	DP18 150P: DP18 149G	[mAs][mA][mG][mA][mU][mU][mU][fG][fC][fA][fA][mC][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1234) [MePhosphonate-4O-mUs][fGs][fUs][fA][fG][mC][fA][mA][mG][fU][mU][mG][mC][fA][mA][mA][mU][mC][mU][mUs][mGs][mG](配列番号 1235)

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

1173 SM1405/AS M2028	DP18168P:D P18167G	[mAs][mU][mU][mA][mG][mG][mA][fU][fA][fA][fU][mG][mU][mC][mU] [mU][mA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1262) [MePhosphonate-4O- mUs][fCs][fAs][fU][fA][mA][fG][mA][mC][fA][mU][mU][mA][fU][mC][m C][mU][mA][mA][mUs][mGs][mG](配列番号 1263)
1697 SM1405/AS M2028	DP18206P:D P18205G	[mCs][mU][mC][mU][mG][mA][mG][fC][fU][fG][fA][mG][mU][mU][mG][mG][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1254) [MePhosphonate-4O- mUs][fAs][fAs][fA][fC][mC][fA][mA][mC][fU][mC][mA][mG][fC][mU][m C][mA][mG][mA][mGs][mGs][mG](配列番号 1255)
1699 SM1405/AS M2028	DP17927P:D P17926G	[mCs][mU][mG][mA][mG][mC][mU][fG][fA][fG][fU][mU][mG][mG][mU][mU][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1188) [MePhosphonate-4O- mUs][fUs][fAs][fA][fA][mA][fC][mC][mA][fA][mC][mU][mC][fA][mG][m C][mU][mC][mA][mGs][mGs][mG](配列番号 1189)
1703 SM1405/AS M2028	DP17929P:D P17928G	[mGs][mC][mU][mG][mA][mG][mU][fU][fG][fG][fU][mU][mU][mU][mA] [mU][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1190) [MePhosphonate-4O- mUs][fUs][fUs][fC][fA][mU][fA][mA][mA][fA][mC][mC][mA][fA][mC][m U][mC][mA][mG][mCs][mGs][mG](配列番号 1191)
2140 SM1405/AS M2028	DP18272P:D P18271G	[mCs][mU][mU][mU][mU][mU][mC][fA][fC][fC][fU][mA][mA][mC][mU][mA][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1244) [MePhosphonate-4O- mUs][fUs][fUs][fU][fU][mA][fG][mU][mU][fA][mG][mG][mU][fG][mA][m A][mA][mA][mA][mGs][mGs][mG](配列番号 1245)
2144 SM1405/AS M2028	DP18276P:D P18275G	[mUs][mU][mC][mA][mC][mC][mU][fA][fA][fC][fU][mA][mA][mA][mA][mU][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1246) [MePhosphonate-4O- mUs][fAs][fUs][fU][fA][mU][fU][mU][mU][fA][mG][mU][mU][fA][mG][m G][mU][mG][mA][mA][mGs][mG](配列番号 1247)

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

2149 SM1405/AS M2028	DP18286P:D P18285G	[mCs][mU][mA][mA][mC][mU][mA][fA][fA][fA][fU][mA][mA][mU][mG][mU][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1250) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fA][mC][fA][mU][mU][fA][mU][mU][mU][fU][mA][mG][mU][mU][mA][mGs][mGs][mG](配列番号 1251)
2156 SM1405/AS M2028	DP17939P:D P17938G	[mAs][mA][mA][mU][mA][mA][mU][fG][fU][fU][fU][mA][mA][mA][mG][mA][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1200) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fU][mC][fU][mU][mU][fA][mA][mA][mC][fA][mU][mU][mA][mU][mU][mUs][mGs][mG](配列番号 1201)
2195 SM1405/AS M2028	DP17949P:D P17948G	[mGs][mC][mG][mU][mU][mG][mU][fU][fA][fC][fC][mU][mG][mU][mU][mG][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1300) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fC][mA][fA][mC][mA][fG][mG][mU][mA][fA][mC][mA][mA][mC][mG][mCs][mGs][mG](配列番号 1301)
2205 SM1405/AS M2028	DP17955P:D P17954G	[mCs][mU][mG][mU][mU][mG][mA][fA][fU][fU][fU][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC](配列番号 1216) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fA][fA][mU][fA][mC][mA][fA][mA][mA][mU][fU][mC][mA][mA][mC][mA][mGs][mGs][mG](配列番号 1217)

10

20

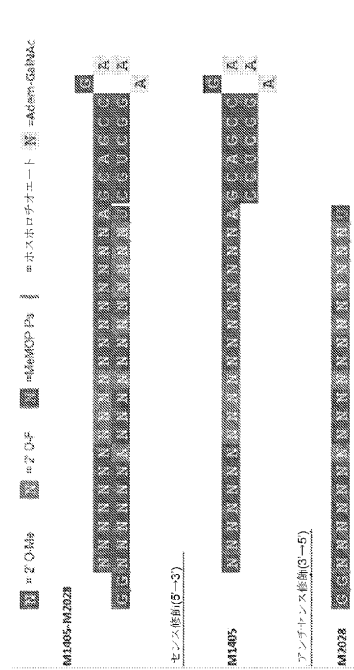
30

40

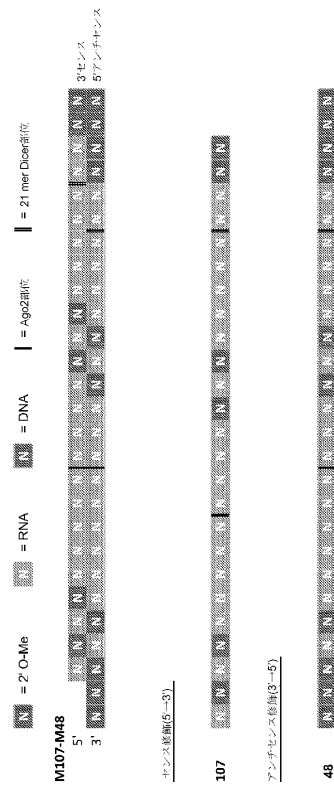
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



【配列表】

202451488000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/024657

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12N15/113 A61K31/713 A61P1/16 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12N A61K A61P		
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) EPO-Internal, WPI Data, Sequence Search, EMBL, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/118638 A2 (AMGEN INC [US]) 20 June 2019 (2019-06-20)	1-6, 8-12, 23-36, 51, 68-77, 89-93
Y	paragraphs [0037], [0047], [0053], [0131] - [0144], [0153]; claims 1-15, 23-28, 39-41; examples 1-6; tables 1, 2; sequences 613, 614, 1585, 1586 ----- -/--	7, 13-22, 37-41, 52-58, 78-80
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 July 2022		26/09/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bucka, Alexander

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/024657

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/123508 A2 (AMGEN INC [US]) 18 June 2020 (2020-06-18) paragraphs [0038], [0054], [0132] - [0137]; claims 1-30, 41-43; examples 1-8; tables 1, 2; sequences 1585, 1586, 2035, 2036 -----	1-6, 8-12, 23-36, 51, 68-77, 89-93
A	WO 2016/130806 A2 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]) 18 August 2016 (2016-08-18) claims 1-17, 45-52, 78-99; examples 1-4; sequences 54, 146, 1239, 1329, 1419, 1509 -----	1-41, 51-58, 68-80, 89-93
Y	WO 2021/067744 A1 (DICERNA PHARMACEUTICALS INC [US]) 8 April 2021 (2021-04-08) page 30, paragraph 102 - paragraph 108; claims 1-23, 28-30 -----	7, 13-22, 37-41, 52-58, 78-80
A	WO 2018/223081 A1 (WAVE LIFE SCIENCES LTD [SG]; PFIZER [US]) 6 December 2018 (2018-12-06) claims 1, 35-39, 48-50, 73-85; table 1A -----	1-41, 51-58, 68-80, 89-93
A	WO 2015/085158 A1 (DICERNA PHARMACEUTICALS INC [US]) 11 June 2015 (2015-06-11) figures 8A, 8B; sequence 3479 -----	1-41, 51-58, 68-80, 89-93
A	BJÖRN CARLSSON ET AL: "Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis", ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS LTD., CAMBRIDGE, GB, vol. 51, no. 12, 7 May 2020 (2020-05-07), pages 1305-1320, XP071546361, ISSN: 0269-2813, DOI: 10.1111/APT.15738 the whole document -----	1-41, 51-58, 68-80, 89-93

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/024657

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/024657**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).

10

20

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.:
41, 58 (completely); 1-40, 51-57, 68-80, 89-93 (partially)

30

40

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/US2022 /024657

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 41, 58(completely); 1-40, 51-57, 68-80, 89-93(partially)

An RNAi oligonucleotide for reducing PNPLA3 expression, the oligonucleotide comprising a sense strand and an antisense strand, wherein the sense strand and the antisense strand form a duplex region, wherein the antisense strand comprises a region of complementarity to the PNPLA3 mRNA target sequence of SEQ ID NO:1167, and wherein the region of complementarity is at least 15 contiguous nucleotides in length.

2-10. claims: 1-40, 42-57, 59-93(all partially)

An RNAi oligonucleotide for reducing PNPLA3 expression, the oligonucleotide comprising a sense strand and an antisense strand, wherein the sense strand and the antisense strand form a duplex region, wherein in each separate invention the antisense strand comprises a region of complementarity to a PNPLA3 mRNA target sequence of any one of SEQ ID NOS:1168 to 1176, and wherein the region of complementarity is at least 15 contiguous nucleotides in length.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/024657

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019118638 A2	20-06-2019	AR 113490 A1	06-05-2020
		AU 2018386089 A1	18-06-2020
		BR 112020011686 A2	24-11-2020
		CA 3084133 A1	20-06-2019
		CL 2020001543 A1	28-08-2020
		CN 111699257 A	22-09-2020
		CO 2020008485 A2	31-07-2020
		CR 20200304 A	04-09-2020
		EA 202091437 A1	29-12-2020
		EP 3724337 A2	21-10-2020
		IL 275029 A	30-07-2020
		JP 2021506238 A	22-02-2021
		KR 20200097299 A	18-08-2020
		PE 20210633 A1	23-03-2021
		PH 12020550833 A1	05-07-2021
		SG 11202005257U A	29-07-2020
		TW 201938792 A	01-10-2019
		US 2021139912 A1	13-05-2021
		UY 38003 A	28-06-2019
		WO 2019118638 A2	20-06-2019
		ZA 202003982 B	28-07-2021
WO 2020123508 A2	18-06-2020	AR 117297 A1	28-07-2021
		AU 2019396419 A1	17-06-2021
		BR 112021011061 A2	31-08-2021
		CA 3121510 A1	18-06-2020
		CL 2021001489 A1	07-01-2022
		CN 113166761 A	23-07-2021
		CO 2021008997 A2	30-07-2021
		CR 20210371 A	27-08-2021
		EA 202191629 A1	03-09-2021
		EP 3894555 A2	20-10-2021
		IL 283473 A	29-07-2021
		JP 2022511550 A	31-01-2022
		KR 20210102932 A	20-08-2021
		PE 20211225 A1	06-07-2021
		SG 11202105711S A	29-06-2021
		TW 202039843 A	01-11-2020
		US 2022017906 A1	20-01-2022
		UY 38503 A	30-06-2020
		WO 2020123508 A2	18-06-2020
WO 2016130806 A2	18-08-2016	AU 2016219263 A1	17-08-2017
		CA 2976445 A1	18-08-2016
		EP 3256587 A2	20-12-2017
		JP 2018510621 A	19-04-2018
		JP 2021073290 A	13-05-2021
		TW 201639961 A	16-11-2016
		TW 202129000 A	01-08-2021
		US 2017340661 A1	30-11-2017
		US 2019216845 A1	18-07-2019
		US 2022117999 A1	21-04-2022
WO 2021067744 A1	08-04-2021	WO 2016130806 A2	18-08-2016
		AU 2020358016 A1	21-04-2022
		CA 3153026 A1	08-04-2021
		CN 114761557 A	15-07-2022
		EP 4038191 A1	10-08-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/024657

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		IL 291841 A	01-06-2022
		KR 20220069103 A	26-05-2022
		TW 202126809 A	16-07-2021
		WO 2021067744 A1	08-04-2021

WO 2018223081 A1	06-12-2018	CA 3065523 A1	06-12-2018
		CN 110997692 A	10-04-2020
		EP 3630789 A1	08-04-2020
		JP 2020524485 A	20-08-2020
		TW 201904587 A	01-02-2019
		US 2020190515 A1	18-06-2020
		WO 2018223081 A1	06-12-2018

WO 2015085158 A1	11-06-2015	AU 2014360314 A1	30-06-2016
		CA 2932904 A1	11-06-2015
		EP 3077511 A1	12-10-2016
		US 11066672 B1	20-07-2021
		US 2016304870 A1	20-10-2016
		US 2019144859 A1	16-05-2019
		WO 2015085158 A1	11-06-2015

フロントページの続き

(51)国際特許分類

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	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,J
P,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(72)発明者 サクセナ ユトサフ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5 ディ
セルナ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 デュデック ヘンリク ティー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5 ディ
セルナ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 エイブラムス マーク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5 ディ
セルナ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 トゥラノフ アントン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5 ディ
セルナ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ブラウン ボブ デール

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1 レキシントン ハイデン アベニュー 7 5 ディ
セルナ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内F ターム (参考) 4C084 AA13 AA19 NA05 NA14 ZA361 ZA362 ZA751 ZA752 ZB261 ZB262
ZC211 ZC212 ZC7514C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA36 ZA75
ZB26 ZC21 ZC75