



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201730341 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 01 日

(21) 申請案號：106103617

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 03 日

(51) Int. Cl. : C12N15/113 (2010.01)

A61K31/713 (2006.01)

(30) 優先權：2016/02/05 日本

特願 2016-021128

(71) 申請人：協和醱酵麒麟有限公司 (日本) KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (JP)  
日本(72) 發明人：山田陽史 YAMADA, YOJI (JP)；清水清 SHIMIZU, KIYOSHI (JP)；岩井宏徒 IWAI,  
HIROTO (JP)；牧野麻奈 MAKINO, ASANA (JP)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：2 共 93 頁

(54) 名稱

抑制補體 B 因子之表現之反義寡核苷酸

(57) 摘要

本發明提供一種具有 CFB 之表現抑制活性之反義寡核苷酸、含有該反義寡核苷酸之醫藥組合物、以及含有該反義寡核苷酸之抑制 CFB 之表現且預防或治療非典型溶血性尿毒症症候群、陣發性夜間血紅素尿症、老年性黃斑變性症、膜性增殖性腎小球腎炎、C3 腎炎、膜性腎病、急進性腎小球腎炎(RPGN)、急性腎損傷(AKI)、哮喘或自體免疫疾病等由補體旁路途徑之異常所介導之障礙的藥物。



201730341

申請日: 106/02/03

IPC分類: *G12N 15/113* (2010.01)  
*A61K 31/713* (2006.01)

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

抑制補體B因子之表現之反義寡核苷酸

### 【中文】

本發明提供一種具有CFB之表現抑制活性之反義寡核苷酸、含有該反義寡核苷酸之醫藥組合物、以及含有該反義寡核苷酸之抑制CFB之表現且預防或治療非典型溶血性尿毒症症候群、陣發性夜間血紅素尿症、老年性黃斑變性症、膜性增殖性腎小球腎炎、C3腎炎、膜性腎病、急進性腎小球腎炎(RPGN)、急性腎損傷(AKI)、哮喘或自體免疫疾病等由補體旁路途徑之異常所介導之障礙的藥物。

### 【指定代表圖】

無

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

抑制補體B因子之表現之反義寡核苷酸

### 【技術領域】

本發明係關於一種用於補體B因子之表現抑制之反義寡核苷酸或含有該反義寡核苷酸之醫藥組合物。

### 【先前技術】

補體係介導免疫反應之血中蛋白質之一類物質，作為補體之作用，可列舉：促進吞噬細胞之吞噬病原菌之作用或對具有外膜之病毒產生傷害而使其失去感染力等。補體中，C3於血清中之存在量最多，於補體旁路途徑，藉由利用補體B因子(complement factor B；CFB)等進行活化，而抑制其作用(非專利文獻1)。

已知若因與補體旁路途徑相關之控制因子之異常、或利用針對C3轉化酶之自體抗體所進行之穩定化等，而繼續使C3活化，則非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、老年性黃斑變性症(AMD)、膜性增殖性腎小球腎炎(MPGN)、C3腎炎、膜性腎病、急進性腎小球腎炎(RPGN)、急性腎損傷(AKI)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、哮喘、牛皮癬、視神經脊髓炎、重症肌無力症、自體免疫疾病等疾病會發病(非專利文獻2)。雖然可期待藉由特異性地抑制補體B因子之作用而能夠預防或治療上述疾病，但補體B因子於血中以300 µg/mL之相對高濃度存在(非專利文獻3)，不易利用例如普通之抗體醫藥繼續抑制該等全部補體B因子。

另一方面，作為抑制基因表現本身之方法，已知有例如反義法(專利文獻1)。具體而言，與靶基因之mRNA或mRNA前驅物等互補之寡核苷酸

(反義寡核苷酸)若導入至細胞內，則能夠與靶基因之mRNA或mRNA前驅物形成雙鏈，而特異性地抑制該靶基因之表現。又，作為反義法以外之抑制基因表現之方法，亦已知有利用RNA干擾(RNA interference，以下稱為RNAi)之方法。該方法能夠藉由導入具有與靶基因相同之序列的雙鏈RNA(siRNA)，而特異性地抑制該靶基因之表現(專利文獻2)。

揭示有以人類補體B因子基因作為靶之siRNA序列之一部分(專利文獻3)。又，揭示有以該基因作為靶之反義序列之一部分(專利文獻4)，但本發明係與該等序列不同之序列。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]國際公開第98/56905號說明書

[專利文獻2]國際公開第2001/75164號說明書

[專利文獻3]國際公開第2015/089368號說明書

[專利文獻4]國際公開第2015/038939號說明書

[非專利文獻]

[非專利文獻1] Proc Natl Acad Sci USA., 94, 8720-8725(1997)

[非專利文獻2] J Am Soc Nephrol. Jul 16. pii : ASN.2015020184(2015)

[非專利文獻3] 邀請補體，Medical View出版社，p.18(2011)

## 【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之目的在於提供一種能夠抑制補體B因子之表現之新穎反義寡核苷酸。又，本發明之目的在於提供一種用於預防或治療與補體B因子之表現相關之疾病之醫藥組合物。

## [解決問題之技術手段]

本發明係關於以下之(1)~(13)。

(1)一種鹼基長度8~80之反義寡核苷酸，其係抑制補體B因子之表現者，並且能夠於嚴格之條件下與包含序列編號53~103中之任一個所表示之靶鹼基序列的核酸進行雜交。

(2)一種鹼基長度8~80之反義寡核苷酸，其係抑制補體B因子之表現者，並且含有序列編號2~52中之任一個所表示之反義鹼基序列之連續之至少8個鹼基。

(3)一種鹼基長度8~80之反義寡核苷酸，其含有與序列編號53~103中之任一個所表示之鹼基序列互補之鹼基序列。

(4)如(3)所記載之反義寡核苷酸，其含有序列編號2~52中之任一個所表示之鹼基序列。

(5)如(4)所記載之反義寡核苷酸，其含有於序列編號2~52中之任一個所表示之鹼基序列中有1個乃至複數個鹼基經缺失、取代、插入或附加之序列。

(6)一種反義寡核苷酸，其包含序列編號2~52中之任一個所表示之鹼基序列。

(7)如(1)至(6)中任一項所記載之反義寡核苷酸，其中5'末端附近及/或3'末端附近由糖部修飾核苷酸所構成。

(8)一種反義寡核苷酸，其包含序列編號104~154及155中之任一個所表示之核苷酸序列。

(9)一種反義寡核苷酸，其包含序列編號118、125、150及155中之任一個所表示之核苷酸序列。

(10)如(1)至(9)中任一項所記載之反義寡核苷酸，其含有配位子。

(11)一種醫藥組合物，其含有如(1)至(10)中任一項所記載之反義寡核苷酸。

(12)一種治療由補體旁路途徑之異常所介導之障礙的方法，其包括將治療上有效量之如(1)至(10)中任一項所記載之反義寡核苷酸或如(11)所記載之醫藥組合物投予需要此種治療之人的步驟。

(13)如(12)所記載之方法，其中上述疾病為非典型溶血性尿毒症症候群、陣發性夜間血紅素尿症、老年性黃斑變性症、膜性增殖性腎小球腎炎、C3腎炎、膜性腎病、急進性腎小球腎炎(RPGN)、急性腎損傷(AKI)、哮喘或自體免疫疾病。

[發明之效果]

藉由投予本發明之反義寡核苷酸或含有該反義寡核苷酸之醫藥組合物，能夠抑制補體B因子之表現。本發明之反義寡核苷酸或含有該反義寡核苷酸之醫藥組合物於由補體旁路途徑之異常所介導之障礙之治療或預防方面有用。

#### 【圖式簡單說明】

圖1表示投予有序列編號118、125及150中之任一個所表示之反義寡核苷酸之小鼠之活體內減弱之結果。縱軸表示將對照群之補體B因子(CFB)之mRNA之準定量值設為1之情形時之各反義寡核苷酸投予群之CFB mRNA之相對表現率。

圖2表示投予有序列編號155所表示之反義寡核苷酸之小鼠之活體內減弱之結果。縱軸表示將對照群之CFB之mRNA之準定量值設為1之情形時之上述反義寡核苷酸投予群之CFB mRNA之相對表現率。

## 【實施方式】

### 1. 本發明之反義寡核苷酸

本發明提供一種抑制補體B因子(CFB)之表現之反義寡核苷酸(本說明書中，亦稱為「本發明之反義寡核苷酸」)。

於本說明書中，所謂「反義寡核苷酸」係與構成靶基因之DNA、自此種DNA轉錄之mRNA前驅物及mRNA互補之寡核苷酸，該反義寡核苷酸藉由與作為靶之DNA、mRNA前驅物或mRNA形成雙鏈或三鏈而抑制DNA、mRNA前驅物或mRNA之功能(轉錄、轉錄後編輯、轉譯等)。

作為編碼本發明之反義寡核苷酸之標靶之CFB的基因(以下，亦稱為CFB基因)，可列舉具有登記為Genbank登記編號NM\_001710之與人類CFB之全長mRNA對應之cDNA鹼基序列(序列編號1)者，當然天然存在之其變異體(例如參照Hum. Mutat. 31 : E1445-E1460(2010)，refsnp No. rs12614、rs641153等)亦能夠成為本發明之反義寡核苷酸之靶基因。

於本說明書中，所謂「互補」意指例如腺嘌呤與胸腺嘧啶或尿嘧啶之關係、及鳥嘌呤與胞嘧啶之關係般，能夠經由寬鬆之氫鍵於2個鹼基間進行鹼基配對之關係。

又，所謂「互補」不僅包括2個核苷酸序列於雙鏈區域(於使兩序列對準之情形時重疊之區域)完全互補之情形，只要該雙鏈區域整體形成雙螺旋結構、即於嚴格之條件下兩序列只要能夠進行雜交，則存在1個乃至複數個錯配之情形亦包括在內。

因此，本發明之反義寡核苷酸係能夠於嚴格之條件下與包含編碼CFB之DNA、mRNA前驅物或mRNA中之靶鹼基序列之核酸進行雜交之核酸分子。

於本說明書中，所謂「嚴格之條件」意指雖然本發明之反義寡核苷酸與CFB基因之靶鹼基序列進行雜交，但與其他序列不雜交，或即便雜交亦大幅度少於與靶鹼基序列雜交之量，而僅有相對可忽略之程度之微量進行雜交之條件。藉由使雜交反應及洗淨時之溫度、或雜交反應液及洗淨液之鹽濃度等變化，能夠容易地選擇此種條件。具體而言，作為嚴格之條件之一例，可列舉於6×SSC(0.9M NaCl, 0.09M 檸檬酸三鈉)或6×SSPE(3M NaCl, 0.2M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 20mM EDTA · 2Na, pH值7.4)中，於42℃下進行雜交，進而於42℃下利用0.5×SSC進行洗淨之條件，但不限定於此。作為雜交之方法，例如可使用南方墨點雜交法等。具體而言，可依據Molecular Cloning : A Laboratory Manual, Second Edition (1989) (Cold Spring Harbor Laboratory Press), Current Protocols in Molecular Biology (1994) (Wiley-Interscience) 等所記載之方法進行。

作為本發明之反義寡核苷酸，只要為由核苷酸或具有與該核苷酸同等功能之分子聚合而成之分子，則可為任何分子，例如可列舉作為脫氧核糖核苷酸之聚合物之DNA、作為核糖核苷酸之聚合物之RNA、包含DNA與RNA之嵌合核酸及該等核酸中之至少一種核苷酸經具有與該核苷酸同等之功能之分子取代之核苷酸聚合物。又，RNA中之尿嘧啶(U)於DNA中可以同一含義換稱為胸腺嘧啶(T)。

作為具有與核苷酸同等之功能之分子，例如可列舉核苷酸衍生物等。作為核苷酸衍生物，只要為對核苷酸實施修飾之分子，則可為任何分子，但適宜為使用例如與DNA或RNA相比，為了提高核酸酶耐性或使分子穩定化、為了提高與互補鏈核酸之親和性、為了提高細胞透過性、或為了可見化，而對脫氧核糖核苷酸或核糖核苷酸實施修飾之分子等。

作為對核苷酸實施修飾之分子，例如可列舉：糖部修飾核苷酸、磷酸二酯鍵修飾核苷酸、鹼基修飾核苷酸、以及糖部、磷酸二酯鍵及鹼基中之2種以上經修飾之核苷酸等。

作為糖部修飾核苷酸，只要為對核苷酸之糖之化學結構之一部分或全部利用任意之取代基進行修飾或取代者、或利用任意之原子進行置換者，則可為任何者，較佳為使用2'-修飾核苷酸。

作為2'-修飾核苷酸，例如可列舉核糖之2'-OH基被取代為選自由OR、R、R'OR、SH、SR、NH<sub>2</sub>、NHR、NR<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、CN、F、Cl、Br及I所組成之群(R為烷基或芳基，較佳為碳數為1~6之烷基，R'為伸烷基，較佳為碳數為1~6之伸烷基)中之取代基的2'-修飾核苷酸，較佳可列舉糖之2'-OH基被取代為F或甲氧基之2'-修飾核苷酸。又，亦可列舉核糖之2'-OH基被取代為選自由2-(甲氧基)乙氧基、3-胺基丙氧基、2-[(N,N-二甲基胺基)氧基]乙氧基、3-(N,N-二甲基胺基)丙氧基、2-[2-(N,N-二甲基胺基)乙氧基]乙氧基、2-(甲胺基)-2-側氧基乙氧基、2-(N-甲基胺甲醯基)乙氧基及2-氰基乙氧基所組成之群中之取代基的2'-修飾核苷酸等。更佳可列舉核糖之2'-OH基被取代為選自由甲氧基及2-(甲氧基)乙氧基所組成之群中之取代基的2'-修飾核苷酸等。

又，作為糖部修飾核苷酸，亦適宜地使用藉由對糖部導入交聯結構而具有2個環狀結構的交聯結構型人工核酸(Bridged Nucleic Acid)(BNA)。具體而言，可列舉2'位之氧原子及4'位之碳原子經由亞甲基而交聯之鎖人工核酸(Locked Nucleic Acid)(LNA)[Tetrahedron Letters, 38, 8735, (1997)及Tetrahedron, 54, 3607,(1998)]、乙烯交聯結構型人工核酸(Ethylene bridged nucleic acid)(ENA)[Nucleic Acid Research, 32,

e175(2004)]、限制性乙基(cEt)[The Journal of Organic Chemistry 75, 1569 (2010)]、醯胺基-交聯人工核酸(AmNA)[Chem Bio Chem 13, 2513 (2012)]及2'-O,4'-C-螺環丙烯交聯核酸(scxBNA)[Chem. Commun., 51, 9737 (2015)]等。

進而，作為糖部修飾核苷酸，亦可列舉肽核酸(PNA)[Acc. Chem. Res., 32, 624 (1999)]、氧基肽核酸(OPNA)[J. Am. Chem. Soc., 123, 4653 (2001)]、肽核糖核酸(PRNA)[J. Am. Chem. Soc., 122, 6900 (2000)]等。

作為磷酸二酯鍵修飾核苷酸，只要為針對核苷酸之磷酸二酯鍵之化學結構之一部分或全部，利用任意之取代基進行修飾或取代者或利用任意之原子進行置換者，則可為任何者，例如可列舉：磷酸二酯鍵被取代為硫代磷酸酯鍵之核苷酸、磷酸二酯鍵被取代為二硫代磷酸酯鍵之核苷酸、磷酸二酯鍵被取代為膦酸烷基酯鍵之核苷酸、磷酸二酯鍵被取代為亞磷醯胺鍵之核苷酸等，較佳可列舉磷酸二酯鍵被取代為硫代磷酸酯鍵之核苷酸。

作為鹼基修飾核苷酸，只要為針對核苷酸之鹼基之化學結構之一部分或全部，利用任意之取代基進行修飾或取代者或利用任意之原子進行置換者，則可為任何者，例如可列舉：鹼基內之氧原子被取代為硫原子者，氫原子被取代為碳數1~6之烷基、鹵基者，甲基被取代為氫、羥甲基、碳數2~6之烷基者，胺基被取代為碳數1~6之烷基、碳數1~6之烷醯基、側氧基、羥基等者。再者，使用5-甲基胞嘧啶(5-mC)代替胞嘧啶(C)作為鹼基修飾核苷酸之情形亦為本發明之較佳形態之一。

作為核苷酸衍生物，可列舉對於核苷酸或糖部、磷酸二酯鍵或鹼基中之至少一者經修飾之核苷酸衍生物，直接或經由連接子附加配位子而成

者，該配位子例如為：膽固醇、脂肪酸、生育酚、視黃醇等脂質類，N-乙醯半乳糖胺(GalNAc)、半乳糖(Gal)、甘露糖(Man)等糖類，完整抗體、Fab、scFv、VHH等片段抗體，低密度脂蛋白(LDL)、人類血清白蛋白等蛋白質，RGD、NGR、R9、CPP等肽類，啡咩、啡啶、蔥醌、葉酸等低分子，合成聚胺基酸等合成聚合物，核酸適體、吡啶、螢光素、若丹明、香豆素等色素，Cy3系列、Alexa系列、黑洞淬滅劑(black hole quenchers)等螢光團等其他化學物質。具體而言，可列舉：多胺加成核苷酸衍生物、膽固醇加成核苷酸衍生物、類固醇加成核苷酸衍生物、GalNAc加成核苷酸衍生物、膽汁酸加成核苷酸衍生物、脂肪酸加成核苷酸衍生物、維生素加成核苷酸衍生物、Cy5加成核苷酸衍生物、Cy3加成核苷酸衍生物、6-FAM加成核苷酸衍生物及生物素加成核苷酸衍生物等，較佳可列舉GalNAc加成核苷酸衍生物。該等可藉由在固相上之延伸反應時使能夠在固相上反應之修飾劑進行反應，而於5'末端、3'末端及/或序列內部實施修飾。又，亦可藉由預先合成及精製導入有胺基、巰基、疊氮基或三鍵等官能基之核酸，並使修飾劑作用於該等而獲得。

核苷酸衍生物亦可與核酸內之其他核苷酸或核苷酸衍生物形成伸烷基結構、肽結構、核苷酸結構、醚結構、酯結構及將該等中之至少一種組合而成之結構等交聯結構。

本發明之反義寡核苷酸亦包含其分子中之一部分或全部原子被取代為質量數不同之原子(同位素)者。

本發明之反義寡核苷酸只要為於嚴格之條件下與CFB基因之靶鹼基序列進行雜交之核酸，則可導入至髮夾低聚物、環狀低聚物之形態中，亦可含有內部或末端之凸出或環等結構要素。

本發明之反義寡核苷酸之長度為8～80個鹼基，較佳為8～30個鹼基。例如，可為8～20個鹼基、10～20個鹼基、13～20個鹼基、13～16個鹼基、13個鹼基、14個鹼基、15個鹼基、16個鹼基、17個鹼基、18個鹼基、19個鹼基、20個鹼基。

作為本發明之反義寡核苷酸之具體之靶鹼基序列，可列舉表1所記載之序列編號53～103所表示之CFB mRNA(cDNA)之部分鹼基序列。因此，本發明之反義寡核苷酸係於嚴格之條件下能夠與序列編號53～103中之任一個所表示之靶鹼基序列進行雜交之寡核苷酸。本發明之反義寡核苷酸只要於嚴格之條件下能夠與上述任一靶鹼基序列進行雜交，則不僅包括與該靶鹼基序列完全互補之序列，亦包括含有相對於該靶鹼基序列有1個乃至複數個、較佳為1～3個、更佳為1或2個、尤佳為1個錯配之序列者。因此，作為本發明之反義寡核苷酸，可使用含有與序列編號53～103中之任一個所表示之靶鹼基序列互補之鹼基序列，且於與該靶鹼基序列完全互補之序列中有1～3個鹼基、較佳為1～2個鹼基、更佳為1個鹼基經缺失、取代、插入或附加者。

特定之較佳之具體鹼基序列記載於本說明書中，但可認為含有選自表1所記載之序列編號2～52中之任一個所表示之反義鹼基序列中之至少8個連續鹼基的長度8～80個鹼基之反義寡核苷酸亦係較佳之反義寡核苷酸。可認為含有選自表1所記載之各反義鹼基序列中之更佳為9個以上、進而較佳為10個以上、更進一步較佳為11個以上、尤佳為12個以上、最佳為13個之連續鹼基的長度8～80個鹼基、較佳為8～30個鹼基之反義寡核苷酸亦係較佳之反義寡核苷酸。

[表1]

序列編號	反義驗基序列	序列編號	靶驗基序列
2	CCTTTGATCTCTA	53	TAGAGATCAAAGG
3	GCCTTTGATCTCT	54	AGAGATCAAAGGC
4	CCGCCTTTGATCT	55	AGATCAAAGGCGG
5	GCCGCCTTTGATC	56	GATCAAAGGCGGC
6	GAGCCGCCTTTGA	57	TCAAAGGCGGCTC
7	CTCCAGGACCCCG	58	CGGGGTCTGGAG
8	GCTCCAGGACCCC	59	GGGGTCTGGAGC
9	CTGCACTCTGCCT	60	AGGCAGAGTGCAG
10	ACCGTCATAGCAG	61	CTGCTATGACGGT
11	TGGCAGAGCCCCG	62	CGGGGTCTGCCA
12	CTTGGCAGGTGCG	63	CGCACCTGCCAAG
13	CCACCTTCCTTGT	64	ACAAGGAAGGTGG
14	GGGTGCCACCTT	65	AAGGTGGGCAGCC
15	GCCCCAATGCTGT	66	ACAGCATTGGGGC
16	CCTGTGAAGTTGC	67	GCAACTTCACAGG
17	ACCCAGTCTGCAT	68	ATGCAGACTGGGT
18	GACCCAGTCTGCA	69	TGCAGACTGGGTC
19	TGACCCAGTCTGC	70	GCAGACTGGGTCA
20	GTGACCCAGTCTG	71	CAGACTGGGTCA
21	CGTGACCCAGTCT	72	AGACTGGGTCA
22	CTTCGTGACCCAG	73	CTGGGTCA
23	GCATGTTGTGCAA	74	TTGCACAACATGG
24	CCCATGTTGTGCA	75	TGCACAACATGGG
25	TGGGTCCCCGCC	76	GGGCGGGGACCCA
26	TCCCGGATCTCAT	77	ATGAGATCCGGGA
27	TGCCACAGAGACT	78	AGTCTCTGTGGCA
28	ATGCCACAGAGAC	79	GTCTCTGTGGCAT
29	ACCATGCCACAGA	80	TCTGTGGCATGGT
30	GTGTTCCCAAACC	81	GGTTTGGGAACAC
31	CCCCATACAGCTC	82	GAGCTGTATGGGG
32	GCCCCATACAGC	83	GCTGTATGGGGGC
33	ACCACAGCCCCCA	84	TGGGGGCTGTGGT
34	AGACACCACAGCC	85	GGCTGTGGTGTCT
35	AGTGTTCCTTGT	86	GACAAGGAACACT
36	GAGTGTTCCTTGT	87	ACAAGGAACACTC
37	CAGGGCAACGTCA	88	TGACGTTGCCCTG
38	TCAGGGCAACGTC	89	GACGTTGCCCTGA
39	GATCAGGGCAACG	90	CGTTGCCCTGATC
40	TGATCAGGGCAAC	91	GTTGCCCTGATCA
41	GCTTGATCAGGGC	92	GCCCTGATCAAGC
42	GAGCTTGATCAGG	93	CCTGATCAAGCTC
43	CTGTGCAGGGAGC	94	GCTCCCTGCACAG
44	CCCCATTCTTGAT	95	ATCAAGAATGGGG
45	AAGGGGCCGCCAG	96	CTGGCGGCCCTT
46	CAAGGGGCCGCCA	97	TGGCGGCCCTTG
47	CTATCAAGGGGCC	98	GGCCCCTTGATAG
48	CTACTCCCCAGCT	99	AGCTGGGGAGTAG
49	AAGTCTCGGGCGT	100	ACGCCCGAGACTT
50	GTGAAAGTCTCGG	101	CCGAGACTTTTAC
51	CAGGGCAGCACTT	102	AAGTGCTGCCCTG
52	CCTTCAGCCAGGG	103	CCCTGGCTGAAGG

典型之較佳之反義寡核苷酸包括含有自表1所記載之各反義鹼基序列之5'末端起至少8個、更佳為9個以上、進而較佳為10個以上、更進一步較佳為11個以上、尤佳為12個以上之連續之核酸鹼基的寡核苷酸。同樣地，較佳之反義寡核苷酸包括含有自表1所記載之各反義鹼基序列之3'末端起至少8個以上、更佳為9個以上、進而較佳為10個以上、更進一步較佳為11個以上、尤佳為12個以上之連續之核酸鹼基的寡核苷酸。最佳為含有表1所記載之各反義鹼基序列之寡核苷酸。

作為本發明之反義寡核苷酸，亦可使用含有表1所記載之各反義鹼基序列，且於該反義鹼基序列中有1~3個鹼基、較佳為1~2個鹼基、更佳為1個鹼基經缺失、取代、插入或附加者。

作為本發明之反義寡核苷酸，較佳為使用包含表2所記載之序列編號104~154及155中之任一個所表示之核苷酸序列的反義寡核苷酸。其中，較佳為使用包含序列編號118、125、150及155中之任一個所表示之核苷酸序列的反義寡核苷酸。

作為本發明之反義寡核苷酸，可使用表2及表3所記載之反義寡核苷酸，更佳為使用含有該表所記載之CFB相對表現量為0.5以下之反義寡核苷酸序列的反義寡核苷酸，進而較佳為CFB相對表現量為0.3以下之反義寡核苷酸，尤佳為CFB相對表現量為0.1以下之反義寡核苷酸。

若將本發明之反義寡核苷酸導入至細胞內，則會與互補之mRNA及mRNA前驅物結合，立體地阻礙mRNA及mRNA前驅物向蛋白質之轉譯，而能夠抑制CFB基因之表現。

又，導入至細胞內之本發明之反義寡核苷酸亦有如下情形，即，於細胞內與互補之mRNA及mRNA前驅物結合，而切斷mRNA及mRNA前驅

物。作為此種例，已知有經由將RNA與DNA之雙鏈之RNA鏈切斷之核酸內切酶即RNaseH(Ribonuclease H)之作用。若本發明之反義寡核苷酸於細胞內與mRNA及mRNA前驅物形成雙鏈，則會被內在性之RNaseH所識別，而能夠酶促地(enzymatically)分解互補之mRNA鏈。

為了誘導利用RNaseH所進行之mRNA及mRNA前驅物之切斷，較佳為具有4~80個連續之DNA區域的反義寡核苷酸。於該情形時，反義寡核苷酸較佳為具有0~80%之糖部修飾核苷酸，更佳為10~60%，進而較佳為20~50%。又，具有糖部修飾核苷酸之情形時之連續之DNA區域更佳為4~20個，進而較佳為4~15個，最佳為5~10個。進而，反義寡核苷酸中之糖部修飾核苷酸之位置較佳為配置於5'末端附近及/或3'末端附近，更佳為配置於自5'末端起全長之長度之30%以內之位置及/或自3'末端起全長之長度之30%以內之位置，糖部修飾核苷酸進而較佳為配置於自反義寡核苷酸之5'末端起全長之長度之25%以內之位置及/或自3'末端起全長之長度之25%以內之位置。

又，若將本發明之反義寡核苷酸導入至細胞內，則會與編碼互補之CFB之基因組DNA結合，抑制自該DNA向mRNA前驅物之轉錄，而能夠抑制CFB基因之表現。

本發明之反義寡核苷酸尤佳為5'末端附近及/或3'末端附近為糖部修飾核苷酸。於本說明書中，5'末端附近為糖部修飾核苷酸意指自5'末端起1~4個、較佳為2~4個連續之核苷酸為糖部修飾核苷酸，3'末端附近為糖部修飾核苷酸意指自3'末端起1~4個、較佳為2~4個連續之核苷酸為糖部修飾核苷酸。即，本發明之反義寡核苷酸可較佳地使用作為自其5'末端起1~4個核苷酸為糖部修飾核苷酸的反義寡核苷酸，可更佳地使用作為自5'

末端起2~4個核苷酸為糖部修飾核苷酸的反義寡核苷酸。本發明之反義寡核苷酸可較佳地使用作為自其3'末端起1~4個核苷酸為糖部修飾核苷酸的反義寡核苷酸，可更佳地使用作為自3'末端2~4個核苷酸為糖部修飾核苷酸的反義寡核苷酸。

作為製造本發明之反義寡核苷酸之方法，並無特別限定，可列舉使用公知之使用化學之方法，或酶轉錄法等。作為使用公知之化學合成之方法，可列舉：亞磷醯胺法、硫代磷酸酯法、磷酸三酯法、CEM法[Nucleic Acid Research, 35, 3287 (2007)]等，例如可利用ABI3900高通量核酸合成機(Applied Biosystems公司製造)進行合成。合成結束後，進行自固相之脫附、保護基之脫保護及目標物之精製等。較理想為藉由精製而獲得純度為90%以上、較佳為95%以上之反義寡核苷酸。作為製造本發明之反義寡核苷酸之酶轉錄法，可列舉藉由以具有目標鹼基序列之質體或DNA作為模板且使用噬菌體RNA聚合酶、例如T7、T3、或SP6RNA聚合酶之轉錄所進行之方法。

本發明之反義寡核苷酸可使用轉染用之載體，較佳為使用陽離子性脂質體等陽離子性載體而導入至細胞內。又，亦可藉由磷酸鈣法、電穿孔法或顯微注射法等而直接導入至細胞內。

本發明之反義寡核苷酸亦可藉由與互補之寡核酸形成雙鏈，以雙鏈核酸之形式導入至細胞內，而誘導靶基因之表現抑制(國際公開第2005/113571號)。該情形時利用配位子對雙鏈核酸進行修飾之位置較佳為互補之寡核酸之5'末端或3'末端。

## 2. 利用本發明之反義寡核苷酸所進行之CFB之表現抑制

本發明之反義寡核苷酸可根據與人類CFB之全長mRNA對應之cDNA

鹼基序列(序列編號1)或與mRNA前驅物對應之基因組序列而設計。人類CFB之全長mRNA之cDNA例如登記為Genbank登記編號NM\_001710，又，含有人類CFB之mRNA前驅物之基因組序列例如登記為Genbank登記編號NC\_000006.12(31945944..31952084)。

包含與CFB基因之一部分之靶鹼基序列互補之鹼基序列的核酸中，作為具有CFB之表現抑制活性之反義寡核苷酸，例如可列舉：包含選自表1或表2所記載之群中之反義鹼基序列之反義寡核苷酸。反義寡核苷酸之長度為8~80個鹼基，較佳為8~30個鹼基。例如，可為8~20個鹼基、10~20個鹼基、13~20個鹼基、13~16個鹼基、13個鹼基、14個鹼基、15個鹼基、16個鹼基、17個鹼基、18個鹼基、19個鹼基、20個鹼基。

藉由將該等反義寡核苷酸導入至細胞，而能夠抑制CFB之表現。例如本發明之反義寡核苷酸於以數nM~數μM之濃度導入至細胞後，於培養24小時以上、例如48小時之階段時能夠抑制CFB之mRNA之表現。

又，本發明之反義寡核苷酸之CFB之mRNA之表現抑制活性之評估可藉由以下方式進行：將該反義寡核苷酸使用陽離子性脂質體等導入至人類細胞株等中，或者直接將該反義寡核苷酸導入至人類細胞株等中，或者使該反義寡核苷酸與任一配位子結合並導入至人類細胞株等中，培養一定時間後，測定該人類細胞株中之CFB之mRNA之表現量。

本發明之反義寡核苷酸亦可含有配位子。該配位子可為對本發明之反義寡核苷酸之5'末端、3'末端及/或序列內部直接進行修飾者。

作為本發明之反義寡核苷酸所含之配位子，只要為與生物體分子具有親和性之分子即可，例如可列舉膽固醇、脂肪酸、生育酚、視黃醇等脂質類，N-乙醯半乳糖胺(GalNAc)、半乳糖(Gal)、甘露糖(Man)等糖類，

完整抗體、Fab、scFV、VHH等片段抗體，低密度脂蛋白(LDL)、人類血清白蛋白等蛋白質，RGD、NGR、R9、CPP等肽類，葉酸等低分子，合成聚胺基酸等合成聚合物，或核酸適體等，但不限定於該等，亦可將該等適宜地組合而使用。

作為對本發明之反義寡核苷酸附加配位子之方法，例如可藉由在固相上之延伸反應時使能夠於固相上反應之修飾劑進行反應，而對5'末端、3'末端及/或序列內部實施修飾，但不限定於此。又，亦可藉由預先合成導入有胺基、巰基、疊氮基或三鍵等官能基之核酸並進行精製，使修飾劑作用於該等，而獲得複合核酸。

### 3.本發明之醫藥組合物

本發明係關於一種含有本發明之反義寡核苷酸作為有效成分之醫藥組合物(於本說明書中，亦稱為本發明之醫藥組合物)。

該醫藥組合物可進而含有對於使反義寡核苷酸移動至細胞內而言有效之載體。本發明之醫藥組合物可用作非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、老年性黃斑變性症(AMD)、膜性增殖性腎小球腎炎(MPGN)、C3腎炎、膜性腎病、急進性腎小球腎炎(RPGN)、急性腎損傷(AKI)、哮喘、自體免疫疾病(例如全身性紅斑狼瘡(SLE)、牛皮癬、視神經脊髓炎、重症肌無力症等)等之治療劑或預防劑。

作為對於使反義寡核苷酸移動至細胞內而言有效之載體，例如可列舉陽離子性載體。作為陽離子性載體，可列舉陽離子性脂質體及陽離子性聚合物等。又，作為對於使反義寡核苷酸移動至細胞內而言有效之載體，亦可使用利用病毒包膜之載體。作為陽離子性脂質體，較佳為使用含有2-O-(2-二乙基胺基乙基)胺甲醯基-1,3-O-二油醯基甘油之脂質體(以下亦稱

為脂質體A)、Oligofectamine(Invitrogen公司)、Lipofectin(Invitrogen公司)、Lipofectamine(Invitrogen公司)、Lipofectamine 2000(Invitrogen公司)、DMRIE-C(Invitrogen公司)、GeneSilencer(Gene Therapy Systems公司)、TransMessenger(QIAGEN公司)、TransIT TKO(Mirus公司)等。作為陽離子性聚合物，較佳為使用JetSI(Qbiogene公司)、Jet-PEI(聚伸乙基亞胺，Qbiogene公司)等。作為利用病毒包膜之載體，較佳為使用GenomeOne(HVJ-E脂質體，石原產業公司)等。

於本發明之反義寡核苷酸含有上述載體之本發明之醫藥組合物可藉由從業者已知之方法而製備。例如，可將適當濃度之載體分散液與反義寡核苷酸溶液加以混合而製備。於使用陽離子性載體之情形時，由於反義寡核苷酸於水溶液中帶負電荷，因此可藉由利用常規方法於水溶液中進行混合而容易地製備。作為為了製備該組合物而使用之水性溶劑，可列舉：注射用水、注射用蒸餾水、生理試驗水等電解質液，葡萄糖液、麥芽糖液等糖液等。又，製備該組合物時之pH值及溫度等條件可由從業者適當選擇。例如於為脂質體A之情形時，可將10%麥芽糖水溶液中反義寡核苷酸於pH值7.4、25°C之條件下一面進行攪拌，一面緩緩地添加至10%麥芽糖水溶液中16 mg/ml之脂質體分散液中而製備。

關於該組合物，若有必要，亦可藉由使用超音波分散裝置或高壓乳化裝置等進行分散處理，而製成均一之組合物。對於含有載體與反義寡核苷酸之組合物之製備而言最佳之方法及條件取決於所使用之載體，因此從業者可不侷限於上述方法而選擇對於所使用之載體而言最佳之方法。

作為本發明之醫藥組合物，亦適宜地使用如下之脂質體，該脂質體包含以反義寡核苷酸及引導粒子作為構成成分之複合粒子及被覆該複合粒

子之脂質膜，且該脂質膜之構成成分能夠分散至含有可溶解該脂質膜之構成成分之極性有機溶劑的液體中，且該複合粒子亦以能夠分散之濃度存在於含有該極性有機溶劑之液體中，但不限定於此。作為引導粒子，例如可列舉：脂質集合體、脂質體、乳液粒子、高分子、金屬膠體、微粒子製劑等，較佳為使用脂質體。本發明之引導粒子可以將脂質集合體、脂質體、乳液粒子、高分子、金屬膠體、微粒子製劑等中之2種以上組合而成之複合體作為構成成分，亦可以將脂質集合體、脂質體、乳液粒子、高分子、金屬膠體、微粒子製劑等與其他化合物(例如糖、脂質、無機化合物等)組合而成之複合體作為構成成分。

作為被覆該複合粒子之脂質膜，例如可列舉將中性脂質及聚乙二醇-磷脂醯乙醇胺等作為構成成分者。

該脂質體可依據例如WO2006/080118等所記載之方法而製備。

關於本發明之醫藥組合物所含之反義寡核苷酸與載體之調配比，相對於反義寡核苷酸之1重量份，載體適宜為1~200重量份。較佳為相對於反義寡核苷酸之1重量份，載體為2.5~100重量份，進而較佳為載體為10~20重量份。

於本發明之醫藥組合物中，除上述載體以外，亦可含有醫藥上可容許之載體或稀釋劑等。醫藥上可容許之載體或稀釋劑等係本質上在化學上為惰性及無毒之組合物，且對本發明之醫藥組合物之生物學上之活性完全無影響者。此種載體或稀釋劑之例子有鹽溶液、糖溶液、甘油溶液、乙醇等，但不限定於該等。

本發明之醫藥組合物可較佳用於由補體旁路途徑之異常所介導之障礙之治療或預防用途。於本說明書中，由補體旁路途徑之異常所介導之障

礙係指非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、老年性黃斑變性症(AMD)、膜性增殖性腎小球腎炎(MPGN)、C3腎炎、膜性腎病、急進性腎小球腎炎(RPGN)、急性腎損傷(AKI)、哮喘、自體免疫疾病(例如，全身性紅斑狼瘡(SLE)、牛皮癬、視神經脊髓炎、重症肌無力症等)等。因此，本發明之醫藥組合物可用作非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、老年性黃斑變性症(AMD)、膜性增殖性腎小球腎炎(MPGN)、C3腎炎、膜性腎病、急進性腎小球腎炎(RPGN)、急性腎損傷(AKI)、哮喘、自體免疫疾病(例如全身性紅斑狼瘡(SLE)、牛皮癬、視神經脊髓炎、重症肌無力症等)等之治療劑或預防劑。

本發明之醫藥組合物可以含有對於疾病之治療或預防而言有效量之該複合體，且能夠恰當地對患者投予之形態提供。本發明之醫藥組合物之製劑形態可為例如注射劑、滴眼劑、吸入用等液劑，例如軟膏、洗劑等外用劑等。

於為液劑之情形時，本發明之醫藥組合物之濃度範圍通常為0.001~25%(w/v)，較佳為0.01~5%(w/v)，更佳為0.1~2%(w/v)。本發明之醫藥組合物可以適當量含有醫藥上容許之任意之添加劑，例如乳化輔助劑、穩定化劑、等張劑、pH值調整劑等。醫藥上容許之任意之添加劑無論於該複合體之分散前或分散後均可於適當之步驟中添加。

本發明之醫藥組合物亦可以冷凍乾燥製劑之形式提供。冷凍乾燥製劑可於將反義寡核苷酸及載體進行分散處理後，利用冷凍乾燥處理而製備。冷凍乾燥處理可藉由常規方法而進行。例如，可將上述之分散處理後之複合體溶液於無菌狀態下以特定量分注至小瓶中，於約-40~-20°C之條

件下預乾燥約2小時左右，於約0~10°C下於減壓下進行一次乾燥，繼而於約15~25°C下於減壓下進行二次乾燥而據以進行冷凍乾燥。然後，例如利用氮氣對小瓶內部進行置換，並封蓋，藉此可獲得本發明之醫藥組合物之冷凍乾燥製劑。

於將本發明之醫藥組合物以冷凍乾燥製劑之形式提供之情形時，本發明之醫藥組合物可藉由任意之適當之溶液之添加進行再溶解而使用。作為此種溶液，可列舉注射用水、生理試驗水等電解質液、葡萄糖液、其他一般輸送液等。該溶液之液量根據用途等而異，雖無特別限定，但較佳為冷凍乾燥前之液量之0.5~2倍量、或500 ml以下。

本發明之醫藥組合物可對於包括人類在內之動物進行例如靜脈內投予、動脈內投予、經口投予、組織內投予、經皮投予、經黏膜投予或經直腸投予，較佳為藉由適合於患者症狀之適當方法進行投予。尤其較佳為使用靜脈投予、經皮投予、經黏膜投予。又，亦可進行癌內局部投予等局部投予。作為符合該等投予方法之劑型，例如可列舉各種注射劑、經口劑、點滴劑、吸收劑、滴眼劑、軟膏劑、洗劑、栓劑等。

本發明之醫藥組合物之用量較理想為於考慮藥物、劑型、年齡或體重等患者之狀態、投予途徑、疾病之特性及程度等之基礎上決定，通常作為反義寡核苷酸之質量，對於成人而言每天為0.1 mg~10 g/天，較佳為1 mg~500 mg/天。視情況，亦有即為該用量以下亦足夠，或相反地需要該用量以上之情形。又，可1天投予1次~數次，亦可每隔1天~數天進行投予。

#### 4.治療方法

本發明進而提供一種治療由補體旁路途徑之異常所介導之障礙之方

法(本發明之治療方法)，其包括將治療上有效量之本發明之反義寡核苷酸或本發明之醫藥組合物投予需要此種治療之人之步驟。

本發明之治療方法之特徵在於：其較佳為治療非典型溶血性尿毒症症候群、陣發性夜間血紅素尿症、老年性黃斑變性症、膜性增殖性腎小球腎炎、C3腎炎、膜性腎病、急進性腎小球腎炎(RPGN)、急性腎損傷(AKI)、哮喘、自體免疫疾病(例如，全身性紅斑狼瘡(SLE)、牛皮癬、視神經脊髓炎、重症肌無力症等)等疾病，並且將治療上有效量之本發明之反義寡核苷酸或本發明之醫藥組合物投予需要該治療之人。其他步驟及條件並無任何限定。

本發明之治療方法可援用例如上述本發明之醫藥組合物之投予方法、用量、製備方法等。

以下，藉由實施例而說明本發明。但是，本發明並不限定於該等實施例。

#### [實施例1]

##### 人類細胞中之**CFB mRNA**之減弱活性之測定

將作為源自人類肝癌之細胞株的Huh7細胞(自國立研究開發法人 醫藥基盤-健康-營養研究所 JCRB細胞庫取得)以成為20,000細胞/80  $\mu$ L/孔之方式接種至96孔之培養盤中。培養基係使用包含10%胎牛血清(FBS)之DMEM培養基(Life Technologies公司製造，目錄編號11095-098)。反義寡核苷酸係利用GeneDesign合成表2所記載者而利用。於表2之反義寡核苷酸中，小寫字母表示DNA，大寫字母表示LNA，C(M)表示5-甲基胞嘧啶LNA。再者，關於任一反義寡核苷酸，各核苷酸均利用硫代磷酸酯鍵取代磷酸二酯鍵。將該反義寡核苷酸與Lipofectamine LTX & Plus試劑(Life

Technologies 公司製造，目錄編號 15338) 利用 Opti-MEM 培養基 (Life Technologies 公司製造，目錄編號 11058-021) 加以稀釋，以反義寡核苷酸之最終濃度成為 30 nM 之方式將 20  $\mu$ L 之反義寡核苷酸/Lipofectamine LTX 混合液添加至各 96 孔之培養盤中，於 37°C、5%CO<sub>2</sub> 條件下培養 24 小時。其後，將細胞利用 PBS (Phosphate buffered saline) 洗淨，使用 Cells-to-Ct 套組 (Applied Biosystems 公司製造，目錄編號：AM1728) 依據製品隨附之說明書所記載之方法自各培養盤合成 cDNA。將該 cDNA 5  $\mu$ L 添加至 MicroAmp Optical 96 孔培養盤 (Applied Biosystems 公司製造，目錄編號 4326659) 中，進而添加 10  $\mu$ L 之 TaqMan Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems 公司製造，目錄編號 4369016)、3  $\mu$ L 之超純蒸餾水 (Life Technologies 公司製造，目錄編號：10977-015)、1  $\mu$ L 之人類 CFB 探針、1  $\mu$ L 之人類  $\beta$ -肌動蛋白探針。使用 ABI7900 HT 即時 PCR (polymerase chain reaction, 聚合酶鏈反應) 系統，進行人類 CFB 基因及人類  $\beta$ -肌動蛋白之即時 PCR。 $\beta$ -肌動蛋白係結構性之表現基因，作為內部對照進行測定，而修正 CFB 表現量。將不添加反義寡核苷酸而僅利用轉染試劑處理 Huh7 細胞時之 CFB mRNA 量設為 1.0，計算導入有各反義寡核苷酸時之 CFB mRNA 相對表現量。將本實驗進行複數次，將 CFB mRNA 相對表現量之平均值示於表 2。

[表2]

序列編號	反義鹼基序列	序列編號	反義寡核苷酸(5'→3')	CFB相對表現量
2	CCTTTGATCTCTA	104	C(M)C(M)ttgatctC(M)TA	0.071
3	GCCTTTGATCTCT	105	GC(M)ctttgatcTC(M)T	0.156
4	CCGCCTTTGATCT	106	C(M)C(M)gcctttgaTC(M)T	0.072
5	GCCGCCTTTGATC	107	GC(M)cgctttgATC(M)	0.184
6	GAGCCGCCTTTGA	108	GAgccgccttTGA	0.122
7	CTCCAGGACCCCG	109	C(M)TccaggaccC(M)C(M)G	0.168
8	GCTCCAGGACCCC	110	GC(M)tcaggaccC(M)C(M)C(M)	0.100
9	CTGCACTCTGCCT	111	C(M)TgcaactctgC(M)C(M)T	0.116
10	ACCGTCATAGCAG	112	AC(M)cgctcatagC(M)AG	0.106
11	TGGCAGAGCCCGG	113	TGgcagagccC(M)C(M)G	0.079
12	CTTGGCAGGTGCG	114	C(M)TtggcaggtGC(M)G	0.145
13	CCACCTTCCTTGT	115	C(M)C(M)accttctTGT	0.294
14	GGCTGCCACCTT	116	GGctgcccacC(M)TT	0.089
15	CCCCAATGCTGT	117	GC(M)cccaatgcTGT	0.103
16	CCTGTGAAGTTGC	118	C(M)C(M)tgtgaagtGC(M)	0.031
17	ACCCAGTCTGCAT	119	AC(M)ccagtctgC(M)AT	0.135
18	GACCCAGTCTGCA	120	GAcccagtctGC(M)A	0.026
19	TGACCCAGTCTGC	121	TGacccagtcTGC(M)	0.156
20	GTGACCCAGTCTG	122	GTgacccagtC(M)TG	0.074
21	CGTGACCCAGTCT	123	C(M)GtgaccagTC(M)T	0.196
22	CTTCGTGACCCAG	124	C(M)TtcgtgaccC(M)AG	0.054
23	CCATGTTGTGCAA	125	C(M)C(M)atgttgC(M)AA	0.056
24	CCCATGTTGTGCA	126	C(M)C(M)catgttgGC(M)A	0.073
25	TGGGTCCCCGCCC	127	TGggtccccgC(M)C(M)C(M)	0.126
26	TCCCGGATCTCAT	128	TC(M)ccgatctC(M)AT	0.170
27	TGCCACAGAGACT	129	TGccacagagAC(M)T	0.166
28	ATGCCACAGAGAC	130	ATgccacagaGAC(M)	0.114
29	ACCATGCCACAGA	131	AC(M)catgccacAGA	0.093
30	GTGTTCCCAAACC	132	GTgtcccaaAC(M)C(M)	0.109
31	CCCCATACAGCTC	133	C(M)C(M)ccatacagC(M)TC(M)	0.043
32	GCCCCATACAGC	134	GC(M)ccccatacAGC(M)	0.065
33	ACCACAGCCCCCA	135	AC(M)cacagcccC(M)C(M)A	0.145
34	AGACACCAGAGCC	136	AGacaccacaGC(M)C(M)	0.110
35	AGTGTTCCTTGT	137	AGtgttccttGTC(M)	0.135
36	GAGTGTTCCTTGT	138	GAgtttcttTGT	0.104
37	CAGGGCAACGTCA	139	C(M)AgggcaacTC(M)A	0.109
38	TCAGGGCAACGTC	140	TC(M)agggcaacGTC(M)	0.045
39	GATCAGGGCAACG	141	GAtcaggcaAC(M)G	0.078
40	TGATCAGGGCAAC	142	TGatcaggcaAAC(M)	0.023
41	GCTTGATCAGGGC	143	GC(M)ttgatcagGGC(M)	0.055
42	GAGCTTGATCAGG	144	GAgcttgatcAGG	0.047
43	CTGTGCAGGGAGC	145	C(M)TgtgcaggAGC(M)	0.022
44	CCCCATTCTTGAT	146	C(M)C(M)ccattctGAT	0.224
45	AAGGGGCCGCCAG	147	AAggggccgcC(M)AG	0.084
46	CAAGGGGCCGCCA	148	C(M)AagggccgcC(M)C(M)A	0.071
47	CTATCAAGGGGCC	149	C(M)TatcaaggGC(M)C(M)	0.071
48	CTACTCCCAGCT	150	C(M)TactccccGC(M)T	0.097
49	AAGTCTCGGGCGT	151	AAgtctcggcC(M)GT	0.075
50	GTGAAAGTCTCGG	152	GTgaaagtctC(M)GG	0.039
51	CAGGGCAGCACTT	153	C(M)AgggcagcaC(M)TT	0.189
52	CCTTCAGCCAGGG	154	C(M)C(M)tcagccaGGG	0.255
		155	C(M)C(M)AtgttgC(M)AA	

## [實施例2]

反義寡核苷酸之小鼠中之活體內減弱活性

針對實施例1中所獲得之各反義寡核苷酸中之序列編號118、125、

150，分別藉由以下之方法測定活體內減弱活性。再者，各反義寡核苷酸係利用磷酸鹽緩衝液(DPBS)(Nacalai Tesque公司製造)加以稀釋而使用。

將小鼠(BALB/cA，自CLEA Japan取得)進行馴化飼養後，將各反義寡核苷酸以3 mg/kg逐個皮下注射投予小鼠。又，作為對照群，僅將DPBS皮下注射投予小鼠。各反義寡核苷酸或對照群分別投予3隻小鼠。

自投予3天後使動物安樂死，摘取肝臟並於液氮中進行冷凍保存。對於肝臟冷凍樣本，使用TRIZOL(註冊商標)RNA提取試劑(Isolation Reagent)(Life Technologies公司製造，目錄編號15596026)及MagNA Pure 96 Cellular RNA大容量套組(Large Volume Kit)(Roche公司製造，目錄編號05467535001)，依據製品隨附之說明書所記載之方法，進行總RNA之回收。進而，使用Transcriptor第一鏈cDNA合成套組(First Strand cDNA Synthesis Kit)(Roche公司製造，目錄編號04897030001)，依據製品隨附之說明書所記載之方法，以所獲得之總RNA作為模板之逆轉錄反應而製作cDNA。以所獲得之cDNA作為模板，以TaqMan(註冊商標)基因表現分析探針(Gene Expression Assay probe)(Applied Biosystems公司製造)作為探針，使用Quant Studio 12 K-flex即時PCR系統(Real-time PCR System)(ABI公司製造)，依據隨附之使用說明書所記載之方法進行PCR反應，藉此使CFB基因及作為構成性表現基因的甘油醛3-磷酸脫氫酶(D-glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，以下記為Gapdh)基因進行PCR反應，並分別測定mRNA擴增量，以Gapdh之mRNA擴增量作為內部對照，算出CFB之mRNA之準定量值。將同樣地測得之對照群之CFB之mRNA之準定量值設為1，由CFB之mRNA之準定量值求出CFB之mRNA之表現率。將所獲得之CFB之mRNA之相對表現率示於圖1。

## [實施例3]

修飾核酸不同之反義寡核苷酸(序列編號155)之活體外及活體內減弱活性

利用GeneDesign而新合成修飾有實施例1中所獲得之反義鹼基序列(序列編號23)的C(M)C(M)AtgttgC(M)AA(序列編號155)，並測定活體外及活體內減弱活性。其中，小寫字母表示DNA，大寫字母表示LNA，C(M)表示5-甲基胞嘧啶LNA。再者，關於任一反義寡核苷酸，各核苷酸均利用硫代磷酸酯鍵取代磷酸二酯鍵。

活體外減弱活性係將以反義寡核苷酸(序列編號155)之最終濃度分別成為30 nM、10 nM、3 nM、1 nM、0.3 nM之方式進行調整，並藉由與實施例1相同之方法測定3次之結果之平均值示於表3。關於活體內減弱活性，將反義寡核苷酸(序列編號155)以10 mg/kg逐個皮下注射投予小鼠，將藉由與實施例2相同之方法所測得之結果示於圖2。

[表3]

反義寡核苷酸濃度(nM)	CFB相對表現量
30.0	0.016
10.0	0.051
3.0	0.148
1.0	0.374
0.3	0.552

本申請案係以於日本所申請之日本專利特願2016-21128(申請日：2016年2月5日)為基礎，藉由在此提及而將其內容全部包含於本說明書中。

## [產業上之可利用性]

本發明提供具有CFB之表現抑制活性之反義寡核苷酸、及以該反義寡核苷酸作為有效成分之醫藥組合物等。本發明之反義寡核苷酸及醫藥組

合物抑制CFB之表現，對於非典型溶血性尿毒症症候群、陣發性夜間血紅素尿症、老年性黃斑變性症、膜性增殖性腎小球腎炎、C3腎炎、膜性腎病、急進性腎小球腎炎(RPGN)、急性腎損傷(AKI)、哮喘、自體免疫疾病(例如，全身性紅斑狼瘡(SLE)、牛皮癬、視神經脊髓炎、重症肌無力症等)等由補體旁路途徑之異常所介導之障礙之治療、預防有用。

## 【序列表】

<110> 協和醱酵麒麟有限公司

<120> 抑制補體B因子之表現之反義寡核苷酸

<130> 092576

<150> JP 2016-021128

<151> 2016-02-05

<160> 155

<170> PatentIn第3.5版

<210> 1

<211> 2646

<212> DNA

<213> 智人

<400> 1

gactttctgca gtttctgttt ccttgactgg cagctcagcg gggccctccc gcttggatgt	60
tccgggaaag tgatgtgggt aggacaggcg gggcgagccg caggtgccag aacacagatt	120
gtataaaagg ctgggggctg gtggggagca ggggaaggga atgtgaccag gtctaggtct	180
ggagtttcag cttggacact gagccaagca gacaagcaaa gcaagccagg acacaccatc	240
ctgccccagg cccagcttct ctctgcott ccaacgcoat ggggagcaat ctgagcccc	300
aactctgctt gatgcccitt atcttgggco tcttgtctgg aggtgtgacc accactccat	360
ggtctttggc cgggccccag ggatcctgct ctctggaggg ggtagagatc aaaggcggct	420
ccttccgact tctccaagag ggccaggcac tggagtacgt gtgtccttct ggcttctacc	480
cgtaccctgt gcagacacgt acctgcagat ctacggggtc ctggagcacc ctgaagactc	540
aagaccaaaa gactgtcagg aaggcagagt gcagagcaat ccaactgtcca agaccacag	600
acttcgagaa cggggaatac tggccccggt ctccctacta caatgtgagt gatgagatct	660
ctttccactg ctatgacggt tacactctcc ggggctctgc caatcgcacc tgccaagtga	720
atggccgatg gagtgggcag acagcgatct gtgacaacgg agcggggtag tgcctcaacc	780
cgggcatccc cattggcaca aggaaggtgg gcagccagta ccgccttgaa gacagcgtca	840
cctaccaactg cagccggggg cttaccctgc gtggctccca gcggcgaacg tgcaggaag	900
gtggctcttg gagcgggacg gagccttctt gccaaagactc cttcatgtac gacaccctc	960
aagaggtggc cgaagctttc ctgtcttccc tgacagagac catagaagga gtcgatgctg	1020
aggatgggca cggcccaggg gaacaacaga agcgggaagat cgtcctggac ccttcaggct	1080

ccatgaacat ctacctggtg ctagatggat cagacagcat tggggccagc aacttcacag	1140
gagocaaaaa gtgtotagtc aacttaattg agaagggtgc aagttatggt gtgaagccaa	1200
gatatggtct agtgacatat gccacatacc ccaaaaattg ggtcaaagtg totgaagcag	1260
acagcagtaa tgcagactgg gtcaogaagc agctcaatga aatcaattat gaagaccaca	1320
agttgaagtc agggactaac accaagaagg cctccaggc agtgtacagc atgatgagct	1380
ggccagatga ogtccctcct gaaggctgga accgcaccog ccatgtcact atccctcatga	1440
ctgatggatt gcacaacatg ggoggggacc caattactgt cattgatgag atccgggact	1500
tgctatacat tggcaaggat cgcaaaaacc caagggagga ttatctggat gtotatgtgt	1560
ttggggctgg gcctttggtg aaccaagtga acatcaatgc tttggcttcc aagaaagaca	1620
atgagcaaca tgtgttcaaa gtcaaggata tggaaaaact ggaagatggt ttctaccaa	1680
tgatgatga aagccagtct ctgagtctct gtggcatggt tigggaacac aggaagggt	1740
ccgattacca caagcaacca tggcaggcca agatctcagt cattcgocct tcaaagggac	1800
acgagagctg tatgggggct gtggtgtctg agtactttgt gctgacagca gcacattggt	1860
tcactgtgga tgacaaggaa cactcaatca aggtcagcgt aggaggggag aagcgggacc	1920
tggagataga agtagtcta tticacccca actacaacat taatgggaaa aaagaagcag	1980
gaattcctga attttatgac taigacgttg cctgatcaa gctcaagaat aagctgaaat	2040
atggccagac tatcaggccc atttgtctcc cctgcaccga gggacaact cgagctttga	2100
ggcttctctc aactaccact tgccagcaac aaaaggaaga gctgctcct gcacaggata	2160
tcaaagctct gtttgtgtct gaggaggaga aaaagctgac toggaaggag gtctacatca	2220
agaatgggga taagaaaggc agctgtgaga gagatgctca atatgcccc ggctatgaca	2280
aagtcaagga catctcagag gtggicacc cctggcttct ttgtactgga ggagtgagtc	2340
cctatgctga cccaatact tgcagaggtg attctggcgg ccccttgata gttcacaaga	2400
gaagtcgttt caticcaagt ggtgtaatca gotggggagt agtggatgtc tgcaaaaacc	2460
agaagcggca aaagcaggta cctgctcacc cccgagactt toacatcaac ctctttcaag	2520
tgctgccctg gctgaaggag aaactocaag atgaggattt gggttttota taaggggttt	2580
cctgctggac aggggogtgg gattgaatta aaacagctgc gacaacaaaa aaaaaaaaa	2640
aaaaaa	2646

<210> 2  
 <211> 13  
 <212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 2

cctttgatct cta

13

<210> 3

<211> 13

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 3

gcctttgatc tct

13

<210> 4

<211> 13

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 4

ccgcctttga tot

13

<210> 5

<211> 13

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 5

gccgcctttg atc

13

<210> 6

<211> 13

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 6

gagccgcctt tga

13

<210> 7

<211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 7  
 ctccaggacc ccg

13

<210> 8  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 8  
 gctccaggac ccc

13

<210> 9  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 9  
 ctgcactctg cct

13

<210> 10  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 10  
 accgtcatag cag

13

<210> 11  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 11  
 tggcagagcc ccg

13

<210>	12	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	12	
	cttggcaggt gcg	13
<210>	13	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	13	
	ccaccttct tgt	13
<210>	14	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	14	
	ggctgcccac ott	13
<210>	15	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	15	
	gcccattgo tgt	13
<210>	16	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	16	

cctgtgaagt tgc 13

<210> 17  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 17  
 acccagtctg cat 13

<210> 18  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 18  
 gaccagctct gca 13

<210> 19  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 19  
 tgaccagtc tgc 13

<210> 20  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 20  
 gtgaccagtc ctg 13

<210> 21  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 21  
cgtgaccag tct 13

<210> 22  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成寡核苷酸

<400> 22  
cttcgtgacc cag 13

<210> 23  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成寡核苷酸

<400> 23  
ccatgttgatg caa 13

<210> 24  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成寡核苷酸

<400> 24  
cccatgttgatg gca 13

<210> 25  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成寡核苷酸

<400> 25  
tgggtccccg ccc 13

<210> 26  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>			
<223>	合成寡核苷酸		
<400>	26		
	tccgggatct cat		13
<210>	27		
<211>	13		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成寡核苷酸		
<400>	27		
	tgccacagag act		13
<210>	28		
<211>	13		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成寡核苷酸		
<400>	28		
	atgccacaga gac		13
<210>	29		
<211>	13		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成寡核苷酸		
<400>	29		
	accatgccac aga		13
<210>	30		
<211>	13		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成寡核苷酸		
<400>	30		
	gtgttcccaa acc		13
<210>	31		
<211>	13		
<212>	DNA		

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	31	
	ccccatacag ctc	13
<210>	32	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	32	
	gccccatac agc	13
<210>	33	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	33	
	accacagccc cca	13
<210>	34	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	34	
	agacaccaca gcc	13
<210>	35	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	35	
	agtgttcctt gtc	13
<210>	36	

<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	36	
	gagtgttcct tgt	13
<210>	37	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	37	
	cagggcaacg tca	13
<210>	38	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	38	
	tcagggcaac gtc	13
<210>	39	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	39	
	gatcagggca acg	13
<210>	40	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	40	
	tgatcagggc aac	13

<210> 41  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 41  
 gcttgatcag ggc 13

<210> 42  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 42  
 gagcttgatc agg 13

<210> 43  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 43  
 ctgtgcaggg agc 13

<210> 44  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 44  
 cccattcatt gat 13

<210> 45  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 45

aaggggCCGC caG	13
<210> 46	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 46	
caaggggCCG cca	13
<210> 47	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 47	
ctatcaaggg gCC	13
<210> 48	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 48	
ctactcccca gct	13
<210> 49	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 49	
aagtctcggg cgt	13
<210> 50	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	

<400> 50 gtgaaagtct cgg	13
<210> 51 <211> 13 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 51 cagggcagca ctt	13
<210> 52 <211> 13 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 52 ccttcagcca ggg	13
<210> 53 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 53 tagagatcaa agg	13
<210> 54 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 54 agagatcaaa ggc	13
<210> 55 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 55 agatcaaagg cgg	13
<210> 56 <211> 13	

<212> DNA  
<213> 智人

<400> 56  
gatcaaaggc ggc

13

<210> 57  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 智人

<400> 57  
tcaaaggcgg ctc

13

<210> 58  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 智人

<400> 58  
cggggtcctg gag

13

<210> 59  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 智人

<400> 59  
ggggtcctgg agc

13

<210> 60  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 智人

<400> 60  
aggcagagtg cag

13

<210> 61  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 智人

<400> 61  
ctgctatgac ggt

13

<210> 62  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 智人

<400> 62

cggggctctg cca 13

<210> 63  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 63  
 cgcacctgcc aag 13

<210> 64  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 64  
 acaaggaagg tgg 13

<210> 65  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 65  
 aaggtgggca gcc 13

<210> 66  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 66  
 acagcattgg ggc 13

<210> 67  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 67  
 gcaacttcac agg 13

<210> 68  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 68  
 atgcagactg ggt 13

<210> 69

<211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 69  
 tgcagactgg gtc 13

<210> 70  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 70  
 gcagactggg tca 13

<210> 71  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 71  
 cagactgggt cac 13

<210> 72  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 72  
 agactgggtc acg 13

<210> 73  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 73  
 ctgggtcacg aag 13

<210> 74  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 74  
 ttgcacaaca tgg 13

<210> 75  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 75 tgcacaacat ggg	13
<210> 76 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 76 gggcgaggac cca	13
<210> 77 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 77 atgagatccg gga	13
<210> 78 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 78 agtctctgtg gca	13
<210> 79 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 79 gtctctgtgg cat	13
<210> 80 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 80 tctgtggcat ggt	13
<210> 81 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 81 ggtttgggaa cac	13

<210> 82  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 82  
 gagctgtatg ggg

13

<210> 83  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 83  
 gctgtatggg ggc

13

<210> 84  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 84  
 tgggggctgt ggt

13

<210> 85  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 85  
 ggctgtggtg tot

13

<210> 86  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 86  
 gacaaggaac act

13

<210> 87  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 87  
 acaaggaaca ctc

13

<210> 88  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 88 tgacgttgcc ctg	13
<210> 89 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 89 gacgttgccc tga	13
<210> 90 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 90 cgttgccctg atc	13
<210> 91 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 91 gttgccctga tca	13
<210> 92 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 92 gccctgatca agc	13
<210> 93 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 93 cctgatcaag ctc	13
<210> 94 <211> 13 <212> DNA <213> 智人	
<400> 94 gctccctgca cag	13

<210> 95  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 95  
 atcaagaatg ggg

13

<210> 96  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 96  
 ctggcggccc ctt

13

<210> 97  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 97  
 tggcggcccc ttg

13

<210> 98  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 98  
 ggccccttga tag

13

<210> 99  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 99  
 agctggggag tag

13

<210> 100  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 100  
 acgcccgaga ctt

13

<210> 101  
 <211> 13  
 <212> DNA

<213> 智人

<400> 101  
ccgagacttt cac

13

<210> 102

<211> 13

<212> DNA

<213> 智人

<400> 102  
aagtgctgcc ctg

13

<210> 103

<211> 13

<212> DNA

<213> 智人

<400> 103  
ccctggctga agg

13

<210> 104

<211> 13

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (1).. (1)

<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 未歸類特徵

<222> (1).. (13)

<223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (2).. (2)

<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (11).. (11)

<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 104  
 cctttgatct cta

13

<210> 105  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶：2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶：2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 105

gcctttgatc tct

13

&lt;210&gt; 106

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 修飾鹼基

&lt;222&gt; (1).. (1)

&lt;223&gt; 5-甲基胞嘧啶：2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 未歸類特徵

&lt;222&gt; (1).. (13)

&lt;223&gt; 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 修飾鹼基

&lt;222&gt; (2).. (2)

&lt;223&gt; 5-甲基胞嘧啶：2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 修飾鹼基

&lt;222&gt; (11).. (11)

&lt;223&gt; 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 修飾鹼基

&lt;222&gt; (12).. (12)

&lt;223&gt; 5-甲基胞嘧啶：2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 修飾鹼基

&lt;222&gt; (13).. (13)

&lt;223&gt; 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

&lt;400&gt; 106

ccgcctttga tct

13

&lt;210&gt; 107

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 107  
 gccgcctttg atc

13

<210> 108  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸；結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵

- <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結
- <220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <400> 108  
 gagccgcctt tga
- <210> 109  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列
- <220>  
 <223> 合成寡核苷酸；結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸
- <220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結
- <220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

13

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 109  
 ctccaggacc cgg

13

<210> 110  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸；結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基

<222> (13).. (13)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 110  
 gctccaggac ccc

13

<210> 111  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鏈結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 111  
 ctgcactctg cct

13

<210> 112  
 <211> 13

- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

- <220>
- <221> 修飾鹼基
- <222> (1).. (1)
- <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

- <220>
- <221> 未歸類特徵
- <222> (1).. (13)
- <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

- <220>
- <221> 修飾鹼基
- <222> (2).. (2)
- <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

- <220>
- <221> 修飾鹼基
- <222> (11).. (11)
- <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

- <220>
- <221> 修飾鹼基
- <222> (12).. (12)
- <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

- <220>
- <221> 修飾鹼基
- <222> (13).. (13)
- <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 112  
accgtcatag cag

13

- <210> 113
- <211> 13
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

- <220>
- <221> 修飾鹼基

<222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 113  
 tggcagagcc ccg

13

<210> 114  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基

<222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶：2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 114  
 cttggcaggt gcg

13

<210> 115  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶：2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鏈結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶：2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基

<222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 115  
 ccaccttcct tgt

13

<210> 116  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶：2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 116  
 ggctgcccac ctt

13

<210> 117  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (1).. (1)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 未歸類特徵

<222> (1).. (13)

<223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (2).. (2)

<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (11).. (11)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (12).. (12)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (13).. (13)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 117

gccccaatgc tgt

13

<210> 118

<211> 13

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 118  
 cctgtgaagt tgc

13

<210> 119  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>

<221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 119  
 acccagtctg cat

13

<210> 120  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸；結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基

<222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 120  
 gaccagttct gca

13

<210> 121  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 121  
 tgaccagttc tgc

13

<210> 122  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 122  
 gtagaccagt ctg

13

<210> 123  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 123  
 ogtgaccag tct

13

<210> 124  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 124  
 cttcgtgacc cag

13

<210> 125  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 125  
 ccatgttg caa

13

<210> 126  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 126  
cccatgttgt gca

13

<210> 127  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
<221> 修飾鹼基  
<222> (1).. (1)  
<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
<221> 未歸類特徵  
<222> (1).. (13)  
<223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
<221> 修飾鹼基  
<222> (2).. (2)  
<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
<221> 修飾鹼基  
<222> (11).. (11)  
<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
<221> 修飾鹼基  
<222> (12).. (12)  
<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
<221> 修飾鹼基  
<222> (13).. (13)  
<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 127  
tgggtccccg ccc

13

<210> 128  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶：2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶：2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 128  
 tcccggatct cat

13

<210> 129  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 129  
 tgccacagag act

13

<210> 130  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基

<222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶：2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 130  
 atgccacaga gac

13

<210> 131  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶：2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 131  
accatgccac aga

13

<210> 132  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
<221> 修飾鹼基  
<222> (1).. (1)  
<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
<221> 未歸類特徵  
<222> (1).. (13)  
<223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鏈結

<220>  
<221> 修飾鹼基  
<222> (2).. (2)  
<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
<221> 修飾鹼基  
<222> (11).. (11)  
<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
<221> 修飾鹼基  
<222> (12).. (12)  
<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
<221> 修飾鹼基  
<222> (13).. (13)  
<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 132  
gtgttcccaa acc

13

<210> 133  
<211> 13  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 133  
 cccatacag ctc

13

<210> 134  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)

- <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <220>
- <221> 未歸類特徵
- <222> (1).. (13)
- <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結
- <220>
- <221> 修飾鹼基
- <222> (2).. (2)
- <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <220>
- <221> 修飾鹼基
- <222> (11).. (11)
- <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <220>
- <221> 修飾鹼基
- <222> (12).. (12)
- <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <220>
- <221> 修飾鹼基
- <222> (13).. (13)
- <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 134  
gccccatag agc

13

- <210> 135
- <211> 13
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成寡核苷酸；結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

- <220>
- <221> 修飾鹼基
- <222> (1).. (1)
- <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

- <220>
- <221> 未歸類特徵
- <222> (1).. (13)
- <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

- <220>
- <221> 修飾鹼基
- <222> (2).. (2)
- <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 135  
 accacagccc cca

13

<210> 136  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 136  
 agacaccaca gcc

13

<210> 137  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 137  
 agtgttcctt gtc

13

<210> 138  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (1).. (1)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 未歸類特徵

<222> (1).. (13)

<223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (2).. (2)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (11).. (11)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (12).. (12)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (13).. (13)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 138

gagtgttcct tgt

13

<210> 139

<211> 13

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

- <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結
- <220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <400> 139  
 cagggcaacg tca
- <210> 140  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列
- <220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸
- <220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸
- <220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結
- <220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)

<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (11).. (11)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (12).. (12)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (13).. (13)

<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 140

tcagggcaac gtc

13

<210> 141

<211> 13

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (1).. (1)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 未歸類特徵

<222> (1).. (13)

<223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (2).. (2)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (11).. (11)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (12).. (12)

<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 141  
 gatcagggca acg

13

<210> 142  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸；結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 142  
 tgatcagggc aac

13

<210> 143

<211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (1).. (1)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 未歸類特徵

<222> (1).. (13)

<223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (2).. (2)

<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (11).. (11)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (12).. (12)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (13).. (13)

<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 143

gcttgatcag ggc

13

<210> 144

<211> 13

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 144  
 gagcttgatc agg

13

<210> 145  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (11).. (11)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (12).. (12)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (13).. (13)

<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 145

ctgtgcaggg agc

13

<210> 146

<211> 13

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (1).. (1)

<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 未歸類特徵

<222> (1).. (13)

<223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (2).. (2)

<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (11).. (11)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (12).. (12)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (13).. (13)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 146

ccccattctt gat

13

<210> 147

<211> 13

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (1).. (1)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 未歸類特徵

<222> (1).. (13)

<223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (2).. (2)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (11).. (11)

<223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (12).. (12)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>

<221> 修飾鹼基

<222> (13).. (13)

<223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 147

aaggggccgc cag

13

<210> 148

<211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 148  
 caaggggccg cca

13

<210> 149  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 149  
 ctatcaaggg gcc

13

<210> 150  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 150  
 ctactcccca gct

13

<210> 151  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 151  
 aagtctcggg cgt

13

<210> 152  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子；核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 152  
 gtgaaagtct cgg

13

<210> 153  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 153  
 cagggcagca ctt

13

<210> 154  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸：結合DNA/RNA分子：核苷酸3至10為脫氧核糖核苷酸，其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 154  
 cottcagcca ggg

13

<210> 155  
 <211> 13  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成寡核苷酸；結合DNA/RNA分子；核苷酸4至10為脫氧核糖核苷酸-其餘核苷酸為核糖核苷酸

<220>  
 <221> 未歸類特徵  
 <222> (1).. (13)  
 <223> 硫代磷酸酯-核苷酸間鍵結

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (1).. (1)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (2).. (2)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (3).. (3)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (11).. (11)  
 <223> 5-甲基胞嘧啶；2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (12).. (12)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<220>  
 <221> 修飾鹼基  
 <222> (13).. (13)  
 <223> 2'-O,4'-C-亞甲基連接雙環核苷酸

<400> 155  
 ccatgttgtg caa

13

## 【發明申請專利範圍】

### 【第1項】

一種鹼基長度8~80之反義寡核苷酸，其係抑制補體B因子之表現者，並且能夠於嚴格之條件下與包含序列編號53~103中之任一個所表示之靶鹼基序列的核酸進行雜交。

### 【第2項】

一種鹼基長度8~80之反義寡核苷酸，其係抑制補體B因子之表現者，並且含有序列編號2~52中之任一個所表示之反義鹼基序列之連續之至少8個鹼基。

### 【第3項】

一種鹼基長度8~80之反義寡核苷酸，其含有與序列編號53~103中之任一個所表示之鹼基序列互補之鹼基序列。

### 【第4項】

如請求項3之反義寡核苷酸，其包含序列編號2~52中之任一個所表示之鹼基序列。

### 【第5項】

如請求項4之反義寡核苷酸，其含有於序列編號2~52中之任一個所表示之鹼基序列中有1個乃至複數個鹼基經缺失、取代、插入或附加之序列。

### 【第6項】

一種反義寡核苷酸，其包含序列編號2~52中之任一個所表示之鹼基序列。

### 【第7項】

如請求項1至6中任一項之反義寡核苷酸，其中5'末端附近及/或3'末端附近由糖部修飾核苷酸所構成。

**【第8項】**

一種反義寡核苷酸，其包含序列編號104～154及155中之任一個所表示之核苷酸序列。

**【第9項】**

一種反義寡核苷酸，其包含序列編號118、125、150及155中之任一個所表示之核苷酸序列。

**【第10項】**

如請求項1至9中任一項之反義寡核苷酸，其含有配位子。

**【第11項】**

一種醫藥組合物，其含有如請求項1至10中任一項之反義寡核苷酸。

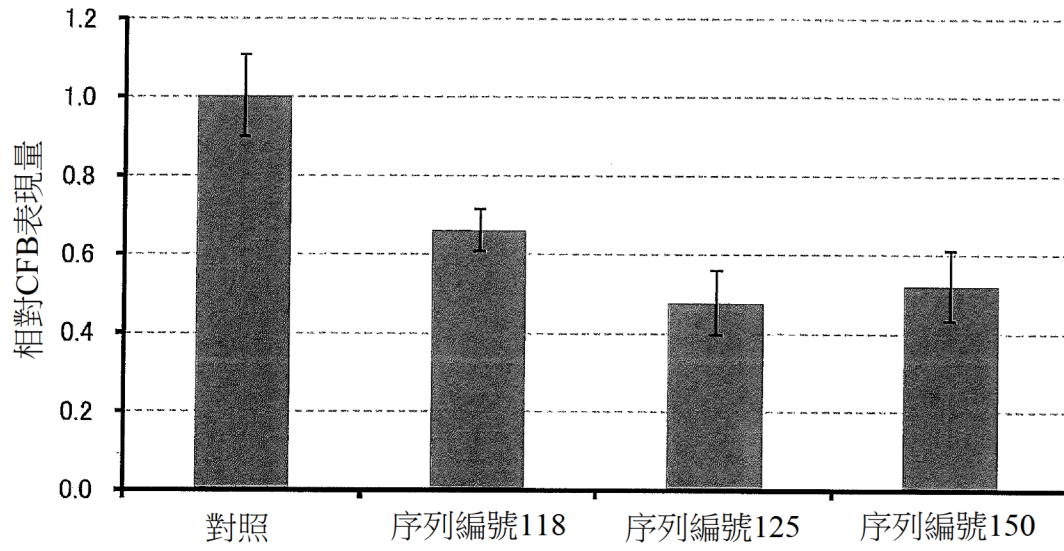
**【第12項】**

一種治療由補體旁路途徑之異常所介導之障礙之方法，其包括將治療上有效量之如請求項1至10中任一項之反義寡核苷酸或如請求項11之醫藥組合物投予需要此種治療之人之步驟。

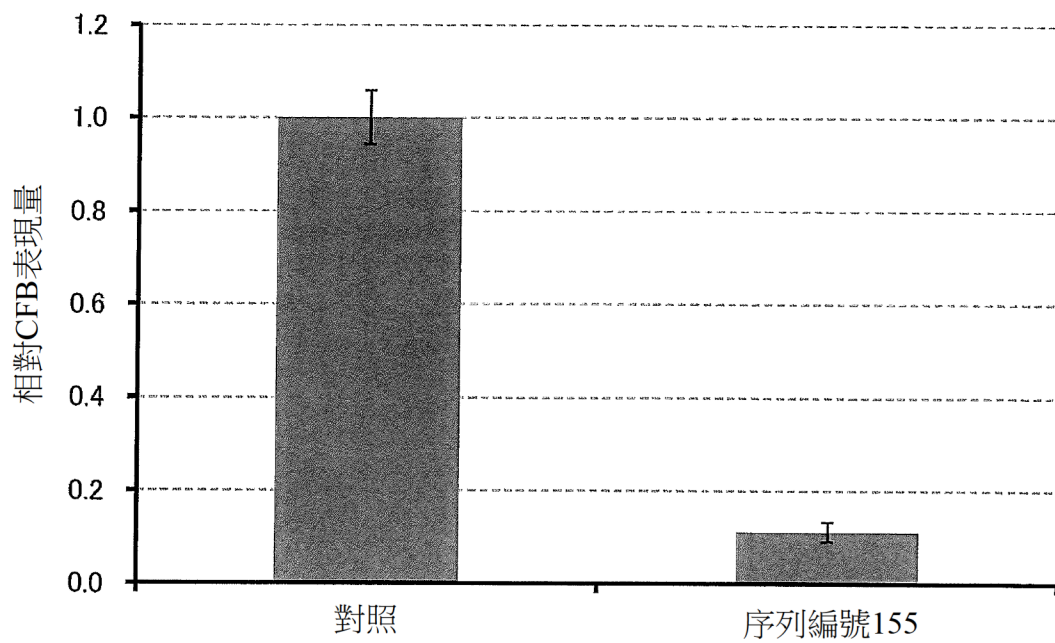
**【第13項】**

如請求項12之方法，其中上述障礙係非典型溶血性尿毒症症候群、陣發性夜間血紅素尿症、老年性黃斑變性症、膜性增殖性腎小球腎炎、C3腎炎、膜性腎病、急進性腎小球腎炎(RPGN)、急性腎損傷(AKI)、哮喘、或自體免疫疾病。

## 【發明圖式】



【圖1】



【圖2】