(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7655971号
(P7655971)

(45)発行日　令和7年4月2日(2025.4.2)

(24)登録日　令和7年3月25日(2025.3.25)

(51)国際特許分類		FI		
C12N 15/113 (2010.01)		C12N	15/113	Z ZNA
C12N 15/63 (2006.01)		C12N	15/63	Z
C12N 1/15 (2006.01)		C12N	1/15	
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19	
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21	

請求項の数　11　（全146頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-106970(P2023-106970)
(22)出願日　令和5年6月29日(2023.6.29)
(62)分割の表示　特願2021-183788(P2021-183788)の分割
原出願日　平成27年12月28日(2015.12.28)
(65)公開番号　特開2023-123743(P2023-123743A)
(43)公開日　令和5年9月5日(2023.9.5)
審査請求日　令和5年7月21日(2023.7.21)
(31)優先権主張番号　62/184,239
(32)優先日　平成27年6月24日(2015.6.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/266,664
(32)優先日　平成27年12月13日(2015.12.13)
最終頁に続く

(73)特許権者　000003964
日東電工株式会社
大阪府茨木市下穂積１丁目１番２号
(74)代理人　110002572
弁理士法人平木国際特許事務所
(72)発明者　イン，ウェンビン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 オーシャンサイド ビアデルモンティ５０１
(72)発明者　味呑 憲二郎
大阪府茨木市下穂積１丁目１番２号 日東電工株式会社内
(72)発明者　ハーボース，イェンス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 カールスバッド ラピスロード２４３２
(72)発明者　高橋 博一
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＧＳＴ－π遺伝子を調節するためのＲＮＡ干渉剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

センス鎖及びアンチセンス鎖を含むGST-πの発現を阻害する核酸分子であって、

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖で形成される二重鎖領域を有し、

前記二重鎖領域における前記アンチセンス鎖はCAGGGUCUCAAAAGGCUUC（５’～３’）のヌクレオチド配列又は修飾を有する当該ヌクレオチド鎖を含み、

前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖で形成される二重鎖領域は、30塩基以下のヌクレオチド長であり、

前記センス鎖の少なくとも一部は前記アンチセンス鎖の少なくとも一部に相補的である、核酸分子。

【請求項２】

前記二重鎖領域を形成する前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖の少なくとも一方は、５’末端及び/又は３’末端に長さが1～8ヌクレオチド長の一本鎖領域からなるオーバーハングを有する、請求項１記載の核酸分子。

【請求項３】

前記修飾が、２’-デオキシヌクレオチド、２’-O-アルキル置換ヌクレオチド、２’-デオキシ-２’-フルオロ置換ヌクレオチド、ホスホロチオエートヌクレオチド、ロックドヌクレオチド又はそれらの任意の組み合わせである、請求項１または２記載の核酸分子。

【請求項４】

前記アンチセンス鎖が複数の位置にデオキシヌクレオチドを有し、前記複数の位置が前

記CAGGGUCUCAAAAGGCUUC（５’～３’）における以下のうちの1つである、請求項１～３のいずれか１項に記載の核酸分子。
５’末端からの位置4、6及び8のそれぞれ;
５’末端からの位置3、5及び7のそれぞれ;
５’末端からの位置1、3、5及び7のそれぞれ;
５’末端からの位置3～8のそれぞれ;又は
５’末端からの位置5～8のそれぞれ
【請求項５】
前記二重鎖領域内に1つ以上の2'-デオキシ-2'-フルオロ置換ヌクレオチドを有する、請求項１～４のいずれか１項に記載の核酸分子。
【請求項６】
前記アンチセンス鎖が、下記表から選ばれるいずれか１つのヌクレオチド配列を含む、請求項１に記載の核酸分子。
【表１】

アンチセンス鎖 (5'-->3')
CAGGGUCUCAAAAGGCUUC
cagggucuCAAAAGGCUUC
CagggucuCAAAAGGCUUC
CAgggucuCAAAAGGCUUC
CAGggucuCAAAAGGCUUC
CAGGgucuCAAAAGGCUUC
cAgGgUcUCAAAAGGCUUC
CAgGgUcUCAAAAGGCUUC
CaGgGuCuCAAAAGGCUUC
CAGgGuCuCAAAAGGCUUC
CagggucuCAAAAGGCUUC

ここで、表中の大文字のA、G、C及びUはそれぞれリボA、リボG、リボC及びリボUを意味し、小文字a、u、g、c及びtはそれぞれ2'-デオキシ-A、2'-デオキシ-U、2'-デオキシ-G、2'-デオキシ-C及びデオキシチミジンを意味し、下線は2'-OMe置換体を意味する
【請求項７】
前記アンチセンス鎖が、下記表の1)～12)から選ばれるいずれか１つのヌクレオチド配列を含む、請求項１に記載の核酸分子。

【表２】

	ヌクレオチド配列 (5'-->3')
1)	CAGGGUCUCAAAAGGCUUCNN
2)	CAGGGUCUCAAAAGGCUUCUU
3)	cagggucuCAAAAGGCUUCUU
4)	CagggucuCAAAAGGCUUCUU
5)	CAgggucuCAAAAGGCUUCUU
6)	CAGggucuCAAAAGGCUUCUU
7)	CAGGgucuCAAAAGGCUUCUU
8)	cAgGgUcUCAAAAGGCUUCUU
9)	CAgGgUcUCAAAAGGCUUCUU
10)	CaGgGuCuCAAAAGGCUUCUU
11)	CAGgGuCuCAAAAGGCUUCUU
12)	CagggucuCAAAAGGCUUCUU

Nは、A、C、G、U、U、a、c、g、u、t、又は修飾ヌクレオチド、
逆方向（inverted）ヌクレオチド又は化学修飾ヌクレオチドである

ここで、表中の大文字のA、G、C及びUはそれぞれリボA、リボG、リボC及びリボUを意味し、小文字a、u、g、c及びtはそれぞれ2'-デオキシ-A、2'-デオキシ-U、2'-デオキシ-G、2'-デオキシ-C及びデオキシチミジンを意味し、下線は2'-OMe置換体を意味する

【請求項８】

請求項１～７いずれか１項記載の核酸分子及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項９】

前記担体が脂質分子又はリポソームを含む、請求項８記載の医薬組成物。

【請求項１０】

悪性腫瘍、癌、突然変異KRASを発現する細胞に起因する癌、肉腫及び癌腫から選ばれる少なくとも一種に対する治療のための請求項８または９記載の医薬組成物。

【請求項１１】

請求項１～７いずれか１項記載の核酸分子を含むベクター又は細胞。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、核酸を基礎とする分子からなる生物医薬品及び治療剤の分野に関する。より詳細には、本発明は、ヒトGST-πの発現を調節するためのRNA干渉（RNAi）を利用する化合物及び組成物並びにその使用に関する。

【０００２】

この出願は、100,000バイトのサイズであるND5123385WO_SL.txtと名付けられた2015年12月20日に作成されたASCIIファイルとして電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００３】

様々なヒト癌組織が、突然変異KRAS遺伝子の出現と相関することが見出されている。場合によっては、組織はまた、グルタチオンS-トランスフェラーゼPi（GST-π）発現レベルの上昇を示す(Miyanishiら、Gastroenterology, 2001, Vol. 121:865-874, 要約)。例えば、様々な消化器系悪性腫瘍を有する患者において、血清GST-πレベルの上昇が観察された（Niitsuら、Cancer、1989、Vol.63、No.2、pp.317-323、要約）。

【０００４】

GST-πは、疎水性化合物と還元型グルタチオンを有する求電子性化合物との結合を触媒することで解毒の役割を果たす酵素のGSTファミリーのメンバーである。GST-π発現は、インビトロでsiRNAにより減少させることができる（Niitsuら、US 2014/0315975 A1）。

しかし、不十分な活性、オフターゲット効果、血清安定性の欠如及びインビボの効力又は効果の欠如といった、既存のsiRNA剤には多くの欠点がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

癌に関連する遺伝子の発現を調節するための組成物及び方法が緊急に必要とされている。特に、GST-π発現の阻害に基づく治療剤には、オフターゲット効果を減少させることができる非常に強力で安定なsiRNA配列及び構造が必要とされている。

【０００６】

悪性腫瘍などの疾患の治療に使用される、GST-π発現を調節するためのsiRNA配列、化合物及び構造が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本発明は、RNA干渉を用いてヒトGST-πの発現を調節するための化合物、組成物及び方法に関する。

【０００８】

いくつかの実施形態では、本発明は、GST-πのRNA干渉遺伝子サイレンシングのための分子を提供する。

【０００９】

さらなる実施形態において、本発明の構造、分子及び組成物は、悪性腫瘍を含む、GST-πに関連する疾患を予防又は治療するための方法、又はGST-πに関連する状態又は障害の症状を改善するための方法において使用することができる。

【００１０】

本発明の実施形態は以下を包含する：

センス鎖及びアンチセンス鎖を含むGST-πの発現を阻害するための核酸分子であって、前記鎖が二重鎖領域を形成する核酸分子。当該核酸分子は、GST-πの発現を阻害するためのsiRNA分子であってよく、修飾又は化学的修飾された1つ以上のヌクレオチドを含むことができる。

【００１１】

いくつかの実施形態において、GST-πの発現を阻害するための核酸siRNA分子は、2'-デオキシヌクレオチド、2'-O-アルキル置換ヌクレオチド、2'-デオキシ-2'-フルオロ置換ヌクレオチド、又はそれらの任意の組み合わせを含んでいてもよい。特定の実施形態では、2'-デオキシヌクレオチドは、siRNA分子のシード領域に存在していてもよい。特定の態様では、GST-πの発現を阻害するsiRNA分子は、アンチセンス鎖の複数の位置にデオキシヌクレオチドを有することができる。

【００１２】

本発明の核酸分子は、300pM未満のIC50を有し、GST-πmRNA発現を有利に阻害することができる。特定の実施形態では、核酸分子は、分子の単回投与時に、インビボでGST-πmR

NAの発現レベルを少なくとも25%にまで阻害することができる。いくつかの実施形態では、核酸分子は、パッセンジャー鎖オフターゲット活性を低下させるか、又は少なくとも50倍、又は少なくとも100倍減少させることができる。

【００１３】

本発明の実施形態は、siRNA分子及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を更に提供する。いくつかの実施形態では、担体は、脂質分子又はリポソームとすることができる。本発明は、核酸分子を含むベクター又は細胞を含む。

【００１４】

また、本発明は、siRNAを含有する組成物を必要な被験体に投与する工程による、GST-π発現に関連する疾患を治療する方法を企図している。ここで、疾患は、悪性腫瘍、癌、突然変異KRASを発現する細胞に起因する癌、肉腫又は癌腫を含む。

【図面の簡単な説明】

【００１５】

【図１】図1は、GST-πを標的とする本発明のsiRNAがインビボにおいて同所性肺癌腫瘍を著しく減少させたことを示している。GST-πsiRNAを、A549同所性肺癌腫瘍を提示する無胸腺ヌードマウスに2mg/kgの用量でリポソーム製剤として投与した。最終原発腫瘍重量は、処置群及びビヒクル対照群の剖検時に測定した。GST-πsiRNAは、この6週間の研究において肺癌腫瘍の阻害に対して有意な効力を示した。図1に示すように、43日後、GST-πsiRNAは著しく有利な腫瘍阻害を示し、最終原発腫瘍平均重量は対照と比較して2.8倍有意に減少した。

【図２】図2は、GST-πsiRNAについてインビボにおける腫瘍阻害効力を示している。A549細胞を用いた癌異種移植モデルを、0.75mg/kgで比較的低用量のsiRNAで使用した。GST-πsiRNAは、数日以内に有利な腫瘍阻害を示した。36日後、GST-πsiRNAは著しく有利な腫瘍阻害を示し、最終腫瘍平均体積は対照と比較して約2倍有意に減少した。

【図３】図3は、図2のエンドポイントにおけるGST-πsiRNAのインビボでの腫瘍阻害効力を示している。GST-πsiRNAは、平均腫瘍重量が2倍以上減少するといった有利な腫瘍阻害を示した。

【図４】図4は、本発明のGST-πsiRNAがインビトロにおいてアポトーシスにより癌細胞死を大幅に増加させたことを示している。GST-πsiRNAは、細胞生存率の低下に関連するアポトーシスのバイオマーカーであるPUMAのアップレギュレーションを引き起こした。図4に示すように、PUMAの発現は、GST-πsiRNAのトランスフェクションの2～6日後に大きく増加した。

【図５】図5は、本発明のGST-πsiRNAがA549異種移植片腫瘍に対するインビボにおけるノックダウン効果を呈することを示している。GST-πmRNAの用量依存的ノックダウンが、胸腺欠損ヌード（nu/nu）雌マウス（Charles River）において、GST-πを標的とするsiRNAを用いることで観察された。図5に示すように、4mg/kgの用量では、注入後24時間でGST-πmRNAにおいて約40%の有意な減少が検出された。

【図６】図6は、本発明のGST-πsiRNAがin vivoで膵臓癌異種移植片腫瘍を阻害したことを示している。GST-πsiRNAは、6～8週齢の胸腺欠損ヌード雌マウスの膵臓癌異種移植片腫瘍にリポソーム製剤で投与した場合、インビボで遺伝子サイレンシング効力をもたらした。図6に示すように、用量応答は、GST-πを標的とするsiRNAの0.375mg/kg～3mg/kgの範囲の用量で得られた。GST-πsiRNAは投与後数日以内に有利な腫瘍阻害を示し、腫瘍体積はエンドポイントで約2倍減少した。

【図７】図7は、本発明のGST-πsiRNAにおける血清安定性が増加したことを示している。図7に示すように、GST-πsiRNAのセンス鎖（図7、上部）及びアンチセンス鎖（図7、下部）の血清中の半減期（$t_{1/2}$）は約100分であった。

【図８】図8は、血漿中において、本発明のGST-πsiRNAが製剤として安定性が向上したことを示している。図8は、50%ヒト血清中のGST-πsiRNAのリポソーム製剤のPBS中でのインキュベーション及び様々な時点での残存するsiRNAの検出を示している。図8に示すように、GST-πsiRNAの製剤の血漿中半減期（$t_{1/2}$）は100時間より有意に長かった。

【図９】図9は、GST-πsiRNAのガイド鎖のインビトロノックダウンを示す。図9に示すように、GST-πsiRNAのガイド鎖ノックダウンは、効果を示さないスクランブル配列を有する対照と比較して、ほぼ指数関数的であった。
【図１０】図10は、図9のGST-πsiRNAにおけるパッセンジャー鎖についてのインビトロノックダウンを示している。図10に示すように、GST-πsiRNAについてパッセンジャー鎖のオフターゲットノックダウンは緩やかに低減しており、本質的に効果が無いことを示している。
【図１１】図11は、いくつかの高活性GST-πsiRNAのガイド鎖についてインビトロノックダウンを示している。図11に示すように、GST-πsiRNAのガイド鎖ノックダウン活性はほぼ指数関数的であった。
【図１２】図12は、図11のGST-πsiRNAのパッセンジャー鎖についてインビトロノックダウンを示している。図12に示すように、GST-πsiRNAのパッセンジャー鎖のオフターゲットノックダウン活性は、約500pM未満に有意に低下した。
【図１３】図13は、高活性GST-πsiRNAのガイド鎖についてのインビトロノックダウンを示している。図13に示すように、GST-πsiRNAのガイド鎖ノックダウン活性はほぼ指数関数的であった。
【図１４】図14は、図13のGST-πsiRNAのパッセンジャー鎖についてのインビトロノックダウンを示している。図14に示すように、GST-πsiRNAのパッセンジャー鎖のオフターゲットノックダウン活性は有意に減少した。
【発明を実施するための形態】
【００１６】
本発明は、GST-πの発現を調節するための核酸に基づく治療剤のための化合物、組成物及び方法に関する。
【００１７】
いくつかの実施形態において、本発明は、RNA干渉において活性な分子、並びにGST-πの発現をサイレンシングすることができる構造及び組成物を提供する。
【００１８】
本開示の構造及び組成物は、悪性腫瘍などの様々な疾患の予防又は治療に使用することができる。
【００１９】
さらなる実施形態では、本発明は、本発明の1つ以上の治療用RNAi分子の送達及び摂取のための組成物、並びにその使用方法を提供する。本発明のRNAベースの組成物は、癌とった悪性腫瘍を予防又は治療するための方法において使用することができる。
【００２０】
本発明の治療用組成物は、RNA干渉において活性である核酸分子を含む。治療用核酸分子は、遺伝子サイレンシングのためにGSTP1（GST-π）を標的とすることができる。
【００２１】
様々な実施形態において、本発明は、低分子干渉RNA（siRNA）として活性であり、GST-
π遺伝子発現を調節又はサイレンシングできる一連の分子を提供する。
【００２２】
本発明のsiRNAは、悪性腫瘍を予防又は治療するために使用することができる。
【００２３】
本発明の実施形態はさらに、悪性腫瘍の予防又は治療を必要とする被験体に対して、本発明のsiRNAを送達するためのビヒクル、製剤又は脂質ナノ粒子製剤を提供する。本発明はさらに、siRNAを治療剤として哺乳動物に投与する方法を企図している。
【００２４】
本発明の治療分子及び組成物は、必要とする被験体に化合物又は組成物を投与することによって、GST-π関連疾患の予防又は治療を目的とするRNA干渉に使用することができる。

【００２５】
本発明の方法は、悪性腫瘍を予防又は治療するための本発明の化合物を利用することができる。
【００２６】
いくつかの態様において、悪性腫瘍は、種々の疾患、例えば、GST-πを高発現する癌、突然変異KRASを発現する細胞に起因する癌、肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、リンパ管肉腫、滑膜肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫及び癌腫等に存在することができる。
【００２７】
特定の態様では、本発明の方法は、悪性腫瘍及び任意の器官における癌に対する予防又は治療に本発明の化合物を利用する。これには、例えば、脳腫瘍、頭頸部癌、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、大腸癌、肝臓癌、膵臓癌、胆嚢癌、胆管癌、腎臓癌、尿道癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣癌、子宮癌、卵巣癌、皮膚癌、白血病、悪性リンパ腫、上皮性悪性腫瘍及び非上皮性悪性腫瘍が含まれる。
【００２８】
特定の実施形態において、本発明の治療分子の組み合わせは、GST-π遺伝子発現をサイレンシング又は阻害するために使用することができる。
【００２９】
本発明は一連のRNAi分子を提供するが、各分子がポリヌクレオチドセンス鎖及びポリヌクレオチドアンチセンス鎖を有しており、分子の各鎖は15～30ヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖の15～30ヌクレオチドの連続領域は、GST-πをコードするmRNAの配列に
相補的であり、センス鎖の少なくとも一部はアンチセンス鎖の少なくとも一部に相補的であり、分子は15～30ヌクレオチド長の二重鎖領域を有している。
【００３０】
本発明のRNAi分子は、アンチセンス鎖の15～30ヌクレオチドの連続領域を有することが
でき、これはGST-πをコードするmRNAの配列に相補的であり、分子の二重鎖領域に位置し
ている。
【００３１】
いくつかの実施形態では、RNAi分子は、GST-πをコードするmRNAの配列に相補的な、ア
ンチセンス鎖の15～30ヌクレオチドの連続領域を有することができる。
【００３２】
本発明の実施形態は、悪性腫瘍の1つ以上の症状を予防、治療又は改善する方法、又は悪性腫瘍の進行するリスクを低下させる方法、又はそれを必要とする哺乳動物の悪性腫瘍の発症を遅延させる方法をさらに提供することができる。
【００３３】
<u>GST-π及び RNAi分子</u>
例示的な標的ヒトグルタチオンS-トランスフェラーゼ（ヒトGST-π）mRNAの核酸配列は
、GenBankアクセッション番号NM_000852.3（hGSTP1）に開示されており、986ヌクレオチ
ドの長さである。
【００３４】
当業者は、報告された配列が経時的に変化することがあり、それに応じて本明細書中の核酸分子に必要な変化を組み込むことができることを理解するであろう。
【００３５】
本発明の実施形態は、小核酸分子を用いたGST-π発現の遺伝子サイレンシングのための

組成物及び方法を提供することができる。核酸分子としては、RNA干渉（RNAi分子）、短鎖干渉RNA（siRNA）、二本鎖RNA（dsRNA）、マイクロRNA（miRNA）及び短鎖ヘアピンRNA
（shRNA）分子において活性な分子、並びにDNA指向性RNA（ddRNA）、Piwi相互作用RNA（p
iRNA）及び反復関連siRNA（rasiRNA）が挙げられる。そのような分子は、GST-π遺伝子発
現に対するRNA干渉を媒介することができる。

【００３６】

本明細書に開示される組成物及び方法はまた、被験体における様々な種類の悪性腫瘍の治療において使用することができる。

【００３７】

本発明の核酸分子及び方法は、GST-πをコードする遺伝子の発現をダウンレギュレートするために使用される。

【００３８】

本発明の組成物及び方法は、１以上の核酸分子を含むことができ、単独で或いは組み合わせて、GST-πタンパク質及び/又はGST-πタンパク質をコードする遺伝子、例えば、悪性腫瘍等の疾患、並びにGST-πに関連する状態又は疾病の維持及び/又は発症に関与するタンパク質及び/又はGST-πをコードする遺伝子の発現を調節又は制御することができる。

【００３９】

本発明の組成物及び方法は、GST-πの例示的な配列を参照して記載される。当業者は、本発明の様々な態様及び実施形態が、関連するGST-π遺伝子、配列、又はホモログ遺伝子及び転写変異体といった変異体、並びにGST-π遺伝子に関連する一塩基多型（SNP）を含む多型を対象とすることを理解するであろう。

【００４０】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物及び方法は、GST-pi遺伝子、例えばヒトGST-piの発現をダウンレギュレートする二本鎖短干渉核酸（siRNA）分子を提供することができる。

【００４１】

本発明のRNAi分子は、GST-πを標的とすることができ、及び、例えば相補的配列を用いて、又は非標準塩基対、例えばミスマッチ及び/又はウォブル塩基対を組み込むことによって更なる標的配列を提供できる任意の相同配列を標的とすることができる。

【００４２】

ミスマッチが同定される場合、非標準的な塩基対、例えば、ミスマッチ及び/又はウォブル塩基を用いて、2つ以上の遺伝子配列を標的とする核酸分子を生成することができる。

【００４３】

例えば、UU及びCC塩基対などの非標準塩基対を使用して、配列相同性を有する異なるGST-π標的のための配列を標的にできる核酸分子を生成できる。したがって、RNAi分子は、相同遺伝子間で保存されているヌクレオチド配列を標的とすることができ、単一のRNAi分子を用いて2つ以上の遺伝子の発現を阻害することができる。

【００４４】

いくつかの態様では、本発明の組成物及び方法は、GST-πmRNAに対して活性であるRNAi
分子を含み、RNAi分子はGST-π配列をコードする任意のmRNAに相補的な配列を含む。

【００４５】

いくつかの実施形態では、本開示のRNAi分子は、GST-πRNAに対して活性を有することができ、RNAi分子は、変異体GST-πをコードする配列を有するRNA、例えば、悪性腫瘍に

関連することが当該分野で公知の突然変異GST-pi遺伝子のRNAに相補的な配列を含んでいる。

【００４６】

さらなる実施形態では、本発明のRNAi分子は、GST-π遺伝子発現のサイレンシングを媒介することができるヌクレオチド配列を含むことができる。

【００４７】

GST-πの発現を阻害するための核酸分子は、センス鎖及びアンチセンス鎖を有することができ、ここで鎖は二重鎖領域を形成する。当該核酸分子は、当技術分野で知られているような修飾を含む、二重鎖領域内に修飾又は化学的修飾された1つ又は複数のヌクレオチドを有することができる。siRNAのオーバーハング内の任意のヌクレオチドもまた、修飾又は化学的修飾されていてもよい。

【００４８】

いくつかの実施形態では、修飾又は化学的修飾ヌクレオチドとしては、2'-デオキシヌクレオチドが好ましい。さらなる実施形態では、修飾又は化学的修飾ヌクレオチドには、2'-O-アルキル置換ヌクレオチド、2'-デオキシ-2'-フルオロ置換ヌクレオチド、ホスホロチオエートヌクレオチド、ロックドヌクレオチド又はそれらの任意の組み合わせが含まれる。

【００４９】

特定の実施形態では、複数の位置にデオキシヌクレオチドを含むアンチセンス鎖を有する構造が好ましい。当該複数の位置は以下の1つである。アンチセンス鎖の5’末端からの位置4、6及び8のそれぞれ；アンチセンス鎖の5’末端からの位置3、5及び7のそれぞれ；アンチセンス鎖の5’末端からの位置1、3、5及び7のそれぞれ；アンチセンス鎖の5’末端からの位置3～8のそれぞれ；及びアンチセンス鎖の5’末端から5～8位のそれぞれ。これらの構造のいずれも、二重鎖領域内に1つ以上の2'-デオキシ-2'-フルオロ置換ヌクレオチドと組み合わせることができる。

【００５０】

本発明の核酸分子は、約300pM未満、又は約200pM未満、又は約100pM未満、又は約50pM
未満の有利なIC50でGST-πmRNAの発現を阻害することができる。

【００５１】

さらに、核酸分子は、単回投与で、インビボにおいてGST-πmRNAの発現レベルを少なく
とも25%にまで阻害することができる。

【００５２】

本発明においては、本明細書に記載の1つ以上のsiRNAを薬学的に許容される担体と組み合わせて含むことができる医薬組成物が企図されている。当技術分野で公知の任意の適切な担体、脂質分子、ナノ粒子又はリポソーム（いずれもsiRNA分子を封入（カプセル化）できる）を使用することができる。

【００５３】

本発明は、GST-π発現に関連する疾患を治療するための方法を開示し、この方法は、必要とする被験体に1つ以上のsiRNAを含む組成物を投与することを含んでいる。治療される疾患は、とりわけ、悪性腫瘍、癌、突然変異KRASを発現する細胞に起因する癌、肉腫及び癌腫を含むことができる。

【００５４】

GST-πmRNAを標的とする本発明のRNAi分子の例を表1に示す。

【００５５】

【表１】

GST-πのRNAi分子配列

ID	Ref Pos	配列番号	センス鎖 (5'-->3') 配列番号 1～65	配列番号	アンチセンス鎖 (5'-->3') 配列番号 66～130
A1	652	1	UCCCAGAACCAGGGAGGCAtt	66	UGCCUCCCUGGUUCUGGGAca
A10	635	2	CUUUUGAGACCCUGCUGUCtt	67	GACAGCAGGGUCUCAAAAGgc
A11	649	3	CUGUCCCAGAACCAGGGAGtt	68	CUCCCUGGUUCUGGGACAGca
A12	650	4	UGUCCCAGAACCAGGGAGGtt	69	CCUCCCUGGUUCUGGGACAgc
A13	631	5	AAGCCUUUUGAGACCCUGCtt	70	GCAGGGUCUCAAAAGGCUUca
A14	638	6	UUGAGACCCUGCUGUCCCAtt	71	UGGGACAGCAGGGUCUCAAaa
A15	636	7	UUUUGAGACCCUGCUGUCCtt	72	GGACAGCAGGGUCUCAAAAgg
A16	640	8	GAGACCCUGCUGUCCCAGAtt	73	UCUGGGACAGCAGGGUCUCaa
A17	332	9	GCUGGAAGGAGGAGGUGGUtt	74	ACCACCUCCUCCUUCCAGCtc
A18	333	10	CUGGAAGGAGGAGGUGGUGtt	75	CACCACCUCCUCCUUCCAGct
A19	321	11	UCAGGGCCAGAGCUGGAAGtt	76	CUUCCAGCUCUGGCCCUGAtc
A2	639	12	UGAGACCCUGCUGUCCCAGtt	77	CUGGGACAGCAGGGUCUCAaa
A20	323	13	AGGGCCAGAGCUGGAAGGAtt	78	UCCUUCCAGCUCUGGCCCUga
A21	331	14	AGCUGGAAGGAGGAGGUGGtt	79	CCACCUCCUCCUUCCAGCUct
A22	641	15	AGACCCUGCUGUCCCAGAAtt	80	UUCUGGGACAGCAGGGUCUca
A23	330	16	GAGCUGGAAGGAGGAGGUGtt	81	CACCUCCUCCUUCCAGCUCtg
A25	647	17	UGCUGUCCCAGAACCAGGGtt	82	CCCUGGUUCUGGGACAGCAgg
A26	653	18	CCCAGAACCAGGGAGGCAAtt	83	UUGCCUCCCUGGUUCUGGGac
A3	654	19	CCAGAACCAGGGAGGCAAGtt	84	CUUGCCUCCCUGGUUCUGGga
A4	637	20	UUUGAGACCCUGCUGUCCCtt	85	GGGACAGCAGGGUCUCAAAag
A5	642	21	GACCCUGCUGUCCCAGAACtt	86	GUUCUGGGACAGCAGGGUCtc
A6	319	22	GAUCAGGGCCAGAGCUGGAtt	87	UCCAGCUCUGGCCCUGAUCtg
A7	632	23	AGCCUUUUGAGACCCUGCUtt	88	AGCAGGGUCUCAAAAGGCUtc
A8	633	24	GCCUUUUGAGACCCUGCUGtt	89	CAGCAGGGUCUCAAAAGGCtt
A9	634	25	CCUUUUGAGACCCUGCUGUtt	90	ACAGCAGGGUCUCAAAAGGct
AG7	632	26	CGCCUUUUGAGACCCUGCAtt	91	UGCAGGGUCUCAAAAGGCGtc
AK1	257	27	CCUACACCGUGGUCUAUUUtt	92	AAAUAGACCACGGUGUAGGgc
AK10	681	28	UGUGGGAGACCAGAUCUCCtt	93	GGAGAUCUGGUCUCCCACAat
AK11	901	29	GCGGGAGGCAGAGUUUGCCtt	94	GGCAAACUCUGCCUCCCGCtc
AK12	922	30	CCUUUCUCCAGGACCAAUAtt	95	UAUUGGUCCUGGAGAAAGGaa
AK13/A24	643	31	ACCCUGCUGUCCCAGAACCtt	96	GGUUCUGGGACAGCAGGGUct
AK2	267	32	GGUCUAUUUCCCAGUUCGAtt	97	UCGAACUGGGAAAUAGACCac
AK3	512	33	CCCUGGUGGACAUGGUGAAtt	98	UUCACCAUGUCCACCAGGGct

ID	Ref Pos	配列番号	センス鎖 (5'-->3') 配列番号 1～65	配列番号	アンチセンス鎖 (5'-->3') 配列番号 66～130
AK4	560	34	ACAUCUCCCUCAUCUACACtt	99	GUGUAGAUGAGGGAGAUGUat
AK5	593	35	GCAAGGAUGACUAUGUGAAtt	100	UUCACAUAGUCAUCCUUGCcc
AK6	698	36	CCUUCGCUGACUACAACCUtt	101	AGGUUGUAGUCAGCGAAGGag
AK7	313	37	CUGGCAGAUCAGGGCCAGAtt	102	UCUGGCCCUGAUCUGCCAGca
AK8	421	38	GACGGAGACCUCACCCUGUtt	103	ACAGGGUGAGGUCUCCGUCct
AK9	590	39	CGGGCAAGGAUGACUAUGUtt	104	ACAUAGUCAUCCUUGCCCGcc
AU10	635	40	CUUUUGAGACCCUGCUGUAtt	105	UACAGCAGGGUCUCAAAAGgc
AU23	330	41	GAGCUGGAAGGAGGAGGUAtt	106	UACCUCCUCCUUCCAGCUCtg
AU24	643	42	ACCCUGCUGUCCCAGAACAtt	107	UGUUCUGGGACAGCAGGGUct
AU25	648	43	UGCUGUCCCAGAACCAGGAtt	108	UCCUGGUUCUGGGACAGCAgg
AU7	632	44	AGCCUUUUGAGACCCUGCAtt	109	UGCAGGGUCUCAAAAGGCUtc
AU9	634	45	CCUUUUGAGACCCUGCUGAtt	110	UCAGCAGGGUCUCAAAAGGct
B1	629	46	UGAAGCCUUUUGAGACCCUtt	111	AGGGUCUCAAAAGGCUUCAgt
B10	627	47	ACUGAAGCCUUUUGAGACCtt	112	GGUCUCAAAAGGCUUCAGUtg
B11	596	48	AGGAUGACUAUGUGAAGGCtt	113	GCCUUCACAUAGUCAUCCUtg
B12	597	49	GGAUGACUAUGUGAAGGCAtt	114	UGCCUUCACAUAGUCAUCCtt
B13	598	50	GAUGACUAUGUGAAGGCACtt	115	GUGCCUUCACAUAGUCAUCct
B14	564	51	CUCCCUCAUCUACACCAACtt	116	GUUGGUGUAGAUGAGGGAGat
B2	630	52	GAAGCCUUUUGAGACCCUGtt	117	CAGGGUCUCAAAAGGCUUCag
B3	563	53	UCUCCCUCAUCUACACCAAtt	118	UUGGUGUAGAUGAGGGAGAtg
B4	567	54	CCUCAUCUACACCAACUAUtt	119	AUAGUUGGUGUAGAUGAGGga
B5	566	55	CCCUCAUCUACACCAACUAtt	120	UAGUUGGUGUAGAUGAGGGag
B6	625	56	CAACUGAAGCCUUUUGAGAtt	121	UCUCAAAAGGCUUCAGUUGcc
B7	626	57	AACUGAAGCCUUUUGAGACtt	122	GUCUCAAAAGGCUUCAGUUgc
B8	628	58	CUGAAGCCUUUUGAGACCCtt	123	GGGUCUCAAAAGGCUUCAGtt
B9	565	59	UCCCUCAUCUACACCAACUtt	124	AGUUGGUGUAGAUGAGGGAga
BG3	563	60	GCUCCCUCAUCUACACCAAtt	125	UUGGUGUAGAUGAGGGAGCtg
BU2	630	61	GAAGCCUUUUGAGACCCUAtt	126	UAGGGUCUCAAAAGGCUUCag
BU10	627	62	ACUGAAGCCUUUUGAGACAtt	127	UGUCUCAAAAGGCUUCAGUtg
BU14	565	63	CUCCCUCAUCUACACCAAAtt	128	UUUGGUGUAGAUGAGGGAGat
BU4	567	64	CCUCAUCUACACCAACUAAtt	129	UUAGUUGGUGUAGAUGAGGga
C1-934	934	65	ACCAAUAAAAUUUCUAAGAtt	130	UCUUAGAAAUUUUAUUGGUcc

【００５６】

表1の要点：大文字のA、G、C及びUはそれぞれリボA、リボG、リボC及びリボUを指す。

小文字a、u、g、c、tはそれぞれ2'-デオキシ-A、2'-デオキシ-U、2'-デオキシ-G、2'-デオキシ-C及びデオキシチミジンを意味する。

【００５７】

GST-πmRNAを標的とする本発明のRNAi分子の例を表2に示す。

【００５８】

【表２】

GST-πのRNAi分子配列

ID	配列番号	センス鎖 (5'-->3') 配列番号131～156	配列番号	アンチセンス鎖 (5'-->3') 配列番号157～182
BU2'	131	GAAGCCUUUUGAGACCCUANN	157	UAGGGUCUCAAAAGGCUUCNN
14	132	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	158	UAGGGUCUCAAAAGGCUUCUU
15	133	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	159	uagggucuCAAAAGGCUUCUU
16	134	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	160	UagggucuCAAAAGGCUUCUU
17	135	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	161	UAgggucuCAAAAGGCUUCUU
18	136	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	162	UAGggucuCAAAAGGCUUCUU
19	137	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	163	UAGGgucuCAAAAGGCUUCUU
20	138	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	164	uAgGgUcUCAAAAGGCUUCUU
21	139	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	165	UAgGgUcUCAAAAGGCUUCUU
22	140	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	166	UaGgGuCuCAAAAGGCUUCUU
23	141	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	167	UAGgGuCuCAAAAGGCUUCUU
24	142	GAAGCCUUUUGAGACCCUAtt	168	UagggucuCAAAAGGCUUCUU
25	143	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	169	UAGGGUCUCAAAAGGCUUCUU
26	144	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	170	fUAGGGUCUCAAAAGGCUUCUU
27	145	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	171	uAGGGUCUCAAAAGGCUUCUU
28	146	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	172	UsAGGGUCUCAAAAGGCUUCUU
29	147	GAAGCCUUUUGAGACCCUfAUU	173	fUAGGGUCUfCAAAAGGCfUUCUU
30	148	GAAGCCUUUUGAGfACCCUfAUU	174	fUAGGGUCUfCAfAfAAGGCfUUCUU
31	149	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	175	UAGGGUCUCAAAAGGCUUCUU
31'	150	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	176	fUAGGGUCUCAAAAGGCUUCUU
32	151	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	177	UAGGGUCUCAAAAGGCUUCUU
39	152	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	178	UAGgGuCuCAAAAGGCUUCUU
45	153	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	179	UAGgGuCuCAAAAGGCUUCUU
46	154	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	180	UAGgGuCuCAAAAGGCUUCUU
47	155	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	181	UAGgGuCuCAAAAGGCUUCUU
48	156	GAAGCCUUUUGAGACCCUAUU	182	fUAGgGuCuCAAAAGGCUUCUU

【００５９】

表2の要点：大文字のA、G、C及びUはそれぞれリボA、リボG、リボC及びリボUを意味する。小文字a、u、g、c、tはそれぞれ2'-デオキシ-A、2'-デオキシ-U、2'-デオキシ-G、2'-デオキシ-C及びデオキシチミジン(dT=T=t)を意味する。下線は、2'-OMe置換体を意味する、例えばU。小文字のfは、2'-デオキシ-2'-フルオロ置換を意味し、例えばfUは2'-デオキシ-2'-フルオロ-Uである。Nは、A、C、G、U、U、a、c、g、u、t、又は修飾ヌクレオチド、逆方向（inverted）ヌクレオチド又は化学修飾ヌクレオチドである。文字“ｓ”はホスホロチオエート結合を意味する。

【００６０】
GST-πmRNAを標的とする本発明のRNAi分子の例を表3に示す。
【００６１】
【表３】

GST-πのRNAi分子配列

ID	配列番号	センス鎖 (5'-->3') 配列番号 183～194	配列番号	アンチセンス鎖 (5'-->3') 配列番号 195～206
A9'	183	CCUUUUGAGACCCUGCUGUNN	195	ACAGCAGGGUCUCAAAAGGNN
1	184	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	196	AUAGUUGGUGUAGAUGAGGUU
2	185	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	197	auaguuggUGUAGAUGAGGUU
3	186	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	198	AuaguuggUGUAGAUGAGGUU
4	187	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	199	AUaguuggUGUAGAUGAGGUU
5	188	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	200	AUAguuggUGUAGAUGAGGUU
6	189	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	201	AUAGuuggUGUAGAUGAGGUU
7	190	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	202	aUaGuUgGUGUAGAUGAGGUU
8	191	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	203	AUaGuUgGUGUAGAUGAGGUU
9	192	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	204	AuAgUuGgUGUAGAUGAGGUU
10	193	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	205	AUAgUuGgUGUAGAUGAGGUU
11	194	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	206	AuaguuggUGUAGAUGAGGUU

【００６２】
表3の要点：大文字のA、G、C及びUはそれぞれリボA、リボG、リボC及びリボUを意味する。小文字a、u、g、c、tはそれぞれ2'-デオキシ-A、2'-デオキシ-U、2'-デオキシ-G、2'-デオキシ-C及びデオキシチミジン(dT=T=t)を意味する。下線は、2'-OMe置換体を意味する、例えばU。小文字のfは、2'-デオキシ-2'-フルオロ置換を意味し、例えばfUは2'-デオキシ-2'-フルオロ-Uである。Nは、A、C、G、U、U、a、c、g、u、t、又は修飾ヌクレオチド、逆方向（inverted）ヌクレオチド又は化学修飾ヌクレオチドである。
【００６３】
GST-πmRNAを標的とする本発明のRNAi分子の例を表4に示す。
【００６４】

【表４】

GST-πのRNAi分子配列

ID	配列番号	センス鎖 (5'-->3') 配列番号207～221	配列番号	アンチセンス鎖 (5'-->3') 配列番号222～236
B13'	207	GAUGACUAUGUGAAGGCACNN	222	GUGCCUUCACAUAGUCAUCNN
4	208	GGAUGACUAUGUGAAGGCAUU	223	UGCCUUCACAUAGUCAUCCUU
5	209	GGAUGACUAUGUGAAGGCAUU	224	ugccuucaCAUAGUCAUCCUU
6	210	GGAUGACUAUGUGAAGGCAUU	225	UgccuucaCAUAGUCAUCCUU
7	211	GGAUGACUAUGUGAAGGCAUU	226	UGccuucaCAUAGUCAUCCUU
8	212	GGAUGACUAUGUGAAGGCAUU	227	UGCcuucaCAUAGUCAUCCUU
9	213	GGAUGACUAUGUGAAGGCAUU	228	UGCCuucaCAUAGUCAUCCUU
10	214	GGAUGACUAUGUGAAGGCAUU	229	uGcCuUcACAUAGUCAUCCUU
11	215	GGAUGACUAUGUGAAGGCAUU	230	UGcCuUcACAUAGUCAUCCUU
12	216	GGAUGACUAUGUGAAGGCAUU	231	UgCcUuCaCAUAGUCAUCCUU
13	217	GGAUGACUAUGUGAAGGCAUU	232	UGCcUuCaCAUAGUCAUCCUU
14	218	GGAUGACUAUGUGAAGGCAUU	233	UgccuucaCAUAGUCAUCCUU
15	219	GGAUGACUAUfGUfGAAGGCAUU	234	UGCfCUUCACAUAGUCAUCCUU
17	220	GGAUGACUAUGUGAAGGCAUU	235	UGCCUUCACAUAGUCAUCCUU
18	221	GGAUGACUAUGUGAAGGCAUU	236	UGCCUUCACAUAGUCAUCCUU

【００６５】

表4の要点：大文字のA、G、C及びUはそれぞれリボA、リボG、リボC及びリボUを意味する。小文字a、u、g、c、tはそれぞれ2'-デオキシ-A、2'-デオキシ-U、2'-デオキシ-G、2'-デオキシ-C及びデオキシチミジン(dT=T=t)を意味する。下線は、2'-OMe置換体を意味する、例えばU。小文字のfは、2'-デオキシ-2'-フルオロ置換を意味し、例えばfUは2'-デオキシ-2'-フルオロ-Uである。Nは、A、C、G、U、U、a、c、g、u、t、又は修飾ヌクレオチド、逆方向（inverted）ヌクレオチド又は化学修飾ヌクレオチドである。

【００６６】

GST-πmRNAを標的とする本発明のRNAi分子の例を表5に示す。

【００６７】

【表５】

GST-πのRNAi分子配列

ID	配列番号	センス鎖 (5'-->3') SEQ ID NOS:237 to 248	配列番号	アンチセンス鎖 (5'-->3') 配列番号 249～260
B2'	237	GAAGCCUUUUGAGACCCUGNN	249	CAGGGUCUCAAAAGGCUUCNN
1	238	GAAGCCUUUUGAGACCCUGUU	250	CAGGGUCUCAAAAGGCUUCUU
2	239	GAAGCCUUUUGAGACCCUGUU	251	cagggucuCAAAAGGCUUCUU
3	240	GAAGCCUUUUGAGACCCUGUU	252	CagggucuCAAAAGGCUUCUU
4	241	GAAGCCUUUUGAGACCCUGUU	253	CAgggucuCAAAAGGCUUCUU
5	242	GAAGCCUUUUGAGACCCUGUU	254	CAGggucuCAAAAGGCUUCUU
6	243	GAAGCCUUUUGAGACCCUGUU	255	CAGGgucuCAAAAGGCUUCUU
7	244	GAAGCCUUUUGAGACCCUGUU	256	cAgGgUcUCAAAAGGCUUCUU
8	245	GAAGCCUUUUGAGACCCUGUU	257	CAgGgUcUCAAAAGGCUUCUU
9	246	GAAGCCUUUUGAGACCCUGUU	258	CaGgGuCuCAAAAGGCUUCUU
10	247	GAAGCCUUUUGAGACCCUGUU	259	CAGgGuCuCAAAAGGCUUCUU
11	248	GAAGCCUUUUGAGACCCUGUU	260	CagggucuCAAAAGGCUUCUU

【００６８】

表5の要点：大文字のA、G、C及びUはそれぞれリボA、リボG、リボC及びリボUを意味する。小文字a、u、g、c、tはそれぞれ2'-デオキシ-A、2'-デオキシ-U、2'-デオキシ-G、2'-デオキシ-C及びデオキシチミジン(dT=T=t)を意味する。下線は、2'-OMe置換体を意味する、例えばU。小文字のfは、2'-デオキシ-2'-フルオロ置換を意味し、例えばfUは2'-デオキシ-2'-フルオロ-Uである。Nは、A、C、G、U、U、a、c、g、u、t、又は修飾ヌクレオチド、逆方向（inverted）ヌクレオチド又は化学修飾ヌクレオチドである。

【００６９】

GST-πmRNAを標的とする本発明のRNAi分子の例を表6に示す。

【００７０】

【表６】

GST-πのRNAi分子配列

ID	配列番号	センス鎖 (5'-->3') 配列番号 261～272	配列番号	アンチセンス鎖 (5'-->3') 配列番号 273～284
B4'	261	CCUCAUCUACACCAACUAUNN	273	AUAGUUGGUGUAGAUGAGGNN
1	262	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	274	AUAGUUGGUGUAGAUGAGGUU
2	263	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	275	auaguuggUGUAGAUGAGGUU
3	264	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	276	AuaguuggUGUAGAUGAGGUU
4	265	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	277	AUaguuggUGUAGAUGAGGUU
5	266	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	278	AUAguuggUGUAGAUGAGGUU
6	267	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	279	AUAGuuggUGUAGAUGAGGUU
7	268	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	280	aUaGuUgGUGUAGAUGAGGUU
8	269	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	281	AUaGuUgGUGUAGAUGAGGUU
9	270	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	282	AuAgUuGgUGUAGAUGAGGUU
10	271	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	283	AUAgUuGgUGUAGAUGAGGUU
11	272	CCUCAUCUACACCAACUAUUU	284	AuaguuggUGUAGAUGAGGUU

【００７１】

表6の要点：大文字のA、G、C及びUはそれぞれリボA、リボG、リボC及びリボUを意味する。小文字a、u、g、c、tはそれぞれ2'-デオキシ-A、2'-デオキシ-U、2'-デオキシ-G、2'-デオキシ-C及びデオキシチミジン(dT=T=t)を意味する。下線は、2'-OMe置換体を意味する、例えばU。小文字のfは、2'-デオキシ-2'-フルオロ置換を意味し、例えばfUは2'-デオキシ-2'-フルオロ-Uである。Nは、A、C、G、U、U、a、c、g、u、t、又は修飾ヌクレオチド、逆方向（inverted）ヌクレオチド又は化学修飾ヌクレオチドである。

【００７２】

いくつかの実施形態では、本発明は、ある範囲の核酸分子を提供する。ここで、a）当該分子がポリヌクレオチドセンス鎖及びポリヌクレオチドアンチセンス鎖を有し、b）当該分子の各鎖は15～30ヌクレオチドの長さであり、c）アンチセンス鎖の15～30ヌクレオチドの連続領域は、GST-πをコードするmRNAの配列に相補的であり、d）センス鎖の少なくとも一部はアンチセンス鎖の少なくとも一部に相補的であり、分子は15～30ヌクレオチドの長さの二重鎖領域を有する。

【００７３】

いくつかの実施形態では、核酸分子は、分子の二重鎖領域に位置するGST-πをコードするmRNAの配列に相補的な、アンチセンス鎖の15～30ヌクレオチドの連続領域を有することができる。

【００７４】

さらなる実施形態では、核酸分子は、GST-πをコードするmRNAの配列に相補的な、アンチセンス鎖の15～30ヌクレオチドの連続領域を有することができる。

【００７５】

特定の実施形態では、核酸分子の各鎖は、18～22ヌクレオチドの長さとすることができ

る。核酸分子の二重鎖領域は、19ヌクレオチド長とすることができる。
【００７６】
別の形態では、核酸分子は、一本鎖として連結されたポリヌクレオチドセンス鎖及びポリヌクレオチドアンチセンス鎖を有し、一端でループによって連結された二重鎖領域を形成することができる。
【００７７】
本開示の核酸分子のいくつかの実施形態は、平滑末端を有することができる。特定の実施形態では、核酸分子は、1つ以上の3’オーバーハングを有することができる。
【００７８】
本発明は、遺伝子サイレンシングに対して活性なRNAi分子である一連の核酸分子を提供する。本発明の核酸分子は、DNAサイレンシングに活性なdsRNA、siRNA、マイクロRNA又は
shRNA、並びにDNA指向性RNA（ddRNA）、Piwi相互作用性RNA（piRNA）又は関連するリピー
ト siRNA（rasiRNA）とすることができる。核酸分子は、GST-πの発現阻害に対して活性とすることができる。
【００７９】
本発明の実施形態はさらに、100pM未満のGST-πのノックダウンのIC50を有する核酸分
子を提供する。
【００８０】
本発明のさらなる実施形態は、50pM未満のGST-πのノックダウンのIC50を有する核酸分
子を提供する。
【００８１】
本発明はさらに、薬学的に許容される担体と共に、本発明の核酸分子の1つ以上を含む組成物を企図する。特定の実施形態では、担体は、脂質分子又はリポソームとすることができる。
【００８２】
本発明の化合物及び組成物は、化合物又は組成物を必要とする被験体に投与することによって、GST-π関連疾患を予防又は治療するための方法において有用である。
【００８３】
本発明の方法は、悪性腫瘍を予防又は治療するため本発明の化合物を利用することができる。悪性腫瘍は、様々な疾患に存在することができる。この疾患としては、例えば、GST-π発現に関連する癌、突然変異KRASを発現する細胞に起因する癌、肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、リンパ管肉腫、滑膜肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、癌腫、脳腫瘍、頭頸部癌、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、虫垂癌、大腸癌、直腸癌、肝臓癌、膵臓癌、胆嚢癌、胆管癌、肛門癌、腎臓癌、尿道癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣癌、子宮癌、卵巣癌、皮膚癌、白血病、悪性リンパ腫、上皮性悪性腫瘍及び非上皮性悪性腫瘍が挙げられる。
【００８４】
<u>修飾及び化学的修飾されたsiRNA</u>
本発明の実施形態は、修飾又は化学的修飾されたsiRNA分子を包含し、遺伝子サイレンシングの活性及び効力の増加などの治療用途のための強化された特性を提供することができる。本発明は、遺伝子調節及び遺伝子サイレンシングのためのsiRNA分子の活性及び効力を失うことなく、血清安定性に優れ、さらにオフターゲット効果が低減した修飾又は化学的修飾されたsiRNA分子を提供する。いくつかの態様では、本発明は、siRNAの安定性及
び有効性を増強する様々な組み合わせの修飾又は化学修飾を有するsiRNAを提供する。
【００８５】

いくつかの実施形態において、本発明のsiRNA分子は、少なくとも10倍、又は少なくとも20倍、又は少なくとも30倍、又は少なくとも50倍、又は少なくとも100倍にまで減少したパッセンジャー鎖オフターゲット活性を有することができる。

【００８６】

本明細書で使用されるように、修飾及び化学的修飾との用語は、1つ以上のヌクレオチド類似体、改変ヌクレオチド、非標準的ヌクレオチド、天然非存在ヌクレオチド及びそれらの組み合わせを有するsiRNAを包含する、siRNAの天然に存在するヌクレオチドの構造又は核酸構造に対してなされる変化を意味する。

【００８７】

いくつかの実施形態では、siRNA中の修飾構造又は化学的修飾構造の数は、siRNA分子のすべての構造成分及び/又はすべてのヌクレオチドを含むことができる。

【００８８】

修飾及び化学的修飾されたsiRNAの例としては、ヌクレオチドの糖基の修飾、ヌクレオチドの核酸塩基の修飾、核酸骨格又は結合の修飾、siRNA鎖の末端における（1又は複数の）ヌクレオチドの構造の修飾及びそれらの組み合わせを含む。

【００８９】

修飾及び化学的修飾されたsiRNAの例には、糖の2’炭素における置換基修飾を有するsiRNAが含まれる。

【００９０】

修飾及び化学的修飾されたsiRNAの例には、5’末端、3’末端、又は鎖の両端に修飾を有するsiRNAが含まれる。

【００９１】

修飾及び化学的修飾されたsiRNAの例には、鎖間の相補性ミスマッチを生じる修飾を有するsiRNAが含まれる。

【００９２】

修飾及び化学的修飾されたsiRNAの例には、5’-プロピルアミン末端、5’-リン酸化末端、3’-ピューロマイシン末端又は3’-ビオチン末端基を有するsiRNAが含まれる。

【００９３】

修飾及び化学的修飾されたsiRNAの例には、2’-フルオロ置換リボヌクレオチド、2’-OMe置換リボヌクレオチド、2’-デオキシリボヌクレオチド、2’-アミノ置換リボヌクレオチド、2’-チオ置換リボヌクレオチドを有するsiRNAが含まれる。

【００９４】

修飾及び化学的修飾されたsiRNAの例には、1つ以上の5-ハロウリジン、5-ハロシチジン、5-メチルシチジン、リボチミジン、2-アミノプリン、2,6-ジアミノプリン、4-チオウリジン又は5-アミノアリルウリジンを有するsiRNAが含まれる。

【００９５】

修飾及び化学的修飾されたsiRNAの例には、1つ以上のホスホロチオエート基を有するsiRNAが含まれる。

【００９６】

修飾及び化学的修飾されたsiRNAの例には、1つ以上の2’-フルオロ置換リボヌクレオチド、2’-フルオロウリジン、2’-フルオロシチジン、2’-デオキシリボヌクレオチド、2’-デオキシアデノシン又は2’-デオキシグアノシンを有するsiRNAが含まれる。

【００９７】

修飾及び化学的修飾されたsiRNAの例には、1つ以上のホスホロチオエート結合を有するsiRNAが含まれる。

【００９８】

修飾及び化学的修飾されたsiRNAの例には、1つ以上のアルキレンジオール結合、オキシ

-アルキルチオ結合又はオキシカルボニルオキシ結合を有するsiRNAが挙げられる。
【００９９】
修飾及び化学的修飾されたsiRNAの例には、1つ以上のデオキシ塩基性基、イノシン、N3
-メチル -ウリジン、N6,N6-ジメチル-アデノシン、プソイドウリジン、プリンリボヌクレオシド及びリバビリンを有するsiRNAが含まれる。
【０１００】
修飾及び化学的修飾されたsiRNAの例には、1つ以上の3’又は5’の反転末端基を有するsiRNAが含まれる。
【０１０１】
修飾及び化学的修飾されたsiRNAの例には、1つ以上の5-(2-アミノ)プロピルウリジン、5-ブロモウリジン、アデノシン、8-ブロモグアノシン、7-デアザ-アデノシン又はN6-メチルアデノシンを有するsiRNAが含まれる。
【０１０２】
GST-πを調節し、悪性腫瘍を治療するための方法
本発明の実施形態は、GST-π及び/又はGST-πタンパク質の発現をダウンレギュレート又は阻害するために使用することができるRNAi分子を提供することができる。
【０１０３】
いくつかの実施形態において、本発明のRNAi分子は、悪性腫瘍など疾患又は状態に関連し得るGST-πハプロタイプ多型から生じるGST-π及び/又はGST-πタンパク質の発現をダウンレギュレート又は阻害するために使用することができる。
【０１０４】
GST-πタンパク質又はmRNAレベルのモニタリングを使用して、遺伝子サイレンシングを
特徴づけることができ、本発明の化合物及び組成物の有効性を決定することができる。
【０１０５】
本開示のRNAi分子は、1つ以上の遺伝子の発現を調節するために、単独で又は他のsiRNA
と組み合わせて使用することができる。
【０１０６】
本開示のRNAi分子は、GST-πに関連する疾患（悪性腫瘍を含む）の予防又は治療、又は症状もしくは症状の改善のために、単独で又は組み合わせて、又は他の既知の薬物と組み合わせて使用することができる。
【０１０７】
本発明のRNAi分子は、配列特異的様式でGST-πの発現を調節又は阻害するために使用することができる。
【０１０８】
本開示のRNAi分子は、一連の連続したヌクレオチドがGST-πmRNAに少なくとも部分的に
相補的であるガイド鎖を含むことができる。
【０１０９】
特定の態様において、悪性腫瘍は、本発明のRNAi分子を用いたRNA干渉によって治療することができる。
【０１１０】
悪性腫瘍の治療は、適切な細胞ベースのモデル、ならびにエクスビボ又はインビボの動物モデルにおいて特徴づけることができる。
【０１１１】
悪性腫瘍の治療は、罹患組織の細胞におけるGST-πmRNAのレベル又はGST-πタンパク質
のレベルを決定することによって特徴づけられる。

【０１１２】
悪性腫瘍の治療は、罹患した器官又は組織の非侵襲的な医学的走査によって特徴づけられる。
【０１１３】
本発明の実施形態は、それを必要とする被験体におけるGST-π関連疾患又は状態の症状を予防、治療、又は改善するための方法を含むことができる。
【０１１４】
いくつかの実施形態では、被験体における悪性腫瘍の症状を予防、治療又は改善するための方法は、本発明のRNAi分子を被験体に投与することでGST-π遺伝子の発現を当該被験体又は生物において調節することを含む。
【０１１５】
いくつかの実施形態では、本発明は、細胞又は生物を本発明のRNAi分子と接触させることによって、細胞又は生物におけるGST-π遺伝子の発現をダウンレギュレートする方法を企図する。
【０１１６】
本発明の実施形態は、上述した例示に従って修飾又は化学的修飾された表1～6のsiRNA分子を包含する。
【０１１７】
RNA干渉
RNA干渉（RNAi）は、短い干渉RNA（siRNA）によって媒介される動物における配列特異
的転写後遺伝子サイレンシングを意味する。例えば、Zamoreら、Cell、2000、Vol. 101、
25～33頁; Fireら、Nature、1998、Vol. 391、806811頁; Sharp、Genes＆Development、1
999、Vol. 13、pp. 139-141参照。
【０１１８】
細胞内のRNAi応答は、二本鎖RNA（dsRNA）によって誘発することができるが、メカニズ
ムはまだ完全には理解されていない。細胞内の特定のdsRNAは、ダイサー酵素、リボヌクレアーゼIII酵素の作用を受けることができる。例えば、Zamoreら、Cell、2000、Vol. 10
1、25～33頁; Hammondら、Nature、2000、Vol. 404、pp.293-296参照。ダイサーは、dsRN
AをsiRNAであるdsRNAのより短い断片に加工することができる。
【０１１９】
一般に、siRNAは、約21～約23ヌクレオチドの長さとすることができ、約19ヌクレオチ
ド長の塩基対二重鎖領域を含むことができる。
【０１２０】
RNAiは、RNA誘発サイレンシング複合体（RISC）として知られているエンドヌクレアーゼ複合体に関与する。siRNAは、RISC複合体に入るアンチセンス又はガイド鎖であって、siRNA二本鎖のアンチセンス鎖に相補的な配列を有する一本鎖RNA標的の切断を媒介するアンチセンス又はガイド鎖を有する。siRNAの他方の鎖はパッセンジャー鎖である。標的RNA
の切断は、siRNA二本鎖のアンチセンス鎖に相補的な領域の中央で起こる（例えば、Elbashirら、Genes＆Development、2001、Vol. 15、188～200頁参照）。
【０１２１】
本明細書で使用する「センス鎖」という用語は、siRNA分子の対応するアンチセンス鎖の少なくとも一部に部分的又は完全に相補的なsiRNA分子のヌクレオチド配列を指す。siR

NA分子のセンス鎖は、標的核酸配列と相同性を有する核酸配列を含むことができる。

【０１２２】

本明細書で使用される「アンチセンス鎖」という用語は、標的核酸配列の少なくとも一部に部分的又は完全に相補的なsiRNA分子のヌクレオチド配列を指す。siRNA分子のアンチセンス鎖は、siRNA分子の対応するセンス鎖の少なくとも一部に相補的な核酸配列を含むことができる。

【０１２３】

RNAi分子は、配列特異的様式でRNA干渉を媒介することによって遺伝子発現をダウンレギュレート又はノックダウンすることができる。例えば、Zamoreら、Cell、2000、Vol. 101、25～33頁; Elbashirら、Nature、2001、Vol. 411、494～498頁; Kreutzerら、WO2000/044895; Zernicka-Goetzら、WO2001/36646; Fireら、WO1999/032619; Plaetinckら、WO2000/01846; Melloら、WO2001/029058参照。

【０１２４】

本明細書中で使用される場合、遺伝子発現に関して「阻害する」、「ダウンレギュレートする」又は「縮小する」という用語は、遺伝子の発現又は1つ以上のタンパク質をコードするmRNA分子のレベル、若しくは1つ又は複数のコードされたタンパク質の活性が、本発明のRNAi分子又はsiRNAの非存在下で観察される活性よりも低下することを意味している。例えば、発現のレベル、mRNAのレベル又はコードされたタンパク質活性のレベルが、本発明のRNAi分子又はsiRNAの非存在下で観察される活性よりも、少なくとも1%、又は少なくとも10%、又は少なくとも20%、又は少なくとも50%、又は少なくとも90%、又はそれ以上で低下すれば良い。

【０１２５】

RNAi分子はまた、ウイルス遺伝子発現をノックダウンするために使用することができ、よってウイルス複製に影響を及ぼす。

【０１２６】

RNAi分子は、別個のポリヌクレオチド鎖：センス鎖又はパッセンジャー鎖と、アンチセンス鎖又はガイド鎖とから作製することができる。ガイド鎖とパッセンジャー鎖とは、少なくとも部分的に相補的である。ガイド鎖及びパッセンジャー鎖は、約15～約49塩基対を有する二重鎖領域を形成することができる。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、siRNAの二重鎖領域は、17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48,又は49個の塩基対を含むことができる。

【０１２８】

特定の実施形態において、RNAi分子は、RISC複合体において活性であり、RISCに対して活性な二重鎖領域の長さを有することができる。

【０１２９】

さらなる実施形態において、RNAi分子は、RISC複合体において活性であるRNAi分子に変換されるダイサー基質として活性とすることができる。

【０１３０】

いくつかの態様では、RNAi分子は、長い分子の対向する末端に相補的なガイドとパッセンジャー配列部分とを有することができ、その結果、分子は相補配列部分において二重鎖

領域を形成することができ、各鎖はヌクレオチド又は非ヌクレオチドリンカーのいずれかによって当該二重鎖領域の一端で結合する。例えば、ヘアピン配列ステム及びループ配列である。各鎖とリンカー相互作用は、共有結合又は非共有相互作用とすることができる。

【０１３１】

本開示のRNAi分子は、核酸のセンス領域を核酸のアンチセンス領域に結合するヌクレオチド、非ヌクレオチド又はヌクレオチド/非ヌクレオチド混合リンカーを含んでいてもよい。ヌクレオチドリンカーは、長さが2ヌクレオチド以上、例えば約3，4，5，6，7，8，9又は10ヌクレオチドのリンカーとすることができる。ヌクレオチドリンカーは、核酸アプタマーとしても良い。本明細書で使用する「アプタマー」又は「核酸アプタマー」は、標的分子に特異的に結合する核酸分子を意味し、ここで核酸分子はその天然の状況において標的分子によって認識される配列を含む配列を有する。あるいは、アプタマーは、標的分子に結合する核酸分子であってもよく、ここで標的分子は核酸に天然に結合しなくてよい。例えば、アプタマーは、タンパク質のリガンド結合ドメインに結合し、それにより天然に存在するリガンドとタンパク質との相互作用を防止するために使用することができる。例えば、Goldら、Annu Rev Biochem、1995、Vol. 64、763-797頁; Brodyら、J.Biotechnol., 2000、Vol. 74、5～13頁; Hermannら、Science、2000、Vol. 287、pp. 820-825参照
。

【０１３２】

非ヌクレオチドリンカーの例は、無塩基ヌクレオチド、ポリエーテル、ポリアミン、ポリアミド、ペプチド、炭水化物、脂質、ポリ炭化水素又は他の高分子化合物、例えば2～100個のエチレングリコール単位を有するポリエチレングリコールなどの高分子化合物を挙げることができる。いくつかの例は、Seelaら、Nucleic Acids Research、1987、Vol. 15
、3113～3129頁; Cloadら、J. Am. Chem. Soc., 1991、Vol. 113、6324-6326頁; Jaeschke
ら、Tetrahedron Lett.,1993、Vol. 34、301頁; Arnoldら、WO1989/002439; Usmanら、WO1995/006731; Dudyczら、WO1995/011910; 及びFerentzら、J. Am. Chem. Soc., 1991、Vol. 113、pp. 4000-4002に記載されている。

【０１３３】

RNAi分子は、二重鎖領域から1つ以上のオーバーハングを有することができる。オーバーハングは、塩基対形成されていない一本鎖領域であり、長さが1～8ヌクレオチド又はそれ以上としても良い。オーバーハングは、鎖の3'末端が1～8ヌクレオチドの一本鎖領域を有する3'末端オーバーハングとしても良い。オーバーハングは、鎖の5'末端が1～8ヌクレオチドの一本鎖領域を有する5'末端オーバーハングとしても良い。

【０１３４】

RNAi分子のオーバーハングは、同じ長さを有していても良いし、異なる長さとしても良い。

【０１３５】

RNAi分子は、二重鎖領域がオーバーハングなしで終わり、鎖が二重鎖領域の末端まで塩基対合する、一つ以上の平滑末端を有するものとすることができる。

【０１３６】

本開示のRNAi分子は、1つ以上の平滑末端を有することができ、又は1つ以上のオーバーハングを有することができ、若しくは平滑末端とオーバーハングとの組み合わせを有することができる。

【０１３７】

RNAi分子の鎖の5'末端は、平滑末端にあってもよく又はオーバーハングにあってもよい

。RNAi分子の鎖の3'末端は、平滑末端にあってもよく又はオーバーハングにあってもよい。

【０１３８】

RNAi分子の鎖の5'末端は平滑末端にあり、3'末端はオーバーハングにあってもよい。RNAi分子鎖の3'末端は平滑末端にあり、5'末端はオーバーハングにあってもよい。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、RNAi分子の両端は平滑末端である。

【０１４０】

さらなる実施形態において、RNAi分子の両端はオーバーハングを有する。

【０１４１】

5'-及び3'-末端のオーバーハングは、異なる長さであってもよい。

【０１４２】

特定の実施形態では、RNAi分子は、アンチセンス鎖の5'末端及びセンス鎖の3'末端がオーバーハングヌクレオチドを有さない平滑末端を有するものでもよい。

【０１４３】

さらなる実施形態では、RNAi分子は、アンチセンス鎖の3'末端及びセンス鎖の5'末端がオーバーハングヌクレオチドを有さない平滑末端を有するものでもよい。

【０１４４】

RNAi分子は、二重鎖領域における塩基対合においてミスマッチを有していてもよい。

【０１４５】

RNAi分子のオーバーハングにおける任意のヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドとすることができる。

【０１４６】

1つ以上のデオキシリボヌクレオチドは5'末端に存在してもよい、ここでRNAi分子の他方の鎖の3'末端がオーバーハングを有さなくてもよく、デオキシリボヌクレオチドオーバーハングを有さなくてもよい。

【０１４７】

1つ以上のデオキシリボヌクレオチドは3'末端に存在してもよい、ここでRNAi分子の他の鎖の5'末端がオーバーハングを有さなくてもよく、デオキシリボヌクレオチドオーバーハングを有さなくてもよい。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、RNAi分子のオーバーハングヌクレオチドの1つ以上又は全てを2'-デオキシリボヌクレオチドとしてもよい。

【０１４９】

<u>ダイサー基質RNAi分子</u>

いくつかの態様において、RNAi分子は、RISC活性RNAi分子を生成するようにプロセシングされるダイサー基質として適した長さにすることができる。例えば、Rossiら、US2005/0244858参照。

【０１５０】

ダイサー基質である二本鎖RNA（dsRNA）は、活性RNAi分子を生成するためにダイサーによって処理されるのに十分な長さとすることができ、さらに以下の特性の1つ以上を含んでいてもよい：（i）ダイサー基質dsRNAは、例えば、アンチセンス鎖上に3'オーバーハングを有するような非対称とすることができ、（ii）ダイサー基質dsRNAは、ダイサー結合の配向を指示し、dsRNAを処理して活性なRNAi分子とするためにセンス鎖上に改変された3'末端を有していてもよい。

【０１５１】

特定の実施形態では、ダイサー基質dsRNA中の最も長い鎖を24～30ヌクレオチドの長さとすることができる。

【０１５２】

ダイサー基質dsRNAは、対称又は非対称とすることができる。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、ダイサー基質dsRNAは、22～28ヌクレオチドのセンス鎖及び24～30ヌクレオチドのアンチセンス鎖を有することができる。

【０１５４】

特定の実施形態では、ダイサー基質dsRNAは、アンチセンス鎖の3’末端にオーバーハングを有していてもよい。

【０１５５】

さらなる実施形態では、ダイサー基質dsRNAは、長さが25ヌクレオチドのセンス鎖及び2塩基の3’-オーバーハングを含む長さが27ヌクレオチドのアンチセンス鎖を有することができる。オーバーハングは、1、2又は3ヌクレオチドの長さとすることができる。センス鎖はまた5’リン酸を有していてもよい。

【０１５６】

非対称ダイサー基質dsRNAは、2つのリボヌクレオチドの代わりにセンス鎖の3’末端に2つのデオキシリボヌクレオチドを有することができる。

【０１５７】

ダイサー基質dsRNAのセンス鎖は、約22～約30、又は約22～約28、又は約24～約30、又は約25～約30、又は約26～約30、又は約26及び29、又は約27～約28ヌクレオチドの長さとすることができる。

【０１５８】

ダイサー基質dsRNAのセンス鎖は、22、23、24、25、26、27、28、29又は30ヌクレオチドの長さとすることができる。

【０１５９】

特定の実施形態では、ダイサー基質dsRNAは、長さが少なくとも約25ヌクレオチドであり、長さが約30ヌクレオチドを超えないセンス及びアンチセンス鎖を有していてもよい。

【０１６０】

特定の実施形態では、ダイサー基質dsRNAは、26～29ヌクレオチドの長さのセンス及びアンチセンス鎖を有していてもよい。

【０１６１】

特定の実施形態では、ダイサー基質dsRNAは、長さが27ヌクレオチドであるセンス鎖及びアンチセンス鎖を有していてもよい。

【０１６２】

ダイサー基質dsRNAのセンス及びアンチセンス鎖は、平滑末端であって同じ長さとすることができ、又はオーバーハングを有するように異なる長さであってもよく、又は平滑末端と突出とを有していてもよい。

【０１６３】

ダイサー基質dsRNAは、長さが19、20、21、22、23、24、25、26又は27ヌクレオチドの二重鎖領域を有していてもよい。

【０１６４】

ダイサー基質dsRNAのアンチセンス鎖は、真核細胞の細胞質内などの生物学的条件下でセンス鎖の配列の少なくとも一部にアニールする任意の配列を有することができる。

【０１６５】
センス鎖及びアンチセンス鎖を有するダイサー基質は、リンカー基又はリンカーオリゴヌクレオチドのような第3の構造によって連結することができる。リンカーは、例えばdsRNAの2つの鎖を連結し、アニーリングの際にヘアピンを形成することができる。
【０１６６】
ダイサー基質のセンス及びアンチセンス鎖は一般に相補的であるが、塩基対形成においてミスマッチを有していてもよい。
【０１６７】
いくつかの実施形態では、ダイサー基質dsRNAは、センス鎖が22～28ヌクレオチドを有し、アンチセンス鎖が24～30ヌクレオチドを有するように非対称であってもよい。
【０１６８】
ダイサー基質dsRNAの鎖の1つ、特にアンチセンス鎖の領域は、少なくとも19ヌクレオチ
ドの配列長を有してもよく、これらのヌクレオチドは、アンチセンス鎖の3’末端に隣接している21塩基領域内であり、標的遺伝子から産生されたRNAのヌクレオチド配列と十分に相補的となる。
【０１６９】
ダイサー基質dsRNAのアンチセンス鎖は、22～28ヌクレオチドの長さとなるように、5’末端に1～9個のリボヌクレオチドを有することができる。アンチセンス鎖の長さが21ヌクレオチドである場合、1～7個のリボヌクレオチド、又は2～5個のリボヌクレオチド、又は4個のリボヌクレオチドを3’末端に付加することができる。付加されるリボヌクレオチドは、任意の配列とすることができる。
【０１７０】
ダイサー基質dsRNAのセンス鎖は、24～30ヌクレオチドを有していてもよい。センス鎖は、アンチセンス鎖と実質的に相補的であってもよく、生物学的条件下でアンチセンス鎖にアニールする。
【０１７１】
<u>RNAi分子の使用方法</u>
本発明の核酸分子及びRNAi分子は、分子の直接的な適用によって、又は担体若しくは希釈剤と組み合わせた分子を用いて、細胞又は組織に送達することができる。
【０１７２】
本発明の核酸分子及びRNAi分子は、担体又は希釈剤若しくは、ウイルス配列、ウイルス物質又は脂質若しくはリポソーム製剤などの細胞への侵入を補助又は促進するように機能する他の送達ビヒクルを用いた分子の直接的な適用によって、細胞、組織、器官又は被験体に送達又は投与することができる。
【０１７３】
本発明の核酸分子及びRNAi分子は、カチオン性脂質と複合体を形成するか、リポソーム内にパッケージするか、或いは標的細胞又は組織に送達することができる。核酸又は核酸複合体は、直接皮膚適用、経皮適用又は注射によって生体外又は生体内の関連する組織に局所投与することができる。
【０１７４】
送達系は、例えば、水性及び非水性ゲル、クリーム、エマルジョン、マイクロエマルジョン、リポソーム、軟膏、水性及び非水性溶液、ローション、エアロゾル、炭化水素ベース及び粉末を含んでいても良く、そして可溶化剤及び浸透増強剤等の添加物を含んでいても良い。
【０１７５】
本開示の組成物及び方法は、核酸分子の発現を可能にするように、少なくとも1つの本発明のRNAi分子をコードする核酸配列を含む発現ベクターを含むことができる。
【０１７６】
本発明の核酸分子及びRNAi分子は、DNA又はRNAベクターに挿入された転写単位から

発現
させることができる。組換えベクターは、DNAプラスミド又はウイルスベクターとすることができる。核酸分子の一過性発現を提供するウイルスベクターを使用することができる。

【０１７７】
例えば、ベクターは、二重鎖のRNAi分子の両方の鎖をコードする配列、又は自己相補的であってRNAi分子を形成する単一の核酸分子を含んでいても良い。発現ベクターは、2つ以上の核酸分子をコードする核酸配列を含んでいても良い。

【０１７８】
核酸分子は、真核生物のプロモーターから細胞内で発現することができる。当業者は、任意の核酸が、適切なDNA/RNAベクターから真核細胞において発現できることを理解している。

【０１７９】
いくつかの態様では、発現コンストラクトを細胞に導入するためにウイルスコンストラクトを使用することができ、これは当該発現コンストラクトによりコードされるdsRNA構築物の転写のためであり、当該dsRNAはRNA干渉において活性である。

【０１８０】
脂質製剤は、静脈内、筋肉内又は腹腔内注射によって、若しくは経口的に又は吸入によって、若しくは当該分野で公知の他の方法によって動物に投与することができる。

【０１８１】
オリゴヌクレオチドを投与するための薬学的に許容される製剤は公知であり、使用することができる。

【０１８２】
<u>インビトロノックダウンのための例示的プロトコル</u>
トランスフェクションの1日前に、10%FBSを含む100μlのDMEM（HyCloneカタログ番号S
H30243.01）を96ウェルプレートに2×10^3細胞/ウェルで播種し、5%CO_2の空気中で加湿雰
囲気を含む37℃インキュベーターで培養した。トランスフェクションの前に、培地を、2%FBSを含む90μlのOpti-MEM I還元血清培地（Life Technologiesカタログ番号31985-070
）に変更した。その後、0.2μlのLipofectamine RNAiMax（Life Technologiesカタログ番
号13778-100）を4.8μlのOpti-MEM Iと室温で5分間混合した。次に、1μlのsiRNAを4μl
のOpti-MEM Iと混合し、LF2000溶液と混合し、ボルテックスなしで穏やかに混合した。室
温で5分後、混合物を室温でさらに10分間インキュベートし、RNA-RNAiMax複合体を形成さ
せた。さらに、10μlのRNA-RNAiMax複合体をウェルに添加し、プレートを手で静かに振盪
した。細胞を5%CO_2の空気中で加湿雰囲気を含む37℃のインキュベーター中で2時間インキュベートした。培地を、2%FBSを含む新鮮なOpti-MEM I還元血清培地に交換した。トラ
ンスフェクションの24時間後、細胞を氷冷PBSで1回洗浄した。細胞を室温で5～30分間、5
0μlのCell-to-Ct溶解緩衝液（Life Technologiesカタログ番号4391851C）で溶解した。5
μlの停止溶液を加え、室温で2分間インキュベートした。mRNAレベルはTAQMANを用いたRT

-qPCRにより直ちに測定した。サンプルは-80℃で凍結し、後にアッセイすることができた。

【０１８３】

血清安定性のための例示的プロトコル

0.2mg/mlのsiRNAを37℃で10％ヒト血清とともにインキュベートした。特定の時点（0、5、15及び30分）で、200μlの試料を等分し、抽出溶媒（クロロホルム：フェノール：イソアミルアルコール=24：25：1）200μlで抽出した。サンプルをボルテックスし、室温で10分間、13,000rpmで遠心分離し、次いで、上層溶液を移し、0.45μmのフィルターで濾過した。濾液を300μlのHPLC注入バイアルに移した。LCMSの場合、移動相はMPA：H_2O中100mM HFIP＋7mM TEA、MPB：50％メタノール＋50％アセトニトリルとした。カラム：Waters Acquity OST 2.1×50mm、1.7μmを使用した。

【実施例】

【０１８４】

実施例１：GST-πを標的とする本発明のsiRNAは、インビトロで遺伝子サイレンシングに活性であることが見出された。遺伝子ノックダウンのためのGST-πsiRNAの用量依存的活性は、約250ピコモル（pM）未満のIC50、及び1pM程度の低いIC50を示すことが判明した。

【０１８５】

インビトロトランスフェクションをA549細胞株で行い、siRNAノックダウン効率を決定した。表7に示すように、GST-πmRNAの用量依存的ノックダウンが、表1のsiRNAで観察された。

【０１８６】

【表７】

A549細胞株におけるGST-πmRNAの用量依存的ノックダウン

siRNA構造	IC50 (pM)
A9 (配列番号25及び90)	24
B2 (配列番号52及び117)	121
B3 (配列番号53及び128)	235
B4 (配列番号54及び119)	229
B13 (配列番号50及び115)	17
BU2 (配列番号61及び126)	31

【０１８７】

表7に示すように、表3のGST-πsiRNAの活性は、17～235pMの範囲であり、インビボで使用される薬物剤を含む多くの用途に適している。

【０１８８】

実施例２：siRNAのアンチセンス鎖のシード領域に位置するデオキシヌクレオチドを有

する本発明のGST-πsiRNAの構造は、インビトロにおける遺伝子ノックダウン活性を予想外に且つ有利に増加させることが示された。

【０１８９】

インビトロトランスフェクションをA549細胞株で行い、構造BU2’（配列番号131及び157）に基づくGST-πsiRNAのノックダウン効率を決定した。表8に示すように、構造BU2’に基づくGST-πsiRNAを用いて、GST-πmRNAの用量依存的ノックダウンが観察された。

【０１９０】

【表８】

構造 BU2'に基づくGST-πsiRNA に関して、A549 細胞株における GST-πmRNA の用量依存的ノックダウン

GST-πsiRNA 構造	IC50 (pM)
二重鎖領域にデオキシヌクレオチドを有しない BU2 (配列番号 61 及び 126)	31
アンチセンス鎖のシード領域における位置 3、5 及び 7 に デオキシヌクレオチド有する BU2 (配列番号 139 及び 165)	5
アンチセンス鎖のシード領域における位置 4、6 及び 8 に デオキシヌクレオチドを有する BU2 (配列番号 141 及び 167)	8
アンチセンス鎖のシード領域における位置 4、6 及び 8 に デオキシヌクレオチドを有する BU2 (配列番号 156 及び 182)	5

【０１９１】

表8に示すように、アンチセンス鎖のシード領域に3つのデオキシヌクレオチドを有する構造BU2’に基づくGST-πsiRNAの活性は、二重鎖領域のデオキシヌクレオチドを有しないGST-πsiRNAと比較して、驚くべきことに予想外に6倍まで増加した。

【０１９２】

これらのデータは、アンチセンス鎖のシード領域の位置3、5及び7、又は位置4、6及び8に3つのデオキシヌクレオチドを有する構造を有するGST-πsiRNAが、二重鎖領域のデオキシヌクレオチドを有しないGST-πsiRNAと比較して驚くほど高い遺伝子ノックダウン活性を有することを示している。

【０１９３】

アンチセンス鎖のシード領域に3つのデオキシヌクレオチドを有するGST-πsiRNAについて表8に示される活性は、5～8pMの範囲であり、インビボで使用される薬物剤を含む多くの用途に非常に適していた。

【０１９４】

実施例３：siRNAのアンチセンス鎖のシード領域に位置するデオキシヌクレオチドを有する本発明のGST-πsiRNAの構造は、インビトロで遺伝子ノックダウン活性を予想外に且つ有利に増加させることが示された。

【０１９５】

インビトロトランスフェクションをA549細胞株で行い、構造A9’（配列番号183及び195）に基づくGST-πsiRNAのノックダウン効率を決定した。表9に示すように、GST-πmRNAの用量依存的ノックダウンが、構造A9’に基づくGST-πsiRNAで観察された。

【０１９６】
【表９】

構造 A9'に基づく GST-πsiRNA に関して、A549 細胞株における GST-πmRNA の用量依存的ノックダウン

GST-πsiRNA 構造	IC50 (pM)
二重鎖領域にデオキシヌクレオチドを有しない A9 (配列番号 25 及び 90)	24
アンチセンス鎖のシード領域における位置 4、6 及び 8 に デオキシヌクレオチドを有する A9 (配列番号 193 及び 205)	1
アンチセンス鎖のシード領域における位置 1、3、5 及び 7 に デオキシヌクレオチドを有する A9 (配列番号 190 及び 202)	5
アンチセンス鎖のシード領域における位置 3～8 に デオキシヌクレオチドを有する A9 (配列番号 187 及び 199)	6
アンチセンス鎖のシード領域における位置 5～8 に デオキシヌクレオチドを有する A9 (配列番号 189 及び 201)	7
アンチセンス鎖のシード領域における位置 3、5 及び 7 に デオキシヌクレオチドを有する A9 (配列番号 191 及び 203)	15

【０１９７】
表9に示すように、アンチセンス鎖のシード領域に3～6個のデオキシヌクレオチドを有する構造A9’に基づくGST-πsiRNAの活性は、驚くべきことに、二重鎖領域にデオキシヌクレオチドを有しないGST-πsiRNAと比較して24倍まで増加した。
【０１９８】
これらのデータは、アンチセンス鎖のシード領域における位置4、6及び8、又は位置1、3、5及び7、又は位置3～8、又は位置5～8位、又は位置3、5及び7に3～6個のデオキシヌクレオチドを有する構造を有するGST-πsiRNAが、二重鎖領域にデオキシヌクレオチドを有しないGST-πsiRNAと比較して予想外に高い遺伝子ノックダウン活性を有することを示している。
【０１９９】
アンチセンス鎖のシード領域に3～6個のデオキシヌクレオチドを有するGST-πsiRNAについて表9に示す活性は、1～15pMの範囲であり、これは、インビボで使用される薬物剤を含む多くの用途に非常に適していた。
【０２００】
実施例４：siRNAのアンチセンス鎖のシード領域に位置するデオキシヌクレオチドを有するGST-πsiRNAの構造は、インビトロにおける遺伝子ノックダウン活性を予想外に且つ有利に増加させることが示された。
【０２０１】
インビトロトランスフェクションをA549細胞株で行い、構造B13’（配列番号207及び222）に基づくGST-πsiRNAのノックダウン効率を決定した。表10に示すように、GST-πmRNAの用量依存的ノックダウンが、構造B13’に基づくGST-πsiRNAで観察された。
【０２０２】

【表１０】

構造 B13'に基づくGST-πsiRNA に関して、A549 細胞株における GST-πmRNA の用量依存的ノックダウン

GST-πsiRNA 構造	IC50 (pM)
二重鎖領域にデオキシヌクレオチドを有しない B13 (配列番号 50 及び 115)	17
アンチセンス鎖のシード領域における位置 4、6 及び 8 に デオキシヌクレオチド有する B13 (配列番号 217 及び 232)	11

【０２０３】

表10に示すように、アンチセンス鎖のシード領域に3つのデオキシヌクレオチドを有する構造B13’に基づくGST-πsiRNAの活性は、二重鎖領域のデオキシヌクレオチドを有しないGST-πsiRNAと比較して予想外に増加した。

【０２０４】

これらのデータは、アンチセンス鎖のシード領域の位置4、6及び8に3つのデオキシヌクレオチドを有する構造を有するGST-πsiRNAが、二重鎖領域にデオキシヌクレオチドを含まないGST-πsiRNAと比較して予想外に高い遺伝子ノックダウン活性を有することを示している。

【０２０５】

アンチセンス鎖のシード領域に3つのデオキシヌクレオチドを有するGST-πsiRNAについて表10に示す活性は、11pMのピコモルの範囲であり、インビボで使用される薬物剤を含む多くの用途に非常に適していた。

【０２０６】

実施例５：siRNAのアンチセンス鎖のシード領域に位置するデオキシヌクレオチドを有するGST-πsiRNAの構造は、インビトロで遺伝子ノックダウン活性を予想外に且つ有利に増加させた。

【０２０７】

インビトロトランスフェクションをA549細胞株で行い、構造B4’（配列番号261及び273）に基づくGST-πsiRNAのノックダウン効率を決定した。表11に示すように、GST-πmRNAの用量依存的ノックダウンが構造B4’に基づくGST-πsiRNAで観察された。

【０２０８】

【表１１】

構造 B4'に基づくGST-πsiRNA に関して、A549 細胞株における GST-πmRNA の用量依存的ノックダウン

GST-πsiRNA 構造	IC50 (pM)
二重鎖領域にデオキシヌクレオチドを有しない B4 (配列番号 54 及び 119)	229
アンチセンス鎖のシード領域における位置 3～8 に デオキシヌクレオチドを有する B4 (配列番号 265 及び 277)	113

【０２０９】

表11に示すように、アンチセンス鎖のシード領域に6個のデオキシヌクレオチドを有する構造B4’に基づくGST-πsiRNAの活性は、二重鎖領域にデオキシヌクレオチドを有しないGST-πsiRNAと比較して予想外に2倍以上増加した。

【０２１０】
これらのデータは、アンチセンス鎖のシード領域内の位置3～8に位置する6個のデオキシヌクレオチドを有する構造を有するGST-πsiRNAが、二重鎖領域にデオキシヌクレオチドを有しないGST-πsiRNAと比較して驚くほど高い遺伝子ノックダウン活性を有することを示している。
【０２１１】
アンチセンス鎖のシード領域に6個のデオキシヌクレオチドを有するGST-πsiRNAの表11
に示す活性は、113pMのピコモルの範囲であり、インビボで使用される薬物剤を含む多くの用途に非常に適していた。
【０２１２】
実施例６：siRNAのアンチセンス鎖のシード領域に位置するデオキシヌクレオチドを有するGST-πsiRNAの構造は、インビトロで遺伝子ノックダウン活性を予想外に且つ有利に増加させた。
【０２１３】
インビトロトランスフェクションをA549細胞株で行い、構造B2’（配列番号237及び249
）に基づくGST-πsiRNAのノックダウン効率を決定した。表12に示すように、構造B2’に基づくGST-πsiRNAを用いて、GST-πmRNAの用量依存的ノックダウンが観察された。
【０２１４】
【表１２】

構造 B2'に基づく GST-πsiRNA に関して、A549 細胞株における GST-πmRNA の用量依存的ノックダウン

GST-πsiRNA 構造	IC50 (pM)
二重鎖領域にデオキシヌクレオチドを有しない B2 (配列番号 52 及び 117)	121
アンチセンス鎖のシード領域における位置 5～8 に デオキシヌクレオチドを有する B2 (配列番号 243 及び 255)	30
アンチセンス鎖のシード領域における位置 1、3、5 及び 7 に デオキシヌクレオチドを有する B2 (配列番号 244 及び 256)	50
アンチセンス鎖のシード領域における位置 3、5 及び 7 に デオキシヌクレオチドを有する B2 (配列番号 244 及び 257)	100

【０２１５】
表12に示すように、アンチセンス鎖のシード領域内に3～4個のデオキシヌクレオチドを有する構造B2’に基づくGST-πsiRNAの活性は、二重鎖領域にデオキシヌクレオチドを有しないGST-πsiRNAと比較して驚くべきことに4倍まで増加した。
【０２１６】
これらのデータは、アンチセンス鎖のシード領域の位置5～8、又は位置1、3、5及び7
、
又は位置3、5及び7に位置する3～4個のデオキシヌクレオチドを有する構造を有するGST-πsiRNAが、二重鎖領域にデオキシヌクレオチドを含まないGST-πsiRNAと比較して予想外
に高い遺伝子ノックダウン活性を有することを示している。
【０２１７】
アンチセンス鎖のシード領域に3～4個のデオキシヌクレオチドを有するGST-πsiRNAについて表12に示す活性は、30～100pMの範囲であり、これは、インビボで使用される薬物

剤を含む多くの用途に非常に適している。
【０２１８】
実施例７：1つ以上の2'-デオキシ-2'-フルオロ置換ヌクレオチドを含むGST-πsiRNAの構造は、インビトロで予想外に増加した遺伝子ノックダウン活性を示した。
【０２１９】
インビトロトランスフェクションをA549細胞株で行い、構造BU2’（配列番号131及び157）に基づくGST-πsiRNAのノックダウン効率を決定した。表13に示すように、構造BU2’に基づくGST-πsiRNAを用いて、GST-πmRNAの用量依存的ノックダウンが観察された。
【０２２０】
【表１３】

構造 BU2'に基づくGST-πsiRNA に関して、A549 細胞株における GST-πmRNA の用量依存的ノックダウン

GST-πsiRNA 構造	IC50 (pM)
2'-F デオキシヌクレオチドを有しない BU2 (配列番号 61 及び 126)	31
アンチセンス鎖の 3'末端の位置 1 に 1 つを含む、7 つの 2'-F デオキシヌクレオチドを有する BU2 (配列番号 148 及び 174)	3
アンチセンス鎖の 3'末端の位置 1 に 1 つを含む、7 つの 2'-F デオキシヌクレオチドを有する BU2 (配列番号 147 及び 173)	11
アンチセンス鎖の 3'末端の位置 1 に 1 つの 2'-F デオキシヌクレオチドを有する BU2 (配列番号 144 及び 170)	13

【０２２１】
表13に示すように、1つ以上の2'-Fデオキシヌクレオチドを有する構造BU2’に基づくGST-πsiRNAの活性は、2'-Fデオキシヌクレオチドを有しないGST-πsiRNAと比較して、驚くべきことに10倍まで増加した。
【０２２２】
これらのデータは、1つ以上の2'-Fデオキシヌクレオチドを有する構造を有するGST-πsiRNAが、2'-Fデオキシヌクレオチドを有しないGST-πsiRNAと比較して予想外に高い遺伝子ノックダウン活性を有することを示している。
【０２２３】
1つ以上2'-Fデオキシヌクレオチドを有するGST-πsiRNAについて表13に示す活性は、3～13pMの範囲であり、インビボで使用される薬物剤を含む多くの用途に非常に適していた。
【０２２４】
実施例８：1つ以上の2'-デオキシ-2'-フルオロ置換ヌクレオチドを含むGST-πsiRNAの構造は、インビトロで意外にも増加した遺伝子ノックダウン活性を示した。
【０２２５】
インビトロトランスフェクションをA549細胞株で行い、構造B13’（配列番号207及び222）に基づくGST-πsiRNAのノックダウン効率を決定した。表14に示すように、GST-πmRNAの用量依存的ノックダウンが構造B13'に基づくGST-πsiRNAで観察された。
【０２２６】

【表１４】

構造 B13'に基づくGST-πsiRNAに関して、A549細胞株におけるGST-πmRNAの用量依存的ノックダウン

GST-πsiRNA 構造	IC50 (pM)
2'-F デオキシヌクレオチドを有しない B13 (配列番号 50 及び 115)	17
非オーバーハング位置に 3 つの 2'-F デオキシヌクレオチドを有する B13 (配列番号 219 及び 234)	6

【０２２７】
表14に示すように、非オーバーハング位置に3つの2'-Fデオキシヌクレオチドを有する構造B13’に基づくGST-πsiRNAの活性は、驚くべきことに、2'-Fデオキシヌクレオチドを有しないGST-πsiRNAと比較して約3倍増加した。
【０２２８】
これらのデータは、1つ以上の2'-Fデオキシヌクレオチドを有する構造を有するGST-πsiRNAが、2'-Fデオキシヌクレオチドを有しないGST-πsiRNAと比較して予想外に高い遺伝子ノックダウン活性を有することを示している。
【０２２９】
1つ以上の2'-Fデオキシヌクレオチドを有するGST-πsiRNAについて表14に示される活性
は、6pMのピコモルの範囲であり、インビボで使用される薬物剤を含む多くの用途に非常に適していた。
【０２３０】
実施例９：同所性A549肺癌マウスモデル。本発明のGST-πsiRNAは、インビボで同所性
肺癌腫瘍の顕著な減少を示すことができる。この実施例において、GST-πsiRNAは、無胸腺ヌードマウスの同所性肺癌腫瘍にリポソーム製剤で投与された場合、in vivoで遺伝子ノックダウン効力をもたらした。
【０２３１】
一般に、同所性腫瘍モデルは、薬効及び効力、ならびに改善された予測能力に関して直接の臨床的関連性を示すことができる。同所性腫瘍モデルにおいて、腫瘍細胞は、細胞が由来する同種の器官に直接移植される。
【０２３２】
ヒト肺癌A549に対するsiRNA製剤の抗腫瘍有効性を、処置群及びビヒクル対照群の剖検時に測定した最終原発腫瘍重量を比較することによって評価した。
【０２３３】
図1は、構造BU2（配列番号61及び126）に基づくGST-πsiRNAのインビボでの同所性肺癌
腫瘍阻害を示している。同所性A549肺癌マウスモデルを、GST-πを標的とするsiRNAの2mg
/kgで比較的低用量で使用した。
【０２３４】
GST-πsiRNAは、この6週間の研究において有意で予想外に有利な肺腫瘍阻害効力を示した。図1に示すように、43日後、GST-πsiRNAは著しく有利な腫瘍阻害効力を示し、最終腫
瘍平均重量は対照と比較して2.8倍有意に減少した。
【０２３５】

この研究のために、5～6週齢の雄NCr nu/nuマウスを使用した。実験期間中、実験動物をHEPA濾過環境に維持した。使用前にsiRNA製剤を4℃で保存し、マウスに注射する10分前
に室温に温めた。

【０２３６】

外科的同所移植（SOI）の日に、このA549ヒト肺癌同所性モデルについて、ストック腫瘍を、A549腫瘍異種移植片を有する動物の皮下部位から採取し、RPMI-1640培地に入れた
。壊死組織を除去し、生存組織を1.5～2mm^3に切断した。動物をイソフルラン吸入で麻酔し、手術領域をヨウ素及びアルコールで滅菌した。約1.5cmの横断切開を、マウスの左胸壁に、一対の外科用ハサミを用いて行った。3番目と4番目の肋間に肋間切開を行い、左肺を露出させた。1つのA549腫瘍断片を8-0の外科的縫合糸（ナイロン）で肺の表面に移植し
た。胸壁は6-0の外科用縫合糸（シルク）で閉じられた。肺は、胸腔内の残りの空気を引き出すために、25G×1/2針の3ccシリンジを使用して胸腔内穿刺により再膨張させた。胸壁は6-0の外科用絹縫合糸で閉じられた。上記操作の全ての手順は、HEPA濾過層流フードの下で7倍の倍率顕微鏡を用いて行った。

【０２３７】

腫瘍移植の3日後、モデル担癌マウスを、群当たり10匹のマウスの群に無作為に分けた。目的の群については、腫瘍移植の3日後に10匹のマウスの治療を開始した。

【０２３８】

目的の群について、処方物は、（イオン化可能な脂質：コレステロール：DOPE：DOPC：
DPPE-PEG-2K：DSPE-PEG-2K）のリポソーム組成物とした。リポソームはGST-πsiRNAをカ
プセル化した。

【０２３９】

試験エンドポイントについては、処置開始後42日で実験マウスを　　殺した。原発腫瘍を切除し、その後の分析のために電子天秤で秤量した。

【０２４０】

化合物の毒性の評価について、処置群及び対照群におけるマウスの平均体重は、実験期間全体にわたって正常範囲内に維持された。毒性の他の症状はマウスにおいて観察されなかった。

【０２４１】

実施例１０：本発明のGST-πsiRNAは、インビボで癌異種移植片腫瘍の顕著な減少を示した。GST-πsiRNAは、リポソーム製剤で癌異種移植片腫瘍に投与された場合、インビボで遺伝子ノックダウン効力をもたらした。

【０２４２】

図2は、GST-πsiRNA（配列番号156及び182）の腫瘍阻害効力を示す。癌異種移植モデル
を、GST-πを標的とするsiRNAの0.75mg/kgで比較的低用量で使用した。

【０２４３】

GST-πsiRNAは、投与後数日以内に有意で予想外に有利な腫瘍阻害効力を示した。36日後、GST-πsiRNAは著しく有利な腫瘍阻害効力を示し、腫瘍体積は対照と比較して2倍減少
した。

【０２４４】

図3に示すように、GST-πsiRNAは、最終日に有意で予想外に有利な腫瘍阻害効力を示し
た。特に、腫瘍重量は2倍以上減少した。

【０２４５】
組成物（イオン化可能な脂質：コレステロール：DOPE：DOPC：DPPE-PEG-2K）（25：30：20：20：5）を有するリポソーム製剤としてGST-πsiRNAを2回の注射（1日目及び15日目）で投与した。
【０２４６】
癌異種移植モデルのため、A549細胞株をATCCから得た。10％ウシ胎仔血清及び100U/mlペニシリン及び100μg/mlストレプトマイシンを補充した培養培地中で細胞を維持した。接種の48時間前に細胞を分割して、回収時に対数増殖期になるようにした。細胞をトリプシン-EDTAで軽くトリプシン処理し、組織培養から回収した。生存細胞の数を計数し、トリパンブルーの存在下で血球計算盤で測定した（生存細胞のみを数える）。細胞を、血清を含まない培地中で5×10^{7}/mlの濃度に再懸濁した。次いで、細胞懸濁液を、氷解凍したBDマトリゲルと1：1の比率でよく混合して注射に使用した。
【０２４７】
マウスは、チャールズ・リバー・ラボラトリーの胸腺ヌードマウス（nu/nu）雌マウス、免疫不全、6～8週齢、1群当たり7～8匹のマウスとした。
【０２４８】
腫瘍モデル調製のために、マウス1匹につき1接種量の25G針及びシリンジを用いて、2.5×10^{6}個のA549細胞の接種物0.1mlを右脇腹に皮下接種した。マウスは接種のために麻酔をかけられなかった。
【０２４９】
腫瘍体積の測定及び無作為化のために、腫瘍サイズを最も近い0.1mmまで測定した。腫瘍体積は、式：腫瘍体積=長さ×幅^{2}/2を用いて計算した。確立された腫瘍が約120～175mm^{3}に達すると、平均腫瘍体積は約150mm^{3}であり、処置群の平均腫瘍体積がビヒクル対照群の平均腫瘍体積の10％以内になるように、マウスを様々なビヒクル対照及び処置群に割り当てた。理想的には、腫瘍体積のCV％を25％未満とした。同じ日に、試験品及び対照ビヒクルを投薬レジメンに従って投与した。腫瘍体積を第1週に3回、研究終了の日を含む残りの週に2回モニターした。
【０２５０】
投薬投与のために、投与日に、試験品を-80℃の冷凍庫から取り出し、氷上で解凍した。注射器にアプライする前に、処方剤を含むボトルを手で数回戻した。全ての試験品には、0.75mg/kgでIV、q2wX2、10ml/kgで投与した。
【０２５１】
体重については、マウスを最も近い0.1gまで秤量した。体重をモニターし、初回投与の7日以内に毎日記録した。研究の終了日を含む残りの数週間、体重を数週間監視し、週に２回記録した。
【０２５２】
最初の投薬の28日後に腫瘍を採取するために、腫瘍体積を測定し、重量測定のために腫瘍を切開し、PDバイオマーカー研究のために保存した。腫瘍重量を記録した。
【０２５３】
実施例１１：本発明のGST-πsiRNAは、in vitroで癌細胞のアポトーシスにより癌細胞死の増加を示した。GST-πsiRNAはGST-πノックダウンをもたらし、アポトーシスのバイオマーカーであるPUMAのアップレギュレーションをもたらし、細胞生存率の低下を伴った

。

【０２５４】

シード領域におけるデオキシヌクレオチド、2'-F置換デオキシヌクレオチド及び2'-OMe置換リボヌクレオチドの組合せを含むGST-πsiRNA配列番号156及び182は、予期せず癌細胞のアポトーシスを増加させた。

【０２５５】

GST-πsiRNA配列番号156及び182に対するPUMAの発現レベルを図4に示した。図4に示すように、PUMAの発現は、GST-πsiRNAのトランスフェクションの2～4日後に大きく増加した。

【０２５６】

これらのデータは、シード領域におけるデオキシヌクレオチド、2'-F置換デオキシヌクレオチド及び2'-OMe置換リボヌクレオチドの組み合わせを含むGST-πsiRNAの構造が、予想外に癌細胞のアポトーシスを増加させることを示している。

【０２５７】

PUMAバイオマーカーに関するプロトコルは以下の通りとした。トランスフェクションの1日前に、10%FBSを含む100μlのDMEM（HyCloneカタログ番号SH30243.01）を96ウェルプレートに2×10^3細胞/ウェルで播種し、5%CO_2の空気中で加湿雰囲気を含む37℃インキュベーターで培養した。翌日、トランスフェクションの前に、培地を、2%FBSを含む90μlのOpti-MEM I還元血清培地（Life Technologiesカタログ番号31985-070）と交換した。次いで、0.2μlのLipofectamine RNAiMAX（Life Technologiesカタログ番号13778-100）を4.8μlのOpti-MEM Iと室温で5分間混合した。1μlのsiRNA（ストック濃度1μM）を4μlのOpti-MEM Iと混合し、RNAiMAX溶液と混合し、次いで穏やかに混合した。混合物を室温で10分間インキュベートし、RNA-RNAiMAX複合体を形成させた。10μlのRNA-RNAiMAX複合体をウェル当たりに添加し、siRNAの最終濃度を10nMとした。細胞を2時間インキュベートし、培地を2%FBSを含む新鮮なOpti-MEM I還元血清培地に交換した。トランスフェクションの1、2、3、4及び6日後、細胞を氷冷PBSで1回洗浄し、次いで50μlのCell-to-Ct溶解緩衝液（Life Technologiesカタログ番号4391851C）を用いて室温で約5～30分溶解した。5μlの停止溶液を添加し、室温で2分間インキュベートした。PUMA（BBC3、Cat＃Hs00248075、Life Technologies）のmRNAレベルをTAQMANを用いてqPCRにより測定した。

【０２５８】

実施例１２：本発明のGST-πsiRNAは、インビボで癌異種移植片腫瘍の顕著な減少を示すことができた。GST-πsiRNAは、リポソーム製剤で癌異種移植腫瘍に投与された場合、インビボで遺伝子ノックダウン効力を提供することができる。

【０２５９】
図5は、GST-πsiRNA（配列番号61及び126）の腫瘍阻害効力を示している。GST-πmRNA
の用量依存的ノックダウンは、GST-πを標的とするsiRNAでインビボで観察された。癌異種移植片モデルを、GST-πを標的とするsiRNAの0.75mg/kgで比較的低用量と共に使用した
。
【０２６０】
GST-πsiRNAは、投与後数日以内に有意で予想外に有利な腫瘍阻害効力を示した。図5に
示すように、GST-πsiRNAで処理すると、脂質製剤に注射してから4日後にGST-πmRNA発現
が有意に減少した。4mg/kgの高用量では、注入後24時間で約40％の有意な減少が検出され
た。
【０２６１】
GST-πsiRNAを、組成物（イオン化可能な脂質：コレステロール：DOPE：DOPC：DPPE-PE
G-2K）（25：30：20：20：5）を有する10mL/kgのリポソーム製剤として単回注射で投与し
た。
【０２６２】
癌異種移植片モデルのため、A549細胞株をATCCから得た。細胞を、10％ウシ胎仔血清及
び100U/mlペニシリン及び100μg/mlストレプトマイシンを補充したRPMI-1640中で維持し
た。接種の48時間前に細胞を分割して、回収時に対数増殖期になるようにした。細胞をトリプシン-EDTAで軽くトリプシン処理し、組織培養から回収した。生存細胞の数を計数し、トリパンブルーの存在下で血球計算盤で測定した（生存細胞のみを数える）。血清を含まないRPMI培地中で細胞を4×10^{7}/mlの濃度に再懸濁した。次いで、細胞懸濁液を、氷解
凍したBDマトリゲルと1：1の比率でよく混合して注射に使用した。
【０２６３】
マウスは、チャールズ・リバー・ラボラトリー胸腺ヌード（nu/nu）雌マウス、免疫不全、6～8週齢、1群当たり3匹のマウスであった。
【０２６４】
腫瘍モデル調製のために、マウス1匹につき1接種量の25G針及び注射器を用いて、2×10^{6}のA549細胞の接種材料0.1mlを右脇腹に皮下接種した。マウスは接種のために麻酔をかけ
られなかった。
【０２６５】
腫瘍体積の測定及び無作為化のために、腫瘍サイズを最も近い0.1mmまで測定した。腫瘍体積は、式：腫瘍体積=長さ×幅^{2}/2を用いて計算した。腫瘍容積を週2回モニターした。確立された腫瘍が約350～600mm^{3}に達すると、マウスを様々な時点で群に割り当てた。
同じ日に、試験品を投与レジメンに従って投与した。
【０２６６】
投薬投与のために、確立された腫瘍が約350～600mm^{3}に達した日に、試験品を4℃の冷蔵

庫から取り出した。シリンジにアプライする前に、処方剤を含むボトルを手で数回戻して均一な溶液を作製した。

【０２６７】

体重については、マウスを最も近い0.1gまで秤量した。研究の終了日を含む残りの数週間、体重を数週間監視し、週2回記録した。

【０２６８】

腫瘍の収集のために、動物を過量のCO_2で犠牲にし、投与後0、24、48、72及び96（任意）及び168時間で腫瘍を解剖した。腫瘍を最初に湿潤し、KD、分布及びバイオマーカー分析のために3つの部分に分けた。試料を液体窒素中で急速冷凍し、処理する準備が整うまで-80℃で保存した。

【０２６９】

実施例１３：本発明のGST-πsiRNAは、インビボで膵臓癌異種移植片腫瘍を阻害した。GST-πsiRNAは、リポソーム製剤で膵臓癌異種移植片腫瘍に投与された場合、インビボで遺伝子ノックダウン効力をもたらした。

【０２７０】

この異種移植モデルでは、各マウスに、2.5×10^6のPANC-1細胞接種物0.1mlを右脇腹に皮下接種した。胸腺欠損ヌード雌マウス（6～8週齢、Charles River）を用いた。腫瘍の大きさは、最も近い0.1mmまで測定した。確立された腫瘍が約150～250mm^3（平均腫瘍体積約200mm^3）に達すると、マウスを、処置群の平均腫瘍体積がビヒクル対照群における平均腫瘍体積の10％以内になるように、様々なビヒクル対照及び処置群に割り当てた。同じ日に、試験品及び対照ビヒクルを投薬レジメンに従って投与した。腫瘍容積を第1週に3回、研究終了日を含めて残りの週では2回モニターした。

【０２７１】

図6は、GST-πsiRNA（配列番号63及び128）の腫瘍阻害効力を示している。図6に示すように、用量応答は、GST-πを標的とするsiRNAの0.375mg/kg～3mg/kgの範囲の用量で得られた。GST-πsiRNAは、投与後数日以内に有意で、且つ予想外に有利な腫瘍阻害効力を示した。したがって、GST-πsiRNAは、エンドポイントで有意で、且つ予想外に有利な腫瘍阻害効力を示した。

【０２７２】

GST-πsiRNAを、組成物（イオン化可能な脂質：コレステロール：DOPE：DOPC：DPPE-PEG-2K）（25：30：20：20：5）を有するリポソーム製剤で投与した。

【０２７３】

実施例１４：本発明のGST-πsiRNAは、増加した血清安定性を示した。

【０２７４】

図7は、ヒト血清中でのインキュベーション及びHPLS/LCMSによる様々な時点での残りのsiRNAの検出を示している。図7に示すように、GST-πsiRNA（配列番号61及び126）のセンス鎖（図7、上段）及びアンチセンス鎖（図7、下段）の両方の血清中の半減期（$t_{1/2}$）は約100分であった。

【０２７５】

実施例１５：本発明のGST-πsiRNAは、血漿中での製剤中の安定性の向上を示した。

【０２７６】
図8は、血漿中での製剤のインキュベーション及び様々な時点での残りのsiRNAの検出を示している。図8に示すように、GST-πsiRNA製剤（配列番号61及び126）の血漿中半減期
（$t_{1/2}$）は100時間よりも有意に長かった。
【０２７７】
GST-πsiRNAを、組成物（イオン化脂質：コレステロール：DOPE：DOPC：DPPE-PEG-2K）
（25：30：20：20：5）を有するリポソーム製剤で調製した。リポソームナノ粒子のz平均
サイズは40.0nmであり、siRNAは91%カプセル化されていた。
【０２７８】
製剤をPBS中の50%ヒト血清中で40分、1.5時間、3時間、24時間及び96時間インキュベ
ートした。GST-πsiRNAの量は、ELISAベースのアッセイによって決定した。
【０２７９】
実施例１６：本発明のGST-πsiRNAは、パッセンジャー鎖によるオフターゲット効果の低下を示した。
【０２８０】
GST-πsiRNA（配列番号156及び182）について、図9は、効果を示さなかったスクランブ
ル配列を有する対照と比較して、ガイド鎖についてのインビトロノックダウンがほぼ指数関数的であったことを示している。このsiRNAのIC50を5pMで測定した。図10は、同じGST-
πsiRNAのパッセンジャー鎖のインビトロノックダウンを示している。図10に示すように、GST-πsiRNAについてパッセンジャー鎖のオフターゲットノックダウンは100倍以上大きく減少した。
【０２８１】
GST-πsiRNA（配列番号187及び199）、（配列番号189及び201）及び（配列番号190及び
202）に関して、図11は、ガイド鎖のインビトロノックダウンはおよそ指数関数的であったことを示している。これらのsiRNAのIC50を、それぞれ6、7及び5pMで測定した。図12に
示すように、これらのGST-πsiRNAのパッセンジャー鎖のインビトロノックダウンは、少なくとも10倍まで有意に減少した。これらのGST-πsiRNAはすべて、二重鎖領域のシード領域にデオキシヌクレオチドを有し、当該二重鎖領域には他の修飾はなかった。
【０２８２】
GST-πsiRNA（配列番号217及び232）について、図13は、この高活性なGST-πsiRNAのガ
イド鎖についてのインビトロノックダウンがほぼ指数関数的であったことを示している。このsiRNAのIC50を11pMで測定した。図14に示すように、このGST-πsiRNAのパッセンジャ
ー鎖に対するインビトロノックダウンは、100倍を超えて有意に減少した。このGST-πsiRNAは、二重鎖領域のシード領域にデオキシヌクレオチドを有し、当該二重鎖領域には他の修飾はなかった。
【０２８３】
オフターゲット効果は、Renillaルシフェラーゼ遺伝子をコードする発現レポータープラスミドpsiCHECK-2を用いて決定した（二重ルシフェラーゼレポーターアッセイシステム

、Promega、カタログ番号：E1960）。siRNA濃度は典型的には50pMであった。プロトコル
：1日目、HeLa細胞を5～7.5×10^3/100μl/ウェルで播種した。2日目、約80％の細胞コン
フルエンスでの同時トランスフェクション。3日目に、細胞を採取してルシフェラーゼ活性測定を行った。ルシフェラーゼ活性を、プロメガ社のルシフェラーゼアッセイシステム（E4550）を用いて、製造業者のプロトコルに従って測定した。

【０２８４】

psiCHECK-2ベクターは、Renillaルシフェラーゼのレポーター遺伝子に融合した標的遺伝子の発現の変化をモニタリングすることができる。siRNA構築物を多重クローニング領域にクローニングし、ベクターをHeLa細胞にsiRNAとともに同時トランスフェクションした。特定のsiRNAが標的mRNAに結合し、RNAiプロセスを開始する場合、融合Renillaルシフ
ェラーゼ：構築mRNAは切断され、続いて分解され、Renillaルシフェラーゼシグナルを減少させる。

【０２８５】

例えば、BU2’構造を有するsiRNAのためのプラスミド挿入物は以下の通りとした：

PsiCHECK-2 (F)プラスミド挿入物：

配列番号285

ctcgag gggcaacTGAAGCCTTTTGAGACCCTGcTgTcccag gcggccgc

PsiCHECK-2 (R)プラスミド挿入物：

配列番号286

ctcgag cTgggacagCAGGGTCTCAAAAGGCTTCagTTgccc gcggccgc

【０２８６】

実施例１７：本発明のGST-πsiRNAは、シード依存性の意図しないオフターゲット遺伝子サイレンシングである、miRNA様オフターゲット効果が有利に減少したことを示した。

【０２８７】

GST-πsiRNA（配列番号156及び182）、（配列番号187及び199）、（配列番号189及び201）、（配列番号190及び202）及び（配列番号217及び232）に関して、miRNAを模倣するオフターゲット活性は、本質的に無視できることが判明した。これらのGST-πsiRNAのシード依存性の意図しないオフターゲット遺伝子サイレンシングは、ガイド鎖の標的活性よりも少なくとも10倍～100倍小さかった。

【０２８８】

miRNA関連オフターゲット効果を試験するために、アンチセンス鎖の5’末端の1～8位の位置である、シード含有領域全体に相補的ではあるが残りの非シード領域（位置9～21）相補的ではない、1～4回反復のシード適合標的配列を、ルシフェラーゼmRNAの3'UTRに対
応する領域に導入して、シード依存性の意図しないオフターゲット効果の効率を決定した。プラスミド挿入物を用いて、シード領域における完全なマッチング及び非シード領域におけるミスマッチ（バルジ）を有するmiRNAを模倣した。

【０２８９】

例えば、BU2’構造を有するsiRNAについてのプラスミド挿入物は以下の通りとした：

PsiCHECK-2 (Fmi1)プラスミド挿入物：

配列番号287

ctcgag gggcaacTCTACGCAAAACAGACCCTGcTgTcccag gcggccgc

PsiCHECK-2 (Fmi2)プラスミド挿入物：

配列番号288

ctcgag gggcaacTCTACGCAAAACAGACCCTGcT CTACGCAAAACAGACCCTGcT gTccc

ag gcggccgc
PsiCHECK-2 (Fmi3)プラスミド挿入物：
配列番号289
ctcgag gggcaacTCTACGCAAAACAGACCCTGcT CTACGCAAAACAGACCCTGcT CTACGCAAAACAGACCCTGcT
gTcccag gcggccgc
PsiCHECK-2 (Fmi4)プラスミド挿入物：
配列番号290
ctcgag gggcaacTCTACGCAAAACAGACCCTGcT CTACGCAAAACAGACCCTGcT CTACGCAAAACAGACCCTGcT
CTACGCAAAACAGACCCTGcT gTcccag gcggccgc
【０２９０】
本明細書に記載された実施形態は限定的ではなく、当業者は、本明細書に記載の修飾の特定の組み合わせを、改善されたRNAi活性を有する核酸分子を同定するための過度の実験なしに試験することができることを容易に理解することができる。
【０２９１】
本明細書中で具体的に言及される全ての刊行物、特許及び文献は、あらゆる目的のためにその全体が参考として援用される。
【０２９２】
本発明は、記載された特定の方法論、プロトコル、材料、及び試薬に限定されず、これらは変化し得ることが理解される。本明細書で使用する用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではないことも理解されたい。説明の範囲及び精神から逸脱することなく、本明細書に開示された説明に様々な置換及び変更を加えることができ、これらの実施形態はこの説明及び添付の特許請求の範囲内にあることは、当業者にとって極めて明らかである。
【０２９３】
単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈上他に明確に指示されていない限り、複数の言及を含むことに留意されたい。同様に、用語「a」（又は「an」）、「1つ以上」及び「少なくとも1つの」は、本明細書では交換可能に使用することができる。用語「含む（comprises）」、「含む（comprising）」、「含む（containing）」、「含む（including）」及び「有する」は、互換的に使用することができ、広範かつ制限なしに読まれるべきである。
【０２９４】
本明細書中の値の範囲の記載は、本明細書中に別段の指示がない限り、範囲内の各別個の値を個々に参照する簡略方法として役立つことを意図しており、それぞれの個別値は個々に記載されているかのように組み入れられる。ここで、マーカッシュグループについては、当業者は、この説明が個々のメンバーならびにマーカッシュグループのメンバーのサブグループを含むことを認識するであろう。
【０２９５】
それ以上の詳述なしに、当業者は、上記の説明に基づいて、本発明を最大限に利用することができると考えられる。したがって、以下の特定の実施形態は、単なる例示として解釈されるものであり、決して本開示の残りの部分を限定するものではない。
【０２９６】
本明細書に開示される特徴の全ては、任意の組み合わせで組み合わせることができる。本明細書で開示された各特徴は、同じ、等価の目的、又は同様の目的を果たす代替の特徴と置き換えることができる。
【０２９７】
SEQUENCE LISTING
〈110〉 NITTO DENKO CORPORATION

〈120〉 RNA INTERFERENCE AGENTS FOR GST-PI GENE MODULATION
〈130〉 P21-0878
〈150〉 JP 2014-266198
〈151〉 2014-12-26
〈150〉 US 62/184,239
〈151〉 2015-06-24
〈150〉 US 62/266,664
〈151〉 2015-12-13
〈160〉 290
〈170〉 PatentIn version 3.5
〈210〉 1
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 1
ucccagaacc agggaggcat t 21

〈210〉 2
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 2
cuuuugagac ccugcuguct t 21

〈210〉 3
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 3
cugucccaga accagggagt t 21

〈210〉 4

〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 4
ugucccagaa ccagggaggt t 21

〈210〉 5
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 5
aagccuuuug agacccugct t 21

〈210〉 6
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 6
uugagacccu gcugucccat t 21

〈210〉 7
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 7
uuuugagacc cugcugucct t 21

〈210〉 8
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 8
gagacccugc ugucccagat t 21

〈210〉 9
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 9
gcuggaagga ggagguggut t 21

〈210〉 10
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 10
cuggaaggag gaggguggugt t 21

〈210〉 11
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈400〉 11
ucagggccag agcuggaagt t 21

〈210〉 12
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 12
ugagacccug cugucccagt t 21

〈210〉 13
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 13
agggccagag cuggaaggat t 21

〈210〉 14
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 14
agcuggaagg aggagguggt t 21

〈210〉 15
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉

〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 15
agacccugcu gucccagaat t 21

〈210〉 16
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 16
gagcuggaag gaggaggugt t 21

〈210〉 17
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 17
ugcuguccca gaaccagggt t 21

〈210〉 18
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 18
cccagaacca gggaggcaat t 21

〈210〉 19
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 19
ccagaaccag ggaggcaagt t 21

〈210〉 20
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 20
uuugagaccc ugcuguccct t 21

〈210〉 21
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 21
gacccugcug ucccagaact t 21

〈210〉 22
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 22
gaucagggcc agagcuggat t 21

〈210〉 23
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence

〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 23
agccuuuuga gacccugcut t 21

〈210〉 24
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 24
gccuuuugag acccugcugt t 21

〈210〉 25
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 25
ccuuuugaga cccugcugut t 21

〈210〉 26
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 26
cgccuuuuga gacccugcat t 21

〈210〉 27
〈211〉 21

〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 27
ccuacaccgu ggucuauuut t 21

〈210〉 28
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 28
ugugggagac cagaucucct t 21

〈210〉 29
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 29
gcgggaggca gaguuugcct t 21

〈210〉 30
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 30
ccuuucucca ggaccaauat t 21

〈210〉 31
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 31
acccugcugu cccagaacct t 21

〈210〉 32
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 32
ggucuauuuc ccaguucgat t 21

〈210〉 33
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 33
cccuggugga cauggugaat t 21

〈210〉 34
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 34

acaucucccu caucuacact t 21

〈210〉 35
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 35
gcaaggauga cuaugugaat t 21

〈210〉 36
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 36
ccuucgcuga cuacaaccut t 21

〈210〉 37
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 37
cuggcagauc agggccagat t 21

〈210〉 38
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
〈400〉 38
gacggagacc ucacccugut t 21

〈210〉 39
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 39
cgggcaagga ugacuaugut t 21

〈210〉 40
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 40
cuuuugagac ccugcuguat t 21

〈210〉 41
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 41
gagcuggaag gaggagguat t 21

〈210〉 42
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 42
acccugcugu cccagaacat t 21

〈210〉 43
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 43
ugcuguccca gaaccaggat t 21

〈210〉 44
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 44
agccuuuuga gacccugcat t 21

〈210〉 45
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 45
ccuuuugaga cccugcugat t 21

〈210〉 46
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 46
ugaagccuuu ugagacccut t 21

〈210〉 47
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 47
acugaagccu uuugagacct t 21

〈210〉 48
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 48
aggaugacua ugugaaggct t 21

〈210〉 49
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 49
ggaugacuau gugaaggcat t 21

〈210〉 50
〈211〉 21
〈212〉 DNA

〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 50
gaugacuaug ugaaggcact t 21

〈210〉 51
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 51
cucccucauc uacaccaact t 21

〈210〉 52
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 52
gaagccuuuu gagacccugt t 21

〈210〉 53
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 53
ucucccucau cuacaccaat t 21

〈210〉 54

〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 54
ccucaucuac accaacuaut t 21

〈210〉 55
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 55
cccucaucua caccaacuat t 21

〈210〉 56
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 56
caacugaagc cuuuugagat t 21

〈210〉 57
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 57
aacugaagcc uuuugagact t 21

〈210〉 58
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 58
cugaagccuu uugagaccct t 21

〈210〉 59
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 59
ucccucaucu acaccaacut t 21

〈210〉 60
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 6
0
gcucccucau cuacaccaat t 21

〈210〉 61
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
〈400〉 61
gaagccuuuu gagacccuat t 21

〈210〉 62
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 62
acugaagccu uuugagacat t 21

〈210〉 63
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 63
cucccucauc uacaccaaat t 21

〈210〉 64
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 64
ccucaucuac accaacuaat t 21

〈210〉 65
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 65
accaauaaaa uuucuaagat t 21

〈210〉 66
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 66
ugccucccug guucugggac a 21

〈210〉 67
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 67
gacagcaggg ucucaaaagg c 21

〈210〉 68
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 68
cucccugguu cugggacagc a 21

〈210〉 69
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 69
ccucccuggu ucugggacag c 21

〈210〉 70
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 70
gcagggucuc aaaaggcuuc a 21

〈210〉 71
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 71
ugggacagca gggucucaaa a 21

〈210〉 72
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 72
ggacagcagg gucucaaaag g 21

〈210〉 73
〈211〉 21
〈212〉 DNA

〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 73
ucugggacag cagggucuca a 21

〈210〉 74
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 74
accaccuccu ccuuccagct c 21

〈210〉 75
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 75
caccaccucc uccuuccagc t 21

〈210〉 76
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 76
cuuccagcuc uggcccugat c 21

〈210〉 77

〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 77
cugggacagc agggucucaa a 21

〈210〉 78
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 78
uccuuccagc ucuggcccug a 21

〈210〉 79
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 79
ccaccuccuc cuuccagcuc t 21

〈210〉 80
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 80
uucugggaca gcagggucuc a 21

〈210〉 81
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 81
caccuccucc uuccagcuct g 21

〈210〉 82
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 82
cccugguucu gggacagcag g 21

〈210〉 83
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 83
uugccucccu gguucuggga c 21

〈210〉 84
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈400〉 84
cuugccuccc ugguucuggg a 21

〈210〉 85
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 85
gggacagcag ggucucaaaa g 21

〈210〉 86
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 86
guucugggac agcaggguct c 21

〈210〉 87
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 87
uccagcucug gcccugauct g 21

〈210〉 88
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉

〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 88
agcagggucu caaaaggcut c 21

〈210〉 89
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 89
cagcaggguc ucaaaaggct t 21

〈210〉 90
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 90
acagcagggu cucaaaaggc t 21

〈210〉 91
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 91
ugcagggucu caaaaggcgt c 21

〈210〉 92
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 92
aaauagacca cgguguaggg c 21

〈210〉 93
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 93
ggagaucugg ucucccacaa t 21

〈210〉 94
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 94
ggcaaacucu gccucccgct c 21

〈210〉 95
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 95
uauugguccu ggagaaagga a 21

〈210〉 96
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence

〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 96
gguucuggga cagcaggguc t 21

〈210〉 97
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 97
ucgaacuggg aaauagacca c 21

〈210〉 98
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 98
uucaccaugu ccaccagggc t 21

〈210〉 99
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 99
guguagauga gggagaugua t 21

〈210〉 100
〈211〉 21

〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 100
uucacauagu cauccuugcc c 21

〈210〉 101
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 101
agguuguagu cagcgaagga g 21

〈210〉 102
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 102
ucuggcccug aucugccagc a 21

〈210〉 103
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 103
acagggugag gucuccgucc t 21

〈210〉 104
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 104
acauagucau ccuugcccgc c 21

〈210〉 105
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 105
uacagcaggg ucucaaaagg c 21

〈210〉 106
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 106
uaccuccucc uuccagcuct g 21

〈210〉 107
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 107

uguucuggga cagcaggguc t 21

〈210〉 108
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 108
uccugguucu gggacagcag g 21

〈210〉 109
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 109
ugcagggucu caaaaggcut c 21

〈210〉 110
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 110
ucagcagggu cucaaaaggc t 21

〈210〉 111
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
〈400〉 111
agggucucaa aaggcuucag t 21

〈210〉 112
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 112
ggucucaaaa ggcuucagut g 21

〈210〉 113
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 113
gccuucacau agucauccut g 21

〈210〉 114
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 114
ugccuucaca uagucaucct t 21

〈210〉 115
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 115
gugccuucac auagucaucc t 21

〈210〉 116
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 116
guuggguguag augagggaga t 21

〈210〉 117
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 117
cagggucuca aaaggcuuca g 21

〈210〉 118
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 118
uuggguguaga ugagggagat g 21

〈210〉 119
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 119
auaguuggug uagaugaggg a 21

〈210〉 120
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 120
uaguuggugu agaugaggga g 21

〈210〉 121
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 121
ucucaaaagg cuucaguugc c 21

〈210〉 122
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 122
gucucaaaag gcuucaguug c 21

〈210〉 123
〈211〉 21

〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 123
gggucucaaa aggcuucagt t 21

〈210〉 124
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 124
aguuggugua gaugagggag a 21

〈210〉 125
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 125
uugguguaga ugagggagct g 21

〈210〉 126
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 126
uagggucuca aaaggcuuca g 21

〈210〉 127
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 127
ugucucaaaa ggcuucagut g 21

〈210〉 128
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 128
uuugguguag augagggaga t 21

〈210〉 129
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 129
uuaguuggug uagaugaggg a 21

〈210〉 130
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 130

ucuuagaaau uuuauugguc c 21

〈210〉 131
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 a, c, t, g, u, unknown or other
〈400〉 131
gaagccuuuu gagacccuan n 21

〈210〉 132
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 132
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 133
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 133
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 134
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 134
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 135
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 135
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 136
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 136
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 137
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 137
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 138
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 138
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 139
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 139
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 140
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base

〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 140
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 141
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 141
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 142
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 142
gaagccuuuu gagacccuat t 21

〈210〉 143
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 143
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 144
〈211〉 21

〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 144
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 145
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 145
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 146
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 146
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 147
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (19)..(19)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 147
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 148
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (14)..(14)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (19)..(19)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 148
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 149
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (19)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 149
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 150
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (19)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 150
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 151
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(3)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 151
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 152
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(3)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (10)..(10)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (18)..(18)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 152
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 153
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(3)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 153
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 154
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(3)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (10)..(10)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (18)..(18)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 154
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 155
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(3)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (10)..(10)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (18)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 155
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 156
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(3)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (10)..(10)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (18)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 156
gaagccuuuu gagacccuau u 21

〈210〉 157
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 a, c, t, g, u, unknown or other
〈400〉 157
uagggucuca aaaggcuucn n 21

〈210〉 158
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 158

uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 159
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 159
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 160
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)

〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 160
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 161
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 161
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 162
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉

〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 162
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 163
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 163
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 164
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 164
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 165
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 165
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 166
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 166

uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 167
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 167
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 168
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (14)..(14)

〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (16)..(16)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (18)..(18)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 168
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 169
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 169
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 170
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)

〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 170
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 171
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 171
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 172
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(2)
〈223〉 Phosphorothioate linkage
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 172
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 173
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉

〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (9)..(9)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (17)..(17)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 173
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 174
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (9)..(9)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (11)..(12)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (17)..(17)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide

〈400〉 174
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 175
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (9)..(9)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (17)..(17)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 175
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 176
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (9)..(9)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (17)..(17)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 176
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 177
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 177
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 178
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 178
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 179
〈211〉 21

〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (9)..(9)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (11)..(12)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (18)..(18)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 179
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 180
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (9)..(9)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (11)..(12)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (18)..(18)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 180
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 181
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)

〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (9)..(9)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (11)..(12)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (17)..(18)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 181
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 182
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (9)..(9)

〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (11)..(12)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (17)..(18)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 182
uagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 183
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 a, c, t, g, u, unknown or other
〈400〉 183
ccuuuugaga cccugcugun n 21

〈210〉 184
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 184
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 185

〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 185
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 186
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 186
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 187
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 187
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 188
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 188
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 189
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 189
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 190
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 190
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 191
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)

〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 191
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 192
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 192
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 193
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 193
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 194
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (3)..(3)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(5)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (7)..(7)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (9)..(9)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 194
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 195
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 a, c, t, g, u, unknown or other
〈400〉 195
acagcagggu cucaaaaggn n 21

〈210〉 196
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 196

auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 197
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (2)..(2)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 197
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 198
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (2)..(2)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)

〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 198
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 199
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 199
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 200
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 200
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 201
〈211〉 21

〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 201
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 202
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(5)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 202
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 203
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉

〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(5)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 203
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 204
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (2)..(2)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 204
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 205
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 205
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 206
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (2)..(2)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (14)..(14)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (16)..(16)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (18)..(18)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 206
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 207
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 a, c, t, g, u, unknown or other
〈400〉 207
gaugacuaug ugaaggcacn n 21

〈210〉 208
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 208
ggaugacuau gugaaggcau u 21

〈210〉 209
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 209
ggaugacuau gugaaggcau u 21

〈210〉 210

〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 210
ggaugacuau gugaaggcau u 21

〈210〉 211
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 211
ggaugacuau gugaaggcau u 21

〈210〉 212
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 212
ggaugacuau gugaaggcau u 21

〈210〉 213
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 213
ggaugacuau gugaaggcau u 21

〈210〉 214
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 214
ggaugacuau gugaaggcau u 21

〈210〉 215
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 215
ggaugacuau gugaaggcau u 21

〈210〉 216
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)

〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 216
ggaugacuau gugaaggcau u 21

〈210〉 217
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 217
ggaugacuau gugaaggcau u 21

〈210〉 218
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (3)..(3)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(5)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (7)..(7)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 218
ggaugacuau gugaaggcau u 21

〈210〉 219
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (11)..(11)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (13)..(13)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 219
ggaugacuau gugaaggcau u 21

〈210〉 220
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(2)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 220
ggaugacuau gugaaggcau u 21

〈210〉 221
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(2)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 221
ggaugacuau gugaaggcau u 21

〈210〉 222
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 a, c, t, g, u, unknown or other
〈400〉 222
gugccuucac auagucaucn n 21

〈210〉 223
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 223
ugccuucaca uagucauccu u 21

〈210〉 224
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 224
ugccuucaca uagucauccu u 21

〈210〉 225
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 225
ugccuucaca uagucauccu u 21

〈210〉 226
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
〈220〉

〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 226
ugccuucaca uagucauccu u 21

〈210〉 227
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 227
ugccuucaca uagucauccu u 21

〈210〉 228
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)

〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 228
ugccuucaca uagucauccu u 21

〈210〉 229
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(5)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 229
ugccuucaca uagucauccu u 21

〈210〉 230
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(5)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉

〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 230
ugccuucaca uagucauccu u 21

〈210〉 231
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 231
ugccuucaca uagucauccu u 21

〈210〉 232
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 232
ugccuucaca uagucauccu u 21

〈210〉 233
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (14)..(14)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (16)..(16)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (18)..(18)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 233
ugccuucaca uagucauccu u 21

〈210〉 234
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (4)..(4)
〈223〉 2'-deoxy-2'-fluoro-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide

〈400〉 234
ugccuucaca uagucauccu u 21

〈210〉 235
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (9)..(9)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (11)..(11)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (13)..(13)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (15)..(15)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (17)..(17)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (19)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 235
ugccuucaca uagucauccu u 21

〈210〉 236
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (11)..(11)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (13)..(13)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (15)..(15)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (17)..(17)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (19)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 236
ugccuucaca uagucauccu u 21

〈210〉 237
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 a, c, t, g, u, unknown or other
〈400〉 237
gaagccuuuu gagacccugn n 21

〈210〉 238
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 238

gaagccuuuu gagacccugu u 21

〈210〉 239
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 239
gaagccuuuu gagacccugu u 21

〈210〉 240
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 240
gaagccuuuu gagacccugu u 21

〈210〉 241
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 241
gaagccuuuu gagacccugu u 21

〈210〉 242
〈211〉 21
〈212〉 RNA

〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 242
gaagccuuuu gagacccugu u 21

〈210〉 243
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 243
gaagccuuuu gagacccugu u 21

〈210〉 244
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 244
gaagccuuuu gagacccugu u 21

〈210〉 245
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 245
gaagccuuuu gagacccugu u 21

〈210〉 246
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 246
gaagccuuuu gagacccugu u 21

〈210〉 247
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 247
gaagccuuuu gagacccugu u 21

〈210〉 248
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉

〈221〉 modified_base
〈222〉 (3)..(3)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(5)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (7)..(7)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (9)..(9)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 248
gaagccuuuu gagacccugu u 21

〈210〉 249
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 a, c, t, g, u, unknown or other
〈400〉 249
cagggucuca aaaggcuucn n 21

〈210〉 250
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base

〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 250
cagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 251
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 251
cagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 252
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 252
cagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 253
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 253
cagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 254
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base

〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 254
cagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 255
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 255
cagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 256
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide

〈400〉 256
cagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 257
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 257
cagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 258
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 258
cagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 259
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉

〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 259
cagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 260
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (8)..(8)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (14)..(14)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (16)..(16)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (18)..(18)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉

〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 260
cagggucuca aaaggcuucu u 21

〈210〉 261
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 a, c, t, g, u, unknown or other
〈400〉 261
ccucaucuac accaacuaun n 21

〈210〉 262
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 262
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 263
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)

〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 263
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 264
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 264
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 265
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 265
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 266
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 266
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 267

〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 267
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 268
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 268
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 269
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 269
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 270
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 270
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 271
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 271
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 272
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (1)..(1)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (3)..(3)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(5)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (7)..(7)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base

〈222〉 (9)..(9)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 272
ccucaucuac accaacuauu u 21

〈210〉 273
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 a, c, t, g, u, unknown or other
〈400〉 273
auaguuggug uagaugaggn n 21

〈210〉 274
〈211〉 21
〈212〉 RNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 274
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 275
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉

〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (2)..(2)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 275
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 276
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (2)..(2)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 276
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 277
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 277
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 278
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 278
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 279
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉

〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 279
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 280
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(5)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 280
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 281
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(5)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)

〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 281
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 282
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (2)..(2)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 282
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 283
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (6)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 283

auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 284
〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (2)..(2)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (5)..(6)
〈223〉 2'-deoxy-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (14)..(14)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (16)..(16)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (18)..(18)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈220〉
〈221〉 modified_base
〈222〉 (20)..(21)
〈223〉 2'-OMe-nucleotide
〈400〉 284
auaguuggug uagaugaggu u 21

〈210〉 285
〈211〉 50
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

〈400〉 285
ctcgaggggc aactgaagcc ttttgagacc ctgctgtccc aggcggccgc 50

〈210〉 286
〈211〉 50
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 286
ctcgagctgg gacagcaggg tctcaaaagg cttcagttgc ccgcggccgc 50

〈210〉 287
〈211〉 50
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 287
ctcgaggggc aactctacgc aaaacagacc ctgctgtccc aggcggccgc 50

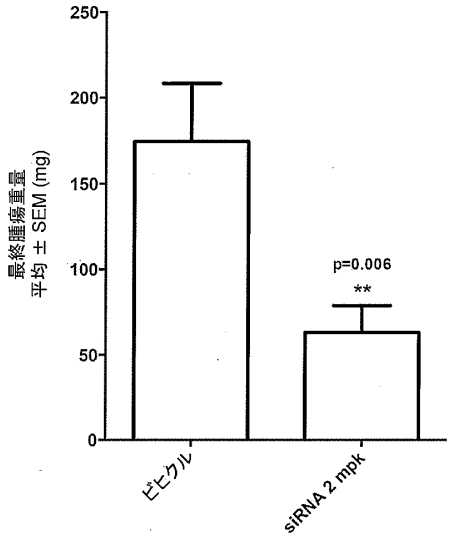
〈210〉 288
〈211〉 71
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 288
ctcgaggggc aactctacgc aaaacagacc ctgctctacg caaaacagac cctgctgtcc 60
caggcggccg c 71

〈210〉 289
〈211〉 92
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

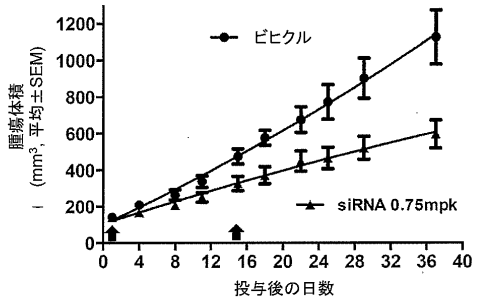
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 289
ctcgaggggc aactctacgc aaaacagacc ctgctctacg caaaacagac cctgctctac 60
gcaaaacaga ccctgctgtc ccaggcggcc gc 92

〈210〉 290
〈211〉 113
〈212〉 DNA
〈213〉 Artificial Sequence
〈220〉
〈223〉 Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
〈220〉
〈223〉 Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
〈400〉 290
ctcgaggggc aactctacgc aaaacagacc ctgctctacg caaaacagac cctgctctac 60
gcaaaacaga ccctgctcta cgcaaaacag accctgctgt cccaggcggc cgc 113

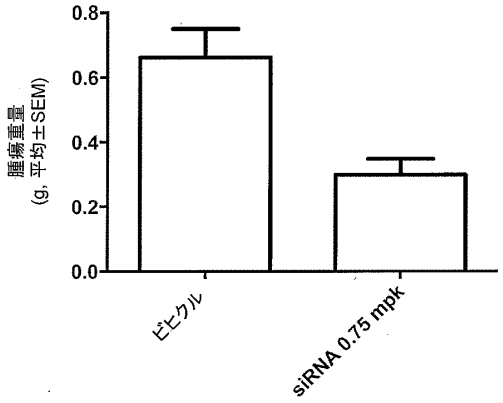
【図面】
【図１】



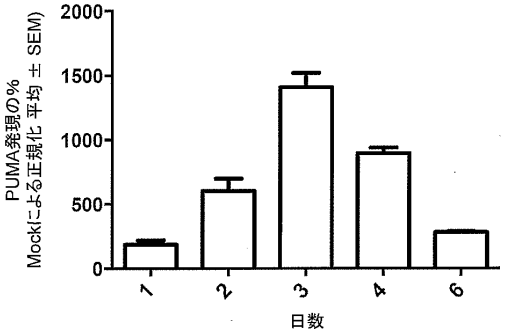
【図２】



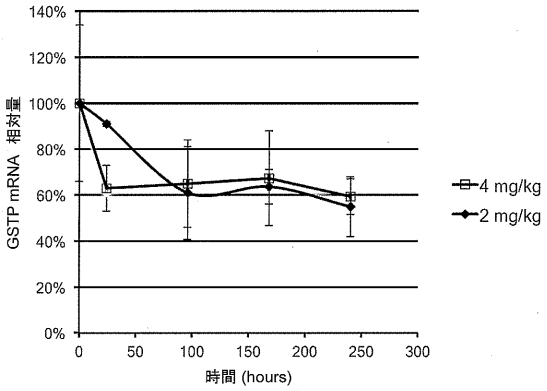
【図３】


腫瘍重量
(g, 平均±SEM)
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
ビヒクル
siRNA 0.75 mpk

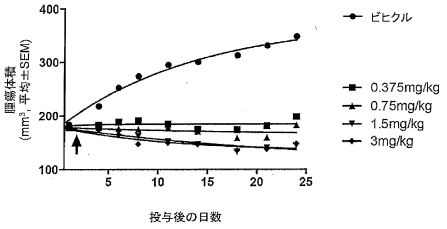
【図４】


PUMA発現の%
Mockによる正規化 平均 ± SEM)
2000
1500
1000
500
0
1
2
3
4
6
日数

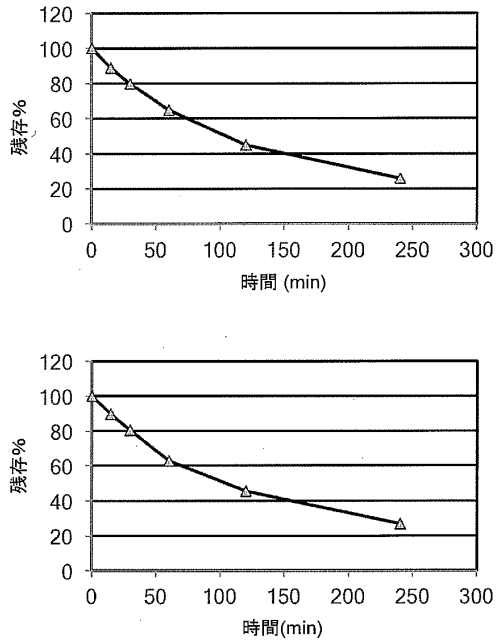
【図５】


GSTP mRNA 相対量
140%
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
50
100
150
200
250
300
時間 (hours)
4 mg/kg
2 mg/kg

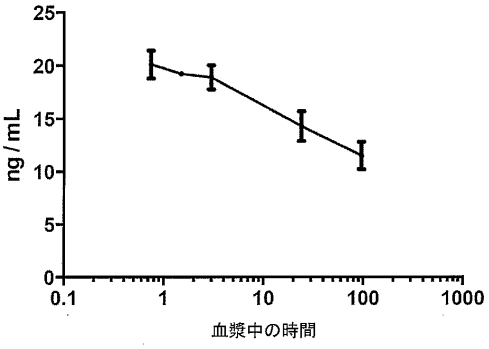
【図６】


腫瘍体積
(mm3, 平均±SEM)
400
300
200
100
5
10
15
20
25
投与後の日数
ビヒクル
0.375mg/kg
0.75mg/kg
1.5mg/kg
3mg/kg

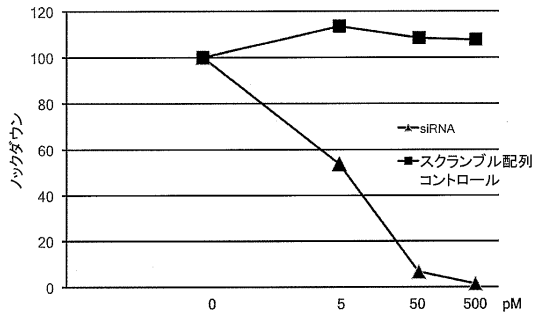
【図７】


残存%
時間 (min)
残存%
時間(min)

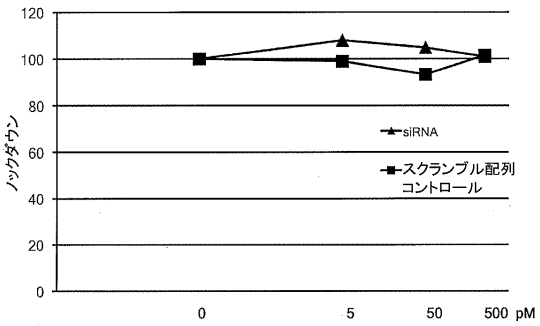
【図８】


ng / mL
血漿中の時間

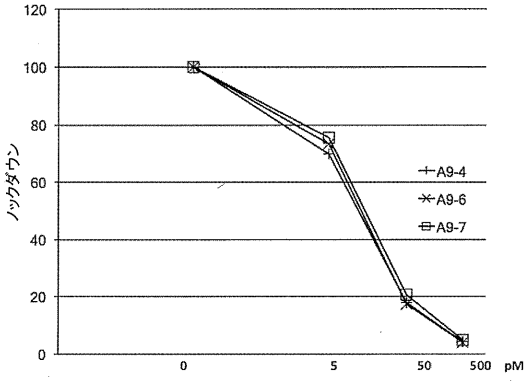
【図９】


ノックダウン
siRNA
スクランブル配列
コントロール
pM

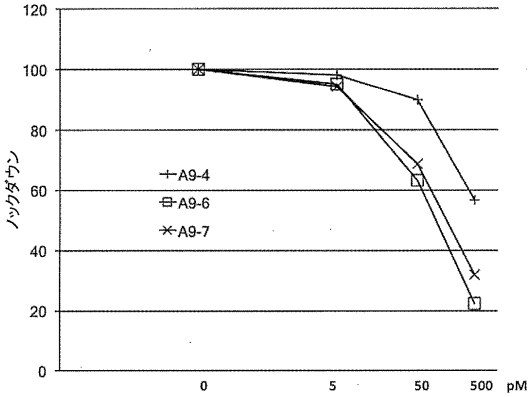
【図１０】


ノックダウン
siRNA
スクランブル配列
コントロール
pM

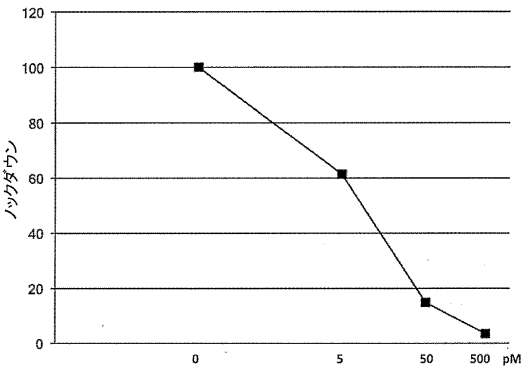
【図１１】



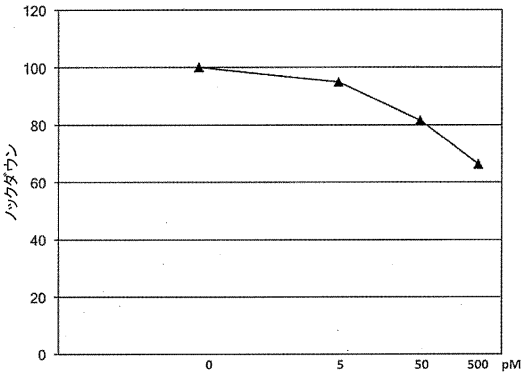
【図１２】



【図１３】



【図１４】



【配列表】

0007655971000001.xml

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI	
C12N	*5/10 (2006.01)*	C12N	5/10
A61K	*31/713(2006.01)*	A61K	31/713
A61K	*48/00 (2006.01)*	A61K	48/00
A61K	*47/06 (2006.01)*	A61K	47/06
A61K	*9/127(2025.01)*	A61K	9/127
A61P	*35/00 (2006.01)*	A61P	35/00

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 特願2014-266198(P2014-266198)
(32)優先日 平成26年12月26日(2014.12.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)
大阪府茨木市下穂積１丁目１番２号 日東電工株式会社内
(72)発明者 寺田 絵里加
大阪府茨木市下穂積１丁目１番２号 日東電工株式会社内
(72)発明者 ヂャン，ジュン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンディエゴ ダークウッドロード１２１６６
(72)発明者 アーマディアン，モハンマド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 カールスバッド ランチョクォーティージョ３２３０
審査官 平林 由利子
(56)参考文献 Carcinogenesis，2008年，vol.29, no.6，p.1134-1138
Proc. Natl. Acad. Sci. USA，2010年，vol.107，p.2503-2508
Gene，1989年，vol.75，p.3-11
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ １５／００－１５／９０
Ｃ１２Ｎ １／００－ ７／０８
Ａ６１Ｋ ３１／３３－３３／４４
Ａ６１Ｋ ９／００－９／７２
Ａ６１Ｋ ４７／００－４７／６９
Ａ６１Ｋ ４８／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ／ＷＰＩＤＳ（ＳＴＮ）
ＧｅｎＢａｎｋ／ＥＭＢＬ／ＤＤＢＪ／ＧｅｎｅＳｅｑ