(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-504476
(P2025-504476A)
(43)公表日　令和7年2月12日(2025.2.12)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/46 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/46		４Ｃ０７６
Ｃ１２Ｎ	*15/113 (2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	Ｚ ＺＮＡ	４Ｃ０８４
Ｃ１２Ｎ	*15/09 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/09	１１０	４Ｃ０８６
Ｃ１２Ｎ	*15/864 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/864	１００Ｚ	４Ｃ０８７
Ａ６１Ｐ	*21/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全372頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-543135(P2024-543135)
(86)(22)出願日　令和5年1月19日(2023.1.19)
(85)翻訳文提出日　令和6年9月19日(2024.9.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/060939
(87)国際公開番号　WO2023/141531
(87)国際公開日　令和5年7月27日(2023.7.27)
(31)優先権主張番号　63/301,033
(32)優先日　令和4年1月19日(2022.1.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63303479
(32)優先日　令和4年1月26日(2022.1.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/390,222
最終頁に続く

(71)出願人　523014795
オーソバイオ・セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国コロラド州８１６５７，ベール，ノース・フロンテージ・ロード・ウエスト １３００，ボックス ５９３７
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100187540
弁理士　國枝 由紀子
(72)発明者　ミレット，ピーター・ジェイ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　膜貫通受容体遺伝子編集

(57)【要約】
炎症促進性の特徴の様々な状態に対する治療手段として、特定の細胞表面受容体を通した細胞内シグナル伝達を除去するための組成物及び方法が、本明細書に提供される。いくつかの態様では、組成物及び方法は、骨関節炎及び他の関節炎の進行を予防し、哺乳動物関節における骨関節炎及び他の関節炎を治療するためのものである。いくつかの態様では、組成物及び方法は、背部又は脊椎の状態又は障害に関連する局所痛覚、炎症、変性、又は形態学的変化を治療又は予防するためのものである。
【選択図】図２Ａ

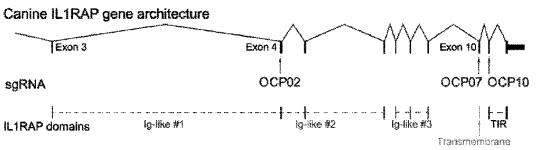


FIG. 2A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
膜貫通受容体を通して媒介された細胞間シグナル伝達によって少なくとも部分的に引き起こされた症状を有する障害を治療するための医薬組成物であって、
（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、
（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、を含む、医薬組成物。
【請求項２】
前記障害が、筋骨格障害である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
前記筋骨格障害が、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎（ＰｓＡ）、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、悪性骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性、多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節症、及びベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ）からなる群から選択される、請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記筋骨格障害が、関節リウマチ、特発性骨粗しょう症、閉経後骨粗しょう症、パジェット病、骨関節炎、若年性特発性関節炎（ＪＩＡ）、スティル病、強直性脊椎炎、リウマチ性多発筋痛症、関節炎、骨の続発性悪性新生物、ムコリピドーシスＩＩ型、シェーグレン症候群、乾癬性関節炎、リウマチ、キャッスルマン病、変性多発性関節炎、関節症、骨新生物、骨粗しょう症、大量骨溶解症、骨折治癒、全身性硬化症、全身型若年性特発性関節炎、及び滑膜炎からなる群から選択される、請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記筋骨格障害が、関節炎、感染性間欠性関節浸出液、強直性脊椎炎、関節炎、骨関節炎、脊椎関節炎、足底腱膜炎、変性多発性関節炎、血友病性関節症、豊富なマクロファージを伴う炎症性ミオパチー、多発性筋炎、腱症、悪性骨新生物、骨粗しょう症、乾癬性関節炎、リウマチ、関節リウマチ、成人スティル病、若年性関節炎、早期関節リウマチ、回帰性リウマチ、痛風、感染性関節炎、筋強直性ジストロフィー、皮膚筋炎、血友病性関節症、骨減少症、シェーグレン症候群、若年性特発性関節炎、重症筋無力症、骨溶解症、炎症、変性多発性関節炎、変形性骨炎、色素性絨毛結節性滑膜炎、又は骨疾患を伴う高ホスファターゼ血症からなる群から選択される、請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記筋骨格障害が、ロイス・ディーツ症候群、骨関節症、マルファン症候群、大動脈瘤（家族性胸部３）、及び頭蓋顔面異常からなる群から選択される、請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記障害が、新形成である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記新形成が、骨肉腫、結腸がん、転移（全身）、肺がん、多発性骨髄腫、乳がん、固形腫瘍、リンパ腫、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、乳腺新生物、中咽頭がん、腎細胞がん、軟骨肉腫、食道新生物、Ｂ細胞リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、白血病、甲状腺がん、皮膚発がん、結腸直腸がん、神経膠腫、肝臓がん、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、膠芽腫、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、口腔がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、及びユーイング肉腫からなる群から選択される、請求項７に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記新形成が、多発性骨髄腫、肺がん、腹部がん、乳がん、腎臓がん、新生物転移、結腸直腸新生物、卵巣がん、骨肉腫、胆管がん、白血病、前立腺がん、形質細胞腫、膵がん

、子宮頸がん、リンパ腫、肝臓新生物、神経芽腫、黒色腫、肥満細胞症、子宮内膜がん、膀胱がん、扁平上皮がん、胆嚢がん、腺がん、甲状腺がん、前立腺新生物、腹部がん、肝臓がん、下垂体新生物、肝芽腫、多発性骨髄腫、肝細胞腺腫、乳がん、発がん、白血病、結腸がん、黒色腫、転移（全身）、肺がん、膵がん、カポジ肉腫、髄芽腫、膀胱のがん、扁平上皮がん、肥満細胞新生物、神経膠腫、肥満細胞腫、脳新生物、卵巣新生物、骨新生物、横紋筋肉腫、固形腫瘍、転移性腎臓がん、及び転移性腎細胞がんからなる群から選択される、請求項７に記載の医薬組成物

【請求項１０】

前記新形成が、新生物、膠芽腫、星状細胞腫、腺がん、骨肉腫、扁平上皮がん、転移、エナメル上皮腫、胆管がん、絨毛がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、喉頭がん、乳がん、口唇及び口腔がん、扁平上皮内病変、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、悪性新生物、皮膚新生物、神経芽腫、新生物転移、結腸直腸がん、線維肉腫、骨髄性白血病、骨髄線維症、ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、子宮頸がん、肝臓がん、肺外小細胞がん、基底細胞がん、腎臓がん、膵がん、中皮腫、胃がん、多嚢胞性卵巣症候群、脊索腫、胆管がん、悪性腹水、上咽頭がん、頭頸部がん、がん転移、前立腺がん、線維肉腫、肝臓がん、膀胱のがん、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病、膀胱新生物、黒色腫、白血病、急性骨髄性白血病、肝細胞がん、結腸直腸がん、リンパ腫、菌状息肉腫、並びにセザリー症候群からなる群から選択される、請求項７に記載の医薬組成物。

【請求項１１】

前記新形成が、膵がん、多発性自然治癒性扁平上皮腫（ファーガソン・スミス病）、膵がん、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん（リンチ症候群）、転移、結腸直腸がん、骨新生物、退形成がん、紡錘細胞がん、悪性骨新生物、肺新生物、及び悪性脳新生物からなる群から選択される、請求項７に記載の医薬組成物。

【請求項１２】

前記障害が、神経障害である、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項１３】

前記神経障害が、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、及びアルツハイマー病からなる群から選択される、請求項１２に記載の医薬組成物。

【請求項１４】

前記障害が、心臓障害である、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

前記心臓障害が、急性心筋梗塞、難治性心不全、不整脈、心膜炎、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、急性非代償性心不全、難治性特発性心膜炎、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、心筋梗塞、及び心臓リモデリングからなる群から選択される、請求項１４に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

前記心臓障害が、アテローム性動脈硬化症又は腹部大動脈瘤である、請求項１４に記載の医薬組成物。

【請求項１７】

前記障害が、炎症性障害である、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項１８】

前記炎症性障害が、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、ＴＮＦ受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）、高ＩｇＤ症候群（ＨＩＤＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、及び線維症からなる群から選択される、請求項１７に記載の医薬組成物。

【請求項１９】

前記炎症性障害が、サイトカインストーム、急性局所炎症、炎症性腸疾患、クローン病、敗血症、実験的敗血症、及びキャッスルマン病からなる群から選択される、請求項１７に記載の医薬組成物

【請求項２０】

前記障害が、消化障害である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
前記消化障害が、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、及び非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患からなる群から選択される、請求項２０に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
前記障害が、呼吸障害である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
前記呼吸障害が、喘息又は肺線維症である、請求項２２に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
前記障害が、腎障害、代謝障害、又は眼障害である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
前記腎障害、代謝障害、又は眼障害が、慢性腎臓病、２型糖尿病、眼疾患、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、及びドライアイからなる群から選択される、請求項２４に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
前記障害が、自己免疫障害である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
前記自己免疫障害が、全身性エリテマトーデスである、請求項２６に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
前記障害が、急性滑膜炎、慢性滑膜炎、炎症性関節炎、又は免疫介在性関節炎である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２９】
前記障害が、自己免疫障害又は炎症性障害である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
前記自己免疫障害又は炎症性障害が、アレルギー、喘息、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫実験的ブドウ膜炎、大腸炎、過敏性反応疾患、糖尿病、クローン病、全身性エリテマトーデス、肺サルコイドーシス、リーシュマニア症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、ＨＴＬＶ－１関連脊髄症、熱帯性痙性麻痺、強皮症、特発性炎症性ミオパチー、多発性筋炎、及び皮膚筋炎からなる群から選択される、請求項２８に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
前記膜貫通受容体が、インターロイキン－１受容体である、請求項１～３０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ１Ｒ５、ＩＬ１Ｒ６、ＩＬ１Ｒ７、及びＩＬ１Ｒ９からなる群から選択される遺伝子を標的化する、請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ１Ｒ１遺伝子を標的化する、請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号６８０～８１１からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項３３に記載の医薬組成物。
【請求項３５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号８２５～８９２及び３３３６～３４０５からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項３３に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号８９３～９６７からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項３３に記載の医薬組成物。
【請求項３７】

前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号９６８～１０３９からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項３３に記載の医薬組成物。
【請求項３８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３４９１～３５１３からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項３３に記載の医薬組成物。
【請求項３９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子を標的化する、請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項４０】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１０４０～１１９４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項３９に記載の医薬組成物。
【請求項４１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１２０４～１２７１及び３４２１～３４９０からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項３９に記載の医薬組成物。
【請求項４２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１２７２～１３４８からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項３９に記載の医薬組成物。
【請求項４３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１３４９～１４２４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項３９に記載の医薬組成物。
【請求項４４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３５１４～３５４３からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項３９に記載の医薬組成物。
【請求項４５】
前記膜貫通受容体が、インターロイキン－６受容体である、請求項１～３０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ６Ｒ遺伝子を標的化する、請求項４５に記載の医薬組成物。
【請求項４７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１７４６～１９２０からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項４６に記載の医薬組成物。
【請求項４８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３５４４～３５６６からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項４６に記載の医薬組成物。
【請求項４９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ６ＳＴ遺伝子を標的化する、請求項４５に記載の医薬組成物。
【請求項５０】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１９６９～２１７６からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項４９に記載の医薬組成物。
【請求項５１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３５６７～３６０６からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項４９に記載の医薬組成物。
【請求項５２】
前記膜貫通受容体が、腫瘍壊死因子受容体である、請求項１～３０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子を標的化する、請求項

５２に記載の医薬組成物。
【請求項５４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２１７９～２３８３からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項５３に記載の医薬組成物。
【請求項５５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３６０７～３６４７からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項５３に記載の医薬組成物。
【請求項５６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子を標的化する、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項５７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２３９６～２６２２からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項５６に記載の医薬組成物。
【請求項５８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３６４８～３６９２からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項５６に記載の医薬組成物。
【請求項５９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子を標的化する、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項６０】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２６４３～２８５２からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項５９に記載の医薬組成物。
【請求項６１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３６９３～３７１３からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項５９に記載の医薬組成物。
【請求項６２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子を標的化する、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項６３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２８６７～３０３５からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項６２に記載の医薬組成物。
【請求項６４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３７１４～３７４０からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項６２に記載の医薬組成物。
【請求項６５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化する、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項６６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３０４２～３３３１からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項６５に記載の医薬組成物。
【請求項６７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３７４１～３７８８からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項６５に記載の医薬組成物。
【請求項６８】
前記膜貫通受容体が、形質転換成長因子ベータ受容体である、請求項１～３０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＧＦＢＲ１遺伝子を標的化する、請求項６８に記載の医薬組成物。
【請求項７０】

前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１４２５～１５４４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項６９に記載の医薬組成物。
【請求項７１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３７８９～３８１３からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項６９に記載の医薬組成物。
【請求項７２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＧＦＢＲ２遺伝子を標的化する、請求項６８に記載の医薬組成物。
【請求項７３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１５４７～１７３４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項７２に記載の医薬組成物。
【請求項７４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３８１４～３８６５からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項７２に記載の医薬組成物。
【請求項７５】
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸が、前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼである、請求項１～７３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７６】
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸が、前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするＤＮＡである、請求項１～７３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７７】
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸が、前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡである、請求項１～７３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７８】
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼが、Ｃａｓタンパク質である、請求項１～７７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７９】
前記Ｃａｓタンパク質が、Ｃａｓ９タンパク質である、請求項７８に記載の医薬組成物。
【請求項８０】
前記Ｃａｓ９タンパク質が、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ　Ｃａｓ９ポリペプチドである、請求７８に記載の医薬組成物。
【請求項８１】
前記Ｃａｓ９タンパク質が、ｅｓＣａｓ９、ｈｆＣａｓ９、ｐｅＣａｓ９、及びＡＲＣａｓ９からなる群から選択される、請求項７８に記載の医薬組成物。
【請求項８２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なく１つのガイドＲＮＡをコードする核酸が、前記少なくとも１つのガイドＲＮＡである、請求項１～８１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なく１つのガイドＲＮＡをコードする核酸が、前記少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードするＤＮＡである、請求項１～８１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８４】
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び前記少なくとも１つのガイドＲＮＡの両方をコードする核酸を含む、請求項１～８１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８５】

前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、シングルガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）である、請求項１～８４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ヒト遺伝子を標的化する、請求項１～８５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、イヌ遺伝子を標的化する、請求項１～８５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ウマ遺伝子を標的化する、請求項１～８５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ネコ遺伝子を標的化する、請求項１～８５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９０】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、哺乳動物遺伝子を標的化する、請求項１～８５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９１】
前記組成物が、前記（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、を集合的に含む、１つ以上のウイルスベクターを含む、請求項１～９０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９２】
より多くのウイルスベクターのうちの１つが、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レンチウイルス、及び単純ヘルペスウイルス－１から選択される組換えウイルスを含む、請求項９１に記載の医薬組成物。
【請求項９３】
より多くのウイルスベクターのうちの１つが、組換えアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む、請求項９１に記載の医薬組成物。
【請求項９４】
前記組換えＡＡＶが、血清型５（ＡＡＶ５）のものである、請求項９３に記載の医薬組成物。
【請求項９５】
前記組換えＡＡＶが、血清型６（ＡＡＶ６）のものである、請求項９３に記載の医薬組成物。
【請求項９６】
前記組成物が、前記（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、を集合的に含む、１つ以上の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）を含む、請求項１～９０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９７】
前記１つ以上のＬＮＰが、
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸を封入する第１の複数のＬＮＰと、
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸を封入する第２の複数のＬＮＰと、を含む、請求項９６に記載の医薬組成物。
【請求項９８】
前記１つ以上のＬＮＰが、前記（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌク

レアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、の両方を封入する複数のＬＮＰを含む、請求項９６に記載の医薬組成物。

【請求項９９】

前記１つ以上のＬＮＰが、３－（ジドデシルアミノ）－Ｎ１，Ｎ１，４－トリドデシル－１－ピペラジンエタンアミン（ＫＬ１０）、Ｎ１－［２－（ジドデシルアミノ）エチル］－Ｎ１，Ｎ４，Ｎ４－トリドデシル－１，４－ピペラジンジエタンアミン（ＫＬ２２）、１４，２５－ジトリデシル－１５，１８，２１，２４－テトラアザ－オクタトリアコンタン（ＫＬ２５）、１，２－ジリノレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）、ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－（２－ジメチルアミノエチル）－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、１，２－ジオレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＯＤＭＡ）、２－（｛８－［（３．ベータ．）－コレスト－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ）、（２Ｒ）－２－（｛８－［（３．ベータ．）－コレスト－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ－，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ（２Ｒ））、（２Ｓ）－２－（｛８－［（３．ベータ）－コレスト－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ－，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ（２Ｓ））、環状アミン基を含む脂質、及びそれらの混合物からなる群から選択される構成成分を含む、請求項９６～９８のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１００】

前記ＬＮＰが、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＬＰＣ）、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＭＰＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＯＰＣ）、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＰＰＣ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）、１，２－ジウンデカノイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＵＰＣ）、１－パルミトイル－２－オレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＰＯＰＣ）、１，２－ジ－Ｏ－オクタデセニル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（１８：０のジエーテルＰＣ）、１－オレオイル－２－コレステリルヘミスクシノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＯＣｈｅｍｓＰＣ）、１－ヘキサデシル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（Ｃ１６　Ｌｙｓｏ　ＰＣ）、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、１，２－ジフィタノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＭＥ１６．０　ＰＥ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）ナトリウム塩（ＤＯＰＧ）、スフィンゴミエリン（ＳＭ）、及びそれらの混合物からなる群から選択される構成成分を含む、請求項９６～９９のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１０１】

前記ＬＮＰが、ＰＥＧ修飾ホスファチジルエタノールアミン、ＰＥＧ修飾ホスファチジ

ン酸、ＰＥＧ修飾セラミド、ＰＥＧ修飾ジアルキルアミン、ＰＥＧ修飾ジアシルグリセロール、ＰＥＧ修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物からなる群から選択される構成成分を含む、請求項９６～２９６のいずれか一項に記載の医薬組成物。例えば、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ－ｃ－ＤＯＭＧ、ＰＥＧ－ＤＭＧ、ＰＥＧ－ＤＬＰＥ、ＰＥＧ－ＤＭＰＥ、ＰＥＧ－ＤＰＰＣ、ＰＥＧ－ＤＭＡ、ＰＥＧ－ＤＳＰＥ脂質、及びそれらの混合物であってもよい。

【請求項１０２】

前記ＬＮＰが、コレステロール、フェコステロール、スチグマステロール、スチグマスタノール、シトステロール、β－シトステロール、ルペオール、ベツリン、ウルソール酸、オレアノール酸、カンペステロール、フコステロール、ブラシカステロール、エルゴステロール、９，１１－デヒドロエルゴステロール、トマチジン、トマチン、α－トコフェロール、及びそれらの混合物からなる群から選択される構成成分を含む、請求項９６～１００のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１０３】

前記組成物が、前記（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、を集合的に含む、１つ以上のリポソームを含む、請求項１～９０のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１０４】

前記１つ以上のリポソームが、

前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸を封入する第１の複数のリポソームと、

前記少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸を封入する第２の複数のリポソームと、を含む、請求項１０３に記載の医薬組成物。

【請求項１０５】

前記１つ以上のリポソームが、前記（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、の両方を封入する複数のリポソームを含む、請求項１０３に記載の医薬組成物。

【請求項１０６】

前記組成物が、前記（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、を集合的に含む、１つ以上のウイルス様粒子を含む、請求項１～９０のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１０７】

前記１つ以上のウイルス様粒子が、

前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸を封入する第１の複数のウイルス様粒子と、

前記少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸を封入する第２の複数のウイルス様粒子と、を含む、請求項１０６に記載の医薬組成物。

【請求項１０８】

前記１つ以上のウイルス様粒子が、前記（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、の両方を封入する複数のウイルス様粒子を含む、請求項１０６に記載の医薬組成物。

【請求項１０９】

前記組成物が、非経口投与のために製剤化される、請求項１～１０８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１１０】
前記組成物が、対象の関節内の関節内注射のために製剤化される、請求項１～１０８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１１１】
前記組成物が、椎間板内注射のために製剤化される、請求項１～１０８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１１２】
前記組成物が、椎間板周囲注射のために製剤化される、請求項１～１０８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１１３】
前記組成物が、脊椎内注射のために製剤化される、請求項１～１０８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１１４】
膜貫通受容体を通して媒介された細胞内シグナル伝達によって少なくとも部分的に引き起こされた症状を有する障害の治療を必要とする対象において、治療を行うための方法であって、
治療有効量の組成物を投与することであって、前記組成物が、
（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、
（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、を含む、投与することを含む、方法。
【請求項１１５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ１Ｒ５、ＩＬ１Ｒ６、ＩＬ１Ｒ７、及びＩＬ１Ｒ９からなる群から選択される遺伝子を標的化する、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１１６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ１Ｒ１遺伝子を標的化する、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１１７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号６８０～７５８からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１１６に記載の方法。
【請求項１１８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号８２５～８６４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１１６に記載の方法。
【請求項１１９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号８９３～９２２からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１１６に記載の方法。
【請求項１２０】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号９６８～９９７からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１１６に記載の方法。
【請求項１２１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３４９１～３５０３からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１１６に記載の方法。
【請求項１２２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子を標的化する、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１２３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１０４０～１１２２からなる群から選

択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１２２に記載の方法。
【請求項１２４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１２０４～１２７１及び３４２１～３４５８からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１２２に記載の方法。
【請求項１２５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１２７２～１３０１からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１２２に記載の方法。
【請求項１２６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１３４９～１３７８からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１２２に記載の方法。
【請求項１２７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３５１４～３５２９からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１２２に記載の方法。
【請求項１２８】
前記膜貫通受容体が、インターロイキン－６受容体である、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１２９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ６Ｒ遺伝子を標的化する、請求項１２８に記載の方法。
【請求項１３０】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１７４６～１８３４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１２９に記載の方法。
【請求項１３１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３５４４～３５５３からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１２９に記載の方法。
【請求項１３２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ６ＳＴ遺伝子を標的化する、請求項１２８に記載の方法。
【請求項１３３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１９６９～２０３７からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１３２に記載の方法。
【請求項１３４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３５６７～３５７４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１３２に記載の方法。
【請求項１３５】
前記膜貫通受容体が、腫瘍壊死因子受容体である、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１３６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子を標的化する、請求項１３５に記載の方法。
【請求項１３７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２１７９～２２４７からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１３６に記載の方法。
【請求項１３８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３６０７～３６２１からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１３６に記載の方法。
【請求項１３９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子を標的化する、請求項１３５に記載の方法。
【請求項１４０】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２３９６～２４８２からなる群から選

択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１３９に記載の方法。
【請求項１４１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３６４８～３６７３からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１３９に記載の方法。
【請求項１４２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子を標的化する、請求項１３５に記載の方法。
【請求項１４３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２６４３～２７３７からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１４２に記載の方法。
【請求項１４４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３６９３～３６９８からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１４２に記載の方法。
【請求項１４５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子を標的化する、請求項１３５に記載の方法。
【請求項１４６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２８６７～２９５０からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１４５に記載の方法。
【請求項１４７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３７１４～３７３４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１４５に記載の方法。
【請求項１４８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化する、請求項１３５に記載の方法。
【請求項１４９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３０４２～３１０６からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１４８に記載の方法。
【請求項１５０】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３７４１～３７５４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１４８に記載の方法。
【請求項１５１】
前記膜貫通受容体が、形質転換成長因子ベータ受容体である、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１５２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＧＦＢＲ１遺伝子を標的化する、請求項１５１に記載の方法。
【請求項１５３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１４２５～１４５４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１５２に記載の方法。
【請求項１５４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３７８９～３７９１からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１５２に記載の方法。
【請求項１５５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＧＦＢＲ２遺伝子を標的化する、請求項１５１に記載の方法。
【請求項１５６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１５４７～１５８０からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１５５に記載の方法。
【請求項１５７】

前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３８１４～３８１９からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１５５に記載の方法。
【請求項１５８】
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのガイドＲＮＡによる前記膜貫通受容体に対する前記遺伝子のゲノムコピーの編集が、シグナル伝達機能を欠く前記膜貫通受容体の膜結合形態をコードするゲノム配列をもたらす、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１５９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ１Ｒ５、ＩＬ１Ｒ６、ＩＬ１Ｒ７、及びＩＬ１Ｒ９からなる群から選択される遺伝子を標的化する、請求項１５８に記載の方法。
【請求項１６０】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ１Ｒ１遺伝子を標的化する、請求項１５８に記載の方法。
【請求項１６１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号７５９～８０８からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１６０に記載の方法。
【請求項１６２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３３３６～３４０１からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１６０に記載の方法。
【請求項１６３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号９４２～９６７からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１６０に記載の方法。
【請求項１６４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１０１０～１０３９からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１６０に記載の方法。
【請求項１６５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３５０５～３５１３からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１６０に記載の方法。
【請求項１６６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子を標的化する、請求項１５８に記載の方法。
【請求項１６７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１１２３～１１８０からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１６６に記載の方法。
【請求項１６８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３４５９～３４８５からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１６６に記載の方法。
【請求項１６９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１３２３～１３４８からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１６６に記載の方法。
【請求項１７０】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１３９７～１４２４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１６６に記載の方法。
【請求項１７１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３５３３～３５４３からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１６６に記載の方法。
【請求項１７２】
前記膜貫通受容体が、インターロイキン－６受容体である、請求項１５８に記載の方法。
【請求項１７３】

前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ６ＳＴ遺伝子を標的化する、請求項１７２に記載の方法。
【請求項１７４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２０３８～２１０２からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１７３に記載の方法。
【請求項１７５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３５９５～３６０６からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１７３に記載の方法。
【請求項１７６】
前記膜貫通受容体が、腫瘍壊死因子受容体である、請求項１５８に記載の方法。
【請求項１７７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子を標的化する、請求項１７６に記載の方法。
【請求項１７８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２２４８～２３６９からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１７７に記載の方法。
【請求項１７９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３６２３～３６４７からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１７７に記載の方法。
【請求項１８０】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子を標的化する、請求項１７６に記載の方法。
【請求項１８１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２４８３～２５７４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１８０に記載の方法。
【請求項１８２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３６８１～３６９２からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１８０に記載の方法。
【請求項１８３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子を標的化する、請求項１７６に記載の方法。
【請求項１８４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２７３８～２８４６からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１８３に記載の方法。
【請求項１８５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３７０３～３７１３からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１８３に記載の方法。
【請求項１８６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子を標的化する、請求項１７６に記載の方法。
【請求項１８７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２９５１～２９８１からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１８６に記載の方法。
【請求項１８８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３７３８～３７４０からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１８６に記載の方法。
【請求項１８９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化する、請求項１７６に記載の方法。
【請求項１９０】

前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３１０７～３３２２からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１８９に記載の方法。
【請求項１９１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３７５７～３７８８からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１８９に記載の方法。
【請求項１９２】
前記膜貫通受容体が、形質転換成長因子ベータ受容体である、請求項１５８に記載の方法。
【請求項１９３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＧＦＢＲ１遺伝子を標的化する、請求項１９２に記載の方法。
【請求項１９４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１４５５～１５３４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１９３に記載の方法。
【請求項１９５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３７９２～３８１３からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１９３に記載の方法。
【請求項１９６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＧＦＢＲ２遺伝子を標的化する、請求項１９２に記載の方法。
【請求項１９７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１５８１～１７２４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１９６に記載の方法。
【請求項１９８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３８２１～３８６５からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項１９６に記載の方法。
【請求項１９９】
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのガイドＲＮＡによる前記膜貫通受容体に対する前記遺伝子のゲノムコピーの編集が、前記膜貫通受容体の可溶性形態をコードするゲノム配列をもたらす、請求項１１４に記載の方法。
【請求項２００】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ１Ｒ５、ＩＬ１Ｒ６、ＩＬ１Ｒ７、及びＩＬ１Ｒ９からなる群から選択される遺伝子を標的化する、請求項１９９に記載の方法。
【請求項２０１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ１Ｒ１遺伝子を標的化する、請求項２００に記載の方法。
【請求項２０２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号８０９～８１１からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２０１に記載の方法。
【請求項２０３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３４０２～３４０５からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２０１に記載の方法。
【請求項２０４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号９２３～９４１からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２０１に記載の方法。
【請求項２０５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号９９８～１００９からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２０１に記載の方法。
【請求項２０６】

前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３５０４のｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２０１に記載の方法。
【請求項２０７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子を標的化する、請求項２００に記載の方法。
【請求項２０８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１１８１～１１９４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２０７に記載の方法。
【請求項２０９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３４８１～３４９０からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２０７に記載の方法。
【請求項２１０】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１３０２～１３２２からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２０７に記載の方法。
【請求項２１１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１３７９～１３９６からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２０７に記載の方法。
【請求項２１２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３５３０～３５３２からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２０７に記載の方法。
【請求項２１３】
前記膜貫通受容体が、インターロイキン－６受容体である、請求項１９９に記載の方法。
【請求項２１４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ６Ｒ遺伝子を標的化する、請求項２１３に記載の方法。
【請求項２１５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１８３５～１９２０からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２１４に記載の方法。
【請求項２１６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３５５４～３５６６からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２１４に記載の方法。
【請求項２１７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＩＬ６ＳＴ遺伝子を標的化する、請求項２１３に記載の方法。
【請求項２１８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２１０３～２１７６からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２１７に記載の方法。
【請求項２１９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３５７５～３５９４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２１７に記載の方法。
【請求項２２０】
前記膜貫通受容体が、腫瘍壊死因子受容体である、請求項１９９に記載の方法。
【請求項２２１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子を標的化する、請求項２２０に記載の方法。
【請求項２２２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２３７０～２３８３からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２２１に記載の方法。
【請求項２２３】

前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３６２１～３６２２からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２２１に記載の方法。
【請求項２２４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子を標的化する、請求項２２０に記載の方法。
【請求項２２５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２５７５～２６２２からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２２４に記載の方法。
【請求項２２６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３６６４～３６８０からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２２４に記載の方法。
【請求項２２７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子を標的化する、請求項２２０に記載の方法。
【請求項２２８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２８４７～２８５２からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２２７に記載の方法。
【請求項２２９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３６９９～３７０２からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２２７に記載の方法。
【請求項２３０】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子を標的化する、請求項２２０に記載の方法。
【請求項２３１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号２９８２～３０３５からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２３０に記載の方法。
【請求項２３２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３７３０～３７３７からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２３０に記載の方法。
【請求項２３３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化する、請求項２２０に記載の方法。
【請求項２３４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３３２３～３３３１からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２３３に記載の方法。
【請求項２３５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３７４９～３７５６からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２３３に記載の方法。
【請求項２３６】
前記膜貫通受容体が、形質転換成長因子ベータ受容体である、請求項１９９に記載の方法。
【請求項２３７】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＧＦＢＲ１遺伝子を標的化する、請求項２３６に記載の方法。
【請求項２３８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１５３５～１５４４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２３７に記載の方法。
【請求項２３９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３７９２のｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２３７に記載の方法。

【請求項２４０】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ＴＧＦＢＲ２遺伝子を標的化する、請求項２３６に記載の方法。
【請求項２４１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号１７２５～１７３４からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２４０に記載の方法。
【請求項２４２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、配列番号３８２０～３８２２からなる群から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む、請求項２４０に記載の方法。
【請求項２４３】
前記障害が、筋骨格障害である、請求項１１４～２４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４４】
前記筋骨格障害が、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎（ＰｓＡ）、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、悪性骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性、多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節症、及びベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ）からなる群から選択される、請求項２４３に記載の方法。
【請求項２４５】
前記筋骨格障害が、関節リウマチ、特発性骨粗しょう症、閉経後骨粗しょう症、パジェット病、骨関節炎、若年性特発性関節炎（ＪＩＡ）、スティル病、強直性脊椎炎、リウマチ性多発筋痛症、関節炎、骨の続発性悪性新生物、ムコリピドーシスＩＩ型、シェーグレン症候群、乾癬性関節炎、リウマチ、キャッスルマン病、変性多発性関節炎、関節症、骨新生物、骨粗しょう症、大量骨溶解症、骨折治癒、全身性硬化症、全身型若年性特発性関節炎、及び滑膜炎からなる群から選択される、請求項２４３に記載の方法。
【請求項２４６】
前記筋骨格障害が、関節炎、感染性間欠性関節浸出液、強直性脊椎炎、関節炎、骨関節炎、脊椎関節炎、足底腱膜炎、変性多発性関節炎、血友病性関節症、豊富なマクロファージを伴う炎症性ミオパチー、多発性筋炎、腱症、悪性骨新生物、骨粗しょう症、乾癬性関節炎、リウマチ、関節リウマチ、成人スティル病、若年性関節炎、早期関節リウマチ、回帰性リウマチ、痛風、感染性関節炎、筋強直性ジストロフィー、皮膚筋炎、血友病性関節症、骨減少症、シェーグレン症候群、若年性特発性関節炎、重症筋無力症、骨溶解症、炎症、変性多発性関節炎、変形性骨炎、色素性絨毛結節性滑膜炎、又は骨疾患を伴う高ホスファターゼ血症からなる群から選択される、請求項２４３に記載の方法。
【請求項２４７】
前記筋骨格障害が、ロイス・ディーツ症候群、骨関節症、マルファン症候群、大動脈瘤（家族性胸部３）、及び頭蓋顔面異常からなる群から選択される、請求項２４３に記載の方法。
【請求項２４８】
前記障害が、新形成である、請求項１１４～２４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４９】
前記新形成が、骨肉腫、結腸がん、転移（全身）、肺がん、多発性骨髄腫、乳がん、固形腫瘍、リンパ腫、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、乳腺新生物、中咽頭がん、腎細胞がん、軟骨肉腫、食道新生物、Ｂ細胞リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、白血病、甲状腺がん、皮膚発がん、結腸直腸がん、神経膠腫、肝臓がん、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、膠芽腫、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、口腔がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、及びユーイング肉腫からなる群から選択される、請求項２４８に記載の方法。
【請求項２５０】

前記新形成が、多発性骨髄腫、肺がん、腹部がん、乳がん、腎臓がん、新生物転移、結腸直腸新生物、卵巣がん、骨肉腫、胆管がん、白血病、前立腺がん、形質細胞腫、膵がん、子宮頸がん、リンパ腫、肝臓新生物、神経芽腫、黒色腫、肥満細胞症、子宮内膜がん、膀胱がん、扁平上皮がん、胆嚢がん、腺がん、甲状腺がん、前立腺新生物、腹部がん、肝臓がん、下垂体新生物、肝芽腫、多発性骨髄腫、肝細胞腺腫、乳がん、発がん、白血病、結腸がん、黒色腫、転移（全身）、肺がん、膵がん、カポジ肉腫、髄芽腫、膀胱のがん、扁平上皮がん、肥満細胞新生物、神経膠腫、肥満細胞腫、脳新生物、卵巣新生物、骨新生物、横紋筋肉腫、固形腫瘍、転移性腎臓がん、及び転移性腎細胞がんからなる群から選択される、請求項２４８に記載の方法

【請求項２５１】

前記新形成が、新生物、膠芽腫、星状細胞腫、腺がん、骨肉腫、扁平上皮がん、転移、エナメル上皮腫、胆管がん、絨毛がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、喉頭がん、乳がん、口唇及び口腔がん、扁平上皮内病変、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、悪性新生物、皮膚新生物、神経芽腫、新生物転移、結腸直腸がん、線維肉腫、骨髄性白血病、骨髄線維症、ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、子宮頸がん、肝臓がん、肺外小細胞がん、基底細胞がん、腎臓がん、膵がん、中皮腫、胃がん、多嚢胞性卵巣症候群、脊索腫、胆管がん、悪性腹水、上咽頭がん、頭頸部がん、がん転移、前立腺がん、線維肉腫、肝臓がん、膀胱のがん、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病、膀胱新生物、黒色腫、白血病、急性骨髄性白血病、肝細胞がん、結腸直腸がん、リンパ腫、菌状息肉腫、並びにセザリー症候群からなる群から選択される、請求項２４８に記載の方法。

【請求項２５２】

前記新形成が、膵がん、多発性自然治癒性扁平上皮腫（ファーガソン・スミス病）、膵がん、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん（リンチ症候群）、転移、結腸直腸がん、骨新生物、退形成がん、紡錘細胞がん、悪性骨新生物、肺新生物、及び悪性脳新生物からなる群から選択される、請求項２４８に記載の方法。

【請求項２５３】

前記障害が、神経障害である、請求項１１４～２４２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２５４】

前記神経障害が、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、及びアルツハイマー病からなる群から選択される、請求項２５３に記載の方法。

【請求項２５５】

前記障害が、心臓障害である、請求項１１４～２４２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２５６】

前記心臓障害が、急性心筋梗塞、難治性心不全、不整脈、心膜炎、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、急性非代償性心不全、難治性特発性心膜炎、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、心筋梗塞、及び心臓リモデリングからなる群から選択される、請求項２５５に記載の方法。

【請求項２５７】

前記心臓障害が、アテローム性動脈硬化症又は腹部大動脈瘤である、請求項２５５に記載の方法。

【請求項２５８】

前記障害が、炎症性障害である、請求項１１４～２４２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２５９】

前記炎症性障害が、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、ＴＮＦ受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）、高ＩｇＤ症候群（ＨＩＤＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、及び線維症からなる群から選択される、請求項２５８に記載の方法。

【請求項２６０】

前記炎症性障害が、サイトカインストーム、急性局所炎症、炎症性腸疾患、クローン病、敗血症、実験的敗血症、及びキャッスルマン病からなる群から選択される、請求項２５

８に記載の方法
【請求項２６１】
前記障害が、消化障害である、請求項１１４～２４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６２】
前記消化障害が、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、及び非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患からなる群から選択される、請求項２６１に記載の方法。
【請求項２６３】
前記障害が、呼吸障害である、請求項１１４～２４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６４】
前記呼吸障害が、喘息又は肺線維症である、請求項２６３に記載の方法。
【請求項２６５】
前記障害が、腎障害、代謝障害、又は眼障害である、請求項１１４～２４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６６】
前記腎障害、代謝障害、又は眼障害が、慢性腎臓病、２型糖尿病、眼疾患、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、及びドライアイからなる群から選択される、請求項２６５に記載の方法。
【請求項２６７】
前記障害が、自己免疫障害である、請求項１１４～２４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６８】
前記自己免疫障害が、全身性エリテマトーデスである、請求項２６７に記載の方法。
【請求項２６９】
前記障害が、自己免疫障害又は炎症性障害である、請求項１１４～２４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７０】
前記自己免疫障害又は炎症性障害が、アレルギー、喘息、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫実験的ブドウ膜炎、大腸炎、過敏性反応疾患、糖尿病、クローン病、全身性エリテマトーデス、肺サルコイドーシス、リーシュマニア症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、ＨＴＬＶ－１関連脊髄症、熱帯性痙性麻痺、強皮症、特発性炎症性ミオパチー、多発性筋炎、及び皮膚筋炎からなる群から選択される、請求項２６９に記載の方法。
【請求項２７１】
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸が、前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼである、請求項１１４～２７０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７２】
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸が、前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするＤＮＡである、請求項１１４～２７０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７３】
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸が、前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡである、請求項１１４～２７０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７４】
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼが、Ｃａｓタンパク質である、請求項１１４～２７３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７５】
前記Ｃａｓタンパク質が、Ｃａｓ９タンパク質である、請求項２７４に記載の方法。
【請求項２７６】
前記Ｃａｓ９タンパク質が、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ　Ｃａｓ９ポリペプチドである、請

求項２７４に記載の方法。
【請求項２７７】
前記Ｃａｓ９タンパク質が、ｅｓＣａｓ９、ｈｆＣａｓ９、ｐｅＣａｓ９、及びＡＲＣａｓ９からなる群から選択される、請求項２７４に記載の方法。
【請求項２７８】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なく１つのガイドＲＮＡをコードする核酸が、前記少なくとも１つのガイドＲＮＡである、請求項１１４～２７７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７９】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なく１つのガイドＲＮＡをコードする核酸が、前記少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードするＤＮＡである、請求項１１４～２７７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８０】
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び前記少なくとも１つのガイドＲＮＡの両方をコードする核酸を含む、請求項１１４～２７７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８１】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、シングルガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）である、請求項１１４～２８０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８２】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ヒト遺伝子を標的化する、請求項１１４～２８１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８３】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、イヌ遺伝子を標的化する、請求項１１４～２８１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８４】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ウマ遺伝子を標的化する、請求項１１４～２８１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８５】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、ネコ遺伝子を標的化する、請求項１１４～２８１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８６】
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡが、哺乳動物遺伝子を標的化する、請求項１１４～２８１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８７】
前記組成物が、前記（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、を集合的に含む、１つ以上のウイルスベクターを含む、請求項１１４～２８６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８８】
より多くのウイルスベクターのうちの１つが、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レンチウイルス、及び単純ヘルペスウイルス－１から選択される組換えウイルスを含む、請求項２８７に記載の方法。
【請求項２８９】
より多くのウイルスベクターのうちの１つが、組換えアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む、請求項２８７に記載の方法。
【請求項２９０】
前記組換えＡＡＶが、血清型５（ＡＡＶ５）のものである、請求項２８９に記載の方法。
【請求項２９１】

前記組換えＡＡＶが、血清型６（ＡＡＶ６）のものである、請求項２８９に記載の方法。
【請求項２９２】
前記組成物が、前記（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、を集合的に含む、１つ以上の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）を含む、請求項１１４～２８６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９３】
前記１つ以上のＬＮＰが、
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸を封入する第１の複数のＬＮＰと、
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸を封入する第２の複数のＬＮＰと、を含む、請求項２９２に記載の方法。
【請求項２９４】
前記１つ以上のＬＮＰが、前記（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、の両方を封入する複数のＬＮＰを含む、請求項２９２に記載の方法。
【請求項２９５】
前記１つ以上のＬＮＰが、３－（ジドデシルアミノ）－Ｎ１，Ｎ１，４－トリドデシル－１－ピペラジンエタンアミン（ＫＬ１０）、Ｎ１－［２－（ジドデシルアミノ）エチル］－Ｎ１，Ｎ４，Ｎ４－トリドデシル－１，４－ピペラジンジエタンアミン（ＫＬ２２）、１４，２５－ジトリデシル－１５，１８，２１，２４－テトラアザ－オクタトリアコンタン（ＫＬ２５）、１，２－ジリノレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）、ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－（２－ジメチルアミノエチル）－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、１，２－ジオレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＯＤＭＡ）、２－（｛８－［（３．ベータ．）－コレスト－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ）、（２Ｒ）－２－（｛８－［（３．ベータ．）－コレスト－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ－，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ（２Ｒ））、（２Ｓ）－２－（｛８－［（３．ベータ）－コレスト－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ－，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ（２Ｓ））、環状アミン基を含む脂質、及びそれらの混合物からなる群から選択される構成成分を含む、請求項２９２～２９４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９６】
前記ＬＮＰが、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＬＰＣ）、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＭＰＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＯＰＣ）、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＰＰＣ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）、１，２－ジウンデカノイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＵＰＣ）、１－パルミトイル－２－オレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＰＯＰＣ）、１，２－ジ－Ｏ－オクタデセニル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（１８：０のジエーテルＰＣ）、１－オレオイル－２－コレステリルヘミス

クシノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＯＣｈｅｍｓＰＣ）、１－ヘキサデシル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（Ｃ１６　Ｌｙｓｏ　ＰＣ）、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、１，２－ジフィタノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＭＥ１６．０　ＰＥ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）ナトリウム塩（ＤＯＰＧ）、スフィンゴミエリン（ＳＭ）、及びそれらの混合物からなる群から選択される構成成分を含む、請求項２９２～２９５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２９７】

前記ＬＮＰが、ＰＥＧ修飾ホスファチジルエタノールアミン、ＰＥＧ修飾ホスファチジン酸、ＰＥＧ修飾セラミド、ＰＥＧ修飾ジアルキルアミン、ＰＥＧ修飾ジアシルグリセロール、ＰＥＧ修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物からなる群から選択される構成成分を含む、請求項２９２～２９６のいずれか一項に記載の方法。例えば、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ－ｃ－ＤＯＭＧ、ＰＥＧ－ＤＭＧ、ＰＥＧ－ＤＬＰＥ、ＰＥＧ－ＤＭＰＥ、ＰＥＧ－ＤＰＰＣ、ＰＥＧ－ＤＭＡ、ＰＥＧ－ＤＳＰＥ脂質、及びそれらの混合物であってもよい。

【請求項２９８】

前記ＬＮＰが、コレステロール、フェコステロール、スチグマステロール、スチグマスタノール、シトステロール、β－シトステロール、ルペオール、ベツリン、ウルソール酸、オレアノール酸、カンペステロール、フコステロール、ブラシカステロール、エルゴステロール、９，１１－デヒドロエルゴステロール、トマチジン、トマチン、α－トコフェロール、及びそれらの混合物からなる群から選択される構成成分を含む、請求項９６～１００のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２９９】

前記組成物が、前記（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、を集合的に含む、１つ以上のリポソームを含む、請求項１１４～２８６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３００】

前記１つ以上のリポソームが、

前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸を封入する第１の複数のリポソームと、

前記少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸を封入する第２の複数のリポソームと、を含む、請求項２９９に記載の方法。

【請求項３０１】

前記１つ以上のリポソームが、前記（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、の両方を封入する複数のリポソームを含む、請求項２９９に記載の方法。

【請求項３０２】

前記組成物が、前記（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、を集合的

に含む、１つ以上のウイルス様粒子を含む、請求項１１４～２８６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０３】
前記１つ以上のウイルス様粒子が、
前記ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸を封入する第１の複数のウイルス様粒子と、
前記少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸を封入する第２の複数のウイルス様粒子と、を含む、請求項３０２に記載の方法。
【請求項３０４】
前記１つ以上のウイルス様粒子が、前記（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）前記膜貫通受容体をコードする遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸と、の両方を封入する複数のウイルス様粒子を含む、請求項３０２に記載の方法。
【請求項３０５】
前記組成物が、非経口投与のために製剤化される、請求項１１４～３０４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０６】
前記組成物が、対象の関節内の関節内注射のために製剤化される、請求項１１４～３０４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０７】
前記組成物が、椎間板内注射のために製剤化される、請求項１１４～３０４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０８】
前記組成物が、椎間板周囲注射のために製剤化される、請求項１１４～３０４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０９】
前記組成物が、脊椎内注射のために製剤化される、請求項１１４～３０４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１０】
前記投与することが、非経口投与を含む、請求項１１４～３０４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１１】
前記投与することが、前記対象の関節内の関節内注射を含む、請求項１１４～３０４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１２】
前記投与することが、椎間板内注射を含む、請求項１１４～３０４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１３】
前記投与することが、椎間板周囲注射を含む、請求項１１４～３０４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１４】
前記投与することが、脊椎内注射を含む、請求項１１４～３０４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１５】
前記投与することが、前記対象の前記関節への前記医薬組成物の関節内注射を含む、請求項１１４～３０４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１６】
前記医薬組成物が、手術中に投与される、請求項１１４～３１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１７】

前記医薬組成物が、手術後に投与される、請求項１１４～３１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１８】
前記医薬組成物が、徐放性医薬組成物である、請求項１１４～３１７のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年１月１９日出願の米国仮特許出願第６３／３０１，０３３号、２０２２年１月２６日出願の米国仮特許出願第６３／３０３，４７９号、及び２０２２年７月１８日出願の米国仮特許出願第６３／３９０，２２２号に対する優先権を主張するものであり、それらの内容は、参照によりそれらの全体が全ての目的のために本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
受容体－リガンド相互作用は、受容体発現細胞の原形質膜にわたる様々なシグナルの伝達に関与する。ほとんどの場合、循環リガンドは、（共受容体あり又はなしで）細胞膜に固定された特定の受容体に結合し、これは、異なる機構によって、かつしばしば受容体の細胞質ドメインの活性を通して、細胞表面から内部へのシグナル伝達経路の形質導入をもたらす。そのようなシグナル伝達事象は、次に、細胞機能に更に影響を与え得る様々な遺伝子産物の発現の調節を含む、様々な細胞活性に影響を与え得る。
【０００３】
細胞生物学における受容体－リガンドパラダイムの遍在性は、多くの疾患、病気、及び状態が、全体的又は部分的に、様々な細胞受容体を通した異常又は過剰なシグナル伝達によって引き起こされ、様々なアプローチが、これに対処するために利用されていることを意味する。小分子及び大分子を使用して、受容体－リガンド相互作用を破壊することができるが、オフターゲット効果及び潜在的な免疫原性の問題は、依然として残っている。
【０００４】
より最近では、所与のリガンド又は受容体の発現を、例えばｓｉＲＮＡの場合は一過性に低減（すなわち、ノックダウン）するか、又は永久的に除去（すなわち、遺伝子ノックアウト）するかのいずれかのための遺伝子アプローチが、調査されている。両方の場合において、そのような低減又は除去は、「漏出性」をもたらし得る。例えば、低親和性受容体は、天然受容体の非存在下で過剰に存在するリガンドに結合し得るか、又は逆に、占有されていない受容体が、その天然リガンドの非存在下で他のリガンドに結合し得る。いずれの場合も、この漏出性は、生物レベルで追加の問題をもたらし得る。したがって、従来の遺伝子ノックダウン又はノックアウトで観察される漏出性なしに、無数の疾患、病気、及び状態に対処するために、より高度な遺伝子ツールが必要である。
【発明の概要】
【０００５】
１つ以上の細胞受容体のシグナル伝達機能をサイレンシングすることを必要とする動物においてサイレンシングして、当該受容体を通した異常又は過剰なシグナル伝達によって引き起こされた疾患、病気、又は状態を治療するための組成物及び方法が、本明細書に提供される。
【０００６】
いくつかの実施形態では、受容体シグナル伝達は、受容体をコードする遺伝子のＣＲＩＳＰＲ編集によってサイレンシングされる。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ編集は、膜貫通ドメインの除去（例えば、可溶性デコイ受容体の生成）をもたらす。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ編集は、細胞質ドメインの除去（例えば、膜結合デコイ受容体の生成）をもたらす。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ編集結果は、細胞外ド

メインを標的化する（例えば、完全なノックアウトの生成）。
【０００７】
潜在的に重要なオフターゲット効果及び漏出性に関連する受容体又はリガンドの遺伝子発現の完全な除去又は一過性ノックダウンとは対照的に、本明細書に記載される受容体の膜貫通ドメイン又は細胞質ドメインの標的化は、過剰なリガンド又は占有されていない受容体がより有害な結果の一因となる問題なしに、１つ以上の受容体－リガンド相互作用の細胞内シグナル伝達を遮断するための新規のアプローチを含む。
【図面の簡単な説明】
【０００８】
本開示の実施形態は、添付図面を参照して更に説明される。示される図面は、必ずしも縮尺どおりではなく、その代わりに、概して、本開示の実施形態の原理を例示することに重点を置く。
【０００９】
【図１】本明細書に記載されるＣＲＩＳＰＲ方法によって編集されて、指示された例示的な遺伝子標的に対して指示された干渉型（例えば、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、又は膜結合デコイ受容体）を生成するエクソンを示す。
【図２Ａ】（Ａ）イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子及び（Ｂ）ヒトＴＮＦＲＳＦ４遺伝子に対する異なる型のＣＲＩＳＰＲ編集を示す。ｃＩＬ１ＲＡＰについては、上部のスプライシングマップは、ＯＣＰ０２が外部ドメインで編集し、ＯＣＰ０７が膜貫通ドメインで編集し、ＯＣＰ１０がＴＩＲドメインで編集するように（下部）、どのエクソンが示されるｓｇＲＮＡで編集され、完全長ｃＩＬ１ＲＡＰタンパク質中の対応するドメインと整合されるかを示す。ＴＮＦＲＳＦ４については、下部のスプライシングマップは、コードされたタンパク質ドメインで標識され、ｓｇＲＮＡ結合部位及び生成された干渉型と整合される。例えば、可溶性デコイ受容体を生成するそれらのｓｇＲＮＡは、膜貫通ドメインをコードする領域内でクラスター形成し、一方、膜貫通デコイ受容体を生成するそれらのｓｇＲＮＡは、コードされた細胞質ドメイン内でクラスター形成し、ＴＲＡＦ結合部位を除去する。いずれの場合も、外部ドメインの合成は、影響を受けず、リガンドの結合を可能にする。
【図２Ｂ】（Ａ）イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子及び（Ｂ）ヒトＴＮＦＲＳＦ４遺伝子に対する異なる型のＣＲＩＳＰＲ編集を示す。ｃＩＬ１ＲＡＰについては、上部のスプライシングマップは、ＯＣＰ０２が外部ドメインで編集し、ＯＣＰ０７が膜貫通ドメインで編集し、ＯＣＰ１０がＴＩＲドメインで編集するように（下部）、どのエクソンが示されるｓｇＲＮＡで編集され、完全長ｃＩＬ１ＲＡＰタンパク質中の対応するドメインと整合されるかを示す。ＴＮＦＲＳＦ４については、下部のスプライシングマップは、コードされたタンパク質ドメインで標識され、ｓｇＲＮＡ結合部位及び生成された干渉型と整合される。例えば、可溶性デコイ受容体を生成するそれらのｓｇＲＮＡは、膜貫通ドメインをコードする領域内でクラスター形成し、一方、膜貫通デコイ受容体を生成するそれらのｓｇＲＮＡは、コードされた細胞質ドメイン内でクラスター形成し、ＴＲＡＦ結合部位を除去する。いずれの場合も、外部ドメインの合成は、影響を受けず、リガンドの結合を可能にする。
【図３Ａ】ＩＬ１Ｒ１及びＩＬ１ＲＡＰ活性に関連する疾患状態の非網羅的なリストを示す。
【図３Ｂ】ＩＬ１Ｒ１及びＩＬ１ＲＡＰ活性に関連する疾患状態の非網羅的なリストを示す。
【図４Ａ】（Ａ）ＩＬ６Ｒ及び（Ｂ）ＩＬ６ＳＴ活性に関連する疾患状態の非網羅的なリストを示す。
【図４Ｂ】（Ａ）ＩＬ６Ｒ及び（Ｂ）ＩＬ６ＳＴ活性に関連する疾患状態の非網羅的なリストを示す。
【図５】ＴＮＦＲＳＦ１Ａ活性に関連する疾患状態の非網羅的なリストを示す。
【図６】ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ活性に関連する疾患状態の非網羅的なリストを示す。
【図７】ＴＮＦＲＳＦ３活性に関連する疾患状態の非網羅的なリストを示す。
【図８】ＴＮＦＲＳＦ４活性に関連する疾患状態の非網羅的なリストを示す。

【図９】ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ活性に関連する疾患状態の非網羅的なリストを示す。
【図１０Ａ】（Ａ）ＴＧＦＲＢ１及び（Ｂ）ＴＧＦＢＲ２活性に関連する疾患状態の非網羅的なリストを示す。
【図１０Ｂ】（Ａ）ＴＧＦＲＢ１及び（Ｂ）ＴＧＦＢＲ２活性に関連する疾患状態の非網羅的なリストを示す。
【図１１Ａ】イヌＩＬ１Ｒ１を標的化する例示的なｓｇＲＮＡの設計を示し、（Ａ）オフターゲットリスク、オンターゲット有効性、及びフレームシフト可能性に基づいて選択されたｓｇＲＮＡの概要、並びに（Ｂ）ＯＣＲ１３及びＯＣＲ１４によって生成されると予測される野生型ＩＬ１Ｒ１受容体及びデコイＩＬ１Ｒ１受容体のＡｌｐｈａＦｏｌｄ２モデルを含む。
【図１１Ｂ】イヌＩＬ１Ｒ１を標的化する例示的なｓｇＲＮＡの設計を示し、（Ａ）オフターゲットリスク、オンターゲット有効性、及びフレームシフト可能性に基づいて選択されたｓｇＲＮＡの概要、並びに（Ｂ）ＯＣＲ１３及びＯＣＲ１４によって生成されると予測される野生型ＩＬ１Ｒ１受容体及びデコイＩＬ１Ｒ１受容体のＡｌｐｈａＦｏｌｄ２モデルを含む。
【図１２】サンガートレースから推定される、イヌＩＬ１ＲＡＰを標的化する試験されたｓｇＲＮＡ候補のインビトロ性能を示す。ＮＤ、未決定。
【図１３Ａ】イヌＩＬ１Ｒ１を標的化する選択された候補ｓｇＲＮＡのインビトロ編集性能に対する様々なＣａｓ９バリアントの効果を示す。
【図１３Ｂ】イヌＩＬ１Ｒ１を標的化する選択された候補ｓｇＲＮＡのインビトロ編集性能に対する様々なＣａｓ９バリアントの効果を示す。
【図１３Ｃ】イヌＩＬ１Ｒ１を標的化する選択された候補ｓｇＲＮＡのインビトロ編集性能に対する様々なＣａｓ９バリアントの効果を示す。
【図１３Ｄ】イヌＩＬ１Ｒ１を標的化する選択された候補ｓｇＲＮＡのインビトロ編集性能に対する様々なＣａｓ９バリアントの効果を示す。
【図１４Ａ】イヌＩＬ１ＲＡＰを標的化する例示的なｓｇＲＮＡの設計を示し、（Ａ）オフターゲットリスク、オンターゲット効率、及びフレームシフト可能性に基づいて選択されたｓｇＲＮＡの概要、並びに（Ｂ）正常なＩＬ１ＲＡＰ及びＯＣＰ０７編集ＩＬ１ＲＡＰの３Ｄ構造のＡｌｐｈａＦｏｌｄ２予測モデルを含む。
【図１４Ｂ】イヌＩＬ１ＲＡＰを標的化する例示的なｓｇＲＮＡの設計を示し、（Ａ）オフターゲットリスク、オンターゲット効率、及びフレームシフト可能性に基づいて選択されたｓｇＲＮＡの概要、並びに（Ｂ）正常なＩＬ１ＲＡＰ及びＯＣＰ０７編集ＩＬ１ＲＡＰの３Ｄ構造のＡｌｐｈａＦｏｌｄ２予測モデルを含む。
【図１５】サンガートレースから推定される、イヌＩＬ１ＲＡＰを標的化する試験されたｓｇＲＮＡ候補のインビトロ性能を示す。
【図１６Ａ】（Ａ）試験するためのＩＬ１ＲＡＰを標的化する選択されたｓｇＲＮＡ、及び野生型Ｃａｓ９を用いたそれらの編集有効性、（Ｂ）イヌ単球における編集有効性に対する指示されたＣａｓ９バリアントの効果、並びに（Ｃ）イヌ滑膜線維芽細胞におけるＡＲ－Ｃａｓ９とＷＴ－Ｃａｓ９との間の編集有効性の比較を示す。
【図１６Ｂ】（Ａ）試験するためのＩＬ１ＲＡＰを標的化する選択されたｓｇＲＮＡ、及び野生型Ｃａｓ９を用いたそれらの編集有効性、（Ｂ）イヌ単球における編集有効性に対する指示されたＣａｓ９バリアントの効果、並びに（Ｃ）イヌ滑膜線維芽細胞におけるＡＲ－Ｃａｓ９とＷＴ－Ｃａｓ９との間の編集有効性の比較を示す。
【図１６Ｃ】（Ａ）試験するためのＩＬ１ＲＡＰを標的化する選択されたｓｇＲＮＡ、及び野生型Ｃａｓ９を用いたそれらの編集有効性、（Ｂ）イヌ単球における編集有効性に対する指示されたＣａｓ９バリアントの効果、並びに（Ｃ）イヌ滑膜線維芽細胞におけるＡＲ－Ｃａｓ９とＷＴ－Ｃａｓ９との間の編集有効性の比較を示す。
【図１７Ａ】（Ａ）イヌ単球、（Ｂ）イヌ軟骨細胞、及び（Ｃ）イヌ滑膜線維芽細胞における指示されたＩＬ１ＲＡＰ指向性ｓｇＲＮＡの編集有効性を示す。
【図１７Ｂ】（Ａ）イヌ単球、（Ｂ）イヌ軟骨細胞、及び（Ｃ）イヌ滑膜線維芽細胞にお

ける指示されたＩＬ１ＲＡＰ指向性ｓｇＲＮＡの編集有効性を示す。
【図１７Ｃ】（Ａ）イヌ単球、（Ｂ）イヌ軟骨細胞、及び（Ｃ）イヌ滑膜線維芽細胞における指示されたＩＬ１ＲＡＰ指向性ｓｇＲＮＡの編集有効性を示す。
【図１８】イヌ滑膜細胞におけるＩＬ１βへの４時間の曝露に応答したＰＴＧＳ２の転写誘導のサイレンシングに対するＩＬ１Ｒ１編集の影響を示す。
【図１９】イヌ滑膜細胞におけるＩＬ１βへの４時間の曝露に応答したＩＬ６の転写誘導のサイレンシングに対するＩＬ１Ｒ１編集の影響を示す。
【図２０】他のアッセイの中でも特に、トランスクリプトーム分析の基礎となる実験設計を示す。概して、ＩＬ１β処置は、ＩＬ１受容体を通してのみ炎症促進性シグナル伝達を誘導し、一方で、ＭＳＵ結晶及びＬＰＳは、異なる手段によって炎症を誘発する（ＩＬ１シグナル伝達を誘導することに加えて）。
【図２１Ａ】ＬＰＳ（１ｕｇ／ｍｌ）、ＩＬ１β（１００ｐＭ）、ＭＳＵ結晶（４００ｕｇ／ｍｌ）、及びＰＢＳ（１Ｘ）への（Ａ）４時間及び（Ｂ）２４時間の曝露での、野生型対照及びＩＬ１ＲＡＰ編集イヌ単球におけるＰＴＧＳ２（ＣＯＸ－２）の転写上方制御を示す。
【図２１Ｂ】ＬＰＳ（１ｕｇ／ｍｌ）、ＩＬ１β（１００ｐＭ）、ＭＳＵ結晶（４００ｕｇ／ｍｌ）、及びＰＢＳ（１Ｘ）への（Ａ）４時間及び（Ｂ）２４時間の曝露での、野生型対照及びＩＬ１ＲＡＰ編集イヌ単球におけるＰＴＧＳ２（ＣＯＸ－２）の転写上方制御を示す。
【図２２Ａ】ＩＬ１βへの４時間の曝露に応答した（Ａ）イヌ軟骨細胞及び（Ｂ）イヌ滑膜細胞におけるＰＴＧＳ２の転写誘導のサイレンシングに対するＩＬ１ＲＡＰ編集の影響を示す。
【図２２Ｂ】ＩＬ１βへの４時間の曝露に応答した（Ａ）イヌ軟骨細胞及び（Ｂ）イヌ滑膜細胞におけるＰＴＧＳ２の転写誘導のサイレンシングに対するＩＬ１ＲＡＰ編集の影響を示す。
【図２３Ａ】指示された濃度でのＬＮＰを含有するルシフェラーゼｍＲＮＡへの曝露の（Ａ）８時間後のイヌ滑膜線維芽細胞及び（Ｂ）２４時間後のイヌ軟骨細胞のルシフェラーゼ活性レベル（ＲＬＵ）を示す。
【図２３Ｂ】指示された濃度でのＬＮＰを含有するルシフェラーゼｍＲＮＡへの曝露の（Ａ）８時間後のイヌ滑膜線維芽細胞及び（Ｂ）２４時間後のイヌ軟骨細胞のルシフェラーゼ活性レベル（ＲＬＵ）を示す。
【図２４Ａ】（Ａ）ベースライン、並びに（Ｂ）生理食塩水、低用量ＬＮＰ製剤Ａ、及び低用量ＬＮＰ製剤Ｂの注射の４週間後に収集された滑液細胞学アッセイの結果を示す。
【図２４Ｂ】（Ａ）ベースライン、並びに（Ｂ）生理食塩水、低用量ＬＮＰ製剤Ａ、及び低用量ＬＮＰ製剤Ｂの注射の４週間後に収集された滑液細胞学アッセイの結果を示す。
【図２５Ａ】対照細胞及びＩＬ１ＲＡＰ編集細胞について、（Ａ）ＩＬ１β処置又はＭＳＵ処置後の正規化された遺伝子数の主成分分析プロットを集合的に示す。（Ｂ）ＩＬ１β処置又は（Ｃ）ＭＳＵ処置の結果としての選択された遺伝子発現の２つのヒートマップ、並びに（Ｄ、Ｅ）ＩＬ１β処置又は（Ｆ、Ｇ）ＭＳＵ処置後の上方制御又は下方制御された遺伝子のベン図。（Ｈ）ＩＬ１ＲＡＰ編集イヌ単球ＤＨ８２における上位５００個のＩＬ１β応答遺伝子のトランスクリプトーム分析。
【図２５Ｂ】対照細胞及びＩＬ１ＲＡＰ編集細胞について、（Ａ）ＩＬ１β処置又はＭＳＵ処置後の正規化された遺伝子数の主成分分析プロットを集合的に示す。（Ｂ）ＩＬ１β処置又は（Ｃ）ＭＳＵ処置の結果としての選択された遺伝子発現の２つのヒートマップ、並びに（Ｄ、Ｅ）ＩＬ１β処置又は（Ｆ、Ｇ）ＭＳＵ処置後の上方制御又は下方制御された遺伝子のベン図。（Ｈ）ＩＬ１ＲＡＰ編集イヌ単球ＤＨ８２における上位５００個のＩＬ１β応答遺伝子のトランスクリプトーム分析。
【図２５Ｃ】対照細胞及びＩＬ１ＲＡＰ編集細胞について、（Ａ）ＩＬ１β処置又はＭＳＵ処置後の正規化された遺伝子数の主成分分析プロットを集合的に示す。（Ｂ）ＩＬ１β処置又は（Ｃ）ＭＳＵ処置の結果としての選択された遺伝子発現の２つのヒートマップ、

並びに（Ｄ、Ｅ）ＩＬ１β処置又は（Ｆ、Ｇ）ＭＳＵ処置後の上方制御又は下方制御された遺伝子のベン図。（Ｈ）ＩＬ１ＲＡＰ編集イヌ単球ＤＨ８２における上位５００個のＩＬ１β応答遺伝子のトランスクリプトーム分析。

【図２５Ｄ】対照細胞及びＩＬ１ＲＡＰ編集細胞について、（Ａ）ＩＬ１β処置又はＭＳＵ処置後の正規化された遺伝子数の主成分分析プロットを集合的に示す。（Ｂ）ＩＬ１β処置又は（Ｃ）ＭＳＵ処置の結果としての選択された遺伝子発現の２つのヒートマップ、並びに（Ｄ、Ｅ）ＩＬ１β処置又は（Ｆ、Ｇ）ＭＳＵ処置後の上方制御又は下方制御された遺伝子のベン図。（Ｈ）ＩＬ１ＲＡＰ編集イヌ単球ＤＨ８２における上位５００個のＩＬ１β応答遺伝子のトランスクリプトーム分析。

【図２５Ｅ】対照細胞及びＩＬ１ＲＡＰ編集細胞について、（Ａ）ＩＬ１β処置又はＭＳＵ処置後の正規化された遺伝子数の主成分分析プロットを集合的に示す。（Ｂ）ＩＬ１β処置又は（Ｃ）ＭＳＵ処置の結果としての選択された遺伝子発現の２つのヒートマップ、並びに（Ｄ、Ｅ）ＩＬ１β処置又は（Ｆ、Ｇ）ＭＳＵ処置後の上方制御又は下方制御された遺伝子のベン図。（Ｈ）ＩＬ１ＲＡＰ編集イヌ単球ＤＨ８２における上位５００個のＩＬ１β応答遺伝子のトランスクリプトーム分析。

【図２５Ｆ】対照細胞及びＩＬ１ＲＡＰ編集細胞について、（Ａ）ＩＬ１β処置又はＭＳＵ処置後の正規化された遺伝子数の主成分分析プロットを集合的に示す。（Ｂ）ＩＬ１β処置又は（Ｃ）ＭＳＵ処置の結果としての選択された遺伝子発現の２つのヒートマップ、並びに（Ｄ、Ｅ）ＩＬ１β処置又は（Ｆ、Ｇ）ＭＳＵ処置後の上方制御又は下方制御された遺伝子のベン図。（Ｈ）ＩＬ１ＲＡＰ編集イヌ単球ＤＨ８２における上位５００個のＩＬ１β応答遺伝子のトランスクリプトーム分析。

【図２５Ｇ】対照細胞及びＩＬ１ＲＡＰ編集細胞について、（Ａ）ＩＬ１β処置又はＭＳＵ処置後の正規化された遺伝子数の主成分分析プロットを集合的に示す。（Ｂ）ＩＬ１β処置又は（Ｃ）ＭＳＵ処置の結果としての選択された遺伝子発現の２つのヒートマップ、並びに（Ｄ、Ｅ）ＩＬ１β処置又は（Ｆ、Ｇ）ＭＳＵ処置後の上方制御又は下方制御された遺伝子のベン図。（Ｈ）ＩＬ１ＲＡＰ編集イヌ単球ＤＨ８２における上位５００個のＩＬ１β応答遺伝子のトランスクリプトーム分析。

【図２５Ｈ】対照細胞及びＩＬ１ＲＡＰ編集細胞について、（Ａ）ＩＬ１β処置又はＭＳＵ処置後の正規化された遺伝子数の主成分分析プロットを集合的に示す。（Ｂ）ＩＬ１β処置又は（Ｃ）ＭＳＵ処置の結果としての選択された遺伝子発現の２つのヒートマップ、並びに（Ｄ、Ｅ）ＩＬ１β処置又は（Ｆ、Ｇ）ＭＳＵ処置後の上方制御又は下方制御された遺伝子のベン図。（Ｈ）ＩＬ１ＲＡＰ編集イヌ単球ＤＨ８２における上位５００個のＩＬ１β応答遺伝子のトランスクリプトーム分析。

【図２６Ａ】配列番号６８０～８２４、（Ａ～Ｄ）ヒトＩＬ１Ｒ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図２６Ｂ】配列番号６８０～８２４、（Ａ～Ｄ）ヒトＩＬ１Ｒ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図２６Ｃ】配列番号６８０～８２４、（Ａ～Ｄ）ヒトＩＬ１Ｒ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関

する追加情報を集合的に示す。
【図２６Ｄ】配列番号６８０～８２４、（Ａ～Ｄ）ヒトＩＬ１Ｒ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図２６Ｅ】配列番号６８０～８２４、（Ａ～Ｄ）ヒトＩＬ１Ｒ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図２６Ｆ】配列番号６８０～８２４、（Ａ～Ｄ）ヒトＩＬ１Ｒ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図２７Ａ】配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０、（Ａ～Ｄ）イヌＩＬ１Ｒ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、若しくは膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列を集合的に示し、（Ｅ～Ｈ）追加の情報は、結合したＤＮＡの１０番染色体ゲノム座標（アセンブリｃａｎＦａｍ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。
【図２７Ｂ】配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０、（Ａ～Ｄ）イヌＩＬ１Ｒ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、若しくは膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列を集合的に示し、（Ｅ～Ｈ）追加の情報は、結合したＤＮＡの１０番染色体ゲノム座標（アセンブリｃａｎＦａｍ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。
【図２７Ｃ】配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０、（Ａ～Ｄ）イヌＩＬ１Ｒ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、若しくは膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列を集合的に示し、（Ｅ～Ｈ）追加の情報は、結合したＤＮＡの１０番染色体ゲノム座標（アセンブリｃａｎＦａｍ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。
【図２７Ｄ】配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０、（Ａ～Ｄ）イヌＩＬ１Ｒ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、若しくは膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列を集合的に示し、（Ｅ～Ｈ）追加の情報は、結合したＤＮＡの１０番染色体ゲノム座標（アセンブリｃａｎＦａｍ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。
【図２７Ｅ】配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０、（Ａ～Ｄ）イヌＩＬ１Ｒ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、若しくは膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列を集合的に示し、（Ｅ～Ｈ）追加の情報は、結合したＤＮＡの１０番染色体ゲノム座標（アセンブリｃａｎＦａｍ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。
【図２７Ｆ】配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０、（Ａ～Ｄ）イヌ

ＩＬ１Ｒ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、若しくは膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列を集合的に示し、（Ｅ～Ｈ）追加の情報は、結合したＤＮＡの１０番染色体ゲノム座標（アセンブリｃａｎＦａｍ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。

【図２７Ｇ】配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０、（Ａ～Ｄ）イヌＩＬ１Ｒ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、若しくは膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列を集合的に示し、（Ｅ～Ｈ）追加の情報は、結合したＤＮＡの１０番染色体ゲノム座標（アセンブリｃａｎＦａｍ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。

【図２７Ｈ】配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０、（Ａ～Ｄ）イヌＩＬ１Ｒ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、若しくは膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列を集合的に示し、（Ｅ～Ｈ）追加の情報は、結合したＤＮＡの１０番染色体ゲノム座標（アセンブリｃａｎＦａｍ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。

【図２８Ａ】ウマＩＬ１Ｒ１を標的化して、（Ａ）遺伝子ノックアウト、（Ｂ）可溶性デコイ受容体、又は（Ｃ）膜結合デコイ受容体を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列である、配列番号８９３～９６７を集合的に示す。追加の情報は、結合したＤＮＡの１５番染色体ゲノム座標（アセンブリｅｑｕＣａｂ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。

【図２８Ｂ】ウマＩＬ１Ｒ１を標的化して、（Ａ）遺伝子ノックアウト、（Ｂ）可溶性デコイ受容体、又は（Ｃ）膜結合デコイ受容体を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列である、配列番号８９３～９６７を集合的に示す。追加の情報は、結合したＤＮＡの１５番染色体ゲノム座標（アセンブリｅｑｕＣａｂ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。

【図２８Ｃ】ウマＩＬ１Ｒ１を標的化して、（Ａ）遺伝子ノックアウト、（Ｂ）可溶性デコイ受容体、又は（Ｃ）膜結合デコイ受容体を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列である、配列番号８９３～９６７を集合的に示す。追加の情報は、結合したＤＮＡの１５番染色体ゲノム座標（アセンブリｅｑｕＣａｂ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。

【図２９Ａ】ネコＩＬ１Ｒ１を標的化して、（Ａ）遺伝子ノックアウト、（Ｂ）可溶性デコイ受容体、又は（Ｃ）膜結合デコイ受容体を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列である、配列番号９６８～１０３９を集合的に示す。追加の情報は、結合したＤＮＡのＡ３染色体ゲノム座標（アセンブリｆｅｌＣａｔ９）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。

【図２９Ｂ】ネコＩＬ１Ｒ１を標的化して、（Ａ）遺伝子ノックアウト、（Ｂ）可溶性デコイ受容体、又は（Ｃ）膜結合デコイ受容体を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列である、配列番号９６８～１０３９を集合的に示す。追加の情報は、結合したＤＮＡのＡ３染色体ゲノム座標（アセンブリｆｅｌＣａｔ９）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。

【図２９Ｃ】ネコＩＬ１Ｒ１を標的化して、（Ａ）遺伝子ノックアウト、（Ｂ）可溶性デコイ受容体、又は（Ｃ）膜結合デコイ受容体を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列である、配列番号９６８～１０

３９を集合的に示す。追加の情報は、結合したＤＮＡのＡ３染色体ゲノム座標（アセンブリｆｅｌＣａｔ９）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。
【図３０Ａ】配列番号１０４０～１２０３、（Ａ～Ｄ）ヒトＩＬ１ＲＡＰを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの３番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３０Ｂ】配列番号１０４０～１２０３、（Ａ～Ｄ）ヒトＩＬ１ＲＡＰを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの３番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３０Ｃ】配列番号１０４０～１２０３、（Ａ～Ｄ）ヒトＩＬ１ＲＡＰを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの３番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３０Ｄ】
【図３０Ｅ】配列番号１０４０～１２０３、（Ａ～Ｄ）ヒトＩＬ１ＲＡＰを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの３番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３０Ｆ】配列番号１０４０～１２０３、（Ａ～Ｄ）ヒトＩＬ１ＲＡＰを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの３番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３０Ｇ】配列番号１０４０～１２０３、（Ａ～Ｄ）ヒトＩＬ１ＲＡＰを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの３番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３０Ｈ】配列番号１０４０～１２０３、（Ａ～Ｄ）ヒトＩＬ１ＲＡＰを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの３番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３１Ａ】配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０、（Ａ～Ｃ）イヌＩＬ１ＲＡＰを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列を集合的に示し、（Ｄ～Ｆ）追加の情報は、結合し

たＤＮＡの３４番染色体ゲノム座標（アセンブリｃａｎＦａｍ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。
【図３１Ｂ】配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０、（Ａ～Ｃ）イヌＩＬ１ＲＡＰを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列を集合的に示し、（Ｄ～Ｆ）追加の情報は、結合したＤＮＡの３４番染色体ゲノム座標（アセンブリｃａｎＦａｍ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。
【図３１Ｃ】配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０、（Ａ～Ｃ）イヌＩＬ１ＲＡＰを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列を集合的に示し、（Ｄ～Ｆ）追加の情報は、結合したＤＮＡの３４番染色体ゲノム座標（アセンブリｃａｎＦａｍ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。
【図３１Ｄ】配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０、（Ａ～Ｃ）イヌＩＬ１ＲＡＰを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列を集合的に示し、（Ｄ～Ｆ）追加の情報は、結合したＤＮＡの３４番染色体ゲノム座標（アセンブリｃａｎＦａｍ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。
【図３１Ｅ】配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０、（Ａ～Ｃ）イヌＩＬ１ＲＡＰを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列を集合的に示し、（Ｄ～Ｆ）追加の情報は、結合したＤＮＡの３４番染色体ゲノム座標（アセンブリｃａｎＦａｍ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。
【図３１Ｆ】配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０、（Ａ～Ｃ）イヌＩＬ１ＲＡＰを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列を集合的に示し、（Ｄ～Ｆ）追加の情報は、結合したＤＮＡの３４番染色体ゲノム座標（アセンブリｃａｎＦａｍ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。
【図３２Ａ】ウマＩＬ１ＲＡＰを標的化して、（Ａ）遺伝子ノックアウト、（Ｂ）可溶性デコイ受容体、又は（Ｃ）膜結合デコイ受容体を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列である、配列番号１２７２～１３４８を集合的に示す。追加の情報は、結合したＤＮＡの１９番染色体ゲノム座標（アセンブリｅｑｕＣａｂ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。
【図３２Ｂ】ウマＩＬ１ＲＡＰを標的化して、（Ａ）遺伝子ノックアウト、（Ｂ）可溶性デコイ受容体、又は（Ｃ）膜結合デコイ受容体を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列である、配列番号１２７２～１３４８を集合的に示す。追加の情報は、結合したＤＮＡの１９番染色体ゲノム座標（アセンブリｅｑｕＣａｂ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。
【図３２Ｃ】ウマＩＬ１ＲＡＰを標的化して、（Ａ）遺伝子ノックアウト、（Ｂ）可溶性デコイ受容体、又は（Ｃ）膜結合デコイ受容体を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列である、配列番号１２７２～１３４８を集合的に示す。追加の情報は、結合したＤＮＡの１９番染色体ゲノム座標（アセンブリｅｑｕＣａｂ３）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準を含む。

【図３３Ａ】ネコＩＬ１ＲＡＰを標的化して、（Ａ）遺伝子ノックアウト、（Ｂ）可溶性デコイ受容体、又は（Ｃ）膜結合デコイ受容体を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列である、配列番号１３４９～１４２４を集合的に示す。追加の情報は、結合した染色体Ｃ２ゲノム座標（アセンブリｆｅｌＣａｔ９）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準の場合を含む。

【図３３Ｂ】ネコＩＬ１ＲＡＰを標的化して、（Ａ）遺伝子ノックアウト、（Ｂ）可溶性デコイ受容体、又は（Ｃ）膜結合デコイ受容体を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列である、配列番号１３４９～１４２４を集合的に示す。追加の情報は、結合した染色体Ｃ２ゲノム座標（アセンブリｆｅｌＣａｔ９）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準の場合を含む。

【図３３Ｃ】ネコＩＬ１ＲＡＰを標的化して、（Ａ）遺伝子ノックアウト、（Ｂ）可溶性デコイ受容体、又は（Ｃ）膜結合デコイ受容体を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列である、配列番号１３４９～１４２４を集合的に示す。追加の情報は、結合した染色体Ｃ２ゲノム座標（アセンブリｆｅｌＣａｔ９）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準の場合を含む。

【図３４Ａ】配列番号１４２５～１５４６、（Ａ～Ｃ）ヒトＴＧＦＢＲ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｄ～Ｆ）結合したＤＮＡの９番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３４Ｂ】配列番号１４２５～１５４６、（Ａ～Ｃ）ヒトＴＧＦＢＲ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｄ～Ｆ）結合したＤＮＡの９番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３４Ｃ】配列番号１４２５～１５４６、（Ａ～Ｃ）ヒトＴＧＦＢＲ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｄ～Ｆ）結合したＤＮＡの９番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３４Ｄ】配列番号１４２５～１５４６、（Ａ～Ｃ）ヒトＴＧＦＢＲ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｄ～Ｆ）結合したＤＮＡの９番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３４Ｅ】配列番号１４２５～１５４６、（Ａ～Ｃ）ヒトＴＧＦＢＲ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｄ～Ｆ）結合したＤＮＡの９番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３４Ｆ】配列番号１４２５～１５４６、（Ａ～Ｃ）ヒトＴＧＦＢＲ１を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成す

る、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｄ～Ｆ）結合したＤＮＡの９番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３５Ａ】配列番号１５４７～１７４５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＧＦＢＲ２を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの３番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３５Ｂ】配列番号１５４７～１７４５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＧＦＢＲ２を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの３番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３５Ｃ】配列番号１５４７～１７４５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＧＦＢＲ２を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの３番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３５Ｄ】

【図３５Ｅ】配列番号１５４７～１７４５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＧＦＢＲ２を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの３番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３５Ｆ】配列番号１５４７～１７４５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＧＦＢＲ２を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの３番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３５Ｇ】配列番号１５４７～１７４５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＧＦＢＲ２を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの３番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３５Ｈ】配列番号１５４７～１７４５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＧＦＢＲ２を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの３番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３６Ａ】配列番号１７４６～１９６８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６Ｒを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列

、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３６Ｂ】配列番号１７４６～１９６８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６Ｒを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３６Ｃ】配列番号１７４６～１９６８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６Ｒを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３６Ｄ】配列番号１７４６～１９６８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６Ｒを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３６Ｅ】配列番号１７４６～１９６８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６Ｒを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３６Ｆ】配列番号１７４６～１９６８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６Ｒを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３６Ｇ】配列番号１７４６～１９６８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６Ｒを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３６Ｈ】配列番号１７４６～１９６８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６Ｒを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３６Ｉ】配列番号１７４６～１９６８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６Ｒを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に

関する追加情報を集合的に示す。
【図３６Ｊ】配列番号１７４６～１９６８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６Ｒを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３７Ａ】配列番号１９６９～２１７８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６ＳＴを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの５番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３７Ｂ】配列番号１９６９～２１７８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６ＳＴを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの５番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３７Ｃ】配列番号１９６９～２１７８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６ＳＴを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの５番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３７Ｄ】配列番号１９６９～２１７８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６ＳＴを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの５番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３７Ｅ】配列番号１９６９～２１７８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６ＳＴを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの５番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３７Ｆ】配列番号１９６９～２１７８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６ＳＴを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの５番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３７Ｇ】配列番号１９６９～２１７８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６ＳＴを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの５番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３７Ｈ】配列番号１９６９～２１７８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６ＳＴを標的化して、遺

伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの５番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３７Ｉ】配列番号１９６９～２１７８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６ＳＴを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの５番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３７Ｊ】配列番号１９６９～２１７８、（Ａ～Ｅ）ヒトＩＬ６ＳＴを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの５番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３８Ａ】配列番号２１７９～２３９５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３８Ｂ】配列番号２１７９～２３９５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３８Ｃ】配列番号２１７９～２３９５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３８Ｄ】配列番号２１７９～２３９５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３８Ｅ】配列番号２１７９～２３９５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３８Ｆ】配列番号２１７９～２３９５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲ

ＮＡ配列、（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３８Ｇ】配列番号２１７９～２３９５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３８Ｈ】配列番号２１７９～２３９５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３８Ｉ】配列番号２１７９～２３９５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３８Ｊ】配列番号２１７９～２３９５、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３９Ａ】配列番号２３９６～２６４２、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３９Ｂ】配列番号２３９６～２６４２、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３９Ｃ】配列番号２３９６～２６４２、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図３９Ｄ】配列番号２３９６～２６４２、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測

定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３９Ｅ】配列番号２３９６～２６４２、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３９Ｆ】配列番号２３９６～２６４２、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３９Ｇ】配列番号２３９６～２６４２、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３９Ｈ】配列番号２３９６～２６４２、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３９Ｉ】配列番号２３９６～２６４２、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図３９Ｊ】配列番号２３９６～２６４２、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図４０Ａ】配列番号２６４３～２８６６、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ３を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図４０Ｂ】配列番号２６４３～２８６６、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ３を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図４０Ｃ】配列番号２６４３～２８６６、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ３を標的化して

、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４０Ｄ】配列番号２６４３～２８６６、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ３を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４０Ｅ】配列番号２６４３～２８６６、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ３を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４０Ｆ】配列番号２６４３～２８６６、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ３を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４０Ｇ】配列番号２６４３～２８６６、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ３を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４０Ｈ】配列番号２６４３～２８６６、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ３を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４０Ｉ】配列番号２６４３～２８６６、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ３を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４０Ｊ】配列番号２６４３～２８６６、（Ａ～Ｅ）ヒトＴＮＦＲＳＦ３を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｆ～Ｊ）結合したＤＮＡの１２番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４１Ａ】配列番号２８６７～３０４１、（Ａ～Ｄ）ヒトＴＮＦＲＳＦ４を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮ

Ａ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４１Ｂ】配列番号２８６７～３０４１、（Ａ～Ｄ）ヒトＴＮＦＲＳＦ４を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４１Ｃ】配列番号２８６７～３０４１、（Ａ～Ｄ）ヒトＴＮＦＲＳＦ４を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４１Ｄ】配列番号２８６７～３０４１、（Ａ～Ｄ）ヒトＴＮＦＲＳＦ４を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４１Ｅ】配列番号２８６７～３０４１、（Ａ～Ｄ）ヒトＴＮＦＲＳＦ４を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４１Ｆ】配列番号２８６７～３０４１、（Ａ～Ｄ）ヒトＴＮＦＲＳＦ４を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４１Ｇ】配列番号２８６７～３０４１、（Ａ～Ｄ）ヒトＴＮＦＲＳＦ４を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４１Ｈ】配列番号２８６７～３０４１、（Ａ～Ｄ）ヒトＴＮＦＲＳＦ４を標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｅ～Ｈ）結合したＤＮＡの１番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４２Ａ】配列番号３０４２～３３３５、（Ａ～Ｆ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｇ～Ｌ）結合したＤＮＡの１８番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性

能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図４２Ｂ】配列番号３０４２～３３３５、（Ａ～Ｆ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｇ～Ｌ）結合したＤＮＡの１８番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図４２Ｃ】配列番号３０４２～３３３５、（Ａ～Ｆ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｇ～Ｌ）結合したＤＮＡの１８番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図４２Ｄ】配列番号３０４２～３３３５、（Ａ～Ｆ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｇ～Ｌ）結合したＤＮＡの１８番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図４２Ｅ】配列番号３０４２～３３３５、（Ａ～Ｆ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｇ～Ｌ）結合したＤＮＡの１８番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図４２Ｆ】配列番号３０４２～３３３５、（Ａ～Ｆ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｇ～Ｌ）結合したＤＮＡの１８番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図４２Ｇ】配列番号３０４２～３３３５、（Ａ～Ｆ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｇ～Ｌ）結合したＤＮＡの１８番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図４２Ｈ】配列番号３０４２～３３３５、（Ａ～Ｆ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｇ～Ｌ）結合したＤＮＡの１８番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図４２Ｉ】配列番号３０４２～３３３５、（Ａ～Ｆ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｇ～Ｌ）結合したＤＮＡの１８番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。
【図４２Ｊ】配列番号３０４２～３３３５、（Ａ～Ｆ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化

して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｇ～Ｌ）結合したＤＮＡの１８番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４２Ｋ】配列番号３０４２～３３３５、（Ａ～Ｆ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｇ～Ｌ）結合したＤＮＡの１８番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４２Ｌ】配列番号３０４２～３３３５、（Ａ～Ｆ）ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化して、遺伝子ノックアウト、可溶性デコイ受容体、膜結合デコイ受容体、又は他の形態を生成する、本明細書に記載されるバイオインフォマティック方法によって生成されたｃｒＲＮＡ配列、並びに（Ｇ～Ｌ）結合したＤＮＡの１８番染色体ゲノム座標（アセンブリｈｇ３８）、標的化されたＤＮＡ鎖、標的化されたエクソン、及びいくつかの予測された性能測定基準に関する追加情報を集合的に示す。

【図４３Ａ】（Ａ）ＴＧＦＢＲ１の標的化ドメイン、並びにノックアウト、膜結合デコイ受容体、及び可溶性デコイ受容体を生成すると予測された様々なｓｇＲＮＡの配向を示す概略図（ＥＣＤ：細胞外ドメイン、ＴＭＤ：膜貫通ドメイン、ＩＣＤ：細胞内ドメイン、ＧＳＭ：ＧＳリッチモチーフ）、並びに（Ｂ）ＴＧＦＢＲ１に対するｓｇＲＮＡの設計のために考慮された一連のパラメータ、並びに例示的なｃｒＲＮＡ配列を示す。

【図４３Ｂ】（Ａ）ＴＧＦＢＲ１の標的化ドメイン、並びにノックアウト、膜結合デコイ受容体、及び可溶性デコイ受容体を生成すると予測された様々なｓｇＲＮＡの配向を示す概略図（ＥＣＤ：細胞外ドメイン、ＴＭＤ：膜貫通ドメイン、ＩＣＤ：細胞内ドメイン、ＧＳＭ：ＧＳリッチモチーフ）、並びに（Ｂ）ＴＧＦＢＲ１に対するｓｇＲＮＡの設計のために考慮された一連のパラメータ、並びに例示的なｃｒＲＮＡ配列を示す。

【図４４Ａ】（Ａ）ＴＧＦＢＲ２の標的化ドメイン、並びにノックアウト、膜結合デコイ受容体、及び可溶性デコイ受容体を生成すると予測された様々なｓｇＲＮＡの配向を示す概略図（ＥＣＤ：細胞外ドメイン、ＴＭＤ：膜貫通ドメイン、ＩＣＤ：細胞内ドメイン、ＧＳＭ：ＧＳリッチモチーフ）、並びに（Ｂ）ＴＧＦＢＲ２に対するｓｇＲＮＡの設計のために考慮された一連のパラメータ、並びに例示的なｃｒＲＮＡ配列を示す。

【図４４Ｂ】（Ａ）ＴＧＦＢＲ２の標的化ドメイン、並びにノックアウト、膜結合デコイ受容体、及び可溶性デコイ受容体を生成すると予測された様々なｓｇＲＮＡの配向を示す概略図（ＥＣＤ：細胞外ドメイン、ＴＭＤ：膜貫通ドメイン、ＩＣＤ：細胞内ドメイン、ＧＳＭ：ＧＳリッチモチーフ）、並びに（Ｂ）ＴＧＦＢＲ２に対するｓｇＲＮＡの設計のために考慮された一連のパラメータ、並びに例示的なｃｒＲＮＡ配列を示す。

【図４５Ａ】特定されたガイド及び（Ａ）野生型ＳｐＣａｓ９又は（Ｂ）ＡＲＣａｓ９を使用して、ＴＨＰ－１細胞におけるヒトＴＧＦＢＲ１遺伝子を編集するための効率の要約を示す。

【図４５Ｂ】特定されたガイド及び（Ａ）野生型ＳｐＣａｓ９又は（Ｂ）ＡＲＣａｓ９を使用して、ＴＨＰ－１細胞におけるヒトＴＧＦＢＲ１遺伝子を編集するための効率の要約を示す。

【図４６Ａ】特定されたガイド及び（Ａ）野生型ＳｐＣａｓ９又は（Ｂ）ＡＲＣａｓ９を使用して、ＴＨＰ－１細胞におけるヒトＴＧＦＢＲ２遺伝子を編集するための効率の要約を示す。

【図４６Ｂ】特定されたガイド及び（Ａ）野生型ＳｐＣａｓ９又は（Ｂ）ＡＲＣａｓ９を使用して、ＴＨＰ－１細胞におけるヒトＴＧＦＢＲ２遺伝子を編集するための効率の要約を示す。

【図４７Ａ】ＬＰＳ（パネルＡ及びＢ）又はＴＧＦベータ（パネルＣ及びＤ）による６時

間の攻撃接種後の、編集されていない（ＷＴ）か、又はＴＧＦＢ１（ＯＨＴＧ）、ＴＧＦＢＲ１（ＯＨＴＩＲ）、又はＴＧＦＢＲ２（ＯＨＴＩＩＲ）をノックアウトするように編集されたＴＨＰ－１細胞における（Ａ、Ｃ）ＴＧＦＢ１及び（Ｂ、Ｄ）ＴＩＭＰ１遺伝子発現の相対レベルを示す。

【図４７Ｂ】ＬＰＳ（パネルＡ及びＢ）又はＴＧＦベータ（パネルＣ及びＤ）による６時間の攻撃接種後の、編集されていない（ＷＴ）か、又はＴＧＦＢ１（ＯＨＴＧ）、ＴＧＦＢＲ１（ＯＨＴＩＲ）、又はＴＧＦＢＲ２（ＯＨＴＩＩＲ）をノックアウトするように編集されたＴＨＰ－１細胞における（Ａ、Ｃ）ＴＧＦＢ１及び（Ｂ、Ｄ）ＴＩＭＰ１遺伝子発現の相対レベルを示す。

【図４７Ｃ】ＬＰＳ（パネルＡ及びＢ）又はＴＧＦベータ（パネルＣ及びＤ）による６時間の攻撃接種後の、編集されていない（ＷＴ）か、又はＴＧＦＢ１（ＯＨＴＧ）、ＴＧＦＢＲ１（ＯＨＴＩＲ）、又はＴＧＦＢＲ２（ＯＨＴＩＩＲ）をノックアウトするように編集されたＴＨＰ－１細胞における（Ａ、Ｃ）ＴＧＦＢ１及び（Ｂ、Ｄ）ＴＩＭＰ１遺伝子発現の相対レベルを示す。

【図４７Ｄ】ＬＰＳ（パネルＡ及びＢ）又はＴＧＦベータ（パネルＣ及びＤ）による６時間の攻撃接種後の、編集されていない（ＷＴ）か、又はＴＧＦＢ１（ＯＨＴＧ）、ＴＧＦＢＲ１（ＯＨＴＩＲ）、又はＴＧＦＢＲ２（ＯＨＴＩＩＲ）をノックアウトするように編集されたＴＨＰ－１細胞における（Ａ、Ｃ）ＴＧＦＢ１及び（Ｂ、Ｄ）ＴＩＭＰ１遺伝子発現の相対レベルを示す。

【図４８Ａ】異なる送達様式でインビトロ編集を検証するためにｓｇＲＮＡで使用するための、（Ａ）ｈＩＬ１Ｒ１（配列番号３４９１～３５１３）、（Ｂ）ｈＩＬ１ＲＡＰ（配列番号３５１４～３５４３）、（Ｃ）ｈＩＬ６Ｒ（配列番号３５４４～３５６６）、（Ｄ）ｈＩＬ６ＳＴ（配列番号３５６７～３６０６）、（Ｅ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａ（配列番号３６０７～３６４７）、（Ｆ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂ（配列番号３６４８～３６９２）、（Ｇ）ｈＴＮＦＲＳＦ３（配列番号３６９３～３７１３）、（Ｈ）ｈＴＮＦＲＳＦ４（配列番号３７１４～３７４０）、（Ｉ）ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａ（配列番号３７４１～３７８８）、（Ｊ）ｈＴＧＦＢＲ１（配列番号３７８９～３８１３）、及び（Ｋ）ｈＴＧＦＢＲ２（配列番号３８１４～３８６５）を標的化するヒト指向性ｃｒＲＮＡ配列を集合的に示す。

【図４８Ｂ】異なる送達様式でインビトロ編集を検証するためにｓｇＲＮＡで使用するための、（Ａ）ｈＩＬ１Ｒ１（配列番号３４９１～３５１３）、（Ｂ）ｈＩＬ１ＲＡＰ（配列番号３５１４～３５４３）、（Ｃ）ｈＩＬ６Ｒ（配列番号３５４４～３５６６）、（Ｄ）ｈＩＬ６ＳＴ（配列番号３５６７～３６０６）、（Ｅ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａ（配列番号３６０７～３６４７）、（Ｆ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂ（配列番号３６４８～３６９２）、（Ｇ）ｈＴＮＦＲＳＦ３（配列番号３６９３～３７１３）、（Ｈ）ｈＴＮＦＲＳＦ４（配列番号３７１４～３７４０）、（Ｉ）ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａ（配列番号３７４１～３７８８）、（Ｊ）ｈＴＧＦＢＲ１（配列番号３７８９～３８１３）、及び（Ｋ）ｈＴＧＦＢＲ２（配列番号３８１４～３８６５）を標的化するヒト指向性ｃｒＲＮＡ配列を集合的に示す。

【図４８Ｃ】異なる送達様式でインビトロ編集を検証するためにｓｇＲＮＡで使用するための、（Ａ）ｈＩＬ１Ｒ１（配列番号３４９１～３５１３）、（Ｂ）ｈＩＬ１ＲＡＰ（配列番号３５１４～３５４３）、（Ｃ）ｈＩＬ６Ｒ（配列番号３５４４～３５６６）、（Ｄ）ｈＩＬ６ＳＴ（配列番号３５６７～３６０６）、（Ｅ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａ（配列番号３６０７～３６４７）、（Ｆ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂ（配列番号３６４８～３６９２）、（Ｇ）ｈＴＮＦＲＳＦ３（配列番号３６９３～３７１３）、（Ｈ）ｈＴＮＦＲＳＦ４（配列番号３７１４～３７４０）、（Ｉ）ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａ（配列番号３７４１～３７８８）、（Ｊ）ｈＴＧＦＢＲ１（配列番号３７８９～３８１３）、及び（Ｋ）ｈＴＧＦＢＲ２（配列番号３８１４～３８６５）を標的化するヒト指向性ｃｒＲＮＡ配列を集合的に示す。

【図４８Ｄ】異なる送達様式でインビトロ編集を検証するためにｓｇＲＮＡで使用するた

めの、（Ａ）ｈＩＬ１Ｒ１（配列番号３４９１～３５１３）、（Ｂ）ｈＩＬ１ＲＡＰ（配列番号３５１４～３５４３）、（Ｃ）ｈＩＬ６Ｒ（配列番号３５４４～３５６６）、（Ｄ）ｈＩＬ６ＳＴ（配列番号３５６７～３６０６）、（Ｅ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａ（配列番号３６０７～３６４７）、（Ｆ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂ（配列番号３６４８～３６９２）、（Ｇ）ｈＴＮＦＲＳＦ３（配列番号３６９３～３７１３）、（Ｈ）ｈＴＮＦＲＳＦ４（配列番号３７１４～３７４０）、（Ｉ）ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａ（配列番号３７４１～３７８８）、（Ｊ）ｈＴＧＦＢＲ１（配列番号３７８９～３８１３）、及び（Ｋ）ｈＴＧＦＢＲ２（配列番号３８１４～３８６５）を標的化するヒト指向性ｃｒＲＮＡ配列を集合的に示す。

【図４８Ｅ】異なる送達様式でインビトロ編集を検証するためにｓｇＲＮＡで使用するための、（Ａ）ｈＩＬ１Ｒ１（配列番号３４９１～３５１３）、（Ｂ）ｈＩＬ１ＲＡＰ（配列番号３５１４～３５４３）、（Ｃ）ｈＩＬ６Ｒ（配列番号３５４４～３５６６）、（Ｄ）ｈＩＬ６ＳＴ（配列番号３５６７～３６０６）、（Ｅ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａ（配列番号３６０７～３６４７）、（Ｆ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂ（配列番号３６４８～３６９２）、（Ｇ）ｈＴＮＦＲＳＦ３（配列番号３６９３～３７１３）、（Ｈ）ｈＴＮＦＲＳＦ４（配列番号３７１４～３７４０）、（Ｉ）ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａ（配列番号３７４１～３７８８）、（Ｊ）ｈＴＧＦＢＲ１（配列番号３７８９～３８１３）、及び（Ｋ）ｈＴＧＦＢＲ２（配列番号３８１４～３８６５）を標的化するヒト指向性ｃｒＲＮＡ配列を集合的に示す。

【図４８Ｆ】異なる送達様式でインビトロ編集を検証するためにｓｇＲＮＡで使用するための、（Ａ）ｈＩＬ１Ｒ１（配列番号３４９１～３５１３）、（Ｂ）ｈＩＬ１ＲＡＰ（配列番号３５１４～３５４３）、（Ｃ）ｈＩＬ６Ｒ（配列番号３５４４～３５６６）、（Ｄ）ｈＩＬ６ＳＴ（配列番号３５６７～３６０６）、（Ｅ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａ（配列番号３６０７～３６４７）、（Ｆ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂ（配列番号３６４８～３６９２）、（Ｇ）ｈＴＮＦＲＳＦ３（配列番号３６９３～３７１３）、（Ｈ）ｈＴＮＦＲＳＦ４（配列番号３７１４～３７４０）、（Ｉ）ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａ（配列番号３７４１～３７８８）、（Ｊ）ｈＴＧＦＢＲ１（配列番号３７８９～３８１３）、及び（Ｋ）ｈＴＧＦＢＲ２（配列番号３８１４～３８６５）を標的化するヒト指向性ｃｒＲＮＡ配列を集合的に示す。

【図４８Ｇ】異なる送達様式でインビトロ編集を検証するためにｓｇＲＮＡで使用するための、（Ａ）ｈＩＬ１Ｒ１（配列番号３４９１～３５１３）、（Ｂ）ｈＩＬ１ＲＡＰ（配列番号３５１４～３５４３）、（Ｃ）ｈＩＬ６Ｒ（配列番号３５４４～３５６６）、（Ｄ）ｈＩＬ６ＳＴ（配列番号３５６７～３６０６）、（Ｅ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａ（配列番号３６０７～３６４７）、（Ｆ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂ（配列番号３６４８～３６９２）、（Ｇ）ｈＴＮＦＲＳＦ３（配列番号３６９３～３７１３）、（Ｈ）ｈＴＮＦＲＳＦ４（配列番号３７１４～３７４０）、（Ｉ）ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａ（配列番号３７４１～３７８８）、（Ｊ）ｈＴＧＦＢＲ１（配列番号３７８９～３８１３）、及び（Ｋ）ｈＴＧＦＢＲ２（配列番号３８１４～３８６５）を標的化するヒト指向性ｃｒＲＮＡ配列を集合的に示す。

【図４８Ｈ】異なる送達様式でインビトロ編集を検証するためにｓｇＲＮＡで使用するための、（Ａ）ｈＩＬ１Ｒ１（配列番号３４９１～３５１３）、（Ｂ）ｈＩＬ１ＲＡＰ（配列番号３５１４～３５４３）、（Ｃ）ｈＩＬ６Ｒ（配列番号３５４４～３５６６）、（Ｄ）ｈＩＬ６ＳＴ（配列番号３５６７～３６０６）、（Ｅ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａ（配列番号３６０７～３６４７）、（Ｆ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂ（配列番号３６４８～３６９２）、（Ｇ）ｈＴＮＦＲＳＦ３（配列番号３６９３～３７１３）、（Ｈ）ｈＴＮＦＲＳＦ４（配列番号３７１４～３７４０）、（Ｉ）ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａ（配列番号３７４１～３７８８）、（Ｊ）ｈＴＧＦＢＲ１（配列番号３７８９～３８１３）、及び（Ｋ）ｈＴＧＦＢＲ２（配列番号３８１４～３８６５）を標的化するヒト指向性ｃｒＲＮＡ配列を集合的に示す。

【図４８Ｉ】異なる送達様式でインビトロ編集を検証するためにｓｇＲＮＡで使用するた

めの、（Ａ）ｈＩＬ１Ｒ１（配列番号３４９１～３５１３）、（Ｂ）ｈＩＬ１ＲＡＰ（配列番号３５１４～３５４３）、（Ｃ）ｈＩＬ６Ｒ（配列番号３５４４～３５６６）、（Ｄ）ｈＩＬ６ＳＴ（配列番号３５６７～３６０６）、（Ｅ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａ（配列番号３６０７～３６４７）、（Ｆ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂ（配列番号３６４８～３６９２）、（Ｇ）ｈＴＮＦＲＳＦ３（配列番号３６９３～３７１３）、（Ｈ）ｈＴＮＦＲＳＦ４（配列番号３７１４～３７４０）、（Ｉ）ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａ（配列番号３７４１～３７８８）、（Ｊ）ｈＴＧＦＢＲ１（配列番号３７８９～３８１３）、及び（Ｋ）ｈＴＧＦＢＲ２（配列番号３８１４～３８６５）を標的化するヒト指向性ｃｒＲＮＡ配列を集合的に示す。

【図４８Ｊ】異なる送達様式でインビトロ編集を検証するためにｓｇＲＮＡで使用するための、（Ａ）ｈＩＬ１Ｒ１（配列番号３４９１～３５１３）、（Ｂ）ｈＩＬ１ＲＡＰ（配列番号３５１４～３５４３）、（Ｃ）ｈＩＬ６Ｒ（配列番号３５４４～３５６６）、（Ｄ）ｈＩＬ６ＳＴ（配列番号３５６７～３６０６）、（Ｅ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａ（配列番号３６０７～３６４７）、（Ｆ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂ（配列番号３６４８～３６９２）、（Ｇ）ｈＴＮＦＲＳＦ３（配列番号３６９３～３７１３）、（Ｈ）ｈＴＮＦＲＳＦ４（配列番号３７１４～３７４０）、（Ｉ）ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａ（配列番号３７４１～３７８８）、（Ｊ）ｈＴＧＦＢＲ１（配列番号３７８９～３８１３）、及び（Ｋ）ｈＴＧＦＢＲ２（配列番号３８１４～３８６５）を標的化するヒト指向性ｃｒＲＮＡ配列を集合的に示す。

【図４８Ｋ】異なる送達様式でインビトロ編集を検証するためにｓｇＲＮＡで使用するための、（Ａ）ｈＩＬ１Ｒ１（配列番号３４９１～３５１３）、（Ｂ）ｈＩＬ１ＲＡＰ（配列番号３５１４～３５４３）、（Ｃ）ｈＩＬ６Ｒ（配列番号３５４４～３５６６）、（Ｄ）ｈＩＬ６ＳＴ（配列番号３５６７～３６０６）、（Ｅ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａ（配列番号３６０７～３６４７）、（Ｆ）ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂ（配列番号３６４８～３６９２）、（Ｇ）ｈＴＮＦＲＳＦ３（配列番号３６９３～３７１３）、（Ｈ）ｈＴＮＦＲＳＦ４（配列番号３７１４～３７４０）、（Ｉ）ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａ（配列番号３７４１～３７８８）、（Ｊ）ｈＴＧＦＢＲ１（配列番号３７８９～３８１３）、及び（Ｋ）ｈＴＧＦＢＲ２（配列番号３８１４～３８６５）を標的化するヒト指向性ｃｒＲＮＡ配列を集合的に示す。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

Ｉ．導入

１つ以上の細胞受容体のシグナル伝達機能をサイレンシングすることを必要とする動物においてサイレンシングして、当該受容体を通した異常又は過剰なシグナル伝達によって引き起こされた疾患、病気、又は状態を治療するための組成物及び方法が、本明細書に提供される。

【００１１】

いくつかの実施形態では、受容体シグナル伝達は、受容体をコードする遺伝子のＣＲＩＳＰＲ編集によってサイレンシングされる。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ編集は、膜貫通ドメインの除去（すなわち、可溶性デコイ受容体の生成）をもたらす。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ編集は、細胞質ドメインの除去（すなわち、膜結合デコイ受容体の生成）をもたらす。

【００１２】

ＩＩ．定義

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に参照される全ての特許及び刊行物は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。

【００１３】

「インターロイキン１受容体１型」又は「ＩＬ１Ｒ１」という用語は、遺伝子（ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：３５５４［ヒト］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：４８１３２８［イ

ヌ］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：１０００９６９９［ウマ］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：１０１０８０７０５［ネコ］）、又はコードされた遺伝子産物（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ１４７７８；ＮＰ＿００１３０７９０９．１［ヒト］、ＸＰ＿０３８５３６１３５．１［イヌ］、ＮＰ＿００１０７５２６３．２［ウマ］、ＸＰ＿０２３１０７３２７．２［ネコ］）、並びにそれらの配列バリアント、保存的アミノ酸置換を保有するタンパク質、及び糖型を指す。規範的に、上記に列挙された遺伝子によってコードされたタンパク質は、炎症促進性サイトカインインターロイキン１（ＩＬ１又はＩＬ１）の全ての形態に結合して、ＮＦ－カッパ－Ｂ、ＭＡＰＫ、及び他のシグナル伝達経路のインターロイキン－１依存性活性化を媒介することができる。この細胞内シグナル伝達は、受容体／共受容体サブユニットの細胞質ドメインとのＴＩＲ－ＴＩＲ相互作用を介した、ＴＯＬＬＩＰ、ＭＹＤ８８、及びＩＲＡＫ１又はＩＲＡＫ２などのアダプター分子の動員を伴う。ＩＬ１Ｒ１はまた、インターロイキン１受容体アンタゴニスト（ＩＬ１Ｒａ又はＩＬ１Ｒａ又はＩＬ１ＲＮ）に結合し得、これは、ＩＬ１ＲＡＰとの会合を防止して、シグナル伝達能力のある複合体を形成する。いくつかの場合では、かつ単に曖昧性解消のために、特定の種のタンパク質又は遺伝子を指す場合に接頭辞が加えられる（ｈ、ｃ、ｅ、及びｆは、それぞれ、ヒト、イヌ、ウマ、及びネコの形態を指す）。

【００１４】

ある特定の実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の任意の領域（例えば、５’非翻訳領域［ＵＴＲ］、エクソン１、エクソン２、エクソン３、エクソン４、エクソン５、エクソン６、エクソン７、エクソン８、エクソン９、エクソン１０、エクソン１１、エクソン１２、エクソン１３、エクソン１４、エクソン１５、エクソン１６、エクソン１７、エクソン１８、エクソン１９、エクソン２０、エクソン２１、任意の介在するイントロン領域、イントロン／エクソン接合部、３’ＵＴＲ、又はポリアデニル化シグナル）は、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されて、遺伝子を改変する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ１Ｒ１遺伝子は、哺乳動物由来である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒト由来（ｈＩＬ１Ｒ１）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌ由来（ｃＩＬ１Ｒ１）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマ由来（ｅＩＬ１Ｒ１）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコ由来（ｆＩＬ１Ｒ１）である。

【００１５】

「インターロイキン１受容体アクセサリータンパク質」、「ＩＬ１ＲＡＰ」、又は「ＩＬ１ＲＡＰ」という用語は、遺伝子（ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：３５５６［ヒト］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：４８８１２６［イヌ］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：１０００６８７２６［ウマ］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：１０１０９４１２５［ネコ］）、又はコードされた遺伝子産物（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｑ９ＮＰＨ３；ＮＰ＿００２１７３．１［ヒト］、ＸＰ＿０３８３１８６８０．１［イヌ］、ＸＰ＿００１４９８５９７．２［ウマ］、ＸＰ＿０４４８９３０８１．１［ネコ］）、並びにそれらの配列バリアント、保存的アミノ酸置換を保有するタンパク質、及び糖型を指す。規範的に、上記に列挙された遺伝子によってコードされたタンパク質は、ＩＬ１に結合されたＩＬ１Ｒ１と会合して、高親和性インターロイキン－１受容体複合体を形成することができ、これは、受容体／共受容体サブユニットの細胞質ドメインとのＴＩＲ－ＴＩＲ相互作用を介して、ＴＯＬＬＩＰ、ＭＹＤ８８、及びＩＲＡＫ１又はＩＲＡＫ２などのアダプター分子の動員を通して、ＮＦ－カッパ－Ｂ及び他のシグナル伝達経路のインターロイキン－１依存性活性化を媒介する。いくつかの場合では、かつ単に曖昧性解消のために、特定の種のタンパク質又は遺伝子を指す場合に接頭辞が加えられる（ｈ、ｃ、ｅ、及びｆは、それぞれ、ヒト、イヌ、ウマ、及びネコの形態を指す）。

【００１６】

ある特定の実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の任意の領域（例えば、５’非翻訳領域

［ＵＴＲ］、エクソン１、エクソン２、エクソン３、エクソン４、エクソン５、エクソン６、エクソン７、エクソン８、エクソン９、エクソン１０、エクソン１１、エクソン１２、エクソン１３、エクソン１４、エクソン１５、エクソン１６、エクソン１７、任意の介在するイントロン領域、イントロン／エクソン接合部、３’ＵＴＲ、又はポリアデニル化シグナル）は、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されて、遺伝子を改変する（例えば、図２Ａを参照されたい）。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、哺乳動物由来である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒト由来（ｈＩＬ１ＲＡＰ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌ由来（ｃＩＬ１ＲＡＰ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマ由来（ｅＩＬ１ＲＡＰ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコ由来（ｆＩＬ１ＲＡＰ）である。

【００１７】

「インターロイキン－１受容体複合体」又は「ＩＬ１Ｒ複合体」という用語は、炎症促進性サイトカインインターロイキン１（ＩＬ１）の結合を介して細胞内シグナル伝達を伝達又は調節することに関与する膜貫通タンパク質受容体のファミリーを含む、任意の数のタンパク質受容体を指す。これらのメンバーには、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１Ｒ２が含まれ、これは主に、デコイ受容体、ＩＬ１ＲＡＰ、及びＩＬ１ＲＬ１として機能し、これは、ＩＬ３３又はＩＬ３６シグナル伝達システムにおける他のファミリーメンバーと複合体を形成することができる。

【００１８】

「形質転換成長因子ベータ受容体１」又は「ＴＧＦＢＲ１」という用語は、遺伝子（ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：７０４６［ヒト］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：４８１６２８［イヌ］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：１０００３４１１７［ウマ］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：１０１０９４０５７［ネコ］）、又はコードされた遺伝子産物（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ３６８９７；ＮＰ＿００４６０３．１［ヒト］、ＸＰ＿０３８５３８１９１．１［イヌ］、ＸＰ＿０２３４８５５１０．１［ウマ］、ＸＰ＿０２３０９８２６９．１［ネコ］）、並びにそれらの配列バリアント、保存的アミノ酸置換を保有するタンパク質、及び糖型を指す。規範的に、上記に列挙された遺伝子によってコードされたタンパク質は、ＴＧＦＢＲ２とともにＴＧＦ－ベータサイトカインであるＴＧＦＢ１、ＴＧＦＢ２、及びＴＧＦＢ３の天然受容体を形成する、膜貫通セリン／スレオニンキナーゼである。そのリガンドに結合すると、ＴＧＦＢＲ１は、ＴＧＦＢＲ２によってリン酸化され、ＳＭＡＤ２の放出（これは次いで、核に移行し得る）、又は他の細胞質シグナル伝達メディエーターの活性化を通して、複数の生理学的及び病理学的プロセスを制御する細胞内シグナル伝達を活性化する。いくつかの場合では、かつ単に曖昧性解消のために、特定の種のタンパク質又は遺伝子を指す場合に接頭辞が加えられる（ｈ、ｃ、ｅ、及びｆは、それぞれ、ヒト、イヌ、ウマ、及びネコの形態を指す）。

【００１９】

ある特定の実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子の任意の領域（例えば、５’非翻訳領域［ＵＴＲ］、エクソン１、エクソン２、エクソン３、エクソン４、エクソン５、エクソン６、エクソン７、エクソン８、エクソン９、エクソン１０、エクソン１１、エクソン１２、任意の介在するイントロン領域、イントロン／エクソン接合部、３’ＵＴＲ、又はポリアデニル化シグナル）は、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されて、遺伝子を改変する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＧＦＢＲ１遺伝子は、哺乳動物由来である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＧＦＢＲ１遺伝子は、ヒト由来（ｈＴＧＦＢＲ１）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＧＦＢＲ１遺伝子は、イヌ由来（ｃＴＧＦＢＲ１）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＧＦＢＲ１遺伝子は、ウマ由来（ｅＴＧＦＢＲ１

）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＧＦＢＲ１遺伝子は、ネコ由来（ｆＴＧＦＢＲ１）である。

【００２０】

「形質転換成長因子ベータ受容体２」又は「ＴＧＦＢＲ２」という用語は、遺伝子（ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：７０４８［ヒト］、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ：４７７０３９［イヌ］、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ：１０００３３８６０［ウマ］、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ：１０１０９１７２５［ネコ］）、又はコードされた遺伝子産物（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ３７１７３；ＮＰ＿００３２３３．４［ヒト］、ＸＰ＿０３８２８８０１３．１［イヌ］、ＸＰ＿０２３４７５５０２．１［ウマ］、ＸＰ＿０２３１１６４１５．１［ネコ］）、並びにそれらの配列バリアント、保存的アミノ酸置換を保有するタンパク質、及び糖型を指す。規範的に、上記に列挙された遺伝子によってコードされたタンパク質は、ＴＧＦＢＲ２とともにＴＧＦ－ベータサイトカインであるＴＧＦＢ１、ＴＧＦＢ２、及びＴＧＦＢ３の天然受容体を形成する、膜貫通セリン／スレオニンキナーゼである。そのリガンドに結合すると、ＴＧＦＢＲ１は、ＴＧＦＢＲ２によってリン酸化され、ＳＭＡＤ２の放出を通して複数の生理学的及び病理学的プロセスを制御する細胞内シグナル伝達を活性化し、これは次いで、核に移行するか、又は他の細胞質シグナル伝達メディエーターの活性化に移行することができる。いくつかの場合では、かつ単に曖昧性解消のために、特定の種のタンパク質又は遺伝子を指す場合に接頭辞が加えられる（ｈ、ｃ、ｅ、及びｆは、それぞれ、ヒト、イヌ、ウマ、及びネコの形態を指す）。

【００２１】

ある特定の実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子の任意の領域（例えば、５’非翻訳領域［ＵＴＲ］、エクソン１、エクソン２、エクソン３、エクソン４、エクソン５、エクソン６、エクソン７、エクソン８、エクソン９、エクソン１０、任意の介在するイントロン領域、イントロン／エクソン接合部、３’ＵＴＲ、又はポリアデニル化シグナル）は、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されて、遺伝子を改変する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＧＦＢＲ２遺伝子は、哺乳動物由来である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＧＦＢＲ２遺伝子は、ヒト由来（ｈＴＧＦＢＲ２）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＧＦＢＲ２遺伝子は、イヌ由来（ｃＴＧＦＢＲ２）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＧＦＢＲ２遺伝子は、ウマ由来（ｅＴＧＦＢＲ２）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＧＦＢＲ２遺伝子は、ネコ由来（ｆＴＧＦＢＲ２）である。

【００２２】

「インターロイキン－６受容体」又は「ＩＬ６Ｒ」という用語は、遺伝子（ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：３５６０［ヒト］、ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：６１２２７１［イヌ］、ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：１０２１４８７８７［ウマ］、ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：１０１０８５６８９［ネコ］）、又はコードされた遺伝子産物（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０８８８７；ＣＡＡ４１２３１．１［ヒト］、ＸＰ＿０３８５２７９７９．１［イヌ］、ＸＰ＿０２３４９６８５４．１［ウマ］、ＸＰ＿０２３１０３８４１．２［ネコ］）、並びにそれらの配列バリアント、保存的アミノ酸置換を保有するタンパク質、及び糖型を指す。規範的に、上記に列挙された遺伝子によってコードされたタンパク質は、その天然リガンドであるインターロイキン－６に結合することができる膜貫通タンパク質である。この結合事象は、炎症促進性応答をもたらす細胞内シグナル伝達事象を誘発する。概して、Ｗｏｌｆ，Ｊ．，ｅｔ ａｌ．（２０１４）．Ｃｙｔｏｋｉｎｅ，７０（１），１１－２０を参照されたい。いくつかの場合では、かつ単に曖昧性解消のために、特定の種のタンパク質又は遺伝子を指す場合に接頭辞が加えられる（ｈ、ｃ、ｅ、及びｆは、それぞれ、ヒト、イヌ、ウマ、及びネコの形態を指す）。

【００２３】

ある特定の実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子の任意の領域（例えば、５’非翻訳領域［Ｕ

ＴＲ］、エクソン１、エクソン２、エクソン３、エクソン４、エクソン５、エクソン６、エクソン７、エクソン８、エクソン９、エクソン１０、エクソン１１、エクソン１２、エクソン１３、エクソン１４、エクソン１５、任意の介在するイントロン領域、イントロン／エクソン接合部、３’ＵＴＲ、又はポリアデニル化シグナル）は、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されて、遺伝子を改変する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ６Ｒ遺伝子は、哺乳動物由来である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒト由来（ｈＩＬ６Ｒ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ６Ｒ遺伝子は、イヌ由来（ｃＩＬ６Ｒ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ６Ｒ遺伝子は、ウマ由来（ｅＩＬ６Ｒ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ６Ｒ遺伝子は、ネコ由来（ｆＩＬ６Ｒ）である。

【００２４】

「インターロイキン－６サイトカインファミリーシグナルトランスデューサー」、「ＧＰ１３０」、又は「ＩＬ６ＳＴ」という用語は、遺伝子（ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：３５７２［ヒト］、ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：４０３５４５［イヌ］、ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：１００５１７００［ウマ］、ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：１０１０８９８３２［ネコ］）、又はコードされた遺伝子産物（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ４０１８９；ＮＰ＿００１１７７９１０．１［ヒト］、ＮＰ＿００１２７３９５０．１［イヌ］、ＸＰ＿０２３４８１０３０．１［ウマ］、ＸＰ＿０１１２８１２０５．１［ネコ］）、並びにそれらの配列バリアント、保存的アミノ酸置換を保有するタンパク質、及び糖型を指す。規範的に、上記に列挙された遺伝子によってコードされたタンパク質は、インターロイキン６（ＩＬ６）、毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ）、白血病阻害因子（ＬＩＦ）、及びオンコスタチンＭ（ＯＳＭ）を含む多くのサイトカインによって共有されたシグナルトランスデューサーであり、サイトカイン受容体複合体の一部として機能する。このタンパク質の活性化は、サイトカインのそれらの受容体への（例えば、ＩＬ６のＩＬ６Ｒへの）結合に依存する。マウスにおけるノックアウト研究は、この遺伝子が筋細胞アポトーシスの制御に重要な役割を果たすことを示唆する。概して、Ｍａｒｔｉｎｅｚ－Ｐｅｒｅｚ，Ｃ．，ｅｔ ａｌ．（２０２１）．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｅｒｓｏｎａｌｉｚｅｄ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１１（７），６１８を参照されたい。いくつかの場合では、かつ単に曖昧性解消のために、特定の種のタンパク質又は遺伝子を指す場合に接頭辞が加えられる（ｈ、ｃ、ｅ、及びｆは、それぞれ、ヒト、イヌ、ウマ、及びネコの形態を指す

【００２５】

ある特定の実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の任意の領域（例えば、５’非翻訳領域［ＵＴＲ］、エクソン１、エクソン２、エクソン３、エクソン４、エクソン５、エクソン６、エクソン７、エクソン８、エクソン９、エクソン１０、エクソン１１、エクソン１２、エクソン１３、エクソン１４、エクソン１５、エクソン１６、エクソン１７、エクソン１８、エクソン１９、エクソン２０、任意の介在するイントロン領域、イントロン／エクソン接合部、３’ＵＴＲ、又はポリアデニル化シグナル）は、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されて、遺伝子を改変する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ６ＳＴ遺伝子は、哺乳動物由来である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒト由来（ｈＩＬ６ＳＴ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ６ＳＴ遺伝子は、イヌ由来（ｃＩＬ６ＳＴ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ウマ由来（ｅＩＬ６ＳＴ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ネコ由来（ｆＩＬ６ＳＴ）である。

【００２６】

「腫瘍壊死因子受容体１」又は「ＴＮＦＲＳＦ１Ａ」という用語は、遺伝子（ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：７１３２［ヒト］、ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：４０３６３４［イヌ］

、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：１０００５９５４８［ウマ］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：４９３９５７［ネコ］）、又はコードされた遺伝子産物（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ１９４３８；ＮＰ＿００１０５６．１［ヒト］、ＸＰ＿０３８２９５１５３．１［イヌ］、ＸＰ＿０２３４９８７８７．１［ウマ］、ＮＰ＿００１００９３６１．１［ネコ］）、並びにそれらの配列バリアント、保存的アミノ酸置換を保有するタンパク質、及び糖型を指す。規範的に、上記に列挙された遺伝子によってコードされたタンパク質は、その主要リガンドである腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦＡ）又はリンホトキシンアルファ（ＬＴＡ）に結合することができる膜貫通受容体タンパク質である。ＴＮＦＡに結合すると、受容体は、三量体化し、活性化され、アポトーシス及び炎症を含む様々なプロセスにおいて役割を有する細胞内シグナル伝達カスケードを伝達する。概して、Ｗａｒｄ－Ｋａｖａｎａｇｈ，Ｌ．Ｋ．，ｅｔ　ａｌ．（２０１６）．Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，４４（５），１００５－１０１９を参照されたい。いくつかの場合では、かつ単に曖昧性解消のために、特定の種のタンパク質又は遺伝子を指す場合に接頭辞が加えられる（ｈ、ｃ、ｅ、及びｆは、それぞれ、ヒト、イヌ、ウマ、及びネコの形態を指す）。

【００２７】

ある特定の実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子の任意の領域（例えば、５’非翻訳領域［ＵＴＲ］、エクソン１、エクソン２、エクソン３、エクソン４、エクソン５、エクソン６、エクソン７、エクソン８、エクソン９、エクソン１０、エクソン１１、任意の介在するイントロン領域、イントロン／エクソン接合部、３’ＵＴＲ、又はポリアデニル化シグナル）は、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されて、遺伝子を改変する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、哺乳動物由来である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ヒト由来（ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、イヌ由来（ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ウマ由来（ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ネコ由来（ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａ）である。

【００２８】

「腫瘍壊死因子受容体２」又は「ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ」という用語は、遺伝子（ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：７１３３［ヒト］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：４８７４３７［イヌ］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：１０００５５８４０［ウマ］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：１０１０８０３９２［ネコ］）、又はコードされた遺伝子産物（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ２０３３３；ＸＰ＿０１１５４０３６２．１［ヒト］、ＸＰ＿０３８３８７９０５．１［イヌ］、ＸＰ＿０２３４９１５２８．１［ウマ］、ＸＰ＿０２３１１３９０５．２［ネコ］）、並びにそれらの配列バリアント、保存的アミノ酸置換を保有するタンパク質、及び糖型を指す。規範的に、上記に列挙された遺伝子によってコードされたタンパク質は、ＴＮＦＡ又はＬＴＡに結合することができる膜貫通受容体タンパク質であり、ＮＦｋＢ経路の下流活性化を通して生存促進経路に関与する。概して、Ｗａｒｄ－Ｋａｖａｎａｇｈ，Ｌ．Ｋ．，ｅｔ　ａｌ．（２０１６）．Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，４４（５），１００５－１０１９を参照されたい。いくつかの場合では、かつ単に曖昧性解消のために、特定の種のタンパク質又は遺伝子を指す場合に接頭辞が加えられる（ｈ、ｃ、ｅ、及びｆは、それぞれ、ヒト、イヌ、ウマ、及びネコの形態を指す）。

【００２９】

ある特定の実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子の任意の領域（例えば、５’非翻訳領域［ＵＴＲ］、エクソン１、エクソン２、エクソン３、エクソン４、エクソン５、エクソン６、エクソン７、エクソン８、エクソン９、エクソン１０、エクソン１１、エクソン１３、任意の介在するイントロン領域、イントロン／エクソン接合部、３’ＵＴＲ、又はポリアデニル化シグナル）は、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されて、遺伝子を改変する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化された

ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、哺乳動物由来である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ヒト由来（ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、イヌ由来（ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ウマ由来（ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ネコ由来（ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂ）である。

【００３０】

「リンホトキシンベータ受容体」又は「ＴＮＦＲＳＦ３」という用語は、遺伝子（ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：４０５５［ヒト］、ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：４８６７２８［イヌ］、ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：１０００５９６５０［ウマ］、ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：１０１０８１１４６［ネコ］）、又はコードされた遺伝子産物（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ３６９４１；ＮＰ＿００１２５７９１６．１［ヒト］、ＸＰ＿０３８２９５１４８．１［イヌ］、ＸＰ＿００１４９２２２０．３［ウマ］、ＸＰ＿００３９８８３６６．４［ネコ］）、並びにそれらの配列バリアント、保存的アミノ酸置換を保有するタンパク質、及び糖型を指す。規範的に、上記に列挙された遺伝子によってコードされたタンパク質は、リンパ及び他の器官の発生中のシグナル伝達、脂質代謝、免疫応答、並びにプログラム細胞死において役割を果たす。この受容体の主要リガンドには、リンホトキシンアルファ／ベータ及び腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー１４（ＴＮＦＳＦ１４）が含まれる。この受容体の活性は、発がんにも関連付けられている。概して、Ｓｅｙｍｏｕｒ，Ｒ．，ｅｔ ａｌ．（２００６）．Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，４３（４），４０１－４２３を参照されたい。いくつかの場合では、かつ単に曖昧性解消のために、特定の種のタンパク質又は遺伝子を指す場合に接頭辞が加えられる（ｈ、ｃ、ｅ、及びｆは、それぞれ、ヒト、イヌ、ウマ、及びネコの形態を指す）。

【００３１】

ある特定の実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子の任意の領域（例えば、５’非翻訳領域［ＵＴＲ］、エクソン１、エクソン２、エクソン３、エクソン４、エクソン５、エクソン６、エクソン７、エクソン８、エクソン９、エクソン１０、エクソン１１、エクソン１２、任意の介在するイントロン領域、イントロン／エクソン接合部、３’ＵＴＲ、又はポリアデニル化シグナル）は、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されて、遺伝子を改変する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、哺乳動物由来である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ヒト由来（ｈＴＮＦＲＳＦ３）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、イヌ由来（ｃＴＮＦＲＳＦ３）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ウマ由来（ｅＴＮＦＲＳＦ３）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ネコ由来（ｆＴＮＦＲＳＦ３）である。

【００３２】

「ＯＸ４０受容体」、「ＯＸ４０」、「ＣＤ１３４」、又は「ＴＮＦＲＳＦ４」という用語は、遺伝子（ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：７２９３［ヒト］、ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：４８９６００［イヌ］、ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：１０００６６１６７［ウマ］、ＮＣＢＩ Ｇｅｎｅ ＩＤ：４９３６６５［ネコ］）、又はコードされた遺伝子産物（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ４３４８９；ＸＰ＿０１１５４０３７７．１［ヒト］、ＸＰ＿０３８５２０２２０．１［イヌ］、ＸＰ＿００１５０３６１２．３［ウマ］、ＮＰ＿００１００９２００．１［ネコ］）、並びにそれらの配列バリアント、保存的アミノ酸置換を保有するタンパク質、及び糖型を指す。規範的に、上記に列挙された遺伝子によってコードされたタンパク質は、ＯＸ４０リガンド（ＯＸ４０Ｌ）に特異的に結合し、リンパ球上で主に発現される。この結合の結果は、抗原の存在に応答してしばしば生じるＴＲＡＦ

２及び他のエフェクタータンパク質を介して媒介された一過性の下流細胞内シグナル伝達である。概して、Ｗａｒｄ－Ｋａｖａｎａｇｈ，Ｌ．Ｋ．，ｅｔ　ａｌ．（２０１６）．Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，４４（５），１００５－１０１９を参照されたい。いくつかの場合では、かつ単に曖昧性解消のために、特定の種のタンパク質又は遺伝子を指す場合に接頭辞が加えられる（ｈ、ｃ、ｅ、及びｆは、それぞれ、ヒト、イヌ、ウマ、及びネコの形態を指す）。

【００３３】

ある特定の実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子の任意の領域（例えば、５’非翻訳領域［ＵＴＲ］、エクソン１、エクソン２、エクソン３、エクソン４、エクソン５、エクソン６、エクソン７、任意の介在するイントロン領域、イントロン／エクソン接合部、３’ＵＴＲ、又はポリアデニル化シグナル）は、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されて、遺伝子を改変する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、哺乳動物由来である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ヒト由来（ｈＴＮＦＲＳＦ４）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、イヌ由来（ｃＴＮＦＲＳＦ４）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ウマ由来（ｅＴＮＦＲＳＦ４）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ネコ由来（ｆＴＮＦＲＳＦ４）である。

【００３４】

「ＴＮＦ受容体スーパーファミリーメンバー１１Ａ」又は「ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ」という用語は、遺伝子（ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：８７９２［ヒト］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：４８３９５７［イヌ］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：１０００５６６１７［ウマ］、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：１０１０９０６５１［ネコ］）、又はコードされた遺伝子産物（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｑ９Ｙ６Ｑ６；ＮＰ＿００１２５７８７８．１［ヒト］、ＸＰ＿０３８５０９５０２．１［イヌ］、ＸＰ＿０２３５０３７０３．１［ウマ］、ＸＰ＿０２３０９６９７２．１［ネコ］）、並びにそれらの配列バリアント、保存的アミノ酸置換を保有するタンパク質、及び糖型を指す。規範的に、上記に列挙された遺伝子によってコードされたタンパク質は、ｎ個の様々なＴＲＡＦファミリータンパク質と相互作用することができる膜貫通タンパク質であり、それを通して、受容体は、ＮＦ－カッパＢ及びＭＡＰＫ８／ＪＮＫ経路の活性化を誘導する。この受容体は、そのリガンドとともに、Ｔ細胞と樹状細胞との間の相互作用の重要な制御因子であり、骨代謝及び発生の必須メディエーターでもある。概して、Ｘｕｅ，Ｊ．Ｙ．，ｅｔ　ａｌ．（２０２１）．Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｂｏｎｅ　ａｎｄ　Ｍｉｎｅｒａｌ　Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ，３９（１），４５－５３を参照されたい。いくつかの場合では、かつ単に曖昧性解消のために、特定の種のタンパク質又は遺伝子を指す場合に接頭辞が加えられる（ｈ、ｃ、ｅ、及びｆは、それぞれ、ヒト、イヌ、ウマ、及びネコの形態を指す）。

【００３５】

ある特定の実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子の任意の領域（例えば、５’非翻訳領域［ＵＴＲ］、エクソン１、エクソン２、エクソン３、エクソン４、エクソン５、エクソン６、エクソン７、エクソン８、エクソン９、エクソン１０、エクソン１１、エクソン１２、任意の介在するイントロン領域、イントロン／エクソン接合部、３’ＵＴＲ、又はポリアデニル化シグナル）は、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されて、遺伝子を改変する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、哺乳動物由来である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、ヒト由来（ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、イヌ由来（ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳ

Ｆ１１Ａ遺伝子は、ウマ由来（ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａ）である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されたＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、ネコ由来（ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａ）である。

【００３６】

「治療」という用語は、所望の薬理学的及び／又は生理学的効果を取得することを指す。効果は、疾患若しくはその症状を完全に若しくは部分的に予防するという観点で予防的であってもよく、並びに／又は疾患に起因する疾患及び／若しくは有害作用に対する部分的若しくは完全な治癒の観点で治療的であってもよい。例えば、本開示の組成物、方法、又はシステムは、所与の状態（例えば、関節炎）に対する傾向を有する対象に、予防的治療として投与されてもよい。本明細書で使用される場合、「治療」は、哺乳動物、特にヒト、イヌ、ネコ、又はウマにおける疾患の任意の治療に及び、（ａ）疾患の素因があるが、まだ疾患を有すると診断されていない対象において疾患が発生することを予防すること、（ｂ）疾患を阻害すること、すなわち、疾患の発症又は進行を抑止すること、並びに（ｃ）疾患を緩和する、すなわち、疾患の退行を引き起こすこと、及び／又は１つ以上の疾患症状を緩和することを含む。

【００３７】

「治療」はまた、疾患又は状態の不在下であっても、薬理学的効果を提供するために、薬剤の送達を包含することを意味する。例えば、「治療」は、例えば、ワクチンの場合、疾患状態の非存在下で免疫反応を誘発するか、又は免疫を付与し得る組成物の送達を包含する。本開示の組成物及び方法は、限定されるものではないが、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、及びウシの対象を含む、全ての哺乳動物を治療するために適用可能であることが理解される。

【００３８】

「治療的に有効な」という用語は、限定されるものではないが、疾患治療を含む、意図される用途をもたらすのに十分である、本明細書に記載される組成物又は組成物の組み合わせの量を指す。治療有効量は、意図される用途（インビトロ又はインビボ）、若しくは治療される対象及び疾患状態（例えば、対象の体重、年齢、若しくは性別）、疾患状態の重症度、又は投与の様式に応じて変化し得る。用語はまた、標的細胞に特定の応答を誘導することになる用量（例えば、血小板付着及び／又は細胞遊走の低減）にも適用される。特定の用量は、選択された特定の組成物、したがうべき投与レジメン、組成物が他の組成物又は化合物と組み合わせて投与されるか否か、投与のタイミング、投与される組織、及び組成物が輸送される物理的送達システムに応じて変化することになる。

【００３９】

「関節疾患」という用語は、例えば、関節の解剖学的及び／又は生理学的変化を誘発する病気、例えば、代謝障害及び分子的障害につながり得る、関節の細胞又は組織における測定可能な異常として定義される。限定されるものではないが、関節腔狭小化、軟骨下硬化症、軟骨下嚢胞、及び骨棘形成の放射線検出を含む。

【００４０】

「関節病」は、ヒト対象において、医学的介入を求めるように対象を駆り立てる症状、例えば、対象が報告した疼痛、こわばり、腫脹、又は強直として定義される。非ヒト哺乳動物については、「関節病」は、例えば、跛行、歩行における観察可能な変化、体重負荷、アロディニア、又は探索的挙動として定義される。

【００４１】

「背部又は脊椎の状態又は障害」としては、下背部痛、頸部痛、椎間板障害、思春期特発性側弯症、成人脊柱変形、頸椎変性椎間板疾患、頸椎椎間板ヘルニア、頸部脊髄症、頸部狭窄症、圧迫骨折、腰椎変性すべり症、腰椎分離すべり症、下背部捻挫及び筋違い、腰椎椎間板変性疾患、腰椎椎間板ヘルニア、腰部狭窄症、頸部捻挫（むち打ち）及び筋違い、頸部筋違い、骨粗しょう症、並びにむち打ちが挙げられるが、これらに限定されない。概して、そのような障害又は状態は、頸椎、胸椎、腰椎、若しくは仙椎、又は周囲組織における局所痛覚、炎症、又は形態学的変化（例えば、線維症、変性、骨溶解、骨形成）の

一因となるか、又はそれらを引き起こす。

【００４２】

「下背部痛」は、所与の対象における測定可能又は識別可能な疼痛又は不快感（慢性又は散発性のいずれか）として定義され、哺乳動物の少なくとも腰椎脊椎領域を包含する。疼痛は、下背部に限局しているもの（例えば、筋肉痛）として、又は対象の背部及び／若しくは四肢全体にわたる電撃痛、灼熱痛、刺痛、及び／若しくは放射痛の感覚として存在し得る。疼痛は、特発性であり得るか、又は慢性炎症、関節炎、骨粗しょう症、外傷（例えば、術後）、神経障害、筋骨格異常（例えば、椎間板すべり症若しくは脊柱狭窄症）、髄核ヘルニア（ＨＮＰ）、輪状靭帯断裂、椎間関節炎、神経根圧迫、及び／若しくは変性障害を含むがこれらに限定されない、１つ以上の（診断された若しくは診断されていない）基礎状態に関連し得る。

【００４３】

「頸部痛」は、頸椎又は隣接する靭帯、筋肉、及び／若しくは腱に関連する測定可能又は識別可能な疼痛又は不快感として定義される。疼痛は、頸部における局所疼痛、又は対象の頭部、肩、腕、脚、及び／又は背部を含むがこれらに限定されない、背部又は四肢全体にわたる電撃痛、刺痛、灼熱痛、及び／若しくは放射痛の感覚として現れ得る。頸部痛は、特発性であり得るか、又は関節リウマチ、骨粗しょう症、線維筋痛症、慢性炎症、椎間板ヘルニア、脊椎症、脊柱狭窄症、むち打ち、及び／若しくは変性障害を含むがこれらに限定されない、１つ以上の（診断された若しくは診断されていない）基礎状態に関連し得る。

【００４４】

「ポリヌクレオチド」、「ヌクレオチド」、及び「核酸」という用語は、本明細書では互換的に使用され、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）及びリボ核酸（ＲＮＡ）を含む、核酸、オリゴヌクレオチドの全ての形態を指す。ポリヌクレオチドは、ゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、及びアンチセンスＤＮＡ、並びにスプライシング又は非スプライシングｍＲＮＡ、ｒＲＮＡ、ｔＲＮＡ、ｌｎｃＲＮＡ、ＲＮＡ拮抗薬、並びに阻害性ＤＮＡ又はＲＮＡ（例えば、ＲＮＡｉ、例えば、小又は短ヘアピン（ｓｈ）ＲＮＡ、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、アプタマー、小又は短干渉（ｓｉ）ＲＮＡ、トランススプライシングＲＮＡ、又はアンチセンスＲＮＡ）を含む。ポリヌクレオチドはまた、例えば、限定されるものではないが、ＲＮＡｉ、ｍｉＲＮＡ、ｌｎｃＲＮＡ、ＲＮＡ拮抗薬、アプタマー、及び当業者に既知の任意の他の非コーディングＲＮＡを含む、非コーディングＲＮＡを含む。ポリヌクレオチドは、天然型、合成型、及び意図的に改変若しくは修飾されたポリヌクレオチド、並びに類似体及び誘導体を含む。「ポリヌクレオチド」という用語はまた、デオキシリボヌクレオチド若しくはリボヌクレオチド、又はその類似体を含む、任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態も指し、核酸配列と同義である。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチド及びヌクレオチド類似体などの修飾ヌクレオチドを含み得、非ヌクレオチド成分によって中断され得る。存在する場合、ヌクレオチド構造に対する修飾は、ポリマーのアセンブリの前又は後に付与され得る。ポリヌクレオチドという用語は、本明細書で使用される場合、二本及び一本鎖分子を互換的に指す。別段の指定又は要求がない限り、ポリヌクレオチドを包含する本明細書に説明される任意の実施形態は、二本鎖形態と、二本鎖形態を構成することが既知であるか、又は予測される２つの相補的な一本鎖形態との両方を包含する。ポリヌクレオチドは、単一、二重、又は三重鎖、直線、又は円形であってもよく、任意の長さであってもよい。ポリヌクレオチドを考察する際、特定のポリヌクレオチドの配列又は構造は、５’から３’の方向に配列を提供するという慣例に従って本明細書で説明され得る。

【００４５】

「遺伝子」又は「ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列」という用語は、ポリペプチド鎖の産生に関与するＤＮＡのセグメントを指す。ＤＮＡセグメントは、遺伝子産物の転写／翻訳、及び転写／翻訳の調節に関与するコーディング領域（リーダー及びトレーラー）の前後の領域、並びに個々のコーディングセグメント（エクソン）間の介在配列（

イントロン）を含み得る。例えば、遺伝子は、転写及び翻訳された後、特定のタンパク質又はポリペプチドをコードすることができる少なくとも１つのオープンリーディングフレームを含有するポリヌクレオチドを含む。

【００４６】

「細胞外ドメイン」及び「外部ドメイン」という用語は、互換的に使用され得、膜貫通細胞受容体を指す場合、細胞外環境に曝露され、リガンドに関与及び／又は結合することができるタンパク質の部分として定義される。

【００４７】

「細胞質ドメイン」及び「細胞内ドメイン」という用語は、互換的に使用され得、膜貫通受容体を指す場合、細胞質に曝露されるタンパク質の部分を定義する。多くの場合、タンパク質のこれらの部分は、様々な細胞内因子を動員し、それと会合するためのシグナル伝達ドメインを含む。細胞外ドメインを介したリガンドとの関与後、相互作用効果が変化し、それにより、シグナルの伝達を助ける様々な細胞質因子の新たな会合、解離、又は動員がもたらされ得る。

【００４８】

膜貫通受容体を指すため、「ＴＭ」と略され得る「膜貫通ドメイン」という用語は、タンパク質の部分が原形質膜内に埋め込まれる（すなわち、細胞外環境又はサイトゾルのいずれかに曝露されない）と定義される。膜貫通ドメインは、概して、細胞外部分又は細胞質部分のいずれかよりも疎水性の高い特徴を有し、しばしば高次らせん構造を採用する。その主な役割はアンカーであるが、特定の受容体に対するリガンド誘導性立体構造変化は、膜貫通ドメインに影響を与え、その結果、それが後続の細胞内シグナル伝達に不可欠であることが示されている。

【００４９】

「受容体」という用語は、別の同族タンパク質（すなわち、そのリガンド）に高い親和性で結合することができるタンパク質を指す。この受容体－リガンド相互作用は、１：１であり得るか、又は多量体化をもたらし得、多数のタンパク質が凝集して１つ以上のリガンドに結合する。受容体は、概して、細胞表面に存在し、その結果、それらがリガンドと最も効率的に遭遇し、細胞内シグナル伝達を開始し得る。

【００５０】

「細胞内シグナル伝達」という用語は、細胞表面で生じる事象に起因する細胞変化を指す。典型的には、可溶性リガンドは、細胞表面でその受容体に結合し、これは、受容体の変化を誘導し得、その結果、関連する細胞内因子も影響を受ける。次いで、これらの因子は、細胞内の他のものに影響を与え得、このカスケードは、多くの場合、特定の因子が表面での刺激に応答して核内の遺伝子発現を改変することができるまで継続する。

【００５１】

「ＲＮＡガイドヌクレアーゼ」という用語は、例えば、ＤＮＡ分子の骨格を破壊することができる酵素を指す。ＲＮＡガイドヌクレアーゼの活性は、核酸分子（すなわち、ガイドＲＮＡ）によって誘導される。機能性リボ核タンパク質複合体を形成するように適切に配向されると、酵素は、ガイドＲＮＡの一部分との配列相補性を介して標的核酸（例えば、遺伝子又は遺伝子座）内の特定の位置に位置する。ＲＮＡガイドヌクレアーゼの非網羅的な例としては、Ｃａｓ９、Ｃａｓ１２、及びＣａｓ１２ａ（以前はＣｐｆ１として既知）が挙げられる。

【００５２】

「Ｃａｓ９」という用語は、ＲＮＡガイド、二本鎖ＤＮＡ結合ヌクレアーゼタンパク質若しくはニッカーゼタンパク質、又はそのバリアントを指し、天然型又は組換えＣａｓ９ヌクレアーゼバリアント（例えば、ＥＳ－Ｃａｓ９、ＨＦ－Ｃａｓ９、ＰＥ－Ｃａｓ９、及びＡＲ－Ｃａｓ９）のいずれかを指すために使用され得る。野生型Ｃａｓ９ヌクレアーゼは、二本鎖ＤＮＡの両方の鎖を同時に切断し、二本鎖切断をもたらす、２つの機能ドメイン、例えば、ＲｕｖＣ及びＨＮＨを有する。本明細書に記載されるＣａｓ９酵素は、両方の機能ドメインが活性である場合、（例えば、標的遺伝子座における）ゲノムＤＮＡの

二本鎖切断を誘導する能力に影響を与えることなく、ＨＮＨ若しくはＨＮＨ様ヌクレアーゼドメイン及び／又はＲｕｖＣ若しくはＲｕｖＣ様ヌクレアーゼドメインを含み得る。Ｃａｓ９酵素は、Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒ、Ｓｕｔｔｅｒｅｌｌａ、Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ、Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ、Ｆｉｌｉｆａｃｔｏｒ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ、Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ、Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ、Ｆｌａｖｉｉｖｏｌａ、Ｆｌａｖｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ、Ｓｐｈａｅｒｏｃｈａｅｔａ、Ａｚｏｓｐｉｒｉｌｌｕｍ、Ｇｌｕｃｏｎａｃｅｔｏｂａｃｔｅｒ、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ、Ｒｏｓｅｂｕｒｉａ、Ｐａｒｖｉｂａｃｕｌｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ、Ｎｉｔｒａｔｉｆｒａｃｔｏｒ、及びＣａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒからなる群に属する細菌由来のＣａｓ９タンパク質の１つ以上の触媒ドメインを含み得る。いくつかの実施形態では、２つの触媒ドメインは、異なる細菌種に由来する。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「ＰＡＭ」は、プロトスペーサー隣接モチーフを指し、ＲＮＡガイドヌクレアーゼが標的核酸に結合するのに必要である。多くの場合、ＰＡＭは、標的における相補配列に直接隣接する。天然型Ｃａｓ９、例えば、分子は、特定のＰＡＭ配列を認識する（例えば、表１を参照されたい）。いくつかの実施形態では、Ｃａｓ９分子は、天然型Ｃａｓ９分子と同じＰＡＭ特異性を有する。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、天然型Ｃａｓ９分子と関連付けられていないＰＡＭ特異性を有する。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子のＰＡＭ特異性は、それが最も近い配列相同性を有する天然型Ｃａｓ９分子と関連付けられていない。例えば、天然型Ｃａｓ９分子は、ＰＡＭ配列認識が、オフターゲット部位を減少させるか、特異性を改善するか、又はＰＡＭ認識要件を排除するために改変されるように、改変され得る。一実施形態では、Ｃａｓ９分子は、改変され得る（例えば、ＰＡＭ認識配列を長くするために、Ｃａｓ９特異性を高レベルの同一性に改善するために、オフターゲット部位を減少させるために、及び／又は特異性を増加させるために）。一実施形態では、ＰＡＭ認識配列の長さは、少なくとも４、５、６、７、８、９、１０又は１５のアミノ酸長である。いくつかの実施形態では、Ｃａｓ９分子は、ＰＡＭ認識を切除するように改変され得る。

【００５４】

「ガイドＲＮＡ」、「ｇＲＮＡ」、又は「ｓｇＲＮＡ」という用語は、互換的に使用され得、標的化（ｃｒＲＮＡ）配列及び足場から構成されるＲＮＡ分子、好ましくは合成ＲＮＡ分子を指す。これらの分子は、機能性ＲＮＡガイドヌクレアーゼ上に充填されると、標的核酸の配列特異的切断を誘導することができる。

【００５５】

ｓｇＲＮＡは、例えば、合成ＲＮＡとして、又は後から標的細胞で発現されるｇＲＮＡをコードする配列を含む核酸として、投与又は製剤化され得る。当業者には明らかであろうように、様々なツールが、例えば、特定の部位でのゲノム編集の特異性及び／又は精度を高めるために、ｓｇＲＮＡの設計及び／又は最適化で使用され得る。

【００５６】

一般的に、候補ｓｇＲＮＡは、ゲノム配列内に好適なＰＡＭを最初に位置付けることによって設計及び特定され得る。次いで、オンターゲット及びオフターゲット効率を予測するために、追加の計算が利用され得る。候補ｓｇＲＮＡの初期設定及びモデリングを助けるための利用可能なウェブベースのツールとしては、ＣＲＩＳＰＲｓｅｅｋ、ＣＲＩＳＰＲ Ｄｅｓｉｇｎ Ｔｏｏｌ、Ｃａｓ－ＯＦＦｉｎｄｅｒ、Ｅ－ＣＲＩＳＰ、ＣｈｏｐＣｈｏｐ、ＣａｓＯＴ、ＣＲＩＳＰＲ ｄｉｒｅｃｔ、ＣＲＩＳＰＯＲ、ＢＲＥＡＫＩＮＧ－ＣＡＳ、ＣｒｉｓｐＲＧｏｌｄ、及びＣＣＴｏｐが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Ｓａｆａｒｉ，Ｆ．ｅｔ ａｌ．（２０１７）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，１８（１３）：１０３８－５４を参照されたく、これは、全ての目的で参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。そのようなツールは、例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ２０１４／０９３７０１Ａ１号及びＬｉｕ，Ｇ．ｅｔ ａｌ．（２０２０）．Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ ａｐｐｒｏａｃｈｅｓ

ｆｏｒ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ ＣＲＩＳＰＲ ｇｕｉｄｅ ＲＮＡ ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ．Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｊｏｕｒｎａｌ，１８：３５－４４にも記載され、これらの各々は、全ての目的で参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。候補ｓｇＲＮＡは、実験スクリーニング又は他の方法論によって更に評価され得る。

【００５７】

「ＣＲＩＳＰＲ ＲＮＡ」又は「ｃｒＲＮＡ」という用語は、標的核酸に対する相補性を有するｓｇＲＮＡ分子の部分を指す。

【００５８】

「薬学的に許容される」という語句は、合理的な利益／リスク比に見合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症なしで、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適な健全な医学的判断の範囲内にあるそのような化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指す。

【００５９】

「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、任意の及び全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤、並びに不活性成分を含むことが意図される。活性医薬成分に対するそのような薬学的に許容される担体又は薬学的に許容される賦形剤の使用は、当該技術分野で周知である。任意の従来的な薬学的に許容される担体又は薬学的に許容される賦形剤が活性医薬成分と適合しない場合を除いて、本開示の治療組成物におけるその使用が企図される。他の薬物などの追加の活性医薬成分もまた、説明される組成物及び方法に組み込まれ得る。

【００６０】

「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、その意図された機能の実施を促進するために化合物と同時投与されることができるビヒクル及び担体を含むことが意図される。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体の使用は、当該技術分野で周知である。そのようなビヒクル及び担体の例としては、溶液、溶媒、分散媒体、遅延剤、乳剤などが挙げられる。多結合化合物による使用に好適な任意の他の従来的担体もまた、本開示の範囲内に収まる。

【００６１】

本明細書で使用される場合、「ａ」、「ａｎ」、又は「ｔｈｅ」という用語は、概して、単数形及び複数形の両方を網羅すると解釈される。

【００６２】

「約」及び「およそ」という用語は、値の統計的に有意な範囲内を意味する。そのような範囲は、所定の値又は範囲から一桁以内、好ましくは５０％以内、より好ましくは２０％以内、より好ましくはまだ１０％以内、更により好ましくは５％以内とすることができる。「約」又は「およそ」という用語によって包含される許容可能な変動は、研究中の特定の系に依存し、当業者によって容易に理解され得る。更に、本明細書で使用される場合、「約」及び「およそ」という用語は、組成物、量、製剤、パラメータ、形状、並びに他の量及び特性が正確ではなく、かつ正確である必要はないが、近似、及び／又はより大きいか、若しくはより小さくてもよく、所望に応じて、公差、変換係数、四捨五入、測定誤差など、及び当業者に既知の他の要因を反映することを意味する。一般的に、寸法、サイズ、製剤、パラメータ、形状、又は他の量若しくは特性は、明示的にそのように記載されているか否かにかかわらず、「約」又は「およそ」である。非常に異なるサイズ、形状、及び寸法の実施形態が、説明される配置を採用し得ることに留意されたい。

【００６３】

本明細書で使用される場合、「実質的に」という用語は、少なくとも約５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、９９．９％、９９．９９％、又は少なくとも約９９．９９９％以上のように、大半、又は大部分を指し得る。

【００６４】

元の形態及び補正された形態で、添付の特許請求の範囲で使用されるとき、「含む」、「から本質的になる」、及び「からなる」という接続句は、列挙されていない追加の特許請求の範囲のどの要素又はステップが、存在する場合、特許請求の範囲から除外されるかに関して特許請求の範囲を定義する。「含む」という用語は、包括的又は非限定的であることを意図しており、いかなる追加の列挙されていない要素、方法、ステップ、又は材料も除外しない。「からなる」という用語は、特許請求の範囲に指定されるもの以外の任意の要素、ステップ、又は材料を除外し、後者の事例では、指定された材料と通常関連付けられる不純物を除外する。「から本質的になる」という用語は、特定の要素、ステップ、又は材料、並びに特許請求の範囲の方法及び組成物の基本的及び新規の特性に実質的に影響しないものに、特許請求の範囲を限定する。本開示を具体化する本明細書に説明される全ての組成物、方法、及びキットは、代替的な実施形態では、「含む」、「から本質的になる」、及び「からなる」という接続句のいずれかによってより具体的に定義され得る。

【００６５】

ＩＩＩ．方法

Ａ．ＣＲＩＳＰＲ

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似又は同等の方法及び材料が、本開示の実施又は試験に使用され得るが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書に言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。加えて、材料、方法、及び実施例は例示に過ぎず、限定することを意図するものではない。

【００６６】

一態様では、本開示は、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）及びＣＲＩＳＰＲ関連ＲＮＡガイドヌクレアーゼに関する組成物、並びに関連する方法、構成成分、及び組成物（以下、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステム）を包含する。そのようなシステムは、核酸配列（例えば、ゲノムＤＮＡ）の増強をもたらすために、少なくとも１つの単離又は非天然型ＲＮＡガイドヌクレアーゼ（例えば、Ｃａｓ９タンパク質）及び少なくとも１つの単離又は非天然型ガイドＲＮＡ（例えば、ｓｇＲＮＡ）を最小限必要とする。

【００６７】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムは、標的位置での配列の改変をもたらすことによって（例えば、影響を受けた遺伝子又は対立遺伝子の機能喪失型（すなわち、ノックアウト）をもたらす挿入又は欠失（集合的に、インデル）；例えば、１つ以上のＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子（すなわち、ｍＲＮＡ又はタンパク質）の例えば、切断、ナンセンス変異、又はコードされた産物の他の機能喪失型をもたらすヌクレオチド置換；例えば、１つ以上のＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子の切断、ナンセンス変異、又はコードされた産物の他の機能喪失型をもたらす１つ以上のヌクレオチドの欠失；例えば、単一ヌクレオチド、二重ヌクレオチド、若しくは他のフレームシフト欠失、又は未成熟終止コドンをもたらす欠失による、コードされたｍＲＮＡ又はタンパク質の機能喪失型；あるいは例えば、１つ以上のＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子（すなわち、ｍＲＮＡ又はタンパク質）のコードされた遺伝子産物など、コードされた遺伝子産物の切断、ナンセンス変異、又は他の機能喪失型をもたらす、挿入；例えば、単一ヌクレオチド、二重ヌクレオチド、若しくは他のフレームシフト挿入、又は未成熟終止コドンをもたらす挿入を引き起こすことによって）、真核細胞における標的遺伝子又は遺伝子座の改変をもたらす。いくつかの実施形態では、本開示のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシ

ステムは、遺伝子及び／又は遺伝子のコードされた産物の改変を提供し、その結果、改変された産物は、結果として生じる機能喪失型を有し、優性陰性又はデコイ（例えば、細胞内シグナル伝達を開始することができない膜貫通受容体又は可溶性受容体）になる。

【００６８】

一態様では、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムは、ヌクレアーゼ活性を介して核酸の配列に変化をもたらす。例えば、ゲノムＤＮＡの場合、ＲＮＡガイドヌクレアーゼは、標的ゲノム配列（例えば、ＣＲＩＳＰＲ　ＲＮＡ（ｃｒＲＮＡ）又は合成シングルガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）の相補的構成成分）との配列相補性によって、標的化遺伝子又は遺伝子座内の標的位置に位置し、プロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）と呼ばれる特定のヌクレアーゼ特異的モチーフを認識したときにゲノムＤＮＡを切断する。概して、Ｃｏｌｌｉａｓ，Ｄ．，＆Ｂｅｉｓｅｌ，Ｃ．Ｌ．（２０２１）．Ｎａｔｕｒｅ　Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ，１２（１），１－１２を参照されたい。

【００６９】

ヌクレアーゼ活性（すなわち、切断）は、ゲノムＤＮＡの場合、二本鎖切断（ＤＳＢ）を誘導する。ＤＳＢ修復の内因性細胞機構、すなわち、非相同末端結合（ＮＨＥＪ）、マイクロホモロジー媒介性末端結合（ＭＭＥＪ）、及び相同組換えは、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムの当該構成成分からの干渉の結果として、いくらかの計算可能な頻度で所与の標的位置での誤った修復をもたらし、それによって、置換又はゲノムＤＮＡへのインデルを導入する。概して、Ｓｃｕｌｌｙ，Ｒ．，ｅｔ　ａｌ．（２０１９）．Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，２０（１１），６９８－７１４を参照されたい。いくらかの頻度では、これらのインデル及び／又は置換は、ｍＲＮＡ及び／若しくはタンパク質などの遺伝子産物の可用性に影響を与える、フレームシフト、ナンセンス変異（すなわち、早期終止コドン）、又は切断をもたらし得る。ある特定の実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムは、ヌクレアーゼ及びｇＲＮＡとともにシステムの一部として細胞に提供されるテンプレート（例えば、ＨＤＲテンプレート）の使用を通して、標的位置での非ランダム配列の挿入につながる相同性指向修復（ＨＤＲ）機構を誘導し得る。Ｂｌｏｈ，Ｋ．，＆Ｒｉｖｅｒａ－Ｔｏｒｒｅｓ，Ｎ．（２０２１）．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，２２（８），３８３４を参照されたい。

【００７０】

一般に、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムの最小要件は、それとともに提供されるヌクレアーゼ（すなわち、Ｃａｓタンパク質）に依存する。この程度まで、これらの細菌由来ヌクレアーゼは、Ｉ型、ＩＩＩ型、及びＶ型に機能的に分割されており、これらは全てクラス１、並びにクラス２に分類されるＩＩ型、ＩＶ型、及びＶＩ型に分類される。

【００７１】

クラス１　ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステム：

クラス１　ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムを使用して標的化核酸配列の変化をもたらすための正確な構成成分、組成物、及び方法は変化するが、最小限に、ヌクレアーゼ（少なくともＩ型及びＩＩＩ型から選択される）、１）ｓｇＲＮＡから選択される少なくとも１つのガイドＲＮＡ、又は２）ｃｒＲＮＡ及びｔｒａｃｒＲＮＡの組み合わせを含むべきである。これらのＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムは、真核細胞内の要件及び作用様式のそれらの類似性により、クラス１　ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムとして一緒に分類されている。この目的のために、クラス１成分間の組成物、構成成分、及び方法は、機能的に互換性があるとみなされ得、単に例示的な目的のために提供される以下の詳細は、クラスメンバーの網羅的なリストを表していない。

【００７２】

Ｃａｓ３（表１を参照されたい）は、ゲノム編集が可能であるより大きな複合体（Ｃｓｅ１、Ｃｓｅ２を含むカスケード複合体）の一部としてエフェクタータンパク質として機能するプロトタイプＩ型ＤＮＡヌクレアーゼである。概して、Ｈｅ，Ｌ．，ｅｔ　ａｌ．（２０２０）．Ｇｅｎｅｓ，１１（２），２０８を参照されたい。他のＣＲＩＳＰＲ／Ｃ

ａｓシステムとは異なり、Ｉ型システムは、カスケード複合体を介してＣａｓ３ヌクレアーゼなしでＤＮＡ標的に局在化し、それは次いで、Ｃａｓ３を動員して、３’ＰＡＭを結合及び位置特定する際にＤＮＡを切断する。カスケード複合体はまた、ｃｒＲＮＡを標的位置にガイドするために使用され得るように、ｃｒＲＮＡを処理する責任も果たす。この機能性のため、カスケードは単一分子から複数のアレイ化ｃｒＲＮＡを処理する能力を有する。．Ｌｕｏ，Ｍ．（２０１５）．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，４３（１），６７４－６８１を参照されたい。したがって、Ｉ型システムを使用して、単一分子から複数の標的化遺伝子又は遺伝子座を編集してもよい。

【００７３】

天然Ｃａｓ３基質はｓｓＤＮＡであるため、ゲノム編集におけるその機能はニカーゼであると考えられるが、しかしながら、タンデムで標的化された場合、結果として生じる編集は、Ｃａｓ９などの平滑切断エンドヌクレアーゼに近似させるための対向する鎖への平滑末端切断の結果である。Ｐｉｃｋａｒ－Ｏｌｉｖｅｒ，Ａ．，＆ Ｇｅｒｓｂａｃｈ，Ｃ．Ａ．（２０１９）．Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ，２０（８），４９０－５０７を参照されたい。

【００７４】

Ｉ型ヌクレアーゼと同様に、ＩＩＩ型システムは、核酸切断をもたらすためにタンパク質の複合体に依存する。特に、Ｃａｓ１０は、原核生物においてｓｓＤＮＡを切断するためのヌクレアーゼ活性を有する。Ｔａｍｕｌａｉｔｉｓ，Ｇ．Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ，２５（１），４９－６１（２０１７）を参考されたい。興味深いことに、古細菌原産のこのＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムは、二重特異性を示し、ｓｓＤＮＡ及びｓｓＲＮＡの両方を標的化する。この変化を除いて、システムは、ｃｒＲＮＡが配列依存的様式でエフェクター複合体（カスケードに類似）を標的化するという点で、Ｉ型と非常に類似して機能する。同様に、エフェクター複合体は、会合前にｃｒＲＮＡを処理する。このヌクレアーゼの二重の性質は、ゲノムＤＮＡと、場合によっては同じ配列を有するｍＲＮＡとの両方が、特定の標的化遺伝子をサイレンシングするように標的化され得るため、潜在的にゲノム編集へのその用途をより強力にする。

【００７５】

クラス２　ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステム：

クラス２　ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムを使用して標的化核酸配列の変化をもたらすための正確な構成要素、組成物、及び方法は変化するが、最小限に、ヌクレアーゼ（少なくともＩＩ型及びＶ型から選択される）、１）ｓｇＲＮＡから選択される少なくとも１つのガイドＲＮＡ、又は２）ｃｒＲＮＡ及びｔｒａｃｒＲＮＡの組み合わせを含むべきである。これらのＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムは、真核細胞内の要件及び作用様式のそれらの類似性により、クラス２　ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムとして一緒に分類されている。この目的のために、クラス２成分間の組成物、構成成分、及び方法は、機能的に互換性があるとみなされ得、単に例示的な目的のために提供される以下の詳細は、クラスメンバーの網羅的なリストを表していない。

【００７６】

ＩＩ型ヌクレアーゼは、最良に特徴付けられたＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムであり、特に正準ゲノム編集ヌクレアーゼＣａｓ９である（表１を参照されたい）。様々な細菌種に由来する複数のＣａｓ９タンパク質が単離されている。これらのヌクレアーゼ間の主な違いは、標的化ｄｓＤＮＡ内の必要な認識部位であるＰＡＭである。ｇＲＮＡ分子との会合後、ｃｒＲＮＡ（又はｓｇＲＮＡの標的化ドメイン）は、ヌクレアーゼを適切な位置に配向するが、ＰＡＭのタンパク質認識は、その部位の近くで切断事象を誘導し、平滑ＤＳＢをもたらすものである。

【００７７】

天然由来のＣａｓ９タンパク質に加えて、いくつかの操作されたバリアントも同様に報告されている。これらは、ｅｓｐＣａｓ９などの強化された特異性（すなわち、より低いオフターゲット活性）を有するＣａｓ９からの範囲である。他のものは、ＲｕｖＣ（例え

ば、Ｄ１０Ａ）ドメイン及びＨＮＨ（例えば、Ｈ８４０Ａ）ドメインにおける点変異を介して触媒的に修飾されており、その結果、それらは、一本鎖切断（すなわち、Ｃａｓ９ニッカーゼ）のみを誘導する。Ｆｒｏｃｋ，Ｒ．ｅｔ　ａｌ．（２０１５）．Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，３３（２），１７９－１８６を参照されたい。これらはまた、編集においてエラーがより発生しにくいことが示されている。オフターゲット効果のこのような軽減は、欠失ではなく、所望の挿入（すなわち、所望のヌクレオチド配列が標的核酸分子に導入されるノックイン変異）を選択するときに最重要となる。実際に、オフターゲット効果が少ないことは、好ましいＤＮＡ修復機構（ほとんどの場合、ノックイン変異のためのＨＤＲ）を補助し得る。概して、Ｎａｅｅｍ，Ｍ．，ｅｔ　ａｌ．（２０２０）．Ｃｅｌｌｓ，９（７），１６０８を参照されたい。

【００７８】

正準Ｃａｓタンパク質の追加の例示的な更なる操作されたバリアント（例えば、変異体、キメラ、及びは、以下を含む（これらの各々は、全ての目的で参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）：ＷＯ２０１５／０３５１６２Ａ２、ＷＯ２０１９／１２６７１６Ａ１、ＷＯ２０１９／１２６７７４Ａ１、ＷＯ２０１４／０９３６９４Ａ１、ＷＯ２０１４／１５０６２４Ａ１、ＵＳ２０１９／０２２５９５５Ａ１、米国特許第１１４２７８１８号、米国特許第１１２４２５４２号、米国特許第１１０９８２９７号、米国特許第１０８７６１００号、米国特許第１０７６７１９３号、米国特許第１０４９４６２１号、及び米国特許第１０１００２９１号。

【００７９】

疑義を避けるために付言すると、ＳｐＣａｓ９は集合的に、ｅｓｐＣａｓ９（本明細書ではＥＳ－Ｃａｓ９又はｅｓＣａｓ９とも称される）、ＨＦ－Ｃａｓ９、ＰＥ－Ｃａｓ９、ＡＲＣａｓ９（ＡＲ－Ｃａｓ９とも称される）からなる群のうちのいずれか１つを指す。

【００８０】

正準Ｃａｓ９システムと同様に、Ｖ型ヌクレアーゼは、ゲノム編集を実施するためにゲノム配列に相補的な標的化ドメインを有する合成ｓｇＲＮＡのみを必要とする。これらのヌクレアーゼは、ＲｕｖＣドメインを含むが、ＩＩ型ヌクレアーゼのＨＮＨドメインを欠く。更に、Ｃａｓ１２は、例えば、ＰＡＭの隣のＣａｓ９の平滑切断と比較して、ＰＡＭの遠位にｄｓＤＮＡ基質に互い違いの切断を残す。Ｃｐｆ１としても知られるＣａｓ１２ａ、及びＣ２ｃ１としても知られるＣａｓ１２ｂの両方（表１を参照されたい）は、各鎖を同時にニックする四次構造としてｄｓＤＮＡに作用する２つのｇＲＮＡ関連ヌクレアーゼのより大きな複合体の一部として作用する。Ｚｅｔｓｃｈｅ，Ｂ．ｅｔ　ａｌ．（２０１５）．Ｃｅｌｌ，１６３（３）：７５９－７７１を参照されたい。また、Ｌｉｕ，Ｌ．ｅｔ　ａｌ．（２０１７）．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｅｌｌ，６５（２）：３１０－３２２を参照されたい。更に、Ｃａｓ１２ｂ（Ｃ２ｃ１）は、ミスマッチに対する耐性がほとんどない非常に正確なヌクレアーゼである。Ｙａｎｇ，Ｈ．ｅｔ　ａｌ．（２０１６）．Ｃｅｌｌ，１６７（７）：１８１４－１８２８．ｅ１２を参照されたい。

【表１】

表１．Ｃａｓヌクレアーゼ及びその要件の例示的なリスト

ヌクレアーゼ(種)	PAM (5'→3')	生成された末端のタイプ(核酸標的)	スペーサー長(nt)
Cas9 (S.pyogenes)	NGG	ブラント(dsDNA)	20
Cas9 (S.aureus)	NNGRRT	ブラント(dsDNA)	20
Cas9 (C.jejuni)	NNNNRYAC	ブラント(dsDNA)	22
Cas9 (S.thermophilus)	NNAGAAW	ブラント(dsDNA)	20
Cas9 (N.meningitidis)	NNNNGATT	ブラント(dsDNA)	24
Cas9 (F.novicida)	NGG	ブラント(dsDNA)	21
Cas12a (L.bacterium)	TTTV	5'段違い (dsDNA/ssDNA)	23~25
Cas12a (Acidaminococcus 種)	TTTN	5'段違い (dsDNA/ssDNA)	24
Cas3 (E.coli)	CTT/CCT/CAT/CTC	なし/ブラント(ssDNA)	32

【００８１】

概して、Ｗａｎｇ，Ｊ．，Ｚｈａｎｇ，Ｃ．，＆Ｆｅｎｇ，Ｂ．（２０２０）．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｅｌｌｕｌａｒ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，２４（６），３２５６－３２７０を参照されたく、Ｎ＝任意のヌクレオチドであり、Ｒ＝任意のプリン（Ａ又はＧ）であり、Ｙ＝任意のピリミジン（Ｃ又はＴ）であり、Ｗ＝Ａ又はＴであり、Ｖ＝Ａ、Ｃ、又はＧである。

【００８２】

一態様では、本開示のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムは、以下の選択された細菌属：Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ、Ｓｕｔｔｅｒｅｌｌａ、Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ、Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ、Ｆｉｌｉｆａｃｔｏｒ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ、Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ、Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ、Ｆｌａｖｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ、Ｓｐｉｒｏｃｈａｅｔａ、Ａｚｏｓｐｉｒｉｌｌｕｍ、Ｇｌｕｃｏｎａｃｅｔｏｂａｃｔｅｒ、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ、Ｒｏｓｅｂｕｒｉａ、Ｐａｒｖｉｂａｃｕｌｕｍ、Ｎｉｔｒａｔｉｆｒａｃｔｏｒ、Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ、Ａｃｉｄａｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ、Ｌａｃｈｎｏｓｐｉｒａｃｅａｅ、Ｌｅｐｔｏｔｒｉｃｈｉａ、及びＰｒｅｖｏｔｅｌｌａのうちの１つ以上に由来する少なくとも１つのＲＮＡガイドヌクレアーゼ（例えば、Ｃａｓタンパク質）を含む。いくつかの実施形態では、Ｃａｓタンパク質は、Ｄｅｌｔａｐｒｏｔｅｏｂａｃｔｅｒｉａ又はＰｌａｎｃｔｏｍｙｃｅｔｅｓ細菌種に由来する。

【００８３】

本開示のいくつかの態様は、標的化遺伝子産物の機能喪失をもたらす、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び１つ以上のガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）によって媒介された１つ以上のヌクレオチドの挿入又は欠失によって、遺伝子座内の標的化配列を改変する（例えば、細胞内又は哺乳動物内の野生型及び／又は変異体配列の配列を改変する）ための戦略、方法、組成物、及び治療モダリティを提供する。いくつかの実施形態では、機能喪失は、遺伝子発現を除去することによって、目的の遺伝子を「ノックアウトすること」（すなわち、「ノックアウト」の生成）をもたらす。いくつかの実施形態では、喪失機能は、非機能性遺伝子産物（すなわち、野生型遺伝子産物の全ての機能性を有しない遺伝子産物）をもたらす。いくつかの実施形態では、機能喪失は、異なる特性（例えば、異なる結合親和性又は異なる細胞局在化）を有する遺伝子産物の発現をもたらす。

【００８４】

ある特定の実施形態では、標的化遺伝子は、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１

、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、標的化遺伝子の任意の領域（例えば、プロモーター領域、５’非翻訳領域、３’非翻訳領域、エクソン、イントロン、又はエクソン／イントロン境界）は、ＲＮＡガイドヌクレアーゼによって標的化されて、遺伝子を改変する。いくつかの実施形態では、標的化遺伝子の非コード領域（例えば、エンハンサー領域、プロモーター領域、イントロン、５’ＵＴＲ、３’ＵＴＲ、ポリアデニル化シグナル）は、標的化されて、遺伝子を改変する。

【００８５】

ＣＲＩＳＰＲガイドＲＮＡ：

一態様では、本開示のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼと相互作用するｇＲＮＡ分子（例えば、単離又は非天然型ＲＮＡ分子）を更に提供する。ある特定の実施形態では、ｇＲＮＡは、標的核酸中の配列に対して相補的であるヌクレオチド配列を含むｃｒＲＮＡ配列を含むｓｇＲＮＡである。いくつかの実施形態では、ｓｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼと相互作用するＲＮＡ足場部分（すなわち、ｔｒａｃｒＲＮＡ）を更に含み、その結果、ｃｒＲＮＡは、相補性について標的核酸をスキャンするように位置付けられる。いくつかの実施形態では、システムは更に、任意選択で、標的位置のいずれかの側に相同性を有するオリゴヌクレオチド－ＨＤＲテンプレートから構成されている。Ｂｌｏｈ，Ｋ．，＆Ｒｉｖｅｒａ－Ｔｏｒｒｅｓ，Ｎ．（２０２１）．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，２２（８）：３８３４を参照されたい。

【００８６】

一実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡは、切断事象（例えば、二本鎖切断又は一本鎖切断）が、標的化核酸中の相補配列に十分に近接して生じ、それによって核酸配列の改変を促進するように、関連するヌクレアーゼを配向するように構成されている。いくつかの実施形態では、ｃｒＲＮＡは、２０ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、ｃｒＲＮＡは、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０ヌクレオチド長である。

【００８７】

いくつかの実施形態では、ｃｒＲＮＡは、切断事象が、標的化核酸中の相補配列から１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１２５、１５０、１７５、又は２００ヌクレオチド以内に生じるように、ＲＮＡガイドヌクレアーゼを配向する。二本鎖又は一本鎖の切断は、標的核酸中の相補配列の上流又は下流に位置付けられ得る。いくつかの実施形態では、切断事象は、標的化遺伝子内で生じる。いくつかの実施形態では、切断事象は、標的化遺伝子の上流で生じる。

【００８８】

ある特定の実施形態では、第２のｃｒＲＮＡを含む第２のｇＲＮＡ分子は、切断事象が、標的化核酸中の相補配列に十分に近接して生じ、それによって核酸配列の改変を促進するように、第２のＲＮＡガイドヌクレアーゼを配向する。いくつかの実施形態では、第１のｇＲＮＡ及び第２のｇＲＮＡは、単一の標的化遺伝子内の切断事象を促進する。いくつかの実施形態では、第１のｇＲＮＡ及び第２のｇＲＮＡは、異なる標的化遺伝子内の切断事象を促進する。いくつかの実施形態では、第２のｃｒＲＮＡは、２０ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、第２のｃｒＲＮＡは、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０ヌクレオチド長である。

【００８９】

いくつかの実施形態では、第２のｃｒＲＮＡは、切断事象が、標的化核酸中の相補配列から１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１２５、１５０、１７

５、又は２００ヌクレオチド以内に生じるように、ＲＮＡガイドヌクレアーゼを配向する。二本鎖又は一本鎖の切断は、標的核酸中の相補配列の上流又は下流に位置付けられ得る。いくつかの実施形態では、切断事象は、標的化遺伝子内で生じる。いくつかの実施形態では、切断事象は、標的化遺伝子の上流で生じる。

【００９０】

いくつかの実施形態では、第１のｇＲＮＡ及び第２のｇＲＮＡの標的化ドメインは、切断事象が、ｇＲＮＡ分子の各々に対して独立して、他の切断事象の１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１２５、１５０、１７５、又は２００ヌクレオチド以内に位置付けられるように構成されている。いくつかの実施形態では、第１のｇＲＮＡ及び第２のｇＲＮＡは、標的化核酸配列を同時に改変する。いくつかの実施形態では、第１のｇＲＮＡ及び第２のｇＲＮＡは、標的化核酸配列を逐次的に改変する。

【００９１】

いくつかの実施形態では、一本鎖切断は、それぞれ第１のｇＲＮＡ及び第２のｇＲＮＡのｃｒＲＮＡによって位置付けられた第２の一本鎖切断を伴う。例えば、ｃｒＲＮＡは、切断事象（例えば、２つの一本鎖切断）が、互いの１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１２５、１５０、１７５、又は２００ヌクレオチド以内に位置付けられるように、関連するＲＮＡガイドヌクレアーゼを配向し得る。いくつかの実施形態では、第１のｃｒＲＮＡ及び第２のｃｒＲＮＡは、例えば、２つの一本鎖切断が、同じ位置で、又は互いの１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０ヌクレオチド以内に、ゲノムＤＮＡの対向する鎖上で生じ、それによって本質的に二本鎖切断に近似するように、関連するＲＮＡガイドヌクレアーゼを配向するように構成されている。

【００９２】

いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、配列番号６８０～１０３９のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｈＩＬ１Ｒ１を標的化し、配列番号６８０～８２４のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｃＩＬ１Ｒ１を標的化し、配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｅＩＬ１Ｒ１を標的化し、配列番号８９３～９６７のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｆＩＬ１Ｒ１を標的化し、配列番号９６８～１０３９のうちのいずれかから選択される。

【００９３】

いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、配列番号１０４０～１４２４のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｈＩＬ１ＲＡＰを標的化し、配列番号１０４０～１２０３のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｃＩＬ１ＲＡＰを標的化し、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｅＩＬ１ＲＡＰを標的化し、配列番号１２７２～１３４８のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｆＩＬ１ＲＡＰを標的化し、配列番号１３４９～１４２４のうちのいずれかから選択される。

【００９４】

いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、配列番号１４２５～１５４６のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｈＴＧＦＢＲ１を標的化し、配列番号１４２５～１５４６

のうちのいずれかから選択される。

【００９５】

いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、配列番号１５４７～１７４５のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｈＴＧＦＢＲ２を標的化し、配列番号１５４７～１７４５のうちのいずれかから選択される。

【００９６】

いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、配列番号１７４６～１９６８のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｈＩＬ６Ｒを標的化し、配列番号１７４６～１９６８のうちのいずれかから選択される。

【００９７】

いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、配列番号１９６９～２１７８のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｈＩＬ６ＳＴを標的化し、配列番号１９６９～２１７８のうちのいずれかから選択される。

【００９８】

いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、配列番号２１７９～２３９５のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化し、配列番号２１７９～２３９５のうちのいずれかから選択される。

【００９９】

いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、配列番号２３９６～２６４２のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化し、配列番号２３９６～２６４２のうちのいずれかから選択される。

【０１００】

いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、配列番号２６４３～２８６６のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｈＴＮＦＲＳＦ３を標的化し、配列番号２６４３～２８６６のうちのいずれかから選択される。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、配列番号２８６７～３０４１のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｈＴＮＦＲＳＦ４を標的化し、配列番号２８６７～３０４１のうちのいずれかから選択される。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、配列番号３０４２～３３３５のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のｃｒＲＮＡをコードする核酸は、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化し、配列番号３０４２～３３３５のうちのいずれかから選択される。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、核酸は、第２のｓｇＲＮＡ分子をコードする。いくつかの実施形態では、核酸は、第３のｓｇＲＮＡ分子をコードする。いくつかの実施形態では、核酸は、第４のｓｇＲＮＡ分子をコードする。

【０１０４】

ある特定の実施形態では、核酸は、（ａ）標的化遺伝子における配列と相補的であるｃｒＲＮＡを含む第１のｓｇＲＮＡ分子をコードする配列、（ｂ）第２の標的化遺伝子における配列と相補的であるｃｒＲＮＡを含む第２のｓｇＲＮＡをコードする配列、及び（ｃ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ（例えば、Ｃａｓ９）をコードする配列を含み得る。任意選

択で、（ｄ）及び（ｅ）は、それぞれ、第３のｓｇＲＮＡ及び第４のｓｇＲＮＡをコードする配列である。いくつかの実施形態では、第２の標的化遺伝子は、第１の標的化遺伝子と同じである。他の実施形態では、第２の標的化遺伝子は、第１の標的化遺伝子とは異なる。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）は、同じ核酸分子（例えば、同じベクター）内でコードされる。いくつかの実施形態では、（ａ）及び（ｂ）は、同じ核酸分子内でコードされる。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、及び（ｄ）は、同じ核酸分子内でコードされる。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、及び（ｅ）は、同じ核酸分子内でコードされる。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、（ｄ）、及び（ｅ）は、同じ核酸分子内でコードされる。いくつかの実施形態では、（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）は、別個の核酸分子内でコードされる。３つ以上のｓｇＲＮＡが使用される場合、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、及び（ｅ）の任意の組み合わせは、単一又は別個の核酸分子内でコードされ得る。

【０１０５】

一態様では、核酸分子（すなわち、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、又は（ｅ）をコードするもの）は、標的細胞に送達される（すなわち、（ｃ）のコードされたＲＮＡガイドヌクレアーゼと、（ａ）、（ｂ）、（ｄ）、又は（ｅ）の少なくとも１つのコードされたｇＲＮＡ分子との任意の組み合わせは、標的細胞に接触する）。いくつかの実施形態では、当該核酸分子は、インビボで標的細胞に送達される。他の実施形態では、当該核酸分子は、エクスビボで標的細胞に送達される。いくつかの実施形態では、当該核酸分子は、インビトロで標的細胞に送達される。ある特定の実施形態では、当該核酸分子は、ＤＮＡとして標的細胞に送達される。他の実施形態では、当該核酸分子は、ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）として標的細胞に送達される。いくつかの実施形態では、当該核酸分子の産物は、アセンブリされたリボ核タンパク質（ＲＮＰ）として送達される。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、標的細胞を接触させることは、（ａ）、（ｂ）、（ｄ）、及び（ｅ）から選択される少なくとも１つの当該核酸分子とともにタンパク質として、（ｃ）の当該ＲＮＡガイドヌクレアーゼを送達することを含む。いくつかの実施形態では、標的細胞を接触させることは、（ａ）、（ｂ）、（ｄ）、及び（ｅ）から選択される少なくとも１つの当該核酸分子とともにＤＮＡとして、（ｃ）の当該コードされたＲＮＡガイドヌクレアーゼを送達することを含む。いくつかの実施形態では、標的細胞を接触させることは、（ａ）、（ｂ）、（ｄ）、及び（ｅ）から選択される少なくとも１つの当該核酸分子とともにｍＲＮＡとして、（ｃ）の当該コードされたＲＮＡガイドヌクレアーゼを送達することを含む。

【０１０７】

ある特定の実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ構成成分は、ナノ粒子を介して標的細胞に送達される。本明細書に開示される全てのＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムとともに使用され得る例示的なナノ粒子としては、少なくとも脂質ナノ粒子又はリポソーム、ハイドロゲルナノ粒子、金属有機ナノ粒子、金ナノ粒子、磁性ナノ粒子、及びウイルス様粒子が挙げられる。概して、Ｘｕ，Ｃ．Ｆ．ｅｔ　ａｌ．（２０２１）．Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｒｅｖｉｅｗｓ，１６８：３－２９を参照されたい。

【０１０８】

Ｂ．ＴＡＬＥＮ

一態様では、本開示は、`核酸配列（例えば、標的化遺伝子の増強をもたらすための転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）に関する方法、構成成分、及び組成物の使用を企図する。

【０１０９】

ＴＡＬＥは、ＴＡＬＥＮ（「転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ　Ａｃｔｉｖａｔｏｒ－Ｌｉｋｅ　Ｅｆｆｅｃｔｏｒ　Ｎｕｃｌｅａｓｅｓ）」）を含む、「転写活性化因子様エフェクター（Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ　Ａｃｔｉｖａｔｏｒ－Ｌｉｋｅ　Ｅｆｆｅｃｔｏｒ）」タンパク質の略である。遺伝子編集

のためにＴＡＬＥシステムを使用する方法はまた、本明細書ではＴＡＬＥ法とも呼ばれ得る。ＴＡＬＥは、Ｘａｎｔｈｏｍｏｎａｓ属の植物病原性細菌由来の天然型タンパク質であり、各々が単一の塩基対を認識する一連の３３～３５のアミノ酸反復ドメインから構成されるＤＮＡ結合ドメインを含有する。ＴＡＬＥ特異性は、反復可変二残基（ＲＶＤ）として知られる２つの超可変アミノ酸によって決定される。モジュラーＴＡＬＥ反復は、連続ＤＮＡ配列を認識するように一緒に連結される。ＤＮＡ結合ドメイン内の特定のＲＶＤは、標的遺伝子座内の塩基を認識し、予測可能なＤＮＡ結合ドメインをアセンブルする構造的特徴を提供する。ＴＡＬＥのＤＮＡ結合ドメインは、ＩＩＳ型ＦｏｋＩエンドヌクレアーゼの触媒ドメインに融合されて、標的化可能なＴＡＬＥヌクレアーゼを作製する。部位特異的変異を誘導するために、１４～２０塩基対のスペーサー領域によって分離された２つの個々のＴＡＬＥＮアームは、ＦｏｋＩモノマーを近接して、二量体化し、標的二重鎖切断を産生する。

【０１１０】

様々なアセンブリ方法を利用するいくつかの大規模で体系的な研究は、ＴＡＬＥ反復が、事実上、任意のユーザー定義配列を認識するために組み合わせられ得ることを示した。カスタム設計ＴＡＬＥアレイはまた、Ｃｅｌｌｅｃｔｉｓ Ｂｉｏｒｅｓｅａｒｃｈ（Ｐａｒｉｓ，Ｆｒａｎｃｅ）、Ｔｒａｎｓｐｏｓａｇｅｎ Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ（Ｌｅｘｉｎｇｔｏｎ，ＫＹ，ＵＳＡ）、及びＬｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（Ｇｒａｎｄ Ｉｓｌａｎｄ，ＮＹ，ＵＳＡ）を通じて市販されている。本開示における使用に好適なＴＡＬＥ及びＴＡＬＥＮ法は、米国特許出願公開第２０１１／０２０１１１８Ａ１号、同第２０１３／０１１７８６９Ａ１号、同第２０１３／０３１５８８４Ａ１号、同第２０１５／０２０３８７１Ａ１号、及び同第２０１６／０１２０９０６Ａ１号に説明され、これらの開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１１１】

ＴＡＬＥ法を介して永久的に遺伝子編集することによってサイレンシング又は阻害され得る遺伝子の非限定的な例としては、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせが挙げられる。ＴＡＬＥ法を介して永久的に遺伝子編集することによって、それらの結果として生じる産物がデコイ又は優性陰性として機能するように増強され得る遺伝子の非限定的な例としては、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせが挙げられる。ＴＡＬＥ法を介して永久的に遺伝子編集することによって強化され得る遺伝子の非限定的な例としては、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせが挙げられる。一態様では、本開示は、ＴＡＬＥ方法を介して抗炎症性サイトカインに結合するものを含む、タンパク質受容体（野生型又は遺伝子編集を含む）の上方制御のための組成物を提供する。

【０１１２】

ＴＡＬＥ法によって標的遺伝子配列の発現を改変するための、及び本開示の実施形態に従って使用され得るシステム、方法、及び組成物の例は、米国特許第８，５８６，５２６号に説明されており、これは、参照によって本明細書に組み込まれる。

【０１１３】

Ｃ．ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）

一態様では、本開示は、`核酸配列（例えば、標的化遺伝子）の増強をもたらすためのジンクフィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）に関する方法、構成成分、及び組成物の使用を企図する。

【０１１４】

個々のジンクフィンガーは、保存されたββα構成でおよそ３０個のアミノ酸を含有す

る。αヘリックスの表面上の数個のアミノ酸は、典型的には、ＤＮＡの主溝の３ｂｐに、様々なレベルの選択性で接触する。ジンクフィンガーは、２つのタンパク質ドメインを有する。第１のドメインは、真核生物の転写因子を含み、かつジンクフィンガーを含有するＤＮＡ結合ドメインである。第２のドメインは、ＦｏｋＩ制限酵素を含み、かつＤＮＡの触媒的切断に関与するヌクレアーゼドメインである。

【０１１５】

個々のＺＦＮのＤＮＡ結合ドメインは、典型的には、３～６個の個々のジンクフィンガー反復を含有し、各々９～１８塩基対を認識し得る。ジンクフィンガードメインが、それらの意図された標的部位に特異的である場合、合計１８塩基対を認識する３フィンガーのＺＦＮの対でも、理論上、哺乳動物ゲノム中の単一の遺伝子座を標的とし得る。新しいジンクフィンガーアレイを生成する１つの方法は、既知の特異性のより小さいジンクフィンガー「モジュール」を組み合わせることである。最も一般的なモジュラーアセンブリプロセスは、３塩基対ＤＮＡ配列を各々認識し得る３つの別個のジンクフィンガーを組み合わせて、９塩基対標的部位を認識し得る３フィンガーアレイを生成することを伴う。あるいは、オリゴマー化プール工学（ＯＰＥＮ）などの選択ベースのアプローチが、隣接フィンガー間のコンテキスト依存性相互作用を考慮する無作為化されたライブラリーから新しいジンクフィンガーアレイを選択するために使用され得る。操作されたジンクフィンガーは、市販されており、Ｓａｎｇａｍｏ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｒｉｃｈｍｏｎｄ，ＣＡ，ＵＳＡ）は、Ｓｉｇｍａ-Ａｌｄｒｉｃｈ（Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ，ＵＳＡ）と提携して、ジンクフィンガー構築物用の固有プラットフォーム（ＣｏｍｐｏＺｒ（登録商標））を開発している。

【０１１６】

ジンクフィンガー法を介して永久的に遺伝子編集することによってサイレンシング又は阻害され得る遺伝子の非限定的な例としては、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせが挙げられる。ジンクフィンガー法を介して永久的に遺伝子編集することによって、それらの結果として生じる産物がデコイ又は優性陰性として機能するように増強され得る遺伝子の非限定的な例としては、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせが挙げられる。ジンクフィンガー法を介して永久的に遺伝子編集することによって強化され得る遺伝子の非限定的な例としては、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせが挙げられる。一態様では、本開示は、ジンクフィンガー方法を介して抗炎症性サイトカインに結合するものを含む、タンパク質受容体（野生型又は遺伝子編集を含む）の上方制御のための組成物を提供する。

【０１１７】

ジンクフィンガー法によって標的遺伝子配列の発現を改変するための、及び本開示の実施形態に従って使用され得るシステム、方法、及び組成物の例は、米国特許第６，５３４，２６１号、同第６，６０７，８８２号、同第６，７４６，８３８号、同第６，７９４，１３６号、同第６，８２４，９７８号、同第６，８６６，９９７号、同第６，９３３，１１３号、同第６，９７９，５３９号、同第７，０１３，２１９号、同第７，０３０，２１５号、同第７，２２０，７１９号、同第７，２４１，５７３号、同第７，２４１，５７４号、同第７，５８５，８４９号、同第７，５９５，３７６号、同第６，９０３，１８５号、及び同第６，４７９，６２６号に説明されており、これらは、参照によって本明細書に組み込まれる。

【０１１８】

ジンクフィンガー法によって標的遺伝子配列の発現を改変するための、及び本開示の実施形態に従って使用され得るシステム、方法、及び組成物の他の例は、Ｂｅａｎｅ，ｅｔ

ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒａｐｙ，２０１５，２３　１３８０－１３９０に説明され、この開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１１９】

ＩＶ．関節の疾患又は病気

Ａ．導入

本明細書に説明されるように、本開示の実施形態は、関節機能を改善し、関節疾患を治療するための組成物及び方法を提供する。特定の実施形態では、ＩＬ１α、ＩＬ１β、ＴＮＦα、ＩＬ６、ＩＬ８、ＩＬ１８、ＩＬ３３、マトリックスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）、ＴＧＦβ１、ＴＧＦβ２、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない炎症性サイトカインの、それらの同族受容体への結合によって媒介された炎症促進性シグナル伝達を低減するために、滑膜線維芽細胞、滑膜細胞、軟骨細胞、組織（常在）マクロファージ、又は他の細胞を遺伝子編集するための組成物及び方法が提供される。いくつかの実施形態は、様々な形態の関節炎及び他の炎症性関節疾患を治療するために使用される。いくつかの実施形態は、骨関節炎に起因するイヌの跛行を治療するために更に有用である。いくつかの実施形態は、関節疾患に起因するウマの跛行を治療するために更に有用である。いくつかの実施形態は、関節疾患に起因するネコの跛行を治療するために更に有用である。いくつかの実施形態はまた、外傷後関節炎、痛風、偽痛風、乾癬性関節炎、及び他の炎症介在性又は免疫介在性関節疾患を治療するために有用である。

【０１２０】

骨関節炎、変形性関節疾患、及び他の関節機能障害の治療は複雑であり、症状緩和又は関節機能回復のいずれかのための長期的な選択肢はほとんど存在しない。骨関節炎（ＯＡ）は、疼痛に起因する身体障害の主な原因である。Ｎｅｏｇｉ，Ｔ．（２０１３）．Ｏｓｔｅｏａｒｔｈｒｉｔｉｓ　Ｃａｒｔｉｌａｇｅ，２１（９）：１１４５－５３を参照されたい。ＯＡ及び類似の疾患は、使役動物、家庭のペット、及びそれらの所有者を含む全ての哺乳動物種に影響を与える。関節疾患における共通の機構的特徴は、炎症促進性サイトカインシグナル伝達のレベルの上昇によって駆動される慢性炎症の急性の存在である。関節疾患は、疾患進行の程度に応じて、不快感、疼痛、及び特にＯＡの場合、身体障害を包含する進行性の経過を取る傾向がある。

【０１２１】

乾癬性関節炎（ＰｓＡ）は、関節症状に、乾癬に一般的に関連するものなどの皮膚病変が付随する、別の慢性炎症性関節疾患である。Ｂｏｅｈｎｃｋｅ，Ｗ．ｅｔ　ａｌ．（２０１４）．Ｂｒｉｔｉｓｈ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ，１７０（４）：７７２－７８６を参照されたい。ＯＡなどの関節炎の他の形態と同様に、ＰｓＡは、ＩＬ１を含むサイトカインの宿主の炎症促進性シグナル伝達によって引き起こされる。実際に、ＰｓＡ罹患率は、ＩＬ１遺伝子座の活性に影響を与える一塩基多型（ＳＮＰ）と相関することが示されている。Ｒａｈｍａｎ，Ｐ．ｅｔ　ａｌ．（２００６）．Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ　ａｎｄ　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ，５４（７）：２３２１-２３２５を参照されたい。これらの研究はまた、一般に、疾患進行における炎症性サイトカインシグナル伝達、及びより具体的にはＩＬ１に関与する。

【０１２２】

痛風は、関節に影響を及ぼす慢性炎症性状態である。根本的な原因は、特に関節構造（並びに皮下組織及び他の部位）における、尿酸一ナトリウム（ＭＳＵ）結晶沈着及び結果として生じる宿主応答である。Ｄａｌｂｅｔｈ，Ｎ．，＆　Ｓｔａｍｐ，Ｌ．（２０１４）．Ａｎｎａｌｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｒｈｅｕｍａｔｉｃ　Ｄｉｓｅａｓｅｓ，７３（９）：１５９８－１６００を参照されたい。臨床症状には、重度の炎症性関節炎及び腱滑液包炎の再発性急性フレアが含まれる。ＩＬ１及び他の炎症促進性メディエーターは、この宿主応答の主要な寄与因子である。Ｄｉｎａｒｅｌｌｏ，Ｃ．Ａ．（２０１４）．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，２０（１）：Ｓ４３－Ｓ５８を参照されたい。この目的のために、これらのシグナル伝達経路の有効な遮断は、痛風患者に緩和を提供し得る。

【０１２３】

多くの関節疾患患者のための現在の標準治療には、抗炎症薬（例えば、ＮＳＡＩＤ）又は抗リウマチ薬（例えば、メトトレキサート［ＡＩＣＡＲの阻害剤］又はアダリムマブ［抗ＴＮＦアルファモノクローナル抗体］）が含まれる。Ｆｒｉｅｄｍａｎ，Ｂ．，＆ Ｃｒｏｎｓｔｅｉｎ，Ｂ．（２０１９）．Ｊｏｉｎｔ Ｂｏｎｅ Ｓｐｉｎｅ，８６（３）：３０１-３０７を参照されたい。これらの治療の全ては、継続的な有効性のために反復投与を必要とし、これは、経時的に毒性の問題又は耐性につながる可能性がある。したがって、これらの慢性状態を治療するために、関節疾患及び病気を治療するための新しい方法及び組成物が、非常に強く必要とされる。

【０１２４】

一態様では、本明細書に記載される組成物及び方法は、関節の疾患又は病気の治療を必要とする哺乳動物において治療することを対象とする。いくつかの実施形態では、関節の疾患又は病気は、骨関節炎である。いくつかの実施形態では、関節の疾患又は病気は、乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、関節の疾患又は病気は、痛風である。

【０１２５】

１つ以上の関節の疾患又は病気に罹患した哺乳動物に現在利用可能な治療よりも優れた本開示の利点には、症状からの緩和期間が含まれる。関節内の細胞の遺伝子編集時に、炎症促進性シグナル伝達は、その細胞の寿命及び任意の有糸分裂子孫にわたって、標的化遺伝子を通してサイレンシングされる。対照的に、生物学的治療は、定期的な投与を必要とし、これは、潜在的に重度の副作用の宿主の影響を強める可能性がある。様々な遺伝子アプローチの中でも、本開示はまた、他の理由の中でも特に、リガンドの発現を除去すること（これは、代償効果（例えば、負のフィードバックの欠如による他の因子の蓄積）をもたらす可能性がある）よりもむしろ、タンパク質受容体を修飾することによる、漏出性に対する耐性のために優れている。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、本開示は、関節の疾患又は状態の治療又は予防を必要とする対象における治療又は予防のための方法を含み、方法は、対象の関節に、治療有効量のクラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）遺伝子編集システムを含む医薬組成物を投与することを含み、システムは、（ｉ）ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）タンパク質と、（ｉｉ）ＩＬ１Ｒ１遺伝子、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子、ＴＧＦＢＲ１遺伝子、ＴＧＦＢＲ２遺伝子、ＩＬ６Ｒ遺伝子、ＩＬ６ＳＴ遺伝子、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子、若しくはＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子、又はそれらの組み合わせを標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、関節の疾患又は状態は、骨関節炎である。いくつかの実施形態では、関節の疾患又は状態は、乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、関節の疾患又は状態は、痛風である。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、本開示は、関節炎の治療又は予防のための方法を含む。本明細書に記載される組成物及び方法を使用して治療され得る関節炎の非限定的な例としては、外傷後関節炎、骨関節炎（関節、最も一般的には腰、膝、及び手に影響を及ぼす変性状態）、関節リウマチ（関節及び周囲組織における炎症を引き起こす自己免疫性障害）、乾癬性関節炎（鱗状の赤色の斑点によって特徴付けられる皮膚状態である乾癬を有する人々において生じるタイプの関節炎）、痛風（関節における尿酸結晶の蓄積によって引き起こされるタイプの関節炎）、ループス（関節並びに他の器官に炎症及び損傷を引き起こす可能性がある慢性自己免疫障害）、強直性脊椎炎（主に脊椎に影響を及ぼし、炎症及び硬直を引き起こすタイプの関節炎）、反応性関節炎（体内の感染症に対する反応として生じるタイプの関節炎）、化膿性関節炎（関節における感染によって引き起こされるタイプの関節炎）、若年性特発性関節炎（１６歳未満の小児に影響を及ぼす形態の関節炎）、並びに線維筋痛症（関節内を含む、広範な疼痛及び硬直を引き起こす可能性がある慢性疼痛障害）が挙げられる。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、本開示は、偽痛風、結晶性関節症（例えば、痛風及び偽痛風など、関節における結晶の形成によって引き起こされる）、又は軟骨石灰化症とも呼ばれるＣＰＰＤ疾患（ピロリン酸カルシウム沈着症）の治療又は予防のための方法を含む。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、本開示は、関節リウマチ、乾癬、喘息、炎症性腸疾患、多発性硬化症、アルツハイマー病、２型糖尿病、心血管疾患、又はがんの治療又は予防のための方法を含む。いくつかの実施形態では、これらの障害は、ＩＬ１受容体、例えば、ＩＬ１Ｒ１又はＩＬ１ＡＰを標的化する、本明細書に記載されるＣＲＩＳＰＲ組成物を投与することによって治療される。

【０１３０】

Ｂ．骨関節炎

一態様では、本開示は、骨関節炎（ＯＡ）のための治療を包含する。いくつかの実施形態では、ＯＡ治療は、治療有効量のクラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）遺伝子編集システムを含み、システムは、（ｉ）ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）タンパク質と、（ｉｉ）ＩＬ１Ｒ１を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＯＡ治療は、ｈＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡ治療は、ｃＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡ治療は、ｅＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰ遺伝子編集システムＲを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡ治療は、ｆＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓ

ｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態

では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ

１Ｒ１のエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰ

Ｒ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆ

ＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編

集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療

のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰ

Ｒ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では

、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺

伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集

システムは、ｃＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン

６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲ

ＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン２０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、

ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１

Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１

Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のため

のＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの

治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施

形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１７７】
いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。
【０１７８】
いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。
【０１７９】
いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。
【０１８０】
いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形

態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅ

ＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＯＡの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１８５】

Ｃ．乾癬性関節炎

一態様では、本開示は、乾癬性関節炎（ＰｓＡ）のための治療を包含する。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎治療は、治療有効量のクラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）遺伝子編集システムを含み、システムは、（ｉ）ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）タンパク質と、（ｉｉ）ＩＬ１Ｒ１を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎治療は、ｈＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎治療は、ｃＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎治療は、ｅＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰ遺伝

子編集システムＲを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎治療は、ｆＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節

炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝

子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システ

ムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつか

の実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化

する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０１９７】
いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。
【０１９８】
いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。
【０１９９】
いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン

４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２００】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン

４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒを標的化する

１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒの

エクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療の

ためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施

形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形

態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン２０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では

、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治

療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形

態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬

性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲ

ＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１

つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施

形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾

癖性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性

関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、乾癬性関節炎の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２４０】

Ｄ．痛風

一態様では、本開示は、痛風、並びに関節に影響を及ぼす他の結晶障害（ｃｒｙｓｔａｌｌｏｐａｔｈｙ）、例えば、ウマにおけるリン酸八カルシウム及びピロリン酸カルシウム二水化物のための治療を包含する。いくつかの実施形態では、痛風治療は、治療有効量のクラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）遺伝子編集システムを含み、システムは、（ｉ）ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）タンパク質と、（ｉｉ）ＩＬ１Ｒ１を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、痛風治療は、ｈＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。いくつかの実施形態では、痛風治療は、ｃＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。いくつかの実施形態では、痛風治療は、ｅＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰ遺伝子編集システムＲを含む。いくつかの実施形態では、痛風治療は、ｆＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態

では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ

遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以

上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエク

ソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮ

Ａを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１

を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システ

ムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療

のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２５７】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２５８】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形

態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２６２】
いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２６３】
いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２６４】
いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のための

ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的

化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅ

ＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風

の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン２０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のため

のＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２７３】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２７４】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａの

エクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２７５】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２７６】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲ

ＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２７９】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の

治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３の

エクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風

の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施

形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では

、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２９３】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システ

ムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、痛風の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０２９５】

Ｖ．背部又は脊椎の状態又は障害

Ａ．導入

腰痛、頸痛、仙骨痛、胸痛、及び変性椎間板疾患（ＤＤＤ）又は内部椎間板破壊（ＩＤＤ）などの椎間板性障害に関連する疼痛又は炎症を含む、背部又は脊椎の状態又は障害は、世界中の罹患率及び身体障害の主な原因であり、この改善のための長期の選択肢は、現在ほとんど存在しない。Ａｎｄｅｒｓｓｏｎ ＧＢ．Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｆｅａｔｕｒｅｓ ｏｆ ｃｈｒｏｎｉｃ ｌｏｗ－ｂａｃｋ ｐａｉｎ．Ｌａｎｃｅｔ．１９９９；３５４：５８１－５８５。現在利用可能な治療には、長期の緩和を提供することができない場合が多い外科的又は低侵襲的な選択肢が含まれる。Ｊｕ，ｅｔ ａｌ．Ｇｌｏｂａｌ Ｓｐｉｎｅ Ｊｏｕｒｎａｌ（２０２０）：２１９２５６８２２０９６３０５８。全ての脊椎動物種は、使役動物、家庭のペット、及びそれらの所有者を含む、背部又は脊椎の状態又は障害によって影響を受ける。全てが、疾患進行の程度に応じて、関連する不快感、疼痛、及び身体障害に罹患する。

【０２９６】

下背部痛などの背部又は脊椎の状態又は障害は、進行性の身体障害の経過に寄与する多数の情報を特徴とする複雑な疾患である。これらの寄与因子には、形態学的不規則性（例えば、椎間板破壊）、炎症、局所細胞環境の変化（例えば、血管形成及び／又は神経支配）、並びに変性変化がある。Ｐｅｎｇ，Ｂａｏ－Ｇａｎ．Ｗｏｒｌｄ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｒｔｈｏｐｅｄｉｃｓ ４．２（２０１３）：４２。各寄与因子は、少なくとも炎症促進性サイトカイン、成長因子、疼痛シグナル伝達分子、及び他のエフェクター生体分子を含む、様々な遺伝子産物の異なる発現によって駆動される。疾患のこの範囲及びその関連する身体障害を治療するための新しい方法及び組成物の差し迫った必要性がある。

【０２９７】

本開示は、背部又は脊椎の状態又は障害のための組成物及び方法を提供する。特に、当該状態は、それらの同族受容体に結合するＩＬ１α、ＩＬ１β、ＴＮＦ－α、ＩＬ６、ＩＬ８、ＩＬ１８、ＩＬ３３、マトリックスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）、又はＴＧＦＢ１、又はＴＧＦＢ２などの、炎症性サイトカインによって媒介された炎症促進性シグナル伝達を低減することによって治療される。いくつかの実施形態では、そのような状態又は障害は、椎間板（ＩＶＤ）の障害を含む。いくつかの実施形態では、状態又は障害は、ＤＤＤである。いくつかの実施形態では、状態又は障害は、ＩＤＤである。いくつかの実施形態では、状態又は障害は、下背部痛である。

【０２９８】

背部又は脊椎の状態又は障害に罹患した哺乳動物に現在利用可能な治療よりも優れた本開示の利点には、症状からの緩和期間が含まれる。細胞（例えば、軟骨細胞、腱細胞、骨細胞、単球、マクロファージ、又は髄核若しくは線維輪の細胞）の局所投与（例えば、椎間板内注射）及びその後の遺伝子編集時に、炎症促進性シグナル伝達は、その細胞の寿命にわたって標的化遺伝子を通してサイレンシングされる。対照的に、生物学的治療は、定期的な投与を必要とし、これは、重度であり得る任意の副作用の影響を強める可能性がある。様々な遺伝子アプローチの中でも、本開示はまた、タンパク質受容体の発現を完全に除去するのではなく、タンパク質受容体を修飾することによる、構築された漏出性に対す

る耐性のために優れている。

【０２９９】

Ｂ．下背部痛

一態様では、本開示は、下背部痛のための治療を包含する。いくつかの実施形態では、下背部痛治療は、治療有効量のクラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）遺伝子編集システムを含み、システムは、（ｉ）ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）タンパク質と、（ｉｉ）ＩＬ１Ｒ１を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、下背部痛治療は、ｈＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛治療は、ｃＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛治療は、ｅＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰ遺伝子編集システムＲを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛治療は、ｆＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。

【０３００】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２０を標的化する１つ

以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３０１】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３０２】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上の

ｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３０３】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３０４】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰを標的化する

１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集

システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３０８】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下

背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３０９】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のため

のＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３１３】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下

背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３１４】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３１５】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３１６】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下

背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３１７】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３１８】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３１９】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部

痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３２０】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３２１】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上の

ｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３２２】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３２４】
いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３２５】
いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３２６】
いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴの

エクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３２７】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システム

は、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３２８】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のた

めのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン２０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３２９】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３３０】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３３１】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む

。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３３２】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３３３】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３３４】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標

的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３３５】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３３６】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつか

の実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３３７】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３３８】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３３９】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３を標的化

する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３４０】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３４１】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３４２】
いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３４３】
いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３４４】
いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３４５】
いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。
【０３４６】
いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。
【０３４７】
いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。
【０３４８】
いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のための

ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３４９】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３５０】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３５１】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療

のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３５２】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３５３】

いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮ

Ａを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、下背部痛の治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３５４】

Ｃ．ＤＤＤ

一態様では、本開示は、変性椎間板障害（ＤＤＤ）のための治療を包含する。いくつかの実施形態では、ＤＤＤ治療は、治療有効量のクラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）遺伝子編集システムを含み、システムは、（ｉ）ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）タンパク質と、（ｉｉ）ＩＬ１Ｒ１を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤ治療は、ｈＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤ治療は、ｃＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤ治療は、ｅＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰ遺伝子編集システムＲを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤ治療は、ｆＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。

【０３５５】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編

集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３５６】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３５７】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上の

ｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３５８】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３５９】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤ

Ｄの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３６０】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３６１】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、

ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３６２】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３６３】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的

化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３６４】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３６５】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含

む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３６６】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３６７】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３６８】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣ

ＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３６９】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３７０】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３７１】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上の

ｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３７２】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３７３】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３７４】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形

態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３７５】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３７６】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療

のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３７７】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３７８】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３７９】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝

子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３８０】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３８１】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつか

の実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３８２】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３８３】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン２０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３８４】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲ

ＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３８５】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３８６】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３８７】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３８８】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３８９】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３９０】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３９１】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３９２】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの

実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３９３】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３９４】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３９５】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３９６】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３９７】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１

つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３９８】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０３９９】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４００】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１

つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４０１】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４０２】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４０３】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４０４】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標

的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４０５】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４０６】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形

態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４０７】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４０８】

いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＤＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４０９】

Ｄ．ＩＤＤ

一態様では、本開示は、内部椎間板破壊（ＩＤＤ）のための治療を包含する。いくつかの実施形態では、ＩＤＤ治療は、治療有効量のクラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）遺伝子編集システムを含み、システムは、（ｉ）ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）タンパク質と、（ｉｉ）ＩＬ１Ｒ１を標的化する少なくとも１つのガ

イドＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤ治療は、ｈＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤ治療は、ｃＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤ治療は、ｅＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰ遺伝子編集システムＲを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤ治療は、ｆＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む。

【０４１０】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１Ｒ１のエクソン２１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４１１】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治

療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４１２】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編

集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４１３】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１Ｒ１のエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４１４】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４１５】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施

形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ１ＲＡＰのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４１６】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの

実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ１ＲＡＰのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４１７】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４１８】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣ

ＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ１ＲＡＰのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４１９】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４２０】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４２１】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上の

ｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４２２】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ１のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４２３】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン９を標的化する１つ以上の

ｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ１のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４２４】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４２５】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＧＦＢＲ２のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４２６】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４２７】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、

ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＧＦＢＲ２のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４２８】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＧＦＢＲ２のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４２９】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４３０】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺

伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６Ｒのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４３１】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６Ｒのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４３２】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療の

ためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６Ｒのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４３３】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６Ｒのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４３４】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４３５】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治

療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＩＬ６ＳＴのエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４３６】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエク

ソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４３７】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４３８】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、

ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン１９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＩＬ６ＳＴのエクソン２０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４３９】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４４０】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では

、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４４１】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４４２】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺

伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４４３】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４４４】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４４５】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺

伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４４６】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４４７】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集シス

テムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４４８】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１Ｂのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４４９】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４５０】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集シ

ステムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４５１】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４５２】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のための

ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４５３】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ３のエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４５４】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４５５】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４５６】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３

を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４５７】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４５８】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ４のエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４５９】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４６０】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲ

ＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｈＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４６１】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｃＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４６２】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン

４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｅＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４６３】

いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン２を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン３を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン４を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン５を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン６を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン７を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン８を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン９を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１０を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＩＤＤの治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ｆＴＮＦＲＳＦ１１Ａのエクソン１１を標的化する１つ以上のｓｇＲＮＡを含む。

【０４６４】

ＶＩ．送達

Ａ．ウイルスベクター

一態様では、本開示は、１つ以上の組換えウイルス粒子を使用して、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１Ｒ２、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ１ＲＬ１、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせから選択される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムの送達方法を包含する。いくつかの実施形態では、より多くのウイルスベクターのうちの１つは、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レンチウイルス、及び単純ヘルペスウイルス－１から選択される組換えウイルスを含む。いくつかの実施形態では、より多くのウイルスベクターのうちの１つは、組換えアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む。いくつかの実施形態では、組換えＡＡＶは、血清型５（ＡＡＶ５）のものである。いくつかの実施形態では、組換えＡＡＶは、血清型６（ＡＡＶ６）のものである。いくつかの実施形態では、１つ以上のウイルスベクターは、Ｃａｓタンパク質をコードする、１つ以上の核酸のうちの第１の核酸を含む第１のウイルスベクターと、少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする、１つ以上の核酸のうちの第２の核酸を含

む第２のウイルスベクターと、を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のウイルスベクターは、単一の核酸を含むウイルスベクターを含み、単一の核酸は、Ｃａｓ９タンパク質及び少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする。

【０４６５】

１．アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）

核酸の送達に有用なウイルスベクターシステムは、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）である。アデノ随伴ウイルスは、アデノウイルス又はヘルペスウイルスなどの別のウイルスを、効率的な複製及び生産的なライフサイクルのためのヘルパーウイルスとして必要とする、天然型欠損ウイルスである。総説については、Ｍｕｚｙｃｚｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｔｏｐｉｃｓ ｉｎ Ｍｉｃｒｏ．ａｎｄ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５８：９７－１２９（１９９２）を参照されたい。アデノ随伴ウイルスはまた、そのＤＮＡを非分裂細胞に組み込み、高頻度の安定的組み込みを呈する少数のウイルスのうちの１つでもある（例えば、Ｆｌｏｔｔｅ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｒｅｓｐｉｒ．Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．７：３４９－３５６（１９９２）、Ｓａｍｕｌｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６３：３８２２－３８２８（１９８９）、及びＭｃＬａｕｇｈｌｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６２：１９６３－１９７３（１９８９）を参照されたい。わずか３００塩基対のＡＡＶを含有するベクターは、パッケージングされ得、組み込むことができる。外因性ＤＮＡに対する空間は、約４．５ｋｂに制限される。Ｔｒａｔｓｃｈｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．５：３２５１－３２６０（１９８５）で説明されるものなどのＡＡＶベクターが、ＤＮＡを細胞に導入するために使用され得る。様々な核酸が、ＡＡＶベクターを使用して異なる細胞型に導入されている（例えば、Ｈｅｒｍｏｎａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８１：６４６６－６４７０（１９８４）、Ｔｒａｔｓｃｈｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．４：２０７２－２０８１（１９８５）、Ｗｏｎｄｉｓｆｏｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．２：３２－３９（１９８８）、Ｔｒａｔｓｃｈｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．５１：６１１－６１９（１９８４）、及びＦｌｏｔｔｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６８：３７８１－３７９０（１９９３）を参照されたい。インビボでより高度に安定及び有効であり、容易に産生され、ＦＤＡによって承認され、かつ複数の臨床試験で試験されたアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターにパッケージングされ得るＳｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ（ＳａＣａｓ９）及び他のより小さいＣａｓ９酵素の識別は、治療用遺伝子編集のための新たな道を開く。

【０４６６】

特定の実施形態によると、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１Ｒ２、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ１ＲＬ１、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせから選択される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、組換えＡＡＶベクターを更に含む。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、核酸によってコードされ、核酸は、組換えＡＡＶゲノムである。いくつかの実施形態では、ＡＡＶベクターは、ＡＡＶ１ベクター、ＡＡＶ２ベクター、ＡＡＶ３ベクター、ＡＡＶ４ベクター、ＡＡＶ５ベクター、ＡＡＶ６ベクター、ＡＡＶ７ベクター、ＡＡＶ８ベクター、ＡＡＶ９ベクター、及びＡＡＶ１０ベクターから選択される。

【０４６７】

いくつかの態様では、ＡＡＶベクターは、ＡＡＶ１、ＡＡＶ１（Ｙ７０５＋７３１Ｆ＋Ｔ４９２Ｖ）、ＡＡＶ２（Ｙ４４４＋５００＋７３０Ｆ＋Ｔ４９１Ｖ）、ＡＡＶ３（Ｙ７０５＋７３１Ｆ）、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ５（Ｙ４３６＋６９３＋７１９Ｆ）、ＡＡＶ６、ＡＡＶ６（ＶＰ３バリアントＹ７０５Ｆ／Ｙ７３１Ｆ／Ｔ４９２Ｖ）、ＡＡＶ－７ｍ８、ＡＡＶ８、ＡＡＶ８（Ｙ７３３Ｆ）、ＡＡＶ９、ＡＡＶ９（ＶＰ３バリアントＹ７３１Ｆ）、ＡＡＶ１０（Ｙ７３３Ｆ）、ＡＡＶ－ＳｈＨ１０、及びＡＡＶ－ＤＪ／８からなる群から選択される血清型を含む。いくつかの態様では、ＡＡＶベクターが、ＡＡＶ１、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ６（Ｙ７０５Ｆ／Ｙ７３１Ｆ／Ｔ４９２Ｖ）、ＡＡＶ８

、ＡＡＶ９、及びＡＡＶ９（Ｙ７３１Ｆ）からなる群から選択される血清型を含む。

【０４６８】

いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせから選択される遺伝子を標的化するための１つ以上のＬＮＰを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムの使用は、治療的である。

【０４６９】

一態様では、ＴＧＦＢＲ１及び／又はＴＧＦＢＲ２を標的化するための１つ以上のＡＡＶベクターを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムの使用は、治療的である。いくつかの実施形態では、システムの使用は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、ロイス・ディーツ症候群、骨関節炎、マルファン症候群、大動脈瘤（例えば、家族性胸部３大動脈瘤）、頭蓋顔面異常、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、膵がん、多発性自然治癒性扁平上皮腫（ファーガソン・スミス病）、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん（リンチ症候群）、転移性結腸直腸がん、骨新生物、退形成がん、紡錘細胞がん、肺新生物、脳新生物、及びそれらの組み合わせを含む、新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０４７０】

いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１及び／又はＩＬ１ＲＡＰを標的化するための１つ以上のＡＡＶベクターを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、治療的である。いくつかの実施形態では、システムの使用は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、免疫介在性関節炎又は多発性関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、急性又は慢性炎症性滑膜炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫）、白血病、甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、心筋梗塞、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾

患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０４７１】

２．レンチウイルス

いくつかの態様では、ウイルスベクターは、レンチウイルスである。一態様では、レンチウイルスは、ヒト免疫不全－１（ＨＩＶ－１）、ヒト免疫不全－２（ＨＩＶ－２）、サル免疫不全ウイルス（ＳＩＶ）、ネコ免疫不全ウイルス（ＦＩＶ）、ウシ免疫不全ウイルス（ＢＩＶ）、ジャンブラナ病ウイルス（ＪＤＶ）、ウマ感染性貧血ウイルス（ＥＩＡＶ）、及びヤギ関節炎脳炎ウイルス（ＣＡＥＶ）からなる群から選択される。

【０４７２】

レンチウイルス形質導入システムは、当技術分野で公知であり、例えば、Ｌｅｖｉｎｅ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．２００６，１０３，１７３７２－７７、Ｚｕｆｆｅｒｅｙ，ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１９９７，１５，８７１－７５、Ｄｕｌｌ，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌｏｇｙ　１９９８，７２，８４６３－７１、及び米国特許第６，６２７，４４２号に説明され、これらの各々の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０４７３】

一態様では、ＴＧＦＢＲ１及び／又はＴＧＦＢＲ２を標的化するための１つ以上のレンチウイルスベクターを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムの使用は、治療的である。いくつかの実施形態では、システムの使用は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、線維症及び／若しくは瘢痕化、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、ロイス・ディーツ症候群、骨関節炎、マルファン症候群、大動脈瘤（例えば、家族性胸部３大動脈瘤）、頭蓋顔面異常、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、膵がん、多発性自然治癒性扁平上皮腫（ファーガソン・スミス病）、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん（リンチ症候群）、転移性結腸直腸がん、骨新生物、退形成がん、紡錘細胞がん、肺新生物、脳新生物、及びそれらの組み合わせを含む、新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０４７４】

いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１及び／又はＩＬ１ＲＡＰを標的化するための１つ以上のレンチウイルスベクターを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、治療的である。いくつかの実施形態では、システムの使用は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、線維症及び／若しくは瘢痕化、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫）、白血病、甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周

期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、心筋梗塞、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０４７５】

Ｂ．脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ナノ粒子によって送達される。いかなる特定の理論によっても束縛されることを望むものではないが、ある特定の実施形態では、核酸は、ナノ粒子中に存在するとき、ヌクレアーゼによる分解に対して水溶液中で耐性がある。他の実施形態では、タンパク質は、プロテアーゼ分解から保護される。いくつかの実施形態では、ナノ粒子によって封入されたタンパク質及び核酸は、細胞原形質膜を貫通することができる。

【０４７６】

核酸を含む脂質ナノ粒子及びその調製方法は、少なくともＷＯ２０１７／０１９９３５、ＷＯ２０１７／０４９０７４、ＷＯ２０１７／２０１３４６、ＷＯ２０１７／２１８７０４、ＷＯ２０１８／００６０５２、ＷＯ２０１８／０１３５２５、ＷＯ２０１８／０８９５４０、ＷＯ２０１８／１１９１１５、ＷＯ２０１８／１２６０８４、ＷＯ２０１８／１５７００９、ＷＯ２０１８／１７０３３６、ＷＯ２０１８／２２２８９０、ＷＯ２０１９／０４６８０９、ＷＯ２０１９／０８９８２８、ＷＯ２０２０／０６１２８４、ＷＯ２０２０／０６１３１７、ＷＯ２０２０／０８１９３８、ＷＯ２０２０／０９７５１１、ＷＯ２０２０／０９７５２０、ＷＯ２０２０／０９７５４０、ＷＯ２０２０／０９７５４８、ＷＯ２０２０／２１４９４６、ＷＯ２０２０／２１９９４１、ＷＯ２０２０／２３２２７６、ＷＯ２０２０／２２７６１５、ＷＯ２０２０／０６１２９５、ＷＯ２０２１／００７２７８、ＷＯ２０２１／０１６４３０、ＷＯ２０２１／０２１９８８、欧州特許第２９７２３６０号、ＵＳ２０２０／０１５５６９１、ＵＳ２０２０／０２３７６７１、米国特許第８，０５８，０６９号、同第８，４９２，３５９号、同第８，８２２，６６８号、同第９，３６４，４３５号、同第９，４０４，１２７号、同第９，５０４，６５１号、同第９，５９３，０７７号、同第９，７３８，５９３号、同第９，８６８，６９１号、同第９，８６８，６９２号、同第９，９５０，０６８号、同第１０，１３８，２１３号、同第１０，１６６，２９８号、同第１０，２２１，１２７号、同第１０，２３８，７５４号、同第１０，２６６，４８５号、同第１０，３８３，９５２号、同第１０，７３０，９２４号、同第１０，７６６，８５２号、同第１１，０７９，３７９号、同第１１，１４１，３７８号、及び同第１１，２４６，９３３号に開示されており、これらは、全ての目的で参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０４７７】

脂質ナノ粒子組成物

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の最大寸法は、例えば、動的光散乱（ＤＬＳ）、透過型電子顕微鏡法、走査電子顕微鏡法、又は別の方法によって測定された場合、１マイクロメートル以下（例えば、１マイクロメートル、９００ｎｍ、８００ｎｍ、７００ｎｍ、６００ｎｍ、５００ｎｍ、４００ｎｍ、３００ｎｍ、２００ｎｍ、１７５ｎｍ、１

５０ｎｍ、１２５ｎｍ、１００ｎｍ、７５ｎｍ、５０ｎｍ、又はそれ未満）である。ナノ粒子組成物は、例えば、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、リポソーム、脂質小胞、及びリポプレックスを含む。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、１つ以上の脂質二重層を含む小胞である。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物は、水性区画によって分離された２つ以上の同心円二重層を含む。脂質二重層は、互いに官能化及び／又は架橋されてもよい。脂質二重層は、１つ以上のリガンド、タンパク質、又はチャネルを含んでもよい。様々な実施形態では、本明細書に記載される脂質ナノ粒子は、約３０ｎｍ～約１５０ｎｍ、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍ、約５０ｎｍ～約１５０ｎｍ、約６０ｎｍ～約１３０ｎｍ、約７０ｎｍ～約１１０ｎｍ、約７０ｎｍ～約１００ｎｍ、約８０ｎｍ～約１００ｎｍ、約９０ｎｍ～約１００ｎｍ、約７０ｎｍ～約９０ｎｍ、約８０ｎｍ～約９０ｎｍ、約７０ｎｍ～約８０ｎｍ、又は約３０ｎｍ、３５ｎｍ、４０ｎｍ、４５ｎｍ、５０ｎｍ、５５ｎｍ、６０ｎｍ、６５ｎｍ、７０ｎｍ、７５ｎｍ、８０ｎｍ、８５ｎｍ、９０ｎｍ、９５ｎｍ、１００ｎｍ、１０５ｎｍ、１１０ｎｍ、１１５ｎｍ、１２０ｎｍ、１２５ｎｍ、１３０ｎｍ、１３５ｎｍ、１４０ｎｍ、１４５ｎｍ、若しくは１５０ｎｍの平均直径を有し、実質的に非毒性である。

【０４７８】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される脂質ナノ粒子は、脂質構成成分、及び（任意選択で）構造的構成成分を含む、１つ以上の構成成分を含む。脂質構成成分は、イオン性脂質及び／又はカチオン性脂質（すなわち、生理学的ｐＨで正又は部分的正電荷を有し得る脂質）、中性脂質（例えば、リン脂質、又はスフィンゴ脂質）、及びポリマーコンジュゲート脂質（例えば、ＰＥＧ化脂質）から選択される脂質を含む。いくつかの実施形態では、脂質構成成分は、単一のイオン性脂質を含む。他の実施形態では、脂質構成成分は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、又は２０個のイオン性脂質を含む。いくつかの実施形態では、脂質構成成分は、単一の中性脂質を含む。他の実施形態では、脂質構成成分は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、又は２０個の中性脂質を含む。いくつかの実施形態では、脂質構成成分は、単一のポリマーコンジュゲート脂質を含む。他の実施形態では、脂質構成成分は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、又は２０個のポリマーコンジュゲート脂質を含む。いくつかの実施形態では、構造的構成成分は、単一の構造脂質を含む。他の実施形態では、構造的構成成分は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、又は２０個の構造脂質を含む。いくつかの実施形態では、脂質構成成分は、少なくとも１つのカチオン性脂質、少なくとも１つの中性脂質、及び少なくとも１つのポリマーコンジュゲート脂質を含む。本開示は、脂質構成成分が前述の成分の任意の組み合わせを含み得ることを企図する。

【０４７９】

イオン性／カチオン性脂質

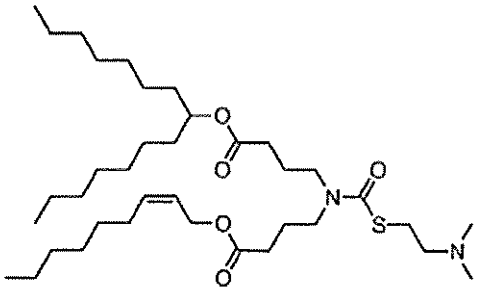
いくつかの実施形態では、脂質構成成分は、イオン性脂質を含む。いくつかの実施形態では、イオン性脂質は、アニオン性である。他の実施形態では、イオン性脂質は、カチオン性脂質である。いくつかの実施形態では、脂質構成成分は、これらに限定されないが、３－（ジドデシルアミノ）－Ｎ１，Ｎ１，４－トリドデシル－１－ピペラジンエタンアミン（ＫＬ１０）、Ｎ１－［２－（ジドデシルアミノ）エチル］－Ｎ１，Ｎ４，Ｎ４－トリドデシル－１，４－ピペラジンジエタンアミン（ＫＬ２２）、１４，２５－ジトリデシル－１５，１８，２１，２４－テトラアザ－オクタトリアコンタン（ＫＬ２５）、１，２－ジリノレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）、ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－（２－ジメチルアミノエチル）－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、１，２－ジオレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＯＤＭＡ）、２－（｛８－［（３．ベータ．）－コレスト－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－－オクタデカ－９，１２－ジエン－

１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ）、（２Ｒ）－２－（｛８－［（３．ベータ．）－コレスト－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ－，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ（２Ｒ））、（２Ｓ）－２－（｛８－［（３．ベータ）－コレスト－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ－，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ（２Ｓ））、環状アミン基を含む脂質、及びそれらの混合物からなる群から選択されるカチオン性脂質を含む、カチオン性脂質を含む。

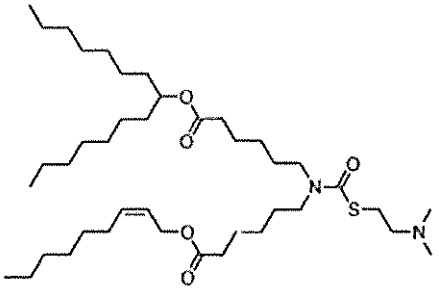
【０４８０】

カチオン性脂質の非網羅的及び非限定的な例としては、以下が挙げられる。

【化１】

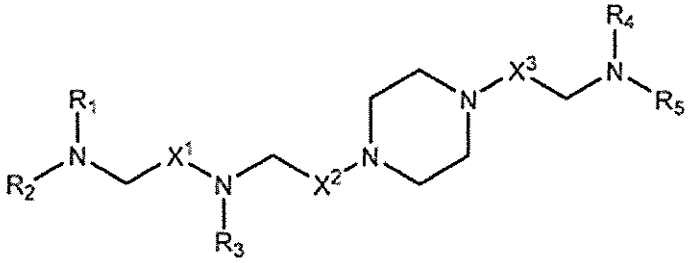


ATX-0081

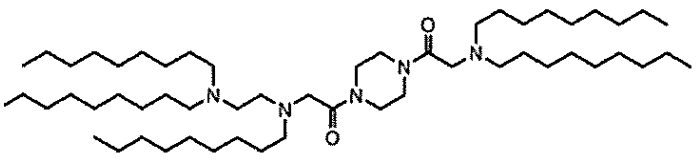


ATX-0095

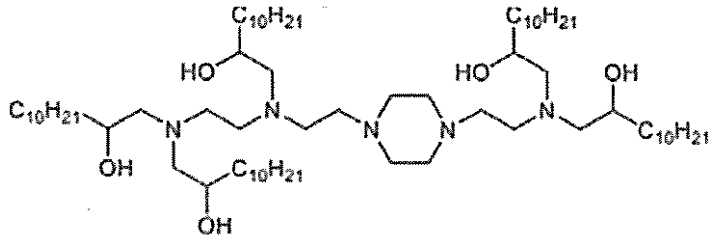
【化２】



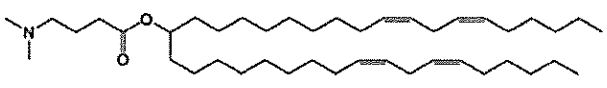
【化３】



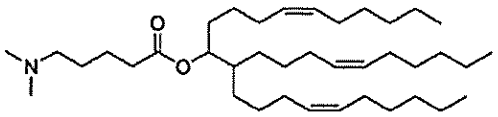
【化４】

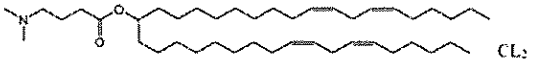


【化５】

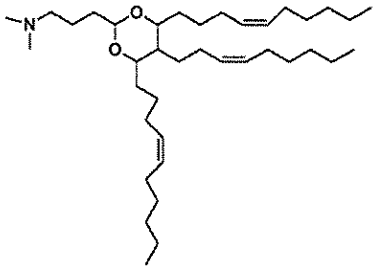


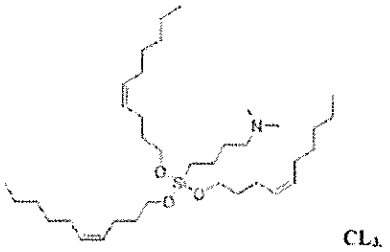
MC3





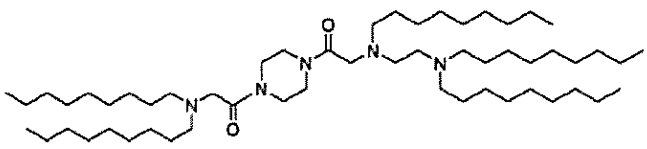
Genevant CL_1



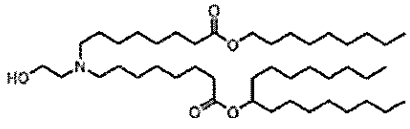


CL_3

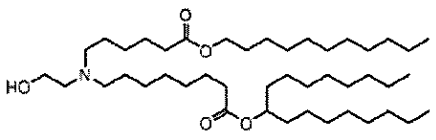
【化６】



化合物(A)、

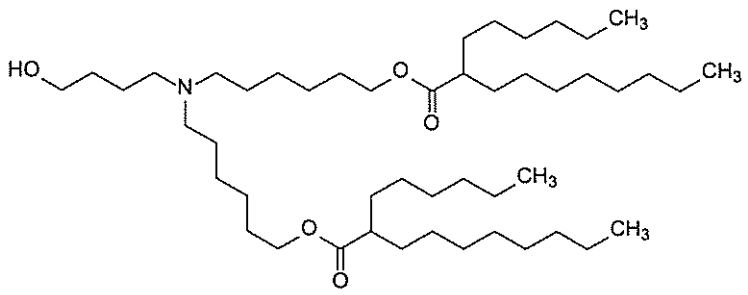


Moderna 脂質 5

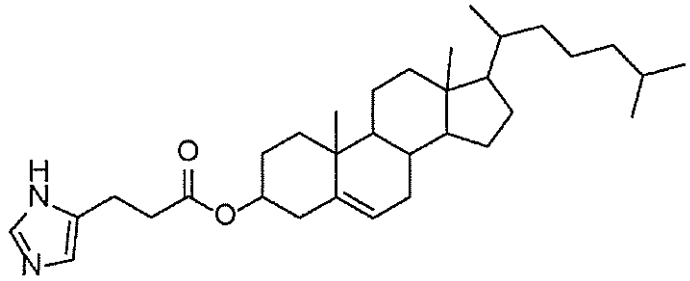


Moderna 脂質 H

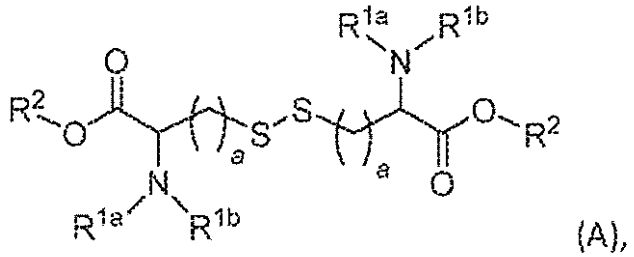
【化７】



【化８】

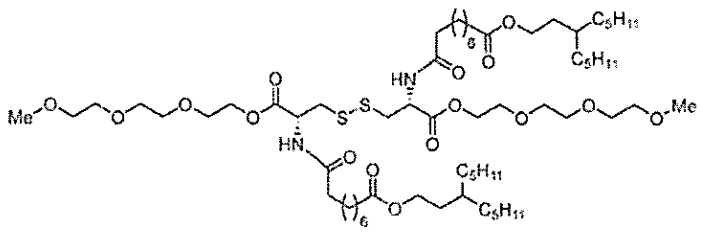


【化９】

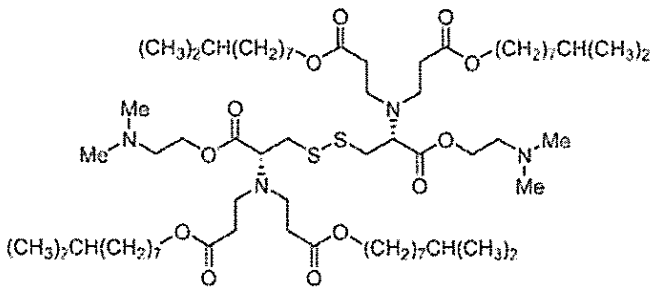


(A),

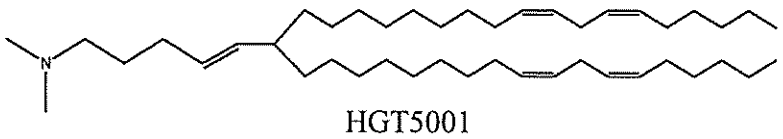
【化１０】



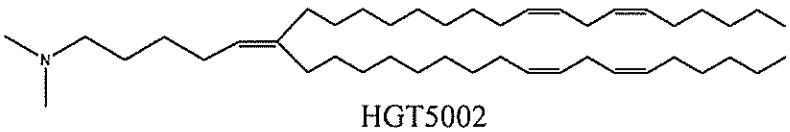
【化１１】



【化１２】

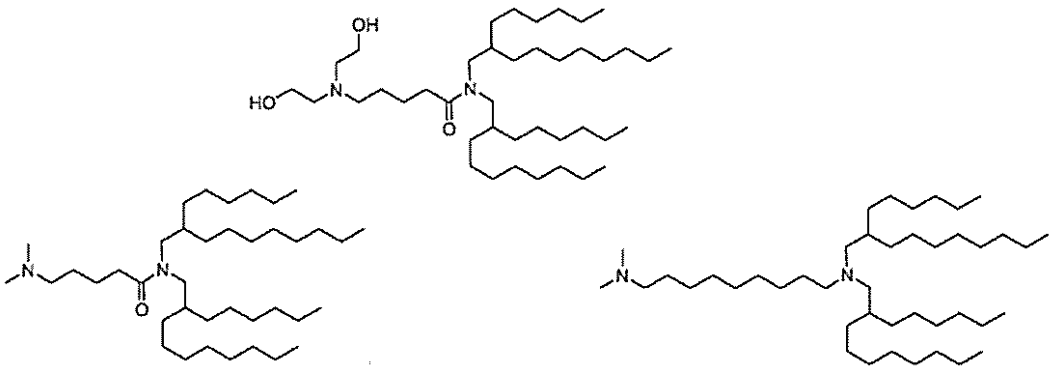


HGT5001

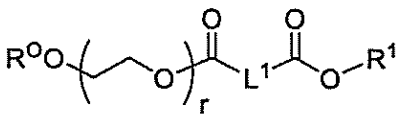


HGT5002

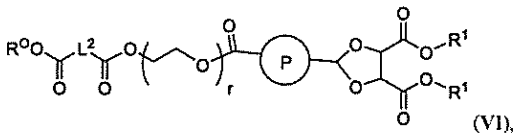
【化１３】



【化１４】

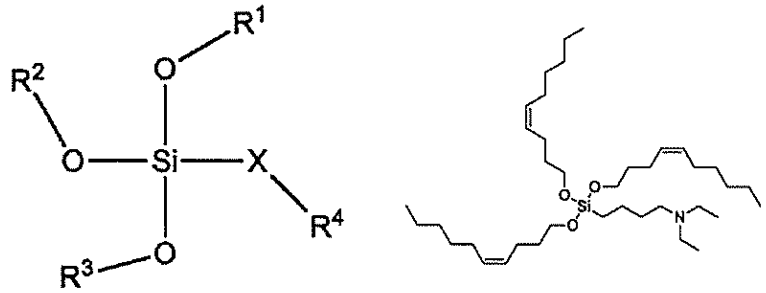


(I),

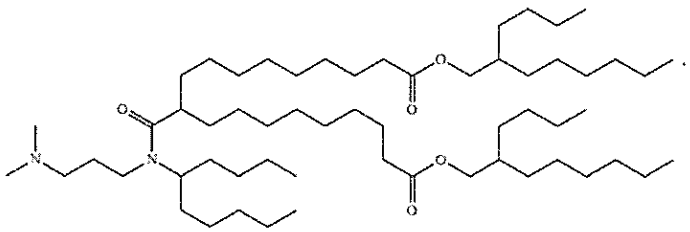


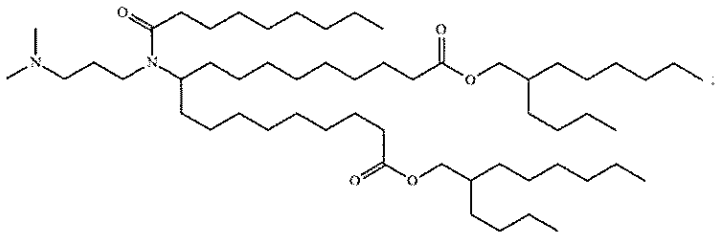
(VI),

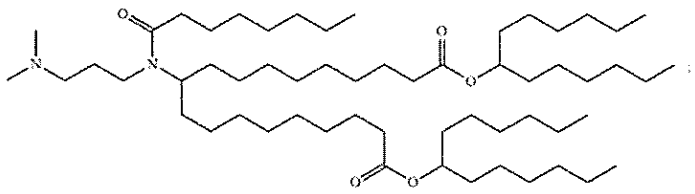
【化１５】

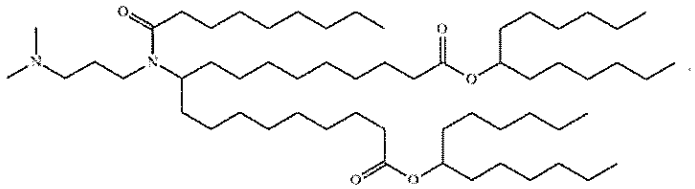


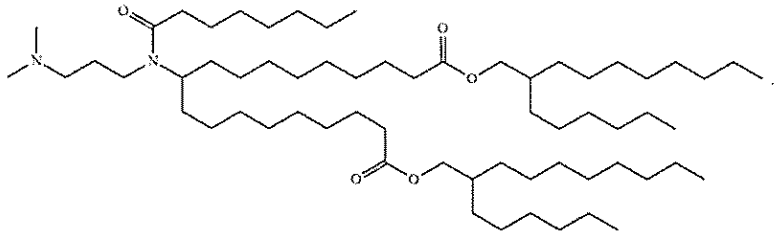
【化１６】











【０４８１】

中性脂質／リン脂質

いくつかの実施形態では、脂質構成成分は、これらに限定されないが、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＬＰＣ）、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＭＰＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＯＰＣ）、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＰＰＣ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）、１，２－ジウンデカノイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＵＰＣ）、１－パルミトイル－２－オレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＰＯＰＣ）、１，２－ジ－Ｏ－オクタデセニル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（１８：０のジエー

テルＰＣ）、１－オレオイル－２－コレステリルヘミスクシノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＯＣｈｅｍｓＰＣ）、１－ヘキサデシル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（Ｃ１６　Ｌｙｓｏ　ＰＣ）、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、１，２－ジフィタノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＭＥ　１６．０　ＰＥ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）ナトリウム塩（ＤＯＰＧ）、スフィンゴミエリン（ＳＭ）、及びそれらの混合物を含む中性脂質を更に含む。

【０４８２】

ポリマーコンジュゲート脂質

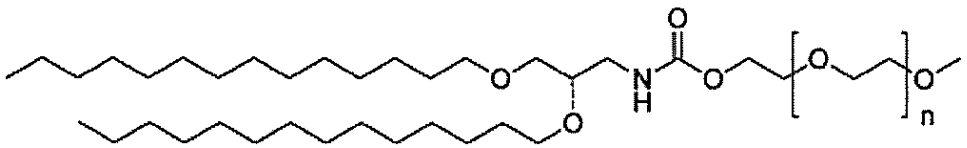
いくつかの実施形態では、脂質構成成分は、これらに限定されないが、ＰＥＧ修飾ホスファチジルエタノールアミン、ＰＥＧ修飾ホスファチジン酸、ＰＥＧ修飾セラミド、ＰＥＧ修飾ジアルキルアミン、ＰＥＧ修飾ジアシルグリセロール、ＰＥＧ修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物からなる群から選択されるＰＥＧ化脂質を含む、ポリマーコンジュゲート脂質を更に含む。例えば、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ－ｃ－ＤＯＭＧ、ＰＥＧ－ＤＭＧ、ＰＥＧ$_{2000}$－ｃ－ＤＭＧ、ＰＥＧ－ＤＬＰＥ、ＰＥＧ－ＤＭＰＥ、ＰＥＧ－ＤＰＰＣ、ＰＥＧ－ＤＭＡ、又はＰＥＧ－ＤＳＰＥ脂質であってもよい。

【０４８３】

ＰＥＧ脂質の非網羅的及び非限定的な例としては、以下が挙げられる。

【０４８４】

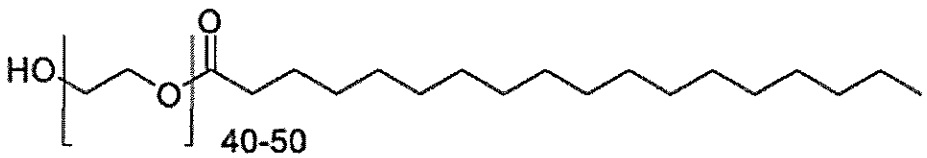
【化１７】



【０４８５】

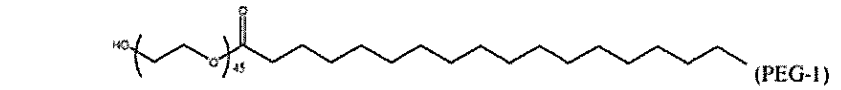
ＰＥＧ－Ｃ－ＤＭＡ

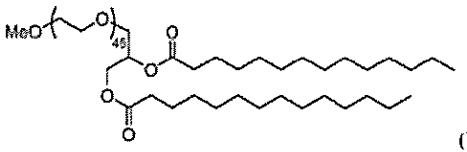
【化１８】

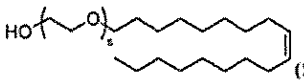


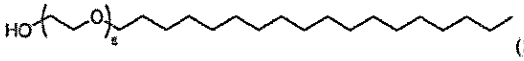
ステアリン酸 PEG(化合物(I))

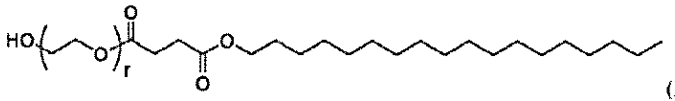
【化１９】

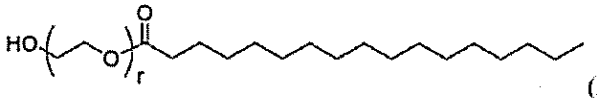

(PEG-1)

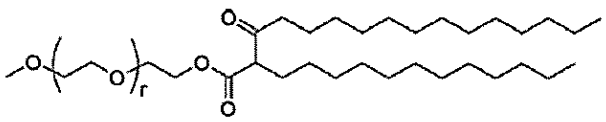

(PEG-2)


(S-1b),

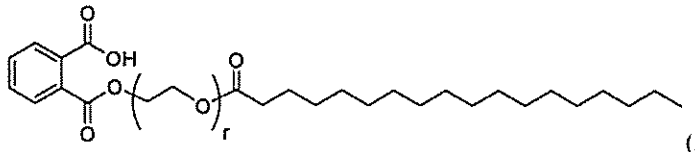

(S-1a),

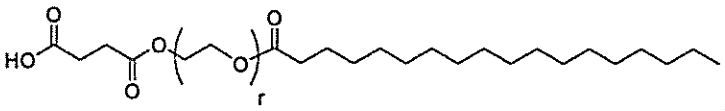

(L1),

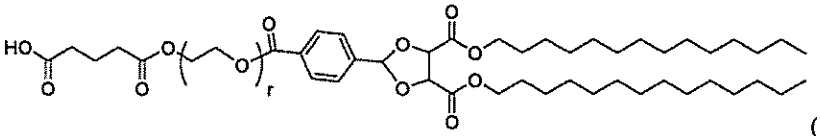

(L16),


(L20),

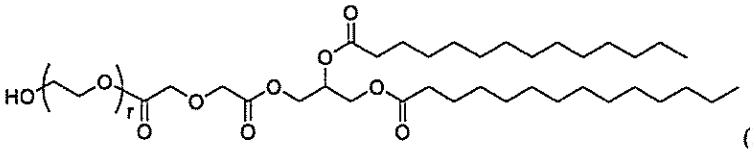
【化２０】


(L35),

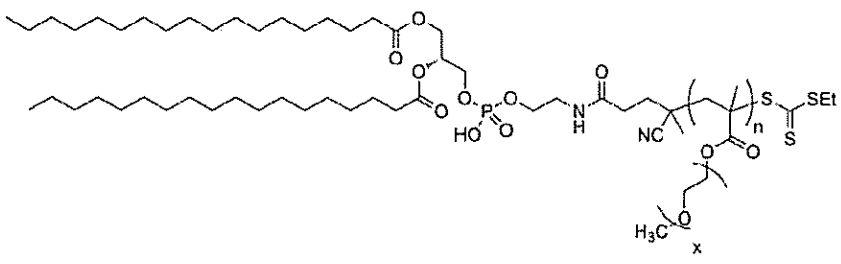

(L36),


(L38),

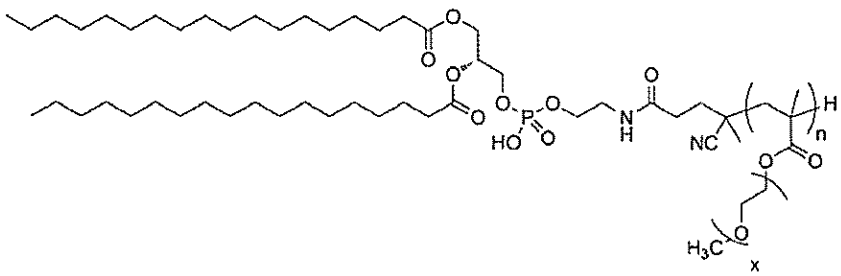
【化２１】


(L24),

【化２２】



(IIa),



(IIb),

【０４８６】

構造脂質／ステロール

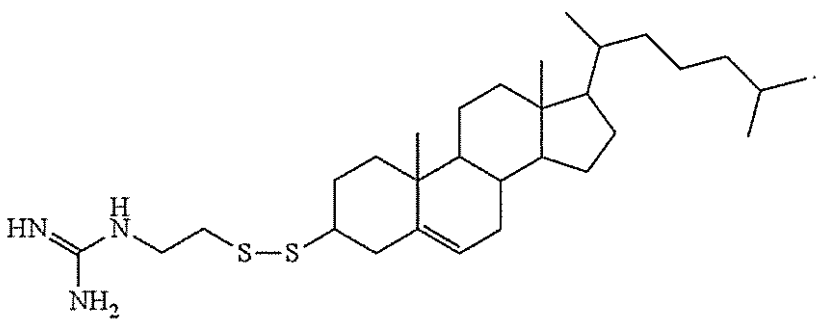
いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、構造的構成成分を更に含む。概して、Ｐａｔｅｌ，Ｓ．，ｅｔ　ａｌ．（２０２０）．Ｎａｔｕｒｅ　Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ，１１（１），１－１３を参照されたい。いくつかの実施形態では、構造的構成成分は、これらに限定されないが、コレステロール、フェコステロール、スチグマステロール、スチグマスタノール、シトステロール、β－シトステロール、ルペオール、ベツリン、ウルソール酸、オレアノール酸、カンペステロール、フコステロール、ブラシカステロール、エルゴステロール、９，１１－デヒドロエルゴステロール、トマチジン、トマチン、α－トコフェロール、及びそれらの混合物からなる群から選択されるステロールを含む、ステロールを含む。他の実施形態では、構造脂質は、コレステロール及びコルチコステロイド（例えば、プレドニゾロン、デキサメタゾン、プレドニゾン、及びヒドロコルチゾン）、又はそれらの組み合わせを含む。

【０４８７】

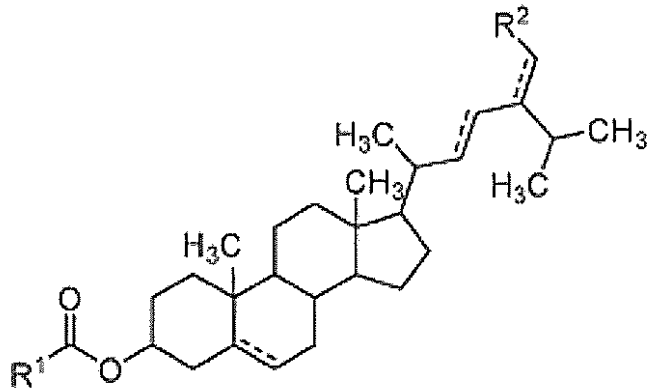
構造脂質の非網羅的及び非限定的な例としては、以下が挙げられる。

【化２３】

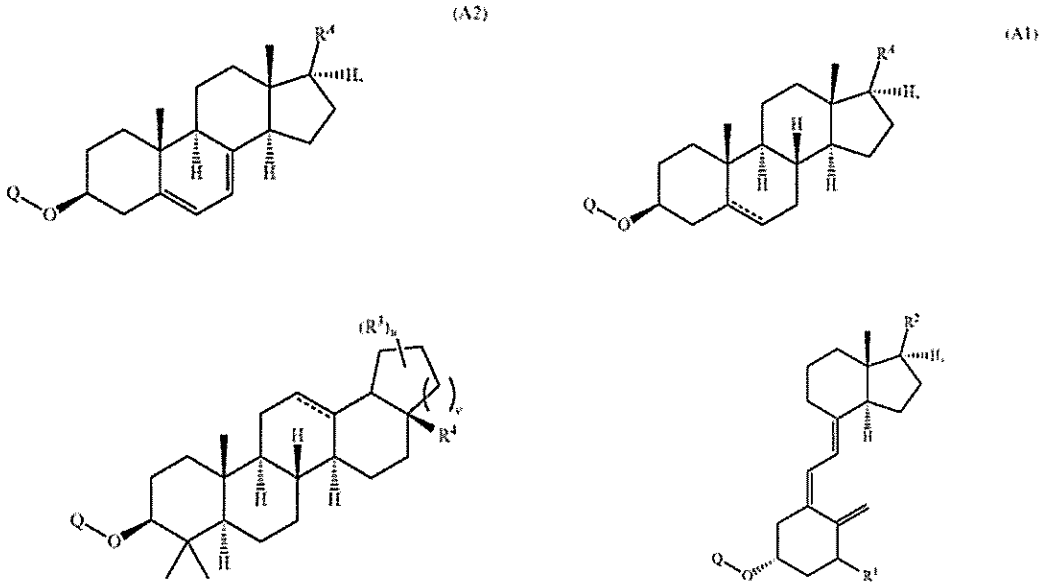
(HGT4002)



【化２４】



【化２５】



【０４８８】

製剤

ナノ粒子組成物は、脂質構成成分、並びに治療薬及び／又は予防薬などの１つ以上の追加の構成成分を含み得る。ナノ粒子組成物は、１つ以上の特定の用途又は標的のために設計され得る。ナノ粒子組成物の要素は、特定の用途又は標的に基づいて、及び／又は１つ以上の要素の有効性、毒性、費用、使用の容易さ、可用性、若しくは他の特徴に基づいて選択され得る。同様に、ナノ粒子組成物の特定の製剤は、例えば、特定の要素の組み合わせの有効性及び毒性に従って、特定の用途又は標的のために選択され得る。

【０４８９】

ナノ粒子組成物の脂質構成成分は、例えば、カチオン性脂質、リン脂質（不飽和脂質、例えば、ＤＯＰＥ又はＤＳＰＣなど）、ＰＥＧ脂質、及び構造脂質を含み得る。脂質構成成分の要素は、特定の画分で提供されてもよい。

【０４９０】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質構成成分は、イオン性脂質、リン脂質、ＰＥＧ脂質、及び構造脂質を含む。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質構成成分は、総ｍｏｌ％が１００％を超えないことを条件として、約３０ｍｏｌ％～約６０

ｍｏｌ％のイオン性脂質、約０ｍｏｌ％～約３０ｍｏｌ％のリン脂質、約０ｍｏｌ％～約１０ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質、及び約１７．５ｍｏｌ％～約５０ｍｏｌ％の構造脂質を含む。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質構成成分は、約３５ｍｏｌ％～約５５ｍｏｌ％のイオン性脂質の化合物、約５ｍｏｌ％～約２５ｍｏｌ％のリン脂質、約０ｍｏｌ％～約１０ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質、及び約３０ｍｏｌ％～約４０ｍｏｌ％の構造脂質を含む。特定の実施形態では、脂質構成成分は、約５０ｍｏｌ％の当該化合物、約１０ｍｏｌ％のリン脂質、約３８．５ｍｏｌ％の構造脂質、及び約１．５ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質を含む。別の実施形態では、脂質構成成分は、約４０ｍｏｌ％の当該化合物、約２０ｍｏｌ％のリン脂質、約３８．５ｍｏｌ％の構造脂質、及び約１．５ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質を含む。いくつかの実施形態では、リン脂質は、ＤＯＰＥ又はＤＳＰＣであってもよい。他の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ－ＤＭＧであってもよく、かつ／又は構造脂質は、コレステロールであってもよい。

【０４９１】

いくつかの実施形態では、イオン性脂質は、約２０～約６０ｍｏｌ％の脂質構成成分を含む。他の実施形態では、イオン性脂質は、約３５～約５５ｍｏｌ％の脂質構成成分を含む。様々な実施形態では、イオン性脂質は、約２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、５０、５５、又は６０ｍｏｌ％の脂質構成成分を含む。

【０４９２】

いくつかの実施形態では、中性脂質は、約０～約３０ｍｏｌ％の脂質構成成分を含む。他の実施形態では、中性脂質は、約５～約２５ｍｏｌ％の脂質構成成分を含む。様々な実施形態では、中性脂質は、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、又は３０ｍｏｌ％の脂質構成成分を含む。

【０４９３】

いくつかの実施形態では、ポリマーコンジュゲート脂質は、約０～約１５ｍｏｌ％の脂質構成成分を含む。他の実施形態では、ポリマーコンジュゲート脂質は、約０．５～約１０ｍｏｌ％の脂質構成成分を含む。様々な実施形態では、ポリマーコンジュゲート脂質は、約０．５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、８．５　９、９．５、１０、又は１５ｍｏｌ％の脂質構成成分を含む。

【０４９４】

いくつかの実施形態では、構造的構成成分は、約１７．５ｍｏｌ％～約５０ｍｏｌ％の脂質構成成分を含む。他の実施形態では、構造的構成成分は、約３０～約４０ｍｏｌ％の脂質構成成分を含む。様々な実施形態では、構造的構成成分は、約１７．５、２０、２２．５、２５、２７．５、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、又は５０ｍｏｌ％の脂質構成成分を含む。

【０４９５】

代替的に、構造的構成成分は、脂質構成成分に対する比として表され得る。いくつかの実施形態では、構造的構成成分は、脂質構成成分（ステロール：脂質）と約１：１の比率である。他の実施形態では、構造的構成成分は、脂質構成成分（ステロール：脂質）と約１：５の比率である。様々な実施形態では、構造的構成成分は、脂質構成成分（ステロール：脂質）と約１：１、１：２、１：３、１：４、１：５、１：６、１：７、１：８、１：９、１：１０、１：１５、１：２０、又は１：２５の比率である。

【０４９６】

ナノ粒子組成物は、１つ以上の特定の用途又は標的のために設計され得る。例えば、ナノ粒子組成物は、哺乳動物の体内の特定の細胞、組織、器官、若しくは系又はその群にＲＮＡなどの治療薬及び／又は予防薬を送達するように設計され得る。ナノ粒子組成物の生理化学的特性は、特定の身体標的に対する選択性を増加させるために変更され得る。例え

ば、粒子サイズは、異なる器官の開窓サイズに基づいて調整され得る。ナノ粒子組成物に含まれる治療薬及び／又は予防薬はまた、所望の送達標的に基づいて選択され得る。例えば、治療薬及び／又は予防薬は、特定の適応症、状態、疾患、若しくは障害に対して、及び／又は特定の細胞、組織、器官、若しくは系又はそれらの群への送達（例えば、局所的又は特異的送達）に対して選択され得る。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物は、細胞内で翻訳されて、目的のポリペプチドを産生することができる目的のポリペプチドをコードするｍＲＮＡを含み得る。こうした組成物は、特定の器官に特異的に送達されるように設計され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、哺乳動物関節に特異的に送達されるように設計され得る。

【０４９７】

ナノ粒子組成物中の治療薬及び／又は予防薬の量は、ナノ粒子組成物のサイズ、組成物、所望の標的及び／若しくは用途、又は他の特性、並びに治療薬及び／又は予防薬の特性に依存し得る。例えば、ナノ粒子組成物に有用なＲＮＡの量は、ＲＮＡのサイズ、配列、及び他の特性に依存し得る。ナノ粒子組成物中の治療薬及び／又は予防薬並びに他の要素（例えば、脂質）の相対量もまた変化し得る。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物中の脂質構成成分対治療薬及び／又は予防薬の重量／重量比は、約５：１～約６０：１、例えば、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１、１１：１、１２：１、１３：１、１４：１、１５：１、１６：１、１７：１、１８：１、１９：１、２０：１、２５：１、３０：１、３５：１、４０：１、４５：１、５０：１、及び６０：１であってもよい。例えば、脂質構成成分対治療薬及び／又は予防薬の重量／重量比は、約１０：１～約４０：１であってもよい。ある特定の実施形態では、重量／重量比は、約２０：１である。ナノ粒子組成物中の治療薬及び／又は予防薬の量は、例えば、吸収分光法（例えば、紫外線可視分光法）を使用して測定され得る。

【０４９８】

いくつかの実施形態では、治療薬及び／又は予防薬は、核酸構成成分を含む。いくつかの実施形態では、核酸構成成分は、これらに限定されないが、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、ＣＲＩＳＰＲ　ＲＮＡ（ｃｒＲＮＡ）、ｔｒａｃｒＲＮＡ、一本鎖ＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）、短干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）、及びそれらの混合物からなる群から選択されるＲＮＡを含む、ＲＮＡを含む。他の実施形態では、核酸構成成分は、これらに限定されないが、直鎖ＤＮＡ、プラスミドＤＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、及びそれらの混合物からなる群から選択されるＤＮＡを含む、ＤＮＡを含む。

【０４９９】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、１つ以上のＲＮＡを含み、１つ以上のＲＮＡ、脂質、及びその量は、特定のＮ：Ｐ比を提供するように選択され得る。組成物のＮ：Ｐ比は、１つ以上の脂質中の窒素原子対ＲＮＡ中のリン酸基の数のモル比を指す。一般に、より低いＮ：Ｐ比が好ましい。１つ以上のＲＮＡ、脂質、及びその量は、約２：１～約３０：１、例えば、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１、１２：１、１４：１、１６：１、１８：１、２０：１、２２：１、２４：１、２６：１、２８：１、又は３０：１のＮ：Ｐ比を提供するように選択され得る。ある特定の実施形態では、Ｎ：Ｐ比は、約２：１～約８：１であってもよい。他の実施形態では、Ｎ：Ｐ比は、約５：１～約８：１である。例えば、Ｎ：Ｐ比は、約５．０：１、約５．５：１、約５．６７：１、約６．０：１、約６．５：１、又は約７．０：１であってもよい。例えば、Ｎ：Ｐ比は、約５．６７：１であってもよい。

【０５００】

いくつかの実施形態では、核酸構成成分は、修飾核酸からなる。例えば、ＲＮＡは、修飾ＲＮＡであってもよい。すなわち、ＲＮＡは、非天然型である１つ以上の核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド、又はリンカーを含み得る。「修飾」種はまた、本明細書では「改変」種と称され得る。種は、化学的、構造的、又は機能的に修飾又は改変されてもよい。例えば、修飾核酸塩基種は、天然型ではない１つ以上の置換を含み得る。

【０５０１】
ある特定の実施形態では、本開示は、背部又は脊椎の状態又は障害を治療するための方法を含む。他の実施形態では、本開示は、発病性障害を治療するための方法を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、局所痛覚、炎症、又は背部若しくは脊椎の状態若しくは障害に関連する形態学的変化の治療を必要とする対象において、治療を行う方法を含み、方法は、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）内に封入された、又は脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）に関連する治療有効量のＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ組成物を投与することを含み、組成物は、Ｃａｓ９タンパク質及び少なくとも１つのｓｇＲＮＡをコードする１つ以上の非天然型ポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、くも膜下腔内に投与される。他の実施形態では、ＬＮＰは、硬膜外投与される。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、椎間板周囲に投与される。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、椎骨周囲に投与される。
【０５０２】
物理的性質
ナノ粒子組成物の特性は、その構成成分に依存し得る。例えば、構造脂質としてコレステロールを含むナノ粒子組成物は、異なる構造脂質を含むナノ粒子組成物とは異なる特性を有し得る。同様に、ナノ粒子組成物の特性は、その構成成分の絶対量又は相対量に依存し得る。例えば、リン脂質のものより高いモル画分を含むナノ粒子組成物は、リン脂質のものより低いモル画分を含むナノ粒子組成物とは異なる特性を有し得る。特性はまた、ナノ粒子組成物の調製の方法及び条件に応じて変化し得る。
【０５０３】
ナノ粒子組成物は、様々な方法によって特徴付けられ得る。例えば、顕微鏡（例えば、透過型電子顕微鏡法又は走査電子顕微鏡法）を使用して、ナノ粒子組成物の形態学及びサイズ分布を調べてもよい。動的光散乱又は電位差測定（例えば、電位差測定滴定）を使用して、ゼータ電位を測定してもよい。動的光散乱を利用して、粒子サイズを決定してもよい。Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｎａｎｏ　ＺＳ（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｌｔｄ、Ｍａｌｖｅｒｎ，Ｗｏｒｃｅｓｔｅｒｓｈｉｒｅ，ＵＫ）などの機器も、粒子サイズ、多分散度指数、及びゼータ電位などのナノ粒子組成物の複数の特性を測定するために使用され得る。
【０５０４】
ナノ粒子組成物の平均サイズは、１０ｎｍ～１マイクロメートルであり得、例えば、動的光散乱（ＤＬＳ）によって測定される。例えば、平均サイズは、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍ、例えば、約４０ｎｍ、４５ｎｍ、５０ｎｍ、５５ｎｍ、６０ｎｍ、６５ｎｍ、７０ｎｍ、７５ｎｍ、８０ｎｍ、８５ｎｍ、９０ｎｍ、９５ｎｍ、１００ｎｍ、１０５ｎｍ、１１０ｎｍ、１１５ｎｍ、１２０ｎｍ、１２５ｎｍ、１３０ｎｍ、１３５ｎｍ、１４０ｎｍ、１４５ｎｍ、又は１５０ｎｍであり得る。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の平均サイズは、約５０ｎｍ～約１００ｎｍ、約５０ｎｍ～約９０ｎｍ、約５０ｎｍ～約８０ｎｍ、約５０ｎｍ～約７０ｎｍ、約５０ｎｍ～約６０ｎｍ、約６０ｎｍ～約１００ｎｍ、約６０ｎｍ～約９０ｎｍ、約６０ｎｍ～約８０ｎｍ、約６０ｎｍ～約７０ｎｍ、約７０ｎｍ～約１００ｎｍ、約７０ｎｍ～約９０ｎｍ、約７０ｎｍ～約８０ｎｍ、約８０ｎｍ～約１００ｎｍ、約８０ｎｍ～約９０ｎｍ、又は約９０ｎｍ～約１００ｎｍであり得る。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物の平均サイズは、約７０ｎｍ～約１００ｎｍであり得る。特定の実施形態では、平均サイズは、約８０ｎｍであり得る。他の実施形態では、平均サイズは、約１００ｎｍであり得る。
【０５０５】
ナノ粒子組成物は、比較的均質であり得る。多分散度指数を使用して、ナノ粒子組成物の均質性、例えば、ナノ粒子組成物の粒子サイズ分布を示してもよい。小さい（例えば、０．３未満）多分散指数は、概して、狭い粒子サイズ分布を示す。ナノ粒子組成物は、約０～約０．２５、例えば、０．０１、０．０２、０．０３、０．０４、０．０５、０．０６、０．０７、０．０８、０．０９、０．１０、０．１１、０．１２、０．１３、０．１４、０．１５、０．１６、０．１７、０．１８、０．１９、０．２０、０．２１、０．２

２、０．２３、０．２４、又は０．２５の多分散度指数を有し得る。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の多分散度指数は、約０．１０～約０．２０であってもよい。

【０５０６】

ナノ粒子組成物のゼータ電位は、組成物の電気動力学電位を示すために使用され得る。例えば、ゼータ電位は、ナノ粒子組成物の表面電荷を説明し得る。比較的低い電荷、正又は負のナノ粒子組成物は、より高電荷の種が望ましくないことに体内の細胞、組織、及び他の要素と相互作用し得るため、一般的に望ましい。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物のゼータ電位は、約－１０ｍＶ～約＋２０ｍＶ、約－１０ｍＶ～約＋１５ｍＶ、約－１０ｍＶ～約＋１０ｍＶ、約－１０ｍＶ～約＋５ｍＶ、約－１０ｍＶ～約０ｍＶ、約－１０ｍＶ～約－５ｍＶ、約－５ｍＶ～約＋２０ｍＶ、約－５ｍＶ～約＋１５ｍＶ、約－５ｍＶ～約＋１０ｍＶ、約－５ｍＶ～約＋５ｍＶ、約－５ｍＶ～約０ｍＶ、約０ｍＶ～約＋２０ｍＶ、約０ｍＶ～約＋１５ｍＶ、約０ｍＶ～約＋１０ｍＶ、約０ｍＶ～約＋５ｍＶ、約＋５ｍＶ～約＋２０ｍＶ、約＋５ｍＶ～約＋１５ｍＶ、又は約＋５ｍＶ～約＋１０ｍＶであり得る。

【０５０７】

治療薬及び／又は予防薬の封入の効率は、提供される初期量に対する、調製後にナノ粒子組成物に封入されるか、又はそうでなければナノ粒子組成物に関連付けられる治療薬及び／又は予防薬の量を記載する。封入効率は高いことが望ましい（例えば、１００％に近い）。封入効率は、例えば、ナノ粒子組成物を分解する前後のナノ粒子組成物を含む溶液中の治療薬及び／又は予防薬の量と、１つ以上の有機溶媒又は洗浄剤とを比較することによって測定され得る。蛍光を使用して、溶液中の遊離治療薬及び／又は予防薬（例えば、ＲＮＡ）の量を測定し得る。本明細書に記載されるナノ粒子組成物について、治療薬及び／又は予防薬の封入効率は、少なくとも５０％、例えば、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％であり得る。いくつかの実施形態では、封入効率は、少なくとも８０％であってもよい。ある特定の実施形態では、封入効率は、少なくとも９０％であってもよい。

【０５０８】

ナノ粒子組成物は、任意選択で、１つ以上のコーティングを含んでもよい。例えば、ナノ粒子組成物は、コーティングを有するカプセル、フィルム、又は錠剤で製剤化されてもよい。本明細書に記載される組成物を含むカプセル、フィルム、又は錠剤は、任意の有用なサイズ、引張強さ、硬度、又は密度を有してもよい。

【０５０９】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似又は同等の方法及び材料が、本開示の実施又は試験に使用され得るが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書に言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。加えて、材料、方法、及び実施例は例示に過ぎず、限定することを意図するものではない。

【０５１０】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、１つ以上のＲＮＡ含有組成物を含む。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、１つ以上のナノ粒子を更に含む。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のＲＮＡ含有組成物は、ガイドＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のＲＮＡ含有組成物は、ｍＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のＲＮＡ含有組成物は、ＲＮＰ（例えば、Ｃａｓ９及びガイドＲＮＡ）を含む。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のナノ粒子は、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）である。

【０５１１】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸、及び（ｉｉ）少なくとも１

つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸を集合的に封入する、１つ以上のＬＮＰを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のＬＮＰは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸を封入する第１の複数のＬＮＰと、少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸を封入する第２の複数のＬＮＰと、を含む。

【０５１２】

いくつかの実施形態では、１つ以上のＬＮＰは、３－（ジドデシルアミノ）－Ｎ１，Ｎ１，４－トリドデシル－１－ピペラジンエタンアミン（ＫＬ１０）、Ｎ１－［２－（ジドデシルアミノ）エチル］－Ｎ１，Ｎ４，Ｎ４－トリドデシル－１，４－ピペラジンジエタンアミン（ＫＬ２２）、１４，２５－ジトリデシル－１５，１８，２１，２４－テトラアザ－オクタトリアコンタン（ＫＬ２５）、１，２－ジリノレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）、ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－（２－ジメチルアミノエチル）－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、１，２－ジオレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＯＤＭＡ）、２－（｛８－［（３．ベータ．）－コレスト－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ）、（２Ｒ）－２－（｛８－［（３．ベータ．）－コレスト－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ－，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ（２Ｒ））、（２Ｓ）－２－（｛８－［（３．ベータ）－コレスト－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ－，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ（２Ｓ））、環状アミン基を含む脂質、及びそれらの混合物からなる群から選択される構成成分を含む。

【０５１３】

いくつかの実施形態では、１つ以上のＬＮＰは、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＬＰＣ）、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＭＰＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＯＰＣ）、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＰＰＣ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）、１，２－ジウンデカノイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＵＰＣ）、１－パルミトイル－２－オレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＰＯＰＣ）、１，２－ジ－Ｏ－オクタデセニル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（１８：０のジエーテルＰＣ）、１－オレオイル－２－コレステリルヘミスクシノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＯＣｈｅｍｓＰＣ）、１－ヘキサデシル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（Ｃ１６　Ｌｙｓｏ　ＰＣ）、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、１，２－ジフィタノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＭＥ　１６．０　ＰＥ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）ナトリウム塩（ＤＯＰＧ）、スフィンゴミエリン（ＳＭ）、及びそれらの混合物からなる群から選択される構成成分を含む。

【０５１４】
いくつかの実施形態では、１つ以上のＬＮＰは、ＰＥＧ修飾ホスファチジルエタノールアミン、ＰＥＧ修飾ホスファチジン酸、ＰＥＧ修飾セラミド、ＰＥＧ修飾ジアルキルアミン、ＰＥＧ修飾ジアシルグリセロール、ＰＥＧ修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物からなる群から選択される構成成分を含む。例えば、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ－ｃ－ＤＯＭＧ、ＰＥＧ－ＤＭＧ、ＰＥＧ－ＤＬＰＥ、ＰＥＧ－ＤＭＰＥ、ＰＥＧ－ＤＰＰＣ、ＰＥＧ－ＤＭＡ、ＰＥＧ－ＤＳＰＥ脂質、及びそれらの混合物であってもよい。
【０５１５】
いくつかの実施形態では、１つ以上のＬＮＰは、コレステロール、フェコステロール、スチグマステロール、スチグマスタノール、シトステロール、β－シトステロール、ルペオール、ベツリン、ウルソール酸、オレアノール酸、カンペステロール、フコステロール、ブラシカステロール、エルゴステロール、９，１１－デヒドロエルゴステロール、トマチジン、トマチン、α－トコフェロール、及びそれらの混合物からなる群から選択される構成成分を含む。
【０５１６】
いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせから選択される遺伝子を標的化するための１つ以上のＬＮＰを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムの使用は、治療的である。
【０５１７】
いくつかの態様では、ＴＧＦＢＲ１及び／又はＴＧＦＢＲ２を標的化するための１つ以上のＬＮＰを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムの使用は、治療的である。いくつかの実施形態では、システムの使用は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、ロイス・ディーツ症候群、骨関節炎、マルファン症候群、大動脈瘤（例えば、家族性胸部３大動脈瘤）、頭蓋顔面異常、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、膵がん、多発性自然治癒性扁平上皮腫（ファーガソン・スミス病）、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん（リンチ症候群）、転移性結腸直腸がん、骨新生物、退形成がん、紡錘細胞がん、肺新生物、脳新生物、及びそれらの組み合わせを含む、新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。
【０５１８】
いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１及び／又はＩＬ１ＲＡＰを標的化するための１つ以上のＬＮＰを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、治療的である。いくつかの実施形態では、システムの使用は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫）、白血病、甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物

性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、心筋梗塞、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０５１９】

Ｃ．ウイルス様粒子

一態様では、本開示は、ウイルス様粒子（ＶＬＰ）を介して哺乳動物細胞にＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを送達するための手段を包含する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＶＬＰによって送達される。いかなる特定の理論によっても束縛されることを望むものではないが、ある特定の実施形態では、核酸は、粒子中に存在するとき、ヌクレアーゼによる分解に対して水溶液中で耐性がある。他の実施形態では、タンパク質は、粒子中に存在する間、プロテアーゼ分解から保護される。いくつかの実施形態では、ＶＬＰによって封入されたタンパク質及び核酸は、細胞原形質膜を貫通することができる。

【０５２０】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、１つ以上のＲＮＡ含有組成物を含む。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、１つ以上のＶＬＰを更に含む。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のＲＮＡ含有組成物は、ガイドＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のＲＮＡ含有組成物は、ｍＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のＲＮＡ含有組成物は、ＲＮＰ（例えば、Ｃａｓ９及びガイドＲＮＡ）を含む。

【０５２１】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸、及び（ｉｉ）少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸を集合的に封入する、１つ以上のウイルス様粒子を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のウイルス様粒子は、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸を封入する第１の複数のウイルス様粒子と、少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸を封入する第２の複数のウイルス様粒子と、を含む。

【０５２２】

いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせから選択される遺伝子を標的化するための１つ以上のＬＮＰを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムの使用は、治療的である。

【０５２３】

一態様では、ＴＧＦＢＲ１及び／又はＴＧＦＢＲ２を標的化するための１つ以上のＶＬＰを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムの使用は、治療的である。いくつかの実施

形態では、システムの使用は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、ロイス・ディーツ症候群、骨関節炎、マルファン症候群、大動脈瘤（例えば、家族性胸部３大動脈瘤）、頭蓋顔面異常、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、膵がん、多発性自然治癒性扁平上皮腫（ファーガソン・スミス病）、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん（リンチ症候群）、転移性結腸直腸がん、骨新生物、退形成がん、紡錘細胞がん、肺新生物、脳新生物、及びそれらの組み合わせを含む、新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０５２４】

いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１及び／又はＩＬ１ＲＡＰを標的化するための１つ以上のＶＬＰを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、治療的である。いくつかの実施形態では、システムの使用は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫）、白血病、甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、心筋梗塞、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０５２５】

Ｄ．その他の送達方法

１．リポソーム

いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１Ｒ２、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ１ＲＬ１、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせから選択される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムをコードする核酸（例

えば、Ｃａｓ９又はｇＲＮＡ）は、標的細胞の細胞表面抗原に対する抗体でタグ付けされ得る、それらの表面上に正電荷を有するリポソーム（例えば、リポフェクチン）に閉じ込められる。これらの送達ビヒクルはまた、Ｃａｓ９タンパク質／ｇＲＮＡ複合体を送達するために使用され得る。

【０５２６】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、１つ以上のＲＮＡ含有組成物を含む。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、１つ以上のリポソームを更に含む。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のＲＮＡ含有組成物は、ガイドＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のＲＮＡ含有組成物は、ｍＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のＲＮＡ含有組成物は、ＲＮＰ（例えば、Ｃａｓ９及びガイドＲＮＡ）を含む。

【０５２７】

いくつかの実施形態では、組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸、及び（ｉｉ）少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸を集合的に封入する、１つ以上のリポソームを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のリポソームは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸を封入する第１の複数のリポソームと、少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸を封入する第２の複数のリポソームと、を含む。

【０５２８】

いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせから選択される遺伝子を標的化するための１つ以上のＬＮＰを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムの使用は、治療的である。

【０５２９】

一態様では、ＴＧＦＢＲ１及び／又はＴＧＦＢＲ２を標的化するための１つ以上のリポソームを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムの使用は、治療的である。いくつかの実施形態では、システムの使用は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、ロイス・ディーツ症候群、骨関節炎、マルファン症候群、大動脈瘤（例えば、家族性胸部３大動脈瘤）、頭蓋顔面異常、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、膵がん、多発性自然治癒性扁平上皮腫（ファーガソン・スミス病）、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん（リンチ症候群）、転移性結腸直腸がん、骨新生物、退形成がん、紡錘細胞がん、肺新生物、脳新生物、及びそれらの組み合わせを含む、新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０５３０】

いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１及び／又はＩＬ１ＲＡＰを標的化するための１つ以上のリポソームを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、治療的である。いくつかの実施形態では、システムの使用は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ

腫）、白血病、甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、心筋梗塞、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０５３１】

２．脂質ナノ結晶（ＬＮＣ）

一態様では、一態様では、本開示は、脂質ナノ結晶（ＬＮＣ）を介して哺乳動物細胞にＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを送達するための手段を包含する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＬＮＣによって送達される。いかなる特定の理論によっても束縛されることを望むものではないが、ある特定の実施形態では、核酸は、ナノ結晶中に存在するとき、ヌクレアーゼによる分解に対して水溶液中で耐性がある。他の実施形態では、タンパク質は、ナノ結晶中に存在する間、プロテアーゼ分解から保護される。いくつかの実施形態では、ナノ結晶によって封入されたタンパク質及び核酸は、細胞原形質膜を貫通することができる。

【０５３２】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、１つ以上のＲＮＡ含有組成物を含む。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、１つ以上のナノ結晶を更に含む。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のＲＮＡ含有組成物は、ガイドＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のＲＮＡ含有組成物は、ｍＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のＲＮＡ含有組成物は、ＲＮＰ（例えば、Ｃａｓ９及びガイドＲＮＡ）を含む。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のナノ結晶は、脂質ナノ結晶（ＬＮＣ）である。

【０５３３】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸、及び（ｉｉ）少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸を集合的に封入する、１つ以上のＬＮＣを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のＬＮＣは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸を封入する第１の複数のＬＮＣと、少なくとも１つのガイドＲＮＡ又は少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸を封入する第２の複数のＬＮＣと、を含む。

【０５３４】

いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦ

ＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせから選択される遺伝子を標的化するための１つ以上のＬＮＰを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムの使用は、治療的である。

【０５３５】

一態様では、ＴＧＦＢＲ１及び／又はＴＧＦＢＲ２を標的化するための１つ以上のＬＮＣを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムの使用は、治療的である。いくつかの実施形態では、システムの使用は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、ロイス・ディーツ症候群、骨関節炎、マルファン症候群、大動脈瘤（例えば、家族性胸部３大動脈瘤）、頭蓋顔面異常、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、膵がん、多発性自然治癒性扁平上皮腫（ファーガソン・スミス病）、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん（リンチ症候群）、転移性結腸直腸がん、骨新生物、退形成がん、紡錘細胞がん、肺新生物、脳新生物、及びそれらの組み合わせを含む、新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０５３６】

いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１及び／又はＩＬ１ＲＡＰを標的化するための１つ以上のＬＮＣを更に含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、治療的である。いくつかの実施形態では、システムの使用は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫）、白血病、甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、心筋梗塞、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、システムの使用は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０５３７】

ＶＩＩ．医薬組成物

一態様では、本開示は、治療を必要とする哺乳動物における治療のためのＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物を包含する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１Ｒ２、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ１ＲＬ１、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、及びそれらの組み合わせから選択される遺伝子を標的化する。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、ヒト、イヌ、ウマ、及びネコから選択される。

【０５３８】

Ａ．ＩＬ１Ｒ１

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、ＩＬ１Ｒ１を標的化する。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＡＡＶベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、レンチウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルス様粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、リポソームを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ結晶を介して哺乳動物細胞に送達される。

【０５３９】

様々な実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、治療を必要とする哺乳動物における治療方法で使用される。いくつかの実施形態では、方法は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫）、白血病、甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、方法は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、心筋梗塞、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１

つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０５４０】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、関節の疾患又は病気の治療のためにＩＬ１Ｒ１を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、骨関節炎の治療のためにＩＬ１Ｒ１を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、痛風の治療のためにＩＬ１Ｒ１を標的化する。

【０５４１】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、筋骨格障害の治療のためにＩＬ１Ｒ１を標的化する。

【０５４２】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、背部又は脊椎の状態又は障害の治療のためにＩＬ１Ｒ１を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、下背部痛の治療のためにＩＬ１Ｒ１を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、変性椎間板障害の治療のためにＩＬ１Ｒ１を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、内部椎間板破壊の治療のためにＩＬ１Ｒ１を標的化する。

【０５４３】

１．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる筋骨格障害の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、筋骨格障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、筋骨格障害は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎（ＰｓＡ）、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、悪性骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性、多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節症、又はベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ）である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される筋骨格障害は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、関節リウマチは、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ１Ｒ５、ＩＬ１Ｒ６、ＩＬ１Ｒ７、又はＩＬ１Ｒ９遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５４４】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガ

イドＲＮＡは、配列番号６８０～８２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～７５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～９９７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５９～８０８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３３３６～３４０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９４２～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０１０～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５８及び８０９～８１１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８６５～８９２、及び配列番号３４０２～３４０５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９２３～９４１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９９８～１００９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５４５】

２．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる新形成の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、新形成を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、新形成は、骨肉腫、結腸がん、転移（全身）、肺がん、多発性骨髄腫、乳がん、固形腫瘍、リンパ腫、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、乳腺新生物、

中咽頭がん、腎細胞がん、軟骨肉腫、食道新生物、Ｂ細胞リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、白血病、甲状腺がん、皮膚発がん、結腸直腸がん、神経膠腫、肝臓がん、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、膠芽腫、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、口腔がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、又はユーイング肉腫である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される新形成は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、骨肉腫は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５４６】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～８２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～７５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～９９７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５９～８０８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３３３６～３４０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９４２～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０１０～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５８及び８０９～８１１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８６５～８９２、及び配列番号３４０２～３４０５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９２３～９４１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９９８～１００９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５４７】

３．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる神経障害の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、神経障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実

施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、神経障害は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、又はアルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される神経障害は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、急性血栓性脳卒中は、ＩＬ１Ｒ１、又はＩＬ１ＲＡＰ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５４８】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～８２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～７５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～９９７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５９～８０８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３３３６～３４０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９４２～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０１０～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５８及び８０９～８１１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８６５～８９２、及び配列番号３４０２～３４０５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９２３～９４１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態

では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９９８～１００９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５４９】

４．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる心臓障害の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、心臓障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、心臓障害は、急性心筋梗塞、難治性心不全、不整脈、心膜炎、心筋炎、及び敗血症誘発性心筋症を含むがこれらに限定されない心臓疾患、急性非代償性心不全、難治性特発性心膜炎、又は冠動脈疾患、心筋梗塞、及び心臓リモデリングを含むがこれらに限定されないアテローム性動脈硬化症である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される心臓障害は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、急性非代償性心不全は、ＩＬ１Ｒ１、又はＩＬ１ＲＡＰ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５５０】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～８２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～７５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～９９７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５９～８０８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３３３６～３４０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９４２～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガ

イドＲＮＡは、配列番号１０１０～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５８及び８０９～８１１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８６５～８９２、及び配列番号３４０２～３４０５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９２３～９４１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９９８～１００９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５５１】

５．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる炎症性障害の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、炎症性障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、炎症性障害は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、ＴＮＦ受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）、高ＩｇＤ症候群（ＨＩＤＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、又は線維症（全身）である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される炎症性障害は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）は、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ１Ｒ５、又はＩＬ１Ｒ７遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５５２】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～８２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～７５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、

配列番号９６８～９９７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５９～８０８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３３３６～３４０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９４２～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０１０～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５８及び８０９～８１１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８６５～８９２、及び配列番号３４０２～３４０５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９２３～９４１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９９８～１００９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５５３】

６．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる消化障害の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、消化障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、消化障害は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、又は非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される消化障害は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）は、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ１Ｒ５、ＩＬ１Ｒ６、ＩＬ１Ｒ７、ＩＬ１Ｒ８、又はＩＬ１Ｒ９遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５５４】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～８２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつ

かのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～７５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～９９７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５９～８０８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３３３６～３４０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９４２～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０１０～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５８及び８０９～８１１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８６５～８９２、及び配列番号３４０２～３４０５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９２３～９４１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９９８～１００９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５５５】

７．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる呼吸障害の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、呼吸障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、呼吸障害は、喘息、又は肺線維症である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される呼吸障害は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、喘息は、ＩＬ１Ｒ１又はＩＬ１ＲＡＰ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５５６】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～８２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、

配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～７５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～９９７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５９～８０８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３３３６～３４０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９４２～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０１０～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５８及び８０９～８１１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８６５～８９２、及び配列番号３４０２～３４０５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９２３～９４１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９９８～１００９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５５７】

８．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる腎障害、代謝障害、又は眼障害の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、腎障害、代謝障害、又は眼障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、腎障害、代謝障害、又は眼障害は、慢性腎臓病、２型糖尿病、又はブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、及びドライアイを含むがこれらに限定されない眼疾患である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される

腎障害、代謝障害、又は眼障害は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、慢性腎臓疾患は、ＩＬ１Ｒ１、又はＩＬ１ＲＡＰ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５５８】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～８２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２及び配列番号３３３６～３４２０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号６８０～７５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８２５～８９２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８９３～９２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９６８～９９７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５９～８０８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３３３６～３４０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９４２～９６７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０１０～１０３９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号７５８及び８０９～８１１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、イヌＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号８６５～８９２、及び配列番号３４０２～３４０５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ウマＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９２３～９４１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１Ｒ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号９９８～１００９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５５９】

Ｂ．ＩＬ１ＲＡＰ

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、ＩＬ１ＲＡＰを標的化する。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＡＡＶベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、レンチウイルスベクターを介して哺乳

動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルス様粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、リポソームを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ結晶を介して哺乳動物細胞に送達される。

【０５６０】

様々な実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、治療を必要とする哺乳動物における治療方法で使用される。いくつかの実施形態では、方法は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫）、白血病、甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、方法は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、心筋梗塞、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０５６１】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、関節の疾患又は病気の治療のためにＩＬ１ＲＡＰを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、骨関節炎の治療のためにＩＬ１ＲＡＰを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、痛風の治療のためにＩＬ１ＲＡＰを標的化する。

【０５６２】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、筋骨格障害の治療のためにＩＬ１ＲＡＰを標的化する。

【０５６３】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、背部又は脊椎の状態又は障害の治療のためにＩＬ１ＲＡＰを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、下背部痛の治療のためにＩＬ１ＲＡＰを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、変性椎間板障害の治療のためにＩＬ１ＲＡＰを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、内部椎間板破壊の治療のためにＩＬ１ＲＡＰを標的化する。

【０５６４】

１．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる筋骨格障害の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、筋骨格障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、筋骨格障害は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎（ＰｓＡ）、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、悪性骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性、多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節症、又はベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ）である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される筋骨格障害は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、関節リウマチは、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ１Ｒ５、ＩＬ１Ｒ６、ＩＬ１Ｒ７、又はＩＬ１Ｒ９遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５６５】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１２０３から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１１２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイド

ＲＮＡは、配列番号１３４９～１３７８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１２３～１１８０及び配列番号１１９２～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４５９～３４８５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３２３～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３９７～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１８１～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４８１～３４９０及び配列番号３４５３～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３０２～１３２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３７９～１３９６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５６６】

２．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる新形成の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、新形成を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、新形成は、骨肉腫、結腸がん、転移（全身）、肺がん、多発性骨髄腫、乳がん、固形腫瘍、リンパ腫、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、乳腺新生物、中咽頭がん、腎細胞がん、軟骨肉腫、食道新生物、Ｂ細胞リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、白血病、甲状腺がん、皮膚発がん、結腸直腸がん、神経膠腫、肝臓がん、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、膠芽腫、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、口腔がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、又はユーイング肉腫である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される新形成は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、骨肉腫は、ＩＬ１Ｒ１遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５６７】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１２０３から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０から選択され

るｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１１２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１３７８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１２３～１１８０及び配列番号１１９２～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４５９～３４８５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３２３～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３９７～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１８１～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４８１～３４９０及び配列番号３４５３～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３０２～１３２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３７９～１３９６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５６８】

３．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる神経障害の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、神経障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、神経障害は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、又はアルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される神経障害は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で

治療される。例えば、いくつかの実施形態では、急性血栓性脳卒中は、ＩＬ１Ｒ１、又はＩＬ１ＲＡＰ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５６９】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１２０３から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１１２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１３７８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１２３～１１８０及び配列番号１１９２～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４５９～３４８５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３２３～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３９７～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１８１～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４８１～３４９０及び配列番号３４５３～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３０２～１３２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３７９～１３９６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５７０】

４．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる心臓障害の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、心臓障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣

接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、心臓障害は、急性心筋梗塞、難治性心不全、不整脈、心膜炎、心筋炎、及び敗血症誘発性心筋症を含むがこれらに限定されない心臓疾患、急性非代償性心不全、難治性特発性心膜炎、又は冠動脈疾患、心筋梗塞、及び心臓リモデリングを含むがこれらに限定されないアテローム性動脈硬化症である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される心臓障害は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、急性非代償性心不全は、ＩＬ１Ｒ１、又はＩＬ１ＲＡＰ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５７１】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１２０３から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１１２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１３７８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１２３～１１８０及び配列番号１１９２～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４５９～３４８５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３２３～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３９７～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１８１～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４８１～３４９０及び配列番号３４５３～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番

号１３０２～１３２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３７９～１３９６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５７２】

５．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる炎症性障害の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、炎症性障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、炎症性障害は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、ＴＮＦ受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）、高ＩｇＤ症候群（ＨＩＤＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、又は線維症（全身）である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される炎症性障害は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）は、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ１Ｒ５、又はＩＬ１Ｒ７遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５７３】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１２０３から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１１２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１３７８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１２３～１１８０及び配列番号１１９２～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４５９～３４８５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実

施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３２３～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３９７～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１８１～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４８１～３４９０及び配列番号３４５３～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３０２～１３２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３７９～１３９６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５７４】

６．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる消化障害の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、消化障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、消化障害は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、又は非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される消化障害は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）は、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＡＰ、ＩＬ１Ｒ５、ＩＬ１Ｒ６、ＩＬ１Ｒ７、ＩＬ１Ｒ８、又はＩＬ１Ｒ９遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５７５】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１２０３から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１１２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮ

Ａは、配列番号１２７２～１３０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１３７８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１２３～１１８０及び配列番号１１９２～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４５９～３４８５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３２３～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３９７～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１８１～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４８１～３４９０及び配列番号３４５３～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３０２～１３２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３７９～１３９６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５７６】

７．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる呼吸障害の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、呼吸障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、呼吸障害は、喘息、又は肺線維症である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される呼吸障害は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、喘息は、ＩＬ１Ｒ１又はＩＬ１ＲＡＰ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５７７】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１２０３から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺

伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１１２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１３７８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１２３～１１８０及び配列番号１１９２～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４５９～３４８５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３２３～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３９７～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１８１～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４８１～３４９０及び配列番号３４５３～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３０２～１３２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３７９～１３９６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５７８】

８．インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化することによる腎障害、代謝障害、又は眼障害の治療

一態様では、インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、腎障害、代謝障害、又は眼障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－１受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、腎障害、代謝障害、又は眼障害は、慢性腎臓病、２型糖尿病、又はブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、及びドライアイを含むがこれらに限定されない眼疾患である。いくつかの実施形態では、図３に列挙される腎障害、代謝障害、又は眼障害は、図３の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、慢

性腎臓疾患は、ＩＬ１Ｒ１、又はＩＬ１ＲＡＰ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５７９】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－１受容体遺伝子は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１２０３から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４９０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１０４０～１１２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２０４～１２７１及び配列番号３４２１～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１２７２～１３０１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３４９～１３７８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１２３～１１８０及び配列番号１１９２～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４５９～３４８５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３２３～１３４８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３９７～１４２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ヒトＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１１８１～１１９４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、イヌＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３４８１～３４９０及び配列番号３４５３～３４５８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子は、ウマＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３０２～１３２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ１Ｒ１遺伝子は、ネコＩＬ１ＲＡＰ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１３７９～１３９６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５８０】

Ｃ．ＴＧＦＢＲ１

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、ＴＧＦＢＲ１を標的化する。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＡＡＶベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、レンチウイルスベクターを介して哺乳

動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルス様粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、リポソームを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ結晶を介して哺乳動物細胞に送達される。

【０５８１】

様々な実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、治療を必要とする哺乳動物における治療方法で使用される。いくつかの実施形態では、方法は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、ロイス・ディーツ症候群、骨関節炎、マルファン症候群、大動脈瘤（例えば、家族性胸部３大動脈瘤）、頭蓋顔面異常、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、方法は、膵がん、多発性自然治癒性扁平上皮腫（ファーガソン・スミス病）、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん（リンチ症候群）、転移性結腸直腸がん、骨新生物、退形成がん、紡錘細胞がん、肺新生物、脳新生物、及びそれらの組み合わせを含む、新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０５８２】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、関節の疾患又は病気の治療のためにＴＧＦＢＲ１を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、骨関節炎の治療のためにＴＧＦＢＲ１を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、痛風の治療のためにＴＧＦＢＲ１を標的化する。

【０５８３】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、筋骨格障害の治療のためにＴＧＦＢＲ１を標的化する。

【０５８４】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、背部又は脊椎の状態又は障害の治療のためにＴＧＦＢＲ１を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、下背部痛の治療のためにＴＧＦＢＲ１を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、変性椎間板障害の治療のためにＴＧＦＢＲ１を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、内部椎間板破壊の治療のためにＴＧＦＢＲ１を標的化する。

【０５８５】

１．ＴＧＦ－ベータ受容体遺伝子を標的化することによる筋骨格障害の治療

一態様では、形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、筋骨格障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、筋骨格障害は、ロイス・ディーツ症候群、骨関節症、

マルファン症候群、大動脈瘤（家族性胸部３）、又は頭蓋顔面異常である。いくつかの実施形態では、図１０に列挙される筋骨格障害は、図１０の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、骨関節炎は、ＴＧＦＢＲ１又はＴＧＦＢＲ２遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５８６】

いくつかの実施形態では、形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子は、ＴＧＦＢＲ１遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１４２５～１５４６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子の編集は、ＴＧＦＢＲ１遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１４２５～１４５４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１４５５～１５３４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１５３５～１５４４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５８７】

２．ＴＧＦ－ベータ受容体遺伝子を標的化することによる新形成の治療

一態様では、形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、新形成を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、新形成は、膵がん、多発性自然治癒性扁平上皮腫（ファーガソン・スミス病）、膵がん、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん（リンチ症候群）、転移、結腸直腸がん、骨新生物、退形成がん、紡錘細胞がん、悪性骨新生物、肺新生物、又は悪性脳新生物である。いくつかの実施形態では、図１０に列挙される新形成は、図１０の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、膵がんは、ＴＧＦＢＲ２遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５８８】

いくつかの実施形態では、形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子は、ＴＧＦＢＲ１遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１４２５～１５４４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子の編集は、ＴＧＦＢＲ１遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１４２５～１４５４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番

号１４５５～１５３４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＧＦＢＲ１遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ１遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１５３５～１５４４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５８９】

Ｄ．ＴＧＦＢＲ２

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、ＴＧＦＢＲ２を標的化する。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＡＡＶベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、レンチウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルス様粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、リポソームを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ結晶を介して哺乳動物細胞に送達される。

【０５９０】

様々な実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、治療を必要とする哺乳動物における治療方法で使用される。いくつかの実施形態では、方法は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、ロイス・ディーツ症候群、骨関節炎、マルファン症候群、大動脈瘤（例えば、家族性胸部３大動脈瘤）、頭蓋顔面異常、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、方法は、膵がん、多発性自然治癒性扁平上皮腫（ファーガソン・スミス病）、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん（リンチ症候群）、転移性結腸直腸がん、骨新生物、退形成がん、紡錘細胞がん、肺新生物、脳新生物、及びそれらの組み合わせを含む、新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０５９１】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、関節の疾患又は病気の治療のためにＴＧＦＢＲ２を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、骨関節炎の治療のためにＴＧＦＢＲ２を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、痛風の治療のためにＴＧＦＢＲ２を標的化する。

【０５９２】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、筋骨格障害の治療のためにＴＧＦＢＲ２を標的化する。

【０５９３】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、背部又は脊椎の状態又は障害の治療のためにＴＧＦＢＲ２を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、下背部痛の治療のためにＴＧＦＢＲ２を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、変性椎間板障害の治療のためにＴＧＦＢＲ２を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、内部椎間板破壊の治療のためにＴＧＦＢＲ２を標的化する。

【０５９４】

１．ＴＧＦ－ベータ受容体遺伝子を標的化することによる筋骨格障害の治療

一態様では、形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、筋骨格障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、筋骨格障害は、ロイス・ディーツ症候群、骨関節症、マルファン症候群、大動脈瘤（家族性胸部３）、又は頭蓋顔面異常である。いくつかの実施形態では、図１０に列挙される筋骨格障害は、図１０の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、骨関節炎は、ＴＧＦＢＲ１又はＴＧＦＢＲ２遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５９５】

いくつかの実施形態では、形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子は、ＴＧＦＢＲ２遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ２遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１５４７～１７３４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子の編集は、ＴＧＦＢＲ２遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ２遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１５４７～１５８０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ２遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１５８１～１７２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ２遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１７２５～１７３４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５９６】

２．ＴＧＦ－ベータ受容体遺伝子を標的化することによる新形成の治療

一態様では、形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、新形成を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、新形成は、膵がん、多発性自然治癒性扁平上皮腫（ファーガソン・スミス病）、膵がん、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん（リンチ症候群）、転移、結腸直腸がん、骨新生物、退形成がん、紡錘細胞がん、悪性骨新生物、肺新生物、又は悪性脳新生物である。いくつかの実施形態では、図１０

に列挙される新形成は、図１０の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、膵がんは、ＴＧＦＢＲ２遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０５９７】

いくつかの実施形態では、形質転換成長因子ベータ受容体遺伝子は、ＴＧＦＢＲ２遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ２遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１５４７～１７３４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子の編集は、ＴＧＦＢＲ２遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ２遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１５４７～１５８０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ２遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１５８１～１７２４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＧＦＢＲ２遺伝子は、ヒトＴＧＦＢＲ２遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１７２５～１７３４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０５９８】

Ｅ．ＩＬ６Ｒ

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、ＩＬ６Ｒを標的化する。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＡＡＶベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、レンチウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルス様粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、リポソームを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ結晶を介して哺乳動物細胞に送達される。

【０５９９】

様々な実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、治療を必要とする哺乳動物における治療方法で使用される。いくつかの実施形態では、方法は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫）、白血病、甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそ

れらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、方法は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、心筋梗塞、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０６００】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、関節の疾患又は病気の治療のためにＩＬ６Ｒを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、骨関節炎の治療のためにＩＬ６Ｒを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、痛風の治療のためにＩＬ６Ｒを標的化する。

【０６０１】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、筋骨格障害の治療のためにＩＬ６Ｒを標的化する。

【０６０２】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、背部又は脊椎の状態又は障害の治療のためにＩＬ６Ｒを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、下背部痛の治療のためにＩＬ６Ｒを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、変性椎間板障害の治療のためにＩＬ６Ｒを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、内部椎間板破壊の治療のためにＩＬ６Ｒを標的化する。

【０６０３】

１．インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化することによる筋骨格障害の治療

一態様では、インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、筋骨格障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、筋骨格障害は、関節リウマチ、特発性骨粗しょう症、閉経後骨粗しょう症、パジェット病、骨関節炎、若年性特発性関節炎（ＪＩＡ）、スティル病、強直性脊椎炎、リウマチ性多発筋痛症、関節炎、骨の続発性悪性新生物、ムコリピドーシスＩＩ型、シェーグレン症候群、乾癬性関節炎、リウマチ、キャッスルマン病、変性多発

性関節炎、関節症、骨新生物、骨粗しょう症、大量骨溶解症、骨折治癒、全身性硬化症、全身型若年性特発性関節炎、又は滑膜炎である。いくつかの実施形態では、図４に列挙される筋骨格障害は、図４の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、関節リウマチは、ＩＬ６Ｒ又はＩＬ６ＳＴ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６０４】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－６受容体遺伝子は、ＩＬ６Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒトＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１７４６～１９６８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子の編集は、ＩＬ６Ｒ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒトＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号配列番号１７４６～１９０７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒトＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号配列番号１８３５～１９２０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６０５】

２．インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化することによる新形成の治療

一態様では、インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、新形成を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、新形成は、多発性骨髄腫、肺がん、腹部がん、乳がん、腎臓がん、新生物転移、結腸直腸新生物、卵巣がん、骨肉腫、胆管がん、白血病、前立腺がん、形質細胞腫、膵がん、子宮頸がん、リンパ腫、肝臓新生物、神経芽腫、黒色腫、肥満細胞症、子宮内膜がん、膀胱がん、扁平上皮がん、胆嚢がん、腺がん、甲状腺がん、前立腺新生物、腹部がん、肝臓がん、下垂体新生物、肝芽腫、多発性骨髄腫、肝細胞腺腫、乳がん、発がん、白血病、結腸がん、黒色腫、転移（全身）、肺がん、膵がん、カポジ肉腫、髄芽腫、膀胱のがん、扁平上皮がん、肥満細胞新生物、神経膠腫、肥満細胞腫、脳新生物、卵巣新生物、骨新生物、横紋筋肉腫、固形腫瘍、転移性腎臓がん、又は転移性腎細胞がんである。いくつかの実施形態では、図４に列挙される新形成は、図４の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、前立腺がんは、ＩＬ６Ｒ又はＩＬ６ＳＴ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６０６】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－６受容体遺伝子は、ＩＬ６Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒトＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１７４６～１９６８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子の編集は、ＩＬ６Ｒ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒトＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号配列番号１７４６～１９０７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒ

トＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号配列番号１８３５～１９２０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６０７】

３．インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化することによる炎症性障害の治療

一態様では、インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、炎症性障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、炎症性障害は、炎症性疾患（例えば、ＣＯＶＩＤ　１９又はＣＡＲ－Ｔ療法後のサイトカインストーム）、急性局所炎症、炎症性腸疾患、クローン病、実験的敗血症、又はキャッスルマン病である。

【０６０８】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－６受容体遺伝子は、ＩＬ６Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒトＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１７４６～１９６８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子の編集は、ＩＬ６Ｒ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒトＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号配列番号１７４６～１９０７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒトＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号配列番号１８３５～１９２０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６０９】

４．インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化することによる心臓障害の治療

一態様では、インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、心臓障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、心臓障害は、アテローム性動脈硬化症、又は腹部大動脈瘤である。いくつかの実施形態では、図４に列挙される心臓障害は、図４の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、アテローム性動脈硬化症は、ＩＬ６Ｒ又はＩＬ６ＳＴ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６１０】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－６受容体遺伝子は、ＩＬ６Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒトＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲ

ＮＡは、配列番号１７４６～１９６８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子の編集は、ＩＬ６Ｒ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒトＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号配列番号１７４６～１９０７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒトＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号配列番号１８３５～１９２０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６１１】

５．インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化することによる自己免疫障害の治療

一態様では、インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、自己免疫障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、自己免疫障害は、全身性エリテマトーデスである。いくつかの実施形態では、図４に列挙される自己免疫障害は、図４の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、全身性エリテマトーデスは、ＩＬ６Ｒ又はＩＬ６ＳＴ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６１２】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－６受容体遺伝子は、ＩＬ６Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒトＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１７４６～１９６８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子の編集は、ＩＬ６Ｒ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒトＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号配列番号１７４６～１９０７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６Ｒ遺伝子は、ヒトＩＬ６Ｒ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号配列番号１８３５～１９２０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６１３】

Ｆ．ＩＬ６ＳＴ

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、ＩＬ６ＳＴを標的化する。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＡＡＶベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、レンチウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルス様粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、リポソームを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつか

の実施形態では、ＩＬ６ＳＴを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ結晶を介して哺乳動物細胞に送達される。

【０６１４】

様々な実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、治療を必要とする哺乳動物における治療方法で使用される。いくつかの実施形態では、方法は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫）、白血病、甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、方法は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、心筋梗塞、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０６１５】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、関節の疾患又は病気の治療のためにＩＬ６ＳＴを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、骨関節炎の治療のためにＩＬ６ＳＴを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、痛風の治療のためにＩＬ６ＳＴを標的化する。

【０６１６】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、筋骨格障害の治療のためにＩＬ６ＳＴを標的化する。

【０６１７】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、背部又は脊椎の状態又は障害の治療のためにＩＬ６ＳＴを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、下背部痛の治療のためにＩＬ６ＳＴを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、変性椎間板障害の治療のためにＩＬ６ＳＴを標的化する。いくつかの実施

形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、内部椎間板破壊の治療のためにＩＬ６ＳＴを標的化する。

【０６１８】

１．インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化することによる筋骨格障害の治療

一態様では、インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、筋骨格障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、筋骨格障害は、関節リウマチ、特発性骨粗しょう症、閉経後骨粗しょう症、パジェット病、骨関節炎、若年性特発性関節炎（ＪＩＡ）、スティル病、強直性脊椎炎、リウマチ性多発筋痛症、関節炎、骨の続発性悪性新生物、ムコリピドーシスＩＩ型、シェーグレン症候群、乾癬性関節炎、リウマチ、キャッスルマン病、変性多発性関節炎、関節症、骨新生物、骨粗しょう症、大量骨溶解症、骨折治癒、全身性硬化症、全身型若年性特発性関節炎、又は滑膜炎である。いくつかの実施形態では、図４に列挙される筋骨格障害は、図４の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、関節リウマチは、ＩＬ６Ｒ又はＩＬ６ＳＴ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６１９】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－６受容体遺伝子は、ＩＬ６ＳＴ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１９６９～２１７８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、ＩＬ６ＳＴ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１９６９～２０３７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２０３８～２１０２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２１０３～２１７６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６２０】

２．インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化することによる新形成の治療

一態様では、インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、新形成を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つの

ｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、新形成は、多発性骨髄腫、肺がん、腹部がん、乳がん、腎臓がん、新生物転移、結腸直腸新生物、卵巣がん、骨肉腫、胆管がん、白血病、前立腺がん、形質細胞腫、膵がん、子宮頸がん、リンパ腫、肝臓新生物、神経芽腫、黒色腫、肥満細胞症、子宮内膜がん、膀胱がん、扁平上皮がん、胆嚢がん、腺がん、甲状腺がん、前立腺新生物、腹部がん、肝臓がん、下垂体新生物、肝芽腫、多発性骨髄腫、肝細胞腺腫、乳がん、発がん、白血病、結腸がん、黒色腫、転移（全身）、肺がん、膵がん、カポジ肉腫、髄芽腫、膀胱のがん、扁平上皮がん、肥満細胞新生物、神経膠腫、肥満細胞腫、脳新生物、卵巣新生物、骨新生物、横紋筋肉腫、固形腫瘍、転移性腎臓がん、又は転移性腎細胞がんである。いくつかの実施形態では、図４に列挙される新形成は、図４の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、前立腺がんは、ＩＬ６Ｒ又はＩＬ６ＳＴ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６２１】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－６受容体遺伝子は、ＩＬ６ＳＴ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１９６９～２１７８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、ＩＬ６ＳＴ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１９６９～２０３７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２０３８～２１０２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２１０３～２１７６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６２２】

３．インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化することによる炎症性障害の治療

一態様では、インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、炎症性障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、炎症性障害は、炎症性疾患（例えば、ＣＯＶＩＤ　１９又はＣＡＲ－Ｔ療法後のサイトカインストーム）、急性局所炎症、炎症性腸疾患、クローン病、実験的敗血症、又はキャッスルマン病である。

【０６２３】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－６受容体遺伝子は、ＩＬ６ＳＴ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１９６９～２１７８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、ＩＬ６ＳＴ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１９６９～２０３７から選択されるｃｒＲＮＡ配列

を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２０３８～２１０２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２１０３～２１７６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６２４】

４．インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化することによる心臓障害の治療

一態様では、インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、心臓障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、心臓障害は、アテローム性動脈硬化症、又は腹部大動脈瘤である。いくつかの実施形態では、図４に列挙される心臓障害は、図４の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、アテローム性動脈硬化症は、ＩＬ６Ｒ又はＩＬ６ＳＴ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６２５】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－６受容体遺伝子は、ＩＬ６ＳＴ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１９６９～２１７８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、ＩＬ６ＳＴ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１９６９～２０３７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２０３８～２１０２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２１０３～２１７６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６２６】

５．インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化することによる自己免疫障害の治療

一態様では、インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、自己免疫障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）インターロイキン－６受容体遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇ

ＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、自己免疫障害は、全身性エリテマトーデスである。いくつかの実施形態では、図４に列挙される自己免疫障害は、図４の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、全身性エリテマトーデスは、ＩＬ６Ｒ又はＩＬ６ＳＴ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６２７】

いくつかの実施形態では、インターロイキン－６受容体遺伝子は、ＩＬ６ＳＴ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１９６９～２１７８から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、ＩＬ６ＳＴ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号１９６９～２０３７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２０３８～２１０２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＩＬ６ＳＴ遺伝子は、ヒトＩＬ６ＳＴ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２１０３～２１７６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６２８】

Ｇ．ＴＮＦＲＳＦ１Ａ

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、ＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＡＡＶベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、レンチウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルス様粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、リポソームを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ結晶を介して哺乳動物細胞に送達される。

【０６２９】

様々な実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、治療を必要とする哺乳動物における治療方法で使用される。いくつかの実施形態では、方法は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫）、白血病、

甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、方法は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、心筋梗塞、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０６３０】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、関節の疾患又は病気の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、骨関節炎の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、痛風の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する。

【０６３１】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、筋骨格障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する。

【０６３２】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、背部又は脊椎の状態又は障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、下背部痛の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、変性椎間板障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、内部椎間板破壊の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ａを標的化する。

【０６３３】

１．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる筋骨格障害の治療

一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、筋骨格障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイ

ドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、筋骨格障害は、関節炎、感染性間欠性関節浸出液、強直性脊椎炎、関節炎、変形性関節炎、脊椎関節炎、足底腱膜炎、変性多発性関節炎、血友病性関節症、豊富なマクロファージを伴う炎症性ミオパチー、多発性筋炎、腱症、悪性骨新生物、骨粗しょう症、乾癬性関節炎、リウマチ、関節リウマチ、成人スティル病、若年性関節炎、早期関節リウマチ、回帰性リウマチ、痛風、感染性関節炎、筋強直性ジストロフィー、皮膚筋炎、血友病性関節症、骨減少症、シェーグレン症候群、若年性特発性関節炎、重症筋無力症、骨溶解症、炎症、変性多発性関節炎、変形性骨炎、色素性絨毛結節性滑膜炎、又は骨疾患を伴う高ホスファターゼ血症である。いくつかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される筋骨格障害は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、関節リウマチは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６３４】

いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２１７９～２３８３から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子の編集は、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２１７９～２２４７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２２４８～２３６９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２３７０～２３８３から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６３５】

２．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる新形成の治療

一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、新形成を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、新形成は、新生物、膠芽腫、星状細胞腫、腺がん、骨肉腫、扁平上皮がん、転移、エナメル上皮腫、胆管がん、絨毛がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、喉頭がん、乳がん、口唇及び口腔がん、扁平上皮内病変、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、悪性新生物、皮膚新生物、神経芽腫、新生物転移、結腸直腸がん、線維肉腫、骨髄性白血病、骨髄線維症、ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、子宮頸がん、肝臓がん、肺外小細胞がん、基底細胞がん、腎臓がん、膵がん、中皮腫、胃がん、多嚢胞性卵巣症候群、脊索腫、胆管がん、悪性腹水、上咽頭がん、頭頸部がん、がん転移、前立腺がん、線維肉腫、肝臓がん、膀胱のがん、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病

、膀胱新生物、黒色腫、白血病（急性骨髄性白血病など）、肝細胞がん、結腸直腸がん、又はリンパ腫（菌状息肉腫及びセザリー症候群など）である。いくつかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される新形成は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、膠芽腫は、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６３６】

いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２１７９～２３８３から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子の編集は、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２１７９～２２４７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２２４８～２３６９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２３７０～２３８３から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６３７】

３．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる自己免疫障害又は炎症性障害の治療

一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、自己免疫障害又は炎症性障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、自己免疫障害又は炎症性障害は、アレルギー、喘息、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫実験的ブドウ膜炎、大腸炎、過敏性反応疾患、糖尿病、クローン病、全身性エリテマトーデス、肺サルコイドーシス、リーシュマニア症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、ＨＴＬＶ－１関連脊髄症、熱帯性痙性麻痺、強皮症、又は特発性炎症性ミオパチー（多発性筋炎及び皮膚筋炎など）である。いくつかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される自己免疫障害又は炎症性障害は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、アレルギーは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６３８】

いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮ

ＦＲＳＦ１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２１７９～２３８３から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子の編集は、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２１７９～２２４７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２２４８～２３６９から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２３７０～２３８３から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６３９】

Ｈ．ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＡＡＶベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、レンチウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルス様粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、リポソームを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ結晶を介して哺乳動物細胞に送達される。

【０６４０】

様々な実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、治療を必要とする哺乳動物における治療方法で使用される。いくつかの実施形態では、方法は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫）、白血病、甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、方法は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、心筋梗塞

、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０６４１】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、関節の疾患又は病気の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、骨関節炎の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、痛風の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する。

【０６４２】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、筋骨格障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する。

【０６４３】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、背部又は脊椎の状態又は障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、下背部痛の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、変性椎間板障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、内部椎間板破壊の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１Ｂを標的化する。

【０６４４】

１．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる筋骨格障害の治療

一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、筋骨格障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、筋骨格障害は、関節炎、感染性間欠性関節浸出液、強直性脊椎炎、関節炎、変形性関節炎、脊椎関節炎、足底腱膜炎、変性多発性関節炎、血友病性関節症、豊富なマクロファージを伴う炎症性ミオパチー、多発性筋炎、腱症、悪性骨新生物、骨粗しょう症、乾癬性関節炎、リウマチ、関節リウマチ、成人スティル病、若年性関節炎、早期関節リウマチ、回帰性リウマチ、痛風、感染性関節炎、筋強直性ジストロフィー、皮膚筋炎、血友病性関節症、骨減少症、シェーグレン症候群、若年性特発性関節炎、重症筋無力症、骨溶解症、炎症、変性多発性関節炎、変形性骨炎、色素性絨毛結節性滑膜炎、又は骨疾患を伴う高ホスファターゼ血症である。いく

つかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される筋骨格障害は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、関節リウマチは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６４５】

いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２３９６～２６４２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子の編集は、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２３９６～２４８２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２４８３～２５７４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２５７５～２６２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６４６】

２．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる新形成の治療

一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、新形成を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、新形成は、新生物、膠芽腫、星状細胞腫、腺がん、骨肉腫、扁平上皮がん、転移、エナメル上皮腫、胆管がん、絨毛がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、喉頭がん、乳がん、口唇及び口腔がん、扁平上皮内病変、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、悪性新生物、皮膚新生物、神経芽腫、新生物転移、結腸直腸がん、線維肉腫、骨髄性白血病、骨髄線維症、ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、子宮頸がん、肝臓がん、肺外小細胞がん、基底細胞がん、腎臓がん、膵がん、中皮腫、胃がん、多嚢胞性卵巣症候群、脊索腫、胆管がん、悪性腹水、上咽頭がん、頭頸部がん、がん転移、前立腺がん、線維肉腫、肝臓がん、膀胱のがん、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病、膀胱新生物、黒色腫、白血病（急性骨髄性白血病など）、肝細胞がん、結腸直腸がん、又はリンパ腫（菌状息肉腫及びセザリー症候群など）である。いくつかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される新形成は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、膠芽腫は、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６４７】

いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲ

ＳＦ１Ｂ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２３９６～２６４２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子の編集は、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２３９６～２４８２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２４８３～２５７４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２５７５～２６２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６４８】

３．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる自己免疫障害又は炎症性障害の治療

一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、自己免疫障害又は炎症性障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、自己免疫障害又は炎症性障害は、アレルギー、喘息、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫実験的ブドウ膜炎、大腸炎、過敏性反応疾患、糖尿病、クローン病、全身性エリテマトーデス、肺サルコイドーシス、リーシュマニア症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、ＨＴＬＶ－１関連脊髄症、熱帯性痙性麻痺、強皮症、又は特発性炎症性ミオパチー（多発性筋炎及び皮膚筋炎など）である。いくつかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される自己免疫障害又は炎症性障害は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、アレルギーは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６４９】

いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２３９６～２６４２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子の編集は、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２３９６～２４８２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２４８３～２５７４から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子の編集は、

可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２５７５～２６２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６５０】

Ｉ．ＴＮＦＲＳＦ３

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、ＴＮＦＲＳＦ３を標的化する。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＡＡＶベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、レンチウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルス様粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、リポソームを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ結晶を介して哺乳動物細胞に送達される。

【０６５１】

様々な実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、治療を必要とする哺乳動物における治療方法で使用される。いくつかの実施形態では、方法は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫）、白血病、甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、方法は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、心筋梗塞、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態

、及び病気を治療する。

【０６５２】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、関節の疾患又は病気の治療のためにＴＮＦＲＳＦ３を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、骨関節炎の治療のためにＴＮＦＲＳＦ３を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、痛風の治療のためにＴＮＦＲＳＦ３を標的化する。

【０６５３】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、筋骨格障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ３を標的化する。

【０６５４】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、背部又は脊椎の状態又は障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ３を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、下背部痛の治療のためにＴＮＦＲＳＦ３を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、変性椎間板障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ３を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、内部椎間板破壊の治療のためにＴＮＦＲＳＦ３を標的化する。

【０６５５】

１．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる筋骨格障害の治療

一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、筋骨格障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、筋骨格障害は、関節炎、感染性間欠性関節浸出液、強直性脊椎炎、関節炎、変形性関節炎、脊椎関節炎、足底腱膜炎、変性多発性関節炎、血友病性関節症、豊富なマクロファージを伴う炎症性ミオパチー、多発性筋炎、腱症、悪性骨新生物、骨粗しょう症、乾癬性関節炎、リウマチ、関節リウマチ、成人スティル病、若年性関節炎、早期関節リウマチ、回帰性リウマチ、痛風、感染性関節炎、筋強直性ジストロフィー、皮膚筋炎、血友病性関節症、骨減少症、シェーグレン症候群、若年性特発性関節炎、重症筋無力症、骨溶解症、炎症、変性多発性関節炎、変形性骨炎、色素性絨毛結節性滑膜炎、又は骨疾患を伴う高ホスファターゼ血症である。いくつかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される筋骨格障害は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、関節リウマチは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６５６】

いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ３遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２６４３～２８６６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子の編集は、ＴＮＦＲ

ＳＦ３遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ３遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２６４３～２７３７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ３遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２７３８～２８４６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ３遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２８４７～２８５２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６５７】

２．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる新形成の治療

一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、新形成を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、新形成は、新生物、膠芽腫、星状細胞腫、腺がん、骨肉腫、扁平上皮がん、転移、エナメル上皮腫、胆管がん、絨毛がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、喉頭がん、乳がん、口唇及び口腔がん、扁平上皮内病変、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、悪性新生物、皮膚新生物、神経芽腫、新生物転移、結腸直腸がん、線維肉腫、骨髄性白血病、骨髄線維症、ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、子宮頸がん、肝臓がん、肺外小細胞がん、基底細胞がん、腎臓がん、膵がん、中皮腫、胃がん、多嚢胞性卵巣症候群、脊索腫、胆管がん、悪性腹水、上咽頭がん、頭頸部がん、がん転移、前立腺がん、線維肉腫、肝臓がん、膀胱のがん、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病、膀胱新生物、黒色腫、白血病（急性骨髄性白血病など）、肝細胞がん、結腸直腸がん、又はリンパ腫（菌状息肉腫及びセザリー症候群など）である。いくつかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される新形成は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、膠芽腫は、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６５８】

いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ３遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２６４３～２８６６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子の編集は、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ３遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２６４３～２７３７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ３遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２７３８～２８４６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタン

パク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ３遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２８４７～２８５２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６５９】

３．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる自己免疫障害又は炎症性障害の治療

一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、自己免疫障害又は炎症性障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、自己免疫障害又は炎症性障害は、アレルギー、喘息、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫実験的ブドウ膜炎、大腸炎、過敏性反応疾患、糖尿病、クローン病、全身性エリテマトーデス、肺サルコイドーシス、リーシュマニア症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、ＨＴＬＶ－１関連脊髄症、熱帯性痙性麻痺、強皮症、又は特発性炎症性ミオパチー（多発性筋炎及び皮膚筋炎など）である。いくつかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される自己免疫障害又は炎症性障害は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、アレルギーは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６６０】

いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ３遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２６４３～２８６６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子の編集は、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ３遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２６４３～２７３７から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ３遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２７３８～２８４６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ３遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ３遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２８４７～２８５２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６６１】

Ｊ．ＴＮＦＲＳＦ４

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、ＴＮＦＲＳＦ４を標的化する。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＡＡＶベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦ

ＲＳＦ４を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、レンチウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルス様粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、リポソームを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ結晶を介して哺乳動物細胞に送達される。

【０６６２】

様々な実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、治療を必要とする哺乳動物における治療方法で使用される。いくつかの実施形態では、方法は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫）、白血病、甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、方法は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、心筋梗塞、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０６６３】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、関節の疾患又は病気の治療のためにＴＮＦＲＳＦ４を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、骨関節炎の治療のためにＴＮＦＲＳＦ４を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、痛風の治療のためにＴＮＦＲＳＦ４を標的化する。

【０６６４】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、筋骨格障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ４を標的化する。

【０６６５】
いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、背部又は脊椎の状態又は障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ４を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、下背部痛の治療のためにＴＮＦＲＳＦ４を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、変性椎間板障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ４を標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、内部椎間板破壊の治療のためにＴＮＦＲＳＦ４を標的化する。
【０６６６】
１．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる筋骨格障害の治療
一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、筋骨格障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、筋骨格障害は、関節炎、感染性間欠性関節浸出液、強直性脊椎炎、関節炎、変形性関節炎、脊椎関節炎、足底腱膜炎、変性多発性関節炎、血友病性関節症、豊富なマクロファージを伴う炎症性ミオパチー、多発性筋炎、腱症、悪性骨新生物、骨粗しょう症、乾癬性関節炎、リウマチ、関節リウマチ、成人スティル病、若年性関節炎、早期関節リウマチ、回帰性リウマチ、痛風、感染性関節炎、筋強直性ジストロフィー、皮膚筋炎、血友病性関節症、骨減少症、シェーグレン症候群、若年性特発性関節炎、重症筋無力症、骨溶解症、炎症、変性多発性関節炎、変形性骨炎、色素性絨毛結節性滑膜炎、又は骨疾患を伴う高ホスファターゼ血症である。いくつかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される筋骨格障害は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、関節リウマチは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。
【０６６７】
いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ４遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２８６７～３０４１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子の編集は、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ４遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２８６７～２９５０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ４遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２９５１～２９８１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ４遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２９８２～３０３５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６６８】
２．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる新形成の治療
一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、新形成を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、新形成は、新生物、膠芽腫、星状細胞腫、腺がん、骨肉腫、扁平上皮がん、転移、エナメル上皮腫、胆管がん、絨毛がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、喉頭がん、乳がん、口唇及び口腔がん、扁平上皮内病変、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、悪性新生物、皮膚新生物、神経芽腫、新生物転移、結腸直腸がん、線維肉腫、骨髄性白血病、骨髄線維症、ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、子宮頸がん、肝臓がん、肺外小細胞がん、基底細胞がん、腎臓がん、膵がん、中皮腫、胃がん、多嚢胞性卵巣症候群、脊索腫、胆管がん、悪性腹水、上咽頭がん、頭頸部がん、がん転移、前立腺がん、線維肉腫、肝臓がん、膀胱のがん、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病、膀胱新生物、黒色腫、白血病（急性骨髄性白血病など）、肝細胞がん、結腸直腸がん、又はリンパ腫（菌状息肉腫及びセザリー症候群など）である。いくつかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される新形成は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、膠芽腫は、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６６９】
いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ４遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２８６７～３０４１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子の編集は、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ４遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２８６７～２９５０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ４遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２９５１～２９８１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ４遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２９８２～３０３５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６７０】
３．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる自己免疫障害又は炎症性障害の治療
一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、自己免疫障害又は炎症性障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死

因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、自己免疫障害又は炎症性障害は、アレルギー、喘息、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫実験的ブドウ膜炎、大腸炎、過敏性反応疾患、糖尿病、クローン病、全身性エリテマトーデス、肺サルコイドーシス、リーシュマニア症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、ＨＴＬＶ－１関連脊髄症、熱帯性痙性麻痺、強皮症、又は特発性炎症性ミオパチー（多発性筋炎及び皮膚筋炎など）である。いくつかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される自己免疫障害又は炎症性障害は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、アレルギーは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６７１】

いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ４遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２８６７～３０４１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子の編集は、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ４遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２８６７～２９５０から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ４遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２９５１～２９８１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ４遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ４遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号２９８２～３０３５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６７２】

Ｋ．ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ＡＡＶベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、レンチウイルスベクターを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、ウイルス様粒子を介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、リポソームを介して哺乳動物細胞に送達される。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムは、脂質ナノ結晶を介して哺乳動物細胞に送達される。

【０６７３】

様々な実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、治療を必要とする哺乳動物における治療方法で使用される。いくつかの実施形態では、方法は、１つ以上の関節の疾患若しくは病気、又は１つ以上の背部若しくは脊椎の状態若しくは障害を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、関節リウマチ、痛風、骨関節炎、骨粗しょう症、椎間板疾患（ＩＶＤＤ）、乾癬性関節炎、関節炎、多発性筋炎、増殖性滑膜炎、骨新生物、サルコイドミオパチー、皮質骨障害、特発性側彎症、腱障害、筋原線維性ミオパチー、付着部関連関節炎、強直性脊椎炎、変性多発性関節炎、関節症、変形性骨炎、腰椎椎間板脱出、骨化性多発性筋炎、特発性多発性筋炎、ルフト病、成人発症スティル病、変形性骨関節炎、ベーチェット病（Ｂａｃｈｅｔ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の筋骨格の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、システムの使用は、骨肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫）、白血病、甲状腺がん、神経膠腫、腎細胞がん、軟骨肉腫、膠芽腫、黒色腫、神経芽腫、多嚢胞性卵巣症候群、カポジ肉腫、扁平上皮がん、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫、食道新生物、結腸がん、肺がん、乳がん、膵がん、腹部がん、上皮性卵巣がん、結腸直腸がん、肝臓がん、皮膚がん、前立腺がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、口腔がん、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の新生物性の疾患、状態、及び病気を治療する。他の実施形態では、方法は、自己炎症性疾患（ＡＩＤ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の炎症性の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、心筋梗塞、心不全（例えば、難治性又は急性非代償性心不全）、不整脈、心膜炎（例えば、難治性特発性心膜炎）、心筋炎、敗血症誘発性心筋症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の心臓の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、急性血栓性脳卒中、てんかん、多発性硬化症、アルツハイマー病、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の神経の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、ブドウ膜炎、強膜炎、シェーグレン無力症、ドライアイ、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、１つ以上の眼の疾患、状態、及び病気を治療する。いくつかの実施形態では、方法は、慢性腎臓病、２型糖尿病、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、非ＨＰ関連消化性潰瘍疾患、及び肺線維症を含むがこれらに限定されない、１つ以上の疾患、状態、及び病気を治療する。

【０６７４】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、関節の疾患又は病気の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、骨関節炎の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、痛風の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する。

【０６７５】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、筋骨格障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する。

【０６７６】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、背部又は脊椎の状態又は障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、下背部痛の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、変性椎間板障害の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、内部椎間板破壊の治療のためにＴＮＦＲＳＦ１１Ａを標的化する。

【０６７７】

１．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる筋骨格障害の治療

一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、筋骨格障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、筋骨格障害は、関節炎、感染性間欠性関節浸出液、強直性脊椎炎、関節炎、変形性関節炎、脊椎関節炎、足底腱膜炎、変性多発性関節炎、血友病性関節症、豊富なマクロファージを伴う炎症性ミオパチー、多発性筋炎、腱症、悪性骨新生物、骨粗しょう症、乾癬性関節炎、リウマチ、関節リウマチ、成人スティル病、若年性関節炎、早期関節リウマチ、回帰性リウマチ、痛風、感染性関節炎、筋強直性ジストロフィー、皮膚筋炎、血友病性関節症、骨減少症、シェーグレン症候群、若年性特発性関節炎、重症筋無力症、骨溶解症、炎症、変性多発性関節炎、変形性骨炎、色素性絨毛結節性滑膜炎、又は骨疾患を伴う高ホスファターゼ血症である。いくつかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される筋骨格障害は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、関節リウマチは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６７８】

いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３０４２～３３３５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子の編集は、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３０４２～３１０６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３１０７～３３２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３３２３～３３３１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６７９】

２．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる新形成の治療

一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、新形成を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼの

プロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、新形成は、新生物、膠芽腫、星状細胞腫、腺がん、骨肉腫、扁平上皮がん、転移、エナメル上皮腫、胆管がん、絨毛がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、喉頭がん、乳がん、口唇及び口腔がん、扁平上皮内病変、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、悪性新生物、皮膚新生物、神経芽腫、新生物転移、結腸直腸がん、線維肉腫、骨髄性白血病、骨髄線維症、ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、子宮頸がん、肝臓がん、肺外小細胞がん、基底細胞がん、腎臓がん、膵がん、中皮腫、胃がん、多嚢胞性卵巣症候群、脊索腫、胆管がん、悪性腹水、上咽頭がん、頭頸部がん、がん転移、前立腺がん、線維肉腫、肝臓がん、膀胱のがん、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病、膀胱新生物、黒色腫、白血病（急性骨髄性白血病など）、肝細胞がん、結腸直腸がん、又はリンパ腫（菌状息肉腫及びセザリー症候群など）である。いくつかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される新形成は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、膠芽腫は、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６８０】

いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３０４２～３３３５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子の編集は、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３０４２～３１０６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３１０７～３３２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３３２３～３３３１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６８１】

３．腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化することによる自己免疫障害又は炎症性障害の治療

一態様では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物を使用して、自己免疫障害又は炎症性障害を治療するための方法及び医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼ又はＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードする核酸と、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）又は少なくとも１つのｇＲＮＡをコードする核酸と、を含み、ｇＲＮＡは、ＲＮＡガイドヌクレアーゼのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列に隣接する標的配列に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ医薬組成物は、（ｉ）ＲＮＡガイドヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、（ｉｉ）腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子を標的化する少なくとも１つのｇＲＮＡと、を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡガイドヌクレアーゼ及び少なくとも１つのｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡは

、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にパッケージングされる。いくつかの実施形態では、自己免疫障害又は炎症性障害は、アレルギー、喘息、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫実験的ブドウ膜炎、大腸炎、過敏性反応疾患、糖尿病、クローン病、全身性エリテマトーデス、肺サルコイドーシス、リーシュマニア症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、ＨＴＬＶ－１関連脊髄症、熱帯性痙性麻痺、強皮症、又は特発性炎症性ミオパチー（多発性筋炎及び皮膚筋炎など）である。いくつかの実施形態では、図５、６、７、８、又は９に列挙される自己免疫障害又は炎症性障害は、図５、６、７、８、又は９の障害に関連するものとして列挙される遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。例えば、いくつかの実施形態では、アレルギーは、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ３、ＴＮＦＲＳＦ４、又はＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子を標的化するＣＲＩＳＰＲ医薬組成物で治療される。

【０６８２】

いくつかの実施形態では、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー遺伝子は、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３０４２～３３３５から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子の編集は、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子のノックアウトをもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３０４２～３１０６から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子の編集は、膜結合受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３１０７～３３２２から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。いくつかの実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子の編集は、可溶性受容体デコイタンパク質を発現する遺伝子をもたらす。いくつかのそのような実施形態では、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子は、ヒトＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子であり、ガイドＲＮＡは、配列番号３３２３～３３３１から選択されるｃｒＲＮＡ配列を含む。

【０６８３】

ＶＩＩＩ．投与経路

本明細書に記載される方法及び組成物は、活性成分としてＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物の使用を包含する。

【０６８４】

投与の方法／経路に応じて、医薬剤形は、数個のタイプでもたらされる。これらは、多くの種類の液体、固体、及び半固体剤形を含む。一般的な医薬剤形としては、多くの他のものの中でも、丸薬、錠剤、又はカプセル、飲料又はシロップ、並びに植物又は食品などの天然又はハーブ形態が挙げられる。特に、薬物送達の投与の経路（ＲＯＡ）は、問題の物質の剤形に依存する。液体医薬剤形は、投与又は消費を意図する薬物又は医薬品として使用される化合物の用量の液体形態である。

【０６８５】

以下に記載されるように、本開示の組成物は、皮下（例えば、関節内若しくは椎間板内注射）、皮膚（例えば、パッチを介して経皮的に）、及び／又はインプラントを介して対象に送達され得る。例示的な医薬剤形としては、例えば、丸薬、浸透圧送達システム、エリキシル、エマルション、ハイドロゲル、懸濁液、シロップ、カプセル、錠剤、経口溶解錠剤（ＯＤＴ）、ゲルカプセル、薄膜、粘着性局所パッチ、ロリポップ、ロゼンジ、チューインガム、乾燥粉末吸入器（ＤＰＩ）、気化器、ネブライザー、定量吸入器（ＭＤＩ）、軟膏、経皮パッチ、皮内インプラントが挙げられる。

【０６８６】

本明細書で使用される場合、「皮膚送達」又は「皮膚投与」は、医薬剤形が真皮（すなわち、表皮（皮膚を構成する）と皮下組織との間の皮膚の層）に、又はそれらを通して投与される投与の経路を指し得る。「皮下送達」は、医薬剤形が皮下組織層に対して又はそ

の下である投与の経路を指し得る。

【０６８７】

好適な医薬組成物を製剤化する方法は、当技術分野で公知であり、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ ｅｄ．，２００５、及びｔｈｅ ｂｏｏｋｓ ｉｎ ｔｈｅ ｓｅｒｉｅｓ Ｄｒｕｇｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ：ａ Ｓｅｒｉｅｓ ｏｆ Ｔｅｘｔｂｏｏｋｓ ａｎｄ Ｍｏｎｏｇｒａｐｈｓ（Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎ．Ｙ．）を参照されたい。例えば、非経口、皮内、又は皮下適用に使用される溶液又は懸濁液は、以下の構成成分：注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒などの滅菌希釈剤、ベンジルアルコール又はメチルパラベンなどの抗菌剤、アスコルビン酸又は重硫酸ナトリウムなどの抗酸化剤、エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤、酢酸塩、クエン酸塩、又はリン酸塩などの緩衝液、塩化ナトリウム又はブドウ糖などの毒性の調整のための薬剤を含み得る。ｐＨは、塩酸又は水酸化ナトリウムなどの、酸又は塩基で調整され得る。非経口調製物は、アンプル、使い捨てシリンジ、又はガラス若しくはプラスチックで作製された複数回投与バイアルに封入され得る。

【０６８８】

注射可能な使用に好適な医薬組成物は、滅菌注射可能な溶液又は分散液の即時調製のための滅菌水溶液（水溶性である）又は分散液及び滅菌粉末を含み得る。静脈内投与については、好適な担体としては、生理食塩水、静菌水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ ＥＬ（商標）（ＢＡＳＦ、Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ，Ｎ．Ｊ．）、又はリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）が挙げられる。全ての場合において、組成物は、滅菌されなければならず、注射容易性が存在する程度に流体であるべきである。それは、製造及び保管の条件下で安定であるべきであり、細菌及び真菌などの微生物の混入作用に抗して保存されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、並びにそれらの好適な混合物を含有する溶媒又は分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散の場合に必要な粒子サイズの維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサールなどによって達成され得る。多くの場合、組成物中に、等張剤、例えば、糖、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムなどのポリアルコールを含むことが好ましいことになる。注射可能な組成物の長期間の吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物中に含むことによってもたらされ得る。

【０６８９】

滅菌注射可能な溶液は、活性化合物を、上記で列挙された成分のうちの１つ又は組み合わせを用いて、適切な溶媒中に必要な量で組み込み、必要に応じて、その後に濾過滅菌されることによって調製され得る。一般に、分散液は、塩基性分散媒体、及び上記で列挙されたものからの必要な他の成分を含有する活性化合物を滅菌ビヒクルに組み込むことによって調製される。滅菌注射可能な溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥及び凍結乾燥であり、活性成分の粉末に、その以前に滅菌濾過された溶液からの任意の追加の所望の成分を加えて得られる。

【０６９０】

核酸であるか、又は核酸を含む治療用化合物は、ＤＮＡワクチンなどの核酸剤の投与に好適な任意の方法によって投与され得る。これらの方法としては、遺伝子銃、バイオインジェクター、及び皮膚パッチ、並びに米国特許第６，１９４，３８９号に開示される微粒子ＤＮＡワクチン技術、及び米国特許第６，１６８，５８７号に開示される粉末形態ワクチンを有する哺乳動物経皮無針ワクチン接種などの無針方法が挙げられる。加えて、鼻腔内送達が、特に、Ｈａｍａｊｉｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｐａｔｈｏｌ．，８８（２），２０５－１０（１９９８）に説明されるように可能

である。リポソーム（例えば、米国特許第６，４７２，３７５号に説明される）及びマイクロカプセル化もまた、使用され得る。生分解性標的可能微粒子送達システムもまた、使用され得る（例えば、米国特許第６，４７１，９９６号に説明される）。

【０６９１】

治療用化合物は、インプラント及びマイクロカプセル化送達システムを含む、徐放性製剤などの、身体からの急速な排除に対して治療用化合物を保護することになる担体を用いて調製され得る。コラーゲン、エチレンビニルアセテート、ポリ無水物（例えば、ポリ［１，３－ビス（カルボキシフェノキシ）プロパン－ｃｏ－セバシン酸］（ＰＣＰＰ－ＳＡ）マトリックス、脂肪酸二量体－セバシン酸（ＦＡＤ－ＳＡ）コポリマー、ポリ（ラクチド-ｃｏ-グリコリド））、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオールトリエステル、ポリエチレングリコール被覆リポソーム、ヒアルロン酸、及びポリ乳酸などの、生分解性の生体適合性ポリマーが使用され得る。そのような製剤は、標準的な技術を使用して調製されるか、又は、例えば、Ａｌｚａ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ及びＮｏｖａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．から商業的に取得され得る。リポソーム懸濁液（細胞抗原に対するモノクローナル抗体を有する選択された細胞に標的化されたリポソームを含む）もまた、薬学的に許容される担体として使用され得る。これらは、例えば、米国特許第４，５２２，８１１号に説明されるように、当業者に公知の方法によって調製され得る。半固体、ゲル化、ソフトゲル、又は他の製剤（徐放性を含む）が、例えば、外科手術部位への投与が所望されるときに、使用され得る。そのような製剤を作製する方法は、当技術分野で公知であり、生分解性の生体適合性ポリマーの使用を含み得る。例えば、Ｓａｗｙｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｙａｌｅ　Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｍｅｄ．２００６　Ｄｅｃｅｍｂｅｒ、７９（３－４）：１４１－１５２を参照されたい。

【０６９２】

本明細書に記載される医薬組成物は、容器、キット、パック、又はディスペンサーに、投与の説明書と一緒に含まれ得る。

【０６９３】

Ａ．全身投与

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、それを必要とする哺乳動物に全身投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、静脈注射のために製剤化される。いくつかの実施形態では、組成物は、経口投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、組成物は、非経口投与のために製剤化される。

【０６９４】

Ｂ．局所投与

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、それを必要とする哺乳動物に局所投与される。いくつかの実施形態では、局所投与は、関節内注射である。いくつかの実施形態では、組成物は、椎間板内注射のために製剤化される。いくつかの実施形態では、組成物は、硬膜外注射のために製剤化される。いくつかの実施形態では、組成物は、椎間板周囲注射のために製剤化される。いくつかの実施形態では、組成物は、椎骨周囲注射のために製剤化される。いくつかの実施形態では、組成物は、脊椎の椎間関節への投与のために製剤化される。

【０６９５】

いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、外科手術中に、それを必要とする哺乳動物に局所投与される。いくつかの実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集システムを含む医薬組成物は、外科手術の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、又は３０日後に、それを必要とする哺乳動物に局所投与される。

【実施例】

【０６９６】

ここで、本明細書に包含される実施形態を、以下の実施例を参照して説明する。これらの実施例は、例示のみの目的のために提供され、本明細書に包含される本開示は、決して

これらの実施例に限定されるものとして解釈されるべきではないが、むしろ、本明細書に提供される教示の結果として明らかになる、ありとあらゆる変形例を包含するように解釈されるべきである。

【０６９７】

実施例１：ＩＬ１受容体（ＩＬ１Ｒ１）を編集するためのガイドの設計及び選択

遺伝子編集のための候補ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓガイドを特定するために、インシリコ及びインビトロスクリーニングのパイプラインを開発した。パイプラインを適用して、イヌＩＬ１Ｒ１受容体遺伝子（ｃＩＬ１Ｒ１）を効果的に編集し、それによってインビボでＩＬ１α／ＩＬ１βシグナル伝達を破壊するガイドを特定した。パイプラインの最初のステップは、ｃＩＬ１Ｒ１のコード部分中における特定のＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓタンパク質について、可能性のある全てのｃｒＲＮＡ配列を特定することであった。そのような配列を特定するための多くのアルゴリズムが、当技術分野で既知である。概して、これらのアルゴリズムは、特定のＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓタンパク質についてのプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列を特定することによって機能し、次いで、特定のＣａｓタンパク質の要件に従って、典型的にはＰＡＭ部位の５’に直接、間隔を置いて配列を位置付ける。例えば、本実施例で使用したＳ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ　Ｃａｓ９（ＳｐＣａｓ９）タンパク質は、５’－ＮＧＧ－３’ＰＡＭ配列を認識する。したがって、ＮＧＧトリヌクレオチドの５’に直接の全ての配列は、可能性のあるｃｒＲＮＡ配列である。ｃｒＲＮＡ配列を、ｃｒＲＮＡ配列に関するバイオグラフィカルな情報とともに図２７に示されるようにこの様式で特定した。

【０６９８】

次に、特定された各ｃｒＲＮＡ配列を、図１１Ａに示されるように、３つの異なる測定基準：標的遺伝子以外のゲノム内の位置での可能性のあるオフターゲット編集、オンターゲット編集効率、及びフレームシフト変異を引き起こす編集の可能性にわたって、各測定基準に対して複数のアルゴリズムを使用して評価した。使用した組み合わせアプローチの基礎は、全てのモデルが、特定のガイドＲＮＡの適合性を歪める可能性がある盲点を有するという仮定にある。これらの特性の各々についてコンセンサススコアを得るためにこれらのスコアを重み付けすることは、ｓｇＲＮＡ適合性のはるかにより良好な予測を可能にする。

【０６９９】

オフターゲット編集効果を、ＭＩＴ、ＣＦＤ、及びＥｌｅｖａｔｉｏｎ（ヒトのみ）モデルによって生成されたスコアを平均化することによって予測した。ＭＩＴアルゴリズムは、Ｈｓｕ－Ｚｈａｎｇスコアとしても知られる。Ｈｓｕ，Ｐ．Ｄ．ｅｔ　ａｌ．ＤＮＡ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ ｏｆ ＲＮＡ－ｇｕｉｄｅｄ Ｃａｓ９ ｎｕｃｌｅａｓｅｓ．Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ３１，８２７-８３２（２０１３）。このモデルは、各位置で標的に対してミスマッチを有する１５個のＥＭＸ１　ｓｇＲＮＡライブラリーから生成された位置ペナルティマトリックス（１×２０）に基づく。ＣＦＤアルゴリズム（切断頻度決定）は、位置及びミスマッチタイプの両方並びにＰＡＭの完全性（２７，８９７　‘ＣＤ３３’　ｓｇＲＮＡ＋１０，６１８陰性対照ｓｇＲＮＡ）を考慮した脅威マトリックス（１２×２０）に基づく。Ｄｏｅｎｃｈ，Ｊ．Ｇ．ｅｔ　ａｌ．Ｏｐｔｉｍｉｚｅｄ ｓｇＲＮＡ ｄｅｓｉｇｎ ｔｏ ｍａｘｉｍｉｚｅ ａｃｔｉｖｉｔｙ ａｎｄ ｍｉｎｉｍｉｚｅ ｏｆｆ－ｔａｒｇｅｔ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９．Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ３４，１８４-１９１（２０１６）。ゲノムワイド（ＧＵＩＤＥ－Ｓｅｑ）及び他の集約されたオフターゲットプロファイリングデータによって訓練された機械学習アルゴリズムを使用したＥｌｅｖａｔｉｏｎスコア。Ｌｉｓｔｇａｒｔｅｎ，Ｊ．ｅｔ　ａｌ．Ｐｒｅｄｉｃｔｉｏｎ ｏｆ ｏｆｆ－ｔａｒｇｅｔ ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｅｎｄ－ｔｏ－ｅｎｄ ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ＣＲＩＳＰＲ ｇｕｉｄｅ ＲＮＡｓ．Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ２，３８－４７（２０１８）。「オフ」と表示された列は、それぞれ２つ又は３つのモデルによって提供されたス

コアの平均を示す。「オフターゲット数」と表示された列は、ＣＲＩＳＰＯＲによって計算された最大４つのミスマッチを伴う潜在的なオフターゲットの数を示す。Ｈａｅｕｓｓｌｅｒ，Ｍ．ｅｔ ａｌ．Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｏｆ ｏｆｆ－ｔａｒｇｅｔ ａｎｄ ｏｎ－ｔａｒｇｅｔ ｓｃｏｒｉｎｇ ａｌｇｏｒｉｔｈｍｓ ａｎｄ ｉｎｔｅｇｒａｔｉｏｎ ｉｎｔｏ ｔｈｅ ｇｕｉｄｅ ＲＮＡ ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ｔｏｏｌ ＣＲＩＳＰＯＲ．Ｇｅｎｏｍｅ Ｂｉｏｌｏｇｙ １７，１４８（２０１６）を参照されたい。

【０７００】

Ａｚｉｍｕｔｈモデル、ＤｅｅｐＳｐＣａｓ９モデル、及びＣｒｉｓｐｒＳｃａｎモデルによって生成されたスコアを平均化することによって、オンターゲット編集効率を予測した。Ａｚｉｍｕｔｈモデルは、レンチウイルスによって送達された８８１個のｓｇＲＮＡ（ＭＯＬＭ１３／ＮＢ４／ＴＦ１細胞及び追加の未公開データ）で訓練された、ブースト回帰ツリーモデルである。Ｄｏｅｎｃｈ，Ｊ．Ｇ．ｅｔ ａｌ．Ｏｐｔｉｍｉｚｅｄ ｓｇＲＮＡ ｄｅｓｉｇｎ ｔｏ ｍａｘｉｍｉｚｅ ａｃｔｉｖｉｔｙ ａｎｄ ｍｉｎｉｍｉｚｅ ｏｆｆ－ｔａｒｇｅｔ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９．Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ３４，１８４－１９１（２０１６）。ＤｅｅｐＳｐＣａｓ９は、１２，８３２個のｓｇＲＮＡからの編集データを使用して訓練された深層学習モデルである。Ｋｉｍ，Ｈ．Ｋ．ｅｔ ａｌ．ＳｐＣａｓ９ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｐｒｅｄｉｃｔｉｏｎ ｂｙ ＤｅｅｐＳｐＣａｓ９，ａ ｄｅｅｐ ｌｅａｒｎｉｎｇ-ｂａｓｅｄ ｍｏｄｅｌ ｗｉｔｈ ｈｉｇｈ ｇｅｎｅｒａｌｉｚａｔｉｏｎ ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ．Ｓｃｉｅｎｃｅ Ａｄｖａｎｃｅｓ ５（１１）（２０１９）。ＣｒｉｓｐｒＳｃａｎは線形回帰モデルであり、＞１００個の遺伝子を標的化するゼブラフィッシュ胚に注射された１０００個のｓｇＲＮＡからの編集データを使用して訓練される。Ｍｏｒｅｎｏ－Ｍａｔｅｏｓ，Ｍ．Ａ．ｅｔ ａｌ．ＣＲＩＳＰＲｓｃａｎ：ｄｅｓｉｇｎｉｎｇ ｈｉｇｈｌｙ ｅｆｆｉｃｉｅｎｔ ｓｇＲＮＡｓ ｆｏｒ ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｉｎ ｖｉｖｏ．Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｔｈｏｄｓ １２，９８２-９８８（２０１５）。「オン」と表示された列は、３つのモデルによって提供されたスコアの平均を示す。

【０７０１】

推定ガイドがフレームシフト変異を生成する可能性は、Ｌｉｎｄｅｌモデル及びＩｎＤｅｌｐｈｉモデルによって生成されたスコアを平均化することによって予測された。Ｌｉｎｄｅｌは、レンチウイルス感染を介してヒト細胞株に導入された６８７２個の合成標的配列のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９媒介性切断及び非相同末端結合媒介性二本鎖切断修復によって誘発された１１６万個の独立した変異事象のプロファイルデータを使用して訓練された機械学習モデルである。Ｃｈｅｎ，Ｗ．ｅｔ ａｌ．Ｍａｓｓｉｖｅｌｙ ｐａｒａｌｌｅｌ ｐｒｏｆｉｌｉｎｇ ａｎｄ ｐｒｅｄｉｃｔｉｖｅ ｍｏｄｅｌｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ ｏｕｔｃｏｍｅｓ ｏｆ ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９－ｍｅｄｉａｔｅｄ ｄｏｕｂｌｅ－ｓｔｒａｎｄ ｂｒｅａｋ ｒｅｐａｉｒ．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ４７，７９８９-８００３（２０１９）。ＩｎＤｅｌｐｈｉは、１８７２個のｓｇＲＮＡによって生成されたインデルで訓練された機械学習モデルである。Ｓｈｅｎ，Ｍ．Ｗ．ｅｔ ａｌ．Ｐｒｅｄｉｃｔａｂｌｅ ａｎｄ ｐｒｅｃｉｓｅ ｔｅｍｐｌａｔｅ－ｆｒｅｅ ＣＲＩＳＰＲ ｅｄｉｔｉｎｇ ｏｆ ｐａｔｈｏｇｅｎｉｃ ｖａｒｉａｎｔｓ．Ｎａｔｕｒｅ ５６３，６４６-６５１（２０１８）。「フレームシフト」と表示された列は、２つのモデルによって提供されたスコアの平均を示す。「精度」と表示された列は、ｉｎＤｅｌｐｈｉによって推定されたインデルの頻度分布を示す。高精度は１００に近く、１つ又は非常に少ない数の修復結果によって特徴付けられるｓｇＲＮＡを表す。

【０７０２】

次いで、候補ｃｒＲＮＡ配列を、例えば図２６～４２に示されるように、ｃｒＲＮＡ配列の４つのＰＡＭ近位塩基中に存在するＧｒａｆモチーフ、ＴＴ又はＧＣＣの存在について、ＴＴ又はＧＣＣのいずれかとして評価した。Ｇｒａｆ，Ｒ．ｅｔ ａｌ．ｓｇＲＮＡ

Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｍｏｔｉｆｓ Ｂｌｏｃｋｉｎｇ Ｅｆｆｉｃｉｅｎｔ ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９－Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｇｅｎｅ Ｅｄｉｔｉｎｇ．Ｃｅｌｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ，２６（５），１０９８－１０３（２０１９）。Ｇｒａｆらは、ＴＴ及びＧＣＣモチーフが非効率的なｓｇＲＮＡの特徴であると報告した。可能な場合、Ｇｒａｆモチーフ、特にＧＣＣモチーフを有するｃｒＲＮＡを回避した。ＴＴモチーフとは対照的に、ｓｇＲＮＡが転写によってではなくデノボで合成される場合、ＧＣＣモチーフは、依然として重要である。

【０７０３】

次いで、例えば図２６～４２に示されるように、３つのコンセンサススコアを各ｃｒＲＮＡ配列について計算した。「オン－オフ」スコアは、「オン」スコア及び「オフ」スコアの平均を表す。「オフ－ＦＳ」スコアは、「オフ」スコア及び「フレームシフト」スコアの平均を表す。全体スコアは、「オン」スコア、「オフ」スコア、及び「フレームシフト」スコアの平均を表す。更に、ヒトについてのみ、ＶＢＣのＢｉｏｓｃｏｒｅを使用して、可能性のあるインフレーム変異がタンパク質機能を妨害し得るかどうかを予測した。これは、重要なタンパク質ドメインをコードする保存されたゲノムＤＮＡ配列で生じる可能性がより高い。したがって、Ｂｉｏｓｃｏｒｅは、タンパク質ドメインアノテーション、系統的保存、アミノ酸同一性、及びエクソンサイズに基づく。Ｍｉｃｈｌｉｔｓ，Ｇ．ｅｔ ａｌ．Ｍｕｌｔｉｌａｙｅｒｅｄ ＶＢＣ ｓｃｏｒｅ ｐｒｅｄｉｃｔｓ ｓｇＲＮＡｓ ｔｈａｔ ｅｆｆｉｃｉｅｎｔｌｙ ｇｅｎｅｒａｔｅ ｌｏｓｓ－ｏｆ－ｆｕｎｃｔｉｏｎ ａｌｌｅｌｅｓ．Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｔｈｏｄｓ １７，７０８－７１６（２０２０）。候補を選択するための最終基準は、主に、全体スコア（ほとんどの場合、７０超）、潜在的なオフターゲットの相対的な低い計数（ほとんどの場合、２００未満のオフターゲット）、Ｇｒａｆモチーフの非存在（可能な場合）、及びノックアウト又は機能性が低減した切断タンパク質（例えば、デコイ受容体）を産生するためのコード配列内のゲノム切断位置に基づいている。

【０７０４】

最後に、各ｃｒＲＮＡが編集を誘導するＩＬ１Ｒ１ドメインを、遺伝子中のヌクレオチド位置に基づいて決定した。ドメイン位置を使用して、編集が、野生型様タンパク質（受容体媒介性シグナル伝達を破壊する可能性が低い受容体の最もＣ末端をコードする配列の編集）、任意の機能性タンパク質の完全なノックアウト（Ｎ末端及び／若しくは必須機能ドメインをコードする配列の編集）、可溶性デコイ受容体（受容体の膜貫通ドメインをコードする配列の編集）、又は膜結合デコイ受容体（受容体の細胞内シグナル伝達ドメインをコードする配列の編集）をもたらすかどうかを予測する。

【０７０５】

実際に、このインシリコ分析は、いくつかの候補ｓｇＲＮＡが、優性陰性（ＤＮ）ＩＬ１Ｒ１を生成し、それによって細胞内炎症促進性シグナル伝達に影響を与えるゲノム編集をもたらすと予測されたことを立証した（図１１Ａ）。これらの分析の堅牢性を裏付けるために、構造予測はまた、これらの特定のｓｇＲＮＡを用いた編集が、リガンドのシグナルを誘導することができないＩＬ１Ｒ１タンパク質（可溶性又は膜結合のいずれか）の発現可能な形態をもたらすことも実証した（図１１Ｂ）。まとめると、これらの予測研究は、細胞における炎症を抑えるための固有のアプローチとして、優性陰性イヌＩＬ１受容体を誘導することの実行可能性を実証し、時間及び資源集約的なブルートフォース方法を必要とすることなく、候補を検証するためのハイスループット方法を提供した。

【０７０６】

実施例２：イヌ細胞におけるＤＮ　ＩＬ１Ｒ１の検証

優性陰性受容を産生するようにＩＬ１受容体を編集すると予測された多数のｓｇＲＮＡ候補を設計及び分析した後、次のステップは、インビトロで作用するそれらの能力を評価することであった。特に興味深いのは、好ましい（すなわち、オンターゲット）編集が、編集細胞において観察されるかどうかである。

【０７０７】

これを試験するために、８０ｐｍｏｌｅのｓｇＲＮＡ候補を、リボ核タンパク質の一部として電気穿孔を介してイヌＤＨ８２単球に導入した（すなわち、室温で少なくとも５分間、２５ｐｍｏｌｅのＣａｓ９タンパク質と予め組み立てた）。簡潔に述べると、２０μｌのＰＫＭ緩衝液（２．７ｍＭのＫＣｌ、１３７ｍＭのＮａＣｌ、１０ｍＭのＮａ２ＨＰＯ４／１．８ｍＭのＮａＨ２ＰＯ４（ｐＨ７．４）、及び５０ｍＭのＤ－マンニトール）中に再懸濁した約６００，０００個の細胞を、予め組み立てられたＣａｓ９リボ核タンパク質複合体に添加し、１６ウェルＮｕｃｌｅｏｃｕｖｅｔｔｅに移し、４Ｄ Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｏｒ（Ｌｏｎｚａ）を使用してパルスコードＣＭ－１３７で電気穿孔した。電気穿孔した細胞をＰＫＭ緩衝液中に約１０分間保持した後、それらを完全培養培地を含む６ウェル組織培養プレートに移した。培養における２～５日後、ＤＮｅａｓｙ Ｂｌｏｏｄ ＆ Ｔｉｓｓｕｅ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を使用して、ゲノムＤＮＡ抽出のために細胞を解離させた。ｓｇＲＮＡ標的領域をＰＣＲによって増幅し、次いで、Ｉｎｆｅｒｅｎｃｅ ｏｆ ＣＲＩＳＰＲ Ｅｄｉｔｓ（ＩＣＥ ｖ１．２）を使用して、編集有効性をサンガー配列決定トレースから推定した。Ｃｏｎａｎｔ，Ｄ．ｅｔ ａｌ．（２０２２）．Ｔｈｅ ＣＲＩＳＰＲ Ｊｏｕｒｎａｌ，５（１），１２３－１３０を参照されたい。

【０７０８】

複数の候補は実際に、９５％超の頻度を示すいくつかを含む、ＩＬ１Ｒ１遺伝子の変異を高効率で誘導することができたが、２つのリード候補は、高いパーセンテージの細胞において同じオンターゲット編集を一貫して誘導する能力を示した（図１２）。これらの結果は、インシリコ分析の堅牢性を確認し、少なくともＯＣＲ１３（配列番号３４０３）及びＯＣＲ１４（配列番号３３３６）が、イヌ細胞においてＤＮ ＩＬ１受容体を産生することができることを示唆した。

【０７０９】

実施例３：特異性が強化されたＣＡＳ９変異体の影響

オンターゲット活性を犠牲にすることなくオフターゲット編集を排除する最終目的で、リード候補ｓｇＲＮＡを、異なる高忠実度Ｃａｓ９バリアント（すなわち、特異性が強化された変異Ｃａｓ９ヌクレアーゼ；概して、Ｓｌａｙｍａｋｅｒ，Ｉ．Ｍ．ｅｔ ａｌ（２０１６）．Ｓｃｉｅｎｃｅ，３５１（６２６８）：８４－８８、Ｖａｋｕｌｓｋａｓ，Ｃ．Ａ．ｅｔ ａｌ．（２０１８）．Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，２４（８）：１２１６－１２２４を参照されたい）で組み立て、イヌＤＨ８２単球におけるフレームシフトの有効性及び精度（すなわち、単一又は少数の修復結果の優位性）について評価した。

【０７１０】

高忠実度Ｃａｓ９ヌクレアーゼのうち、ＡＲ－Ｃａｓ９（ＩＤＴ、カタログ番号１０８１０６０；Ｖａｋｕｌｓｋａｓ，Ｃ．Ａ．ｅｔ ａｌ．（２０１８）．Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，２４（８）：１２１６－１２２４）は、リード候補ｓｇＲＮＡで全体的に最も良好に機能した。野生型Ｃａｓ９（ＷＴ－Ｃａｓ９）と比較して、ＡＲ－Ｃａｓ９は、ＯＣＲ１３（図１３Ａ）及びＯＣＲ１４（図１３Ｂ）と対になったとき、同様に高いフレームシフト有効性（９７％超）及び精度（８３％超）に達した。試験した他の高忠実度Ｃａｓ９ヌクレアーゼは、ＥＳ－Ｃａｓ９（Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒｙ、ｅＳｐＣａｓ９（１．１）；Ｓｌａｙｍａｋｅｒ，Ｉ．Ｍ．ｅｔ ａｌ（２０１６）．Ｓｃｉｅｎｃｅ，３５１（６２６８）：８４－８８）、ＨＦ－Ｃａｓ９（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号Ａ５０５７６）、及びＰＥ－Ｃａｓ９（Ｍｅｒｃｋ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ、カタログ番号ＰＥＣＡＳ９－２５０）であった。

【０７１１】

しかしながら、他の全ての高忠実度Ｃａｓ９ヌクレアーゼ（ＥＳ－Ｃａｓ９、ＰＥ－Ｃａｓ９、及びＨＦ－Ｃａｓ９）と同様のＡＲ－Ｃａｓ９は、ＷＴ－Ｃａｓ９との組み合わせと比較して、ＯＣＲ０６で編集有効性の減少を示した（図１３Ｃ）。また、ＷＴ－Ｃａｓ９で高精度を示すＯＣＲ１０は、試験した全ての高忠実度Ｃａｓ９ヌクレアーゼで、頻度２０～３０％において第２のフレームシフト編集を生じさせる（図１３Ｄ）。これらの結果は、全体として、高忠実度ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼとｓｇＲＮＡとの間の対合が、

個別的に行われる必要がある可能性が高いことを示唆した。
【０７１２】
実施例４：ＩＬ１ＲＡＰ／ＩＬ１ＲＡＰデコイタンパク質の設計
ＩＬ１ＲＡＰは、ＩＬ１Ａ／Ｂ特異的ＩＬ１Ｒ１／ＩＬ１ＲＡＰではなく、ＩＬ１ＲＬ１／ＩＬ１ＲＡＰ受容体二量体を活性化する、ＩＬ３３を含む全てのＩＬ１リガンドの共受容体である。したがって、他のＩＬ１Ｒ複合体タンパク質と同様に、ＩＬ１ＲＡＰは、治療目的で利用され得る炎症の別の強力なメディエーターであり得る。
【０７１３】
これを試験するために、１０個の候補ｓｇＲＮＡを、ＩＬ１ＲＡＰ発現を除去すること（ＯＣＰ０１～ＯＣＰ０６）、又は炎症促進性シグナルを形質導入しないデコイＩＬ１ＲＡＰタンパク質を生成すること（ＯＣＰ０７～ＯＣＰ１０）のいずれかの目的で、イヌＩＬ１ＲＡＰの異なるエクソンを標的化するように設計した（図１４Ａ）。例えば、ＯＣＰ０７は、ＩＬ１ＲＡＰのエクソン９にＡ重複を主に産生すると予測され、これは、３５５位でオープンリーディングフレームをシフトさせる。タンパク質レベルでは、これは、スレオニン（Ｔ）からアスパラギン（Ｎ）へのアミノ酸変化を引き起こし、３９５位で翻訳を早期に終結させる。ＡｌｐｈａＦｏｌｄ２生成モデルに基づいて、この＋１フレームシフトは、ＩＬ１ＲＡＰを、膜貫通ドメイン及び細胞質ＴＩＲドメインを欠く可溶性ＩＬ１ＲＡＰデコイ（ＩＬ１ＲＡＰ$_{Ｔ３５５ＮｆｓＴｅｒ４１}$）に変換する（図１４Ｂ）。
【０７１４】
予測分析を行った後、次のステップは、インビトロで性能を評価することであった。候補ｓｇＲＮＡをＷＴ－Ｃａｓ９と対にし、電気穿孔を介してイヌＤＨ８２単球に導入し、編集の有効性及び精度をＩＣＥによって評価した。８２の全体スコアで予測されたように、ＯＣＰ０２は、３２位に未成熟終止コドンを導入する単一のＣ欠失（Ｍ３２＊）に起因して、実質的に１００％のＫＯ率を有するノックアウト候補の中で最も良好に機能した（図１５）。全てのデコイ産生ｓｇＲＮＡ候補は、強力な編集有効性を示した（９５％超）。ＯＣＰ０９及びＯＣＰ１０は、最も強力な編集優位性を実証し、最上位の編集は、それぞれ８９％及び９５％に達した。
【０７１５】
実施例５：高忠実度ヌクレアーゼを用いた、様々なイヌ細胞型におけるＩＬ１ＲＡＰ／ＩＬ１ＲＡＰの編集
ＩＬ１ＲＡＰを標的化する多数のガイドを設計及び検証した後、次のステップは、それらを高忠実度Ｃａｓ９ヌクレアーゼで検証して、編集プロセス中の潜在的なオフターゲット効果を軽減することであった。これを行うために、各干渉型（例えば、ノックアウト又はデコイ受容体）に対して最強のフレームシフトスコアを有する１つ又は２つのｓｇＲＮＡ（図１６Ａ）を選択し、異なる高忠実度Ｃａｓ９ヌクレアーゼと対にして、もしあれば、どれが望ましくないオフターゲット効果を潜在的に低減しながら、ＷＴ－Ｃａｓ９と類似のオンターゲット活性を示すかを確認する。
【０７１６】
実際に、選択された各ｓｇＲＮＡについて、イヌＤＨ８２単球における編集有効性は、どの高忠実度Ｃａｓ９ヌクレアーゼを使用したかに強く依存したままであった（図１６Ｂ）。特に、ＡＲ－Ｃａｓ９は、イヌＩＬ１ＲＡＰにおける高頻度の所望の編集を最も一貫して示した。これは、ＯＣＰ０２、ＯＣＰ０７、及びＯＣＰ１０の場合に特に当てはまる。しかしながら、これは、ＯＣＰ０９のフレームシフトスコアが、ＡＲ－Ｃａｓ９と対になったときに減少したため、普遍的ではなかった。ＯＣＰ０２、ＯＣＰ０７、及びＯＣＰ１０はまた、イヌ滑膜線維芽細胞におけるＷＴ－Ｃａｓ９及びＡＲ－Ｃａｓ９の直接比較において良好に機能した（図１６Ｃ）。したがって、高忠実度ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼは、概して編集効率に影響を与えるように見えたが、そのような効果の大きさは、使用したヌクレアーゼ、及び比較的程度は低いが編集される細胞型に応じて、変化する可能性が高い。
【０７１７】

ｓｇＲＮＡを高忠実度Ｃａｓ９ヌクレアーゼと対にするときに強力なオンターゲット活性が観察された後、次のステップは、ＤＨ８２単球、軟骨細胞、及び滑膜線維芽細胞などの多数の関連するイヌ細胞型を含むようなアッセイの拡大を伴った。具体的には、同じ選択されたｓｇＲＮＡを、ＤＨ８２単球中のＡＲ－Ｃａｓ９と使用し、各所望の編集に対する強い選好が再び観察された（図１７Ａ）。軟骨細胞（図１７Ｂ）及び滑膜線維芽細胞（図１７Ｃ）でも類似の編集有効性が観察された。この結果は、所与のｓｇＲＮＡ及び高忠実度ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼの対合に対する一貫して高い編集有効性及び精度が、様々な細胞型にわたって達成されたことを実証した。

【０７１８】

実施例６：ＩＬ１Ｒ１の編集は、イヌ滑膜細胞をＩＬ１β処置に応答しない状態にする

ＩＬ１Ｒ１を標的化する多数のガイドを設計及び検証した後、次のステップは、編集細胞の機能試験を伴った。この試験の一部として、約３００，０００個の編集されたイヌ滑膜細胞を、１００ｐＭのヒト組換えＩＬ１βで４時間処置した。抽出された総ＲＮＡに対する逆転写、続いて定量ＰＣＲ（ＲＴ－ｑＰＣＲ）を実施して、ヒト組換えＩＬ１βが、炎症マーカープロスタグランジン－エンドペルオキシド合成酵素２（ＰＴＧＳ２／ＣＯＸ－２）の転写を刺激することができるかどうかを検証した。おそらくイヌＩＬ１Ｒ１は、１００ｐＭでヒトＩＬ１βに対して十分高い親和性を有しないため、ＰＴＧＳ２／ＣＯＸ－２の観察可能な転写上方制御は、検出されなかった。実際に、組換えイヌＩＬ１β（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、３７４７－ＣＬ）を用いたプロトコルの反復時に、堅牢な上方制御が観察された（図１８）。しかしながら、編集されたイヌ細胞は、そのような上方制御を示さず、ＩＬ１βシグナル伝達が破壊されたことを示唆している。ＩＬ１Ｒ１干渉の両方のタイプであるノックアウト（ＯＣＲ０６／ＯＣＲ１０）又はデコイ受容体変換（ＯＣＲ１３／ＯＣＲ１４）は、ＰＴＧＳ２転写を９７％以上抑制し、これは、観察された遺伝子フレームシフトスコアと一致した。

【０７１９】

ＩＬ１受容体活性化とＩＬ６の上方制御などの追加の炎症促進性転写応答との間の十分に確立された関係のため（Ａｔｔｕｒ，Ｍ．Ｇ．ｅｔ　ａｌ．（１９９８）．Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ，１１０（１）：６５－７２を参照されたい）、同じアッセイを使用して、ＩＬ１β処置後のこの炎症促進性応答に対するＩＬ１Ｒ１編集の効果を決定した。ＰＴＧＳ２／ＣＯＸ－２と同様に、編集されていない細胞は、処置後にＩＬ６の堅牢な上方制御を示したが、編集細胞は、この応答を示さなかった（図１９）。まとめると、これらの結果は、編集細胞が、ＩＬ１β処置に応答する能力を失ったことを示した。

【０７２０】

実施例７：ＩＬ１ＲＡＰ／ＩＬ１ＲＡＰの編集は、複数の炎症性トリガーへの曝露後のイヌ単球におけるＣＯＸ－２上方制御を低減する

機能不全ＩＬ１ＲＡＰと炎症促進性シグナル伝達の低減との間の潜在的な結び付きを理解するために、細菌リポ多糖類（ＬＰＳ）、尿酸一ナトリウム（ＭＳＵ）結晶、及びＩＬ１βなどの様々な炎症性トリガーに対する転写応答を、バルクＲＮＡ－Ｓｅｑ及び差次的発現分析ＤＥＳｅｑ２を使用して、イヌ対照及びＩＬ１ＲＡＰ編集ＤＨ８２単球で調査した（生物学的三重、Ｎ＝３）（図２０）。全ての編集細胞株を遺伝子型同定し、全てのＣＲＩＳＰＲ誘導フレームシフトスコアは、以前の有効性読み取り値と完全に整合した。細胞を生理食塩水ＰＢＳ（陰性対照）、１μｇ／ｍｌのＬＰＳ、１００ｐＭのＩＬ１β、又は４００μｇ／ｍｌのＭＳＵ結晶に曝露し、総ＲＮＡを４時間及び２４時間後に抽出した。ＩＬ１ＲＡＰ遺伝子型及びＰＴＧＳ２の炎症誘導を、対照細胞及び編集細胞で検証した（図２１）。

【０７２１】

ＲＮＡ－Ｓｅｑを実施する前に、炎症性トリガーの転写効果を、ＲＴ－ｑＰＣＲによって検証した。ＬＰＳを用いた刺激は、４時間（図２１Ａ）及び２４時間（図２１Ｂ）の両方で強力なＰＴＧＳ２上方制御をもたらした。編集されたイヌ細胞は、特に２４時間で、

類似のレベルの上方制御を示し、ＩＬ１ＲＡＰの喪失が、ＬＰＳ媒介性炎症性シグナル伝達に影響を与えなかったことを示唆し、これは、ＴＬＲ２などのＴｏｌｌ様受容体の関与を通して規範的に生じる（概して、Ｅｒｒｉｄｇｅ，Ｃ．（２０１０）．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ Ｂｉｏｌｏｇｙ，８７（６）：９８９－９９９．を参照されたい）。対照的に、ＩＬ１β又はＭＳＵのいずれかを用いた処置も、対照細胞における上方制御を刺激したが、編集細胞は、４時間、特に２４時間で抑止を実証し、ＰＴＧＳ２誘導は、９３％以上抑制された。対照条件（すなわち、ＰＢＳ処置）下では、いずれの時点でも誘導は観察されず、ＩＬ１Ｒ１について観察されたように、ノックアウト（ＯＣＰ０２）又はデコイ受容体（ＯＣＰ０７）を生成するように細胞が編集されたかどうかにかかわらず、炎症性シグナル伝達の類似のレベルの抑止が観察された。

【０７２２】

実施例８：ＩＬ１ＲＡＰ／ＩＬ１ＲＡＰの編集は、ＩＬ１β処置に対する様々なイヌ細胞型の応答性を低減する

ＩＬ１ＲＡＰを標的化する多数のｓｇＲＮＡを設計及び検証し、イヌ単球における転写レベルでの炎症促進性シグナル伝達の低減を観察した後、機能アッセイは、今回は編集されたイヌ軟骨細胞及び滑膜細胞において継続した。この試験の一部として、約３００，０００個の編集されたイヌ滑膜細胞を、１００ｐＭの組換えイヌＩＬ１βで４時間処置した。抽出された総ＲＮＡに対する逆転写、続いて定量ＰＣＲ（ＲＴ－ｑＰＣＲ）を実施して、ＩＬ１βの転写影響を評価した。実際に、ＰＴＧＳ２の堅牢な上方制御が、対照軟骨細胞において観察された（図２２Ａ）。しかしながら、編集されたイヌ軟骨細胞は、そのような上方制御を示さず、細胞がノックアウト又はデコイ受容体を生成するように編集されたかどうかにかかわらず、ＩＬ１βシグナル伝達が、ＩＬ１ＲＡＰの干渉によって破壊されたことを示唆している。同様に、対照滑膜細胞は、処置に応答した（図２２Ｂ）。しかしながら、編集されたイヌ滑膜細胞は、差次的な上方制御を示し、細胞がノックアウト又は可溶性デコイ受容体（ＯＣＰ０７）を生成するように編集されたときに、ＩＬ１βシグナル伝達の強力な抑止が観察された。興味深いことに、膜結合デコイ（ＯＣＰ１０）ＩＬ１ＲＡＰの生成は、滑膜細胞におけるこの転写上方制御にほとんど影響を与えなかった。これは、イヌ滑膜細胞における非効率的なＩＬ１ＲＡＰ編集に起因する可能性が高い（図１７Ｃを参照されたい）。反復実験は、現在進行中である。これらの結果は、様々な細胞型におけるＩＬ１ＲＡＰの編集が、ＩＬ１β曝露に応答して機能に影響を与え得ることを実証した。

【０７２３】

実施例９：様々なイヌ細胞型におけるｍＲＮＡのＬＮＰベースの送達

この時点で、ほぼ全ての検証実験が、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施された。しかしながら、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）を使用してｍＲＮＡを哺乳動物細胞に送達する適合性を評価するために、ＴｒｉｌｉｎｋホタルルシフェラーゼｍＲＮＡを含有するＰＮＩからのＬＮＰを、（ストックの０．１ｍｇ／ｍＬ溶液に基づいて）増加する濃度で、イヌ滑膜線維芽細胞に８時間、及びイヌ軟骨細胞に２４時間曝露した。各時点で、ルシフェラーゼ及びブラッドフォードアッセイを実施して、細胞ルシフェラーゼ活性を検出及び正規化した。

【０７２４】

滑膜線維芽細胞については、１％（ｖ／ｖ）から４％（ｖ／ｖ）へのＬＮＰ濃度の増加とともに、ルシフェラーゼ活性の増加が観察されたが、４％（ｖ／ｖ）～８％（ｖ／ｖ）の間に統計的有意差は観察されなかった（図２３Ａ）。軟骨細胞については、類似の用量依存性が観察された（図２３Ｂ）。これらの結果は、ＬＮＰ製剤が、ｍＲＮＡの形態で治療的に関連する細胞にそのカーゴを送達する能力があることを示した。

【０７２５】

生物、特にイヌにおけるこれらのＬＮＰ製剤の安全性を示すために、更なる試験も実施した。低用量（０．０２５ｍｇ／ｍｌ）のＬＮＰ組成物（又は生理食塩水対照）を、滑液に関するベースライン細胞学研究を実施して単球、好中球、及びリンパ球のベースライン

計数を決定した後、イヌの健康な関節に注射した（図２４Ａ）。同じ細胞学試験が注射の４週間後に再び行われ、イヌ滑液のベースライン結果との著しい差を示さなかった（図２４Ｂ）。更に、注射後に、いずれか１つの細胞型についても、相対数の変化は観察されなかった。まとめると、これらの結果は、ＬＮＰを使用して複数のイヌ細胞型にｍＲＮＡを導入することができることを実証し、一方で、イヌ注射研究は、これらのＬＮＰの使用が、哺乳動物においてインビボ炎症応答を刺激しないことを示した。

【０７２６】

実施例１０：ＩＬ１ＲＡＰ／ＩＬ１ＲＡＰ編集イヌ単球における差次的転写応答は、遺伝子の干渉に起因する

機能アッセイは、ＩＬ１ＲＡＰノックアウト又はデコイが、細胞を、いくつかの炎症性トリガーに対してより反応しにくくすることを示した。しかしながら、ＩＬ１シグナル伝達が、痛風様ＭＳＵ結晶などの炎症応答にどのように寄与するか、及びそれに干渉する様々な戦略が、ゲノムワイドスケールに何らかの差を示すかどうかは、不明確なままであった。これを試験するために、前述したように、４時間又は２４時間のいずれかにわたって様々な炎症促進性トリガーで処置した対照細胞又は編集細胞のいずれかにおいて、トランスクリプトームワイド分析を行った。次いで、これらの細胞のトランスクリプトームを主成分分析（ＰＣＡ）に供して、それらの互いとの関係に関する第１の図を得た（図２５Ａ）。このＰＣＡ（全ての試料にわたる転写分散の７７％をカバーする）は、ＩＬ１ＲＡＰノックアウト及びデコイが、プロット上の対照細胞とＩＬ１ＲＡＰ編集細胞との間の距離によって指摘されるように、ＩＬ１β（４及び２４時間後の両方）並びにＭＳＵ結晶（２４時間後）で処置した細胞における差次的転写の防止に同様に有効であったことを見出した。しかしながら、ＬＰＳ処置は、プロット上の対照細胞及び編集細胞のクラスター形成によって指摘されるように、ＩＬ１ＲＡＰの編集によってほとんど影響を受けなかった。予想どおり、炎症性トリガーの非存在下では、遺伝子ＩＬ１ＲＡＰ干渉は、ＰＢＳで処置した対照細胞及び編集細胞の緊密なクラスター形成によって示されるように、転写を実質的に変化させなかった。

【０７２７】

ＰＣＡの結果は、差次的に発現された遺伝子のより詳細な分析によって更に裏付けられた。例えば、編集されていない細胞は、ＩＬ１Ｂ、ＩＬ６、ＰＴＧＳ２、及びＴＮＦを含む、２４時間のＩＬ１βを用いた刺激時の多数の炎症マーカーの強力な転写誘導を示した（図２５Ｂ）。ＭＳＵ処置で類似の結果が観察された（図２５Ｃ）。しかしながら、編集されたＩＬ１ＲＡＰ遺伝子を有する細胞は、これらの遺伝子の各々の劇的に低減された誘導を示した。特に、この低減は、ＩＬ１ＲＡＰへの干渉型（すなわち、ノックアウト又はデコイ受容体）にかかわらず生じ、この低減は、ＩＬ１Ｒアンタゴニスト（ＩＬ１Ｒ２）又はハウスキーピング遺伝子ＧＡＰＤＨの誘導に影響を与えなかった。

【０７２８】

差次的に発現された遺伝子についてのベン図（２超の倍率変化、１０％未満のＦＤＲ）が生成されて、対照細胞及びＩＬ１ＲＡＰ編集細胞における２４時間のＩＬ１β又はＭＳＵ処置に応答して、固有に上方制御又は下方制御されることを示す。調査された転写物の半分超、合計で７３３個が、編集されていない細胞のみにおいてＩＬ１β処置によって上方制御された（図２５Ｄ）。対照的に、７２個以下の上方制御された遺伝子が、各ＩＬ１ＲＡＰ編集細胞プールに固有であった。同様に、共有されていない下方制御された遺伝子については、編集されていない細胞は、調査された転写物の半分超を示したが、ＩＬ１ＲＡＰ編集細胞は、ほとんど不活性であった（図２５Ｅ）。ＭＳＵ処置では、遺伝子の堅牢性の低い上方制御及び下方制御を伴うが、類似のプロファイルが観察された（図２５Ｆ、Ｇ）。まとめると、これらの結果は、（１）ＩＬ１ＲＡＰ編集が、編集細胞と対照細胞との間で観察された機能的な差の根本的原因であること、（２）全ての遺伝子干渉型が、ＩＬ１β処置に難治性であるという点で類似の転写プロファイルを実証すること、及び（３）ＩＬ１ＲＡＰ干渉が、ＭＳＵ結晶に対する炎症応答を軽減し得、これが痛風を治療する有望な道を示すことを実証した。

【０７２９】
実施例１１：ヒト細胞におけるＴＧＦＢＲ１編集の検証
ＴＧＦＢＲ１受容体を編集して、実施例１に記載されるバイオインフォマティック方法によってノックアウト又は（可溶性若しくは膜結合）優性陰性デコイのいずれかを産生すると予測された多数のｓｇＲＮＡを設計及び分析した後（図３４を参照されたい）、次のステップは、インビトロで作用するそれらの能力を評価することであった。特に興味深いのは、１つの好ましいオンターゲット編集が、候補のうちのいずれかにおいて観察されるかどうかであった。
【０７３０】
これを試験するために、ｓｇＲＮＡ候補をＣａｓ９ヌクレアーゼと複合体化して、リボ核タンパク質（ＲＮＰ）複合体を形成した後、ヒトＴＨＰ－１単球を電気穿孔して、上述のようにＲＮＰを細胞に導入した。次いで、配列決定を介して編集効率を測定した。複数の候補は、高効率でｈＴＧＦＢＲ１遺伝子に変異を誘導することができ、いくつかは、ｗｔＣａｓ９で５０％超の頻度を示し（図４５Ａ）、この有効性は、ＡＲ－Ｃａｓ９バリアントの使用で普遍的に低減された（図４６Ｂ）。特に、ＡＲ－Ｃａｓ９をＯＨＴＩＲ０４（配列番号１４５５）と対にすることは、より低い編集効率ではあるが、より大きい編集優位性をもたらした（すなわち、単一のオンターゲット編集のみが観察された）。これらの結果は概して、インシリコ分析を確認し、ＯＨＴＩＲ０４を含むいくつかのｓｇＲＮＡ候補が、ヒト細胞においてある程度の頻度でＴＧＦＢＲ１を効率的に編集することができたことを示唆した。
【０７３１】
実施例１２：ヒト細胞におけるＴＧＦＢＲ２編集の検証
ＴＧＦＢＲ２受容体を編集して、実施例１に記載されるバイオインフォマティック方法によってノックアウト又は（可溶性若しくは膜結合）優性陰性デコイのいずれかを産生すると予測された多数のｓｇＲＮＡを設計及び分析した後（図３５を参照されたい）、次のステップは、インビトロで作用するそれらの能力を評価することであった。特に興味深いのは、１つの好ましい編集が、候補のうちのいずれかにおいて観察されるかどうかであった。
【０７３２】
これを試験するために、ｓｇＲＮＡ候補をＣａｓ９ヌクレアーゼと複合体化して、リボ核タンパク質（ＲＮＰ）複合体を形成した後、ヒトＴＨＰ－１単球を電気穿孔して、上述のようにＲＮＰを細胞に導入した。次いで、配列決定を介して編集効率を測定した。複数の候補は、高効率でｈＴＧＦＢＲ２遺伝子に変異を誘導することができ、いくつかは、ｗｔＣａｓ９で５０％近く又は５０％超の頻度を示し（図４６Ａ）、この有効性は、ＡＲ－Ｃａｓ９バリアントの使用で普遍的に低減された（図４６Ｂ）。特に、ＡＲ－Ｃａｓ９をＯＨＴＩＩＲ１１（配列番号１４６６）と対にすることは、ｗｔＣａｓ９よりも低い編集効率ではあるが、編集優位性（すなわち、所望のオンターゲット編集によって構成された編集の割合）の増加をもたらした。これらの結果は概して、インシリコ分析を確認し、ＯＨＴＩＩＲ１１を含むいくつかのｓｇＲＮＡ候補が、ヒト細胞においてある程度の頻度でＴＧＦＢＲ２を効率的に編集することができたことを示唆した。
【０７３３】
実施例１３：ＴＧＦＢＲ１又はＴＧＦＢＲ２の編集は、ヒト単球をＴＧＦ－ベータ刺激に応答しない状態にする
ＴＧＦ－ベータ経路を標的化する多数のガイドを設計及び検証した後、次のステップは、編集細胞の機能試験を伴った。この試験の一部として、約３００，０００個の編集されたヒトＴＨＰ－１単球を、１μｇ／ｍｌのＬＰＳ又は２０ｎｇ／μｌの組換えＴＧＦ－ベータのいずれかで６時間処置した。総細胞ＲＮＡの逆転写に続いて、定量ＰＣＲ（ＲＴ－ｑＰＣＲ）を実施して、ヒトのＬＰＳ又はＴＧＦ－ベータのいずれかが、以前に報告されたようにＴＧＦＢ１の転写を刺激することができるかどうかを検証した（概して、Ｙａｎ，Ｘ．，ｅｔ　ａｌ．（２０１８）．Ａｃｔａ　Ｂｉｏｃｈｉｍｉｃａ　ｅｔ　Ｂｉｏｐ

ｈｙｓｉｃａ Ｓｉｎｉｃａ，５０（１），３７－５０．を参照されたい）。ＬＰＳ処置は、ＰＢＳで処置したものと比較して、対照細胞においてＴＧＦＢ１の堅牢な発現を誘導しなかった（図４７Ａ）。この応答の欠如にもかかわらず、ＴＧＦＢ１レベルは、編集されていない対照と比較して、ＴＧＦＢＲ１編集細胞について５倍ほども低減し、一方で、ＴＧＦＢＲ２編集細胞は、より穏やかな２倍の低減を示した。

【０７３４】

追加の試験として、同じ細胞ＲＮＡをＴＩＭＰ１の誘導についてアッセイし、これは、ＳＭＡＤタンパク質を介したＴＧＦ－ベータシグナル伝達によって規範的に上方制御される（概して、Ｈａｌｌ，Ｍ．Ｃ．，ｅｔ ａｌ．（２００３）．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２７８（１２），１０３０４－１０３１３．を参照されたい）。ＬＰＳ処置細胞では、ＰＢＳ処置細胞と比較して、編集されていない対照においてＴＩＭＰ１の堅牢な誘導が観察された（図４７Ｂ）。ＴＧＦＢＲ１編集単球は、編集されていない対照と比較して、ＴＩＭＰ１誘導の２倍の減少を実証した。ＴＧＦＢＲ２編集細胞について変化はなかった

【０７３５】

結果は、天然リガンドを用いた処置後に更に一層顕著であった。ＴＧＦ－ベータ処置に応答して、ＴＧＦＢ１誘導は、より堅牢であり、ＴＧＦＢＲ１又はＴＧＦＢＲ２のいずれかに対する編集は、この応答を２倍低減した（図４７Ｃ）。これらの結果は、ＴＧＦ－ベータ処置後のＴＩＭＰ１誘導について観察されたものと類似していた（図４７Ｄ）。これらの結果は、編集細胞のＴＧＦＢ１レベルがＰＢＳ処置対照をはるかに下回ったままであったため、編集細胞がＴＧＦ－ベータ処置に応答しなかったことを集合的に示した。まとめると、これらの結果は、ＴＧＦ－ベータの正のフィードバック（ＴＧＦＢ１誘導）及び下流シグナル伝達（ＴＩＭＰ１誘導）が両方とも、編集されたＴＧＦＢＲ１及びＴＧＦＢＲ２を有する細胞において損なわれたことを実証した。

【０７３６】

実施例１４：ヒト細胞におけるＩＬ１Ｒ１編集の検証

ノックアウト又は優性陰性受容体のいずれかを産生するようにヒトＩＬ１受容体を編集すると予測された多数のｓｇＲＮＡ候補を設計及び分析した後（図４８Ａを参照されたい）、次のステップは、インビトロで作用するそれらの能力を評価することである。特に興味深いのは、好ましい（すなわち、オンターゲット）編集が、編集細胞において観察されるかどうかである。

【０７３７】

これを試験するために、８０ｐｍｏｌｅのｓｇＲＮＡ候補（配列番号３４９１～３５１３）を、リボ核タンパク質の一部として電気穿孔を介してヒトＴＨＰ－１単球に導入した（すなわち、室温で少なくとも５分間、２５ｐｍｏｌｅ又はｗｔＣａｓ９若しくはＡＲ－Ｃａｓ９タンパク質のいずれかと予め組み立てた）。簡潔に述べると、２０μｌのＰＫＭ緩衝液（２．７ｍＭのＫＣｌ、１３７ｍＭのＮａＣｌ、１０ｍＭのＮａ２ＨＰＯ４／１．８ｍＭのＮａＨ２ＰＯ４（ｐＨ７．４）、及び５０ｍＭのＤ－マンニトール）中に再懸濁した約６００，０００個の細胞を、予め組み立てられたＣａｓ９リボ核タンパク質複合体に添加し、１６ウェルＮｕｃｌｅｏｃｕｖｅｔｔｅに移し、４Ｄ Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｏｒ（Ｌｏｎｚａ）を使用してパルスコードＣＭ－１３７で電気穿孔する。電気穿孔した細胞をＰＫＭ緩衝液中に約１０分間保持した後、それらを完全培養培地を含む６ウェル組織培養プレートに移す。培養における２～５日後、ＤＮｅａｓｙ Ｂｌｏｏｄ ＆ Ｔｉｓｓｕｅ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を使用して、ゲノムＤＮＡ抽出のために細胞を解離させる。ｓｇＲＮＡ標的領域をＰＣＲによって増幅し、次いで、Ｉｎｆｅｒｅｎｃｅ ｏｆ ＣＲＩＳＰＲ Ｅｄｉｔｓ（ＩＣＥ ｖ１．２）を使用して、編集有効性をサンガー配列決定トレースから推定する。Ｃｏｎａｎｔ，Ｄ．ｅｔ ａｌ．（２０２２）．Ｔｈｅ ＣＲＩＳＰＲ Ｊｏｕｒｎａｌ，５（１），１２３－１３０（２０２２）。

【０７３８】

これらの研究の結果は、インシリコ分析の堅牢性を確認し、複数の候補が実際に、高い

有効性でＩＬ１Ｒ１遺伝子に変異を誘導することができることを特定することが予想される。ＡＲ－Ｃａｓ９の使用は、ｗｔＣａｓ９と比較して編集有効性を改善する（すなわち、オンターゲット編集を増加させる）ことが、更に予想される。

【０７３９】

実施例１５：脂質ナノ粒子を介したヒト細胞へのＩＬ１Ｒ１編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｍＲＮＡを送達するための脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）の使用の適合性を評価する。８０ｐｍｏｌｅのｓｇＲＮＡ（配列番号３４９１～３５１３）又は８０ｐｍｏｌｅのＣａｓ９　ｍＲＮＡ（あるいは、ｓｇＲＮＡは、室温で少なくとも５分間、２５ｐｍｏｌｅ又はｗｔＣａｓ９若しくはＡＲ－Ｃａｓ９タンパク質のいずれかと予め組み立てられ、ＲＮＰとして封入され得る）のいずれかを含有するＰＮＩからの０．０２５ｍｇ／ｍＬのＬＮＰを、典型的な細胞培養条件下で８～２４時間、ＴＨＰ－１単球に曝露する。実施例１４に記載されるサンガー配列決定を使用して、編集を検証する。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７４０】

実施例１６：アデノ随伴ウイルスを介したヒト細胞へのＩＬ１Ｒ１編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｓｇＲＮＡを送達するためのアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターの使用の適合性を評価する。

【表２】

表２．ヒト細胞へのｓｇＲＮＡの導入のための例示的なＡＡＶベクター。

AAVPrime(商標)アデノ随伴ウイルス-sgRNA 用血清型 6(AAV-6)粒子(GeneCopoeia(商標)、カタログ番号 AA06-MCP001682-AD01-2-200-a、ロット番号 GC03182K2001)
AAVPrime(商標)アデノ随伴ウイルス-sgRNA 用血清型 6(AAV-6)粒子(GeneCopoeia(商標)、カタログ番号 AA06-MCP001682-AD01-2-200-b、ロット番号 GC03202K2001)
AAVPrime(商標)アデノ随伴ウイルス-sgRNA 用血清型 6(AAV-6)粒子(GeneCopoeia(商標)、カタログ番号 AA06-CCPCTR01-AD01-200、ロット番号 GC03112K2002)
AAVPrime(商標)アデノ随伴ウイルス-sgRNA 用血清型 5(AAV-5)粒子(GeneCopoeia(商標)、カタログ番号 AA05-MCP001682-AD01-2-200A、ロット番号 GC-03182K2002)
AAVPrime(商標)アデノ随伴ウイルス-sgRNA 用血清型 5(AAV-5)粒子(GeneCopoeia(商標)、カタログ番号 AA05-MCP001682-AD01-2-200B、ロット番号 GC03182K2003)
AAVPrime(商標)アデノ随伴ウイルス-sgRNA 用血清型 5(AAV-5)粒子(GeneCopoeia(商標)、カタログ番号 AA05-CCPCTR01-AD01-200、ロット番号 GC03032K2003)

【０７４１】

例示的なＡＡＶベクターを表２に示す。配列番号３４９１～３５１３を含有するｓｇＲＮＡのうちの１つ以上がウイルスベクターに組み込まれるように、製造業者の仕様に従って調製した後、当該ベクターを、Ｃａｓ９で安定的にトランスフェクトされたおよそ５００，０００個のＵ２ＯＳ細胞とインキュベートする（ＭＯＩ＝０．１～１０）（例えば、Ｒｏｊａｓ－Ｆｅｒｎａｎｄｅｚ，Ａ．，ｅｔ　ａｌ．（２０１５）．Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｒｅｐｏｒｔｓ，５（１），１－６．を参照されたい）。感染の２～７日後、実施例１４に記載されるサンガー配列決定を使用して、編集を検証する。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７４２】

実施例１７：ヒト細胞におけるＩＬ１ＲＡＰ編集の検証

ノックアウト又は優性陰性受容体のいずれかを産生するようにヒトＩＬ１受容体補助タンパク質を編集すると予測された多数のｓｇＲＮＡ候補を設計及び分析した後（図４８Ｂを参照されたい）、次のステップは、インビトロで作用するそれらの能力を評価することである。特に興味深いのは、好ましい（すなわち、オンターゲット）編集が、編集細胞において観察されるかどうかである。

【０７４３】

これを試験するために、実施例１４で前述したように、８０ｐｍｏｌｅのｓｇＲＮＡ候補（配列番号３５１４～３５４３）を、リボ核タンパク質の一部として電気穿孔を介してヒトＴＨＰ－１単球に導入する。

【０７４４】

これらの研究の結果は、インシリコ分析の堅牢性を確認し、複数の候補が実際に、高い有効性でＩＬ１ＲＡＰ遺伝子に変異を誘導することができることを特定することが予想される。ＡＲ－Ｃａｓ９の使用は、ｗｔＣａｓ９と比較して編集有効性を改善する（すなわち、オンターゲット編集を増加させる）ことが、更に予想される。

【０７４５】

実施例１８：脂質ナノ粒子を介したヒト細胞へのＩＬ１ＲＡＰ編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｍＲＮＡを送達するための脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）の使用の適合性を評価する。ｓｇＲＮＡ（配列番号３５１４～３５４３）又はＣａｓ９　ｍＲＮＡのいずれかを含有するＬＮＰを、ＴＨＰ－１単球とインキュベートし、続いて、実施例１５に記載されるように編集を検証した。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７４６】

実施例１９：アデノ随伴ウイルスを介したヒト細胞へのＩＬ１ＲＡＰ編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｓｇＲＮＡを送達するためのアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターの使用の適合性を評価する。例示的なＡＡＶベクターを表２に示す。配列番号３５１４～３５４３を含有するｓｇＲＮＡのうちの１つ以上がウイルスベクターに統合されるように、製造業者の仕様に従って調製した後、当該ベクターを、ヒトＵ２ＯＳ細胞に導入し、実施例１６で前述したように編集を検証する。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７４７】

実施例２０：ヒト細胞におけるＩＬ６Ｒ編集の検証

ノックアウト又は優性陰性受容体のいずれかを産生するようにヒトＩＬ６受容体タンパク質を編集すると予測された多数のｓｇＲＮＡ候補を設計及び分析した後（図４８Ｃを参照されたい）、次のステップは、インビトロで作用するそれらの能力を評価することである。特に興味深いのは、好ましい（すなわち、オンターゲット）編集が、編集細胞において観察されるかどうかである。

【０７４８】

これを試験するために、実施例１４で前述したように、８０ｐｍｏｌｅのｓｇＲＮＡ候補（配列番号３５４４～３５６６）を、リボ核タンパク質の一部として電気穿孔を介してヒトＴＨＰ－１単球に導入する。

【０７４９】

これらの研究の結果は、インシリコ分析の堅牢性を確認し、複数の候補が実際に、高い有効性でＩＬ６Ｒ遺伝子に変異を誘導することができることを特定することが予想される。ＡＲ－Ｃａｓ９の使用は、ｗｔＣａｓ９と比較して編集有効性を改善する（すなわち、オンターゲット編集を増加させる）ことが、更に予想される。

【０７５０】

実施例２１：脂質ナノ粒子を介したヒト細胞へのＩＬ６Ｒ編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｍＲＮＡを送達するための脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）の使用の適合性を評価する。ｓｇＲＮＡ（配列番号３５４４～３５６６）又はＣａｓ９　ｍＲＮＡのいずれかを含有するＬＮＰを、ＴＨＰ－１単球とインキュベートし、続いて、実施例１５に記載されるように編集を検証した。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７５１】

実施例２２：アデノ随伴ウイルスを介したヒト細胞へのＩＬ６Ｒ編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｓｇＲＮＡを送達するためのアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターの使用の適合性を評価する。例示的なＡＡＶベクターを表２に示す。配列番号３５４４～３５６６を含有するｓｇＲＮＡのうちの１つ以上がウイルスベクターに統合されるように、製造業者の仕様に従って調製した後、当該ベクターを、ヒトＵ２ＯＳ細胞に導入し、実施例１６で前述したように編集を検証する。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７５２】

実施例２３：ヒト細胞におけるＩＬ６ＳＴ編集の検証

ノックアウト又は優性陰性受容体のいずれかを産生するようにヒトＩＬ６サイトカインファミリーシグナルトランスデューサータンパク質を編集すると予測された多数のｓｇＲＮＡ候補を設計及び分析した後（図４８Ｄを参照されたい）、次のステップは、インビトロで作用するそれらの能力を評価することである。特に興味深いのは、好ましい（すなわち、オンターゲット）編集が、編集細胞において観察されるかどうかである。

【０７５３】

これを試験するために、実施例１４で前述したように、８０ｐｍｏｌｅのｓｇＲＮＡ候補（配列番号３５６７～３６０６）を、リボ核タンパク質の一部として電気穿孔を介してヒトＴＨＰ－１単球に導入する。

【０７５４】

これらの研究の結果は、インシリコ分析の堅牢性を確認し、複数の候補が実際に、高い有効性でＩＬ６ＳＴ遺伝子に変異を誘導することができることを特定することが予想される。ＡＲ－Ｃａｓ９の使用は、ｗｔＣａｓ９と比較して編集有効性を改善する（すなわち、オンターゲット編集を増加させる）ことが、更に予想される。

【０７５５】

実施例２４：脂質ナノ粒子を介したヒト細胞へのＩＬ６ＳＴ編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｍＲＮＡを送達するための脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）の使用の適合性を評価する。ｓｇＲＮＡ（配列番号３５６７～３６０６）又はＣａｓ９　ｍＲＮＡのいずれかを含有するＬＮＰを、ＴＨＰ－１単球とインキュベートし、続いて、実施例１５に記載されるように編集を検証した。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７５６】

実施例２５：アデノ随伴ウイルスを介したヒト細胞へのＩＬ６ＳＴ編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｓｇＲＮＡを送達するためのアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターの使用の適合性を評価する。例示的なＡＡＶベクターを表２に示す。配列番号３５６７～３６０６を含有するｓｇＲＮＡのうちの

１つ以上がウイルスベクターに統合されるように、製造業者の仕様に従って調製した後、当該ベクターを、ヒトＵ２ＯＳ細胞に導入し、実施例１６で前述したように編集を検証する。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７５７】

実施例２６：ヒト細胞におけるＴＮＦＲＳＦ１Ａ編集の検証

ノックアウト又は優性陰性受容体のいずれかを産生するようにヒト腫瘍壊死因子受容体１タンパク質を編集すると予測された多数のｓｇＲＮＡ候補を設計及び分析した後（図４８Ｅを参照されたい）、次のステップは、インビトロで作用するそれらの能力を評価することである。特に興味深いのは、好ましい（すなわち、オンターゲット）編集が、編集細胞において観察されるかどうかである。

【０７５８】

これを試験するために、実施例１４で前述したように、８０ｐｍｏｌｅのｓｇＲＮＡ候補（配列番号３６０７～３６４７）を、リボ核タンパク質の一部として電気穿孔を介してヒトＴＨＰ－１単球に導入する。

【０７５９】

これらの研究の結果は、インシリコ分析の堅牢性を確認し、複数の候補が実際に、高い有効性でＴＮＦＲＳＦ１Ａ遺伝子に変異を誘導することができることを特定することが予想される。ＡＲ－Ｃａｓ９の使用は、ｗｔＣａｓ９と比較して編集有効性を改善する（すなわち、オンターゲット編集を増加させる）ことが、更に予想される。

【０７６０】

実施例２７：脂質ナノ粒子を介したヒト細胞へのＴＮＦＲＳＦ１Ａ編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｍＲＮＡを送達するための脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）の使用の適合性を評価する。ｓｇＲＮＡ（配列番号３６０７～３６４７）又はＣａｓ９　ｍＲＮＡのいずれかを含有するＬＮＰを、ＴＨＰ－１単球とインキュベートし、続いて、実施例１５に記載されるように編集を検証した。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７６１】

実施例２８：アデノ随伴ウイルスを介したヒト細胞へのＴＮＦＲＳＦ１Ａ編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｓｇＲＮＡを送達するためのアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターの使用の適合性を評価する。例示的なＡＡＶベクターを表２に示す。配列番号３６０７～３６４７を含有するｓｇＲＮＡのうちの１つ以上がウイルスベクターに統合されるように、製造業者の仕様に従って調製した後、当該ベクターを、ヒトＵ２ＯＳ細胞に導入し、実施例１６で前述したように編集を検証する。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７６２】

実施例２９：ヒト細胞におけるＴＮＦＲＳＦ１Ｂ編集の検証

ノックアウト又は優性陰性受容体のいずれかを産生するようにヒト腫瘍壊死因子受容体２タンパク質を編集すると予測された多数のｓｇＲＮＡ候補を設計及び分析した後（図４８Ｆを参照されたい）、次のステップは、インビトロで作用するそれらの能力を評価することである。特に興味深いのは、好ましい（すなわち、オンターゲット）編集が、編集細胞において観察されるかどうかである。

【０７６３】

これを試験するために、実施例１４で前述したように、８０ｐｍｏｌｅのｓｇＲＮＡ候補（配列番号３６４８～３６９２）を、リボ核タンパク質の一部として電気穿孔を介してヒトＴＨＰ－１単球に導入する。

【０７６４】

これらの研究の結果は、インシリコ分析の堅牢性を確認し、複数の候補が実際に、高い有効性でＴＮＦＲＳＦ１Ｂ遺伝子に変異を誘導することができることを特定することが予想される。ＡＲ－Ｃａｓ９の使用は、ｗｔＣａｓ９と比較して編集有効性を改善する（すなわち、オンターゲット編集を増加させる）ことが、更に予想される。

【０７６５】

実施例３０：脂質ナノ粒子を介したヒト細胞へのＴＮＦＲＳＦ１Ｂ編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｍＲＮＡを送達するための脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）の使用の適合性を評価する。ｓｇＲＮＡ（配列番号３６４８～３６９２）又はＣａｓ９　ｍＲＮＡのいずれかを含有するＬＮＰを、ＴＨＰ－１単球とインキュベートし、続いて、実施例１５に記載されるように編集を検証した。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７６６】

実施例３１：アデノ随伴ウイルスを介したヒト細胞へのＴＮＦＲＳＦ１Ｂ編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｓｇＲＮＡを送達するためのアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターの使用の適合性を評価する。例示的なＡＡＶベクターを表２に示す。配列番号３６４８～３６９２を含有するｓｇＲＮＡのうちの１つ以上がウイルスベクターに統合されるように、製造業者の仕様に従って調製した後、当該ベクターを、ヒトＵ２ＯＳ細胞に導入し、実施例１６で前述したように編集を検証する。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７６７】

実施例３２：ヒト細胞におけるＴＮＦＲＳＦ３編集の検証

ノックアウト又は優性陰性受容体のいずれかを産生するようにヒトリンホトキシンベータ受容体タンパク質を編集すると予測された多数のｓｇＲＮＡ候補を設計及び分析した後（図４８Ｇを参照されたい）、次のステップは、インビトロで作用するそれらの能力を評価することである。特に興味深いのは、好ましい（すなわち、オンターゲット）編集が、編集細胞において観察されるかどうかである。

【０７６８】

これを試験するために、実施例１４で前述したように、８０ｐｍｏｌｅのｓｇＲＮＡ候補（配列番号３６９３～３７１３）を、リボ核タンパク質の一部として電気穿孔を介してヒトＴＨＰ－１単球に導入する。

【０７６９】

これらの研究の結果は、インシリコ分析の堅牢性を確認し、複数の候補が実際に、高い有効性でＴＮＦＲＳＦ３遺伝子に変異を誘導することができることを特定することが予想される。ＡＲ－Ｃａｓ９の使用は、ｗｔＣａｓ９と比較して編集有効性を改善する（すなわち、オンターゲット編集を増加させる）ことが、更に予想される。

【０７７０】

実施例３３：脂質ナノ粒子を介したヒト細胞へのＴＮＦＲＳＦ３編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｍＲＮＡを送達するための脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）の使用の適合性を評価する。ｓｇＲＮＡ（配列番号３６９３～３７１３）又はＣａｓ９　ｍＲＮＡのいずれかを含有するＬＮＰを、ＴＨＰ－１単球とインキュベートし、続いて、実施例１５に記載されるように編集を検証した。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７７１】

実施例３４：アデノ随伴ウイルスを介したヒト細胞へのＴＮＦＲＳＦ３編集ガイドＲＮＡ

のインビトロ送達
全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｓｇＲＮＡを送達するためのアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターの使用の適合性を評価する。例示的なＡＡＶベクターを表２に示す。配列番号３６９３～３７１３を含有するｓｇＲＮＡのうちの１つ以上がウイルスベクターに統合されるように、製造業者の仕様に従って調製した後、当該ベクターを、ヒトＵ２ＯＳ細胞に導入し、実施例１６で前述したように編集を検証する。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。
【０７７２】
実施例３５：ヒト細胞におけるＴＮＦＲＳＦ４編集の検証
ノックアウト又は優性陰性受容体のいずれかを産生するようにヒトＯＸ４０受容体タンパク質を編集すると予測された多数のｓｇＲＮＡ候補を設計及び分析した後（図４８Ｈを参照されたい）、次のステップは、インビトロで作用するそれらの能力を評価することである。特に興味深いのは、好ましい（すなわち、オンターゲット）編集が、編集細胞において観察されるかどうかである。
【０７７３】
これを試験するために、実施例１４で前述したように、８０ｐｍｏｌｅのｓｇＲＮＡ候補（配列番号３７１４～３７４０）を、リボ核タンパク質の一部として電気穿孔を介してヒトＴＨＰ－１単球に導入する。
【０７７４】
これらの研究の結果は、インシリコ分析の堅牢性を確認し、複数の候補が実際に、高い有効性でＴＮＦＲＳＦ４遺伝子に変異を誘導することができることを特定することが予想される。ＡＲ－Ｃａｓ９の使用は、ｗｔＣａｓ９と比較して編集有効性を改善する（すなわち、オンターゲット編集を増加させる）ことが、更に予想される。
【０７７５】
実施例３６：脂質ナノ粒子を介したヒト細胞へのＴＮＦＲＳＦ４編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達
全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｍＲＮＡを送達するための脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）の使用の適合性を評価する。ｓｇＲＮＡ（配列番号３７１４～３７４０）又はＣａｓ９　ｍＲＮＡのいずれかを含有するＬＮＰを、ＴＨＰ－１単球とインキュベートし、続いて、実施例１５に記載されるように編集を検証した。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。
【０７７６】
実施例３７：アデノ随伴ウイルスを介したヒト細胞へのＴＮＦＲＳＦ４編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達
全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｓｇＲＮＡを送達するためのアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターの使用の適合性を評価する。例示的なＡＡＶベクターを表２に示す。配列番号３７１４～３７４０を含有するｓｇＲＮＡのうちの１つ以上がウイルスベクターに統合されるように、製造業者の仕様に従って調製した後、当該ベクターを、ヒトＵ２ＯＳ細胞に導入し、実施例１６で前述したように編集を検証する。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。
【０７７７】
実施例３８：ヒト細胞におけるＴＮＦＲＳＦ１１Ａ編集の検証
ノックアウト又は優性陰性受容体のいずれかを産生するようにヒト腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１１Ａタンパク質を編集すると予測された多数のｓｇＲＮＡ候補を設計及び分析した後（図４８Ｉを参照されたい）、次のステップは、インビトロで作用するそれらの能力を評価することである。特に興味深いのは、好ましい（すなわち、オンターゲット）編集が、編集細胞において観察されるかどうかである。

【０７７８】
これを試験するために、実施例１４で前述したように、８０ｐｍｏｌｅのｓｇＲＮＡ候補（配列番号３７４１～３７８８）を、リボ核タンパク質の一部として電気穿孔を介してヒトＴＨＰ－１単球に導入する。
【０７７９】
これらの研究の結果は、インシリコ分析の堅牢性を確認し、複数の候補が実際に、高い有効性でＴＮＦＲＳＦ１１Ａ遺伝子に変異を誘導することができることを特定することが予想される。ＡＲ－Ｃａｓ９の使用は、ｗｔＣａｓ９と比較して編集有効性を改善する（すなわち、オンターゲット編集を増加させる）ことが、更に予想される。
【０７８０】
実施例３９：脂質ナノ粒子を介したヒト細胞へのＴＮＦＲＳＦ１１Ａ編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達
全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｍＲＮＡを送達するための脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）の使用の適合性を評価する。ｓｇＲＮＡ（配列番号３７４１～３７８８）又はＣａｓ９　ｍＲＮＡのいずれかを含有するＬＮＰを、ＴＨＰ－１単球とインキュベートし、続いて、実施例１５に記載されるように編集を検証した。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。
【０７８１】
実施例４０：アデノ随伴ウイルスを介したヒト細胞へのＴＮＦＲＳＦ１１Ａ編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達
全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｓｇＲＮＡを送達するためのアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターの使用の適合性を評価する。例示的なＡＡＶベクターを表２に示す。配列番号３７４１～３７８８を含有するｓｇＲＮＡのうちの１つ以上がウイルスベクターに統合されるように、製造業者の仕様に従って調製した後、当該ベクターを、ヒトＵ２ＯＳ細胞に導入し、実施例１６で前述したように編集を検証する。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。
【０７８２】
実施例４１：ヒト細胞におけるＴＧＦＢＲ１編集の検証
ノックアウト又は優性陰性受容体のいずれかを産生するようにヒト形質転換成長因子ベータ受容体１タンパク質を編集すると予測された多数のｓｇＲＮＡ候補を設計及び分析した後（図４８Ｊを参照されたい）、次のステップは、インビトロで作用するそれらの能力を評価することである。特に興味深いのは、好ましい（すなわち、オンターゲット）編集が、編集細胞において観察されるかどうかである。
【０７８３】
これを試験するために、実施例１４で前述したように、８０ｐｍｏｌｅのｓｇＲＮＡ候補（配列番号３７８９～３８１３）を、リボ核タンパク質の一部として電気穿孔を介してヒトＴＨＰ－１単球に導入する。
【０７８４】
これらの研究の結果は、インシリコ分析の堅牢性を確認し、複数の候補が実際に、高い有効性でＴＧＦＢＲ１遺伝子に変異を誘導することができることを特定することが予想される。ＡＲ－Ｃａｓ９の使用は、ｗｔＣａｓ９と比較して編集有効性を改善する（すなわち、オンターゲット編集を増加させる）ことが、更に予想される。
【０７８５】
実施例４２：脂質ナノ粒子を介したヒト細胞へのＴＧＦＢＲ１編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達
全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｍＲＮＡを送達するための脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）の使用の適合性を評価する。ｓｇＲＮＡ（配列番号３７８

９～３８１３）又はＣａｓ９　ｍＲＮＡのいずれかを含有するＬＮＰを、ＴＨＰ－１単球とインキュベートし、続いて、実施例１５に記載されるように編集を検証した。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７８６】

実施例４３：アデノ随伴ウイルスを介したヒト細胞へのＴＧＦＢＲ１編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｓｇＲＮＡを送達するためのアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターの使用の適合性を評価する。例示的なＡＡＶベクターを表２に示す。配列番号３７８９～３８１３を含有するｓｇＲＮＡのうちの１つ以上がウイルスベクターに統合されるように、製造業者の仕様に従って調製した後、当該ベクターを、ヒトＵ２ＯＳ細胞に導入し、実施例１６で前述したように編集を検証する。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７８７】

実施例４４：ヒト細胞におけるＴＧＦＢＲ２編集の検証

ノックアウト又は優性陰性受容体のいずれかを産生するようにヒト形質転換成長因子ベータ受容体２タンパク質を編集すると予測された多数のｓｇＲＮＡ候補を設計及び分析した後（図４８Ｋを参照されたい）、次のステップは、インビトロで作用するそれらの能力を評価することである。特に興味深いのは、好ましい（すなわち、オンターゲット）編集が、編集細胞において観察されるかどうかである。

【０７８８】

これを試験するために、実施例１４で前述したように、８０ｐｍｏｌｅのｓｇＲＮＡ候補（配列番号３８１４～３８６５）を、リボ核タンパク質の一部として電気穿孔を介してヒトＴＨＰ－１単球に導入する。

【０７８９】

これらの研究の結果は、インシリコ分析の堅牢性を確認し、複数の候補が実際に、高い有効性でＴＧＦＢＲ２遺伝子に変異を誘導することができることを特定することが予想される。ＡＲ－Ｃａｓ９の使用は、ｗｔＣａｓ９と比較して編集有効性を改善する（すなわち、オンターゲット編集を増加させる）ことが、更に予想される。

【０７９０】

実施例４５：脂質ナノ粒子を介したヒト細胞へのＴＧＦＢＲ２編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｍＲＮＡを送達するための脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）の使用の適合性を評価する。ｓｇＲＮＡ（配列番号３８１４～３８６５）又はＣａｓ９　ｍＲＮＡのいずれかを含有するＬＮＰを、ＴＨＰ－１単球とインキュベートし、続いて、実施例１５に記載されるように編集を検証した。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７９１】

実施例４６：アデノ随伴ウイルスを介したヒト細胞へのＴＧＦＢＲ２編集ガイドＲＮＡのインビトロ送達

全ての検証実験は、ＲＮＡ依存性ヌクレアーゼ及びｓｇＲＮＡを導入するための細胞培養物の電気穿孔を介して実施されるため、追加の実験は、ヒト細胞にｓｇＲＮＡを送達するためのアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターの使用の適合性を評価する。例示的なＡＡＶベクターを表２に示す。配列番号３８１４～３８６５を含有するｓｇＲＮＡのうちの１つ以上がウイルスベクターに統合されるように、製造業者の仕様に従って調製した後、当該ベクターを、ヒトＵ２ＯＳ細胞に導入し、実施例１６で前述したように編集を検証する。編集の確認後、実施例１３に記載される様々な機能アッセイを実施する。

【０７９２】

上記の実施例は、当業者に、本開示の組成物、システム、及び方法の実施形態を作製及

び使用するやり方の完全な開示及び説明を与えるために提供され、発明者らがその発明とみなすものの範囲を限定することを意図するものではない。当業者にとって明らかである本開示の実施形態を実施するための上記の方式の修正は、以下の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。本明細書に説明されている全ての特許及び刊行物は、本開示が関連する当業者の技能レベルを示すものである。

【０７９３】

全ての見出し及びセクションの名称は、明確性及び参照のみを目的として使用され、いかなる方式でも制限とみなされるものではない。例えば、当業者であれば、本明細書に説明される開示の趣旨及び範囲に従って、適宜、異なる見出し及びセクションからの様々な態様を組み合わせる有用性を認識するであろう。

【０７９４】

本明細書に説明される方法は、本明細書に説明される特定の方法論、プロトコル、対象、及び配列決定技術に限定されず、したがって、変更され得ることが理解されることになる。また、本明細書で使用される用語は、単に特定の実施形態を説明する目的のためのものであり、本明細書に説明される方法及び組成物の範囲を限定することを意図するものではなく、それらは、添付の特許請求の範囲のみによって限定されることになる。本開示のいくつかの実施形態が本明細書に示され、説明されているが、そのような実施形態が単に例として提供されることが、当業者には明らかであろう。今後、本開示から逸脱することなく、当業者が多数の変形、変化、及び置換を行うであろう。本明細書に説明された本開示の実施形態に対する様々な代替例は、本開示の実施に用いられ得ることが理解されるべきである。以下の特許請求の範囲は、本開示の範囲、及びこれらの特許請求の範囲内の方法及び構造、並びにそれらの均等物が、それによって包含されることが意図される。

【０７９５】

上記の実施例は、当業者に、本開示の組成物、システム、及び方法の実施形態を作製及び使用するやり方の完全な開示及び説明を与えるために提供され、発明者らがその発明とみなすものの範囲を限定することを意図するものではない。当業者にとって明らかである本開示の実施形態を実施するための上記の方式の修正は、以下の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。本明細書に説明されている全ての特許及び刊行物は、本開示が関連する当業者の技能レベルを示すものである。

【０７９６】

全ての見出し及びセクションの名称は、明確性及び参照のみを目的として使用され、いかなる方式でも制限とみなされるものではない。例えば、当業者であれば、本明細書に説明される開示の趣旨及び範囲に従って、適宜、異なる見出し及びセクションからの様々な態様を組み合わせる有用性を認識するであろう。

【０７９７】

本明細書に説明される方法は、本明細書に説明される特定の方法論、プロトコル、対象、及び配列決定技術に限定されず、したがって、変更され得ることが理解されることになる。また、本明細書で使用される用語は、単に特定の実施形態を説明する目的のためのものであり、本明細書に説明される方法及び組成物の範囲を限定することを意図するものではなく、それらは、添付の特許請求の範囲のみによって限定されることになる。本開示のいくつかの実施形態が本明細書に示され、説明されているが、そのような実施形態が単に例として提供されることが、当業者には明らかであろう。今後、本開示から逸脱することなく、当業者が多数の変形、変化、及び置換を行うであろう。本明細書に説明された本開示の実施形態に対する様々な代替例は、本開示の実施に用いられ得ることが理解されるべきである。以下の特許請求の範囲は、本開示の範囲、及びこれらの特許請求の範囲内の方法及び構造、並びにそれらの均等物が、それによって包含されることが意図される。

【０７９８】

いくつかの態様が、例示のための例示的な用途を参照して説明される。別段の示唆がない限り、任意の実施形態は、任意の他の実施形態と組み合わせられ得る。本明細書に説明される特徴の完全な理解を提供するために、多数の具体的な詳細、関係、及び方法が明記

されていることが理解されるべきである。しかしながら、当業者であれば、本明細書に説明される特徴が、特定の詳細のうちの１つ以上を伴わずに、又は他の方法を伴って実施され得ることを容易に認識するであろう。本明細書に説明される特徴は、いくつかの作用が、異なる順序で、及び／又は他の作用若しくは事象と同時に起こり得るため、作用又は事象の例示された順序によって限定されない。更に、本明細書に説明される特徴に従って方法論を実装するために、例示される全ての作用又は事象が必要とされるわけではない。

【０７９９】

いくつかの実施形態が本明細書に示され、説明されているが、そのような実施形態が単に例として提供されることが、当業者には明らかであろう。本開示が、本明細書に提供される特定の実施例によって限定されることは意図されていない。本開示が上述の明細書を参照して説明されてきたが、本明細書の実施形態の説明及び例示は、限定された意味で解釈されることを意図していない。今後、本開示から逸脱することなく、当業者が多数の変形、変化、及び置換を行うであろう。

【０８００】

更に、本開示の全ての態様は、様々な条件及び変数に依存する、本明細書に記載される特定の描写、構成、又は相対的割合に限定されないことが理解されるべきである。本明細書に説明された本開示の実施形態に対する様々な代替例は、本開示の実施に用いられ得ることが理解されるべきである。したがって、本開示は、任意のそのような代替例、修正例、変形例、又は均等物も包含するべきであることが企図される。以下の特許請求の範囲は、本開示の範囲、及びこれらの特許請求の範囲内の方法及び構造、並びにそれらの均等物が、それによって包含されることが意図される。

【０８０１】

本明細書の全ての刊行物、特許、及び特許出願は、個々の刊行物、特許、又は特許出願が、参照により組み込まれることを具体的かつ個別に示した場合と同じ程度に、参照により組み込まれる。本明細書の用語と組み込まれた参考文献の用語との間に矛盾がある場合、本明細書の用語が優先される。

【図面】

【図１】

受容体	標的化されたエクソン		
	ノックアウト	可溶性 デコイ	TM デコイ
hIL1R1	3-9	9, 10	10-12
clL1R1	3-9	6-10	10-12
elL1R1	3-8	9, 10	10, 11
flL1R1	4-8	9, 10	10, 11
hIL1R3	3-9	9, 10	10-12
clL1R3	3-9	9, 10	10, 11
elL1R3	3-6, 8	9, 10	10, 11
flL1R3	4-9	9, 10	10, 11
hTGFBR1	1, 2	2, 3	3-9
hTGFBR2	1-3	4	4-7
hIL6R	1-6	4-9	n/a
hIL6ST	3-8	9-15	15-17
hTNFRSF1A	1-5	5-7	7-10
hTNFRSF1B	1-6	4-7	7-10
hTNFRSF3	1-6	4-7	7-10
hTNFRSF4	1-5	4-6	6, 7
hTNFRSF11A	1-6	6, 7	7-10

【図２Ａ】

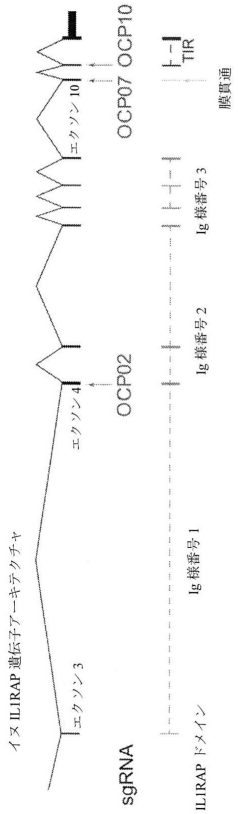


図 2A

【図２Ｂ】

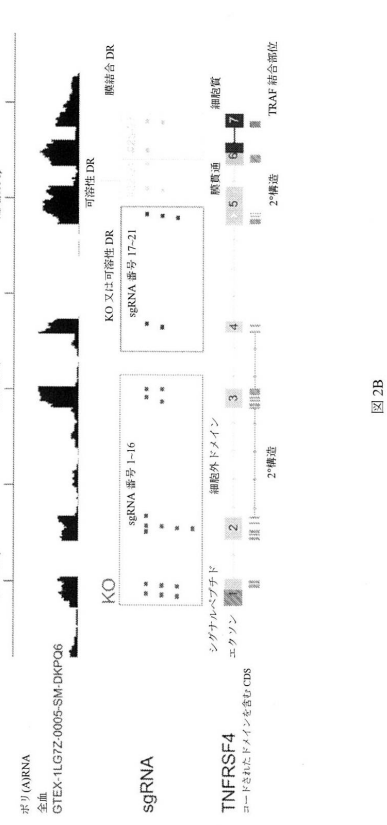


図 2B

【図３Ａ】

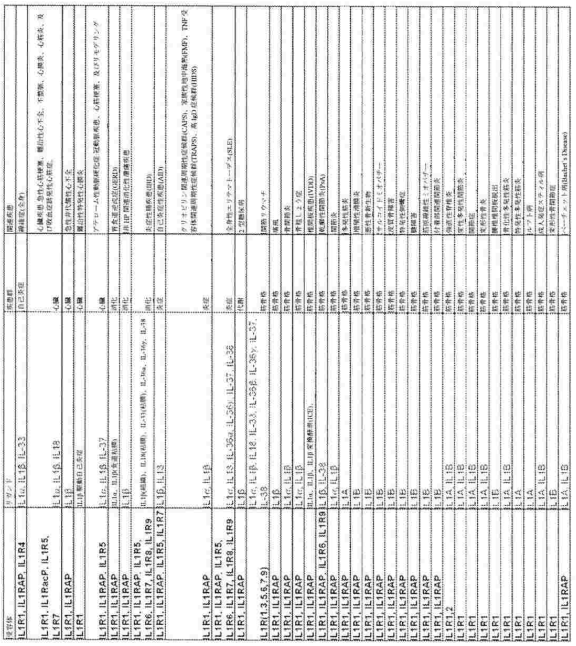


図 3A

【図３Ｂ】

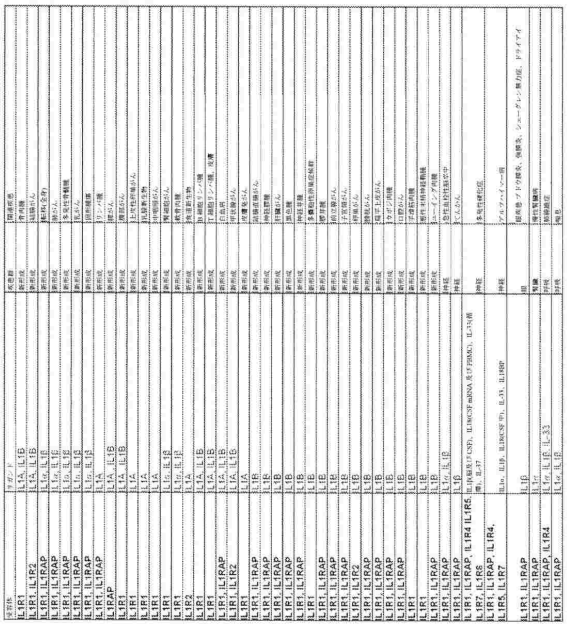


図 3B

【図４Ａ】

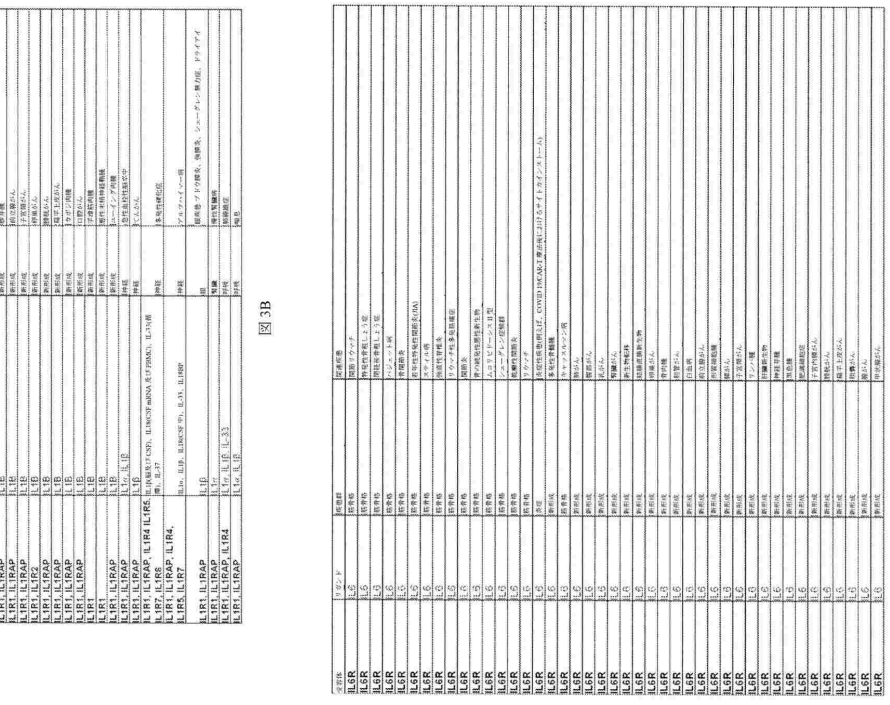


図 4A

【図４Ｂ】

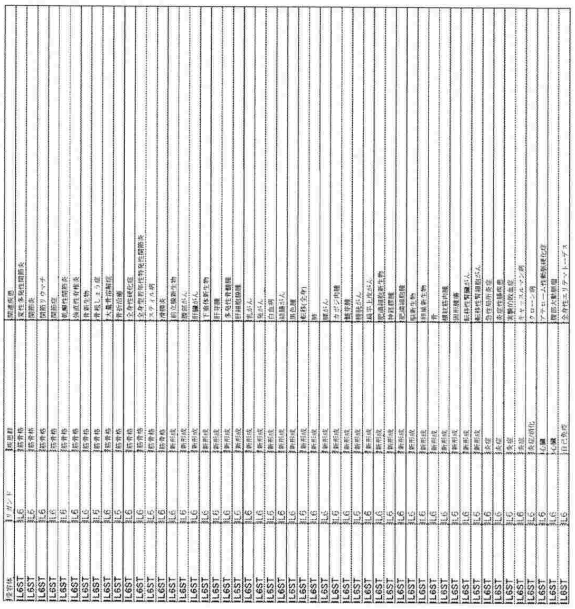


図4B

【図５】

受容体	リガンド	疾患群	関連疾患
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	関節炎、感染性
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	周欠性関節浸出液
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	強直性脊椎炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	関節炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	骨関節炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	脊椎関節炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	足底腱膜炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	変性性多関節炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	血友病性関節症
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	豊富なマクロファージを伴う炎症性ミオパチー
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	多発性筋炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	糖症
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	悪性骨新生物
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	骨粗しょう症
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	乾解性関節炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	リウマチ
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	関節リウマチ
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	成人スティル病
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	若年性関節炎
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	早期関節リウマチ
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	回帰性リウマチ
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	筋骨格	痛風
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	新生物
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	腺腫
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	星状細胞腫
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	腺がん
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	骨肉腫
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	扁平上皮がん
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	転移
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	エナメル上皮腫
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	胆管がん
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	絨毛がん
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	卵巣がん
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	前立腺がん
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	肺がん
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	咽頭がん
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	乳がん
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	口唇及び口腔がん
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	扁平上皮内病変
TNFRSF1A	TNF, LTa (TNFb)	新形成	神経芽腫

図5

【図６】

受容体	リガンド	疾患群	関連疾患
TNFRSF1B	TNF, LTa	筋骨格	関節炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	筋骨格	関節リウマチ
TNFRSF1B	TNF, LTa	筋骨格	骨関節炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	筋骨格	関節炎、感染性
TNFRSF1B	TNF, LTa	筋骨格	強直性脊椎炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	筋骨格	骨粗しょう症
TNFRSF1B	TNF, LTa	筋骨格	若年性関節炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	筋骨格	関節炎、乾解性
TNFRSF1B	TNF, LTa	筋骨格	筋強直性ジストロフィー
TNFRSF1B	TNF, LTa	筋骨格	皮膚筋炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	筋骨格	血友病性関節症
TNFRSF1B	TNF, LTa	筋骨格	骨減少症
TNFRSF1B	TNF, LTa	筋骨格	多発性筋炎
TNFRSF1B	TNF, LTa	筋骨格	回帰性リウマチ
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	非ホジキンリンパ腫
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	乳がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	悪性新生物
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	皮膚新生物
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	神経芽腫
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	扁平上皮がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	新生物転移
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	結腸直腸がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	肺がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	線維肉腫
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	骨髄性白血病
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	骨髄線維症
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	ホジキンリンパ腫
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	非小細胞肺がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	卵巣がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	前立腺がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	子宮頸がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	肝臓がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	肺外小細胞がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	基底細胞がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	腎臓がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	膵がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	中皮腫
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	胃がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	腸がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	膠芽腫
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	多嚢胞性卵巣症候群
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	腎悪腫
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	胆管がん
TNFRSF1B	TNF, LTa	新形成	悪性腹水

図6

【図７】

受容体	リガンド	疾患群	関連疾患
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	筋骨格	強直性脊椎炎
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	筋骨格	シェーグレン症候群
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	筋骨格	関節リウマチ
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	筋骨格	若年性脊椎関節炎
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	上咽頭がん
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	咽頭部がん
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	卵巣がん
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	がん転移
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	腺がん
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	前立腺がん
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	線維肉腫
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	肝臓がん
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	膵臓がん
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	乳がん
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	T細胞リンパ芽球性白血病
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	膠芽腫
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	非小細胞肺がん
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	悪性新生物
TNFRSF3	LTa, LTb, LIGHT	新形成	黒色腫

図7

【図８】

受容体	リガンド	疾患群	関連疾患	注記
TNFRSF4	OX40L	筋骨格	関節リウマチ	PMID: 32140389
TNFRSF4	OX40L	筋骨格	進行筋無力症	PMID: 35265719
TNFRSF4	OX40L		アミロイポー	PMID: 33160971
TNFRSF4	OX40L		喘息	PMID: 33160971
TNFRSF4	OX40L		多発性硬化症	PMID: 32140389
TNFRSF4	OX40L		乾癬	PMID: 34354596
TNFRSF4	OX40L		炎症性腸疾患	PMID: 34371056
TNFRSF5	OX40L		自己免疫疾患的グレフ拒絶	PMID: 32140389
TNFRSF4	OX40L		大腸炎	PMID: 32140389
TNFRSF4	OX40L		強膜性皮化疾患	PMID: 36121111
TNFRSF4	OX40L		糖尿病	PMID: 32140389
TNFRSF4	OX40L		クローン病	PMID: 23181223
TNFRSF4	OX40L		全身性エリマトーデス	PMID: 32140389
TNFRSF4	OX40L		掛サルコイドーシス	PMID: 33601497
TNFRSF4	OX40L		リーシュマニア症	PMID: 10637281
			実験的自己免疫性脳脊髄炎	
TNFRSF4	OX40L			PMID: 32140389
TNFRSF4	OX40L		HTLV-1 関連脊髄症	PMID: 23651542
TNFRSF4	OX40L		熱帯性痙性麻痺	PMID: 23651542
TNFRSF4	OX40L		梅毒症	PMID: 27298374
			特発性炎症性ミオパチー（多発性筋炎及び皮膚筋炎など）	
TNFRSF4	OX40L			PMID: 23466620
TNFRSF4	OX40L	新形成	悪性腫瘍全	PMID: 34907325
TNFRSF4	OX40L		シェーグレン症候群	PMID: 34234777
			自血病(急性骨髄性白血病など)	
TNFRSF4	OX40L	新形成		PMID: 36151238
TNFRSF4	OX40L	新形成	扁平上皮がん	PMID: 34036015
TNFRSF4	OX40L	新形成	肝細胞がん	PMID: 36591653, PMID: 36148160
TNFRSF4	OX40L	新形成	結腸直腸がん	PMID: 36504589
			リンパ腫(血液急性腫	
TNFRSF4	OX40L	新形成	及びセザリー症候群など)	PMID: 34830486

図 8

【図９】

受容体	リガンド	疾患群	関連疾患
TNFRSF11A	RANKL	筋骨格	骨粗しょう症
TNFRSF11A	RANKL	筋骨格	骨溶解症
TNFRSF11A	RANKL	筋骨格	関節リウマチ
TNFRSF11A	RANKL	筋骨格	炎症
TNFRSF11A	RANKL	筋骨格	変形性多発性関節炎
TNFRSF11A	RANKL	筋骨格	変形性骨炎
TNFRSF11A	RANKL	筋骨格	強直性脊椎炎
TNFRSF11A	RANKL	筋骨格	色素性絨毛結節性滑膜炎
TNFRSF11A	RANKL	筋骨格	骨疾患を伴う低ホスファターゼ血症

図 9

【図１０Ａ】

受容体	リガンド	疾患群	関連疾患
TGFBR1	TGFB1, TGFB2, TGFB3	筋骨格	ロイス・ディーツ症候群
TGFBR1	TGFB1, TGFB2, TGFB9	筋骨格	脊椎新症
TGFBR1	TGFB1, TGFB2, TGFB10	筋骨格	マルファン症候群
TGFBR1	TGFB1, TGFB2, TGFB4	新形成	膵がん
TGFBR1	TGFB1, TGFB2, TGFB4	新形成	多発性自然治癒性扁平上皮腫 （アクーガリンス・ミス病）
TGFBR1	TGFB1, TGFB2, TGFB4	新形成	膵がん
TGFBR1	TGFB1, TGFB2, TGFB33	新形成	消化管間質腫瘍(GIST)

図 10A

【図１０Ｂ】

受容体	リガンド	疾患群	関連疾患
TGFBR2	TGFB1, TGFB2, TGFB11	筋骨格	ロイス・ディーツ症候群
TGFBR2	TGFB1, TGFB2, TGFB12	筋骨格	大動脈瘤、家族性動脈瘤 3
TGFBR2	TGFB1, TGFB2, TGFB16	筋骨格	マルファン症候群
TGFBR2	TGFB1, TGFB2, TGFB25	筋骨格	閉塞細胞基底
TGFBR2	TGFB1, TGFB2, TGFB15	新形成	遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん(リンチ症候群)
TGFBR2	TGFB1, TGFB2, TGFB18	新形成	転移
TGFBR2	TGFB1, TGFB2, TGFB19	新形成	結腸直腸がん
TGFBR2	TGFB1, TGFB2, TGFB26	新形成	骨形生物
TGFBR2	TGFB1, TGFB2, TGFB27	新形成	造形成がん
TGFBR2	TGFB1, TGFB2, TGFB28	新形成	がん、幹細胞
TGFBR2	TGFB1, TGFB2, TGFB31	新形成	悪性骨新生物
TGFBR2	TGFB1, TGFB2, TGFB32	新形成	肺新生物
TGFBR2	TGFB1, TGFB2, TGFB33	新形成	消化管間質腫瘍(GIST)
TGFBR2	TGFB1, TGFB2, TGFB34	新形成	悪性骨新生物

図 10B

【図１１Ａ】



図 11A

【図１１Ｂ】

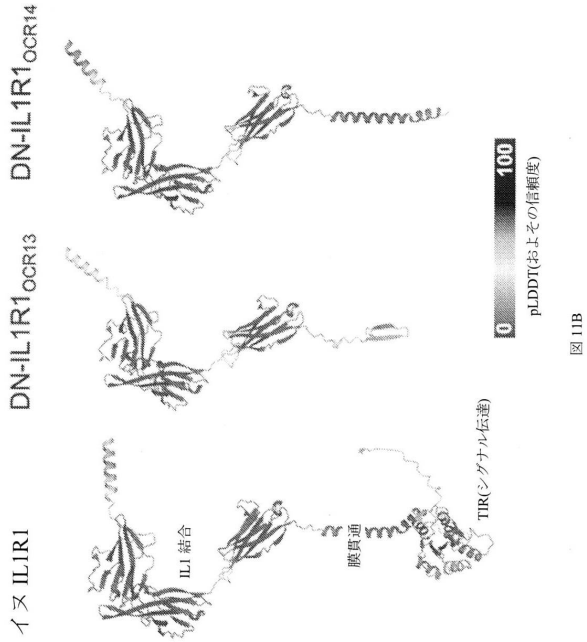


図 11B

【図１２】

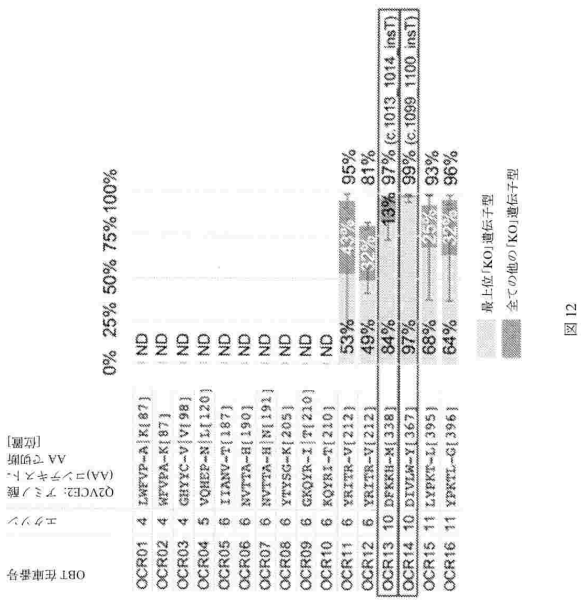


図 12

【図１３Ａ】

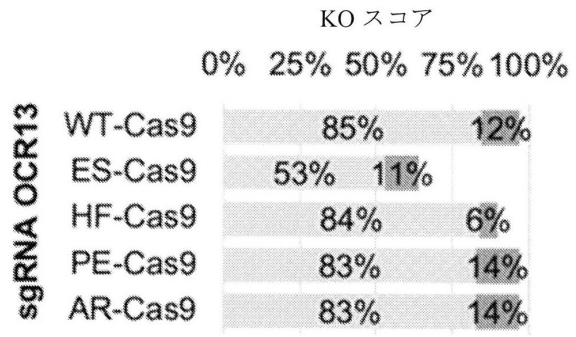


図 13A

【図１３Ｂ】

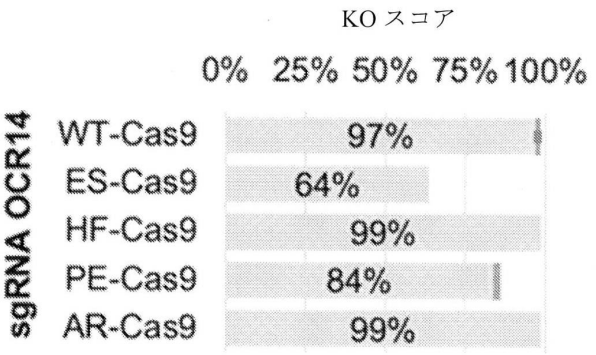


図 13B

【図１３Ｃ】

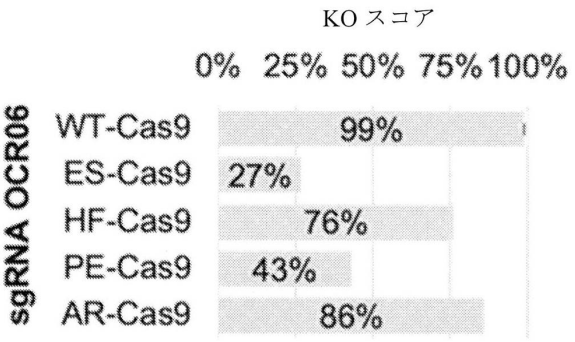


図 13C

【図１３Ｄ】

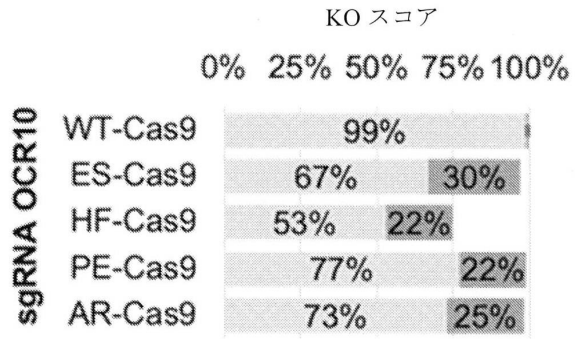


図 13D

【図１４Ａ】

OBT 在庫	エクソン	GC %	PAM	MIT	CFD	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	頻度
OCP01	3	60	GGG	74	87	81	158	69	68	56	64	82	86	84	60
OCP02	3	50	AGG	87	91	89	98	73	74	52	66	90	88	89	51
OCP03	3	55	AGG	89	96	93	70	58	50	42	50	79	86	82	57
OCP04	3	45	AGG	89	94	92	64	55	61	17	44	88	92	90	57
OCP05	4	50	AGG	75	84	80	170	76	70	65	70	90	94	92	59
OCP06	4	40	TGG	87	93	90	72	61	59	27	49	90	92	91	64
OCP07	9	45	TGG	78	88	83	114	75	78	42	65	85	91	88	65
OCP08	10	50	AGG	94	98	96	21	64	69	46	60	87	85	86	51
OCP09	10	50	TGG	90	93	92	80	65	56	44	55	82	83	83	65
OCP10	10	50	AGG	86	91	89	87	73	71	48	64	85	90	88	61

図 14A

【図１４Ｂ】



図 14B

【図１５】

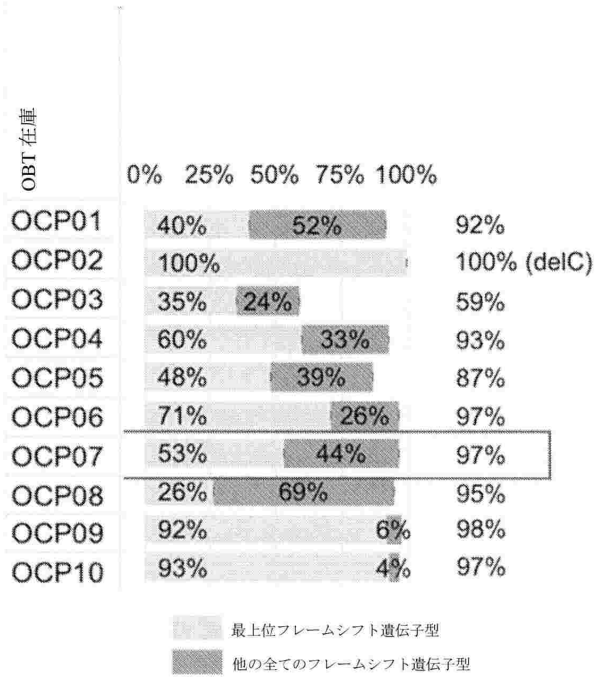


図 15

【図１６Ａ】

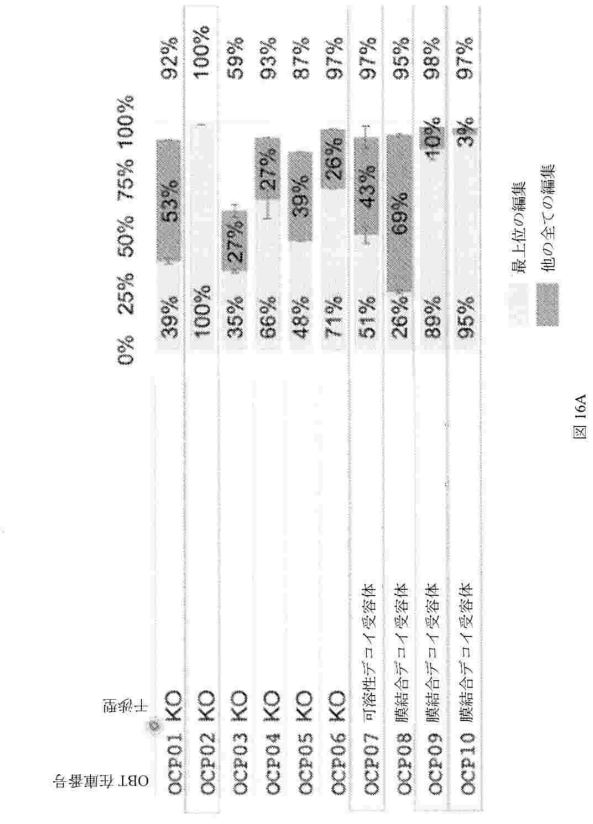


図 16A

【図１６Ｂ】

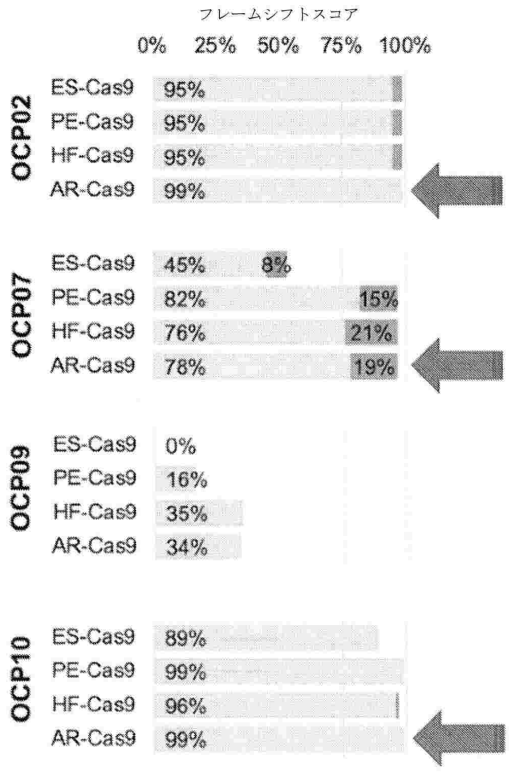


図 16B

【図１６Ｃ】

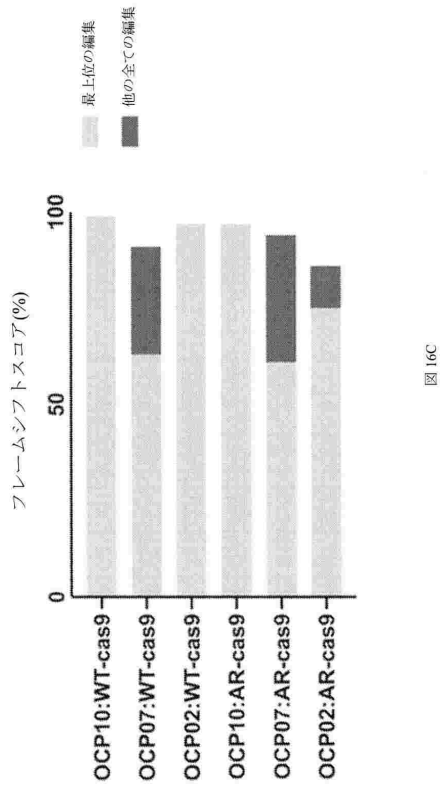


図 16C

【図１７Ａ】

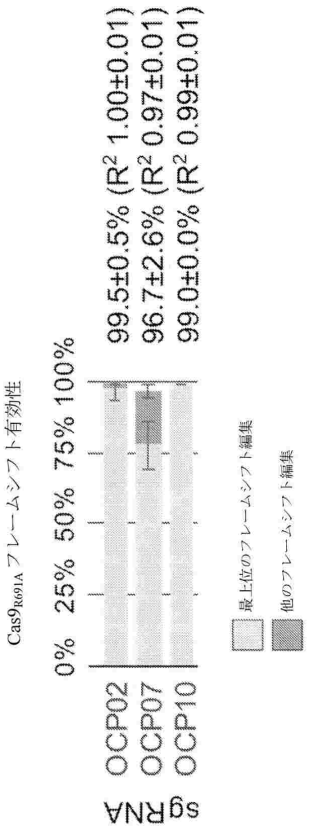


図 17A

【図１７Ｂ】

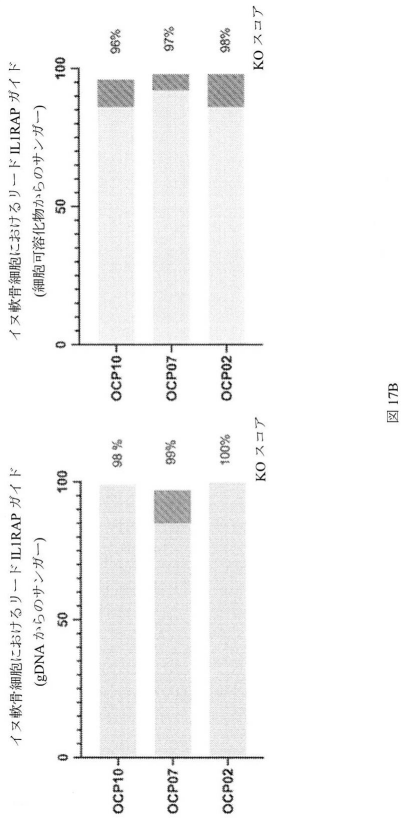


図 17B

【図１７Ｃ】

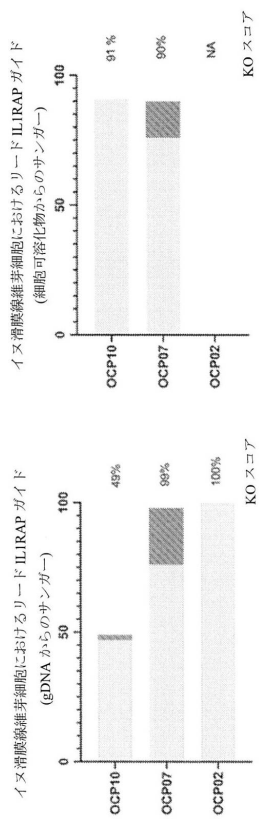


図 17C

【図１８】

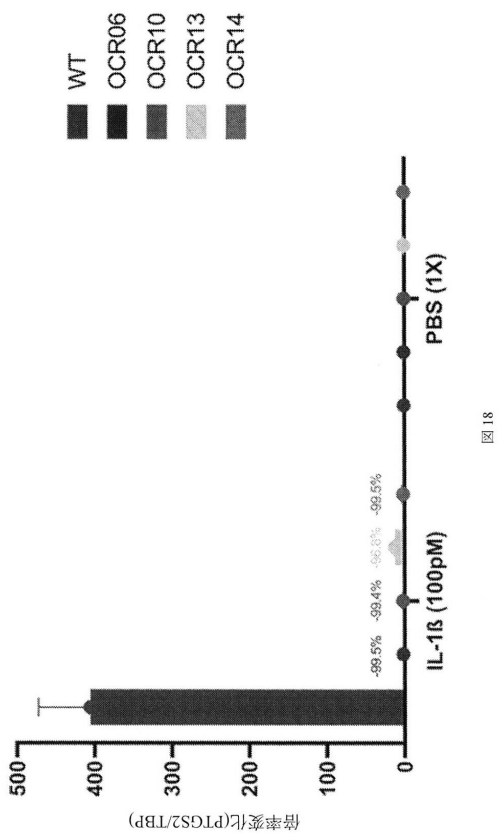


図 18

【図１９】

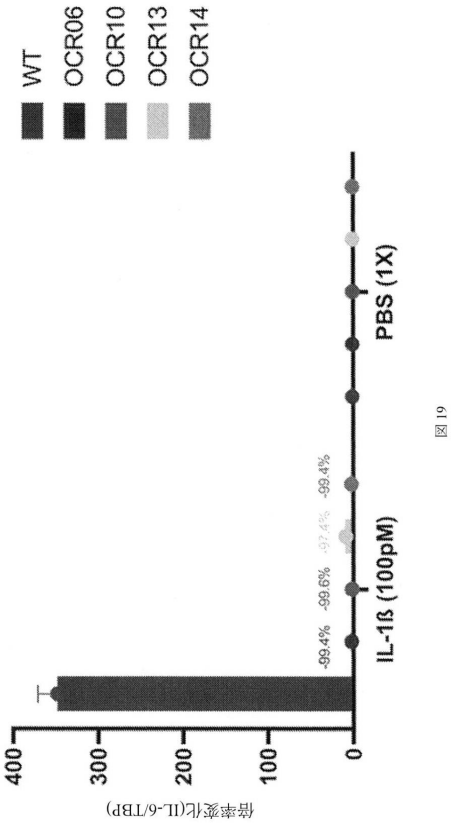


図 19

【図２０】

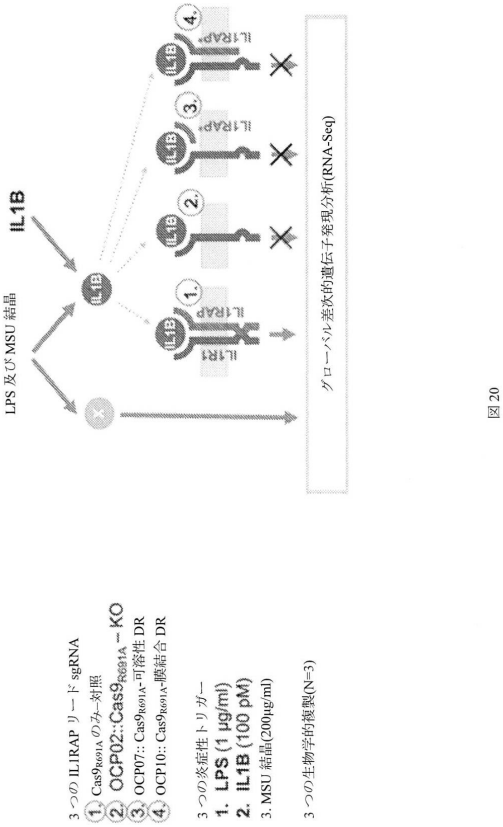


図 20

【図２１Ａ】

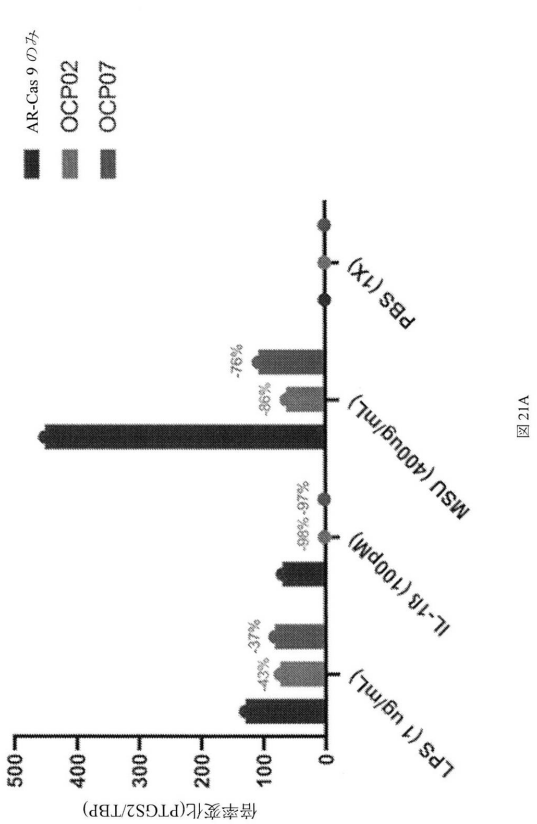


図 21A

【図２１Ｂ】

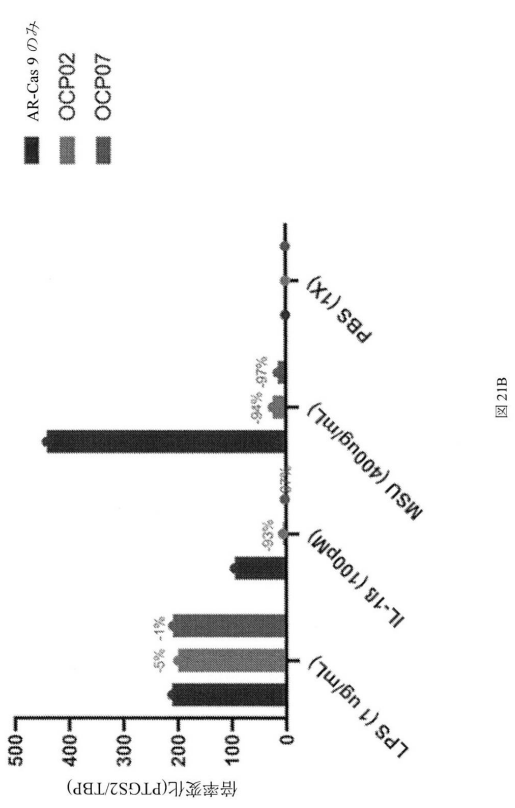


図 21B

【図２２Ａ】

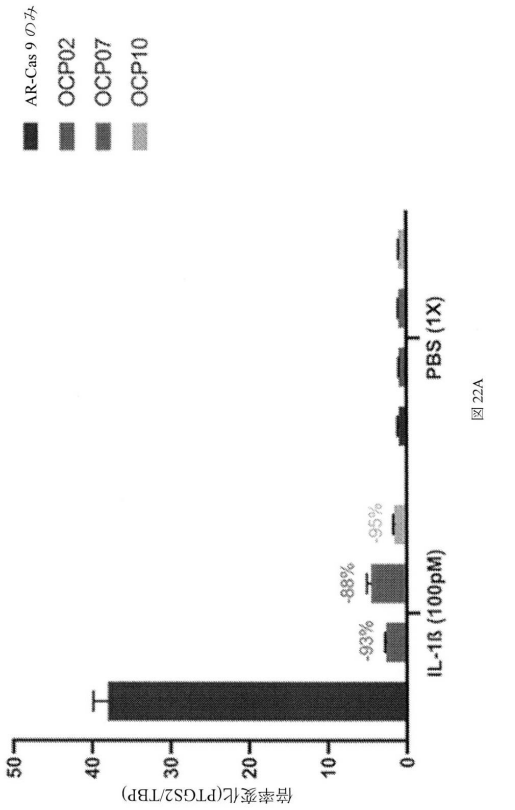


図 22A

【図２２Ｂ】

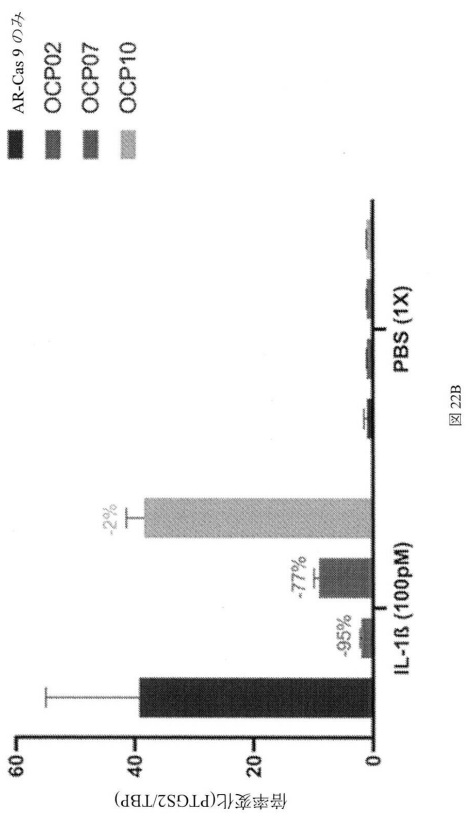


図 22B

【図２３Ａ】

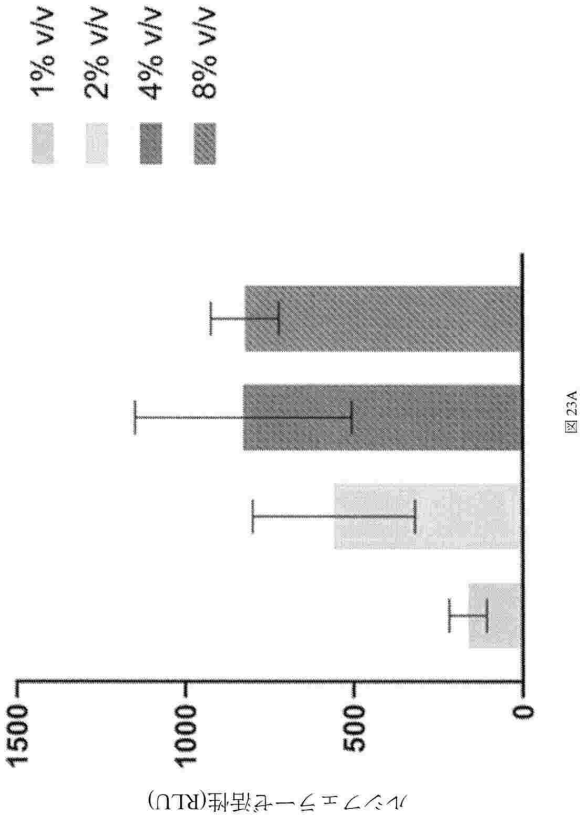


図 23A

【図２３Ｂ】

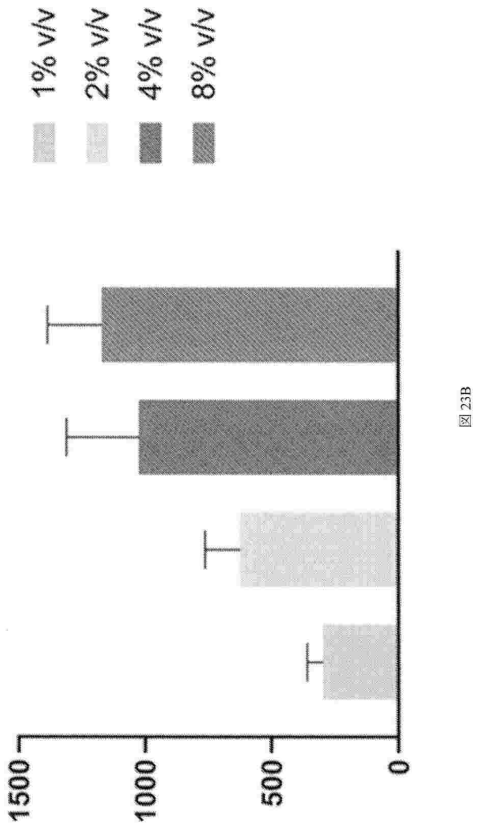


図 23B

【図２４Ａ】

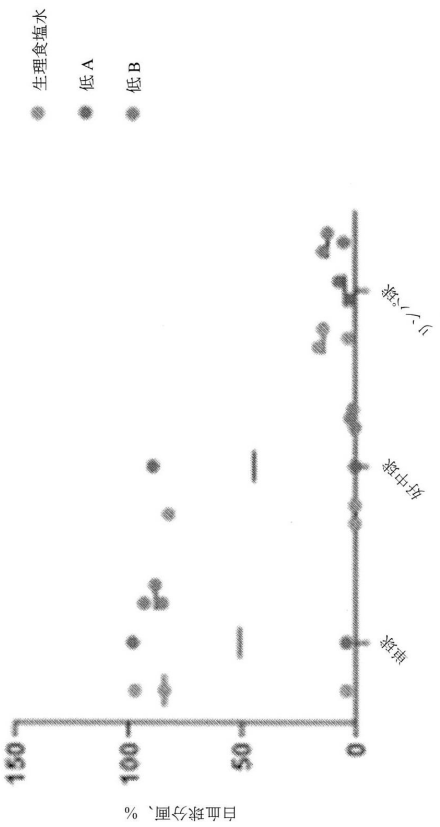


図 24A

【図２４Ｂ】

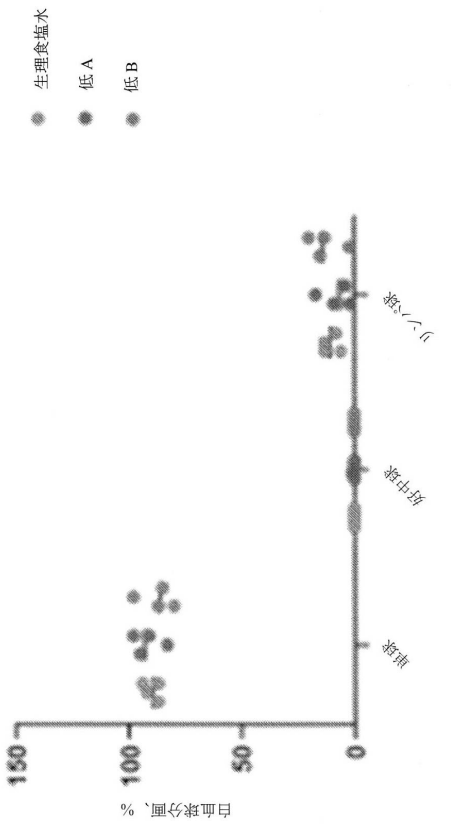


図 24B

【図２５Ａ】

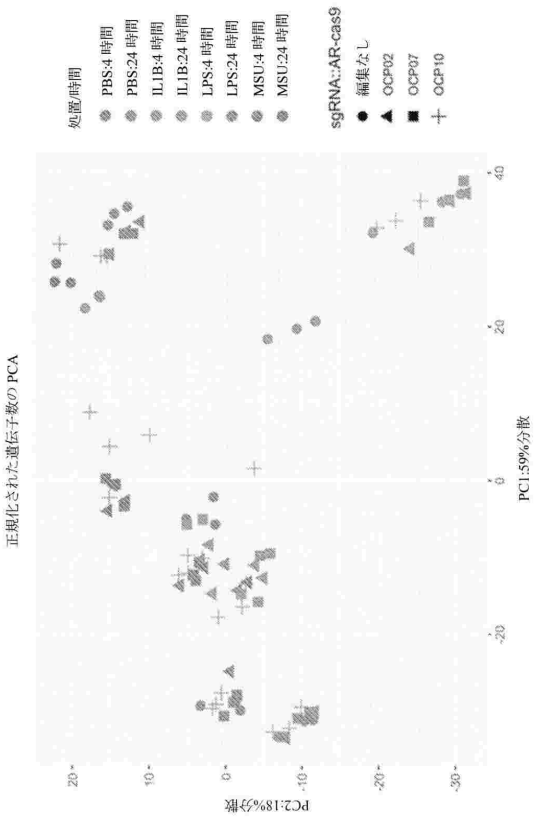


図 25A

【図２５Ｂ】

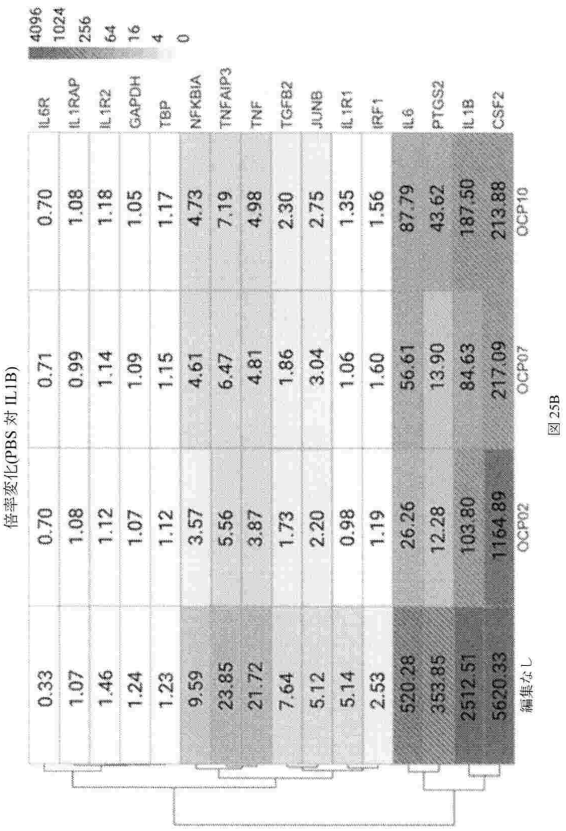


図 25B

【図２５Ｃ】

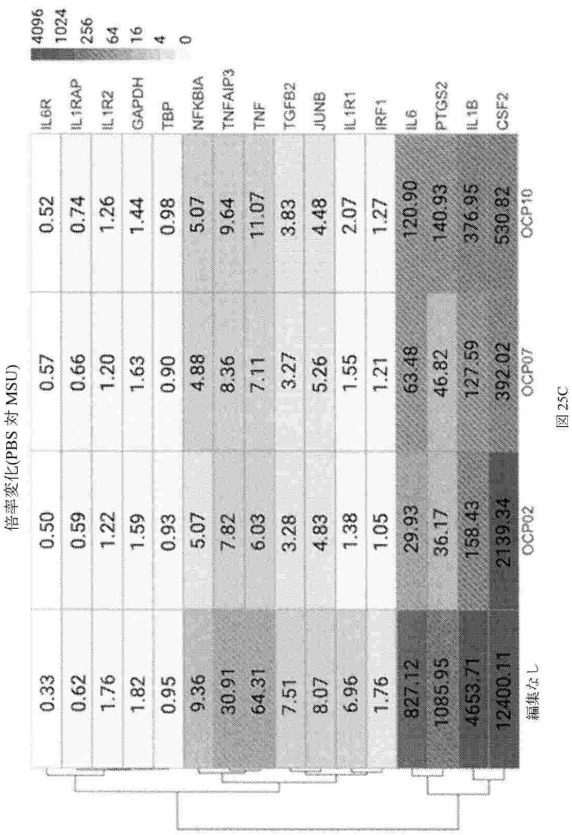


図 25C

【図２５Ｄ】

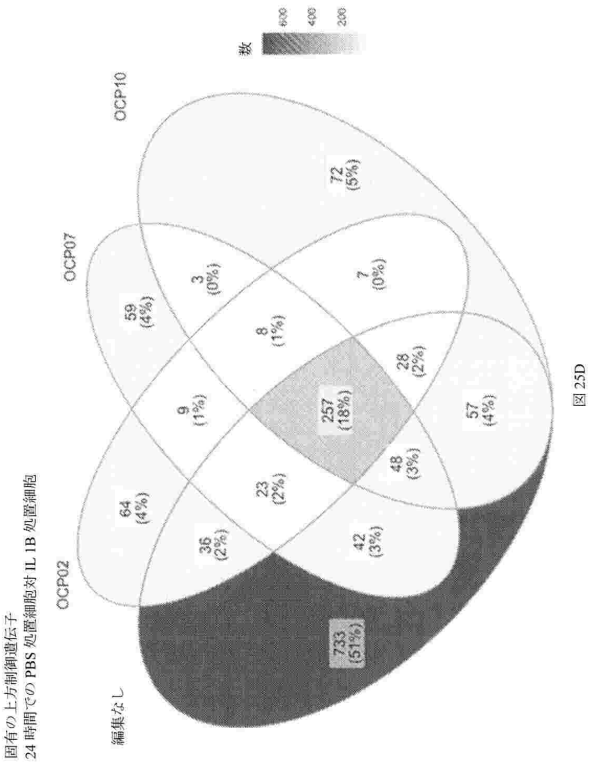


図 25D

【図２５Ｅ】

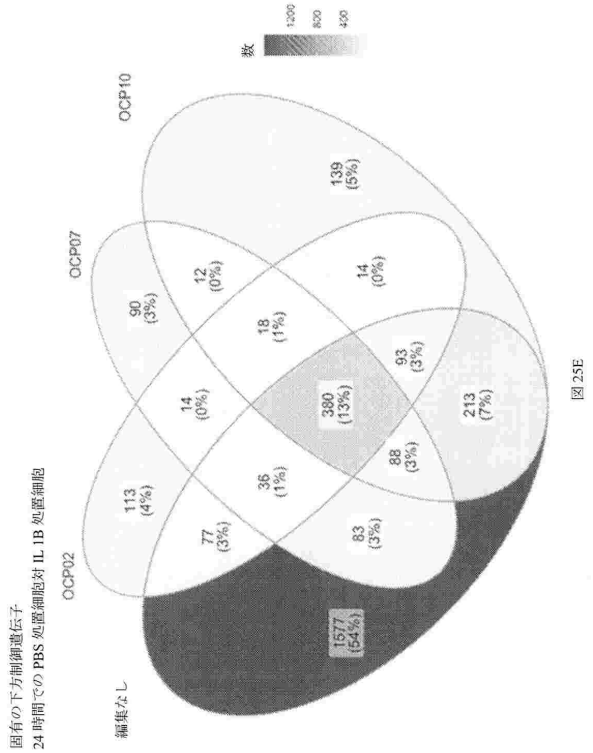


図 25E

【図２５Ｆ】

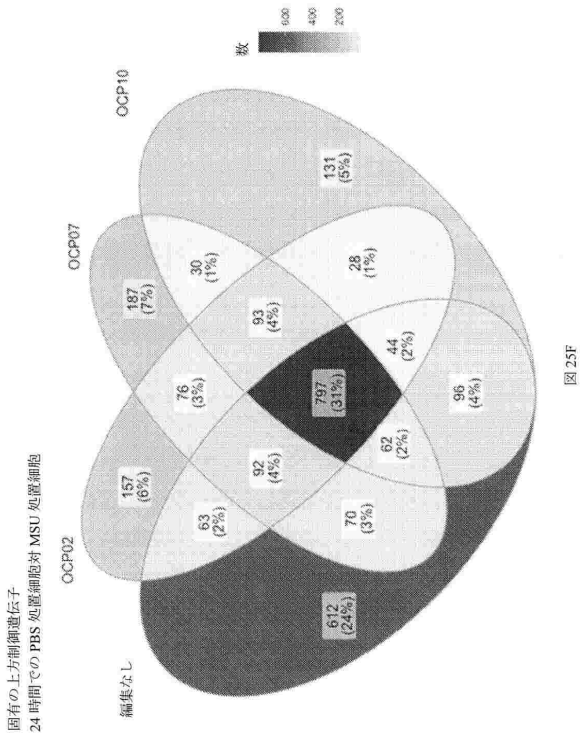


図 25F

【図２５Ｇ】

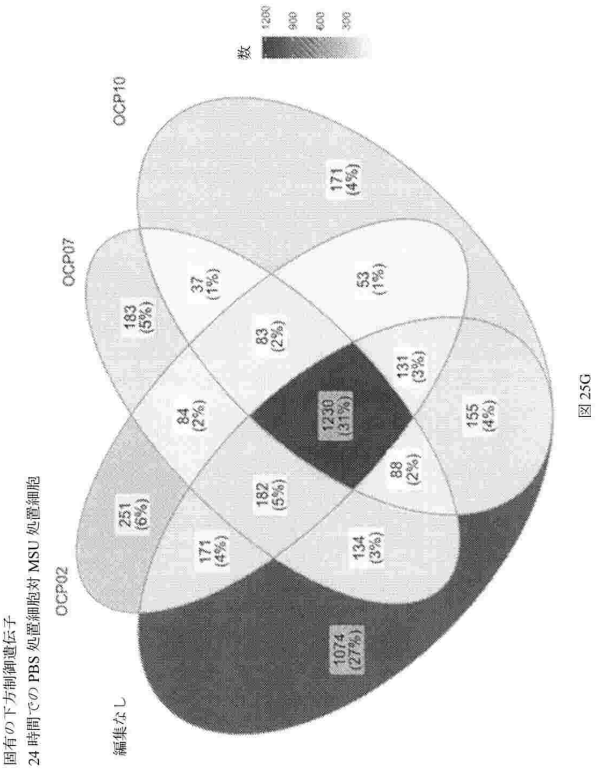


図 25G

【図２５Ｈ】

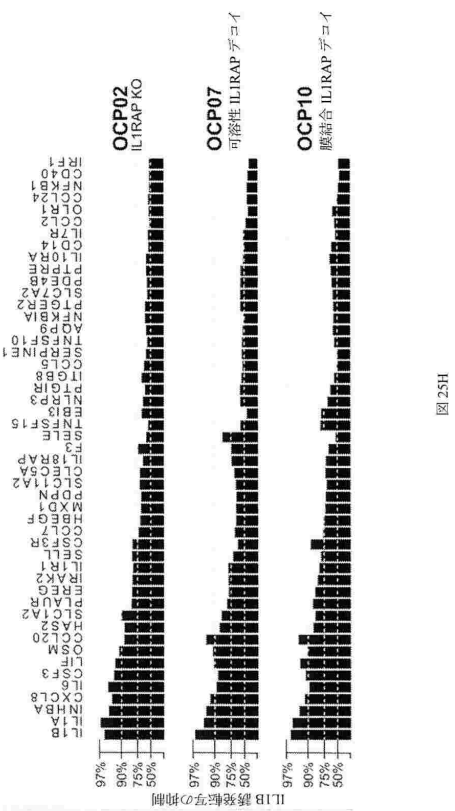


図 25H

【図２６Ａ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%鎖		座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
680	102164864	4	152	8.9	+	102164848	102164867	CUUAACCCAAAUGAACACAA	35	AGG
681	102164910	4	198	11.6	-	102164908	102164927	GAGGCUUGUUCUGUAGAUAC	45	AGG
682	102166196	6	570	33.3	+	102166180	102166199	AUGUGGCUGAAAAGCAUAGA	40	GGG
683	102164971	4	259	15.1	+	102164955	102164974	UUGGUUUGUUCCUGCUAAGG	45	TGG
684	102164998	4	286	16.7	+	102164982	102165001	UUCAGGACAUUACUAUUGCG	40	TGG
685	102165219	5	401	23.5	+	102165203	102165222	AAGCAGAAACUACCCGUUGC	50	AGG
686	102166179	6	553	32.3	+	102166163	102166182	UAGGCUCAUCGUGAUGAAUG	45	TGG
687	102166195	6	569	33.3	+	102166179	102166198	AAUGUGGCUGAAAAGCAUAG	40	AGG
688	102166231	6	605	35.4	+	102166215	102166234	CAUGCAUCCUACACAUACUU	40	GGG
689	102166253	6	627	36.7	+	102166237	102166256	GCAAGCAAUAUCCUAUUACC	40	CGG
690	102166254	6	628	36.7	+	102166238	102166257	CAAGCAAUAUCCUAUUACCC	40	GGG
691	102168645	7	703	41.1	+	102168629	102168648	GAGCCCAGCUAAUGAGACAA	50	TGG
692	102171836	8	757	44.3	-	102171834	102171853	AGCAAUGUCACUCAACUGGC	50	CGG
693	102168658	7	716	41.9	+	102168642	102168661	GAGACAAUGGAAGUAGACUU	40	GGG
694	102164929	4	217	12.7	-	102164927	102164946	UUUGUGUUGAUGAAUCCUGG	40	AGG
695	102166227	6	601	35.1	-	102166225	102166244	UUGCUUGCCCAAGUAUGUGU	45	AGG
696	102171897	8	818	47.8	-	102171895	102171914	AAUAGUCUUCCCCUAGCACU	45	GGG
697	102165292	5	474	27.7	+	102165276	102165295	AUGAGUUACCUAAAUUACAG	30	TGG
698	102165299	5	481	28.1	+	102165283	102165302	ACCUAAAUUACAGUGGUAUA	30	AGG
699	102166160	6	534	31.2	+	102166144	102166163	ACUUUAGUGGAGUCAAAGAU	35	AGG
700	102171828	8	749	43.8	+	102171812	102171831	CAAUUGAUCUGUAAUGUCAC	35	CGG
701	102165228	5	410	24	+	102165212	102165231	CUACCCGUUGCAGGAGACGG	65	AGG
702	102166260	6	634	37.1	-	102166258	102166277	AGUAAUAAAUUCUAUUACCC	25	GGG
703	102171840	8	761	44.5	-	102171838	102171857	AGUAAGCAAUGUCACUCAAC	40	TGG
704	102171897	8	818	47.8	+	102171881	102171900	GAUGAAGAUGACCCAGUGCU	50	AGG
705	102164844	4	132	7.7	-	102164842	102164861	UCAUUUGGGUUAAGAGGACA	40	GGG
706	102164850	4	138	8.1	-	102164848	102164867	UUGUGUUCAUUUGGGUUAAG	35	AGG
707	102164981	4	269	15.7	+	102164965	102164984	CCUGCUAAGGUGGAGGAUUC	55	AGG
708	102165003	4	291	17	+	102164987	102165006	GACAUUACUAUUGCGUGGUA	40	AGG
709	102165220	5	402	23.5	-	102165218	102165237	AGUCCUCCGUCUCCUGCAAC	60	GGG
710	102165221	5	403	23.6	-	102165219	102165238	AAGUCCUCCGUCUCCUGCAA	55	CGG
711	102168623	7	681	39.8	-	102168621	102168640	UUAGCUGGGCUCACAAUCAC	50	AGG
712	102164970	4	258	15.1	-	102164968	102164987	GCUGAAUCCUCCAGCCUUAGC	55	AGG
713	102165175	5	357	20.9	-	102165173	102165192	UGUGCAUUAUAACAUAAGUU	25	AGG
714	102165248	5	430	25.1	+	102165232	102165251	AGGACUUGUGUGUGCCCUUAUA	45	TGG
715	102166230	6	604	35.3	+	102166214	102166233	UCAUGCAUCCUACACAUACU	40	TGG
716	102172784	9	937	54.8	-	102172782	102172801	AUGUGUAUUCUUGGCAAAAC	35	AGG
717	102157776	3	52	3	+	102157760	102157779	UCUACUGAUUUCUUCUCUGG	40	AGG
718	102164932	4	220	12.9	-	102164930	102164949	CUCUUUGUGUUGAUGAAUCC	40	TGG
719	102164974	4	262	15.3	+	102164958	102164977	GUUUGUUCCUGCUAAGGUGG	50	AGG
720	102166253	6	627	36.7	-	102166251	102166270	AAUUCUAUUACCCGGGUAAU	35	AGG
721	102168614	7	672	39.3	-	102168612	102168631	CUCACAAUCACAGGCCUUGU	50	GGG
722	102171853	8	774	45.3	+	102171837	102171856	AGUUGAGUGACAUUGCUUAC	40	TGG
723	102171898	8	819	47.9	+	102171882	102171901	AUGAAGAUGACCCAGUGCUA	45	GGG
724	102171899	8	820	48	+	102171883	102171902	UGAAGAUGACCCAGUGCUAG	50	GGG
725	102164877	4	165	9.6	+	102164861	102164880	AACACAAAGGCACUAUAACU	35	TGG
726	102164925	4	213	12.5	+	102164909	102164928	UAUCUACAGAACAAGCCUCC	45	AGG
727	102165200	5	382	22.3	-	102165198	102165217	GGGUAGUUUCUGCUUAAAUA	35	TGG
728	102166147	6	521	30.5	+	102166131	102166150	CUUGACAAUAUACACUUUAG	30	TGG
729	102166261	6	635	37.1	-	102166259	102166278	GAGUAAUAAAUUCUAUUACC	25	CGG

図 26A

【図２６Ｂ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
730	102168637	7	695	40.6	-	102168635	102168654	CUUCCAUUGUCUCAUUAGCU	40	GGG
731	102171809	8	730	42.7	-	102171807	102171826	AUUACAGAUCAAUUGUAUCU	25	GGG
732	102172724	9	877	51.3	-	102172722	102172741	UAUAUUAAGCACUGUGAUGA	30	GGG
733	102172777	9	930	54.4	-	102172775	102172794	UUCUUGGCAAAACAGGUAAA	35	TGG
734	102168657	7	715	41.8	+	102168641	102168660	UGAGACAAUGGAAGUAGACU	40	TGG
735	102168615	7	673	39.4	-	102168613	102168632	GCUCACAAUCACAGGCCUUG	55	TGG
736	102171913	8	834	48.8	+	102171897	102171916	UGCUAGGGGAAGACUAUUAC	45	AGG
737	102172708	9	861	50.4	+	102172692	102172711	AAAAUCCUGCAAACAAAAGA	30	AGG
738	102172739	9	892	52.2	+	102172723	102172742	GAUCACAGUGCUUAAUAUAU	30	CGG
739	102172793	9	946	55.3	-	102172791	102172810	AUCUAUACCAUGUGUAUCCU	30	TGG
740	102164968	4	256	15	+	102164952	102164971	ACUUUGGUUUGUUCCUGCUA	40	AGG
741	102165135	5	317	18.5	-	102165133	102165152	UUGCACUUAUUUUAAUUCUG	25	AGG
742	102171865	8	786	46	+	102171849	102171868	UUGCUUACUGGAAGUGGAAU	40	GGG
743	102171898	8	819	47.9	-	102171896	102171915	UAAUAGUCUUCCCUAGCAC	45	TGG
744	102165225	5	407	23.8	+	102165209	102165228	AAACUACCCGUUGCAGGAGA	50	CGG
745	102166276	6	650	38	+	102166260	102166279	GUAAUAGAAUUUAUUACUCU	20	AGG
746	102169638	7	696	40.7	-	102168636	102168655	ACUUCCAUUGUCUCAUUAGC	40	TGG
747	102171864	8	785	45.9	+	102171848	102171867	AUUGCUUACUGGAAGUGGAA	40	TGG
748	102157760	3	56	3.3	+	102157764	102157783	CUGAUUUCUUCUCUGGAGGC	50	TGG
749	102164845	4	133	7.8	-	102164843	102164862	UUCAUUUGGGUUAAGAGGAC	40	AGG
750	102171810	8	731	42.7	-	102171808	102171827	CAUUACAGAUCAAUUGUAUC	30	TGG
751	102171859	8	780	45.6	+	102171843	102171862	GUGACAUUGCUUACUGGAAG	45	TGG
752	102172725	9	878	51.3	-	102172723	102172742	AUAUAUUAAGCACUGUGAUG	30	AGG
753	102166127	6	501	29.3	-	102166125	102166144	UGUAUAUUGUCAAAGAAGUAG	30	AGG
754	102172702	9	855	50	-	102172700	102172719	GUACUCCUUCUUUUGUUUGC	40	AGG
755	102157773	3	49	2.9	+	102157757	102157776	AGCUCUACUGAUUUUCUUCC	40	TGG
756	102165155	5	337	19.7	+	102165139	102165158	UAAAAUAAGUGCAAAAUUUG	20	TGG
757	102165289	5	471	27.5	-	102165287	102165306	ACCUUAUACCACUGUAAUUU	30	AGG
758	102172797	9	950	55.6	+	102172781	102172800	UGUUUUGCCAAGAAUACACA	35	TGG
759	102175636	11	1294	75.7	+	102175620	102175639	UGGAAGGGAUGACUACGUUG	50	GGG
760	102175640	11	1298	75.9	+	102175624	102175643	AGGGAUGACUACGUUGGGGA	55	AGG
761	102176437	12	1388	81.2	+	102176421	102176440	ACAUCAGGCUUCAGCUGGCU	55	GGG
762	102176472	12	1423	83.2	-	102176470	102176489	CUGAACAAGAGCAUUAUACA	35	TGG
763	102176593	12	1544	90.3	-	102176591	102176610	GUGUAAAGUCCCCCUGACCAG	55	CGG
764	102176594	12	1545	90.4	+	102176578	102176597	AUGGGGCUAUCCGCUGGUCA	60	GGG
765	102176595	12	1546	90.4	+	102176579	102176598	UGGGGCUAUCCGCUGGUCAG	65	GGG
766	102176607	12	1558	91.1	+	102176591	102176610	CUGGUCAGGGGACUUUACAC	55	AGG
767	102176608	12	1559	91.2	+	102176592	102176611	UGGUCAGGGGACUUUACACA	50	CGG
768	102175595	11	1253	73.3	+	102175579	102175598	GAGGUCUUGGAAAAACAGUG	45	TGG
769	102175498	11	1156	67.6	-	102175496	102175515	AUACAGUAAUAUAUGCGUCAU	30	AGG
770	102175525	11	1183	69.2	+	102175509	102175528	ACUGUAUCCAAAGACUGUUG	40	GGG
771	102175634	11	1292	75.6	+	102175618	102175637	UAUGGAAGGGAUGACUACGU	45	TGG
772	102176621	12	1572	91.9	-	102176619	102176638	AACCUUGUCUUUGCAGACUG	45	TGG
773	102174694	10	1099	64.3	+	102174678	102174697	UGACAUUGUCUUUGGUACA	40	GGG
774	102175635	11	1293	75.6	+	102175619	102175638	AUGGAAGGGAUGACUACGUU	45	GGG
775	102176588	12	1539	90	+	102176572	102176591	AGAAACAUGGGCCUAUCCGC	55	TGG
776	102176440	12	1391	81.3	+	102176424	102176443	UCAGGCUUCAGCUGGCUGGG	65	TGG
777	102174709	10	1114	65.1	-	102174707	102174726	UAUUGGGAAGAAAACUACAGC	35	CGG
778	102175524	11	1182	69.1	+	102175508	102175527	UACUGUAUCCAAAGACUGUU	35	GGG
779	102175529	11	1187	69.4	+	102175513	102175532	UAUCCAAAGACUGUUGGGGA	45	AGG

図 26B

【図２６Ｃ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
780	102175546	11	1204	70.4	-	102175544	102175563	CACAAAAAUAUCACAGUCAG	35	AGG
781	102176436	12	1387	81.1	+	102176420	102176439	AACAUCAGGCUUCAGCUGGC	55	TGG
782	102176488	12	1439	84.2	+	102176472	102176491	UAUAAUGCUCUUGUUCAGGA	35	TGG
783	102176577	12	1528	89.4	+	102176561	102176580	AUUCAUUAAGCAGAAACAUG	30	GGG
784	102176593	12	1544	90.3	+	102176577	102176596	CAUGGGGCUAUCCGCUGGUC	65	AGG
785	102176630	12	1581	92.5	+	102176614	102176633	GACCACAGUCUGCAAAGACA	50	AGG
786	102176648	12	1599	93.5	+	102176632	102176651	CAAGGUUCUGGAAGAAUGUC	45	AGG
787	102175620	11	1278	74.7	+	102175604	102175623	AUAAGCUGUUCAUUUAUGGA	30	AGG
788	102174687	10	1092	63.9	+	102174671	102174690	UCAAGAUUGACAUUGUGCUU	35	TGG
789	102175523	11	1181	69.1	+	102175507	102175526	AUACUGUAUCCAAAGACUGU	35	TGG
790	102175616	11	1274	74.5	+	102175600	102175619	GGAUAUAAGCUGUUCAUUUA	30	TGG
791	102176636	12	1587	92.8	+	102176620	102176639	AGUCUGCAAAGACAAGGUUC	45	TGG
792	102174693	10	1098	64.2	+	102174677	102174696	UUGACAUUGUGCUUUGGUAC	40	AGG
793	102175521	11	1179	68.9	-	102175519	102175538	GACCCUUCCCCAACAGCUUU	55	TGG
794	102175576	11	1234	72.2	+	102175560	102175579	UGUGUUUAAAGUCUUGCCUG	40	AGG
795	102175621	11	1279	74.8	+	102175605	102175624	UAAGCUGUUCAUUUAUGGAA	30	GGG
796	102176432	12	1383	80.9	+	102176416	102176435	GAGAAACAUCAGGCUUCAGC	50	TGG
797	102176552	12	1503	87.9	-	102176550	102176569	UUAAUGAAUUUAAUCGAUUC	20	TGG
798	102176576	12	1527	89.3	+	102176560	102176579	AAUUCAUUAAGCAGAAACAU	25	GGG
799	102175530	11	1188	69.5	+	102175514	102175533	AUCCAAAGACUGUUGGGGAA	45	GGG
800	102176422	12	1373	80.3	+	102176406	102176425	AUUUUAGUCAGAGAAACAUC	30	AGG
801	102176484	12	1435	83.9	+	102176468	102176487	CAUGUAUAAUGCUCUUGUUC	35	AGG
802	102175581	11	1239	72.5	-	102175579	102175598	CACUGUUUUUCCAAGACCUC	45	AGG
803	102175582	11	1240	72.5	+	102175566	102175585	UAAAGUCUUGCCUGAGGUCU	45	TGG
804	102176533	12	1484	86.8	-	102176531	102176550	CUGGCAUUUUCCUAUAGUCU	40	TGG
805	102176575	12	1526	89.2	+	102176559	102176578	AAAUUCAUUAAGCAGAAACA	25	TGG
806	102174725	10	1130	66.1	+	102174709	102174728	UAUGAUUUUCUCCCAAUAAA	25	AGG
807	102176512	12	1463	85.6	-	102176510	102176529	GGAUUUUCUCCAGCUCAAGC	50	AGG
808	102176514	12	1465	85.7	+	102176498	102176517	UAAAGUUGUCCUGCUUGAGC	45	TGG
809	102172833	9	986	57.7	+	102172817	102172836	UAUAUCCAGUUAAUAUAUCC	25	AGG
810	102174608	10	1013	59.2	+	102174592	102174611	AAUUUCCAGAAGCACAUGAU	35	TGG
811	102174602	10	1007	58.9	-	102174600	102174619	AUAUACCAAUCAUGUGCUUC	35	TGG
812	102176753	12	1704	99.6	-	102176751	102176770	ACUUCUCCAUGCUACCCGAG	55	AGG
813	102176672	12	1623	94.9	+	102176656	102176675	ACCACAUGCCAGUCCAGCGA	60	CGG
814	102176750	12	1701	99.5	+	102176734	102176753	GAGAGGCUCACGUGCCUCUC	65	GGG
815	102176733	12	1684	98.5	+	102176717	102176736	UAAGGAGAAACUGCAAAGAG	40	AGG
816	102176669	12	1620	94.7	-	102176667	102176686	GAAGGUGACCGUCGCUGGAC	65	TGG
817	102176701	12	1652	96.6	-	102176699	102176718	UAGUGGCUGGUGACAGUAAC	50	TGG
818	102176715	12	1666	97.4	+	102176699	102176718	GUUACUGUCACCAGCCACUA	50	AGG
819	102176662	12	1613	94.3	-	102176660	102176679	ACCGUCGCUGGACUGGCAUG	65	TGG
820	102176674	12	1625	95	-	102176672	102176691	UAGAUGAAGGUGACCGUCGC	55	TGG
821	102176718	12	1669	97.6	-	102176716	102176735	UCUUUGCAGUUUCUCCUUAG	40	TGG
822	102176749	12	1700	99.4	+	102176733	102176752	AGAGAGGCUCACGUGCCUCU	60	CGG
823	102176687	12	1638	95.8	-	102176685	102176704	AGUAACUGGUGUUUAGAUGA	35	AGG
824	102176714	12	1665	97.4	-	102176712	102176731	UGCAGUUUCUCCUUAGUGGC	50	TGG

【図２６Ｄ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット件数	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-HS	全体	干渉予測
680	61	73	70	68	236	70	68	50	63	61	92	92	64	OK	56	65	80	74	ノックアウト
681	85	92	59	79	110	47	51	68	55	80	85	82	56	OK	54	67	80	72	ノックアウト
682	65	79	59	68	280	53	55	54	54	96	92	89	63	OK	59	61	78	70	ノックアウト
683	75	86	60	74	167	49	54	63	55	81	88	84	53	OK	59	64	79	71	ノックアウト
684	91	92	52	78	67	64	75	30	56	87	90	99	60	OK	73	67	83	74	ノックアウト
685	93	97	47	79	71	41	53	36	43	84	87	85	56	TT	50	61	82	69	ノックアウト
686	77	76	54	69	155	70	65	65	67	85	85	85	59	OK	56	68	77	74	ノックアウト
687	69	73	58	67	258	65	56	34	52	84	92	88	57	OK	65	59	77	69	ノックアウト
688	74	90	57	74	142	54	56	55	55	86	85	82	57	TT	72	64	78	70	ノックアウト
689	87	92	61	80	77	50	57	36	48	84	90	87	60	OK	60	64	83	71	ノックアウト
690	83	93	58	78	90	62	58	32	54	80	91	85	59	OK	61	66	82	72	ノックアウト
691	91	90	56	76	113	64	62	59	62	83	91	87	60	OK	59	69	82	73	ノックアウト
692	80	87	60	76	131	59	42	30	44	82	91	86	63	OK	61	60	81	69	ノックアウト
693	83	93	58	68	278	83	69	58	52	78	88	83	58	TT	64	65	76	71	ノックアウト
694	72	81	60	71	200	66	47	37	50	84	84	84	44	OK	62	60	78	68	ノックアウト
695	77	86	60	74	120	66	59	53	59	71	73	72	54	OK	66	67	73	68	ノックアウト
696	96	92	53	77	108	60	65	56	60	64	71	67	49	OK		69	72	68	ノックアウト
697	69	83	60	71	162	65	45	32	48	78	88	83	68	OK	61	60	77	67	ノックアウト
698	74	88	66	76	130	39	32	34	36	96	91	91	64	OK	73	55	84	67	ノックアウト
699	71	87	59	72	147	57	45	46	49	78	82	80	54	OK	63	61	76	67	ノックアウト
700	73	84	60	72	140	62	41	37	47	77	85	81	56	OK	67	60	77	67	ノックアウト
701	85	92	59	72	87	63	61	59	61	65	67	68	67	OK		66	69	68	ノックアウト
702	70	83	62	72	234	59	60	17	45	76	87	82	58	OK	67	59	77	68	ノックアウト
703	83	92	60	78	83	49	36	21	35	80	89	85	53	OK	62	67	81	66	ノックアウト
704	67	85	53	68	192	53	60	39	51	79	79	79	63	OK	61	59	74	66	ノックアウト
705	70	83	53	69	202	61	52	48	54	70	75	73	51	OK	55	61	71	65	ノックアウト
706	67	81	60	69	219	47	16	60	41	80	88	84	62	OK	45	55	77	65	ノックアウト
707	73	87	47	69	152	39	18	51	36	86	93	90	61	TT	59	53	79	65	ノックアウト
708	96	94	55	82	48	44	26	50	40	75	68	72	48	OK	69	61	77	65	ノックアウト
709	77	92	47	72	104	46	51	47	48	72	79	76	49	OK		60	74	65	ノックアウト
710	75	85	53	71	121	58	49	55	54	73	68	70	50	OK		62	71	65	ノックアウト
711	69	86	53	70	177	53	55	52	53	70	74	72	60	OK	60	62	71	65	ノックアウト
712	81	89	48	73	131	50	18	35	34	80	90	85	60	OK	62	63	79	64	ノックアウト
713	67	86	62	72	212	46	37	22	35	80	88	84	56	OK	59	53	78	64	ノックアウト
714	74	87	61	74	148	26	7	62	32	83	90	86	58	OK	70	53	80	64	ノックアウト
715	76	90	57	74	148	49	36	15	33	81	86	84	65	OK	71	54	79	64	ノックアウト
716	64	85	61	70	213	37	18	60	38	79	86	83	59	OK	46	54	76	64	ノックアウト
717	46	67	63	59	470	55	60	48	54	74	75	74	44	OK	54	57	67	63	ノックアウト
718	76	88	60	75	159	35	20	21	25	86	93	89	56	OK	59	50	82	63	ノックアウト
719	77	84	53	71	137	48	46	62	52	78	54	66	51	OK	66	62	69	63	ノックアウト
720	89	91	54	78	73	35	13	32	27	81	90	85	62	OK	67	52	82	63	ノックアウト
721	69	87	59	72	161	39	26	45	37	75	87	81	63	TT	35	54	76	63	ノックアウト
722	78	90	60	76	121	39	11	25	25	85	93	89	63	TT	65	51	83	63	ノックアウト
723	76	85	59	73	163	57	52	47	52	69	60	64	41	OK	55	63	69	63	ノックアウト
724	78	88	52	73	138	64	46	51	54	60	64	62	44	OK	55	63	67	63	ノックアウト
725	74	88	60	74	193	47	36	29	37	71	77	74	56	OK	65	56	74	62	ノックアウト
726	68	84	53	68	179	58	49	29	45	77	68	73	49	OK	60	57	70	62	ノックアウト
727	79	89	65	78	112	29	20	17	22	82	90	86	56	OK	52	50	82	62	ノックアウト
728	68	82	60	70	236	37	11	40	29	81	90	86	59	OK	53	50	78	62	ノックアウト
729	49	81	47	59	212	55	40	42	46	76	85	80	56	OK	67	52	70	62	ノックアウト

図 26D

【図２６Ｅ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット件数	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-HS	全体	干渉予測
730	78	87	60	75	159	44	17	28	30	77	86	82	55	OK	44	52	78	62	ノックアウト
731	69	83	61	71	193	50	20	20	32	81	85	83	55	OK	68	52	77	62	ノックアウト
732	61	77	60	66	260	60	53	37	50	88	89	89	62	OK	61	58	67	62	ノックアウト
733	56	72	63	64	328	34	21	49	35	80	90	86	62	OK	58	49	76	62	ノックアウト
734	69	79	60	69	239	43	38	14	32	82	79	80	43	OK	64	51	75	61	ノックアウト
735	59	81	61	67	274	51	41	18	36	78	76	77	48	TT	36	51	72	60	ノックアウト
736	82	92	59	78	107	36	17	49	34	57	79	68	62	TT		56	73	60	ノックアウト
737	42	63	65	56	594	52	42	28	41	80	86	83	54	OK	47	46	70	60	ノックアウト
738	64	76	65	68	230	35	11	29	25	80	93	87	58	OK	59	47	77	60	ノックアウト
739	75	88	62	75	158	34	12	21	22	79	87	83	60	TT	49	49	79	60	ノックアウト
740	68	75	61	68	226	50	44	39	44	87	82	84	46	OK	60	56	66	59	ノックアウト
741	49	60	70	60	444	56	4	41	34	80	85	83	58	OK	60	47	71	59	ノックアウト
742	56	76	51	61	247	47	32	48	42	71	76	74	51	OK	60	52	67	59	ノックアウト
743	65	53	53	77	83	38	57	18	38	63	60	61	41	OK		57	69	59	ノックアウト
744	72	84	41	66	98	60	39	69	56	68	47	53	47	OK	45	61	69	58	ノックアウト
745	67	79	65	67	314	49	18	18	28	81	79	80	43	TT	45	48	74	58	ノックアウト
746	76	85	60	74	128	28	13	12	19	89	88	84	61	OK	44	40	79	58	ノックアウト
747	61	72	48	60	251	59	38	37	45	70	67	69	48	OK	69	52	64	58	ノックアウト
748	60	68	65	61	360	46	26	31	34	67	84	76	66	OK	48	48	68	57	ノックアウト
749	77	86	53	72	127	42	12	54	36	52	68	63	48	OK	45	54	67	57	ノックアウト
750	78	92	61	77	116	31	5	11	12	79	84	81	62	OK	69	44	79	57	ノックアウト
751	70	81	61	71	169	44	29	42	38	69	53	61	50	OK	61	55	65	57	ノックアウト
752	61	76	57	65	276	58	46	23	42	69	61	65	47	OK	61	54	65	57	ノックアウト
753	57	79	61	66	235	52	30	30	37	61	87	84	54	OK	67	51	65	56	ノックアウト
754	67	76	65	69	176	23	7	5	12	80	92	86	59	TT	37	41	78	56	ノックアウト
755	58	81	65	68	238	37	13	22	24	66	81	74	62	TT	51	46	71	56	ノックアウト
756	79	68	69	55	212	47	11	19	22	82	91	86	61	TT	40	39	71	55	ノックアウト
757	39	70	67	59	321	30	17	16	21	69	79	74	58	TT	54	40	66	55	ノックアウト
758	65	83	65	71	265	65	41	18	42	85	86	86	56	OK	48	57	79	56	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
759	89	91	49	76	100	62	71	78	70	71	78	75	48	OK	63	72	75	74	膜結合デコイ受容体
760	80	86	48	71	127	58	61	58	59	79	78	79	50	OK	55	65	75	70	膜結合デコイ受容体
761	73	86	53	71	171	49	44	60	51	86	94	91	67	OK	60	61	81	71	膜結合デコイ受容体
762	77	90	64	77	141	61	42	22	42	91	95	93	66	OK	68	59	82	71	膜結合デコイ受容体
763	76	93	53	74	95	69	74	66	70	82	74	78	42	OK	69	72	76	74	膜結合デコイ受容体
764	84	96	30	76	82	54	54	60	56	79	81	80	49	OK	65	66	76	71	膜結合デコイ受容体
765	82	93	48	74	80	59	65	60	64	85	85	85	59	OK	65	69	80	75	膜結合デコイ受容体
766	85	93	51	76	93	61	48	52	54	79	96	87	65	OK	53	65	82	72	膜結合デコイ受容体
767	79	93	58	77	131	73	55	63	64	89	95	92	61	OK	52	70	84	72	膜結合デコイ受容体
768	55	70	53	59	303	70	63	52	64	87	89	88	56	OK	64	62	74	70	膜結合デコイ受容体
769	89	90	54	78	116	60	33	45	46	83	82	82	68	OK	59	62	80	69	膜結合デコイ受容体
770	72	85	61	73	154	67	64	56	62	73	74	73	50	OK	62	67	73	69	膜結合デコイ受容体
771	91	91	53	78	75	57	50	50	52	69	84	76	59	OK	67	65	77	69	膜結合デコイ受容体
772	69	83	52	68	207	56	52	51	53	83	88	85	57	OK	47	60	77	69	膜結合デコイ受容体
773	71	85	59	72	177	62	42	40	48	83	84	84	63	OK	59	60	76	68	膜結合デコイ受容体
774	92	96	51	80	80	39	41	75	52	68	78	73	52	TT	63	66	76	68	膜結合デコイ受容体
775	84	94	42	77	82	54	59	23	45	83	81	82	48	OK	64	61	79	68	膜結合デコイ受容体
776	53	66	40	52	300	62	61	44	56	90	93	91	62	OK	56	54	72	67	膜結合デコイ受容体
777	76	90	64	77	188	48	25	27	33	81	88	85	65	OK	60	55	81	65	膜結合デコイ受容体
778	74	85	61	73	142	37	24	28	30	91	90	90	64	TT	62	52	82	65	膜結合デコイ受容体
779	66	83	60	70	186	57	37	42	45	80	81	80	51	OK	49	56	76	65	膜結合デコイ受容体

図 26E

【図２６Ｆ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット数	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	Bioscore	オン-オフ	オン-KS	全体	干渉予測
780	59	76	70	68	322	59	19	44	41	75	89	82	66	OK	57	54	75	64	横結合デコイ受容体
781	70	84	59	71	154	39	37	18	31	85	95	90	70	OK	61	51	90	64	横結合デコイ受容体
782	71	82	60	71	149	52	53	28	44	80	74	77	54	OK	58	58	74	64	横結合デコイ受容体
783	51	72	59	61	359	66	46	35	49	82	83	83	49	OK	66	55	72	64	横結合デコイ受容体
784	92	94	38	75	48	34	29	59	41	79	77	78	43	OK	68	58	76	64	横結合デコイ受容体
785	60	79	61	67	242	67	63	22	51	76	71	73	50	OK	62	50	70	64	横結合デコイ受容体
786	50	69	56	58	403	45	51	51	49	80	87	83	62	OK	67	54	71	64	横結合デコイ受容体
787	60	79	56	65	248	56	34	23	38	84	88	86	63	OK	63	51	75	63	横結合デコイ受容体
788	67	86	60	71	164	44	36	31	37	77	80	79	47	TT	73	54	75	62	横結合デコイ受容体
789	66	84	61	70	166	50	50	51	33	80	86	83	45	OK	59	52	77	62	横結合デコイ受容体
790	71	88	64	74	164	22	12	29	21	85	93	89	61	TT	70	48	82	62	横結合デコイ受容体
791	71	85	49	68	208	49	54	34	46	71	75	73	49	TT	60	57	71	62	横結合デコイ受容体
792	76	89	59	75	145	45	5	39	31	78	77	78	48	OK	69	53	76	61	横結合デコイ受容体
793	73	88	63	71	145	36	22	15	24	84	91	88	60	TT	63	48	79	61	横結合デコイ受容体
794	66	79	60	68	241	62	41	48	50	75	54	65	58	OK	57	59	66	61	横結合デコイ受容体
795	60	72	60	64	252	56	37	44	46	78	72	75	47	OK	63	55	69	61	横結合デコイ受容体
796	62	82	59	68	216	52	40	22	38	79	75	77	56	OK	60	53	72	61	横結合デコイ受容体
797	82	93	61	79	204	30	30	13	14	82	90	86	56	TT	56	46	82	60	横結合デコイ受容体
798	50	74	62	62	366	52	44	32	43	68	85	76	59	OK	66	52	69	60	横結合デコイ受容体
799	58	74	61	64	224	60	28	49	48	73	63	68	52	OK	51	55	66	59	横結合デコイ受容体
800	55	72	59	62	301	52	29	24	35	81	80	81	52	OK	58	49	71	59	横結合デコイ受容体
801	80	89	59	76	127	38	26	44	36	58	66	61	49	TT	63	56	69	58	横結合デコイ受容体
802	70	86	64	73	200	47	29	45	40	67	46	57	57	OK	67	57	65	57	横結合デコイ受容体
803	66	81	51	66	193	37	19	23	43	67	67	62	52	OK	62	54	64	57	横結合デコイ受容体
804	62	85	65	71	270	43	22	29	31	64	69	67	52	OK	55	51	69	56	横結合デコイ受容体
805	37	60	63	53	643	53	38	16	36	78	82	80	55	OK	54	45	67	56	横結合デコイ受容体
806	50	71	65	62	363	32	17	29	26	76	81	78	62	OK	63	44	70	55	横結合デコイ受容体
807	69	84	56	70	184	49	39	13	34	58	66	61	61	OK	65	52	65	56	横結合デコイ受容体
808	78	89	53	73	109	44	25	27	32	64	47	56	54	OK	55	53	64	54	横結合デコイ受容体
809	67	82	55	68	199	47	47	17	37	82	84	80	57	OK	53	53	79	65	可溶性デコイ受容体
810	69	86	60	72	248	50	39	34	41	74	74	74	61	OK	53	56	73	62	可溶性デコイ受容体
811	78	92	60	77	123	34	14	18	22	69	66	67	45	TT	39	49	72	55	可溶性デコイ受容体
812	92	92	52	79	67	73	64	61	86	77	83	80	51	OK	47	72	79	75	野生型様
813	83	92	45	73	86	59	72	46	59	84	80	82	40	OK	48	66	78	72	野生型様
814	81	93	48	74	120	42	34	33	53	85	88	87	64	TT	49	64	80	71	野生型様
815	52	86	65	61	432	61	76	55	64	85	84	84	53	OK	49	62	73	70	野生型様
816	94	95	36	75	46	46	40	52	46	83	87	85	52	OK	57	60	80	69	野生型様
817	82	89	48	73	127	41	39	70	50	80	89	85	64	OK	48	61	79	69	野生型様
818	73	88	49	70	129	50	50	49	50	78	88	83	60	OK	42	60	76	68	野生型様
819	43	95	33	57	48	62	54	55	60	82	87	85	53	OK	61	59	71	67	野生型様
820	98	98	41	79	26	53	32	40	42	75	79	77	60	OK	46	60	78	66	野生型様
821	62	75	64	67	292	31	28	59	39	86	93	89	62	OK	38	53	78	65	野生型様
822	79	88	46	71	165	51	37	47	45	77	74	76	44	TT	45	58	73	64	野生型様
823	73	82	59	71	182	57	50	29	45	68	79	74	57	OK	33	58	73	63	野生型様
824	70	86	57	71	199	41	27	22	30	83	91	87	63	OK	34	51	79	63	野生型様

図 26F

【図２７Ａ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
825	40844041	4	-	40844038	40844057	CAGUAAGACACCUAUAUCUA	35	TGG
826	40844027	4	-	40844024	40844043	UAUCUAUGGAAGUAGACUCU	35	AGG
827	40843981	4	+	40843965	40843984	CCCGAAUCCUCCACCUUAGC	60	AGG
828	40843981	4	-	40843978	40843997	GUGGUUUGUUCCUGCUAAGG	50	TGG
829	40843949	4	-	40843946	40843965	GACAUUACUAUUGUGUCGUA	35	AGG
830	40843776	5	+	40843760	40843779	UCUGUGUUGUAACACAAGUU	35	AGG
831	40842574	6	-	40842571	40842590	CAUCAUAGCGAAUGUGACUA	40	CGG
832	40842564	6	-	40842561	40842580	AAUGUGACUACGGCGCAUAA	45	TGG
833	40842563	6	-	40842560	40842579	AUGUGACUACGGCGCAUAAU	45	GGG
834	40842519	6	+	40842503	40842522	GGUAAUACGAUAUUGCUUUC	35	CGG
835	40842506	6	-	40842503	40842522	GAAAGCAAUAUCGUAUUACC	35	CGG
836	40842505	6	-	40842502	40842521	AAAGCAAUAUCGUAUUACCC	35	GGG
837	40844000	4	-	40843997	40844016	AUCAGCACAAAGAUAAACUG	35	TGG
838	40844173	4	-	40844170	40844189	UCCUUUUAAAGAUACAUGUG	30	AGG
839	40844041	4	+	40844025	40844044	GAGUCUACUUCCAUAGAUAU	35	AGG
840	40843971	4	-	40843968	40843987	CCUGCUAAGGUGGAGGAUUC	55	GGG
841	40844111	4	+	40844095	40844114	UUGGGUUUAAAAAACAUGCA	30	CGG
842	40843978	4	-	40843975	40843994	GUUUGUUCCUGCUAAGGUGG	50	AGG
843	40843727	5	-	40843724	40843743	AAACUACUUGUUGCGGCAGA	45	TGG
844	40843653	5	-	40843650	40843669	UCCCAAAAUACAGUGGCAUA	40	AGG
845	40842528	6	-	40842525	40842544	GGAGCAUUUUAUACAUACUC	35	CGG
846	40847110	3	-	40847107	40847126	AGAAUAUGAAAGAGUUACUC	30	AGG
847	40843984	4	-	40843981	40844000	ACUGUGGUUUGUUCCUGCUA	45	AGG
848	40843660	5	-	40843657	40843676	AUGAGCUUCCCAAAAUACAG	40	TGG
849	40843704	5	-	40843701	40843720	ACAACUUGUGUGUCCUUAUA	35	TGG
850	40842549	6	-	40842546	40842565	CAUAAUGGGAAAUAUACUUG	30	TGG
851	40844088	4	-	40844085	40844104	UUAAACCCAAAUGAAGAGAA	30	AGG
852	40844075	4	-	40844072	40844091	AAGAGAAAGGCACUAUAAUU	30	TGG
853	40843972	4	-	40843969	40843988	UCCUGCUAAGGUGGAGGAUU	50	AGG
854	40847066	3	-	40847063	40847082	CUCAUUUCUUCUCUGGAAGC	45	CGG
855	40844092	4	+	40844076	40844095	AUAGUGCCUUUCUCUUCAUU	35	TGG
856	40843734	5	-	40843731	40843750	UAAACAGAAACUACUUGUUG	30	CGG
857	40844093	4	+	40844077	40844096	UAGUGCCUUUCUCUUCAUUU	35	GGG
858	40842631	6	+	40842615	40842634	UUUAUAUUGUCAAGAAGCAG	30	AGG
859	40844149	4	+	40844133	40844152	GCAGAUGAAACUAAAAUUAC	30	TGG
860	40847073	3	-	40847070	40847089	AGCUAUACUCAUUUCUUCUC	35	TGG
861	40843662	5	+	40843646	40843665	ACCUUAUGCCACUGUAUUUU	35	GGG
862	40842612	6	-	40842609	40842628	CUUGACAAUAUAAACUUUAU	20	TGG
863	40843816	5	+	40843800	40843819	UAGCAGUUAUUUUAAUUUUG	20	AGG
864	40843661	5	+	40843645	40843664	UACCUUAUGCCACUGUAUUU	35	TGG

図 27A

【図２７Ｂ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
865	40842498	6	+	40842482	40842501	AGUAGUAAGUUCUAUAACCC	35	GGG
866	40842497	6	+	40842481	40842500	UAGUAGUAAGUUCUAUAACC	30	CGG
867	40840164	7	-	40840161	40840180	GAGUCCAGCUAAUGAGACAG	50	TGG
868	40835118	8	+	40835102	40835121	GUUGCACAGCAAUUGUAGCU	45	TGG
869	40835100	8	-	40835097	40835116	CAAUUGCUGUGCAACGUCAG	50	TGG
870	40834157	9	+	40834141	40834160	AUCUGUAUUCUUCGCUACAC	40	AGG
871	40840198	7	-	40840195	40840214	CAGAAGAACACAAACCUGUG	45	AGG
872	40840194	7	+	40840178	40840197	CUCACAAUUAUAGGCCUCAC	45	AGG
873	40835063	8	-	40835060	40835079	UUGUCUACUGGACGUGGAAU	45	GGG
874	40834164	9	+	40834148	40834167	UUCUUCGCUACACAGGUAAA	40	GGG
875	40834145	9	-	40834142	40834161	UGUGUAGCGAAGAAUACAGA	40	TGG
876	40835044	8	-	40835041	40835060	UGGGUCAUCAAUUGAUAUAG	35	AGG
877	40840151	7	-	40840148	40840167	GAGACAGUGGAAGCAAGUUU	45	GGG
878	40835069	8	-	40835066	40835085	GUGACUUUGUCUACUGGACG	50	TGG
879	40835064	8	-	40835061	40835080	UUUGUCUACUGGACGUGGAA	45	TGG
880	40835032	8	-	40835029	40835048	UGAUAUAGAGGACUCAGUGC	45	TGG
881	40840170	7	+	40840154	40840173	GCUUCCACUGUCUCAUUAGC	50	TGG
882	40835087	8	+	40835071	40835090	AGUAGACAAAGUCACUAAAG	35	TGG
883	40834163	9	+	40834147	40834166	AUUCUUCGCUACACAGGUAA	40	AGG
884	40840152	7	-	40840149	40840168	UGAGACAGUGGAAGCAAGUU	45	TGG
885	40835029	8	-	40835026	40835045	UAUAGAGGACUCAGUGCUGG	50	AGG
886	40842483	6	-	40842480	40842499	GUUAUAGAACUUACUACUAU	25	AGG
887	40840185	7	+	40840169	40840188	UUAGCUGGACUCACAAUUAU	35	AGG
888	40835075	8	-	40835072	40835091	ACUUUAGUGACUUUGUCUAC	35	TGG
889	40834208	9	+	40834192	40834211	CACUUCUAAAAUAUUAAGCA	25	TGG
890	40835026	8	-	40835023	40835042	AGAGGACUCAGUGCUGGAGG	60	AGG
891	40834197	9	-	40834194	40834213	CAUGCUUAAUAUUUUAGAAG	25	TGG
892	40834239	9	+	40834223	40834242	GUACUCUUUCUUUUUUUGA	25	AGG
3336	40831351	10	-	40831348	40831367	UGACAUUGUGCUUUGGUACA	40	GGG
3337	40830330	11	-	40830327	40830346	ACUAUACCCAAAGACCCUUG	45	GGG
3338	40830326	11	+	40830310	40830329	AGAGGUGGACCCUUCCCCAA	60	GGG
3339	40830325	11	+	40830309	40830328	UAGAGGUGGACCCUUCCCCA	60	AGG
3340	40830220	11	-	40830217	40830236	AUGGAAGGGAUGCCUAUGUU	45	GGG
3341	40830219	11	-	40830216	40830235	UGGAAGGGAUGCCUAUGUUG	50	GGG
3342	40830218	11	+	40830202	40830221	ACACAUACCUUCCCCAACAU	45	AGG
3343	40830215	11	-	40830212	40830231	AGGGAUGCCUAUGUUGGGGA	55	AGG
3344	40829220	12	+	40829204	40829223	GCUCUUCAGAAGAAUUCCCC	50	AGG
3345	40829076	12	-	40829073	40829092	AGAAACAUGGGGCCAUCCGC	60	TGG
3346	40829074	12	+	40829058	40829077	AAAGUCCCCUGACCAGCGGA	60	TGG
3347	40829070	12	+	40829054	40829073	UGCUAAAGUCCCCUGACCAG	55	CGG

図 27B

【図２７Ｃ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
3348	40829070	12	-	40829067	40829086	AUGGGGCCAUCCGCUGGUCA	65	GGG
3349	40829069	12	-	40829066	40829085	UGGGGCCAUCCGCUGGUCAG	70	GGG
3350	40830260	11	-	40830257	40830276	GAGGUCUUGGAAGAACAGUG	50	TGG
3351	40829226	12	-	40829223	40829242	CAUCAGGAUUGGGCUGCCUG	60	GGG
3352	40830326	11	-	40830323	40830342	UACCCAAAGACCCUUGGGGA	55	AGG
3353	40829286	12	-	40829283	40829302	AGGUAGCUAAUGAAAACAUA	30	AGG
3354	40830331	11	-	40830328	40830347	UACUAUACCCAAAGACCCUU	40	GGG
3355	40830332	11	-	40830329	40830348	AUACUAUACCCAAAGACCCU	40	TGG
3356	40829071	12	-	40829068	40829087	CAUGGGGCCAUCCGCUGGUC	70	AGG
3357	40830235	11	-	40830232	40830251	AUAAGCUGUUCAUUUAUGGA	30	AGG
3358	40831358	10	-	40831355	40831374	UCAAGGUUGACAUUGUGCUU	40	TGG
3359	40830221	11	-	40830218	40830237	UAUGGAAGGGAUGCCUAUGU	45	TGG
3360	40830356	11	+	40830340	40830359	GUAUAGUAUGUAUGCAUCAU	30	AGG
3361	40831352	10	-	40831349	40831368	UUGACAUUGUGCUUUGGUAC	40	AGG
3362	40829087	12	-	40829084	40829103	AUUCAUUAAGCAGAAACAUG	30	GGG
3363	40829151	12	+	40829135	40829154	GGAUUUUCUCCAGUUCAAGC	45	AGG
3364	40830334	11	+	40830318	40830337	ACCCUUCCCCAAGGGUCUUU	55	GGG
3365	40831320	10	-	40831317	40831336	UAUGAGUUUCUCCCCAAAAA	35	AGG
3366	40829237	12	-	40829234	40829253	GGUCCCAGAAACAUCAGGAU	50	TGG
3367	40830239	11	-	40830236	40830255	GGAUAUAAGCUGUUCAUUUA	30	TGG
3368	40830279	11	-	40830276	40830295	UGUGUUUAAAGUCUUGCCUG	40	AGG
3369	40830273	11	-	40830270	40830289	UAAAGUCUUGCCUGAGGUCU	45	TGG
3370	40830234	11	-	40830231	40830250	UAAGCUGUUCAUUUAUGGAA	30	GGG
3371	40829236	12	-	40829233	40829252	GUCCCAGAAACAUCAGGAUU	45	GGG
3372	40830325	11	-	40830322	40830341	ACCCAAAGACCCUUGGGGAA	55	GGG
3373	40829180	12	-	40829177	40829196	AAUGUACAAUGCUUUUGUUC	30	AGG
3374	40830333	11	+	40830317	40830336	GACCCUUCCCCAAGGGUCUU	60	TGG
3375	40829176	12	-	40829173	40829192	UACAAUGCUUUUGUUCAGGA	35	TGG
3376	40829244	12	+	40829228	40829247	AGCCCAAUCCUGAUGUUUCU	45	GGG
3377	40829088	12	-	40829085	40829104	AAUUCAUUAAGCAGAAACAU	25	GGG
3378	40829243	12	+	40829227	40829246	CAGCCCAAUCCUGAUGUUUC	50	TGG
3379	40830273	11	+	40830257	40830276	CACUGUUCUUCCAAGACCUC	50	AGG
3380	40830311	11	+	40830295	40830314	AAAAAUAUCUGAGUUAGAGG	30	TGG
3381	40831319	10	+	40831303	40831322	ACAACAUUGUACCUUUUUUG	30	GGG
3382	40829130	12	+	40829114	40829133	CUGGCAUUUUCUCAUAGUCU	40	TGG
3383	40829150	12	-	40829147	40829166	UAAAGUUGUCCUGCUUGAAC	40	TGG
3384	40829227	12	-	40829224	40829243	ACAUCAGGAUUGGGCUGCCU	55	GGG
3385	40829089	12	-	40829086	40829105	AAAUUCAUUAAGCAGAAACA	25	TGG
3386	40830308	11	+	40830292	40830311	CACAAAAAUAUCUGAGUUAG	30	AGG
3387	40829258	12	-	40829255	40829274	CAGAAGACUGAUCAUCAUUU	35	TGG

図 27C

【図２７Ｄ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
3388	40829242	12	-	40829239	40829258	AUUUUGGUCCCAGAAACAUC	40	AGG
3389	40830374	11	-	40830371	40830390	UUUUCACCUCUAGCUUCAGA	40	TGG
3390	40831317	10	+	40831301	40831320	AUACAACAUUGUACCUUUUU	25	TGG
3391	40829306	12	-	40829303	40829322	GUCUUUUUCAGACAUUGUUG	35	AGG
3392	40831318	10	+	40831302	40831321	UACAACAUUGUACCUUUUUU	25	GGG
3393	40829228	12	-	40829225	40829244	AACAUCAGGAUUGGGCUGCC	55	TGG
3394	40829104	12	+	40829088	40829107	UUUCUGCUUAAUGAAUUUAA	20	TGG
3395	40831375	10	-	40831372	40831391	UUUCAUCUACAAAAUCUUCA	25	AGG
3396	40829111	12	+	40829095	40829114	UUAAUGAAUUUAAUGGUUUC	20	TGG
3397	40829056	12	-	40829053	40829072	UGGUCAGGGGACUUUAGCAA	50	GGG
3398	40829057	12	-	40829054	40829073	CUGGUCAGGGGACUUUAGCA	55	AGG
3399	40829016	12	-	40829013	40829032	CAAGGUUCUGGAAGAACGUC	50	AGG
3400	40829028	12	-	40829025	40829044	AAUCUGCAAAGACAAGGUUC	40	TGG
3401	40829034	12	-	40829031	40829050	GAUUGCAAUCUGCAAAGACA	40	AGG
3402	40834109	9	-	40834106	40834125	UAUAUCCAAUUAAUACAUCC	25	AGG
3403	40831437	10	-	40831434	40831453	GAUUUCAAGAAGCACAUGAU	35	TGG
3404	40831450	10	+	40831434	40831453	AUCAUGUGCUUCUUGAAAUC	35	AGG
3405	40834114	9	+	40834098	40834117	UUUUACCUGGAUGUAUUAAU	25	TGG
3406	40829003	12	-	40829000	40829019	GAACGUCAGGUACCACAUGC	55	CGG
3407	40828995	12	-	40828992	40829011	GGUACCACAUGCCGGUCCAG	65	CGG
3408	40828945	12	+	40828929	40828948	CGUCUUCGAGUCUGGCCUGG	65	TGG
3409	40829001	12	+	40828985	40829004	GCUGCCGCUGGACCGGCAUG	75	TGG
3410	40828942	12	+	40828926	40828945	CAGCGUCUUCGAGUCUGGCC	65	TGG
3411	40828994	12	+	40828978	40828997	GAAGGUGGCUGCCGCUGGAC	70	CGG
3412	40828969	12	+	40828953	40828972	CAAGGACAGAGACUGGUGUU	50	TGG
3413	40828937	12	+	40828921	40828940	CUCUGCAGCGUCUUCGAGUC	60	TGG
3414	40828979	12	+	40828963	40828982	GACUGGUGUUUGGAUGAAGG	50	TGG
3415	40828976	12	+	40828960	40828979	AGAGACUGGUGUUUGGAUGA	45	AGG
3416	40828958	12	-	40828955	40828974	CAAACACCAGUCUCUGUCCU	50	TGG
3417	40828962	12	+	40828946	40828965	UGGUGGCCAAGGACAGAGAC	60	TGG
3418	40828951	12	+	40828935	40828954	CGAGUCUGGCCUGGUGGCCA	70	AGG
3419	40828950	12	-	40828947	40828966	AGUCUCUGUCCUUGGCCACC	60	AGG
3420	40828989	12	+	40828973	40828992	UGGAUGAAGGUGGCUGCCGC	65	TGG

図 27D

【図２７Ｅ】

配列番号	MIT	CFD	オフ	オフターゲット座標	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
825	87	94	91	81	46	49	33	43	78	75	77	66	OK	67	84	70	ノックアウト
826	74	85	80	124	55	51	33	46	84	87	86	48	TT	63	83	71	ノックアウト
827	85	93	89	78	47	15	36	33	80	90	85	60	OK	61	87	69	ノックアウト
828	80	92	86	106	51	62	66	60	82	88	85	53	OK	73	86	77	ノックアウト
829	91	94	93	51	54	22	58	45	81	79	80	55	OK	69	86	72	ノックアウト
830	81	93	87	146	44	47	46	46	80	84	82	55	OK	66	84	71	ノックアウト
831	84	92	88	62	56	40	38	45	76	80	78	57	OK	66	83	70	ノックアウト
832	97	99	98	15	45	26	37	36	82	85	84	57	OK	67	91	73	ノックアウト
833	98	98	98	22	24	17	67	36	70	82	76	65	OK	67	87	70	ノックアウト
834	80	93	87	74	35	13	34	27	87	93	90	61	TT	57	98	68	ノックアウト
835	91	93	92	62	50	41	36	42	78	83	80	59	OK	67	86	72	ノックアウト
836	89	94	92	63	67	68	32	56	69	81	75	59	OK	74	83	74	ノックアウト
837	57	76	67	274	67	70	36	58	81	90	86	60	OK	62	76	70	ノックアウト
838	59	71	65	347	64	55	37	52	87	86	86	63	OK	58	76	68	ノックアウト
839	85	94	90	90	47	39	49	45	64	72	68	61	OK	67	79	68	ノックアウト
840	78	89	84	141	39	24	57	40	75	86	80	59	TT	62	82	68	ノックアウト
841	49	78	64	380	63	43	44	50	88	88	88	62	OK	57	76	67	ノックアウト
842	77	84	81	130	53	48	67	56	76	52	64	51	OK	68	72	67	ノックアウト
843	72	94	83	67	52	19	59	43	76	74	75	50	OK	63	79	67	ノックアウト
844	66	84	75	201	53	35	32	40	86	84	85	51	OK	57	80	67	ノックアウト
845	72	88	80	136	47	42	42	44	71	85	78	57	OK	62	79	67	ノックアウト
846	65	76	71	312	48	56	22	42	80	91	85	59	OK	56	78	66	ノックアウト
847	73	83	78	194	53	53	47	51	67	63	65	45	OK	64	71	65	ノックアウト
848	41	77	59	204	64	58	30	51	79	91	85	59	OK	55	72	65	ノックアウト
849	77	87	82	142	25	9	43	26	79	86	82	58	OK	54	82	63	ノックアウト
850	62	80	71	235	64	46	29	46	72	72	72	42	TT	59	72	63	ノックアウト
851	48	61	55	457	47	44	49	47	80	83	82	60	OK	51	68	61	ノックアウト
852	63	79	71	320	32	17	52	34	75	81	78	54	OK	52	74	61	ノックアウト
853	79	88	84	131	26	21	50	32	68	69	68	46	OK	58	76	61	ノックアウト
854	50	74	62	308	49	15	30	31	81	86	83	54	OK	47	73	59	ノックアウト
855	62	76	69	267	27	6	30	21	80	85	83	48	TT	45	76	58	ノックアウト
856	68	80	74	213	58	55	39	51	53	47	50	58	OK	62	62	58	ノックアウト
857	35	56	47	622	29	14	49	31	84	89	87	57	TT	39	67	55	ノックアウト
858	60	74	67	289	56	29	32	39	62	58	60	51	OK	53	63	55	ノックアウト
859	60	79	70	259	38	11	15	21	62	80	71	63	TT	45	70	54	ノックアウト
860	54	78	66	259	35	9	11	18	72	86	79	63	TT	42	72	54	ノックアウト
861	51	70	61	234	17	5	27	16	78	88	83	60	TT	38	72	53	ノックアウト
862	61	76	69	279	10	1	12	8	77	89	83	60	TT	38	76	53	ノックアウト
863	39	51	45	557	36	2	37	25	84	90	87	62	TT	35	66	52	ノックアウト
864	55	71	63	244	14	5	12	10	78	89	83	55	TT	37	73	52	ノックアウト

図 27E

【図２７Ｆ】

配列番号	MIT	CFD	オフ	オフターゲット座標	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
865	84	94	89	103	61	70	47	59	69	81	75	59	OK	74	82	74	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
866	81	86	84	128	53	69	48	57	75	77	76	53	OK	70	90	72	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
867	73	86	80	145	68	68	69	68	80	88	84	59	OK	74	82	77	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
868	89	95	92	65	49	38	34	40	82	82	82	54	OK	66	87	71	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
869	92	97	95	56	65	41	60	55	77	84	81	59	OK	75	88	77	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
870	93	94	94	73	58	25	49	44	80	89	85	58	OK	69	89	74	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
871	66	78	72	274	60	56	41	55	87	78	83	62	OK	64	77	70	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
872	87	92	90	67	50	21	52	41	72	78	75	62	OK	65	82	69	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
873	86	94	90	75	43	32	56	44	71	77	74	54	OK	67	82	69	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
874	87	90	89	69	45	35	45	42	79	75	77	63	OK	65	83	69	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
875	71	87	79	142	64	48	31	48	76	84	80	52	OK	63	79	69	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
876	88	89	89	78	46	38	29	38	71	86	78	57	OK	63	83	68	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
877	56	79	68	306	41	51	61	51	81	83	82	50	TT	59	75	67	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
878	87	94	91	58	54	36	35	42	77	62	70	50	OK	66	80	67	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
879	88	90	89	98	52	22	38	37	74	72	73	47	OK	63	81	66	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
880	82	90	86	125	52	61	19	44	64	72	68	52	OK	65	77	66	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
881	82	90	86	105	47	17	16	27	80	85	83	61	OK	56	84	65	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
882	68	80	74	218	58	59	41	53	67	72	70	58	OK	63	72	65	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
883	87	93	90	60	48	10	44	34	77	62	69	53	OK	62	80	64	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
884	62	79	71	287	28	35	40	34	81	85	83	55	OK	52	77	63	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
885	61	82	72	168	61	56	62	60	65	52	58	49	OK	66	65	63	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
886	80	90	85	116	46	27	23	32	61	61	61	46	OK	58	73	59	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
887	82	93	88	85	25	15	35	25	56	74	65	64	TT	56	76	59	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
888	73	86	80	130	45	13	9	22	74	77	76	44	OK	51	79	59	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
889	47	77	62	270	51	28	17	32	87	80	83	56	OK	47	73	59	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
890	45	58	52	441	59	51	74	61	64	50	57	48	OK	56	54	56	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
891	54	76	65	285	47	7	25	26	75	66	71	45	OK	46	68	54	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
892	10	14	12	2255	19	1	5	5	79	88	83	59	OK	8	48	33	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
3336	77	90	84	140	60	45	39	48	83	83	83	62	OK	66	83	72	膜結合デコイ受容体
3337	83	91	87	87	72	65	53	63	79	83	81	46	TT	75	84	77	膜結合デコイ受容体
3338	73	81	77	212	67	51	91	70	74	78	76	45	OK	73	77	74	膜結合デコイ受容体
3339	67	86	77	137	60	65	52	59	85	79	82	55	OK	68	79	73	膜結合デコイ受容体
3340	78	88	83	167	41	44	70	52	75	85	80	64	TT	67	82	72	膜結合デコイ受容体
3341	83	83	83	177	62	67	79	69	63	75	69	50	OK	76	76	74	膜結合デコイ受容体
3342	80	92	86	117	60	67	47	58	59	82	71	60	OK	72	78	72	膜結合デコイ受容体
3343	68	82	75	169	59	57	64	60	79	80	80	50	OK	67	77	71	膜結合デコイ受容体
3344	61	85	73	150	57	66	44	56	81	85	83	44	OK	64	78	71	膜結合デコイ受容体
3345	89	92	91	82	50	51	24	42	82	78	80	43	OK	66	85	71	膜結合デコイ受容体
3346	83	92	88	92	57	56	49	54	84	84	84	51	OK	71	86	75	膜結合デコイ受容体
3347	78	91	85	106	66	69	64	66	80	73	77	42	OK	75	81	76	膜結合デコイ受容体

図 27F

【図２７Ｇ】

配列番号	MIT	CFD	オフ	オフターゲット座標	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
3348	90	93	92	67	50	53	60	54	73	80	77	48	OK	73	84	74	膜結合デコイ受容体
3349	79	90	85	125	56	65	73	65	82	85	83	59	OK	75	84	77	膜結合デコイ受容体
3350	36	71	54	261	78	71	65	71	89	90	89	55	OK	62	71	71	膜結合デコイ受容体
3351	61	82	72	221	64	49	60	56	86	73	80	56	OK	65	76	70	膜結合デコイ受容体
3352	72	84	78	157	57	41	35	44	80	81	81	53	OK	61	79	68	膜結合デコイ受容体
3353	62	81	72	219	51	42	45	46	85	87	86	50	OK	59	79	66	膜結合デコイ受容体
3354	83	92	88	94	41	38	24	34	83	81	82	47	TT	61	85	68	膜結合デコイ受容体
3355	82	90	86	95	53	55	10	39	77	80	79	47	OK	63	82	68	膜結合デコイ受容体
3356	89	93	91	80	31	22	59	37	76	76	76	42	OK	64	84	68	膜結合デコイ受容体
3357	67	85	76	183	56	34	23	38	86	87	87	63	OK	57	81	67	膜結合デコイ受容体
3358	71	86	79	168	47	48	33	43	76	81	79	45	TT	61	79	67	膜結合デコイ受容体
3359	80	91	86	120	35	32	45	37	67	84	75	57	OK	61	80	66	膜結合デコイ受容体
3360	76	89	83	119	52	45	48	48	53	74	63	70	OK	65	73	65	膜結合デコイ受容体
3361	82	91	87	106	45	11	38	31	76	76	76	47	OK	59	81	65	膜結合デコイ受容体
3362	53	75	64	320	66	44	35	48	81	84	82	48	OK	56	73	65	膜結合デコイ受容体
3363	84	93	89	98	54	39	11	35	64	76	70	61	OK	62	79	64	膜結合デコイ受容体
3364	76	84	80	150	28	13	34	25	84	88	86	57	TT	52	83	64	膜結合デコイ受容体
3365	64	82	73	205	40	32	35	36	81	85	83	61	OK	54	78	64	膜結合デコイ受容体
3366	73	90	82	161	44	39	30	38	74	71	72	46	OK	60	77	64	膜結合デコイ受容体
3367	70	87	79	161	22	12	29	21	87	93	90	61	TT	50	84	63	膜結合デコイ受容体
3368	66	84	75	227	62	41	48	50	73	54	63	58	OK	63	69	63	膜結合デコイ受容体
3369	76	87	82	131	40	24	74	46	56	67	61	51	OK	64	71	63	膜結合デコイ受容体
3370	65	76	71	219	56	37	44	46	75	69	72	47	OK	58	71	63	膜結合デコイ受容体
3371	68	87	78	179	39	45	50	45	67	65	66	46	OK	61	72	63	膜結合デコイ受容体
3372	63	75	69	217	59	41	47	49	73	63	68	53	OK	59	69	62	膜結合デコイ受容体
3373	69	86	78	168	34	18	43	32	77	76	77	50	TT	55	77	62	膜結合デコイ受容体
3374	73	87	80	153	22	13	12	16	81	94	87	67	TT	48	84	61	膜結合デコイ受容体
3375	66	79	73	194	40	29	30	33	81	75	78	54	OK	53	75	61	膜結合デコイ受容体
3376	70	84	77	150	39	11	26	25	76	82	79	60	TT	51	78	60	膜結合デコイ受容体
3377	50	72	61	357	52	44	32	43	67	85	76	59	OK	52	68	60	膜結合デコイ受容体
3378	75	90	83	122	23	9	28	20	76	81	78	57	TT	51	80	60	膜結合デコイ受容体
3379	67	85	76	198	52	42	53	49	65	45	55	56	OK	62	65	60	膜結合デコイ受容体
3380	63	70	67	329	64	34	26	41	73	73	73	51	OK	54	70	60	膜結合デコイ受容体
3381	61	78	70	233	50	22	20	31	71	89	80	64	TT	50	75	60	膜結合デコイ受容体
3382	70	86	78	234	41	22	33	32	65	70	67	52	OK	55	73	59	膜結合デコイ受容体
3383	78	90	84	93	37	21	35	31	66	58	62	50	OK	57	73	59	膜結合デコイ受容体
3384	42	68	55	504	47	34	51	44	79	73	76	56	OK	50	65	58	膜結合デコイ受容体
3385	48	67	58	459	52	37	16	35	81	82	82	54	OK	46	70	58	膜結合デコイ受容体
3386	62	73	68	273	46	10	36	27	73	80	77	61	OK	47	72	57	膜結合デコイ受容体
3387	49	84	67	187	32	25	22	26	71	84	77	56	TT	46	72	57	膜結合デコイ受容体

図 27G

【図２７Ｈ】

配列番号	MIT	CFD	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	オン-オフ	オフ-ES	全体	干渉予測
3388	53	75	64	256	50	22	30	34	72	72	72	51	OK	49	65	57	機結合デコイ受容体
3389	72	77	75	202	46	10	19	25	67	74	71	49	OK	50	73	57	機結合デコイ受容体
3390	65	80	73	217	14	9	23	12	80	88	84	62	TT	42	78	56	機結合デコイ受容体
3391	55	72	64	244	56	42	29	42	63	49	56	55	OK	53	60	54	機結合デコイ受容体
3392	62	73	68	262	27	5	28	20	67	80	74	64	TT	44	71	54	機結合デコイ受容体
3393	46	58	52	451	39	31	26	32	79	74	76	65	GGC	42	64	53	機結合デコイ受容体
3394	52	58	55	455	18	1	31	17	74	83	78	53	OK	36	67	50	機結合デコイ受容体
3395	47	67	57	421	38	7	14	20	62	76	69	65	TT	38	63	49	機結合デコイ受容体
3396	12	45	29	1187	17	0	9	9	85	93	89	58	TT	19	59	42	機結合デコイ受容体
3397	81	93	87	118	65	51	78	65	82	83	82	47	OK	76	85	78	機結合デコイ受容体又は野生型様
3398	82	90	86	112	57	36	40	45	82	86	84	54	OK	65	85	72	機結合デコイ受容体又は野生型様
3399	74	89	82	146	47	46	58	50	68	73	70	49	OK	66	75	67	機結合デコイ受容体又は野生型様
3400	67	84	76	200	54	50	34	46	74	75	75	49	TT	51	75	65	機結合デコイ受容体又は野生型様
3401	36	64	50	423	65	56	18	46	70	72	71	50	OK	48	60	56	機結合デコイ受容体又は野生型様
3402	76	86	82	147	54	52	16	41	85	90	89	57	OK	51	88	71	可溶性デコイ受容体
3403	71	88	80	209	48	34	43	42	74	80	77	65	OK	61	78	66	可溶性デコイ受容体
3404	50	75	63	579	44	25	40	36	84	89	87	54	OK	49	75	62	可溶性デコイ受容体
3405	67	79	73	223	21	3	47	24	85	89	87	60	OK	48	80	61	可溶性デコイ受容体
3406	90	96	93	44	66	57	37	53	85	88	87	57	OK	73	90	78	野生型様
3407	85	96	91	51	66	65	71	67	75	76	76	46	OK	79	83	78	野生型様
3408	79	89	84	80	63	43	49	52	88	94	92	65	OK	68	85	76	野生型様
3409	87	90	89	147	55	51	57	54	76	82	80	60	OK	71	84	74	野生型様
3410	66	93	90	69	45	28	60	44	80	86	84	49	GGC	67	87	73	野生型様
3411	78	85	82	159	45	48	82	58	76	79	77	47	OK	70	79	72	野生型様
3412	60	79	70	310	53	59	61	58	83	89	86	62	TT	54	78	71	野生型様
3413	88	95	92	76	39	12	39	30	84	91	88	56	OK	61	90	70	野生型様
3414	60	77	69	222	69	60	54	61	78	86	82	53	OK	55	75	70	野生型様
3415	63	76	70	247	57	61	39	52	77	88	82	57	OK	61	76	68	野生型様
3416	53	76	65	323	53	43	33	43	79	88	83	58	TT	54	74	64	野生型様
3417	43	74	59	452	54	47	58	53	61	77	69	61	OK	56	64	60	野生型様
3418	55	75	65	222	45	44	45	45	70	71	70	46	OK	55	68	60	野生型様
3419	54	71	63	348	46	44	46	35	75	82	78	62	OK	40	70	59	野生型様
3420	71	85	78	207	48	39	42	43	80	87	49	59	OK	61	63	57	野生型様

図 27H

【図２８Ａ】

配列番号	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	オフ	オン	フレームシフト	全体	干渉予測
893	5	-	7,697,098	7,697,117	AUGAGUUACCCGAAAUACAG	86	61	86	78	ノックアウト
894	7	+	7,693,664	7,693,683	UUAACUGGACUCACGAUCAG	96	59	80	78	ノックアウト
895	3	-	7,701,535	7,701,554	AAACCUGGUGUGCUCUUGCA	86	57	85	76	ノックアウト
896	4	+	7,697,467	7,697,486	GAGUCUCGUUCCAUAGACAC	89	67	71	76	ノックアウト
897	4	-	7,697,388	7,697,407	GACAUUACUAUUGUGCAGUA	91	47	88	75	ノックアウト
898	7	-	7,693,656	7,693,675	GAGUCCAGUUAAUGAGACGA	89	59	79	75	ノックアウト
899	8	-	7,689,765	7,689,784	ACAUUGCUUUGCAGGAUCGC	93	40	93	75	ノックアウト
900	6	+	7,696,224	7,696,243	UAUUGUCGAGAAGUAGAGGU	89	56	77	74	ノックアウト
901	6	+	7,696,086	7,696,105	GAGUAAUAAGUCCUAUAACC	90	54	78	74	ノックアウト
902	4	-	7,697,559	7,697,578	CUGCAUAUGAAAUUGACGUU	90	52	77	73	ノックアウト
903	5	-	7,697,174	7,697,193	UUUACACAGAAACUACCCCU	85	53	82	73	ノックアウト
904	6	-	7,696,130	7,696,149	CAUAUAUCCUACACACACUU	85	52	84	73	ノックアウト
905	6	+	7,696,087	7,696,106	AGUAAUAAGUCCUAUAACCC	88	53	78	73	ノックアウト
906	7	-	7,693,643	7,693,662	GAGACGAUGGAAGUGGACUU	76	62	80	73	ノックアウト
907	8	-	7,689,712	7,689,731	UUACUGACUUUGUGUACUGG	84	50	84	73	ノックアウト
908	3	+	7,701,534	7,701,553	UUGCAAGAGCACACCAGGUU	89	44	83	72	ノックアウト
909	3	+	7,701,529	7,701,548	CAGCCUUGCAAGAGCACACC	83	46	88	72	ノックアウト
910	4	-	7,697,466	7,697,485	UGUCUAUGGAACGAGACUCU	89	43	84	72	ノックアウト
911	5	+	7,697,201	7,697,220	UGUGCAUUGUAACACAAGUC	89	46	82	72	ノックアウト
912	5	-	7,697,091	7,697,110	ACCCGAAAUACAGUGGUAUA	88	38	91	72	ノックアウト
913	6	-	7,696,108	7,696,127	GAAAACAAUAUCCUAUUACC	84	43	85	70	ノックアウト
914	7	+	7,693,673	7,693,692	CUCACGAUCAGAGGCUUCGU	90	47	72	70	ノックアウト
915	6	-	7,696,166	7,696,185	AAUGUGACAGAAGCGCAUAA	86	41	78	69	ノックアウト
916	6	-	7,696,107	7,696,126	AAAACAAUAUCCUAUUACCC	79	51	78	69	ノックアウト
917	6	+	7,696,094	7,696,113	AGUCCUAUAACCCGGGUAAU	97	28	82	69	ノックアウト
918	6	-	7,696,165	7,696,184	AUGUGACAGAAGCGCAUAAA	79	49	77	68	ノックアウト
919	7	+	7,693,672	7,693,691	ACUCACGAUCAGAGGCUUCG	89	40	74	68	ノックアウト
920	8	+	7,689,657	7,689,676	UAUACUCUUCCACCAGCACU	79	54	71	68	ノックアウト
921	4	-	7,697,480	7,697,499	CAGCGAGACACCUGUGUCUA	84	38	79	67	ノックアウト
922	4	-	7,697,417	7,697,436	GUUUGUUCCUGCUAAAAUAG	75	41	86	67	ノックアウト

図 28A

【図２８Ｂ】

配列番号	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	オフ	オン	フレームシフト	全体	干渉予測
923	10	-	7,686,632	7,686,651	GAUUUCCAGAAGCACGUGAU	87	49	86	74	可溶性デコイ受容体
924	9	-	7,688,746	7,688,765	UAUGUCCAAUUAAGACAACC	91	50	78	73	可溶性デコイ受容体
925	10	+	7,686,633	7,686,652	UCACGUGCUUCUGGAAAUCA	75	47	84	69	可溶性デコイ受容体
926	9	-	7,688,871	7,688,890	AAAACCCUUCCCCUCAAAAGA	70	51	83	68	可溶性デコイ受容体
927	9	-	7,688,834	7,688,853	AGUGCUUAAUAUUUCGGCAG	93	43	81	66	可溶性デコイ受容体
928	9	+	7,688,788	7,688,807	UUCUUGGCUAAACAGGUAAA	74	30	91	65	可溶性デコイ受容体
929	9	+	7,688,781	7,688,800	AUAUGAAUUCUUGGCUAAAC	88	29	79	65	可溶性デコイ受容体
930	9	-	7,688,782	7,688,801	UGUUUAGCCAAGAAUUCAUA	79	25	84	63	可溶性デコイ受容体
931	10	+	7,686,632	7,686,651	AUCACGUGCUUCUGGAAAUC	80	29	81	63	可溶性デコイ受容体
932	10	+	7,686,597	7,686,616	AUGUAAUUGCUACUGUUAAC	82	26	81	63	可溶性デコイ受容体
933	9	+	7,688,864	7,688,883	UAUGCCUUCUUUUGAGGGAA	64	38	83	62	可溶性デコイ受容体
934	9	+	7,688,863	7,688,882	GUAUGCCUUCUUUUGAGGGA	70	33	83	62	可溶性デコイ受容体
935	9	+	7,688,859	7,688,878	AAGUGUAUGCCUUCUUUUGA	70	32	85	62	可溶性デコイ受容体
936	9	+	7,688,858	7,688,877	UAAGUGUAUGCCUUCUUUUG	64	34	89	62	可溶性デコイ受容体
937	9	+	7,688,795	7,688,814	CUAAACAGGUAAAUGGAUAU	71	28	86	62	可溶性デコイ受容体
938	9	+	7,688,738	7,688,757	GUUUACCUGGUUGUCCUUAAU	79	26	80	62	可溶性デコイ受容体
939	9	+	7,688,772	7,688,791	ACUUCUACCAUAUGAAUUCU	65	24	86	58	可溶性デコイ受容体
940	10	+	7,686,624	7,686,643	AUAUGCCAAUCACGUGCUUC	78	23	67	56	可溶性デコイ受容体
941	9	-	7,688,840	7,688,859	UAUCACAGUGCUUAAUAUUU	65	24	75	54	可溶性デコイ受容体

図 28B

【図２８Ｃ】

配列番号	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	オフ	オン	フレームシフト	全体	干渉予測
942	10	-	7,686,546	7,686,565	UGACCUGGUGCUUUGGUACA	88	55	84	75	機結合デコイ受容体
943	11	-	7,685,612	7,685,631	GAGGUCUUGGAAAACAGUG	69	64	88	73	機結合デコイ受容体
944	10	+	7,686,540	7,686,559	AAUCCCUGUACCAAAGCACC	85	52	81	72	機結合デコイ受容体
945	11	+	7,685,665	7,685,684	AGAGGUGGACCCUUCCCCAA	71	70	76	72	機結合デコイ受容体
946	10	-	7,686,553	7,686,572	UCAAGGUUGACCUGGUGCUU	83	42	81	69	機結合デコイ受容体
947	10	-	7,686,547	7,686,566	UUGACCUGGUGCUUUGGUAC	90	39	76	68	機結合デコイ受容体
948	10	+	7,686,501	7,686,520	ACAAAAUUGUACCUUUUGGG	70	48	85	68	機結合デコイ受容体
949	11	+	7,685,664	7,685,683	UAGAGGUGGACCCUUCCCCA	64	59	82	68	機結合デコイ受容体
950	11	-	7,685,572	7,685,591	AUGGAAGAGAUGACUAUGUU	78	47	80	68	機結合デコイ受容体
951	11	-	7,685,571	7,685,590	UGGAAGAGAUGACUAUGUUG	74	61	66	67	機結合デコイ受容体
952	11	-	7,685,591	7,685,610	GGCUACAAGCUGUUCAUUUA	84	18	92	65	機結合デコイ受容体
953	11	-	7,685,567	7,685,586	AGAGAUGACUAUGUUGGGGA	63	56	77	65	機結合デコイ受容体
954	10	-	7,685,561	7,685,580	UAAGCUCUUCAAGGUUGACC	85	41	66	64	機結合デコイ受容体
955	11	+	7,685,695	7,685,714	AUACAGUAUGUAUGCAUCAU	84	48	60	64	機結合デコイ受容体
956	11	-	7,685,573	7,685,592	UAUGGAAGAGAUGACUAUGU	78	43	71	64	機結合デコイ受容体
957	10	+	7,686,500	7,686,519	UACAAAAUUGUACCUUUUGG	64	44	81	63	機結合デコイ受容体
958	11	-	7,685,631	7,685,650	UGUGUUUAAAGUCUUGCCUG	71	50	64	62	機結合デコイ受容体
959	11	+	7,685,650	7,685,669	AAAAAUAUCUGAGUUAGAGG	70	41	73	61	機結合デコイ受容体
960	11	-	7,685,625	7,685,644	UAAAGUCUUGCCUGAGGUCU	76	43	61	60	機結合デコイ受容体
961	11	+	7,685,647	7,685,666	CACAAAAAUAUCUGAGUUAG	72	27	77	59	機結合デコイ受容体
962	11	+	7,685,612	7,685,631	CACUGUUUUUCCAAGACCUC	75	42	56	58	機結合デコイ受容体
963	10	-	7,686,570	7,686,589	UUUCAUCUAUAAGCUCUUCA	68	28	74	57	機結合デコイ受容体
964	10	+	7,686,499	7,686,518	AUACAAAAUUGUACCUUUUG	62	29	81	57	機結合デコイ受容体
965	10	+	7,686,498	7,686,517	AAUACAAAAUUGUACCUUUU	62	21	84	55	機結合デコイ受容体
966	10	+	7,686,497	7,686,516	GAAUACAAAAUUGUACCUUU	69	18	75	54	機結合デコイ受容体
967	11	-	7,685,726	7,685,745	AUUUUCCCUUUAGCUUCAGA	62	25	71	53	機結合デコイ受容体

図 28C

【図２９Ａ】

配列番号	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	オフ	オン	フレームシフト	全体	干渉予測
968	7	-	60,443,782	60,443,801	GAGUCCAACUAAUGAGACAA	86	60	86	77	ノックアウト
969	6	-	60,445,847	60,445,866	AAAGCAGUAUCGUAUUACCC	93	59	76	76	ノックアウト
970	6	-	60,445,905	60,445,924	AUGUGACUGCAGCACAUAAG	78	62	86	75	ノックアウト
971	4	-	60,447,318	60,447,337	GACAUUACUAUUGUGCAGUA	88	46	89	74	ノックアウト
972	6	-	60,445,848	60,445,867	GAAAGCAGUAUCGUAUUACC	93	48	81	74	ノックアウト
973	6	+	60,445,827	60,445,846	AGUGAGAAGUUCUAUAACCC	87	59	76	74	ノックアウト
974	6	+	60,445,826	60,445,845	GAGUGAGAAGUUCUAUAACC	85	56	79	74	ノックアウト
975	8	-	60,438,392	60,438,411	UGAUGAAGACGACCCAGUGU	89	52	80	74	ノックアウト
976	4	-	60,447,353	60,447,372	ACUUUGGUUUGUUCCCGCUA	93	49	76	73	ノックアウト
977	4	+	60,447,336	60,447,355	UCCCGAAUCCUCUACCUUAG	93	39	88	73	ノックアウト
978	8	-	60,438,460	60,438,479	CAGUUGAUCUGCAAUGUCAG	86	56	77	73	ノックアウト
979	4	-	60,447,396	60,447,415	UAUCUAUGGAAGUAGACUCC	85	48	83	72	ノックアウト
980	7	-	60,443,762	60,443,781	UGGAAGCAAGUCUGGGUAAG	70	54	92	72	ノックアウト
981	8	+	60,438,465	60,438,484	AUUGCAGAUCAACUGUAGCC	88	39	88	72	ノックアウト
982	4	-	60,447,457	60,447,476	CUUAACCCGAAUGAAAAGAA	76	52	85	71	ノックアウト
983	4	-	60,447,410	60,447,429	CAGCAAGACACCUAUAUCUA	92	43	78	71	ノックアウト
984	5	-	60,447,026	60,447,045	AUGAGUUACCCAAAAUACAG	71	56	86	71	ノックアウト
985	6	-	60,445,906	60,445,925	AAUGUGACUGCAGCACAUAA	80	46	88	71	ノックアウト
986	6	-	60,445,870	60,445,889	CAAGCAUCCUAUACAUACUU	85	47	82	71	ノックアウト
987	8	-	60,438,389	60,438,408	UGAAGACGACCCAGUGUUGG	85	57	71	71	ノックアウト
988	8	+	60,438,377	60,438,396	AAUAAUCCUCCACCAACACU	83	50	79	71	ノックアウト
989	4	-	60,447,347	60,447,366	GUUUGUUCCCGCUAAGGUAG	92	47	72	70	ノックアウト
990	4	-	60,447,340	60,447,359	CCCGCUAAGGUAGAGGAUUC	90	40	81	70	ノックアウト
991	4	+	60,447,337	60,447,356	CCCGAAUCCUCUACCUUAGC	91	37	83	70	ノックアウト
992	5	+	60,447,084	60,447,103	AGUUGUCCAUCUCUUGCAAU	85	44	80	70	ノックアウト
993	7	-	60,443,769	60,443,788	GAGACAAUGGAAGCAAGUCU	74	54	82	70	ノックアウト
994	5	+	60,447,129	60,447,148	UCUGCAUUGUAACACAAGUU	83	42	82	69	ノックアウト
995	5	-	60,447,093	60,447,112	AAACUACCCAUUGCAAGAGA	82	44	82	69	ノックアウト
996	8	-	60,438,486	60,438,505	UACAUUGCUUUGCAGGAUCC	82	36	90	69	ノックアウト
997	4	+	60,447,397	60,447,416	GAGUCUACUUCCAUAGAUAU	90	46	69	68	ノックアウト

図 29A

【図２９Ｂ】

配列番号	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	オフ	オン	フレームシフト	全体	干渉予測
998	9	-	60,437,463	60,437,482	UAUAUCCAAUUGAUACAUCC	84	47	87	73	可溶性デコイ受容体
999	9	+	60,437,498	60,437,517	AUCUGUAUUCUUGGCUACAC	82	45	82	70	可溶性デコイ受容体
1000	9	+	60,437,505	60,437,524	UUCUUGGCUACACAGGUAAA	79	33	90	67	可溶性デコイ受容体
1001	9	-	60,437,499	60,437,518	UGUGUAGCCAAGAAUACAGA	74	47	78	66	可溶性デコイ受容体
1002	9	+	60,437,455	60,437,474	GUUUACCUGGAUGUAUCAAU	81	36	82	66	可溶性デコイ受容体
1003	10	-	60,434,976	60,434,995	GAUUUCAAGAAGCACACAAU	71	35	84	63	可溶性デコイ受容体
1004	10	+	60,434,977	60,434,996	UUGUGUGCUUCUUGAAAUCA	61	35	86	61	可溶性デコイ受容体
1005	9	+	60,437,489	60,437,508	AUUUAUACCAUCUGUAUUCU	68	19	85	57	可溶性デコイ受容体
1006	10	+	60,434,976	60,434,995	AUUGUGUGCUUCUUGAAAUC	57	30	85	57	可溶性デコイ受容体
1007	9	-	60,437,551	60,437,570	AGUACUUAAUAUUUCAGAAG	63	34	68	55	可溶性デコイ受容体
1008	9	+	60,437,580	60,437,599	GUGUUCUUUCUUUUGGUUGA	52	16	87	52	可溶性デコイ受容体
1009	9	+	60,437,573	60,437,592	GAUGAUUGUGUUCUUUCUUU	46	26	69	47	可溶性デコイ受容体

図 29B

【図２９Ｃ】

配列番号	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	オフ	オン	フレームシフト	全体	干渉予測
1010	11	-	60,433,927	60,433,946	UGGAAGGGACGCCUAUGUUG	90	67	71	76	膜結合デコイ受容体
1011	11	+	60,434,021	60,434,040	CGAGGUGGACCCUUCCCCAA	82	65	77	75	膜結合デコイ受容体
1012	11	-	60,433,928	60,433,947	AUGGAAGGGACGCCUAUGUU	94	49	82	75	膜結合デコイ受容体
1013	11	-	60,433,923	60,433,942	AGGGACGCCUAUGUUGGGGA	85	61	80	75	膜結合デコイ受容体
1014	11	-	60,434,038	60,434,057	ACUAUAUCCAAAGACCCUUG	78	60	81	73	膜結合デコイ受容体
1015	11	-	60,433,968	60,433,987	GAGGUCUUGGAAAAACAGUG	68	64	88	73	膜結合デコイ受容体
1016	11	+	60,433,913	60,433,932	ACACAUACCUUCCCCAACAU	85	59	72	72	膜結合デコイ受容体
1017	11	+	60,434,020	60,434,039	UCGAGGUGGACCCUUCCCCA	76	56	82	71	膜結合デコイ受容体
1018	10	-	60,434,890	60,434,909	UGACAUUGUGCUUUGGUACA	78	46	83	70	膜結合デコイ受容体
1019	11	-	60,433,929	60,433,948	UAUGGAAGGGACGCCUAUGU	94	34	81	70	膜結合デコイ受容体
1020	10	-	60,434,897	60,434,916	UCAAGGUUGACAUUGUGCUU	81	43	78	67	膜結合デコイ受容体
1021	10	+	60,434,845	60,434,864	ACAAAGUUGUACCUUUUGGA	73	45	84	67	膜結合デコイ受容体
1022	11	-	60,434,040	60,434,059	AUACUAUAUCCAAAGACCCU	78	37	85	67	膜結合デコイ受容体
1023	11	-	60,433,943	60,433,962	AUAAGCUGUUCAUUUAUGGA	74	36	87	66	膜結合デコイ受容体
1024	10	+	60,434,844	60,434,863	UACAAAGUUGUACCUUUUGG	69	47	80	65	膜結合デコイ受容体
1025	11	+	60,434,006	60,434,025	AAAAAUAUCUGAGUUCGAGG	85	42	69	65	膜結合デコイ受容体
1026	10	-	60,434,891	60,434,910	UUGACAUUGUGCUUUGGUAC	83	32	77	64	膜結合デコイ受容体
1027	11	-	60,434,039	60,434,058	UACUAUAUCCAAAGACCCUU	79	31	82	64	膜結合デコイ受容体
1028	11	-	60,434,034	60,434,053	UAUCCAAAGACCCUUGGGGA	67	44	82	64	膜結合デコイ受容体
1029	11	+	60,434,003	60,434,022	CACAAAAAUAUCUGAGUUCG	79	31	79	63	膜結合デコイ受容体
1030	11	-	60,433,947	60,433,966	GGAUAUAAGCUGUUCAUUUA	79	21	90	63	膜結合デコイ受容体
1031	11	-	60,433,942	60,433,961	UAAGCUGUUCAUUUAUGGAA	71	43	76	63	膜結合デコイ受容体
1032	11	+	60,434,028	60,434,047	GACCCUUCCCCAAGGGUCUU	79	21	86	62	膜結合デコイ受容体
1033	11	-	60,433,987	60,434,006	UGUGUUUAAAGUCUUGCCUG	71	50	64	62	膜結合デコイ受容体
1034	11	-	60,433,981	60,434,000	UAAAGUCUUGCCUGAGGUCU	77	43	62	61	膜結合デコイ受容体
1035	11	-	60,434,033	60,434,052	AUCCAAAGACCCUUGGGGAA	64	45	70	60	膜結合デコイ受容体
1036	11	+	60,434,051	60,434,070	AUAUAGUAUAUAUGCAUCAU	68	46	64	59	膜結合デコイ受容体
1037	10	+	60,434,841	60,434,860	GAAUACAAAGUUGUACCUUU	74	24	74	57	膜結合デコイ受容体
1038	10	-	60,434,859	60,434,878	UAUGAUUUUCUCCCUCCAAA	56	33	80	56	膜結合デコイ受容体
1039	11	+	60,433,968	60,433,987	CACUGUUUUUCCAAGACCUC	73	40	57	56	膜結合デコイ受容体

図 29C

【図３０Ａ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
1040	190,604,156	4	93	5.4	+	190,604,140	190,604,159	ACUGGGGACUAGACACCAUG	55	AGG
1041	190,604,267	4	204	11.9	+	190,604,251	190,604,270	CAGCUGGCCUUACUCUGAUC	55	TGG
1042	190,604,283	4	220	12.8	+	190,604,267	190,604,286	GAUCUGGUAUUGGACUAGGC	50	AGG
1043	190,604,329	4	266	15.5	-	190,604,327	190,604,346	CCUUACUAAUGCGGUUCUCG	50	GGC
1044	190,609,068	5	424	24.8	-	190,609,066	190,609,085	AUGCACUGGGAGUUUCAUGG	50	GGC
1045	190,609,069	5	425	24.8	-	190,609,067	190,609,086	UAUGCACUGGGAGUUUCAUG	45	GGC
1046	190,609,109	5	465	27.1	+	190,609,093	190,609,112	AUAUAGAAUAUGGCAUUCAG	30	AGG
1047	190,609,151	5	507	29.6	-	190,609,149	190,609,168	AUAGUCGGUUUGACACUGGA	45	AGG
1048	190,609,155	5	511	29.8	-	190,609,153	190,609,172	AGUGAUAGUCGGUUUGACAC	45	TGG
1049	190,620,317	6	580	33.9	-	190,620,315	190,620,334	GAAACUCAAGUUCAUACCUU	35	CGG
1050	190,623,410	7	770	45	+	190,623,394	190,623,413	GUGGUCUAUGAGAAAGAACC	45	AGG
1051	190,627,343	8	796	46.5	+	190,627,327	190,627,346	GGAGCUACUCAUUCCCUGUA	50	CGG
1052	190,627,345	8	798	46.6	-	190,627,343	190,627,362	AAACUAAAAUAGACCGUACA	30	GGC
1053	190,627,398	8	851	49.7	+	190,627,382	190,627,401	GAGGUUUGGUGGACCAUUGA	50	TGG
1054	190,627,444	8	897	52.4	+	190,627,428	190,627,447	UUGAUGUCACCAUUAACGAA	35	AGG
1055	190,629,417	9	970	56.6	-	190,629,415	190,629,434	GCUGCGCUUGAGAUCCUCAG	60	AGG
1056	190,604,376	4	313	18.3	-	190,604,374	190,604,393	GCCAGUGUCAUUGAGGAGAG	55	TGG
1057	190,609,176	5	532	31.1	+	190,609,160	190,609,179	ACCGACUAUCACUUGGUAUA	40	TGG
1058	190,620,435	6	698	40.7	+	190,620,419	190,620,438	ACUCUGACUGUAAGGUAGU	40	AGG
1059	190,604,383	4	320	18.7	-	190,604,381	190,604,400	UAUAGUUGCCAGUGUCAUUG	40	AGG
1060	190,627,387	8	840	49	+	190,627,371	190,627,390	AUUCUCGCAAUGAGGUUUGG	45	TGG
1061	190,604,263	4	200	11.7	-	190,604,261	190,604,280	UCCAAUACCAGAUCAGAGUA	40	AGG
1062	190,604,288	4	225	13.1	+	190,604,272	190,604,291	GGUAUUGGACUAGGCAGGAC	55	CGG
1063	190,604,251	4	188	11	-	190,604,249	190,604,268	UCAGAGUAAGGCCAGCUGAA	50	TGG
1064	190,627,384	8	837	48.9	+	190,627,368	190,627,387	UGGAUUCUCGCAAUGAGGUU	45	TGG
1065	190,604,375	4	312	18.2	-	190,604,373	190,604,392	CCAGUGUCAUUGAGGAGAGU	50	GGC
1066	190,604,289	4	226	13.2	+	190,604,273	190,604,292	GUAUUGGACUAGGCAGGACC	55	GGC
1067	190,604,408	4	345	20.1	+	190,604,392	190,604,411	GCAACUAUACCUGCAUGUUA	40	AGG
1068	190,620,412	6	675	39.4	+	190,620,396	190,620,415	GACGUACGUUUCAUCUCACC	50	AGG
1069	190,629,457	9	1010	59	+	190,629,441	190,629,460	UGUCAUGCUAGAAGUGCCAA	45	AGG
1070	190,604,192	4	129	7.5	-	190,604,190	190,604,209	AGUGGGCACUUGAUGCGAGC	60	TGG
1071	190,604,357	4	294	17.2	+	190,604,341	190,604,360	GUAAGGAGAAAGAUGUGCUG	45	TGG
1072	190,604,209	4	146	8.5	-	190,604,207	190,604,226	UCAAGAAGUGUUCAAAGAGU	35	GGC
1073	190,609,169	5	525	30.6	+	190,609,153	190,609,172	GUGUCAAACCGACUAUCACU	45	TGG
1074	190,623,380	7	740	43.2	-	190,623,378	190,623,397	CCACAUGAUCAUUAGGUGAA	40	TGG
1075	190,629,414	9	967	56.5	+	190,629,398	190,629,417	CAUCAAGAAAGUUACCUCUG	40	AGG
1076	190,604,326	4	263	15.4	-	190,604,324	190,604,343	UACUAAUGCGGUUCUCGGGG	55	AGG
1077	190,604,323	4	260	15.2	-	190,604,321	190,604,340	UAAUGCGGUUCUCGGGGAGG	60	CGG
1078	190,627,346	8	799	46.6	-	190,627,344	190,627,363	AAAACUAAAAUAGACCGUAC	30	AGG
1079	190,620,428	6	691	40.3	+	190,620,412	190,620,431	CACCAGGACUCUGACUGUAA	50	AGG
1080	190,620,316	6	579	33.8	-	190,620,314	190,620,333	AAACUCAAGUUCAUACCUUC	35	GGC
1081	190,620,312	6	575	33.6	+	190,620,296	190,620,315	UUUAAUAAUGUAAUACCCGA	25	AGG
1082	190,604,312	4	249	14.5	-	190,604,310	190,604,329	UCGGGGAGGCGGAAGUUAAU	55	TGG
1083	190,620,339	6	602	35.1	-	190,620,337	190,620,356	UAUUUGAAAUUAAGGCAAUG	25	AGG
1084	190,609,081	5	437	25.5	-	190,609,079	190,609,098	CUAUAUACAGUUUAUGCACU	30	GGC
1085	190,604,298	4	235	13.7	+	190,604,282	190,604,301	UAGGCAGGACCGGGACCUUG	65	AGG
1086	190,604,340	4	277	16.2	+	190,604,324	190,604,343	CCCCGAGAACCGCAUUAGUA	55	AGG
1087	190,620,419	6	682	39.8	-	190,620,417	190,620,436	UACCUUUACAGUCAGAGUCC	45	TGG
1088	190,604,330	4	267	15.6	-	190,604,328	190,604,347	UCCUUACUAAUGCGGUUCUC	45	GGC
1089	190,604,386	4	323	18.9	+	190,604,370	190,604,389	CCCACUCUCCUCAAUGACAC	55	TGG

図 30A

【図３０Ｂ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
1090	190,609,070	5	426	24.9	-	190,609,068	190,609,087	UUAUGCACUGGGAGUUUCAU	40	GGC
1091	190,604,279	4	216	12.6	+	190,604,263	190,604,282	CUCUGAUCUGGUAUUGGACU	45	AGG
1092	190,620,390	6	653	38.1	+	190,620,374	190,620,393	GUUGUUACAUAUCCAGAAAA	30	TGG
1093	190,604,371	4	308	18	-	190,604,369	190,604,388	UGUCAUUGAGGAGAGUGGGC	55	CGG
1094	190,604,173	4	110	6.4	-	190,604,171	190,604,190	CUGGCUCAUCUUCAAACACU	45	TGG
1095	190,604,331	4	268	15.6	-	190,604,329	190,604,348	CUCCUUACUAAUGCGGUUCU	45	CGG
1096	190,609,071	5	427	24.9	-	190,609,069	190,609,088	UUUAUGCACUGGGAGUUUCA	40	TGG
1097	190,609,166	5	522	30.5	-	190,609,164	190,609,183	ACCAUAUACCAAGUGAUAGU	35	CGG
1098	190,609,026	5	382	22.3	+	190,609,010	190,609,029	CAGCAAAGUUGCAUUUCCCU	45	TGG
1099	190,604,250	4	187	10.9	-	190,604,248	190,604,267	CAGAGUAAGGCCAGCUGAAU	50	GGC
1100	190,609,082	5	438	25.6	-	190,609,080	190,609,099	UCUAUAUACAGUUUAUGCAC	30	TGG
1101	190,604,273	4	210	12.3	+	190,604,257	190,604,276	GCCUUACUCUGAUCUGGUAU	45	TGG
1102	190,604,210	4	147	8.6	-	190,604,208	190,604,227	UUCAAGAAGUGUUCAAAGAG	35	TGG
1103	190,604,296	4	233	13.6	-	190,604,294	190,604,313	UAAUUGGCUCCUCAAGGUCC	50	CGG
1104	190,623,391	7	751	43.8	+	190,623,375	190,623,394	CCAUUCACCUAAUGAUCAUG	40	TGG
1105	190,604,338	4	275	16.1	-	190,604,336	190,604,355	CAUCUUUCCUCCUUACUAAUG	35	CGG
1106	190,564,324	3	35	2	+	190,564,308	190,564,327	GUAGUGAGUCUCUACUUUUA	35	TGG
1107	190,604,160	4	97	5.7	-	190,604,158	190,604,177	AAACACUUGGAUUUGCCUCA	40	TGG
1108	190,604,302	4	239	14	-	190,604,300	190,604,319	GGAAGUUAAUUGGCUCCUCA	45	AGG
1109	190,604,251	4	188	11	+	190,604,235	190,604,254	UACAGCACAGCCCAUUCAGC	55	TGG
1110	190,627,400	8	853	49.8	-	190,627,398	190,627,417	AUCAGGUUUUUUUCCAUCAA	30	TGG
1111	190,623,354	7	714	41.7	-	190,623,352	190,623,371	ACAGGGGGCACUGCAUUUUU	50	TGG
1112	190,609,031	5	387	22.6	-	190,609,029	190,609,048	UCUUUUUGAACAACUUCCAA	30	GGC
1113	190,620,391	6	654	38.2	-	190,620,389	190,620,408	UGAAACGUACGUCCAUUUUC	40	TGG
1114	190,627,417	8	870	50.8	-	190,627,415	190,627,434	ACAUCAAUAGUGAUGUCAUC	35	AGG
1115	190,609,132	5	488	28.5	+	190,609,116	190,609,135	AUCACUUGUCCAAAUGUAGA	35	TGG
1116	190,623,387	7	747	43.6	-	190,623,385	190,623,404	UCAUAGACCACAUGAUCAUU	35	AGG
1117	190,609,130	5	486	28.4	-	190,609,128	190,609,147	GGAAAAUAUCCAUCUACAUU	30	TGG
1118	190,609,032	5	388	22.7	-	190,609,030	190,609,049	GUCUUUUUGAACAACUUCCA	35	AGG
1119	190,604,363	4	300	17.5	+	190,604,347	190,604,366	AGAAGAUGUGCUGUGGUUC	45	CGG
1120	190,620,354	6	617	36	+	190,620,338	190,620,357	AUUGCCUUAAUUUCAAAUAA	20	TGG
1121	190,629,462	9	1015	59.3	-	190,629,460	190,629,479	UGCUUUGGCAACUUCGCCUU	50	TGG
1122	190,629,477	9	1030	60.1	-	190,629,475	190,629,494	CUGCUUCACCUUGGCUGCUU	55	TGG
1123	190,645,737	11	1240	72.4	+	190,645,721	190,645,740	UGUAUCCUAUGCAAGGAAUG	40	CGG
1124	190,645,771	11	1274	74.4	+	190,645,755	190,645,774	UUUGUAUUACUGACCCUCCG	45	TGG
1125	190,645,773	11	1276	74.5	-	190,645,771	190,645,790	AUUCUCCAAAACUCCACGGA	45	GGC
1126	190,645,774	11	1277	74.5	-	190,645,772	190,645,791	CAUUCUCCAAAACUCCACGG	50	AGG
1127	190,645,832	11	1335	77.9	+	190,645,816	190,645,835	UUGACCGAGACAGUCUGCCU	55	GGC
1128	190,645,833	11	1336	78	+	190,645,817	190,645,836	UGACCGAGACAGUCUGCCUG	60	GGC
1129	190,645,834	11	1337	78.1	+	190,645,818	190,645,837	GACCGAGACAGUCUGCCUGG	65	GGC
1130	190,648,386	12	1394	81.4	-	190,648,384	190,648,403	UGGGGCUUAGAACAACCAGG	55	AGG
1131	190,648,413	12	1421	83	+	190,648,397	190,648,416	AGCCCCAACUACGUGCUCCA	60	GGC
1132	190,648,467	12	1475	86.1	+	190,648,451	190,648,470	CUAGAAAAUAUGGCCUCUCG	45	GGC
1133	190,648,469	12	1477	86.2	-	190,648,467	190,648,486	GACGUUGAUGUUGCCCCGAG	60	AGG
1134	190,648,404	12	1412	82.4	-	190,648,402	190,648,421	UUCCCUGGAGCACGUAGUUG	55	GGC
1135	190,648,389	12	1397	81.6	-	190,648,387	190,648,406	AGUUGGGGCUUAGAACAACC	50	AGG
1136	190,645,730	11	1233	72	+	190,645,714	190,645,733	AUAUUUAUGUAUCCUAUGCA	25	AGG
1137	190,648,517	12	1525	89	+	190,648,501	190,648,520	CAAAGCUGUGAAGGAAACGA	45	AGG
1138	190,648,466	12	1474	86	+	190,648,450	190,648,469	CCUAGAAAAUAUGGCCUCUC	45	GGC
1139	190,648,508	12	1516	88.5	+	190,648,492	190,648,511	AGUACAGUACAAAGCUGUGA	40	AGG

図 30B

【図３０Ｃ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
1140	190,648,412	12	1420	82.9	+	190,648,396	190,648,415	AAGCCCCAACUACGUGCUCC	60	AGG
1141	190,644,361	10	1165	68	+	190,644,345	190,644,364	AGAGAUGGUCCUAUUUUACC	40	GGC
1142	190,648,433	12	1441	84.1	-	190,648,431	190,648,450	GCCAGCCUUGAGCUCCAGGA	65	GGC
1143	190,645,825	11	1328	77.5	-	190,645,823	190,645,842	UUCCCCCAGGCAGACUGUCU	60	CGG
1144	190,645,779	11	1282	74.8	+	190,645,763	190,645,782	ACUGACCCUCCGUGGAGUUU	55	TGG
1145	190,648,406	12	1414	82.5	-	190,648,404	190,648,423	GGUUCCCUGGAGCACGUAGU	60	TGG
1146	190,645,777	11	1280	74.7	-	190,645,775	190,645,794	AUUCAUUCUCCAAAACUCCA	35	CGG
1147	190,645,831	11	1334	77.9	+	190,645,815	190,645,834	UUUGACCGAGACAGUCUGCC	55	TGG
1148	190,645,731	11	1234	72	-	190,645,729	190,645,748	UUCUUCCGCAUUCCUUGCAU	45	AGG
1149	190,644,360	10	1164	68	+	190,644,344	190,644,363	UAGAGAUGGUCCUAUUUUAC	35	CGG
1150	190,648,465	12	1473	86	+	190,648,449	190,648,468	GCCUAGAAAAUAUGGCCUCU	45	CGG
1151	190,644,368	10	1172	68.4	-	190,644,366	190,644,385	CAUCUGUCCAAAAUGAGCC	45	CGG
1152	190,648,534	12	1542	90	+	190,648,518	190,648,537	CGAAGGUGAAAGAGCUGAAG	50	AGG
1153	190,644,359	10	1163	67.9	-	190,644,357	190,644,376	CAAAAUGAGCCCGGUAAAAU	40	AGG
1154	190,648,457	12	1465	85.5	+	190,648,441	190,648,460	CAAGGCUGGCCUAGAAAAUA	45	TGG
1155	190,648,455	12	1463	85.4	-	190,648,453	190,648,472	CCCGAGAGGCCAUAUUUUCU	50	AGG
1156	190,648,382	12	1390	81.1	+	190,648,366	190,648,385	UCAGAAAAGCAGACGCCUCC	55	TGG
1157	190,648,405	12	1413	82.5	-	190,648,403	190,648,422	GUUCCCUGGAGCACGUAGUU	55	GGC
1158	190,644,371	10	1175	68.6	+	190,644,355	190,644,374	CUAUUUUACCGGGCUCAUUU	40	TGG
1159	190,644,392	10	1196	69.8	+	190,644,376	190,644,395	GGAACAGAUGAAACCAUUUU	35	AGG
1160	190,648,434	12	1442	84.2	-	190,648,432	190,648,451	GGCCAGCCUUGAGCUCCAGG	70	AGG
1161	190,648,535	12	1543	90.1	+	190,648,519	190,648,538	GAAGGUGAAAGAGCUGAAGA	45	GGC
1162	190,648,419	12	1427	83.3	-	190,648,417	190,648,436	CCAGGAGGGCUUGGGUUCCC	70	TGG
1163	190,648,427	12	1435	83.8	-	190,648,425	190,648,444	CUUGAGCUCCAGGAGGGCUU	60	GGC
1164	190,648,443	12	1451	84.7	+	190,648,427	190,648,446	GCCCUCCUGGAGCUCAAGGC	70	TGG
1165	190,648,430	12	1438	83.9	+	190,648,414	190,648,433	CCAGGGAACCCAAGCCCUCC	70	TGG
1166	190,648,439	12	1447	84.5	+	190,648,423	190,648,442	CCAAGCCCUCCUGGAGCUCA	65	AGG
1167	190,648,428	12	1436	83.8	-	190,648,426	190,648,445	CCUUGAGCUCCAGGAGGGCU	65	TGG
1168	190,648,571	12	1579	92.2	+	190,648,555	190,648,574	CACGGUCAUUAAAUGGAAAG	40	GGC
1169	190,648,603	12	1611	94	+	190,648,587	190,648,606	AGUAUCCACAGGGCAGGUUC	55	TGG
1170	190,648,564	12	1572	91.8	+	190,648,548	190,648,567	CGGUGCUCACGGUCAUUAAA	50	TGG
1171	190,648,589	12	1597	93.2	-	190,648,587	190,648,606	GAACCUGCCCUGUGGAUACU	55	TGG
1172	190,648,597	12	1605	93.7	+	190,648,581	190,648,600	AAUCCAAGUAUCCACAGGGC	50	AGG
1173	190,648,544	12	1552	90.6	+	190,648,528	190,648,547	AGAGCUGAAGAGGGCUAAGA	50	CGG
1174	190,648,597	12	1605	93.7	-	190,648,595	190,648,614	UGCUUCCAGAACCUGCCCUG	60	TGG
1175	190,648,569	12	1577	92.1	+	190,648,553	190,648,572	CUCACGGUCAUUAAAUGGAA	40	AGG
1176	190,648,553	12	1561	91.1	+	190,648,537	190,648,556	GAGGGCUAAGACGGUGCUCA	60	CGG
1177	190,648,592	12	1600	93.4	+	190,648,576	190,648,595	GGAAAAAUCCAAGUAUCCAC	40	AGG
1178	190,648,619	12	1627	95	+	190,648,603	190,648,622	GUUCUGGAAGCAGCUGCAGG	60	TGG
1179	190,648,570	12	1578	92.1	+	190,648,554	190,648,573	UCACGGUCAUUAAAUGGAAA	35	GGC
1180	190,648,616	12	1624	94.8	+	190,648,600	190,648,619	CAGGUUCUGGAAGCAGCUGC	60	AGG
1181	190,644,265	10	1069	62.4	+	190,644,249	190,644,268	GCCAGCUCCAAGAUACACAG	55	TGG
1182	190,644,278	10	1082	63.2	+	190,644,262	190,644,281	UACACAGUGGAACUGGCUUG	50	TGG
1183	190,644,298	10	1102	64.3	-	190,644,296	190,644,315	AAUCACCACUAGCAGGACUG	50	TGG
1184	190,644,261	10	1065	62.2	-	190,644,259	190,644,278	GCCAGUUCCACUGUGUAUCU	50	TGG
1185	190,629,493	9	1046	61.1	+	190,629,477	190,629,496	GCAGCCAAGGUGAAGCAGAA	55	AGG
1186	190,629,480	9	1033	60.3	+	190,629,464	190,629,483	CGAAGUUGCCAAAGCAGCCA	55	AGG
1187	190,644,305	10	1109	64.7	-	190,644,303	190,644,322	CAAUGAGAAUCACCACUAGC	45	AGG
1188	190,644,304	10	1108	64.7	+	190,644,288	190,644,307	UGGAGCCACAGUCCUGCUAG	60	TGG
1189	190,644,271	10	1075	62.8	+	190,644,255	190,644,274	UCCAAGAUACACAGUGGAAC	45	TGG

図 30C

【図３０Ｄ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
1190	190,644,284	10	1088	63.5	+	190,644,268	190,644,287	GUGGAACUGGCUUGUGGUUU	50	TGG
1191	190,644,255	10	1059	61.8	-	190,644,253	190,644,272	UCCACUGUGUAUCUUGGAGC	50	TGG
1192	190,644,335	10	1139	66.5	-	190,644,333	190,644,352	CCAUCUCUAGCCAGUAAACA	45	TGG
1193	190,644,346	10	1150	67.1	+	190,644,330	190,644,349	CCAUGUUUACUGGCUAGAGA	45	TGG
1194	190,644,336	10	1140	66.5	+	190,644,320	190,644,339	UUGUUGUUUACCAUGUUUAC	30	TGG
1195	190,648,668	12	1676	97.8	+	190,648,652	190,648,671	CGGUCUAGCAGUGAUGAGCA	55	GGC
1196	190,648,648	12	1656	96.7	+	190,648,632	190,648,651	CAGUGAAGAAAAGUCCCAGG	50	CGC
1197	190,648,667	12	1675	97.8	+	190,648,651	190,648,670	GCGGUCUAGCAGUGAUGAGC	60	AGC
1198	190,648,651	12	1659	96.8	-	190,648,649	190,648,668	UCAUCACUGCUAGACCGCCU	55	GGC
1199	190,648,645	12	1653	96.5	+	190,648,629	190,648,648	UGCCAGUGAAGGAAAAGUCC	50	AGG
1200	190,648,652	12	1660	96.9	-	190,648,650	190,648,669	CUCAUCACUGCUAGACCGCC	60	TGG
1201	190,648,680	12	1688	98.5	-	190,648,678	190,648,697	UUUUCAAAGAUGAAUACGAG	30	AGG
1202	190,648,636	12	1644	96	-	190,648,634	190,648,653	CGCCUGGGACUUUUCUUCAC	55	TGG
1203	190,648,631	12	1639	95.7	-	190,648,629	190,648,648	GGGACUUUUCUUCACUGGCA	50	TGG

図 30D

【図３０Ｅ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット集計	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-IS	全体	干渉予測
1040	81	91	49	74	103	71	65	52	83	89	86	88	49	OK	67	68	81	75	ノックアウト
1041	88	95	57	80	88	42	38	41	40	88	91	84	61	OK	41	60	55	70	ノックアウト
1042	86	93	53	77	66	60	48	33	47	82	86	84	58	OK	63	62	81	60	ノックアウト
1043	95	97	53	82	21	58	46	27	44	85	78	82	55	OK	49	63	82	69	ノックアウト
1044	89	82	61	71	172	70	65	69	68	90	90	88	59	OK	58	60	79	76	ノックアウト
1045	87	81	59	69	204	63	52	46	54	81	85	83	52	OK	58	61	76	69	ノックアウト
1046	65	75	58	66	258	67	53	43	54	69	89	89	58	OK	60	60	77	70	ノックアウト
1047	92	94	42	76	44	63	65	56	81	88	89	88	64	OK	56	69	82	75	ノックアウト
1048	93	96	53	81	35	59	61	44	55	77	87	82	59	OK	61	68	81	72	ノックアウト
1049	74	89	60	74	238	49	44	50	46	86	89	87	47	TT	50	61	81	70	ノックアウト
1050	73	87	60	73	180	55	70	63	63	76	81	79	52	OK	59	68	76	72	ノックアウト
1051	80	91	59	77	79	53	61	43	52	89	88	88	63	OK	76	65	83	73	ノックアウト
1052	81	89	50	73	217	66	44	34	48	92	90	91	61	OK	75	61	82	71	ノックアウト
1053	76	88	56	73	156	39	38	58	45	89	86	92	62	OK	68	59	83	70	ノックアウト
1054	89	92	59	80	101	66	48	48	54	86	86	86	53	OK	62	67	83	73	ノックアウト
1055	78	90	55	74	102	71	63	72	69	86	90	88	63	OK	70	72	81	77	ノックアウト
1056	59	72	56	62	262	57	49	59	55	87	87	87	61	OK	57	59	75	68	ノックアウト
1057	91	97	53	80	31	36	33	39	36	85	91	86	64	OK	75	58	84	68	ノックアウト
1058	80	85	59	75	129	51	51	36	46	83	84	83	63	OK	58	60	79	68	ノックアウト
1059	79	88	60	76	120	60	56	36	51	75	81	78	57	OK	56	63	77	68	ノックアウト
1060	80	84	51	72	87	54	37	36	42	87	90	91	63	OK	76	57	81	68	ノックアウト
1061	77	89	61	76	120	51	54	33	45	84	83	84	54	OK	74	61	80	68	ノックアウト
1062	78	90	47	72	108	56	50	52	52	75	80	77	44	OK	61	62	74	67	ノックアウト
1063	68	80	61	70	201	54	50	26	46	87	82	85	65	OK	61	58	77	67	ノックアウト
1064	89	95	51	78	57	43	30	50	44	77	79	78	43	OK	76	61	78	67	ノックアウト
1065	63	80	61	68	216	57	53	52	54	77	78	78	48	OK	66	61	73	67	ノックアウト
1066	80	92	47	73	78	64	62	45	57	74	70	72	44	OK	61	65	73	67	ノックアウト
1067	84	91	59	78	75	43	36	42	41	81	84	82	47	OK	66	59	80	67	ノックアウト
1068	90	96	52	79	37	58	32	32	41	75	85	80	49	OK	59	60	79	67	ノックアウト
1069	71	75	60	69	205	64	41	39	48	83	83	83	48	OK	55	58	76	67	ノックアウト
1070	90	93	43	75	77	49	34	22	35	90	91	91	46	OK	58	55	83	67	ノックアウト
1071	58	70	61	63	329	65	60	40	55	74	86	80	62	OK	68	59	71	66	ノックアウト
1072	60	78	53	64	228	54	46	59	53	81	84	82	52	OK	64	58	73	66	ノックアウト
1073	98	98	47	80	26	66	56	28	50	59	70	64	53	OK	72	65	72	65	ノックアウト
1074	71	80	59	70	160	51	38	24	38	89	87	88	63	OK	45	54	79	65	ノックアウト
1075	45	71	30	52	208	66	51	46	54	88	90	89	65	OK	50	53	70	65	ノックアウト
1076	95	97	42	76	25	58	44	43	48	73	65	69	49	OK	49	63	74	65	ノックアウト
1077	86	92	36	71	63	55	42	32	60	60	67	64	50	OK	47	65	67	65	ノックアウト
1078	88	89	50	76	138	56	21	40	39	77	85	81	48	OK	71	57	78	65	ノックアウト
1079	70	79	62	70	215	51	29	52	44	75	83	79	47	OK	58	57	75	65	ノックアウト
1080	69	88	59	72	161	44	27	30	34	88	86	87	46	TT	57	53	79	64	ノックアウト
1081	78	83	55	72	205	59	16	32	58	89	82	86	48	OK	54	54	79	64	ノックアウト
1082	89	95	46	77	63	29	7	55	30	79	92	85	60	OK	64	53	81	64	ノックアウト
1083	56	65	70	64	409	64	35	21	40	86	88	87	55	OK	59	52	75	64	ノックアウト
1084	74	87	60	74	170	49	29	28	35	81	82	82	51	OK	58	54	78	64	ノックアウト
1085	79	88	54	64	122	57	58	70	62	72	50	65	47	TT	60	63	65	64	ノックアウト
1086	96	96	50	82	12	40	29	30	33	78	70	74	54	OK	52	58	76	63	ノックアウト
1087	75	86	55	72	121	58	52	24	45	67	77	72	51	OK	57	58	72	63	ノックアウト
1088	89	95	52	79	48	31	11	44	29	79	84	81	62	TT	49	54	80	63	ノックアウト
1089	71	68	59	72	192	55	43	38	45	85	78	72	58	OK	58	59	72	63	ノックアウト

図 30E

【図３０Ｆ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット数	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-ES	全体	干渉予測
1090	71	85	60	72	132	45	16	41	34	78	89	83	60	OK	58	53	78	63	ノックアウト
1091	83	89	60	77	134	51	42	45	46	66	68	67	43	OK	65	62	72	63	ノックアウト
1092	80	73	65	63	337	49	35	42	42	81	82	82	52	OK	57	52	72	62	ノックアウト
1093	58	73	49	60	271	62	41	37	47	80	77	78	44	OK	59	53	89	62	ノックアウト
1094	60	79	58	66	304	41	32	44	39	84	81	82	57	OK	56	52	74	62	ノックアウト
1095	66	66	49	60	53	30	5	35	23	79	85	82	60	TT	50	51	81	62	ノックアウト
1096	70	79	60	70	185	42	14	26	27	86	91	89	62	TT	42	49	79	62	ノックアウト
1097	82	88	61	77	90	53	44	34	44	66	73	65	62	OK	71	60	71	62	ノックアウト
1098	64	81	62	69	215	51	37	46	46	75	69	72	45	OK	59	57	70	62	ノックアウト
1099	81	90	53	75	141	34	20	77	44	70	60	66	53	OK	61	59	70	61	ノックアウト
1100	76	85	60	74	158	47	47	15	36	73	72	72	45	OK	55	56	73	61	ノックアウト
1101	36	93	60	60	62	41	17	36	32	70	68	69	51	OK	175	56	74	60	ノックアウト
1102	60	79	65	68	249	47	28	17	31	80	85	82	56	OK	63	49	75	60	ノックアウト
1103	71	81	53	68	141	61	51	43	52	59	63	61	50	OK	60	60	65	60	ノックアウト
1104	83	86	61	77	123	61	48	48	46	49	63	66	53	OK	62	61	66	59	ノックアウト
1105	55	71	62	63	306	50	27	31	36	80	78	79	53	OK	52	49	71	59	ノックアウト
1106	75	85	60	73	126	36	10	33	20	81	86	85	61	TT	57	47	79	59	ノックアウト
1107	57	72	44	58	328	54	38	22	38	80	82	81	44	OK	68	48	69	59	ノックアウト
1108	73	85	61	73	167	62	21	25	36	72	59	66	48	OK	52	54	69	58	ノックアウト
1109	75	87	49	70	143	53	32	9	30	71	75	73	49	OK	61	50	72	58	ノックアウト
1110	64	79	65	69	257	35	8	36	24	79	85	82	63	OK	61	46	76	58	ノックアウト
1111	71	83	53	69	181	24	3	56	25	75	86	80	63	TT	38	47	75	58	ノックアウト
1112	45	62	68	58	1332	57	21	37	38	75	74	74	49	OK	60	48	66	57	ノックアウト
1113	86	93	49	79	55	74	6	4	11	79	90	84	61	TT	58	44	80	57	ノックアウト
1114	60	78	59	66	214	45	22	30	32	75	72	74	50	OK	56	49	70	57	ノックアウト
1115	65	79	60	68	220	42	21	9	24	75	75	76	59	OK	69	46	71	56	ノックアウト
1116	72	85	61	73	161	40	20	28	29	63	71	67	49	TT	52	51	70	56	ノックアウト
1117	65	82	65	71	297	35	11	0	18	68	83	75	50	TT	69	45	73	55	ノックアウト
1118	43	75	54	57	343	50	12	20	27	77	83	80	59	OK	55	42	69	55	ノックアウト
1119	54	78	58	63	400	38	26	38	34	63	71	67	49	TT	55	49	65	55	ノックアウト
1120	44	66	61	57	434	26	7	22	15	79	84	82	57	OK	62	38	69	52	ノックアウト
1121	89	96	57	81	81	30	22	67	40	60	40	50	59	TT	46	60	85	57	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
1122	66	82	53	67	245	18	25	65	36	63	47	55	56	TT	290	52	61	53	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
1123	75	85	61	74	133	66	57	48	56	72	81	76	58	OK	60	66	75	69	膜結合デコイ受容体
1124	91	93	59	78	64	63	47	43	51	81	84	83	60	OK	66	60	86	71	膜結合デコイ受容体
1125	84	88	61	78	109	67	50	52	56	78	87	82	52	OK	71	57	80	72	膜結合デコイ受容体
1126	78	90	53	74	142	73	71	48	64	84	90	87	61	OK	71	60	80	75	膜結合デコイ受容体
1127	83	93	48	75	78	55	52	44	50	86	86	86	56	GGC	69	53	80	70	膜結合デコイ受容体
1128	74	91	46	70	103	57	57	55	56	87	88	88	58	OK	69	63	79	71	膜結合デコイ受容体
1129	71	86	49	69	104	75	60	52	64	81	81	81	48	OK	69	67	75	71	膜結合デコイ受容体
1130	74	84	59	72	196	70	64	59	67	81	74	78	49	OK	68	70	75	72	膜結合デコイ受容体
1131	86	93	46	75	74	64	65	36	55	84	86	85	58	OK	68	65	80	72	膜結合デコイ受容体
1132	85	93	57	78	77	66	47	46	53	84	88	86	53	OK	63	66	82	72	膜結合デコイ受容体
1133	90	95	42	76	43	63	43	76	61	82	89	85	59	OK	66	63	81	74	膜結合デコイ受容体
1134	90	94	47	77	102	52	48	55	52	72	83	77	47	OK	63	52	77	69	膜結合デコイ受容体
1135	85	91	51	75	104	66	66	46	59	82	74	78	57	OK	70	67	72	68	膜結合デコイ受容体
1136	69	80	61	70	288	65	58	21	48	86	86	86	64	OK	62	65	69	67	膜結合デコイ受容体
1137	68	71	53	64	313	70	73	52	65	70	77	73	65	OK	62	65	69	67	膜結合デコイ受容体
1138	74	86	60	74	144	38	20	61	40	82	91	86	67	TT	64	57	80	67	膜結合デコイ受容体
1139	54	75	56	62	346	59	60	28	49	83	89	86	54	OK	62	55	74	66	膜結合デコイ受容体

図 30F

【図３０Ｇ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット数	Azimuth	DeepSpCas9	CrispRScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-ES	全体	干渉予測
1140	82	94	56	61	68	43	40	34	39	72	77	74	41	OK	68	60	78	65	膜結合デコイ受容体
1141	80	88	56	75	129	52	26	35	38	78	88	83	60	OK	71	56	79	65	膜結合デコイ受容体
1142	50	71	46	56	326	58	62	21	64	76	74	75	56	OK	71	60	65	65	膜結合デコイ受容体
1143	72	85	39	65	186	55	32	45	44	86	87	87	49	OK	71	55	76	65	膜結合デコイ受容体
1144	89	93	46	76	56	31	27	40	33	79	92	86	65	TT	71	54	81	65	膜結合デコイ受容体
1145	86	96	50	77	84	30	34	46	37	74	84	79	62	OK	72	57	78	65	膜結合デコイ受容体
1146	84	72	35	65	349	67	40	18	42	90	91	90	64	OK	66	53	77	65	膜結合デコイ受容体
1147	82	93	45	73	72	34	37	16	29	89	89	89	55	GGC	69	51	81	64	膜結合デコイ受容体
1148	75	83	61	73	133	52	37	43	44	77	68	72	45	OK	55	59	73	63	膜結合デコイ受容体
1149	73	87	56	73	137	35	9	46	30	87	86	86	59	TT	71	51	80	63	膜結合デコイ受容体
1150	68	85	61	71	154	53	24	23	33	82	82	82	48	TT	83	52	77	62	膜結合デコイ受容体
1151	59	81	50	67	374	56	25	15	33	84	88	86	56	GGC	63	50	76	62	膜結合デコイ受容体
1152	59	70	64	64	277	55	45	37	46	69	80	74	54	OK	63	55	69	61	膜結合デコイ受容体
1153	84	93	53	77	100	33	10	25	22	79	88	84	58	OK	65	49	80	61	膜結合デコイ受容体
1154	60	76	57	64	365	29	34	29	34	90	91	85	62	OK	59	49	75	61	膜結合デコイ受容体
1155	80	90	61	77	87	35	6	18	19	82	82	87	63	TT	56	48	82	61	膜結合デコイ受容体
1156	83	87	53	74	170	48	43	27	39	73	60	66	52	OK	71	57	70	60	膜結合デコイ受容体
1157	92	94	45	77	81	30	16	37	28	74	75	75	53	OK	63	52	76	60	膜結合デコイ受容体
1158	86	94	51	77	66	23	9	19	17	84	89	87	57	TT	70	47	82	60	膜結合デコイ受容体
1159	80	82	66	69	279	32	6	33	24	77	89	83	59	TT	64	46	76	59	膜結合デコイ受容体
1160	50	69	41	53	340	58	53	36	49	68	71	70	54	OK	71	51	62	57	膜結合デコイ受容体
1161	29	50	38	38	1192	66	63	47	59	69	81	75	59	OK	83	48	57	57	膜結合デコイ受容体
1162	60	69	40	56	348	32	26	57	39	66	82	75	57	OK	55	48	65	57	膜結合デコイ受容体
1163	54	71	43	56	423	37	54	52	48	73	57	65	52	TT	71	56	52	61	56 膜結合デコイ受容体
1164	37	62	41	47	721	42	47	27	39	81	87	84	58	OK	57	43	65	56	膜結合デコイ受容体
1165	60	77	38	56	347	36	36	28	33	76	70	74	50	OK	66	46	66	56	膜結合デコイ受容体
1166	24	60	18	34	553	44	48	49	47	70	75	72	46	OK	65	40	53	51	膜結合デコイ受容体
1167	24	40	19	28	1239	24	28	38	30	72	74	73	45	OK	66	28	51	44	膜結合デコイ受容体
1168	71	87	60	73	124	59	24	53	45	76	65	81	56	OK	69	59	77	66	膜結合デコイ受容体又は野生型様
1169	70	87	60	72	179	38	47	40	42	72	82	77	49	TT	64	57	75	64	膜結合デコイ受容体又は野生型様
1170	89	95	53	79	33	22	5	38	23	88	91	89	61	OK	63	51	84	64	膜結合デコイ受容体又は野生型様
1171	75	87	49	70	157	43	24	29	32	83	87	85	58	OK	56	51	79	63	膜結合デコイ受容体又は野生型様
1172	55	77	52	61	224	54	44	28	42	79	90	84	56	OK	59	52	73	63	膜結合デコイ受容体又は野生型様
1173	53	70	55	59	387	49	57	30	55	64	76	70	53	OK	62	57	65	62	膜結合デコイ受容体又は野生型様
1174	23	73	22	30	346	74	68	46	62	82	85	85	57	OK	66	51	62	62	膜結合デコイ受容体又は野生型様
1175	80	87	61	78	92	50	22	48	40	71	70	71	47	OK	77	58	73	62	膜結合デコイ受容体又は野生型様
1176	87	92	42	74	87	62	54	50	58	82	81	81	53	OK	70	66	62	61	膜結合デコイ受容体又は野生型様
1177	54	78	68	67	247	56	51	24	44	72	73	73	43	OK	54	55	70	61	膜結合デコイ受容体又は野生型様
1178	40	66	43	50	480	58	54	48	53	72	72	72	40	OK	65	52	61	58	膜結合デコイ受容体又は野生型様
1179	59	79	60	66	193	46	10	29	29	63	69	66	47	OK	69	48	68	54	膜結合デコイ受容体又は野生型様
1180	39	65	37	47	452	49	53	64	55	66	48	56	59	OK	72	51	51	53	膜結合デコイ受容体又は野生型様
1181	75	85	59	73	165	80	70	45	68	86	90	87	55	OK	63	71	80	76	可溶性デコイ受容体
1182	72	85	53	70	151	83	69	40	54	80	82	81	51	TT	62	62	80	72	可溶性デコイ受容体
1183	74	87	53	71	133	66	63	47	59	85	91	88	58	OK	69	65	80	73	可溶性デコイ受容体
1184	76	88	61	75	143	38	23	37	33	81	88	84	55	OK	59	54	80	64	可溶性デコイ受容体
1185	59	72	53	61	368	60	43	37	47	84	79	81	57	OK	48	54	71	63	可溶性デコイ受容体
1186	84	93	59	80	138	57	38	31	41	81	76	78	51	OK	332	55	73	63	可溶性デコイ受容体
1187	86	92	51	76	101	59	23	20	34	72	74	73	64	OK	62	55	75	61	可溶性デコイ受容体
1188	74	83	44	67	160	61	47	53	54	64	53	59	46	OK	62	60	63	60	可溶性デコイ受容体
1189	76	86	56	73	176	43	36	32	29	72	64	68	50	OK	67	51	71	57	可溶性デコイ受容体

図 30G

【図３０Ｈ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット数	Azimuth	DeepSpCas9	CrispRScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-ES	全体	干渉予測
1190	59	82	53	65	249	30	31	54	38	63	70	66	50	TT	56	51	68	58	可溶性デコイ受容体
1191	70	85	60	72	179	46	49	17	37	58	61	53	50	OK	40	55	62	54	可溶性デコイ受容体
1192	73	87	62	73	398	53	43	34	43	83	76	80	57	OK	73	58	76	65	可溶性又は膜結合デコイ受容体
1193	61	82	56	66	414	48	24	21	31	81	81	81	51	OK	68	49	74	59	可溶性又は膜結合デコイ受容体
1194	64	83	63	70	224	26	6	14	18	76	87	82	60	TT	77	43	76	56	可溶性又は膜結合デコイ受容体
1195	84	93	58	78	61	57	63	45	58	87	90	88	59	OK	50	66	83	75	野生型様
1196	59	78	58	65	267	79	61	74	71	72	80	76	51	OK	43	69	70	71	野生型様
1197	88	93	53	78	57	46	50	39	45	84	88	86	55	OK	49	61	82	70	野生型様
1198	92	94	44	77	66	50	57	49	55	84	88	86	61	GGC	42	66	69	64	野生型様
1199	61	76	61	66	241	57	67	29	51	70	82	76	58	OK	44	59	71	64	野生型様
1200	93	94	43	77	68	38	21	25	28	80	74	77	56	OK	35	52	77	61	野生型様
1201	73	84	59	72	233	64	13	32	36	66	77	71	52	OK	47	54	72	60	野生型様
1202	82	83	51	65	130	36	13	43	31	74	90	82	58	OK	52	46	74	59	野生型様
1203	73	84	61	73	153	43	24	37	35	71	70	71	47	OK	54	54	72	59	野生型様

図 30H

【図３１Ａ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC含量	PAM
1204	22547487	3	-	22547484	22547503	AAAAGCUAUUCACUUACCUG	35	AGG
1205	22582132	4	+	22582116	22582135	CCAGAGCGCUGUGAUGACUG	60	GGG
1206	22582148	4	+	22582132	22582151	ACUGGGGACUAGAUACCAUG	50	AGG
1207	22582185	4	-	22582182	22582201	AGUGGGCACUUGAUGCGAGC	60	TGG
1208	22582256	4	-	22582253	22582272	UCCAAUACCAGAUCAGAGUA	40	AGG
1209	22582259	4	+	22582243	22582262	CAGCUGGCCUUACUCUGAUC	55	TGG
1210	22582275	4	+	22582259	22582278	GAUCUGGUAUUGGCAGAGGC	55	AGG
1211	22582281	4	+	22582265	22582284	GUAUUGGACSAGGCAGGACC	60	GGG
1212	22582319	4	-	22582316	22582335	UACUAAUGCGGUUGUCAGGG	50	AGG
1213	22582368	4	-	22582365	22582384	CCCGUGUCAUUGAGGAGGGU	60	GGG
1214	22582372	4	-	22582369	22582388	GUUGCCCGUGUCAUUGAGGA	55	AGG
1215	22582373	4	-	22582370	22582389	AGUUGCCCGUGUCAUUGAGG	55	AGG
1216	22582376	4	-	22582373	22582392	UAUAGUUGCCCGUGUCAUUG	45	AGG
1217	22582378	4	+	22582362	22582381	CCCACCCUCCUCAAUGACAC	60	GGG
1218	22582399	4	-	22582396	22582415	AUCAGGCUACCUUAACAUGC	45	AGG
1219	22582400	4	+	22582384	22582403	GCAACUAUACCUGCAUGUUA	40	AGG
1220	22585908	5	-	22585905	22585924	AUGCAGUGGGAGUUUCAUGG	50	AGG
1221	22585938	5	+	22585922	22586941	CAUAGACUGUAUAUAGAGUA	30	CGG
1222	22585991	5	-	22585988	22586007	AUAGUUGGUUUGACAGUGGG	45	AGG
1223	22585994	5	-	22585991	22586010	GUGAUAGUUGGUUUGACAGU	40	GGG
1224	22585995	5	-	22585992	22586011	AGUGAUAGUUGGUUUGACAG	40	TGG
1225	22586015	5	+	22585999	22586018	ACCAACUAUCACCUUGGUACA	40	TGG
1226	22597719	6	+	22597703	22597722	UAGGACUCUAACUGUAAAGG	40	TGG
1227	22599398	7	-	22599395	22599414	UCAUUGGGUGAAUAGAUCUG	40	AGG
1228	22599435	7	+	22599419	22599438	GUGGUCUACGAGAAAGAACC	50	GGG
1229	22601632	8	+	22601616	22601635	CCUGAAGGACGCUCGCAAUG	60	AGG
1230	22601637	8	+	22601621	22601640	AGGACGCUCGCAAUGAGGUU	55	TGG
1231	22601640	8	+	22601624	22601643	ACGCUCGCAAUGAGGUUUGG	55	TGG
1232	22601651	8	+	22601635	22601654	GAGGUUUGGUGGACCAUUCA	50	CGG
1233	22599395	7	-	22599392	22599411	UUGGGUGAAUAGAUCUGAGG	45	AGG
1234	22601598	8	-	22601595	22601614	AAGUAAAAUAGACUGUACAG	30	GGG
1235	22601697	8	+	22601681	22601700	UUGAUGUAACUGUUAAUGAA	25	AGG
1236	22597700	6	+	22597684	22597703	GGCGUAUCUUCCAUCUGACU	50	AGG
1237	22582369	4	-	22582366	22582385	GCCCGUGUCAUUGAGGAGGG	65	TGG
1238	22585911	5	-	22585908	22585927	UCUAUGCAGUGGGAGUUUCA	45	TGG
1239	22597642	6	+	22597626	22597645	AUAGCCUUGGUUUCAAACAA	35	TGG
1240	22547431	3	+	22547415	22547434	UUGACAGGAUGGGACUUCUG	50	TGG
1241	22547473	3	-	22547470	22547489	UACCUGAGGCAUCACUCUGC	55	AGG
1242	22582244	4	-	22582241	22582260	UCAGAGUAAGGCCAGCUGAA	50	TGG
1243	22582271	4	+	22582255	22582274	CUCUGAUCUGGUAUUGGACG	50	AGG
1244	22582280	4	+	22582264	22582283	GGUAUUGGACGAGGCAGGAC	60	CGG
1245	22586020	5	+	22586004	22586023	CUAUCACUUGGUACAUGGUA	40	AGG
1246	22597636	6	-	22597633	22597652	AUCUCCAUUGUUUGAAACCA	35	AGG
1247	22601654	8	-	22601651	22601670	AUCUGGCUUUUUUCGGUCAA	40	TGG
1248	22582122	4	-	22582119	22582138	CCCCAGUCAUCACAGCGCUC	65	TGG
1249	22582316	4	-	22582313	22582332	UAAUGCGGUUGUCAGGGAGG	55	CGG
1250	22582322	4	-	22582319	22582338	CCUUACUAAUGCGGUUGUCA	45	GGG
1251	22582332	4	+	22582316	22582335	CCCUGACAACCGCAUUAGUA	50	AGG
1252	22599434	7	+	22599418	22599437	UGUGGUCUACGAGAAAGAAC	45	CGG
1253	22582166	4	-	22582163	22582182	CUGGCUCAUCUUCAAACACU	45	TGG

図 31A

【図３１Ｂ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC含量	PAM
1254	22582202	4	-	22582199	22582218	UCAAGAAGUGUUCAAAGAGU	35	GGG
1255	22582305	4	-	22582302	22582321	UCAGGGAGGCGGAAGUUAAU	50	TGG
1256	22586008	5	+	22585992	22586011	CUGUCAAACCAACUAUCACU	40	TGG
1257	22597716	6	+	22597700	22597719	GACUAGGACUCUAACUGUAA	40	AGG
1258	22599413	7	-	22599410	22599429	UCGUAGACCACAAGAUCAUU	40	GGG
1259	22599414	7	-	22599411	22599430	CUCGUAGACCACAAGAUCAU	45	TGG
1260	22582131	4	+	22582115	22582134	UCCAGAGCGCUGUGAUGACU	55	GGG
1261	22582349	4	+	22582333	22582352	GUAAGGAGAAAGAUGUGCUC	45	TGG
1262	22585921	5	-	22585918	22585937	CUAUAUACAGUCUAUGCAGU	35	GGG
1263	22585922	5	-	22585919	22585938	UCUAUAUACAGUCUAUGCAG	35	TGG
1264	22597679	6	+	22597663	22597682	UUGUUACAUAUCCAGAAAAU	25	GGG
1265	22582130	4	+	22582114	22582133	UUCCAGAGCGCUGUGAUGAC	55	TGG
1266	22582243	4	-	22582240	22582259	CAGAGUAAGGCCAGCUGAAU	50	GGG
1267	22582265	4	+	22582249	22582268	GCCUUACUCUGAUCUGGUAU	45	TGG
1268	22582323	4	-	22582320	22582339	UCCUUACUAAUGCGGUUGUC	45	AGG
1269	22582377	4	+	22582361	22582380	ACCCACCCUCCUCAAUGACA	55	CGG
1270	22586006	5	-	22586003	22586022	ACCAUGUACCAAGUGAUAGU	40	TGG
1271	22597723	6	+	22597707	22597726	ACUCUAACUGUAAAGGUGGU	40	AGG
1421	22599380	7	-	22599377	22599396	UGAGGAGGCAAUGCGUCUUU	50	TGG
1422	22601599	8	-	22601596	22601615	AAAGUAAAAAUAGACUGUACA	25	GGG
1423	22601622	8	-	22601619	22601638	CCUCAUUGCGAGCGUCCUUC	60	AGG
1424	22582153	4	-	22582150	22582169	AAACACUUGGAUCUGCCUCA	45	TGG
1425	22597600	6	+	22597584	22597603	UUUAAUAAUGUGAUACCGAA	25	AGG
1426	22597680	6	-	22597677	22597696	UGGAAGAUACGCCCAUUUUC	45	TGG
1427	22601600	8	-	22601597	22601616	GAAAGUAAAAUAGACUGUAC	30	AGG
1428	22547481	3	+	22547465	22547484	AUCCUGCAGAGUGAUGCCUC	55	AGG
1429	22582243	4	+	22582227	22582246	UACAGCACAGCCCAUUCAGC	55	TGG
1430	22582331	4	-	22582328	22582347	CAUCUUUCUCCUUACUAAUG	35	CGG
1431	22582364	4	-	22582361	22582380	UGUCAUUGAGGAGGGUGGGU	55	CGG
1432	22585871	5	-	22585868	22585887	UCUUUCUGAACCACUUCCAG	45	AGG
1433	22597678	6	+	22597662	22597681	GUUGUUACAUAUCCAGAAAA	30	TGG
1434	22599416	7	+	22599400	22599419	CUAUUCACCCAAUGAUCUUG	40	TGG
1435	22601681	8	-	22601678	22601697	AUUAACAGUUACAUCAAUAC	25	TGG
1436	22597605	6	-	22597602	22597621	AAACUCAAGUUCAUGCCUUC	40	AGG
1437	22597629	6	+	22597613	22597632	CUUGAGUUUUCUUAUAGCCU	35	TGG
1438	22601671	8	-	22601668	22601687	ACAUCAAUACUGGUGUCAUC	40	TGG
1439	22547457	3	+	22547441	22547460	GUGAUGAGUCUCUACUUCUA	40	TGG
1440	22582289	4	-	22582286	22582305	UAAUUGGCUCCUCCAGGUCC	55	CGG
1441	22585970	5	-	22585967	22585986	GGAAAGAAUCCAUCUACAUU	35	TGG
1442	22547458	3	+	22547442	22547461	UGAUGAGUCUCUACUUCUAU	35	GGG
1443	22597700	6	-	22597697	22597716	CAGUUAGAGUCCUAGUCAGA	45	TGG
1444	22582290	4	+	22582274	22582293	GAGGCAGGACCGGGACCUGG	75	AGG
1445	22585971	5	+	22585955	22585974	AUCACAUGUCCAAAUGUAGA	35	TGG
1446	22582203	4	-	22582200	22582219	UUCAAGAAGUGUUCAAAGAG	35	TGG
1447	22582295	4	-	22582292	22582311	GGAAGUUAAUUGGCUCCUCC	50	AGG
1448	22585865	5	+	22585849	22585868	CAGCAAAGUUGCAUUUCCUC	45	TGG
1449	22585871	5	+	22585855	22585874	AGUUGCAUUUCCUCUGGAAG	45	TGG
1450	22601617	8	+	22601601	22601620	AGUCUAUUUACUUUCCUGA	30	AGG
1451	22582287	4	+	22582271	22582290	GACGAGGCAGGACCGGGACC	75	TGG
1452	22601575	8	+	22601559	22601578	UAACUUGUUUUUUUUAGGAG	25	AGG

図 31B

【図３１Ｃ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC含量	PAM
3453	22604397	9	+	22604381	22604400	UGUCAUGCUAGAAAUGCCAA	40	AGG
3454	22604420	9	+	22604404	22604423	AGAGGUUGACAAAGCAGCCA	50	AGG
3455	22604402	9	+	22604386	22604405	UGCUAGAAAUGCCAAAGGAG	45	AGG
3456	22604427	9	-	22604424	22604443	AUUACCUUUCUGCUUCACCU	40	TGG
3457	22604403	9	-	22604400	22604419	UGCUUUGUCAACCUCUCCUU	45	TGG
3458	22604354	9	+	22604338	22604357	CAUCAAAAAAGUUUCUGCUG	35	AGG
3459	22613528	11	+	22613512	22613531	AUCUUACGCAAGGAACGCUG	50	AGG
3460	22613559	11	+	22613543	22613562	UUUGUGUUACUGACCCUCCG	50	TGG
3461	22613562	11	-	22613559	22613578	AUUCUCCAAAACUCCACGGA	45	GGG
3462	22613563	11	-	22613560	22613579	CAUUCUCCAAAACUCCACGG	50	AGG
3463	22613614	11	-	22613611	22613630	UUCCCCCAGGUAGACUGUCA	55	CGG
3464	22613620	11	+	22613604	22613623	UUGACCGUGACAGUCUACCU	50	GGG
3465	22613621	11	+	22613605	22613624	UGACCGUGACAGUCUACCUG	55	GGG
3466	22613622	11	+	22613606	22613625	GACCGUGACAGUCUACCUGG	60	GGG
3467	22613627	11	-	22613624	22613643	GUGAAAUACCUACUUCCCCC	50	AGG
3468	22613619	11	+	22613603	22613622	UUUGACCGUGACAGUCUACC	50	TGG
3469	22613567	11	+	22613551	22613570	ACUGACCCUCCGUGGAGUUU	55	TGG
3470	22612148	10	+	22612132	22612151	GGAGAUGGUCUUAUUUUACC	40	GGG
3471	22613518	11	+	22613502	22613521	AUAUUUAUGUAUCUUACGCA	25	AGG
3472	22612156	10	-	22612153	22612172	CAUCUGUUCCAAAAUGAGCC	45	CGG
3473	22613566	11	-	22613563	22613582	AUUCAUUCUCCAAAACUCCA	35	CGG
3474	22612147	10	+	22612131	22612150	UGGAGAUGGUCUUAUUUUAC	35	CGG
3475	22612158	10	+	22612142	22612161	UUAUUUUACCGGGCUCAUUU	35	TGG
3476	22613489	11	+	22613473	22613492	CUUCCUUUUGCUAGAUGGAA	40	AGG
3477	22612133	10	+	22612117	22612136	CCACGUUUACUGGCUGGAGA	55	TGG
3478	22612179	10	+	22612163	22612182	GGAACAGAUGAAACCAUUUU	35	AGG
3479	22613580	11	+	22613564	22613583	GGAGUUUUGGAGAAUGAAUU	35	TGG
3480	22612182	10	-	22612179	22612198	CUUUCAUUACUCACCUAAAA	30	TGG
3481	22612123	10	-	22612120	22612139	CCAUCUCCAGCCAGUAAACG	55	TGG
3482	22612127	10	+	22612111	22612130	UGUUUACCACGUUUACUGGC	45	TGG
3483	22612093	10	-	22612090	22612109	CAAUGAGAAUCACUCACCAGC	45	AGG
3484	22612123	10	+	22612107	22612126	UUGUUGUUUACCACGUUUAC	35	TGG
3485	22612088	10	+	22612072	22612091	UUUUGGAGCUACAGUCCUGC	50	TGG
3486	22612052	10	+	22612036	22612055	GAUAGCUCCAAGAUACACAG	45	TGG
3487	22612049	10	-	22612046	22612065	GCUAAUUCCACUGUGUAUCU	40	TGG
3488	22612065	10	+	22612049	22612068	UACACAGUGGAAUUAGCAUG	40	TGG
3489	22604433	9	+	22604417	22604436	GCAGCCAAGGUGAAGCAGAA	55	AGG
3490	22612071	10	+	22612055	22612074	GUGGAAUUAGCAUGUGGUUU	40	TGG

図 31C

【図３１Ｄ】

配列番号	MIT	CFD	オフターゲットサイト数	Azimuth	DeepSpCas9	CrispRScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト頻度	GnarHチーク	オンオフ	オフKS	全体	干渉予測
1204	76	88	82	155	70	59	45	58	81	83	82	47	OK	70	82	74	ノックアウト
1205	74	87	81	158	69	68	56	64	82	86	84	60	OK	72	82	76	ノックアウト
1206	87	91	89	98	73	74	52	66	90	88	89	51	OK	78	89	82	ノックアウト
1207	92	93	93	99	49	34	22	35	89	91	90	46	OK	64	91	73	ノックアウト
1208	81	91	86	93	51	54	33	46	84	83	84	54	OK	66	85	72	ノックアウト
1209	80	92	86	118	42	38	41	40	88	91	89	61	OK	63	88	72	ノックアウト
1210	69	86	93	70	58	50	42	50	79	86	82	57	OK	71	87	75	ノックアウト
1211	78	89	84	97	60	57	50	56	74	71	73	42	OK	70	78	71	ノックアウト
1212	88	92	90	52	58	54	39	50	77	73	75	55	OK	70	82	72	ノックアウト
1213	75	89	82	104	56	50	62	56	75	77	76	45	OK	69	79	71	ノックアウト
1214	84	92	88	79	60	55	54	56	79	70	75	50	OK	72	81	73	ノックアウト
1215	87	92	90	62	57	53	50	53	77	73	75	40	OK	71	82	73	ノックアウト
1216	91	94	93	40	59	48	39	49	76	81	79	57	OK	71	86	73	ノックアウト
1217	73	88	81	178	62	47	55	55	73	81	77	57	OK	68	79	71	ノックアウト
1218	89	94	92	64	55	61	17	44	88	92	90	57	OK	68	91	75	ノックアウト
1219	90	95	93	53	45	40	42	42	82	84	83	46	OK	67	88	73	ノックアウト
1220	75	84	80	170	76	70	65	70	90	94	92	59	OK	75	86	81	ノックアウト
1221	76	86	81	146	50	47	81	59	84	81	82	55	OK	70	82	74	ノックアウト
1222	74	85	80	129	55	59	79	64	81	84	82	63	OK	72	81	75	ノックアウト
1223	82	90	86	87	54	54	61	56	68	78	73	51	OK	71	79	72	ノックアウト
1224	79	92	86	98	66	57	50	58	68	85	76	59	OK	72	81	73	ノックアウト
1225	87	93	90	72	61	59	27	49	90	92	91	64	OK	69	90	77	ノックアウト
1226	83	90	87	86	65	74	66	68	75	80	77	58	OK	77	82	77	ノックアウト
1227	80	88	84	133	73	73	64	70	86	93	89	61	OK	77	87	81	ノックアウト
1228	83	92	88	75	56	68	64	63	81	86	84	52	OK	75	86	78	ノックアウト
1229	97	98	98	36	62	50	53	55	83	82	83	54	OK	76	90	78	ノックアウト
1230	93	97	95	30	49	48	53	50	79	80	79	44	OK	72	87	75	ノックアウト
1231	92	95	94	29	57	45	49	50	89	90	92	63	OK	72	93	79	ノックアウト
1232	86	94	90	89	42	40	66	49	87	94	91	63	OK	70	90	77	ノックアウト
1233	65	78	72	219	66	63	79	68	80	82	81	41	OK	70	76	74	ノックアウト
1234	61	77	69	280	73	69	59	67	79	80	84	57	OK	68	76	73	ノックアウト
1235	65	81	73	226	57	58	44	53	91	89	90	63	OK	63	82	72	ノックアウト
1236	86	94	90	57	60	32	31	41	80	82	81	45	OK	66	85	71	ノックアウト
1237	73	83	78	142	49	47	66	54	79	75	77	57	OK	66	78	70	ノックアウト
1238	78	86	81	122	45	30	36	37	87	95	91	62	TT	59	86	70	ノックアウト
1239	74	86	80	141	47	51	43	47	74	90	82	64	OK	63	81	70	ノックアウト
1240	63	81	72	193	67	45	67	60	68	81	74	58	OK	66	73	69	ノックアウト
1241	78	89	84	114	54	49	27	43	77	82	80	48	OK	63	82	69	ノックアウト
1242	73	81	77	176	54	58	26	46	87	82	85	65	OK	61	81	69	ノックアウト
1243	92	94	93	63	51	48	48	49	67	84	65	43	OK	71	79	69	ノックアウト
1244	65	87	76	136	50	51	54	52	77	82	80	43	OK	64	78	69	ノックアウト
1245	69	86	78	105	40	53	56	50	83	80	81	48	OK	64	79	69	ノックアウト
1246	66	81	74	215	55	42	41	46	84	90	87	60	OK	60	80	69	ノックアウト
1247	87	92	90	131	35	1	49	28	88	89	89	58	OK	59	89	69	ノックアウト
1248	82	91	87	131	47	46	15	36	82	79	80	40	OK	61	83	68	ノックアウト
1249	73	79	76	123	62	47	61	63	66	64	65	53	OK	70	71	68	ノックアウト
1250	88	92	90	54	55	38	34	42	70	72	71	49	OK	66	80	68	ノックアウト
1251	87	93	91	27	40	29	31	33	77	72	75	54	OK	65	86	68	ノックアウト
1252	75	89	82	110	49	50	49	49	76	72	74	44	OK	66	78	68	ノックアウト
1253	69	86	78	187	44	33	44	40	86	82	84	56	OK	59	81	67	ノックアウト

図 31D

【図３１Ｅ】

配列番号	MIT	CFD	オフターゲットサイト数	Azimuth	DeepSpCas9	CrispRScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト頻度	GnarHチーク	オンオフ	オフKS	全体	干渉予測
1254	61	77	69	227	51	43	59	51	80	84	82	52	OK	60	75	67	ノックアウト
1255	86	89	88	90	25	12	44	27	80	92	86	60	OK	57	87	67	ノックアウト
1256	89	95	92	76	55	50	27	44	58	70	64	51	OK	68	78	67	ノックアウト
1257	84	92	88	63	50	37	44	44	60	76	68	51	OK	66	78	67	ノックアウト
1258	90	97	94	37	42	20	40	34	69	76	73	50	TT	64	83	67	ノックアウト
1259	89	95	92	43	43	25	45	38	64	78	71	61	OK	65	82	67	ノックアウト
1260	80	91	86	115	47	31	42	40	75	70	72	46	OK	63	79	66	ノックアウト
1261	81	78	70	258	45	57	29	45	82	85	83	49	OK	57	76	66	ノックアウト
1262	74	88	81	101	57	37	37	44	73	75	74	52	OK	62	78	66	ノックアウト
1263	79	87	83	112	62	63	37	54	65	57	61	51	OK	68	72	66	ノックアウト
1264	54	75	65	351	43	37	58	46	85	68	87	56	OK	55	76	66	ノックアウト
1265	82	90	86	116	41	30	31	34	78	72	75	61	OK	60	80	65	ノックアウト
1266	81	92	87	128	34	20	77	44	69	60	64	53	OK	65	75	65	ノックアウト
1267	90	94	92	57	42	20	41	34	68	67	67	51	OK	63	80	65	ノックアウト
1268	96	98	98	33	33	13	42	29	67	70	69	60	OK	63	82	65	ノックアウト
1269	77	83	80	157	60	54	22	45	76	62	69	41	OK	63	75	65	ノックアウト
1270	80	91	86	95	48	45	27	40	57	80	69	65	OK	63	77	65	ノックアウト
1271	76	88	82	108	54	48	35	46	62	74	68	70	OK	64	75	65	ノックアウト
1421	89	92	91	88	33	12	50	32	73	72	73	42	TT	61	82	65	ノックアウト
1422	52	73	63	445	62	42	26	43	91	89	90	60	OK	53	76	65	ノックアウト
1423	94	97	96	34	29	4	26	21	79	80	79	48	TT	58	87	65	ノックアウト
1424	68	79	74	190	61	53	24	46	69	76	73	46	OK	60	73	64	ノックアウト
1425	72	79	76	222	57	13	33	34	83	81	82	48	OK	55	79	64	ノックアウト
1426	87	94	91	52	23	8	14	15	81	91	86	62	TT	53	88	64	ノックアウト
1427	67	76	72	250	56	24	41	40	74	85	80	48	OK	56	76	64	ノックアウト
1428	33	63	43	558	60	59	62	60	79	79	79	44	OK	54	64	63	ノックアウト
1429	79	90	85	107	53	32	6	30	71	75	73	49	OK	57	79	63	ノックアウト
1430	58	71	65	270	50	33	44	42	83	81	82	53	OK	53	73	63	ノックアウト
1431	50	68	59	337	59	31	44	45	83	85	84	52	OK	52	71	63	ノックアウト
1432	69	79	74	207	62	54	47	54	58	62	60	45	OK	64	67	63	ノックアウト
1433	60	81	71	225	45	26	37	36	81	83	82	52	OK	53	76	63	ノックアウト
1434	70	85	78	134	53	41	20	38	73	74	73	46	TT	58	75	63	ノックアウト
1435	72	87	80	170	46	19	24	30	74	83	79	58	OK	55	79	63	ノックアウト
1436	70	86	78	186	36	14	23	24	83	86	84	50	TT	51	81	62	ノックアウト
1437	73	85	79	163	40	22	18	27	84	79	82	43	GGC	53	80	62	ノックアウト
1438	77	88	83	109	44	26	14	28	68	81	74	54	OK	56	78	62	ノックアウト
1439	77	88	83	111	35	21	40	32	67	73	70	61	OK	57	76	61	ノックアウト
1440	64	81	73	173	60	49	45	51	55	62	58	51	OK	62	65	61	ノックアウト
1441	74	89	82	144	39	19	8	21	75	84	79	50	TT	51	80	61	ノックアウト
1442	74	87	81	136	44	19	27	30	66	71	69	43	OK	55	75	60	ノックアウト
1443	51	55	53	402	46	43	51	47	77	86	82	50	OK	50	67	60	ノックアウト
1444	30	58	46	573	60	66	31	69	68	55	62	50	OK	57	63	59	ノックアウト
1445	69	83	76	169	43	24	9	25	73	80	76	63	OK	51	76	59	ノックアウト
1446	38	76	58	271	45	28	21	31	81	85	83	56	OK	44	70	57	ノックアウト
1447	66	87	77	128	54	25	25	35	56	48	52	57	OK	56	64	54	ノックアウト
1448	60	78	69	218	44	24	41	36	59	57	58	47	OK	53	63	54	ノックアウト
1449	59	82	71	203	48	31	39	39	61	44	53	51	OK	55	62	54	ノックアウト
1450	50	67	59	350	57	9	10	25	81	78	79	44	OK	42	69	54	ノックアウト
1451	61	78	70	252	44	37	39	40	51	51	51	47	OK	55	60	53	ノックアウト
1452	34	49	42	754	52	34	31	26	76	68	72	55	OK	34	57	46	ノックアウト

図 31E

【図３１Ｆ】

配列番号	MIT	CFD	オフターゲット数	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	Gmモチーフ	オン-オフ	オフ-FS	全体	干渉予測
3453	66	81	74	185	67	42	37	49	76	76	76	45	OK	61	75	66	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
3454	57	77	67	275	54	58	33	48	78	82	80	50	OK	58	74	65	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
3455	57	74	66	282	64	60	54	59	65	61	63	48	OK	62	64	63	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
3456	43	78	61	547	51	62	13	42	76	87	81	65	OK	51	71	61	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
3457	63	82	73	203	28	35	48	37	57	57	57	46	TT	55	65	55	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
3458	60	76	68	267	62	29	30	40	42	49	45	61	OK	54	57	51	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
3459	94	98	96	21	64	69	46	60	87	85	86	51	OK	78	91	81	膜結合デコイ受容体
3460	90	93	92	80	65	56	44	55	82	83	83	66	OK	73	87	76	膜結合デコイ受容体
3461	83	92	88	100	67	50	52	56	80	88	84	51	OK	72	86	76	膜結合デコイ受容体
3462	86	91	89	87	72	71	48	64	85	90	88	61	OK	76	88	80	膜結合デコイ受容体
3463	84	91	88	119	64	50	45	53	80	79	79	48	OK	70	83	73	膜結合デコイ受容体
3464	92	97	95	50	52	63	45	53	79	87	83	59	OK	74	89	77	膜結合デコイ受容体
3465	84	94	89	71	63	61	50	58	81	79	80	48	OK	73	84	76	膜結合デコイ受容体
3466	86	92	89	76	75	68	56	66	77	74	75	44	OK	78	82	77	膜結合デコイ受容体
3467	82	89	86	109	60	72	38	57	79	66	73	56	OK	71	79	72	膜結合デコイ受容体
3468	91	95	93	50	39	31	22	31	88	90	89	65	OK	62	91	71	膜結合デコイ受容体
3469	85	94	90	71	33	30	46	36	78	92	85	65	TT	63	87	70	膜結合デコイ受容体
3470	81	90	86	120	47	16	38	34	80	90	85	60	OK	60	85	68	膜結合デコイ受容体
3471	83	88	86	166	60	27	26	38	79	82	81	55	OK	62	83	68	膜結合デコイ受容体
3472	75	83	79	175	58	25	15	33	85	88	87	56	GGC	56	83	66	膜結合デコイ受容体
3473	60	73	67	285	67	40	18	42	89	91	90	64	OK	54	78	66	膜結合デコイ受容体
3474	72	85	79	160	32	3	37	24	86	90	88	59	TT	51	83	63	膜結合デコイ受容体
3475	83	87	85	100	25	9	19	18	84	89	87	57	TT	51	86	63	膜結合デコイ受容体
3476	68	73	71	233	45	16	38	33	83	76	80	48	OK	52	75	61	膜結合デコイ受容体
3477	81	88	85	91	54	20	28	34	61	57	59	50	OK	59	72	59	膜結合デコイ受容体
3478	56	82	69	294	32	5	31	23	75	88	81	60	TT	46	75	58	膜結合デコイ受容体
3479	50	73	62	346	31	8	42	27	83	89	86	57	OK	44	74	58	膜結合デコイ受容体
3480	73	86	80	165	15	3	18	12	78	83	81	52	OK	46	80	57	膜結合デコイ受容体
3481	90	95	93	80	64	63	34	54	79	72	75	58	OK	73	84	74	膜結合型又は可溶性デコイ受容体
3482	92	95	94	43	50	36	5	30	85	91	88	66	OK	62	81	71	膜結合型又は可溶性デコイ受容体
3483	83	93	88	98	59	43	23	42	67	65	66	50	OK	65	77	65	膜結合型又は可溶性デコイ受容体
3484	92	93	93	67	26	5	22	18	72	82	77	60	TT	55	85	62	膜結合型又は可溶性デコイ受容体
3485	72	82	77	154	47	38	13	33	75	73	74	45	OK	55	75	61	膜結合型又は可溶性デコイ受容体
3486	78	88	83	114	75	78	42	65	85	91	88	65	OK	74	86	79	可溶性デコイ受容体
3487	75	89	82	120	37	28	21	29	81	90	85	55	OK	55	84	65	可溶性デコイ受容体
3488	41	87	64	149	65	60	45	57	71	81	76	51	OK	60	70	65	可溶性デコイ受容体
3489	38	73	56	290	60	43	40	48	82	78	80	57	OK	52	68	61	可溶性デコイ受容体
3490	66	82	74	189	36	35	41	37	60	67	63	51	TT	56	69	58	可溶性デコイ受容体

図 31F

【図３２Ａ】

配列番号	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	オフ	オン	フレームシフト	全体	干渉予測
1272	5	-	30,467,004	30,467,023	ACGGUUGGUUUGACACUGGG	88	72	85	82	ノックアウト
1273	4	+	30,464,029	30,464,048	ACUGGGGACUAGAUACCAUG	89	66	89	81	ノックアウト
1274	6	+	30,479,986	30,480,005	CCGGACUCUGACUGUAAAGG	92	68	76	79	ノックアウト
1275	4	+	30,464,013	30,464,032	CCAGAACGCUGCGAUGACUG	88	61	83	78	ノックアウト
1276	5	-	30,467,007	30,467,026	GUGACGGUUCGUUUGACACU	91	59	84	78	ノックアウト
1277	8	-	30,484,739	30,484,758	AUUAACAGUUACGUCCAGAG	90	58	82	77	ノックアウト
1278	4	-	30,464,293	30,464,312	GUCAGGCUACCUUAACAUGC	93	46	89	76	ノックアウト
1279	5	-	30,467,008	30,467,027	AGUGACGGUUGGUUUGACAC	93	55	81	76	ノックアウト
1280	6	+	30,479,842	30,479,861	CUAGGGUUGUCGUAAAAUAG	95	46	86	76	ノックアウト
1281	8	+	30,484,742	30,484,761	UGGACGUAACUGUUAAUGAA	84	54	89	75	ノックアウト
1282	3	+	30,428,093	30,428,112	UCAUGCCUCAGGUAAGUGAA	81	53	90	74	ノックアウト
1283	4	+	30,464,259	30,464,278	CCUACCCUCCUCAAUGACAC	88	57	78	74	ノックアウト
1284	5	-	30,466,858	30,466,877	UGCAACUUUGCUGCAAUACG	91	48	84	74	ノックアウト
1285	6	+	30,479,983	30,480,002	CAGCCGGACUCUGACUGUAA	92	51	79	74	ノックアウト
1286	8	+	30,484,696	30,484,715	GAGAUUUGGUGGACCAUUGA	88	41	92	74	ノックアウト
1287	4	+	30,464,156	30,464,175	GAUCUGGUAUUGGACUAGGC	90	46	84	73	ノックアウト
1288	4	-	30,464,266	30,464,285	GUUGCCCGUGUCAUUGAGGA	84	59	76	73	ノックアウト
1289	4	-	30,464,267	30,464,286	AGUUGCCCGUGUCAUUGAGG	90	52	78	73	ノックアウト
1290	4	-	30,464,270	30,464,289	UAUAGUUGCCCGUGUCAUUG	90	50	79	73	ノックアウト
1291	5	+	30,467,015	30,467,034	ACCAACCGUCACUUGGUAUA	93	36	90	73	ノックアウト
1292	5	-	30,467,019	30,467,038	ACCAUAUACCAAGUGACGGU	94	55	69	73	ノックアウト
1293	5	-	30,467,023	30,467,042	GCUUACCAUAUACCAAGUGA	75	60	84	73	ノックアウト
1294	6	-	30,479,976	30,479,995	CAGAGUCCGGCUGAGAUGGA	71	65	83	73	ノックアウト
1295	8	+	30,484,685	30,484,704	ACUCUCGCAAUGAGAUUUGG	86	46	85	73	ノックアウト
1296	8	+	30,484,722	30,484,741	AAAGCCAGAUGACACCACUC	86	52	81	73	ノックアウト
1297	4	-	30,464,079	30,464,098	AGUGGGCACUUGAUGCGAGC	92	35	90	72	ノックアウト
1298	4	+	30,464,162	30,464,181	GUAUUGGACUAGGCAGGACC	86	57	72	72	ノックアウト
1299	4	+	30,464,281	30,464,300	GCAACUAUACCUGCAUGUUA	90	42	83	72	ノックアウト
1300	3	+	30,428,082	30,428,101	AUCCUGCAAAGUCAUGCCUC	78	54	82	71	ノックアウト
1301	4	-	30,464,213	30,464,232	UACUAAUGCGGUUCUCAGGG	88	52	75	71	ノックアウト

図 32A

【図３２Ｂ】

配列番号	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	オフ	オン	フレームシフト	全体	干渉予測
1302	10	+	30,500,105	30,500,124	GAUAGCUCCAAGAUACACAG	85	68	88	80	可溶性デコイ受容体
1303	9	+	30,487,166	30,487,185	UCAUGCUAGAAAUGCCAAAG	80	65	84	77	可溶性デコイ受容体
1304	10	-	30,500,152	30,500,171	GAUCACCACUAGCAGGACUG	82	60	88	77	可溶性デコイ受容体
1305	10	+	30,500,118	30,500,137	UACACAGUGGAACUGGCAUG	70	58	89	72	可溶性デコイ受容体
1306	9	+	30,487,187	30,487,206	GGAGGUUGACAAACCAGCCA	79	50	82	70	可溶性デコイ受容体
1307	10	-	30,500,103	30,500,122	GUGUAUCUUGGAGGUAUCAC	87	52	70	70	可溶性デコイ受容体
1308	9	+	30,487,169	30,487,188	UGCUAGAAAUGCCAAAGGGG	75	61	72	69	可溶性デコイ受容体
1309	9	-	30,487,183	30,487,202	UGGUUUGUCAACCUCCCCUU	83	50	71	68	可溶性デコイ受容体
1310	10	-	30,500,115	30,500,134	GCCAGUUCCACUGUGUAUCU	86	35	85	68	可溶性デコイ受容体
1311	10	-	30,500,159	30,500,178	CAAUGAGGAUCACCACUAGC	90	41	70	67	可溶性デコイ受容体
1312	10	-	30,500,174	30,500,193	AGACAUGGUAAAUGACAAUG	70	59	69	66	可溶性デコイ受容体
1313	10	+	30,500,144	30,500,163	UGGAGCCACAGUCCUGCUAG	80	54	57	64	可溶性デコイ受容体
1314	9	+	30,487,081	30,487,100	AGACUCUAACAGAAGAUGAA	61	48	80	63	可溶性デコイ受容体
1315	9	+	30,487,200	30,487,219	CCAGCCAAGGUGAAACAGAA	65	46	79	63	可溶性デコイ受容体
1316	9	+	30,487,164	30,487,183	UGUCAUGCUAGAAAUGCCAA	63	42	77	61	可溶性デコイ受容体
1317	9	-	30,487,207	30,487,226	AUUACCUUUCUGUUUCACCU	65	38	81	61	可溶性デコイ受容体
1318	9	+	30,487,165	30,487,184	GUCAUGCUAGAAAUGCCAAA	51	43	82	59	可溶性デコイ受容体
1319	10	+	30,500,111	30,500,130	UCCAAGAUACACAGUGGAAC	77	32	67	59	可溶性デコイ受容体
1320	9	-	30,487,203	30,487,222	CCUUUCUGUUUCACCUUGGC	63	24	83	57	可溶性デコイ受容体
1321	9	+	30,487,121	30,487,140	CAUCAAGAAAGUUACUGCUG	65	51	48	55	可溶性デコイ受容体
1322	10	+	30,500,124	30,500,143	GUGGAACUGGCAUGUGGUUU	12	43	65	40	可溶性デコイ受容体

図 32B

【図３２Ｃ】

配列番号	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	オフ	オン	フレームシフト	全体	干渉予測
1323	11	-	30,501,651	30,501,670	CAUUCUCCAAAACUCCACGG	86	64	87	79	膜結合デコイ受容体
1324	11	+	30,501,695	30,501,714	UUGACCGAGACAGUCUACCU	93	53	83	77	膜結合デコイ受容体
1325	11	+	30,501,697	30,501,716	GACCGAGACAGUCUACCUGG	86	66	79	77	膜結合デコイ受容体
1326	11	+	30,501,696	30,501,715	UGACCGAGACAGUCUACCUG	88	58	82	76	膜結合デコイ受容体
1327	11	+	30,501,634	30,501,653	UUUGUAUUACUGACCCUCCG	90	51	83	74	膜結合デコイ受容体
1328	11	-	30,501,650	30,501,669	AUUCUCCAAAACUCCACGGA	85	56	82	74	膜結合デコイ受容体
1329	10	+	30,500,180	30,500,199	CAUUUACCAUGUCUACUGGC	89	35	90	72	膜結合デコイ受容体
1330	11	+	30,501,593	30,501,612	AUAUUUAUGUAUCCUAUGCA	82	46	87	72	膜結合デコイ受容体
1331	11	-	30,501,702	30,501,721	UUCCCCCAGGUAGACUGUCU	83	46	86	72	膜結合デコイ受容体
1332	11	+	30,501,694	30,501,713	UUUGACCGAGACAGUCUACC	92	31	88	71	膜結合デコイ受容体
1333	11	-	30,501,715	30,501,734	CUGAAACACCUACUUCCCCC	82	57	71	70	膜結合デコイ受容体
1334	11	+	30,501,642	30,501,661	ACUGACCCUCCGUGGAGUUU	90	33	86	69	膜結合デコイ受容体
1335	10	+	30,500,200	30,500,219	UGGAGAUGGUCCUAUUUUAC	88	28	87	68	膜結合デコイ受容体
1336	10	+	30,500,201	30,500,220	GGAGAUGGUCCUAUUUUACC	87	37	82	68	膜結合デコイ受容体
1337	10	-	30,500,222	30,500,241	CAUCUGUUCCAAAAUGAGCC	79	33	86	66	膜結合デコイ受容体
1338	11	+	30,501,564	30,501,583	GUUCCUUUUGCUAGAUGGGA	76	42	79	66	膜結合デコイ受容体
1339	10	-	30,500,189	30,500,208	CCAUCUCCAGCCAGUAGACA	79	44	71	65	膜結合デコイ受容体
1340	10	-	30,500,213	30,500,232	CAAAAUGAGCCCGGUAAAAU	90	22	84	65	膜結合デコイ受容体
1341	10	+	30,500,211	30,500,230	CUAUUUUACCGGGCUCAUUU	85	17	87	63	膜結合デコイ受容体
1342	11	-	30,501,654	30,501,673	AUUCAUUCUCCAAAACUCCA	58	42	80	63	膜結合デコイ受容体
1343	11	-	30,501,608	30,501,627	UUCUUCAGCAUUCCUUGCAU	68	41	70	60	膜結合デコイ受容体
1344	10	-	30,500,248	30,500,267	CUUCCAUUACUCACCUAAAA	81	16	81	59	膜結合デコイ受容体
1345	10	+	30,500,176	30,500,195	UUGUCAUUUACCAUGUCUAC	71	30	70	57	膜結合デコイ受容体
1346	10	+	30,500,166	30,500,205	CCAUGUCUACUGGCUGGAGA	66	43	59	57	膜結合デコイ受容体
1347	10	+	30,500,232	30,500,251	GGAACAGAUGAAACCAUUUU	68	23	81	57	膜結合デコイ受容体
1348	11	+	30,501,656	30,501,674	GGAGUUUUGGAGAAUGAAUU	57	27	86	57	膜結合デコイ受容体

図 32C

【図３３Ａ】

配列番号	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	オフ	オン	フレームシフト	全体	干渉予測
1349	7	+	79,687,223	79,687,242	UCAUUGGGUGAGUAGAUCUG	83	72	93	83	ノックアウト
1350	5	+	79,703,302	79,703,321	AUGCACUGGGAGUUUCAUGG	79	69	92	80	ノックアウト
1351	5	+	79,703,215	79,703,234	AGUGAUGGUUGGUUUGACAC	91	60	81	78	ノックアウト
1352	5	+	79,703,219	79,703,238	AUGGUUGGUUUGACACUGGA	80	64	87	77	ノックアウト
1353	8	-	79,685,121	79,685,140	CCUGAAGGAUGCCCGCAAUG	93	60	78	77	ノックアウト
1354	6	+	79,689,758	79,689,777	CAGAGUCCUAGUGAGAUGGA	74	66	86	76	ノックアウト
1355	7	-	79,687,199	79,687,218	GUAGUCUACGAGAAAGAACC	83	60	85	76	ノックアウト
1356	8	-	79,685,113	79,685,132	AUGCCCGCAAUGAGGUUUGG	88	49	92	76	ノックアウト
1357	5	+	79,703,365	79,703,384	UGCAACUUUGCUGCAAUACG	93	48	84	75	ノックアウト
1358	7	+	79,687,226	79,687,245	UUGGGUGAGUAGAUCUGAGG	71	71	83	75	ノックアウト
1359	8	+	79,685,106	79,685,125	UGGUCCACCAAACCUCAUUG	92	54	80	75	ノックアウト
1360	8	-	79,685,102	79,685,121	GAGGUUUGGUGGGACCAUUGA	88	45	92	75	ノックアウト
1361	5	+	79,703,200	79,703,219	GCUUACCAUAUACCAAGUGA	86	54	82	74	ノックアウト
1362	8	-	79,685,116	79,685,135	AGGAUGCCCGCAAUGAGGUU	93	51	79	74	ノックアウト
1363	8	+	79,685,107	79,685,126	GGUCCACCAAACCUCAUUGC	95	49	78	74	ノックアウト
1364	8	-	79,685,056	79,685,075	UUGAUGUAACUGUCAAUGAA	80	48	91	73	ノックアウト
1365	5	-	79,703,208	79,703,227	ACCAACCAUCACUUGGUAUA	92	33	91	72	ノックアウト
1366	8	+	79,685,142	79,685,161	AAGUAAAAUAGACUGUACAA	69	64	84	72	ノックアウト
1367	5	+	79,703,269	79,703,308	CUAUAUAUAGUCUAUGCACU	86	43	85	71	ノックアウト
1368	5	+	79,703,204	79,703,223	ACCAUAUACCAAGUGAUGGU	84	53	76	71	ノックアウト
1369	6	-	79,689,767	79,689,786	GGCGUACCUUCCAUCUCACU	88	41	82	70	ノックアウト
1370	9	-	79,682,295	79,682,314	AGAAGAUGAAACGAGAACUC	74	55	82	70	ノックアウト
1371	5	+	79,703,299	79,703,318	UCUAUGCACUGGGAGUUUCA	83	33	92	69	ノックアウト
1372	5	+	79,703,288	79,703,307	UCUAUAUAUAGUCUAUGCAC	83	43	81	69	ノックアウト
1373	6	-	79,689,825	79,689,844	AUAGCCUUGGUUUCAAACAA	77	49	81	69	ノックアウト
1374	6	+	79,689,818	79,689,837	AUCUCCAUUGUUUGAAACCA	75	44	87	69	ノックアウト
1375	6	-	79,689,788	79,689,807	UUGUUACAUAUCCAGAAAAC	69	51	88	69	ノックアウト
1376	6	+	79,689,754	79,689,773	CAGUCAGAGUCCUAGUGAGA	74	54	80	69	ノックアウト
1377	6	-	79,689,748	79,689,767	UAGGACUCUGACUGUGAAGG	72	71	65	69	ノックアウト
1378	4	+	79,707,885	79,707,904	AUCAGGCUACCUUAACAUGC	89	44	90	68	ノックアウト

図 33A

【図３３Ｂ】

配列番号	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	オフ	オン	フレームシフト	全体	干渉予測
1379	10	-	79,673,450	79,673,469	GAUAGCUCCAAGAUACACAG	86	65	88	80	可溶性デコイ受容体
1380	10	+	79,673,403	79,673,422	GAUCACUACCAGCAGCACUG	76	62	92	77	可溶性デコイ受容体
1381	9	-	79,682,220	79,682,239	UCAUGCUAGAAAUGCCAAAG	74	65	84	74	可溶性デコイ受容体
1382	10	-	79,673,437	79,673,456	UACACAGUGGAAUUAGCAUG	80	57	76	71	可溶性デコイ受容体
1383	10	+	79,673,381	79,673,400	AAACAUGGUAAACAACAAUG	68	59	83	70	可溶性デコイ受容体
1384	9	+	79,682,203	79,682,222	UGGUUUGUCAACCUCCCCUU	86	50	71	69	可溶性デコイ受容体
1385	9	-	79,682,199	79,682,218	GGAGGUUGACAAACCAGCCA	76	50	82	69	可溶性デコイ受容体
1386	9	-	79,682,217	79,682,236	UGCUAGAAAUGCCAAAGGGG	72	61	72	68	可溶性デコイ受容体
1387	9	-	79,682,221	79,682,240	GUCAUGCUAGAAAUGCCAAA	69	43	82	65	可溶性デコイ受容体
1388	10	+	79,673,440	79,673,459	GCUAAUUCCACUGUGUAUCU	81	29	85	65	可溶性デコイ受容体
1389	9	-	79,682,222	79,682,241	UGUCAUGCUAGAAAUGCCAA	72	42	77	64	可溶性デコイ受容体
1390	9	-	79,682,186	79,682,205	CCAGCCAAGGUGAAACAGAA	68	46	79	64	可溶性デコイ受容体
1391	9	+	79,682,179	79,682,198	AUAACCUUUCUGUUUCACCU	65	38	82	61	可溶性デコイ受容体
1392	10	-	79,673,431	79,673,450	GUGGAAUUAGCAUGUGGUUU	79	37	64	60	可溶性デコイ受容体
1393	9	+	79,682,183	79,682,202	CCUUUCUGUUUCACCUUGGC	67	24	83	58	可溶性デコイ受容体
1394	9	-	79,682,160	79,682,199	AAGGUGAAACAGAAAGGUAA	46	55	69	57	可溶性デコイ受容体
1395	9	-	79,682,265	79,682,284	CAUCAAAAAAGUUACUGCUG	67	44	47	53	可溶性デコイ受容体
1396	10	-	79,673,414	79,673,433	UUUUGGAGCCACAGUGCUGC	72	33	54	53	可溶性デコイ受容体

図 33B

【図３３Ｃ】

配列番号	エクソン	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	オフ	オン	フレームシフト	全体	干渉予測
1397	11	+	79,671,659	79,671,678	CAUUCUCCAAAACUCCACGG	86	64	88	79	膜結合デコイ受容体
1398	11	+	79,671,660	79,671,679	AUUCUCCAAAACUCCACGGA	87	58	84	76	膜結合デコイ受容体
1399	11	-	79,671,676	79,671,695	UUUGUGUUACUGACCCUCCG	86	55	83	75	膜結合デコイ受容体
1400	11	-	79,671,615	79,671,634	UUGACCGUGACAGUCUGCCU	88	49	84	74	膜結合デコイ受容体
1401	11	-	79,671,707	79,671,726	AUCUUACGCAAGGAAUGCUG	83	58	78	73	膜結合デコイ受容体
1402	11	-	79,671,614	79,671,633	UGACCGUGACAGUCUGCCUG	79	55	86	73	膜結合デコイ受容体
1403	11	-	79,671,613	79,671,632	GACCGUGACAGUCUGCCUGG	76	64	78	73	膜結合デコイ受容体
1404	11	+	79,671,595	79,671,614	GUGAGAUACCUACUUCCCCC	87	63	70	73	膜結合デコイ受容体
1405	11	-	79,671,668	79,671,687	ACUGACCCUCCGUGGAGUUU	89	36	85	70	膜結合デコイ受容体
1406	11	+	79,671,608	79,671,627	UUCCCCCAGGCAGACUGUCA	75	53	80	70	膜結合デコイ受容体
1407	10	-	79,673,375	79,673,394	UGUUUACCAUGUUUACUGGC	85	30	89	68	膜結合デコイ受容体
1408	10	+	79,673,366	79,673,385	CCAUCUCCAGCCAGUAAACA	83	41	80	68	膜結合デコイ受容体
1409	11	-	79,671,717	79,671,736	AUAUUUAUGUAUCUUAGGCA	86	36	81	68	膜結合デコイ受容体
1410	11	-	79,671,616	79,671,635	UUUGACCGUGACAGUCUGCC	89	29	88	68	膜結合デコイ受容体
1411	10	+	79,673,333	79,673,352	CAUCUGUUCCAAAAUGAGCC	81	33	87	67	膜結合デコイ受容体
1412	10	-	79,673,354	79,673,373	GGAGAUGGUCUUAUUUUACC	80	34	85	66	膜結合デコイ受容体
1413	11	+	79,671,656	79,671,675	AUUCAUUCUCCAAAACUCCA	64	42	90	65	膜結合デコイ受容体
1414	10	-	79,673,355	79,673,374	UGGAGAUGGUCUUAUUUUAC	77	24	88	63	膜結合デコイ受容体
1415	10	-	79,673,344	79,673,363	UUAUUUUACCGGGCUCAUUU	85	18	87	63	膜結合デコイ受容体
1416	11	+	79,671,740	79,671,759	ACUCUUUCCCAUCUGGCAAA	61	41	87	63	膜結合デコイ受容体
1417	11	+	79,671,733	79,671,752	AUAUCAUACUCUUUCCCAUC	83	30	72	62	膜結合デコイ受容体
1418	10	+	79,673,307	79,673,326	CGUUGAUUACUCACCUAAAA	87	13	80	60	膜結合デコイ受容体
1419	10	-	79,673,379	79,673,398	UUGUUGUUUACCAUGUUUAC	76	18	82	59	膜結合デコイ受容体
1420	10	-	79,673,323	79,673,342	GGAAGAGAUGAAACCAUUUU	72	23	81	59	膜結合デコイ受容体
1421	11	-	79,671,750	79,671,769	CUUUCUUCCUUUUGCCAGAU	59	27	88	58	膜結合デコイ受容体
1422	11	-	79,671,655	79,671,674	GGAGUUUUGGAGAAUGAAUU	62	27	86	58	膜結合デコイ受容体
1423	10	-	79,673,369	79,673,388	CCAUGUUUACUGGCUGGAGA	73	33	81	56	膜結合デコイ受容体
1424	11	-	79,671,751	79,671,770	UCUUUCUUCCUUUUGCCAGA	47	19	87	51	膜結合デコイ受容体

図 33C

【図３４Ａ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
1425	99128997	2	240	15.9	+	99128981	99129000	UUGACUUAAUUCCUCGAGAU	35	AGG
1426	99128944	2	187	12.4	-	99128942	99128961	GUUGUGUAUAACUUUGUCUG	35	TGG
1427	99128997	2	240	15.9	-	99128995	99129014	CAUACAAACGGCCUAUCUCG	50	AGG
1428	99105232	1	27	1.8	+	99105216	99105235	CGGUCGCUGCUCCGCGUCCC	80	CGG
1429	99129030	2	273	18.1	+	99129014	99129033	GUGCACCCUCUUCAAAAACU	45	GGG
1430	99105254	1	49	3.2	+	99105238	99105257	GCUGCUCCUCCUCGUGCUGG	70	CGG
1431	99128907	2	150	9.9	+	99128891	99128910	AUUUUACUUGUGUGACAGAU	30	GGG
1432	99105252	1	47	3.1	-	99105250	99105269	CCGCCGCCGCCGCCAGCACG	90	AGG
1433	99105249	1	44	2.9	-	99105247	99105266	CCGCCGCCGCCAGCACGAGG	85	AGG
1434	99105257	1	52	3.4	+	99105241	99105260	GCUCCUCCUCGUGCUGGCGG	75	CGG
1435	99105238	1	33	2.2	-	99105236	99105255	AGCACGAGGAGGAGCAGCCG	70	GGG
1436	99129009	2	252	16.7	-	99129007	99129026	GAAGAGGGUGGACAUACAAA	45	CGG
1437	99128879	2	122	8.1	-	99128877	99128896	UAAAAUUGUCUUUUGUACAG	25	AGG
1438	99129061	2	304	20.1	+	99129045	99129064	UACAACAUAUUGCUGCAAUC	35	AGG
1439	99128876	2	119	7.9	-	99128874	99128893	AAUUGUCUUUUGUACAGAGG	35	TGG
1440	99128906	2	149	9.9	+	99128890	99128909	AAUUUUACUUGUGUGACAGA	30	TGG
1441	99105290	1	85	5.6	+	99105274	99105293	GGCGGCGGCGCUCGCUCCCGG	90	GGG
1442	99105232	1	27	1.8	-	99105230	99105249	AGGAGGAGCAGCCGGGGACG	75	CGG
1443	99105288	1	83	5.5	+	99105272	99105291	GCGGCGGCGGCGCUGCUCCC	90	GGG
1444	99105289	1	84	5.6	+	99105273	99105292	CGGCGGCGGCGCUGCUCCCG	90	GGG
1445	99129029	2	272	18	+	99129013	99129032	UGUGCACCCUCUUCAAAAAC	45	TGG
1446	99105239	1	34	2.2	-	99105237	99105256	CAGCACGAGGAGGAGCAGCC	70	GGG
1447	99129024	2	267	17.7	-	99129022	99129041	ACAGACCCAGUUUUUGAAGA	40	GGG
1448	99129025	2	268	17.7	-	99129023	99129042	CACAGACCCAGUUUUUGAAG	45	AGG
1449	99105251	1	46	3	+	99105235	99105254	CCGGCUGCUCCUCCUCGUGC	75	TGG
1450	99105296	1	91	6	+	99105280	99105299	GGCGCUGCUCCCGGGGGCGA	85	CGG
1451	99105260	1	55	3.6	+	99105244	99105263	CCUCCUCGUGCUGGCGGCGG	80	CGG
1452	99105240	1	35	2.3	-	99105238	99105257	CCAGCACGAGGAGGAGCAGC	70	CGG
1453	99105287	1	82	5.4	+	99105271	99105290	GGCGGCGGCGGCGCUGCUCC	90	CGG
1454	99105263	1	58	3.8	+	99105247	99105266	CCUCGUGCUGGCGGCGGCGG	85	CGG
1455	99132620	3	455	30.1	-	99132618	99132637	CUCGAUGGUGAAUGACAGUG	50	CGG
1456	99132659	3	494	32.7	-	99132657	99132676	UAAAAGGGCGAUCUAAUGAA	35	GGG
1457	99132660	3	495	32.7	-	99132658	99132677	AUAAAAGGGCGAUCUAAUGA	35	AGG
1458	99132722	3	557	36.8	+	99132706	99132725	AUUUAUGAUAUGACAACGUC	30	AGG
1459	99137938	4	654	43.3	+	99137922	99137941	AAGGUCGAUUUGGAGAAGUU	40	TGG
1460	99137993	4	709	46.9	-	99137991	99138010	CCACGAACGUUCUUCUCUAG	50	AGG
1461	99138004	4	720	47.6	+	99137988	99138007	CCUCUAGAGAAGAACGUUCG	50	TGG
1462	99138014	4	730	48.3	+	99137998	99138017	AGAACGUUCGUGGUUCCGUG	55	AGG
1463	99138066	4	782	51.7	-	99138064	99138083	UGUCUGCUGCUAUAAAUCCC	45	AGG
1464	99142559	5	829	54.8	+	99142543	99142562	UACUUGGACUCAGCUCUGGU	50	TGG
1465	99142581	5	851	56.3	+	99142565	99142584	GUGUCAGAUUAUCAUGAGCA	40	TGG
1466	99142659	5	929	61.4	+	99142643	99142662	CUUGCUCUGUCCACGGCGAG	65	CGG
1467	99144815	6	1057	69.9	+	99144799	99144818	CUGUAUUGCAGACUUAGGAC	45	TGG
1468	99144872	6	1114	73.7	+	99144856	99144875	UAUUGCUCCAAACCACAGAG	45	TGG
1469	99144873	6	1115	73.7	+	99144857	99144876	AUUGCUCCAAACCACAGAGU	45	GGG
1470	99146498	7	1144	75.7	-	99146496	99146515	GGAAUCAUCGAGAACUUCAG	45	GGG
1471	99146561	7	1207	79.8	+	99146545	99146564	ACGUGCUGACAUCUAUGCAA	45	TGG
1472	99146601	7	1247	82.5	+	99146585	99146604	AUUGCUCGACGAUGUUCCAU	45	TGG
1473	99146604	7	1250	82.7	+	99146588	99146607	GCUCGACGAUGUUCCAUUGG	55	TGG
1474	99149233	9	1440	95.2	+	99149217	99149236	GGUAUGCCAAUGGAGCAGCU	55	AGG

図 34A

【図３４Ｂ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
1475	99149248	9	1455	96.2	+	99149232	99149251	CAGCUAGGCUUACAGCAUUG	50	CGG
1476	99146562	7	1208	79.9	+	99146546	99146565	CGUGCUGACAUCUAUGCAAU	45	GGG
1477	99142652	5	922	61	+	99142636	99142655	GAUAAAACUUGCUCUGUCCA	40	CGG
1478	99132635	3	470	31.1	-	99132633	99132652	CCUCUUCAUUUGGCACUCGA	50	TGG
1479	99144854	6	1096	72.5	-	99144852	99144871	GUGGUUUGGAGCAAUAUCAA	40	TGG
1480	99132646	3	481	31.8	+	99132630	99132649	CCAUCGAGUGCCAAAUGAAG	50	AGG
1481	99142658	5	928	61.4	-	99142656	99142675	AUGGGCAAGACCGCUCGCCG	70	TGG
1482	99142626	5	896	59.3	+	99142610	99142629	AGAUACACAGUUACUGUGGA	40	AGG
1483	99142698	5	968	64	+	99142682	99142701	AUGGAGAUUGUUGGUACCCA	45	AGG
1484	99147745	8	1347	89.1	+	99147729	99147748	UUGUUUGUGAACAGAAGUUA	30	AGG
1485	99144845	6	1087	71.9	-	99144843	99144862	AGCAAUAUCAAUGGUAUCUG	35	TGG
1486	99132614	3	449	29.7	-	99132612	99132631	GGUGAAUGACAGUGCGGUUG	55	TGG
1487	99144810	6	1052	69.6	+	99144794	99144813	ACUUGCUGUAUUGCAGACUU	40	AGG
1488	99137943	4	659	43.6	+	99137927	99137946	CGAUUUGGAGAAGUUUGGAG	45	AGG
1489	99137913	4	629	41.6	+	99137897	99137916	AUUGGUUACAAGAAAGCAU	30	TGG
1490	99142679	5	949	62.8	+	99142663	99142682	CGGUCUUGCCCAUCUUCACA	55	TGG
1491	99138060	4	776	51.3	+	99138044	99138063	UUACGUCAUGAAAACAUCCU	35	GGG
1492	99144742	6	984	65.1	-	99144740	99144759	AAAUCUCUAUGAGCAAUGGC	40	TGG
1493	99149223	9	1430	94.6	+	99149207	99149226	AGAGAAUGUUGGUAUGCCAA	40	TGG
1494	99132679	3	514	34	+	99132663	99132682	AGAUCGCCCUUUAUUUCAG	40	AGG
1495	99147766	8	1368	90.5	+	99147750	99147769	GGCCAAAUAUCCCAAACAGA	45	TGG
1496	99137953	4	669	44.2	+	99137937	99137956	AAGUUUGGAGAGGAAAGUGG	45	CGG
1497	99147675	8	1277	84.5	-	99147673	99147692	CAAGAUCAUAAUAAGGCAGU	35	TGG
1498	99144883	6	1125	74.4	+	99144867	99144886	ACCACAGAGUGGGAACAAAA	45	AGG
1499	99142689	5	959	63.4	+	99142673	99142692	CAUCUUCACAUGGAGAUUGU	40	TGG
1500	99146499	7	1145	75.7	-	99146497	99146516	UGGAAUCAUCGAGAACUUCA	40	GGG
1501	99138059	4	775	51.3	+	99138043	99138062	GUUACGUCAUGAAAACAUCC	40	TGG
1502	99144746	6	988	65.3	-	99144744	99144763	UUUCAAAUCUCUAUGAGCAA	30	TGG
1503	99149212	9	1419	93.8	+	99149196	99149215	CUAAAAUUAUGAGAGAAUGU	25	TGG
1504	99137869	4	585	38.7	-	99137867	99137886	AUUGUUCUCUGAACAAGCAA	35	TGG
1505	99142622	5	892	59	+	99142606	99142625	AAACAGAUACACAGUUACUG	35	TGG
1506	99137954	4	670	44.3	+	99137938	99137957	AGUUUGGAGAGGAAAGUGGC	50	GGG
1507	99147765	8	1367	90.4	-	99147763	99147782	CACAGCUCUGCCAUCUGUUU	50	GGG
1508	99146543	7	1189	78.6	-	99146541	99146560	AUAGAUGUCAGCACGUUUGA	40	AGG
1509	99137955	4	671	44.4	+	99137939	99137958	GUUUGGAGAGGAAAGUGGCG	55	GGG
1510	99147700	8	1302	86.1	-	99147698	99147717	UCUUCAACUGAUGGGUCAGA	45	AGG
1511	99132645	3	480	31.7	-	99132643	99132662	AAUGAAGGGUCCUCUUCAUU	40	TGG
1512	99132674	3	509	33.7	-	99132672	99132691	UAGUACCCUCUGAAAUAAAA	30	GGG
1513	99132680	3	515	34.1	+	99132664	99132683	GAUCGCCCUUUUAUUUCAGA	40	GGG
1514	99147692	8	1284	84.9	-	99147690	99147699	GAAGGUACAAGAUCAUAAUA	30	AGG
1515	99138084	4	800	52.9	+	99138068	99138087	UUUAUAGCAGCAGACAAUAA	30	AGG
1516	99138018	4	734	48.5	-	99138016	99138035	UUUGAUAAAUCUCUGCCUCA	35	CGG
1517	99146576	7	1222	80.8	+	99146560	99146579	UGCAAUGGGCUUAGUAUUCU	40	GGG
1518	99149186	9	1393	92.1	-	99149184	99149203	AAUUUUAGCCAUUACUCUCA	30	AGG
1519	99132675	3	510	33.7	-	99132673	99132692	GUAGUACCCUCUGAAAUAAA	35	AGG
1520	99147786	8	1388	90.5	-	99147764	99147783	UCACAGCUCUGCCAUCUGUU	50	TGG
1521	99142595	5	865	57.2	-	99142593	99142612	UCUGUUUAAGUAAUCAAAAA	20	GGG
1522	99137919	4	635	42	+	99137903	99137922	UUACAAGAAAGCAUUGGCAA	35	AGG
1523	99146500	7	1146	75.8	-	99146498	99146517	AUGAAUCAUCGAGAACUUC	40	AGG
1524	99144868	6	1110	73.4	-	99144866	99144885	UUUGUUCCCACUCUGUGGUU	45	TGG

図 34B

【図３４Ｃ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
1525	99137928	4	644	42.6	+	99137912	99137931	AGCAUUGGCAAAGGUCGAUU	45	TGG
1526	99132728	3	563	37.2	+	99132712	99132731	GAUAUGACAACGUCAGGUUC	45	TGG
1527	99146575	7	1221	80.8	+	99146559	99146578	AUGCAAUGGGCUUAGUAUUC	40	TGG
1528	99147757	8	1359	89.9	-	99147755	99147774	UGCCAUCUGUUUGGGAUAUU	40	TGG
1529	99142677	5	947	62.6	-	99142675	99142694	CAACAAUCUCCAUGUGAAGA	40	TGG
1530	99147708	8	1310	86.6	-	99147706	99147725	UUCUCAUUUCUUCAACUGAU	30	GGG
1531	99132734	3	569	37.6	+	99132718	99132737	ACAACGUCAGGUUCUGGCUC	55	AGG
1532	99149228	9	1435	94.9	-	99149226	99149245	UGUAAGCCUAGCUGCUCCAU	50	TGG
1533	99144786	6	1028	68	+	99144770	99144789	AAUAUCUUGGUAAAGAAGAA	25	TGG
1534	99147709	8	1311	86.7	-	99147707	99147726	UUUCUCAUUUCUUCAACUGA	30	TGG
1535	99132530	3	365	24.1	-	99132528	99132547	CUGCCAGUUCCACAGGACCA	60	AGG
1536	99132537	3	372	24.6	-	99132535	99132554	AUGACAGCUGCCAGUUCCAC	55	AGG
1537	99132532	3	367	24.3	+	99132516	99132535	AUCACCUGGCCUUGGUCCUG	60	TGG
1538	99132538	3	373	24.7	+	99132522	99132541	UGGCCUUGGUCCUGUGGAAC	60	TGG
1539	99132554	3	389	25.7	+	99132538	99132557	GAACUGGCAGCUGUCAUUGC	55	TGG
1540	99132525	3	360	23.8	-	99132523	99132542	AGUUCCACAGGACCAAGGCC	60	AGG
1541	99132524	3	359	23.7	+	99132508	99132527	GUAAAGUCAUCACCUGGCCU	50	TGG
1542	99129095	2	338	22.4	+	99129079	99129098	AAAAUAGAACUUCCAACUAC	30	TGG
1543	99132567	3	402	26.6	-	99132565	99132584	GAGAUGCAGACGAAGCACAC	55	TGG
1544	99132592	3	427	28.2	+	99132576	99132595	CUGCAUCUCACUCAUGUUGA	45	TGG
1545	99149286	9	1493	98.7	+	99149270	99149289	UCGCAACUCAGUCAACAGGA	50	AGG
1546	99149282	9	1489	98.5	+	99149266	99149285	AUUAUCGCAACUCAGUCAAC	40	AGG

図 34C

【図３４Ｄ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オプティマイザー順位	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オンターゲット	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	GuaEキーチーク	Bioscore	オンオフ	オフ-KIS	全体	干渉予測
1425	87	95	56	79	86	42	29	44	38	87	88	87	60	OK	73	59	83	66	ノックアウト
1426	69	84	61	71	241	60	60	40	53	82	89	85	61	OK	55	62	78	70	ノックアウト
1427	36	66	41	78	23	65	65	31	54	83	84	83	52	OK	73	66	81	72	ノックアウト
1428	80	92	37	70	113	39	42	76	52	75	92	83	57	OK	45	61	77	66	ノックアウト
1429	76	89	64	76	111	52	34	50	45	74	79	76	55	OK	52	61	76	66	ノックアウト
1430	57	75	40	57	443	83	56	58	59	80	77	79	47	OK	48	58	68	65	ノックアウト
1431	66	75	59	67	266	50	18	53	39	86	88	88	56	OK	74	53	77	65	ノックアウト
1432	61	79	37	59	685	39	62	71	57	77	73	75	50	OK	51	58	67	64	ノックアウト
1433	81	91	38	70	166	41	62	78	59	69	56	62	43	OK	54	64	66	63	ノックアウト
1434	69	82	38	63	219	51	57	63	57	78	83	89	44	OK	35	60	66	63	ノックアウト
1435	46	72	34	51	495	57	56	51	55	77	82	80	48	OK	55	53	65	62	ノックアウト
1436	55	58	59	57	335	47	40	52	46	78	88	83	51	OK	68	52	70	62	ノックアウト
1437	55	66	63	61	386	52	18	28	33	82	94	88	59	OK	59	47	75	61	ノックアウト
1438	76	88	45	70	112	50	13	23	29	83	84	83	56	OK	53	49	77	61	ノックアウト
1439	34	59	53	49	1117	58	34	72	55	78	73	75	52	OK	66	52	62	60	ノックアウト
1440	62	77	59	66	257	53	8	24	28	86	87	87	51	OK	66	47	76	60	ノックアウト
1441	59	76	36	57	489	40	57	68	61	66	56	62	40	OK	43	59	59	60	ノックアウト
1442	52	60	32	48	745	46	48	66	53	72	83	77	56	OK	44	51	63	60	ノックアウト
1443	53	63	42	59	462	27	32	66	42	68	76	72	59	OK	42	51	66	58	ノックアウト
1444	63	83	36	61	335	34	41	83	53	68	56	62	38	OK	43	57	61	58	ノックアウト
1445	70	88	61	73	152	35	17	20	24	87	79	73	62	OK	48	49	73	57	ノックアウト
1446	39	62	32	44	569	42	38	69	45	82	80	81	57	GGC	51	45	63	57	ノックアウト
1447	60	71	58	63	296	54	22	45	40	65	68	67	56	OK	50	52	65	57	ノックアウト
1448	65	75	62	67	224	60	11	31	34	69	63	68	43	OK	54	51	67	56	ノックアウト
1449	65	81	40	62	255	46	45	29	40	69	64	66	44	OK	51	51	64	56	ノックアウト
1450	69	79	36	61	227	32	36	56	41	63	63	63	50	OK	37	51	62	55	ノックアウト
1451	72	83	38	64	203	40	44	57	57	49	20	35	64	OK	37	61	51	53	ノックアウト
1452	31	59	37	42	742	40	47	53	47	58	65	61	56	OK	51	45	52	50	ノックアウト
1453	33	71	28	44	822	17	33	56	35	58	63	59	40	OK	42	40	52	46	ノックアウト
1454	25	51	30	35	515	37	41	98	55	47	27	37	67	OK	40	45	36	42	ノックアウト
1455	69	82	68	72	180	73	73	84	77	86	80	83	56	OK	65	74	78	72	構造合デコイ受容体
1456	80	85	48	71	124	59	60	52	57	86	82	84	65	OK	53	64	78	71	構造合デコイ受容体
1457	81	89	54	75	98	53	37	27	39	70	80	75	57	OK	53	57	75	63	構造合デコイ受容体
1458	85	91	52	76	100	37	21	41	33	74	75	74	55	OK	70	54	75	61	構造合デコイ受容体
1459	70	83	58	70	150	42	46	67	48	83	95	89	74	OK	70	59	80	69	構造合デコイ受容体
1460	91	95	39	76	35	57	26	41	41	83	85	84	44	OK	65	58	80	67	構造合デコイ受容体
1461	90	93	42	79	45	44	58	41	48	87	93	90	64	TT	69	63	84	72	構造合デコイ受容体
1462	94	97	34	75	28	71	64	45	60	87	92	89	60	OK	74	68	82	75	構造合デコイ受容体
1463	63	90	58	70	134	59	66	40	55	80	87	83	58	OK	70	63	77	69	構造合デコイ受容体
1464	68	86	47	67	141	57	70	35	54	85	87	86	63	OK	58	61	77	69	構造合デコイ受容体
1465	80	90	60	77	104	55	49	40	48	74	81	77	65	OK	72	62	72	64	構造合デコイ受容体
1466	80	95	42	75	71	60	40	63	54	83	90	87	60	OK	54	65	81	72	構造合デコイ受容体
1467	84	91	58	78	105	51	53	44	49	74	79	77	56	OK	72	63	77	68	構造合デコイ受容体
1468	68	82	61	70	172	72	61	37	57	90	89	90	58	OK	72	64	80	72	構造合デコイ受容体
1469	47	77	51	62	316	62	65	56	61	83	87	85	51	OK	72	61	73	69	構造合デコイ受容体
1470	79	87	54	73	106	70	41	48	53	75	84	79	56	OK	76	63	76	69	構造合デコイ受容体
1471	82	92	60	78	67	57	57	36	50	90	88	89	50	OK	72	64	83	72	構造合デコイ受容体
1472	91	95	51	79	29	49	49	38	52	81	80	80	44	OK	69	65	80	70	構造合デコイ受容体
1473	95	96	49	81	16	53	54	37	51	83	88	86	60	OK	76	66	83	72	構造合デコイ受容体
1474	83	92	61	79	81	66	69	43	59	75	70	73	58	OK	69	69	76	70	構造合デコイ受容体

図 34D

【図３４Ｅ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オプティマイザー順位	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オンターゲット	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	GuaEキーチーク	Bioscore	オンオフ	オフ-KIS	全体	干渉予測
1475	86	91	53	77	84	69	63	58	63	87	91	89	66	OK	72	70	83	72	構造合デコイ受容体
1476	82	93	59	78	77	53	32	30	41	87	90	89	56	OK	72	60	83	69	構造合デコイ受容体
1477	67	85	62	71	147	63	51	25	47	85	84	85	56	OK	65	59	78	68	構造合デコイ受容体
1478	92	91	46	77	75	48	24	36	36	92	91	92	61	OK	59	57	84	68	構造合デコイ受容体
1479	73	88	61	74	206	53	57	55	55	63	72	68	60	OK	68	65	71	66	構造合デコイ受容体
1480	81	89	53	74	83	57	49	39	48	78	75	77	43	OK	51	61	75	66	構造合デコイ受容体
1481	92	97	42	77	330	62	43	38	48	73	71	72	51	OK	54	62	74	66	構造合デコイ受容体
1482	65	80	55	67	207	56	54	29	46	84	86	85	62	OK	74	56	76	66	構造合デコイ受容体
1483	67	80	52	70	171	59	53	72	61	75	66	65	54	OK	65	66	67	65	構造合デコイ受容体
1484	59	78	64	67	304	46	30	48	41	85	91	88	54	OK	69	54	77	65	構造合デコイ受容体
1485	69	82	62	71	191	65	53	35	51	68	79	73	61	OK	69	61	72	65	構造合デコイ受容体
1486	59	95	49	68	104	50	84	65	61	60	73	66	50	OK	62	64	67	65	構造合デコイ受容体
1487	59	85	46	63	170	61	41	52	51	76	83	80	59	TT	78	57	71	65	構造合デコイ受容体
1488	65	78	70	71	190	53	43	45	47	80	76	78	46	OK	73	59	75	65	構造合デコイ受容体
1489	51	72	59	61	287	59	95	34	53	79	78	79	43	OK	74	57	70	64	構造合デコイ受容体
1490	80	89	53	74	94	55	33	21	36	77	86	81	50	OK	80	55	78	64	構造合デコイ受容体
1491	61	87	51	66	129	61	40	35	45	77	84	81	59	TT	77	56	73	64	構造合デコイ受容体
1492	75	86	59	73	176	49	51	12	37	80	84	82	64	OK	65	55	78	64	構造合デコイ受容体
1493	71	83	59	71	201	61	65	53	56	69	50	64	51	OK	65	64	67	64	構造合デコイ受容体
1494	78	86	59	74	107	60	8	30	33	78	85	82	56	OK	52	54	78	63	構造合デコイ受容体
1495	48	73	41	63	349	60	47	31	46	76	83	79	49	OK	66	55	71	63	構造合デコイ受容体
1496	40	53	41	45	586	60	57	37	66	77	76	76	42	OK	72	56	60	63	構造合デコイ受容体
1497	71	80	56	69	175	51	38	43	44	72	81	77	52	OK	73	57	73	63	構造合デコイ受容体
1498	53	68	65	62	412	48	32	46	42	84	85	85	54	OK	68	52	73	63	構造合デコイ受容体
1499	58	79	61	66	207	48	23	37	36	85	90	88	61	TT	80	51	77	63	構造合デコイ受容体
1500	75	85	59	73	140	53	17	27	32	79	83	81	63	TT	78	53	77	62	構造合デコイ受容体
1501	62	82	57	70	75	51	44	24	30	83	89	86	57	OK	77	50	76	62	構造合デコイ受容体
1502	63	76	61	67	298	54	20	40	38	83	81	82	46	OK	63	52	74	62	構造合デコイ受容体
1503	53	65	66	62	356	57	42	13	37	83	82	82	56	OK	80	50	75	62	構造合デコイ受容体
1504	36	61	36	51	203	56	51	38	48	86	87	87	51	OK	78	50	69	62	構造合デコイ受容体
1505	53	67	51	57	367	61	65	31	52	82	81	77	58	OK	73	55	67	62	構造合デコイ受容体
1506	47	69	47	54	427	46	57	41	48	81	87	84	61	OK	71	51	69	62	構造合デコイ受容体
1507	66	85	52	68	282	25	12	60	32	80	86	83	49	TT	79	50	75	61	構造合デコイ受容体
1508	63	82	56	67	117	41	35	37	38	71	88	80	58	OK	66	52	73	61	構造合デコイ受容体
1509	62	70	43	58	295	60	50	34	48	79	75	77	40	OK	72	53	68	61	構造合デコイ受容体
1510	69	80	48	66	182	56	34	40	43	65	81	73	51	OK	63	54	69	61	構造合デコイ受容体
1511	75	87	53	72	141	35	16	49	33	74	84	79	48	TT	73	52	75	61	構造合デコイ受容体
1512	49	77	64	62	229	38	31	42	37	81	87	84	58	OK	59	50	74	61	構造合デコイ受容体
1513	72	87	58	72	103	56	3	37	32	75	80	78	47	OK	53	52	75	61	構造合デコイ受容体
1514	74	86	61	74	177	42	42	45	43	63	66	64	58	OK	71	58	69	60	構造合デコイ受容体
1515	59	79	64	67	304	42	28	36	35	74	82	78	57	OK	63	51	73	60	構造合デコイ受容体
1516	50	77	45	57	280	66	37	29	44	78	76	77	45	OK	69	51	67	60	構造合デコイ受容体
1517	73	87	60	73	140	32	6	30	26	70	86	78	60	TT	78	50	76	60	構造合デコイ受容体
1518	65	78	62	68	282	45	12	12	23	68	81	75	51	OK	71	46	77	59	構造合デコイ受容体
1519	49	82	46	59	158	34	24	38	32	86	86	86	62	OK	59	45	73	59	構造合デコイ受容体
1520	62	72	46	60	309	28	34	24	29	86	88	87	63	TT	76	46	74	59	構造合デコイ受容体
1521	49	74	65	62	459	47	12	36	32	79	82	80	58	OK	70	47	71	59	構造合デコイ受容体
1522	58	69	64	63	318	65	42	40	49	61	82	81	46	OK	63	56	62	58	構造合デコイ受容体
1523	83	92	54	76	101	32	16	41	30	69	69	69	44	TT	75	53	73	58	構造合デコイ受容体
1524	58	79	53	63	266	40	23	50	36	87	72	69	48	OK	66	50	66	57	構造合デコイ受容体

図 34E

【図３４Ｆ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オプ	オフターゲット	Azimuth	DeepSpCas9	CrispScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	Gnd モチーフ	Bioscore	オン-オプ	オプ-FS	合成	干渉予測
1525	83	93	52	79	81	39	20	35	31	57	65	61	41	OK	70	55	70	57	膜結合デコイ受容体
1526	87	94	53	78	68	43	37	33	38	58	46	52	54	TT	61	58	65	56	膜結合デコイ受容体
1527	82	91	55	76	97	20	7	26	18	65	86	75	56	TT	78	47	76	56	膜結合デコイ受容体
1528	71	84	64	73	194	15	2	51	23	69	74	72	60	TT	66	48	72	56	膜結合デコイ受容体
1529	67	81	62	70	232	46	12	15	25	67	75	71	69	OK	74	47	71	55	膜結合デコイ受容体
1530	41	56	65	54	483	42	5	37	28	85	83	84	65	OK	63	41	69	55	膜結合デコイ受容体
1531	77	88	47	71	101	44	53	27	41	51	47	49	58	OK	56	56	60	54	膜結合デコイ受容体
1532	29	27	42	33	3487	51	49	60	53	74	69	72	43	OK	71	43	52	52	膜結合デコイ受容体
1533	36	55	58	50	567	49	35	11	32	71	69	70	61	OK	65	41	60	50	膜結合デコイ受容体
1534	36	62	51	50	620	47	5	5	19	81	74	77	44	OK	58	34	64	49	膜結合デコイ受容体
1535	41	73	33	49	420	68	70	46	61	75	86	80	62	OK	44	55	65	54	可溶性デコイ受容体
1536	70	86	53	70	179	53	49	50	53	64	70	67	48	OK	64	61	68	63	可溶性デコイ受容体
1537	63	76	39	59	214	50	47	39	45	78	76	77	47	OK	60	52	68	61	可溶性デコイ受容体
1538	74	88	53	72	199	36	41	51	43	65	61	63	52	OK	56	57	67	59	可溶性デコイ受容体
1539	74	88	53	72	183	38	39	27	35	62	75	69	56	TT	67	53	70	58	可溶性デコイ受容体
1540	68	88	46	67	194	52	46	35	44	62	59	61	53	GGC	44	56	64	57	可溶性デコイ受容体
1541	64	87	53	68	186	50	51	20	40	60	54	52	55	GGC	43	54	65	57	可溶性デコイ受容体
1542	68	81	59	69	225	50	22	17	30	73	66	69	49	OK	54	50	69	56	可溶性デコイ受容体
1543	76	89	58	74	152	69	70	43	61	89	94	91	64	OK	69	67	83	75	可溶性又は膜結合デコイ受容体
1544	71	86	64	74	194	37	21	43	34	66	74	70	60	OK	66	54	72	59	可溶性又は膜結合デコイ受容体
1545	86	91	58	79	72	71	57	63	64	87	84	86	55	OK	51	71	82	76	野生型様
1546	93	96	46	79	44	51	27	32	37	75	81	78	62	OK	54	58	78	64	野生型様

図 34F

【図３５Ａ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%値		座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
1547	30606950	1	67	3.9	-	30606947	30606967	AACGUGCGGUGGGAUCGUGC	65	TGG
1548	30606960	1	77	4.5	-	30606957	30606977	CCGACUUCUGAACGUGCGGU	60	GGG
1549	30606961	1	78	4.6	-	30606958	30606978	CCGGACUUCUGAACGUGCGG	65	TGG
1550	30644774	2	122	7.2	+	30644757	30644777	AUGAUAGUCACUGACAACAA	35	CGG
1551	30644878	2	226	13	-	30644875	30644895	CUGUGGCUUCUCACAGAUGG	55	AGG
1552	30650331	3	325	19	-	30650328	30650348	UUCCAGAAUAAAGUCAUGGU	35	AGG
1553	30644902	2	250	15	+	30644885	30644905	GAAGCCACAGGAAGUCUGUG	55	TGG
1554	30644895	2	243	14	-	30644892	30644912	ACAGCCACACAGACUUCCUG	55	TGG
1555	30650329	3	323	19	-	30650326	30650346	CCAGAAUAAAGUCAUGGUAG	40	GGG
1556	30644910	2	258	15	+	30644893	30644913	AGGAAGUCUGUGUGGCUGUA	50	TGG
1557	30606972	1	89	5.2	+	30606955	30606975	CCACCGCACGUUCAGAAGUC	60	GGG
1558	30606933	1	50	2.9	-	30606930	30606950	UGCUGGCGAUACGCGUCCAC	65	AGG
1559	30606912	1	29	1.7	-	30606909	30606929	GGACGAUGUCGAGCGGCCAC	70	AGG
1560	30644890	2	238	14	+	30644873	30644893	CUCCAUCUGUGAGAAGCCAC	55	AGG
1561	30650396	3	390	23	-	30650393	30650413	CACAUGAAGAAAGUCUCACC	45	AGG
1562	30650335	3	329	19	-	30650332	30650352	CAUCUUCCAGAAUAAAGUCA	35	TGG
1563	30644881	2	229	13	-	30644878	30644898	UUCCUGUGGCUUCUCACAGA	50	TGG
1564	30650421	3	415	24	-	30650418	30650438	AUUGCACUCAUCAGAGCUAC	45	AGG
1565	30644836	2	184	11	-	30644833	30644853	GCAGGAUUUCUGGUUGUCAC	50	AGG
1566	30650330	3	324	19	-	30650327	30650347	UCCAGAAUAAAGUCAUGGUA	35	GGG
1567	30650320	3	314	18	-	30650317	30650337	AGUCAUGGUAGGGGAGCUUG	55	GGG
1568	30650373	3	367	22	+	30650356	30650376	UUCUCCAAAGUGCAUUAUGA	35	AGG
1569	30650455	3	449	26	+	30650438	30650458	GACAACAUCAUCUUCUCAGA	40	AGG
1570	30606928	1	45	2.6	+	30606911	30606931	GGCGGCUGCACAUCGUCCUG	70	TGG
1571	30606971	1	88	5.2	+	30606954	30606974	CCCACCGCACGUUCAGAAGU	60	CGG
1572	30644799	2	147	8.6	-	30644796	30644816	UCACAAAAUUUACACAGUUG	30	TGG
1573	30650314	3	308	18	-	30650311	30650331	GGUAGGGGAGCUUGGGGUCA	65	TGG
1574	30644833	2	181	11	-	30644830	30644850	GGAUUUCUGGUUGUCACAGG	50	TGG
1575	30650321	3	315	19	-	30650318	30650338	AAGUCAUGGUAGGGGAGCUU	50	GGG
1576	30644846	2	194	11	-	30644843	30644863	AGUUGCUCAUGCAGGAUUUC	45	TGG
1577	30650322	3	316	19	-	30650319	30650339	AAAGUCAUGGUAGGGGAGCU	50	TGG
1578	30606919	1	36	2.1	-	30606916	30606936	GUCCACAGGACGAUGUGCAG	60	CGG
1579	30650366	3	360	21	-	30650363	30650383	UUUUCCUUCAUAAUGCACUU	30	TGG
1580	30650340	3	334	20	+	30650323	30650343	CCCCUACCAUGACUUUAUUC	45	TGG
1581	30671755	4	572	34	-	30671752	30671772	GCUUCUGCUGCGCCGGUUAACG	60	CGG
1582	30671756	4	573	34	+	30671739	30671759	UCUACUGCUACCGCGUUAAC	50	CGG
1583	30671781	4	598	35	+	30671764	30671784	GCAGAACCUGAGUUCAACCU	50	GGG
1584	30671798	4	615	36	+	30671781	30671801	CCUGGGAAACCGGCAAGACG	65	CGG
1585	30671808	4	625	37	+	30671791	30671811	CGGCAAGACGCGGAAGCUCA	65	TGG
1586	30671838	4	655	38	-	30671835	30671855	GCGGUCAUCUUCCAGGAUGA	55	TGG
1587	30671874	4	691	41	-	30671871	30671891	GUUGAUGUUGUUGGCACACG	50	TGG
1588	30671929	4	746	44	+	30671912	30671932	AUUGAGCUGGACACCCUGGU	55	GGG
1589	30671931	4	748	44	-	30671928	30671948	AAAGCGACCUUUCCCCACGA	55	GGG
1590	30672000	4	817	48	+	30671983	30672003	UUCAGAGCAGUUUGAGACAG	45	TGG
1591	30672024	4	841	49	+	30672007	30672027	AGUCAAGAUCUUUCCCUAUG	40	AGG
1592	30672165	4	982	58	-	30672162	30672182	UAGGUUGCCCUUGGCGUGGA	60	AGG
1593	30672169	4	986	58	+	30672152	30672172	AUCACCGCCUUCCAGCCAA	60	GGG
1594	30672194	4	1011	59	+	30672177	30672197	ACCUACAGGAGUACGUGACG	55	CGG
1595	30672196	4	1013	59	-	30672193	30672213	AGCUGAUGACAUGCCGCGUC	60	AGG
1596	30672210	4	1027	60	+	30672193	30672213	GACGCGGCAUGUCAUCAGCU	60	GGG

図 35A

【図３５Ｂ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%値		座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
1597	30672213	4	1030	60	+	30672196	30672216	GCGGCAUGUCAUCAGCUGGG	65	AGG
1598	30672248	4	1065	63	+	30672231	30672251	UGGGCAGCUCCCUCGCCCGG	80	GGG
1599	30672252	4	1069	63	-	30672249	30672269	GUGGAGGUGAGCAAUCCCCC	65	GGG
1600	30672253	4	1070	63	-	30672250	30672270	UGUGGAGGUGAGCAAUCCCC	60	CGG
1601	30672268	4	1085	64	-	30672265	30672285	AUGGAGUGUGAUCACUGUGG	50	AGG
1602	30672271	4	1088	64	-	30672268	30672288	CACAUGGAGUGUGAUCACUG	50	TGG
1603	30672284	4	1101	65	+	30672267	30672287	ACAGUGAUCACACUCCAUGU	45	GGG
1604	30672287	4	1104	65	+	30672270	30672290	GUGAUCACACUCCAUGUGGG	55	AGG
1605	30672370	4	1187	70	-	30672367	30672387	GGGAAAGCCCAAAGUCACAC	55	AGG
1606	30672390	4	1207	71	-	30672387	30672407	CAGAGUAGGGUCCAGACGCA	60	GGG
1607	30672408	4	1225	72	+	30672391	30672411	UCUGGACCCUACUCUGUCUG	55	TGG
1608	30672427	4	1244	73	+	30672410	30672430	GUGGAUGACCUGGCUAACAG	55	TGG
1609	30672428	4	1245	73	+	30672411	30672431	UGGAUGACCUGGCUAACAGU	50	GGG
1610	30674120	5	1270	75	+	30674103	30674123	GGUGGGAACUGCAAGAUACA	50	TGG
1611	30674189	5	1339	79	-	30674186	30674206	CAGAGCCAUGGAGUAGACAU	50	CGG
1612	30674195	5	1345	79	+	30674178	30674198	GCAGACCGAUGUCUACUCCA	55	TGG
1613	30674238	5	1388	82	+	30674221	30674241	ACAUCUCGCUGUAAUGCAGU	45	GGG
1614	30688406	6	1419	83	-	30688403	30688423	CGCACCUUGGAACCAAAUGG	55	AGG
1615	30688435	6	1448	85	-	30688432	30688452	CCUUCAUGCUUUCGACACAG	50	GGG
1616	30688437	6	1450	85	-	30688434	30688454	GUCCUUCAUGCUUUCGACAC	50	AGG
1617	30688446	6	1459	86	+	30688429	30688449	CCCCUGUGUCGAAAGCAUGA	55	AGG
1618	30688469	6	1482	87	+	30688452	30688472	ACAACGUGUUGAGAGAUCGA	45	GGG
1619	30691452	7	1557	91	+	30691435	30691455	GUGAGACGUUGACUGAGUGC	55	TGG
1620	30691453	7	1558	91	+	30691436	30691456	UGAGACGUUGACUGAGUGCU	50	GGG
1621	30691468	7	1573	92	+	30691451	30691471	GUGCUGGGACCACGACCCAG	70	AGG
1622	30691492	7	1597	94	+	30691475	30691495	CGUCUCACAGCCCAGUGUG	65	TGG
1623	30691492	7	1597	94	-	30691489	30691509	GAAGCGUUCUGCCACACACU	55	GGG
1624	30672131	4	946	56	+	30672114	30672134	AGGAGCGGAAGACGGAGUUG	60	GGG
1625	30672130	4	947	56	+	30672113	30672133	GAGGAGCGGAAGACGGAGUU	60	GGG
1626	30688493	6	1506	88	-	30688490	30688510	UGGUGGUUGAGCCAGAAGCU	55	GGG
1627	30691493	7	1598	94	-	30691490	30691510	UGAAGCGUUCUGCCACACAC	55	TGG
1628	30672312	4	1129	66	+	30672295	30672315	CAAGAUGCCCAUCGUGCACA	55	GGG
1629	30674143	5	1293	76	+	30674126	30674146	CUCCAGAAGUCCUAGAAUCC	50	AGG
1630	30688468	6	1481	87	+	30688451	30688471	GACAACGUGUUGAGAGAUCG	50	AGG
1631	30672111	4	928	55	+	30672094	30672114	ACUCCAGUUCCUGACGGCUG	60	AGG
1632	30688436	6	1449	85	-	30688433	30688453	UCCUUCAUGCUUUCGACACA	45	GGG
1633	30672283	4	1100	65	+	30672266	30672286	CACAGUGAUCACACUCCAUG	50	TGG
1634	30688419	6	1432	84	+	30688402	30688422	UCCAUUUGGUUCCAAGGUGC	50	GGG
1635	30672432	4	1249	73	+	30672415	30672435	UGACCUGGCUAACAGUGGGC	60	AGG
1636	30671949	4	766	45	+	30671932	30671952	GGGGAAAGGUCGCUUUGCUG	60	GGG
1637	30672184	4	1001	59	-	30672181	30672201	GCCGCGUCAGGUACUCCUGU	65	AGG
1638	30672027	4	844	50	-	30672024	30672044	CCAAGAGGCAUACUCCUCAU	50	AGG
1639	30672309	4	1126	66	-	30672306	30672326	CUUGAGGUCCCUGUGCACGA	60	TGG
1640	30672246	4	1063	62	-	30672243	30672263	GUGAGCAAUCCCCCGGGCGA	70	GGG
1641	30688413	6	1426	84	+	30688396	30688416	UGAGCCUCCAUUUGGUUCCA	50	AGG
1642	30674237	5	1387	81	+	30674220	30674240	GACAUCUCGCUGUAAUGCAG	50	TGG
1643	30671857	4	674	40	-	30671854	30671874	ACGUGGAGCUGAUGUCAGAG	55	CGG
1644	30688419	6	1432	84	-	30688416	30688436	ACAGGGGUGCUCCCGCACCU	70	TGG
1645	30672229	4	1046	61	+	30672212	30672232	UGGGAGGACCUGCGCAAGCU	65	GGG
1646	30672109	4	926	54	-	30672106	30672126	UCUUCCGCUCCUCAGCCGUC	65	AGG

図 35B

【図３５Ｃ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%値		座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
1647	30672038	4	855	50	+	30672021	30672041	CCUAUGAGGAGUAUGCCUCU	50	TGG
1648	30672168	4	985	58	+	30672151	30672171	GAUCACCGCCUUCCACGCCA	65	AGG
1649	30672174	4	991	58	-	30672171	30672191	GUACUCCUGUAGGUUGCCCU	55	TGG
1650	30672105	4	922	54	+	30672088	30672108	GAACAUACUCCAGUUCCUGA	45	CGG
1651	30672143	4	960	56	+	30672126	30672146	CGGAGUUGGGGAAACAAUAC	50	TGG
1652	30672343	4	1160	68	-	30672340	30672360	AGGUUAAGUUCGUUCUUCACG	50	AGG
1653	30672169	4	986	58	-	30672166	30672186	CCUGUAGGUUGCCCUUGGCG	65	TGG
1654	30672247	4	1064	62	-	30672244	30672264	GGUGAGCAAUCCCCCGGGCG	75	AGG
1655	30688409	6	1422	84	-	30688406	30688426	UCCCGCACCUUGGAACCAAA	55	TGG
1656	30672123	4	940	55	+	30672106	30672126	GACGGCUGAGGAGCGGAAGA	65	CGG
1657	30672391	4	1208	71	-	30672388	30672408	ACAGAGUAGGGUCCAGACGC	60	AGG
1658	30671930	4	747	44	+	30671913	30671933	UUGAGCUGGACACCCUGGUG	60	GGG
1659	30672247	4	1064	62	+	30672230	30672250	CUGGGCAGCUCCCUCGCCGG	80	GGG
1660	30691472	7	1577	93	-	30691469	30691489	GGGCUGUGAGACGGGCCUCU	70	GGG
1661	30672336	4	1153	68	-	30672333	30672353	GUCGUUCUUCACGAGGAUAU	45	TGG
1662	30672162	4	979	58	-	30672159	30672179	GUUGCCCUUGGCGUGGAAGG	65	CGG
1663	30671787	4	604	35	+	30671784	30671804	CCGGCUCUUGCCGGCUUCCC	70	AGG
1664	30671760	4	597	35	+	30671763	30671783	AGCAGAAGCUGAGUUCAACC	50	TGG
1665	30691466	7	1571	92	-	30691463	30691483	UGAGACGGGCCUCUGGGUCG	70	TGG
1666	30672308	4	1125	66	-	30672305	30672325	UUGAGGUCCCUGUGCACGAU	55	GGG
1667	30688418	6	1431	84	+	30688401	30688421	CUCCAUUUGGUUCCAAGGUG	50	CGG
1668	30688405	6	1418	83	+	30688388	30688408	AAAGAUUAUGAGCCUCCAUU	35	TGG
1669	30672403	4	1220	72	-	30672400	30672420	GGUCAUCCACAGACAGAGUA	50	GGG
1670	30672311	4	1128	66	+	30672294	30672314	CCAAGAUGCCCAUCGUGCAC	60	AGG
1671	30671896	4	713	42	-	30671893	30671913	UGGGCAGCAGCUCUGUGUUG	60	TGG
1672	30672325	4	1142	67	-	30672322	30672342	CGAGGAUAUUGGAGCUCUUG	50	AGG
1673	30671932	4	749	44	-	30671929	30671949	CAAAGCGACCUUUCCCCACC	60	AGG
1674	30674177	5	1327	78	-	30674174	30674194	GUAGACAUCGGUCUGCUUGA	50	AGG
1675	30671925	4	742	44	+	30671908	30671928	GCCCAUUGAGCUGGACACCC	65	TGG
1676	30672404	4	1221	72	-	30672401	30672421	AGGUCAUCCACAGACAGAGU	50	AGG
1677	30672417	4	1234	72	+	30672400	30672420	UACUCUGUCUGUGGAUGACC	50	TGG
1678	30671958	4	775	46	+	30671941	30671961	UCGCUUUGCUGAGGUCUAUA	45	AGG
1679	30672287	4	1104	65	-	30672284	30672304	GGCAUCUUGGGCCUCCCACA	65	TGG
1680	30674201	5	1351	79	+	30674184	30674204	CGAUGUCUACUCCUCAUGGCUC	55	TGG
1681	30672358	4	1175	69	-	30672355	30672375	AGUCACACACGCAGCAGGUU	55	AGG
1682	30671838	4	655	38	+	30671821	30671841	CGAGCACUGUGCCAUCACCC	60	TGG
1683	30672180	4	997	59	+	30672163	30672183	CCACGCCAAGGGCAACCUAC	65	AGG
1684	30672026	4	843	50	-	30672023	30672043	CAAGAGGCAUACUCCUCAUA	45	GGG
1685	30688494	6	1507	88	-	30688491	30688511	CUGGUGGUUGAGCCAGAAGC	60	TGG
1686	30691480	7	1585	93	-	30691477	30691497	CACACACUGGGCUGUGAGAC	60	GGG
1687	30671916	4	733	43	-	30671913	30671933	CACCAGGGUGUCCAGCUCAA	60	TGG
1688	30674210	5	1360	80	+	30674193	30674213	CUCCAUGGCUCUGGUGCUCU	60	GGG
1689	30691430	7	1535	90	-	30691427	30691447	UCAACGUCUCACACACCAUC	50	TGG
1690	30672209	4	1026	60	+	30672192	30672212	UGACGCGGCAUGUCAUCAGC	60	TGG
1691	30674153	5	1303	77	+	30674136	30674156	CCUAGAAUCCAGGAUGAAUU	40	TGG
1692	30688493	6	1506	88	+	30688476	30688496	GACCAGAAAUUCCCAUGCUC	50	TGG
1693	30674142	5	1292	76	-	30674139	30674159	CCAAAUUCAUCCUGGAUUCU	40	AGG
1694	30671928	4	745	44	+	30671911	30671931	CAUUGAGCUGGACACCCUGG	60	TGG
1695	30672103	4	920	54	-	30672100	30672120	GCUCCUCAGCCGUCAGGAAC	65	TGG
1696	30671935	4	752	44	+	30671918	30671938	CUGGACACCCUGGUGGGGGAA	65	AGG

図 35C

【図３５Ｄ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
1697	30691513	7	1618	95	+	30691496	30691516	GGCAGAACGCUUCAGUGAGC	60	TGG
1698	30672226	4	1043	61	-	30672223	30672243	GGGAGCUGCCCAGCUUGCGC	75	AGG
1699	30672116	4	933	55	+	30672099	30672119	AGUUCCUGACGGCUGAGGAG	60	CGG
1700	30691473	7	1578	93	-	30691470	30691490	UGGGCUGUGAGACGGGCCUC	70	TGG
1701	30672228	4	1045	61	+	30672211	30672231	CUGGGAGGACCUGCGCAAGC	70	TGG
1702	30672390	4	1207	71	+	30672373	30672393	CUUUGGGCUUUCCCUGCGUC	60	TGG
1703	30671845	4	662	39	-	30671842	30671862	UGUCAGAGCGGUCAUCUUCC	55	AGG
1704	30672299	4	1116	66	-	30672296	30672316	CUGUGCACGAUGGGCAUCUU	55	GGG
1705	30671796	4	613	36	-	30671793	30671813	CAUGAGCUUCCGCGUCUUGC	60	CGG
1706	30672245	4	1062	62	+	30672228	30672248	AGCUGGGCAGCUCCCUCGCC	75	CGG
1707	30688484	6	1497	88	-	30688481	30688501	AGCCAGAAGCUGGGAAUUUC	50	TGG
1708	30674209	5	1359	80	+	30674192	30674212	ACUCCAUGGCUCUGGUGCUC	60	TGG
1709	30672129	4	946	56	+	30672112	30672132	UGAGGAGCGGAAGACGGAGU	60	TGG
1710	30671915	4	732	43	-	30671912	30671932	ACCAGGGUGUCCAGCUCAAU	55	GGG
1711	30691481	7	1586	93	-	30691478	30691498	CCACACACUGGGCUGUGAGA	60	CGG
1712	30671970	4	787	46	-	30671967	30671987	UGAAGUGUUCUGCUUCAGCU	45	TGG
1713	30671916	4	733	43	+	30671899	30671919	AGAGCUGCUGCCCAUUGAGC	60	TGG
1714	30672051	4	868	51	+	30672034	30672054	UGCCUCUUGGAAGACAGAGA	50	AGG
1715	30672246	4	1063	62	+	30672229	30672249	GCUGGGCAGCUCCCUCGCCC	80	GGG
1716	30674201	5	1351	79	-	30674198	30674218	UUCCCAGAGCACCAGAGCCA	60	TGG
1717	30672300	4	1117	66	-	30672297	30672317	CCUGUGCACGAUGGGCAUCU	60	TGG
1718	30674134	5	1284	75	-	30674131	30674151	AUCCUGGAUUCUAGGACUUC	45	TGG
1719	30691522	7	1627	96	+	30691505	30691525	CUUCAGUGAGCUGGAGCAUC	55	TGG
1720	30674150	5	1300	76	-	30674147	30674167	AACAUUCUCCAAAUUCAUCC	35	TGG
1721	30671764	4	581	34	-	30671761	30671781	UUGAACUCAGCUUCUGCUGC	50	CGG
1722	30672363	4	1180	69	-	30672360	30672380	CCCAAAGUCACACAGGCAGC	60	AGG
1723	30672373	4	1190	70	+	30672356	30672376	ACCUGCUGCCUGUGUGACUU	55	TGG
1724	30672374	4	1191	70	+	30672357	30672377	CCUGCUGCCUGUGUGACUUU	55	GGG
1725	30671660	4	477	28	-	30671657	30671677	AAUAUGACUAGCAACAAGUC	35	AGG
1726	30671701	4	518	30	-	30671698	30671718	CAACUCCCAGUGGUGGCAGG	65	AGG
1727	30671652	4	469	28	-	30671649	30671669	UAGCAACAAGUCAGGAUUGC	45	TGG
1728	30671683	4	500	29	+	30671666	30671686	CUAGUCAUAUUUCAAGUGAC	35	AGG
1729	30671708	4	525	31	-	30671705	30671725	GAUAUGGCAACUCCCAGUGG	55	TGG
1730	30671711	4	528	31	-	30671708	30671728	ACAGAUAUGGCAACUCCCAG	50	TGG
1731	30671704	4	521	31	-	30671701	30671721	UGGCAACUCCCAGUGGUGGC	65	AGG
1732	30671707	4	524	31	+	30671690	30671710	AUCAGCCUCCUGCCACCACU	60	GGG
1733	30671724	4	541	32	-	30671721	30671741	GAAGAUGAUGAUGACAGAUA	35	TGG
1734	30671706	4	523	31	+	30671689	30671709	CAUCAGCCUCCUGCCACCAC	65	TGG
1735	30691552	7	1657	97	+	30691535	30691555	CUCGGGGAGGAGCUGCUCGG	75	AGG
1736	30691536	7	1641	96	+	30691519	30691539	AGCAUCUGGACAGGCUCUCG	60	GGG
1737	30691527	7	1632	96	+	30691510	30691530	GUGAGCUGGAGCAUCUGGAC	60	AGG
1738	30691549	7	1654	97	+	30691532	30691552	GCUCUCGGGGAGGAGCUGCU	70	CGG
1739	30691571	7	1676	98	+	30691554	30691574	GAGGAGAAGAUUCCUGAAGA	45	CGG
1740	30691539	7	1644	97	+	30691522	30691542	AUCUGGACAGGCUCUCGGGG	65	AGG
1741	30691585	7	1690	99	-	30691582	30691602	GAGCUAUUUGGUAGUGUUUA	35	GGG
1742	30691535	7	1640	96	+	30691518	30691538	GAGCAUCUGGACAGGCUCUC	60	GGG
1743	30691534	7	1639	96	+	30691517	30691537	GGAGCAUCUGGACAGGCUCU	60	CGG
1744	30691586	7	1691	99	-	30691583	30691603	AGAGCUAUUUGGUAGUGUUU	35	AGG
1745	30691572	7	1677	98	-	30691569	30691589	GUGUUUAGGGAGCCGUCUUC	55	AGG

図 35D

【図３５Ｅ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-FS	全体	干渉予測
1547	98	99	42	80	11	54	55	36	48	79	85	82	47	OK	56	64	81	70	ノックアウト
1548	98	99	41	79	16	60	46	63	56	88	94	91	63	OK	52	68	85	75	ノックアウト
1549	98	98	43	80	24	54	46	22	41	84	90	87	53	OK	51	60	83	69	ノックアウト
1550	68	86	61	72	174	68	73	70	70	61	71	66	65	OK	39	71	69	69	ノックアウト
1551	61	82	55	66	251	59	53	62	58	75	84	80	57	OK	66	62	73	68	ノックアウト
1552	72	86	62	73	179	59	57	21	46	74	79	77	64	OK	58	60	75	65	ノックアウト
1553	58	74	44	59	343	73	70	36	60	87	84	86	60	OK	69	59	72	68	ノックアウト
1554	58	77	53	63	307	68	65	35	56	89	81	85	49	OK	62	59	74	68	ノックアウト
1555	73	82	61	72	173	63	50	50	54	72	76	74	50	OK	59	63	73	67	ノックアウト
1556	58	74	48	60	336	46	57	68	57	85	85	85	61	OK	70	58	72	67	ノックアウト
1557	89	95	43	76	38	51	26	52	43	81	85	83	56	OK	38	59	79	67	ノックアウト
1558	98	99	40	79	21	55	49	55	53	64	74	69	43	OK	63	66	74	67	ノックアウト
1559	88	93	44	75	102	46	51	60	52	73	67	70	50	OK	64	64	73	66	ノックアウト
1560	66	83	48	66	208	54	52	66	57	80	71	75	47	OK	59	61	70	66	ノックアウト
1561	79	88	60	76	171	61	50	28	46	70	79	74	46	OK	48	61	75	66	ノックアウト
1562	60	76	64	67	272	61	57	40	53	76	80	76	48	OK	63	60	72	66	ノックアウト
1563	54	73	53	60	345	48	51	46	48	89	91	88	50	OK	60	54	74	66	ノックアウト
1564	82	90	59	77	109	54	31	51	45	64	73	69	47	OK	47	61	73	64	ノックアウト
1565	58	76	45	60	266	49	41	51	47	82	87	84	60	OK	55	53	72	64	ノックアウト
1566	76	85	64	75	150	44	45	52	47	70	65	67	44	OK	59	61	71	63	ノックアウト
1567	71	81	53	68	179	62	50	58	57	65	63	64	54	TT	59	62	66	63	ノックアウト
1568	68	83	62	71	330	46	32	24	34	81	85	83	54	OK	62	53	77	63	ノックアウト
1569	62	78	64	68	238	59	22	23	35	78	89	84	50	OK	55	51	76	62	ノックアウト
1570	84	90	36	70	121	56	51	40	49	69	66	68	44	OK	66	59	69	62	ノックアウト
1571	93	94	47	78	40	55	22	38	38	65	77	71	56	OK	38	58	74	62	ノックアウト
1572	56	77	67	67	398	52	35	29	39	76	74	75	43	OK	54	53	71	60	ノックアウト
1573	51	69	42	54	390	39	38	68	48	76	80	76	51	OK	58	51	66	60	ノックアウト
1574	30	63	25	39	340	55	48	70	58	77	85	81	51	OK	58	48	60	59	ノックアウト
1575	71	86	56	71	149	37	39	55	44	66	58	62	54	TT	59	57	67	59	ノックアウト
1576	67	87	59	71	205	16	13	34	22	75	88	82	59	TT	49	46	76	58	ノックアウト
1577	68	81	42	64	201	44	22	48	38	69	70	70	61	OK	59	51	67	57	ノックアウト
1578	46	68	49	54	418	66	57	44	56	70	56	63	46	OK	65	55	58	57	ノックアウト
1579	58	72	59	63	414	45	11	6	21	86	90	88	60	TT	56	42	75	57	ノックアウト
1580	86	92	59	79	91	23	10	9	14	63	84	74	56	TT	67	46	76	56	ノックアウト
1581	95	96	42	78	61	63	67	46	59	80	70	75	60	OK	60	68	76	70	膜結合デコイ受容体
1582	99	99	40	79	14	43	49	45	46	77	71	74	63	OK	53	62	76	66	膜結合デコイ受容体
1583	55	88	59	67	206	67	71	59	66	80	89	84	58	OK	49	67	76	73	膜結合デコイ受容体
1584	90	93	43	75	100	62	61	48	57	74	74	74	45	OK	45	66	75	69	膜結合デコイ受容体
1585	90	92	47	76	56	53	44	56	51	79	80	79	45	OK	55	64	78	69	膜結合デコイ受容体
1586	71	86	59	72	128	54	65	43	54	79	82	80	56	OK	63	63	76	69	膜結合デコイ受容体
1587	85	94	47	75	100	56	47	61	55	75	79	77	56	OK	56	65	76	69	膜結合デコイ受容体
1588	68	87	53	69	210	64	54	66	62	77	81	79	65	OK	69	66	74	70	膜結合デコイ受容体
1589	77	89	44	70	91	71	70	71	71	68	76	72	68	OK	69	70	71	71	膜結合デコイ受容体
1590	72	79	64	72	225	59	41	71	57	79	93	86	61	OK	63	64	79	71	膜結合デコイ受容体
1591	72	84	60	72	148	57	43	47	49	83	88	85	63	OK	68	60	79	69	膜結合デコイ受容体
1592	84	93	35	71	82	50	63	74	62	80	67	73	67	OK	67	67	72	69	膜結合デコイ受容体
1593	90	97	37	75	61	61	57	77	65	78	75	77	44	OK	54	70	76	72	膜結合デコイ受容体
1594	90	94	56	81	48	74	65	46	62	84	79	82	41	OK	78	71	81	75	膜結合デコイ受容体
1595	97	98	46	80	32	45	35	66	49	79	81	80	49	OK	77	64	80	70	膜結合デコイ受容体
1596	84	93	58	78	55	60	54	46	53	80	84	82	54	OK	69	66	80	71	膜結合デコイ受容体

図 35E

【図３５Ｆ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-FS	全体	干渉予測
1597	68	82	48	66	160	71	71	63	68	84	88	86	63	OK	78	67	76	73	膜結合デコイ受容体
1598	85	85	36	69	164	65	59	77	67	83	82	83	46	OK	69	68	76	73	膜結合デコイ受容体
1599	84	90	61	78	127	62	70	62	65	82	66	75	56	OK	64	72	77	73	膜結合デコイ受容体
1600	82	89	53	75	148	46	67	69	61	81	75	78	42	OK	64	68	76	71	膜結合デコイ受容体
1601	62	81	54	66	218	72	72	90	78	75	84	80	53	OK	73	72	73	74	膜結合デコイ受容体
1602	71	85	53	70	170	78	73	48	66	79	82	80	64	OK	69	68	75	72	膜結合デコイ受容体
1603	83	94	54	77	107	71	75	52	66	80	87	83	58	OK	65	71	80	75	膜結合デコイ受容体
1604	82	90	53	75	94	70	69	39	59	84	88	86	63	OK	51	67	80	73	膜結合デコイ受容体
1605	57	80	65	67	267	64	64	31	53	84	93	89	63	OK	75	60	78	70	膜結合デコイ受容体
1606	82	91	47	73	158	58	62	73	64	74	74	74	56	OK	61	69	74	71	膜結合デコイ受容体
1607	75	86	49	70	152	58	65	61	61	83	90	87	89	OK	61	66	78	73	膜結合デコイ受容体
1608	84	92	53	76	116	68	74	46	63	83	91	87	60	OK	59	69	82	75	膜結合デコイ受容体
1609	79	91	53	74	120	64	74	63	67	80	88	84	53	OK	64	71	79	75	膜結合デコイ受容体
1610	74	86	60	73	200	60	54	23	46	85	92	89	64	OK	82	59	81	69	膜結合デコイ受容体
1611	70	82	60	71	251	72	66	81	73	75	88	82	58	OK	71	72	76	75	膜結合デコイ受容体
1612	87	92	48	76	66	62	70	36	56	86	89	88	60	OK	74	66	82	73	膜結合デコイ受容体
1613	88	93	46	76	54	61	47	34	47	78	85	81	50	OK	60	61	79	68	膜結合デコイ受容体
1614	90	95	60	82	48	66	63	41	57	82	91	86	58	OK	63	69	84	75	膜結合デコイ受容体
1615	91	93	54	79	85	66	54	63	61	89	93	91	66	OK	69	70	85	77	膜結合デコイ受容体
1616	91	97	54	81	86	42	43	53	46	82	89	86	57	OK	60	63	83	71	膜結合デコイ受容体
1617	81	66	61	76	90	65	55	11	44	89	89	89	58	OK	75	60	83	70	膜結合デコイ受容体
1618	93	95	52	80	44	72	69	43	61	86	81	84	65	OK	70	71	82	75	膜結合デコイ受容体
1619	83	93	47	74	89	49	52	39	47	86	91	88	52	OK	71	60	81	70	膜結合デコイ受容体
1620	80	88	48	72	89	63	58	57	59	88	91	90	65	OK	71	66	81	74	膜結合デコイ受容体
1621	81	88	42	70	158	67	62	78	69	79	72	75	43	OK	71	70	73	72	膜結合デコイ受容体
1622	63	83	45	64	180	62	66	68	65	91	91	91	64	OK	78	65	77	73	膜結合デコイ受容体
1623	83	94	51	76	83	57	54	42	51	85	89	87	58	OK	78	63	82	71	膜結合デコイ受容体
1624	73	78	41	64	289	65	62	58	72	62	78	70	51	OK	58	68	67	69	膜結合デコイ受容体
1625	83	91	48	74	173	31	50	84	55	76	79	77	55	OK	58	65	76	69	膜結合デコイ受容体
1626	61	82	52	65	249	64	62	44	57	82	86	84	55	OK	78	61	74	69	膜結合デコイ受容体
1627	82	90	50	74	75	57	38	29	41	90	95	92	68	OK	78	58	83	69	膜結合デコイ受容体
1628	89	93	55	79	87	61	44	41	49	77	79	78	47	OK	68	64	79	69	膜結合デコイ受容体
1629	59	85	58	67	212	52	54	33	46	89	95	93	58	OK	62	57	80	69	膜結合デコイ受容体
1630	93	97	50	80	35	59	50	33	47	76	82	79	59	OK	63	64	79	69	膜結合デコイ受容体
1631	80	87	53	73	189	60	61	50	57	79	75	77	53	OK	57	65	75	69	膜結合デコイ受容体
1632	78	87	60	75	177	49	42	32	41	90	90	90	57	OK	68	58	82	69	膜結合デコイ受容体
1633	80	88	57	75	145	64	41	37	47	84	81	82	51	OK	63	61	79	68	膜結合デコイ受容体
1634	78	87	60	75	125	48	54	49	50	75	80	78	48	OK	64	63	76	68	膜結合デコイ受容体
1635	74	86	53	71	151	58	54	40	51	81	85	83	49	OK	67	61	77	68	膜結合デコイ受容体
1636	75	91	53	73	137	60	60	55	58	75	73	74	49	OK	63	66	73	68	膜結合デコイ受容体
1637	92	97	47	79	37	63	58	43	55	73	69	71	48	OK	69	67	75	68	膜結合デコイ受容体
1638	87	92	60	80	95	50	34	67	50	69	73	71	63	OK	62	65	75	67	膜結合デコイ受容体
1639	83	88	36	69	136	55	65	39	63	80	80	80	62	OK	63	61	74	67	膜結合デコイ受容体
1640	96	97	40	78	38	54	47	56	52	77	65	71	50	OK	55	65	74	67	膜結合デコイ受容体
1641	73	81	61	72	172	52	37	31	40	85	94	89	61	OK	63	56	81	67	膜結合デコイ受容体
1642	76	87	52	72	100	59	57	39	52	77	79	78	43	OK	61	62	75	67	膜結合デコイ受容体
1643	60	80	53	64	223	75	87	57	66	78	64	71	59	OK	62	65	68	67	膜結合デコイ受容体
1644	90	92	38	73	93	54	46	57	52	69	86	78	62	OK	64	62	75	67	膜結合デコイ受容体
1645	86	93	44	74	138	46	42	67	52	73	75	74	58	OK	57	63	74	67	膜結合デコイ受容体
1646	86	88	39	71	107	52	28	43	41	86	89	88	65	OK	62	56	79	67	膜結合デコイ受容体

図 35F

【図３５Ｇ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-FS	全体	干渉予測
1647	82	92	58	77	85	59	46	37	47	74	79	77	43	TT	61	62	77	67	膜結合デコイ受容体
1648	84	92	40	72	82	57	57	29	48	81	78	79	50	OK	54	60	76	66	膜結合デコイ受容体
1649	80	93	53	75	76	52	60	54	55	75	61	68	47	OK	63	65	72	66	膜結合デコイ受容体
1650	73	82	52	69	158	65	61	20	49	82	78	80	43	OK	68	59	74	66	膜結合デコイ受容体
1651	76	91	54	74	124	50	30	41	40	79	89	84	57	OK	93	57	79	66	膜結合デコイ受容体
1652	96	96	43	78	25	63	58	31	51	64	74	69	48	OK	69	65	74	66	膜結合デコイ受容体
1653	82	88	40	70	92	57	61	48	55	70	78	74	46	OK	54	62	72	66	膜結合デコイ受容体
1654	89	97	43	76	81	47	34	56	46	75	77	76	45	OK	55	61	76	66	膜結合デコイ受容体
1655	79	90	47	72	80	56	17	32	35	90	89	90	57	OK	60	54	81	66	膜結合デコイ受容体
1656	67	82	51	67	230	52	59	65	59	68	75	72	59	OK	58	63	59	66	膜結合デコイ受容体
1657	80	88	41	70	134	50	63	45	53	71	80	76	60	OK	51	61	73	66	膜結合デコイ受容体
1658	66	83	53	67	200	63	48	81	64	68	62	65	48	OK	69	66	66	66	膜結合デコイ受容体
1659	68	81	31	60	283	46	60	72	58	76	74	75	45	OK	56	60	68	65	膜結合デコイ受容体
1660	65	82	61	69	224	49	38	56	48	75	82	79	48	TT	71	59	74	65	膜結合デコイ受容体
1661	93	96	52	80	33	38	20	38	32	73	89	81	58	OK	71	56	81	65	膜結合デコイ受容体
1662	58	85	34	59	139	57	47	87	64	78	68	73	60	OK	70	61	86	65	膜結合デコイ受容体
1663	83	94	43	73	64	37	32	71	47	71	79	75	61	OK	46	60	74	65	膜結合デコイ受容体
1664	71	86	55	70	184	52	47	17	39	84	86	85	54	OK	49	54	78	65	膜結合デコイ受容体
1665	85	89	38	71	96	49	56	56	53	65	77	71	50	OK	71	62	71	65	膜結合デコイ受容体
1666	80	94	50	75	78	46	33	78	52	66	73	69	55	OK	73	63	72	65	膜結合デコイ受容体
1667	71	84	60	72	179	47	39	51	46	80	78	79	44	OK	64	59	75	65	膜結合デコイ受容体
1668	76	89	56	74	131	43	19	41	34	83	87	85	51	TT	53	54	79	64	膜結合デコイ受容体
1669	44	79	60	61	244	55	53	52	53	82	76	79	55	OK	61	57	70	64	膜結合デコイ受容体
1670	90	93	53	79	62	47	37	36	40	73	73	73	40	OK	68	59	76	64	膜結合デコイ受容体
1671	49	69	40	53	419	56	63	65	61	75	82	79	57	OK	52	57	66	64	膜結合デコイ受容体
1672	83	86	60	77	132	51	40	43	45	70	72	71	47	TT	57	61	74	64	膜結合デコイ受容体
1673	74	85	48	69	113	48	37	46	44	78	80	79	57	OK	68	56	74	64	膜結合デコイ受容体
1674	70	84	48	67	89	48	46	38	44	76	86	81	63	OK	61	56	74	64	膜結合デコイ受容体
1675	70	85	59	71	191	49	65	37	50	64	75	69	66	OK	70	61	70	64	膜結合デコイ受容体
1676	48	84	62	65	279	55	61	35	50	72	74	73	49	OK	63	58	69	63	膜結合デコイ受容体
1677	80	87	59	75	126	51	54	32	46	68	66	67	46	OK	67	60	71	63	膜結合デコイ受容体
1678	79	87	61	76	101	41	18	35	31	81	82	82	65	OK	78	53	79	63	膜結合デコイ受容体
1679	63	81	53	66	186	51	41	42	45	77	83	80	51	OK	67	55	73	63	膜結合デコイ受容体
1680	81	91	60	77	84	48	56	27	43	65	65	65	50	OK	72	60	71	62	膜結合デコイ受容体
1681	60	82	46	63	262	42	44	46	44	78	79	79	48	OK	67	53	71	62	膜結合デコイ受容体
1682	73	90	48	70	130	51	52	22	42	68	82	75	58	OK	62	56	73	62	膜結合デコイ受容体
1683	65	94	37	65	75	55	27	44	42	83	74	78	47	OK	67	54	72	62	膜結合デコイ受容体
1684	80	94	55	76	76	46	26	52	41	65	70	67	48	OK	68	59	72	62	膜結合デコイ受容体
1685	59	78	45	61	245	48	36	54	46	73	83	78	59	OK	70	53	69	62	膜結合デコイ受容体
1686	61	79	53	64	301	50	14	52	39	82	77	80	59	OK	73	52	72	61	膜結合デコイ受容体
1687	60	79	52	64	211	48	31	63	47	71	74	72	63	OK	54	56	68	61	膜結合デコイ受容体
1688	62	80	52	65	278	41	24	51	39	71	89	80	60	TT	80	52	72	61	膜結合デコイ受容体
1689	87	95	46	76	66	47	29	29	35	70	74	72	51	OK	71	55	74	61	膜結合デコイ受容体
1690	94	97	41	77	26	49	21	23	31	67	80	73	46	OK	69	54	75	61	膜結合デコイ受容体
1691	61	80	62	68	257	32	18	32	27	83	86	84	54	OK	64	48	76	60	膜結合デコイ受容体
1692	66	86	61	71	166	37	37	15	30	78	82	80	46	TT	71	50	76	60	膜結合デコイ受容体
1693	63	81	64	69	236	29	6	18	15	90	94	92	63	TT	62	44	81	60	膜結合デコイ受容体
1694	59	79	41	60	246	59	51	54	55	71	61	66	50	OK	69	57	63	60	膜結合デコイ受容体
1695	77	88	61	75	162	37	44	41	41	68	60	64	43	OK	68	58	70	60	膜結合デコイ受容体
1696	48	65	40	51	331	54	42	62	53	79	76	78	46	OK	59	52	54	60	膜結合デコイ受容体

図 35G

【図３５Ｈ】



配列番号	MIT	CFD	Elevation	オンターゲット総合	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オンター	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	Graf モデル	Bioscore	オンオフ	オフ FS	全体	干渉予測
1697	64	82	49	65	185	44	22	20	29	84	90	87	46	OK	59	47	76	60	機結合デコイ受容体
1698	82	87	36	68	203	45	45	34	41	66	69	67	48	OK	68	55	68	59	機結合デコイ受容体
1699	61	79	49	63	196	62	37	54	61	58	51	55	56	OK	62	52	59	59	機結合デコイ受容体
1700	64	83	33	60	403	26	28	59	38	78	80	79	48	OK	71	49	70	59	機結合デコイ受容体
1701	76	89	35	67	192	39	19	48	35	72	77	74	56	OK	58	51	71	59	機結合デコイ受容体
1702	81	88	48	72	141	34	24	43	34	68	74	71	57	OK	61	53	72	59	機結合デコイ受容体
1703	78	88	48	71	102	38	33	29	33	59	79	69	64	TT	57	52	70	58	機結合デコイ受容体
1704	80	83	54	76	53	35	10	61	37	55	66	61	72	TT	59	57	68	58	機結合デコイ受容体
1705	80	70	38	63	338	32	15	30	26	81	92	86	63	TT	47	44	75	58	機結合デコイ受容体
1706	66	76	39	60	292	34	16	54	35	80	76	78	55	OK	55	48	69	58	機結合デコイ受容体
1707	61	81	61	68	275	19	11	25	18	80	94	87	68	TT	68	43	77	58	機結合デコイ受容体
1708	65	79	44	63	204	29	42	25	32	69	92	80	69	OK	80	47	71	58	機結合デコイ受容体
1709	64	83	48	65	267	44	45	53	47	55	63	59	43	OK	58	56	62	57	機結合デコイ受容体
1710	81	91	52	75	94	34	29	68	44	47	57	52	55	OK	68	59	63	57	機結合デコイ受容体
1711	62	75	49	62	292	52	33	33	39	74	62	68	46	OK	73	51	65	56	機結合デコイ受容体
1712	62	80	51	64	160	49	41	34	41	71	57	64	63	OK	67	53	64	56	機結合デコイ受容体
1713	77	85	46	70	218	47	54	20	40	61	54	58	47	OK	55	55	64	56	機結合デコイ受容体
1714	39	60	58	56	542	61	46	27	45	65	67	66	53	OK	64	51	61	56	機結合デコイ受容体
1715	58	80	37	58	363	40	42	42	41	64	65	65	50	OK	56	50	61	55	機結合デコイ受容体
1716	46	68	38	51	409	54	61	39	51	56	65	61	50	OK	72	51	56	54	機結合デコイ受容体
1717	73	86	54	71	143	30	19	34	28	63	57	60	67	OK	63	49	66	53	機結合デコイ受容体
1718	67	80	49	65	184	32	21	25	26	65	72	68	51	TT	76	46	67	53	機結合デコイ受容体
1719	68	83	53	68	219	37	33	36	35	56	48	52	60	OK	53	52	60	52	機結合デコイ受容体
1720	29	58	57	48	###	46	22	57	29	78	84	80	59	OK	71	34	64	49	機結合デコイ受容体
1721	58	78	49	62	259	49	37	26	37	46	46	46	59	OK	49	50	64	48	機結合デコイ受容体
1722	17	60	6	29	###	53	34	21	36	85	78	82	59	OK	72	32	55	48	機結合デコイ受容体
1723	9	29	8	15	###	29	18	25	24	73	85	79	56	TT	68	29	47	40	機結合デコイ受容体
1724	1	25	3	12	###	28	25	48	34	71	75	73	40	TT	74	23	43	40	機結合デコイ受容体
1725	72	90	59	74	141	56	44	42	47	85	93	89	56	OK	59	61	81	70	可溶性デコイ受容体
1726	52	72	46	57	292	56	53	56	58	84	90	87	56	OK	52	58	72	67	可溶性デコイ受容体
1727	78	89	60	76	151	43	33	41	39	80	92	86	60	TT	43	57	84	67	可溶性デコイ受容体
1728	67	83	57	69	151	50	34	46	43	81	87	84	64	OK	52	56	77	65	可溶性デコイ受容体
1729	74	89	59	74	106	64	61	62	62	77	75	76	53	OK	51	58	75	71	可溶性又は膜結合デコイ受容体
1730	73	86	60	73	133	72	52	39	54	88	87	88	48	OK	67	64	80	72	可溶性又は膜結合デコイ受容体
1731	69	83	59	70	202	48	51	43	47	80	74	77	61	OK	54	59	74	65	可溶性又は膜結合デコイ受容体
1732	59	78	44	60	247	51	46	53	50	74	68	71	56	OK	51	55	66	60	可溶性又は膜結合デコイ受容体
1733	47	70	60	59	526	56	49	54	53	69	64	66	44	OK	59	56	63	59	可溶性又は膜結合デコイ受容体
1734	52	79	48	60	401	40	50	41	44	42	43	42	60	OK	52	52	51	49	可溶性又は膜結合デコイ受容体
1735	71	82	37	63	209	62	68	76	69	91	97	94	73	OK	49	80	79	78	野生型様
1736	82	88	49	73	134	53	58	45	52	85	83	84	48	OK	56	62	79	70	野生型様
1737	69	84	53	69	257	51	51	63	55	80	75	78	43	OK	57	62	73	67	野生型様
1738	58	77	33	56	264	54	37	58	50	87	84	85	71	OK	54	53	71	64	野生型様
1739	39	67	63	56	603	63	58	61	61	71	80	76	55	OK	51	58	66	64	野生型様
1740	82	86	36	68	136	59	43	49	50	79	71	75	45	OK	48	59	71	64	野生型様
1741	78	84	60	74	160	27	16	52	32	81	90	86	56	TT	39	53	80	64	野生型様
1742	62	81	45	63	237	38	32	62	44	84	89	87	63	TT	52	53	75	64	野生型様
1743	65	81	49	65	240	45	56	45	49	74	79	77	44	TT	51	57	71	63	野生型様
1744	64	76	62	67	235	27	34	37	33	79	86	82	48	TT	49	50	75	61	野生型様
1745	91	95	49	79	64	31	9	46	29	71	71	71	47	TT	51	54	75	60	野生型様

図 35H

【図３６Ａ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置%	crRNA	GC 含量	PAM
1746	154405710	1	5.7	CCAAGGCGCUGCCCUGCGCA	75	GGG
1747	154429250	2	9.9	CAGCGUGACUCUGACCUGCC	65	CGG
1748	154429252	2	10	GCGUGACUCUGACCUGCCCG	70	GGG
1749	154429253	2	10.1	CGUGACUCUGACCUGCCCGG	70	GGG
1750	154429293	2	12.2	CCUGAGCACCCAGUGAACAG	60	TGG
1751	154429380	2	19.1	UCGGUGCAGCUCCACGACUC	65	TGG
1752	154429380	2	19.1	AUGAAUAGUUUCCAGAGUCG	40	TGG
1753	154429416	2	21.7	AGUGCACAGUCCCAGCUGGG	65	CGG
1754	154430580	3	29.2	GUCAGGGAUGGGGUGCUCCG	70	AGG
1755	154430579	3	30.6	CACCCCAUCCCUGACGACAA	60	AGG
1756	154429301	2	13.5	UCACUGGGUGCUCAGGAAGC	60	CGG
1757	154405697	1	4.8	CUGCGCAGGGCAGCGCCUUG	75	GGG
1758	154429404	2	20.8	AACUAUUCAUGCUACCGGGC	50	CGG
1759	154429417	2	21.7	ACCGGGCCGGCCGCCCAGCU	85	GGG
1760	154430545	3	28.1	UCAGCAAUGUUGUUUGUGAG	40	TGG
1761	154429400	2	20.5	UGGAAACUAUUCAUGCUACC	40	GGG
1762	154430492	3	24.4	GGAGAGCUGGGGGCUCCUCGG	75	GGG
1763	154430530	3	27.1	UCACAAACAACAUUGCUGAG	40	GGG
1764	154405643	1	0.9	AGCCAGCAGCGCGGCAGCCGA	75	CGG
1765	154429251	2	10	AGCGUGACUCUGACCUGCCC	65	GGG
1766	154429345	2	16.6	GAUGGGCUGGCAUGGGAAGG	65	AGG
1767	154430547	3	28.3	AGCAAUGUUGUUUGUGAGUG	40	GGG
1768	154430571	3	30	CAGCCUUUGUCGUCAGGGAU	55	GGG
1769	154434539	4	34	GCACGGCUCCUGGAAGUCUU	60	CGG
1770	154405693	1	4.5	CGGGAGCGGCGCUGGCCCCA	85	AGG
1771	154405698	1	4.8	CCUGCGCAGGGCAGCGCCUU	75	GGG
1772	154429224	2	8	GGCGUGCUGACCAGCUCGCC	70	AGG
1773	154429253	2	10.1	UUCCGGCUCUACCCCCGGGC	75	AGG
1774	154429286	2	12.4	AGACAAUGCCACUGUUCACU	45	GGG
1775	154429308	2	14	GUGCUCAGGAAGCCGGCUGC	70	AGG
1776	154429328	2	15.4	AGGCUCCCACCCCAGCAGAU	65	GGG
1777	154430513	3	25.9	GAGGGGGCUCUUCCGGAAGC	70	AGG
1778	154430546	3	28.2	CAGCAAUGUUGUUUGUGAGU	40	GGG
1779	154429338	2	16.1	CCCAGCAGAUGGGCUGGCAU	65	GGG
1780	154429419	2	21.9	GCAAGUGCACAGUCCCAGCU	60	GGG
1781	154430491	3	24.3	GAGAGCUGGGGCUCCUCGGG	75	GGG
1782	154430576	3	30.3	GAGCACAGCCUUUGUCGUCA	55	GGG
1783	154405652	1	1.6	GGCCGUCGGCUGCGCGCUGC	85	TGG
1784	154405667	1	2.6	CGCUCCCGGCGGCGGCCAGCA	85	GGG
1785	154405674	1	3.1	GCUGCCCUGCUGGCCGCGCC	85	GGG
1786	154429223	2	8	CACGCUGUCUCCUGGCAGAC	65	TGG
1787	154429322	2	15	GCCAGCCCAUCUGCUGGGGU	70	GGG
1788	154429436	2	23.1	UGGGACUGUGCACUUGCUGG	60	TGG
1789	154430554	3	28.8	UUGUUUGUAGUGGGGUCCU	50	CGG
1790	154430572	3	30.1	ACAGCCUUUGUCGUCAGGGA	55	TGG
1791	154430504	3	25.2	CUUCCGGAAGCAGGAGAGCU	60	GGG
1792	154430570	3	29.9	AGCCUUUGUCGUCAGGGAUG	55	GGG
1793	154429440	2	23.4	ACUGUGCACUUGCUGGUGGA	55	TGG
1794	154429262	2	10.7	GACCUGCCCGGGGGUAGAGC	75	CGG
1795	154429327	2	15.4	CCCAUGCCAGCCCAUCUGCU	65	GGG

図 36A

【図３６Ｂ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置%	crRNA	GC 含量	PAM
1796	154429342	2	16.4	GCAGAUGGGCUGGCAUGGGA	65	AGG
1797	154429420	2	22	AGCAAGUGCACAGUCCCAGC	60	TGG
1798	154430505	3	25.3	UCUUCCGGAAGCAGGAGAGC	60	TGG
1799	154405679	1	3.5	CCUGCUGGCCGCGCCGGGAG	85	CGG
1800	154429294	2	13	CCACUGUUCACUGGGUGCUC	60	AGG
1801	154429332	2	15.7	UCCCACCCCAGCAGAUGGGC	70	TGG
1802	154429399	2	20.5	CUGGAAACUAUUCAUGCUAC	40	CGG
1803	154430503	3	25.2	UUCCGGAAGCAGGAGAGCUG	60	GGG
1804	154405673	1	3.1	GGCUGCCCUGCUGGCCGCGC	85	CGG
1805	154405681	1	3.6	CUUGGGGCCAGCCGCCGCUCC	80	CGG
1806	154405709	1	5.6	CCCAAGGCGCUGCCCUGCGC	80	AGG
1807	154429337	2	16.1	CCCCAGCAGAUGGGCUGGCA	70	TGG
1808	154429407	2	21	UCCCAGCUGGGCGGCCGGCC	85	CGG
1809	154429416	2	21.7	UACCGGGCCGGCCGCCCAGC	85	TGG
1810	154430493	3	24.4	AGGAGAGCUGGGGCUCCUCG	70	GGG
1811	154430529	3	27	CACAAACAACAUUGCUGAGG	45	GGG
1812	154430591	3	31.4	GACGACAAAGGCUGUGGCUCU	55	TGG
1813	154405676	1	3.3	GGCCAGCGCGCCUCCCGGCG	90	CGG
1814	154429309	2	14.1	CUGGGGUGGGAGCCUGCAGC	75	CGG
1815	154429361	2	17.8	AAGGAGGCUGCUGCUGAGGU	60	CGG
1816	154430532	3	27.2	ACUCACAAACAACAUUGCUG	40	AGG
1817	154429412	2	21.4	CACAGUCCCAGCUGGGCGGC	75	CGG
1818	154430596	3	31.8	CAAAGGCUGUGCUCUUGGUG	55	AGG
1819	154405699	1	4.9	CCCUGCGCAGGGCAGCGCCU	80	TGG
1820	154429433	2	22.9	AGCUGGGACUGUGCACUUGC	60	TGG
1821	154430531	3	27.1	CUCACAAACAACAUUGCUGA	40	GGG
1822	154429323	2	15.1	UGCCAGCCCAUCUGCUGGGG	70	TGG
1823	154429326	2	15.3	CCAUGCCAGCCCAUCUGCUG	65	GGG
1824	154430495	3	24.6	GCAGGAGAGCUGGGGCUCCU	70	CGG
1825	154430520	3	26.4	CAUUGCUGAGGGGGCUCUUC	60	CGG
1826	154429327	2	15.4	CAGGCUCCCACCCCAGCAGA	70	TGG
1827	154430577	3	30.4	AGAGCACAGCCUUUGUCGUC	55	AGG
1828	154429328	2	15.4	UCCCAUGCCAGCCCAUCUGC	65	TGG
1829	154430512	3	25.8	AGCCCCAGCUCUCCUGCUUC	65	CGG
1830	154405668	1	2.7	CCGCUCCCGGCGCGGCCAGC	90	AGG
1831	154405664	1	2.4	CGCGCUGCUGGCUGCCCUGC	80	TGG
1832	154430494	3	24.5	CAGGAGAGCUGGGGCUCCUC	70	GGG
1833	154429357	2	17.5	UGGGAAGGAGGCUGCUGCUG	65	AGG
1834	154405685	1	3.9	GGCCGCGCCGGGAGCGGCGC	95	TGG
1835	154434602	4	38.5	CUGCCAGUUAGCAGUCCCGG	65	AGG
1836	154434603	4	38.5	UGCCAGUUAGCAGUCCCGGA	60	GGG
1837	154434638	4	41	GACACUACUGGCCACGCACA	60	TGG
1838	154434652	4	42	UGUGCGUCCCCAGUAGUGUC	60	GGG
1839	154434686	4	44.4	ACAGAUUCCACAACCCUGAA	45	AGG
1840	154435048	5	49.5	CAGGUGACACUGAGCCAGCG	65	GGG
1841	154435109	5	53.3	ACUCAUCUUUCUAGAGACUA	35	CGG
1842	154435119	5	54.7	ACGGUUUGAGCUCAGAUAUC	45	GGG
1843	154435127	5	55.2	AGCUCAGAUAUCGGGCUGAA	50	CGG
1844	154436010	6	60.3	GUCAUCCACGACGCCUGGAG	65	CGG
1845	154436017	6	60.8	ACGACGCCUGGAGCGGCCUG	75	AGG

図 36B

【図３６Ｃ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置%	crRNA	GC 含量	PAM
1846	154436084	6	65.5	GUGGAGCGAGUGGAGCCCGG	75	AGG
1847	154436096	6	66.4	ACCUGUCCAAGGCGUGCCCA	65	TGG
1848	154435007	5	46.7	GUGACUGUGAUGUUGGCAGG	55	CGG
1849	154436045	6	62.8	GGUGCAGCUUCGUGCCCAGG	70	AGG
1850	154435045	5	49.4	AGGUGACACUGAGCCAGCGG	65	GGG
1851	154436004	6	59.8	UCAGGCCGCUCCAGGCGUCG	75	TGG
1852	154436091	6	66	GAGUGGAGCCCGGAGGCCAU	70	GGG
1853	154434607	4	38.8	UAGAAAGAGCUGUCUCCCUC	50	CGG
1854	154436012	6	60.4	CACGUGCCUCAGGCCGCUCC	75	AGG
1855	154436024	6	61.3	CUGGAGCGGCCUGAGGCACG	75	TGG
1856	154434563	4	35.7	GGAGCCGUGCCAGUAUUCCC	65	AGG
1857	154434590	4	37.6	CUCCGGGACUGCUAACUGGC	65	AGG
1858	154434599	4	38.2	CUCCUGCCAGUUAGCAGUCC	60	CGG
1859	154435048	5	49.6	GCCAGGUGACACUGAGCCAG	65	CGG
1860	154435075	5	51.5	AAGAUGAGUUCCAGGAGUGG	50	GGG
1861	154435118	5	54.6	UACGGUUUGAGCUCAGAUAU	40	CGG
1862	154436065	6	64.2	AGGAGUUCGGGCAAGGCGAG	65	TGG
1863	154434594	4	37.9	CUCCCUCCGGACUGCUAAC	65	TGG
1864	154435014	5	47.2	CACGGCAGUGACUGUGAUGU	55	TGG
1865	154436081	6	65.3	CGAGUGGAGCGAGUGGAGCC	70	CGG
1866	154436101	6	66.7	CGGAGGCCAUGGGCACGCCU	75	TGG
1867	154434651	4	41.9	AUGUGCGUCGCCAGUAGUGU	55	CGG
1868	154435043	5	49.3	CCGUGGCCAGAAACCCCGC	75	TGG
1869	154435076	5	51.6	AAAGAUGAGUUCCAGGAGUG	45	GGG
1870	154435152	5	57	AAAGACAUUCACAACAUGGA	35	TGG
1871	154436053	6	63.3	UUCGUGCCCAGGAGGAGUUC	60	GGG
1872	154435026	5	48	CAACAUCACAGUCACUGCCG	55	TGG
1873	154436022	6	61.1	GAAGCUGCACCACGUGCCUC	65	AGG
1874	154436089	6	65.9	CAAGGCGUGCCCAUGGCCUC	70	CGG
1875	154435148	5	56.7	GGUCAAAGACAUUCACAACA	40	TGG
1876	154436048	6	63	GCCUUGCCCGAACUCCUCCU	65	GGG
1877	154436058	6	63.7	GCCCAGGAGGAGUUCGGGCA	70	AGG
1878	154436106	6	67.1	GCCAUGGGCACGCCUUGGAC	70	AGG
1879	154435032	5	48.5	CCAGCGGGGGUUUCUGGCCA	70	CGG
1880	154436052	6	63.3	CUUCGUGCCCAGGAGGAGUU	60	CGG
1881	154434690	4	44.7	ACUCAAACCUUUCAGGGUUG	45	TGG
1882	154435010	5	46.9	GCAGUGACUGUGAUGUUGGC	55	AGG
1883	154435083	5	52.1	UCUGUAGAAAGAUGAGUUCC	40	AGG
1884	154435985	6	58.6	CGUGGAUGACACAGUGAUGC	55	TGG
1885	154436088	6	65.8	AAGGCGUGCCCAUGGCCUCC	70	GGG
1886	154434549	4	34.7	GGGAAUACUGGCACGGCUCC	65	TGG
1887	154435038	5	48.9	ACUGAGCCAGCGGGGGUUUC	65	TGG
1888	154436042	6	62.5	CGUGGUGCAGCUUCGUGCCC	70	AGG
1889	154436074	6	64.8	GGCAAGGCGAGUGGAGCGAG	70	TGG
1890	154434650	4	41.9	GAACUUGCUCCCGACACUAC	55	TGG
1891	154435047	5	49.5	CCAGGUGACACUGAGCCAGC	65	GGG
1892	154435983	6	58.4	GGAUGACACAGUGAUGCUGG	55	AGG
1893	154434605	4	38.7	AGAAAGAGCUGUCUCCCUCC	55	GGG
1894	154435058	5	50.3	CCCGCUGGCUCAGUGUCACC	70	TGG
1895	154436090	6	66	CGAGUGGAGCCCGGAGGCCA	75	TGG

図 36C

【図３６Ｄ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置%	crRNA	GC 含量	PAM
1896	154434569	4	36.1	GGAGAACUUCUGGGACUCCU	55	GGG
1897	154434684	4	44.3	AGCAAAACUCAAACCUUUGA	35	GGG
1898	154434683	4	44.2	CAGCAAAACUCAAACCUUUC	40	AGG
1899	154435001	5	46.3	GUGAUGUUGGCAGGCGGAUC	60	AGG
1900	154435065	5	50.8	CCAGGAGUGGGGGUCUUGCC	70	AGG
1901	154435077	5	51.7	GAAAGAUGAGUUCCAGGAGU	45	GGG
1902	154434579	4	36.8	CUAACUGGCAGGAGAACUUC	50	TGG
1903	154435078	5	51.7	AGAAAGAUGAGUUCCAGGAG	45	TGG
1904	154434561	4	35.5	UCUGGGACUCCUGGGAAUAC	55	TGG
1905	154434570	4	36.2	AGGAGAACUUCUGGGACUCC	55	TGG
1906	154435076	5	51.6	CCUGGCAAGACCCCCACUCC	70	TGG
1907	154436049	6	63	CGCCUUGCCCGAACUCCUCC	70	TGG
1908	154448149	7	69.2	GAGUCCUCCAGCUGAGAACG	60	AGG
1909	154454532	9	78.9	CCACAUUCCUGGUUGCUGGA	55	GGG
1910	154448142	7	68.7	GACACCUCGUUCUCAGCUGG	60	AGG
1911	154448145	7	68.9	GUGGACACCUCGUUCUCAGC	60	TGG
1912	154454520	9	78	CCUCCAGCAACCAGGAAUGU	55	GGG
1913	154454521	9	78.1	CCCUCCAGCAACCAGGAAUG	60	TGG
1914	154454514	9	77.6	GCAACCAGGAAUGUGGGCAG	60	TGG
1915	154454521	9	78.1	AGUACCACUGCCCACAUUCC	55	TGG
1916	154454528	9	78.6	CCAGGCUCCCUCCAGCAACC	70	AGG
1917	154454528	9	78.6	CUGCCCACAUUCCUGGUUGC	60	TGG
1918	154454531	9	78.8	CCCACAUUCCUGGUUGCUGG	60	AGG
1919	154448134	7	68.1	GUUCUCAGCUGGAGGACUCC	60	TGG
1920	154449976	8	75.4	GCAAAUGCGACAAGCCUCCC	60	AGG
1921	154465195	10	86.8	AGCUGCCCCAAAGAGUACGG	60	CGG
1922	154465287	10	93.3	UCGAGGUAUUGUCAGACCCC	55	AGG
1923	154454551	9	80.2	AAUGCAGAGGAGCGUUCCGA	55	AGG
1924	154465304	10	94.5	AUCUGGUCGGUUGUGGCUCG	60	AGG
1925	154465336	10	96.6	CUGAUGUCAUAAGGGCUCCG	55	TGG
1926	154465201	10	87.2	UGCAUCCGCCGUACUCUUUG	55	GGG
1927	154454564	9	81.2	UCAGAACAAUGGCAAUGCAG	45	AGG
1928	154465167	10	84.8	AAGCUGCGGGCUCUGAAGGA	60	AGG
1929	154465335	10	96.7	UGAUGUCAUAAGGGCUCCGU	50	GGG
1930	154454546	9	79.9	AGAGGAGCGUUCCGAAGGCC	65	AGG
1931	154465255	10	91	GACACCGUGGGGGAGAUGAG	65	AGG
1932	154465322	10	95.8	CCACAACCGACCAGAUGCCA	60	GGG
1933	154454577	9	82.1	UCUGCAUUGCCAUUGUUCUG	45	AGG
1934	154465198	10	87	ACCAGCUGCCCCAAAGAGUA	55	CGG
1935	154465265	10	91.8	GCUGCUGGGGGACACCGGUG	75	GGG
1936	154465311	10	95	CCCUGGCAUCUGGUCGGUUG	65	TGG
1937	154465317	10	95.5	GUGGGUCCCUGGCAUCUGGU	65	CGG
1938	154465328	10	96.2	AUAAGGGCUCCGUGGGUCCC	65	TGG
1939	154465199	10	87.1	CAUGCAUCCGCCGUACUCUU	55	TGG
1940	154465222	10	88.7	GGGGUGGGUCGAGGCCUCUC	75	CGG
1941	154465262	10	91.5	UGUUCCUCUCAUCUCCCCAC	55	CGG
1942	154465266	10	91.8	GGCUGCUGGGGGACACCGGU	75	GGG
1943	154465282	10	93	CGGUGUCCCCCAGCAGCCUG	75	GGG
1944	154465321	10	95.7	CUCCGUGGGUCCCUGGCAUC	70	TGG
1945	154465321	10	95.7	GCCACAACCGACCAGAUGCC	65	AGG

図 36D

【図３６Ｅ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置%	crRNA	GC 含量	PAM
1946	154465344	10	97.4	CUGUAUUGCUGAUGUCAUAA	35	GGG
1947	154465219	10	88.5	UGGGGCAGCUGGUCCCGGAG	75	AGG
1948	154465267	10	91.9	AGGCUGCUGGGGGACACCGG	75	TGG
1949	154465330	10	96.4	GACCAGAUGCCAGGGACCCA	65	CGG
1950	154465163	10	84.5	GUGGAAGCUGCGGGCUCUGA	65	AGG
1951	154465270	10	92.1	CCCAGGCUGCUGGGGGACAC	75	CGG
1952	154454546	9	79.9	GCUGGAGGGAGCCUGGCCUU	70	CGG
1953	154465200	10	87.1	AUGCAUCCGCCGUACUCUUU	50	GGG
1954	154465221	10	88.6	GGGUGGGUCGAGGCCUCUCC	75	GGG
1955	154465231	10	89.3	ACAAGCACUGGGGUGGGUCG	65	AGG
1956	154465237	10	89.8	AGAGGAACAAGCACUGGGGU	55	GGG
1957	154465208	10	87.7	GCCGUACUCUUUGGGGCAGC	65	TGG
1958	154465214	10	88.1	CUCUUUGGGGCAGCUGGUCC	65	CGG
1959	154465238	10	89.8	GAGAGGAACAAGCACUGGGG	60	TGG
1960	154465279	10	92.8	UUGUCAGACCCCAGGCUGCU	60	GGG
1961	154465277	10	92.6	GUCAGACCCCAGGCUGCUGG	70	GGG
1962	154465243	10	90.2	GAGAUGAGAGGAACAAGCAC	50	TGG
1963	154465345	10	97.4	UCUGUAUUGCUGAUGUCAUA	35	AGG
1964	154454539	9	79.4	CCUGGUUGCUGGAGGGAGCC	70	TGG
1965	154465280	10	92.8	ACCGGUGUCCCCCAGCAGCC	75	TGG
1966	154465280	10	92.8	AUUGUCAGACCCCAGGCUGC	60	TGG
1967	154465281	10	92.9	CCGGUGUCCCCCAGCAGCCU	75	GGG
1968	154465278	10	92.7	UGUCAGACCCCAGGCUGCUG	65	GGG

図 36E

【図３６Ｆ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	Graf モデル	Bioscore	オン-オフ	オフ-ES	全体	干渉予測
1746	72	86	36	65	166	48	54	62	55	90	91	91	59	OK	41	60	78	70	ノックアウト
1747	70	85	46	67	149	51	34	68	51	91	90	91	63	GGC	59	59	79	70	ノックアウト
1748	81	92	48	74	93	55	64	51	57	85	86	86	45	OK	62	65	80	72	ノックアウト
1749	86	91	53	77	79	75	69	81	76	85	84	85	45	OK	62	76	81	79	ノックアウト
1750	70	87	53	70	248	71	82	52	68	91	97	94	71	OK	68	69	82	77	ノックアウト
1751	91	98	42	77	49	50	51	57	53	82	91	87	60	OK	62	65	82	72	ノックアウト
1752	67	83	60	70	144	64	51	35	50	82	87	85	51	OK	62	60	77	68	ノックアウト
1753	53	77	53	61	264	71	70	64	66	83	90	87	65	OK	58	65	74	72	ノックアウト
1754	74	81	34	63	217	62	61	67	63	87	88	88	60	OK	62	63	75	71	ノックアウト
1755	81	89	47	72	178	66	60	57	61	71	85	78	57	OK	59	67	75	70	ノックアウト
1756	56	76	47	60	273	54	58	67	60	85	89	87	54	OK	48	60	73	69	ノックアウト
1757	79	90	42	70	175	49	25	57	44	90	93	92	61	TT	55	57	81	68	ノックアウト
1758	95	96	50	80	32	55	36	48	46	75	79	77	58	OK	55	63	79	68	ノックアウト
1759	73	90	42	68	133	40	31	75	49	86	87	86	54	OK	59	58	77	68	ノックアウト
1760	72	84	61	72	184	57	32	46	45	88	88	88	64	OK	65	59	80	68	ノックアウト
1761	66	82	60	69	329	62	38	43	48	82	86	84	64	OK	63	59	77	67	ノックアウト
1762	58	75	35	56	347	38	64	81	61	80	85	83	67	OK	52	58	69	67	ノックアウト
1763	61	78	59	66	238	71	63	26	53	90	73	82	62	OK	56	60	74	67	ノックアウト
1764	85	90	38	71	120	47	54	66	56	77	65	71	45	OK	50	63	71	66	ノックアウト
1765	75	89	49	71	134	46	44	43	44	83	85	84	47	OK	57	58	78	66	ノックアウト
1766	34	62	41	46	600	53	53	83	63	84	92	88	57	OK	65	54	67	66	ノックアウト
1767	56	75	66	66	262	56	17	53	42	89	89	89	61	OK	69	54	77	66	ノックアウト
1768	81	91	52	75	118	42	28	69	46	77	76	77	46	OK	62	61	76	66	ノックアウト
1769	75	88	49	71	116	50	24	53	42	85	88	86	56	TT	44	56	78	66	ノックアウト
1770	54	75	38	56	235	34	36	71	47	89	94	92	63	OK	45	51	74	65	ノックアウト
1771	78	94	37	70	171	32	21	73	42	84	85	85	53	TT	55	56	77	65	ノックアウト
1772	76	92	40	69	95	48	43	30	40	82	90	86	66	GGC	57	55	78	65	ノックアウト
1773	80	88	40	69	105	47	28	50	42	80	86	83	46	OK	61	55	76	65	ノックアウト
1774	68	78	53	66	255	60	36	31	42	80	92	86	56	OK	69	54	76	65	ノックアウト
1775	71	85	52	69	216	39	42	54	45	82	80	81	51	OK	44	57	75	65	ノックアウト
1776	59	80	48	62	280	45	48	65	53	83	79	81	54	OK	49	57	71	65	ノックアウト
1777	70	87	40	66	139	44	41	67	51	71	86	78	54	OK	54	58	72	65	ノックアウト
1778	72	82	64	73	190	53	22	39	38	82	84	83	54	OK	65	55	78	65	ノックアウト
1779	56	79	40	58	323	47	50	80	52	78	86	82	53	OK	51	55	70	64	ノックアウト
1780	51	54	48	51	384	60	43	66	56	87	84	86	53	OK	52	54	68	64	ノックアウト
1781	55	76	37	56	315	39	41	97	59	74	82	78	59	OK	54	58	67	64	ノックアウト
1782	83	90	53	75	118	59	31	51	47	88	70	69	49	OK	55	61	72	64	ノックアウト
1783	76	91	37	68	133	27	37	48	37	87	79	83	52	OK	59	53	76	63	ノックアウト
1784	71	85	36	64	153	35	31	79	48	81	70	75	55	OK	49	56	70	63	ノックアウト
1785	67	85	37	63	311	30	27	70	42	80	88	84	66	OK	31	53	73	63	ノックアウト
1786	65	84	49	66	172	48	29	36	38	85	86	85	61	OK	57	52	76	63	ノックアウト
1787	50	73	42	55	310	46	53	61	53	74	85	80	53	OK	42	54	67	63	ノックアウト
1788	56	83	53	64	263	56	66	65	62	68	60	64	46	OK	57	63	64	63	ノックアウト
1789	56	77	40	58	260	57	23	65	48	80	86	83	60	TT	65	53	70	63	ノックアウト
1790	78	84	37	66	130	49	45	46	47	75	78	77	42	OK	60	56	71	63	ノックアウト
1791	57	80	43	60	224	42	35	44	40	84	89	87	54	OK	58	50	73	62	ノックアウト
1792	75	81	49	68	129	52	47	51	50	67	70	68	57	OK	62	59	68	62	ノックアウト
1793	38	74	37	50	302	51	62	47	53	76	85	80	63	OK	55	51	65	61	ノックアウト
1794	74	85	36	65	177	47	51	46	48	67	65	66	52	OK	48	56	65	60	ノックアウト
1795	56	73	40	56	377	36	60	40	45	84	75	79	63	OK	55	51	68	60	ノックアウト

図 36F

【図３６Ｇ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	Graf モデル	Bioscore	オン-オフ	オフ-ES	全体	干渉予測
1796	43	61	46	50	543	50	62	62	58	69	77	73	43	OK	51	54	62	60	ノックアウト
1797	70	82	60	71	230	47	34	17	33	74	79	76	49	OK	48	52	74	60	ノックアウト
1798	63	81	48	64	194	33	40	19	31	82	88	85	47	OK	57	47	75	60	ノックアウト
1799	87	82	38	62	275	44	50	74	56	72	46	59	48	OK	42	59	61	59	ノックアウト
1800	64	80	46	63	203	44	43	33	40	72	75	73	43	OK	59	52	68	59	ノックアウト
1801	56	69	43	56	317	42	50	23	38	84	82	83	45	OK	52	47	69	59	ノックアウト
1802	79	89	60	76	166	49	17	38	35	64	68	66	43	OK	63	55	71	59	ノックアウト
1803	33	75	32	47	297	60	57	46	54	77	77	77	38	OK	57	51	62	59	ノックアウト
1804	61	77	40	59	335	15	36	64	36	68	84	76	60	OK	32	49	68	58	ノックアウト
1805	79	91	37	69	165	34	46	64	48	66	51	58	48	OK	41	59	64	58	ノックアウト
1806	64	78	32	58	244	33	38	32	34	80	82	81	42	OK	41	46	69	58	ノックアウト
1807	49	71	34	51	369	44	28	45	39	81	87	84	52	OK	51	45	68	58	ノックアウト
1808	52	72	31	52	655	34	24	75	44	71	84	78	59	GGC	53	48	65	58	ノックアウト
1809	77	85	36	66	107	24	19	40	27	77	86	81	51	OK	58	46	74	58	ノックアウト
1810	54	71	31	52	366	38	51	54	48	78	72	75	54	OK	51	50	63	58	ノックアウト
1811	66	76	61	68	227	59	35	36	43	65	63	64	45	OK	53	56	66	58	ノックアウト
1812	67	88	51	69	140	48	39	31	39	68	66	67	48	TT	68	54	68	58	ノックアウト
1813	65	84	37	62	206	40	44	66	50	67	51	59	48	OK	44	56	61	57	ノックアウト
1814	28	64	24	39	649	48	37	68	51	79	85	82	57	OK	41	45	60	57	ノックアウト
1815	30	61	22	38	585	55	58	83	65	63	72	67	53	OK	60	52	53	57	ノックアウト
1816	65	84	64	71	203	65	58	8	44	55	60	57	48	OK	55	57	64	57	ノックアウト
1817	61	74	46	60	336	40	26	59	42	64	71	68	64	OK	59	51	64	56	ノックアウト
1818	39	76	32	49	258	62	57	62	60	66	54	60	48	OK	58	55	54	56	ノックアウト
1819	65	77	33	58	289	25	18	29	24	79	84	81	46	GGC	56	41	70	55	ノックアウト
1820	62	74	42	59	448	27	30	33	30	66	83	74	66	TT	59	45	67	55	ノックアウト
1821	65	85	62	71	193	57	20	24	34	65	58	61	50	OK	55	52	66	55	ノックアウト
1822	22	42	35	33	973	43	42	58	48	79	83	81	45	OK	42	40	57	54	ノックアウト
1823	53	83	34	57	266	55	61	49	55	52	47	50	59	OK	55	56	53	54	ノックアウト
1824	39	62	31	44	528	38	20	61	40	75	82	79	67	TT	48	42	61	54	ノックアウト
1825	73	86	53	71	146	27	17	48	31	49	67	58	44	TT	48	51	64	53	ノックアウト
1826	31	69	21	40	460	39	43	52	45	63	70	67	54	OK	49	42	53	51	ノックアウト
1827	81	85	48	71	198	45	23	38	35	38	53	45	63	OK	55	53	58	51	ノックアウト
1828	48	68	39	52	325	27	43	11	27	72	72	72	45	OK	49	39	62	50	ノックアウト
1829	31	69	31	44	470	35	37	31	34	66	77	72	44	TT	52	39	58	50	ノックアウト
1830	47	66	38	50	427	18	11	51	27	68	73	71	52	OK	49	39	60	49	ノックアウト
1831	46	71	32	50	323	27	19	44	30	60	53	57	60	OK	57	40	53	45	ノックアウト
1832	38	64	21	41	528	32	32	72	45	43	56	50	57	OK	52	43	45	45	ノックアウト
1833	28	52	31	37	842	51	60	74	62	37	33	35	57	OK	59	49	36	44	ノックアウト
1834	33	62	29	41	786	29	25	40	31	59	52	55	45	OK	42	36	48	43	ノックアウト
1835	86	92	44	74	85	64	53	74	64	81	78	79	44	OK	56	69	77	72	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
1836	89	84	51	75	111	65	54	46	55	80	83	81	51	OK	57	65	78	70	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
1837	97	99	41	79	32	53	60	45	53	82	86	84	52	OK	49	66	81	72	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
1838	97	98	37	77	25	51	66	57	58	83	80	82	63	OK	55	68	80	72	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
1839	75	86	61	74	164	56	54	34	48	90	90	90	65	OK	58	61	82	71	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
1840	66	82	37	62	207	62	63	66	64	87	84	86	55	OK	60	63	74	70	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
1841	75	86	60	74	158	51	40	46	46	85	93	89	64	OK	58	60	82	70	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
1842	75	90	61	75	93	44	29	62	45	85	92	89	66	OK	60	60	82	70	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
1843	88	91	47	75	69	50	57	38	52	65	76	81	62	OK	53	63	78	69	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
1844	83	94	47	75	65	65	53	50	56	87	87	87	60	OK	66	65	81	72	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
1845	83	93	37	71	79	53	60	83	65	83	79	81	50	OK	59	68	76	72	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体

図 36G

【図３６Ｈ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフターゲット部分	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	Gnfモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
1846	68	74	37	60	225	71	69	86	75	84	90	87	56	OK	48	67	73	74	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1847	89	92	47	76	96	50	56	44	50	80	79	86	45	OK	43	63	76	69	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1848	49	71	48	56	352	67	56	77	67	86	93	90	60	OK	48	61	73	71	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1849	69	86	49	68	155	64	62	78	68	68	83	75	50	OK	53	68	72	70	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1850	73	84	47	68	240	63	62	70	67	74	72	73	36	OK	60	67	70	69	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1851	88	93	40	74	86	59	65	69	64	72	68	70	51	OK	68	69	72	69	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1852	68	85	48	67	182	50	62	81	64	76	77	76	50	OK	40	66	72	69	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1853	51	83	59	64	194	55	50	47	51	84	92	88	69	OK	60	58	76	68	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1854	82	92	38	71	119	42	48	56	49	81	88	84	57	OK	65	60	77	68	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1855	65	82	38	62	254	55	68	70	64	79	79	79	48	OK	64	63	70	68	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1856	86	91	57	78	87	57	65	45	56	71	66	69	63	OK	50	67	73	67	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1857	81	90	46	72	85	53	53	32	46	82	85	83	64	OK	61	59	78	67	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1858	76	85	52	71	161	51	55	52	53	75	78	76	42	OK	55	62	74	67	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1859	49	70	42	54	357	55	57	74	62	84	84	84	54	OK	57	58	69	67	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1860	51	70	59	60	382	64	59	67	63	76	78	77	51	OK	56	62	69	67	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1861	82	91	61	78	161	46	18	53	39	76	90	83	55	OK	60	58	81	67	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1862	76	89	50	72	133	48	36	73	52	74	79	77	49	OK	44	62	74	67	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1863	86	93	44	74	81	32	24	36	31	81	90	83	66	OK	64	53	84	66	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1864	67	83	49	66	165	53	56	58	56	72	79	75	58	OK	54	61	71	66	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1865	63	84	34	60	166	43	56	60	53	84	84	84	56	GGC	44	57	72	66	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1866	82	92	48	74	148	46	39	52	46	81	75	78	41	GGC	55	60	76	66	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1867	95	97	41	78	22	49	49	57	52	62	71	66	51	OK	55	65	72	65	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1868	84	92	46	74	96	60	46	43	50	70	75	72	41	OK	61	62	73	65	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1869	52	70	52	56	330	60	56	59	58	81	78	79	57	OK	57	58	69	65	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1870	53	74	48	58	324	61	61	32	51	81	89	85	63	OK	61	55	72	65	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1871	71	90	34	65	144	39	53	61	51	77	84	80	44	TT	53	58	73	65	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1872	82	89	49	73	121	68	52	32	51	70	67	69	42	OK	40	62	71	64	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1873	82	91	38	70	131	48	39	44	44	79	75	77	41	OK	59	57	74	64	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1874	69	84	37	63	186	34	41	69	48	79	81	80	47	OK	44	56	71	64	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1875	73	83	55	74	193	66	59	21	49	73	61	67	65	OK	50	62	70	63	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1876	69	87	50	69	139	51	62	64	59	83	71	82	71	TT	57	64	65	63	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1877	70	88	49	69	248	53	43	58	51	72	68	70	43	OK	48	60	69	63	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1878	80	93	44	72	118	48	42	52	47	72	69	71	42	OK	64	60	71	63	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1879	70	80	34	61	159	45	44	75	55	70	71	70	43	OK	48	58	66	62	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1880	66	86	31	61	161	37	25	54	39	87	88	87	55	OK	53	50	74	62	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1881	69	82	52	68	171	41	36	40	39	76	79	77	49	OK	48	53	72	61	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1882	58	74	35	56	258	58	53	31	47	79	82	80	61	OK	39	52	68	61	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1883	53	81	59	64	218	34	50	45	43	75	75	75	61	TT	46	54	70	61	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1884	72	88	51	70	141	49	53	27	43	63	76	70	57	OK	50	57	70	61	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1885	70	85	38	64	138	46	37	49	44	79	74	76	50	OK	44	54	70	61	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1886	68	93	47	76	95	34	42	39	38	66	65	65	47	OK	52	57	71	60	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1887	81	90	48	73	132	21	10	37	23	78	91	85	57	TT	47	48	79	60	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1888	88	90	46	72	95	43	37	39	40	89	72	70	41	OK	48	56	71	60	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1889	58	80	46	62	452	55	54	70	60	76	41	59	81	OK	48	61	60	60	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1890	95	97	43	78	36	50	35	21	35	69	59	64	49	OK	55	57	71	59	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1891	39	68	35	47	536	50	31	52	44	84	86	85	58	OK	58	46	66	59	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1892	48	74	47	56	321	75	60	50	62	63	58	60	47	OK	46	59	58	59	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1893	45	79	35	53	260	56	55	40	50	68	75	71	56	OK	61	52	62	58	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1894	61	77	43	60	226	46	47	31	41	74	71	73	50	OK	54	51	67	58	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1895	55	75	37	56	210	41	48	46	45	71	73	72	45	OK	38	50	64	58	ノックアウトは可溶性デコイ受容体

図 36H

【図３６Ｉ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフターゲット部分	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	Gnfモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
1896	58	76	53	62	223	56	43	50	50	57	62	59	75	TT	42	56	61	57	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1897	62	77	44	68	285	35	11	19	22	79	87	83	61	TT	53	45	75	57	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1898	71	86	53	70	211	14	2	29	15	79	87	83	64	TT	52	43	76	56	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1899	90	96	48	78	91	46	40	56	47	54	33	43	63	OK	48	63	61	56	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1900	44	45	36	42	796	42	27	59	43	84	86	85	61	GGC	50	42	63	56	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1901	49	67	45	54	356	66	47	66	56	67	60	59	47	OK	48	55	56	56	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1902	76	87	53	72	147	26	19	26	24	63	62	62	45	TT	53	48	67	53	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1903	45	64	54	54	457	61	40	35	45	59	49	54	52	OK	47	50	54	51	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1904	34	71	45	50	546	45	39	35	40	51	67	59	60	OK	55	45	55	50	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1905	61	76	52	63	297	36	38	39	38	52	36	44	67	OK	42	50	53	48	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1906	26	74	29	40	432	48	32	32	37	65	71	68	47	OK	46	38	54	48	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1907	76	87	47	70	103	28	23	16	12	68	51	60	58	OK	57	41	65	47	ノックアウトは可溶性デコイ受容体
1908	73	86	42	67	131	64	72	69	68	75	74	74	57	OK	39	68	71	70	可溶性デコイ受容体
1909	66	73	58	66	202	55	59	37	50	91	85	88	65	OK	50	58	77	68	可溶性デコイ受容体
1910	72	87	50	70	108	60	52	47	53	74	77	75	43	OK	33	61	73	66	可溶性デコイ受容体
1911	83	93	48	75	80	38	38	33	36	83	89	86	47	OK	27	56	80	66	可溶性デコイ受容体
1912	45	75	60	60	386	55	65	45	55	76	88	82	58	OK	58	57	71	66	可溶性デコイ受容体
1913	54	66	62	61	477	48	64	31	48	87	87	87	54	OK	55	54	74	65	可溶性デコイ受容体
1914	51	74	49	58	352	55	52	61	56	72	79	76	57	OK	49	57	67	63	可溶性デコイ受容体
1915	69	89	49	69	180	29	50	30	36	79	90	85	61	TT	54	53	77	63	可溶性デコイ受容体
1916	53	71	44	56	454	50	51	31	44	90	91	90	64	OK	54	50	73	63	可溶性デコイ受容体
1917	67	80	53	67	268	28	41	24	31	89	93	91	63	TT	55	49	79	63	可溶性デコイ受容体
1918	57	72	62	64	399	52	40	33	42	78	71	74	50	OK	50	53	69	60	可溶性デコイ受容体
1919	41	82	35	53	209	42	38	16	32	87	91	89	54	OK	30	42	71	58	可溶性デコイ受容体
1920	82	95	46	74	74	53	56	34	48	72	82	77	65	OK	48	61	55	53	可溶性デコイ受容体
1921	93	94	43	77	55	77	71	56	68	79	87	83	57	OK	50	72	80	76	野生型様
1922	84	95	55	78	48	58	66	67	64	80	83	81	51	OK	35	71	80	74	野生型様
1923	96	95	44	78	51	60	64	52	59	80	79	80	46	OK	57	69	79	72	野生型様
1924	90	93	40	74	43	51	56	59	55	82	85	84	45	OK	38	65	79	71	野生型様
1925	89	93	49	77	57	61	64	38	54	83	80	82	62	OK	37	66	79	71	野生型様
1926	91	95	44	77	29	56	56	40	51	77	87	82	62	TT	56	64	80	70	野生型様
1927	59	77	60	65	260	68	64	45	59	82	80	81	42	OK	64	62	73	69	野生型様
1928	48	75	59	61	289	55	62	72	63	77	87	82	58	OK	49	62	71	69	野生型様
1929	93	95	44	77	47	60	55	62	59	75	64	70	46	OK	36	68	74	69	野生型様
1930	66	91	41	73	96	46	49	57	51	78	82	80	46	GGC	50	62	76	68	野生型様
1931	63	78	36	60	213	52	68	57	59	84	90	87	66	OK	51	59	73	68	野生型様
1932	66	86	44	66	154	62	58	40	53	82	88	85	56	OK	28	60	75	68	野生型様
1933	59	80	58	66	240	57	51	34	47	85	90	88	57	OK	65	56	77	67	野生型様
1934	75	86	52	71	145	44	54	58	52	79	80	80	54	OK	57	61	75	67	野生型様
1935	80	82	38	67	244	44	42	92	59	76	69	72	56	OK	42	63	69	66	野生型様
1936	71	92	41	68	303	41	51	47	46	81	85	83	48	OK	33	57	75	66	野生型様
1937	47	62	38	49	355	56	66	70	64	80	91	86	65	OK	38	56	67	66	野生型様
1938	71	85	38	65	138	44	53	48	48	82	89	85	59	OK	36	57	75	66	野生型様
1939	97	97	43	79	23	26	20	31	26	90	88	89	65	TT	48	52	84	65	野生型様
1940	65	82	44	64	232	35	19	77	44	86	90	88	63	TT	46	54	76	65	野生型様
1941	51	73	49	58	341	57	62	76	65	72	75	73	47	OK	46	61	65	65	野生型様
1942	76	85	53	71	231	43	43	58	48	76	79	77	63	OK	42	60	74	65	野生型様
1943	44	75	36	52	299	59	57	77	64	81	78	79	41	OK	46	58	66	65	野生型様
1944	67	85	58	70	178	41	27	52	40	80	90	85	60	OK	38	55	78	65	野生型様
1945	63	86	40	63	149	40	55	31	42	88	91	90	67	GGC	26	52	76	65	野生型様

図 36I

【図３６Ｊ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフターゲット部分	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	Gnfモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
1946	75	88	62	75	154	47	18	33	33	84	86	85	56	OK	54	54	80	64	野生型様
1947	68	76	32	59	305	56	39	78	58	76	72	74	43	OK	46	58	66	63	野生型様
1948	75	79	34	63	277	33	45	87	55	76	66	71	53	OK	44	59	67	63	野生型様
1949	45	78	44	56	294	55	63	44	54	77	84	80	48	OK	40	55	68	63	野生型様
1950	62	77	49	63	246	46	45	67	53	69	75	72	44	OK	53	58	67	62	野生型様
1951	34	67	23	41	857	52	57	81	63	79	84	82	63	OK	42	52	61	62	野生型様
1952	35	70	27	44	522	42	40	86	56	79	80	79	44	TT	51	50	62	60	野生型様
1953	97	98	43	79	20	23	10	46	26	75	76	76	42	TT	48	53	77	60	野生型様
1954	59	77	38	58	291	37	24	55	39	85	84	84	48	OK	46	48	71	60	野生型様
1955	67	80	32	60	244	43	44	57	48	72	74	73	43	OK	45	54	66	60	野生型様
1956	42	56	28	42	587	64	45	48	52	77	84	80	55	OK	49	47	61	58	野生型様
1957	83	92	47	74	73	38	26	39	34	60	68	64	53	OK	53	54	69	57	野生型様
1958	65	82	49	65	221	42	20	56	39	68	65	67	42	OK	50	52	66	57	野生型様
1959	25	64	22	37	479	55	49	60	55	80	80	80	43	OK	49	46	59	57	野生型様
1960	62	76	43	60	217	40	34	39	38	79	68	74	70	OK	45	49	67	57	野生型様
1961	38	64	25	42	382	56	56	54	55	75	68	72	47	OK	43	49	57	56	野生型様
1962	37	75	45	52	413	42	59	35	45	67	70	68	43	OK	58	49	60	55	野生型様
1963	43	85	52	60	177	38	14	23	28	78	82	80	47	OK	54	43	70	55	野生型様
1964	43	59	42	48	467	33	15	41	30	82	85	83	57	GGC	57	39	66	54	野生型様
1965	50	72	31	51	244	30	27	37	31	73	72	73	57	GGC	43	41	62	52	野生型様
1966	55	76	33	55	226	32	47	22	34	72	64	68	49	OK	43	44	61	52	野生型様
1967	29	72	20	40	315	37	34	54	42	75	75	75	41	GGC	43	41	58	52	野生型様
1968	41	70	36	49	326	49	52	38	46	39	50	44	57	OK	43	48	47	47	野生型様

図 36J

【図３７Ａ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
1969	55976241	3	37	1.3	+	55976224	55976243	AGUGGUGAGGAAAAUAAACA	35	AGG
1970	55969839	4	80	2.9	-	55969836	55969855	GGUGAACUUCUAGAUCCAUG	45	TGG
1971	55969835	4	84	3	+	55969818	55969837	UCAGGACUGAUAUAACCACA	40	TGG
1972	55969704	4	215	7.8	+	55969687	55969706	GCUCCUAAGGAAUAGUAAAA	35	TGG
1973	55969654	4	265	9.6	+	55969637	55969656	UAUAUCUGUAAAGGUGACAC	35	TGG
1974	55969759	4	160	5.8	-	55969756	55969775	UGUGCUAAAGGAAAAAUGUA	30	TGG
1975	55969724	4	195	7.1	-	55969721	55969740	UAAAUGCUAAUUACAUUGUC	25	TGG
1976	55969599	4	320	11.6	-	55969596	55969615	ACUUGCAACAUUCCUUACAUU	30	CGG
1977	55969645	4	274	9.9	+	55969628	55969647	UAAUGAAGCUAUAUCUGUAA	25	AGG
1978	55969817	4	102	3.7	+	55969800	55969819	AGUUGUACAACUGGAGAUUC	40	AGG
1979	55969691	4	228	8.3	+	55969674	55969693	AUGAUAGUAUAUUGCUCCUU	30	AGG
1980	55969771	4	148	5.4	-	55969768	55969787	CACUGCAGUUUGUGUGCUAA	45	AGG
1981	55969575	4	344	12.5	-	55969572	55969591	CAGCUUGAACAGAAUGUUUA	35	TGG
1982	55969808	4	111	4	+	55969791	55969810	UUAGAAUGAAGUUGUACAAC	30	TGG
1983	55969696	4	223	8.1	-	55969693	55969712	AAACCAUUUUACUAUUCCUA	25	AGG
1984	55968356	5	410	14.9	-	55968353	55968372	UUGAGUUGCAUUGUGAACGA	40	GGG
1985	55968355	5	411	14.9	-	55968352	55968371	UGAGUUGCAUUGUGAACGAG	45	GGG
1986	55963467	7	697	25.3	-	55963464	55963483	UUUAUCAGUGAUCAACUCAG	35	AGG
1987	55963363	7	801	29.1	-	55963360	55963379	GGACCAAAGAUGCCUCAACU	50	TGG
1988	55963356	7	808	29.3	-	55963353	55963372	AGAUGCCUCAACUUGGACCC	55	AGG
1989	55960552	8	822	29.8	+	55960535	55960554	GUGGAUGCUGUGUCUUCAGG	55	AGG
1990	55960470	8	904	32.8	-	55960467	55960486	GUUUAGGAUUCGCUGUAUGA	40	AGG
1991	55960423	8	951	34.5	-	55960420	55960439	ACUGGAGUGAAGAAGCAAGU	45	GGG
1992	55960533	8	841	30.5	+	55960516	55960535	GACAGUGAAUGAAGAUCGGG	50	TGG
1993	55964265	6	538	19.5	+	55964248	55964267	AUCAACAGUGCAUGAGGUGG	50	GGG
1994	55964264	6	539	19.6	+	55964247	55964266	AAUCAACAGUGCAUGAGGUG	45	GGG
1995	55964262	6	541	19.6	+	55964245	55964264	AUAAUCAACAGUGCAUGAGG	40	GGG
1996	55964259	6	544	19.7	+	55964242	55964261	AGAAUAAUCAACAGUGCAUG	35	AGG
1997	55964190	6	613	22.2	+	55964173	55964192	AUCUGAUGUAACCUUCCCAA	40	GGG
1998	55963425	7	739	26.8	+	55963408	55963427	AACACUCUUAAUACUUGGGU	35	TGG
1999	55960530	8	844	30.6	+	55960513	55960532	UUGGACAGUGAAUGAAGAUC	40	GGG
2000	55960424	8	950	34.5	-	55960421	55960440	GACUGGAGUGAAGAAGCAAG	50	TGG
2001	55968357	5	409	14.8	-	55968354	55968373	UUUGAGUUGCAUUGUGAACG	40	AGG
2002	55968326	5	440	16	-	55968323	55968342	AUGAGGUGUGAGUGGGAUGG	55	TGG
2003	55964263	6	540	19.6	+	55964246	55964265	UAAUCAACAGUGCAUGAGGU	40	GGG
2004	55963421	7	743	26.9	+	55963404	55963423	UUAUAACACUCUUAAUACUU	20	GGG
2005	55960457	8	917	33.3	-	55960454	55960473	UGUAUGAAGGAAGAUGGUAA	35	GGG
2006	55960450	8	924	33.5	-	55960447	55960466	AGGAAGAUGGUAAGGGAUAC	45	TGG
2007	55968309	5	457	16.6	-	55968306	55968325	UGGUGGAAGGGAAACACACU	50	TGG
2008	55963489	7	675	24.5	+	55963472	55963491	AUCACUGAUAAAUUAUGUGG	30	CGG
2009	55960463	8	911	33	-	55960460	55960479	AUUCGCUGUAUGAAGGAAGA	40	TGG
2010	55960441	8	933	33.8	-	55960438	55960457	GUAAGGGAUACUGGAGUGAC	50	TGG
2011	55968333	5	433	15.7	-	55968330	55968349	GAAGAAAAUGAGGUGUGAGU	40	GGG
2012	55964189	6	614	22.3	+	55964172	55964191	GAUCUGAUGUAACCUUCCCA	45	AGG
2013	55968343	5	423	15.3	-	55968340	55968359	UGAACGAGGGGAAGAAAAUG	45	AGG
2014	55964194	6	609	22.1	-	55964191	55964210	UAGAAGCAGAGAAUGCCCUU	45	GGG
2015	55963371	7	793	28.8	+	55963354	55963373	GCUCCAAGUUGAGGCAUCUU	50	TGG
2016	55960529	8	845	30.6	+	55960512	55960531	CUUGGACAGUGAAUGAAGAU	40	CGG
2017	55960458	8	916	33.2	-	55960455	55960474	CUGUAUGAAGGAAGAUGGUA	40	AGG
2018	55964150	6	653	23.7	-	55964147	55964166	AAUUUUGAUCCUGUAUAUAA	20	AGG

図 37A

【図３７Ｂ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2019	55963486	7	678	24.6	+	55963469	55963488	UUGAUCACUGAUAAAUUAUG	25	TGG
2020	55963334	5	432	15.7	-	55963331	55963350	GGAAGAAAAUGAGGUGUGAG	45	TGG
2021	55960511	8	863	31.3	+	55960494	55960513	CUGUAAAAGGUUUAAGGUCU	35	TGG
2022	55963321	5	445	16.1	-	55963318	55963337	GUGUGAGUGGGAUGGUGGAA	55	GGG
2023	55964195	6	608	22.1	-	55964192	55964211	GUAGAAGCAGAGAAUGCCCU	50	TGG
2024	55960549	8	825	29.9	+	55960532	55960551	CGGGUGGAUGCUGUGUCUUC	60	AGG
2025	55964190	6	613	22.2	-	55964187	55964206	AGCAGAGAAUGCCCUUGGGA	55	AGG
2026	55963494	7	670	24.3	+	55963477	55963496	UGAUAAAUUAUGUGGCGGAU	35	TGG
2027	55963329	5	437	15.9	-	55963326	55963345	AAAAUGAGGUGUGAGUGGGA	45	TGG
2028	55963322	5	444	16.1	-	55963319	55963338	GGUGUGAGUGGGAUGGUGGA	60	AGG
2029	55963438	7	726	26.3	-	55963435	55963454	CUAGUAUCUUAAAAUUGACA	25	TGG
2030	55963420	7	744	27	+	55963403	55963422	AUUAUAACACUCUUAAUACU	20	TGG
2031	55969557	4	362	13.1	-	55969554	55969573	UAUGGAAUCACAAUAAUUUC	25	AGG
2032	55963495	7	669	24.3	+	55963478	55963497	GAUAAAUUAUGUGGCGGAUU	35	GGG
2033	55960505	8	869	31.5	+	55960488	55960507	CAUAUUCUGUAAAAGGUUUA	25	AGG
2034	55960498	8	876	31.8	+	55960481	55960500	CUAAACACAUAUUCUGUAAA	25	AGG
2035	55964217	6	586	21.3	-	55964214	55964233	UUUUGUCAACAUUGAAGUCU	30	GGG
2036	55964218	6	585	21.2	-	55964215	55964234	AUUUUGUCAACAUUGAAGUC	30	TGG
2037	55968376	5	390	14.1	+	55968359	55968378	ACAAUGCAACUCAAAUUUUU	25	AGG
2038	55942696	16	1992	72.3	-	55942693	55942712	CAAAGAGUCAUAUUGCCCAG	45	TGG
2039	55942681	16	2007	72.8	+	55942664	55942683	CUUACCCUUGGAGGAGUGUG	55	AGG
2040	55941562	17	2276	82.6	+	55941545	55941564	UGUGUACCACGGUAGAAUAC	45	TGG
2041	55941557	17	2281	82.7	-	55941554	55941573	CACUGUCCAGUAUUCUACCG	50	TGG
2042	55941551	17	2287	83	+	55941534	55941553	UCUGUAGCCACUGUGUACCA	50	CGG
2043	55941547	17	2291	83.1	-	55941544	55941563	UAUUCUACCGUGGUACACAG	45	TGG
2044	55941526	17	2312	83.9	+	55941509	55941528	AGACUUGGACUGACGGAACU	50	TGG
2045	55941161	17	2677	97.1	-	55941158	55941177	AUUUGAAACAGUUGGCAUGG	40	AGG
2046	55941114	17	2724	98.8	+	55941097	55941116	CCGCCUUGCCGUACAGUCUG	65	TGG
2047	55941111	17	2727	98.9	-	55941108	55941127	GUUACUUACCACAGACUUGA	40	CGG
2048	55941106	17	2732	99.1	-	55941103	55941122	UUACCACAGACUGUACGGCA	50	AGG
2049	55941103	17	2735	99.2	-	55941100	55941119	CCACAGACUGUACGGCAAGG	60	CGG
2050	55942674	16	2014	73.1	-	55942671	55942690	GUCACCUCACACUCCUCCAA	55	GGG
2051	55941654	17	2184	79.2	-	55941651	55941670	GACACAGCAGUGGUAUUGGG	55	GGG
2052	55941430	17	2408	87.3	-	55941427	55941446	UUAGUAGAUCAUGUAGAUGG	35	CGG
2053	55941145	17	2693	97.7	-	55941142	55941161	AUGGAGGCUGCGACUGAUGA	55	AGG
2054	55942692	16	1996	72.4	+	55942675	55942694	AGGAGUGUGAGGUGACCACU	55	GGG
2055	55941480	17	2358	85.5	+	55941463	55941482	CGCUCCUCUGAAUCUAACAA	45	GGG
2056	55941511	17	2327	84.4	+	55941494	55941513	ACUCGGAUCUUGAGAAGACU	45	TGG
2057	55941317	17	2521	91.4	-	55941314	55941333	GCAAGUUUCAUCAGUCAAUG	40	AGG
2058	55941405	17	2433	88.2	+	55941388	55941407	UGUUUGAAGUACUGUUGCCU	40	GGG
2059	55942711	16	1977	71.7	+	55942694	55942713	UGGGCAAUAUGACUCUUUGA	40	AGG
2060	55941411	17	2427	88	-	55941408	55941427	GCGGUGAUGGUAUUUUGCCC	55	AGG
2061	55941164	17	2674	97	-	55941161	55941180	AAGAUUUGAAACGAUGGCA	35	TGG
2062	55941129	17	2709	98.3	+	55941112	55941131	GUCUGUGGUAAGUAACUUUU	35	AGG
2063	55942675	16	2013	73	-	55942672	55942691	GGUCACCUCACACUCCUCCA	60	AGG
2064	55941479	17	2359	85.6	+	55941462	55941481	CCGCUCCUCUGAAUCUAACA	50	AGG
2065	55941198	17	2640	95.8	+	55941181	55941200	UCUACUUGUCCCUCAGUACC	50	TGG
2066	55942691	16	1997	72.4	+	55942674	55942693	GAGGAGUGUGAGGUGACCAC	60	TGG
2067	55941657	17	2181	79.1	-	55941654	55941673	AAGGACACAGCAGUGGUAUU	45	GGG
2068	55941494	17	2344	85	+	55941477	55941496	UAACAAGGGCUGGGUAGACU	50	CGG

図 37B

【図３７Ｃ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2069	55941485	17	2353	85.3	+	55941468	55941487	CUCUGAAUCUAACAAGGGCU	45	GGG
2070	55941196	17	2642	95.8	-	55941193	55941212	GCUUUUGGUCCAGGUACUGA	50	GGG
2071	55941761	17	2077	75.3	-	55941758	55941777	UUCACUGAUGUAAGUGUUG	35	TGG
2072	55941695	17	2143	77.7	-	55941692	55941711	AUCAUUGGACCUGUUCAAAA	35	AGG
2073	55941473	17	2365	85.8	-	55941470	55941489	CCAGCCCUUGUUAGAUUCAG	50	AGG
2074	55941404	17	2434	88.3	+	55941387	55941406	CUGUUUGAAGUACUGUUGCC	45	TGG
2075	55941262	17	2576	93.4	-	55941259	55941278	GAUCAUAUUUCACAAUCCUG	35	TGG
2076	55941655	17	2183	79.2	-	55941652	55941671	GGACACAGCAGUGGUAUUGG	55	GGG
2077	55941618	17	2220	80.5	+	55941601	55941620	UCAUCACUGGUAGAAAUGCU	40	TGG
2078	55941255	17	2583	93.7	-	55941252	55941271	UUUCACAAUCCUGUGGAUCU	40	CGG
2079	55942726	16	1962	71.2	+	55942709	55942728	UUUGAAGGAUCUGGAACAUU	35	AGG
2080	55941710	17	2128	77.2	-	55941707	55941726	UCCAGAAGAUCUGAAAUCAU	35	TGG
2081	55941433	17	2405	87.2	-	55941430	55941449	CAAUUAGUAGAUCAUGUAGA	30	TGG
2082	55941169	17	2669	96.8	-	55941166	55941185	GUAGAAAGAUUUGAAACAGU	30	TGG
2083	55941787	17	2051	74.4	-	55941784	55941803	AAAGAUCAAAUGUAUUCAGA	25	TGG
2084	55941362	17	2476	89.8	+	55941345	55941364	AAAAUGUGAAAUAUCUGGAC	30	TGG
2085	55941205	17	2633	95.5	-	55941202	55941221	GCAGCAGAUGCUUUUGGUCC	55	AGG
2086	55941664	17	2174	78.9	-	55941661	55941680	AAUACUGAAGGACACAGCAG	45	TGG
2087	55941658	17	2180	79.1	-	55941655	55941674	GAAGGACACAGCAGUGGUAU	50	TGG
2088	55941468	17	2370	86	-	55941465	55941484	CCUUGUUAGAUUCAGAGGAG	45	CGG
2089	55941236	17	2602	94.4	-	55941233	55941252	UGGGCAAAUGAAAAUGUUUC	35	AGG
2090	55941197	17	2641	95.8	-	55941194	55941213	UGCUUUUGGUCCAGGUACUG	50	AGG
2091	55947528	15	1901	69	-	55947525	55947544	UUCCAUUGACAACUCUUCU	35	GGG
2092	55942717	16	1971	71.5	+	55942700	55942719	AUAUGACUCUUUGAAGGAUC	35	TGG
2093	55941484	17	2354	85.4	+	55941467	55941486	CCUCUGAAUCUAACAAGGGC	50	TGG
2094	55941726	17	2112	76.6	+	55941709	55941728	GAUUUCAGAUCUUCUGGAAA	35	AGG
2095	55941720	17	2118	76.8	+	55941703	55941722	UCCAAUGAUUUCAGAUCUUC	35	TGG
2096	55941424	17	2414	87.6	-	55941421	55941440	GAUCAUGUAGAUGGCGGUGA	50	TGG
2097	55947529	15	1900	68.9	-	55947526	55947545	AUUCCUAUUGACAACUCUUC	35	TGG
2098	55941456	17	2382	86.4	+	55941439	55941458	UCUACUAAUUGUAGAUCUUC	30	TGG
2099	55941257	17	2581	93.6	+	55941240	55941259	UUUCAUUGUCCCAGAUCCAC	45	AGG
2100	55941256	17	2582	93.7	-	55941253	55941272	AUUUCACAAUCCUGUGGAUC	40	TGG
2101	55941211	17	2627	95.3	-	55941208	55941227	GUUUCUGCAGCAGAUGCUUU	45	TGG
2102	55941630	17	2206	80.1	-	55941627	55941646	CUUCAUGCAUGUCAUCUUCU	40	AGG
2103	55957247	9	1017	36.9	+	55957230	55957249	CUGUAGCCUUGAGUAUGGGA	50	TGG
2104	55957243	9	1021	37	+	55957226	55957245	AGUUCUGUAGCCUUGAGUAU	40	GGG
2105	55957217	9	1047	38	-	55957214	55957233	ACAGAACUGUACAACUCGUG	45	TGG
2106	55957213	9	1051	38.1	-	55957210	55957229	AACUGUACAACUCGUGUGGA	45	AGG
2107	55956178	10	1113	40.4	-	55956175	55956194	AUGAAGUGACUCUCACAAGA	40	TGG
2108	55954979	11	1280	46.4	+	55954962	55954981	AUGCUUUAAGAUCCAUUACA	30	GGG
2109	55954924	11	1335	48.4	-	55954921	55954940	GGGUGGAAUGGACUACUCCA	55	AGG
2110	55954923	11	1336	48.5	-	55954920	55954939	GGUGGAAUGGACUACUCCAA	50	GGG
2111	55954861	11	1398	50.7	+	55954844	55954863	UGUUGCCAGUCUGUGAUACA	45	GGG
2112	55954855	11	1404	50.9	-	55954852	55954871	AAGCACCCUGUAUCACAGAC	50	TGG
2113	55954827	11	1432	51.9	+	55954810	55954829	UCUUAAAUAGGUGCGAUGCA	40	CGG
2114	55954814	11	1445	52.4	-	55954811	55954830	GUGCAUCGCACCUAUUUAAG	45	AGG
2115	55952273	12	1528	55.4	-	55952270	55952289	AGGAAGCCCUGAAUCCAUAA	45	AGG
2116	55952067	13	1560	56.6	+	55952050	55952069	CGAACAGUAGGUCCUUUGGA	50	AGG
2117	55952055	13	1572	57	-	55952052	55952071	CUUCCAAAGGACCUACUGUU	45	CGG
2118	55951580	14	1723	62.5	+	55951563	55951582	GGACAAUGUAUAUUCUGUGU	35	GGG

図 37C

【図３７Ｄ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2119	55951579	14	1724	62.5	+	55951562	55951581	AGGACAAUGUAUAUUCUGUG	35	TGG
2120	55951559	14	1744	63.3	+	55951542	55951561	CAAUGUGUCACUAGUCAAAG	40	AGG
2121	55951541	14	1762	63.9	-	55951538	55951557	GACUAGUGACACAUUGUACA	40	TGG
2122	55947565	15	1864	67.6	+	55947548	55947567	UAAGCAAACAGGCACGACUA	45	TGG
2123	55952041	13	1586	57.5	-	55952038	55952057	ACUGUUCGGACAAAAAAAGU	35	AGG
2124	55951509	14	1794	65.1	-	55951506	55951525	CAGCAUACACAGAUGAAGGU	45	GGG
2125	55947554	15	1875	68	+	55947537	55947556	AAUAGGAAUGCUAAGCAAAC	35	AGG
2126	55957242	9	1022	37.1	+	55957225	55957244	CAGUUCUGUAGCCUUGAGUA	45	TGG
2127	55956223	10	1068	38.7	+	55956206	55956225	UUUCCAUUGGCUUCAAAGGG	40	AGG
2128	55954941	11	1318	47.8	-	55954938	55954957	CAAAGAUACAUGCUUUGGGG	40	TGG
2129	55952040	13	1587	57.8	-	55952037	55952056	CUGUUCGGACAAAAAAAGUA	35	GGG
2130	55952015	13	1612	58.5	-	55952012	55952031	AAACGAAGCUGUCUUAGAGU	40	GGG
2131	55951532	14	1771	64.2	-	55951529	55951548	CACAUUGUAGAUGGUACGAA	40	TGG
2132	55951513	14	1790	64.9	-	55951510	55951529	AUGGCAGCAUACACAGAUGA	45	AGG
2133	55951488	14	1815	65.8	+	55951471	55951490	GGGGUAGUAAAAGUGAAUUC	40	TGG
2134	55956215	10	1076	39	-	55956212	55956231	UUGCCUCCUUUUGAAGCCAA	45	TGG
2135	55952304	12	1497	54.3	+	55952287	55952306	CCUGGUCCAUCAGCAUAUAC	50	TGG
2136	55952278	12	1523	55.2	+	55952261	55952280	GGUAUGCCUUUAUGGAUUCA	40	GGG
2137	55952016	13	1611	58.4	-	55952013	55952032	AAAACGAAGCUGUCUUAGAG	40	TGG
2138	55954860	11	1399	50.7	+	55954843	55954862	UUGUUGCCAGUCUGUGAUAC	45	AGG
2139	55952002	13	1625	58.9	+	55951985	55952004	UCUGAACACUCAACAGGAAGU	40	TGG
2140	55951987	13	1640	59.5	-	55951984	55952003	CUUCCUGUUGAUGUUCAGAA	40	TGG
2141	55951510	14	1793	65	-	55951507	55951526	GCAGCAUACACAGAUGAAGG	50	TGG
2142	55951468	14	1835	66.6	-	55951465	55951484	ACUUUUACUACCCCAAAGUU	35	TGG
2143	55954978	11	1281	46.5	+	55954961	55954980	AAUGCUUUAAGAUCCAUUAC	30	AGG
2144	55954894	11	1365	49.5	-	55954891	55954910	UAAAGAAAUAUAUACUUGAG	20	TGG
2145	55952293	12	1508	54.7	-	55952290	55952309	CCAGUAUAUGCUGAUGGACC	50	AGG
2146	55956135	10	1156	41.9	+	55956118	55956137	GAGAUUUACUGUCAGUUUUG	35	TGG
2147	55954955	11	1304	47.3	+	55954938	55954957	CCCAAAGCAUGUUAUCUUUG	40	GGG
2148	55954945	11	1314	47.7	-	55954942	55954961	UCCCCAAAGAUAACAUGCUU	40	TGG
2149	55952277	12	1524	55.3	+	55952260	55952279	AGGUAUGCCUUUAUGGAUUC	40	AGG
2150	55957271	9	993	36	+	55957254	55957273	UCUAUUUUAUACCAGAAACU	25	TGG
2151	55952063	13	1564	56.7	+	55952046	55952065	UGUCCGAACAGUAGGUCCUU	50	TGG
2152	55957283	9	981	35.6	+	55957266	55957285	CAGAAACUUGGUGCUUUAGA	40	TGG
2153	55957271	9	993	36	-	55957268	55957287	CAUCUAAAGCACCAAGUUUC	40	TGG
2154	55956204	10	1087	39.4	-	55956201	55956220	UGAAGCCAAUGGAAAAAUCU	35	TGG
2155	55956077	10	1214	44	-	55956074	55956093	CUAACAGUAAGAAAUCUGGU	30	TGG
2156	55954953	11	1306	47.4	+	55954936	55954955	CACCCAAAGCAUGUUAUCUU	40	TGG
2157	55954944	11	1315	47.7	-	55954941	55954960	CCCCAAAGAUAACAUGCUUU	40	GGG
2158	55954918	11	1341	48.6	+	55954901	55954920	UAUUUCUUUACAGAUCCCCU	30	TGG
2159	55952270	12	1531	55.5	+	55952253	55952272	UUGUUUAAGGUAUGCCUUUA	30	TGG
2160	55952055	13	1572	57	+	55952038	55952057	ACUUUUUUUGUCCGAACAGU	35	AGG
2161	55951943	13	1684	61.1	+	55951926	55951945	ACCAGUUUCAUUUCCAAUGA	35	TGG
2162	55951505	14	1798	65.2	-	55951502	55951521	AUACACAGAUGAAGGUGGGA	45	AGG
2163	55956029	10	1262	45.8	-	55956026	55956045	AUCCCUGCCUGUGACUUUCA	50	AGG
2164	55952286	12	1515	55	+	55952269	55952288	UUUAUGGAUUCAGGGCUUCC	45	TGG
2165	55954936	11	1323	48	-	55954933	55954952	AUAACAUGCUUUGGGUGGAA	40	TGG
2166	55947537	15	1892	68.6	+	55947520	55947539	CUCCCAGAAGAGUUGUCAAU	45	AGG
2167	55956089	10	1202	43.6	+	55956072	55956091	CAACAAGAUUUCUUACUGUU	30	AGG
2168	55954841	11	1418	51.4	-	55954838	55954857	ACAGACUGGCAACAAGAAGA	45	TGG

図 37D

【図３７Ｅ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2169	55952299	12	1502	54.5	-	55952296	55952315	GUUACUCCAGUAUAUGCUGA	40	TGG
2170	55957242	9	1022	37.1	-	55957239	55957258	AUAGAUCCAUCCCAUACUCA	40	AGG
2171	55954954	11	1305	47.3	+	55954937	55954956	ACCCAAAGCAUGUUAUCUUU	35	GGG
2172	55956220	10	1071	38.8	+	55956203	55956222	AUUUUUCCAUUGGCUUCAAA	30	AGG
2173	55956090	10	1201	43.6	+	55956073	55956092	AACAAGAUUUCUUACUGUUA	25	GGG
2174	55951945	13	1682	61	-	55951942	55951961	AUAUUUUAUAGAACCAUCAU	20	TGG
2175	55951933	13	1694	61.4	-	55951930	55951949	ACCAUCAUUGGAAAUGAAAC	35	TGG
2176	55951995	13	1632	59.2	+	55951978	55951997	AAUCCAUUCUGAACAUCAAC	35	AGG
2177	55941084	17	2754	99.9	+	55941067	55941086	GAACUACUAGUCCUUCACUG	45	AGG
2178	55941084	17	2754	99.9	-	55941081	55941100	GCGGCUACAUGCCUCAGUGA	60	AGG

図 37E

【図３７Ｆ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrispRScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	GmFモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
1969	30	67	68	57	660	64	54	36	51	83	88	85	55	OK	63	54	71	65	ノックアウト
1970	44	85	54	81	135	71	51	34	52	83	82	83	52	OK	62	56	72	65	ノックアウト
1971	44	84	52	80	158	69	69	36	58	74	72	73	53	OK	69	59	67	64	ノックアウト
1972	71	82	62	72	157	28	22	27	26	85	87	86	53	OK	56	49	76	61	ノックアウト
1973	50	83	32	55	182	56	63	35	51	72	84	78	59	OK	63	53	66	61	ノックアウト
1974	29	71	45	48	424	53	49	25	42	85	89	87	63	OK	65	45	68	59	ノックアウト
1975	47	73	45	55	302	36	25	35	32	85	88	87	60	OK	65	44	71	58	ノックアウト
1976	39	83	51	58	208	44	14	32	30	82	82	87	55	TT	64	44	72	58	ノックアウト
1977	52	76	64	64	282	48	12	39	33	64	84	74	48	OK	64	49	69	57	ノックアウト
1978	40	86	61	62	175	44	23	42	36	58	80	69	58	TT	59	49	66	56	ノックアウト
1979	67	86	63	72	176	31	24	50	35	61	58	80	48	TT	54	53	66	56	ノックアウト
1980	41	84	52	59	171	46	3	36	28	81	77	79	44	OK	64	44	65	55	ノックアウト
1981	38	81	47	55	213	25	10	37	24	82	83	82	59	TT	60	40	69	54	ノックアウト
1982	42	84	52	59	198	40	35	8	28	66	70	68	52	OK	57	44	64	52	ノックアウト
1983	41	34	62	46	1195	44	24	18	29	42	51	46	51	OK	51	37	46	30	ノックアウト
1984	73	87	49	70	117	63	44	73	60	83	83	83	59	OK	62	65	76	71	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1985	72	89	55	72	114	66	51	67	61	75	75	75	52	OK	58	67	73	69	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1986	40	74	51	55	255	69	55	52	59	89	90	90	64	OK	53	57	72	68	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1987	84	93	57	78	103	58	44	18	39	85	88	86	56	OK	53	59	82	68	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1988	77	88	52	72	150	50	38	39	42	84	87	86	54	GGC	55	57	70	67	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1989	62	70	57	63	296	63	56	63	61	82	90	86	47	OK	53	62	74	70	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1990	69	83	49	67	253	43	62	32	46	82	90	86	55	OK	63	61	82	70	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1991	60	78	67	68	281	67	64	54	63	79	82	81	56	OK	58	68	74	71	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1992	71	86	59	72	187	62	54	56	57	72	72	72	47	OK	51	65	72	67	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1993	66	80	52	66	186	50	46	77	58	80	88	74	48	OK	57	62	70	66	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1994	65	85	63	71	411	61	41	63	55	77	86	72	46	OK	58	63	71	66	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1995	72	84	60	72	175	63	50	40	51	77	86	71	44	OK	53	62	72	65	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1996	69	83	60	71	193	62	40	34	45	78	77	78	52	OK	62	58	74	65	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1997	43	81	42	55	192	68	64	52	61	82	72	77	44	OK	58	58	66	65	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1998	79	88	59	75	105	47	38	27	37	80	85	82	53	OK	52	56	79	65	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
1999	69	85	59	71	202	53	50	66	56	87	86	86	40	OK	56	64	65	65	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2000	48	68	65	60	416	66	53	45	55	77	83	80	58	OK	44	58	70	65	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2001	67	89	53	70	133	60	38	18	39	84	84	84	53	OK	62	54	77	64	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2002	34	52	30	39	610	58	58	33	68	85	91	88	59	OK	66	53	63	64	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2003	69	86	60	72	368	55	48	40	48	73	75	74	56	OK	57	60	73	64	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2004	68	77	61	69	241	41	37	35	38	82	87	85	62	TT	48	53	77	64	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2005	53	74	65	64	330	65	41	50	52	75	79	77	49	OK	55	58	71	64	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2006	64	75	61	67	341	46	34	34	38	80	93	87	57	OK	63	52	77	64	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2007	37	80	45	54	390	52	48	38	46	90	88	89	55	OK	67	50	71	63	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2008	38	78	47	54	212	59	56	48	54	82	78	80	52	OK	51	54	67	63	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2009	67	78	49	65	154	53	46	37	45	77	79	78	55	OK	61	55	71	63	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2010	71	82	52	68	148	48	55	63	55	77	55	66	60	OK	62	62	67	63	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2011	44	58	60	54	635	62	52	56	57	77	72	75	49	OK	59	55	64	62	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2012	49	79	42	57	216	66	56	25	40	82	78	80	47	OK	58	53	68	62	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2013	36	55	65	52	531	59	59	39	52	76	81	78	53	OK	65	52	65	61	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2014	35	79	42	52	270	60	63	56	60	77	68	72	46	TT	57	56	62	61	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2015	77	91	53	74	121	31	19	37	29	76	83	80	59	TT	52	51	77	61	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2016	60	86	49	65	209	52	40	48	47	71	70	70	55	OK	56	56	68	61	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2017	62	79	57	66	228	41	46	38	42	78	75	77	45	OK	55	54	71	61	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2018	54	71	63	63	320	35	13	33	27	88	91	89	58	OK	57	45	76	60	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体

図 37F

【図３７Ｇ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrispRScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	GmFモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
2019	37	71	47	52	285	61	36	49	49	73	84	79	61	OK	60	50	85	60	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2020	28	52	61	47	1260	55	50	31	45	87	86	86	65	OK	59	46	67	58	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2021	70	81	63	71	189	58	19	40	32	72	76	74	47	OK	56	52	73	59	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2022	28	44	52	41	846	53	44	24	57	77	73	75	46	OK	64	49	68	58	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2023	38	77	41	52	297	51	58	40	60	75	68	71	45	OK	57	51	62	58	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2024	68	86	53	69	147	32	15	64	37	67	66	67	45	TT	53	53	66	58	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2025	36	69	34	46	318	82	55	37	51	69	75	72	44	OK	58	49	59	57	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2026	86	94	57	79	75	44	1	34	25	64	66	65	51	OK	39	53	72	57	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2027	39	51	34	41	584	59	44	43	49	76	79	78	44	OK	68	45	59	56	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2028	24	55	23	34	920	48	53	60	54	79	79	79	61	OK	64	44	57	56	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2029	53	72	64	63	308	59	25	7	30	72	75	73	44	OK	61	47	68	56	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2030	66	81	60	69	244	39	14	11	21	75	81	78	62	OK	48	45	74	56	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2031	38	82	48	56	232	26	9	35	23	82	91	86	61	TT	56	40	71	55	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2032	80	94	47	74	86	35	18	41	31	58	64	61	50	OK	38	52	67	55	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2033	47	73	65	62	312	20	5	19	15	87	93	90	64	TT	57	38	76	55	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2034	45	64	70	60	414	29	8	10	16	88	88	88	59	OK	63	36	74	54	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2035	39	78	47	55	280	49	22	43	38	62	72	67	50	OK	70	46	61	53	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2036	41	80	46	56	245	40	14	27	27	75	73	74	53	OK	71	41	65	52	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2037	35	70	48	51	310	14	3	23	11	72	87	79	62	TT	62	31	63	47	ノックアウトまたは可溶性デコイ受容体
2038	42	77	54	58	155	74	51	60	62	83	83	83	45	OK	56	60	70	66	機構合テコイ受容体
2039	69	81	53	68	180	53	60	70	61	81	71	76	65	OK	54	64	72	66	機構合テコイ受容体
2040	91	96	47	78	44	51	50	24	42	77	90	84	57	OK	58	60	81	68	機構合テコイ受容体
2041	93	98	50	80	53	72	64	49	62	83	91	87	58	OK	62	71	83	75	機構合テコイ受容体
2042	60	85	40	62	167	62	79	54	65	85	95	90	63	OK	56	63	76	72	機構合テコイ受容体
2043	87	91	47	75	84	76	77	40	64	93	96	94	67	OK	55	70	86	76	機構合テコイ受容体
2044	92	94	53	80	54	51	47	46	48	85	74	79	58	OK	47	64	80	69	機構合テコイ受容体
2045	58	71	57	62	286	65	55	39	53	89	93	91	61	OK	44	57	76	69	機構合テコイ受容体
2046	46	91	54	64	59	58	54	65	58	86	88	87	59	OK	54	61	75	70	機構合テコイ受容体
2047	79	88	61	78	113	51	56	42	50	93	86	91	65	OK	57	63	83	72	機構合テコイ受容体
2048	48	92	50	63	75	67	64	54	62	85	79	82	45	OK	54	63	73	69	機構合テコイ受容体
2049	47	90	45	61	95	78	70	60	69	93	86	90	67	OK	51	65	78	75	機構合テコイ受容体
2050	67	83	60	70	175	64	53	54	57	73	77	75	47	OK	54	64	72	67	機構合テコイ受容体
2051	50	80	29	53	160	59	67	59	65	81	87	84	62	OK	47	59	68	67	機構合テコイ受容体
2052	61	70	40	57	202	70	75	66	70	68	78	73	55	OK	43	64	65	67	機構合テコイ受容体
2053	82	89	52	74	155	55	62	65	61	59	72	65	61	OK	32	68	70	67	機構合テコイ受容体
2054	36	76	42	51	349	88	61	81	70	76	77	77	53	OK	59	61	84	66	機構合テコイ受容体
2055	48	93	50	63	71	61	61	53	58	71	84	78	59	OK	56	61	70	66	機構合テコイ受容体
2056	79	94	49	74	73	50	35	27	37	79	82	80	48	OK	48	56	77	64	機構合テコイ受容体
2057	43	86	54	61	114	88	31	29	43	87	88	87	54	OK	30	52	74	64	機構合テコイ受容体
2058	51	80	46	59	222	53	42	40	45	81	88	84	53	GGC	45	52	72	63	機構合テコイ受容体
2059	42	87	46	58	156	38	42	37	39	83	93	88	60	OK	52	49	73	62	機構合テコイ受容体
2060	38	82	58	59	406	52	48	42	47	81	79	80	45	OK	42	53	70	62	機構合テコイ受容体
2061	53	71	64	63	414	54	41	35	43	79	82	80	46	OK	35	53	72	62	機構合テコイ受容体
2062	74	83	60	72	151	27	9	48	28	83	89	86	61	TT	49	50	79	62	機構合テコイ受容体
2063	47	80	40	56	270	61	64	32	52	71	77	74	55	OK	54	54	65	61	機構合テコイ受容体
2064	47	93	49	63	88	44	34	27	35	84	86	85	52	OK	50	49	74	61	機構合テコイ受容体
2065	48	85	36	56	178	47	58	27	44	90	86	83	63	OK	31	50	70	61	機構合テコイ受容体
2066	35	75	29	46	331	54	66	69	63	74	67	70	48	OK	58	55	58	60	機構合テコイ受容体
2067	50	85	45	60	230	33	37	58	43	79	77	78	60	TT	59	51	69	60	機構合テコイ受容体
2068	68	90	37	65	120	53	31	42	42	73	72	72	41	OK	50	53	69	60	機構合テコイ受容体

図 37G

【図３７Ｈ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrispRScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	GmFモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
2069	44	87	45	59	147	48	38	53	46	75	76	76	47	OK	57	52	67	60	機構合テコイ受容体
2070	44	80	42	58	127	58	53	30	47	71	76	75	47	OK	35	53	66	60	機構合テコイ受容体
2071	56	70	59	62	289	58	42	35	45	69	71	70	52	OK	53	54	68	59	機構合テコイ受容体
2072	47	81	51	60	182	44	12	49	35	81	83	82	55	OK	42	47	71	59	機構合テコイ受容体
2073	45	84	33	54	122	56	38	62	52	66	74	70	61	OK	47	53	62	59	機構合テコイ受容体
2074	56	81	42	60	181	39	31	21	30	85	89	87	62	GGC	44	45	73	59	機構合テコイ受容体
2075	41	84	60	62	172	65	49	33	49	71	64	67	47	OK	37	55	64	59	機構合テコイ受容体
2076	39	76	47	54	352	57	61	45	54	51	81	66	63	OK	59	54	60	58	機構合テコイ受容体
2077	40	83	44	56	177	52	56	26	45	80	67	74	62	OK	43	50	65	58	機構合テコイ受容体
2078	41	85	45	57	183	48	37	34	40	73	79	78	59	OK	35	48	67	58	機構合テコイ受容体
2079	53	81	54	63	263	42	19	55	39	65	76	70	49	TT	53	51	67	57	機構合テコイ受容体
2080	47	72	65	61	362	41	28	45	38	63	78	71	60	OK	39	50	66	57	機構合テコイ受容体
2081	58	84	52	65	144	50	37	33	40	68	86	67	61	OK	42	52	66	57	機構合テコイ受容体
2082	40	71	48	53	306	53	38	45	45	72	73	73	51	OK	39	49	63	57	機構合テコイ受容体
2083	32	60	51	48	544	54	39	31	41	77	80	78	49	OK	41	44	63	56	機構合テコイ受容体
2084	33	58	46	46	664	48	26	32	35	81	87	84	53	OK	35	40	65	55	機構合テコイ受容体
2085	60	78	49	62	293	39	29	40	36	69	67	68	47	OK	26	49	65	55	機構合テコイ受容体
2086	44	76	58	53	304	66	62	42	57	53	50	51	61	OK	45	55	52	54	機構合テコイ受容体
2087	41	81	43	55	210	46	33	45	41	63	69	66	51	OK	51	48	60	54	機構合テコイ受容体
2088	39	75	45	53	198	68	49	60	59	58	45	51	59	OK	43	50	62	54	機構合テコイ受容体
2089	26	71	54	51	447	33	10	33	25	81	89	85	56	TT	32	38	68	54	機構合テコイ受容体
2090	33	68	35	45	488	51	37	30	39	71	86	79	60	OK	35	42	62	54	機構合テコイ受容体
2091	54	84	62	70	178	39	14	14	22	60	72	66	53	TT	60	46	68	53	機構合テコイ受容体
2092	41	82	46	56	178	33	29	41	34	72	67	69	44	OK	50	45	63	53	機構合テコイ受容体
2093	44	90	32	55	96	40	24	26	29	80	81	81	45	OK	57	38	68	52	機構合テコイ受容体
2094	43	69	64	59	362	42	15	18	24	70	68	69	43	OK	34	41	64	51	機構合テコイ受容体
2095	65	82	65	71	216	21	5	9	12	66	67	66	48	TT	44	41	69	50	機構合テコイ受容体
2096	35	80	30	48	384	59	53	57	56	49	40	43	57	OK	35	52	47	50	機構合テコイ受容体
2097	55	84	52	64	172	31	7	15	14	69	69	69	49	TT	60	39	66	49	機構合テコイ受容体
2098	58	85	55	66	153	33	14	11	19	60	59	59	46	TT	52	43	63	48	機構合テコイ受容体
2099	23	72	17	37	608	54	18	40	37	65	66	65	49	OK	27	37	51	47	機構合テコイ受容体
2100	42	86	51	60	181	32	14	16	21	61	60	61	52	OK	27	40	60	47	機構合テコイ受容体
2101	49	58	57	55	542	39	18	24	26	58	83	61	44	TT	31	41	58	47	機構合テコイ受容体
2102	37	72	64	58	318	35	8	9	17	56	87	82	67	TT	46	37	60	46	機構合テコイ受容体
2103	74	82	61	72	171	63	60	48	57	80	85	83	50	OK	48	65	77	71	可溶性デコイ受容体
2104	73	87	58	73	146	64	51	57	57	76	78	77	49	OK	48	65	75	69	可溶性デコイ受容体
2105	91	94	47	77	69	63	56	65	61	76	80	78	50	OK	59	69	78	72	可溶性デコイ受容体
2106	92	95	52	80	83	58	50	47	52	87	87	87	64	OK	65	66	83	73	可溶性デコイ受容体
2107	73	76	60	70	208	60	44	42	49	90	86	88	55	OK	56	60	79	69	可溶性デコイ受容体
2108	68	80	60	69	208	61	48	55	55	85	88	86	61	OK	51	62	78	70	可溶性デコイ受容体
2109	76	73	61	70	220	57	69	46	57	83	81	82	60	OK	43	64	76	70	可溶性デコイ受容体
2110	83	86	81	77	99	70	59	72	67	78	66	72	44	OK	43	72	75	72	可溶性デコイ受容体
2111	69	87	80	72	179	58	64	49	57	68	88	83	64	OK	57	65	80	72	可溶性デコイ受容体
2112	80	80	45	71	109	60	45	55	53	90	88	89	55	OK	53	62	80	71	可溶性デコイ受容体
2113	92	93	50	78	86	66	64	41	58	92	86	89	61	OK	59	66	84	75	可溶性デコイ受容体
2114	97	97	50	81	210	56	36	42	45	84	92	88	60	OK	59	63	85	74	可溶性デコイ受容体
2115	76	84	62	74	204	52	39	41	44	82	90	86	58	OK	58	59	80	68	可溶性デコイ受容体
2116	80	80	53	74	73	65	67	33	55	74	81	78	53	OK	55	64	78	68	可溶性デコイ受容体
2117	84	89	53	75	101	55	46	55	52	86	86	87	65	TT	60	64	81	71	可溶性デコイ受容体
2118	50	79	63	64	213	62	61	42	55	84	88	86	52	OK	66	60	75	68	可溶性デコイ受容体

図 37H

【図３７Ｉ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrispRScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	GmFモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
2119	56	70	63	63	332	61	61	44	55	89	88	89	64	OK	66	59	76	69	可溶性デコイ受容体
2120	81	88	61	77	127	63	41	39	48	81	79	80	55	OK	58	62	78	68	可溶性デコイ受容体
2121	85	92	60	79	83	61	67	31	53	85	85	85	62	OK	79	66	82	72	可溶性デコイ受容体
2122	93	96	53	81	62	52	65	48	55	61	85	83	60	OK	60	68	82	73	可溶性デコイ受容体
2123	74	88	60	74	119	57	49	32	46	79	82	80	54	OK	55	60	77	67	可溶性デコイ受容体
2124	71	84	59	71	194	63	68	49	60	66	76	71	55	OK	45	66	71	67	可溶性デコイ受容体
2125	64	74	58	65	268	49	41	50	47	86	94	90	57	OK	66	56	78	67	可溶性デコイ受容体
2126	72	85	58	72	172	39	48	45	44	82	83	83	56	OK	49	58	77	66	可溶性デコイ受容体
2127	65	77	61	68	226	54	40	39	44	83	88	85	56	OK	50	56	77	66	可溶性デコイ受容体
2128	60	58	58	59	400	61	59	47	56	83	87	85	61	OK	59	57	72	66	可溶性デコイ受容体
2129	72	84	60	72	135	50	37	49	45	80	82	81	57	OK	57	59	76	66	可溶性デコイ受容体
2130	77	88	49	71	121	58	46	32	45	77	87	82	50	OK	56	58	77	66	可溶性デコイ受容体
2131	93	95	57	82	58	59	48	46

【図３７Ｊ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrispRScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	Graf モチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-FS	全体	干渉予測
2169	78	87	53	73	112	61	56	18	45	60	50	55	52	OK	41	59	64	57	可溶性デコイ受容体
2170	38	70	39	49	309	59	57	14	43	74	76	75	45	OK	48	46	62	56	可溶性デコイ受容体
2171	69	83	65	72	191	25	9	28	21	76	75	76	44	TT	43	47	74	56	可溶性デコイ受容体
2172	37	48	61	49	618	39	5	34	26	84	89	86	51	OK	49	37	65	54	可溶性デコイ受容体
2173	58	72	63	64	339	32	19	47	33	55	68	61	49	OK	61	48	63	53	可溶性デコイ受容体
2174	68	80	64	71	307	44	15	24	28	46	73	59	70	OK	68	49	65	53	可溶性デコイ受容体
2175	48	68	65	60	316	45	24	19	29	62	75	68	54	OK	56	45	64	53	可溶性デコイ受容体
2176	44	88	51	61	131	44	33	8	28	54	56	55	57	OK	68	45	58	48	可溶性デコイ受容体
2177	82	89	47	73	81	79	76	47	67	86	93	90	61	OK	0	70	81	76	野生型様
2178	77	92	59	76	81	61	65	45	57	84	90	87	50	OK	0	67	82	73	野生型様

図 37J

【図３８Ａ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2179	6334212	2	71	5.2	-	6334209	6334228	UUGGUGGGAAUAUACCCCUC	50	AGG
2180	6334211	2	72	5.3	-	6334208	6334227	UGGUGGGAAUAUACCCCUCA	50	GGG
2181	6334210	2	73	5.3	-	6334207	6334226	GGUGGGAAUAUACCCCUCAG	55	GGG
2182	6334209	2	74	5.4	+	6334192	6334211	CCAGUCCAAUAACCCCUGAG	55	AGG
2183	6334207	2	76	5.6	+	6334190	6334209	GACCAGUCCAAUAACCCCUG	55	AGG
2184	6334183	2	100	7.3	-	6334180	6334199	UGGACUGGUCCCUCACCUAG	60	GGG
2185	6334095	2	188	13.7	-	6334092	6334111	UGCUGUACCAAGUGCCACAA	50	AGG
2186	6333856	3	202	14.8	+	6333839	6333858	UGGACAGUCAUUGUACAAGU	40	AGG
2187	6333836	3	222	16.2	-	6333833	6333852	ACAAUGACUGUCCAGGCCCG	60	GGG
2188	6333817	3	241	17.6	-	6333814	6333833	GGGGCAGGAUACGGACUGCA	65	GGG
2189	6333742	3	316	23.1	-	6333739	6333758	CAGCUGCUCCAAAUGCCGAA	55	AGG
2190	6333486	4	352	25.7	-	6333483	6333502	GGAGAUCUCUUCUUGCACAG	50	TGG
2191	6333467	4	371	27.1	-	6333464	6333483	GUGGACCGGGACACCGUGUG	70	TGG
2192	6333386	4	452	33	+	6333369	6333388	AGAGGUGCACGGUCCCAUUG	60	AGG
2193	6333473	4	365	26.7	+	6333456	6333475	UGCAGCCACACACGGUGUCC	65	GGG
2194	6334208	2	75	5.5	+	6334191	6334210	ACCAGUCCAAUAACCCCUGA	50	GGG
2195	6333843	3	215	15.7	-	6333840	6333859	UACUUGUACAAUGACUGUCC	40	AGG
2196	6333465	4	373	27.3	+	6333448	6333467	GUUCUUCCUGCAGCCACACA	55	CGG
2197	6333741	3	317	23.2	-	6333738	6333757	AGCUGCUCCAAAUGCCGAAA	50	GGG
2198	6334185	2	98	7.2	+	6334168	6334187	UCUCCCUGUCCCCUAGGUGA	60	GGG
2199	6333831	3	227	16.6	+	6333814	6333833	UGCAGUCCGUAUCCUGCCCC	65	GGG
2200	6334185	2	98	7.2	-	6334182	6334201	AUUGGACUGGUCCCUCACCU	55	AGG
2201	6334149	2	134	9.8	-	6334146	6334165	AGAGAUAGUGUGUGUCCCCA	50	AGG
2202	6333790	3	268	19.6	+	6333773	6333792	GUGGUUUUCUGAAGCGGUGA	50	AGG
2203	6334227	2	56	4.1	-	6334224	6334243	GUGCUCCUGGAGCUGUUGGU	60	GGG
2204	6334184	2	99	7.2	-	6334181	6334200	UUGGACUGGUCCCUCACCUA	55	GGG
2205	6333804	3	254	18.6	-	6333801	6333820	GACUGCAGGGAGUGUGAGAG	60	GGG
2206	6334178	2	105	7.7	-	6334175	6334194	UGGUCCCUCACCUAGGGGAC	65	AGG
2207	6333830	3	228	16.7	+	6333813	6333832	CUGCAGUCCGUAUCCUGCCC	65	CGG
2208	6334124	2	159	11.6	+	6334107	6334126	CAGCAAAUCGAAUUAUUUUG	30	AGG
2209	6341803	1	11	0.8	+	6341786	6341805	GCAGGUCAGGCACGGUGGAG	70	AGG
2210	6333818	3	240	17.5	-	6333815	6333834	CGGGGCAGGAUACGGACUGC	70	AGG
2211	6333481	4	357	26.1	-	6333478	6333497	UCUCUUCUUGCACAGUGGAC	50	CGG
2212	6333838	3	220	16.1	-	6333835	6333854	GUACAAUGACUGUCCAGGCC	55	CGG
2213	6334184	2	99	7.2	+	6334167	6334186	UUCUCCCUGUCCCCUAGGUG	60	AGG
2214	6334145	2	138	10.1	+	6334128	6334147	GGGUGGAUAUAUUUUCCUUG	40	GGG
2215	6333410	4	428	31.3	+	6333393	6333412	AGAGGCUGCAAUUGAAGCAC	50	TGG
2216	6333437	4	401	29.3	+	6333420	6333439	GGUUUUCACUCCAAUAAUGC	40	CGG
2217	6334198	2	85	6.2	-	6334195	6334214	CCCCUCAGGGGUUAUGGGAC	60	TGG
2218	6333837	3	221	16.2	-	6333834	6333853	UACAAUGACUGUCCAGGCCC	55	GGG
2219	6334203	2	80	5.8	-	6334200	6334219	AUAUACCCCUCAGGGGUUAU	45	TGG
2220	6333445	4	393	28.7	-	6333442	6333461	GCUGCAGGAAGAACCAGUAC	55	CGG
2221	6333771	3	287	21	+	6333754	6333773	AGCUGAGGCAGUGUCUGAGG	60	TGG
2222	6334128	2	155	11.3	+	6334111	6334130	AAAUCGAAUUAUUUUGAGGG	30	TGG
2223	6334144	2	139	10.2	+	6334127	6334146	AGGGUGGAUAUAUUUUCCUU	35	GGG
2224	6334143	2	140	10.2	+	6334126	6334145	GAGGGUGGAUAUAUUUUCCU	40	TGG
2225	6333836	3	222	16.2	+	6333819	6333838	UCCGUAUCCUGCCCCGGGCC	75	TGG
2226	6334177	2	106	7.7	-	6334174	6334193	GGUCCCUCACCUAGGGGACA	65	GGG
2227	6333826	3	232	17	-	6333823	6333842	UCCAGGCCCGGGGGCAGGAUA	70	CGG
2228	6333140	5	479	35	+	6333123	6333142	ACACGGUGUUCUGUUUCUCC	50	TGG

図 38A

【図３８Ｂ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2229	6333832	3	226	16.5	-	6333829	6333848	UGACUGUCCAGGCCCGGGGC	75	AGG
2230	6341795	1	19	1.4	+	6341778	6341797	UGGCAGCAGCAGGUCAGGCA	65	CGG
2231	6333480	4	358	26.2	-	6333477	6333496	CUCUUCUUGCACAGUGGACC	55	GGG
2232	6333436	4	402	29.4	-	6333433	6333452	AGAACCAGUACCGGCAUUAU	45	TGG
2233	6333392	4	446	32.6	+	6333375	6333394	GCACGGUCCCAUUGAGGCAG	65	AGG
2234	6333443	4	395	28.9	+	6333426	6333445	CACUCCAAUAAUGCCGGUAC	50	TGG
2235	6334125	2	158	11.5	+	6334108	6334127	AGCAAAUCGAAUUAUUUUGA	25	GGG
2236	6333460	4	378	27.6	-	6333457	6333476	GGGACACCGUGUGUGGCUGC	70	AGG
2237	6333756	3	302	22.1	+	6333739	6333758	UUCGGCAUUUGGAGCAGCUG	55	AGG
2238	6333768	3	290	21.2	+	6333751	6333770	AGCAGCUGAGGCAGUGUCUG	60	AGG
2239	6334179	2	104	7.6	+	6334162	6334181	CUCUCUUCUCCCCUGUCCCU	60	AGG
2240	6341798	1	16	1.2	+	6341781	6341800	CAGCAGCAGGUCAGGCACGG	70	TGG
2241	6333416	4	422	30.8	+	6333399	6333418	UGCAAUUGAAGCACUGGAAA	40	AGG
2242	6334233	2	50	3.7	+	6334216	6334235	AUAUUCCCACCAACAGCUCC	50	AGG
2243	6333113	5	506	37	-	6333110	6333129	ACCGUGUGUCACCUGCCAUGC	65	AGG
2244	6333114	5	505	36.9	+	6333097	6333116	UAGAAAGAAACCUGCAUGGC	45	AGG
2245	6333110	5	509	37.2	+	6333093	6333112	CUCUUAGAAAGAAACCUGCA	40	TGG
2246	6333123	5	496	36.3	+	6333106	6333125	ACCUGCAUGGCAGGUGCACA	60	CGG
2247	6330908	6	589	41.6	+	6330891	6330910	GGCACAACUUCGUGCCACCC	60	AGG
2248	6330628	7	708	51.8	-	6330625	6330644	GUUUAAUGUAUCGCUACCAA	35	CGG
2249	6330625	7	711	52	-	6330622	6330641	UAAUGUAUCGCUACCAACGG	45	TGG
2250	6330623	7	713	52.1	+	6330606	6330625	AGACCUUGGACUUCCACCGU	55	TGG
2251	6330038	9	796	58.2	-	6330035	6330054	AGGAACUACUACUAAGCCCC	50	TGG
2252	6329930	9	904	66.1	+	6329913	6329932	AAAGUUGGGACAGUCACCGG	55	GGG
2253	6329929	9	905	66.2	+	6329912	6329931	CAAAGUUGGGACAGUCACCG	55	GGG
2254	6329916	9	918	67.1	+	6329899	6329918	CUGCGGGGAGCCGCAAAGUU	65	GGG
2255	6329915	9	919	67.2	-	6329912	6329931	CGGUGACUGUCCCAACUUUG	55	CGG
2256	6329901	9	933	68.2	+	6329884	6329903	GGUGGUGCCACCUCUCUGCG	70	GGG
2257	6329900	9	934	68.3	-	6329897	6329916	CUUUGCGGCUCCCCGCAGAG	70	AGG
2258	6329883	9	951	69.5	+	6329866	6329885	GGGUCAGCCCCCUGAUAGGG	70	TGG
2259	6329880	9	954	69.7	-	6329877	6329896	AGGUGGCACCACCCUAUCAG	60	GGG
2260	6329879	9	955	69.8	-	6329876	6329895	GGUGGCACCACCCUAUCAGG	65	GGG
2261	6329609	10	1070	78.2	+	6329592	6329611	CCACGGCGUACAGCGUCGCG	75	GGG
2262	6329595	10	1084	79.2	-	6329592	6329611	CGCGACGCUGUACGCCGUGG	75	TGG
2263	6329592	10	1087	79.5	+	6329575	6329594	CGGGGGCACGUUCUCCACCA	70	GGG
2264	6329575	10	1104	80.7	+	6329558	6329577	AAUUCCUUCCAGCGCAACGG	55	GGG
2265	6329574	10	1105	80.8	+	6329557	6329576	GAAUUCCUUCCAGCGCAACG	55	GGG
2266	6329572	10	1107	80.9	+	6329555	6329574	ACGAAUUCCUUCCAGCGCAA	50	CGG
2267	6329568	10	1111	81.2	-	6329565	6329584	CGUGCCCCCGUUGCGCUGGA	75	AGG
2268	6329557	10	1122	82	-	6329554	6329573	UGCGCUGGAAGGAAUUCGUG	55	CGG
2269	6329524	10	1155	84.4	-	6329521	6329540	UGAGCGACCACGAGAUCGAU	55	CGG
2270	6329464	10	1215	88.8	-	6329461	6329480	AAUACAGCAUGCUGGCGACC	55	TGG
2271	6329461	10	1218	89	-	6329458	6329477	ACAGCAUGCUGGCGACCUGG	65	AGG
2272	6329440	10	1239	90.6	+	6329423	6329442	UCCAGCGUGGCCUCGGCGCG	80	CGG
2273	6329984	9	850	62.1	+	6329967	6329986	GGGCACGGGACUGAAGCCCA	70	GGG
2274	6329899	9	935	68.3	+	6329882	6329901	AGGGUGGUGCCACCUCUCUG	65	CGG
2275	6329863	9	971	71	+	6329846	6329865	CGAGGGCUGUCGCAAGGAUG	65	GGG
2276	6329881	9	953	69.7	-	6329878	6329897	GAGGUGGCACCACCCUAUCA	60	GGG
2277	6330602	7	734	53.7	-	6330599	6330618	AAGUCCAAGCUCUACUCCAU	45	TGG
2278	6330271	8	763	55.8	-	6330268	6330287	GAAAUCGACACCUGAAAAAG	40	AGG

図 38B

【図３８Ｃ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2279	6329472	10	1207	88.2	-	6329469	6329488	CGAGGCGCAAUACAGCAUGC	60	TGG
2280	6329608	10	1071	78.3	+	6329591	6329610	ACCACGGCGUACAGCGUCGC	70	GGG
2281	6329607	10	1072	78.4	+	6329590	6329609	CACCACGGCGUACAGCGUCG	70	CGG
2282	6329490	10	1189	86.9	-	6329487	6329506	GAACGGGCGCUGCCUGCGCG	80	AGG
2283	6329869	9	972	71.1	+	6329845	6329864	GCGAGGGCUGUCGCAAGGAU	65	GGG
2284	6330609	7	727	53.1	+	6330592	6330611	CUCACCAAUGGAGUAGAGCU	50	TGG
2285	6329939	9	895	65.4	+	6329922	6329941	ACAGUCACCGGGGGUAAGG	60	TGG
2286	6329821	9	1013	74	+	6329804	6329823	UGUCCUCCCACUUCUGAAGG	55	GGG
2287	6329935	9	899	65.7	-	6329932	6329951	UCCAGCUCCACCUAUACCCC	60	CGG
2288	6329813	9	1021	74.6	-	6329810	6329829	CAACCCCCUUCAGAAGUGGG	60	AGG
2289	6329548	10	1131	82.7	-	6329545	6329564	AGGAAUUCGUGCGGCGCCUA	60	GGG
2290	6329489	10	1190	87	+	6329472	6329491	UGCUGUAUUGCGCCUCGCGC	65	AGG
2291	6329390	10	1289	94.2	-	6329387	6329406	CUCCGCGACAUGGACCUGCU	65	GGG
2292	6329915	9	919	67.2	+	6329898	6329917	UCUGCGGGGAGCCGCAAAGU	65	TGG
2293	6329861	9	973	71.1	+	6329844	6329863	GGCGAGGGCUGUCGCAAGGA	70	TGG
2294	6329598	10	1081	79	-	6329595	6329614	CCCCGCGACGCUGUACGCCG	80	TGG
2295	6329572	10	1107	80.9	-	6329569	6329588	AGAACGUGCCCCGGUUGCGC	70	TGG
2296	6329795	9	1039	76	+	6329778	6329797	GUCUAGGCUCUGUGGCUUGU	55	GGG
2297	6329439	10	1240	90.6	-	6329436	6329455	GCGGCGCACGCCGCGGCGCG	95	AGG
2298	6329857	9	977	71.4	+	6329840	6329859	CGGAGGCGAGGGCUGUCGCA	75	AGG
2299	6329507	10	1172	85.7	-	6329504	6329523	GAUCGGCUGGAGCUGCAGAA	60	CGG
2300	6330033	9	801	58.6	+	6330016	6330035	AAGCUUGGGUUUGGGGCCAG	60	GGG
2301	6329543	10	1136	83	+	6329526	6329545	UCUCGUGGUCGCUCAGCCCU	65	AGG
2302	6329819	9	1015	74.2	+	6329802	6329821	GCUGUCCUCCCACUUCUGAA	55	GGG
2303	6329427	10	1252	91.5	+	6329410	6329429	GCGUCCCAGCAGCUCCAGCG	75	TGG
2304	6329506	10	1173	85.7	-	6329503	6329522	AUCGGCUGGAGCUGCAGAAC	60	GGG
2305	6329927	9	907	66.3	+	6329910	6329929	CGCAAAGUUGGGACAGUCAC	55	CGG
2306	6329794	9	1040	76	+	6329777	6329796	UGUCUAGGCUCUGUGGCUUG	55	TGG
2307	6329863	9	954	69.7	+	6329846	6329882	AUGGGGUCAGCCCCCUGAUA	60	GGG
2308	6329399	10	1280	93.6	+	6329382	6329401	AGCCCAGCAGGUCCAUGUCG	65	CGG
2309	6329528	10	1151	84.1	+	6329511	6329530	GCUCCAGCCGAUCGAUCUCG	65	TGG
2310	6329520	10	1159	84.7	-	6329517	6329536	CGACCACGAGAUCGAUCGGC	65	TGG
2311	6329936	9	898	65.6	+	6329919	6329938	GGGACAGUCACCGGGGGUAU	65	AGG
2312	6329370	10	1309	95.7	-	6329367	6329386	GGGCUGCCUGGAGGACAUCG	70	AGG
2313	6330019	9	815	59.6	+	6330002	6330021	CUGGACUGGGACUGAAGCUU	55	GGG
2314	6329430	10	1249	91.3	-	6329427	6329446	GCCGCGGCGCGAGGCCACGC	90	TGG
2315	6329400	10	1279	93.5	-	6329397	6329416	GGGACGCGUGCUCCGCGACA	75	TGG
2316	6330654	7	682	49.9	+	6330637	6330656	CAUUAAACCAAUGAAGAGGA	35	GGG
2317	6329879	9	955	69.8	+	6329862	6329881	GAUGGGGUCAGCCCCCUGAU	65	AGG
2318	6329970	9	864	63.2	+	6329953	6329972	GUGAAGGUGGAACUGGGCAC	60	GGG
2319	6329820	9	1014	74.1	+	6329803	6329822	CUGUCCUCCCACUUCUGAAG	55	GGG
2320	6330650	7	686	50.1	+	6330633	6330652	GAUACAUUAAACCAAUGAAG	30	AGG
2321	6330653	7	683	49.9	+	6330636	6330655	ACAUUAAACCAAUGAAGAGG	35	AGG
2322	6329573	10	1106	80.8	+	6329556	6329575	CGAAUUCCUUCCAGCGCAAC	55	GGG
2323	6329968	9	846	61.8	+	6329971	6329990	ACGGGACGUGAAGCCCAGGGU	65	GGG
2324	6329900	9	934	68.3	+	6329883	6329902	GGGUGGUGCCACCUCUCUGC	70	GGG
2325	6330026	9	808	59.1	+	6330009	6330028	GGGACUGAAGCUUGGGUUUG	55	GGG
2326	6329928	9	906	66.2	+	6329911	6329930	GCAAAGUUGGGACAGUCACC	55	GGG
2327	6330018	9	816	59.6	+	6330001	6330020	CCUGGAGUGGGACUGAAGCU	60	TGG
2328	6330006	9	828	60.5	+	6329989	6330008	GUGGGGGUGAAGCCUGGAGU	65	GGG

図 38C

【図３８Ｄ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2329	6329379	10	1300	95	-	6329376	6329395	GGACCUGCUGGGCUGCCUGG	75	AGG
2330	6329420	10	1259	92	-	6329417	6329436	GAGGCCACGCUGGAGCUGCU	70	GGG
2331	6329446	10	1233	90.1	-	6329443	6329462	CCUGGAGGCGGCGCACGCCG	85	CGG
2332	6329987	9	847	61.9	+	6329970	6329989	CACGGGACUGAAGCCCAGGG	70	TGG
2333	6329983	9	851	62.2	+	6329966	6329985	UGGGCACGGGACUGAAGCCC	70	AGG
2334	6329897	9	937	68.5	-	6329894	6329913	UGCGGCUCCCCGCAGAGAGG	75	TGG
2335	6330024	9	810	59.2	+	6330007	6330026	GUGGGACUGAAGCUUGGGUU	55	TGG
2336	6329827	9	1007	73.6	+	6329810	6329829	CCCACUUCUGAAGGGGUUG	60	GGG
2337	6329458	10	1221	89.3	-	6329455	6329474	GCAUGCUGGCGACCUGGAGG	70	CGG
2338	6329367	10	1312	95.9	-	6329364	6329383	CUGCCUGGAGGACAUCGAGG	65	AGG
2339	6329826	9	1008	73.7	+	6329809	6329828	UCCCACUUCUGAAGGGGGUU	55	GGG
2340	6329816	9	1018	74.4	-	6329813	6329832	CCCCAACCCCCUUCAGAAGU	60	GGG
2341	6329846	9	988	72.2	+	6329829	6329848	GGGGAUGGGGUCGGAGGCGA	75	GGG
2342	6329882	9	952	69.6	-	6329878	6329898	AGAGGUGGCACCACCCUAUC	60	AGG
2343	6329549	10	1130	82.6	-	6329546	6329565	AAGGAAUUCGUGCGGCGCCU	60	AGG
2344	6329825	9	1009	73.8	+	6329808	6329827	CUCCCACUUCUGAAGGGGGU	60	TGG
2345	6329818	9	1016	74.3	+	6329801	6329820	CGCUGUCCUCCCACUUCUGA	60	AGG
2346	6329989	9	845	61.8	+	6329972	6329991	CGGGACUGAAGCCCAGGGUG	70	GGG
2347	6330650	7	686	50.1	-	6330647	6330666	CUUUUAUCCCUCCUCUUCAU	40	TGG
2348	6329969	9	865	63.2	+	6329952	6329971	GGUGAAGGUGGAACUGGGCA	60	CGG
2349	6330025	9	809	59.1	+	6330008	6330027	UGGGACUGAAGCUUGGGUUU	50	GGG
2350	6330007	9	827	60.5	-	6330004	6330023	CCAAGCUUCAGUCCCACUCC	60	AGG
2351	6330662	7	674	49.3	+	6330645	6330664	CAAUGAAGAGGAGGGAUAAA	40	AGG
2352	6329387	10	1292	94.4	+	6329370	6329389	UGUCCUCCAGGCAGCCCAGC	70	AGG
2353	6329382	10	1297	94.8	-	6329379	6329398	CAUGGACCUGCUGGGCUGCC	70	TGG
2354	6329817	9	1017	74.3	-	6329814	6329833	UCCCCAACCCCCUUCAGAAG	60	TGG
2355	6329457	10	1222	89.3	+	6329440	6329459	CCGCGGCGUGCGCCGCCUCC	90	AGG
2356	6329945	9	889	65	+	6329928	6329947	ACCGGGGGUAUAGGUGGAGC	65	TGG
2357	6330000	9	834	61	+	6329983	6330002	CCCAGGGUGGGGGUGAAGCC	75	TGG
2358	6329990	9	844	61.7	-	6329987	6330006	UCCAGGCUUCACCCCCACCC	70	TGG
2359	6329391	10	1288	94.2	-	6329388	6329407	GCUCCGCGACAUGGACCUGC	70	TGG
2360	6330032	9	802	58.6	+	6330015	6330034	GAAGCUUGGGUUUGGGGCCA	60	GGG
2361	6329989	9	845	61.8	-	6329986	6330005	CCAGGCUUCACCCCCACCCU	70	GGG
2362	6329375	10	1304	95.3	+	6329358	6329377	GCGCCUCCUCGAUGUCCUCC	70	AGG
2363	6329832	9	1002	73.2	+	6329815	6329834	UUCUGAAGGGGGUUGGGGAU	55	GGG
2364	6330031	9	803	58.7	+	6330014	6330033	UGAAGCUUGGGUUUGGGGCC	60	AGG
2365	6329845	9	989	72.3	+	6329828	6329847	UGGGGAUGGGGUCGGAGGCG	75	AGG
2366	6329840	9	994	72.7	+	6329823	6329842	GGGGUUGGGGAUGGGGUCGG	75	AGG
2367	6329831	9	1003	73.3	+	6329814	6329833	CUUCUGAAGGGGGUUGGGGA	60	TGG
2368	6329421	10	1258	92	-	6329418	6329437	CGAGGCCACGCUGGAGCUGC	75	TGG
2369	6329948	9	886	64.8	+	6329931	6329950	GGGGGUAUAGGUGGAGCUGG	65	AGG
2370	6330702	7	634	46.3	+	6330685	6330704	GACCAGGGGCAACAGCACUG	65	TGG
2371	6330864	6	613	44.8	-	6330861	6330880	UGAGAAUGUUAAGGGCACUG	45	AGG
2372	6330883	6	594	43.4	+	6330866	6330885	CCCUUAACAUUCUCAAUCUG	40	GGG
2373	6330857	6	620	45.3	-	6330854	6330873	GUUAAGGGCACUGAGGACUC	55	AGG
2374	6330687	7	649	47.4	+	6330670	6330689	AAGACCAAAGAAAAUGACCA	35	GGG
2375	6330872	6	605	44.2	-	6330869	6330888	CCCCAGAUUGAGAAUGUUAA	40	GGG
2376	6330688	7	648	47.4	+	6330671	6330690	AGACCAAAGAAAAUGACCAG	40	GGG
2377	6330887	6	590	43.1	+	6330870	6330889	UAACAUUCUCAAUCUGGGGU	40	AGG
2378	6330680	7	656	48	-	6330677	6330696	UUGCCCCUGGUCAUUUUCUU	45	TGG

図 38D

【図３８Ｅ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2379	6330882	6	595	43.5	+	6330865	6330884	GCCCUUAACAUUCUCAAUCU	40	GGG
2380	6330873	6	604	44.2	-	6330870	6330889	ACCCCAGAUUGAGAAUGUUA	40	AGG
2381	6330693	7	643	47	-	6330690	6330709	CACCACAGUGCUGUUGCCCC	65	TGG
2382	6330686	7	650	47.5	+	6330669	6330688	AAAGACCAAAGAAAAUGACC	35	AGG
2383	6330881	6	596	43.6	+	6330864	6330883	UGCCCUUAACAUUCUCAAUC	40	TGG
2384	6329357	10	1322	96.6	-	6329354	6329373	GACAUCGAGGAGGCGCUUUG	60	CGG
2385	6329332	10	1347	98.5	+	6329315	6329334	CUGAGAAGACUGGGCGCGGG	70	CGG
2386	6329329	10	1350	98.7	+	6329312	6329331	CAUCUGAGAAGACUGGGCGC	60	GGG
2387	6329328	10	1351	98.8	+	6329311	6329330	UCAUCUGAGAAGACUGGGCG	55	CGG
2388	6329337	10	1342	98.1	+	6329320	6329339	AAGACUGGGCGCGGGCGGGA	75	GGG
2389	6329323	10	1356	99.1	+	6329306	6329325	CAGCCUCAUCUGAGAAGACU	50	GGG
2390	6329336	10	1343	98.2	+	6329319	6329338	GAAGACUGGGCGCGGGCGGG	80	AGG
2391	6329333	10	1346	98.4	+	6329316	6329335	UGAGAAGACUGGGCGCGGGC	70	GGG
2392	6329322	10	1357	99.2	+	6329305	6329324	GCAGCCUCAUCUGAGAAGAC	55	TGG
2393	6329345	10	1334	97.5	+	6329328	6329347	GCGCGGGCGGGAGGGCGGCG	95	GGG
2394	6329343	10	1336	97.7	+	6329326	6329345	GGGCGCGGGCGGGAGGGCGG	95	CGG
2395	6329344	10	1335	97.6	+	6329327	6329346	GGCGCGGGCGGGAGGGCGGC	95	GGG

図 38E

【図３８Ｆ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット数	Azimuth	DeepSpCas9	CrispScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	GmFモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
2179	89	94	52	78	73	51	52	90	64	71	74	73	43	OK	47	71	75	72	ノックアウト
2180	82	91	81	78	117	53	54	55	54	74	80	77	43	OK	57	66	78	70	ノックアウト
2181	81	89	61	77	112	73	67	71	70	78	89	83	59	OK	57	74	80	77	ノックアウト
2182	78	91	52	74	102	74	73	56	68	86	91	88	63	OK	57	71	81	77	ノックアウト
2183	67	92	54	76	71	69	55	56	80	76	81	78	44	OK	49	89	78	72	ノックアウト
2184	86	90	51	76	105	69	52	54	58	79	78	76	45	OK	48	67	77	71	ノックアウト
2185	70	85	53	69	191	62	52	62	59	83	85	84	65	OK	74	64	77	71	ノックアウト
2186	86	91	60	79	100	64	64	55	61	73	70	71	58	OK	61	70	75	70	ノックアウト
2187	78	87	35	67	100	68	66	73	70	76	81	78	52	OK	47	68	72	72	ノックアウト
2188	80	88	40	69	128	62	71	79	71	85	87	86	67	OK	60	70	76	75	ノックアウト
2189	89	91	58	79	112	58	36	49	48	88	83	85	54	OK	61	64	82	71	ノックアウト
2190	72	86	60	73	132	72	62	45	60	85	92	88	66	OK	58	66	81	74	ノックアウト
2191	92	92	37	75	51	67	54	78	86	94	90	93	63	OK	62	71	83	77	ノックアウト
2192	88	94	47	76	70	62	57	65	61	78	88	83	56	OK	67	69	80	74	ノックアウト
2193	82	89	44	72	129	54	45	46	48	85	87	86	54	OK	63	60	79	69	ノックアウト
2194	86	91	54	77	88	57	42	44	48	77	86	81	44	OK	57	62	79	69	ノックアウト
2195	82	91	60	78	92	59	47	29	45	80	86	83	46	OK	56	61	80	69	ノックアウト
2196	51	79	42	57	412	61	57	55	58	92	94	93	60	OK	60	58	75	69	ノックアウト
2197	86	87	58	77	155	53	29	53	45	84	82	83	43	OK	61	61	80	68	ノックアウト
2198	77	80	49	69	239	53	68	45	55	79	80	79	51	OK	53	62	74	68	ノックアウト
2199	79	91	47	72	97	44	54	64	54	77	76	76	48	OK	43	63	74	68	ノックアウト
2200	82	92	48	74	73	52	49	37	46	75	89	82	65	OK	54	60	78	67	ノックアウト
2201	47	78	53	59	233	59	52	49	53	91	87	89	60	OK	61	56	74	67	ノックアウト
2202	84	89	53	75	142	56	46	46	49	72	83	78	55	OK	60	62	76	67	ノックアウト
2203	61	81	46	63	259	57	61	69	62	69	79	74	62	OK	57	63	69	67	ノックアウト
2204	80	94	51	75	88	46	58	66	57	68	73	70	45	OK	48	66	73	67	ノックアウト
2205	47	69	45	54	529	64	51	49	55	83	80	86	59	OK	54	54	70	65	ノックアウト
2206	65	86	47	68	135	47	35	54	45	79	85	82	56	OK	48	56	74	64	ノックアウト
2207	76	86	46	69	260	44	48	47	46	80	77	79	49	OK	45	57	74	64	ノックアウト
2208	67	90	62	70	153	48	38	44	33	85	91	88	61	TT	54	51	79	64	ノックアウト
2209	70	80	49	66	299	50	42	58	50	75	78	77	43	OK	51	58	71	64	ノックアウト
2210	69	95	38	74	68	46	42	43	44	66	78	72	49	OK	60	59	73	63	ノックアウト
2211	72	81	58	70	174	50	29	43	41	81	77	79	44	OK	63	56	75	63	ノックアウト
2212	86	82	49	68	156	54	42	39	45	77	77	77	49	GGC	50	55	71	63	ノックアウト
2213	72	84	49	68	235	49	44	42	45	74	78	75	46	OK	53	57	72	63	ノックアウト
2214	57	77	70	68	245	61	38	31	43	77	77	77	46	TT	61	56	72	63	ノックアウト
2215	70	79	58	69	211	53	62	37	51	66	67	66	43	OK	61	60	68	62	ノックアウト
2216	78	91	61	77	143	59	46	10	38	66	79	72	56	OK	66	57	75	62	ノックアウト
2217	87	91	54	77	68	46	31	14	30	77	78	77	45	OK	53	54	77	62	ノックアウト
2218	66	82	49	66	205	45	50	36	44	76	79	77	50	OK	50	55	72	62	ノックアウト
2219	90	93	50	78	85	32	21	27	27	80	87	83	56	TT	56	52	80	62	ノックアウト
2220	74	90	62	75	191	60	64	61	62	48	50	49	52	OK	60	68	62	62	ノックアウト
2221	45	80	46	50	581	61	58	66	62	72	70	71	44	OK	67	56	61	61	ノックアウト
2222	59	76	61	65	212	59	11	31	34	78	81	80	55	OK	53	50	72	60	ノックアウト
2223	48	71	65	61	270	37	30	62	43	75	74	74	48	TT	59	52	68	60	ノックアウト
2224	57	80	62	66	199	32	20	51	34	77	85	81	59	TT	58	50	74	60	ノックアウト
2225	76	86	37	68	129	37	13	44	31	79	83	81	52	GGC	44	49	74	60	ノックアウト
2226	67	71	42	60	402	65	41	35	47	77	72	74	58	OK	48	53	67	60	ノックアウト
2227	63	75	32	57	275	40	39	70	50	74	72	73	48	OK	52	53	65	60	ノックアウト
2228	60	82	56	67	160	47	38	15	33	82	75	79	50	OK	55	50	73	60	ノックアウト

図 38F

【図３８Ｇ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット数	Azimuth	DeepSpCas9	CrispScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	GmFモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
2229	67	84	38	63	243	48	25	44	39	76	82	79	54	OK	43	51	71	60	ノックアウト
2230	40	89	15	41	635	60	62	74	85	78	70	73	48	OK	55	53	57	60	ノックアウト
2231	73	85	60	73	252	50	28	25	34	72	75	74	46	OK	65	54	73	60	ノックアウト
2232	92	90	51	80	52	27	21	42	30	58	78	68	62	TT	62	55	74	59	ノックアウト
2233	72	87	42	67	108	48	58	58	54	70	45	58	60	OK	71	60	62	59	ノックアウト
2234	97	98	51	82	35	40	21	39	33	56	68	62	47	OK	68	58	72	59	ノックアウト
2235	57	73	35	65	251	37	11	25	24	79	86	83	56	OK	53	45	74	58	ノックアウト
2236	48	84	33	55	208	48	59	53	53	65	65	65	50	OK	65	54	60	58	ノックアウト
2237	54	79	49	61	232	59	51	60	57	58	54	56	52	OK	59	59	58	58	ノックアウト
2238	37	64	44	48	536	57	55	56	56	67	66	66	64	OK	65	52	57	57	ノックアウト
2239	38	51	39	43	774	50	30	34	38	86	87	86	55	OK	44	40	65	56	ノックアウト
2240	12	24	5	14	1521	63	60	74	66	85	94	89	62	OK	47	40	52	56	ノックアウト
2241	62	75	35	67	246	41	9	37	29	68	69	69	44	OK	65	48	68	55	ノックアウト
2242	80	80	53	64	200	54	53	10	41	54	48	50	50	OK	56	53	57	52	ノックアウト
2243	69	87	49	66	117	51	37	42	43	89	96	92	62	OK	61	56	60	68	ノックアウト又は可逆性デコイ変容体
2244	52	77	61	63	372	50	57	45	51	89	95	92	67	OK	61	57	78	68	ノックアウト又は可逆性デコイ変容体
2245	62	78	35	66	268	55	59	32	40	91	87	89	63	OK	60	58	78	68	ノックアウト又は可逆性デコイ変容体
2246	62	81	48	64	242	58	44	53	52	78	67	72	57	OK	67	58	68	62	ノックアウト又は可逆性デコイ変容体
2247	86	90	41	75	62	48	42	24	38	72	77	74	44	OK	43	56	75	62	ノックアウト又は可逆性デコイ変容体
2248	91	95	48	78	54	68	51	54	58	80	73	76	48	OK	60	68	77	71	模結合受容体
2249	97	98	47	81	18	70	57	60	62	79	86	82	59	OK	53	71	82	75	模結合受容体
2250	91	94	54	80	79	61	61	50	57	76	80	78	45	OK	53	69	79	72	模結合受容体
2251	89	94	46	76	86	61	66	38	55	78	80	79	44	OK	41	68	78	70	模結合受容体
2252	88	91	46	75	97	73	72	69	78	71	70	70	45	OK	39	76	73	74	模結合受容体
2253	79	89	48	72	153	60	60	52	80	75	85	80	61	OK	39	68	76	71	模結合受容体
2254	90	97	41	76	110	37	39	85	54	76	82	79	55	OK	38	65	77	70	模結合受容体
2255	85	93	53	77	72	55	33	57	48	80	89	84	62	TT	32	63	81	70	模結合受容体
2256	74	87	49	70	143	65	65	51	60	87	86	87	63	OK	41	65	78	72	模結合受容体
2257	85	86	45	72	155	64	56	58	59	85	87	86	55	OK	40	66	79	72	模結合受容体
2258	85	89	49	74	133	53	61	58	57	79	86	82	53	OK	42	66	78	71	模結合受容体
2259	58	95	60	81	85	62	68	48	59	81	85	83	58	OK	44	70	82	74	模結合受容体
2260	90	93	53	79	79	67	68	62	66	73	80	76	46	OK	44	72	77	74	模結合受容体
2261	97	99	37	79	16	66	66	58	63	92	99	96	58	OK	46	70	84	77	模結合受容体
2262	96	99	40	79	13	58	54	79	64	72	70	71	44	OK	63	71	75	73	模結合受容体
2263	84	89	48	74	64	60	56	92	72	61	68	65	48	OK	60	73	69	70	模結合受容体
2264	97	97	40	78	37	67	72	49	63	69	84	76	61	OK	58	70	77	72	模結合受容体
2265	97	97	43	79	44	68	71	34	58	86	79	82	57	OK	65	69	81	73	模結合受容体
2266	89	95	58	81	43	56	31	52	46	82	83	83	44	OK	65	63	82	70	模結合受容体
2267	92	96	39	76	40	52	40	53	48	89	81	85	63	OK	63	62	80	70	模結合受容体
2268	88	91	57	79	90	67	66	66	66	75	77	76	46	OK	66	73	77	74	模結合受容体
2269	90	93	37	78	11	59	49	56	55	70	89	80	65	OK	63	66	79	71	模結合受容体
2270	90	94	57	80	69	52	54	29	45	90	90	85	54	OK	64	63	82	70	模結合受容体
2271	62	86	48	73	136	62	62	55	60	85	87	86	52	OK	69	66	80	73	模結合受容体
2272	90	94	41	75	76	48	57	62	56	82	85	84	58	OK	52	65	79	71	模結合受容体
2273	64	81	48	64	244	60	72	87	73	76	67	72	42	OK	36	69	68	70	模結合受容体
2274	61	76	49	63	259	60	58	61	60	84	94	89	65	OK	40	61	76	70	模結合受容体
2275	80	91	46	73	92	55	59	68	61	72	75	73	45	OK	53	67	73	69	模結合受容体
2276	86	95	45	75	89	52	45	44	47	81	88	84	55	OK	48	61	80	69	模結合受容体
2277	81	93	61	76	106	54	49	59	54	77	74	76	43	OK	58	68	77	69	模結合受容体
2278	74	82	62	73	161	57	58	42	52	82	81	82	57	OK	42	62	77	69	模結合受容体

図 38G

【図３８Ｈ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	ターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	GnaFモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-FS	全体	干渉予測
2279	64	95	45	78	26	55	55	18	43	85	89	87	58	OK	74	60	83	69	構結合受容体
2280	66	93	41	79	18	42	54	52	49	76	84	80	64	OK	47	64	79	69	構結合受容体
2281	67	87	38	77	24	62	53	54	56	70	74	72	54	OK	51	67	75	69	構結合受容体
2282	84	94	41	73	75	45	55	53	51	81	87	84	60	OK	68	62	78	69	構結合受容体
2283	92	96	47	78	42	40	48	80	56	73	75	74	41	OK	50	67	75	69	構結合受容体
2284	80	91	61	77	118	51	52	36	46	84	76	80	56	OK	62	62	78	68	構結合受容体
2285	92	95	47	78	55	52	56	51	53	69	79	74	65	OK	46	66	76	68	構結合受容体
2286	53	76	65	65	270	56	55	55	56	82	84	83	54	OK	38	60	74	68	構結合受容体
2287	70	84	61	72	297	62	68	42	57	74	75	75	43	OK	35	64	73	68	構結合受容体
2288	56	72	52	61	249	67	67	52	62	78	84	81	64	OK	46	61	71	68	構結合受容体
2289	67	88	40	78	25	55	31	82	56	70	62	66	46	OK	69	67	72	67	構結合受容体
2290	97	98	37	77	22	37	41	42	40	79	90	85	53	OK	67	59	91	67	構結合受容体
2291	89	95	36	73	48	52	35	59	49	82	74	78	66	OK	52	61	70	67	構結合受容体
2292	93	97	40	77	44	43	33	62	46	71	85	78	54	OK	32	61	77	67	構結合受容体
2293	85	94	45	75	120	36	51	58	49	74	80	77	53	OK	42	62	76	67	構結合受容体
2294	97	98	39	78	37	61	61	49	57	70	57	64	46	OK	56	67	71	66	構結合受容体
2295	96	97	37	77	29	44	52	20	39	80	83	82	45	OK	54	58	79	66	構結合受容体
2296	62	80	57	66	172	37	44	36	39	87	95	91	69	TT	34	53	79	66	構結合受容体
2297	54	83	42	60	293	45	29	69	48	89	92	90	60	OK	49	54	75	66	構結合受容体
2298	82	93	42	71	52	53	47	73	58	66	70	68	47	OK	35	55	70	66	構結合受容体
2299	53	80	42	58	211	60	58	45	54	87	83	85	55	OK	56	56	72	66	構結合受容体
2300	46	69	35	50	338	48	40	108	65	78	88	83	66	OK	38	58	66	66	構結合受容体
2301	82	92	36	70	84	48	49	80	52	80	70	75	44	OK	58	61	73	66	構結合受容体
2302	57	81	48	62	204	49	63	34	49	80	88	88	66	OK	41	55	75	66	構結合受容体
2303	35	84	47	55	240	69	68	54	64	85	72	79	55	OK	64	59	67	66	構結合受容体
2304	66	86	49	67	195	44	52	63	53	76	79	77	45	OK	54	60	72	66	構結合受容体
2305	64	93	53	77	60	41	18	56	38	74	84	79	59	OK	36	58	78	65	構結合受容体
2306	47	77	48	57	265	47	52	48	49	87	93	90	60	TT	35	53	74	65	構結合受容体
2307	58	92	51	77	67	42	33	64	46	70	75	72	46	OK	50	62	75	65	構結合受容体
2308	88	88	35	70	176	60	64	50	58	61	70	65	47	OK	56	64	68	65	構結合受容体
2309	93	97	37	78	17	63	60	36	53	61	65	63	54	OK	57	60	70	65	構結合受容体
2310	97	98	41	79	10	52	44	29	42	71	74	72	46	OK	61	69	75	64	構結合受容体
2311	91	95	47	78	68	42	31	67	47	82	74	68	47	OK	33	62	73	64	構結合受容体
2312	70	81	47	66	293	60	73	66	66	68	52	60	64	OK	59	66	83	64	構結合受容体
2313	47	77	38	54	319	44	65	69	59	79	76	78	43	TT	39	57	66	64	構結合受容体
2314	71	91	43	68	186	34	36	48	40	78	87	82	62	OK	55	54	75	64	構結合受容体
2315	93	95	39	76	40	47	56	51	51	69	62	66	39	OK	57	64	71	64	構結合受容体
2316	54	70	46	63	328	62	52	48	54	76	75	76	55	OK	57	59	69	64	構結合受容体
2317	50	87	48	62	537	48	32	66	48	78	88	82	63	OK	44	55	72	64	構結合受容体
2318	58	78	53	62	324	54	57	77	63	73	57	65	52	OK	37	62	74	63	構結合受容体
2319	61	78	52	64	250	52	50	46	49	74	75	75	43	OK	39	59	69	62	構結合受容体
2320	56	77	65	66	232	62	55	20	47	75	74	74	41	OK	52	57	70	62	構結合受容体
2321	53	64	58	58	521	55	60	41	52	75	75	75	47	OK	57	55	67	62	構結合受容体
2322	93	98	51	81	31	35	10	45	30	72	81	77	50	OK	65	55	79	62	構結合受容体
2323	54	77	48	60	217	50	43	90	61	67	59	63	47	OK	45	60	61	61	構結合受容体
2324	63	80	48	64	229	40	51	37	43	73	82	77	43	OK	40	53	70	61	構結合受容体
2325	53	77	61	64	309	46	43	42	44	79	72	76	64	TT	31	54	70	61	構結合受容体
2326	74	84	53	70	170	52	48	32	44	81	76	69	48	OK	39	57	70	61	構結合受容体
2327	56	80	41	59	317	46	49	36	44	79	81	80	54	OK	39	51	69	61	構結合受容体
2328	45	68	48	53	483	50	58	75	61	84	69	66	47	OK	36	57	60	60	構結合受容体

図 38H

【図３８Ｉ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	ターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	GnaFモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-FS	全体	干渉予測
2329	39	59	49	49	540	63	63	54	60	73	71	72	46	OK	56	55	60	60	構結合受容体
2330	54	78	32	55	272	44	57	58	53	82	80	71	72	OK	57	54	63	60	構結合受容体
2331	79	87	39	68	198	43	58	70	57	67	42	55	64	OK	53	63	61	60	構結合受容体
2332	53	67	47	56	295	49	44	79	57	65	68	66	56	OK	47	57	61	60	構結合受容体
2333	52	73	38	54	336	36	57	65	53	77	71	74	46	OK	37	54	64	60	構結合受容体
2334	34	45	33	37	401	56	58	59	58	82	86	84	49	OK	44	47	61	60	構結合受容体
2335	65	83	51	66	224	23	46	66	46	77	61	69	52	OK	31	56	67	60	構結合受容体
2336	60	75	44	60	244	38	46	71	52	69	69	69	56	OK	40	56	64	60	構結合受容体
2337	58	80	38	59	222	46	57	53	52	68	71	69	49	OK	57	55	64	60	構結合受容体
2338	69	82	38	63	251	63	63	65	64	62	30	50	55	OK	53	63	57	59	構結合受容体
2339	73	84	53	70	173	24	28	31	28	77	80	78	55	OK	39	49	74	59	構結合受容体
2340	48	82	51	60	215	52	42	45	48	83	77	70	59	OK	39	53	65	59	構結合受容体
2341	42	49	34	42	1059	41	50	92	61	67	80	73	55	OK	29	51	57	59	構結合受容体
2342	46	89	37	57	122	28	9	71	36	77	90	84	63	OK	48	47	70	59	構結合受容体
2343	90	94	48	79	31	40	20	35	32	82	63	62	45	GGC	65	55	71	58	構結合受容体
2344	76	82	62	73	198	30	19	38	29	65	77	71	52	OK	32	51	72	58	構結合受容体
2345	71	84	61	72	158	31	23	24	26	78	76	77	46	OK	42	49	74	58	構結合受容体
2346	44	66	38	49	364	33	44	80	52	77	67	72	48	OK	45	51	61	58	構結合受容体
2347	58	73	64	65	271	33	10	39	27	71	84	78	56	OK	53	46	71	57	構結合受容体
2348	37	59	48	48	695	49	45	50	48	80	70	75	46	OK	32	48	61	57	構結合受容体
2349	54	77	55	62	297	24	45	59	43	79	54	66	60	TT	31	52	64	57	構結合受容体
2350	59	79	48	61	241	53	49	23	42	63	65	64	49	OK	30	52	63	56	構結合受容体
2351	44	60	55	56	522	28	36	43	36	73	82	78	63	OK	50	46	67	56	構結合受容体
2352	42	69	46	52	410	47	28	42	39	68	83	76	61	OK	36	46	64	56	構結合受容体
2353	49	68	37	51	375	34	40	63	46	74	67	70	05	GGC	56	48	61	56	構結合受容体
2354	67	82	42	64	243	52	52	32	45	59	58	59	49	OK	39	54	61	56	構結合受容体
2355	51	78	39	56	266	29	22	69	40	67	74	70	51	OK	57	48	63	55	構結合受容体
2356	74	84	60	73	103	42	56	48	49	51	37	44	49	OK	37	61	58	55	構結合受容体
2357	44	67	36	49	658	30	19	52	36	77	78	78	54	GGC	39	42	63	54	構結合受容体
2358	32	48	32	37	689	39	58	43	47	72	83	78	68	OK	45	42	57	54	構結合受容体
2359	81	81	42	71	66	32	37	19	29	66	57	61	46	OK	62	50	66	54	構結合受容体
2360	48	64	40	51	372	38	26	39	34	71	80	75	60	OK	24	42	63	53	構結合受容体
2361	36	60	34	44	682	47	42	43	44	68	63	66	46	OK	45	44	55	51	構結合受容体
2362	63	86	34	61	153	47	29	39	38	60	46	53	58	OK	50	50	57	51	構結合受容体
2363	44	65	43	51	422	33	8	63	35	71	59	65	52	OK	39	43	58	50	構結合受容体
2364	41	62	33	45	416	27	7	40	25	76	83	79	51	GGC	23	35	62	50	構結合受容体
2365	42	52	30	41	1168	28	9	65	34	68	75	71	46	OK	30	38	58	49	構結合受容体
2366	14	27	5	15	2726	40	21	06	52	73	86	80	57	OK	40	34	47	49	構結合受容体
2367	32	58	30	40	630	30	23	50	34	68	65	66	49	OK	29	37	53	47	構結合受容体
2368	49	69	38	52	302	25	34	34	31	64	43	54	60	OK	57	42	53	46	構結合受容体
2369	22	30	28	27	968	05	55	82	67	44	34	39	62	OK	37	47	33	44	構結合受容体
2370	58	78	43	60	273	75	77	44	65	68	94	91	60	OK	60	62	75	72	可溶性デコイ受容体
2371	62	77	58	66	252	74	74	39	62	75	83	79	61	OK	39	64	72	69	可溶性デコイ受容体
2372	57	81	55	64	188	61	50	51	54	81	84	82	60	OK	43	59	73	67	可溶性デコイ受容体
2373	63	85	49	66	164	56	59	55	57	69	77	73	64	OK	42	61	69	65	可溶性デコイ受容体
2374	28	62	59	50	770	87	83	29	53	72	87	79	57	OK	83	51	64	61	可溶性デコイ受容体
2375	52	86	54	64	125	44	21	46	37	75	80	77	56	OK	44	51	71	60	可溶性デコイ受容体
2376	28	69	35	44	733	71	57	51	60	73	74	74	30	OK	93	52	59	59	可溶性デコイ受容体
2377	50	69	55	58	252	56	31	36	41	70	79	75	55	OK	47	50	66	58	可溶性デコイ受容体
2378	57	76	57	63	233	28	55	45	26	78	89	83	60	TT	54	45	73	58	可溶性デコイ受容体

図 38I

【図３８Ｊ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	ターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	GnaFモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-FS	全体	干渉予測
2379	69	90	53	71	120	42	34	23	33	56	79	69	60	OK	45	52	70	57	可溶性デコイ受容体
2380	71	78	59	70	155	43	32	28	34	64	71	67	46	OK	44	52	69	57	可溶性デコイ受容体
2381	40	85	35	53	293	45	61	36	47	72	57	64	45	OK	58	50	59	55	可溶性デコイ受容体
2382	31	44	55	43	1013	56	58	12	42	76	78	77	40	OK	62	42	60	54	可溶性デコイ受容体
2383	58	89	58	68	129	34	13	2	16	80	77	78	60	OK	44	42	73	54	可溶性デコイ受容体
2384	90	95	43	76	44	56	30	44	43	69	96	93	66	TT	54	60	84	74	野生型株
2385	78	90	38	69	208	50	46	61	62	72	54	63	60	OK	0	66	66	65	野生型株
2386	84	90	49	74	122	56	54	39	50	75	66	70	49	OK	0	62	72	65	野生型株
2387	66	80	40	62	199	53	43	43	46	86	75	81	43	OK	0	54	71	63	野生型株
2388	50	74	29	51	214	50	36	80	55	77	85	81	57	OK	0	53	66	63	野生型株
2389	67	85	46	66	188	47	46	48	47	74	69	71	44	OK	0	57	69	61	野生型株
2390	50	79	32	54	297	39	32	78	49	75	85	80	60	OK	0	51	67	61	野生型株
2391	78	83	37	66	170	46	44	49	46	75	64	69	58	OK	0	56	66	60	野生型株
2392	47	82	41	57	578	45	46	28	40	79	73	76	58	OK	0	48	66	57	野生型株
2393	14	35	19	23	1836	27	19	86	44	79	69	74	56	OK	34	33	48	47	野生型株
2394	14	27	17	19	2762	10	23	69	41	76	82	79	56	OK	28	30	49	46	野生型株
2395	16	41	12	23	1721	18	16	76	37	72	84	78	64	OK	35	30	50	46	野生型株

図 38J

【図３９Ａ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断座標	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2396	12167119	1	28	2	-	12167116	12167135	CUCCAGUCCGACGGCCAGCG	75	CGG
2397	12188813	2	96	6.9	-	12188810	12188829	CUCCCGGGCUCCGGGGCGUA	80	GGG
2398	12188814	2	97	7	+	12186797	12188816	GGCAUUUACACCCUACGCCC	60	CGG
2399	12188820	2	103	7.4	-	12188817	12188836	GCAUGUGCUCCCGGGCUCCG	75	GGG
2400	12188828	2	111	8	-	12188825	12188844	CUGAGCCGGCAUGUGCUCCC	70	GGG
2401	12188889	2	172	12.4	+	12188872	12188891	GUGCUGCAGCAAAUGCUCGC	60	CGG
2402	12190992	3	214	15.4	-	12190989	12191008	GGAGUCACACACGGUGUCCG	65	AGG
2403	12191001	3	223	16.1	-	12190998	12191017	GUCCUCACAGGAGUCACACA	55	CGG
2404	12191010	3	232	16.7	+	12190993	12191012	GACCGUGUGUGACUCCUGUG	60	AGG
2405	12191013	3	235	17	-	12191010	12191029	GGUGUAUGUGCUGUCCUCAC	55	AGG
2406	12191034	3	256	18.5	-	12191031	12191050	GGGAACCCAGUUCCAGAGCU	60	GGG
2407	12191797	4	331	23.9	+	12191780	12191799	GGAAACUCAAGCCUGCACUG	55	GGG
2408	12191797	4	331	23.9	-	12191794	12191813	GCGGUUCUGUUCCCGAGUGC	65	AGG
2409	12191854	4	388	28	+	12191837	12191856	GUACUGCGCGCUGAGCAAGC	65	AGG
2410	12191858	4	392	28.3	+	12191841	12191860	UGCGGGCUGAGCAAGCAGGA	65	GGG
2411	12191886	4	420	30.3	-	12191883	12191902	CCCGGGCGGCACUUGCGCAG	80	CGG
2412	12188834	2	117	8.4	+	12188817	12188836	CGGAGCCCGGGAGCACAUGC	75	CGG
2413	12190986	3	208	15	+	12190969	12190988	AGUCUUCUGUACCAAGACCU	45	CGG
2414	12188842	2	125	9	-	12188839	12188858	GGUCAUAGUAUUCUCUGAGC	45	CGG
2415	12188890	2	173	12.5	+	12188873	12188892	UGCUGCAGCAAAUGCUCGCC	60	GGG
2416	12190986	3	208	15	-	12190983	12191002	ACACACGGUGUCCGAGGUGC	60	TGG
2417	12167137	1	46	3.3	+	12167120	12167139	GGCCGUCGGACUGGAGCUCU	70	GGG
2418	12191055	3	277	20	-	12191052	12191071	GGAGCCACAGCUCAAGCACU	60	CGG
2419	12191857	4	391	28.2	+	12191840	12191859	CUGCGCGCUGAGCAAGCAGG	70	AGG
2420	12167143	1	52	3.8	+	12167126	12167145	CGGACUGGAGCUCUGGGCUG	70	CGG
2421	12191796	4	330	23.8	+	12191779	12191798	UGGAAACUCAAGCCUGCACU	50	CGG
2422	12191062	3	284	20.5	+	12191045	12191064	GUUCCCGAGUGCUUGAGCUG	60	TGG
2423	12188822	2	105	7.6	+	12188805	12188824	CACCCUACGCCCCGGAGCCC	80	GGG
2424	12191035	3	257	18.5	-	12191032	12191051	CGGGAACCCAGUUCCAGAGC	65	TGG
2425	12188863	2	146	10.5	-	12188860	12188879	UGCAGCACAUCUGAGCUGUC	55	TGG
2426	12191033	3	255	18.4	+	12191016	12191035	ACAGCACAUACACCCAGCUC	55	TGG
2427	12191835	4	369	26.6	-	12191832	12191851	CUCAGCGCGCAGUACCAGCC	70	GGG
2428	12188821	2	104	7.5	+	12188804	12188823	ACACCCUACGCCCGGAGCCC	75	CGG
2429	12167128	1	37	2.7	-	12167125	12167144	AGCCCAGAGCUCCAGUCCGA	65	CGG
2430	12188822	2	105	7.6	-	12188819	12188838	CGGCAUGUGCUCCCGGGCUC	75	CGG
2431	12191859	4	393	28.4	+	12191842	12191861	GCGCGCUGAGCAAGCAGGAG	70	GGG
2432	12191040	3	262	18.9	+	12191023	12191042	AUACACCCAGCUCUGGAACU	50	GGG
2433	12190963	3	185	13.3	-	12190960	12190979	UACAGAAGACUUUUGCAUGU	35	TGG
2434	12167164	1	73	5.3	+	12167147	12167166	GGCGCACGCCUUGCCCGCCC	85	AGG
2435	12188829	2	112	8.1	-	12188826	12188845	UCUGAGCCGGCAUGUGCUCC	65	CGG
2436	12191780	4	314	22.7	-	12191777	12191796	UGCAGGCUUGAGUUUCCACC	55	TGG
2437	12191836	4	370	26.7	-	12191833	12191852	GCUCAGCGCGCAGUACCAGC	70	CGG
2438	12191080	3	302	21.8	+	12191063	12191082	UGUGGCUCCCGCUGUAGCUC	65	TGG
2439	12167123	1	32	2.3	+	12167106	12167125	GUCUGGGCCGCGCUGGCCGU	80	CGG
2440	12167136	1	45	3.2	+	12167119	12167138	UGGCCGUCGGACUGGAGCUC	70	TGG
2441	12191832	4	366	26.4	+	12191815	12191834	UCUGCACCUGCAGGCCCGGC	75	TGG
2442	12188814	2	97	7	-	12188811	12188830	GCUCCCGGGCUCCGGGGCGU	85	AGG
2443	12188821	2	104	7.5	-	12188818	12188837	GGCAUGUGCUCCCGGGCUCC	75	GGG
2444	12167103	1	12	0.9	-	12167100	12167119	AGCGCGGCCCAGACGGCGAC	80	GGG
2445	12191873	4	407	29.4	-	12191870	12191889	UGCGCAGCGGCGCGCACAGC	80	CGG

図 39A

【図３９Ｂ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2446	12167128	1	37	2.7	+	12167111	12167130	GGCCGCGCUGGCCGUCGGAC	85	TGG
2447	12167104	1	13	0.9	-	12167101	12167120	CAGCGCGGCCCAGACGGCGA	80	CGG
2448	12167110	1	19	1.4	-	12167107	12167126	GACGGCCAGCGCGGCCCAGA	80	CGG
2449	12191865	4	399	28.8	+	12191848	12191867	UGAGCAAGCAGGAGGGGUGC	65	CGG
2450	12191816	4	350	25.3	-	12191813	12191832	CGGGCCUGCAGGUGCAGAUG	70	CGG
2451	12191827	4	361	26	-	12191824	12191843	GCAGUACCAGCCGGGCCUGC	75	AGG
2452	12191823	4	357	25.8	+	12191806	12191825	AGAACCGCAUCUGCACCUGC	60	AGG
2453	12191828	4	362	26.1	+	12191811	12191830	CGCAUCUGCACCUGCAGGCC	70	CGG
2454	12167116	1	25	1.8	+	12167099	12167118	CGUCGCCGUCUGGGCCGCGC	85	TGG
2455	12191039	3	261	18.8	+	12191022	12191041	CAUACACCCAGCUCUGGAAC	55	TGG
2456	12191897	4	431	31.1	+	12191880	12191899	CCGCUGCGCAAGUGCCGCCC	80	GGG
2457	12191900	4	434	31.3	-	12191897	12191916	UGGCCACGCCGAAGCCCGGG	80	GGG
2458	12192445	5	472	34.1	+	12192428	12192447	AGGAACUGAAACAUCAGACG	45	TGG
2459	12192465	5	492	35.5	-	12192462	12192481	GAGAACGUCCCCGGGGCACA	70	GGG
2460	12192468	5	495	35.7	+	12192451	12192470	UGUGCAAGCCCUGUGCCCCG	70	GGG
2461	12192472	5	499	36	-	12192469	12192488	CGUGUUGGAGAACGUCCCCG	65	GGG
2462	12192474	5	501	36.1	-	12192471	12192490	GUCGUGUUGGAGAACGUCCC	60	GGG
2463	12192496	5	523	37.7	+	12192479	12192498	CUCCAACACGACUUCAUCCA	50	GGG
2464	12192502	5	529	38.2	-	12192499	12192518	GUGGGGGCUGCAAAUAUCCG	60	TGG
2465	12192881	6	570	41.1	+	12192864	12192883	GUAACGUGGUGGCCAUCCCU	60	GGG
2466	12192886	6	575	41.5	-	12192883	12192902	CAUCCAUGCUUGCAUUCCCA	50	GGG
2467	12192880	6	569	41.1	+	12192863	12192882	UGUAACGUGGUGGCCAUCCC	60	TGG
2468	12191918	4	452	32.6	+	12191901	12191920	GGCUUCGGCGUGGCCAGACC	75	AGG
2469	12192473	5	500	36.1	-	12192470	12192489	UCGUGUUGGAGAACGUCCCC	60	GGG
2470	12192894	6	583	42.1	+	12192877	12192896	CAUCCCUGGGAAUGCAAGCA	55	TGG
2471	12191903	4	437	31.5	-	12191900	12191919	GUCUGGCCACGCCGAAGCCC	75	GGG
2472	12191904	4	438	31.6	-	12191901	12191920	GGUCUGGCCACGCCGAAGCC	75	GGG
2473	12192466	5	493	35.6	-	12192463	12192482	GGAGAACGUCCCCGGGGCAC	75	AGG
2474	12192882	6	571	41.2	-	12192879	12192898	CAUGCUUGCAUUCCCAGGGA	55	TGG
2475	12192467	5	494	35.6	+	12192450	12192469	GUGUGCAAGCCCUGUGCCCC	70	GGG
2476	12192487	5	514	37.1	-	12192484	12192503	AUCCGUGGAUGAAGUCGUGU	50	TGG
2477	12192887	6	576	41.6	-	12192884	12192903	GCAUCCAUGCUUGCAUUCCC	55	AGG
2478	12191908	4	442	31.9	+	12191891	12191910	GUGCCGCCCGGGCUUCGGCG	85	TGG
2479	12192507	5	534	38.5	+	12192490	12192509	CUUCAUCCACGGCAUAUUGC	45	AGG
2480	12192466	5	493	35.6	+	12192449	12192468	GGUGUGCAAGCCCUGUGCCC	70	GGG
2481	12191903	4	437	31.5	+	12191886	12191905	CGCAAGUGCCGCCGGGCACC	75	CGG
2482	12191896	4	430	31	+	12191879	12191898	GCCGCUGCGCAAGUGCCGCC	80	CGG
2483	12194020	7	853	61.5	+	12194003	12194022	GAACUGUGUCAUCAUGACCC	50	AGG
2484	12201989	9	923	66.6	+	12201972	12201991	UUGCCUGCCGAUAAGGCCCG	65	GGG
2485	12201997	9	931	67.2	+	12201980	12201999	CGAUAAGGCCCGGGUACACA	65	AGG
2486	12201998	9	932	67.2	+	12201981	12202000	GAUAAGGCCCGGGUACACA	60	GGG
2487	12202098	9	1032	74.5	-	12202095	12202114	GCCUGUGGCUGGUUCCGAGG	65	TGG
2488	12202099	9	1033	74.5	-	12202096	12202115	UGCCUGUGGCUGGUUCCGAG	65	TGG
2489	12206769	10	1135	81.9	-	12206766	12206785	GAUGCAGGUGACAUUGACCU	50	GGG
2490	12206784	10	1150	83	-	12206781	12206800	GCUACAGACGUUCACGAUGC	55	AGG
2491	12206844	10	1210	87.3	+	12206827	12206846	CUCCCAAGCCACAUCCACAA	60	TGG
2492	12206872	10	1238	89.3	-	12206869	12206888	CGUCCUUCGGGGACUCCGAG	70	GGG
2493	12206883	10	1249	90.1	-	12206880	12206899	GGGGACCUGCUCGUCCUUCG	70	GGG
2494	12206907	10	1273	91.8	+	12206890	12206909	GCAGGUCCCCUUCUCCAAGG	65	AGG
2495	12202108	9	1042	75.2	+	12202091	12202110	GCCCACUCGGAACCAGCCAC	70	AGG

図 39B

【図３９Ｃ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2496	12202095	9	1029	74.2	+	12202078	12202097	UGGACAGAAGGGCGCCCACU	65	CGG
2497	12201972	9	906	65.4	-	12201969	12201988	GCCUUAUCGGCAGGCAAGUG	60	AGG
2498	12206847	10	1213	87.5	-	12206844	12206863	GGAAUCUGUGUCUCCCAUUG	50	TGG
2499	12194594	8	876	63.2	-	12194591	12194610	GCUUCUCUCUGCAGGCACAA	55	GGG
2500	12202084	9	1018	73.4	+	12202067	12202086	GGCCAGUGCGUUGGACAGAA	60	GGG
2501	12206874	10	1240	89.5	-	12206871	12206890	CUCGUCCUUCGGGGACUCCG	70	AGG
2502	12201987	9	921	66.5	+	12201970	12201989	ACUUGCCUCGCCGAUAAGGCC	60	CGG
2503	12202115	9	1049	75.7	+	12202098	12202117	CGGAACCAGCCACAGGCACC	70	AGG
2504	12202132	9	1066	76.9	+	12202115	12202134	ACCAGGCGUGGAGGCCAGUG	70	GGG
2505	12206873	10	1239	89.4	-	12206870	12206889	UCGUCCUUCGGGGACUCCGA	65	GGG
2506	12206761	10	1127	81.3	-	12206758	12206777	UGACAUUGACUCGGGUCCCA	55	TGG
2507	12202060	9	994	71.7	-	12202057	12202076	CGCACUGGCCGAGCUCUCCA	70	GGG
2508	12201981	9	915	66	-	12201978	12201997	GUACCCCGGGCCUUAUCGGC	70	AGG
2509	12194613	8	895	64.6	+	12194596	12194615	CCUGCAGAGAGAAGCCAAGG	60	TGG
2510	12194610	8	892	64.4	+	12194593	12194612	GUGCCUGCAGAGAGAAGCCA	60	AGG
2511	12201988	9	922	66.5	+	12201971	12201990	CUUGCCUGCCGAUAAGGCCC	65	GGG
2512	12206832	10	1198	86.4	-	12206829	12206848	CAUUGUGGAGCUGGCUUGGG	60	AGG
2513	12201994	9	928	67	-	12201991	12202010	CUCGGGGCCCUGUGUACCCC	75	GGG
2514	12202083	9	1017	73.4	+	12202066	12202085	CGGCCAGUGCGUUGGACAGA	65	AGG
2515	12202123	9	1057	76.3	+	12202106	12202125	GCCACAGGCACCAGGCGUGG	75	AGG
2516	12202075	9	1009	72.8	-	12202072	12202091	CGCCCUUCUGUCCAACGCAC	65	TGG
2517	12206880	10	1246	89.9	+	12206863	12206882	CAGCCCCUCGGAGUCCCCGA	75	AGG
2518	12202010	9	944	68.1	-	12202007	12202026	UCAGCAGGUGCUGCUGCUCG	65	GGG
2519	12201995	9	929	67	-	12201992	12202011	GCUCGGGGCCCUGUGUACCC	75	CGG
2520	12202075	9	1009	72.8	+	12202058	12202077	GGAGAGCUCGGCCAGUGCGU	70	TGG
2521	12202025	9	959	69.2	-	12202022	12202041	AGCUCGGCGCUGUGAUCAGC	65	AGG
2522	12193996	7	829	59.8	+	12193979	12193998	GGGUCUACUAAUAAUAGGAG	40	TGG
2523	12201985	9	919	66.3	-	12201982	12202001	CUGUGUACCCCGGGCCUUAU	60	CGG
2524	12206815	10	1181	85.2	-	12206812	12206831	GGGAGGAGCACUGUGAGCUG	65	TGG
2525	12206910	10	1276	92.1	-	12206907	12206926	CCGAAAGGCACAUUCCUCCU	55	CGG
2526	12206885	10	1251	90.3	-	12206882	12206901	AAGGGGACCUGCUCGUCCUU	60	CGG
2527	12206868	10	1234	89	+	12206851	12206870	AGACACGAGGCACCAGGCCG	75	CGG
2528	12206904	10	1270	91.6	+	12206887	12206906	CGAGCAGGUCCCCUUCUCCA	65	AGG
2529	12206845	10	1211	87.4	+	12206828	12206847	UCCCAAGCCAGCUCCACAAU	55	GGG
2530	12206751	10	1117	80.6	-	12206748	12206767	CUGGGUCCCAUGGCCACCAG	70	GGG
2531	12201982	9	916	66.1	+	12201965	12201984	GCCUCACUUGCUGGCCGAUA	60	AGG
2532	12194595	8	877	63.3	-	12194592	12194611	GGCUUCUCUCUGCAGGCACA	60	AGG
2533	12202120	9	1054	76	+	12202103	12202122	CCAGCCACAGGCACCAGGCG	75	TGG
2534	12202158	9	1092	78.8	+	12202141	12202160	GGGAGGCCCGGGCCAGCACC	85	GGG
2535	12193991	7	824	59.5	+	12193974	12193993	GCCUUGGGUCUACUAAUAAU	40	AGG
2536	12206770	10	1136	82	-	12206767	12206786	CGAUGCAGGUGACAUUGACC	55	TGG
2537	12202113	9	1047	75.5	-	12202110	12202129	GCCUCCAGCCUGGUGCCUUG	75	TGG
2538	12206903	10	1269	91.6	-	12206900	12206919	GCACAUUCCUCCUUGGAGAA	50	GGG
2539	12206889	10	1255	90.5	+	12206872	12206891	GGAGUCCCCGAAGGACGAGC	70	AGG
2540	12194602	8	884	63.8	-	12194599	12194618	CCACCUUGGCUUCUCUCUGC	60	AGG
2541	12206884	10	1250	90.2	-	12206881	12206900	AGGGGACCUGCUCGUCCUUC	65	GGG
2542	12206835	10	1201	86.7	-	12206832	12206851	UCCCAUUGUGGAGCUGGCUU	55	GGG
2543	12202153	9	1087	78.4	-	12202150	12202169	UGAGCUCCCGGUGCUGGCCC	75	GGG
2544	12202157	9	1091	78.7	+	12202140	12202159	GGGGAGGCCCGGGCCAGCAC	85	CGG
2545	12202061	9	995	71.8	-	12202058	12202077	ACGCACUGGCCGAGCUCUCC	70	AGG

図 39C

【図３９Ｄ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2546	12202109	9	1043	75.3	-	12202106	12202125	CCACGCCUGGUGCCUGUGGC	75	TGG
2547	12206756	10	1122	81	+	12206739	12206758	AUUCUUCCCCUGGUGGCCAU	55	GGG
2548	12202166	9	1100	79.4	+	12202149	12202168	CGGGGCAGCACCGGGAGCUC	80	AGG
2549	12202154	9	1088	78.5	-	12202151	12202170	CUGAGCUCCCGGUGCUGGCC	75	CGG
2550	12202054	9	988	71.3	+	12202037	12202056	GAGCUCCAGCAGCAGCUCCC	70	TGG
2551	12202131	9	1065	76.8	+	12202114	12202133	CACCAGGCGUGGAGGCCAGU	70	GGG
2552	12206752	10	1118	80.7	-	12206749	12206768	CCUGGGUCCCAUGGCCACCA	70	GGG
2553	12202012	9	946	68.3	-	12202009	12202028	GAUCAGCAGGUGCUGCUGCU	60	CGG
2554	12206904	10	1270	91.6	-	12206901	12206920	GGCACAUUCCUCCUUGGAGA	55	AGG
2555	12206763	10	1129	81.5	+	12206746	12206765	CCCUGGUGGCCAUGGGACCC	75	AGG
2556	12202122	9	1056	76.2	-	12202119	12202138	GCCCCACUGGCCUCCACGCC	80	TGG
2557	12206836	10	1202	86.7	-	12206833	12206852	CUCCCAUUGUGGAGCUGGCU	60	TGG
2558	12206868	10	1234	89	-	12206865	12206884	CUUCGGGACUCCGAGGGGC	75	TGG
2559	12202041	9	975	70.3	-	12202038	12202057	AGGGAGCUGCUGCUGGAGCU	65	CGG
2560	12206755	10	1121	80.9	+	12206738	12206757	GAUUCUUCCCCUGGUGGCCA	60	TGG
2561	12202063	9	997	71.9	+	12202046	12202065	CAGCAGCUCCCUGGAGAGCU	65	CGG
2562	12206753	10	1119	80.7	-	12206750	12206769	ACCUGGGUCCCAUGGCCACC	70	AGG
2563	12206841	10	1207	87.1	-	12206838	12206857	UGUGUCUCCCAUUGUGGAGC	55	TGG
2564	12206902	10	1268	91.5	-	12206899	12206918	CACAUUCCUCCUUGGAGAAG	50	GGG
2565	12202144	9	1078	77.8	-	12202141	12202160	GGUGCUGGCCCGGGCCUCCC	85	CGG
2566	12202137	9	1071	77.3	+	12202120	12202139	GCGUGGAGGCCAGUGGGGCC	80	GGG
2567	12202138	9	1072	77.3	+	12202121	12202140	CGUGGAGGCCAGUGGGGCCG	80	GGG
2568	12202147	9	1081	78	+	12202130	12202149	CAGUGGGCCGGGGAGGCCCC	85	GGG
2569	12202011	9	945	68.2	-	12202008	12202027	AUCAGCAGGUGCUGCUGCUC	60	GGG
2570	12202146	9	1080	77.9	+	12202129	12202148	CCAGUGGGCCGGGGAGGCCC	85	CGG
2571	12202135	9	1069	77.1	-	12202132	12202151	CCGGGCCUCCCCGGCCCCAC	90	TGG
2572	12202136	9	1070	77.2	+	12202119	12202138	GGCGUGGAGGCCAGUGGGGC	80	CGG
2573	12202141	9	1075	77.6	+	12202124	12202143	GGAGGCCAGUGGGGCCGGGG	85	AGG
2574	12202048	9	982	70.9	-	12202045	12202064	GCUCUCCAGGGAGCUGCUGC	70	TGG
2575	12192928	6	617	44.5	-	12192925	12192944	CUGGGGCCAUACUCCGGGUG	70	GGG
2576	12192929	6	618	44.6	-	12192926	12192945	CCUGGGCCAUACUCCGGGU	70	GGG
2577	12192941	6	630	45.5	+	12192924	12192943	CCACCCGGAGUAUGGCCCCA	70	GGG
2578	12192942	6	631	45.5	+	12192925	12192944	CACCCGGAGUAUGGCCCCAG	70	GGG
2579	12192971	6	660	47.6	-	12192968	12192987	UGUUGGGAUCGUGUGGACAC	55	TGG
2580	12192978	6	667	48.1	-	12192975	12192994	CUGCGUGGUUGGGAUCGUGU	60	TGG
2581	12192967	6	676	48.8	-	12192984	12193003	UGGAGUUGGCUGCGUGUGUU	55	GGG
2582	12193060	6	749	54	-	12193057	12193076	CAGUGCUCCCUUCAGCUGGG	65	GGG
2583	12193976	7	809	58.4	+	12193959	12193978	AUUGUGGGUGUGACAGCCUU	50	GGG
2584	12192965	6	654	47.2	-	12192962	12192981	GAUCGUGUGGACACUGGCUG	60	GGG
2585	12192927	6	616	44.4	-	12192924	12192943	UGGGGCCAUACUCCGGGUGG	70	GGG
2586	12193032	6	721	52	-	12193029	12193048	GCCCAUUGGGAGCAGGAAGG	65	AGG
2587	12192930	6	619	44.7	-	12192927	12192946	CCCUGGGGCCAUACUCCGGG	75	TGG
2588	12192933	6	622	44.9	+	12192916	12192935	CACGUCCCCCACCCGGAGUA	70	TGG
2589	12192934	6	623	44.9	-	12192931	12192950	CUGCCCCUGGGGCCAUACUC	70	CGG
2590	12192946	6	635	45.8	-	12192943	12192962	GGGGUAAGUGUACUGCCCCU	60	GGG
2591	12192966	6	655	47.3	-	12192963	12192982	GGAUCGUGUGGACACUGGCU	60	GGG
2592	12192988	6	677	48.8	-	12192985	12193004	CUGGAGUUGGCUGCGUGUGU	60	TGG
2593	12192926	6	615	44.4	+	12192909	12192928	GCACGUCCACGUCCCCCACC	75	CGG
2594	12192945	6	634	45.7	-	12192942	12192961	GGGUAAGUGUACUGCCCCUG	60	GGG
2595	12192940	6	629	45.4	+	12192923	12192942	CCCACCCGGAGUAUGGCCCC	75	AGG

図 39D

【図３９Ｅ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2596	12193035	6	724	52.2	-	12193032	12193051	GGGGCCCAUUGGGAGCAGGA	70	AGG
2597	12192933	6	622	44.9	-	12192930	12192949	UGCCCCUGGGGCCAUACUCC	70	GGG
2598	12193093	6	782	56.4	+	12193076	12193095	GGGGACUUCGCUCUUCCAGU	60	TGG
2599	12193013	6	702	50.6	-	12193010	12193029	GAGGUGGCUUGGAGCAGUGCU	60	GGG
2600	12192967	6	656	47.3	-	12192964	12192983	GGGAUCGUGUGGACACUGGC	65	TGG
2601	12193061	6	750	54.1	-	12193058	12193077	CCAGUGCUCCCUUCAGCUGG	65	GGG
2602	12192947	6	636	45.9	-	12192944	12192963	UGGGGUAAGUGUACUGCCCC	60	TGG
2603	12193064	6	753	54.3	+	12193047	12193066	GCCCGAGCCCCCCAGCUGAA	75	GGG
2604	12193062	6	751	54.2	-	12193059	12193078	GCCAGUGCUCCCUUCAGCUG	65	GGG
2605	12193063	6	752	54.3	-	12193060	12193079	GGCCAGUGCUCCCUUCAGCU	65	GGG
2606	12193045	6	734	53	-	12193042	12193061	CUGGGGGGCUGGGGCCCAUU	75	GGG
2607	12193975	7	808	58.3	+	12193958	12193977	GAUUGUGGGUGUGACAGCCU	55	TGG
2608	12193039	6	728	52.5	-	12193036	12193055	GGCUGGGGCCCAUUGGGAGC	75	AGG
2609	12193072	6	761	54.9	+	12193055	12193074	CCCCCAGCUGAAGGGAGCAC	70	TGG
2610	12193001	6	690	49.8	-	12192998	12193017	GCAGUGCUGGGUUCUGGAGU	60	TGG
2611	12193064	6	753	54.3	-	12193061	12193080	UCGCCAGUGCUCCCUUCAGC	65	TGG
2612	12193041	6	730	52.7	+	12193024	12193043	CACCUCCUUCCUGCUCCCAA	60	TGG
2613	12193025	6	714	51.5	-	12193022	12193041	GGGAGCAGGAAGGAGGUGCU	65	TGG
2614	12193014	6	703	50.7	-	12193011	12193030	GGAGGUGCUUGGAGCAGUGC	65	TGG
2615	12192921	6	610	44	-	12192918	12192937	CAUACUCCGGGUGGGGGACG	70	TGG
2616	12193055	6	744	53.7	-	12193052	12193071	CUCCCUUCAGCUGGGGGCUG	70	GGG
2617	12193007	6	696	50.2	-	12193004	12193023	CUUGGAGCAGUGCUGGGUUC	60	TGG
2618	12193063	6	752	54.3	+	12193046	12193065	GGCCCCAGCCCCCCAGCUGA	80	AGG
2619	12193046	6	735	53	-	12193043	12193062	GCUGGGGGGCUGGGGCCCAU	80	TGG
2620	12193054	6	743	53.6	-	12193051	12193070	UCCCUUCAGCUGGGGGCUG	70	GGG
2621	12193042	6	731	52.7	+	12193025	12193044	ACCUCCUUCCUGCUCCCAAU	55	GGG
2622	12193056	6	745	53.8	-	12193053	12193072	GCUCCCUUCAGCUGGGGGCUC	75	TGG
2623	12206953	10	1319	95.2	+	12206936	12206955	GAGACGCCAGAGACCCUGCU	65	GGG
2624	12206925	10	1291	93.1	-	12206922	12206941	CGUCUCCAGCUGUGACCGAA	60	AGG
2625	12206999	10	1365	98.5	+	12206982	12207001	CCCUUGGAGUGCCUGAUGCU	60	GGG
2626	12206988	10	1354	97.7	-	12206985	12207004	CCCAGCAUCAGGCACUCCAA	60	GGG
2627	12206931	10	1297	93.6	+	12206914	12206933	AUGUGCCUUUCGGUCACAGC	55	TGG
2628	12206989	10	1355	97.8	-	12206986	12207005	UCCCAGCAUCAGGCACUCCA	60	AGG
2629	12206955	10	1321	95.3	-	12206952	12206971	CUCUUCGGUGCUCCCCAGCA	65	GGG
2630	12206970	10	1336	96.4	-	12206967	12206986	AAGGGGCAGGGGCUUCUCUU	60	CGG
2631	12206987	10	1353	97.6	-	12206984	12207003	CCAGCAUCAGGCACUCCAAG	60	GGG
2632	12206921	10	1287	92.9	+	12206904	12206923	CCAAGGAGGAAUGUGCCUUU	50	CGG
2633	12206956	10	1322	95.4	-	12206953	12206972	UCUCUUCGGUGCUCCCCAGC	65	AGG
2634	12206999	10	1365	98.5	-	12206996	12207015	CUGGGCUUCAUCCCAGCAUC	60	AGG
2635	12206982	10	1348	97.3	-	12206979	12206998	AUCAGGCACUCCAAGGGGCA	60	GGG
2636	12206983	10	1349	97.3	+	12206966	12206985	GAAGAGAAGCCCCUGCCCCU	65	TGG
2637	12206983	10	1349	97.3	-	12206980	12206999	CAUCAGGCACUCCAAGGGGC	65	AGG
2638	12206952	10	1318	95.1	+	12206935	12206954	GGAGACGCCAGAGACCCUGC	70	TGG
2639	12206981	10	1347	97.2	-	12206978	12206997	UCAGGCACUCCAAGGGGCAG	65	GGG
2640	12206948	10	1314	94.8	-	12206945	12206964	GUGCUCCCCAGCAGGGUCUC	70	TGG
2641	12206998	10	1364	98.4	+	12206981	12207000	CCCCUUGGAGUGCCUGAUGC	65	GGG
2642	12206954	10	1320	95.2	+	12206937	12206956	AGACGCCAGAGACCCUGCUG	65	GGG

図 39E

【図３９Ｆ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	Graftモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-FS	全体	干渉予測
2396	87	93	44	75	56	57	56	56	56	84	60	72	68	OK	57	65	73	68	ノックアウト
2397	80	92	42	71	122	44	30	97	57	77	85	81	80	OK	50	64	76	70	ノックアウト
2398	96	95	49	80	41	57	63	33	51	77	79	78	50	OK	32	66	79	70	ノックアウト
2399	76	87	35	66	128	60	60	57	59	90	96	93	76	OK	46	63	80	73	ノックアウト
2400	70	83	44	66	167	45	65	68	59	84	93	88	64	OK	51	62	77	71	ノックアウト
2401	89	93	51	78	84	53	48	42	48	90	93	91	63	OK	51	63	84	72	ノックアウト
2402	88	95	47	77	155	67	67	32	55	73	79	76	59	OK	57	66	76	69	ノックアウト
2403	56	82	52	63	231	69	71	49	63	87	89	88	60	OK	55	63	76	71	ノックアウト
2404	75	85	44	68	110	71	66	69	69	82	72	77	64	OK	51	68	73	71	ノックアウト
2405	74	89	52	72	172	47	50	85	61	76	80	78	61	OK	44	66	75	70	ノックアウト
2406	62	83	58	68	240	59	50	65	58	76	85	80	54	OK	64	63	74	69	ノックアウト
2407	74	89	59	74	155	65	65	35	55	75	87	81	60	OK	53	64	77	70	ノックアウト
2408	96	98	41	78	37	47	59	48	51	76	81	79	48	OK	54	65	78	69	ノックアウト
2409	85	92	41	73	63	48	47	46	47	90	94	92	67	OK	52	60	82	71	ノックアウト
2410	68	86	47	67	143	65	55	60	60	80	78	79	54	OK	51	64	73	69	ノックアウト
2411	88	94	44	75	79	49	61	72	61	77	90	84	54	OK	52	68	79	73	ノックアウト
2412	77	90	38	68	142	43	53	59	52	82	88	85	59	OK	59	60	77	68	ノックアウト
2413	81	89	53	74	135	69	59	44	57	84	80	72	59	OK	51	66	73	68	ノックアウト
2414	76	90	64	77	121	62	53	36	50	75	79	77	41	OK	65	63	77	66	ノックアウト
2415	88	93	52	78	112	46	24	41	37	85	89	87	53	OK	49	57	82	67	ノックアウト
2416	95	97	45	79	38	54	46	60	53	83	72	67	48	OK	51	66	73	67	ノックアウト
2417	76	91	38	68	95	41	45	70	52	73	86	80	52	TT	57	60	74	67	ノックアウト
2418	68	86	60	71	241	50	48	44	47	76	87	82	50	OK	60	59	77	67	ノックアウト
2419	66	84	36	62	162	56	52	86	65	73	73	73	51	OK	50	63	68	67	ノックアウト
2420	46	69	42	52	337	54	56	71	60	76	82	79	51	OK	44	56	66	64	ノックアウト
2421	76	89	53	73	179	55	38	37	43	76	78	77	50	OK	53	58	75	64	ノックアウト
2422	75	85	49	70	190	66	59	40	55	69	68	68	44	OK	64	62	69	64	ノックアウト
2423	75	86	37	66	147	47	29	45	40	77	93	85	67	OK	48	53	76	64	ノックアウト
2424	72	85	57	71	133	51	39	29	40	80	84	82	50	OK	64	55	77	64	ノックアウト
2425	73	86	53	71	179	48	38	35	40	82	78	80	64	OK	54	56	75	64	ノックアウト
2426	70	89	45	68	165	53	63	24	47	80	74	77	39	OK	65	57	72	64	ノックアウト
2427	68	82	44	65	187	45	28	65	46	77	77	77	54	GGC	65	55	71	63	ノックアウト
2428	80	87	35	67	109	40	16	40	32	83	96	89	72	GGC	46	50	78	63	ノックアウト
2429	85	86	35	69	142	57	56	48	54	74	61	67	44	OK	48	61	68	63	ノックアウト
2430	69	84	38	64	151	33	25	61	40	78	93	86	67	OK	50	52	75	63	ノックアウト
2431	59	85	44	63	164	53	48	58	53	74	65	70	46	OK	55	58	66	62	ノックアウト
2432	67	83	49	66	179	57	64	49	57	66	61	64	65	OK	65	62	65	62	ノックアウト
2433	64	76	69	68	222	48	21	17	29	87	91	89	59	OK	49	48	79	62	ノックアウト
2434	72	86	37	65	133	33	39	65	46	74	79	76	56	OK	43	55	71	62	ノックアウト
2435	70	89	47	69	176	33	36	38	36	80	85	82	46	OK	54	52	76	62	ノックアウト
2436	68	81	61	70	194	52	48	34	45	73	67	70	54	OK	56	57	70	62	ノックアウト
2437	91	95	45	77	62	36	38	32	35	77	74	75	52	OK	70	56	76	62	ノックアウト
2438	71	88	38	66	214	43	50	29	44	73	72	73	46	OK	52	55	69	61	ノックアウト
2439	78	91	37	69	130	39	35	65	46	76	60	68	43	OK	47	58	68	61	ノックアウト
2440	75	90	38	68	90	28	42	48	39	75	80	77	54	OK	57	53	73	61	ノックアウト
2441	60	75	38	58	342	37	44	54	45	70	83	77	63	OK	67	51	67	60	ノックアウト
2442	73	85	33	64	229	29	29	63	40	75	79	77	51	OK	33	52	70	60	ノックアウト
2443	57	79	38	58	246	32	40	35	36	81	84	87	67	OK	46	47	73	60	ノックアウト
2444	92	97	40	76	63	32	41	66	46	65	50	58	69	OK	53	61	67	60	ノックアウト
2445	83	93	41	72	102	36	24	55	38	82	73	68	54	OK	56	55	70	59	ノックアウト

図 39F

【図３９Ｇ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	Graftモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-FS	全体	干渉予測
2446	92	97	42	77	80	34	22	40	32	71	65	68	46	OK	48	54	72	59	ノックアウト
2447	90	94	44	76	76	30	49	73	51	59	38	49	65	OK	45	63	62	58	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2448	77	86	37	67	115	46	33	70	50	59	56	58	58	OK	58	56	62	58	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2449	41	64	32	46	438	45	53	60	53	69	80	74	46	OK	62	49	60	58	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2450	49	72	43	55	395	55	62	67	61	54	53	53	49	OK	62	58	54	56	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2451	51	80	35	55	276	41	40	42	41	68	69	69	46	OK	48	48	62	55	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2452	72	87	53	71	129	51	39	15	35	59	48	53	56	OK	61	53	62	53	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2453	26	44	64	45	832	45	23	55	41	71	71	71	46	GGC	56	43	56	52	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2454	54	92	37	61	88	36	37	35	36	71	48	60	60	OK	47	46	60	52	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2455	56	83	44	61	238	40	38	23	34	62	39	51	63	OK	68	47	56	48	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2456	82	92	53	76	71	38	46	76	53	76	77	78	56	OK	50	65	77	69	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2457	76	87	40	68	101	58	67	85	70	69	76	72	51	OK	59	69	70	70	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2458	79	91	60	77	157	71	58	54	61	82	84	83	42	OK	56	69	80	74	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2459	83	89	46	73	86	56	64	55	58	80	90	85	63	OK	49	66	79	72	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2460	71	83	38	64	182	72	71	60	68	80	81	80	52	OK	51	66	72	71	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2461	95	98	39	77	29	70	64	63	67	79	76	77	54	OK	47	72	77	74	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2462	93	97	54	81	47	44	54	54	51	78	79	77	58	OK	47	66	79	70	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2463	81	93	56	77	98	62	63	39	55	76	77	77	62	OK	45	66	77	69	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2464	87	92	46	75	93	63	66	50	60	83	90	86	58	OK	54	67	81	74	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2465	82	93	43	73	57	56	64	62	61	86	87	86	46	OK	47	67	79	73	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2466	64	90	61	66	191	62	57	49	56	76	70	73	44	OK	43	62	71	66	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2467	80	94	50	75	60	45	38	26	36	83	92	88	62	OK	49	56	81	66	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2468	79	89	40	69	133	49	27	52	43	81	82	87	65	OK	49	56	78	66	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2469	96	96	43	78	37	50	45	43	46	74	67	70	44	OK	47	62	74	65	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2470	52	85	52	63	240	61	38	44	48	86	84	85	62	OK	51	55	74	65	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2471	82	91	36	70	101	46	58	48	51	71	79	75	47	OK	53	60	72	65	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2472	88	95	37	73	91	44	44	44	44	73	75	74	61	GGC	48	59	74	64	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2473	83	90	36	70	91	37	45	52	45	75	81	78	53	OK	34	57	74	64	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2474	49	68	56	58	284	59	47	50	52	81	86	84	46	OK	48	55	71	64	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2475	57	85	47	63	239	39	51	51	47	81	80	81	48	OK	34	55	72	64	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2476	97	97	41	78	27	52	46	30	43	65	78	71	47	OK	41	60	75	64	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2477	66	81	53	67	181	45	41	29	38	83	83	83	57	OK	43	52	75	63	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2478	83	94	41	73	105	51	49	56	52	63	61	62	49	OK	50	62	67	62	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2479	86	92	52	77	60	42	13	12	22	84	91	88	59	TT	52	50	82	62	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2480	56	79	48	61	271	46	53	41	47	76	81	79	53	OK	35	54	70	62	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2481	89	95	40	75	51	24	26	55	35	66	79	72	48	TT	53	55	73	61	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2482	86	94	44	75	91	28	32	43	34	73	64	69	66	OK	50	54	72	59	ノックアウト又は可溶性受容体デコイ
2483	76	90	53	73	124	70	73	40	61	74	83	78	58	OK	50	67	76	71	膜結合受容体
2484	94	96	44	78	28	63	61	84	63	84	79	82	48	OK	39	74	80	76	膜結合受容体
2485	94	97	52	81	22	48	44	43	45	76	69	82	63	OK	40	63	82	69	膜結合受容体
2486	86	94	45	75	71	64	63	36	54	81	86	83	57	OK	38	65	79	71	膜結合受容体
2487	89	90	47	75	113	53	58	74	62	79	84	82	43	OK	37	68	78	73	膜結合受容体
2488	85	89	48	74	141	62	60	38	53	85	85	85	53	OK	28	64	80	71	膜結合受容体
2489	71	89	52	71	193	72	68	59	60	76	87	82	59	OK	60	68	76	73	膜結合受容体
2490	95	98	43	79	28	54	68	39	54	65	81	73	55	OK	60	66	76	68	膜結合受容体
2491	63	83	49	65	220	51	55	55	54	88	89	89	64	OK	40	59	77	69	膜結合受容体
2492	89	94	39	74	42	60	44	67	57	77	84	80	61	OK	29	66	77	71	膜結合受容体
2493	91	94	44	76	67	59	45	63	56	82	89	86	65	TT	31	66	81	73	膜結合受容体
2494	62	75	49	62	279	70	68	75	71	77	80	78	56	OK	43	67	70	70	膜結合受容体
2495	73	90	59	74	141	47	65	61	58	77	73	75	50	OK	38	66	74	69	膜結合受容体

図 39G

【図３９Ｈ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	Graftモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-FS	全体	干渉予測
2496	90	92	51	78	98	54	29	64	49	77	83	80	49	OK	41	63	79	66	膜結合受容体
2497	82	93	47	74	79	54	50	63	56	76	70	73	59	OK	50	65	74	68	膜結合受容体
2498	70	85	60	72	167	58	55	48	54	74	82	78	58	OK	42	63	75	68	膜結合受容体
2499	49	74	53	59	325	57	65	50	57	85	93	89	67	OK	58	58	74	68	膜結合受容体
2500	73	82	48	68	148	57	37	65	53	84	83	83	54	OK	43	60	76	68	膜結合受容体
2501	83	91	43	72	68	53	47	41	47	84	84	84	64	OK	25	60	78	68	膜結合受容体
2502	94	97	43	78	47	44	46	56	49	79	70	75	50	GGC	39	63	76	67	膜結合受容体
2503	61	84	45	63	200	56	66	45	56	75	88	81	65	OK	26	60	72	67	膜結合受容体
2504	54	72	45	57	284	58	67	87	71	75	64	70	62	OK	41	64	63	66	膜結合受容体
2505	93	94	47	78	32	49	46	53	49	68	71	70	50	OK	30	64	74	66	膜結合受容体
2506	69	81	59	70	191	59	59	39	52	76	73	74	45	OK	36	61	72	66	膜結合受容体
2507	77	89	47	71	100	52	68	36	52	77	72	75	63	OK	42	62	73	66	膜結合受容体
2508	96	98	34	77	16	47	54	47	49	69	74	71	55	OK	40	63	74	66	膜結合受容体
2509	33	64	45	47	517	74	73	62	70	77	85	81	54	OK	56	58	64	66	膜結合受容体
2510	44	66	42	51	485	63	65	57	62	83	85	84	46	OK	51	56	67	66	膜結合受容体
2511	86	92	35	71	79	42	62	41	48	83	76	79	48	OK	39	60	75	66	膜結合受容体
2512	64	78	45	62	246	50	52	76	59	70	75	73	64	OK	40	61	67	65	膜結合受容体
2513	72	89	38	66	177	44	41	60	48	80	82	81	49	OK	31	57	74	65	膜結合受容体
2514	83	91	47	74	78	49	33	44	42	74	84	79	51	OK	44	58	76	65	膜結合受容体
2515	44	64	34	47	393	62	63	59	61	83	88	86	54	OK	38	54	67	65	膜結合受容体
2516	91	95	43	76	49	44	47	38	43	76	73	74	45	OK	37	60	75	65	膜結合受容体
2517	80	87	36	68	137	58	55	77	63	68	63	65	44	OK	33	66	67	65	膜結合受容体
2518	57	76	37	57	350	56	62	64	61	79	77	78	42	OK	48	59	67	65	膜結合受容体
2519	64	86	34	61	204	50	50	53	51	77	88	82	63	OK	31	56	72	65	膜結合受容体
2520	90	91	41	74	88	48	57	47	51	68	73	70	45	OK	39	62	72	65	膜結合受容体
2521	80	91	38	70	75	42	31	40	38	82	86	84	46	OK	62	54	77	64	膜結合受容体
2522	80	92	59	77	75	63	49	43	52	69	60	64	48	OK	52	64	71	64	膜結合受容体
2523	93	96	43	77	50	30	9	76	38	68	83	76	65	TT	44	58	76	64	膜結合受容体
2524	39	63	30	44	664	58	70	61	63	81	89	85	62	OK	36	53	65	64	膜結合受容体
2525	79	93	59	77	98	54	39	56	50	61	69	65	72	TT	49	63	71	64	膜結合受容体
2526	92	96	43	77	80	29	25	65	40	75	76	76	48	TT	31	58	76	64	膜結合受容体
2527	56	78	49	61	267	64	63	52	60	71	74	73	51	OK	27	60	67	64	膜結合受容体
2528	60	78	49	62	195	61	65	40	55	71	80	75	62	OK	41	59	69	64	膜結合受容体
2529	78	91	56	75	140	45	39	47	44	71	77	74	50	OK	39	59	74	64	膜結合受容体
2530	53	78	40	57	316	61	55	###	73	56	60	58	48	OK	38	65	57	63	膜結合受容体
2531	94	95	55	81	59	40	19	55	38	72	68	70	50	OK	50	60	76	63	膜結合受容体
2532	48	72	63	61	383	40	55	26	40	82	90	86	57	OK	49	51	73	62	膜結合受容体
2533	60	77	34	57	378	56	29	56	47	83	79	81	47	OK	33	52	69	62	膜結合受容体
2534	47	70	38	52	513	38	59	80	59	67	83	75	59	OK	41	55	63	62	膜結合受容体
2535	88	94	61	81	73	42	37	44	41	62	66	64	65	OK	60	61	73	62	膜結合受容体
2536	81	92	53	75	84	53	49	14	39	66	70	68	45	OK	60	57	71	61	膜結合受容体
2537	56	80	38	58	306	44	49	59	51	77	71	74	52	OK	36	54	66	61	膜結合受容体
2538	58	73	59	63	239	57	33	34	41	78	82	80	60	OK	39	52	72	61	膜結合受容体
2539	86	89	38	72	102	56	62	39	52	53	64	58	45	OK	39	62	65	60	膜結合受容体
2540	48	67	43	53	427	49	45	29	41	79	89	84	49	OK	50	47	68	59	膜結合受容体
2541	87	90	36	71	131	27	14	57	33	69	79	74	49	TT	31	52	73	59	膜結合受容体
2542	63	79	53	65	177	34	48	53	45	70	65	67	51	TT	32	55	66	59	膜結合受容体
2543	52	67	33	51	331	41	46	50	46	77	85	81	57	OK	33	48	66	59	膜結合受容体
2544	43	70	32	48	505	30	55	72	52	74	77	75	56	OK	38	50	62	59	膜結合受容体
2545	81	92	36	70	80	33	26	45	35	80	61	71	52	OK	42	52	70	58	膜結合受容体

図 39H

【図３９Ｉ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オフ	オフターゲット番号	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	精度	Graftモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-FS	全体	干渉予測
2546	55	78	38	57	279	34	41	34	36	81	80	81	62	OK	38	47	69	58	膜結合受容体
2547	63	78	45	62	236	50	40	62	51	71	54	62	51	OK	49	56	62	58	膜結合受容体
2548	57	83	38	59	221	41	37	51	43	70	75	73	43	OK	36	51	66	56	膜結合受容体
2549	46	60	32	46	402	34	19	58	37	85	90	87	57	GGC	33	41	67	57	膜結合受容体
2550	30	63	29	41	604	44	62	41	49	82	81	81	61	OK	47	45	61	57	膜結合受容体
2551	62	84	38	61	203	45	34	42	40	73	65	69	59	OK	41	51	65	57	膜結合受容体
2552	34	68	30	44	535	58	54	72	61	60	71	65	68	OK	38	53	55	57	膜結合受容体
2553	43	78	45	55	343	44	55	42	47	78	60	69	68	OK	48	51	62	57	膜結合受容体
2554	67	80	52	66	196	52	44	12	36	66	66	66	46	OK	42	51	66	56	膜結合受容体
2555	31	72	28	44	447	42	36	44	41	83	86	84	60	OK	55	42	64	56	膜結合受容体
2556	42	71	47	53	694	37	17	42	32	78	90	84	60	OK	34	43	69	56	膜結合受容体
2557	64	83	46	64	158	33	8	31	24	79	72	75	53	OK	32	44	70	55	膜結合受容体
2558	65	77	31	58	268	33	26	47	35	68	77	72	50	OK	28	47	65	55	膜結合受容体
2559	30	61	20	39	723	46	53	66	55	70	72	71	57	OK	48	47	55	55	膜結合受容体
2560	59	74	51	61	273	40	39	34	38	71	57	64	50	OK	34	49	63	54	膜結合受容体
2561	29	59	26	38	788	54	32	66	51	71	73	72	57	OK	44	44	55	54	膜結合受容体
2562	53	70	39	54	310	44	33	32	36	77	68	72	56	OK	37	45	63	54	膜結合受容体
2563	75	84	61	73	189	40	34	1	25	60	60	60	48	OK	41	49	67	53	膜結合受容体
2564	55	70	50	58	278	46	34	25	35	65	63	64	48	OK	38	47	61	52	膜結合受容体
2565	32	69	23	41	468	41	25	64	43	84	79	71	67	OK	41	42	56	52	膜結合受容体
2566	39	69	38	49	532	33	27	64

【図３９Ｊ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation.	オフターゲット番号	Azimuth.	DeepSpCas9	CrisprScan	オン	Lindel	InDelphi	フレームシフト	精度	Graftモチーフ	Bioscore	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
2596	52	69	42	54	381	58	59	55	57	79	81	80	58	OK	42	56	67	64	可溶性デコイ受容体
2597	80	92	47	73	187	40	37	35	37	79	76	78	46	OK	41	55	75	63	可溶性デコイ受容体
2598	78	96	56	77	27	55	32	20	36	77	78	77	51	OK	52	56	77	63	可溶性デコイ受容体
2599	30	51	45	42	703	54	61	72	62	83	85	84	64	OK	38	52	63	63	可溶性デコイ受容体
2600	73	84	44	67	134	29	46	36	37	82	90	86	65	OK	40	52	77	63	可溶性デコイ受容体
2601	60	74	35	56	234	54	50	47	50	78	80	79	44	OK	31	53	68	62	可溶性デコイ受容体
2602	86	90	47	75	93	25	50	56	44	73	59	66	50	OK	42	59	71	62	可溶性デコイ受容体
2603	55	68	32	52	415	55	47	40	47	89	84	86	66	OK	32	49	69	62	可溶性デコイ受容体
2604	59	80	48	62	263	49	58	50	52	72	66	69	42	OK	26	57	66	61	可溶性デコイ受容体
2605	70	86	53	70	176	40	35	25	33	78	79	79	56	OK	26	52	74	61	可溶性デコイ受容体
2606	68	83	34	62	277	26	12	99	46	70	79	75	56	TT	45	54	68	61	可溶性デコイ受容体
2607	69	87	49	68	200	49	38	54	47	74	61	67	45	GGC	45	58	68	61	可溶性デコイ受容体
2608	52	77	59	63	368	38	44	45	42	77	71	74	41	OK	35	53	68	60	可溶性デコイ受容体
2609	57	78	48	61	280	49	58	36	48	68	67	68	44	OK	39	54	64	59	可溶性デコイ受容体
2610	50	66	52	56	465	46	52	51	50	65	67	66	47	OK	35	53	61	57	可溶性デコイ受容体
2611	78	88	48	71	119	32	28	20	27	65	77	71	50	OK	27	49	71	56	可溶性デコイ受容体
2612	47	59	47	51	509	42	35	43	40	77	73	75	41	OK	37	46	63	55	可溶性デコイ受容体
2613	19	44	13	25	###	53	42	56	50	87	92	90	66	OK	38	38	58	55	可溶性デコイ受容体
2614	48	67	27	47	424	30	51	39	40	70	78	74	51	OK	31	44	61	54	可溶性デコイ受容体
2615	74	88	35	66	116	40	29	57	42	55	52	54	49	OK	36	54	60	54	可溶性デコイ受容体
2616	52	69	38	53	298	35	31	52	22	77	93	85	71	OK	33	37	69	53	可溶性デコイ受容体
2617	40	52	41	44	554	26	28	55	36	72	83	77	55	TT	32	40	61	53	可溶性デコイ受容体
2618	40	65	33	46	494	45	47	27	40	75	73	74	48	OK	26	43	60	53	可溶性デコイ受容体
2619	44	69	23	45	543	24	7	82	38	76	73	74	50	OK	43	41	60	52	可溶性デコイ受容体
2620	29	50	28	36	667	39	29	54	41	78	80	79	64	OK	30	38	57	52	可溶性デコイ受容体
2621	39	77	31	49	284	40	30	29	33	68	75	72	53	OK	38	41	60	51	可溶性デコイ受容体
2622	43	63	28	44	351	16	9	16	14	74	93	84	72	OK	34	29	64	47	可溶性デコイ受容体
2623	67	88	39	65	170	57	55	70	61	79	76	78	66	OK	47	63	71	68	野生型様
2624	58	67	61	62	375	59	36	52	49	91	87	89	53	OK	50	56	76	67	野生型様
2625	68	83	80	70	221	46	55	52	51	83	75	79	62	OK	38	61	75	67	野生型様
2626	75	80	56	70	200	55	51	59	55	78	65	72	47	OK	38	63	71	66	野生型様
2627	83	92	51	75	90	50	35	31	39	82	84	83	49	OK	47	57	76	66	野生型様
2628	69	77	44	63	249	56	65	26	49	89	81	85	62	OK	38	56	74	66	野生型様
2629	68	81	44	64	156	50	41	68	53	85	74	80	56	OK	43	59	72	66	野生型様
2630	57	77	42	59	344	40	34	72	49	89	95	92	71	TT	40	54	75	66	野生型様
2631	53	87	42	61	167	66	62	49	59	76	76	76	54	OK	52	60	68	65	野生型様
2632	72	84	57	71	177	39	22	51	37	80	84	82	42	TT	50	54	77	64	野生型様
2633	77	89	60	75	125	35	24	42	34	73	79	76	49	OK	43	54	76	62	野生型様
2634	65	85	49	66	229	50	43	55	49	66	71	68	54	OK	46	58	67	61	野生型様
2635	65	82	48	65	172	48	42	47	46	78	60	69	56	OK	45	55	67	60	野生型様
2636	51	74	34	53	361	52	57	47	52	82	64	73	54	OK	45	53	63	59	野生型様
2637	69	84	47	67	162	40	44	35	40	72	68	70	52	OK	45	53	68	59	野生型様
2638	64	77	39	60	272	49	56	28	44	69	68	69	42	OK	47	52	64	58	野生型様
2639	58	73	38	56	258	50	51	49	50	89	55	62	64	OK	52	53	59	56	野生型様
2640	34	78	33	48	271	42	21	56	40	76	84	80	57	TT	47	44	64	56	野生型様
2641	65	84	52	67	181	26	20	27	24	66	76	71	58	OK	46	46	69	54	野生型様
2642	54	81	37	57	233	67	55	52	58	51	45	48	57	OK	44	58	53	54	野生型様

図 39J

【図４０Ａ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2643	6384597	2	8	-	6384593	6384612	UGGUUCUCCGACGCAUAUGG	55	AGG
2644	6384619	2	9.7	+	6384601	6384620	GUCGGAGAACCAGACCUGCA	60	GGG
2645	6384655	2	12.5	-	6384651	6384670	GGAGCAGCAGAUGCGGUGCU	65	GGG
2646	6385031	3	15.4	-	6385027	6385046	GCUACAUUUAGCUGAGACAU	40	AGG
2647	6385059	3	17.6	-	6385055	6385074	AUGUGGCACAAACUGUGUCC	50	CGG
2648	6385262	4	27.1	+	6385244	6385263	UUGCCCCCUGCACAAGCAAA	55	CGG
2649	6384410	1	3.9	-	6384408	6384425	CCGAAGAGGCCCAGCACCAG	70	AGG
2650	6384600	2	8.3	-	6384596	6384615	GUCUGGUUCUCCGACGCAUA	55	TGG
2651	6384654	2	12.4	-	6384650	6384669	GAGCAGCAGAUGCGGUGCUG	65	GGG
2652	6385240	4	25.4	-	6385236	6385255	UGCAGGGGGCAAUCUCCUCG	65	AGG
2653	6385094	3	20.3	-	6385090	6385109	GUAGUUCCAGUGCUCGUUGU	50	AGG
2654	6384424	1	5	-	6384420	6384439	AUGCUGCCAGGAGCCCGAAG	65	AGG
2655	6385254	4	26.5	-	6385250	6385269	CUUCCGUUUGCUUGUGCAGG	55	GGG
2656	6384656	2	12.5	-	6384652	6384671	GGGAGCAGCAGAUGCGGUGC	70	TGG
2657	6384390	1	2.4	-	6384386	6384405	AGGCCCCCAGGCCAGGCCGG	85	GGG
2658	6385051	3	17	+	6385033	6385052	CAGCUAAAUGUAGCCGCAUC	50	CGG
2659	6385085	3	19.6	-	6385081	6385100	GUGCUCGUUGUAGGAAUUCU	45	CGG
2660	6384374	1	1.1	-	6384370	6384389	CCGGGGGCAGAGGUGGCCCA	80	AGG
2661	6385255	4	26.5	-	6385251	6385270	UCUUCCGUUUGCUUGUGCAG	50	GGG
2662	6385278	4	28.3	-	6385274	6385293	UCCCGGCUGGCAGCGGCACU	75	GGG
2663	6385052	3	17	+	6385034	6385053	AGCUAAAUGUAGCCGCAUCC	50	GGG
2664	6385121	3	22.3	-	6385117	6385136	GGGGCGGCACAGCUGGCAGA	75	TGG
2665	6384450	1	7	+	6384432	6384451	GGCAGCAUCGCAGCCCCAGG	75	CGG
2666	6385076	3	18.9	-	6385072	6385091	GUAGGAAUUCUCGGCACAUG	50	TGG
2667	6384618	2	9.6	+	6384600	6384619	CGUCGGAGAACCAGACCUGC	65	AGG
2668	6384625	2	10.2	+	6384607	6384626	GAACCAGACCUGCAGGGACC	65	AGG
2669	6385116	3	21.9	-	6385112	6385131	GGCACAGCUGGCAGAUGGUC	65	AGG
2670	6384398	1	3	+	6384380	6384399	CUGCCCCCGGCCUGGCCUGG	85	GGG
2671	6384436	1	5.9	-	6384432	6384451	CCUGGGGCUGCGAUGCUGCC	75	AGG
2672	6384421	1	4.7	+	6384403	6384422	CCUCUGGUGCUGGGCCUCUU	65	CGG
2673	6385099	3	20.6	+	6385081	6385100	AGAAUUCCUACAACGAGCAC	45	TGG
2674	6385053	3	17.1	-	6385049	6385068	CACAAACUGUGUCCCGGAUG	55	CGG
2675	6385143	3	24	+	6385125	6385144	CUGUGCCGCCCCUGUGACCC	75	AGG
2676	6384429	1	5.4	+	6384411	6384430	GCUGGGCCUCUUCGGGCUCC	75	TGG
2677	6384385	1	2	+	6384367	6384386	CCUUGGGCCAGCCUCUGCCCC	75	CGG
2678	6384447	1	6.7	+	6384429	6384448	CCUGGCAGCAUCCGCAGCCCC	75	AGG
2679	6384370	1	0.8	-	6384366	6384385	GGGCAGAGGUGGCCCAAGGC	75	AGG
2680	6384412	1	4.1	+	6384394	6384413	GCCUGGGGGCCUCUGGUGCU	75	GGG
2681	6384680	2	14.4	+	6384662	6384681	UGCUGCUCCCGCUGCCCGCC	80	AGG
2682	6384402	1	3.3	-	6384398	6384417	GCCCAGCACCAGAGGCCCCC	80	AGG
2683	6385279	4	28.4	-	6385275	6385294	UUCCCGGCUGGCAGCGGCAC	75	TGG
2684	6384617	2	9.6	-	6384613	6384632	UUUCCUGGUCCCUGCAGGUC	60	TGG
2685	6384361	1	2.4	-	6384387	6384406	GAGGCCCCCAGGCCAGCCGG	85	GGG
2686	6385128	3	22.9	-	6385124	6385143	GGUCACAGGGGCGGCACAGC	75	TGG
2687	6384363	1	2.6	-	6384389	6384408	CAGAGGCCCCCAGGCCAGGC	80	CGG
2688	6384622	2	9.9	-	6384618	6384637	UUCCUUUUCCUGGUCCCUGC	55	AGG
2689	6384631	2	10.6	+	6384613	6384632	GACCUGCAGGGACCAGGAAA	60	AGG
2690	6384397	1	2.9	-	6384393	6384412	GCACCAGAGGCCCCCAGGCC	80	AGG
2691	6384662	2	13	-	6384658	6384677	GGCAGCGGGAGCAGCAGAUG	70	CGG
2692	6384390	1	2.4	+	6384372	6384391	GGCCACCUCUGCCCCCGGCC	85	TGG

図 40A

【図４０Ｂ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2693	6384632	2	10.7	-	6384628	6384647	GCUCAUAGUAUUCCUUUUCC	40	TGG
2694	6384411	1	4	+	6384393	6384412	GGCCUGGGGCCUCUGGUGC	80	TGG
2695	6384405	1	3.5	+	6384387	6384406	CGGCCUGGCCUGGGGGCCUC	85	TGG
2696	6384422	1	4.8	+	6384404	6384423	CUCUGGUGCUGGGCCUCUUC	65	GGG
2697	6384396	1	2.8	+	6384378	6384397	CUCUGCCCCCGGCCUGGCCU	80	GGG
2698	6385321	4	31.6	-	6385317	6385336	GCUCGCAGUGUGUACACUCG	60	AGG
2699	6386104	5	39	-	6386100	6386119	UGGAAGUGCCCGGCCUUGCA	65	GGG
2700	6386362	5	44.8	-	6386358	6386377	GAGCUGCCUCCACCAGACCU	65	TGG
2701	6386364	5	44.8	+	6386346	6386365	GUGUGAGAACCAAGGUCUGG	55	TGG
2702	6385291	4	29.3	-	6385287	6385308	CAGCACAGAACAUUCCCGGC	60	TGG
2703	6385375	4	35.7	+	6385357	6385378	GGCACUGAAGCCGAGCUCAA	60	AGG
2704	6385357	4	34.3	-	6385353	6385372	GCUCGGCUUCAGUGCCAGGC	70	GGG
2705	6385295	4	29.6	-	6385291	6385310	CAGGCAGCACAGAACAUUCC	55	CGG
2706	6385358	4	34.4	-	6385354	6385373	AGCUCGGCUUCAGUGCCAGG	65	CGG
2707	6386114	5	39.8	-	6386110	6386129	GGAGGUAUUCUGGAAGUGCC	55	CGG
2708	6386394	6	47.1	-	6386390	6386409	UUUGCAGGUUGUGUCGGACU	50	GGG
2709	6386384	6	46.3	-	6386380	6386399	GUGUCGGACUGGGCAGUGCC	70	TGG
2710	6386102	5	38.8	+	6386084	6386103	CAACCACUGCGUCCCCUGCA	65	AGG
2711	6385354	4	34.1	+	6385336	6385355	CUACUUUCUGACUGCCCGCC	60	TGG
2712	6386107	5	39.2	+	6386089	6386108	ACUGCGUCCCCUGCAAGGCC	70	GGG
2713	6386361	6	44.6	+	6386343	6386362	CAGGUGUGAGAACCAAGGUC	55	TGG
2714	6386103	5	38.9	-	6386099	6386118	GGAAGUGCCCGGCCUUGCAG	70	GGG
2715	6385361	4	34.6	-	6385357	6385376	UUGAGCUCGGCUUCAGUGCC	60	AGG
2716	6386094	5	38.2	-	6386090	6386109	CGGCCUUGCAGGGGACGCAG	75	TGG
2717	6386409	6	48.2	-	6386405	6386424	UGGCUCUAAUGGAUUUUUGC	40	AGG
2718	6385287	4	29	+	6385269	6385288	GACCCAGUGCCGCUGCCAGC	75	CGG
2719	6385288	4	29.1	+	6385270	6385289	ACCCAGUGCCGCUGCCAGCC	75	GGG
2720	6385308	4	30.6	+	6385290	6385309	GGGAAUGUUCUGUGCUGCCU	55	GGG
2721	6386400	6	47.6	-	6386396	6386415	UGGAUUUUUGCAGGUUGUGU	40	CGG
2722	6385307	4	30.5	+	6385289	6385308	CGGGAAUGUUCUGUGCUGCC	60	TGG
2723	6385285	4	28.8	-	6385281	6385300	AGAACAUUCCCGGCUGGCAG	60	CGG
2724	6386105	5	39.1	-	6386101	6386120	CUGGAAGUGCCCGGCCUUGC	70	AGG
2725	6386138	5	41.8	-	6386134	6386153	GGGCUGGCAGCGGGCGCUGG	85	GGG
2726	6386367	6	45	+	6386349	6386368	UGAGAACCAAGGUCUGGUGG	55	AGG
2727	6386395	6	47.2	-	6386391	6386410	UUUUGCAGGUUGUGUCGGAC	50	TGG
2728	6386377	6	45.8	+	6386359	6386378	GGUCUGGUGGAGGCAGCUCC	70	AGG
2729	6386124	5	40.5	-	6386120	6386139	CGCUGGGGGAGGAGGAGUAUC	65	TGG
2730	6386140	5	41.7	-	6386136	6386155	UGGGGCUGGCAGCGGGCGCU	80	GGG
2731	6386158	5	43.1	+	6386140	6386159	CCCGCUGCAGCCCCCACACC	80	AGG
2732	6386106	5	39.1	+	6386088	6386107	CACUGCGUCCCCUGCAAGGC	70	CGG
2733	6386147	5	42.3	-	6386143	6386162	CCUGGUGUGGGGCUGGCAGC	75	CGG
2734	6386148	5	42.4	-	6386144	6386163	ACCUGGUGUGGGGCUGGCAG	70	CGG
2735	6386141	5	41.8	-	6386137	6386156	GUGGGGCUGGCAGCGGGCGC	85	TGG
2736	6386139	5	41.7	-	6386135	6386154	GGGGCUGGCAGCGGGCGCUG	85	GGG
2737	6386135	5	41.4	-	6386131	6386150	CUGGCAGCGGGCGCUGGGGG	85	AGG
2738	6390140	9	63.4	+	6390122	6390141	CAAUCCUGUAGCUGGAAGCU	50	GGG
2739	6390154	9	64.4	-	6390150	6390169	AAGUAUGGAUGGGCCUUCGG	55	AGG
2740	6390164	9	65.2	-	6390160	6390179	CAAGUCAGGGAAGUAUGGAU	45	GGG
2741	6390177	9	66.2	-	6390173	6390192	GCAGUGGCUGUACCAAGUCA	55	GGG
2742	6390240	9	71	-	6390236	6390255	CCUCCAAAACUGGGGCUGCG	65	GGG

図 40B

【図４０Ｃ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2743	6390293	9	75.1	+	6390275	6390294	GAGUCCUCUGGACCUGACCA	60	GGG
2744	6390679	10	80.2	+	6390661	6390680	ACCAAUGGCAUUCAUGUCAC	45	CGG
2745	6390687	10	80.8	-	6390683	6390702	AGUGAUAGUCAUAGACCCGC	50	CGG
2746	6390734	10	84.4	+	6390716	6390735	UCUACAAUGGACCAGAUUCG	45	CGG
2747	6390777	10	87.7	-	6390773	6390792	AAUGGGGUAUGGAGGUUCGG	55	GGG
2748	6390778	10	87.8	-	6390774	6390793	GAAUGGGUAUGGAGGUUCGG	55	GGG
2749	6390682	10	80.4	+	6390664	6390683	AAUGGCAUUCAUGUCACCGG	50	CGG
2750	6390801	10	89.5	+	6390783	6390802	AUACCCCAUUCCCGAAGAGG	55	GGG
2751	6390736	10	84.6	+	6390718	6390737	UACAAUGGACCAGUACUGGG	50	GGG
2752	6390785	10	88.3	-	6390781	6390800	UCUUCGGGAAUGGGGUAUGG	55	AGG
2753	6390157	9	64.7	-	6390153	6390172	GGGAAGUAUGGAUGGGCCUU	55	CGG
2754	6390226	9	70	+	6390208	6390227	AUGUUUCCCCAGUAUCCACU	45	GGG
2755	6390221	9	69.6	-	6390217	6390236	GGGGAGCCCAGUGGAUACUG	65	GGG
2756	6390314	9	76.7	+	6390296	6390315	GGAGCCCGAGUUGGAACCCG	70	GGG
2757	6390766	10	86.9	-	6390762	6390781	GAGGUUCGGGGGUAGCUGGG	70	AGG
2758	6390178	9	66.3	-	6390174	6390193	AGCAGUGGCUGUACCAAGUC	55	AGG
2759	6390800	10	89.4	+	6390782	6390801	CAUACCCCAUUCCCGAAGAG	55	GGG
2760	6390307	9	76.1	-	6390303	6390322	UGCUCCCCGGGUUCCAACUG	85	CGG
2761	6390202	9	68.1	-	6390198	6390217	GGGGAAACAUCUCCAGAAAU	45	GGG
2762	6390820	10	91	-	6390816	6390835	GGGGUGUAGAGAGCCCGGGA	70	GGG
2763	6390749	10	85.6	-	6390745	6390764	GGGAGGUCUCCAGGACCCGG	75	TGG
2764	6390821	10	91.1	-	6390817	6390836	UGGGGUGUAGAGAGCCCGGG	70	AGG
2765	6390165	9	65.3	-	6390161	6390180	CCAAGUCAGGGAAGUAUGGA	50	TGG
2766	6390798	10	89.3	+	6390780	6390799	UCCAUACCCCAUUCCCGAAG	55	AGG
2767	6390825	10	91.4	-	6390821	6390840	CUGGUGGGGUGUAGAGAGCC	65	CGG
2768	6390824	10	91.3	-	6390820	6390839	UGGUGGGGUGUAGAGAGCCC	65	GGG
2769	6390799	10	89.4	+	6390781	6390800	CCAUACCCCAUUCCCGAAGA	55	GGG
2770	6390793	10	88.9	-	6390789	6390808	GGUCCCCCUCUUCGGGAAUG	65	GGG
2771	6390840	10	92.5	-	6390836	6390855	AGCCUUGCCAUCUUCCUGGU	55	GGG
2772	6390669	10	79.4	-	6390665	6390684	GCCGGUGACAUGAAUGCCAU	55	TGG
2773	6390169	9	65.6	-	6390165	6390184	UGUACCAAGUCAGGGAAGUA	45	TGG
2774	6390683	10	80.5	+	6390665	6390684	AUGGCAUUCAUGUCACCGGC	55	GGG
2775	6390844	10	92.8	+	6390826	6390845	UCUACACCCCACCAGGAAGA	55	TGG
2776	6390336	9	78.4	+	6390318	6390337	GAGCAGAGCCAGGUGGCCCA	70	CGG
2777	6390139	9	63.3	+	6390121	6390140	CCAAUCCUGUAGCUGGAAGC	55	TGG
2778	6390128	9	62.5	-	6390124	6390143	CCAGCUUCCAGCUACAGGAU	55	TGG
2779	6390312	9	76.5	+	6390294	6390313	AGGGAGCCCGCAGUUGGAACC	65	CGG
2780	6390769	10	87.1	-	6390765	6390784	AUGGAGGUUCGGGGGUAGCU	60	GGG
2781	6390837	10	92.3	+	6390819	6390838	CGGGCUCUCUACACCCCACC	70	AGG
2782	6390779	10	87.8	-	6390775	6390794	GGAAUGGGUAUGGAGGUUC	55	GGG
2783	6390292	9	75	+	6390274	6390293	AGAGUCCUCUGGACCUGACC	60	AGG
2784	6390299	9	75.5	-	6390295	6390314	GGGUUCCAACUGCGGCUCCC	70	TGG
2785	6390700	10	81.8	+	6390682	6390701	GGCGGGUCUAUGACUAUCAC	55	TGG
2786	6390839	10	92.4	-	6390835	6390854	GCCUUGCCAUCUUCCUGGUG	60	GGG
2787	6388821	8	60.9	+	6388803	6388822	GCUGCUCAAGAGGCGUCCGC	70	AGG
2788	6390733	10	84.3	+	6390715	6390734	AUCUACAAUGGACCAGUACU	40	CGG
2789	6390152	9	64.3	+	6390134	6390153	UGGAAGCUGGGAGCCUCCGA	65	AGG
2790	6388470	7	56.5	-	6388466	6388485	AGGGUGGCUCUUCCAGAUGC	60	AGG
2791	6390755	10	89.1	-	6390791	6390810	AGGGUCCCCCUCUUCGGGAA	65	TGG
2792	6390735	10	84.5	+	6390717	6390736	CUACAAUGGACCAGUACUGG	50	GGG

図 40C

【図４０Ｄ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2793	6390251	9	71.9	+	6390233	6390252	CCCCGCAGCCCCAGUUUUGG	70	AGG
2794	6390721	10	83.4	+	6390703	6390722	GGCAACAUCUACAUCUACAA	40	TGG
2795	6390127	9	62.4	-	6390123	6390142	CAGCUUCCAGCUACAGGAUU	50	GGG
2796	6390808	10	90.1	+	6390790	6390809	AUUCCCGAAGAGGGGGACCC	65	TGG
2797	6388501	7	58.9	+	6388483	6388502	CCUUCUCUCUGCAGGAAACU	50	GGG
2798	6390305	9	76	+	6390287	6390306	CCUGACCAGGGAGCCGCAGU	70	TGG
2799	6390132	9	62.8	+	6390114	6390133	GAGGGACCCAAUCCUGUAGC	60	TGG
2800	6390222	9	69.6	-	6390218	6390237	CGGGGAGCCGAGUGGAUACU	65	GGG
2801	6390849	10	93.2	+	6390831	6390850	ACCCCACCAGGAAGAUGGCA	60	AGG
2802	6390313	9	76.6	+	6390295	6390314	GGGAGCCGCAGUUGGAACCC	70	GGG
2803	6390758	10	86.2	-	6390754	6390773	GGGGUAGCUGGGAGGUCUCC	70	AGG
2804	6390734	10	84.4	-	6390730	6390749	CCCGGUGGUCCCCCAGUAC	75	TGG
2805	6390193	9	67.4	-	6390189	6390208	UCUCCAGAAUGGGUAGCAG	50	TGG
2806	6388469	7	58	-	6388485	6388504	CCAGUUUCCUGCAGAGAGAA	50	GGG
2807	6390744	10	85.2	+	6390726	6390745	ACCAGUACUGGGGGGACCAC	65	CGG
2808	6390223	9	69.7	-	6390219	6390238	GCGGGGAGCCCAGUGGAUAC	70	TGG
2809	6390752	10	85.8	-	6390748	6390767	GCUGGGAGGUCUCCAGGACC	70	CGG
2810	6390225	9	69.9	+	6390207	6390226	GAUGUUUCCCCAGUAUCCAC	50	TGG
2811	6390201	9	68	+	6390183	6390202	CAGCCACUGCUACCCAUUUC	55	TGG
2812	6390794	10	89	-	6390790	6390809	GGGUCCCCCUCUUCCGGAAU	65	GGG
2813	6390770	10	87.2	-	6390766	6390785	UAUGGAGGUUCGGGGUAGC	60	TGG
2814	6390271	9	73.4	-	6390267	6390286	UCCAGAGGACUCUGCUGUUG	55	CGG
2815	6390230	9	70.3	-	6390226	6390245	UGGGGCUGCCGGGGAGCCCAG	80	TGG
2816	6390176	9	66.1	+	6390158	6390177	CCAUCCAUACUUCCCUGACU	50	TGG
2817	6390801	10	89.5	-	6390797	6390816	AGGGCCAGGGUCCCCCUCUU	70	CGG
2818	6390203	9	68.2	-	6390199	6390218	UGGGGAAACAUCUCCAGAAA	45	TGG
2819	6390249	9	71.7	-	6390245	6390264	GCACCCCUGCCUCCAAACU	60	GGG
2820	6390745	10	85.2	+	6390727	6390748	CCAGUACUGGGGGGACCACC	70	GGG
2821	6390780	10	87.9	-	6390776	6390795	GGGAAUGGGGUAUGGAGGUU	55	CGG
2822	6388490	7	58	-	6388486	6388505	CCCAGUUUCCUGCAGAGAGA	55	AGG
2823	6388486	7	57.7	-	6388482	6388501	GUUUCCUGCAGAGAGAAGGG	55	TGG
2824	6390256	9	72.2	+	6390238	6390257	CAGCCCCAGUUUUGGAGGCA	60	GGG
2825	6390818	10	90.8	+	6390800	6390819	AGGGGGACCCUGGCCCUCCC	80	GGG
2826	6390788	10	88.5	-	6390784	6390803	CCCUCUUCGGGAAUGGGGUA	60	TGG
2827	6390281	9	74.2	+	6390263	6390282	GCCGCAAGAGCAGAGUCCUC	65	TGG
2828	6390294	9	75.2	-	6390290	6390309	CCAACUGCGGCUCCCUGGUC	70	AGG
2829	6390751	10	85.7	+	6390733	6390752	CUGGGGGGACCACCGGGUCC	80	TGG
2830	6390814	10	90.5	-	6390810	6390829	UAGAGAGCCCGGGAGGGCCA	70	GGG
2831	6390841	10	92.6	-	6390837	6390856	AAGCCUUGCCAUCUUCCUGG	55	TGG
2832	6390266	9	74.5	-	6390262	6390301	GGCUCCCUGGUCAGGUCCAG	70	AGG
2833	6390732	10	84.3	+	6390714	6390733	CAUCUACAAUGGACCAGUAC	45	TGG
2834	6390248	9	71.6	+	6390230	6390249	GCUCCCCGCAGCCCCAGUUU	70	TGG
2835	6390320	9	77.1	-	6390316	6390335	GGCCACCUGGCUCUGCUCCC	75	CGG
2836	6390133	9	62.8	-	6390129	6390148	GGCUCCCAGCUUCCAGCUAC	65	AGG
2837	6390815	10	90.6	-	6390811	6390830	GUAGAGAGCCCGGGAGGGCC	75	AGG
2838	6390844	10	92.8	-	6390840	6390859	GCCAAGCCUUGGCCAUCUCC	60	TGG
2839	6388493	7	58.3	+	6388475	6388494	AGAGCCACCCUUCUCUCUGC	60	AGG
2840	6390241	9	71.1	-	6390237	6390256	GCCUCCAAAACUGGGGCUGC	65	GGG
2841	6390319	9	77.1	-	6390315	6390334	GCCACCUGGCUCUGCUCCCC	75	GGG
2842	6390800	10	89.4	-	6390796	6390815	GGGCCAGGGUCCCCCUCUUC	75	GGG

図 40D

【図４０Ｅ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2843	6390242	9	71.2	-	6390238	6390257	UGCCUCCAAAACUGGGGCUG	60	CGG
2844	6390817	10	90.7	+	6390799	6390818	GAGGGGGACCCUGGCCCUCC	80	CGG
2845	6390255	9	72.2	+	6390237	6390256	GCAGCCCCAGUUUUGGAGGC	65	AGG
2846	6388500	7	58.8	+	6388482	6388501	CCCUUCUCUCUGCAGGAAAC	55	TGG
2847	6388407	7	51.7	-	6388403	6388422	CAGAACGGCCAGCAUCAGCA	60	TGG
2848	6386440	6	50.6	+	6386422	6386441	CCACUGCCCCCAGAGAUGUC	65	AGG
2849	6388422	7	52.8	-	6388418	6388437	GAAGGCCAGUGGCAGCAGAA	60	CGG
2850	6388428	7	53.3	+	6388410	6388429	GCUGGCCGUUCUGCUGCCAC	70	TGG
2851	6386429	6	49.8	-	6386425	6386444	CCUGACAUCUCUGGGGGCAG	65	TGG
2852	6386420	6	49.1	-	6386416	6386435	UCUGGGGGCAGUGGCUCUAA	60	TGG
2853	6390880	10	95.6	+	6390862	6390881	CUAGCGGAGACAGAGCACUG	60	TGG
2854	6390901	10	97.2	+	6390883	6390902	GGUGCACACCCCUCUAACAG	60	GGG
2855	6390900	10	97.1	+	6390882	6390901	UGGUGCCACACCCUCUAACA	55	GGG
2856	6390899	10	97	+	6390881	6390900	GUGGUGCCACACCCUCUAAC	60	AGG
2857	6390864	10	94.3	+	6390846	6390865	UGGCAAGGCUUGGCACCUAG	60	CGG
2858	6390868	10	94.6	-	6390864	6390883	CACAGUGCUCUGUCUCCGCU	60	AGG
2859	6390913	10	98.1	-	6390909	6390928	GGGUGAUAAAUUGGUUCCUU	40	GGG
2860	6390914	10	98.2	-	6390910	6390929	UGGGUGAUAAAUUGGUUCCU	40	TGG
2861	6390894	10	96.6	-	6390890	6390909	UGGGCCCCUGUUAGAGGGUG	65	TGG
2862	6390922	10	98.8	-	6390918	6390937	GUCAGUCAUGGGUGAUAAAU	40	TGG
2863	6390900	10	97.1	-	6390896	6390915	GUUCCUUGGGCCCCUGUUAG	60	AGG
2864	6390908	10	97.7	+	6390890	6390909	CACCCUCUAACAGGGGCCCA	65	AGG
2865	6390899	10	97	-	6390895	6390914	UUCCUUGGGCCCCUGUUAGA	55	GGG
2866	6390854	10	93.6	+	6390836	6390855	ACCAGGAAGAUGGCAAGGCU	55	TGG

図 40E

【図４０Ｆ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オン	オンターゲット最小値	Azimuth	DeepSpCas9	CHopCHop	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	時間	GuaFホーチープ	Bioscore	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
2643	96	98	43	79	18	63	73	59	65	85	90	88	55	OK	42	72	83	72	ノックアウト
2644	76	90	53	73	120	88	69	51	63	90	85	88	65	OK	48	68	80	74	ノックアウト
2645	74	84	53	70	254	39	58	51	40	91	86	90	63	OK	60	80	80	70	ノックアウト
2646	74	88	61	74	116	61	49	48	53	79	88	83	58	OK	56	64	79	70	ノックアウト
2647	73	88	58	73	166	62	60	60	61	74	83	79	47	OK	61	67	76	71	ノックアウト
2648	82	92	53	76	110	54	39	69	54	80	86	83	49	OK	50	65	79	71	ノックアウト
2649	62	89	64	72	181	50	58	68	59	65	82	73	64	OK	56	65	72	68	ノックアウト
2650	94	96	43	80	231	48	34	42	41	77	83	80	48	OK	47	61	80	67	ノックアウト
2651	71	82	49	67	263	63	56	74	64	71	85	88	45	OK	55	66	68	67	ノックアウト
2652	96	91	48	75	106	65	46	43	51	73	79	72	47	OK	63	63	73	68	ノックアウト
2653	90	96	47	78	45	53	61	47	54	60	75	88	58	TT	63	66	73	66	ノックアウト
2654	81	84	38	68	156	61	52	68	60	66	71	68	50	OK	51	64	68	65	ノックアウト
2655	77	88	47	71	116	48	29	54	44	80	84	82	49	OK	60	57	76	65	ノックアウト
2656	73	87	47	69	368	32	53	44	43	83	85	84	50	OK	61	56	76	65	ノックアウト
2657	49	62	31	47	485	45	46	100	64	82	78	80	46	OK	48	55	64	64	ノックアウト
2658	96	98	50	81	34	45	16	71	44	69	81	65	58	OK	60	63	73	64	ノックアウト
2659	83	89	55	76	78	46	20	59	42	71	80	75	61	TT	57	59	76	64	ノックアウト
2660	37	65	33	45	587	50	55	80	62	84	88	86	49	OK	55	53	65	64	ノックアウト
2661	78	71	52	67	225	59	45	45	50	76	72	74	40	OK	60	58	71	64	ノックアウト
2662	77	90	43	70	118	39	50	54	48	71	70	71	52	OK	64	59	70	63	ノックアウト
2663	93	96	47	79	47	54	31	29	38	75	88	71	61	OK	59	58	75	63	ノックアウト
2664	43	68	35	49	435	57	54	53	55	79	84	82	52	OK	73	52	65	62	ノックアウト
2665	47	71	33	50	332	61	51	73	62	70	76	73	51	OK	46	58	62	62	ノックアウト
2666	90	94	48	77	55	63	48	58	56	61	44	52	67	OK	48	67	65	62	ノックアウト
2667	79	92	48	73	71	49	32	13	31	77	78	78	53	OK	48	52	75	61	ノックアウト
2668	55	75	47	59	301	51	61	32	48	73	77	75	57	OK	52	53	67	61	ノックアウト
2669	57	75	42	58	396	41	53	61	52	70	75	73	46	OK	55	55	65	61	ノックアウト
2670	33	52	37	41	755	46	43	74	54	82	89	86	56	OK	55	47	63	60	ノックアウト
2671	62	80	34	59	350	37	35	58	43	79	76	78	62	GGC	33	51	68	60	ノックアウト
2672	62	75	57	65	333	19	7	62	29	82	87	85	68	TT	47	47	75	60	ノックアウト
2673	92	94	42	76	88	52	51	19	41	70	59	65	43	OK	71	58	70	60	ノックアウト
2674	89	94	51	78	95	50	38	60	49	65	43	54	55	OK	62	64	66	60	ノックアウト
2675	61	80	33	58	214	37	51	49	48	73	81	77	61	OK	53	52	67	60	ノックアウト
2676	68	80	34	61	330	31	46	51	43	70	75	73	49	OK	50	52	67	59	ノックアウト
2677	35	65	34	45	561	49	52	52	51	79	79	79	38	OK	38	48	62	58	ノックアウト
2678	56	78	34	58	309	36	64	61	54	70	58	64	47	OK	43	55	60	58	ノックアウト
2679	25	75	27	42	642	40	32	51	41	82	91	87	57	OK	47	42	65	57	ノックアウト
2680	45	71	32	49	435	33	35	56	41	78	85	82	72	OK	50	45	65	57	ノックアウト
2681	54	68	36	53	397	31	13	45	30	89	88	89	66	OK	61	41	71	57	ノックアウト
2682	44	68	31	47	479	40	52	35	42	75	87	81	59	OK	45	45	64	57	ノックアウト
2683	81	92	36	70	138	28	41	51	40	62	53	58	47	OK	64	55	64	56	ノックアウト
2684	52	78	34	55	270	34	29	52	38	74	78	75	49	OK	51	46	65	56	ノックアウト
2685	38	61	30	43	584	39	39	58	45	80	77	79	43	OK	48	44	61	56	ノックアウト
2686	65	85	47	66	241	39	30	36	35	65	88	86	56	OK	70	50	68	56	ノックアウト
2687	27	53	27	36	628	26	36	86	43	79	94	86	69	OK	57	39	61	55	ノックアウト
2688	54	67	44	55	496	37	21	20	26	80	77	78	51	OK	44	40	67	53	ノックアウト
2689	48	72	43	54	381	51	52	49	51	60	50	55	49	OK	50	53	55	53	ノックアウト
2690	33	66	29	43	602	39	15	44	33	78	89	83	57	GGC	47	38	63	53	ノックアウト
2691	22	49	21	31	916	47	54	73	58	87	58	83	43	OK	80	44	47	50	ノックアウト
2692	40	59	33	44	596	37	10	32	26	79	80	80	48	GGC	47	35	62	50	ノックアウト

図 40F

【図４０Ｇ】

配列番号	MIT	CFD	Elevation	オン	オンターゲット最小値	Azimuth	DeepSpCas9	CHopCHop	オン	Lindel	inDelphi	フレームシフト	時間	GuaFホーチープ	Bioscore	オン-オフ	オフ-RS	全体	干渉予測
2693	59	78	64	67	211	30	21	2	18	58	69	63	64	TT	50	42	65	48	ノックアウト
2694	46	67	31	48	578	11	25	43	26	71	75	73	62	OK	50	37	60	49	ノックアウト
2695	27	44	14	28	698	25	15	72	37	73	78	75	47	OK	53	33	52	47	ノックアウト
2696	45	69	40	51	544	20	15	41	25	63	68	65	51	TT	50	38	58	47	ノックアウト
2697	21	46	18	28	806	14	29	34	26	76	92	84	65	GGC	46	27	56	46	ノックアウト
2698	94	95	50	80	32	50	53	31	48	80	81	80	41	OK	53	64	80	69	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2699	84	90	45	73	95	51	48	49	49	88	89	88	62	OK	61	61	81	70	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2700	66	90	49	68	217	54	63	59	59	85	93	89	59	OK	62	63	76	72	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2701	66	78	53	66	194	64	61	39	55	84	91	87	51	OK	64	60	77	69	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2702	77	88	53	73	125	55	54	46	52	78	85	82	51	OK	48	62	77	69	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2703	83	89	55	76	90	57	45	43	48	82	86	84	59	OK	49	62	80	69	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2704	62	83	36	60	196	52	53	66	58	83	88	86	58	OK	56	58	73	68	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2705	58	82	48	63	285	51	48	61	53	82	91	87	60	TT	52	58	75	68	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2706	73	85	45	68	208	50	62	52	57	75	83	79	52	OK	55	62	73	68	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2707	72	79	53	68	179	57	51	47	52	81	86	84	62	GGC	64	60	76	68	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2708	91	97	44	77	64	47	46	75	56	63	74	69	43	OK	54	67	73	67	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2709	58	85	47	63	160	43	60	47	50	87	91	89	65	GGC	50	57	76	67	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2710	70	83	47	67	150	59	50	45	51	86	81	84	63	OK	60	59	75	67	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2711	90	93	48	77	73	39	23	53	38	77	86	81	64	OK	44	58	79	66	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2712	67	82	38	62	194	49	52	54	52	82	80	81	46	GGC	55	57	72	65	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2713	62	79	43	61	344	58	58	60	59	73	79	76	42	OK	48	60	69	65	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2714	76	84	38	66	180	57	61	55	58	67	70	68	39	OK	61	62	67	64	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2715	76	88	35	66	109	37	42	62	47	81	78	79	62	GGC	43	57	73	64	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2716	73	77	38	63	196	57	54	95	65	84	80	82	44	OK	55	64	62	63	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2717	77	85	61	74	147	32	24	32	29	81	91	86	57	TT	48	52	80	63	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2718	66	83	38	62	181	40	30	33	34	86	94	90	61	OK	44	48	76	62	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2719	54	73	38	55	283	44	18	49	37	91	96	93	65	GGC	44	46	74	62	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2720	58	76	56	63	267	49	30	46	42	82	78	80	54	GGC	47	52	72	62	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2721	47	78	66	64	266	51	29	43	41	72	84	78	51	OK	80	52	71	61	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2722	75	84	53	71	134	32	40	27	33	84	74	79	63	GGC	47	52	75	61	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2723	49	82	35	55	188	56	57	50	54	73	74	74	52	OK	50	55	64	61	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2724	74	84	44	67	166	26	12	46	28	80	90	85	63	TT	48	48	76	60	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2725	37	69	33	46	655	36	47	93	59	73	76	74	48	OK	55	52	60	60	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2726	66	80	49	65	208	60	56	70	63	52	51	52	55	OK	63	64	58	60	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2727	94	95	49	79	75	31	31	26	30	76	79	77	42	OK	53	50	78	59	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2728	43	74	46	54	308	35	54	56	48	70	75	72	56	OK	48	51	63	58	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2729	70	78	60	69	210	20	03	48	22	77	91	84	56	TT	50	46	77	58	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2730	57	77	52	55	431	25	23	75	41	89	84	87	59	OK	55	48	66	58	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2731	41	69	34	48	537	47	40	43	43	86	74	80	60	OK	61	48	64	57	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2732	47	81	43	57	190	38	29	27	31	78	86	82	55	OK	48	48	69	57	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2733	32	59	26	40	733	33	45	65	48	70	83	76	55	OK	61	44	56	55	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2734	27	57	18	34	581	37	46	63	49	74	82	78	49	OK	61	41	56	54	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2735	43	62	35	47	715	31	20	58	29	76	76	76	48	OK	52	38	61	51	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2736	22	56	12	30	625	39	41	74	51	68	75	71	46	OK	55	41	51	51	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2737	34	53	31	39	702	23	24	57	45	72	63	67	49	OK	51	42	53	50	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
2738	68	82	59	69	168	54	56	34	48	91	97	94	73	OK	37	58	62	70	膜結合デコイ受容体
2739	89	93	49	77	61	63	61	79	68	77	86	81	58	OK	46	72	79	75	膜結合デコイ受容体
2740	79	83	53	72	179	55	47	53	52	85	89	87	51	OK	46	62	79	70	膜結合デコイ受容体
2741	74	86	53	71	172	65	69	66	67	79	83	81	51	OK	55	69	76	73	膜結合デコイ受容体
2742	79	88	48	72	124	60	66	44	57	92	83	88	67	OK	32	64	80	72	膜結合デコイ受容体

図 40G

【図４０Ｈ】

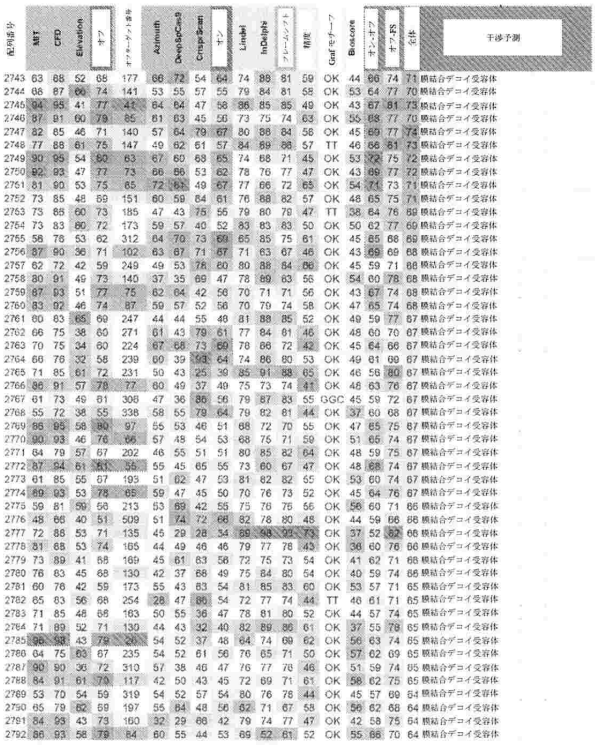


図 40H

【図４０Ｉ】

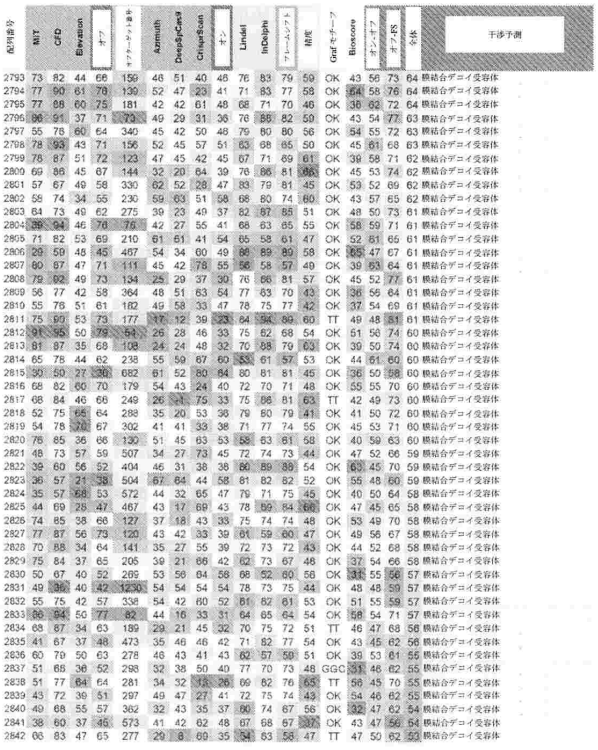


図 401

【図４０Ｊ】

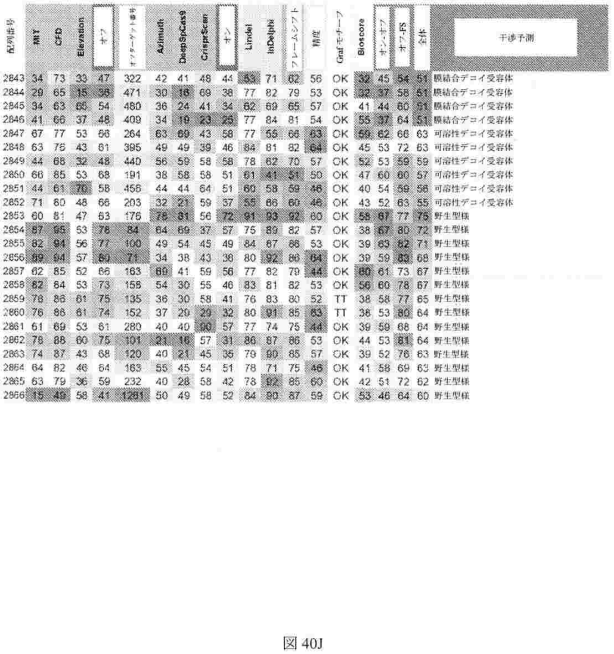


図 40J

【図４１Ａ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2867	1214095	1	32	3.8	+	1214078	1214097	GCAGAGCCGCACACGGCCCG	80	CGG
2868	1214090	1	37	4.4	-	1214087	1214106	GCUGGGCCGCGGGCCGUGUG	85	CGG
2869	1214088	1	39	4.7	+	1214071	1214090	AGGAGGAGCAGAGCCGCACA	65	CGG
2870	1214048	1	79	9.5	+	1214031	1214050	GACACAGUGGAGCCCGUCGA	65	CGG
2871	1214035	1	92	11	+	1214018	1214037	GGUAGGUGUCCCCGACACAG	65	TGG
2872	1214033	1	94	11.3	-	1214030	1214049	GACGGGGCUCCACUGUGUCG	70	GGG
2873	1213749	2	181	21.7	-	1213746	1213765	CUGCAGCCGCUCCCAGAACA	65	CGG
2874	1213733	2	197	23.6	-	1213730	1213749	AACACGGUGUGCCGUCCGUG	65	CGG
2875	1213733	2	197	23.6	+	1213716	1213735	AGAAGCCCGGCCCCGCACGGA	75	CGG
2876	1213732	2	198	23.7	-	1213729	1213748	ACACGGUGUGCCGUCCGUGC	70	GGG
2877	1213729	2	201	24.1	+	1213712	1213731	UUGUAGAAGCCCGGCCCGCA	65	CGG
2878	1213678	2	252	30.2	+	1213661	1213680	CUGAGGUUACACCACGUGCA	55	GGG
2879	1213066	3	295	35.4	-	1213063	1213082	UGAGCGGAAGCAGCUGUGCA	60	CGG
2880	1213054	3	307	36.8	+	1213037	1213056	GCGGCAGACUGUGUCCUGUG	65	TGG
2881	1213013	3	348	41.7	+	1212996	1213015	CCAGCCUUGUAGCUGUCCAG	60	GGG
2882	1213012	3	349	41.8	+	1212995	1213014	UCCAGGCUUGUAGCUGUCCA	55	GGG
2883	1213002	3	359	43	-	1212999	1213018	CCCCUGGACAGUCAACAGCC	65	TGG
2884	1214050	1	77	9.2	-	1214047	1214066	CUGGGGCUGAGCACCGUGAC	70	GGG
2885	1213727	2	203	24.3	-	1213724	1213743	GUGUGCCGUCCGUGCGGGCC	80	GGG
2886	1213678	2	252	30.2	-	1213675	1213694	AGCCGUGCAAGCCCUGCACG	70	TGG
2887	1214051	1	76	9.1	-	1214048	1214067	CCUGGGGCUGAGCACCGUGA	70	GGG
2888	1213032	3	329	39.4	-	1213029	1213048	ACAGUCUGCCGCUGCCGGGC	75	GGG
2889	1213720	2	210	25.2	+	1213703	1213722	ACCACGUCGUUGUAGAAGCC	55	CGG
2890	1214013	1	114	13.7	+	1213996	1214015	UGGCAGCACCGGUCGUUGCU	65	GGG
2891	1213057	3	304	36.5	-	1213054	1213073	GCAGCUGUGCACGGCCACAC	70	AGG
2892	1214049	1	78	9.4	-	1214046	1214065	UGGGGCUGAGCACCGUGACG	70	GGG
2893	1214010	1	117	14	-	1214007	1214026	ACACCUACCCCAGCAACGAC	60	CGG
2894	1213033	3	328	39.3	-	1213030	1213049	CACAGUCUGCCGCUGCCGGG	75	CGG
2895	1213749	2	181	21.7	+	1213732	1213751	CGGACGGCACACCGUGUUCU	65	GGG
2896	1213728	2	202	24.2	-	1213725	1213744	GGUGUGCCGUCCGUGCCGGC	80	CGG
2897	1213687	2	243	29.1	+	1213670	1213689	CACCACGUGCAGGGCUUGCA	65	CGG
2898	1213692	2	238	28.5	+	1213675	1213694	CGUGCAGGGCUUGCACGGCU	70	TGG
2899	1213992	1	135	16.2	-	1213989	1214008	ACCGGUGCUGCCACGAGUGC	70	AGG
2900	1214018	1	109	13.1	+	1214001	1214020	GCACCGGUCGUUGCUGGGGU	70	AGG
2901	1213036	3	325	39	-	1213033	1213052	GGACACAGUCGUCCGCUGCC	70	GGG
2902	1213748	2	182	21.8	+	1213731	1213750	ACGGACGGCACACCGUGUUC	65	TGG
2903	1213029	3	332	39.8	+	1213012	1213031	CCAGGGGCUGGGUGCCCGCC	85	CGG
2904	1213677	2	253	30.3	+	1213660	1213679	ACUGAGGUUACACCACGUGC	55	AGG
2905	1213011	3	350	42	+	1212994	1213013	CUCCAGGCUUGUAGCUGUCC	60	AGG
2906	1214014	1	113	13.5	+	1213997	1214016	GGCAGCACCGGUCGUUGCUG	70	GGG
2907	1213035	3	326	39.1	+	1213018	1213037	GCUGGGUGCCCGCCCGGCAG	85	CGG
2908	1213017	3	344	41.2	+	1213000	1213019	GCUUGUAGCUGUCCAGGGGC	65	TGG
2909	1213754	2	176	21.1	+	1213737	1213756	GGCACACCGUGUUCUGGGAG	65	CGG
2910	1214012	1	115	13.8	+	1213995	1214014	GUGGCAGCACCGGUCGUUGC	70	TGG
2911	1214074	1	53	6.4	-	1214071	1214090	UGUGCGGCUCUGCUCCUCCU	65	GGG
2912	1213710	2	220	26.4	-	1213707	1213726	GCCGGGCUUCUACAACGACG	65	TGG
2913	1213018	3	343	41.1	+	1213001	1213020	CUUGUAGCUGUCCAGGGGCU	60	GGG
2914	1214062	1	65	7.8	+	1214045	1214064	CCGUCACGGUGCUCAGCCCC	75	AGG
2915	1212996	3	365	43.8	-	1212993	1213012	GACAGCUACAAGCCUGGAGU	55	TGG
2916	1214100	1	27	3.2	-	1214097	1214116	GGGCUCGGCGGCUGGGCCGC	90	GGG

【図４１Ｂ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2917	1214002	1	125	15	+	1213985	1214004	GCCUGCACUCGUGGCAGCAC	70	CGG
2918	1213018	3	343	41.1	-	1213015	1213034	CCGGGCGGGCACCCAGCCCC	90	TGG
2919	1214101	1	26	3.1	-	1214098	1214117	GGGGCUCGGCGGCUGGGCCG	90	CGG
2920	1213037	3	324	38.8	-	1213034	1213053	AGGACACAGUCUGCCGCUGC	65	CGG
2921	1214075	1	52	6.2	-	1214072	1214091	GUGUGCGGCUCUGCUCCUCC	70	TGG
2922	1213763	2	167	20	+	1213746	1213765	UGUUCUGGGAGCGGCUGCAG	65	CGG
2923	1214071	1	56	6.7	+	1214054	1214073	UGCUCAGCCCCAGGCCCAGG	75	AGG
2924	1214067	1	60	7.2	-	1214064	1214083	CUCUGCUCCUCCUGGGCCUG	70	GGG
2925	1214069	1	58	7	-	1214066	1214085	GGCUCUGCUCCUCCUGGGCC	75	TGG
2926	1212685	4	389	46.6	+	1212668	1212687	CUGGGGAGAAGUGCCCUGGA	65	GGG
2927	1212668	4	406	48.7	+	1212651	1212670	GCAGGCCUGGUUGUCGCCUG	70	GGG
2928	1212109	5	466	55.9	+	1212092	1212111	GCUAUUGCUGGCCGGCUGCA	65	GGG
2929	1212101	5	474	56.8	+	1212084	1212103	GCGUCCGAGCUAUUGCUGGC	65	CGG
2930	1212079	5	496	59.5	-	1212076	1212095	UAGCUCGGACGCAAUCUGUG	55	AGG
2931	1212094	5	481	57.7	-	1212091	1212110	GCAGCCGGCCAGCAAUAGCU	65	CGG
2932	1212662	4	412	49.4	-	1212659	1212678	CUUCUCCCCAGGCGACAACC	65	AGG
2933	1212127	5	448	53.7	+	1212110	1212129	GAGGGUGUGCUCUCCCAGCCA	65	AGG
2934	1212684	4	390	46.8	+	1212667	1212686	CCUGGGGAGAAGUGCCCUGG	70	AGG
2935	1212667	4	407	48.8	+	1212650	1212669	UGCAGGCCUGGUUGUCGCCU	65	GGG
2936	1212666	4	408	48.9	+	1212649	1212668	UUGCAGGCCUGGUUGUCGCC	65	TGG
2937	1212097	5	478	57.3	+	1212080	1212099	GAUUGCGUCCGAGCUAUUGC	55	TGG
2938	1212681	4	393	47.1	+	1212664	1212683	UCGCCUGGGGAGAAGUGCCC	70	TGG
2939	1212690	4	384	46	+	1212673	1212692	GAGAAGUGCCCUGGAGGGCA	65	GGG
2940	1212687	4	387	46.4	-	1212684	1212703	ACUGUGCCCCCUGCCCUCCA	70	GGG
2941	1212673	4	401	48.1	-	1212670	1212689	CCUCCAGGGCACUUCUCCCC	70	AGG
2942	1212109	5	466	55.9	-	1212106	1212125	UGGGAAGCACACCCUGCAGC	65	CGG
2943	1212692	4	382	45.8	+	1212675	1212694	GAAGUGCCCUGGAGGGCAGG	70	GGG
2944	1212108	5	467	56	+	1212091	1212110	AGCUAUUGCUGGCCGGCUGC	65	AGG
2945	1212655	4	419	50.2	+	1212638	1212657	UGGUCCAGGGCUUGCAGGCC	70	TGG
2946	1212691	4	383	45.9	+	1212674	1212693	AGAAGUGCCCUGGAGGGCAG	65	GGG
2947	1212650	4	424	50.8	+	1212633	1212652	UCACUUGGUCCAGGGCUUGC	60	AGG
2948	1212699	4	385	46.2	+	1212672	1212691	GGAGAAGUGCCCUGGAGGGC	70	AGG
2949	1212648	4	426	51.1	-	1212645	1212664	ACAACCAGGCCUGCAAGCCC	65	TGG
2950	1212688	4	386	46.3	-	1212685	1212704	GACUGUGCCCCCUGCCCUCC	75	AGG
2951	1211754	6	712	85.4	+	1211737	1211756	GUCCCUCCGGAGCAGGUACA	65	GGG
2952	1211601	7	787	94.4	+	1211584	1211603	GGCCUGCUCCUCUUGGAUGG	65	GGG
2953	1211598	7	790	94.7	-	1211595	1211614	UUUCCGGACCCCCAUCCAAG	60	AGG
2954	1211720	6	746	89.4	+	1211703	1211722	CAGGGGGCUUGUGGGCAUCG	70	GGG
2955	1211721	6	745	89.3	+	1211704	1211723	AGGGGGCUUGUGGGCAUCGG	70	GGG
2956	1211599	7	789	94.6	+	1211582	1211601	UCGGCCUGCUCCUCUUGGAU	60	GGG
2957	1211722	6	744	89.2	+	1211705	1211724	GGGGGCUUGUGGGCAUCGGG	75	GGG
2958	1211598	7	790	94.7	+	1211581	1211600	GUCGGCCUGCUCCUCUUGGA	65	TGG
2959	1211600	7	788	94.5	+	1211583	1211602	CGGCCUGCUCCUCUUGGAUG	65	GGG
2960	1211746	6	720	86.3	-	1211743	1211762	UGGCCCUGUACCUGCUCCGG	70	AGG
2961	1211745	6	721	86.5	-	1211742	1211761	GGCCCUGUACCUGCUCCGGA	70	GGG
2962	1211718	6	748	89.7	+	1211701	1211720	ACCAGGGGGCUUGUGGGCAU	65	CGG
2963	1211741	6	725	86.9	+	1211724	1211743	GGGGCAGCCUCUGGUCCCUC	75	CGG
2964	1211606	7	782	93.8	+	1211589	1211608	GCUCCUCUUGGAUGGGGUUC	65	CGG
2965	1211719	6	747	89.6	+	1211702	1211721	CCAGGGGGCUUGUGGGCAUC	70	GGG
2966	1211708	6	758	90.9	-	1211705	1211724	CCCGAUGCCCACAAGCCCCC	75	TGG

図 41B

【図４１Ｃ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
2967	1211594	7	794	95.2	+	1211577	1211596	GGGCGUCGGCCUGCUCCUCU	75	TGG
2968	1211749	6	717	86	-	1211746	1211765	UGCUGGCCCUGUACCUGCUC	65	CGG
2969	1211732	6	734	88	+	1211715	1211734	GGGCAUCGGGGGGCAGCCUC	80	TGG
2970	1211592	7	796	95.4	-	1211589	1211608	GACCCCCAUCCAAGAGGAGC	65	AGG
2971	1211773	6	693	83.1	+	1211756	1211775	AGGGCCAGCAGGAUGGGCAG	70	AGG
2972	1211737	6	729	87.4	-	1211734	1211753	ACCUGCUCCGGAGGGACCAG	70	AGG
2973	1211747	6	719	86.2	+	1211730	1211749	GCCUCUGGUCCCUCCGGAGC	75	AGG
2974	1211772	6	694	83.2	+	1211755	1211774	CAGGGCCAGCAGGAUGGCCA	70	GGG
2975	1211766	6	700	83.9	+	1211749	1211768	CAGGUACAGGGCCAGCAGGA	65	TGG
2976	1211762	6	704	84.4	+	1211745	1211764	GGAGCAGGUACAGGGCCAGC	70	AGG
2977	1211753	6	713	85.5	+	1211736	1211755	GGUCCCUCCGGAGCAGGUAC	70	AGG
2978	1211771	6	695	83.3	+	1211754	1211773	ACAGGGCCAGCAGGAUGGCC	70	AGG
2979	1211766	6	700	83.9	-	1211763	1211782	GGGCCCCCUGGCCAUCCUGC	80	TGG
2980	1211778	6	688	82.5	-	1211775	1211794	GCUGGGCUGCUGGGCCCCC	85	TGG
2981	1211786	6	680	81.5	-	1211783	1211802	GGCCUGGUGCUGGGCUGCU	75	GGG
2982	1211962	5	613	73.5	+	1211945	1211964	GGGGACCUCCACGGGCCGGG	85	TGG
2983	1211946	5	629	75.4	-	1211943	1211962	CGGCCCGUGGAGGUCCCCGG	85	GGG
2984	1211825	6	641	76.9	+	1211808	1211827	CCAGGAUGGCGGCAACCGCA	70	CGG
2985	1211947	5	628	75.3	-	1211944	1211963	CCGGCCGUGGAGGUCCCCGG	85	GGG
2986	1211956	5	619	74.2	-	1211953	1211972	ACCCUCCACCCGGCCCGUGG	80	AGG
2987	1211977	5	598	71.7	+	1211960	1211979	CCGGGUGGAGGGUCCCUGUG	75	AGG
2988	1212027	5	548	65.7	+	1212010	1212029	CAGUGAUGGGCCUGGCCGGG	75	GGG
2989	1211999	5	576	69.1	+	1211982	1212001	GUUCUGGGCCAGGCUUCAGU	60	GGG
2990	1212026	5	549	65.8	+	1212009	1212028	ACAGUGAUGGGCCUGGCCGG	70	GGG
2991	1212052	5	523	62.7	+	1212035	1212054	CUGGGUCUCCUGGGGCUGCG	75	TGG
2992	1211959	5	616	73.9	-	1211958	1211975	GGGACCCUCCACCCGGCCCG	85	TGG
2993	1212074	5	501	60.1	-	1212071	1212090	CGGACGCAAUCUGUGAGGAC	60	AGG
2994	1212073	5	502	60.2	-	1212070	1212089	GGACGCAAUCUGUGAGGACA	55	GGG
2995	1211980	5	595	71.3	-	1211977	1211996	AGCCUGGCCCAGAACCUCAC	65	AGG
2996	1211979	5	596	71.5	-	1211976	1211995	GCCUGGCCCAGAACCUCACA	65	GGG
2997	1212014	5	561	67.3	+	1211997	1212016	UCAGUGGGCUGGACAGUGAU	55	GGG
2998	1211959	5	616	73.9	+	1211942	1211961	CCCGGGGACCUCCACGGCCC	85	GGG
2999	1212023	5	552	66.2	+	1212006	1212025	UGGACAGUGAUGGGCCUGGC	65	CGG
3000	1211814	6	652	78.2	-	1211811	1211830	CCGUGCGGUUGCCGCCAUCC	75	TGG
3001	1211966	5	609	73	+	1211949	1211968	ACCUCCACGGGCCGGGUGGA	75	GGG
3002	1211958	5	617	74	+	1211941	1211960	CCCCGGGGACCUCCACGGGC	85	CGG
3003	1211949	5	626	75.1	-	1211946	1211965	ACCCGGCCCGUGGAGGUCCC	80	CGG
3004	1212039	5	536	64.3	-	1212036	1212055	AGCGACGCCCAGGAGACCCA	70	GGG
3005	1211984	5	591	70.9	+	1211967	1211986	GAGGGUCCCUGUGAGGUUCU	60	GGG
3006	1211814	6	652	78.2	+	1211797	1211816	CAGGCCCAGGCCCAGGAUGG	75	CGG
3007	1212013	5	562	67.4	+	1211996	1212015	UUCAGUGGGCUGGACAGUGA	55	TGG
3008	1211998	5	577	69.2	+	1211981	1212000	GGUUCUGGGCCAGGCUUCAG	65	TGG
3009	1211996	5	579	69.4	-	1211993	1212012	CUGUCCAGCCCACUGAAGCC	65	TGG
3010	1211948	5	627	75.2	-	1211945	1211964	CCCGGCCCGUGGAGGUCCCC	85	GGG
3011	1212025	5	550	65.9	+	1212008	1212027	GACAGUGAUGGGCCUGGCCG	70	GGG
3012	1212059	5	516	61.9	+	1212042	1212061	UCCUGGGGCUGCGUGGCUGG	75	GGG
3013	1212024	5	551	66.1	+	1212007	1212026	GGACAGUGAUGGGCCUGGCC	70	GGG
3014	1212059	5	517	62	+	1212041	1212060	CUCCUGGGGCUGCGUGGCUG	75	GGG
3015	1211965	5	610	73.1	+	1211948	1211967	GACCUCCACGGGCCGGGUGG	80	AGG
3016	1212019	5	556	66.7	+	1212002	1212021	GGGCUGGACAGUGAUGGGCC	70	TGG

図 41C

【図４１Ｄ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
3017	1212057	5	518	62.1	+	1212040	1212059	UCUCCUGGGGCUGCGUGGCU	70	GGG
3018	1212026	5	549	65.8	-	1212023	1212042	AGACCCAGGGCCCCCCGGCC	85	AGG
3019	1211983	5	592	71	+	1211966	1211985	GGAGGGUCCCUGUGAGGUUC	65	TGG
3020	1212044	5	531	63.7	+	1212027	1212046	GGGGGGCCCUGGGGUCUCCUG	80	GGG
3021	1212056	5	519	62.2	+	1212039	1212058	GUCUCCUGGGGCUGCGUGGC	75	TGG
3022	1212034	5	541	64.9	+	1212017	1212036	GGGCCUGGCCGGGGGGCCCU	90	GGG
3023	1212031	5	544	65.2	-	1212028	1212047	CCAGGAGACCCAGGGCCCCC	80	CGG
3024	1212003	5	572	68.6	+	1211986	1212005	UGGGCCAGGCUUCAGUGGGC	70	TGG
3025	1212040	5	535	64.1	-	1212037	1212056	CACGCAGCCCCAGGAGACCC	75	AGG
3026	1211989	5	586	70.3	+	1211972	1211991	UCCCUGUGAGGUUCUGGGCC	65	AGG
3027	1211813	6	653	78.3	-	1211810	1211829	CGUGCGGUUGCCGCCAUCCU	70	GGG
3028	1212043	5	532	63.8	+	1212026	1212045	CGGGGGGCCCUGGGUCUCCU	80	GGG
3029	1212049	5	526	63.1	-	1212046	1212065	CCCCCCAGCCACGCAGCCCC	85	AGG
3030	1212033	5	542	65	+	1212016	1212035	UGGGCCUGGCCGGGGGGCCC	90	TGG
3031	1211807	6	659	79	-	1211804	1211823	GUUGCCGCCAUCCUGGGCCU	70	GGG
3032	1211808	6	658	78.9	-	1211805	1211824	GGUUGCCGCCAUCCUGGGCC	75	TGG
3033	1211795	6	671	80.5	-	1211792	1211811	CUGGGCCUGGGCCUGGUGCU	75	GGG
3034	1212042	5	533	63.9	+	1212025	1212044	CCGGGGGGCCCUGGGUCUCC	85	TGG
3035	1211802	6	664	79.6	-	1211799	1211818	CGCCAUCCUGGGCCUGGGGC	80	TGG
3036	1211568	7	820	98.3	+	1211551	1211570	AGGUCAGAUCUUGGCCAGGG	60	TGG
3037	1211559	7	829	99.4	+	1211542	1211561	GGUGGGCCCAGGUCAGAUCU	65	TGG
3038	1211565	7	823	98.7	+	1211548	1211567	CCCAGGUCAGAUCUUGGCCA	60	GGG
3039	1211564	7	824	98.8	+	1211547	1211566	GCCCAGGUCAGAUCUUGGCC	65	AGG
3040	1211571	7	817	98	-	1211568	1211587	GGCCGACGCCCACUCCACCC	80	TGG
3041	1211580	7	808	96.9	+	1211563	1211582	GGCCAGGGUGGAGUGGGCGU	75	CGG

図 41D

【図４１Ｅ】

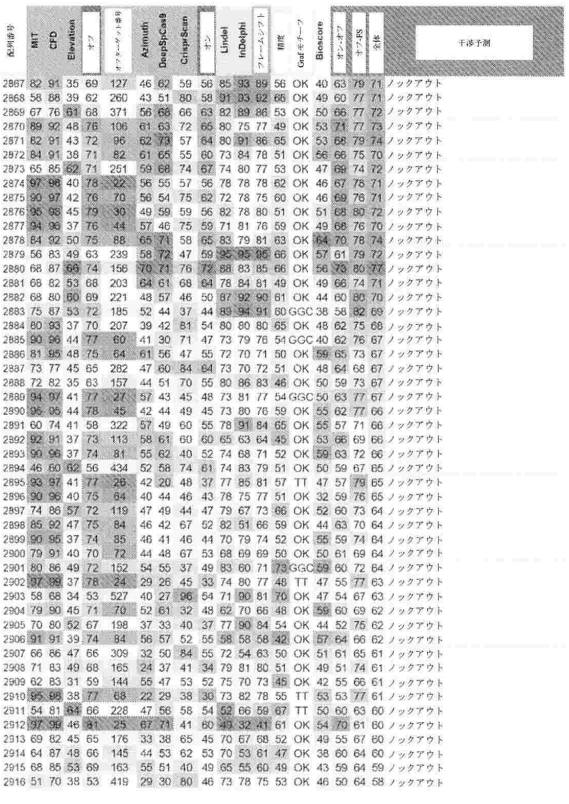


図 41E

【図４１Ｆ】

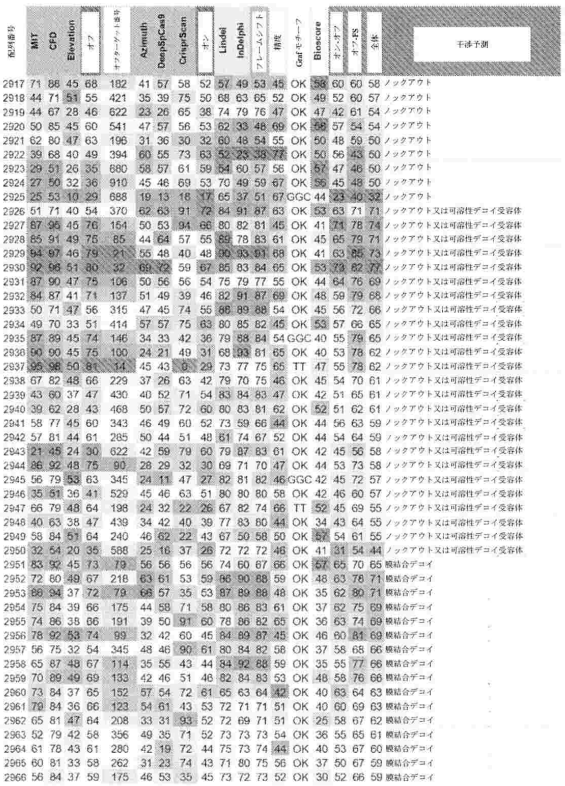


図 41F

【図４１Ｇ】

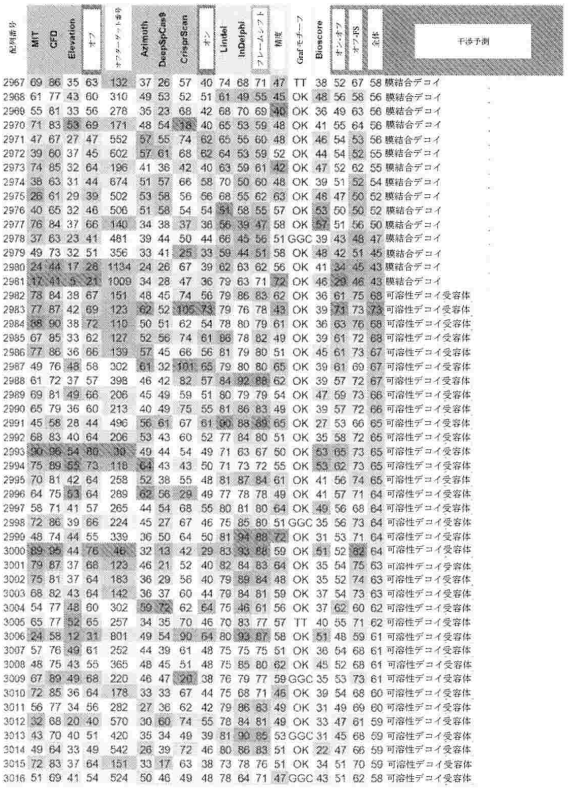


図 41G

【図４１Ｈ】

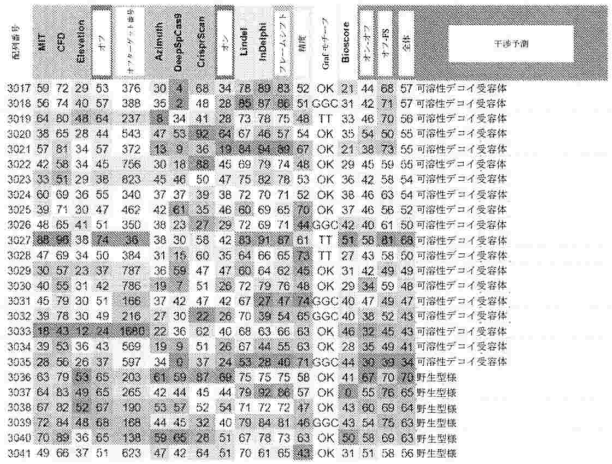


図 41H

【図４２Ａ】

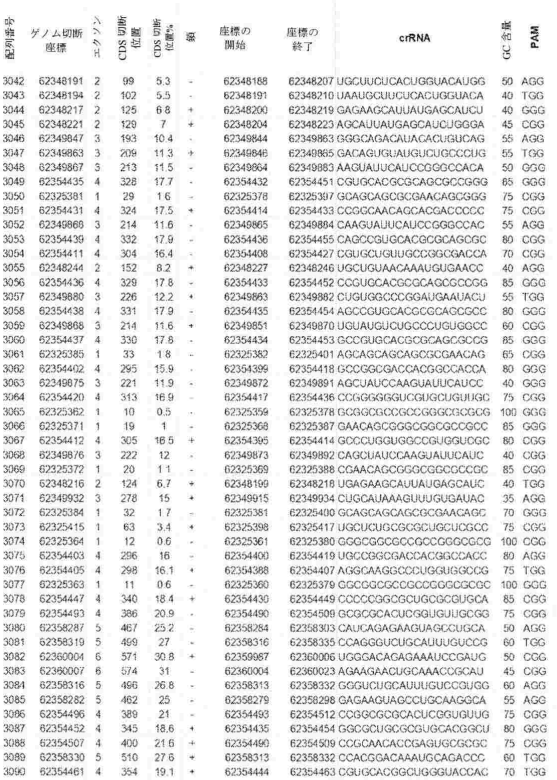


図 42A

【図４２Ｂ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
3092	62354504	4	397	21.4	-	62354501	62354520	GCCCAGGCCCGGCCGCGCACU	85	CGG
3093	62354508	4	401	21.7	+	62354491	62354510	CGCAACACCGAGUGCGCGCC	75	GGG
3094	62354451	4	344	18.6	+	62354434	62354453	CGGCGCUGCGCGUGCACGGC	85	TGG
3095	62359964	6	551	29.8	+	62359967	62359986	GGAAAGAGAGUAGAACAUCA	40	TGG
3096	62359965	6	532	28.7	-	62359962	62359981	UUCUACUCUCUUUCCAAGGA	40	AGG
3097	62359985	6	552	29.8	+	62359968	62359987	GAAAGAGAGUAGAACAUCAU	35	GGG
3098	62358284	5	464	25.1	+	62358267	62358286	GUGUGCAAACCUUGCCUUGC	55	AGG
3099	62354514	4	407	22	+	62354497	62354516	ACCGAGUGCGCGCCGGGCCU	80	GGG
3100	62354468	4	361	19.5	+	62354451	62354470	GGCUGGGUACCACUGGAGCC	70	AGG
3101	62354466	4	359	19.4	-	62354463	62354482	ACUCGCAGUCCUGGCUCCAG	65	TGG
3102	62354475	4	368	19.9	-	62354472	62354491	GGCGGCAGCACUCGCAGUCC	75	TGG
3103	62354513	4	406	21.9	+	62354496	62354515	CACCGAGUGCGCGCCGGGCC	85	TGG
3104	62358313	5	483	26.6	+	62358296	62358315	CUCUGAUGCCUUUUCCUCCA	50	CGG
3105	62358310	5	480	26.5	-	62358307	62358326	GCAUUUGUCCGUGGAGGAAA	50	AGG
3106	62354515	4	408	22	-	62354512	62354531	GGGUGCUGGCGCCCAGGCCC	85	CGG
3107	62366728	8	751	40.6	+	62366711	62366730	UUUGUGGCACUGGAUCAAUG	45	AGG
3108	62366735	8	758	41	+	62366718	62366737	CACUGGAUCAAUGAGGCUUG	50	TGG
3109	62366755	8	778	42	+	62366738	62366757	UGGCCGCCUAAGUGGAGAUA	55	AGG
3110	62368710	9	793	42.8	-	62368707	62368726	ACUGACACAACUGUCACCUG	50	AGG
3111	62368731	9	814	44	+	62368714	62368733	CAGUUGUGUCAGUACACACA	45	CGG
3112	62368741	9	824	44.5	+	62368724	62368743	AGUACACACACGGCAAACUU	45	TGG
3113	62368750	9	833	45	+	62368733	62368752	ACGGCAAACUUUGGUCAGCA	50	GGG
3114	62368855	9	938	50.7	+	62368838	62368857	UGUCAGGGCACAUGUGUAGG	55	AGG
3115	62368873	9	956	51.6	+	62368856	62368875	GGAGGUGGUCCCUACGCACA	65	AGG
3116	62368886	9	969	52.4	+	62368869	62368888	ACGCACAAGGCGAAGAUGCC	60	AGG
3117	62368920	9	1003	54.2	+	62368903	62368922	GGUCAGCAAGACCGAGAUAG	55	AGG
3118	62369087	9	1170	63.2	+	62369070	62369089	GUUUAAGCCAGUGCUUCACG	50	GGG
3119	62369141	9	1224	66.1	-	62369138	62369157	GUCCAAUCAGUCCUGCACAG	55	GGG
3120	62369197	9	1280	69.2	+	62369180	62369199	UUGCAAAAAGAGGUGGACAG	45	TGG
3121	62369214	9	1297	70.1	+	62369197	62369216	CAGUGGCCAUUGCCCGCACU	65	GGG
3122	62369296	9	1379	74.5	+	62369279	62369298	GAGGACUGUGAACCCCUCGU	60	GGG
3123	62369297	9	1380	74.6	-	62369294	62369313	CGUUUUGGGGAACCCACGAG	60	GGG
3124	62369298	9	1381	74.6	-	62369295	62369314	ACGUUUUGGGGAACCCACGA	55	GGG
3125	62369299	9	1382	74.7	-	62369296	62369315	CACGUUUUGGGGAACCCACG	60	AGG
3126	62369310	9	1393	75.3	-	62369307	62369326	GGGCAAGGGUCCACGUUUUG	60	GGG
3127	62369311	9	1394	75.3	+	62369294	62369313	CUCGUGGGUUCCCCAAACG	60	TGG
3128	62369330	9	1413	76.3	-	62369327	62369346	CCCAUGCCAUAGGGCGCACUG	65	GGG
3129	62369430	9	1513	81.7	+	62369413	62369432	GAGGCUCCCAAGCUCAGCGA	65	GGG
3130	62384846	10	1663	89.8	+	62384829	62384848	CUACGUCAGCCAGACCUCGC	65	AGG
3131	62384849	10	1666	90	+	62384832	62384851	CGUCAGCCAGACCUCGCAGG	70	AGG
3132	62384850	10	1667	90.1	+	62384833	62384852	GUCAGCCAGACCUCGCAGGA	65	GGG
3133	62384909	10	1726	93.2	-	62384906	62384925	GAAGGAGUCUCGGCGCGCCA	70	GCG
3134	62384924	10	1741	94.1	+	62384907	62384926	GGCGCGCCGAGACUCCUUCG	75	CGG
3135	62384926	10	1743	94.2	+	62384909	62384928	CGCGCCGAGACUCCUUCGCG	75	GGG
3136	62384927	10	1744	94.2	-	62384924	62384943	GCGCGGGCCGUCCCCGCGA	85	AGG
3137	62384955	10	1772	95.7	+	62384938	62384957	CCGGCGUUCCCGGACCCGUG	80	CGG
3138	62384968	10	1785	96.4	+	62384951	62384970	ACCCGUGCGGCGGCCCCGAG	85	GGG
3139	62368828	9	911	49.2	+	62368811	62368830	AUGUGCUACCCAGAUCAAGG	50	TGG
3140	62369104	9	1187	64.1	+	62369087	62369106	ACGGGACACAGACACAGUG	60	GGG
3141	62369103	9	1186	64.1	+	62369086	62369105	CACGGGGACACAGACACAG	65	TGG

図 42B

【図４２Ｃ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
3142	62384889	10	1706	92.2	-	62384886	62384905	GGGUCUCCUCCUGCACCGGG	75	CGG
3143	62368989	9	1072	57.9	-	62368986	62369005	GAGGACAGUAACUGGUCUG	50	TGG
3144	62369340	9	1423	76.9	-	62369337	62369356	AGGGGGAGGCCCAUGCCAU	65	AGG
3145	62369240	9	1323	71.5	-	62369237	62369256	GUGCAGACAUCUGCCCAGUU	55	GGG
3146	62368962	9	1045	56.5	+	62368945	62368964	GCCCACAGAAGAUGAAUACA	45	TGG
3147	62384808	10	1625	87.8	+	62384791	62384810	GGGCAGGUGAUGACUUCAA	50	GGG
3148	62369165	9	1248	67.4	-	62369162	62369181	AAGUAGUUUUCAGAGGACAU	35	GGG
3149	62368899	9	982	53.1	+	62368882	62368901	AGAUGCCAGGAUGCUCUCAU	50	TGG
3150	62368988	9	1071	57.9	-	62368985	62369004	AGGAACAGUAACUGGUCUGU	45	GGG
3151	62384877	10	1694	91.5	+	62384860	62384879	GCGGCGGCUGCGGAGCCCAU	80	GGG
3152	62366747	8	770	41.6	+	62366730	62366749	GAGGCUUGUGGCGCGCUAAG	65	TGG
3153	62384958	10	1775	95.9	+	62384941	62384960	CGCUUCCCGGACCCGUGCGG	80	CGG
3154	62384792	10	1609	86.9	-	62384789	62384808	GAAGUUCAUCACCUGCCCGC	60	TGG
3155	62384786	10	1597	86.3	-	62384777	62384796	CUGCCCGCUGGAGAUGAACG	65	TGG
3156	62369341	9	1424	76.9	+	62369324	62369343	CCCCAGUGCGCCUAUGGCAU	65	GGG
3157	62369331	9	1414	76.4	-	62369328	62369347	GCCCAUGCCAUAGGGCGACU	65	GGG
3158	62368782	9	865	46.7	+	62368765	62368784	AGGUGUCUUACUGCUGACUC	50	TGG
3159	62361758	7	725	39.2	+	62361741	62361760	AAAAAAGGGAAAGCACUCAC	40	AGG
3160	62384916	10	1727	93.3	-	62384907	62384926	CGAAGGAGUCUCGGCGCGCC	75	AGG
3161	62368840	9	923	49.9	+	62368823	62368842	GAUCAAGGUGGUGUCUGUCA	50	GGG
3162	62385015	10	1832	99	+	62384998	62385017	AGGCCGGUCGAGGAGCAAGG	70	CGG
3163	62369143	9	1226	66.2	-	62369140	62369158	GAGUCCAAUCAGUCCUGCAC	55	AGG
3164	62369400	9	1483	80.1	+	62369383	62369402	CAGAGACCAGCCCGAGGAUG	65	GGG
3165	62368852	9	935	50.5	+	62368835	62368854	GUCUGUCAGGGCACAUGUGU	55	AGG
3166	62369142	9	1225	66.2	-	62369139	62369158	AGUCCAAUCAGUCCUGCACA	50	GGG
3167	62368825	9	908	49.1	+	62368808	62368827	GAUAUGUGCUACCCAGAUCA	45	AGG
3168	62384925	10	1742	94.1	+	62384908	62384927	GCGCGCCGAGACUCCUUCGC	75	GGG
3169	62369276	9	1359	73.4	-	62369273	62369292	GGUUCACAGUCCUCAGUCAG	55	AGG
3170	62369357	9	1440	77.8	-	62369354	62369373	CUGCUGGCUUCUUCUUCAGG	55	GGG
3171	62384849	10	1666	90	-	62384846	62384865	CGCCGCCGCGCCUCCUGCGG	90	AGG
3172	62384792	10	1609	86.9	+	62384775	62384794	CACGUUCAUCUCCAGCGGGC	65	AGG
3173	62369295	9	1378	74.4	+	62369278	62369297	GGAGGACUGUGAACCCCUCG	65	TGG
3174	62369239	9	1322	71.4	-	62369236	62369255	UGCAGACAUCUGCCCAGUUG	55	GGG
3175	62369340	9	1423	76.9	+	62369323	62369342	GCCCCAGUGCGCCUAUGGCA	70	CGG
3176	62384858	10	1675	90.5	+	62384841	62384860	GACCUCGCAGGAGGGCGCGG	80	CGG
3177	62369008	9	1091	58.9	-	62369005	62369024	AUUUGCUUCCAGGCUCAGUG	50	AGG
3178	62369429	9	1512	81.7	+	62369412	62369431	GGAGGCUCCCAAGCUCAGCG	70	AGG
3179	62369275	9	1358	73.4	-	62369272	62369291	GUUCACAGUCCUCCCCAGGA	60	GGG
3180	62369376	9	1459	78.8	+	62369359	62369378	AGAAGAAGCCAGCAGGACGG	60	AGG
3181	62369213	9	1296	70	+	62369196	62369215	ACAGUGGCCAUUGCCCGCAC	65	TGG
3182	62368762	9	845	45.7	+	62368745	62368764	GGUCAGCAGGGAGCAUGUGA	60	AGG
3183	62369036	9	1119	60.5	-	62369033	62369052	UCCAGGGGUUCAGAGAAAGG	55	AGG
3184	62369324	9	1407	76	-	62369321	62369340	CCAUAGGCGCACUGGGGCAA	65	GGG
3185	62369083	9	1166	63	-	62369080	62369099	UCUGUGUCCCCGUGAUGCAC	60	TGG
3186	62384807	10	1624	87.7	+	62384790	62384809	CGGGCAGGUGAUGAACUUCA	55	AGG
3187	62369335	9	1418	76.6	+	62369318	62369337	CCCUUGCCCCGAGUGCGCUA	70	TGG
3188	62384861	10	1698	91.7	-	62384878	62384897	UCCUGCACCGGGCGGCCCAU	75	GGG
3189	62368893	9	976	52.7	-	62368890	62368909	GCUGACCAAUGAGAGCAUCC	55	TGG
3190	62368871	9	954	51.5	-	62368868	62368887	GCAUCUUCGCCUUGUGCGUA	55	GGG
3191	62369215	9	1298	70.1	-	62369212	62369231	UGGGGCUGGCUGCCCAGUGC	75	GGG

図 42C

【図４２Ｄ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
3192	62369448	9	1531	82.7	-	62369445	62369464	ACCAGGGGAGCUUCCAGACC	65	CGG
3193	62369311	9	1394	75.3	-	62369308	62369327	GGGGCAAGGGUCCACGUUUU	60	GGG
3194	62368920	9	1003	54.2	-	62368917	62368936	GAAGCUGCUUCCUCUAUCU	45	CGG
3195	62384970	10	1787	96.5	-	62384967	62384986	CCGGCUCCCGCGAAGGAGUCU	85	GGG
3196	62369254	9	1337	72.2	+	62369237	62369256	AACUGGGCAGAUGUCUGCAC	55	AGG
3197	62384999	10	1816	98.1	+	62384982	62385001	GCCGGAGAAGGCCUCGGAGGG	75	CGG
3198	62369141	9	1224	66.1	+	62369124	62369143	ACUGCACUGAGCCCCUGUGC	65	AGG
3199	62369358	9	1441	77.8	-	62369355	62369374	CCUGCUGGCUUCUUCUUCAG	55	GGG
3200	62369325	9	1408	76.1	-	62369322	62369341	GCCAUAGGCGCACUGGGGCA	70	AGG
3201	62384966	10	1783	96.3	+	62384949	62384968	GGACCCGUGCGGCGGCCCCG	90	AGG
3202	62361752	7	689	37.2	+	62361735	62361754	CUGGUGGCUGCCAUCAUCUU	55	TGG
3203	62369274	9	1357	73.3	+	62369257	62369276	AGGCUGCCGGAACCCUCCUG	70	GGG
3204	62361751	7	688	37.2	-	62361748	62361767	AUAGCAAACGCCAAAGAUGA	40	TGG
3205	62369369	9	1452	78.4	+	62369352	62369371	CCCCUGAAGAAGAAGCAGC	60	AGG
3206	62368952	9	1035	55.9	-	62368949	62368968	UCCAUGUAUUCAUCUUCUGU	35	GGG
3207	62384995	10	1812	97.9	+	62384978	62384997	GGGAGCCGGAGAAGGCCUCG	75	AGG
3208	62369312	9	1395	75.4	-	62369309	62369328	UGGGGCAAGGGUCCACGUUU	60	TGG
3209	62384919	10	1736	93.8	-	62384916	62384935	CGUUCCCCGCGAAGGAGUCU	65	CGG
3210	62369279	9	1362	73.6	-	62369276	62369295	AGGGGUUCACAGUCCUCCCC	65	AGG
3211	62384822	10	1639	88.5	+	62384805	62384824	CUUCAAGGGCGACAUCACG	55	TGG
3212	62369209	9	1292	69.8	-	62369206	62369225	UGGCUGCCCAGUGCGGGCAA	70	TGG
3213	62360277	9	1360	73.5	+	62369260	62369279	CUGCCGGAACCCUCCUGGGG	75	AGG
3214	62384844	10	1661	89.7	-	62384841	62384860	CCGCGCCCUCCUGCGAGUCC	80	TGG
3215	62384967	10	1784	96.4	+	62384950	62384969	GACCCGUGCGGCGGCCCCGA	85	GGG
3216	62384944	10	1761	95.1	-	62384941	62384960	CGCACGGGUCCGGGAAGCG	80	CGG
3217	62384931	10	1748	94.4	+	62384914	62384933	CGAGACUCCUUCGCGGGGAA	65	CGG
3218	62369464	9	1547	83.6	-	62369461	62369480	AUGCAGGGGACUGGCCACCA	65	GGG
3219	62369332	9	1415	76.4	-	62369329	62369348	GGCCCAUGCCAUAGGCGCAC	70	TGG
3220	62369049	9	1132	61.2	+	62369032	62369051	UCCUUUCUCCUGAACCCCUGG	55	AGG
3221	62369411	9	1494	80.7	+	62369394	62369413	CCGAGGAUGGGGCUGAUGGG	70	AGG
3222	62384788	10	1605	86.7	+	62384771	62384790	ACUCCACGUUCAUCUCCAGC	55	GGG
3223	62384953	10	1770	95.6	-	62384950	62384969	UCGGGGCCGCCGCACGGGUC	85	CGG
3224	62369398	9	1481	80	+	62369381	62369400	GCCAGAGACCAGCCCGAGGA	70	TGG
3225	62384882	10	1699	91.8	-	62384879	62384898	CUCCUGCACCGGGCGGCCCA	80	TGG
3226	62369187	9	1270	68.6	+	62369170	62369189	UGAAAACUACUUGCAAAAAG	30	AGG
3227	62369273	9	1356	73.3	+	62369256	62369275	CAGGCUGCCGGAACCCUCCU	70	GGG
3228	62369085	9	1168	63.1	+	62369068	62369087	CAGUUUAAGCCAGUGCUUCA	45	CGG
3229	62385005	10	1822	98.4	+	62384988	62385007	GAAGGCCUCGAGGCCGGUGC	75	AGG
3230	62369269	9	1352	73	-	62369266	62369285	AGUCCUCCCCAGGAGGGUUC	65	CGG
3231	62384958	10	1775	95.9	-	62384955	62384974	GCCCCUCGGGGCCGCCGCAC	90	CGG
3232	62369461	9	1544	83.4	+	62369444	62369463	GGGUCUGGAAGCUCCUGCUG	70	TGG
3233	62368980	9	1063	57.4	-	62368977	62368996	UAACUGGUCUGUGGGCUGGG	60	AGG
3234	62384894	10	1711	92.4	+	62384877	62384896	CAUGGGCCGCCCGGUGCAGG	80	AGG
3235	62368765	9	868	46.9	+	62368768	62368787	UGUCUUACUGCUGACUCUGG	50	AGG
3236	62369069	9	1169	63.2	+	62369069	62369088	AGUUUAAGCCAGUGCUUCAC	45	GGG
3237	62369039	9	1122	60.6	-	62369036	62369055	ACCUCCAGGGGUUCAGAGAA	55	AGG
3238	62361765	7	702	37.9	+	62361748	62361767	UCAUCUUUGGCGUUUGCUAU	40	AGG
3239	62368983	9	1066	57.6	-	62368980	62368999	CAGUAACUGGUCUGUGGGCU	55	GGG
3240	62384855	10	1672	90.3	+	62384838	62384857	CCAGACCUCGCAGGAGGGCG	75	CGG
3241	62369394	9	1477	79.8	+	62369377	62369396	GGAGGCCAGAGACCAGCCCG	75	AGG

図 42D

【図４２Ｅ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
3242	62369463	9	1546	83.5	-	62369460	62369479	UGCAGGGGACUGGCCACCAG	70	GGG
3243	62384903	10	1720	92.9	+	62384886	62384905	CCCGGUGCAGGAGGAGACCC	75	TGG
3244	62384787	10	1604	86.7	+	62384770	62384789	AACUCCACGUUCAUCUCCAG	50	CGG
3245	62369446	9	1529	82.6	+	62369429	62369448	GCGAGGGCAGGUGCCGGGUC	80	TGG
3246	62369272	9	1355	73.2	+	62369255	62369274	ACAGGCUGCCGGAACCCUCC	70	TGG
3247	62369425	9	1508	81.5	-	62369422	62369441	CACCUGCCCCUCGCUGAGCUU	65	GGG
3248	62384989	10	1806	97.6	-	62384986	62385005	ACCGGCCUCGAGGCCUUCUC	70	CGG
3249	62369238	9	1321	71.4	+	62369221	62369240	AGCCAGCCCCAGCCCCAACU	70	GGG
3250	62384945	10	1762	95.2	+	62384928	62384947	GGGGAACGGGCCCGCGCUCC	80	CGG
3251	62369388	9	1471	79.5	-	62369385	62369404	CCCAUCCUCGGGCUGGUCUC	70	TGG
3252	62369241	9	1324	71.5	-	62369238	62369257	UGUGCAGACAUCUGCCCAGU	55	TGG
3253	62368872	9	955	51.6	-	62368869	62368888	GGCAUCUUCGCCUUGUGCGU	60	AGG
3254	62361773	7	710	38.4	+	62361756	62361775	GGCUGUUGCUAUAGGAAAAA	40	AGG
3255	62361739	7	676	36.5	-	62361736	62361755	AAAGAUGAUGGCAGCCACCA	50	GGG
3256	62368825	9	908	49.1	-	62368822	62368841	GACAGACACCACCUUGAUCU	50	GGG
3257	62368984	9	1067	57.6	-	62368981	62369000	ACAGUAACUGGUCUGUGGGC	55	TGG
3258	62368953	9	1036	56	-	62368950	62368969	GUCCAUGUAUUCAUCUUCUG	40	TGG
3259	62368996	9	1079	58.3	-	62368993	62369012	GCUCAGUGAGGAACAGUAAC	50	TGG
3260	62368749	9	832	44.9	+	62368732	62368751	CACGGCAAACUUUGGUCAGC	55	AGG
3261	62369150	9	1233	66.6	+	62369133	62369152	AGCCCCUGUGCAGGACUGAU	60	TGG
3262	62369408	9	1491	80.6	+	62369391	62369410	AGCCCGAGGAUGGGGCUGAU	65	GGG
3263	62369046	9	1129	61	+	62369029	62369048	ACCUCCUUUCUCUGAACCCC	55	TGG
3264	62369426	9	1509	81.5	-	62369423	62369442	GCACCUGCCUCUGCUGAGCU	70	TGG
3265	62368967	9	1050	56.7	+	62368950	62368969	CAGAAGAUGAAUACAUGGAC	40	AGG
3266	62385007	10	1824	98.5	-	62385004	62385023	GCCCCGCCUGUGCUCCUGCAC	75	CGG
3267	62384891	10	1708	92.3	+	62384874	62384893	GCCCAUGGGCCGCCCGGUGC	85	AGG
3268	62384943	10	1760	95.1	-	62384940	62384959	CGCACGGUCCGGGAAGCGC	80	CGG
3269	62369399	9	1482	80.1	+	62369382	62369401	CCAGAGACCAGCCCGAGGAU	65	GGG
3270	62369018	9	1101	59.5	-	62369015	62369034	GGAGGUGUGGAUUUGCUUCC	55	AGG
3271	62369172	9	1255	67.8	-	62369169	62369188	UUUUUGCAAGUAGUUUUCAG	30	AGG
3272	62369166	9	1249	67.5	-	62369163	62369182	CAAGUAGUUUUCAGAGGACA	40	TGG
3273	62384885	10	1702	92	+	62384868	62384887	UGCGGAGCCCAUGGGCCGCC	80	CGG
3274	62369051	9	1134	61.3	-	62369048	62369067	UCAUUCUCCCCCACCUCCAG	60	AGG
3275	62369216	9	1299	70.2	-	62369213	62369232	CUGGGGCUGGCUGCCCAGUG	75	CGG
3276	62369190	9	1273	68.8	+	62369173	62369192	AAACUACUUGCAAAAAGAGG	35	TGG
3277	62369441	9	1524	82.3	+	62369424	62369443	GCUCAGCGAGGGCAGGUGCC	75	GGG
3278	62384852	10	1709	92.3	-	62384869	62384908	CCAGGGUCUCCUCCUGCACC	70	CGG
3279	62361740	7	677	36.6	-	62361737	62361756	CAAAGAUGAUGGCAGCCACC	55	AGG
3280	62384974	10	1791	96.8	+	62384957	62384976	GCGGCGGCCCCGAGGGGCUG	90	CGG
3281	62384972	10	1789	96.7	-	62384969	62384988	CUCCGGCUCCCGCAGCCCCU	80	CGG
3282	62384952	10	1769	95.6	-	62384949	62384968	CGGGGCCGCCGCACGGGUCC	90	CGG
3283	62368839	9	922	49.8	+	62368822	62368841	AGAUCAAGGUGGUGUCUGUC	50	AGG
3284	62369234	9	1317	71.2	-	62369231	62369250	ACAUCUGCCCAGUUGGGGCU	60	GGG
3285	62361736	7	673	36.4	+	62361719	62361738	CUUCGGCGUCUGUGGCCCUGG	70	TGG
3286	62369469	9	1548	83.6	-	62369462	62369481	GAUGCAGGGGACUGGCCACC	70	AGG
3287	62384959	10	1776	95.9	-	62384955	62384975	AGCCCCUCGGGGCCGCCGCA	85	CGG
3288	62369011	9	1094	59.1	+	62368994	62369013	UUACUGUUCCUCACUGAGCC	50	TGG
3289	62384971	10	1788	96.6	-	62384968	62384987	UCCGGCUCCCGCAGCCCCUC	80	GGG
3290	62369261	9	1344	72.6	+	62369244	62369263	CAGAUGUCUGCCGACAGGCUGC	60	CGG
3291	62369434	9	1517	82	+	62369417	62369436	CUCCCAAGCUCAGCGAGGGC	70	AGG

図 42E

【図４２Ｆ】

配列番号	ゲノム切断座標	エクソン	CDS 切断位置	CDS 切断位置%	鎖	座標の開始	座標の終了	crRNA	GC 含量	PAM
3292	62368808	9	891	48.1	-	62368805	62368824	UCUGGGUAGCACAUAUCUUC	45	TGG
3293	62369031	9	1114	60.2	-	62369028	62369047	GGGUUCAGAGAAAGGAGGUG	55	TGG
3294	62368858	9	941	50.8	+	62368841	62368860	CAGGGCACAUGUGUAGGAGG	60	TGG
3295	62369353	9	1436	77.6	-	62369350	62369369	UGGCUUCUUCUUCAGGGGGA	55	AGG
3296	62369458	9	1541	83.3	+	62369441	62369460	GCCGGGUCUGGAAGCUCCCC	75	TGG
3297	62384861	10	1678	90.7	+	62384844	62384863	CUCGCAGGAGGGCGCGGCGG	85	CGG
3298	62369479	9	1562	84.4	+	62369462	62369481	GGUGGCCAGUCCCCUGCAUC	70	TGG
3299	62369395	9	1478	79.8	-	62369392	62369411	CAUCAGCCCCAUCCUCGGGC	70	TGG
3300	62369053	9	1136	61.4	+	62369036	62369055	UUCUCUGAACCCCUGGAGGU	55	GGG
3301	62369233	9	1316	71.1	-	62369230	62369249	CAUCUGCCCAGUUGGGGCUG	65	GGG
3302	62384893	10	1710	92.4	-	62384890	62384909	GCCAGGGUCUCCUCCUGCAC	70	CGG
3303	62369235	9	1318	71.2	-	62369232	62369251	GACAUCUGCCCAGUUGGGGC	65	TGG
3304	62384975	10	1792	96.8	+	62384958	62384977	CGGCGGCCCCGAGGGGCUGC	90	GGG
3305	62384876	10	1693	91.5	+	62384859	62384878	GGCGGCGGCUGCGGAGCCCA	85	TGG
3306	62369409	9	1483	80.1	-	62369397	62369416	CCUCCCAUCAGCCCCAUCCU	65	CGG
3307	62369440	9	1523	82.3	+	62369423	62369442	AGCUCAGCGAGGGCAGGUGC	70	CGG
3308	62369052	9	1135	61.3	-	62369049	62369068	GUCAUCUCCCCCCACCUCCA	60	GGG
3309	62361733	7	670	36.2	+	62361716	62361735	UCUCUUCGCGUCUGUGGCCC	65	TGG
3310	62369054	9	1137	61.4	+	62369037	62369056	UCUCCUGAACCCCUGGAGGUG	60	GGG
3311	62369373	9	1456	78.7	-	62369370	62369389	GUCUCUGGCCUCCGUCCUGC	70	TGG
3312	62369359	9	1442	77.9	-	62369356	62369375	UCCUGCUGGCUUCUUCUUCA	50	GGG
3313	62369407	9	1490	80.5	+	62369390	62369409	CAGCCCGAGGAUGGGGCUGA	70	TGG
3314	62368826	9	909	49.1	-	62368823	62368842	UGACAGACACCACCUUGAUC	50	TGG
3315	62368979	9	1062	57.4	-	62368976	62368995	AACUGGUCUGUGGGCUGGGA	60	GGG
3316	62384987	10	1804	97.5	+	62384970	62384989	GGGGCUGCGGGAGCCGGAGA	80	AGG
3317	62369052	9	1135	61.3	+	62369035	62369054	UUUCUCUGAACCCCUGGAGG	55	TGG
3318	62384981	10	1798	97.1	+	62384964	62384983	CCCCGAGGGGCUGCGGGAGC	85	CGG
3319	62369399	9	1482	80.1	-	62369396	62369415	CUCCCAUCAGCCCCAUCCUC	65	GGG
3320	62369053	9	1136	61.4	-	62369050	62369069	UGUCAUUCUCCCCCACCUCC	60	AGG
3321	62369360	9	1443	78	-	62369357	62369376	GUCCUGCUGGCUUCUUCUUC	55	AGG
3322	62369229	9	1312	70.9	-	62369226	62369245	UGCCCAGUUGGGGCUGGGGC	75	TGG
3323	62361687	7	624	33.7	-	62361684	62361703	AAACCGGGCAAGUAAACAUG	45	GGG
3324	62361688	7	625	33.8	-	62361685	62361704	UAAACCGGGCAAGUAAACAU	40	GGG
3325	62361727	7	664	35.9	+	62361710	62361729	UCUGCUUCUCUUCGCGUCUG	55	TGG
3326	62361695	7	632	34.1	+	62361678	62361697	GAACCCCAUGUUUACUUGCC	50	CGG
3327	62360044	6	611	33	+	62360027	62360046	CCAGCUAGAAAACCACCAAA	45	TGG
3328	62361702	7	639	34.5	-	62361699	62361718	AGAAGCAGAAUUAUUAAACC	30	GGG
3329	62361689	7	626	33.8	-	62361686	62361705	UUAAACCGGGCAAGUAAACA	40	TGG
3330	62361703	7	640	34.6	-	62361700	62361719	GAGAAGCAGAAUUAUUAAAC	30	CGG
3331	62360033	6	600	32.4	-	62360030	62360049	CCAUUUGGUGGUUUUCUAGC	45	TGG
3332	62385017	10	1834	99.1	+	62385000	62385019	GCCGGUGCAGGAGCAAGGCG	75	GGG
3333	62385029	10	1846	99.7	-	62385026	62385045	CAUGGGGGGCGCUCAAGCCU	70	TGG
3334	62385016	10	1833	99	+	62384999	62385018	GGCCGGUGCAGGAGCAAGGC	75	GGG
3335	62385023	10	1840	99.4	+	62385006	62385025	GCAGGAGCAAGGCGGGGCCA	75	AGG

図 42F

【図４２Ｇ】

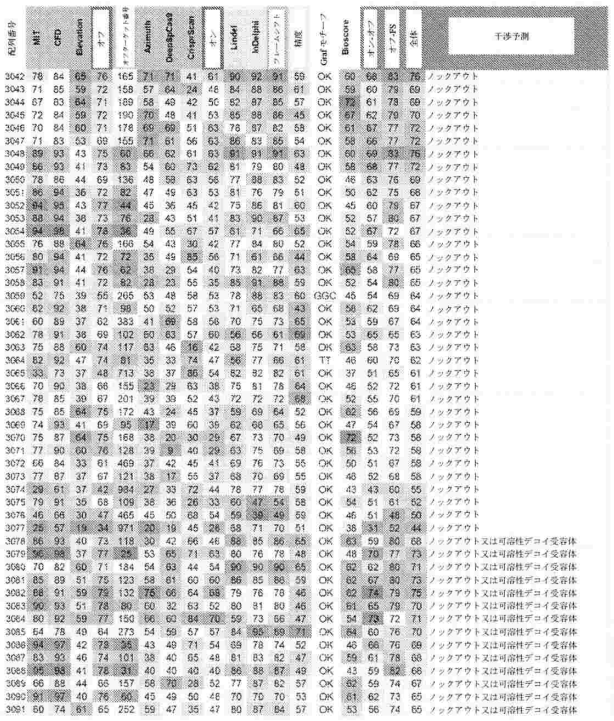


図 42G

【図４２Ｈ】

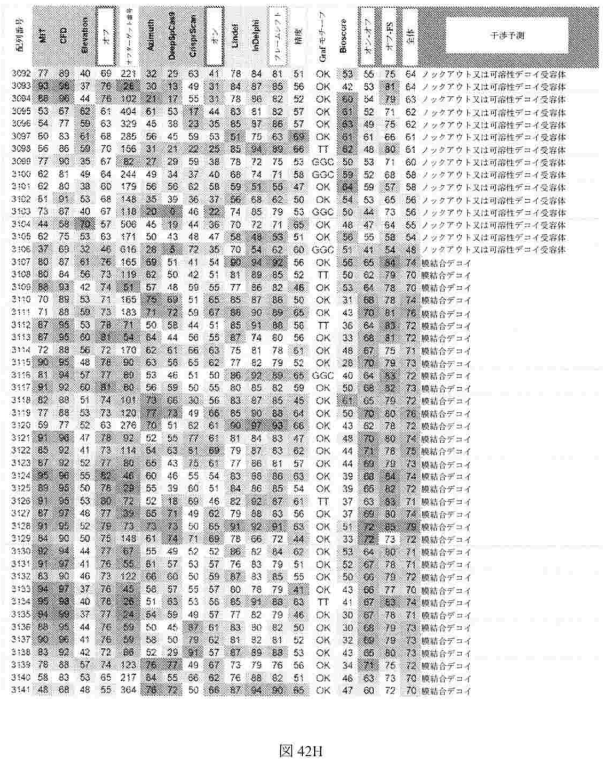


図 42H

【図４２Ｉ】

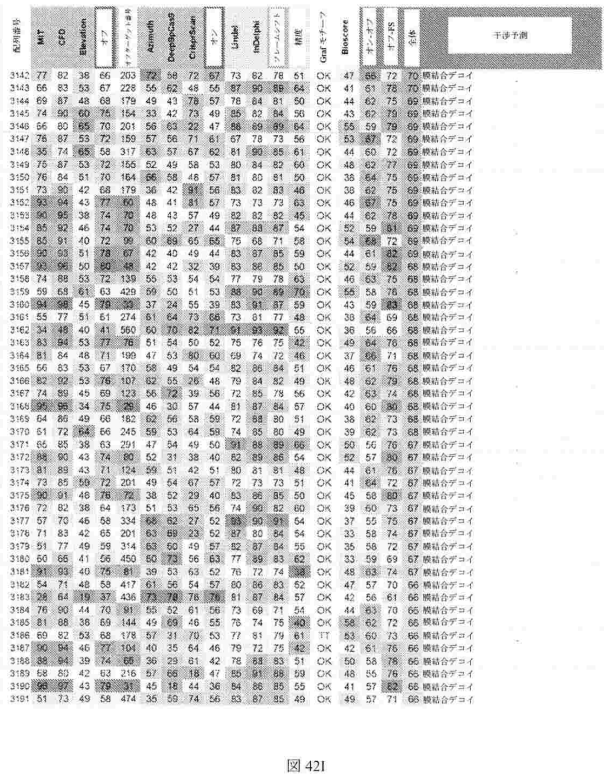


図 42I

【図４２Ｊ】

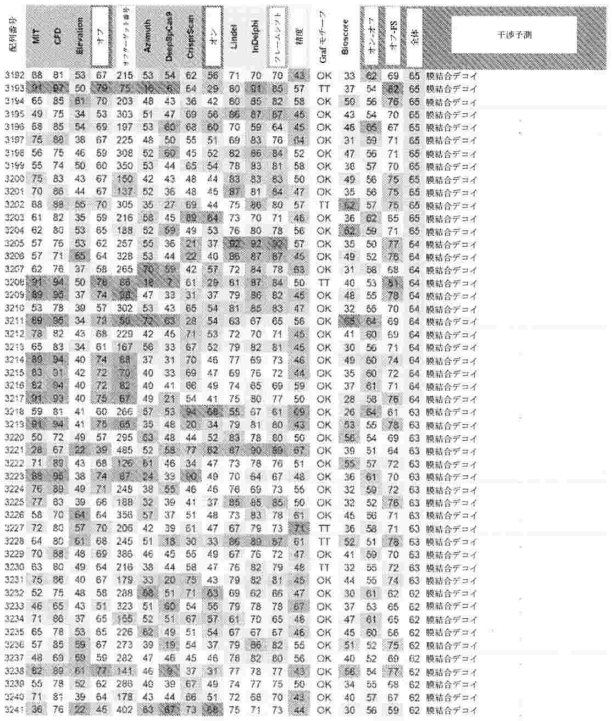


図 42J

【図４２Ｋ】

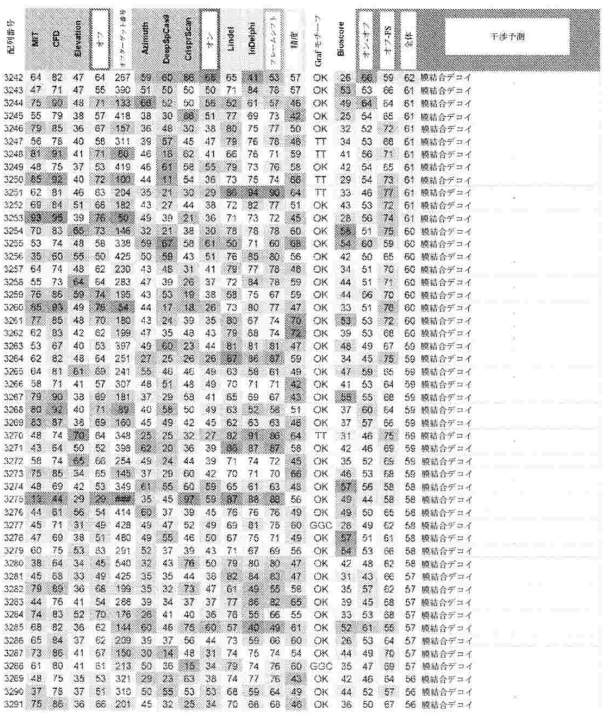


図 42K

【図４２Ｌ】

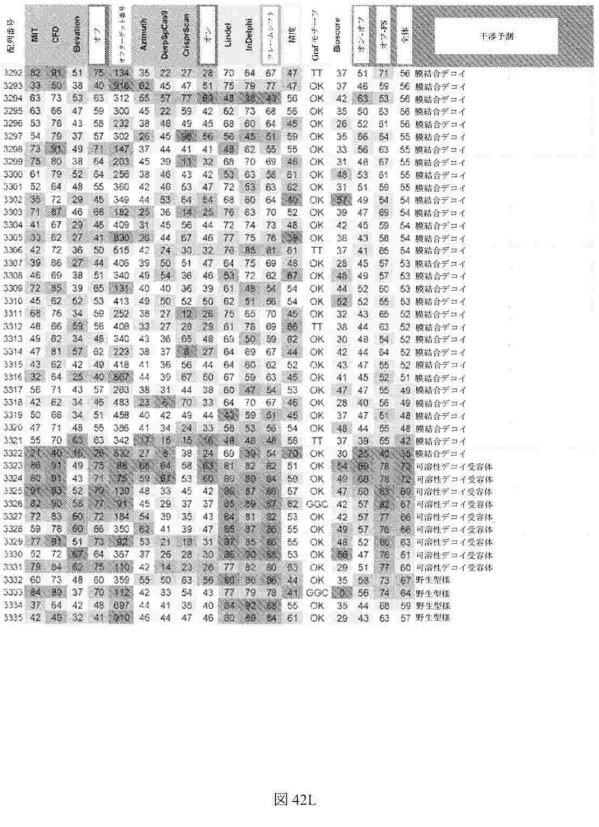
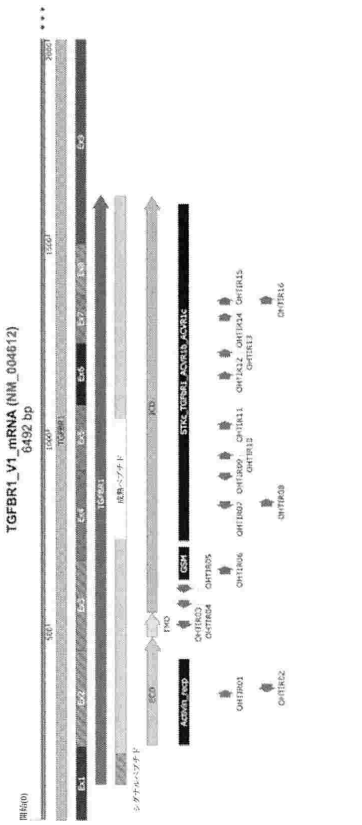


図 42L

【図４３Ａ】


TGFBR1_V1_mRNA (NM_004612)
6492 bp
TGFBR1
膜貫通ドメイン
シグナルペプチド
ACVR1_ALK2
ACVR1_ALK2
STK6_TGFBR1_ACVR1B_ACVR1C
GSK
KD
GS
FKBD
SBD
GS1
GS2
KD
GBD
TMD
SBD
FKBD
GS1
GS2
KD
GBD
TMD
SBD
FKBD
GS1
GS2
KD
GBD
TMD
SBD
FK

【図４３Ｂ】

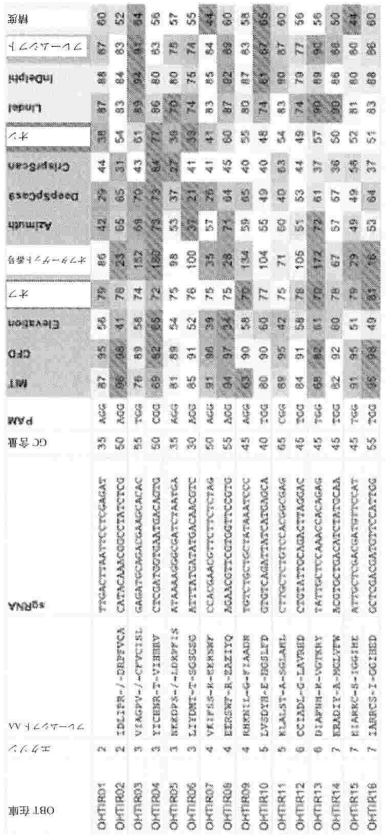


図43B

【図４４Ａ】

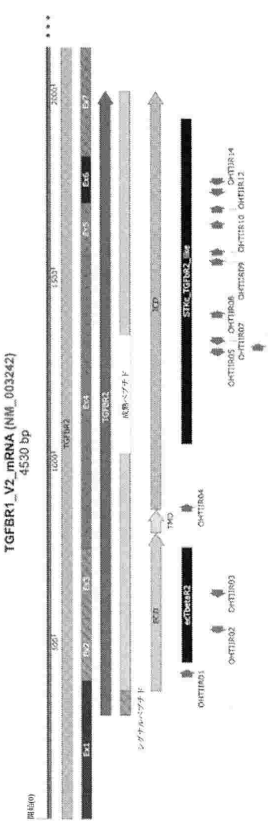


図44A

【図４４Ｂ】

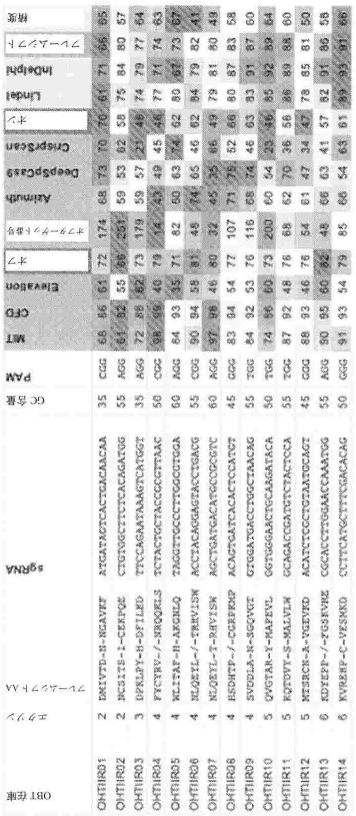


図44B

【図４５Ａ】

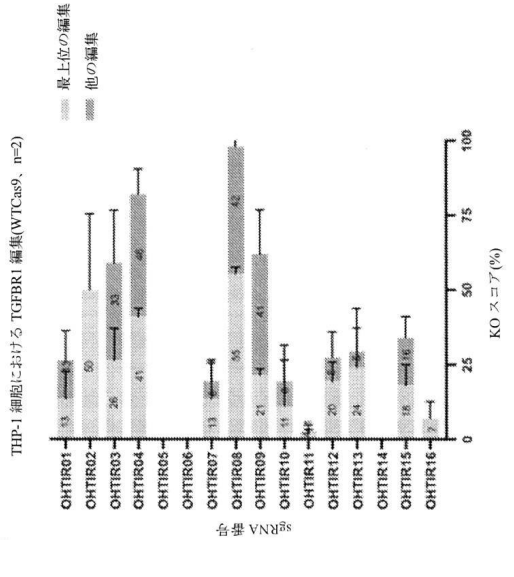


図45A

【図４５Ｂ】

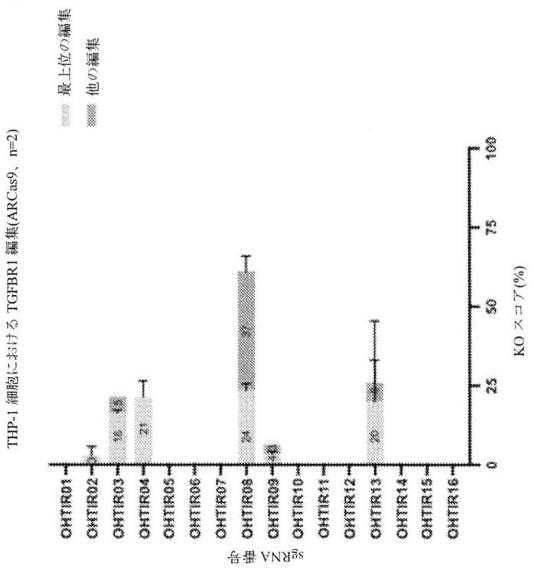


図 45B

【図４６Ａ】

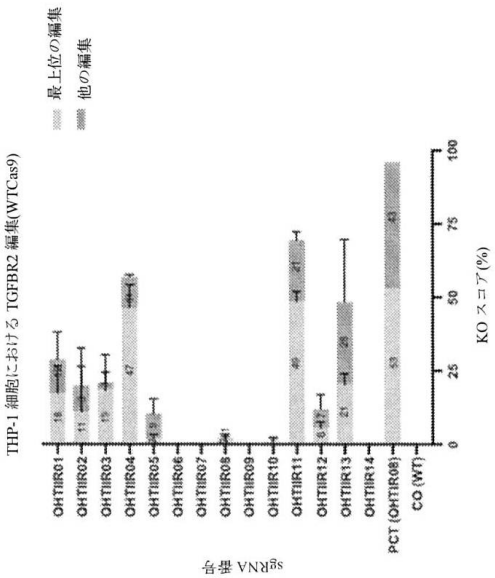


図 46A

【図４６Ｂ】

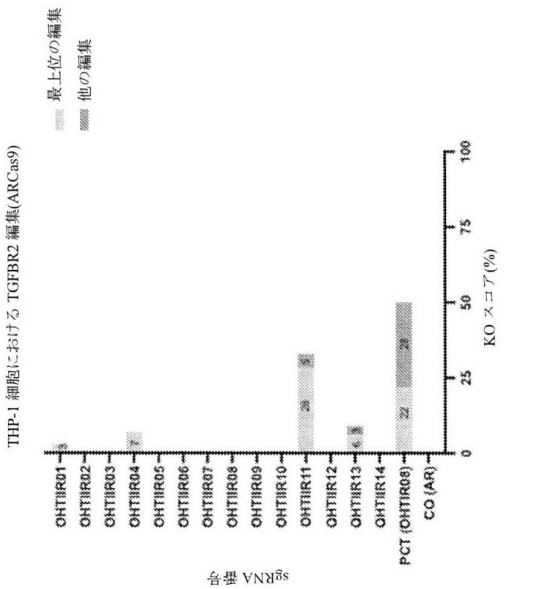


図 46B

【図４７Ａ】

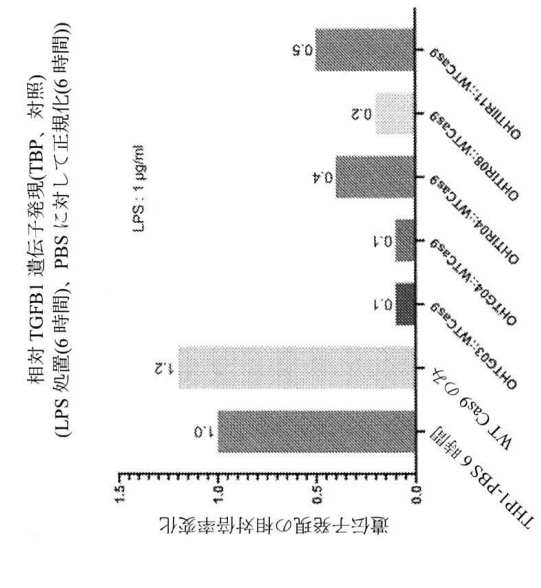


図 47A

【図４７Ｂ】

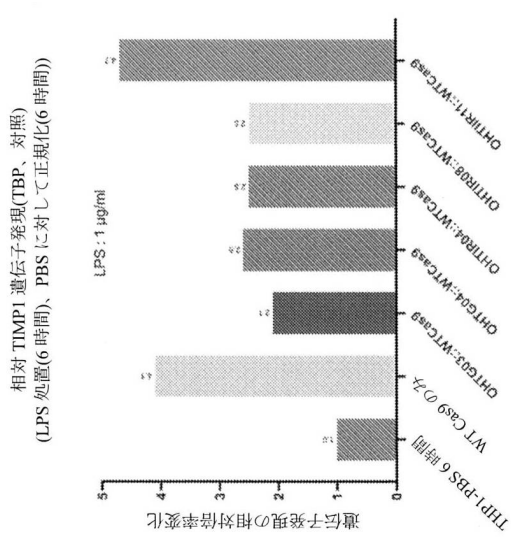


図 47B

【図４７Ｃ】

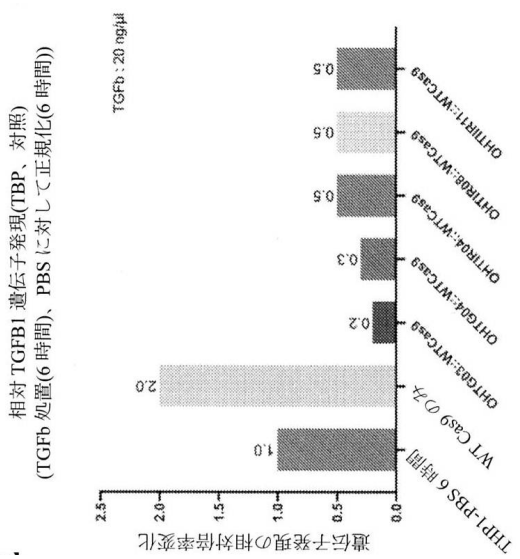


図 47C

【図４７Ｄ】

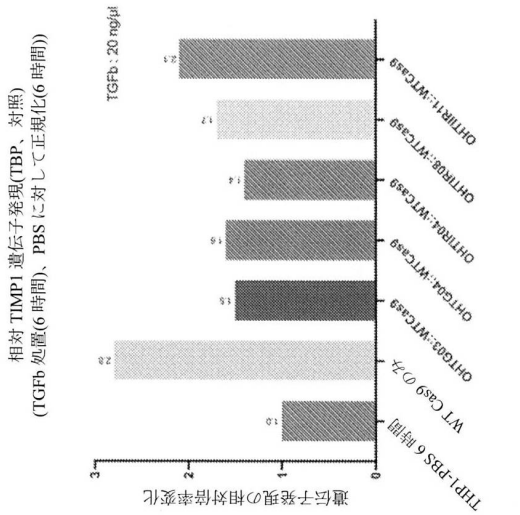


図 47D

【図４８Ａ】

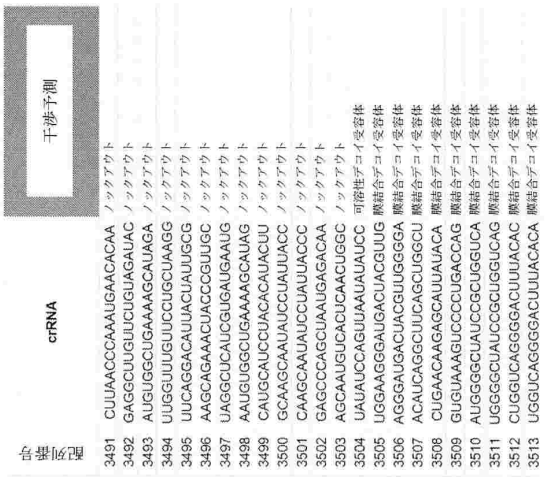
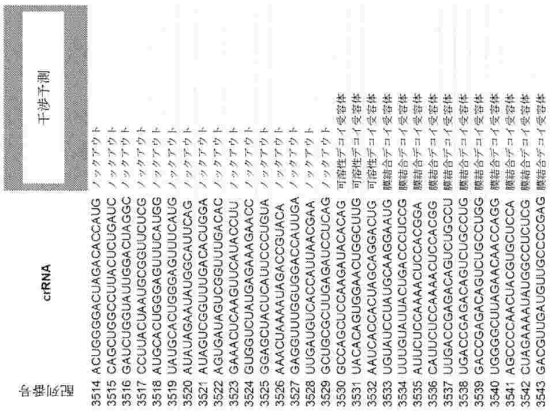


図 48A

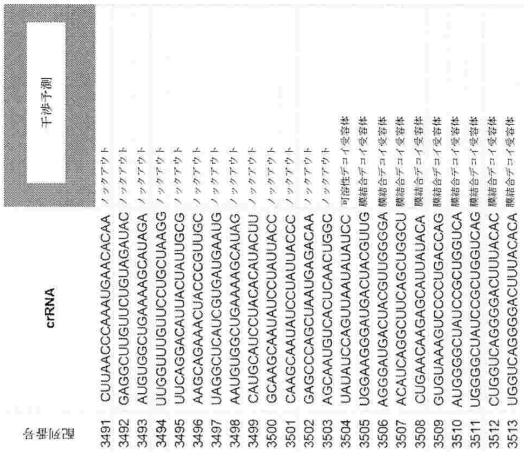
【図４８Ｂ】



配列番号	crRNA	干渉予測
3514	ACUGGGGACUAGACACCAUG	ノックアウト
3515	CAGCUGGCCUUACUCUGAUC	ノックアウト
3516	GAUCUGGUAUUGGACUAGGC	ノックアウト
3517	CCUUACUAAUGCGGUUCUCG	ノックアウト
3518	AUGCACUGGGAGUUUUCAUGG	ノックアウト
3519	UAUGCACUGGGAGUUUUCAUG	ノックアウト
3520	AUAUAGAAUAUGGCAUUCAG	ノックアウト
3521	AUAGUCGGUUUGACACUGGA	ノックアウト
3522	AGUGAUAGUCGGUUUGACAC	ノックアウト
3523	GAAACUCAAGUUCAUACCUU	ノックアウト
3524	GUGGUCUAUGAGAAAGAACC	ノックアウト
3525	GGAGCUACUCAUUCCCUGUA	ノックアウト
3526	AAACUAAAAUAGACCGUACA	ノックアウト
3527	GAGGUUUGGUGGACCAUUGA	ノックアウト
3528	UUGAUGUCACCAUUAACGAA	ノックアウト
3529	GCUGCGCUUGAGAUCCUCAG	ノックアウト
3530	GCCAGCUCCAAGAUACACAG	可溶性デコイ受容体
3531	UACACAGUGGAACUGGCUUG	可溶性デコイ受容体
3532	AAUCACCACUAGCAGGACUG	可溶性デコイ受容体
3533	UGUAUCCUAUGCAAGGAAUG	膜結合デコイ受容体
3534	UUUGUAUUACUGACCCUCCG	膜結合デコイ受容体
3535	AUUCUCCAAAACUCCACGGA	膜結合デコイ受容体
3536	CAUUCUCCAAAACUCCACGG	膜結合デコイ受容体
3537	UUGACCGAGACAGUCUGCCU	膜結合デコイ受容体
3538	UGACCGAGACAGUCUGCCUG	膜結合デコイ受容体
3539	GACCGAGACAGUCUGCCUGG	膜結合デコイ受容体
3540	UGGGGCUAGAACCACAGG	膜結合デコイ受容体
3541	AGCCCCAACUACGUGCUCCA	膜結合デコイ受容体
3542	CUAGAAAAUAUGGCCUCUCG	膜結合デコイ受容体
3543	GACGUUGAUGUUGCCCCGAG	膜結合デコイ受容体

図 48B

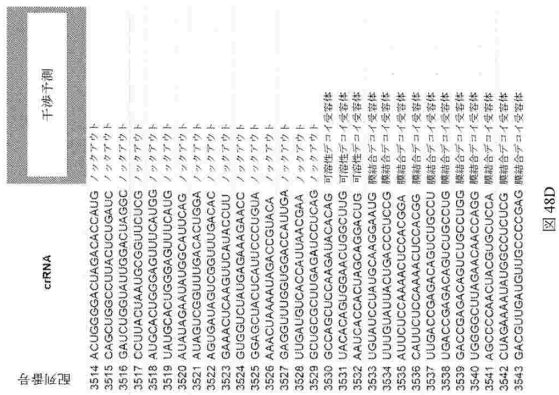
【図４８Ｃ】



配列番号	crRNA	干渉予測
3491	CUUAACCCAAAUGAACACAA	ノックアウト
3492	GAGGCUUGUUCUGUAGAUAC	ノックアウト
3493	AUGUGGCUGAAAAGCAUAGA	ノックアウト
3494	UUGGUUUGUUCCUGCUAAGG	ノックアウト
3495	UUCAGGACAUUACUUAUUGCG	ノックアウト
3496	AAGCAGAAACUACCCGUUGC	ノックアウト
3497	UAGGCUCAUCGUGAUGAAUG	ノックアウト
3498	AAUGUGGCUGAAAAGCAUAG	ノックアウト
3499	CAUGCAUCCUACACAUACUU	ノックアウト
3500	GCAAGCAAUAUCCUAUUACC	ノックアウト
3501	CAAGCAAUAUCCUAUUACCC	ノックアウト
3502	GAGCCCAGCUAAUGAGACAA	ノックアウト
3503	AGCAAUGUCACUCAACUGGC	ノックアウト
3504	UAUAUCCAGUUAAUAUAUCC	可溶性デコイ受容体
3505	UGGAAGGGAUGACUACGUUG	膜結合デコイ受容体
3506	AGGGAUGACUACGUUGGGGA	膜結合デコイ受容体
3507	ACAUCAGGCUUCAGCUGGCU	膜結合デコイ受容体
3508	CUGAACAAGAGCAUUAUACA	膜結合デコイ受容体
3509	GUGUAAAGUCCCCUGACCAG	膜結合デコイ受容体
3510	AUGGGGCUAUCCGCUGGUCA	膜結合デコイ受容体
3511	UGGGGCUAUCCGCUGGUCAG	膜結合デコイ受容体
3512	CUGGUCAGGGGACUUUACAC	膜結合デコイ受容体
3513	UGGUCAGGGGACUUUACACA	膜結合デコイ受容体

図 48C

【図４８Ｄ】



配列番号	crRNA	干渉予測
3514	ACUGGGGACUAGACACCAUG	ノックアウト
3515	CAGCUGGCCUUACUCUGAUC	ノックアウト
3516	GAUCUGGUAUUGGACUAGGC	ノックアウト
3517	CCUUACUAAUGCGGUUCUCG	ノックアウト
3518	AUGCACUGGGAGUUUUCAUGG	ノックアウト
3519	UAUGCACUGGGAGUUUUCAUG	ノックアウト
3520	AUAUAGAAUAUGGCAUUCAG	ノックアウト
3521	AUAGUCGGUUUGACACUGGA	ノックアウト
3522	AGUGAUAGUCGGUUUGACAC	ノックアウト
3523	GAAACUCAAGUUCAUACCUU	ノックアウト
3524	GUGGUCUAUGAGAAAGAACC	ノックアウト
3525	GGAGCUACUCAUUCCCUGUA	ノックアウト
3526	AAACUAAAAUAGACCGUACA	ノックアウト
3527	GAGGUUUGGUGGACCAUUGA	ノックアウト
3528	UUGAUGUCACCAUUAACGAA	ノックアウト
3529	GCUGCGCUUGAGAUCCUCAG	ノックアウト
3530	GCCAGCUCCAAGAUACACAG	可溶性デコイ受容体
3531	UACACAGUGGAACUGGCUUG	可溶性デコイ受容体
3532	AAUCACCACUAGCAGGACUG	可溶性デコイ受容体
3533	UGUAUCCUAUGCAAGGAAUG	膜結合デコイ受容体
3534	UUUGUAUUACUGACCCUCCG	膜結合デコイ受容体
3535	AUUCUCCAAAACUCCACGGA	膜結合デコイ受容体
3536	CAUUCUCCAAAACUCCACGG	膜結合デコイ受容体
3537	UUGACCGAGACAGUCUGCCU	膜結合デコイ受容体
3538	UGACCGAGACAGUCUGCCUG	膜結合デコイ受容体
3539	GACCGAGACAGUCUGCCUGG	膜結合デコイ受容体
3540	UGGGGCUAGAACCACAGG	膜結合デコイ受容体
3541	AGCCCCAACUACGUGCUCCA	膜結合デコイ受容体
3542	CUAGAAAAUAUGGCCUCUCG	膜結合デコイ受容体
3543	GACGUUGAUGUUGCCCCGAG	膜結合デコイ受容体

図 48D

【図４８Ｅ】

配列番号	crRNA	干渉予測
3607	UUGGUGGGAAUAUACCCCUC	ノックアウト
3608	UGGUGGGAAUAUACCCCUCA	ノックアウト
3609	GGUGGGAAUAUACCCCUCAG	ノックアウト
3610	CCAGUCCAAUAACCCCUGAG	ノックアウト
3611	GACCAGUCCAAUAACCCCUG	ノックアウト
3612	UGGACUGGUCCCUCACCUAG	ノックアウト
3613	UGCUGUACCAAGUGCCACAA	ノックアウト
3614	UGGACAGUCAUUGUACAAGU	ノックアウト
3615	ACAAUGACUGUCCAGGCCCG	ノックアウト
3616	GGGGCAGGAUACGGACUGCA	ノックアウト
3617	CAGCUGCUCCAAAUGCCGAA	ノックアウト
3618	GGAGAUCUCUUCUUGCACAG	ノックアウト
3619	GUGGACCGGGACACCGUGUG	ノックアウト
3620	AGAGGUGCACGGUCCCAUUG	ノックアウト
3621	ACCGUGUGCACCUGCCAUGC	ノックアウト又は可溶性デコイ受容体
3622	GACCAGGGGCAACAGCACUG	可溶性デコイ受容体
3623	GUUUAAUGUAUCGCUACCAA	膜結合受容体
3624	UAAUGUAUCGCUACCAACGG	膜結合受容体
3625	AGAGCUUGGACUUCCACCGU	膜結合受容体
3626	AGGAACUACUACUAAGCCCC	膜結合受容体
3627	AAAGUUGGGACAGUCACCGG	膜結合受容体
3628	CAAAGUUGGGACAGUCACCG	膜結合受容体
3629	CUGCGGGGAGCCGCAAAGUU	膜結合受容体
3630	CGGUGACUGUCCCAACUUUG	膜結合受容体
3631	GGUGGUGCCACCUCUCUGCG	膜結合受容体
3632	CUUUGCGGCUCCCCGCAGAG	膜結合受容体
3633	GGGUCAGCCCCCUGAUAGGG	膜結合受容体
3634	AGGUGGCACCACCCUAUCAG	膜結合受容体
3635	GGUGGCACCACCCUAUCAGG	膜結合受容体
3636	CCACGGCGUACAGCGUCGCG	膜結合受容体
3637	CGCGACGCUGUACGCCGUGG	膜結合受容体
3638	CGGGGGCACGUUCUCCACCA	膜結合受容体
3639	AAUUCCUUCCAGCGCAACGG	膜結合受容体
3640	GAAUUCCUUCCAGCGCAACG	膜結合受容体
3641	ACGAAUUCCUUCCAGCGCAA	膜結合受容体
3642	CGUGCCCCCGUUGCGCUGGA	膜結合受容体
3643	UGCGCUGGAAGGAAUUCGUG	膜結合受容体
3644	UGAGCGACCACGAGAUCGAU	膜結合受容体
3645	AAUACAGCAUGCUGGCGACC	膜結合受容体
3646	ACAGCAUGCUGGCGACCUGG	膜結合受容体
3647	UCCAGCGUGGCCUCGCGCCG	膜結合受容体

図 48E

【図４８Ｆ】

在庫	配列番号	crRNA	干渉予測
OHT1B01	3648	CUCCAGUCCGACGGCCAGCG	ノックアウト
OHT1B02	3649	CUCCCGGGCUCCCGGGGCGUA	ノックアウト
OHT1B03	3650	GGCAUUUACACCCUACGCCC	ノックアウト
OHT1B04	3651	GCAUGUGCUCCCGGGCUCCG	ノックアウト
OHT1B05	3652	CUGAGCCGGCAUGUGCUCCC	ノックアウト
OHT1B06	3653	GUGCUGCAGCAAAUGCUCGC	ノックアウト
OHT1B07	3654	GGAGUCACACACGGUGUCCG	ノックアウト
OHT1B08	3655	GUCCUCACAGGAGUCACACA	ノックアウト
OHT1B09	3656	CACCGUGUGUGACUCCUGUG	ノックアウト
OHT1B10	3657	GGUGUAUGUGCUGUCCUCAC	ノックアウト
OHT1B11	3658	GGGAACCCAGUUCCAGAGCU	ノックアウト
OHT1B12	3659	GGAAACUCAAGCCUGCACUC	ノックアウト
OHT1B13	3660	GCGGUUCUGUUCCCGAGUGC	ノックアウト
OHT1B14	3661	GUACUGCGCGCUGAGCAAGC	ノックアウト
OHT1B15	3662	UGCGCGCUGAGCAAGCAGGA	ノックアウト
OHT1B16	3663	CCCGGGCGGCACUUGCGCAG	ノックアウト
OHT1B17	3664	CCGCUGCGCAAGUGCCGCCC	ノックアウトⅠ又は可溶性受容体デコイ
OHT1B18	3665	UGGCCACGCCGAAGCCCGGG	ノックアウトⅠ又は可溶性受容体デコイ
OHT1B19	3666	AGGAACUGAAACAUCAGACG	ノックアウトⅠ又は可溶性受容体デコイ
OHT1B20	3667	GAGAACGUCCCCGGGGCACA	ノックアウトⅠ又は可溶性受容体デコイ
OHT1B21	3668	UGUGCAAGCCCUGUGCCCCG	ノックアウトⅠ又は可溶性受容体デコイ
OHT1B22	3669	CGUGUUGGAGAACGUCCCCG	ノックアウトⅠ又は可溶性受容体デコイ
OHT1B23	3670	GUCGUGUUGGAGAACGUCCC	ノックアウトⅠ又は可溶性受容体デコイ
OHT1B24	3671	CUCCAACACGACUUCAUCCA	ノックアウトⅠ又は可溶性受容体デコイ
OHT1B25	3672	GUGGGGCCUGCAAAUAUCCG	ノックアウトⅠ又は可溶性受容体デコイ
OHT1B26	3673	GUAACGUGGUGGCCAUCCCU	ノックアウトⅠ又は可溶性受容体デコイ
OHT1B27	3674	CUGGGGCCAUACUCCGGGUG	可溶性デコイ受容体
OHT1B28	3675	CCUGGGGCCAUACUCCGGGU	可溶性デコイ受容体
OHT1B29	3676	CCACCCGGAGUAUGGCCCCA	可溶性デコイ受容体
OHT1B30	3677	CACCCGGAGUAUGGCCCCAG	可溶性デコイ受容体
OHT1B31	3678	UGUUGGGAUCGUGUGGACAC	可溶性デコイ受容体
OHT1B32	3679	CUGCGUGUGUUGGGAUCGUG	可溶性デコイ受容体
OHT1B33	3680	UGGAGUUGGCUGCGUGUGUU	可溶性デコイ受容体
OHT1B34	3681	GAACUGUGUCAUCAUGACCC	膜結合デコイ
OHT1B35	3682	UUGCCUGCCGAUAAGGCCCG	膜結合デコイ
OHT1B36	3683	CGAUAAGGCCCGGGGUACAC	膜結合デコイ
OHT1B37	3684	GAUAAGGCCCGGGGUACACA	膜結合デコイ
OHT1B38	3685	GCCUGUGGCUGGUUCCGAGU	膜結合デコイ
OHT1B39	3686	UGCCUGUGGCUGGUUCCGAG	膜結合デコイ
OHT1B40	3687	GAUGCAGGUGACAUUGACCU	膜結合デコイ
OHT1B41	3688	GCUACAGACGUUCACGAUGC	膜結合デコイ
OHT1B42	3689	CUCCCAAGCCAGCUCCACAA	膜結合デコイ
OHT1B43	3690	CGUCCUUCGGGGACUCCGAG	膜結合デコイ
OHT1B44	3691	GGGGACCUGCUCGUCCUUCG	膜結合デコイ
OHT1B45	3692	GCAGGUCCCCUUCUCCAAGG	膜結合デコイ

図 48F

【図４８Ｇ】

配列番号	crRNA	干渉予測
3693	UGGUUCUCCGACGCAUAUGG	ノックアウト
3694	GUCGGAGAACCAGACCUGCA	ノックアウト
3695	GGAGCAGCAGAUGCGGUGCU	ノックアウト
3696	GCUACAUUUAGCUGAGACAU	ノックアウト
3697	AUGUGGCACAAACUGUGUCC	ノックアウト
3698	UUGCCCCCUGCACAAGCAAA	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3699	GCUCGCAGUGUGUACACUCG	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3700	UGGAAGUGCCCGGCCUUGCA	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3701	GAGCUGCCUCCACCAGACCU	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3702	GUGUGAGAACCAAGGUCUGG	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3703	CAAUCCUGUAGCUGGAAGCU	膜結合デコイ受容体
3704	AAGUAUGGAUGGGCCUUCGG	膜結合デコイ受容体
3705	CAAGUCAGGGAAGUAUGGAU	膜結合デコイ受容体
3706	GCAGUGGCUGUACCAAGUCA	膜結合デコイ受容体
3707	CCUCCAAAACUGGGGCUGCG	膜結合デコイ受容体
3708	GAGUCCUCUGGACCUGACCA	膜結合デコイ受容体
3709	ACCAAUGGCAUUCAUGUCAC	膜結合デコイ受容体
3710	AGUGAUAGUCAUAGACCCGC	膜結合デコイ受容体
3711	UCUACAAUGGACCAGUACUG	膜結合デコイ受容体
3712	AAUGGGGUAUGGAGGUUCGG	膜結合デコイ受容体
3713	GAAUGGGGUAUGGAGGUUCG	膜結合デコイ受容体

図 48G

【図４８Ｈ】

配列番号	crRNA	干渉予測
3714	GCAGAGCCGCACACGGCCCG	ノックアウト
3715	GCUGGGCCGCGGCCGUGUG	ノックアウト
3716	AGGAGGAGCAGACGCCACA	ノックアウト
3717	GACACAGUGGAGCCCCGUCA	ノックアウト
3718	GGUAGGUGUCCCCGACACAG	ノックアウト
3719	GACGGGGCUCCACUGUGUCG	ノックアウト
3720	CUGCAGCGCGCUCCCAGAACA	ノックアウト
3721	AACACGGUGUGCCGUCCGUG	ノックアウト
3722	AGAAGCCCGGCCCGCACGGA	ノックアウト
3723	ACACGGUGUGCCGUCCGUGC	ノックアウト
3724	UUGUAGAAGCCCCGGCCCGCA	ノックアウト
3725	CUGAGGUUACACCACCGUGCA	ノックアウト
3726	UGAGCGGAAGCAGCUGUGCA	ノックアウト
3727	GCGGCAGACUGUGUCCUGUG	ノックアウト
3728	CCAGGCUUGUAGCUGUCCAG	ノックアウト
3729	UCCAGGCUUUGUAGCUGUCCA	ノックアウト
3730	CUGGGGAGAAGUGCCCUGGA	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3731	GCAGCCUGGUUGUCGCCUG	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3732	GCUAUUGCUGGCCGGCUGCA	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3733	GCGUCCGAGCUAUUGCUGGC	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3734	UAGCUCGGACGCAAUCUGUG	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3735	GGGGACCUCCACGGGCCGGG	可溶性デコイ受容体
3736	CGGCCGUGGAGGUCCCCGG	可溶性デコイ受容体
3737	CCAGGAUGGCGGCAACCGCA	可溶性デコイ受容体
3738	GUCCCUCCGGAGCAGGUACA	膜結合デコイ
3739	GGCUGCUCCUCUUGGAUGG	膜結合デコイ
3740	UUUCCGGACCCCCAUCCAAG	膜結合デコイ

図 48H

【図４８Ｉ】

配列番号	crRNA	干渉予測
3741	UGCUUCUCACUGGUACAUGG	ノックアウト
3742	UAAUGCUUCUCACUGGUACA	ノックアウト
3743	GAGAAGCAUUAUGAGCAUCU	ノックアウト
3744	AGCAUUAUGAGCAUCUGGGA	ノックアウト
3745	GGGCAGACAUACACUGUCAG	ノックアウト
3746	GACAGUGUAUGUCUGCCCUG	ノックアウト
3747	AAGUAUUCAUCCGGGCCACA	ノックアウト
3748	CGUGCACGCGCAGCGCCGGG	ノックアウト
3749	CCCCCGGCGCUGCGCGUGCA	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3750	GCGCGCACUCGGUGUUGCGG	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3751	CAUCAGAGAAGUAGCCUGCA	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3752	CCAGGGUCUGCAUUUGUCCG	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3753	UGGGACAGAGAAAUCCGAUG	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3754	AGAAGAACUGCAAACCGCAU	ノックアウトⅠ又は可溶性デコイ受容体
3755	AAACCGGGCAAGUAAACAUG	可溶性デコイ受容体
3756	UAAACCGGGCAAGUAAACAU	可溶性デコイ受容体
3757	UUUGUGGCACUGGAUCAAUG	膜結合デコイ
3758	CACUGGAUCAAUGAGGCUUG	膜結合デコイ
3759	UGGCCGCCUAAGUGGAGAUA	膜結合デコイ
3760	ACUGACACAACUGUCACCUG	膜結合デコイ
3761	CAGUUGUGUCAGUACACACA	膜結合デコイ
3762	AGUACACACACGGCAAACUU	膜結合デコイ
3763	ACGGCAAACUUUGGUCAGCA	膜結合デコイ
3764	UGUCAGGGCACAUGUGUAGG	膜結合デコイ
3765	GGAGGUGGUCCCUACGCACA	膜結合デコイ
3766	ACGCACAAGGCGAAGAUGCC	膜結合デコイ
3767	GGUCAGCAAGACCGAGAUAG	膜結合デコイ
3768	GUUUAAGCCAGUGCUUCACG	膜結合デコイ
3769	GUCCAAUCAGUCCUGCACAG	膜結合デコイ
3770	UUGCAAAAAGAGGUGGACAG	膜結合デコイ
3771	CAGUGGCCAUUGCCCGCACU	膜結合デコイ
3772	GAGGACUGUGAACCCCUCGU	膜結合デコイ
3773	CGUUUUGGGGAACCCACGAG	膜結合デコイ
3774	ACGUUUUGGGGAACCCACGA	膜結合デコイ
3775	CACGUUUUGGGGAACCCACG	膜結合デコイ
3776	GGGCAAGGGUCCACGUUUUG	膜結合デコイ
3777	CUCGUGGGUUCCCCAAAACG	膜結合デコイ
3778	CCCAUGCCAUAGGCGCACUG	膜結合デコイ
3779	GAGGCUCCCAAGCUCAGCGA	膜結合デコイ
3780	CUACGUCAGCCAGACCUCGC	膜結合デコイ
3781	CGUCAGCCAGACCUCGCAGG	膜結合デコイ
3782	GUCAGCCAGACCUCGCAGGA	膜結合デコイ
3783	GAAGGAGUCUCGGCGCGCCA	膜結合デコイ
3784	GGGCGCGCCGAGACUCCUUCG	膜結合デコイ
3785	CGCGCCGAGACUCCUUCGCG	膜結合デコイ
3786	GCGCGGGGCCGUUCCCCGCGA	膜結合デコイ
3787	CCGCGCUUCCCGGACCCGUG	膜結合デコイ
3788	ACCCGUGCGGCGGCCCCGAG	膜結合デコイ

図 48I

【図４８Ｊ】

配列番号	crRNA	干渉予測
3789	UUGACUUAAUUCCUCGAGAU	ノックアウト
3790	GUUGUGUAUAACUUUGUCUG	ノックアウト
3791	CAUACAAACGGCCUAUCUCG	ノックアウト
3792	GAGAUGCAGACGAAGCACAC	可溶性又は膜結合デコイ受容体
3793	CUCGAUGGUGAAUGACAGUG	膜結合デコイ受容体
3794	UAAAAGGGCGAUCUAAUGAA	膜結合デコイ受容体
3795	AUAAAAGGGCGAUCUAAUGA	膜結合デコイ受容体
3796	AUUUAUGAUAUGACAACGUC	膜結合デコイ受容体
3797	AAGGUCGAUUUGGAGAAGUU	膜結合デコイ受容体
3798	CCACGAACGUUCUUCUCUAG	膜結合デコイ受容体
3799	CCUCUAGAGAAGAACGUUCG	膜結合デコイ受容体
3800	AGAACGUUCGUGGUUCCGUG	膜結合デコイ受容体
3801	UGUCUGCUGCUAUAAAUCCC	膜結合デコイ受容体
3802	UACUUGGACUCAGCUCUGGU	膜結合デコイ受容体
3803	GUGUCAGAUUAUCAUGAGCA	膜結合デコイ受容体
3804	CUUGCUCUGUCCACGGCGAG	膜結合デコイ受容体
3805	CUGUAUUGCAGACUUAGGAC	膜結合デコイ受容体
3806	UAUUGCUCCAAACCACAGAG	膜結合デコイ受容体
3807	AUUGCUCCAAACCACAGAGU	膜結合デコイ受容体
3808	GGAAUCAUCGAGAACUUCAG	膜結合デコイ受容体
3809	ACGUGCUGACAUCUAUGCAA	膜結合デコイ受容体
3810	AUUGCUCGACGAUGUUCCAU	膜結合デコイ受容体
3811	GCUCGACGAUGUUCCAUUGG	膜結合デコイ受容体
3812	GGUAUGCCAAUGGAGCAGCU	膜結合デコイ受容体
3813	CAGCUAGGCUUACAGCAUUG	膜結合デコイ受容体

図 48J

【図４８Ｋ】

配列番号	crRNA	干渉予測
3814	AACGUGCGGUGGGAUCGUGC	ノックアウト
3815	CCGACUUCUGAACGUGCGGU	ノックアウト
3816	CCCGACUUCUGAACGUGCGG	ノックアウト
3817	AUGAUAGUCACUGACAACAA	ノックアウト
3818	CUGUGGCUUCUCACAGAUGG	ノックアウト
3819	UUCCAGAAUAAAGUCAUGGU	ノックアウト
3820	AAUAUGACUAGCAACAAGUC	可溶性デコイ受容体
3821	GAUAUGGCAACUCCCAGUGG	可溶性又は膜結合デコイ受容体
3822	ACAGAUAUGGCAACUCCCAG	可溶性又は膜結合デコイ受容体
3823	GCUUCUGCUGCCGGUUAACG	膜結合デコイ受容体
3824	UCUACUGCUACCGCGUUAAC	膜結合デコイ受容体
3825	GCAGAAGCUGAGUUCAACCU	膜結合デコイ受容体
3826	CCUGGGAAACCGGCAAGACG	膜結合デコイ受容体
3827	CGGCAAGACGCGGAAGCUCA	膜結合デコイ受容体
3828	GCGGUCAUCUUCCAGGAUGA	膜結合デコイ受容体
3829	GUUGAUGUUGUUGGCACACG	膜結合デコイ受容体
3830	AUUGAGCUGGACACCUGGUU	膜結合デコイ受容体
3831	AAAGCGACCUUUCCCCACCA	膜結合デコイ受容体
3832	UUCAGAGCAGUUUGAGACAG	膜結合デコイ受容体
3833	AGUCAAGAUCUUUCCCUAUG	膜結合デコイ受容体
3834	UAGGUUGCCCUUGGCGUGGA	膜結合デコイ受容体
3835	AUCACCGCCUUCCACGCCAA	膜結合デコイ受容体
3836	ACCUACAGGAGUACCUGACG	膜結合デコイ受容体
3837	AGCUGAUGACAUGCCGCGUC	膜結合デコイ受容体
3838	GACGCGGCAUGUCAUCAGCU	膜結合デコイ受容体
3839	GCGGCAUGUCAUCAGCUGGG	膜結合デコイ受容体
3840	UGGGCAGCUCCCUCGCCGGG	膜結合デコイ受容体
3841	GUGGAGGUGAGCAAUCCCCC	膜結合デコイ受容体
3842	UGUGGAGGUGAGCAAUCCCC	膜結合デコイ受容体
3843	AUGGAGUGUGAUCACUGUGG	膜結合デコイ受容体
3844	CACAUGGAGUGUGAUCACUG	膜結合デコイ受容体
3845	ACAGUGAUCACACUCCAUGU	膜結合デコイ受容体
3846	GUGAUCACACUCCAUGUGGG	膜結合デコイ受容体
3847	GGGAAAGCCCAAAGUCACAC	膜結合デコイ受容体
3848	CAGAGUAGGGUCCAGACGCA	膜結合デコイ受容体
3849	UCUGGACCCUACUCUGUCUG	膜結合デコイ受容体
3850	GUGGAUGACCUGGCUAACAG	膜結合デコイ受容体
3851	UGGAUGACCUGGCUAACAGU	膜結合デコイ受容体
3852	GGUGGGAACUGCAAGAUACA	膜結合デコイ受容体
3853	CAGAGCCAUGGAGUAGACAU	膜結合デコイ受容体
3854	GCAGACCGAUGUCUACUCCA	膜結合デコイ受容体
3855	ACAUCUCGCUGUAAUGCAGU	膜結合デコイ受容体
3856	CGCACCUUGGAACCAAAUGG	膜結合デコイ受容体
3857	CCUUCAUGCUUUCGACACAG	膜結合デコイ受容体
3858	GUCCUUCAUGCUUUCGACAC	膜結合デコイ受容体
3859	CCCCUGUGUCGAAAGCAUGA	膜結合デコイ受容体
3860	ACAACGUGUUGAGAGAUCGA	膜結合デコイ受容体
3861	GUGAGACGUUGACUGAGUGC	膜結合デコイ受容体
3862	UGAGACGUUGACUGAGUGCU	膜結合デコイ受容体
3863	GUGCUGGGACCACGACCCAG	膜結合デコイ受容体
3864	CCGUCUCACAGCCCAGUGUG	膜結合デコイ受容体
3865	GAAGCGUUCUGCCACACACU	膜結合デコイ受容体

図 48K

【配列表】

2025504476000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/60939

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed.

   b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),

      ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/60939

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 75-113, 271-297, 299-318
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-***-Please See Supplemental Page-***-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Groups I+, claims 1-31, 32 (in part), 33, 34 (in-part), 114, 115 (in-part), 116, 117 (in-part), 158, 159 (in-part), 160, 199, 200 (in-part), 201, and 243-270 (each in-part); IL1R1 (target gene), SEQ ID NO: 680 (IL1R1 crRNA sequence).

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/60939

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. C12N 9/22; A61K 48/00; C12N 15/113; C12N 15/86 (2023.01)
ADD. A61P 19/02; A61P 29/00 (2023.01)

CPC - INV. C12N 9/22; A61K 48/005; C12N 15/1138; C12N 15/86
ADD. A61P 19/02; A61P 29/00; C12N 2310/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y --- A	CN 110747211 A (BEIJING XINGYUAN HEJI LIFE MEDICAL TECH CO LTD) 04 February 2020; Abstract; Paragraphs [0015]-[0018], [0042], [0073], [0079]	1-6, 17, 28-29, [31-33]/[1-6, 17, 28-29], 114-116, 158-160, [243-247]/[114-116, 158-160] --- 7-16, 24-25, [31-33]/[7-16, 24-25], [248-252]/[115-116, 158-160] --- 34, 117, [243-270]/117
X --- Y	US 2021/0198328 A1 (UNIVERSITäT HEIDELBERG) 01 July 2021; Paragraphhs [0037], [0039], [0042], [0043], [0111], [0186]	1, 7-13, 114, [248-252]/114 --- [32-33]/7-13, [248-254]/[115-116, 158-160, 199-201]
X --- Y	US 2018/0201951 A1 (DUKE UNIVERSITY) 19 July 2018; Paragraphs [0093], [0109], [0111], [0123], [0125], [0126], [0141], [0173], [0200]	1, 17-18, 22-23, 26, 28-30, [31-33]/[1, 17-18, 22-23, 26, 28-30], 114-116, 158-160, 199-201, [258-259,

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 September 2023 (26.09.2023)	OCT 27 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/60939

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
		263-264, 267, 269-270]/[114-116, 158-160, 199-201]

		19-21, 27, [31-33]/[19-21, 27], [253-257, 260-262, 265-266, 268]/[114-116, 158-160, 199-201]
X	US 10,954,513 B2 (BOWLES, RD. et al.) 23 March 2021; Columns 2, 21, 32, 33	114; 199-201, [243-246]/[199-201]
Y		---
		[248-252]/[199-201]
Y	YAN, X. ET AL. "Genome-editing prodrug: Targeted delivery and conditional stabilization of CRISPR-Cas9 for precision therapy of inflammatory disease" Science Advances: Vol. 7, No. 50. December 2021; Page 9; DOI: 10.1126/sciadv.abj0624	14-16, [31-33]/[14-16], [255-257]/[114-116, 158-160, 199-201]
Y	WO 2020/160489 A1 (KSQ THERAPEUTICS INC.) 06 August 2020; Paragraphs [0006], [0032], [0042], [0044], [0053]	19-21, [31-33]/[19-21], [260-262]/[114-116, 158-160, 199-201]
Y	WO 2018/005445 A1 (THE BROAD INSTITUTE INC.) 04 January 2018; Pages 1, 61	24-25, [31-33]/[24-25], [265-266]/[114-116, 158-160, 199-201]
Y	WO 2020/264039 A1 (SEATTLE CHILDREN'S HOSPITAL) 30 December 2020; Paragraphs [0005], [0025], [0032]	27, [31-33]/27, 268/267/[114-116, 158-160, 199-201]
A	US 2011/0020289 A1 (MORIYAMA HIROMITSU) 27 January 2011; Paragraph [0047]	34, 117, [243-270]/117
A	US 2021/0254182 A1 (UNIVERSITé LAVAL) 19 August 2021; Table 6	34, 117, [243-270]/117

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/60939

-***-Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking-***-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+, claims 1-74, 114-270, IL1R1 (target gene), SEQ ID NO: 680 (crRNA sequence) are directed towards pharmaceutical compositions comprising an RNA-guided nuclease and at least one guide RNA that targets a gene encoding a transmembrane receptor, and methods of use thereof for treating a disorder.

The compositions and methods of claims 1-31, 32 (in part), 33, 34 (in-part), 114, 115 (in-part), 116, 117 (in-part), 158, 159 (in-part), 160, 199, 200 (in-part), 201, and 243-270 (each in-part), are believed to encompass the first named invention of Groups I+ and are the claims that can be searched to the extent that they comprise a crRNA sequence encompassing SEQ ID NO: 680 (first exemplary crRNA sequence) targeting IL1R (first exemplary target gene). This first named invention of Group I+ has been selected to encompass the first species of each of the genera found in claims 32, 34, 115, 117, and 159 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional crRNA sequences and/or target genes, such that the sequence of each elected species is fully specified (i.e., no optional or variable residues or substituents), and where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional sequence(s) and gene(s) can be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected sequence(s) and gene(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) can result in only the first claimed invention to be searched/examined. Exemplary elections include SEQ ID NO: 681 (crRNA sequence) or IL1RAP (target gene) and SEQ ID NO: 1040 (crRNA sequence).

No technical features are shared between the crRNA sequences of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features including: a pharmaceutical composition for treating a disorder having a symptom caused, at least in part, by intercellular signaling mediated through a transmembrane receptor, the composition comprising: an RNA-guided nuclease or a nucleic acid encoding an RNA-guided nuclease, and at least one guide RNA or a nucleic acid encoding at least one guide RNA targeting a gene encoding the transmembrane receptor; a method for treating a disorder having a symptom caused, at least in part, by intracellular signaling mediated through a transmembrane receptor in a subject in need thereof, comprising: administering a therapeutically effective amount of a composition, wherein the composition comprises: an RNA-guided nuclease or a nucleic acid encoding an RNA-guided nuclease; and at least one guide RNA or a nucleic acid encoding at least one guide RNA targeting a gene encoding the transmembrane receptor.

However, these shared technical features are previously disclosed by US 11,319,555 B2 to Duke University (hereinafter "Duke").

Duke discloses a pharmaceutical composition for treating a disorder having a symptom caused, at least in part, by intercellular signaling mediated through a transmembrane receptor, the composition comprising: an RNA-guided nuclease or a nucleic acid encoding an RNA-guided nuclease, and at least one guide RNA or a nucleic acid encoding at least one guide RNA targeting a gene encoding the transmembrane receptor (composition for treating inflammatory disorder caused by IL-1 cytokines done by inducing resistance (intracellular signaling mediated) to IL-1 signaling done by design of a system with Cas9 (RNA-guided nuclease) and gRNA targeting IL1r1 gene (through a transmembrane receptor) and can treat; column 11, lines 30-36; column 18, lines 8-16; column 25, lines 30-33); a method for treating a disorder having a symptom caused, at least in part, by intracellular signaling mediated through a transmembrane receptor in a subject in need thereof, comprising: administering a therapeutically effective amount of a composition, wherein the composition comprises: an RNA-guided nuclease or a nucleic acid encoding an RNA-guided nuclease; and at least one guide RNA or a nucleic acid encoding at least one guide RNA targeting a gene encoding the transmembrane receptor (method for treating inflammatory disorder caused by IL-1 cytokines done by inducing resistance (intracellular signaling mediated) to IL-1 signaling done by design of a system with Cas9 (RNA-guided nuclease) and gRNA targeting IL1r1 gene (through a transmembrane receptor) and can treat; column 11, lines 30-36; column 18, lines 8-16; column 25, lines 30-33).

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Duke reference, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	101
A61P 19/10	*(2006.01)*	A61P	19/10	
A61P 19/08	*(2006.01)*	A61P	19/08	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P 19/06	*(2006.01)*	A61P	19/06	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P 21/04	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P 21/02	*(2006.01)*	A61P	21/04	
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	21/02	
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P 35/04	*(2006.01)*	A61P	35/02	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	35/04	
A61P 25/08	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/08	
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P 9/04	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P 9/06	*(2006.01)*	A61P	9/04	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	9/06	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	9/10	101
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P 27/04	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61K 48/00	*(2006.01)*	A61P	27/04	
A61K 31/7088	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61K	48/00	
A61K 31/7105	*(2006.01)*	A61K	31/7088	
A61K 35/76	*(2015.01)*	A61P	43/00	121
A61K 35/761	*(2015.01)*	A61K	31/7105	
A61K 35/763	*(2015.01)*	A61K	35/76	
A61K 9/51	*(2006.01)*	A61K	35/761	
A61K 47/18	*(2017.01)*	A61K	35/763	
A61K 47/24	*(2006.01)*	A61K	9/51	
A61K 47/10	*(2017.01)*	A61K	47/18	
A61K 47/28	*(2006.01)*	A61K	47/24	
A61K 9/127	*(2025.01)*	A61K	47/10	
		A61K	47/28	
		A61K	9/127	

(32)優先日　令和4年7月18日(2022.7.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国コロラド州８１６３２，エドワーズ，ピルグリム・ドライブ　９７５
(72)発明者　ラッセル，イアン・アラスダー

英国 シービー１・９エイチイー ケンブリッジ，ヘディントン・ドライブ １１
(72)発明者 アレン，マシュー・ジェイ
英国 シービー２５・０エイチピー キャムス，スワファム・バルベック，ハイ・ストリート ３３
(72)発明者 ゲンチュ，ジョージ
英国 シービー４・１ユーエイ ケンブリッジ，レンツ・ウェイ １２

Ｆターム（参考） 4C076 AA19 AA65 AA95 BB11 CC01 CC04 CC07 CC10 CC11 CC16
CC17 CC18 CC21 CC27 DD49 DD63 DD70 EE23
4C084 AA02 AA03 AA13 BA44 DC22 MA02 MA55 MA66 NA05 ZA01
ZA06 ZA08 ZA16 ZA33 ZA36 ZA45 ZA59 ZA68 ZA81 ZA89 ZA94
ZA96 ZA97 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZC54 ZC75
4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA04 MA55 MA66 NA05 ZA01 ZA06
ZA08 ZA16 ZA33 ZA36 ZA45 ZA59 ZA68 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96
ZA97 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZC54 ZC75
4C087 AA01 AA02 BC83 CA12 MA55 MA66 NA05 ZA01 ZA06 ZA08
ZA16 ZA33 ZA36 ZA45 ZA59 ZA68 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97
ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZC54 ZC75