(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2020-522510
(P2020-522510A)
(43)公表日　令和2年7月30日(2020.7.30)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 31/7088	(2006.01)	A61K	31/7088	ZNA	4C084
A61K 48/00	(2006.01)	A61K	48/00		4C086
C12N 15/113	(2010.01)	C12N	15/113	Z	
		C12N	15/113	140Z	
		C12N	15/113	130Z	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 1399 頁）

(21)出願番号　特願2019-566651 (P2019-566651)
(86)(22)出願日　平成30年6月1日(2018.6.1)
(85)翻訳文提出日　令和2年1月23日(2020.1.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/035687
(87)国際公開番号　WO2018/223056
(87)国際公開日　平成30年12月6日(2018.12.6)
(31)優先権主張番号　62/514,769
(32)優先日　平成29年6月2日(2017.6.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/514,771
(32)優先日　平成29年6月2日(2017.6.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(71)出願人　516212924
ウェイブ　ライフ　サイエンシズ　リミテッド
WAVE　LIFE　SCIENCES　LTD.
シンガポール　０１８９３６　シンガポール，＃１２－００　マリナ　ワン　イースト　タワー，７　ストライツ　ビュー
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡　亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田　直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀　明代

最終頁に続く

(54)【発明の名称】オリゴヌクレオチド組成物及びその使用方法

(57)【要約】
とりわけ、本開示は、設計されたオリゴヌクレオチド、組成物、及びその方法を提供する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、一本鎖ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを改善する。とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチドの構造的要素がオリゴヌクレオチドの特性及び活性（たとえば、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）活性、安定性、送達など）に顕著な影響を与え得るという認識を含むものであり、こうした構造的要素は、塩基配列、化学修飾（たとえば、糖の修飾、塩基の修飾、及び／またはヌクレオチド間結合の修飾）またはそのパターン、追加の化学的部分との複合体化、及び／または立体化学［たとえば、骨格キラル中心（キラルヌクレオチド間結合）の立体化学］、及び／またはそのパターンなどである。一部の実施形態では、本開示は、提供されるオリゴヌクレオチド組成物を使用して疾患を治療するための方法を提供し、この治療では、当該オリゴヌクレオチド組成物が使用されることで、たとえば、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンが生じる。

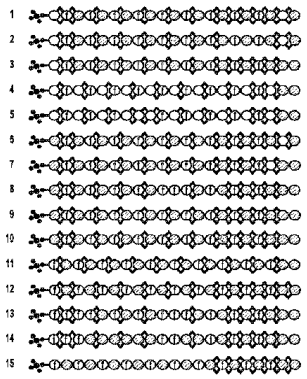
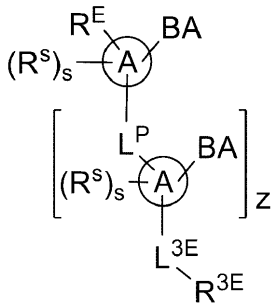


FIG. 1A
ssRNAi FORMAT

【特許請求の範囲】
【請求項１】
一本鎖ＲＮＡｉ剤であるオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、前記一本鎖ＲＮＡｉ剤が、標的ＲＮＡ配列に相補的または実質的に相補的であり、
約１５～約４９ヌクレオチドの長さを有し、
標的特異的ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、
前記一本鎖ＲＮＡｉ剤が、少なくとも１つの非天然の塩基、糖、および／またはヌクレオチド間結合を含む、前記組成物。
【請求項２】
前記組成物が、
ａ）共通の塩基配列および長さ、
ｂ）骨格結合の共通パターン、
ｃ）骨格キラル中心の共通パターン
を特徴とする特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、
その組成物が、前記特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列および長さを有するオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して、富化されているという点でキラル制御され、
前記オリゴヌクレオチドが、標的ＲＮＡ配列に相補的または実質的に相補的であり、
約１５～約４９ヌクレオチドの長さを有し、
標的特異的ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記組成物が、一本鎖ＲＮＡｉ剤であるオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、
前記一本鎖ＲＮＡｉ剤が、標的ＲＮＡ配列に相補的または実質的に相補的であり、
約１５～約４９ヌクレオチドの長さを有し、
前記長さが、ａｂａｂａｂａｂａｂという２’－修飾パターンを有する少なくとも約１０個の連続ヌクレオチドの区間を含み、ａが、第１の型の２’－修飾を示し、ｂが、第２の型の２’－修飾を示し、第１の型がそれぞれ、同じか、または異なり得、第２の型がそれぞれ、同じか、または異なり得、それぞれの第１の型が、それぞれの第２の型とは異なり、
前記一本鎖ＲＮＡｉ剤が、標的特異的ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
前記オリゴヌクレオチドが、Ｓｐ配置のホスホロチオエートを少なくとも１つ含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５】
前記オリゴヌクレオチドが、Ｒｐ配置のホスホロチオエート少なくとも１つ含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６】
前記オリゴヌクレオチドの５’末端の、任意で置換されるピリミジン核酸塩基を含む第１ヌクレオチドが、それと次のヌクレオチドを連結するキラルヌクレオチド間結合を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７】
骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示す、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項８】
骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＯＳｐＯを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示し、Ｏが天然ホスホジエステル結合を示す、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

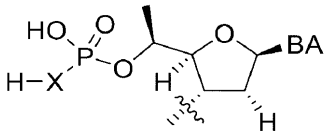
【請求項９】
第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物である組成物であって、前記第１の複数のオリゴヌクレオチドが、
１）共通の塩基配列、
２）骨格結合の共通パターン、
３）１つ以上のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）に独立して共通する立体化学
を共有し、
前記組成物が、前記組成物における前記第１の複数のオリゴヌクレオチドレベルが所定のものであるという点においてキラル制御される、前記組成物。
【請求項１０】
前記組成物が、請求項９に記載の組成物である、請求項１に記載の組成物。
【請求項１１】
所定レベルが、前記組成物中における全てのオリゴヌクレオチドの（９０％）^{n}～１００％のパーセンテージであり、式中、ｎがキラル制御されたヌクレオチド間結合の数であり、ｎが５～２５である、請求項９または１０に記載の組成物。
【請求項１２】
共通の塩基配列、塩基修飾の共通パターン、糖修飾の共通パターン、および／または修飾ヌクレオチド間結合の共通パターンを共有する、前記組成物における全てのオリゴヌクレオチドが、前記組成物における全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも９０％である、請求項９～１１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１３】
前記組成物がオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、前記オリゴヌクレオチドが、リンカーを任意で介して、前記オリゴヌクレオチドの核酸塩基に連結された炭水化物部分を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項１４】
前記組成物がオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、前記オリゴヌクレオチドが、リンカーを任意で介して、前記オリゴヌクレオチドの核酸塩基に連結された脂質部分を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項１５】
前記組成物がオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、前記オリゴヌクレオチドが、リンカーを任意で介して、前記オリゴヌクレオチドの核酸塩基に連結された標的部分を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項１６】
前記組成物のオリゴヌクレオチドが、式Ｏ－Ｉ：
【化１】



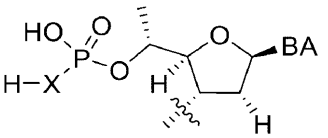
Ｏ－Ｉ
またはその塩の構造を有し、式中、
R^{E}は、５’末端基であり、
ＢＡがそれぞれ、独立して$C_{1\sim30}$脂環式、$C_{6\sim30}$アリール、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{5\sim30}$ヘテロアリール、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{3\sim30}$

ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、および修飾核酸塩基部分、から選択される任意で置換される基であり、
R^sがそれぞれ、独立して－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、－N_3、－ＮＯ、－NO_2、－Ｌ－Ｒ’、－Ｌ－ＯＲ’、－Ｌ－ＳＲ’、－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｏ－Ｌ－ＯＲ’、－Ｏ－Ｌ－ＳＲ’、または－Ｏ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、
ｓが０～２０であり、
Ｌがそれぞれ、独立して、共有結合であるか、または$C_{1\sim30}$脂肪族基、および１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1\sim30}$ヘテロ脂肪族基、から選択される任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価の基であり、前記基では、１つ以上のメチレン単位が、$C_{1\sim6}$アルキレン、$C_{1\sim6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子が、Cy^Lで任意かつ独立して置き換えられ、
Cy^Lがそれぞれ、独立して、$C_{3\sim20}$脂環式環、$C_{6\sim20}$アリール環、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員ヘテロアリール環、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリル環から選択される任意で置換される四価の基であり、
Ａ環がそれぞれ、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員単環式、二環式または多環式環であり、
L^Pがそれぞれ、独立してヌクレオチド間結合であり、
ｚが１～１０００であり；
L^{3E}が、－Ｌ－または－Ｌ－Ｌ－であり、
R^{3E}が、－Ｒ’、－Ｌ－Ｒ’、－ＯＲ’、または固体支持体であり、
Ｒ’がそれぞれ、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、
Ｒがそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、もしくは$C_{1\sim30}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1\sim30}$ヘテロ脂肪族、$C_{6\sim30}$アリール、$C_{6\sim30}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{6\sim30}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員ヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員ヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基であり、または
２つのＲ基が、任意でかつ独立して一緒になって共有結合を形成し、または
同じ原子上の２つ以上のＲ基が、前記原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員単環式環、二環式環もしくは多環式環を形成する、または
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、それらの間の介在原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記介在原子に加えて、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員単環式環、二環式環もしくは多環式環を形成する、
請求項１に記載の組成物。
【請求項１７】
前記組成物のオリゴヌクレオチドが、５’末端基R^Eを含み、R^Eが－Ｃ（R^{5s}）$_3$、－Ｌ－P^{DB}、－Ｃ（R^{5s}）$_2$ＯＨ、－Ｌ－R^{5s}、もしくは－Ｌ－P^{5s}－Ｌ－R^{5s}、またはその塩形態であり、式中、P^{DB}がリン酸基であるか、またはその誘導体もしくは生物学的等価体である、請求項１、２、３、９、１０、および１３～１６のいずれ

か１項に記載の組成物。
【請求項１８】
R^Eが、－$CH_2OP(O)(OH)_2$またはその塩形態である、請求項１７に記載の組成物。
【請求項１９】
R^Eが－（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－P^{DB}であり、式中、P^{DB}がリン酸基であるか、またはその誘導体もしくは生物学的等価体である、請求項１７に記載の組成物。
【請求項２０】
R^Eが－（Ｒ）－ＣＨ（Ｍｅ）－ＯＨである、請求項１７に記載の組成物。
【請求項２１】
R^Eが－（Ｓ）－ＣＨ（Ｍｅ）－ＯＨである、請求項１７に記載の組成物。
【請求項２２】
R^Eを含む５’－ヌクレオシドが、
【化２】



の構造またはその塩形態を有し、式中、Ｘが－Ｏ－または－Ｓ－であり、式中、ＢＡが、$C_{1\sim30}$脂環式、$C_{6\sim30}$アリール、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{5\sim30}$ヘテロアリール、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{3\sim30}$ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、および修飾核酸塩基部分から選択される任意で置換される基である、請求項１７に記載の組成物。
【請求項２３】
R^Eを含む５’－ヌクレオシドが、
【化３】



の構造またはその塩形態を有し、式中、Ｘが－Ｏ－または－Ｓ－であり、式中、ＢＡが、$C_{1\sim30}$脂環式、$C_{6\sim30}$アリール、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{5\sim30}$ヘテロアリール、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{3\sim30}$ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、および修飾核酸塩基部分から選択される任意で置換される基である、請求項１７に記載の組成物。
【請求項２４】
Ｘが Ｏである、請求項２２～２３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２５】
ＢＡがＴである、請求項２２～２４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２６】
ヘテロ原子が、酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素およびケイ素から独立して選択される、請求項１６～２５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２７】
オリゴヌクレオチドの多量体である化合物であって、オリゴヌクレオチドがそれぞれ、独立して、先行請求項のいずれか１項に記載されるオリゴヌクレオチドまたは化合物である、前記化合物。
【請求項２８】
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも２０％、２５％、３０％、

３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％または９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項２９】

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも３％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９７％が、独立して２’－置換を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３０】

前記オリゴヌクレオチドの２’－置換が、２’－Ｆである、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３１】

前記オリゴヌクレオチドの２’－置換が、２’－ＯＲ^{1}である、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３２】

前記オリゴヌクレオチドの２’－置換が－Ｌ－であり、糖単位のＣ２とＣ４とがＬによって連結される、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３３】

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも３％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９７％が、２’－置換を含まない、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３４】

前記オリゴヌクレオチドの骨格キラル中心の前記パターンが、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｍ（Ｓｐ）ｎを含み、ｔおよびｎがそれぞれ、独立して２～５０であり、ｍが１である、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３５】

前記オリゴヌクレオチドが、標的配列に完全に相補的な標的結合配列を含み、前記標的結合配列が、少なくとも１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個または２０個の塩基の長さを有し、塩基がそれぞれ、任意で置換されるアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルであり、前記標的配列が１つ以上のアレル部位を含み、アレル部位がＳＮＰまたは変異である、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３６】

前記標的配列が２つのＳＮＰを含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３７】

前記標的配列がアレル部位を含み、前記標的結合配列が、疾患関連アレルの標的配列に完全に相補的であるが、前記疾患と関連性の低いアレルのものには完全に相補的ではない、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３８】

前記オリゴヌクレオチドが、複数のアレルが集団内に存在する標的核酸配列の転写産物と結合するオリゴヌクレオチドであり、前記複数のアレルのそれぞれが、同じ標的核酸配列の他のアレルに対して、前記アレルを定義する特定の特徴的なヌクレオチド配列要素を含有し、

前記オリゴヌクレオチドの前記塩基配列が、特定のアレルを定義する前記特徴的な配列要素に相補的な配列であるか、または前記配列を含み、

前記オリゴヌクレオチドが、標的核酸配列の転写産物を含む系と接触すると、前記特定のアレルの転写産物、またはそれによりコードされるタンパク質を、同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較して高いレベルで抑制するという点において、前記オリゴヌクレオチドが特徴付けられる、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３９】
転写産物またはそれによってコードされるタンパク質のレベルおよび／または活性を低減するための方法であって、前記転写産物を発現する系に、先行請求項のいずれか１項に記載のオリゴヌクレオチドまたは組成物を投与することを含み、前記オリゴヌクレオチドまたは前記組成物のオリゴヌクレオチドが、前記転写産物の標的配列に完全に相補的な標的結合配列を含む、前記方法。
【請求項４０】
複数のアレルが集団内に存在する核酸配列に由来する転写産物をアレル特異的に抑制するための方法であって、前記複数のアレルのそれぞれが、同じ標的核酸配列の他のアレルに対して前記アレルを定義する特定の特徴的なヌクレオチド配列要素を含有し、
前記標的核酸配列の転写産物を含む試料を、先行請求項のいずれか１項に記載のオリゴヌクレオチドまたは組成物と接触させるステップを含み、
前記オリゴヌクレオチドまたは前記組成物のオリゴヌクレオチドが、前記核酸配列における標的配列と同一の標的結合配列、または前記標的配列に完全に相補的な標的結合配列を含み、前記標的配列が、特定のアレルを定義する特徴的な配列要素を含み、
前記オリゴヌクレオチドまたは前記組成物のオリゴヌクレオチドが、前記標的アレルと、同じ核酸配列の別のアレルと、の両方の転写産物を含む系と接触すると、前記特定のアレルの転写産物が、同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較して高いレベルで抑制される、前記方法。
【請求項４１】
複数のアレルが集団内に存在する核酸配列に由来する転写産物をアレル特異的に抑制するための方法であって、前記複数のアレルのそれぞれが、同じ標的核酸配列の他のアレルに対して前記アレルを定義する特定の特徴的なヌクレオチド配列要素を含有し、
前記標的核酸配列の転写産物を含む対象に、先行請求項のいずれか１項に記載のオリゴヌクレオチドまたは組成物を投与するステップを含み、
前記オリゴヌクレオチドまたは前記組成物のオリゴヌクレオチドが、前記核酸配列における標的配列と同一の標的結合配列、または前記標的結合配列に完全に相補的な標的結合配列を含み、前記標的配列が、特定のアレルを定義する特徴的な配列要素を含み、
前記オリゴヌクレオチドまたは前記組成物のオリゴヌクレオチドが、前記標的アレルと、同じ核酸配列の別アレルと、の両方の転写産物を含む系と接触すると、前記特定のアレルの転写産物が、同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較して高いレベルで抑制される、前記方法。
【請求項４２】
前記オリゴヌクレオチドまたは前記組成物のオリゴヌクレオチドが、前記標的アレルと、同じ核酸配列の別アレル、との両方の転写産物を含む系と接触すると、前記特定のアレルの転写産物を、あるレベルで抑制し、前記あるレベルが、、
ａ）前記組成物が存在しないときと比較して高いレベル、
ｂ）同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較して高いレベル、または
ｃ）前記組成物が存在しないときと比較しても高く、同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較しても高いレベル
である、請求項４０～４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４３】
前記特定のアレル転写産物の抑制が、前記組成物が存在しないときと比較しても高く、同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較しても高いレベルで生じる、請求項４０～４２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４４】
前記オリゴヌクレオチドが、
５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－

Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚ－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ－（ＣＡＰ）ｚｚ－３’
の構造もしくはその塩の構造を有するか、または前記構造もしくはその塩の構造を含み、

式中：
Ｎ１～Ｎ２７がそれぞれ、独立してヌクレオシド残基であり、
ＰＸ１～ＰＸ２６がそれぞれ、独立してヌクレオチド間結合であり、
ＰＸ０が、－Ｈ、－ＯＨ、－Ｌ^{ＰＸ}－Ｈ、または－Ｌ－Ｈであり、
Ｌ^{ＰＸ}が、ヌクレオチド間結合の構造を有し、
Ｌが、本開示に記載のものであり、
ｚｚが０のとき、ＰＸ２７が、－Ｈ、－ＯＨ、－Ｌ^{ＰＸ}－Ｈ、または－Ｌ－Ｈであり、ｚｚが０ではないとき、ＰＸ２７が、－Ｏ－、－Ｌ^{ＰＸ}－、または－Ｌ－であり、
ｍｚ、ｎｚ、ｐｚ、ｒｚ、ｓｚ、ｔｚ、ｖｚ、およびｗｚが、独立して０～１０であり、
Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７が、３’－末端ジヌクレオチドであり、
ＣＡＰが、３’－末端キャップであり、
ｙｚおよびｚｚが、独立して、０または１である、
先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項４５】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の前記構造のシード領域が、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－、－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－、またはＮ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－によって示される、いずれかの先行請求項に記載の組成物。

【請求項４６】
－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚ－、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚ－、または－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚ－が、ポストシード領域を示す、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項４７】
ｍｚ＋ｎｚ＋ｐｚの合計が、８～２０の整数である、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項４８】
ポストシード領域が、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍ、ｍｆｍ、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｆｍ

ｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｆｍｆｍｆｍ、およびｆｍｆｍのいずれかの修飾パターンを有する糖の区間を含み、式中、ｍが、２’－ＯＭｅであり、ｆが、２’－Ｆである、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項４９】

ポストシード領域が、ｄｄｄｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｄｄｄｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｄｄｄｆｄｆｄｆｄ、ｄｄｄｆｄｆｄ、ｄｄｄｆｄ、ｄｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｆｄｆｄｆｄｆｄ、およびｆｄｆｄのいずれかの修飾パターンを有する糖の区間を含み、式中、ｄが、２’－デオキシであり、ｆが、２’－Ｆである、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項５０】

前記ポストシード領域が、ＯＯＯ、ＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＸ、ＯＯＯＯＯＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＸＸＸ、ＯＯＯＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＸ、ＯＯＯＸＯ、ＯＯＯＸＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＸＯＸ、ＯＯＯＸＯＸＯ、ＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＯＯＸＸＸ、ＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＸＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＸＯＯＯＸＯＸＯＸ、ＯＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、ＯＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＸＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＸＯＸＯＯＯ、ＯＸＯＸＯＯＯＯ、ＯＸＯＸＯＸＯＯ、ＯＸＯＸＯＸＯＯＯＯ、ＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＸＯＸＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＸＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＸＸＸＸＸＸＸ、ＯＸＸＸＸＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯ、ＸＯＯＯＸＯＯ、ＸＯＯＯＸＯＯＸ、ＸＯＯＯＸＯＯＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＯＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＯＸＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＯＸＸＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＸ、ＸＯＯＯＸＯＸＯ、ＸＯＯＯＸＯＸＯＸ、ＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＯＯＸＸＸＸＸ、ＸＯＸＯＯＯ、ＸＯＸＯＯＯＸ、ＸＯＸＯＯＯＸＯ、ＸＯＸＯＯＯＸＯＸ、ＸＯＸＯＯＯＸＯＸＯ、ＸＯＸＯＯＯＸＯＸＯＸ、ＸＯＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、ＸＯＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＯＯ、ＸＯＸＯＸＯＯＯＯ、ＸＯＸＯＸＯＸ、ＸＯＸＯＸＯＸＯＯ、ＸＯＸＯＸＯＸＯＯＯ、ＸＯＸＯＸＯＸＯＯＯＯ、ＸＯＸＯＸＯＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＸＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＸＸＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＸＸＸＸ、ＸＯＸＸＸＸＸＸ、ＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸ、ＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、ＸＸＸＯＯＯＯＸＯ、ＸＸＸＯＯＯＯＸＯＸ、ＸＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸ、ＸＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、およびＸＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸのいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含み、式中、Ｏが、ホスホジエステルであり、Ｘが、立体不規則的ホスホロチオエートである、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項５１】

前記ポストシード領域が、ＯＯＯＯＯＯＳ、ＯＯＯＯＯＳＯ、ＯＯＯＯＳＯＯ、ＯＯＯＳＯＯＯＯ、ＯＯＳＯＯＯＯ、ＯＳＯＯＯＯＯ、ＯＳＯＯＯＯＯＯＯＳ、ＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＯＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯ、ＯＳＳＳＯＳ、ＯＳＳＳＯＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＳＳＯ、ＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＯＯＯＯＯ、ＳＯＳＯＯＯＯＯＯＳ

、ＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＯＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＳ、ＳＳＳ、ＳＳＳＯ、ＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＯ、ＳＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＳＯ、ＳＳＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＳＳＳ、およびＳＳＳＳＳＳＳＳＳのいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含み、式中、Ｏが、ホスホジエステルであり、Ｓが、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項５２】

前記オリゴヌクレオチドの中で５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、リンカー、炭水化物、またはリンカーおよび炭水化物を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項５３】

前記組成物または前記化合物のオリゴヌクレオチドが、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、またはそれ以上の非負荷電ヌクレオチド間結合を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物または化合物。

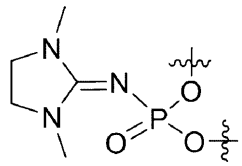
【請求項５４】

非負荷電ヌクレオチド間結合が、ホスホラミデート結合である、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物または化合物。

【請求項５５】

非負荷電ヌクレオチド間結合が、

【化４】



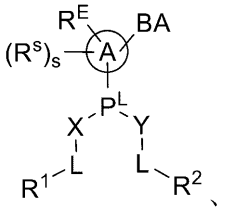
の構造を有する、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物または化合物。

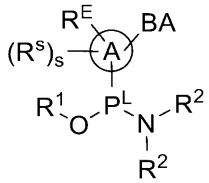
【請求項５６】

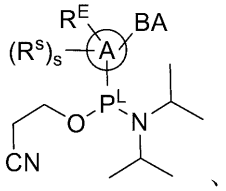
対象におけるＡＣＶＲ２Ｂ、ＡＰＯＢ、ＡＰＯＣ３、ＫＲＴ１４、ミオスタチン、ＰＣＳＫ９、またはＰＮＰＬＡ３関連障害を治療するための方法であって、前記方法が、前記対象に治療有効量の先行請求項のいずれか１項に記載の組成物を投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ＡＣＶＲ２Ｂ、ＡＰＯＢ、ＡＰＯＣ３、ＫＲＴ１４、ミオスタチン、ＰＣＳＫ９、またはＰＮＰＬＡ３を特異的に標的とする、前記方法。

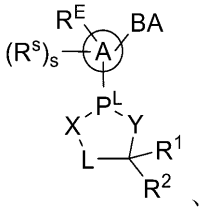
【請求項５７】

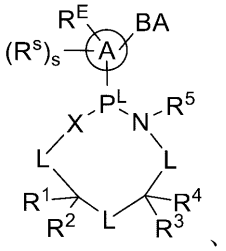
【化５】

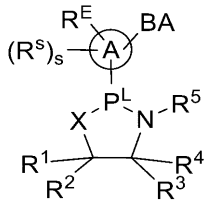

、
Ｐ－Ｉ


、
Ｐ－ＩＩ

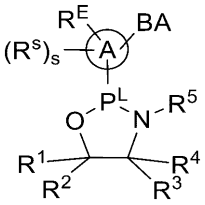

、
Ｐ－ＩＩＩ


、
Ｐ－ＩＶ


、
Ｐ－Ｖ


、
Ｐ－ＶＩ

および


Ｐ－ＶＩＩ

から選択される式の構造を有する化合物またはその塩であって、式中:

R^Eが、５’末端基であり、

ＢＡがそれぞれ、独立して、$C_{1\sim30}$脂環式、$C_{6\sim30}$アリール、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{5\sim30}$ヘテロアリール、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{3\sim30}$ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、および修飾核酸塩基部分から選択される任意で置換される基であり、

R^Sがそれぞれ、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、$-N_3$、－ＮＯ、$-NO_2$、－Ｌ－Ｒ’、－Ｌ－ＯＲ’、－Ｌ－ＳＲ’、$-L-N(R')_2$、－Ｏ－Ｌ－ＯＲ’、－Ｏ－Ｌ－ＳＲ’、または$-O-L-N(R')_2$であり、

R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5がそれぞれ、独立してR^Sであり、

ｓが０～２０であり、

Ｌがそれぞれ、独立して、共有結合であるか、または$C_{1\sim30}$脂肪族基および１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1\sim30}$ヘテロ脂肪族基、から選択される任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価の基であり、前記基では、１つ以上のメチレン単位が、$C_{1\sim6}$アルキレン、$C_{1\sim6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、$-C(R')_2-$、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、$-P(OR')[B(R')_3]-$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または$-OP(OR')[B(R')_3]O-$で任意且つ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子が、Cy^Lで任意でかつ独立して置き換えられ、

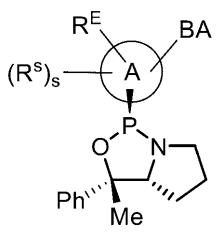
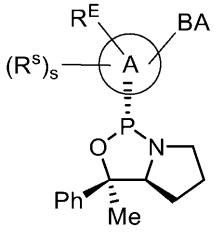
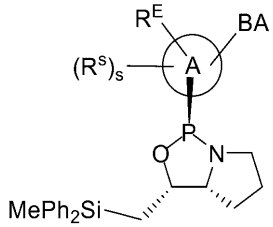
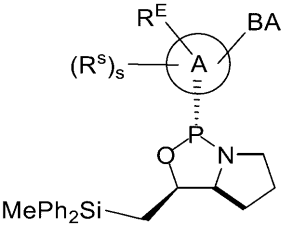
Cy^Lがそれぞれ、独立して、$C_{3\sim20}$脂環式環、$C_{6\sim20}$アリール環、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員ヘテロアリール環、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリル環、から選択される任意で置換される四価の基であり、

Ａ環がそれぞれ、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員単環式環、二環式環または多環式環であり、

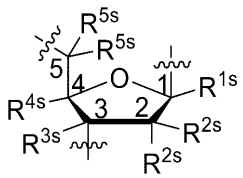
P^Lが、Ｐ（＝Ｗ）、Ｐ、または$P\rightarrow B(R')_3$であり、

Ｗが、Ｏ、ＳまたはＳｅであり、

ＸおよびＹがそれぞれ、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^{1}）－、またはＬであり、
Ｒ’がそれぞれ、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒであり、
Ｒがそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、もしくはＣ$_{1\sim30}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1\sim30}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6\sim30}$アリール、Ｃ$_{6\sim30}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6\sim30}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員ヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員ヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基であり、または
２つのＲ基が、任意でかつ独立して一緒になって共有結合を形成し、または
同じ原子上の２つ以上のＲ基が前記原子と任意でかつ独立して一緒になることで、前記原子に加えて、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成し、または
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基がそれらの間の介在原子と任意でかつ独立して一緒になることで、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成する、
前記化合物またはその塩。
【請求項５８】
前記化合物が、
【化６】


、

、

、または


の構造を有し、
式中：
Ａ環が、
【化７】



であり、
ＢＡが、Ｃ１で連結され、
Ｐが、Ｃ３に連結され、
Ｒ^{E}が、Ｃ５に連結され、
Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}およびＲ^{5s}がそれぞれ、独立してＲ^{s}である、
請求項５７に記載の化合物。
【請求項５９】
前記化合物が、９０％～１００％のジアステレオ純度を有する、請求項５７～５８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６０】
前記組成物のオリゴヌクレオチドが、５’末端基Ｒ^{E}を含み、Ｒ^{E}が－Ｃ（Ｒ^{5s}）$_{3}$、－Ｌ－Ｐ^{DB}、－Ｃ（Ｒ^{5s}）$_{2}$ＯＨ、－Ｌ－Ｒ^{5s}、もしくは－Ｌ－Ｐ^{5s}－Ｌ－Ｒ^{5s}、またはその塩の形態であり、式中、Ｐ^{DB}がリン酸基であるか、またはその誘導体

もしくは生物学的等価体である、請求項５９に記載の組成物。
【請求項６１】
例示的実施形態１～１２７０のいずれか１つに記載される化合物、オリゴヌクレオチド、組成物または方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１７年６月２日に出願された米国仮特許出願第６２／５１４，７６９号、２０１７年６月２日に出願された米国仮特許出願第６２／５１４，７７１号、２０１８年４月１２日に出願された米国仮特許出願第６２／６５６，９４９号、２０１８年５月１１日に出願された米国仮特許出願第６２／６７０，６８６号、及び２０１８年５月１１日に出願された米国仮特許出願第６２／６７０，７０９号の優先権を主張し、それら各出願の全体は参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
遺伝子を標的とするオリゴヌクレオチドは、さまざまな用途（たとえば、治療用途、診断用途、研究用途、及びナノ材料用途）において有用である。天然起源の核酸（たとえば、非修飾ＤＮＡまたは非修飾ＲＮＡ）の用途は、たとえば、こうした天然起源の核酸がエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼによる作用を受けやすいことによって限られたものとなり得る。
【発明の概要】
【０００３】
とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチドの構造的要素を制御することで、オリゴヌクレオチドの特性及び／または活性に顕著な影響を与え得るという認識を含むものであり、こうした構造的要素は、化学修飾（たとえば、糖の修飾、塩基の修飾、及び／またはヌクレオチド間結合の修飾）またはそのパターン、立体化学（たとえば、骨格のキラルヌクレオチド間結合の立体化学）の改変またはそのパターン、及び／または追加の化学的部分（たとえば、脂質部分、標的化部分、炭水化物部分、アシアロ糖タンパク質受容体またはＡＳＧＰＲに結合する部分（たとえば、ＧａｌＮＡｃ部分）など）との複合体化などである。一部の実施形態では、特性及び／または活性としては、限定されないが、遺伝子またはその遺伝子産物の発現、活性、またはレベルの減少への関与、誘導が挙げられ、こうした減少は、たとえば、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ干渉）、一本鎖ＲＮＡ干渉（ｓｓＲＮＡｉ）、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウン、翻訳の立体障害などによって媒介される。
【０００４】
一部の実施形態では、本開示は、構造的要素が制御されたオリゴヌクレオチド（及び具体的には、一本鎖オリゴヌクレオチド）を含む組成物から、予想外の特性及び／または活性が得られることを示す。
【０００５】
一部の実施形態では、本開示は、立体化学（具体的には、骨格キラル中心の立体化学）がオリゴヌクレオチドの特性を予想外に改善し得るという認識を含む。安定性を増加させる構造的要素のいくつかは、活性（たとえば、ＲＮＡ干渉）の低下もさせ得るということがこれまでは多く観察されたのとは対照的に、本開示は、立体化学を制御することで、驚くべきことに、活性を顕著に減少させることなく、安定性が増加し得ることを示す。
【０００６】
一部の実施形態では、本開示は、安定性が改善したオリゴヌクレオチドの組成物を含めて、活性を維持または増加させつつオリゴヌクレオチドの安定性を改善するための技術（たとえば、化合物、方法など）を提供する。
【０００７】
一部の実施形態では、本開示は、ある特定の５’末端構造を有するオリゴヌクレオチド

を提供する。
【０００８】
とりわけ、本開示は、そのようなオリゴヌクレオチドが所望の特性を有し得ることを示す。
【０００９】
一部の実施形態では、本開示は、本開示に従って使用すると高い生物学的活性（たとえば、ＲＮＡｉ活性）を有するオリゴヌクレオチドが生成し得る５’末端構造を提供する。
【００１０】
多くの場合、ＲＮＡｉ活性には５’リン酸（または修飾リン酸）部分の存在が必要であることが文献によって報告されているが、一部の実施形態では、本開示は、驚くべきことに、非修飾５’末端を有する（すなわち、５’－ＯＨを有する）オリゴヌクレオチドが、５’リン酸（または修飾リン酸）部分を含む以外は同一のオリゴヌクレオチドに匹敵するのＲＮＡｉ活性を達成できることを示す。したがって、とりわけ、本開示は、一部の実施形態では、配列がＲＮＡｉ標的部位に指向化されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該オリゴヌクレオチドは、ＲＮＡｉ活性に有用な（または有害ではない）他の構造的特徴（本明細書に記載され、及び／または当該技術分野においてその他に知られるもの）を１つ以上含み得、当該オリゴヌクレオチドは、５’－ＯＨ部分を有する。
【００１１】
一部の実施形態では、本開示は、さまざまな追加の化学的部分（脂質部分及び／または炭水化物部分など）が、オリゴヌクレオチドに組み込まれると、１つ以上のオリゴヌクレオチド特性（標的遺伝子またはその遺伝子産物のノックダウンなど）を改善し得るという認識を含む。一部の実施形態では、追加の化学的部分は、任意選択である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つより多いの追加の化学的部分を含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２つ以上の追加の化学的部分を含み得、追加の化学的部分は、同一のものであるか、もしくは異なるものであるか、または同じカテゴリー（たとえば、標的化部分、炭水化物部分、ＡＳＰＧＲに結合する部分、脂質部分など）のものであるか、もしくは異なるカテゴリーのものである。一部の実施形態では、ある特定の追加の化学的部分は、所望の細胞、組織、及び／または臓器へのオリゴヌクレオチドの送達を促進する。一部の実施形態では、ある特定の追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドの内部移行を促進し、及び／またはオリゴヌクレオチドの安定性を増加させる。
【００１２】
一部の実施形態では、本開示は、さまざまな追加の化学的部分をオリゴヌクレオチドに組み込むための技術を提供する。一部の実施形態では、本開示は、たとえば、核酸塩基を介して追加の化学的部分を（たとえば、核酸塩基上の部位への（任意でリンカーを介する）共有結合によって）導入するための試薬及び方法を提供する。
【００１３】
一部の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の特徴を１つ以上含む構造を有するオリゴヌクレオチドを用いると、驚くほど高い標的特異性を達成できることを示す。
【００１４】
一部の実施形態では、本開示は、アレル特異的な抑制を達成する技術（たとえば、オリゴヌクレオチド組成物及びその方法）を提供し、特定の標的遺伝子の１つのアレルに由来する転写産物が、同じ遺伝子の少なくとも１つの他のアレルと比較して選択的にノックダウンされる。
【００１５】
とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチドに組み込むことができ、その１つ以上の特性を（たとえば、関連する技術または特徴を欠く以外は同一のオリゴヌクレオチドと比較して）付与または調整できる構造的要素、技術、及び／または特徴を提供する。一部の実施形態では、本開示は、提供される技術及び／または特徴の１つ以上を、さまざまな配列のオリゴヌクレオチド（複数可）に有用に組み込めることを記載する。
【００１６】

一部の実施形態では、本開示は、ＲＮＡｉ機序に関与し、及び／またはＲＮＡｉ機序を誘導するオリゴヌクレオチド（たとえば、ＲＮＡｉ剤）のために、ある特定の提供される構造的要素、技術、及び／または特徴が特に有用であることを示す。しかしながら、いずれにせよ、本開示の教示内容は、いずれかの特定の機序に関与するオリゴヌクレオチド、またはいずれかの特定の機序を介して機能するオリゴヌクレオチドに限定されるものではない。一部の実施形態では、本開示は、任意の目的に有用な任意のオリゴヌクレオチドに関するものであり、こうしたオリゴヌクレオチドは、任意の機序を介して機能し、本明細書に記載の任意の配列、構造、もしくは形式（またはその一部）を含む。一部の実施形態では、本開示は、任意の目的に有用なオリゴヌクレオチドを提供し、こうしたオリゴヌクレオチドは、任意の機序を介して機能し、本明細書に記載の任意の配列、構造、もしくは形式（またはその一部）を含み、こうした配列、構造、もしくは形式（またはその一部）としては、限定されないが、任意の５’末端構造、５’末端領域、第１の領域（限定されないが、シード領域が挙げられる）、第２の領域（限定されないが、ポストシード領域が挙げられる）、ならびに３’末端領域（３’末端ジヌクレオチド及び／または３’末端キャップであり得る）、任意選択の追加の化学的部分（限定されないが、標的化部分、炭水化物部分、ＡＰＧＲと結合する部分、及び脂質部分が挙げられる）、立体化学または立体化学パターン、修飾または修飾パターン、ヌクレオチド間結合またはヌクレオチド間結合パターン、糖（複数可）の修飾または糖の修飾パターン、塩基（複数可）の修飾または塩基の修飾パターンが挙げられる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡｉ機序に関与（例えばＲＮＡｉ機序を誘導）し得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅＨ（リボヌクレアーゼＨ）機序に関与し得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、翻訳阻害剤として作用し得る（たとえば、翻訳を立体的に遮断し得る）。

【００１７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、エクソンスキップ機序に関与し得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アプタマーであり得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、タンパク質、低分子、核酸、または細胞に結合し、その機能を阻害し得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、細胞における二本鎖核酸との三重らせんの形成に関与し得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ゲノム（たとえば、染色体）核酸に結合し得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ゲノム（たとえば、染色体）核酸に結合し、それによって（たとえば、転写、転写増進、修飾などを阻止または低減することによって）核酸の発現を阻止または低減し得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＤＮＡ四重鎖に結合し得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、免疫調節性であり得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、免疫刺激性であり得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、免疫刺激性であり得、ＣｐＧ配列を含み得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、免疫刺激性であり得、ＣｐＧ配列を含み得、アジュバントとして有用であり得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、免疫刺激性であり得、ＣｐＧ配列を含み得、疾患（たとえば、感染性疾患またはがん）の治療におけるアジュバントとして有用であり得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、治療的なものであり得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、非治療的なものであり得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、治療的または非治療的なものであり得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、治療用途、診断用途、研究用途、及び／またはナノ材料用途において有用である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、実験的な目的に有用であり得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、マイクロアレイなどにおいて（たとえば、プローブとして）実験的な目的に有用であり得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、複数の生物学的機序に関与し得、ある特定のそのような実施形態では、たとえば、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡｉ機序及び

ＲＮａｓｅＨ機序の両方に関与し得る。

【００１８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的（たとえば、標的配列、標的ＲＮＡ、標的ｍＲＮＡ、標的ｍＲＮＡ前駆体（ｐｒｅ－ｍＲＮＡ）、標的遺伝子など）に指向化される。標的遺伝子は、１つ以上の遺伝子産物（たとえば、ＲＮＡ及び／またはタンパク質産物）の発現及び／または活性の改変が意図される遺伝子である。多くの実施形態では、標的遺伝子は、阻害が意図される。したがって、本明細書に記載のオリゴヌクレオチドが特定の標的遺伝子に作用する場合、当該オリゴヌクレオチドが存在すると、それが存在しないときと比較してその遺伝子の１つ以上の遺伝子産物の存在及び／または活性が改変される。

【００１９】

一部の実施形態では、標的は、１つ以上の産物（たとえば、ＲＮＡ及び／またはタンパク質産物）の発現及び／または活性の改変が意図される特定のアレルである。多くの実施形態では、標的アレルは、存在及び／または発現が１つ以上の疾患及び／または状態の存在、発症、及び／または重篤度と関連（たとえば、相関）するものである。あるいは、またはさらに、一部の実施形態では、標的アレルは、１つ以上の遺伝子産物のレベル及び／または活性の改変が疾患及び／または状態の１つ以上の側面の改善（たとえば、発症の遅延、重篤度の低減、他の治療に対する応答性など）と相関するものである。

【００２０】

一部の実施形態では、特定のアレル（疾患関連アレル）の存在及び／または活性が１つ以上の障害、疾患、及び／または状態の存在、発症、及び／または重篤度と関連（たとえば、相関）する場合、同じ遺伝子の異なるアレルが存在し、こうした異なるアレルは、そのように関連することがないか、または関連するにしてもその程度が低い（たとえば、示す相関の有意性が低いか、または示す相関が統計的に有意ではない）。一部のそのような実施形態では、本明細書に記載のオリゴヌクレオチド及びその方法は、関連性が低い／関連性のない１つ以上のアレル（複数可）と比較して、関連するアレルを優先的または特異的に標的とし、それによってアレル特異的な抑制を媒介し得る。

【００２１】

一部の実施形態では、標的配列は、本明細書に記載のオリゴヌクレオチドが結合する配列である。多くの実施形態では、標的配列は、提供されるオリゴヌクレオチドの配列もしくはそこに存在する連続残基の配列と同一であるか、またはその正確な相補体である（たとえば、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的配列と同一の標的結合配列、または標的配列の正確な相補体である標的結合配列を含む）。一部の実施形態では、標的結合配列は、転写産物（たとえば、ｍＲＮＡ前駆体（ｐｒｅ－ｍＲＮＡ）、ｍＲＮＡなど）の標的配列の正確な相補体である。標的結合配列／標的配列は、所望の活性及び／または特性を有する、提供されるオリゴヌクレオチドに対してさまざまな長さのものであり得る。一部の実施形態では、標的結合配列／標的配列は、５～５０個（たとえば、１０～４０個、１５～３０個、１５～２５個、１６～２５個、１７～２５個、１８～２５個、１９～２５個、２０～２５個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、２１個、２２個、２３個、２４個、２５個、または２６個以上）の塩基を含む。一部の実施形態では、限定されないが、標的配列及び／またはオリゴヌクレオチド配列の５’末端領域及び／または３’末端領域を含めて、オリゴヌクレオチド（の関連部分）とその標的配列との間の少数の差異／ミスマッチは許容される。多くの実施形態では、標的配列は、標的遺伝子内に存在する。多くの実施形態では、標的配列は、標的遺伝子から産生する転写産物（たとえば、ｍＲＮＡ及び／またはｍＲＮＡ前駆体（ｐｒｅ－ｍＲＮＡ））内に存在する。

【００２２】

一部の実施形態では、標的配列は、１つ以上のアレル部位（すなわち、標的遺伝子内でアレル変異が生じる位置）を含む。一部の実施形態では、アレル部位は、変異である。一部の実施形態では、アレル部位は、ＳＮＰである。一部のそのような実施形態では、提供

されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の他のアレルと比較して優先的または特異的に１つのアレルに結合する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、疾患関連アレルに優先的に結合する。たとえば、一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチド（またはその標的結合配列部分）は、特定のアレルバージョンの標的配列と完全もしくは少なくとも部分的に同一の配列を有するか、または特定のアレルバージョンの標的配列の正確な相補体である配列を有する。

【００２３】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチド（またはその標的結合配列部分）は、アレル部位または疾患関連アレルのアレル部位を含む標的配列と同一の配列を有するか、または当該標的配列の正確な相補体である配列を有する。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、アレル（多くの実施形態では、疾患関連アレル）の転写産物のアレル部位を含む標的配列の正確な相補体である標的結合配列を有し、アレル部位は、変異である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、アレル（多くの実施形態では、疾患関連アレル）の転写産物のアレル部位を含む標的配列の正確な相補体である標的結合配列を有し、アレル部位は、ＳＮＰである。一部の実施形態では、配列は、本明細書に開示の任意の配列である。

【００２４】

別段の指定がない限り、配列（限定されないが、塩基配列、ならびに化学パターン、修飾パターン、及び／または立体化学パターンを含む）はすべて、５’から３’の順序で示される。

【００２５】

一部の実施形態では、本開示は、標的に特異的であり、本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチドの任意の形式、構造的要素、または塩基配列を有するオリゴヌクレオチドと関連する組成物及び方法を提供する。

【００２６】

一部の実施形態では、本開示は、標的に特異的なオリゴヌクレオチドであって、本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列、または本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列の少なくとも１５個の連続ヌクレオチドの領域、を有するか、または含むオリゴヌクレオチドと関連する組成物及び方法を提供し、当該塩基配列の第１のヌクレオチドまたは当該少なくとも１５個の連続ヌクレオチドの第１のヌクレオチドは、ＴまたはＤＮＡ　Ｔによって任意で置換され得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｓｓＲＮＡｉを誘導する能力を有する。

【００２７】

一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤によって誘導されるＲＮＡ干渉のための組成物及び方法を提供する。一部の実施形態では、そのような組成物のオリゴヌクレオチドは、本明細書に開示のオリゴヌクレオチドの形式、構造的要素、または塩基配列を有し得る。

【００２８】

一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド（たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチド）によって誘導される標的遺伝子ＲＮＡのＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンのための組成物及び方法を提供する。

【００２９】

提供されるオリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物は、本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチドの任意の形式、構造的要素、または塩基配列を有し得る。一部の実施形態では、構造的要素は、５’末端構造、５’末端領域、５’ヌクレオチド、シード領域、ポストシード領域、３’末端領域、３’末端ジヌクレオチド、３’末端キャップ、またはこれらの構造のいずれかの任意の部分、ＧＣ含量、長いＧＣ区間、及び／または上記のもののいずれかの、任意の修飾、化学、立体化学、修飾パターン、化学パターン、または立体化学パターン、または化学的部分（たとえば、限定されないが、標的化部分、脂質部分、ＧａｌＮＡｃ部分、炭水化物部分などが挙げられる）、任意の構成要素、または

任意の組み合わせである。

【００３０】

一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドの組成物及び使用方法を提供する。

【００３１】

一部の実施形態では、本開示は、標的遺伝子ＲＮＡのＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導することができるオリゴヌクレオチドの組成物及び使用方法を提供する。一部の実施形態では、そのような組成物のオリゴヌクレオチドは、本明細書に開示のオリゴヌクレオチドの形式、構造的要素、または塩基配列を有し得る。

【００３２】

一部の実施形態では、特定の事象または活性を誘導するオリゴヌクレオチドは、特定の事象または活性に関与し、たとえば、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現、レベル、または活性の低減に関与する。一部の実施形態では、事象または活性が生じ得る系におけるオリゴヌクレオチドの存在が、事象また活性の検出可能な発生、頻度、強度、及び／またはレベルの増加と相関するとき、オリゴヌクレオチドは、特定の事象または活性を「誘導する」と見なされる。

【００３３】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載のオリゴヌクレオチドの任意の１つ以上の構造的要素を含み、たとえば、塩基配列（またはその少なくとも１５個の連続塩基部分）、ヌクレオチド間結合（またはその少なくとも５つの連続ヌクレオチド間結合部分）のパターン、ヌクレオチド間結合（またはその少なくとも５つの連続ヌクレオチド間結合部分）の立体化学パターン、５’末端構造、５’末端領域、第１の領域、第２の領域、ならびに３’末端領域（３’末端ジヌクレオチド及び／または３’末端キャップであり得る）、ならびに任意選択の追加の化学的部分を含み、一部の実施形態では、少なくとも１つの構造的要素は、キラル制御されたキラル中心を含む。一部の実施形態では、３’末端ジヌクレオチドが含むヌクレオチドの総数は、２であり得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、非限定的な例として、標的化部分、炭水化物部分、ＧａｌＮＡｃ部分、脂質部分、及び本明細書に記載されるか、または当該技術分野において知られる任意の他の化学的部分、から選択される化学的部分をさらに含む。一部の実施形態では、ＡＰＧＲと結合する部分は、ＧａｌＮＡｃ部分、あるいは本明細書に記載され、及び／または当該技術分野において知られるそのバリアント、誘導体、または修飾バージョンである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、第１の領域は、シード領域である。一部の実施形態では、第２の領域は、ポストシード領域である。

【００３４】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の一本鎖ＲＮＡｉ剤の任意の１つ以上の構造的要素を含み、たとえば、５’末端構造、５’末端領域、シード領域、ポストシード領域（シード領域と３’末端領域との間の領域）、ならびに３’末端領域（３’末端ジヌクレオチド及び／または３’末端キャップであり得る）、ならびに任意選択の追加の化学的部分を含み、一部の実施形態では、少なくとも１つの構造的要素は、キラル制御されたキラル中心を含む。一部の実施形態では、３’末端ジヌクレオチドが含むヌクレオチドの総数は、２であり得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、非限定的な例として、標的化部分、炭水化物部分、ＧａｌＮＡｃ部分、及び脂質部分から選択される化学的部分をさらに含む。一部の実施形態では、ＡＰＧＲと結合する部分は、任意のＧａｌＮＡｃ、または本明細書に記載されるか、もしくは当該技術分野において知られるそのバリアント、誘導体、もしくは修飾体である。

【００３５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載のオリゴヌクレオチドの任意の１つ以上の構造的要素（たとえば、５’末端構造、５’末端領域、第１の領域、第２の領域、３’末端領域、及び任意選択の追加の化学的部分）を含み、少なく

とも１つの構造的要素は、キラル制御されたキラル中心を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－修飾を有さないヌクレオチドの総数が少なくとも５である区間を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、非限定的な例として、標的化部分、炭水化物部分、ＧａｌＮＡｃ部分、及び脂質部分から選択される追加の化学的部分をさらに含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、第１の領域は、シード領域である。一部の実施形態では、第２の領域は、ポストシード領域である。

【００３６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、一本鎖ＲＮＡｉ剤の任意の１つ以上の構造的要素（たとえば、５’末端構造、５’末端領域、シード領域、ポストシード領域、及び３’末端領域、ならびに任意選択の追加の化学的部分）を含み、少なくとも１つの構造的要素は、キラル制御されたキラル中心を含み、一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ＲＮＡのＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力も有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－デオキシヌクレオチドの総数が少なくとも５である区間を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、非限定的な例として、標的化部分、炭水化物部分、ＧａｌＮＡｃ部分、及び脂質部分、ならびに本明細書に記載の任意の他の追加の化学的部分、から選択される化学的部分をさらに含む。

【００３７】

一部の実施形態では、本開示は、化学修飾を介してオリゴヌクレオチド特性を調節できることを示す。一部の実施形態では、本開示は、共通塩基配列を有し、１つ以上のヌクレオチド間結合、糖、及び／または塩基修飾を含む第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有するオリゴヌクレオチド組成物であって、共通塩基配列を有し、１つ以上のヌクレオチド間結合、及び／または１つ以上の糖、及び／または１つ以上の塩基修飾を含む第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物は、標的遺伝子ＲＮＡのＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力も有する。一部の実施形態では、本開示は、糖、核酸塩基、及び／またはヌクレオチド間結合の化学修飾を介してオリゴヌクレオチド特性（たとえば、活性、毒性など）を調節できることを示す。一部の実施形態では、本開示は、共通塩基配列を有し、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合（または「非天然のヌクレオチド間結合」（天然のＤＮＡ及びＲＮＡに見られる天然のヌクレオチド間リン酸結合（－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－（生理学的ｐＨでは塩形態（－ＯＰ（Ｏ）（Ｏ⁻）Ｏ－）として存在し得る）の代わりに利用できる結合））、１つ以上の修飾糖部分、及び／または１つ以上の天然リン酸結合を含む複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２つ以上の型の修飾ヌクレオチド間結合を含み得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、非負荷電ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、中性のヌクレオチド間結合は、トリアゾール部分、アルキン部分、または環状グアニジン部分を含む。そのような部分は、任意で置換される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、中性のヌクレオチド間結合、及び中性骨格ではない別のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、中性のヌクレオチド間結合及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドを含む、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御され、組成物における複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、制御または前もって決定され、複数のオリゴヌクレオチドは、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合に共通する立体

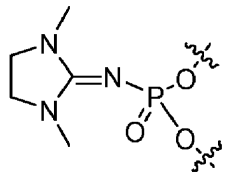
化学配置を共有する。たとえば、一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、２１個、２２個、２３個、２４個、２５個、２６個、２７個、２８個、２９個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、またはそれ以上のキラルヌクレオチド間結合に共通する立体化学配置を共有し、こうした立体化学配置はそれぞれ、独立してＲｐまたはＳｐである。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、それぞれのキラルヌクレオチド間結合に共通する立体化学配置を共有する。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、組成物における制御されたレベルのオリゴヌクレオチドが共通の立体化学配置（独立してＲｐ配置またはＳｐ配置をとる）を共有する場合、キラル制御されたヌクレオチド間結合と称される。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、あるｐＨ（たとえば、ヒトの生理学的ｐＨ（約７．４）、送達部位（たとえば、オルガネラ、細胞、組織、臓器、生物体などのｐＨなど）において、当該修飾ヌクレオチド間結合の大部分（たとえば、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％など、一部の実施形態では、少なくとも３０％、一部の実施形態では、少なくとも４０％、一部の実施形態では、少なくとも５０％、一部の実施形態では、少なくとも６０％、一部の実施形態では、少なくとも７０％、一部の実施形態では、少なくとも８０％、一部の実施形態では、少なくとも９０％、一部の実施形態では、少なくとも９９％など）が、（アニオン形態（たとえば、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^{-}$）－Ｏ－（天然リン酸結合のアニオン形態）、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｓ$^{-}$）－Ｏ－（ホスホロチオエート結合のアニオン形態）など）と比較して）中性形態またはカチオン形態として存在するという点において非負荷電（それぞれ中性またはカチオン性の）ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、あるｐＨにおいてその大部分が中性形態として存在するという点において中性のヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、あるｐＨにおいてその大部分がカチオン性形態として存在するという点においてカチオン性のヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ｐＨは、ヒトの生理学的ｐＨ（約７．４）である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、水溶液のｐＨが７．４のときに当該ヌクレオチド間結合の少なくとも９０％がその中性形態として存在するという点において中性のヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、オリゴヌクレオチドの水溶液において当該ヌクレオチド間結合の少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％がその中性形態として存在するという点において中性のヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、割合は、少なくとも９０％である。一部の実施形態では、割合は、少なくとも９５％である。一部の実施形態では、割合は、少なくとも９９％である。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合（たとえば、中性のヌクレオチド間結合）は、その中性形態をとるとき、ｐＫａが８未満、９未満、１０未満、１１未満、１２未満、１３未満、または１４未満の部分を有さない。一部の実施形態では、本開示におけるヌクレオチド間結合のｐＫａは、CH_3－ヌクレオチド間結合－CH_3（すなわち、ヌクレオチド間結合によって連結された２つのヌクレオシド単位を２つの－CH_3基で置き換えたもの）のｐＫａによって示すことができる。いずれかの特定の理論によって拘束されることを望むものではないが、少なくともいくつかの場合では、オリゴヌクレオチドにおける中性のヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合を含まない同等の核酸と比較して特性及び／または活性を改善することができ、たとえば、送達を改善し、エキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼに対する耐性を改善し、細胞取り込みを改善し、エンドソーム脱出を改善し、及び／または核取り込みを改善するなどする。

【００３８】

一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、たとえば、式Ｉ－ｎ－１、式Ｉ－ｎ－２、式Ｉ－ｎ－３、式ＩＩ、式ＩＩ－ａ－１、式ＩＩ－ａ－２、式ＩＩ－ｂ－１、

式ＩＩ－ｂ－２、式ＩＩ－ｃ－１、式ＩＩ－ｃ－２、式ＩＩ－ｄ－１、式ＩＩ－ｄ－２などの構造を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、トリアゾール部分またはアルキン部分を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、環状グアニジン部分を含む。一部の実施形態では、環状グアニジン部分を含む修飾ヌクレオチド間結合は、

【化１】



の構造を有する。一部の実施形態では、環状グアニジン部分を含む中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御される。一部の実施形態では、本開示は、少なくとも１つの中性のヌクレオチド間結合及び少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを含む組成物に関する。

【００３９】

一部の実施形態では、本開示は、少なくとも１つの中性のヌクレオチド間結合及び少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを含む組成物に関し、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐ配置にキラル制御されたヌクレオチド間結合である。

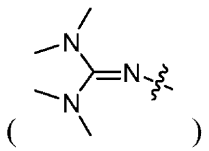
【００４０】

一部の実施形態では、本開示は、少なくとも１つの中性のヌクレオチド間結合及び少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを含む組成物に関し、ホスホロチオエートは、Ｒｐ配置にキラル制御されたヌクレオチド間結合である。

【００４１】

一部の実施形態では、本開示は、任意で置換されるトリアゾリル基を含む中性のヌクレオチド間結合、任意で置換されるアルキニル基を含む中性のヌクレオチド間結合、及びＴｍｇ基

【化２】



を含む中性のヌクレオチド間結合から選択される少なくとも１つの中性のヌクレオチド間結合と、少なくとも１つのホスホロチオエートと、を含むオリゴヌクレオチドを含む組成物に関する。

【００４２】

一部の実施形態では、本開示は、任意で置換されるトリアゾリル基を含む中性のヌクレオチド間結合、任意で置換されるアルキニル基を含む中性のヌクレオチド間結合、及びＴｍｇ基を含む中性のヌクレオチド間結合から選択される少なくとも１つの中性のヌクレオチド間結合と、少なくとも１つのホスホロチオエートと、を含むオリゴヌクレオチドを含む組成物に関し、ホスホロチオエートは、Ｓｐ配置にキラル制御されたヌクレオチド間結合である。

【００４３】

一部の実施形態では、本開示は、任意で置換されるトリアゾリル基を含む中性のヌクレオチド間結合、任意で置換されるアルキニル基を含む中性のヌクレオチド間結合、及びＴｍｇ基を含む中性のヌクレオチド間結合から選択される少なくとも１つの中性のヌクレオチド間結合と、少なくとも１つのホスホロチオエートと、を含むオリゴヌクレオチドを含

む組成物に関し、ホスホロチオエートは、Ｒｐ配置にキラル制御されたヌクレオチド間結合である。

【００４４】

さまざまな型のヌクレオチド間結合は、特性が異なる。いずれの理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、天然リン酸結合（ホスホジエステルヌクレオチド間結合）は、アニオン性であり、他の化学修飾を施すことなくそのままｉｎ　ｖｉｖｏで使用すると不安定であり得ることを明記する。ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、アニオン性であり、一般に、天然リン酸結合と比較してｉｎ　ｖｉｖｏでの安定性が高く、一般に、より疎水性であり、環状グアニジン部分を含む中性のヌクレオチド間結合（本開示で例示されるものなど）は、生理学的ｐＨで中性であり、天然リン酸結合と比較してｉｎ　ｖｉｖｏでの安定性が高く、より疎水性であり得る。

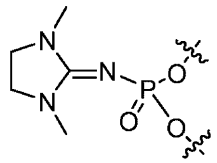
【００４５】

一部の実施形態では、キラル制御された中性のヌクレオチド間結合は、生理学的ｐＨで中性であり、キラル制御されており、ｉｎ　ｖｉｖｏで安定であり、疎水性であり、エンドソーム脱出を増加させ得る。

【００４６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の領域（たとえば、ブロック領域、ウィング領域、コア領域、５’末端領域、３’末端領域、中間領域、シード領域、ポストシード領域など）を含む。一部の実施形態では、領域（たとえば、ブロック領域、ウィング領域、コア領域、５’末端領域、３’末端領域、中間領域など）は、非負荷電ヌクレオチド間結合（たとえば、式Ｉ－ｎ－１、式Ｉ－ｎ－２、式Ｉ－ｎ－３、式ＩＩ、式ＩＩ－ａ－１、式ＩＩ－ａ－２、式ＩＩ－ｂ－１、式ＩＩ－ｂ－２、式ＩＩ－ｃ－１、式ＩＩ－ｃ－２、式ＩＩ－ｄ－１、式ＩＩ－ｄ－２などのもの）を含む。一部の実施形態では、領域は、中性のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、領域は、トリアゾール部分またはアルキン部分を含むヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、領域は、環状グアニジングアニジンを含むヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、領域は、環状グアニジン部分を含むヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、領域は、

【化３】



の構造を有するヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合は、キラル制御される。

【００４７】

一部の実施形態では、本開示は、共通塩基配列を有し、１つ以上のヌクレオチド間結合、糖、及び／または塩基修飾を含む第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【００４８】

一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有するオリゴヌクレオチド組成物であって、共通塩基配列を有し、１つ以上のヌクレオチド間結合、及び／または１つ以上の糖、及び／または１つ以上の塩基修飾を含む第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物は、標的遺伝子ＲＮＡのＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力も有する。

【００４９】

一部の実施形態では、ヌクレオチドは、天然のヌクレオチドである。一部の実施形態では、ヌクレオチドは、修飾ヌクレオチドである。一部の実施形態では、ヌクレオチドは、

ヌクレオチドアナログである。一部の実施形態では、塩基は、修飾塩基である。一部の実施形態では、塩基は、保護された核酸塩基（オリゴヌクレオチド合成において使用される保護された核酸塩基など）である。一部の実施形態では、塩基は、塩基アナログである。一部の実施形態では、糖は、修飾糖である。一部の実施形態では、糖は、糖アナログである。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ヌクレオチドは、塩基、糖、及びヌクレオチド間結合を含み、塩基、糖、及びヌクレオチド間結合はそれぞれ、独立して、かつ任意で、天然起源または非天然起源のものである。一部の実施形態では、ヌクレオシドは、塩基及び糖を含み、塩基及び糖はそれぞれ、独立して、かつ任意で、天然起源または非天然起源のものである。ヌクレオチドの非限定的な例としては、ＤＮＡ（２’－デオキシ）ヌクレオチド及びＲＮＡ（２’－ＯＨ）ヌクレオチド、ならびに塩基、糖、及び／またはヌクレオチド間結合に１つ以上の修飾を含むものが挙げられる。糖の非限定的な例としては、リボース及びデオキシリボース、ならびに２’－修飾を有するリボース及びデオキシリボースが挙げられ、こうした２’－修飾としては、限定されないが、２’－Ｆ修飾、ＬＮＡ修飾、２’－ＯＭｅ修飾、及び２’－ＭＯＥ修飾が挙げられる。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、本開示に記載の式Ｉの構造を有し得る。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、リンを含まないが、２つの天然糖または非天然糖の連結に役立つ部分である。

【００５０】

一部の実施形態では、本開示は、参照条件と比較したときに特性及び／または活性を改善させるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、こうした参照条件は、たとえば、組成物の非存在、または参照組成物（たとえば、同じ塩基配列及び化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの立体不規則的な組成物）の存在である。

【００５１】

一部の実施形態では、本開示は、参照条件と比較したときに、遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現、活性、及び／またはレベルの減少、一本鎖ＲＮＡ干渉、及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを、より強く誘導するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、こうした参照条件は、たとえば、組成物の非存在、または参照組成物（たとえば、同じ塩基配列及び化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの立体不規則的な組成物）の存在である。

【００５２】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドがいずれのキラルヌクレオチド間結合においても共通の立体化学を共有しないという点において立体不規則的である。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドが１つ以上のキラルヌクレオチド間結合に共通する立体化学を共有するという点においてキラル制御される。一部の実施形態では、キラル制御された第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物は、立体不規則的な第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物と比較して、エンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼに対する感受性が減少している。

【００５３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、標的遺伝子ＲＮＡのＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウン及びＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、第１のＲＮＡ標的のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウン、及び第２のＲＮＡ標的のＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、第１のＲＮＡ標的と第２のＲＮＡ標的とは、同じか、または異なる。

【００５４】

一部の実施形態では、組成物は、任意の第１の複数のオリゴヌクレオチド及び／または第２の複数のオリゴヌクレオチドのうちの２つ以上の多量体を含み、第１の複数のオリゴヌクレオチド及び第２の複数のオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを独立して介して、同じまたは異なる標的のノックダウンを独立して誘導することができる。

【００５５】

一部の実施形態では、本開示は、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第１の複数のオリゴヌクレオチドは、

１）共通塩基配列、

２）骨格結合の共通パターン、

３）少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２１個、少なくとも２２個、少なくとも２３個、少なくとも２４個、少なくとも２５個、少なくとも２６個、少なくとも２７個、少なくとも２８個、少なくとも２９個、少なくとも３０個、少なくとも３５個、少なくとも４０個、少なくとも４５個、または少なくとも５０個のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）に独立して共通する立体化学、

を共有し、

当該組成物は、当該組成物における第１の複数のオリゴヌクレオチドのレベルが前もって決定されるという点においてキラル制御される。

【００５６】

一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（たとえば、第１の複数のオリゴヌクレオチド）を含むオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドが１つ以上のキラルヌクレオチド間結合に独立して共通する立体化学を共有するという点においてキラル制御される。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、２１個、２２個、２３個、２４個、２５個、２６個、２７個、２８個、２９個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、またはそれ以上のキラルヌクレオチド間結合に共通する立体化学配置を共有し、こうした立体化学配置はそれぞれ、独立してＲｐまたはＳｐである。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、それぞれのキラルヌクレオチド間結合に共通する立体化学配置を共有する。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、組成物における所定レベルのオリゴヌクレオチドが共通の立体化学配置（独立してＲｐまたはＳｐ）を共有する場合、キラル制御されたヌクレオチド間結合と称される。

【００５７】

一部の実施形態では、提供される組成物における所定レベルのオリゴヌクレオチド（たとえば、ある特定の組成物例の第１の複数のオリゴヌクレオチド）は、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、２１個、２２個、２３個、２４個、２５個、２６個、２７個、２８個、２９個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、またはそれ以上含む。

【００５８】

一部の実施形態では、少なくとも５つのヌクレオチド間結合がキラル制御される。一部の実施形態では、少なくとも１０個のヌクレオチド間結合がキラル制御される。一部の実施形態では、少なくとも１５個のヌクレオチド間結合がキラル制御される。一部の実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合がキラル制御される。

【００５９】

一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合の１％～１００％がキラル制御される

。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％がキラル制御される。

【００６０】

一部の実施形態では、本開示は、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第１の複数のオリゴヌクレオチドは、

１）共通塩基配列、

２）骨格結合の共通パターン、及び

３）骨格キラル中心の共通パターン

を共有し、

当該組成物は、組成物中の所定レベルのオリゴヌクレオチドが、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有するという点で、単一オリゴヌクレオチドの実質的に純粋な調製物である。

【００６１】

一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンは、キラル制御されたキラル中心を含む少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。

【００６２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの所定レベルは、提供される組成物におけるすべてのオリゴヌクレオチドの少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの所定レベルは、提供される組成物における、共通塩基配列を含むすべてのオリゴヌクレオチドまたは塩基配列が共通するすべてのオリゴヌクレオチドの少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％である。一部の実施形態では、提供される組成物における、共通塩基配列を含むすべてのオリゴヌクレオチドまたは塩基配列が共通するすべてのオリゴヌクレオチドは、組成物におけるすべてのオリゴヌクレオチドの少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの所定レベルは、提供される組成物における、共通の塩基配列、塩基修飾、糖修飾、及び／または修飾ヌクレオチド間結合を含むすべてのオリゴヌクレオチド、あるいは塩基配列、塩基修飾、糖修飾、及び／または修飾ヌクレオチド間結合が共通するすべてのオリゴヌクレオチド、の少なくとも１％、少なく

とも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％である。一部の実施形態では、提供される組成物における、共通の塩基配列、塩基修飾、糖修飾、及び／または修飾ヌクレオチド間結合を含むすべてのオリゴヌクレオチド、あるいは塩基配列、塩基修飾、糖修飾、及び／または修飾ヌクレオチド間結合が共通するすべてのオリゴヌクレオチドは、組成物におけるすべてのオリゴヌクレオチドの少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの所定レベルは、提供される組成物における、共通の塩基配列、塩基修飾パターン、糖修飾パターン、及び／または修飾ヌクレオチド間結合パターンを含むすべてのオリゴヌクレオチド、あるいは塩基配列、塩基修飾パターン、糖修飾パターン、及び／または修飾ヌクレオチド間結合パターンが共通するすべてのオリゴヌクレオチド、の少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％である。一部の実施形態では、提供される組成物における、共通の塩基配列、塩基修飾パターン、糖修飾パターン、及び／または修飾ヌクレオチド間結合パターンを含むすべてのオリゴヌクレオチド、あるいは塩基配列、塩基修飾パターン、糖修飾パターン、及び／または修飾ヌクレオチド間結合パターンが共通するすべてのオリゴヌクレオチドは、組成物におけるすべてのすべてのオリゴヌクレオチドの少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの所定レベルは、提供される組成物における、共通塩基配列、塩基修飾の共通パターン、糖修飾の共通パターン、及び／または修飾ヌクレオチド間結合の共通パターンを共有するすべてのオリゴヌクレオチドの少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％である。一部の実施形態では、提供される組成物における、共通塩基配列、塩基修飾の共通パターン、糖修飾の共通パターン、及び／または修飾ヌクレオチド間結合の共通パターンを共有するすべてのオリゴヌクレオチドは、組成物におけるすべてのオリゴヌクレオチドの少な

くとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％である。

【００６３】

一部の実施形態では、所定レベルは、１～１００％である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも１％である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも５％である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも１０％である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも２０％である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも３０％である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも４０％である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも５０％である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも６０％である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも１０％である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも７０％である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも８０％である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも９０％である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも５＊（１／２^{g}）であり、式中、ｇは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも１０＊（１／２^{g}）であり、式中、ｇは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも１００＊（１／２^{g}）であり、式中、ｇは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも（０．８０）^{g}であり、式中、ｇは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも（０．８０）^{g}であり、式中、ｇは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも（０．８０）^{g}であり、式中、ｇは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも（０．８５）^{g}であり、式中、ｇは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも（０．９０）^{g}であり、式中、ｇは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも（０．９５）^{g}であり、式中、ｇは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも（０．９６）^{g}であり、式中、ｇは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも（０．９７）^{g}であり、式中、ｇは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも（０．９８）^{g}であり、式中、ｇは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。一部の実施形態では、所定レベルは、少なくとも（０．９９）^{g}であり、式中、ｇは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。一部の実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合をｇ個有するオリゴヌクレオチドの、組成物におけるレベルを決定するために、ｇ個のキラル制御されたヌクレオチド間結合のそれぞれのジアステレオ純度の積（キラル制御されたヌクレオチド間結合１のジアステレオ純度）＊（キラル制御されたヌクレオチド間結合２のジアステレオ純度）＊…＊（キラル制御されたヌクレオチド間結合ｇのジアステレオ純度）がレベルとして利用され、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合のジアステレオ純度は、同じヌクレオチド間結合と、当該ヌクレオチド間結合に隣接するヌクレオシドと、を含む二量体であって、当該オリゴヌクレオチドと同等の方法（たとえば、試薬及び反応条件が同等または好ましくは同一であることを含めて、同等または好ましくは同一のオリゴヌクレオチド調製サイクル）の下で調製された二量体のジアステレオ純度によって独立して示される。

【００６４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドのレベル及び／またはジアステレオ純度は、

分析方法（たとえば、クロマトグラフィー法、分光測定法、分光法、またはそれらの任意の組み合わせ）によって決定することができる。

【００６５】

とりわけ、本開示は、立体不規則的なオリゴヌクレオチド調製物が、（たとえば、オリゴヌクレオチド鎖内の個々の骨格キラル中心の立体化学構造（または立体化学）が）互いに異なる複数の別々の化学的実体を含むという認識を含む。骨格キラル中心の立体化学が制御されないと、立体不規則的なオリゴヌクレオチド調製物は、オリゴヌクレオチド立体異性体の含有レベルが不確定の非制御組成物となる。こうした立体異性体は、同じ塩基配列及び／または化学修飾を有し得るものの、こうした立体異性体は、少なくともその骨格立体化学が異なるという理由から、異なる化学的実体であり、こうした立体異性体は、本明細書に示されるように、異なる特性（たとえば、ヌクレアーゼ感受性、活性、分布など）を有し得る。一部の実施形態では、特定の立体異性体は、たとえばその塩基配列、その長さ、その骨格結合パターン、及びその骨格キラル中心パターンによって、定義され得る。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド内の立体化学を制御することで達成される特性及び活性の改善が、化学修飾の使用によって達成されるものと比較してそれに匹敵するまたはさらに良好なものであり得ることを示す。

【００６６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（たとえば、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有するオリゴヌクレオチド、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有するオリゴヌクレオチド（たとえば、一本鎖ＲＮＡｉ剤、ｓｓＲＮＡ、またはｓｓＲＮＡｉ）、あるいは一本鎖ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有するオリゴヌクレオチドなど）は、

５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’という構造によって示され、

式中、可変部分はそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。

【００６７】

一部の実施形態では、ＰＸ０は、５’末端構造である。一部の実施形態では、ＰＸ１～ＰＸ２６はそれぞれ、独立してヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ＰＸ２７は、ヌクレオチド間結合またはＯＨである。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７は、独立してヌクレオシドを示す。一部の実施形態では、Ｎ１－ＰＸ１からＮ２７－ＰＸ２７は、独立してヌクレオチドを示す。ヌクレオシドはいずれも、いずれかの隣接ヌクレオシドと同じか、または異なり得る。ヌクレオチドはいずれも、いずれかの隣接ヌクレオチドと同じか、または異なり得る。一部の実施形態では、ｍｚ～ｙｚのいずれかが＞１である場合、Ｎ１８～Ｎ２７の塩基はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、及び／またはＮ１８～Ｎ２７のヌクレオシドはそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、同じか、もしくは異なる修飾（たとえば、２’－修飾）を独立して含み得る。一部の実施形態では、ｍｚ、ｎｚ、ｐｚ、ｒｚ、ｓｚ、ｔｚ、ｖｚ、及びｗｚはそれぞれ、独立して０～１０であり得る。一部の実施形態では、－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－においてｍｚが＞１であるならば、Ｎ１８はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、及び／またはＰＸ１８はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得る。－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－においてｎｚが＞１であるならば、Ｎ１９はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、及び／またはＰＸ１９はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得る。－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－においてｐｚが＞１であるならば、Ｎ２０はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、及び／またはＰＸ２０はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得る。－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－においてｒｚが＞１で

あるならば、Ｎ２１はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、及び／またはＰＸ２１はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得る。－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－においてｓｚが＞１であるならば、Ｎ２２はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、及び／またはＰＸ２２はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得る。－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－においてｔｚが＞１であるならば、Ｎ２３はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、及び／またはＰＸ２３はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得る。－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－においてｖｚが＞１であるならば、Ｎ２４はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、及び／またはＰＸ２４はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得る。－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－においてｗｚが＞１であるならば、Ｎ２５はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、及び／またはＰＸ２６はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得る。－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－においてｙｚが＞１であるならば、Ｎ２６はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、Ｎ２７はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、Ｎ２６及びＮ２７はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、及び／またはＰＸ２６はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、及び／またはＰＸ２７はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得、及び／またはＰＸ２６及びＰＸ２７はそれぞれ、同じか、もしくは異なり得るなどする。

【００６８】

一部の実施形態では、ＮまたはＰＸはそれぞれ、１つ以上の追加の化学的部分（たとえば、標的化部分、炭水化物部分、ＧａｌＮＡｃ部分、脂質部分など）を、独立して、かつ任意で、さらに含み得る。

【００６９】

一部の実施形態では、ＰＸ１～ＰＸ２７はそれぞれ、独立してヌクレオチド間結合を示し、ＰＸ１～ＰＸ２７はそれぞれ、同じか、または異なり得る。一部の実施形態では、ＰＸ１～ＰＸ２７はそれぞれ、独立してヌクレオチド間結合を示し、当該ヌクレオチド間結合は、ホスホロジエステル、ホスホロチオエート、Ｓｐ配置のホスホロチオエート、Ｒｐ配置のホスホロチオエート、ヌクレオチド間結合、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合、またはＲｐ配置のヌクレオチド間結合であり、ＰＸ１～ＰＸ２７はそれぞれ、同じか、または異なり得る。

【００７０】

一部の実施形態では、３’末端領域は、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$（ｙｚ＝１かつｚｚ＝０、もしくはｙｚ＝０かつｚｚ＝１、もしくはｙｚ＝１かつｚｚ＝１）、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$（ｙｚ＝１）、－（ＣＡＰ）$_{zz}$（ｚｚ＝１）、または－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$（ｙｚ＝１かつｚｚ＝１）によって示される。

【００７１】

一部の実施形態では、ＰＸ２７は、ヌクレオチド間結合または－ＯＨを示す。一部の実施形態では、ｚｚ＝０かつｙｚ＝１であり、ＰＸ２７は、－ＯＨである。一部の実施形態では、ｚｚ＝１かつｙｚ＝１であり、ＰＸ２７は、ヌクレオチド間結合である。

【００７２】

一部の実施形態では、ＰＸ２７は、ヌクレオチド間結合を示し、当該ヌクレオチド間結合は、ホスホロジエステル、ホスホロチオエート、Ｓｐ配置のホスホロチオエート、Ｒｐ配置のホスホロチオエート、ヌクレオチド間結合、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合、またはＲｐ配置のヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ＰＸ２７は、－ＯＨである。

【００７３】

一部の実施形態では、ｚｚ＝１の場合（たとえば、ＣＡＰが存在する場合）、ＰＸ２７は、ヌクレオチド間結合を示し、当該ヌクレオチド間結合は、ホスホロジエステル、ホスホロチオエート、Ｓｐ配置のホスホロチオエート、Ｒｐ配置のホスホロチオエート、ヌクレオチド間結合、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合、またはＲｐ配置のヌクレオチド間結合である。

【００７４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’末端領域、シード領域、ポストシード領域、及び３’末端領域を５’から３’の順序で含み、追加の化学的部分を任意でさらに含む。

【００７５】

一部の実施形態では、５’末端領域は、シード領域に対して５’に位置するオリゴヌクレオチドの全部分である。一部の実施形態では、３’末端領域は、ポストシード領域に対して３’に位置するオリゴヌクレオチドの全部分である。

【００７６】

一部の実施形態では、５’末端領域は、ＰＸ０－、ＰＸ０－Ｎ１－、ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－、ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－、ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－、ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－、またはＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－のいずれかによって示される。

【００７７】

一部の実施形態では、５’末端領域は、ＰＸ０－、ＰＸ０－Ｎ１－、またはＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－のいずれかによって示される。

【００７８】

一部の実施形態では、５’末端構造は、ＰＸ０－、ＰＸ０－Ｎ１－、またはＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－のいずれかによって示される。

【００７９】

一部の実施形態では、５’末端構造は、ＰＸ０－によって示される。

【００８０】

一部の実施形態では、５’末端構造は、５’末端基である。

【００８１】

一部の実施形態では、５’末端構造は、５’末端基を含む。

【００８２】

一部の実施形態では、－Ｎ１－ＰＸ１－は、５’ヌクレオチド部分を示す。一部の実施形態では、－Ｎ１－は、５’ヌクレオシドを示す。

【００８３】

一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシドは、－Ｎ１－である。

【００８４】

一部の実施形態では、５’末端ヌクレオチドは、－Ｎ１－ＰＸ１－である。

【００８５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるか、または当該技術分野において知られる５’末端領域、５’末端構造、５’末端基、５’末端ヌクレオシド、または５’末端ヌクレオチドを含み得る。

【００８６】

一部の実施形態では、－ＰＸ０－、－ＰＸ０－Ｎ１－、及び－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－は、５’末端構造、５’末端領域、５’ヌクレオチド、修飾５’ヌクレオチド、５’ヌクレオチドアナログ、または５’ヌクレオシド、修飾５’ヌクレオシド、もしくは５’ヌクレオシドアナログ、の本明細書に記載の構造によって示される。

【００８７】

一部の実施形態では、－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－は、シード領域を示す。一部の実施形態では、－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－は、シード領域を示す。一部の実施形態では、－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－は、シード領域を示す。一部の実施形態では、－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－は、シード領域を示す。一部の実施形態では、－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－は、シード領域を示す。一部の実施形態では、－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－は、シード領域

を示す。一部の実施形態では、－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－は、シード領域を示す。

【００８８】

一部の実施形態では、－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、ポストシード領域（たとえば、シード領域と３’末端領域との間の領域）を示す。

【００８９】

一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、ポストシード領域を示す。

【００９０】

一部の実施形態では、－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、ポストシード領域を示す。

【００９１】

一部の実施形態では、－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－は、シード領域を示し、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、ポストシード領域を示す。

【００９２】

一部の実施形態では、－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－は、シード領域を示し、－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、ポストシード領域を示す。

【００９３】

一部の実施形態では、－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－は、シード領域を示し、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、ポストシード領域を示す。

【００９４】

一部の実施形態では、－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－

Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－は、シード領域を示し、－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、ポストシード領域を示す。

【００９５】

一部の実施形態では、－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－は、シード領域を示し、－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、ポストシード領域を示す。

【００９６】

一部の実施形態では、－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－は、シード領域を示し、－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、ポストシード領域を示す。

【００９７】

一部の実施形態では、－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－は、シード領域を示し、－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、ポストシード領域を示す。

【００９８】

一部の実施形態では、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－は、５’末端領域を示し、－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－は、シード領域を示し、－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、ポストシード領域を示し、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’は、３’末端領域を示す。

【００９９】

一部の実施形態では、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－は、５’末端領域を示し、－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－は、シード領域を示し、－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$は、ポストシード領域を示し、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’は、３’末端領域を示す。

【０１００】
一部の実施形態では、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－は、５’末端領域を示し、－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－は、シード領域を示し、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$は、ポストシード領域を示し、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’は、３’末端領域を示す。

【０１０１】
一部の実施形態では、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－は、５’末端領域を示し、－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－は、シード領域を示し、－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$は、ポストシード領域を示し、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’は、３’末端領域を示す。

【０１０２】
一部の実施形態では、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－は、５’末端領域を示し、－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－は、シード領域を示し、－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$は、ポストシード領域を示し、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’は、３’末端領域を示す。

【０１０３】
一部の実施形態では、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－は、５’末端領域を示し、－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－は、シード領域を示し、－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$は、ポストシード領域を示し、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’は、３’末端領域を示す。

【０１０４】
一部の実施形態では、ｍｚ、ｎｚ、ｐｚ、ｒｚ、ｓｚ、ｔｚ、ｖｚ、及びｗｚはそれぞれ、独立して０～１０である。

【０１０５】
一部の実施形態では、ｍｚ、ｎｚ、ｐｚ、ｒｚ、ｓｚ、ｔｚ、ｖｚ、及びｗｚはそれぞれ、独立して０～１０であり得、オリゴヌクレオチドの全長は、約４９ヌクレオチド以下である。一部の実施形態では、ｍｚ、ｎｚ、ｐｚ、ｒｚ、ｓｚ、ｔｚ、ｖｚ、及びｗｚはそれぞれ、独立して０～１０であり得、オリゴヌクレオチドの全長は、約４５ヌクレオチド以下である。一部の実施形態では、ｍｚ、ｎｚ、ｐｚ、ｒｚ、ｓｚ、ｔｚ、ｖｚ、及びｗｚはそれぞれ、独立して０～１０であり得、オリゴヌクレオチドの全長は、約４０ヌク

レオチド以下である。一部の実施形態では、ｍｚ、ｎｚ、ｐｚ、ｒｚ、ｓｚ、ｔｚ、ｖｚ、及びｗｚはそれぞれ、独立して０～１０であり得、オリゴヌクレオチドの全長は、約３５ヌクレオチド以下である。一部の実施形態では、ｍｚ、ｎｚ、ｐｚ、ｒｚ、ｓｚ、ｔｚ、ｖｚ、及びｗｚはそれぞれ、独立して０～１０であり得、オリゴヌクレオチドの全長は、約３０ヌクレオチド以下である。一部の実施形態では、ｍｚ、ｎｚ、ｐｚ、ｒｚ、ｓｚ、ｔｚ、ｖｚ、及びｗｚはそれぞれ、独立して０～１０であり得、オリゴヌクレオチドの全長は、約２５ヌクレオチド以下である。一部の実施形態では、ｍｚ、ｎｚ、ｐｚ、ｒｚ、ｓｚ、ｔｚ、ｖｚ、及びｗｚはそれぞれ、独立して０～１０であり得、オリゴヌクレオチドの全長は、約２３ヌクレオチド以下である。一部の実施形態では、ｍｚ、ｎｚ、ｐｚ、ｒｚ、ｓｚ、ｔｚ、ｖｚ、及びｗｚはそれぞれ、独立して０～１０であり得、オリゴヌクレオチドの全長は、約２１ヌクレオチド以下である。

【０１０６】

一部の実施形態では、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－は、３’末端ジヌクレオチドを示し、式中、$_{yz}$は、１である。ｙｚ＝０であるとき、３’末端ジヌクレオチドは存在しない。ｙｚ＝１であるとき、３’末端ジヌクレオチドは存在する。

【０１０７】

一部の実施形態では、－（ＣＡＰ）$_{zz}$－は、任意選択の３’末端キャップを示し、式中、$_{zz}$は、０または１である。$_{zz}$＝０であるとき、ＣＡＰは存在しない。ｚｚ＝１であるとき、ＣＡＰは存在する。

【０１０８】

一部の実施形態では、ｙｚ＝１であるならば、$_{zz}$＝０である。一部の実施形態では、$_{yz}$＝０であるならば、$_{zz}$＝１である。一部の実施形態では、ｙｚ＝１かつｚｚ＝１であり、分子が３’末端ジヌクレオチドとＣＡＰとの両方を含むことを示す。

【０１０９】

一部の実施形態では、５’末端構造、５’末端領域、５’ヌクレオチド部分、シード領域、ポストシード領域、３’末端、ジヌクレオチド、及び／または３’末端キャップは、本明細書に記載されるか、または当該技術分野において知られる任意の構造を独立して有する。一部の実施形態では、本明細書に記載されるか、もしくは当該技術分野において知られる、５’末端の任意の構造、及び／または本明細書に記載されるか、もしくは当該技術分野において知られる、５’ヌクレオチド部分の任意の構造、及び／または本明細書に記載されるか、もしくは当該技術分野において知られる、シード領域の任意の構造、及び／または本明細書に記載されるか、もしくは当該技術分野において知られる、ポストシード領域の任意の構造、及び／または本明細書に記載されるか、もしくは当該技術分野において知られる、３’末端ジヌクレオチドの任意の構造、及び／または本明細書に記載されるか、もしくは当該技術分野において知られる、３’末端キャップの任意の構造、を組み合わせることができる。

【０１１０】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のブロックを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のブロックを含み、ブロックは、１つまたは複数の連続するヌクレオシド、及び／またはヌクレオチド、及び／または糖、または塩基、及び／またはヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、ブロックは、シード領域全体またはその一部を含む。一部の実施形態では、ブロックは、ポストシード領域全体またはその一部を含む。

【０１１１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ブロックマー（ｂｌｏｃｋｍｅｒ）である。

【０１１２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アルトマー（ａｌｔｍｅｒ）である。

【０１１３】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶブロックを含むアルトマーである。一部の実施形態では、ブロックマーまたはアルトマーは、化学修飾（存在または非存在を含む）によって定義することができ、こうした化学修飾は、たとえば、塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾、立体化学など、またはそのパターンである。

【０１１４】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害が挙げられる）を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２つ以上の異なるヌクレオチド間結合を含む１つ以上のブロックを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオチド間結合及び天然リン酸結合を合わせて２つ以上含む１つ以上のブロックを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２つ以上の異なる修飾ヌクレオチド間結合を含む１つ以上のブロックを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２つ以上の異なるヌクレオチド間結合を含むブロックを交互の並びで含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオチド間結合及び天然リン酸結合を合わせて２つ以上含むブロックを交互の並びで含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２つ以上の異なる修飾ヌクレオチド間結合を含むブロックを交互の並びで含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合を含むブロックは、本明細書に記載される骨格キラル中心のパターンを有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合を含む各ブロックは、骨格キラル中心の同じパターンを有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合を含むブロックは、骨格キラル中心の異なるパターンを有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合を含むブロックは、異なる長さ及び／または修飾を有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合を含むブロックは、同じ長さ及び／または修飾を有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合を含むブロックは、同じ長さを有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合を含むブロックは、同じヌクレオチド間結合を有する。

【０１１５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、シード領域に第１のブロック（シード領域ブロック）を含み、ポストシード領域に第２のブロック（ポストシード領域ブロック）を含み、これらのブロックはそれぞれ、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を独立して含む。一部の実施形態では、シード領域ブロック及びポストシード領域ブロックはそれぞれ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、または８つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を独立して含む。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、４つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、５つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、６つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、７つの修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、４つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、５つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、６つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、７つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、シード領域ブロック及びポストシード領域ブロッ

クはそれぞれ、少なくとも４つの修飾ヌクレオチド間結合を独立して含む。一部の実施形態では、シード領域ブロック及びポストシード領域ブロックはそれぞれ、少なくとも５つの修飾ヌクレオチド間結合を独立して含む。一部の実施形態では、シード領域ブロック及びポストシード領域ブロックはそれぞれ、少なくとも６つの修飾ヌクレオチド間結合を独立して含む。一部の実施形態では、シード領域ブロック及びポストシード領域ブロックはそれぞれ、少なくとも７つの修飾ヌクレオチド間結合を独立して含む。一部の実施形態では、ブロック内の修飾ヌクレオチド間結合は、連続する。一部の実施形態では、シード領域ブロックの結合はそれぞれ、独立してホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、シード領域ブロックの結合はそれぞれ、独立してキラル制御される。一部の実施形態では、シード領域ブロックの結合はそれぞれ、Ｓｐである。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックの結合はそれぞれ、独立して修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックの結合はそれぞれ、独立してホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックの結合はそれぞれ、独立してキラル制御される。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックの結合はそれぞれ、Ｓｐである。

【０１１６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の糖修飾を含む。一部の実施形態では、糖修飾は、２’位に対するものである。一部の実施形態では、糖修飾は、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、及び２’－ＭＯＥから選択される。２’－Ｆは、２’フルオロとも呼ばれる。２’－ＯＭｅは、２’－Ｏ－メチルとも呼ばれる。２’－ＭＯＥは、２’－メトキシエチルまたはＭＯＥとも呼ばれる。

【０１１７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、シード領域に第１のブロック（シード領域ブロック）を含み、ポストシード領域に第２のブロック（ポストシード領域ブロック）を含み、これらのブロックはそれぞれ、１つ以上の２’－Ｆを独立して含む。一部の実施形態では、シード領域ブロック及びポストシード領域ブロックはそれぞれ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、または８つ以上の２’－Ｆを独立して含む。一部の実施形態では、シード領域ブロック及びポストシード領域ブロックはそれぞれ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、または８つ以上の連続する２’－Ｆを独立して含む。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、４つ以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、５つ以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、６つ以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、７つの２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、４つ以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、５つ以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、６つ以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、７つ以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、シード領域ブロック及びポストシード領域ブロックはそれぞれ、少なくとも４つの２’－Ｆを独立して含む。一部の実施形態では、シード領域ブロック及びポストシード領域ブロックはそれぞれ、少なくとも５つの２’－Ｆを独立して含む。一部の実施形態では、シード領域ブロック及びポストシード領域ブロックはそれぞれ、少なくとも６つの２’－Ｆを独立して含む。一部の実施形態では、シード領域ブロック及びポストシード領域ブロックはそれぞれ、少なくとも７つの２’－Ｆを独立して含む。一部の実施形態では、ブロック内の２’－Ｆは、連続する。

【０１１８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－Ｆを１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、または１１個以上含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－Ｆを含む糖部分を連続して２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、または１１個以上含む。

【０１１９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－Ｆを２つのみ含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－Ｆを２つのみ含み、これら２つのヌクレオチドは、２番目及び１４番目の位置に存在する。そのようなオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、形式７０（図１Ｆ）のオリゴヌクレオチド、ならびにＷＶ－７５４０のオリゴヌクレオチド及びＷＶ－７５４３のオリゴヌクレオチドが挙げられる。

【０１２０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－Ｆを２つのみ含み、これら２つのヌクレオチドは、２番目及び１４番目の位置に存在し、第１のヌクレオチド（５’末端ヌクレオチドまたは－Ｎ１－ＰＸ１－）は、２’－デオキシである。そのようなオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、形式７０（図１Ｆ）、ならびにＷＶ－７５４０及びＷＶ－７５４３が挙げられる。

【０１２１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－Ｆを２つのみ含み、これら２つのヌクレオチドは、２番目及び１４番目の位置に存在し、第１のヌクレオチド（５’末端ヌクレオチドまたは－Ｎ１－ＰＸ１－）は、２’－デオキシＴである。そのようなオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、形式７０（図１Ｆ）、ならびにＷＶ－７５４０及びＷＶ－７５４３が挙げられる。

【０１２２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－Ｆを２つのみ含み、これら２つのヌクレオチドは、２番目及び１４番目の位置に存在し、第１のヌクレオチド（５’末端ヌクレオチドまたは－Ｎ１－ＰＸ１－）は、２’－デオキシであり、５’末端構造（ＰＸ０）は、－ＯＨである。そのようなオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、形式７０（図１Ｆ）のオリゴヌクレオチド、ならびにＷＶ－７５４０のオリゴヌクレオチド及びＷＶ－７５４３のオリゴヌクレオチドが挙げられる。

【０１２３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－Ｆを２つのみ含み、これら２つのヌクレオチドは、２番目及び１４番目の位置に存在し、第１のヌクレオチド（５’末端ヌクレオチドまたは－Ｎ１－ＰＸ１－）は、２’－デオキシＴであり、５’末端構造（ＰＸ０）は、－ＯＨである。そのようなオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、形式７０（図１Ｆ）、ならびにＷＶ－７５４０及びＷＶ－７５４３が挙げられる。

【０１２４】

本明細書の実施形態の一部では、オリゴヌクレオチドを参照する場合、「第１の」（たとえば、第１のヌクレオチド）は、オリゴヌクレオチドの５’末端を指し、「最後の」または「末端」（たとえば、最後のヌクレオチドまたは末端ヌクレオチド）は、３’末端を指す。

【０１２５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、特定の修飾を有する糖と、修飾を有さない糖または異なる修飾を有する糖と、を交互に含む。一部の実施形態では、特定の修飾を有する糖が、１つ以上のブロックに見られる。

【０１２６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、特定の２’－修飾を有する糖と、独立して、修飾を有さないか、または異なる修飾を有する糖と、を交互に含む１つ以上のブロックを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２’－Ｆ修飾を有する糖と、独立して、修飾を有さないか、または異なる修飾を有する糖と、を交互に含む１つ以上のブロックを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２’－ＯＭｅ修飾を有する糖と、独立して、修飾を有さないか、または異なる修飾を有する糖と、を交互に含む１つ以上のブロックを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２’－ＯＭｅ修飾を有する糖と、２’－Ｆ修飾を有する糖と、を交互に含む１つ以上のブロックを含む。

【０１２７】

一部の実施形態では、糖のブロックは、ｆｆ、ｆｆｆｍ、ｆｆｆｍｍ、ｆｆｆｍｍｍ、ｆｆｆｍｍｍｍ、ｆｆｆｍｍｍｍｍ、ｆｆｆｍｍｍｍｍｍｆ、ｆｆｆｍｍｍｍｍｍｆｆ、ｆｆｆｍｍｍｍｍｆｆｍ、ｆｆｆｍｍｍｍｍｆｆｍｍ、ｆｆｆｍｍｍｍｍｆｆｍｍｆｍ、ｆｆｆｍｍｍｍｍｆｆｍｍｆｍｆｍ、ｆｆｆｍｍｍｍｍｆｆｍｍｆｍｆｍｆ、ｆｆｆｍｍｍｍｍｆｆｍｍｆｍｆｍｆｍ、ｆｆｆｍｍｍｍｍｆｆｍｍｆｍｆｍｆｍｍ、ｆｆｍｍｆｆｍｍ、ｆｆｍｍｍｍｆｆｍｍｆｍｆｍｆｍｍｍ、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆ、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆ、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆ、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆ、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｍ、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｍ、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｍ、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｍｍ、ｆｍｍｆｆｍｍ、ｆｍｍｍｍｍｆｆｍｍｆｍｆｍｆｍｍｍ、ｍｆｆ、ｍｆｆｍ、ｍｆｆｍｆ、ｍｆｆｍｆｆ、ｍｆｆｍｆｆｍ、ｍｆｆｍｍｆｆｍｍ、ｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｆｆｍｆ、ｍｆｍｆｍｍｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｍｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｍｍｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｍｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｍｍｆｍｍｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｍｍｍｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｍｍ、ｍｆｍｆｍｍｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｍｍｆｍｍｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｍｍｍｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｍｍ、ｍｆｍｆｍｍｍｆｍｆｍｆｍｍｍ、ｍｆｍｆｍｍｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｍｍｆｍｍｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｍｍｍｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｍ、ｍｆｍｍｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｍｍｆｍｆｍｆｍｍｍ、ｍｆｍｍｍｆｍｆｍｍｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｍｍｆｍｍｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｍｍｍｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｍｆｆｍ、ｍｍｆｆｍｍ、ｍｍｆｆｍｍ、ｍｍｆｆｍｍｆ、ｍｍｆｆｍｍｆｆ、ｍｍｆｆｍｍｆｆｍ、ｍｍｆｆｍｍｆｆｍｍ、ｍｍｆｆｍｍｆｍｆｍｆｍｍｍ、ｍｍｍ、ｍｍｍｆｆｍｍｆｍｆｍｆｍｍｍ、ｍｍｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｍｍｆｍｆｍｆｍｍｍｆ、ｍｍｍｆｍｆｍｆｍｍｍｆｍｆｍ、ｍｍｍｆｍｆｍｆｍｆｍｍｍ、ｍｍｍｆｆｍｍｆｍｆｍｍｍ、ｍｍｍ、ｍｍｍｍ、ｍｍｍｍｍ、ｍｍｍｍｍｆｆｍｍｆｍｆｍｆｍｍｍ、ｍｍｍｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｍｍｍｍｍ、ｍｍｍｍｍｍｆｆｍｍｆｍｆｍｆｍｍｍ、ｍｆｍｆ、ｍｆｍｆ、ｍｆｍｆｍｆ、ｆｍｆｍ、ｆｍｆｍｆｍ、ｆｍｆｍｆｍｆ、ｄｆｄｆ、ｄｆｄｆｄｆ、ｄｆｄｆｄｆｄｆ、ｆｄｆｄ、ｆｄｆｄｆｄ、ｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｄｆｄｆｍｆｍｆ、ｄｆｍｆｍｆ、ｍｆｄｆｍｆ、またはｄｆｍｆｄｆ、のうちのいずれかの２’－修飾パターンを有するか、または含み、式中、ｍは、２’－ＯＭｅを示し、ｆは、２’－Ｆを示し、ｄは、２’位に置換を有さないことを示す。一部の実施形態では、シード領域及び／またはポストシード領域は、糖修飾のブロックを含み得る。

【０１２８】

一部の実施形態では、ブロックは、立体化学ブロックである。一部の実施形態では、ブロックは、当該ブロックの各ヌクレオチド間結合が、Ｒｐであるという点で、Ｒｐブロックである。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、Ｒｐブロックである。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、Ｒｐブロックである。一部の実施形態では、ブロックは、当該ブロックの各ヌクレオチド間結合が、Ｓｐであるという点で、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｒｐブロック及びＳｐブロックの両方を含む。一部

の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＲｐブロックを含むが、Ｓｐブロックは含まない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＳｐブロックを含むが、Ｒｐブロックは含まない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＯブロックを含み、ブロックのヌクレオチド間結合はそれぞれ、天然リン酸結合である。

【０１２９】

一部の実施形態では、シード領域ブロックは、Ｓｐブロックであり、糖部分はそれぞれ、２’－Ｆ修飾を含む。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、Ｓｐブロックであり、ヌクレオチド間結合はそれぞれ、修飾ヌクレオチド間結合であり、糖部分はそれぞれ、２’－Ｆ修飾を含む。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、Ｓｐブロックであり、ヌクレオチド間結合はそれぞれ、ホスホロチオエート結合であり、糖部分はそれぞれ、２’－Ｆ修飾を含む。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、４つ以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、ヌクレオシド単位は、ある１つのヌクレオシドである。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、５つ以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、６つ以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、シード領域ブロックは、７つ以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、Ｓｐブロックであり、糖部分はそれぞれ、２’－Ｆ修飾を含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、Ｓｐブロックであり、ヌクレオチド間結合はそれぞれ、修飾ヌクレオチド間結合であり、糖部分はそれぞれ、２’－Ｆ修飾を含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、Ｓｐブロックであり、ヌクレオチド間結合はそれぞれ、ホスホロチオエート結合であり、糖部分はそれぞれ、２’－Ｆ修飾を含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、４つ以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、５つ以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、６つ以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、ポストシード領域ブロックは、７つ以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、シード領域及び／またはポストシード領域は、ブロックを含み得る。一部の実施形態では、シード領域及び／またはポストシード領域は、立体化学ブロックを含む。

【０１３０】

一部の実施形態では、領域、ブロック、またはオリゴヌクレオチドにおいて、あるタイプのヌクレオシドの後に、特定のタイプのヌクレオチド間結合、たとえば、天然リン酸結合、修飾ヌクレオチド間結合、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合などが位置する。一部の実施形態では、Ａの後に、Ｓｐヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、Ａの後に、Ｒｐヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、Ａの後に、天然リン酸結合（ＰＯ）が位置する。一部の実施形態では、Ｕの後に、Ｓｐヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、Ｕの後に、Ｒｐヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、Ｕの後に、天然リン酸結合（ＰＯ）が位置する。一部の実施形態では、Ｃの後に、Ｓｐヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、Ｃの後に、Ｒｐヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、Ｃの後に、天然リン酸結合（ＰＯ）が位置する。一部の実施形態では、Ｇの後に、Ｓｐヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、Ｇの後に、Ｒｐヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、Ｇの後に、天然リン酸結合（ＰＯ）が位置する。一部の実施形態では、Ｃ及びＵの後に、Ｓｐヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、Ｃ及びＵの後に、Ｒｐヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、Ｃ及びＵの後に、天然リン酸結合（ＰＯ）が位置する。一部の実施形態では、Ａ及びＧの後に、Ｓｐヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、Ａ及びＧの後に、Ｒｐヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、Ａ及びＧの後に、天然リン酸結合（ＰＯ）が位置する。

【０１３１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶブロックを含有し

、当該ブロックは、修飾糖部分と非修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、修飾糖部分は、２’－Ｆ修飾を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶ２’－ＯＭｅの修飾糖部分と非修飾糖部分を含む。

【０１３２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の２’－Ｆ修飾糖部分を含有し、その糖部分の３’ヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、キラル制御され、及びＲｐである。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、キラル制御され、及びＳｐである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の２’－ＯＲ[1]修飾糖部分を含有し、その糖部分の３’ヌクレオチド間結合は、天然リン酸結合である。

【０１３３】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ（別段の指定がない限り、修飾パターン及び立体化学パターンは、当該技術分野において通常使用されるように、５’から３’の向きで記載される）であるか、またはそれを含む骨格キラル中心パターンを有する。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎを含むか、または（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎである。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｎｐ）ｔＲｐ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｎｐ）ｔＲｐ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｔＲｐ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｓｐ）ｔＲｐ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍという単位が繰り返すものを含む。一部の実施形態では、繰り返し単位は、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、ＳｐＲｐである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、ＳｐＳｐＲｐである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、ＳｐＲｐＲｐである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、ＲｐＲｐＳｐである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、繰り返し単位は、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。

【０１３４】

一部の実施形態では、ｔ、ｎ、及びｍはそれぞれ、独立して１～２０である。一部の実施形態では、ｎは、１である。一部の実施形態では、ｍは、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、または少なくとも１５である。一部の実施形態では、ｍは、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５である。一部の実施形態では、ｔは、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、または少なくとも１５である。一部の実施形態では、ｔは、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５である。一部の実施形態では、ｍ及びｔはそれぞれ、独立して少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、または少なくとも１５である。一部の実施形態では、ｍ及びｔはそれぞれ、独立して２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５

である。一部の実施形態では、ｍ及びｔのうちの少なくとも１つは、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、または少なくとも１５である。一部の実施形態では、ｍは、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、または少なくとも１５である。一部の実施形態では、ｔは、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、または少なくとも１５である。

【０１３５】

一部の実施形態では、領域は、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍというパターンまたは繰り返しパターンの骨格キラル中心を含む（当該領域は、それぞれ（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍというパターンまたは繰り返しパターンを有するヌクレオチド間結合の第１のヌクレオチド間結合から構造的に始まり、その最後のヌクレオチド間結合で構造的に終わるものであり、繰り返しの有無に応じて、それぞれ「（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ（が繰り返す）領域」、「（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ（が繰り返す）領域」、「（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ（が繰り返す）領域」、または「（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ（が繰り返す）領域」である。たとえば、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ領域（ＷＶ－２５５５：ｍＡ＊ＳｍＧｍＣｍＵｍＵ＊ＳＣ＊ＳＴ＊ＳＴ＊ＳＧ＊ＳＴ＊ＳＣ＊ＳＣ＊ＲＡ＊ＳＧ＊ＳＣ＊ＳｍＵｍＵｍＵｍＡ＊ＳｍＵにおける（（Ｓｐ）７（Ｒｐ）１（Ｓｐ）３））は、２’－ＯＲ糖修飾を含まない。一部の実施形態では、領域における糖部分はそれぞれ、２’位が－CH_2－である。一部の実施形態では、領域における糖部分はそれぞれ、非修飾、天然のＤＮＡの２’－デオキシリボース部分である。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍであるパターンまたは繰り返しパターンの骨格キラル中心を含む領域は、５’末端領域と隣接し、当該５’末端領域は、ヌクレオシド部分で構造的に終わる（当該ヌクレオシド部分は、その３’末端において、領域の第１のヌクレオチド間結合に連結されており、当該領域は、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍであるパターンまたは繰り返しパターンの骨格キラル中心を含む。たとえば、ＷＶ－２５５５：ｍＡ＊ＳｍＧｍＣｍＵｍＵ＊ＳＣ＊ＳＴ＊ＳＴ＊ＳＧ＊ＳＴ＊ＳＣ＊ＳＣ＊ＲＡ＊ＳＧ＊ＳＣ＊ＳｍＵｍＵｍＵｍＡ＊ＳｍＵにおける隣接５’末端領域である）。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍであるパターンまたは繰り返しパターンの骨格キラル中心を含む領域は、３’末端領域と隣接し、当該３’末端領域は、ヌクレオシド部分から構造的に始まる（当該ヌクレオシド部分は、その５’末端において、領域の最後のヌクレオチド間結合に連結されており、当該領域は、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍであるパターンまたは繰り返しパターンの骨格キラル中心を含む。たとえば、ＷＶ－２５５５：ｍＡ＊ＳｍＧｍＣｍＵｍＵ＊ＳＣ＊ＳＴ＊ＳＴ＊ＳＧ＊ＳＴ＊ＳＣ＊ＳＣ＊ＲＡ＊ＳＧ＊ＳＣ＊ＳｍＵｍＵｍＵｍＡ＊ＳｍＵにおける隣接３’末端領域である）。一部の実施形態では、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ

（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍであるパターンまたは繰り返しパターンの骨格キラル中心を含む領域は、５’末端領域及び３’末端領域と隣接する。一部の実施形態では、隣接５’末端領域及び／または隣接３’末端領域は、修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、隣接５’末端領域及び／または隣接３’末端領域は、Ｓｐ結合リンを含む修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、隣接５’末端領域及び／または隣接３’末端領域は、Ｓｐホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、隣接５’末端領域及び／または隣接３’末端領域は、１つ以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、隣接５’末端領域及び／または隣接３’末端領域は、１つまたは複数の連続する天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、隣接５’末端は、５’末端ヌクレオチド間結合である唯一の修飾ヌクレオチド間結合、及び１つまたは複数の連続する天然リン酸結合（たとえば、ＷＶ－２５５５：ｍＡ＊ＳｍＧｍＣｍＵｍＵ＊ＳＣ＊ＳＴ＊ＳＴ＊ＳＧ＊ＳＴ＊ＳＣ＊ＳＣ＊ＲＡ＊ＳＧ＊ＳＣ＊ＳｍＵｍＵｍＵｍＡ＊ＳｍＵ（ＳＯＯＯＳＳＳＳＳＳＳＲＳＳＳＯＯＯＳ）におけるもの）を含む。一部の実施形態では、隣接３’末端は、３’末端ヌクレオチド間結合である唯一の修飾ヌクレオチド間結合、及び１つまたは複数の連続する天然リン酸結合（たとえば、ＷＶ－２５５５：ｍＡ＊ＳｍＧｍＣｍＵｍＵ＊ＳＣ＊ＳＴ＊ＳＴ＊ＳＧ＊ＳＴ＊ＳＣ＊ＳＣ＊ＲＡ＊ＳＧ＊ＳＣ＊ＳｍＵｍＵｍＵｍＡ＊ＳｍＵ（ＳＯＯＯＳＳＳＳＳＳＳＲＳＳＳＯＯＯＳ）におけるもの）を含む。一部の実施形態では、隣接５’末端領域及び／または隣接３’末端領域は、２’－修飾糖単位を含む。一部の実施形態では、５’末端領域及び／または３’末端領域における糖単位はそれぞれ、独立して修飾される。一部の実施形態では、５’末端領域及び／または３’末端領域における糖単位はそれぞれ、２’－修飾（たとえば、ＷＶ－２５５５：ｍＡ＊ＳｍＧｍＣｍＵｍＵ＊ＳＣ＊ＳＴ＊ＳＴ＊ＳＧ＊ＳＴ＊ＳＣ＊ＳＣ＊ＲＡ＊ＳＧ＊ＳＣ＊ＳｍＵｍＵｍＵｍＡ＊ＳｍＵにおけるもの）を独立して含む。一部の実施形態では、５’末端領域及び／または３’末端領域における糖単位はそれぞれ、同じ２’－修飾を含む。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、２’－修飾は、ＬＮＡ修飾（ある型のＣ２－Ｃ４架橋を含む）である。

【０１３６】

一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（全てＲｐまたは全てＳｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）を含む。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）－（全てＳｐ）－（Ｒｐ）を含む。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）－（全てＳｐ）－（Ｓｐ）を含む。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）－（全てＲｐ）－（Ｓｐ）を含む。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（繰り返し（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）を含む。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（繰り返しＳｐＳｐＲｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）を含む。

【０１３７】

一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（全てＲｐまたは全てＳｐ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）である。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）－（全てＳｐ）－（Ｓｐ）である。一部の実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）－（全てＳｐ）－（Ｒｐ）である。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）－（全てＲｐ）－（Ｓｐ）である。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（繰り返し（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ）－（Ｒｐ／Ｓｐ）である。一部の実施形態では、提供される骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ／Ｓｐ）－（繰り返しＳｐＳｐＲｐ）－（Ｒｐ／

Ｓｐ）である。
【０１３８】
一部の実施形態では、シード領域及び／またはポストシード領域、あるいはその任意の部分は、ある１つのパターンの骨格キラル中心を含み得る。
【０１３９】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、特定の型のヌクレオチド間結合と、異なる型のヌクレオチド間結合と、を交互に含む。一部の実施形態では、さまざまな型のヌクレオチド間結合としては、限定されないが、ホスホジエステル、ホスホロチオエート、立体不規則的ホスホロチオエート、立体制御されたホスホロチオエート（ＲｐもしくはＳｐ）、ホスホジチオエート、または本明細書に記載されるか、もしくは当該技術分野において知られる任意の他の型のヌクレオチド間結合が挙げられる。
【０１４０】
一部の実施形態では、本開示は、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第１の複数のオリゴヌクレオチドは、
１）共通塩基配列を有し、
２）１つ以上の修飾糖部分及び修飾ヌクレオチド間結合を含む。
【０１４１】
一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第１の複数のオリゴヌクレオチドは、
１）転写産物における標的配列に相補的な共通塩基配列を有し、
２）１つ以上の修飾糖部分及び修飾ヌクレオチド間結合を含む。
【０１４２】
一部の実施形態では、参照条件は、組成物の非存在である。一部の実施形態では、参照条件は、参照組成物の存在である。参照用の複数のオリゴヌクレオチドを含む参照組成物の例は、本開示に詳細に記載される。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第１の複数のオリゴヌクレオチドと比べ、異なる構造的要素（化学修飾、立体化学など）を有する。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、第１の複数のオリゴヌクレオチドが、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１つ以上含むという点においてキラル制御される。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、第１の複数のオリゴヌクレオチドが、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１～２０個含むという点においてキラル制御される。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、または１５個含む。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの立体不規則的調製物である。一部の実施形態では、参照組成物は、立体異性体の混合物であり、一方で、提供される組成物は、１つの立体異性体の一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第１の複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有する。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第１の複数のオリゴヌクレオチドと同じ化学修飾を有する。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第１の複数のオリゴヌクレオチドと同じ糖修飾を有する。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第１の複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基修飾を有する。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第１の複数のオリゴヌクレオチドと同じヌクレオチド間結合修飾を有する。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第１の複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列及び同じ化学修飾を有する。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第１の複数のオリゴヌクレオチドと同じ立体化学を有するが、異なる化学修飾（たとえば

、塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾など）を有する。
【０１４３】
一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドを含む組成物を提供し、オリゴヌクレオチドは、標的ＲＮＡ配列に相補的または実質的に相補的であり、ヌクレオチドの総数で約１５～約４９の長さを有し、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの非天然の塩基、糖、及び／またはヌクレオチド間結合を含む。
【０１４４】
一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤を含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、標的ＲＮＡ配列に相補的または実質的に相補的であり、ヌクレオチドの総数で約１５～約４９の長さを有し、標的特異的なＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも１つの非天然の塩基、糖、及び／またはヌクレオチド間結合を含む。
【０１４５】
一部の実施形態では、長さは、ヌクレオチドの総数で１５～４９、約１７～約４９、１７～４９、約１９～約２９、１９～２９、約１９～約２５、１９～２５、約１９～約２３、または１９～２３である。
【０１４６】
一部の実施形態では、本開示は、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第１の複数のオリゴヌクレオチドは、
１）転写産物における標的配列に相補的または実質的に相補的な共通塩基配列を有し、
２）１つ以上の修飾糖部分及び修飾ヌクレオチド間結合を含み、
オリゴヌクレオチド組成物は、それが転写産物と接触すると、組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件の下で観察されるものと比較して転写産物のノックダウンが改善するという点において特徴付けられる。
【０１４７】
一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第１の複数のオリゴヌクレオチドは、
１）転写産物における標的配列に相補的な共通塩基配列を有し、
２）１つ以上の修飾糖部分及び修飾ヌクレオチド間結合を含み、
オリゴヌクレオチド組成物は、それがＲＮＡ干渉系において転写産物と接触すると、組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件の下で観察されるものと比較して転写産物のＲＮＡｉ介在性ノックダウンが改善するという点において特徴付けられる。
【０１４８】
一部の実施形態では、本開示は、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、
１）塩基配列、
２）骨格結合のパターン、
３）骨格キラル中心のパターン、及び
４）骨格リン修飾のパターン
によって定義される特定のオリゴヌクレオチド型のものである。
【０１４９】
一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、
１）塩基配列、
２）骨格結合のパターン、
３）骨格キラル中心のパターン、及び
４）骨格リン修飾のパターン

によって定義される特定のオリゴヌクレオチド型のものである。
【０１５０】
一部の実施形態では、本開示は、ある１つのオリゴヌクレオチド型の第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型は、
１）塩基配列、
２）骨格結合のパターン、
３）骨格キラル中心のパターン、及び
４）骨格リン修飾のパターン
によって定義され、
当該組成物は、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して当該組成物が富化されるという点においてキラル制御され、
オリゴヌクレオチド組成物は、それが転写産物と接触すると、組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件の下で観察されるものと比較して転写産物のノックダウンが改善するという点において特徴付けられる。
【０１５１】
一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、ある１つのオリゴヌクレオチド型のものである第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該オリゴヌクレオチド型は、
１）塩基配列、
２）骨格結合のパターン、
３）骨格キラル中心のパターン、及び
４）骨格リン修飾のパターン
によって定義され、
当該組成物は、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して当該組成物が富化されるという点においてキラル制御され、
オリゴヌクレオチド組成物は、それがＲＮＡ干渉系において転写産物と接触すると、組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件の下で観察されるものと比較して転写産物のＲＮＡｉ介在性ノックダウンが改善するという点において特徴付けられる。
【０１５２】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、図１に示される形式のいずれかを有するか、または図１に示される形式のいずれかに示される任意の構造的要素を有する。
【０１５３】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、図１に示される形式のいずれかを有するか、または図１に示される形式のいずれかに示される任意の構造的要素を有する。
【０１５４】
とりわけ、本開示は、開示の形式のさまざまなオリゴヌクレオチドが、いくつかの異なる遺伝子のいずれかにおけるいくつかの異なる配列のいずれかに対して標的化されると、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有することを示すデータを提示する。一部の実施形態では、本開示は、開示の形式のさまざまなＲＮＡｉ剤が、多くの異なる遺伝子のいずれかにおける多くの異なる配列のいずれかに対してＲＮＡ干渉を誘導する能力を有することを示すデータを提示する。
【０１５５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオ

チドは、形式３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式５のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式７のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式８のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式９のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１０のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１５のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１７のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１８のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１９のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式２０のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式２１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式２２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式２３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式２４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式２５のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式２６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式２７のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式２８のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式２９のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式３０のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式３１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式３２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式３３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式３４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式３５のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式３６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式３７のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式３８のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式３９のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式４０のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式４１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式４２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式４３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式４４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式４５のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式４６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式４７のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式４８のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式４９のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式５０のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式５１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式５２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式５３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式５４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式５５のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式５６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式５７のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式５８のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式５９のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式６０のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式６１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式６２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式６３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式６４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式６５のものである。一部の実施形態で

は、オリゴヌクレオチドは、形式６６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式６７のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式６８のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式６９のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式７０のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式７１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式７２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式７３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式７４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式７５のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式７６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式７７のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式７８のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式７９のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式８０のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式８１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式８２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式８３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式８４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式８５のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式８６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式８７のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式８８のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式８９のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式９０のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式９１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式９２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式９３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式９４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式９５のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式９６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式９７のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式９８のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式９９のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１００のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１０１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１０２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１０３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１０４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１０５のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１０６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式１０７のものである。立体制御された（キラル制御された）オリゴヌクレオチドの形式は、非限定的な例として、さまざまなものが表７１Ａ～７１Ｃに示される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ５のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ７のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ８のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ９のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１０のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１５のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１７のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１８のものである。一部の実施形態で

は、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１９のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２０のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２５のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２７のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２８のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２９のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３０のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３４のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３５のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３６のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３７のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３８のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３９のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ４０のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ４１のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ４２のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ４３のものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ４４のものである。

【０１５６】

一部の実施形態では、本明細書に記載され、及び／または示される構造のいずれかを有するオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載され、及び／または示される構造のいずれかを有するオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載され、及び／または示される構造のいずれかを有するオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意のオリゴヌクレオチドの任意の構造的要素、または本明細書に記載されるか、もしくは図１に示される任意の形式、を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意のオリゴヌクレオチドの任意の構造的要素、または本明細書に記載されるか、もしくは図１に示される任意の形式、を含み、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意のオリゴヌクレオチドの任意の構造的要素、または本明細書に記載されるか、もしくは図１に示される任意の形式、を含み、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意のオリゴヌクレオチドの任意の構造的要素、または本明細書に記載されるか、もしくは図１に示される任意の形式、を含み、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する。

【０１５７】

一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、５’末端構造、５’末端領域、シード領域、ポストシード領域、及び３’末端領域、ならびに任意選択の追加の化学的部分、のうちの任意の１つ以上を含む。一部の実施形態では、シード領域は、本明細書に記載されるか、または当該技術分野において知られる任意のシード領域である。一部の実施形態では、ポストシード領域は、本明細書に記載されるか、または当該技術分野において知られる、シード領域と３’末端領域との間の任意の領域であり得る。一部の実施形態では、３’末端領域は、本明細書に記載されるか、または当該技術分野において知られる任意の３’末端領域であり得る。一部の実施形態では、任意の任意選択の追加の化学的部分は、本明細書に記載されるか、または当該技術分野において知られる任意の任意選択の追加の化学的部分で

あり得る。本明細書に記載されるか、または当該技術分野において知られる任意の個々の５’末端構造、５’末端領域、シード領域、ポストシード領域、３’末端領域、及び任意選択の追加の化学的部分を、本明細書に記載されるか、または当該技術分野において知られる任意の他の５’末端構造、５’末端領域、シード領域、ポストシード領域、３’末端領域、及び任意選択の追加の化学的部分と独立して組み合わせることができる。一部の実施形態では、非限定的な例として、一本鎖ＲＮＡｉ剤の領域は、５’末端構造、５’末端領域、シード領域、ポストシード領域、シード領域の一部、ポストシード領域の一部、または３’末端ジヌクレオチドである。

【０１５８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列からなる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列の１５個の連続塩基の配列を含む配列を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列の、最大で５つのミスマッチを有する２０個の連続塩基の配列を含む配列を含む。

【０１５９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、一本鎖ＲＮＡｉ干渉を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、一本鎖ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書に開示のオリゴヌクレオチドが標的とする任意の転写産物または遺伝子を標的とする配列を含む。

【０１６０】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＡＣＶＲ２ＢまたはＭＳＴＮ－Ｒを標的とする。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＢを標的とする。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とする。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＦＸＩ（第ＸＩ因子）を標的とする。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＫＲＴ１４を標的とする。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＭＳＴＮを標的とする。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９を標的とする。

【０１６１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とする。

【０１６２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、遺伝子またはその遺伝子産物の活性、レベル、及び／または発現を低減または阻害するために使用することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、遺伝子またはその遺伝子産物の活性、レベル、及び／または発現を低減または阻害するために使用することができ、遺伝子またはその遺伝子産物の異常または過剰な活性、レベル、及び／または発現、遺伝子またはその遺伝子産物における有害な変異、あるいは遺伝子またはその遺伝子産物の異常な組織分布または細胞間分布もしくは細胞内分布は、障害と関係し、障害を引き起こし、及び／または障害と関連する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、遺伝子またはその遺伝子産物の異常または過剰な活性、レベル、及び／または発現、あるいは遺伝子またはその遺伝子産物の異常な分布と関係し、それを引き起こし、及び／またはそれと関連する障害を治療し、及び／または当該障害を治療するための薬剤を製造するために使用することができる。

【０１６３】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、特定の遺伝子または遺伝子産物と関連する障害を治療するか、または当該障害を治療するための薬剤を製造するために使用することができる。一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とする能力を有し、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害の治療及び／またはＡＣＶＲ２Ｂ関連障害の治療物の製造に有用な、本明細書に開示のオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＢを標的とする能力を有し、ＡＰＯＢ関連障害の治療及び／またはＡＰＯＢ関連障害の治療物の製造に有用な、本明細書に開示のオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。

【０１６４】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＣ３を標的とする能力を有し、ＡＰＯＣ３関連障害の治療及び／またはＡＰＯＣ３関連障害の治療物の製造に有用な、本明細書に開示のオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。

【０１６５】

一部の実施形態では、本開示は、ＦＸＩ（第ＸＩ因子）を標的とする能力を有し、ＦＸＩ（第ＸＩ因子）関連障害の治療及び／またはＦＸＩ（第ＸＩ因子）関連障害の治療物の製造に有用な、本明細書に開示のオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴまたはＫＲＴ１４を標的とする能力を有し、ＫＲＴ関連障害もしくはＫＲＴ１４関連障害の治療及び／またはＫＲＴ関連障害もしくはＫＲＴ１４関連障害の治療物の製造に有用な、本明細書に開示のオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチン（ＭＳＴＮ）を標的とする能力を有し、ミオスタチン（ＭＳＴＮ）関連障害の治療及び／またはミオスタチン（ＭＳＴＮ）関連障害の治療物の製造に有用な、本明細書に開示のオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９を標的とする能力を有し、ＰＣＳＫ９関連障害の治療及び／またはＰＣＳＫ９関連障害の治療物の製造に有用な、本明細書に開示のオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。

【０１６６】

一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３を標的とする能力を有し、ＰＮＰＬＡ３関連障害の治療及び／またはＰＮＰＬＡ３関連障害の治療物の製造に有用な、本明細書に開示のオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。

【０１６７】

一部の実施形態では、遺伝子を標的とする能力を有するオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子の塩基配列の一部である塩基配列を含むか、または標的遺伝子の塩基配列の一部に相補的もしくは実質的に相補的な塩基配列を含む。一部の実施形態では、一部分の長さは、少なくとも１５塩基である。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の塩基配列は、特定の塩基配列との最大ミスマッチ数が特定数である塩基配列を含むか、または当該塩基配列からなり得る。

【０１６８】

一部の実施形態では、ミスマッチは、２つの配列が最大限にアライメント及び比較されるときの塩基配列間または長さ間の差異である。非限定的な例として、一方の配列の特定の位置の塩基と、もう一方の配列の対応位置の塩基と、の間に差異が存在するのであれば、ミスマッチとして数えられる。したがって、たとえば、一方の配列のある１つの位置に特定の塩基（たとえば、Ａ）が存在し、異なる塩基（たとえば、Ｇ、Ｃ、またはＵ）がもう一方の配列の対応位置に存在するのであれば、ミスマッチとして数えられる。たとえば、一方の配列のある１つの位置に塩基（たとえば、Ａ）が存在し、もう一方の対応位置に塩基が存在しないか（たとえば、その位置は、リン酸－糖骨格を含むが、塩基は含まない脱塩基ヌクレオチドである）、またはその位置がスキップされるのであっても、ミスマッチとして数えられる。いずれかの配列（またはセンス鎖もしくはアンチセンス鎖）に一本鎖ニックが存在してもミスマッチとしては数えられないこともあり得、たとえば、一方の配列が５’－ＡＧ－３’という配列を含むが、もう一方の配列がＡとＧとの間に一本鎖ニックを有する５’－ＡＧ－３’という配列を含むのであれば、ミスマッチとしては数えら

れないことになる。塩基修飾は、一般に、ミスマッチとは見なされず、たとえば、一方の配列がＣを含み、もう一方の配列が同じ位置に修飾Ｃ（たとえば、５ｍＣ）を含むのであれば、ミスマッチとしては数えられないこともあり得る。一部の実施形態では、ミスマッチを数えるという目的では、ＴがＵに置き換わっていてもミスマッチとは見なされず、逆もまた同様である。

【０１６９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的配列（たとえば、ｍＲＮＡなどのＲＮＡ）に相補的または完全に相補的もしくは１００％相補的であり、このことは、オリゴヌクレオチドの塩基配列が、標的配列に完全に相補的な（たとえば、ワトソンクリック塩基対形成を介して塩基対形成する）配列とのミスマッチを有さないことを意味する。いかなるの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤については、５’末端ヌクレオチド部分または３’末端ジヌクレオチドが標的と塩基対を形成することは必ずしも必要ではないことを明記する。こうしたものは、ミスマッチであり得る。さらに、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少数の内部ミスマッチを有し得るが、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少、及び／またはＮａｓｅＨ介在性ノックダウン及び／またはＲＮＡ干渉、を依然として誘導し得る。オリゴヌクレオチド（たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤）の第１の塩基配列が、標的配列に１００％相補的な参照塩基配列とのミスマッチを有し、その数が少数であれば、第１の塩基配列は、標的配列に実質的に相補的である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド（たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤）は、標的配列に相補的または実質的に相補的な塩基配列を有し得る。一部の実施形態では、相補性は、ワトソンクリック塩基対（グアニン－シトシン及びアデニン－チミン／ウラシル）に基づいて決定され、グアニン、シトシン、アデニン、チミン、ウラシルは、任意かつ独立して修飾され得るが、非修飾の場合に見られるその対形成水素結合パターンを維持する。一部の実施形態では、別の配列に相補的な配列は、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個の塩基を含む。

【０１７０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド組成物、またはオリゴヌクレオチド型は、骨格結合の共通パターンを有する。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、少なくとも１０個の修飾ヌクレオチド間結合を含む。

【０１７１】

一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、または少なくとも２０個の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、少なくとも１５個の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、少なくとも１９個の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンが含む修飾ヌクレオチド間結合の数は、１０以下、１１以下、１２以下、１３以下、１４以下、１５以下、１６以下、１７以下、１８以下、１９以下、または２０以下である。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンが含む修飾ヌクレオチド間結合の数は、１９以下である。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンが含む修飾ヌクレオチド間結合の数は、１５以下である。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、１１～２１個の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、ホスホジエステルを含まない。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、１つのホスホジエステルを含む。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、または１９個のホ

スホジエステルを含む。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、少なくとも２～１９個のホスホジエステルを含む。一部の実施形態では、ホスホジエステルは、任意で、連続するか、または連続しない。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、任意で、連続するか、または連続しない。

【０１７２】

一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、少なくとも１０個のホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、少なくとも１１個のホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、少なくとも１２～１９個のホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、または少なくとも２０個のホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、ホスホジエステルを含まない。一部の実施形態では、骨格結合の共通パターンは、１～６つのホスホジエステル及び１３～１９個のホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、ホスホジエステルは、任意で、連続するか、または連続しない。一部の実施形態では、ホスホロチオエート結合は、任意で、連続するか、または連続しない。

【０１７３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド組成物、またはオリゴヌクレオチド型は、骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合を少なくとも１つ含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のホスホロチオエートであるヌクレオチド間結合を少なくとも１つ含む。

【０１７４】

一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合を少なくとも５つ含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合を少なくとも６～１９個含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合を少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、または少なくとも２０個含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンが含むＲｐ配置のヌクレオチド間結合の数は、８以下である。一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンが含むＲｐ配置のヌクレオチド間結合の数は、１～７以下である。一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンが含むヌクレオチド間結合で、キラルではないもの（非限定的な例として、ホスホジエステル）の数は、８以下である。一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンが含むヌクレオチド間結合で、キラルではないものの数は、１以下、２以下、３以下、４以下、５以下、６以下、または７以下である。一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合を少なくとも１０個含み、当該共通パターンが含むヌクレオチド間結合で、キラルではないものの数は、８以下である。一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合を少なくとも１１個含み、当該共通パターンが含むヌクレオチド間結合で、キラルではないもの数は、７以下である。一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合を少なくとも１２個含み、当該共通パターンが含むヌクレオチド間結合で、キラルではないもの数は、６以下である。一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合を少なくとも１３個含み、当該共通パターンが含むヌクレオチド間結合で、キラルではないもの数は、６以下である。一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターンは、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合を少なくとも１４個含み、当該共通パターンが含むヌクレオチド間結合で、キラルではないもの数は、５以下である。一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パタ

ーンは、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合を少なくとも１５個含み、当該共通パターンが含むヌクレオチド間結合で、キラルではないもの数は、４以下である。一部の実施形態では、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合は、任意で、連続するか、または連続しない。一部の実施形態では、Ｒｐ配置のヌクレオチド間結合は、任意で、連続するか、または連続しない。一部の実施形態では、キラルではないヌクレオチド間結合は、任意で、連続するか、または連続しない。

【０１７５】

一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、提供される組成物は、当該組成物が、所定レベルの個々のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含むという点でキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、オリゴヌクレオチド型は以下により定義される：

１）塩基配列、
２）骨格結合のパターン、
３）骨格キラル中心のパターン、及び
４）骨格リン修飾のパターン。

【０１７６】

上述され、当分野に置いて理解されるように、一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、当該オリゴヌクレオチド中のヌクレオシド残基の同一性及び／または修飾の状態（たとえば、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン、及びウラシルなどの標準的な天然ヌクレオチドと比較した、糖及び／または塩基の構成要素の状態）を指すことができ、及び／またはかかる残基のハイブリダイゼーション特性（すなわち、特定の相補的残基とハイブリダイズする能力）を指すことができる。

【０１７７】

一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、以下により定義され得る：

１Ａ）塩基同一性、
１Ｂ）塩基修飾のパターン、
１Ｃ）糖修飾のパターン、
２）骨格結合のパターン、
３）骨格キラル中心のパターン、及び
４）骨格リン修飾のパターン。

従って一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、同一の塩基を共有し得るが、塩基修飾及び／または糖修飾のそれらのパターンにおいて異なっている。一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、同一の塩基及び塩基修飾のパターン（たとえば塩基修飾の不在を含む）を共有し得るが、糖修飾のパターンにおいて異なっていてもよい。

【０１７８】

一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、同じ塩基配列（長さを含む）、糖及び塩基部分への同じ化学修飾パターン、同じ骨格結合パターン（たとえば、天然リン酸結合、非負荷電結合、ホスホロチオエート結合、ホスホロチオエートトリエステル結合、及びそれらの組み合わせのパターン）、同じ骨格キラル中心パターン（たとえば、キラルヌクレオチド間結合の立体化学（Ｒｐ／Ｓｐ）パターン）、及び同じ骨格リン修飾パターン（たとえば、ヌクレオチド間リン原子上の修飾パターン（－Ｓ$^{-}$など）、及び式Ｉの－Ｌ－Ｒ^{1}）を有するという点で化学的に同一である。

【０１７９】

一部の実施形態では、本開示は、複数の（たとえば、５個、６個、７個、８個、９個または１０個超）のヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチド、特に複数の（たとえば、５個、６個、７個、８個、９個または１０個超）のキラルヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドのキラル制御オリゴヌクレオチド組成物を提供するものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体不規則的調製物また

はラセミ調製物において、少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合は、９０：１０、９５：５、９６：４、９７：３、または９８：２未満のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的調製物またはキラル制御調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９０：１０、９５：５、９６：４、９７：３、または９８：２超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的調製物またはキラル制御調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９５：５超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的調製物またはキラル制御調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９６：４超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的調製物またはキラル制御調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９７：３超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的調製物またはキラル制御調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９８：２超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的調製物またはキラル制御調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９９：１超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド中のキラルヌクレオチド間結合のジアステレオ選択性は、モデル反応を介して測定することができ、こうしたモデル反応は、たとえば、本質的に同じまたは同等の条件の下での二量体形成であり、この二量体形成条件においては、二量体は、キラルヌクレオチド間結合と同じのヌクレオチド間結合を有し、二量体の５’ヌクレオシドは、キラルヌクレオチド間結合の５’末端側のヌクレオシドと同じであり、二量体の３’ヌクレオシドは、キラルヌクレオチド間結合の３’末端側のヌクレオシドと同じである。一部の実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合における結合リンのジアステレオ純度は、９０％～１００％（たとえば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または９９．５％）である。一部の実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合における結合リンのジアステレオ純度は、９５％～１００％（たとえば、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または９９．５％）である。一部の実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合における結合リンのジアステレオ純度は、９７％～１００％（たとえば、９７％、９８％、９９％、または９９．５％）である。一部の実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９７％のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９８％ジアステレオ純度を有する。一部の実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９９％のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態では、キラル制御されない（ラセミ／立体不規則的）ヌクレオチド間結合のジアステレオ純度は、９０％未満である。

【０１８０】

とりわけ、本開示は、特性を最適化するためのオリゴヌクレオチド組成物及び技術を提供する。

【０１８１】

とりわけ、本開示は、特性を最適化（たとえば、一本鎖ＲＮＡ干渉、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンなどを改善）するためのオリゴヌクレオチド組成物及び技術を提供する。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物の投与と関連する免疫応答を弱めるための方法（すなわち、組成物におけるオリゴヌクレオチドに対する望ましくない免疫応答が、たとえば同等または同一のヌクレオチド配列の参照ヌクレオチド組成物で観察されるものと比較して、低減されるようにオリゴヌクレオチド組成物の投与するもの）を提供する。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物による、ある特定のタンパク質への結合を増加させるための方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物による、ある特定のタンパク質への結合を増加させるための方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物の送達を増進させるための方法を提供する。とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチドをその標的に最適に送達するには、一部の実施形態では、オリ

ゴヌクレオチドが所望の位置に輸送され得るようにある特定のたんぱく質にオリゴヌクレオチドが結合することと、ある特定のタンパク質からオリゴヌクレオチドが適切に遊離して、その所望の機能（たとえば、その標的とのハイブリダイゼーション、その標的の切断、翻訳の阻害、転写産物プロセッシングの調節など）を発揮し得るようにオリゴヌクレオチドが遊離することと、のバランスが必要であるという認識を含む。本開示に例示されるように、本開示は、とりわけ、化学修飾及び／または立体化学を介してオリゴヌクレオチド特性の改善を達成できるという認識を有する。

【０１８２】

一部の実施形態では、本開示は、疾患を治療または予防するための方法を提供し、当該方法は、本明細書に記載のオリゴヌクレオチド組成物を対象に投与することを含む。

【０１８３】

一部の実施形態では、疾患は、提供される組成物が投与された後に、一本鎖ＲＮＡ干渉を介して標的核酸がノックダウンされることで、治癒、回復、または新たな有益な機能が導入され得る疾患である。

【０１８４】

一部の実施形態では、疾患は、がんである。

【０１８５】

一部の実施形態では、共通配列は、表１Ａから選択される配列を含む。一部の実施形態では、共通配列は、表１Ａから選択される配列である。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、表１Ａに記載されるものから選択される。

【０１８６】

一部の実施形態では、本開示は、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物の投与を含む方法を提供し、当該組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含む参照組成物と比較して送達の改善を示し、当該参照組成物に含まれる当該複数のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、同様に共通塩基配列を有するが、当該複数のオリゴヌクレオチドは、

この参照の当該複数のオリゴヌクレオチドに含まれる個々のオリゴヌクレオチドの立体化学構造が互いに異なり、及び／または

この参照の当該複数のオリゴヌクレオチドに含まれる少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドが、組成物の当該複数のオリゴヌクレオチドが示す構造とは異なる構造を有するという点において第１の複数のオリゴヌクレオチドとは構造的に異なる。

【０１８７】

一部の実施形態では、本開示は、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有し、共通ヌクレオチド配列を有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物の投与方法を提供し、この改善には、

第１の複数のオリゴヌクレオチドを構成するオリゴヌクレオチドの投与が、同じ共通ヌクレオチド配列の参照オリゴヌクレオチド組成物と比較して送達が改善することによって特徴付けられるものであること

を含む。

【０１８８】

一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、共通ヌクレオチド配列を有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物の投与方法を提供し、この改善には、

第１の複数のオリゴヌクレオチドを構成するオリゴヌクレオチドの投与が、同じ共通ヌクレオチド配列の参照オリゴヌクレオチド組成物と比較して送達が改善することによって特徴付けられるものであること

を含む。

【０１８９】

一部の実施形態では、本開示は、表（限定されないが、表１Ａを含む）またはその他の箇所で本明細書に開示されるもの、のいずれかから選択されるオリゴヌクレオチドの一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供する。一部の実施形態では、本開示は、表（限定されないが、表１Ａ

を含む）またはその他の箇所で本明細書に開示されるもの、のいずれかから選択されるオリゴヌクレオチドの一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供し、オリゴヌクレオチドは、脂質部分に複合体化される。

【０１９０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２５塩基以下の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３０塩基以下の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３５塩基以下の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、４０塩基以下の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、４５塩基以下の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５０塩基以下の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５５塩基以下の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、６０塩基以下の長さである。

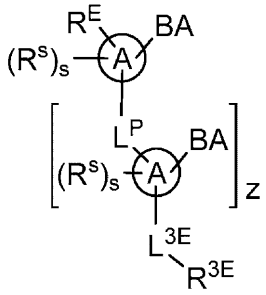
【０１９１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、脂質部分を含む。一部の実施形態では、脂質部分は、脂質との複合体化によって組み込まれる。一部の実施形態では、脂質部分は、脂肪酸である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、脂肪酸に複合体化される。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質をさらに含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、９番目または１１番目（５’末端から数えた位置）のヌクレオチドに複合体化された脂質部分を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩基において脂肪酸に複合体化される。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質部分を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、９番目または１１番目（５’末端から数えた位置）のヌクレオチドの塩基に複合体化された脂質部分を含む。

【０１９２】

一部の実施形態では、本開示は、化合物を提供し、当該化合物は、たとえば、式Ｏ－Ｉ：

【化４】



O-I

の構造を有するオリゴヌクレオチドまたはその塩であり、式中、可変部分はそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。

【０１９３】

一部の実施形態では、本開示は、

$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$、または$(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$

という構造の化合物またはその塩を提供し、式中、可変部分はそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。

【０１９４】

一部の実施形態では、A^cはそれぞれ、独立して、式Ｏ－Ｉのオリゴヌクレオチドまたはその塩のオリゴヌクレオチド部分である（たとえば、$[H]_a-A^c$または$[H]_b-A^c$は、式Ｏ－Ｉのオリゴヌクレオチドまたはその塩である）。一部の実施形態では、本開示は、$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$、もしくは$(A^c)_a-L^M-(R^D)$の構造を有するオリゴヌクレ

オチドまたはその塩を提供する。一部の実施形態では、本開示は、$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$、もしくは$(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$の構造を有するオリゴヌクレオチドまたはその塩を含むオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$、もしくは$(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$の構造を有するオリゴヌクレオチドまたはその塩を所定レベル（本開示に記載されるもの）で含むオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$、もしくは$(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$の構造を有するオリゴヌクレオチドまたはその塩を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、複数の（たとえば、第１の複数の）オリゴヌクレオチド、またはある１つのオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$、もしくは$(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$の構造を有するオリゴヌクレオチドまたはその塩である。一部の実施形態では、提供される組成物（たとえば、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）におけるオリゴヌクレオチドは、$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$、もしくは$(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$の構造、またはその塩の構造を有する。一部の実施形態では、構造は、$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$またはその塩である。一部の実施形態では、構造は、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$またはその塩である。一部の実施形態では、構造は、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$またはその塩である。一部の実施形態では、構造は、$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$またはその塩である。

【０１９５】

一部の実施形態では、A^cはそれぞれ、独立して、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－$(N18-PX18)_{mz}$－$(N19-PX19)_{nz}$－$(N20-PX20)_{pz}$－$(N21-PX21)_{rz}$－$(N22-PX22)_{sz}$－$(N23-PX23)_{tz}$－$(N24-PX24)_{vz}$－$(N25-PX25)_{wz}$－$(N26-PX26-N27-PX27)_{yz}$－$(CAP)_{zz}$－３’の構造を有するオリゴヌクレオチドまたはその塩のオリゴヌクレオチド部分である。

【０１９６】

一部の実施形態では、複合体は、$A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$の構造を有し、式中、可変部分はそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。

【０１９７】

一部の実施形態では、本開示は、

$A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$、または$[(A^c)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$

の構造を有する複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、

式中：

A^cはそれぞれ、独立してオリゴヌクレオチド部分であり（たとえば、$[H]_a-A^c$または$[H]_b-A^c$は、オリゴヌクレオチドである）、

ａは、１～１０００であり、

ｂは、１～１０００であり、

各L^{LD}は、独立してリンカー部分であり、

各R^{LD}は、独立して脂質部分または標的化部分である。

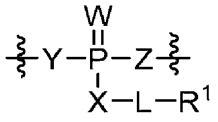
【０１９８】

一部の実施形態では、本開示は、

$A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$、または$[(A^c)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$

の構造を有する複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、

式中：
A^cはそれぞれ、独立してオリゴヌクレオチド部分であり（たとえば、$[H]_a-A^c$または$[H]_b-A^c$は、オリゴヌクレオチドである）、
ａは、１～１０００であり、
ｂは、１～１０００であり、
各L^{LD}は、独立して共有結合であるか、または任意で置換されるC_1-C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、T^{LD}、またはC_1-C_6アルキレン、C_1-C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1-C_6ヘテロ脂肪族部分、$-C(R')_2-$、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、$-N(R')S(O)_2-$、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、
各R^{LD}は、独立して、水素、または任意で置換されるC_1-C_{80}の飽和脂肪族基もしくは部分不飽和脂肪族基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_1-C_6アルキレン、C_1-C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1-C_6ヘテロ脂肪族部分、$-C(R')_2-$、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、$-N(R')S(O)_2-$、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、
T^{LD}は式Ｉ’：
【化５】



Ｉ’

の構造を有し、
Ｗは、Ｏ、ＳまたはＳｅであり、
Ｘ、Ｙ及びＺの各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、$-N(-L-R^1)-$、またはＬであり、
Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状または分枝状のC_1-C_{10}脂肪族であり、ここで、Ｌの１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立してC_1-C_6脂肪族部分、C_1-C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1-C_6ヘテロ脂肪族部分、$-C(R')_2-$、－Ｃｙ－、－Ｂ（Ｒ’）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、$-N(R')S(O)_2-$　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、
R^1は、水素、Ｒ、または任意で置換されるC_1-C_{50}脂肪族であり、ここで、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立してC_1-C_6アルキレン、C_1-C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1-C_6ヘテロ脂肪族部分、$-C(R')_2-$、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）

－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、
各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、または－ＳＯ$_2$Ｒであるか、または、
２つ以上のＲ’は、これらの間に挟まれた原子と一緒になって、アリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される任意で置換されるＣ$_3$－Ｃ$_{14}$基を形成し、
－Ｃｙ－は、フェニレン、Ｃ$_3$－Ｃ$_{14}$カルボシクリレン、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{14}$アリーレン、Ｃ$_5$－Ｃ$_{14}$ヘテロアリーレン、及びＣ$_3$－Ｃ$_{14}$ヘテロシクリレンから選択される、任意で置換される二価の環であり、
各Ｒは、独立して、水素であるか、またはＣ$_1$－Ｃ$_{20}$脂肪族、Ｃ$_3$－Ｃ$_{20}$カルボシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリール、及びＣ$_3$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。

【０１９９】

一部の実施形態では、［Ｈ］$_a$－Ａ^{c}または［Ｈ］$_b$－Ａ^{c}は、式Ｏ－Ｉの構造を有するオリゴヌクレオチドまたはその塩である。一部の実施形態では、［Ｈ］$_a$－Ａ^{c}または［Ｈ］$_b$－Ａ^{c}は、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’の構造を有するオリゴヌクレオチドまたはその塩である。

【０２００】

一部の実施形態では、Ｔ^{LD}中のＰは、Ｐ*である。一部の実施形態では、複合体は、［（Ａ^c）$_a$－Ｌ^{LD}］$_b$－Ｒ^{LD}の構造を有する。一部の実施形態では、複合体は、（Ａ^c）$_a$－Ｌ^{LD}－Ｒ^{LD}の構造を有する。

【０２０１】

一部の実施形態では、ａは、１～１００である。一部の実施形態では、ａは、１～５０である。一部の実施形態では、ａは、１～４０である。一部の実施形態では、ａは、１～３０である。一部の実施形態では、ａは、１～２０である。一部の実施形態では、ａは、１～１５である。一部の実施形態では、ａは、１～１０である。一部の実施形態では、ａは、１～９である。一部の実施形態では、ａは、１～８である。一部の実施形態では、ａは、１～７である。一部の実施形態では、ａは、１～６である。一部の実施形態では、ａは、１～５である。一部の実施形態では、ａは、１～４である。一部の実施形態では、ａは、１～３である。一部の実施形態では、ａは、１～２である。一部の実施形態では、ａは、１である。一部の実施形態では、ａは、２である。一部の実施形態では、ａは、３である。一部の実施形態では、ａは、４である。一部の実施形態では、ａは、５である。一部の実施形態では、ａは、６である。一部の実施形態では、ａは、７である。一部の実施形態では、ａは、８である。一部の実施形態では、ａは、９である。一部の実施形態では、ａは、１０である。一部の実施形態では、ａは、１０より大きい。一部の実施形態では、ｂは、１～１００である。一部の実施形態では、ｂは、１～５０である。一部の実施形態では、ｂは、１～４０である。一部の実施形態では、ｂは、１～３０である。一部の実施形態では、ｂは、１～２０である。一部の実施形態では、ｂは、１～１５である。一部の実施形態では、ｂは、１～１０である。一部の実施形態では、ｂは、１～９である。一部の実施形態では、ｂは、１～８である。一部の実施形態では、ｂは、１～７である。一部の実施形態では、ｂは、１～６である。一部の実施形態では、ｂは、１～５である。一

部の実施形態では、ｂは、１～４である。一部の実施形態では、ｂは、１～３である。一部の実施形態では、ｂは、１～２である。一部の実施形態では、ｂは、１である。一部の実施形態では、ｂは、２である。一部の実施形態では、ｂは、３である。一部の実施形態では、ｂは、４である。一部の実施形態では、ｂは、５である。一部の実施形態では、ｂは、６である。一部の実施形態では、ｂは、７である。一部の実施形態では、ｂは、８である。一部の実施形態では、ｂは、９である。一部の実施形態では、ｂは、１０である。一部の実施形態では、ｂは、１０より大きい。一部の実施形態では、複合体は、A^c－L^{LD}－R^{LD}の構造を有する。一部の実施形態では、A^cは、それ自体の糖、塩基、及び／またはヌクレオチド間結合部分の内の１つ以上を介して複合体化される。一部の実施形態では、A^cは、それ自体の５’－ＯＨ（５’－Ｏ－）を介して複合体化される。一部の実施形態では、A^cは、それ自体の３’－ＯＨ（３’－Ｏ－）を介して複合体化される。一部の実施形態では、A^cは、ヌクレオチド間結合を介して複合体化される。一部の実施形態では、A^cは、核酸塩基を介して複合体化される。一部の実施形態では、A^cは、糖を介して複合体化される。一部の実施形態では、複合体化の前、A^c－$(H)_b$（ｂはA^cの価数に依存して１～１０００の整数である）は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド、例えば表のいずれか一つに記載のオリゴヌクレオチドのうちの１つである。一部の実施形態では、L^{LD}は、－Ｌ－である。一部の実施形態では、L^{LD}は、ホスホロチオエート基を含む。一部の実施形態では、L^{LD}は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_6$－ＯＰ（＝Ｏ）（S^-）－Ｏ－である。一部の実施形態では、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ末端はR^{LD}に連結され、－Ｏ－末端はオリゴヌクレオチドに、たとえば５’－末端または３’－末端を介して連結される。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、またはC_{25}～C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{35}、C_{40}、C_{45}、C_{50}、C_{60}、C_{70}、またはC_{80}の脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10-80}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{20-80}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10-70}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{20-70}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10-60}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{20-60}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10-50}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{20-50}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10-40}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{20-40}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10-30}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{20-30}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、またはC_{25}～C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{35}、C_{40}、C_{45}、C_{50}、C_{60}、C_{70}、またはC_{80}の脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10-80}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{20-80}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10-70}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{20-70}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10-60}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{20-60}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10-50}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{20-50}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10-40}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{20-40}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10-30}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{20-30}脂肪族である。

【０２０２】

一部の実施形態では、R^{LD}は、水素ではない。一部の実施形態では、R^{LD}は、脂質部分である。一部の実施形態では、R^{LD}は、標的化部分である。一部の実施形態では、R^{LD}は、炭水化物部分を含む標的化部分である。一部の実施形態では、R^{LD}は、ＧａｌＮＡｃ部分である。

【０２０３】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、前述の組成物のいずれか１つであって、１つ以上の追加の構成要素をさらに含む組成物である。

【０２０４】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅＨ機序とＲＮＡｉ機序との両方を介して標的転写産物（たとえば、ＲＮＡ）を分解する能力を有する。

【０２０５】

一部の実施形態では、脂質部分をオリゴヌクレオチドに複合体化することによって、当該オリゴヌクレオチドの少なくとも１つの特性が改善される。一部の実施形態では、改善される特性としては、活性の増加（例えば、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導し、及び／または一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導し、及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力の増加）及び／または組織分布の改善が挙げられる。一部の実施形態では、組織は、筋組織である。一部の実施形態では、組織は骨格筋、腓腹筋、三頭筋、心臓または横隔膜である。一部の実施形態では、改善される特性としては、ｈＴＬＲ９アゴニスト活性の低下が挙げられる。一部の実施形態では、改善される特性としては、ｈＴＬＲ９アンタゴニスト活性が挙げられる。一部の実施形態では、改善される特性としては、ｈＴＬＲ９アンタゴニスト活性の上昇が挙げられる。

【０２０６】

一般に、本明細書に記載のオリゴヌクレオチド組成物の特性は、任意の適切なアッセイを使用して評価することができる。

【０２０７】

当分野の当業者であれば、特定のオリゴヌクレオチド組成物に対して適切なアッセイを認識し、及び／または開発することは容易に可能であろう。

【０２０８】

定義

本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、以下の定義が適用される。本開示の目的に対し、化学元素は、元素の周期律表、ＣＡＳバージョン、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ、第７５版に従って同定される。更に、有機化学の一般原則は、“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”, Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ, Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ, Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９、及び“Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”, ５ｔｈ Ｅｄ., Ｅｄ.：Ｓｍｉｔｈ, Ｍ. Ｂ及びＭａｒｃｈ, Ｊ., Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ, Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：２００１。

【０２０９】

脂肪族：本明細書で使用される場合には、「脂肪族」は、完全に飽和した、もしくは１つ以上の不飽和単位を含む、直鎖状の（即ち、非分枝状の）または分枝状の、置換または非置換の炭化水素鎖、または完全に飽和した、もしくは１つ以上の不飽和単位（芳香族ではない）を含む、置換または非置換の単環式、二環式または多環式の炭化水素環、またはそれらの組み合わせを意味する。一部の実施形態では、脂肪族基は１～５０個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は１～２０個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態では、脂肪族基は１～１０個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態では、脂肪族基は１～９個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態では、脂肪族基は１～８個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態では、脂肪族基は１～７個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態では、脂肪族基は１～６個の脂肪族炭素原子を含む。更に別の実施形態では、脂肪族基は１～５個の脂肪族炭素原子を含み、更に他の実施形態では、脂肪族基は１、２、３又は４個の脂肪族炭素原子を含む。好適な脂肪族基には、直鎖状の又は分枝状

の、置換又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基及びそれらのハイブリッド（（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルなど）が含まれるが、これらに限定されない。

【０２１０】

アルケニル：本明細書で使用される「アルケニル」は、本明細書で定義されるように１つ又は複数の二重結合を有するアルキル基を指す。

【０２１１】

アルキル：本明細書で使用される「アルキル」という用語は、当該技術分野で通常の意味を有し、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を含む飽和脂肪族基を含み得る。いくつかの実施形態では、アルキルは１～１００個の炭素原子を有する。ある特定の実施形態では、直鎖アルキルまたは分枝鎖アルキルはその主鎖中に約１～２０個（例えば、直鎖の場合はC_1－C_{20}、分枝鎖の場合はC_2－C_{20}）、あるいは約１～１０個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル環は、環が単環式、二環式又は多環式であるその環構造中に約３～１０個の炭素原子、あるいは環構造中に約５、６又は７個の炭素を有する。一部の実施形態では、アルキル基は低級アルキル基であってもよく、低級アルキル基は１～４個の炭素原子（例えば、直鎖低級アルキルの場合はC_1－C_4）を含む。

【０２１２】

アルキニル：本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、本明細書で定義されるように１つ又は複数の三重結合を有するアルキル基を指す。

【０２１３】

動物：本明細書において使用される場合、「動物」という用語は、動物界の任意のものを指す。一部の実施形態では、「動物」とは、任意の発達段階にあるヒトを指す。一部の実施形態では、「動物」とは、任意の発達段階にある非ヒト動物を指す。ある特定の実施形態では、非ヒト動物は、哺乳類（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、及び／またはブタ）である。一部の実施形態では、動物としては、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、及び／または蠕虫類を挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子組み換え動物、及び／またはクローンであってもよい。

【０２１４】

およそ：本明細書中で使用される場合、数に関連した場合の「およそ」または「約」という用語は、概して、特に明記もしくは特に文脈から明白でない限り、（かかる数が、０％より小さいまたは１００％を越える可能性がある値である場合を除き）当該数のいずれの方向（より大きいまたはより小さい）における、５％、１０％、１５％、または２０％の範囲内の数を含むととらえられる。一部の実施形態では、投与量に関連した場合の「約」という用語の使用は、±５／ｍｇ／ｋｇ／日を意味する。

【０２１５】

アリール：本明細書において使用される場合、単独で、又は「アラルキル」、「アラルコキシ」若しくは「アリールオキシアルキル」内のより大きな部分の一部として使用される「アリール」という用語は、総計５～３０個の環員を有する単環式、二環式、又は多環式環系を指し、系内の少なくとも１個の環は芳香族である。いくつかの実施形態では、アリール基は、総計５～１４個の環員を有する単環式、二環式、又は多環式環系であり、系内の少なくとも１個の環は芳香族であり、系中の各環は３～７個の環員を含む。いくつかの実施形態では、アリール基はビアリール基である。「アリール」は、「アリール環」と互換的に使用され得る。本開示のいくつかの実施形態では、「アリール」は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、ビナフチル、アントラシル等を含み、１つ又は複数の置換基を有し得る芳香環系を指すが、これらに限定されない。また、本明細書で使用される「アリール」という用語の範囲内に含まれるのは、芳香環が１個又は複数の非芳香環に縮合している基、例えばインダニル、フタルイミジル、ナフチミジル、フェナントリジニル、又はテ

トラヒドロナフチル等である。

【０２１６】

特徴的な部分：本明細書において使用される場合、タンパク質またはポリペプチドの「特徴的な部分」という表現は、連続的アミノ酸、または連続的アミノ酸の集まりを含む部分であり、それら両方ともがタンパク質またはポリペプチドの特徴である。かかる各連続鎖は、概して、少なくとも２つのアミノ酸を含むであろう。さらに当分野の当業者は、多くの場合、少なくとも５、１０、１５、２０またはそれ以上のアミノ酸が、タンパク質の特徴であるために必要であると認識するであろう。概して、特徴的部分は、上記で特定される配列同一性に加えて、関連無傷タンパク質と少なくとも１つの機能的特徴を共有する部分である。

【０２１７】

特徴的な構造的要素：「特徴的構造要素」または「構造的要素」という用語は、ポリペプチド、低分子、または核酸のファミリーの全メンバーに存在する、明確に異なる構造的要素を指し、ゆえに当該ファミリーのメンバーを定義するために当分野の当業者により使用され得る。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の構造的要素としては、限定されないが、５’末端構造、５’末端領域、５’ヌクレオチド部分、シード領域、ポストシード領域、３’末端領域、３’末端ジヌクレオチド、３’キャップ、修飾パターン、骨格における立体化学パターン、追加の化学的部分などが挙げられる。

【０２１８】

同等：「同等」という用語は、得られた結果または観察された現象の比較が可能な、互いに充分に類似した状態または環境の２つ（またはそれ以上）の設定を記載するために、本明細書で使用される。一部の実施形態では、状態または環境の同等な設定は、複数の実質的に同一の特徴、及び１つまたは少数の変更された特徴により特徴付けられる。当分野の当業者は、条件の設定は、充分な数と実質的に同一な特性の型により特徴づけられ、当該異なる条件設定または環境設定下で得られた結果と観察された現象における差異が、変更されたそれら特性における変化により引き起こされた、または変化の指標であると合理的に結論づけることが正当化されたときに互いに同等であると認識するであろう。

【０２１９】

脂環式：「脂環式」、「炭素環式」、「カルボシクリル」、「炭素環式ラジカル」、及び「炭素環」という用語は、互換的に使用され、本明細書で使用されるように、３～３０個の環員を別段の指定がない限り有する、本明細書に記載の、飽和または部分不飽和であるが、非芳香族である環式脂肪族の単環式環系、二環式環系、または多環式環系を指す。脂環式基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、ノルボルニル、アダマンチル、及びシクロオクタジエニルを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、脂環式基は、３～６個の炭素を有する。一部の実施形態では、脂環式基は、飽和しており、シクロアルキルである。「脂環式」という用語はまた、１つ若しくは複数の芳香又は非芳香環、例えばデカヒドロナフチル又はテトラヒドロナフチルに縮合している脂肪族環を含むことができる。いくつかの実施形態では、脂環式基は二環式である。いくつかの実施形態では、脂環式基は三環式である。いくつかの実施形態では、脂環式基は多環式である。いくつかの実施形態では、「脂環式」は、完全に飽和している若しくは１つ若しくは複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りの部分へ単一の結合点を有するＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$単環式炭化水素、またはＣ$_{8}$－Ｃ$_{10}$二環式炭化水素もしくはＣ$_{8}$－Ｃ$_{10}$多環式炭化水素、又は、完全に飽和している若しくは１つ若しくは複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りの部分へ単一の結合点を有するＣ$_{9}$－Ｃ$_{16}$多環式炭化水素を指す。

【０２２０】

投与計画：本明細書において使用される場合、「投与計画」または「治療レジメン」は多くの場合、ある期間により分けられる、対象に個別に投与される１組の単位用量（多くの場合、２つ以上）を指す。一部の実施形態では、所与の治療剤は、推奨される投与計画

を有しており、それらは１つ以上の投与量を含む場合がある。一部の実施形態では、投与計画は複数の投与を含み、その各々が、同じ長さの期間により互いに分離される。一部の実施形態では、投与計画は、複数の投与と、個々の投与を分ける少なくとも２つの異なる期間を含む。一部の実施形態では、投与計画内のすべての投与量は、同じ単位用量である。一部の実施形態では、投与計画内の異なる投与量は、異なる量である。一部の実施形態では、投与計画は、１番目の投与量で１回目の投与、その後に１番目の投与量とは異なる２番目の投与量で、１回以上の追加の投与が行われる。一部の実施形態では、投与計画は、１番目の投与量で１回目の投与、その後に１番目の投与量と同じ２番目の投与量で、１回以上の追加の投与が行われる。

【０２２１】

均等な剤：本開示を読むことで、当分野の当業者は、本開示の文脈中の有用な剤の範囲が、本明細書で具体的に言及または例示されたものに限定されないことを認識するだろう。具体的には、当分野の当業者は、活性剤は多くの場合、コアと付加された懸垂部分から成る構造を有することを認識しており、従ってかかるコア及び／または懸垂部分のシンプルな変更が、当該剤の活性を大きく変化させ得ないことを理解するだろう。例えば、一部の実施形態では、同等の３次元構造及び／または化学反応特性の基を有する１つ以上の懸垂部分の置換は、元の基準化合物または部分と同等の置換化合物または部分を生成する場合がある。一部の実施形態では、１つ以上の懸垂部分の付加または除去は、元の基準化合物に対して均等な置換化合物を生成する場合がある。一部の実施形態では、例えば少数の結合（多くの場合、５、４、３、２以下、または１つの結合、及びしばしば一重結合のみ）の付加または除去によるコア構造の変更は、元の基準化合物に対し均等な置換化合物を生成する場合がある。多くの実施形態では、均等な化合物は、例えば、容易に入手可能な開始物質、試薬、及び従来的な、または提供される合成手順を使用し、下記の一般的反応スキームで示された方法、またはその変法により、合成され得る。これらの反応において、それ自体では公知であるが、本明細書において言及されていないバリアントの使用も可能である。

【０２２２】

均等な投与量：「均等な投与量」という用語は、同じ生物学的結果をもたらす、薬剤的に異なる活性剤の投与量を比較するために、本明細書で使用される。２つの異なる薬剤の投与量は、それらが同等のレベルまたは同程度の生物学的結果を達成するならば、本開示に従い互いに「均等」であると見なされる。一部の実施形態では、本開示に従う用途に対する異なる薬品の均等な投与量は、本明細書に記載されるｉｎ　ｖｉｔｒｏ及び／またはｉｎ　ｖｉｖｏのアッセイを使用して決定される。一部の実施形態では、本開示に従う用途に対する１種以上のリソソーム活性化剤は、基準リソソーム活性化剤の投与量に対し均等な投与量で利用される。一部の実施形態では、かかる目的に対する基準リソソーム活性化剤は、低分子アロステリック活性化剤（たとえばピラゾールピリミジン）、イミノ糖（たとえばイソファゴミン）、抗酸化剤（たとえばｎ－アセチル－システイン）、及び細胞輸送制御剤（たとえばＲａｂ１ａポリペプチド）からなる群から選択される。

【０２２３】

ヘテロ脂肪族：「ヘテロ脂肪族」という用語は、当技術分野で通常の意味が与えられ、１個以上の炭素原子が独立して１個以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン等）で置換された、本明細書に記載の脂肪族基を指す。一部の実施形態では、Ｃ、ＣＨ、CH_2、及びCH_3から選択される１個以上の単位は、独立して１個以上のヘテロ原子（その酸化型及び／または置換型を含む）により置換される。一部の実施形態では、ヘテロ脂肪族基は、ヘテロアルキルである。一部の実施形態では、ヘテロ脂肪族基は、ヘテロアルケニルである。

【０２２４】

ヘテロアルキル：本明細書において使用される場合、「ヘテロアルキル」という用語は、当技術分野で通常の意味が与えられ、１個以上の炭素原子が独立して１個以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン等）で置換された、本明細書に記載の脂

肪族基を指す。ヘテロアルキル基の例としては、アルコキシ、ポリ（エチレングリコール）－、アルキル置換アミノ、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２５】

ヘテロアリール：本明細書において使用される場合、単独で使用される、またはより大きい部分、例えば「ヘテロアラルキル」又は「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用される「ヘテロアリール」及び「ヘテロａｒ－」という用語は、総計５～３０個の環員を有する単環式、二環式又は多環式環系を指し、系内の少なくとも１個の環は芳香族であり、少なくとも１個の芳香環原子はヘテロ原子である。ヘテロアリール基は、いくつかの実施形態では５～１０個の環原子（即ち、単環式、二環式又は多環式）、いくつかの実施形態では５、６、９、又は１０個の環原子を有する基である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、環状配列中で共有され、及び炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を有する、６、１０、又は１４個のπ電子を有する。ヘテロアリール基には、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル及びプテリジニルが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールはヘテロビアリール基、例えばビピリジル等である。本明細書で使用される「ヘテロアリール」及び「ヘテロアラルキル」という用語はまた、ヘテロ芳香環が１個若しくは複数のアリール、脂環式又はヘテロシクリル環に縮合している基を含み、ここでラジカル又は結合点はヘテロ芳香環上にある。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式、二環式又は多環式であってもよい。「ヘテロアリール」は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」又は「ヘテロ芳香族」という用語と互換的に使用されることができ、これらの用語のいずれかは、置換されていてもよい環を含む。「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を指し、アルキル部分及びヘテロアリール部分は、独立して置換されていてもよい。

【０２２６】

ヘテロ原子：本明細書において使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、炭素でも水素でもない原子を意味する。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、（窒素、硫黄、リン、又はケイ素の任意の酸化形態、任意の塩基性窒素又は複素環式環の置換可能な窒素の四級化形態（例えば、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリル中のＮ）、（ピロリジニル中の）ＮＨ、又は（Ｎ－置換ピロリジニル中の）ＮＲ$^{+}$等を含む）酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素である。

【０２２７】

複素環：本明細書において使用される場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、及び「複素環式環」という用語は、相互交換可能に使用され、飽和または部分不飽和であり、１個以上のヘテロ原子環原子を有する単環式、二環式、又は多環式環部分（例えば３～３０員）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、炭素原子に加えて１個又は複数の、好ましくは上で定義した１～４個のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和のいずれかの、安定な５員～７員単環式又は７員～１０員二環式複素環式部分である。複素環の環原子に関して使用される場合、「窒素」という用語は置換された窒素を含む。例として、酸素、硫黄、及び窒素から選択される０～３個のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和の環において、窒素は（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリル中の）Ｎ、（ピロリジニルの中の）ＮＨ、又は（Ｎ－置換ピロリジニル中の）$^{+}$ＮＲであ

ることができる。複素環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子でそのペンダント基に結合することができ、任意の環原子は置換されていてもよい。このような飽和又は部分不飽和複素環式ラジカルの例としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びキヌクリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式基」、「複素環式部分」、及び「複素環式ラジカル」という用語は、本明細書では互換的に使用され、また、ヘテロシクリル環が１つ若しくは複数のアリール、ヘテロアリール、又は脂環式環、例えばインドリニル、３Ｈ－インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、若しくはテトラヒドロキノリニル、に縮合した基を含む。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、又は多環式であってもよい。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルで置換されたアルキル基を指し、アルキル部分及びヘテロシクリル部分は、独立して置換されていてもよい。

【０２２８】

腹腔内：本明細書において使用される場合、「腹腔内投与」及び「腹腔内に投与された」という表現は、対象の腹膜中への化合物または組成物の投与を表す、当該技術分野で理解される意味を有する。

【０２２９】

Ｉｎ　ｖｉｔｒｏ：本明細書において使用される場合、「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ」という用語は、生物体（たとえば、動物、植物、及び／または微生物）内でなく、人工的環境、たとえば、試験管または反応器中、細胞培養液中、などで発生する事象を指す。

【０２３０】

Ｉｎ　ｖｉｖｏ：本明細書において使用される場合、「ｉｎ　ｖｉｖｏ」という用語は、生物体（たとえば、動物、植物、及び／または微生物）内で起こる事象を指す。

【０２３１】

低級アルキル：「低級アルキル」という用語は、C_{1-4}の直線状または分枝状のアルキル基を指す。低級アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、及びｔｅｒｔ－ブチルである。

【０２３２】

低級ハロアルキル：「低級ハロアルキル」という用語は、１つ以上のハロゲン原子で置換されたC_{1-4}の直線状または分枝状のアルキル基を指す。

【０２３３】

任意で置換された：本明細書において記載される場合、たとえば本開示のオリゴヌクレオチドは、任意で置換された及び／または置換された部分を含有してもよい。一般に、「置換された」は、「任意に」という用語が前にあるか否かにかかわらず、指定された部分の１つ又は複数の水素が好適な置換基で置換されていることを意味する。特に指示しない限り、「置換されていてもよい」基は、基の各置換可能な位置に好適な置換基を有していてもよく、任意の所定の構造中の２つ以上の位置が特定の基から選択される２つ以上の置換基で置換され得る場合、その置換基はあらゆる位置で同じであっても又は異なっていてもよい。一部の実施形態では、任意で置換される基は、置換されない。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらす置換基である。本明細書で使用される「安定な」という用語は、化合物の産生、検出、並びに、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される１つ又は複数の目的のためのそれらの回収、精製、及び使用を可能にする条件にさらされた場合に、実質的に改変されない化合物を指す。

【０２３４】

置換可能な原子（たとえば、適切な炭素原子）に対する好適な一価置換基は、独立して、ハロゲン；－（CH_2）$_{0-4}$Ｒ°；－（CH_2）$_{0-4}$ＯＲ°；－Ｏ（CH_2）$_{0-}$

$_4$Rº、－O－（CH_2）$_{0-4}$C（O）ORº；－（CH_2）$_{0-4}$CH（ORº）$_2$；Rºで置換されていてもよい－（CH_2）$_{0-4}$Ph；Rºで置換されていてもよい－（CH_2）$_{0-4}$O（CH_2）$_{0-1}$Ph；Rºで置換されていてもよい－CH＝CHPh；Rºで置換されていてもよい－（CH_2）$_{0-4}$O（CH_2）$_{0-1}$－ピリジル；－NO_2；－CN；－N_3；－（CH_2）$_{0-4}$N（Rº）$_2$；－（CH_2）$_{0-4}$N（Rº）C（O）Rº；－N（Rº）C（S）Rº；－（CH_2）$_{0-4}$N（Rº）C（O）NRº$_2$；－N（Rº）C（S）NRº$_2$；－（CH_2）$_{0-4}$N（Rº）C（O）ORº；－N（Rº）N（Rº）C（O）Rº；－N（Rº）N（Rº）C（O）NRº$_2$；－N（Rº）N（Rº）C（O）ORº；－（CH_2）$_{0-4}$C（O）Rº；－C（S）Rº；－（CH_2）$_{0-4}$C（O）ORº；－（CH_2）$_{0-4}$C（O）SRº；－（CH_2）$_{0-4}$C（O）OSiRº$_3$；－（CH_2）$_{0-4}$OC（O）Rº；－OC（O）（CH_2）$_{0-4}$SR，－SC（S）SRº；－（CH_2）$_{0-4}$SC（O）Rº；－（CH_2）$_{0-4}$C（O）NRº$_2$；－C（S）NRº$_2$；－C（S）SRº；－SC（S）SRº，－（CH_2）$_{0-4}$OC（O）NRº$_2$；－C（O）N（ORº）Rº；－C（O）C（O）Rº；－C（O）CH_2C（O）Rº；－C（NORº）Rº；－（CH_2）$_{0-4}$SSRº；－（CH_2）$_{0-4}$S（O）$_2$Rº；－（CH_2）$_{0-4}$S（O）$_2$ORº；－（CH_2）$_{0-4}$OS（O）$_2$Rº；－S（O）$_2$NRº$_2$；－（CH_2）$_{0-4}$S（O）Rº；－N（Rº）S（O）$_2$NRº$_2$；－N（Rº）S（O）$_2$Rº；－N（ORº）Rº；－C（NH）NRº$_2$；－Si（R）$_3$；－OSi（R）$_3$；－B（R）$_2$；－OB（R）$_2$；－OB（OR）$_2$；－P（R）$_2$；－P（OR）$_2$；－OP（R）$_2$；－OP（OR）$_2$；－P（O）（R）$_2$；－P（O）（OR）$_2$；－OP（O）（R）$_2$；－OP（O）（OR）$_2$；－OP（O）（OR）（SR）；－SP（O）（R）$_2$；－SP（O）（OR）$_2$；－N（R）P（O）（R）$_2$；－N（R）P（O）（OR）$_2$；－P（R）$_2$［B（R）$_3$］；－P（OR）$_2$［B（R）$_3$］；－OP（R）$_2$［B（R）$_3$］；－OP（OR）$_2$［B（R）$_3$］；－（C_{1-4}直鎖若しくは分枝鎖のアルキレン）O－N（Rº）$_2$；又は、－（C_{1-4}直鎖若しくは分枝鎖のアルキレン）C（O）O－N（Rº）$_2$、（式中、各Rºは、以下に定義されるように置換されていてもよく、独立して、水素、C_{1-20}脂肪族、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有するC_{1-20}、ヘテロ脂肪族、－CH_2－（C_{6-14}アリール）、－O（CH_2）$_{0-1}$（アリール）、（C_{6-14}アリール）、－CH_2－（５～１４員ヘテロアリール環）、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する５～２０員の、単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環であり、又は、上記定義にかかわらず、独立して出現する２つのºは、それらの介在する原子と一緒になって、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する５～２０員の、単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環を形成し、これらは以下に定義されるように置換されていてもよい）である。

【０２３５】

好適なRº上の一価置換基（又は独立して出現する２つのRºがその介在する原子と一緒になって形成する環）は、独立して、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-2}$R●、－（ハロR●）、－（CH_2）$_{0-2}$OH、－（CH_2）$_{0-2}$OR●、－（CH_2）$_{0-2}$CH（OR●）$_2$；－O（ハロR●）、－CN、－N_3、－（CH_2）$_{0-2}$C（O）R●、－（CH_2）$_{0-2}$C（O）OH、－（CH_2）$_{0-2}$C（O）OR●、－（CH_2）$_{0-2}$SR●、－（CH_2）$_{0-2}$SH、－（CH_2）$_{0-2}$$NH_2$、－（$CH_2$）$_{0-2}$NHR●、－（$CH_2$）$_{0-2}$NR●$_2$、－$NO_2$、－SiR●$_3$、－OSiR●$_3$、－C（O）SR●、－（$C_{1-4}$直鎖若しくは分枝鎖のアルキレン）C（O）OR●、又は－SSR●、（式中、各R●は、非置換の、若しくは「ハロ」が前に付く場合には１つ若しくは複数のハロゲンでのみ置換され、及び、独立して、C_{1-4}脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0-1}$Ph、ならびに窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択さ

れる）である。Ｒ°の飽和炭素原子上の好適な二価置換基は、＝Ｏ及び＝Ｓを含む。

【０２３６】

好適な二価置換基（たとえば、適切な炭素原子に対するもの）は、独立して、＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮＲ＊$_2$、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）Ｒ＊、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ＊、＝ＮＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ＊、＝ＮＲ＊、＝ＮＯＲ＊、－Ｏ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2-3}$Ｏ－、又は－Ｓ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2-3}$Ｓ－、（式中、独立して出現する各Ｒ＊は、水素、以下に定義されるように置換されていてもよいＣ$_{1-6}$脂肪族、ならびに、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換の５～６員の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される）である。「置換されていてもよい」基の隣接の置換可能な炭素に結合している好適な二価置換基は、－Ｏ（ＣＲ＊$_2$）$_{2-3}$Ｏ－、（式中、独立して出現する各Ｒ＊は、水素、以下に定義されるように置換されていてもよいＣ$_{1-6}$脂肪族、ならびに、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換の５～６員の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される）を含む。

【０２３７】

Ｒ＊の脂肪族基上の好適な置換基は、独立してハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$であり、式中、各Ｒ●は、非置換であるか、または「ハロ」が前に付く場合には１個以上のハロゲンでのみ置換され、及び独立して、Ｃ$_{1-4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、または窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の、飽和、部分不飽和もしくはアリールの環である。

【０２３８】

経口：本明細書において使用される場合、「経口投与」及び「経口的に投与される」という表現は、化合物または組成物の口による投与を指す、当該技術分野で理解される意味を有する。

【０２３９】

非経口：本明細書において使用される場合、「非経口投与」及び「非経口的に投与される」という表現は、腸内及び局所的投与以外の通常は注射による投与様式を指す、当該技術分野で理解される意味を有し、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管内、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、及び胸骨内の注射及び点滴が挙げられるが、これに限定されない。

【０２４０】

部分不飽和：本明細書で使用される「部分不飽和」という用語は、少なくとも１つの二重又は三重結合を含む部分を指す。「部分不飽和」という用語は、不飽和の複数の部位を有する環を含むことが意図されるが、本明細書に定義されるアリール部分及びヘテロアリール部分のいずれも含むことを意図するものではない。

【０２４１】

医薬組成物：本明細書において使用される場合、「医薬組成物」という用語は、１種以上の薬学的に許容可能な担体とともに製剤化された活性剤を指す。一部の実施形態では、活性剤は、関連集団に投与したときに、所定の治療効果を達成する統計的有意な確率を示す治療レジメンにおける投与に適した単位投与量中に存在する。一部の実施形態では、医薬組成物は、以下に対し適合したものを含む、固体または液体の形態での投与用に特に製剤化されてもよい：経口投与、たとえば飲薬（ｄｒｅｎｃｈｅｓ）（水溶液もしくは非水溶液または懸濁液）、錠剤、たとえば口腔、舌下及び全身吸収を標的とした錠剤、ボーラス投与、粉末、顆粒、舌への適用のためのペースト；非経口投与、たとえば滅菌溶液もしくは懸濁液または徐放製剤として、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射または硬膜外注射；局所投与、たとえばクリーム、軟膏もしくは放出制御パッチまたは皮膚、肺もしくは口腔内に塗布されるスプレー；膣内投与または直腸内投与、たとえばペッサリー、クリームまたは泡状物質；舌下投与；眼内投与；経皮投与；または鼻内、肺内、及びその他の粘膜

表面への投与。

【０２４２】

薬学的に許容可能：薬学的に許容可能：本明細書中で使用されるとき、「薬学的に許容可能」という表現は、正当な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に見合っており、過剰な有害性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適切な化合物、物質、組成物、及び／または剤形を指す。

【０２４３】

薬学的に許容可能な担体：本明細書において使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」という用語は、１つの臓器、または身体の部分から、別の臓器、または身体の部分への対象化合物の運搬または輸送に関与する液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、または溶媒封入材料などの薬学的に許容可能な材料、組成物または媒体を意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、対象に有害でないという意味で、「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体として使用することができる材料のいくつかの例としては以下が挙げられる：ラクトース、グルコース及びスクロースなどの糖類；コーンスターチ及びジャガイモデンプンなどのデンプン類；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバター及び坐薬蝋などの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油などの油類；プロピレングリコールなどのグルコール類；グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールなどのポリオール類；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル類；アガー；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質フリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；ｐＨ緩衝溶液；ポリエステル類、ポリカーボネート類及び／またはポリ無水物；及び医薬製剤で使用される他の無毒性の適合物質。

【０２４４】

薬学的に許容可能な塩：本明細書において使用される場合、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、薬学的な文脈中での使用に適切なかかる化合物の塩、すなわち、正当な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に見合っており、過度の有害性、刺激、アレルギー応答などを伴わずにヒト及び下等動物の組織と接触した使用に適切な塩を指す。薬学的に許容可能な塩は、当技術分野で公知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，６６：１－１９（１９７７）で、薬学的に許容可能な塩を詳細に記載している。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩としては、限定されないが、たとえば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸と形成された、またはたとえば酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸などの有機酸と形成された、またはイオン交換など糖分で使用される他の方法を使用することで形成されたアミノ基の塩である非毒性の酸付加塩が挙げられる。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩（ｃａｍｐｈｏｒａｔｅ）、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられるが、これに限定されない。一部の実施形態では、提供される化合物（たとえば、オリゴヌクレオチド）は、

１つ以上の酸性基を含み、薬学的に許容可能な塩は、アルカリ塩、アルカリ土類金属塩、またはアンモニウム塩（たとえば、Ｎ（Ｒ）$_3$のアンモニウム塩であり、式中、Ｒはそれぞれ、本開示に独立して定義及び記載される）。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属の塩類としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、ナトリウム塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、カリウム塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、カルシウム塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩としては、適切な場合には、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、１～６個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して生成された非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。一部の実施形態では、提供される化合物は、複数の酸性基を含み、たとえば、提供されるオリゴヌクレオチドは、（たとえば、天然リン酸結合及び／または修飾ヌクレオチド間結合において）２つ以上の酸性基を含み得る。一部の実施形態では、そのような化合物の薬学的に許容可能な塩または一般的な塩は、２つ以上のカチオンを含み、これらのカチオンは、同じか、または異なり得る。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩（または一般的な塩）では、酸性基におけるイオン化可能な水素はすべて、カチオンで置き換えられる。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、提供されるオリゴヌクレオチドのナトリウム塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、提供されるオリゴヌクレオチドのナトリウム塩であり、それぞれの酸性リン酸基は、塩形態（すべてナトリウム塩）として存在し、こうしたナトリウム塩は、たとえば、Na^+を１９個含む、ＷＶ－２５５５のナトリウム塩、またはNa^+を２３個含む、ＷＶ－２５５５のナトリウム塩である。

【０２４５】

プロドラッグ：一般的な「プロドラッグ」は、この用語が本明細書で使用され、当該技術分野において理解されるように、生物体に投与されると、体内で代謝されて目的活性剤（例えば、治療剤または診断剤）を送達する実体である。典型的には、そのような代謝では、少なくとも１つの「プロドラッグ部分」が除去される結果、活性剤が形成される。さまざまな形態の「プロドラッグ」が当該技術分野において知られている。そのようなプロドラッグ部分の例については、以下を参照のこと：

ａ）Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５）ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，４２：３０９－３９６，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｋ．Ｗｉｄｄｅｒ，ｅｔ ａｌ．（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８５）、

ｂ）Ｐｒｏｄｒｕｇｓ ａｎｄ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ ｂｙ Ｊ．Ｒａｕｔｉｏ（Ｗｉｌｅｙ，２０１１）、

ｃ）Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ、

ｄ）Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｃｈａｐｔｅｒ ５ “Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ”，ｂｙ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，ｐ．１１３－１９１（１９９１）、

ｅ）Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，８：１－３８（１９９２）、

ｆ）Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，７７：２８５（１９８８）、及び

ｇ）Ｋａｋｅｙａ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．，３２：６９２（１９８４）。

【０２４６】

本明細書に記載の他の化合物と同様に、プロドラッグは、さまざまな形態（たとえば、結晶形態、塩形態など）のいずれかにおいて提供され得る。一部の実施形態では、プロドラッグは、その薬学的に許容可能な塩として提供される。

【０２４７】
保護基：本明細書において使用される場合、「保護基」という用語は当分野において公知であり、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９９９に詳述される保護基を含む。当該文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｓｅｒｇｅ Ｌ．Ｂｅａｕｃａｇｅ ｅｔ ａｌ．０６／２０１２に記載されるヌクレオシド及びヌクレオチド化学に特に適合される保護基もまた含まれる。当該文献のチャプター２の全体が、参照により本明細書に組み込まれる。適切なアミノ保護基としては、カルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル、カルバミン酸９－フルオレニルメチル（Ｆｍｏｃ）、カルバミン酸９－（２－スルホ）フルオレニルメチル、カルバミン酸９－（２，７－ジブロモ）フルオレニルメチル、カルバミン酸２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチル（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、カルバミン酸４－メトキシフェナシル（Ｐｈｅｎｏｃ）、カルバミン酸２，２，２－トリクロロエチル（Ｔｒｏｃ）、カルバミン酸２－トリメチルシリルエチル（Ｔｅｏｃ）、カルバミン酸２－フェニルエチル（ｈＺ）、カルバミン酸１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチル（Ａｄｐｏｃ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２－ハロエチル、カルバミン酸１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチル（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチル（ＴＣＢＯＣ）、カルバミン酸１－メチル－１－（４－ビフェニルイル）エチル（Ｂｐｏｃ）、カルバミン酸１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチル（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、カルバミン酸２－（２’－及び４’－ピリジル）エチル（Ｐｙｏｃ）、カルバミン酸２－（Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチル、カルバミン酸ｔ－ブチル（ＢＯＣ）、カルバミン酸１－アダマンチル（Ａｄｏｃ）、カルバミン酸ビニル（Ｖｏｃ）、カルバミン酸アリル（Ａｌｌｏｃ）、カルバミン酸１－イソプロピルアリル（Ｉｐａｏｃ）、カルバミン酸シンナミル（Ｃｏｃ）、カルバミン酸４－ニトロシンナミル（Ｎｏｃ）、カルバミン酸８－キノリル、カルバミン酸Ｎ－ヒドロキシピペリジニル、カルバミン酸アルキルジチオ、カルバミン酸ベンジル（Ｃｂｚ）、カルバミン酸ｐ－メトキシベンジル（Ｍｏｚ）、カルバミン酸ｐ－ニトベンジル、カルバミン酸ｐ－ブロモベンジル、カルバミン酸ｐ－クロロベンジル、カルバミン酸２，４－ジクロロベンジル、カルバミン酸４－メチルスルフィニルベンジル（Ｍｓｚ）、カルバミン酸９－アントリルメチル、カルバミン酸ジフェニルメチル、カルバミン酸２－メチルチオエチル、カルバミン酸２－メチルスルホニルエチル、カルバミン酸２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチル、カルバミン酸［２－（１，３－ジチアニル）］メチル（Ｄｍｏｃ）、カルバミン酸４－メチルチオフェニル（Ｍｔｐｃ）、カルバミン酸２，４－ジメチルチオフェニル（Ｂｍｐｃ）、カルバミン酸２－ホスホニオエチル（Ｐｅｏｃ）、カルバミン酸２－トリフェニルホスホニオイソプロピル（Ｐｐｏｃ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２－シアノエチル、カルバミン酸ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジル、カルバミン酸ｐ－（ジヒドロキシボリル）ベンジル、カルバミン酸５－ベンズイソキサゾルイルメチル、カルバミン酸２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチル（Ｔｃｒｏｃ）、カルバミン酸ｍ－ニトロフェニル、カルバミン酸３，５－ジメトキシベンジル、カルバミン酸ｏ－ニトロベンジル、カルバミン酸３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジル、カルバミン酸フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチル、フェノチアジニル－（１０）－カルボニル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノカルボニル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオカルボニル誘導体、カルバミン酸ｔ－アミル、チオカルバミン酸Ｓ－ベンジル、カルバミン酸ｐ－シアノベンジル、カルバミン酸シクロブチル、カルバミン酸シクロヘキシル、カルバミン酸シクロペンチル、カルバミン酸シクロプロピルメチル、カルバミン酸ｐ－デシルオキシベンジル、カルバミン酸２，２－ジメトキシカルボニルビニル、カルバミン酸ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジル、カルバミン酸１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プ

ロピル、カルバミン酸１，１－ジメチルプロピニル、カルバミン酸ジ（２－ピリジル）メチル、カルバミン酸２－フラニルメチル、カルバミン酸２－ヨードエチル、カルバミン酸イソボリニル、カルバミン酸イソブチル、カルバミン酸イソニコチニル、カルバミン酸ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジル、カルバミン酸１－メチルシクロブチル、カルバミン酸１－メチルシクロヘキシル、カルバミン酸１－メチル－１－シクロプロピルメチル、カルバミン酸１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル、カルバミン酸１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチル、カルバミン酸１－メチル－１－フェニルエチル、カルバミン酸１－メチル－１－（４－ピリジル）エチル、カルバミン酸フェニル、カルバミン酸ｐ－（フェニルアゾ）ベンジル、カルバミン酸２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニル、カルバミン酸４－（トリメチルアンモニウム）ベンジル、カルバミン酸２，４，６－トリメチルベンジル、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミドトリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、３－フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、３－ピリジルカルボキサミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、ｐ－フェニルベンズアミド、ｏ－ニトフェニルアセトアミド、ｏ－ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、（Ｎ’－ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ）アセトアミド、３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロパンアミド、３－（ｏ－ニトロフェニル）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロパンアミド、４－クロロブタンアミド、３－メチル－３－ニトロブタンアミド、ｏ－ニトロシンナミド、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、ｏ－ニトロベンズアミド、ｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミド、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロリン－３－イル）アミン、四級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリチリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリチリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボロン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタカルボニルクロミウム－またはタングステン）カルボニル］アミン、Ｎ－銅キレート、Ｎ－亜鉛キレート、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホラミダート、ジベンジルホスホラミダート、ジフェニルホスホラミダート、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６，－ト

リメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、β－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド，及びフェナシルスルホンアミドが挙げられる。

【０２４８】

適切に保護されたカルボン酸としては、シリル－、アルキル－、アルケニル－、アリール－、及びアリールアルキル－保護されたカルボン酸が挙げられるが、これらに限定されない。適切なシリル基の例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリルなどが挙げられる。適切なアルキル基の例としてはメチル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、トリチル、ｔ－ブチル、テトラヒドロピラン－２－イルが挙げられる。適切なアルケニル基の例としては、アリルが挙げられる。適切なアリール基の例としては、任意で置換されるフェニル、ビフェニル、またはナフチルが挙げられる。適切なアリールアルキル基の例としては、任意で置換されるベンジル（例えば、ｐ－メトキシベンジル（ＭＰＭ）、３，４－ジメトキシベンジル、Ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル）、ならびに２－及び４－ピコリルが挙げられる。

【０２４９】

適切なヒドロキシル保護基としては、メチル、メトキシルメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアヤコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシメチル、１－（２－クロロエトキシ）メチル、１－メチル－１－メトキシメチル、１－メチル－１－ベンジルオキシメチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロメチル、２，２，２－トリクロロメチル、２－トリメチルシリルメチル、２－（フェニルセレニル）メチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４’’－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メ

チル、４，４’，４’’－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール－１－イル）ビス（４’，４’’－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジチオラン－２－イル、ベンズイソチアゾリルＳ，Ｓ－ジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリメチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシルイルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ギ酸塩、ギ酸ベンゾイル、酢酸塩、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、プロピオン酸３－フェニル、４－オキソ吉草酸塩（レブリン酸塩）、４，４－（メチレンジチオ）吉草酸（レブリノイルジチオアセタール）、ピバルサン塩（ｐｉｖａｌｏａｔｅ）、アダマントエート（ａｄａｍａｎｔｏａｔｅ）、クロトン酸塩、４－メトキシクロトン酸塩、安息香酸塩、安息香酸ｐ－フェニル、安息香酸２，４，６－トリメチル（メシトエート）、炭酸アルキルメチル、炭酸９－フルオレニルメチル（Ｆｍｏｃ）、炭酸アルキルメチル、２，２，２－トリクロロメチル炭酸アルキル（Ｔｒｏｃ）、炭酸２－（トリメチルシリル）メチル（ＴＭＳＥＣ）、炭酸２－（フェニルスルホニル）メチル（Ｐｓｅｃ）、炭酸２－（トリフェニルホスホニオ）メチル（Ｐｅｏｃ）、炭酸アルキルイソブチル、炭酸アルキルビニル、炭酸アルキルアリル、炭酸アルキルｐ－ニトロフェニル、炭酸アルキルベンジル、炭酸アルキルｐ－メトキシベンジル、炭酸アルキル３，４－ジメトキシベンジル、炭酸アルキルｏ－ニトロベンジル、炭酸アルキルｐ－ニトロベンジル、チオ炭酸アルキルＳ－ベンジル、炭酸４－エトキシ－１－ナフチル、ジチオ炭酸メチル、２－ヨード安息香酸、４－アジド酪酸塩、吉草酸４－ニトロ－４－メチル、ｏ－（ジブロモメチル）安息香酸塩、２－ホルミルベンゼンスルホン酸塩、２－（メチルチオメトキシ）メチル、４－（メチルチオメトキシ）酪酸塩、２－（メチルチオメトキシメチル）安息香酸塩、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセテート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソ酪酸塩、モノスクシノエート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブタノエート、ｏ－（メトキシカルボニル）安息香酸塩、α－ナフトエ酸、硝酸塩、アルキルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミダート、アルキルＮ－フェニルカルバミン酸塩、ホウ酸塩、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル２，４－ジニトロフェニルスルフェナート、硫酸塩、メタンスルホン酸塩（メシラート）、スルホン酸ベンジル、及びトシラート（Ｔｓ）が挙げられる。１，２－または１，３－ジオール類の保護に関し、保護基としては、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、１－ｔ－ブチルエチリデンケタール、１－フェニルエチリデンケタール、（４－メトキシフェニル）エチリデンアセタール、２，２，２－トリクロロエチリデンアセタール、アセトニド、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタール、ベンジリデンアセタール、ｐ－メトキシベンジリデンアセタール、２，４－ジメトキシベンジリデンケタール、３，４－ジメトキシベンジリデンアセタール、２－ニトロベンジリデンアセタール、メトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタール、ジメトキシメチレンオルトエステル、１－メトキシエチリデンオルトエステル、１－エトキシエチリジンオルトエステル、１，２－ジメトキシエチリデンオルトエステル、α－メトキシベンジリデンオルトエステル、１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチリデン誘導体、α－（Ｎ，Ｎ’－ジメチルアミノ）ベンジリデン誘導体、２－オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジ－ｔ－ブチルシリレン基（ＤＴＢＳ）、１，３－（１，１，３，３－テトライソプロピルジシロキサニリデン）誘導体（ＴＩＰＤＳ）、テトラ－ｔ－ブトキ

シジシロキサン－１，３－ジイリデン誘導体（ＴＢＤＳ）、環状炭酸エステル類、環状ボロン酸エステル類、ボロン酸エチル、及びボロン酸フェニルが挙げられる。

【０２５０】

一部の実施形態では、ヒドロキシル保護基は、アセチル、ｔ－ブチル、ｔ－ブトキシメチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、２－トリメチルシリルエチル、ｐ－クロロフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル、ベンゾイル、ｐ－フェニルベンゾイル、２，６－ジクロロベンジル、ジフェニルメチル、ｐ－ニトロベンジル、トリフェニルメチル（トリチル）、４，４’－ジメトキシトリチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、ベンゾイルギ酸エステル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ピバロイル、炭酸９－フルオレニルメチル、メシレート、トシレート、トリフレート、トリチル、モノメトキシトリチル（ＭＭＴｒ）、４，４’－ジメトキシトリチル、（ＤＭＴｒ）及び４，４’，４’’－トリメトキシトリチル（ＴＭＴｒ）、２－シアノエチル（ＣＥまたはＣｎｅ）、２－（トリメチルシリル）エチル（ＴＳＥ）、２－（２－ニトロフェニル）エチル、２－（４－シアノフェニル）エチル２－（４－ニトロフェニル）エチル（ＮＰＥ）、２－（４－ニトロフェニルスルホニル）エチル、３，５－ジクロロフェニル、２，４－ジメチルフェニル、２－ニトロフェニル、４－ニトロフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－（２－ニトロフェニル）エチル、ブチルチオカルボニル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシ）トリチル、ジフェニルカルバモイル、レブリニル、２－（ジブロモメチル）ベンゾイル（Ｄｂｍｂ）、２－（イソプロピルチオメトキシメチル）ベンゾイル（Ｐｔｍｔ）、９－フェニルキサンテン－９－イル（ｐｉｘｙｌ）または９－（ｐ－メトキシフェニル）キサンチン－９－イル（ＭＯＸ）である。一部の実施形態では、ヒドロキシル保護基の各々は、独立して、アセチル、ベンジル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル及び４，４’－ジメトキシトリチルから選択される。一部の実施形態では、ヒドロキシル保護基は、トリチル、モノメトキシトリチル及び４，４’－ジメトキシトリチル基からなる群から選択される。

【０２５１】

一部の実施形態では、亜リン酸結合保護基は、オリゴヌクレオチド合成全体を通して、亜リン酸結合（たとえば、ヌクレオチド間結合）に付加される基である。一部の実施形態では、保護基は、ホスホロチオエート基の硫黄原子に付加される。一部の実施形態では、保護基は、ヌクレオチド間ホスホロチオエート結合の酸素原子に付加される。一部の実施形態では、保護基は、ヌクレオチド間リン酸結合の酸素原子に付加される。一部の実施形態では、保護基は、２－シアノエチル（ＣＥまたはＣｎｅ）、２－トリメチルシリルエチル、２－ニトロエチル、２－スルホニルエチル、メチル、ベンジル、ｏ－ニトロベンジル、２－（ｐ－ニトロフェニル）エチル（ＮＰＥまたはＮｐｅ）、２－フェニルエチル、３－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルカルボキサミド）－１－プロピル、４－オキソペンチル、４－メチルチオ－ｌ－ブチル、２－シアノ－１，１－ジメチルエチル、４－Ｎ－メチルアミノブチル、３－（２－ピリジル）－１－プロピル、２－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ピリジル）］アミノエチル、２－（Ｎ－ホルミル，Ｎ－メチル）アミノエチル、または４－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ブチルである。

【０２５２】

タンパク質：本明細書において使用される場合、「タンパク質」という用語は、ポリペプチド（すなわち、ペプチド結合により互いに連結された少なくとも２つのアミノ酸の鎖）を指す。一部の実施形態では、タンパク質は、天然に存在するアミノ酸のみを含む。一部の実施形態では、タンパク質は、１つ以上の天然に存在しないアミノ酸（例えば、隣接アミノ酸と１つ以上のペプチド結合を形成する部分）を含む。一部の実施形態では、タンパク質鎖中の１つ以上の残基は、非アミノ酸部分（例えば、グリカン、他）を含む。一部の実施形態では、タンパク質は、例えば、１つ以上のジスルフィド結合により連結された、または他手段により会合した２つ以上のポリペプチド鎖を含む。一部の実施形態では、

タンパク質は、ｌ－アミノ酸、ｄ－アミノ酸、またはその両方を含む。一部の実施形態では、タンパク質は、当分野で公知の１つ以上のアミノ酸修飾またはアナログを含む。有用な修飾としては、例えば、末端アセチル化、アミド化、メチル化、他が挙げられる。「ペプチド」という用語は概して、約１００個未満のアミノ酸、約５０個未満のアミノ酸、約２０個未満のアミノ酸、または約１０個未満のアミノ酸の長さを有するポリペプチドを指すために使用される。一部の実施形態では、タンパク質は、抗体、抗体断片、その生物学的活性部分、及び／またはその特徴的部分である。

【０２５３】

ＲＮＡ干渉：本明細書で使用される「ＲＮＡ干渉」または「ＲＮＡｉ」という用語は、ＲＩＳＣ（ＲＮＡ誘導型サイレンシング複合体）が関与する、転写後の標的遺伝子サイレンシングプロセスを指す。報告によれば、より長いｄｓＲＮＡがリボヌクレアーゼＩＩＩ（Ｄｉｃｅｒ）によって切断されて、ｓｉＲＮＡと呼ばれる、より短い断片へと変換されると、ＲＮＡｉのプロセスが天然に生じる。天然に生成するｓｉＲＮＡ（低分子干渉ＲＮＡ）は、典型的には、長さが約２１～２３ヌクレオチドであり、約１９塩基対の二重鎖及び２つの一本鎖オーバーハングを有し、典型的には、ＲＮＡである。報告によれば、こうしたＲＮＡセグメントは、次に、標的核酸（ｍＲＮＡまたはｍＲＮＡ前駆体（ｐｒｅ－ｍＲＮＡ）など）の分解を誘導する。報告によれば、Ｄｉｃｅｒは、翻訳制御に関与する保存された構造を有する前駆体ＲＮＡから２１ヌクレオチド及び２２ヌクレオチドの小分子ＲＮＡ（ｓｔＲＮＡ）を切り出すことにも関与している。Ｈｕｔｖａｇｎｅｒ ｅｔ ａｌ．２００１，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２９３，８３４。ＲＮＡｉは、標的配列（たとえば、標的ｍＲＮＡにおけるもの）に相補的または実質的に相補的な配列を含む一本鎖または二本鎖のオリゴヌクレオチドによって媒介され得ることが当業者に知られている。したがって、本開示の実施形態の一部では、本明細書に記載の一本鎖オリゴヌクレオチドは、ＲＮＡｉ剤として働き得るものであり、一部の実施形態では、本明細書に記載の二本鎖オリゴヌクレオチドは、ＲＮＡｉ剤として働き得るものである。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ応答には、ＲＮＡ誘導型サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）と一般に称されるエンドヌクレアーゼ複合体が関与し、ＲＩＳＣは、ｓｉＲＮＡのアンチセンス鎖に相補的な一本鎖ｍＲＮＡの切断を誘導する。一部の実施形態では、ＲＩＳＣは、一本鎖ＲＮＡｉ剤として機能し得る提供されるオリゴヌクレオチドに相補的な標的ＲＮＡの切断を誘導する。一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡ二重鎖ＲＮＡｉ剤またはｓｉＲＮＡ一本鎖ＲＮＡｉ剤のアンチセンス鎖に相補的な領域の中央で標的ＲＮＡの切断が生じる。一部の実施形態では、ＲＩＳＣ経路が関与する機序においてＲＮＡ干渉を誘導し得る一本鎖ＲＮＡｉ剤として働く一本鎖オリゴヌクレオチドによってＲＮＡ干渉が誘導される。

【０２５４】

ＲＮＡｉ剤：本明細書で使用される「ＲＮＡｉ剤」、「ｉＲＮＡ剤」という用語、及び同様のものは、標的遺伝子産物（たとえば、標的遺伝子の転写産物（ｍＲＮＡ前駆体（ｐｒｅ－ｍＲＮＡ）またはｍＲＮＡなど））が発現中の系または発現する系に投与されると、その標的遺伝子産物のレベル及び／または活性（たとえば、翻訳）を低減するオリゴヌクレオチドを指す。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、一本鎖オリゴヌクレオチドもしくは二本鎖オリゴヌクレオチドであるか、または一本鎖オリゴヌクレオチドもしくは二本鎖オリゴヌクレオチドを含み得る。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、ｓｉＲＮＡ（短鎖阻害性ＲＮＡ）、ｓｈＲＮＡ（短鎖ヘアピンＲＮＡまたは低分子ヘアピンＲＮＡ）、ｄｓＲＮＡ（二本鎖ＲＮＡ）、マイクロＲＮＡなどとして当該技術分野において認識される構造を有し得る。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、ＲＮＡ標的（たとえば、標的遺伝子の転写産物）に特異的に結合し得る。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、その標的に結合すると、ＲＩＳＣ（ＲＮＡ誘導型サイレンシング複合体）に組み込まれる。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、その標的の分解を誘導し、及び／またはその標的の翻訳を抑制し、こうした誘導及び抑制は、一部の実施形態では、ＲＩＳＣ（ＲＮＡ誘導型サイレンシング複合体）経路が関与する機序を介して生じる。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、ＲＩＳＣ複合体／経路を活性化するオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、

ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖配列を含む。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、（たとえば、一本鎖オリゴヌクレオチドである）オリゴヌクレオチド鎖を１つのみ含む。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤オリゴヌクレオチドは、センス鎖配列もしくはアンチセンス鎖配列であるか、またはセンス鎖配列もしくはアンチセンス鎖配列を含み得、このことは、Ｓｉｏｕｄ　２００５　Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４８：１０７９－１０９０によって説明されている。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する化合物である。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、「正統な」ｓｉＲＮＡ構造に見られる構造または形式を有し得る。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、「正統な」ｓｉＲＮＡ構造とは異なる構造を有し得る。例を少数挙げるにすぎないが、一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、正統なものと比較して長いかまたは短くあり得、平滑末端を有し得、及び／または１つ以上の修飾、ミスマッチ、ギャップ、及び／またはヌクレオチドの置き換えを含み得る。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、本開示に記載の３’末端キャップを含む。いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、出願人は、一部の実施形態では、３’末端キャップによって、以下の２つの機能の両方が可能になり得ることを提唱する：（１）ＲＮＡ干渉の実現、ならびに（２）活性の持続時間及び／または生物学的半減期の長期化（こうしたことは、たとえば、ＤｉｃｅｒのＰＡＺドメイン及び／または１つ以上のＡｇｏタンパク質のＰＡＺドメインへの結合増加、及び／またはＲＮＡｉ剤の分解（たとえば、ヌクレアーゼ（血清もしくは腸液におけるものなど）によるもの）の低減もしくは阻止、によって達成され得る）。一部の実施形態では、本開示のＲＮＡｉ剤は、標的ｍＲＮＡを標的とする（たとえば、標的ｍＲＮＡに結合、アニーリングなどする）。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤がその標的に曝露されると、標的の活性、レベル、及び／または発現が減少し、たとえば、標的が「ノックダウン」または「ノックアウト」される。具体的には、一部の実施形態では、疾患、障害、及び／または状態が、標的遺伝子の過剰発現及び／または活性亢進によって特徴付けられるものである場合、細胞、組織、または対象にＲＮＡｉ剤を投与することで、活性を正常なレベルに回復させる上で十分であるか、あるいは疾患、障害、及び／または疾患状態、障害状態、及び／または状態の１つ以上の症状または特徴の軽減、寛解、緩和、抑制、予防、発症遅延、重篤度低減、及び／または発症率低減が可能なレベルにまで活性を低減する上で十分なほどに、標的遺伝子がノックダウンされる。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、本明細書に記載の一本鎖ＲＮＡｉ剤であるアンチセンス鎖をセンス鎖と組み合わせて含む二本鎖であり、このアンチセンス鎖は、センス鎖と組み合わさって、ＲＮＡ干渉を誘導できるものである。

【０２５５】

試料：本明細書において使用される場合、「試料」は、特定の生物体、またはそれから取得される物質である。一部の実施形態において、試料は、本明細書に記載される、対象となる源から取得される、または由来する生物試料である。一部の実施形態では、対象となる源は、たとえば動物またはヒトなどの生物体を含む。一部の実施形態では、生物試料は、生物組織または体液を含む。一部の実施形態では、生物試料は、骨髄；血液；血液細胞；腹水；組織または細針生検試料；細胞含有体液；浮遊核酸；痰；唾液：尿；脳脊髄液、腹水；胸水；糞便：リンパ液；婦人科液；皮膚スワブ；膣スワブ；口腔スワブ；鼻スワブ；導管洗浄液または気管支肺胞洗浄液などの洗液または洗浄液；吸引液；擦過；骨髄検体；組織生検検体；外科検体；糞便、他の体液、分泌液、及び／もしくは排出液；ならびに／またはそれら由来の細胞などであるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、生物試料は、個体から得られる細胞であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、試料は、いずれかの適切な手段により、対象となる源から直接取得される「一次試料」である。例えば、一部の実施形態では、一次生物試料は、生検（例えば、細針吸引または組織生検）、手術、体液（例えば、血液、リンパ液、糞便など）の収集などから成る群から選択される方法により取得される。一部の実施形態では、文脈から明白であるように、「試料」という語は、一次試料を処理することにより（例えば、その１つ以上の成分を除去することにより、及び／またはそれに１つ以上の剤を添加することにより）得られる調製物

を表す。例えば、半透膜を用いた濾過。かかる「処理試料」は、例えば、試料から抽出される核酸もしくはタンパク質、またはたとえばｍＲＮＡの増幅もしくは逆転写、ある成分の単離及び／または精製などの技術を一次試料に行うことにより取得される核酸もしくはタンパク質を含有してもよい。一部の実施形態において、試料は生物体である。一部の実施形態において、試料は植物である。一部の実施形態において、試料は動物である。一部の実施形態において、試料はヒトである。一部の実施形態において、試料は、ヒト以外の生物体である。

【０２５６】

一本鎖ＲＮＡ干渉：本明細書で使用される「一本鎖ＲＮＡｉ」もしくは「一本鎖ＲＮＡ干渉」という表現または同様のものは、一本鎖ＲＮＡｉ剤を、その剤によってＲＮＡｉが誘導されるべき系（たとえば、細胞、組織、臓器、対象など）に投与することによって少なくとも部分的に誘導され、かつＲＩＳＣ経路を必要とする遺伝子サイレンシングのプロセスまたは方法を指す。これらの用語は、「二本鎖ＲＮＡｉ」または「二本鎖ＲＮＡ干渉」と区別するために、ある特定の場合に、本明細書で利用され得るものであり、「二本鎖ＲＮＡｉ」または「二本鎖ＲＮＡ干渉」では、二本鎖ＲＮＡｉ剤が系に投与され、さらにプロセッシングを受け得る結果、たとえば、その２つの鎖のうちの１つがＲＩＳＣに組み込まれることで、たとえば、翻訳の抑制、標的ＲＮＡの切断などが生じる。

【０２５７】

一本鎖ＲＮＡｉ剤：本明細書で使用される「一本鎖ＲＮＡｉ剤」という表現は、ＲＩＳＣ経路を介して一本鎖ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉもしくはｉＲＮＡ）または遺伝子サイレンシングを誘導することができる一本鎖オリゴヌクレオチドを指す。一本鎖ＲＮＡｉ剤は、１つ以上の一本鎖ヌクレオチドのポリマーを含み得る。

【０２５８】

対象：本明細書で使用される「対象」または「被験対象」という用語は、たとえば実験目的、診断目的、予防目的、及び／または治療目的のために、提供される化合物または組成物が本開示に従って投与される任意の生物体を指す。典型的な対象としては、動物（たとえば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及びヒトなどの哺乳類；昆虫；蠕虫；他など）及び植物が挙げられる。一部の実施形態では、対象は、疾患、障害、及び／または状態に罹患、及び／または感受性があってもよい。

【０２５９】

実質的：本明細書において使用される場合、「実質的」という用語は、対象の特徴または特性の全て、もしくはほとんど全ての範囲または程度を示す定性的状態を指す。第２の配列に実質的に相補的な塩基配列は、第２の配列と同一ではないが、第２の配列とほとんどまたはほぼ同一である。さらに、当生物学分野の当業者であれば、生物学的現象及び化学的現象が、めったに完結まで行かないこと、及び／または完了まで進行しないこと、または絶対的帰結を達成もしくは回避しないことを理解するであろう。従って、「実質的」という用語は、多くの生物学的減少及び／または化学的現象に本来備わる完全性の潜在的欠如を取り込むために、本明細書で使用される。

【０２６０】

罹患している：疾患、障害、及び／または状態を「罹患している」個体は、疾患、障害、及び／または状態の１種以上の症状を有すると診断された、及び／または示している。

【０２６１】

感受性がある：疾患、障害、及び／または状態に対し「感受性がある」個体は、一般社会の個体よりも、当該疾患、障害、及び／または状態を発生させるリスクが高い個体である。一部の実施形態では、疾患、障害、及び／または状態に対し感受性がある個体は、当該疾患、障害、及び／または状態を有すると診断されていなくてもよい。一部の実施形態では、疾患、障害、及び／または状態に対し感受性がある個体は、当該疾患、障害、及び／または状態の症状を示してもよい。一部の実施形態では、疾患、障害、及び／または状態に対し感受性がある個体は、当該疾患、障害、及び／または状態の症状を示さなくてもよい。一部の実施形態では、疾患、障害、及び／または状態に対し感受性がある個体は、

当該疾患、障害、及び／または状態を発生させるであろう。一部の実施形態では、疾患、障害、及び／または状態に対し感受性がある個体は、当該疾患、障害、及び／または状態を発生させないであろう。

【０２６２】

全身的：本明細書において使用される場合、「全身的投与」、「全身的に投与された」、「末梢的投与」、及び「末梢的に投与された」という表現は、レシピエントの全身に入るように化合物または組成物を投与することを指す、当該技術分野で理解される意味を有する。

【０２６３】

互変異性体：本明細書において使用される場合、「互変異性体」という表現は、容易に相互変換可能な異なる異性体の有機化合物を記載するために使用される。互変異性体は、一重結合及び隣接する二重結合の転換に付随する、水素原子またはプロトンのホルマール移動により特徴付けられ得る。一部の実施形態では、互変異性体は、プロトトロピー互変異性（ｐｒｏｔｏｔｒｏｐｉｃ　ｔａｕｔｏｍｅｒｉｓｍ）（すなわち、プロトンの再配置）から生じてもよい。一部の実施形態では、互変異性体は、原子価互変異性（すなわち、結合電子の急速な再構築）から生じてもよい。かかる互変異性体はすべて、本開示の範囲内に含まれることが意図される。一部の実施形態では、化合物の互変異性体は互いに可動平衡状態で存在するため、別個の物質を調製しようとすると、混合物の形成が生じる。一部の実施形態では、化合物の互変異性体は、分離可能及び単離可能な化合物である。本開示の一部の実施形態では、化合物の単一の互変異性体の純粋な調製物である、またはそれを含む化学組成物が提供されてもよい。本開示の一部の実施形態では、化学組成物は、化合物の２種以上の互変異性体の混合物として提供され得れてもよい。ある特定の実施形態では、かかる混合物は、等量の異なる互変異性体を含有する。ある特定の実施形態では、かかる混合物は、化合物の、異なる量の少なくとも２種の互変異性体を含有する。本開示の一部の実施形態では、化学組成物は、化合物の互変異性体のすべてを含有してもよい。本開示の一部の実施形態では、化学組成物は、化合物の互変異性体のすべては含有しなくてもよい。本開示の一部の実施形態では、化学組成物は、相互変換の結果として経時的に変化する量で、化合物の１種以上の互変異性体を含有してもよい。本開示の一部の実施形態では、互変異性は、ケトエノール互変異性である。化学技術分野の当業者は、ケトエノール互変異性体は、化学技術分野で公知の任意の適切な試薬を使用して「捕捉」（すなわち、「エノール」体を保持するように化学的に修飾）され、エノール誘導体を生成し、その後にこれを当技術分野で公知の１つ以上の適切な技術を使用して単離することができることを認識している。別段の指定が無い限り、本開示は、純粋な形態または互いの混合物のいずれであっても、関連する化合物の互変異性体のすべてを包含する。

【０２６４】

治療剤：本明細書において使用される場合、「治療剤」という表現は、対象に投与されたとき、治療効果を有する、ならびに／または所望の生物学的作用及び／もしくは薬理学的作用を惹起する任意の剤を指す。一部の実施形態では、治療剤を使用して、疾患、障害、及び／または状態の１つ以上の症状もしくは特徴を、緩和、改善、軽減、阻害、予防、発生遅延、重篤度を低下、及び／または発生率を低下させることができる任意の物質である。

【０２６５】

治療有効量：本明細書において使用される場合、「治療有効量」という語は、治療レジメンの一部として投与されるとき、所望の生物学的応答を惹起する物質（たとえば、治療剤、組成物、及び／または製剤）の量を意味する。一部の実施形態では、物質の治療有効量は、疾患、障害、及び／または状態に罹患する、または感受性のある対象に投与するとき、当該疾患、障害、及び／または状態を治療、診断、予防、及び／または発生を遅延するために十分な量である。当分野の当業者により認識されるように、物質の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達される物質、標的の細胞または組織などの要因に依存して変化し得る。例えば、疾患、障害、及び／または状態を治療するための製剤中の化合

物の有効量は、当該疾患、障害、及び／または状態の１つ以上の症状または特徴を、緩和、改善、軽減、阻害、予防、発生遅延、重篤度を低下、及び／または発生率を低下させる量である。一部の実施形態では、治療有効量は、単回投与で投与される。一部の実施形態では、複数の単位用量が、治療有効量を送達するために必要である。

【０２６６】

治療する：本明細書において使用される場合、「治療する」、「治療」または「治療すること」という用語は、疾患、障害、及び／または状態の１つ以上の症状または特徴を、部分的にもしくは完全に、緩和、改善、軽減、阻害、予防、発生遅延、重篤度を低下、及び／または発生率を低下させるために使用される任意の方法を指す。治療は、疾患、障害、及び／または状態の兆候を示さない対象に対して行われる場合がある。一部の実施形態では、たとえば疾患、障害、及び／または状態に関連した病態を発生させるリスクを低下させる目的で、当該疾患、障害、及び／または状態の初期兆候のみを示す対象に投与される場合もある。

【０２６７】

不飽和：本明細書で使用される「不飽和」という用語は、部分が１つ又は複数の不飽和単位を有することを意味する。

【０２６８】

単位用量：本明細書において使用される場合、「単位用量」という表現は、医薬組成物の単回投与として投与される、及び／または物理的に別個の単位で投与される量を指す。多くの実施形態では、単位用量は、所定量の活性剤を含有する。一部の実施形態では、単位用量は、剤の単回投与全体を含有する。一部の実施形態では、２以上の単位用量が、全ての単回投与を達成するために投与される。一部の実施形態では、意図された効果を達成するために、複数の単位用量の投与が必要とされる、または必要であると予測される。単位用量は、たとえば所定量の１種以上の治療剤、所定量の固形の１種以上の治療剤を含有する液体（たとえば許容可能な担体）体積であってもよく、所定量の１種以上の治療剤を含有する徐放製剤または薬剤送達デバイスであってもよい。単位用量は、治療剤に加えて任意の様々な成分を含む製剤中に存在し得ることが認識されるであろう。例えば、許容可能な担体（たとえば薬学的に許容可能な担体）、希釈剤、安定剤、緩衝剤、保存剤などが下記のように含有されてもよい。多くの実施形態では、特定治療剤の１日の適切な全投与量が、単位容量の一部、または複数部分を含み得ること、例えば正当な医学的判断の範囲内で主治医により決定され得ることが、当分野の当業者により理解されるだろう。一部の実施形態では、任意の特定の対象または生物体に対する個別の有効用量レベルは、治療される障害及び当該障害の重篤度、利用される個別の活性化合物の活性、利用される個別の組成物、対象の年齢、体重、一般健康状態、性別及び食事、投与時間、及び利用される個別の活性化物の排出速度、治療期間、利用される個別の化合物と組み合わせて、もしくは同時に使用される薬剤及び／または療法を含む様々な要因、ならびに医学分野で公知の同様の要因に依存し得る。

【０２６９】

野生型：本明細書において使用される場合、「野生型」という用語は、（突然変異の、疾患性の、改変された等とは対照的に）「正常な」状態または状況において、自然界に存在する構造及び／または活性を有する実体を表す、当該技術分野で理解される意味を有する。当分野の当業者であれ、野生型の遺伝子及びポリペプチドが、しばしば、複数の異なる形態（例えば、アレル）で存在することを認識するだろう。

【０２７０】

核酸：本明細書において使用される場合、「核酸」という用語は、任意のヌクレオチド及びそのポリマーを含む。本明細書において使用される場合、「ポリヌクレオチド」という用語は、リボヌクレオチド（ＲＮＡ）またはデオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）のいずれかの任意の長さのヌクレオチドの多量体型を指す。これらの用語は、当該分子の一次構造を指しており、従って、二本鎖及び一本鎖のＤＮＡ、及び二本鎖及び一本鎖のＲＮＡを含む。これらの用語は、均等物として、限定されないが、メチル化、保護化及び／もし

くはキャップ化されたヌクレオチドまたはポリヌクレオチドなどの修飾ヌクレオチド及び／または修飾ポリヌクレオチドから作製されたＲＮＡあるいはＤＮＡいずれかのアナログを含む。当該用語は、ポリリボヌクレオチドまたはオリゴリボヌクレオチド（ＲＮＡ）、及びポリデオキシリボヌクレオチドまたはオリゴデオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）；核酸塩基及び／もしくは修飾核酸塩基のＮグリコシドまたはＣグリコシドから誘導されたＲＮＡまたはＤＮＡ；糖類及び／または修飾糖類から誘導された核酸；ならびにリン酸架橋及び／もしくは修飾ヌクレオチド間結合から誘導された核酸、を包含する。当該用語は、核酸塩基、修飾核酸塩基、糖類、修飾糖類、リン酸架橋または修飾ヌクレオチド間結合のいずれかの組み合わせを含む核酸を包含する。例としては、限定されないが、リボース部分を含む核酸、デオキシリボース部分を含む核酸、リボース部分とデオキシリボース部分の両方を含む核酸、リボース部分と修飾リボース部分を含む核酸が挙げられる。別段の指定がない限り、接頭語のポリ‐は、２～約１０，０００個のヌクレオチドモノマー単位を含む核酸を指し、接頭語のオリゴ‐は、２～約２００個のヌクレオチドモノマー単位を含む核酸を指す。

【０２７１】

ヌクレオチド：本明細書において使用される場合、「ヌクレオチド」という用語は、複素環式塩基、糖、及び１つ以上のヌクレオチド間結合からなるポリヌクレオチドのモノマー単位を指す。天然塩基（グアニン（Ｇ）、アデニン（Ａ）、シトシン（Ｃ）、チミン（Ｔ）、及びウラシル（Ｕ））は、プリンまたはピリミジンの誘導体であるが、天然及び非天然の塩基アナログも含まれると理解すべきである。天然糖は、ペントース（五炭糖）のデオキシリボース（ＤＮＡを形成する）またはリボース（ＲＮＡを形成する）であるが、天然及び非天然の糖アナログも含まれると理解すべきである。ヌクレオチドは、ヌクレオチド間結合を介して結合して、核酸、またはポリヌクレオチドを形成する。多くのヌクレオチド間結合が当分野に公知である（限定されないが、たとえばリン酸塩、ホスホロチオエート、ボラノリン酸塩など）。人工核酸としては、ＰＮＡ（ペプチド核酸）、ホスホトリエステル、ホスホロチオナート、Ｈ－ホスホン酸塩、アミド亜リン酸塩、ボラノリン酸塩、メチルホスホン酸塩、ホスホノ酢酸塩、チオホスホノ酢酸塩、及び本明細書に記載されるものなど、天然核酸のリン酸骨格の他のバリアントが挙げられる。一部の実施形態では、天然のヌクレオチドは、天然起源の塩基、糖、及びヌクレオチド間結合を含む。本明細書で使用される「ヌクレオチド」という用語は、天然または天然起源のヌクレオチドの代わりに使用される構造アナログ（修飾ヌクレオチド及びヌクレオチドアナログなど）も包含する。

【０２７２】

修飾ヌクレオチド：「修飾ヌクレオチド」という用語は、天然のヌクレオチドとは構造的に異なるが、天然のヌクレオチドの少なくとも１つの機能を発揮する能力を有する任意の化学的部分を含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、糖、塩基、及び／またはヌクレオチド間結合に修飾を含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、修飾糖、修飾核酸塩基、及び／または修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、ヌクレオチドの少なくとも１つの機能を発揮する能力を有し、こうした機能は、たとえば、少なくとも相補的な塩基配列を含む核酸と塩基対を形成する能力を有するポリマーのサブ単位を形成することである。

【０２７３】

アナログ：「アナログ」という用語は、参照の化学的部分または参照クラスの部分とは構造的に異なるが、そのような参照の化学的部分または参照クラスの部分の少なくとも１つの機能を発揮する能力を有する任意の化学的部分を含む。非限定的な例としては、ヌクレオチドアナログは、ヌクレオチドとは構造的に異なるが、ヌクレオチドの少なくとも１つの機能を発揮し、核酸塩基アナログは、核酸塩基とは構造的に異なるが、核酸塩基の少なくとも１つの機能を発揮することなどが挙げられる。

【０２７４】

ヌクレオシド：「ヌクレオシド」という用語は、核酸塩基または修飾核酸塩基が、糖ま

たは修飾糖に共有結合される部分を指す。

【０２７５】

修飾ヌクレオシド：「修飾ヌクレオシド」という用語は、天然のヌクレオシドに由来す部分または天然のヌクレオシドと化学的に類似する部分であるが、その部分を天然のヌクレオシドとは異なるものにする化学修飾を含む部分を指す。修飾ヌクレオシドの非限定的な例としては、塩基及び／または糖に修飾を含むものが挙げられる。修飾ヌクレオシドの非限定的な例としては、糖に２’修飾を有するものが挙げられる。修飾ヌクレオシドの非限定的な例としては、脱塩基ヌクレオシド（核酸塩基を欠くもの）も挙げられる。一部の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、ヌクレオシドの少なくとも１つの機能を発揮する能力を有し、こうした機能は、たとえば、少なくとも相補的な塩基配列を含む核酸と塩基対を形成する能力を有するポリマーの一部分を形成することである。

【０２７６】

ヌクレオシドアナログ：「ヌクレオシドアナログ」という用語は、天然のヌクレオシドとは化学的に異なるが、ヌクレオシドの少なくとも１つの機能を発揮する能力を有する化学的部分を指す。一部の実施形態では、ヌクレオシドアナログは、糖のアナログ及び／または核酸塩基のアナログを含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、ヌクレオシドの少なくとも１つの機能を発揮する能力を有し、こうした機能は、たとえば、相補的な塩基配列を含む核酸と塩基対を形成する能力を有するポリマーの一部分を形成することである。

【０２７７】

糖：「糖」という用語は、閉状態及び／または開状態の単糖類または多糖類を指す。一部の実施形態では、糖は、単糖類である。一部の実施形態では、糖は、多糖類である。糖類としては、リボース、デオキシリボース、ペントフラノース、ペントピラノース、及びヘキソピラノース部分を挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において使用される場合、「糖」という用語は、たとえばグリコールなど、従来的な糖分子に代わり使用される構造アナログも包含し、そのポリマーは、核酸アナログのグリコール核酸（ＧＮＡ）などの骨格を形成する。本明細書で使用される「糖」という用語は、天然または天然起源のヌクレオチドの代わりに使用される構造アナログ（修飾糖及びヌクレオチド糖など）も包含する。

【０２７８】

修飾糖：「修飾糖」という用語は、糖を置き換えることができる部分を指す。修飾糖は、空間配置、電子状態、または糖の他のなんらかの物理化学的特性を模倣する。

【０２７９】

核酸塩基：「核酸塩基」という用語は、配列特異的な様式で１つの核酸鎖を別の相補的な鎖に結合する水素結合に関与する核酸の部分を指す。もっとも一般的な天然核酸塩基は、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、ウラシル（Ｕ）、シトシン（Ｃ）、及びチミン（Ｔ）である。一部の実施形態では、天然核酸塩基は、修飾されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、またはチミンである。一部の実施形態では、天然核酸塩基は、メチル化されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、またはチミンである。一部の実施形態では、核酸塩基は、たとえばアデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、ウラシル（Ｕ）、シトシン（Ｃ）、及びチミン（Ｔ）以外の核酸塩基などの「修飾核酸塩基」である。一部の実施形態では、修飾核酸塩基は、メチル化されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、またはチミンである。一部の実施形態では、修飾核酸塩基模倣体は、空間配置、電子状態、または核酸塩基の他のなんらかの物理化学的特性を模倣し、配列特異的な様式で、１つの核酸鎖を別の核酸鎖に結合する水素結合の特性を保持する。一部の実施形態では、修飾核酸塩基は、融解挙動、細胞内酵素による認識、またはオリゴヌクレオチド二重鎖の活性に実質的に影響を及ぼすことなく、５種のすべての天然塩基（ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、またはグアニン）と対形成することができる。本明細書で使用される「核酸塩基」という用語は、天然または天然起源のヌクレオチドの代わりに使用される構造アナログ（修飾核酸塩基及び核酸塩基アナログなど）も包含する。

【０２８０】
修飾核酸塩基：「修飾核酸塩基」、「修飾塩基」という用語、及び同様のものは、核酸塩基とは化学的に異なるが、核酸塩基の少なくとも１つの機能を発揮する能力を有する化学的部分を指す。一部の実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾を含む核酸塩基である。一部の実施形態では、修飾核酸塩基は、核酸塩基の少なくとも１つの機能を発揮する能力を有し、こうした機能は、たとえば、少なくとも相補的な塩基配列を含む核酸と塩基対を形成する能力を有するポリマーの一部分を形成することである。
【０２８１】
３’末端キャップ：「３’末端キャップ」という用語は、オリゴヌクレオチド（たとえば、ＲＮＡｉ剤）の３’末端に結合した非ヌクレオチドの化学的部分を指す。一部の実施形態では、３’末端ジヌクレオチドが３’末端キャップによって置き換えられ得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの３’末端キャップは、下記の機能のうちの少なくとも１つの機能を発揮する：オリゴヌクレオチドによって誘導されるＲＮＡ干渉の実現、オリゴヌクレオチドの分解からのオリゴヌクレオチドの保護またはオリゴヌクレオチドの分解量もしくは分解速度の低減（こうした分解は、たとえば、ヌクレアーゼによるものである）、センス鎖のオフターゲット効果の低減、あるいはオリゴヌクレオチドによって誘導されるＲＮＡ干渉の活性、持続時間、または効率の増進。３’末端キャップが「非ヌクレオチド」として記載される場合、３’末端キャップは、ヌクレオチド部分またはオリゴヌクレオチド部分ではなく、オリゴヌクレオチドの残りの糖部分に連結されるものであり、この連結は、３’末端キャップをオリゴヌクレオチド鎖の一部と仮定した場合と同様に行われることが意図される。３’末端キャップのある特定の例は、本明細書に記載される。当業者であれば、当該技術分野に知られる他の３’末端キャップを、本開示に従って利用できることを理解する。
【０２８２】
ブロッキング基：「ブロッキング基」という用語は、官能基の反応性を覆い隠す基を指す。その後、官能基はブロッキング基の除去により覆いを取り払われてもよい。一部の実施形態では、ブロッキング基は、保護基である。
【０２８３】
部分：「部分」という用語は、分子の官能基の特定のセグメントを指す。化学的部分は、分子中に組み込まれた、または分子に付加された、広く認識されている化学的実体である。
【０２８４】
固形支持体：「固形支持体」という用語は、核酸合成を可能とする任意の支持体を指す。一部の実施形態では、当該用語は、ガラスまたはポリマーを指し、それらは核酸を合成するために実施される反応ステップにおいて利用される培地中で不溶性であり、そして誘導体化されて反応基を含む。一部の実施形態では、固形支持体は、高度架橋ポリスチレン（ＨＣＰ：Ｈｉｇｈｌｙ　Ｃｒｏｓｓ－ｌｉｎｋｅｄ　Ｐｏｌｙｓｔｙｒｅｎｅ）または制御ポアガラス（ＣＰＧ：Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｐｏｒｅ　Ｇｌａｓｓ）である。一部の実施形態では、固形支持体は、制御ポアガラス（ＣＰＧ）である。一部の実施形態では、固形支持体は、制御ポアガラス（ＣＰＧ）と高度架橋ポリスチレン（ＨＣＰ）のハイブリッド支持体である。
【０２８５】
リンカーまたは結合部分：「リンカー」、「結合部分」という用語、及び同様のものは、一方の化学的部分をもう一方に連結する任意の化学的部分を指す。一部の実施形態では、リンカーは、多量体において一方のオリゴヌクレオチドをもう一方のオリゴヌクレオチドに連結する部分である。一部の実施形態では、リンカーは、末端ヌクレオシドと固形支持体との間、または末端ヌクレオシドと別のヌクレオシド、ヌクレオチド、または核酸との間、に任意で配置される部分である。
【０２８６】
遺伝子：本明細書で使用される「遺伝子」、「組換え遺伝子」、及び「遺伝子構築物」

という用語は、タンパク質またはその一部をコードするＤＮＡ分子またはＤＮＡ分子の一部を指す。ＤＮＡ分子は、（エクソン配列として）タンパク質をコードするオープンリーディングフレームを含み得ることに加えて、イントロン配列をさらに含有し得る。本明細書で使用される「イントロン」という用語は、所与の遺伝子に存在するＤＮＡ配列であって、タンパク質に翻訳されず、すべての場合ではないが、場合によってはエクソン間に見られるＤＮＡ配列を指す。１つ以上のプロモーター、エンハンサー、リプレッサー、及び／または他の制御性配列に遺伝子が機能可能なように連結されことで（または遺伝子がこうしたものを含み得ることで）、当該遺伝子の活性または発現が調節されることが望ましくあり得、このことは、当該技術分野においてよく知られている。

【０２８７】

相補的ＤＮＡ：本明細書で使用される「相補的ＤＮＡ」または「ｃＤＮＡ」は、ｍＲＮＡの逆転写によって合成される組換えポリヌクレオチドであって、介在配列（イントロン）が除去されている組換えポリヌクレオチドを含む。

【０２８８】

相同性：「相同性」または「同一性」または「類似性」は、２つの核酸分子間の配列類似性を指す。相同性及び同一性は各々、比較目的で配置し得る各配列中の位置の比較により決定され得る。比較される配列の同等の位置が、同じ塩基により占有されるとき、当該分子はその位置で同一である。同等の部位が、同一または類似（例えば、立体的及び／または電子的な性質において類似）の核酸残基により占有されるとき、当該分子はその位置で相同（類似）と呼称され得る。相同性／類似性または同一性の百分率としての表現は、比較される配列により共有される位置での、同一または類似の核酸の数の関数を指す。「無関係」または「非相同」な配列は、本明細書に記載される配列と、４０％未満の同一性、３５％未満の同一性、３０％未満の同一性、または２５％未満の同一性を共有する。２つの配列の比較において、残基（アミノ酸または核酸）の欠如または余剰な残基の存在も、同一性及び相同性／類似性を低下させる。

【０２８９】

一部の実施形態では、「相同性」という用語は、数学に基づいた配列類似性の比較を解説するものであり、類似の機能またはモチーフを有する遺伝子を特定するために使用される。本明細書に記載される核酸配列を「クエリ配列」として使用し、公開データベースに対する検索を実行することで、たとえば他のファミリーのメンバー、関連配列、またはホモログを特定することができる。一部の実施形態では、かかる検索は、Ａｌｔｓｃｈｕｌ，ｅｔ　ａｌ．（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－１０のＮＢＬＡＳＴ及びＸＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０を使用して実施することができる。一部の実施形態では、ＢＬＡＳＴヌクレオチド検索を、ＮＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝１００、ワード長＝１２で実行して、本開示の核酸分子と相同なヌクレオチド配列を取得することができる。一部の実施形態では、比較目的でギャップ化アライメントを得るため、Ａｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２５（１７）：３３８９－３４０２に記載されるように、ギャップ化ＢＬＡＳＴを利用してもよい。ＢＬＡＳＴ及びギャップ化ＢＬＡＳＴプログラムを利用する際、それぞれのプログラム（例えば、ＸＢＬＡＳＴ及びＢＬＡＳＴ）のデフォルトパラメータを使用してもよい（ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖを参照のこと）。

【０２９０】

同一性：本明細書において使用される場合、「同一性」は、２つ以上の配列中の対応する位置での同一なヌクレオチド残基の割合を意味する。その際、当該配列は配列マッチングが最大化されるように、すなわち、ギャップと挿入が考慮されてアライメントされる。同一性は公知の方法により容易に算出することができる。当該方法としては限定されないが、Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｌｅｓｋ，Ａ．Ｍ．，ｅｄ．，Ｏｘｆｏｒｄ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９８８；Ｂｉｏｃｏｍｐｕｔｉｎｇ：Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ　ａｎｄ　Ｇｅｎｏｍｅ　Ｐｒｏｊｅｃｔｓ，Ｓｍｉｔｈ，Ｄ．Ｗ．，ｅｄ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ

，New York，1993；Computer Analysis of Sequence Data，Part I，Griffin，A.M.，and Griffin，H.G.，eds.，Humana Press，New Jersey，1994；Sequence Analysis in Molecular Biology，von Heinje，G.，Academic Press，1987；and Sequence Analysis Primer，Gribskov，M. and Devereux，J.，eds.，M Stockton Press，New York，1991；及びCarillo，H.，and Lipman，D.，SIAM J. Applied Math.，48：1073（1988）に記載される方法が挙げられる。同一性を決定する方法は、検証される配列の間の合致が最大となるよう設計される。さらに、同一性を決定する方法は、公的に入手可能なコンピュータープログラムにおいて体系化されている。２つの配列間の同一性を決定するためのコンピュータープログラム方法としては、ＧＣＧプログラムパッケージ（Devereux，J.，et al.，Nucleic Acids Research 12（1）：387（1984））、ＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＮ、及びＦＡＳＴＡ（Altschul，S.F. et al.，J.Molec.Biol.215：403－410（1990）及びAltschul et al. Nuc. AcidsRes. 25：3389－3402（1997））が挙げられるが、これらに限定されない。ＢＬＡＳＴ Ｘプログラムは、ＮＣＢＩ及び他のソースから公的に入手可能である（ＢＬＡＳＴ Manual，Altschul，S.，et al.，NCBI NLM NIH Bethesda，Md. 20894；Altschul，S.，et al.，J. Mol. Biol. 215：403－410（1990）。公知のスミスウォーターマンアルゴリズム（Smith Waterman algorithm）も、同一性決定に使用することができる。

【０２９１】

オリゴヌクレオチド：「オリゴヌクレオチド」という用語は、ヌクレオチドのポリマーまたはオリゴマーを指し、天然及び非天然の核酸塩基、糖、及びヌクレオチド間結合の任意の組み合わせを含有し得る。

【０２９２】

オリゴヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖であってもよい。本明細書において使用される場合、「オリゴヌクレオチド鎖」という用語は、一本鎖オリゴヌクレオチドを包含する。一本鎖オリゴヌクレオチドは、二本鎖領域（一本鎖オリゴヌクレオチドの２つの部分によって形成される）を有してもよく、二本鎖オリゴヌクレオチド（２つのオリゴヌクレオチド鎖を含む）は、一本鎖領域を有してもよく、こうした一本鎖領域は、たとえば、２つのオリゴヌクレオチド鎖が互いに相補的ではない領域におけるものである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害が挙げられる）を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。オリゴヌクレオチドの例としては、構造遺伝子、制御領域及び終結領域を含む遺伝子、たとえばウイルスＤＮＡまたはプラスミドＤＮＡなどの自己複製系、一本鎖ＲＮＡｉ剤及び二本鎖ＲＮＡｉ剤ならびに他のＲＮＡ干渉試薬（ＲＮＡｉ剤またはｉＲＮＡ剤）、ｓｈＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、マイクロＲＮＡ、マイクロＲＮＡ模倣体、スーパーマイクロＲＮＡ（ｓｕｐｅｒｍｉｒｓ）、アプタマー、抗マイクロＲＮＡ（ａｎｔｉｍｉｒｓ）、アンタゴマイクロＲＮＡ（ａｎｔａｇｏｍｉｒ）、Ｕ１アダプター、三重鎖形成性オリゴヌクレオチド、グアニン四重鎖オリゴヌクレオチド、ＲＮＡアクチ

ベーター、免疫賦活性オリゴヌクレオチド、及びデコイオリゴヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２９３】

ＲＮＡ干渉の誘導に有効である二本鎖及び一本鎖のオリゴヌクレオチドは、本明細書中、ＲＮＡｉ剤またはｉＲＮＡ剤とも呼称される。一部の実施形態では、これらのＲＮＡ干渉誘導オリゴヌクレオチドは、ＲＮＡｉ誘導型サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）として知られる細胞質マルチタンパク質複合体と関連する。多くの実施形態では、二本鎖ＲＮＡｉ剤は充分に長く、それにより内因性分子、たとえばＤｉｃｅｒにより切断されて、より小さなオリゴヌクレオチドが生成され、それらがＲＩＳＣ機序へと入り、標的配列、たとえば、標的ｍＲＮＡ配列のＲＩＳＣ介在性の切断及び／または翻訳抑制に関与することができる。

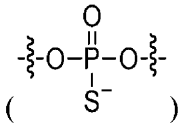
【０２９４】

本開示のオリゴヌクレオチドは、様々な長さのものであってもよい。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２～約２００ヌクレオチドの長さの範囲であってもよい。様々な関連実施形態では、一本鎖、二本鎖、及び三本鎖のオリゴヌクレオチドは、約４～約１０ヌクレオチド、約１０～約５０ヌクレオチド、約２０～約５０ヌクレオチド、約１５～約３０ヌクレオチド、または約２０～約３０ヌクレオチドの長さの範囲であってもよい。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約１０～約４０ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約９～約３９ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも５ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも６ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも７ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも８ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも９ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１０ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１１ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１２ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２０ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２５ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３０ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１８ヌクレオチドの長さの相補二重鎖である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２１ヌクレオチドの長さの相補二重鎖である。一部の実施形態では、長さが数えられるヌクレオチドはそれぞれ、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン、及びウラシルから選択される任意で置換される核酸塩基を独立して含む。

【０２９５】

ヌクレオチド間結合：本明細書において使用される場合、「ヌクレオチド間結合」という表現は概して、オリゴヌクレオチドまたは核酸のヌクレオシド単位を連結する結合を指す。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、天然起源のＤＮＡ分子及びＲＮＡ分子中に見られるホスホジエステル結合（天然リン酸結合）である。一部の実施形態において、「ヌクレオチド間結合」という用語は、修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、「修飾ヌクレオチド間結合」であり、ここで、ホスホジエステル結合の各酸素原子は任意で、及び独立して有機部分または無機部分により置き換えられる。一部の実施形態では、かかる有機部分または無機部分は、限定されないが、＝Ｓ、＝Ｓｅ、＝ＮＲ’、－ＳＲ’、－ＳｅＲ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｂ（Ｒ’）$_3$、－Ｓ－、－Ｓｅ－、及び－Ｎ（Ｒ’）－から選択され、式中、各Ｒ’は、本開示に規定され、記載されるとおりである。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ホスホトリエステル結合、ホスホロチオエートジエステル結合

【化６】



、

または修飾ホスホロチオエートトリエステル結合である。

【０２９６】

一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、たとえば、ＰＮＡ（ペプチド核酸）結合またはＰＭＯ（ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー）結合のうちの１つである。

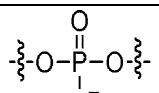
【０２９７】

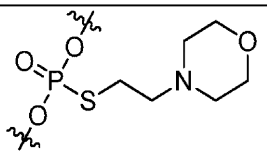
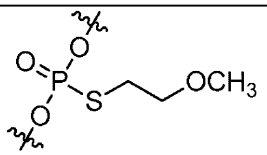
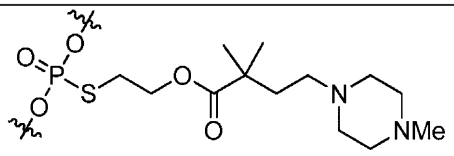
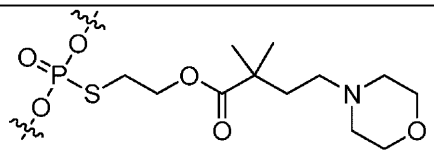
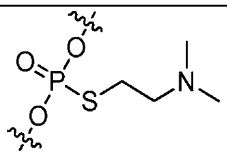
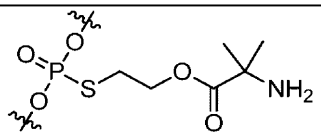
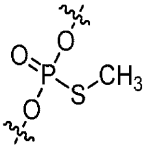
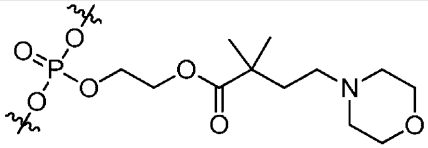
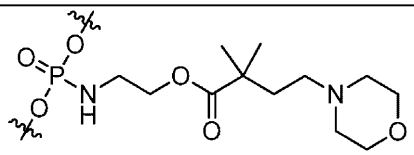
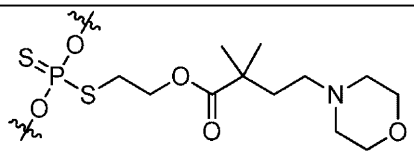
当分野の当業者であれば、ヌクレオチド間結合は、当該結合中の酸性部分または塩基性部分の存在によって、所与のｐＨでアニオンまたはカチオンとして存在し得ることを理解する。

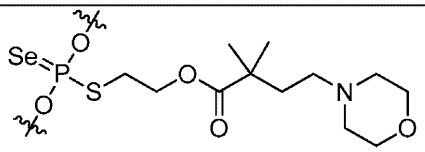
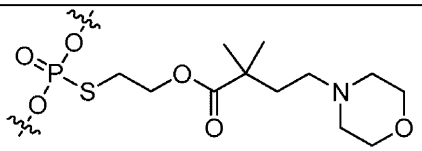
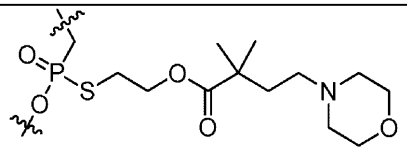
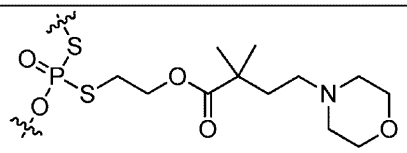
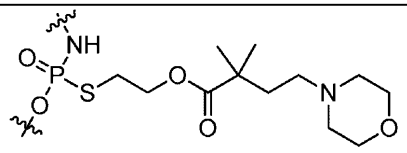
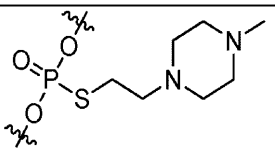
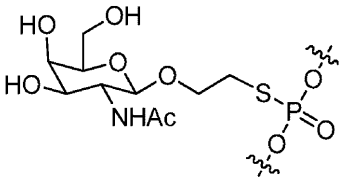
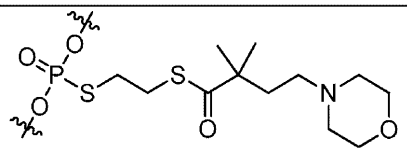
【０２９８】

別段の指定が無い限り、オリゴヌクレオチド配列とともに使用される場合、ｓ、ｓ１、ｓ２、ｓ３、ｓ４、ｓ５、ｓ６及びｓ７の各々は独立して、以下に図示される以下の修飾ヌクレオチド間結合を表す。

【表１】

記号	修飾ヌクレオチド間結合
s	 ホスホロチオエート( )

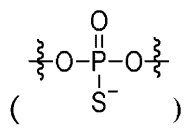
s1	
s2	
s3	
s4	
s5	
s6	
s7	
s8	
s9	
s10	

s11	
s12	
s13	
s14	
s15	
s16	
s17	
s18	

【０２９９】

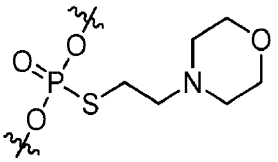
たとえば、（Ｒｐ、Ｓｐ）－ＡＴｓＣｓ１ＧＡは、１）ＴとＣの間のホスホロチオエートヌクレオチド間結合

【化７】



及び２）ＣとＧの間の

【化８】



の構造を有するホスホロチオエートトリエステルヌクレオチド間結合、を有する。別段の指定が無い限り、オリゴヌクレオチド配列の前のＲｐ／Ｓｐという記号表示は、当該オリゴヌクレオチド配列のヌクレオチド間結合中のキラル結合リン原子の立体配置を５’から３’の方向に順々に記載するものである。たとえば（Ｒｐ、Ｓｐ）－ＡＴｓＣｓ１ＧＡにおいて、ＴとＣの間の「ｓ」結合のリンは、Ｒｐの立体配置を有し、ＣとＧの間の「ｓ１」結合は、Ｓｐの立体配置を有する。

【０３００】

一部の実施形態では、「全（Ａｌｌ）‐（Ｒｐ）」または「全－（Ｓｐ」は、オリゴヌクレオチドのすべてのキラル結合リン原子が、それぞれ、同じＲｐまたはＳｐの立体配置を有することを示すために使用される。

【０３０１】

オリゴヌクレオチド型：本明細書において使用される場合、「オリゴヌクレオチド型」という表現は、特定の塩基配列、骨格結合パターン（すなわち、ヌクレオチド間結合型のパターン、例えば、リン酸、ホスホロチオエートなど）、骨格キラル中心パターン（すなわち、結合リン立体化学のパターン（Ｒｐ／Ｓｐ））、及び骨格リン修飾のパターン（たとえば、式Ｉの「－ＸＬＲ^{1}」基のパターン）を有するオリゴヌクレオチドを定義するために使用される。一部の実施形態では、共通に指定される「型」のオリゴヌクレオチドは、互いに構造的に同一である。

【０３０２】

当分野の当業者であれば、本開示の合成方法が、オリゴヌクレオチド鎖合成を行う間にある程度の制御をもたらし、それにより当該オリゴヌクレオチド鎖の各ヌクレオチド単位が、結合リンで特定の立体化学及び／もしくは結合リンで特定の修飾、ならびに／または特定の塩基、ならびに／または特定の糖を有するようにあらかじめ設計可能及び／または選択可能であることを認識するであろう。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、結合リンで特定の組み合わせの立体中心を有するように前もって設計及び／または選択される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、結合リンで特定の組み合わせの修飾を有するように、設計され及び／または決定される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、特定の組み合わせの塩基を有するように、設計され及び／または選択される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、上述の構造特性のうちの１つ以上の特定の組み合わせを有するように、設計及び／または選択される。一部の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチド分子を含む、またはからなる組成物を提供する（たとえばキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）。一部の実施形態では、かかる分子のすべてが同じ型の分子である（すなわち、そのような分子はすべて、構造的に互いに同一である）。しかしながら、多くの実施形態では、提供される組成物は異なる型の複数のオリゴヌクレオチドを、典型的には所定の相対量で含む。

【０３０３】

キラル制御：本明細書において使用される場合、「キラル制御」とは、オリゴヌクレオチド内のキラルヌクレオチド間結合中のキラル結合リンの立体化学指定の制御を指す。一部の実施形態では、制御は、オリゴヌクレオチドの糖部分と塩基部分に無いキラル要素を介して達成される。たとえば一部の実施形態では、制御は、本開示において例示されるように、オリゴヌクレオチド調製の間に１つ以上のキラル補助基を使用して達成され、こうしたキラル補助基は、オリゴヌクレオチド調製の間に使用されるキラルホスホロアミダイトの一部であることが多い。キラル制御とは対照的に、当分野の当業者であれば、キラル補助基を使用しない従来的なオリゴヌクレオチド合成では、当該従来的なオリゴヌクレオ

チド合成を使用してキラルヌクレオチド間結合を形成させた場合に、キラルヌクレオチド間結合で立体化学を制御することができないことを認識する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド内のキラルヌクレオチド間結合におけるそれぞれのキラル結合リンの立体化学指定が制御される。

【０３０４】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物：本明細書において使用される場合、「キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物」、「キラル制御された核酸組成物」などの用語は、１）共通塩基配列、２）骨格結合の共通パターン、及び３）骨格リン修飾の共通パターンを共有する複数のオリゴヌクレオチド（または核酸）を含む組成物を指し、ここで、当該複数のオリゴヌクレオチド（または核酸）は、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ立体化学を共有し、及び当該組成物中の複数のオリゴヌクレオチド（または核酸）のレベルは、前もって決定されている（こうしたことは、たとえば、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を形成するためのキラル制御されたオリゴヌクレオチド調製を介して行われる）。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物におけるすべてのオリゴヌクレオチドの約１％～１００％（たとえば、約５％～１００％、約１０％～１００％、約２０％～１００％、約３０％～１００％、約４０％～１００％、約５０％～１００％、約６０％～１００％、約７０％～１００％、約８０～１００％、約９０～１００％、約９５～１００％、約５０％～９０％、または約５％、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、もしくは約９９％、あるいは少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％）が当該複数のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物における、共通塩基配列を共有するすべてのオリゴヌクレオチドの約１％～１００％（たとえば、約５％～１００％、約１０％～１００％、約２０％～１００％、約３０％～１００％、約４０％～１００％、約５０％～１００％、約６０％～１００％、約７０％～１００％、約８０～１００％、約９０～１００％、約９５～１００％、約５０％～９０％、または約５％、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、もしくは約９９％、あるいは少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％）が当該複数のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物における、共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、及び骨格リン修飾の共通パターンを共有するすべてのオリゴヌクレオチドの約１％～１００％（たとえば、約５％～１００％、約１０％～１００％、約２０％～１００％、約３０％～１００％、約４０％～１００％、約５０％～１００％、約６０％～１００％、約７０％～１００％、約８０～１００％、約９０～１００％、約９５～１００％、約５０％～９０％、または約５％、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、もしくは約９９％、あるいは少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくと

も９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％）が当該複数のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、所定レベルは、組成物におけるすべてのオリゴヌクレオチド、あるいは共通塩基配列（たとえば、複数のオリゴヌクレオチドのもの、またはある１つのオリゴヌクレオチド型のもの）を共有する、組成物におけるすべてのオリゴヌクレオチド、あるいは共通塩基配列、骨格結合の共通パターン、及び骨格リン修飾の共通パターンを共有する、組成物におけるすべてのオリゴヌクレオチド、あるいは共通塩基配列、塩基修飾の共通パターン、糖修飾の共通パターン、ヌクレオチド間結合型の共通パターン、及び／またはヌクレオチド間結合修飾の共通パターンを共有する、組成物におけるすべてのオリゴヌクレオチド、の約１％～１００％（たとえば、約５％～１００％、約１０％～１００％、約２０％～１００％、約３０％～１００％、約４０％～１００％、約５０％～１００％、約６０％～１００％、約７０％～１００％、約８０～１００％、約９０～１００％、約９５～１００％、約５０％～９０％、または約５％、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、もしくは約９９％、あるいは少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％）が当該複数のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、１～５０個（たとえば、約１～１０個、約１～２０個、約５～１０個、約５～２０個、約１０～１５個、約１０～２０個、約１０～２５個、約１０～３０個、約または約１つ、約２つ、約３つ、約４つ、約５つ、約６つ、約７つ、約８つ、約９つ、約１０個、約１１個、約１２個、約１３個、約１４個、約１５個、約１６個、約１７個、約１８個、約１９個、もしくは約２０個、または少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、もしくは少なくとも２０個）のキラルヌクレオチド間結合において同じ立体化学を共有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、キラルヌクレオチド間結合の約１％～１００％（たとえば、約５％～１００％、約１０％～１００％、約２０％～１００％、約３０％～１００％、約４０％～１００％、約５０％～１００％、約６０％～１００％、約７０％～１００％、約８０～１００％、約９０～１００％、約９５～１００％、約５０％～９０％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、もしくは約１００％、または少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、もしくは少なくとも９９％）において同じ立体化学を共有する。一部の実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されたヌクレオチド間結合であり、組成物は、完全にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、全てではないキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されたヌクレオチド間結合であり、組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、所定レベルの個々のオリゴヌクレオチド型または核酸型を含む。たとえば一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、１つのオリゴヌクレオチド型を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、２種以上のオリゴヌクレオチド型を含む。一部の実施形態

では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数種のオリゴヌクレオチド型を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ある１つのオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドの組成物であり、当該組成物は、当該オリゴヌクレオチド型の複数のオリゴヌクレオチドを所定レベルで含む。

【０３０５】

キラル的に均一：本明細書において使用される場合、「キラル的に均一」という表現は、その中のすべてのヌクレオチド単位が、結合リンで同じ立体化学を有するオリゴヌクレオチド分子または型を記載するために使用される。たとえば、そのヌクレオチド単位がすべて結合リンでＲｐの立体化学を有するオリゴヌクレオチドは、キラル的に均一である。同様に、そのヌクレオチド単位がすべて結合リンでＳｐの立体化学を有するオリゴヌクレオチドは、キラル的に均一である。

【０３０６】

所定の：所定の（または前もって決定された）とは、たとえば制御されることなく無作為に発生する、または実現される事とは対照的に、意図的に選択されたことが意味される。当分野の当業者であれば、本明細書を読むことで、本開示が、オリゴヌクレオチド組成物に組み込まれる特定の化学及び／または立体化学の選択が可能となる技術を提供し、さらにかかる化学及び／または立体化学の特性を有するオリゴヌクレオチド組成物の調製制御を可能とする技術を提供することを理解するであろう。かかる提供される組成物は、本明細書に記載される場合、「所定」である。あるオリゴヌクレオチドを含有し得る組成物は、特定の化学及び／または立体化学を意図して生成するための制御がなされないプロセスを介してたまたま生成された組成物であり、これは「所定の」組成物ではない。一部の実施形態では、所定の組成物は、（たとえば制御されたプロセスの反復を介して）意図して再生産されることができる組成物である。一部の実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドの所定レベルとは、当該組成物中の複数のオリゴヌクレオチドの絶対量及び／または相対量（比率、割合など）が制御されていることを意味する。一部の実施形態では、組成物における複数のオリゴヌクレオチドの所定レベルは、キラル制御されたオリゴヌクレオチド調製を介して達成される。

【０３０７】

結合リン：本明細書において定義されるように、「結合リン」という表現は、言及される特定のリン原子が、ヌクレオチド間結合中に存在するリン原子であり、そのリン原子は、天然のＤＮＡ及びＲＮＡ中に存在するヌクレオチド間結合のホスホジエステルリン酸原子に相当することを示すために使用される。一部の実施形態では、結合リン原子は、修飾ヌクレオチド間結合中にあり、ここで、ホスホジエステル結合の各酸素原子は任意で、及び独立して有機部分または無機部分により置き換えられる。一部の実施形態では、結合リン原子は、式ＩのＰ^{L}である。一部の実施形態では、結合リン原子は、キラルである。

【０３０８】

Ｐ－修飾：本明細書において使用される場合、「Ｐ－修飾」という用語は、立体化学的修飾以外の結合リンでの任意の修飾を指す。一部の実施形態では、Ｐ－修飾は、結合リンに共有結合した懸垂部分の付加、置換、または除去を含む。一部の実施形態では、「Ｐ－修飾」は、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}であり、式中、Ｘ、Ｌ及びＲ^{1}の各々は独立して本開示に定義され、記載されるとおりである。

【０３０９】

ブロックマー：本明細書において使用される場合、「ブロックマー」という用語は、その各個別のヌクレオチド単位を特徴付ける構造的特徴のパターンが、当該ヌクレオチド間リン結合で共通の構造的特徴を共有する少なくとも２つの連続したヌクレオチド単位の存在により特徴付けられるオリゴヌクレオチド鎖を表す。共通の構造的特徴とは、結合リンでの共通立体化学、または結合リンでの共通修飾を意味する。一部の実施形態では、ヌクレオチド間リン結合で共通構造的特徴を共有する少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位は、「ブロック」と呼称される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ブロックマーである。

【０３１０】
一部の実施形態では、ブロックマーは、「ステレオブロックマー」であり、たとえば少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位は、結合リンで同じ立体化学を有する。かかる少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位は、「ステレオブロック」を形成する。
【０３１１】
一部の実施形態では、ブロックマーは、「Ｐ－修飾ブロックマー」であり、たとえば少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位は、結合リンで同じ修飾を有する。かかる少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位は、「Ｐ－修飾ブロック」を形成する。たとえば、（Ｒｐ、Ｓｐ）－ＡＴｓＣｓＧＡは、少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位であるＴｓとＣｓが、同じＰ－修飾を有していることから（すなわち、両方ともホスホロチオエートジエステルである）、Ｐ－修飾ブロックマーである。同じオリゴヌクレオチドの（Ｒｐ、Ｓｐ）－ＡＴｓＣｓＧＡにおいて、ＴｓＣｓはブロックを形成し、これはＰ－修飾ブロックである。
【０３１２】
一部の実施形態では、ブロックマーは、「結合ブロックマー」であり、たとえば少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位は、結合リンで同一の立体化学と同一の修飾を有する。少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位は、「結合ブロック」を形成する。たとえば、（Ｒｐ、Ｒｐ）－ＡＴｓＣｓＧＡは、少なくとも２つの連続ヌクレオチド単位であるＴｓとＣｓが、同じ立体化学（両方ともＲｐ）とＰ－修飾（両方ともホスホロチオエート）を有していることから、結合ブロックマーである。同じオリゴヌクレオチドの（Ｒｐ、Ｒｐ）－ＡＴｓＣｓＧＡにおいて、ＴｓＣｓはブロックを形成し、これは結合ブロックである。
【０３１３】
一部の実施形態では、ブロックマーは、ステレオブロック、Ｐ－修飾ブロック、及び結合ブロックから独立して選択される１つ以上のブロックを含む。一部の実施形態では、ブロックマーは、１つのブロックに関してはステレオブロックマーであり、及び／または別のブロックに関してはＰ－修飾ブロックマーであり、及び／またはさらに別のブロックに関しては結合ブロックマーである。
【０３１４】
アルトマー：本明細書において使用される場合、「アルトマー」という用語は、その各個別のヌクレオチド単位を特徴付ける構造的特徴のパターンが、オリゴヌクレオチド鎖の２つの連続ヌクレオチド単位が、ヌクレオチド間リン結合で特定の構造的特徴を共有しないという点で特徴付けられるオリゴヌクレオチドを指す。一部の実施形態では、アルトマーは、繰り返しパターンを含むように設計される。一部の実施形態では、アルトマーは、繰り返しパターンを含まないように設計される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アルトマーである。
【０３１５】
一部の実施形態では、アルトマーは、「ステレオアルトマー」であり、たとえば２つの連続ヌクレオチド単位は、結合リンで同じ立体化学を有しない。
【０３１６】
一部の実施形態では、アルトマーは、「Ｐ－修飾アルトマー」であり、たとえば、結合リンで、同じ修飾を有する２つの連続ヌクレオチド単位はない。たとえば、全－（Ｓｐ）－ＣＡｓ１ＧｓＴは、その中の各結合リンが、他とは異なるＰ－修飾を有している。
【０３１７】
一部の実施形態では、アルトマーは、「結合アルトマー」であり、たとえば、２つの連続するヌクレオチド単位は、結合リンで同一の立体化学または同一の修飾を有しない。
【０３１８】
ユニマー：本明細書において使用される場合、「ユニマー」という用語は、その各個別のヌクレオチド単位を特徴付ける構造的特徴のパターンは、当該鎖内のすべてのヌクレオチド単位が、ヌクレオチド間リン結合で少なくとも１つの共通の構造的特徴を共有することであるオリゴヌクレオチドを指す。共通の構造的特徴とは、結合リンでの共通立体化学

、または結合リンでの共通修飾を意味する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ユニマーである。

【０３１９】

一部の実施形態では、ユニマーは、「ステレオユニマー」であり、たとえば、すべてのヌクレオチド単位が、結合リンで、同じ立体化学を有する。

【０３２０】

一部の実施形態では、ユニマーは、「Ｐ－修飾ユニマー」であり、たとえばすべてのヌクレオチド単位が、結合リンで同じ修飾を有している。

【０３２１】

一部の実施形態では、ユニマーは、「結合ユニマー」であり、たとえばすべてのヌクレオチド単位が、結合リンで同じ立体化学と同じ修飾を有している。

【０３２２】

ギャップマー：本明細書において使用される場合、「ギャップマー」という用語は、オリゴヌクレオチド鎖の少なくとも１つのヌクレオチド間リン結合が、リン酸ジエステル結合、たとえば天然のＤＮＡまたはＲＮＡで存在するものなどであることで特徴付けられるオリゴヌクレオチド鎖を指す。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖の２つ以上のヌクレオチド間リン結合は、天然のＤＮＡまたはＲＮＡに存在しているものなどのリン酸ジエステル結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。

【０３２３】

スキップマー：本明細書において使用される場合、「スキップマー」という用語は、オリゴヌクレオチド鎖の１つおきのヌクレオチド間リン結合が、リン酸ジエステル結合、たとえば天然のＤＮＡまたはＲＮＡ中に存在しているものなどであり、当該オリゴヌクレオチド鎖のその他のヌクレオチド間リン結合は、修飾ヌクレオチド間結合であるギャップマー型を指す。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、スキップマーである。

【０３２４】

本開示の目的では、化学元素は、元素の周期表、ＣＡＳバージョン、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，６７ｔｈ Ｅｄ．，１９８６－８７の内表紙に従って特定される。

【０３２５】

本開示の化合物及び組成物に関し本明細書に記載される方法及び構造は、薬学的に許容可能な酸付加塩または塩基付加塩、ならびにこれら化合物及び組成物のすべての立体異性体にも適用される。

【図面の簡単な説明】

【０３２６】

【図１Ａ】さまざまなｓｓＲＮＡｉ形式及びハイブリッド形式の模式図を示す。
【図１Ｂ】さまざまなｓｓＲＮＡｉ形式及びハイブリッド形式の模式図を示す。
【図１Ｃ】さまざまなｓｓＲＮＡｉ形式及びハイブリッド形式の模式図を示す。
【図１Ｄ】さまざまなｓｓＲＮＡｉ形式及びハイブリッド形式の模式図を示す。
【図１Ｅ】さまざまなｓｓＲＮＡｉ形式及びハイブリッド形式の模式図を示す。
【図１Ｆ】さまざまなｓｓＲＮＡｉ形式及びハイブリッド形式の模式図を示す。
【図１Ｇ】さまざまなｓｓＲＮＡｉ形式及びハイブリッド形式の模式図を示す。
【図１Ｈ】さまざまなｓｓＲＮＡｉ形式及びハイブリッド形式の模式図を示す。
【図１Ｉ】さまざまなｓｓＲＮＡｉ形式及びハイブリッド形式の模式図を示す。
【図１Ｊ】さまざまなｓｓＲＮＡｉ形式及びハイブリッド形式の模式図を示す。
【図１Ｋ】さまざまなｓｓＲＮＡｉ形式及びハイブリッド形式の模式図を示す。
【図１Ｌ】さまざまなｓｓＲＮＡｉ形式及びハイブリッド形式の模式図を示す。
【図２】さまざまなアンチセンスオリゴヌクレオチド形式の模式図を示す。
【図３Ａ】多量体形式の例を示す。オリゴヌクレオチドを、直接的に、及び／またはリン

カーを介して、連結することができる。示されるように、多量体は、同じまたは異なる構造／型のオリゴヌクレオチドモノマーを含み得る。一部の実施形態では、多量体のモノマーは、ｓｓＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、多量体のモノマーは、ＲＮａｓｅＨ依存性アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）である。さまざまな位置を介してモノマーを連結することができ、たとえば、５’末端、３’末端、またはこれらの間に介在する位置を介してモノマーを連結することができる。

【図３Ｂ】モノマーを連結して多量体を形成するための化学手法の例を示し、こうしたモノマーは、さまざまな経路を介してその機能を発揮し得る。

【発明を実施するための形態】

【０３２７】

合成オリゴヌクレオチドからは、さまざまな用途において有用な分子ツールが得られる。たとえば、オリゴヌクレオチドは、治療用途、診断用途、研究用途、及び新たなナノ材料用途において有用である。天然起源の核酸（たとえば、非修飾ＤＮＡまたは非修飾ＲＮＡ）の用途は、たとえば、こうした天然起源の核酸がエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼによる作用を受けやすいことによって限られている。したがって、こうした欠点を回避すべくさまざまな合成対応物が開発されている。こうした合成対応物としては、化学修飾（たとえば、塩基修飾、糖修飾、骨格修飾など）を含有する合成オリゴヌクレオチドが挙げられ、こうした化学修飾は、とりわけ、こうした分子の分解感受性を下げ、オリゴヌクレオチドの他の特性を改善するものである。構造的な観点からすれば、ヌクレオチド間リン酸結合を修飾するとキラリティーを導入できることに加えて、オリゴヌクレオチドの骨格を形成するリン原子の配置によって、オリゴヌクレオチドのある特定の特性が影響を受け得る。たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチドの特性（結合アフィニティ、相補的ＲＮＡへの配列特異的結合、ヌクレアーゼに対する安定性など）が、とりわけ、骨格リン原子のキラリティーによって影響を受けることがｉｎ　ｖｉｔｒｏの研究によって示されている。

【０３２８】

とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチドの構造的要素が、特性及び活性（たとえば、標的遺伝子の産物（転写産物及び／またはタンパク質）のレベルを低減するための安定性、特異性、選択性、活性など）に顕著な影響を与え得るという認識を含むものであり、こうした構造的要素は、化学修飾（たとえば、糖の修飾、塩基の修飾、及び／またはヌクレオチド間結合の修飾）またはそのパターン、脂質または他の部分への複合体化、及び／または立体化学［たとえば、骨格キラル中心（キラルヌクレオチド間結合）の立体化学、及び／またはそのパターン］などである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの特性は、化学修飾（塩基の修飾、糖の修飾、及び／またはヌクレオチド間結合部分の修飾）、化学修飾パターン、立体化学、及び／または立体化学パターンを最適化することによって調整できる。

【０３２９】

一部の実施形態では、本開示は、構造的要素が制御されたオリゴヌクレオチド（化学修飾が制御され、及び／または骨格立体化学パターンが制御されたもの）を含むオリゴヌクレオチド組成物が、予想外の特性及び活性（限定されないが、本明細書に記載ものを含む）を与えることを示す。一部の実施形態では、化学修飾（たとえば、塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾など）またはそのパターンを有するオリゴヌクレオチドを含む、提供される組成物は、特性及び活性が改善されている。そのような改善される特性の非限定的な例としては、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少の誘導、及び／またはＲＮＡ干渉の誘導、及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンの誘導、が挙げられる。一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉについての技術（たとえば、オリゴヌクレオチド、組成物、方法など）を提供する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ｓｓＲＮＡｉ剤である。

【０３３０】

一部の実施形態では、ＲＮＡ干渉は、報告によれば、転写後の標的遺伝子サイレンシン

グ技術であり、この標的遺伝子サイレンシング技術では、ＲＩＳＣ（ＲＮＡ誘導型サイレンシング複合体）経路によって媒介される切断を生じさせるためにＲＮＡｉ剤が使用されることで、当該ＲＮＡｉ剤に相補的な配列を含むＲＮＡ（たとえば、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）などの遺伝子転写産物）が標的とされる。天然では、報告によれば、長いｄｓＲＮＡ（二本鎖ＲＮＡ）（たとえば、哺乳類細胞に導入される外来ｄｓＲＮＡ）がリボヌクレアーゼＩＩＩ（Ｄｉｃｅｒ）によって切断されて、ｓｉＲＮＡと呼ばれる、より短い断片へと変換されると、ある型のＲＮＡｉが生じる。ｓｉＲＮＡ（低分子干渉ＲＮＡまたは短い阻害性ＲＮＡ）は、典型的には、約２１～２３ヌクレオチドの長さを有し、約１９塩基対の二重鎖を含む。報告によれば、次に、より小さなＲＮＡセグメントによって標的ｍＲＮＡの分解が媒介される。報告によれば、ＲＮＡｉ応答は、ＲＮＡ誘導型サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）と一般に称されるエンドヌクレアーゼ複合体を特徴付けるものでもあり、ＲＩＳＣは、ｓｉＲＮＡのアンチセンス鎖に相補的な一本鎖ｍＲＮＡの切断を誘導する。報告によれば、ｓｉＲＮＡ二重鎖のアンチセンス鎖に相補的な領域の中央で標的ＲＮＡの切断が生じる。報告によれば、標的転写産物に対してＲＮＡｉ剤を使用すると、遺伝子の活性、レベル、及び／または発現が減少し、たとえば、標的遺伝子または標的配列が「ノックダウン」または「ノックアウト」される。人工ｓｉＲＮＡは、治療用途にも実験用途にも有用である。

【０３３１】

１つの態様では、ＲＮＡ干渉剤は、標的ＲＮＡ配列と相互作用して標的ＲＮＡの切断を誘導する一本鎖ＲＮＡを含む。理論によって拘束されることを望むものではないが、報告によれば、植物及び無脊椎動物細胞に導入された長い二本鎖ＲＮＡは、Ｄｉｃｅｒとして知られるＩＩＩ型エンドヌクレアーゼによる分解を受けてｓｉＲＮＡへと変換される（Ｓｈａｒｐ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．２００１，１５：４８５）。報告によれば、Ｄｉｃｅｒ（リボヌクレアーゼＩＩＩ様酵素）は、ｄｓＲＮＡのプロセッシングを行うことで、特徴的な２つの塩基３’オーバーハングを有する１９～２３塩基対の短い干渉ＲＮＡへとｄｓＲＮＡを変換する（Ｂｅｒｎｓｔｅｉｎ，ｅｔ ａｌ．，（２００１）Ｎａｔｕｒｅ ４０９：３６３）。報告によれば、次に、ＲＮＡ誘導型サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）にｓｉＲＮＡが組み込まれ、このＲＩＳＣにおいて、１つ以上のヘリカーゼによってｓｉＲＮＡ二重鎖がほどかれることで、相補的アンチセンス鎖による標的認識のガイドが可能になる（Ｎｙｋａｎｅｎ，ｅｔ ａｌ．，（２００１）Ｃｅｌｌ １０７：３０９）。ＲＩＳＣ内の１つ以上のエンドヌクレアーゼが、適切な標的ｍＲＮＡに結合すると、標的が切断されてサイレンシングが誘導される（Ｅｌｂａｓｈｉｒ，ｅｔ ａｌ．，（２００１）Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．１５：１８８）。したがって、１つの態様では、本開示は、ＲＩＳＣ複合体の形成を促進して標的遺伝子のサイレンシングを引き起こす一本鎖ＲＮＡに関する。

【０３３２】

一部の実施形態では、当該技術分野において知られる任意のプロセス、または本開示に従って当業者が考え得る任意のプロセスによって適切なＲＮＡｉ剤を選択することができる。たとえば、選択基準は、下記のステップのうちの１つまたは複数を含み得る：標的遺伝子配列の最初の分析及びＲＮＡｉ剤の設計（この設計では、種（ヒト、カニクイザル、マウスなど）にまたがる配列類似性、及び他の（非標的）遺伝子に対する相違性、が考慮され得る）、ＲＮＡｉ剤のｉｎ ｖｉｔｒｏでのスクリーニング（たとえば、標的転写産物を発現する細胞において１０ｎＭで行うもの）、細胞におけるＥＣ５０またはＩＣ５０の決定、ＲＮＡｉ剤で処理した細胞の生存率の決定（一部の実施形態では、標的に対するＲＮＡｉ剤によってこうした細胞の生存率が抑制されないことが望まれる）、ヒトＰＢＭＣ（末梢血単核球）を用いた試験（たとえば、ＴＮＦ－アルファのレベルを試験して免疫原性を推定するものであり、この場合、免疫刺激性配列は、通常、あまり望まれない）、ヒト全血アッセイにおける試験（新鮮なヒト血液がＲＮＡｉ剤で処理され、サイトカイン／ケモカイン［たとえば、ＴＮＦ－アルファ（腫瘍壊死因子－アルファ）及び／またはＭＣＰ１（単球走化性タンパク質１）］のレベルが決定され、この場合、免疫刺激性配列は

、通常、あまり望まれない）、試験動物における細胞または腫瘍を使用するｉｎ　ｖｉｖｏでの遺伝子ノックダウンの決定、ならびにＲＮＡｉ剤の特定の修飾の最適化。

【０３３３】

報告によれば、いわゆる正統なｓｉＲＮＡ構造は二本鎖ＲＮＡ分子であり、鎖はそれぞれ、約２１ヌクレオチドの長さである。報告によれば、これら２つの鎖は、アンチセンス（または「ガイド」）鎖（標的転写産物における相補的配列を認識し、それに結合する）、及びセンス（または「パッセンジャー」）鎖（アンチセンス鎖に相補的である）である。報告によれば、これらのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、大部分が相補的であり、典型的には、両末端に２つのヌクレオチドの３’オーバーハングを２つ形成する。

【０３３４】

報告によれば、正統なｓｉＲＮＡ構造は二本鎖であるが、ＲＮＡｉ剤は一本鎖の場合もあり得る。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、二本鎖ｓｉＲＮＡのアンチセンス鎖に相当するものであり、こうした一本鎖ＲＮＡｉ剤は、対応するパッセンジャー鎖を含まない。

【０３３５】

一方で、一本鎖ＲＮＡｉ剤について試験された構造的要素のすべてが有効というわけでないことが報告されており、報告によれば、オリゴヌクレオチドに導入される構造的要素によっては、一本鎖ＲＮＡ干渉活性を妨害し得る。

【０３３６】

一部の実施形態では、本開示は、ＲＮＡｉ剤として有用なオリゴヌクレオチド及び組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤として有用なオリゴヌクレオチド及び組成物を提供する。本開示，とりわけ、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する新規構造の一本鎖オリゴヌクレオチドを提供する。いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤が二本鎖ＲＮＡｉ剤を上回る利点を有することを明記する。たとえば、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、必要なことは１つの鎖のみの構築であるため、原価が低く抑えられる。さらに、またはあるいは、標的転写産物を標的とするために投与される鎖は１つ（アンチセンス鎖）のみである。ｄｓＲＮＡによって誘導されるオフターゲット効果の源泉は、センス鎖がＲＩＳＣに組み込まれ、望ましくない標的に結合し、それをノックダウンしてしまうことであるが（Ｊａｃｋｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．２００３　Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２１：６３５－６３７）、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、対応する二本鎖ＲＮＡｉ剤と比較して、誘導するオフターゲット効果が少なくあり得る。さらに、本明細書に開示のいくつかのものを含めて、一本鎖ＲＮＡｉ剤によっては、これまでに二本鎖ＲＮＡｉ剤を用いて標的とすることに成功していない特定の配列を標的とすることができる（たとえば、一本鎖ＲＮＡｉ剤によっては、配列のレベル及び／または配列の産物（転写産物及び／またはタンパク質）のレベルを、二本鎖ＲＮＡｉ剤と比較して、より顕著に低減することができる）。本開示は、とりわけ、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導することができるオリゴヌクレオチドの新規形式（修飾、立体化学、それらの組み合わせなど）を提供する。

【０３３７】

オリゴヌクレオチド

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的産物のレベルの低減を誘導することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子の転写産物のレベルを低減することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子のｍＲＮＡのレベルを低減することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子によってコードされるタンパク質のレベルを低減することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが

関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害が挙げられる）を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへの結合後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって標的遺伝子またはの遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本開示に従って、本明細書に記載の構造的要素または当該技術分野において知られる構造的要素を１つ以上含み、こうした構造的要素は、たとえば、塩基配列、修飾、立体化学、ヌクレオチド間結合パターン、ＧＣ含量、長いＧＣ区間、骨格結合パターン、骨格キラル中心パターン、骨格リン修飾パターン、追加の化学的部分（限定されないが、１つ以上の標的化部分、脂質部分、及び／または炭水化物部分などが挙げられる）、シード領域、ポストシード領域、５’末端構造、５’末端領域、５’ヌクレオチド部分、３’末端領域、３’末端ジヌクレオチド、３’末端キャップなどである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドのシード領域は、５’末端から数えると、２番目～８番目のヌクレオチド、２番目～７番目のヌクレオチド、２番目～６番目のヌクレオチド、３番目～８番目のヌクレオチド、３番目～７番目のヌクレオチド、３番目～７番目のヌクレオチド、または４番目～８番目のヌクレオチドもしくは４番目～７番目ヌクレオチドであるか、あるいはそれを含むものであり、オリゴヌクレオチドのポストシード領域は、シード領域の３’側に直接隣接する領域であり、シード領域と３’末端領域との間に介在する。

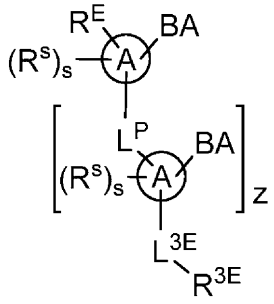
【０３３８】

一部の実施形態では、提供される組成物は、オリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、提供される組成物は、１つ以上の脂質部分、１つ以上の炭水化物部分（別段の指定がない限り、ヌクレオチド間結合でオリゴヌクレオチド鎖を形成するヌクレオシド単位の糖部分以外のもの）、及び／または１つ以上の標的化構成要素を含む。

【０３３９】

一部の実施形態では、本開示は、式Ｏ－Ｉ：

【化９】



O-I

の構造を有する、提供される化合物（たとえば、提供される組成物のオリゴヌクレオチド）またはその塩を提供し、式中：

R^Eは、５’末端基であり、

ＢＡはそれぞれ、独立して、C_{1-30}脂環式、C_{6-30}アリール、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{5-30}ヘテロアリール、酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{3-30}ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、ならびに修飾核酸塩基部分、から選択される任意で置換される基であり、

R^Sはそれぞれ、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、$-N_3$、－ＮＯ、

－NO_2、－Ｌ－Ｒ’、－Ｌ－ＯＲ’、－Ｌ－ＳＲ’、－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｏ－Ｌ－ＯＲ’、－Ｏ－Ｌ－ＳＲ’、または－Ｏ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、

ｓは、０～２０であり、

Ｌはそれぞれ、独立して、共有結合であるか、またはC_{1-30}脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族基から選択される任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価の基であり、当該基では、１つ以上のメチレン単位は、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子は、Cy^Lで任意かつ独立して置き換えられ、

Cy^Lはそれぞれ、独立して、C_{3-20}脂環式環、C_{6-20}アリール環、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環、から選択される任意で置換される四価の基であり、

Ａ環はそれぞれ、独立して、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員の単環式環、二環式環、または多環式環であり、

L^Pはそれぞれ、独立してヌクレオチド間結合であり、

ｚは、１～１０００であり、

L^{3E}は、Ｌまたは－Ｌ－Ｌ－であり、

R^{3E}は、－Ｒ’、－Ｌ－Ｒ’、－ＯＲ’、または固形支持体であり、

Ｒ’はそれぞれ、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、

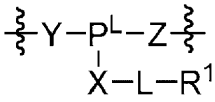
Ｒはそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、もしくはC_{1-30}脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族、C_{6-30}アリール、C_{6-30}アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{6-30}アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基であり、または

２つのＲ基は、任意かつ独立して一緒になって共有結合を形成し、または

同じ原子上の２つ以上のＲ基は、当該原子と任意かつ独立して一緒になることで、当該原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成し、または

２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、それらの間の介在原子と任意かつ独立して一緒になることで、当該介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成する。

【０３４０】
一部の実施形態では、L^Pはそれぞれ、独立して、式Ｉ：
【化１０】



I

の構造またはその塩形態を有し、式中：
P^Lは、Ｐ（＝Ｗ）、Ｐ、またはＰ→Ｂ（Ｒ’）$_3$であり、
Ｗは、Ｏ、Ｓ、またはＳｅであり、
R^1は、－Ｌ－Ｒ、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$、－ＯＲ、－ＳＲ、または－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、
Ｘ、Ｙ、及びＺはそれぞれ、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－R^1）－、またはＬであり、
式中、可変部分はそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。
【０３４１】
一部の実施形態では、L^Pはそれぞれ、式Ｉの構造を独立して有し、R^Eは、－Ｃ（R^{5s}）$_3$、－Ｌ－P^{DB}、－Ｃ（R^{5s}）$_2$ＯＨ、－Ｌ－R^{5s}、もしくは－Ｌ－P^{5s}－Ｌ－R^{5s}であるか、またはその塩形態であり、式中、可変部分はそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。
【０３４２】
一部の実施形態では、R^Eは、－Ｃ（R^{5s}）$_3$、－Ｌ－P^{DB}、－Ｃ（R^{5s}）$_2$ＯＨ、－Ｌ－R^{5s}、もしくは－Ｌ－P^{5s}－Ｌ－R^{5s}であるか、またはその塩形態であり、
ＢＡはそれぞれ、独立して、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{5-30}$ヘテロアリール、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{3-30}$ヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基であり、
Ａ環はそれぞれ、独立して、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員の単環式環、二環式環、または多環式環であり、
L^Pはそれぞれ、式Ｉの構造を独立して有し、式中、可変部分はそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。
【０３４３】
一部の実施形態では、R^Eは、－Ｃ（R^{5s}）$_3$、－Ｌ－P^{DB}、－Ｃ（R^{5s}）$_2$ＯＨ、－Ｌ－R^{5s}、もしくは－Ｌ－P^{5s}－Ｌ－R^{5s}であるか、またはその塩形態であり、
ＢＡはそれぞれ、独立して、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換されるＣ$_{5-30}$ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、酸素及び窒素から選択される１つ以上のヘテロ原子を含み、
Ａ環はそれぞれ、独立して、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～５つのヘテロ原子を有する任意で置換される５～１０員の単環式飽和環または二環式飽和環であり、当該環は、少なくとも１つの酸素原子を含み、
L^Pはそれぞれ、式Ｉの構造を独立して有し、式中、可変部分はそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。
【０３４４】
一部の実施形態では、R^Eは、－Ｃ（R^{5s}）$_3$、－Ｌ－P^{DB}、－Ｃ（R^{5s}）$_2$ＯＨ、－Ｌ－R^{5s}、もしくは－Ｌ－P^{5s}－Ｌ－R^{5s}であるか、またはその塩形態であり、

ＢＡはそれぞれ、独立して、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン、及びウラシルから選択される任意で置換または保護される核酸塩基であり、
Ａ環はそれぞれ、独立して、１つ以上の酸素原子を有する任意で置換される５～７員の単環式飽和環または二環式飽和環であり、
L^{P}はそれぞれ、式Ｉの構造を独立して有し、式中、可変部分はそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。
【０３４５】
一部の実施形態では、R^{E}は、本明細書に記載の５’末端基である。一部の実施形態では、R^{E}は、－Ｃ（R^{5s}）$_3$、－Ｌ－P^{DB}、－Ｃ（R^{5s}）$_2$ＯＨ、－Ｌ－R^{5s}、もしくは－Ｌ－P^{5s}－Ｌ－R^{5s}であるか、またはその塩形態であり、式中、可変部分はそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、R^{E}は、－CH_2ＯＨである。一部の実施形態では、R^{E}は、－CH_2ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、Ｒはそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、R^{E}は、－CH_2ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$またはその塩形態である。一部の実施形態では、R^{E}は、－CH_2ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）（ＳＲ）またはその塩形態であり、式中、Ｒはそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、R^{E}は、－CH_2ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）（ＯＨ）またはその塩形態である。一部の実施形態では、R^{E}は、（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、Ｒはそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、R^{E}は、（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$である。
【０３４６】
一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドの多量体を提供する。一部の実施形態では、多量体は、同じオリゴヌクレオチドの多量体である。一部の実施形態では、多量体は、構造的に異なるオリゴヌクレオチドの多量体である。一部の実施形態では、多量体のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、それ自体の経路（たとえば、ＲＮＡｉ、ＲＮａｓｅ－Ｈ依存性のものなど）を介してその機能を独立して発揮する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、オリゴマー形態またはポリマー形態で存在し、こうした形態では、１つ以上のオリゴヌクレオチド部分は、当該オリゴヌクレオチド部分の核酸塩基、糖、及び／またはヌクレオチド間結合を介して、リンカー（たとえば、Ｌ、L^{M}など）によって共に連結される。たとえば、一部の実施形態では、提供される多量体化合物は、（A^{c}）$_a$－L^{M}－（A^{c}）$_b$の構造を有し、式中、可変部分はそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。多量体技術の例としては、図８９に示されるものが挙げられ、オリゴヌクレオチドはそれぞれ、異なる経路（たとえば、ＲＮＡｉ及び／またはＲＮａｓｅ－Ｈ依存性のもの）を介して独立して機能することができる。
【０３４７】
一部の実施形態では、提供される化合物（たとえば、提供される組成物のオリゴヌクレオチド）は、
A^{c}－［－L^{M}－（R^{D}）$_a$］$_b$、［（A^{c}）$_a$－L^{M}］$_b$－R^{D}、（A^{c}）$_a$－L^{M}－（A^{c}）$_b$、または（A^{c}）$_a$－L^{M}－（R^{D}）$_b$
の構造、またはその塩の構造を有し、式中：
A^{c}はそれぞれ、独立してオリゴヌクレオチド部分であり（たとえば、［Ｈ］$_a$－A^{c}または［Ｈ］$_b$－A^{c}は、オリゴヌクレオチドである）、
ａは、１～１０００であり、
ｂは、１～１０００であり、
L^{M}は、多価リンカーであり、
R^{D}はそれぞれ、独立して、脂質部分、炭水化物部分、または標的化部分である。
【０３４８】
一部の実施形態では、提供される化合物（たとえば、提供される組成物のオリゴヌクレオチド）は、
A^{c}－［－L^{M}－（R^{D}）$_a$］$_b$、［（A^{c}）$_a$－L^{M}］$_b$－R^{D}、（A^{c}）$_a$－L^{M}

－（Ａ^{c}）$_{b}$、または（Ａ^{c}）$_{a}$－Ｌ^{M}－（Ｒ^{D}）$_{b}$
の構造、またはその塩の構造を有し、式中：
Ａ^{c}はそれぞれ、独立してオリゴヌクレオチド部分であり（たとえば、［Ｈ］$_{a}$－Ａ^{c}または［Ｈ］$_{b}$－Ａ^{c}は、オリゴヌクレオチドである）、
ａは、１～１０００であり、
ｂは、１～１０００であり、
Ｒ^{D}はそれぞれ、独立して、Ｒ^{ＬＤ}、Ｒ^{ＣＤ}、またはＲ^{ＴＤ}であり、
Ｒ^{ＣＤ}は、Ｃ$_{1-100}$脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素、及びケイ素から独立して選択される１～３０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-100}$ヘテロ脂肪族基、から選択される任意で置換される直線状または分枝状の基であり、当該基では、１つ以上のメチレン単位は、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_{3}$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_{3}$］Ｏ－で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子は、Ｃｙ^{Ｌ}で任意かつ独立して置き換えられ、
Ｒ^{ＬＤ}は、Ｃ$_{1-100}$脂肪族基から選択される任意で置換される直線状または分枝状の基であり、当該基では、１つ以上のメチレン単位は、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_{3}$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_{3}$］Ｏ－で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子は、Ｃｙ^{Ｌ}で任意かつ独立して置き換えられ、
Ｒ^{ＴＤ}は、標的化部分であり、
Ｌ^{M}はそれぞれ、独立して、共有結合であるか、またはＣ$_{1-100}$脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素、及びケイ素から独立して選択される１～３０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-100}$ヘテロ脂肪族基、から選択される任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価の基もしくは多価の基であり、当該基では、１つ以上のメチレン単位は、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_{3}$］－、－ＯＰ（

Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子は、Ｃｙ^{L}で任意かつ独立して置き換えられ、

Ｃｙ^{L}はそれぞれ、独立して、Ｃ$_{3-20}$脂環式環、Ｃ$_{6-20}$アリール環、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環、から選択される任意で置換される四価の基であり、

Ｒ’はそれぞれ、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、

Ｒはそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、もしくはＣ$_{1-30}$脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6-30}$アリール、Ｃ$_{6-30}$アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6-30}$アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基であり、または

２つのＲ基は、任意かつ独立して一緒になって共有結合を形成し、または

同じ原子上の２つ以上のＲ基は、当該原子と任意かつ独立して一緒になることで、当該原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成し、または

２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、それらの間の介在原子と任意かつ独立して一緒になることで、当該介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成する。

【０３４９】

一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－ＣＨ$_2$ＯＨである。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（Ｒ）$_2$またはその塩形態であり、式中、Ｒはそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、Ｒはそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$またはその塩形態である。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）（ＳＲ）またはその塩形態であり、式中、Ｒはそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－ＣＨ$_2$ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）（ＯＨ）またはその塩形態である。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、Ｒはそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$である。

【０３５０】

一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－ＣＨ（Ｒ^{5s}）－ＯＨであり、式中、Ｒ^{5s}は、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－ＣＨ（Ｒ^{5s}）－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ）$_2$またはその塩形態であり、式中、Ｒ^{5s}及びＲはそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－ＣＨ（Ｒ^{5s}）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、Ｒ^{5s}及びＲはそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－ＣＨ（Ｒ^{5s}）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$またはその塩形態である。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－ＣＨ（Ｒ^{5s}）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）（ＳＲ）またはその塩形態である。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－ＣＨ（Ｒ^{5s}

）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）（ＳＨ）またはその塩形態である。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｒ）－ＣＨ（R^{5s}）－ＯＨであり、式中、R^{5s}は、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｒ）－ＣＨ（R^{5s}）－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ）$_2$またはその塩形態であり、式中、R^{5s}及びＲはそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｒ）－ＣＨ（R^{5s}）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、R^{5s}及びＲはそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｒ）－ＣＨ（R^{5s}）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$またはその塩形態である。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｒ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）（ＳＲ）またはその塩形態である。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｒ）－ＣＨ（R^{5s}）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）（ＳＨ）またはその塩形態である。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｓ）－ＣＨ（R^{5s}）－ＯＨであり、式中、R^{5s}は、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｓ）－ＣＨ（R^{5s}）－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ）$_2$またはその塩形態であり、式中、R^{5s}及びＲはそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｓ）－ＣＨ（R^{5s}）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、R^{5s}及びＲはそれぞれ、独立して、本開示に記載のものである。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｓ）－ＣＨ（R^{5s}）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$またはその塩形態である。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｓ）－ＣＨ（R^{5s}）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）（ＳＲ）またはその塩形態である。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｓ）－ＣＨ（R^{5s}）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）（ＳＨ）またはその塩形態である。一部の実施形態では、R^{5s}は、任意で置換されるＣ$_1$脂肪族、Ｃ$_2$脂肪族、Ｃ$_3$脂肪族、またはＣ$_4$脂肪族である。一部の実施形態では、R^{5s}は、Ｃ$_1$脂肪族、Ｃ$_2$脂肪族、Ｃ$_3$脂肪族、もしくはＣ$_4$脂肪族、またはハロ脂肪族である。一部の実施形態では、R^{5s}は、任意で置換される－ＣＨ$_3$である。一部の実施形態では、R^{5s}は、－ＣＨ$_3$である。

【０３５１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（たとえば、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’の構造を有する、提供されるオリゴヌクレオチド）は、式Ｏ－Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、式Ｏ－Ｉの化合物は、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’の構造を有するオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（たとえば、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’の構造を有する、提供されるオリゴヌクレオチド）は、A^c－

［－L^{M}－（R^{D}）$_{a}$］$_{b}$、［（A^{c}）$_{a}$－L^{M}］$_{b}$－R^{D}、（A^{c}）$_{a}$－L^{M}－（A^{c}）$_{b}$、または（A^{c}）$_{a}$－L^{M}－（R^{D}）$_{b}$の構造を有する。一部の実施形態では、A^{c}－［－L^{M}－（R^{D}）$_{a}$］$_{b}$、［（A^{c}）$_{a}$－L^{M}］$_{b}$－R^{D}、（A^{c}）$_{a}$－L^{M}－（A^{c}）$_{b}$、または（A^{c}）$_{a}$－L^{M}－（R^{D}）$_{b}$の化合物は、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’の構造を有するオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（たとえば、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’の構造を有する、提供されるオリゴヌクレオチド）は、A^{c}－［－L^{M}－（R^{D}）$_{a}$］$_{b}$の構造を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（たとえば、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’の構造を有する、提供されるオリゴヌクレオチド）は、［（A^{c}）$_{a}$－L^{M}］$_{b}$－R^{D}の構造を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（たとえば、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’の構造を有する、提供されるオリゴヌクレオチド）は、（A^{c}）$_{a}$－L^{M}－（A^{c}）$_{b}$の構造を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（たとえば、５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’の構造を有する、提供されるオリゴヌクレオチド）は、（A^{c}）$_{a}$－L^{M}－（R^{D}）$_{b}$の構造を有する。一部の実施形態では、そのような提供されるオリゴヌクレオチド、またはそのようなオリゴヌクレオチドを含む、提供される組成物は、ＲＮａｓｅＨ経路を介して系（たとえば、生化学的アッセイ、細胞、組織、臓器、生物体、対象など）において機能することで、たとえば、核酸のレベルまたはそ

れにコードされる産物のレベルを低減する。一部の実施形態では、そのような提供されるオリゴヌクレオチド、またはそのようなオリゴヌクレオチドを含む、提供される組成物は、ＲＮＡｉ経路を介して系において機能することで、たとえば、核酸のレベルまたはそれにコードされる産物のレベルを低減する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、一本鎖である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、一本鎖として系に投与される。

【０３５２】

一部の実施形態では、提供される化合物（たとえば、式Ｏ－Ｉ、A^{c}－［－L^{M}－（R^{D}）$_{a}$］$_{b}$、［（A^{c}）$_{a}$－L^{M}］$_{b}$－R^{D}、（A^{c}）$_{a}$－L^{M}－（A^{c}）$_{b}$、もしくは（A^{c}）$_{a}$－L^{M}－（R^{D}）$_{b}$のオリゴヌクレオチド、または５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’のオリゴヌクレオチド）は、塩として存在し得る。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドの塩及びその医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、塩は、薬学的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、（たとえば、水溶液、医薬組成物などの条件下で）塩基に供与され得る水素イオンはそれぞれ、非H^{+}カチオンによって置き換えられる。たとえば、一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの薬学的に許容可能な塩は、すべてが金属イオンの塩であり、それぞれのヌクレオチド間結合（たとえば、天然リン酸結合、ホスホロチオエートジエステル結合など）の水素イオン（たとえば、－ＯＨ、－ＳＨなどのもの）はそれぞれ、金属イオンによって置き換えられる。一部の実施形態では、提供される塩は、すべてがナトリウムの塩である。一部の実施形態では、提供される薬学的に許容可能な塩は、すべてがナトリウムの塩である。一部の実施形態では、提供される塩は、すべてがナトリウムの塩であり、天然リン酸結合（酸形態－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－）であるヌクレオチド間結合はそれぞれ、存在するのであれば、そのナトリウム塩形態（－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＮａ）－Ｏ－）として存在し、ホスホロチオエートジエステル結合（酸形態－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－）であるヌクレオチド間結合はそれぞれ、存在するのであれば、そのナトリウム塩形態（－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＮａ）－Ｏ－）として存在する。

【０３５３】

一部の実施形態では、特定のアレル（及び／またはその１つ以上の産物（たとえば、ＲＮＡ及び／またはタンパク質産物））（疾患関連アレル）の存在及び／または活性が、１つ以上の疾患及び／または状態の存在、発症率、及び／または重篤度と関連（たとえば、相関）する場合、同じ配列（例えば、遺伝子）の異なるアレルが存在し、こうした異なるアレルは、そのようには関連しないか、または関連度が低いものである（たとえば、低い相関有意性を示すか、または統計的に有意な相関を示さない）。一部のそのような実施形態では、本明細書に記載のオリゴヌクレオチド及びその方法は、１つ以上の低関連／非関連アレル（複数可）と比較して優先的または特異的に関連アレルを標的とし得る。

【０３５４】

一部の実施形態では、標的配列は、本明細書に記載のオリゴヌクレオチドが結合する配列である。多くの実施形態では、標的配列は、提供されるオリゴヌクレオチドの配列もしくはそこに存在する連続残基の配列と同一であるか、またはその正確な相補体である（たとえば、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的配列と同一の標的結合配列、または標的配列の正確な相補体である標的結合配列を含む）。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド（の関連部分）とその標的配列との間の少数の差異／ミスマッチは許容される。多くの実施形態では、標的配列は、標的遺伝子内に存在する。多くの実施形態では、標的配列は、標的遺伝子から産生する転写産物（たとえば、ｍＲＮＡ及び／またはｍＲＮＡ前駆体

（ｐｒｅ－ｍＲＮＡ））内に存在する。
【０３５５】
一部の実施形態では、標的配列は、１つ以上のアレル部位（すなわち、標的遺伝子内でアレル変異が生じる位置）を含む。一部のそのような実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の他のアレルと比較して優先的または特異的に１つのアレルに結合する。一部の実施形態では、標的結合配列は、１つのアレルの標的配列と同一であるか、または１つのアレルの標的配列の正確な相補体である。一部の実施形態では、標的結合配列は、１つのアレルの標的配列と同一である。一部の実施形態では、標的結合配列は、１つのアレルの標的配列の正確な相補体である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、疾患関連アレルに優先的に結合する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、疾患関連アレルに優先的に結合するものであり、疾患関連アレルの標的配列と同一であるが、他のアレル（複数可）に対してはそうではない標的結合配列を含むか、または疾患関連アレルの標的配列の正確な相補体であるが、他のアレル（複数可）に対してはそうではない標的結合配列を含む。たとえば、一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチド（またはその標的結合配列部分）は、特定のアレルバージョンの標的配列と同一の配列を有するか、または特定のアレルバージョンの標的配列の正確な相補体である配列を有する。一部の実施形態では、標的配列は、特定のアレルの配列である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチド（またはその標的結合配列部分）は、疾患関連アレルのアレル部位と同一の配列を有するか、または疾患関連アレルのアレル部位の正確な相補体である配列を有する。
【０３５６】
そうしたものと同一の標的結合配列及び／または標的配列、あるいはそうしたものの正確な相補体である標的結合配列及び／または標的配列は、さまざまな長さのものであり得る。一部の実施形態では、長さは、２～３０塩基以上である。一部の実施形態では、長さは、５～２０塩基である。一部の実施形態では、長さは、１０～２０塩基である。一部の実施形態では、長さは、２塩基である。一部の実施形態では、長さは、３塩基である。一部の実施形態では、長さは、４塩基である。一部の実施形態では、長さは、５塩基である。一部の実施形態では、長さは、６塩基である。一部の実施形態では、長さは、７塩基である。一部の実施形態では、長さは、８塩基である。一部の実施形態では、長さは、９塩基である。一部の実施形態では、長さは、１０塩基である。一部の実施形態では、長さは、１１塩基である。一部の実施形態では、長さは、１２塩基である。一部の実施形態では、長さは、１３塩基である。一部の実施形態では、長さは、１４塩基である。一部の実施形態では、長さは、１５塩基である。一部の実施形態では、長さは、１６塩基である。一部の実施形態では、長さは、１７塩基である。一部の実施形態では、長さは、１８塩基である。一部の実施形態では、長さは、１９塩基である。一部の実施形態では、長さは、２０塩基である。一部の実施形態では、塩基は、任意で置換されるアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルである。一部の実施形態では、相補性は、Ａ＝Ｔ／Ｕ及びＧ≡Ｃに基づいて決定される。
【０３５７】
当業者であれば理解することであるが、本開示によれば、標的配列はさまざまなアレル部位を含み得る。一部の実施形態では、標的配列は、ＳＮＰを含む。一部の実施形態では、標的配列は、変異を含む。一部の実施形態では、ＳＮＰは、ＰＮＰＬＡ３におけるＳＮＰである。
【０３５８】
当該技術分野において知られる多くのものを含めて、さまざまなリンカー、脂質部分、炭水化物部分、及び標的化部分を、本開示に従って利用することができる。一部の実施形態では、脂質部分が標的化部分である。一部の実施形態では、炭水化物部分が標的化部分である。一部の実施形態では、標的化部分は、脂質部分である。一部の実施形態では、標的化部分は、炭水化物部分である。当業者であれば容易に理解することであるが、本開示に記載のものを含めて、さまざまなリンカーを本開示に従って利用することで、２つの部

分を連結することができ、たとえば、脂質／炭水化物／標的化構成要素をオリゴヌクレオチド部分と連結することができる。当業者であれば容易に理解することであるが、２つの部分を連結するための記載のリンカーは、他の部分の連結にも使用することができ、たとえば、脂質部分とオリゴヌクレオチド部分とを連結するためのリンカーは、炭水化物部分または標的部分をオリゴヌクレオチド部分と連結するためにも使用することができ、逆もまた同様である。

【０３５９】

一部の実施形態では、A^cは、その対応オリゴヌクレオチド（たとえば、$[H]_a-A^c$または$[H]_b-A^c$）が、本開示に記載のオリゴヌクレオチドとなるような構造のものであり、脂質部分、炭水化物部分、及び／または標的化部分を任意で含む。一部の実施形態では、A^cは、脂質部分を含まず、炭水化物部分を含まず、標的化部分を含まない。一部の実施形態では、A^cは、脂質部分を含まず、炭水化物部分を含まない。一部の実施形態では、A^cは、脂質部分を含まない。一部の実施形態では、A^cは、炭水化物部分を含まない。一部の実施形態では、A^cは、標的化部分を含まない。一部の実施形態では、A^cは、式Ｏ－Ｉの構造を有するオリゴヌクレオチドの一価、二価、または多価のオリゴヌクレオチド部分である。

【０３６０】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物を提供する。たとえば一部の実施形態では、提供される組成物は、所定レベルの１個以上の個々のオリゴヌクレオチド型を含有し、ここで、、オリゴヌクレオチド型は以下により定義される：１）塩基配列；２）骨格結合のパターン；３）骨格キラル中心のパターン；及び４）骨格Ｐ－修飾のパターン。一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、１Ａ）塩基同一性；１Ｂ）塩基修飾のパターン；１Ｃ）糖修飾のパターン；２）骨格結合のパターン；３）骨格キラル中心のパターン；及び４）骨格Ｐ－修飾のパターン、により定義されてもよい。一部の実施形態では、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、同一である。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、組成物は、所定レベルの複数のオリゴヌクレオチドを含み、複数のオリゴヌクレオチドは、共通塩基配列を共有し、少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２１個、少なくとも２２個、少なくとも２３個、少なくとも２４個、または少なくとも２５個のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）において同じ配置の結合リンを含む。

【０３６１】

一部の実施形態では、所定レベルのオリゴヌクレオチド及び／または提供される複数のオリゴヌクレオチド（たとえば、式Ｏ－Ｉ、$A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$、$[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$、$(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$、もしくは$(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$のオリゴヌクレオチド、または５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－$(N18-PX18)_{mz}$－$(N19-PX19)_{nz}$－$(N20-PX20)_{pz}$－$(N21-PX21)_{rz}$－$(N22-PX22)_{sz}$－$(N23-PX23)_{tz}$－$(N24-PX24)_{vz}$－$(N25-PX25)_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－$(CAP)_{zz}$－３’のオリゴヌクレオチド）は、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１～３０個含む。

【０３６２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチ

ド間結合を２～３０個含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を５～３０個含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１０～３０個含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１つ含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を２つ含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を３つ含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を４つ含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を５つ含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を６つ含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を７つ含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を８つ含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を９つ含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１０個含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１１個含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１２個含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１３個含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１４個含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１５個有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１６個有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１７個有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１８個有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１９個有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を２０個有する。

【０３６３】

一部の実施形態では、すべてのヌクレオチド間結合の約１～１００％が、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、割合は、約５％～１００％である。一部の実施形態では、割合は、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６５、少なくとも９６％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％である。一部の実施形態では、割合は、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９６５、約９６％、約９８％、または約９９％である。

【０３６４】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ユニマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｐ－修飾ユニマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオユニマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｒｐ立体配置のステレオユニマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｓｐ立体配置のステレオユニマーである。

【０３６５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アルトマーである。一部の実

施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｐ－修飾アルトマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオアルトマーである。

【０３６６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ブロックマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｐ－修飾ブロックマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオブロックマーである。

【０３６７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。

【０３６８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、スキップマーである。

【０３６９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ヘミマーである。一部の実施形態では、ヘミマーは、当該オリゴヌクレオチドの残りの部分が有さない構造的特性を保有する配列を５’末端領域または３’末端領域が有するオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、５’末端領域または３’末端領域は、２～２０ヌクレオチドを有するか、または含む。一部の実施形態では、構造的特性は、塩基修飾である。一部の実施形態では、構造的特性は、糖修飾である。一部の実施形態では、構造的特性は、Ｐ－修飾である。一部の実施形態では、構造的特性は、キラルヌクレオチド間結合の立体化学である。一部の実施形態では、構造的特性は、塩基修飾、糖修飾、Ｐ－修飾、もしくはキラルヌクレオチド間結合の立体化学、またはそれらの組み合わせであるか、またはこれを含む。一部の実施形態では、ヘミマーは、５’末端領域の糖部分のそれぞれが共通修飾を共有するオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、ヘミマーは、３’末端領域の糖部分のそれぞれが共通修飾を共有するオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、５’末端領域または３’末端領域の共通糖修飾は、オリゴヌクレオチドにおける他の糖部分のいずれによっても共有されない。一部の実施形態では、ヘミマーの例は、一方の末端領域に、置換または非置換の２’－Ｏ－アルキル糖修飾ヌクレオシド、二環式糖修飾ヌクレオシド、β－Ｄ－リボヌクレオシドまたはβ－Ｄ－デオキシリボヌクレオシド（例えば、２’－ＭＯＥ修飾ヌクレオシド、及びＬＮＡ（商標）またはＥＮＡ（商標）二環式糖修飾ヌクレオシド）の配列、もう一方の末端領域に、異なる糖部分を有するヌクレオシド（たとえば置換または非置換の２’－Ｏ－アルキル糖修飾ヌクレオシド、二環式糖修飾ヌクレオシドまたは天然型ヌクレオシドなど）の配列を含むオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ユニマー、アルトマー、ブロックマー、ギャップマー、ヘミマー及びスキップマーのうちの１個以上の組み合わせである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ユニマー、アルトマー、ブロックマー、ギャップマー、及びスキップマーのうちの１個以上の組み合わせである。たとえば一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アルトマーとギャップマーの両方である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ギャップマーとスキップマーの両方である。数多くの別のパターンの組み合わせが利用可能であり、それらは、本発明による方法に基づき提供されるオリゴヌクレオチドを合成するために必要とされる構成要素が市販及び／または合成での入手可能性によってのみ限定されることが、化学及び合成分野の当業者により認識されるであろう。一部の実施形態では、ヘミマーの構造は、有益な利益をもたらす。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５’末端配列に修飾糖部分を含む５’－ヘミマーである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５’末端配列に修飾２’－糖部分を含む５’－ヘミマーである。

【０３７０】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾ヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるヌクレオシドを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾ヌクレオシドを含む。一部の実施形態では、提供される

オリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるＬＮＡを含む。

【０３７１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換される核酸塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換される天然型核酸塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換される修飾核酸塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の５－メチルシチジン；５－ヒドロキシメチルシチジン、５－ホルミルシトシン、または５－カルボキシルシトシンを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の５－メチルシチジンを含む。

【０３７２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（たとえば、式Ｏ－Ｉ、A^{c}－[－L^{M}－(R^{D})$_{a}$]$_{b}$、[(A^{c})$_{a}$－L^{M}]$_{b}$－R^{D}、(A^{c})$_{a}$－L^{M}－(A^{c})$_{b}$、もしくは(A^{c})$_{a}$－L^{M}－(R^{D})$_{b}$、または５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{m_z}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{n_z}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{p_z}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{r_z}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{s_z}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{t_z}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{v_z}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{w_z}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{y_z}$－（ＣＡＰ）$_{z_z}$－３’のうちの１つ）の核酸塩基はそれぞれ、独立して、任意で置換または保護された、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシル核酸塩基である。

【０３７３】

一部の実施形態では、塩基（ＢＡ）はそれぞれ、独立して、任意で置換または保護されたアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシル核酸塩基である。当業者であれば理解することであるが、当該技術分野において広く知られるもの（たとえば、オリゴヌクレオチド調製物において使用されるもの（たとえば、ＷＯ／２０１０／０６４１４６、ＷＯ／２０１１／００５７６１、ＷＯ／２０１３／０１２７５８、ＷＯ／２０１４／０１０２５０、ＵＳ２０１３／０１７８６１２、ＷＯ／２０１４／０１２０８１、ＷＯ／２０１５／１０７４２５、ＷＯ２０１７／０１５５５５、及びＷＯ２０１７／０６２８６２に記載の保護された核酸塩基が挙げられ、これらの文献のそれぞれの保護された核酸塩基は、参照によって本明細書に組み込まれる））を含めて、さまざまな保護された核酸塩基を、本開示に従って利用することができる。

【０３７４】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換される糖を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然型のＤＮＡ及びＲＮＡ中に存在する１個以上の任意で置換される糖を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるリボースまたはデオキシリボースを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるリボースまたはデオキシリボースを含有し、ここで、当該リボース部分またはデオキシリボース部分のヒドロキシル基の１個以上は任意で、及び独立して、ハロゲン、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＯＲ’または－ＳＲ’と置き換えられ、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、ここで、当該デオキシリボースの２’位は任意で、及び独立して、ハロゲン、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＯＲ’または－ＳＲ’と置き換えられ、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、ここで、当該デオキシリボースの２’位は任意で、及び独立して、ハロゲンで置換される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、こ

こで、当該デオキシリボースの２’位は任意で、及び独立して、１個以上のＦ．ハロゲンで置換される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、ここで、当該デオキシリボースの２’位は任意で、及び独立して、－ＯＲ’と置換され、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、ここで、当該デオキシリボースの２’位は任意で、及び独立して、－ＯＲ’と置換され、式中、各Ｒ’は独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$の脂肪族である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、ここで、当該デオキシリボースの２’位は任意で、及び独立して、－ＯＲ’と置換され、式中、各Ｒ’は独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$のアルキルである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、ここで、当該デオキシリボースの２’位は任意で、及び独立して、－ＯＭｅで置換される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の任意で置換されるデオキシリボースを含有し、ここで、当該デオキシリボースの２’位は任意で、及び独立して、－Ｏ－メトキシエチルで置換される。

【０３７５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、一本鎖オリゴヌクレオチドである。

【０３７６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ハイブリダイズされたオリゴヌクレオチド鎖である。ある特定の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、部分的にハイブリダイズされたオリゴヌクレオチド鎖である。ある特定の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、完全にハイブリダイズされたオリゴヌクレオチド鎖である。ある特定の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、二本鎖オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、三本鎖オリゴヌクレオチド（例えば、三重鎖）である。

【０３７７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キメラ性である。たとえば一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＤＮＡ－ＲＮＡのキメラ、ＤＮＡ－ＬＮＡのキメラなどである。

【０３７８】

一部の実施形態では、ＷＯ２０１２／０３０６８３に記載されるオリゴヌクレオチドを含む構造のいずれか１個が本開示方法に従い修飾され、そのキラル制御された組成物が生成され得る。たとえば、一部の実施形態では、キラル制御された組成物は、ＷＯ２０１２／０３０６８３または本開示に記載の１つ以上のＰ－修飾を任意で組み込むことによって、キラル結合リン原子のうちの任意の１つ以上の立体化学が制御される。たとえば、一部の実施形態では、ＷＯ２０１２／０３０６８３に記載のオリゴヌクレオチドの特定のヌクレオチド単位が、事前に選択されることで、そのヌクレオチド単位の結合リンのキラル制御を伴って得られ、及び／またはそのヌクレオチド単位の結合リンのキラル制御を伴ってＰ－修飾される。

【０３７９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、核酸アナログを含み、こうした核酸アナログは、たとえば、ＧＮＡ、ＬＮＡ、ＰＮＡ、ＴＮＡ、Ｆ－ＨＮＡ（Ｆ－ＴＨＰまたは３’－フルオロテトラヒドロピラン）、ＭＮＡ（マンニトール核酸、たとえば、Ｌｅｕｍａｎｎ　２００２　Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１０：８４１－８５４）、ＡＮＡ（アニトール（ａｎｉｔｏｌ）核酸）、及びモルホリノである。

【０３８０】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、タンパク質の活性、またはタンパク質発現の阻害もしくは促進を直接または間接的に増加させ、または減少させる能力

を有するとして特徴付けられる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、細胞増殖、ウイルス複製、及び／または任意のその他の細胞シグナル伝達過程の制御に有用であるという点で特徴付けられる。

【０３８１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～５００ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５～５００ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０～５０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１５～５０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、ヌクレオチド単位はそれぞれ、ヘテロアリール核酸塩基単位（たとえば、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルであり、これらはそれぞれ、任意かつ独立して置換または保護される）、５～１０員のヘテロシクリル環を含む糖単位、及び式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合を独立して含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２００ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約１８０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約１６０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約１４０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約１２０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約１００ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約９０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約８０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約７０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約６０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約５０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約４０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約３０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２９ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２８ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２７ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２６ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２５ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２４ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２３ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２２ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２１ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約２～約２０ヌクレオチド単位の長さである。

【０３８２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２００ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約１８０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約１６０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約１４０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約１２０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約１００ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約９０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド

は、約４～約８０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約７０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約６０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約５０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約４０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約３０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２９ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２８ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２７ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２６ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２５ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２４ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２３ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２２ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２１ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約４～約２０ヌクレオチド単位の長さである。

【０３８３】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５～約１０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０～約３０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約１５～約２５ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、または２５ヌクレオチド単位の長さである。

【０３８４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２ヌクレオチド単位、少なくとも３ヌクレオチド単位、少なくとも４ヌクレオチド単位、少なくとも５ヌクレオチド単位、少なくとも６ヌクレオチド単位、少なくとも７ヌクレオチド単位、少なくとも８ヌクレオチド単位、少なくとも９ヌクレオチド単位、少なくとも１０ヌクレオチド単位、少なくとも１１ヌクレオチド単位、少なくとも１２ヌクレオチド単位、少なくとも１３ヌクレオチド単位、少なくとも１４ヌクレオチド単位、少なくとも１５ヌクレオチド単位、少なくとも１６ヌクレオチド単位、少なくとも１７ヌクレオチド単位、少なくとも１８ヌクレオチド単位、少なくとも１９ヌクレオチド単位、少なくとも２０ヌクレオチド単位、少なくとも２１ヌクレオチド単位、少なくとも２２ヌクレオチド単位、少なくとも２３ヌクレオチド単位、少なくとも２４ヌクレオチド単位、または少なくとも２５ヌクレオチド単位、の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも５ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１１ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１２ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１３ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１４ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１６ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１７ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１８ヌクレオチド単位の長さである。一

部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１９ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２０ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２１ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２２ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２３ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２４ヌクレオチド単位の長さである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２５ヌクレオチド単位の長さである。一部のその他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３０ヌクレオチド単位の長さである。一部のその他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１８ヌクレオチド単位の長さの相補的二重鎖である。一部のその他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２１ヌクレオチド単位の長さの相補的二重鎖である。

【０３８５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの５’末端及び／または３’末端が修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの５’末端及び／または３’末端は、末端キャップ部分を用いて修飾される。末端キャップ部分を含む、かかる修飾の例は、本明細書、及びたとえば米国特許出願公開ＵＳ２００９／００２３６７５Ａ１に記載されるものなど、当分野において詳述される。

【０３８６】

一部の実施形態では、１）共通の塩基配列と長さ、２）骨格結合の共通パターン、及び３）骨格キラル中心の共通パターンにより特徴付けられるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、同じ化学構造を有する。たとえばそれらは同じ塩基配列、同じヌクレオチド修飾パターン、同じ骨格結合パターン（すなわち、たとえばリン酸、ホスホロチオエートなどのヌクレオチド間結合型のパターン）、同じ骨格キラル中心のパターン（すなわち、結合リン立体化学のパターン（Ｒｐ／Ｓｐ））、及び同じ骨格リン修飾のパターン（たとえば、式Ｉの「－ＸＬＲ^{1}」基のパターン）を有する。

【０３８７】

一本鎖ＲＮＡｉ剤及びアンチセンスオリゴヌクレオチド

【０３８８】

一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルを低減するオリゴヌクレオチドを提供する。当業者であれば、本開示を読めば、提供されるオリゴヌクレオチドが、一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤として働き得ることを理解するであろう。あるいは、またはさらに、一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅＨ依存性機序、及び／またはＲＮＡ干渉が関与しない別の生化学的機序、を介して働き得る。

【０３８９】

とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチドに特に望ましく、及び／または有効であり得る、ある特定の構造的属性を定義する。とりわけ、本開示は、ＲＮＡｉ剤として働くオリゴヌクレオチドに特に望ましく、及び／または有効であり得る、ある特定の構造的属性を定義する。一部の実施形態では、本開示は、ＲＮａｓｅＨ依存性機序及び／または他の生化学的機序を介して働くオリゴヌクレオチドに特に望ましく、及び／または有効であり得る、ある特定の構造的属性を定義する。一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ｓｓＲＮＡｉ剤（ｓｓＲＮＡｉまたはｓｓＲＮＡｉ剤）に特に望ましく、及び／または有効であり得る、ある特定の構造的属性を定義し、一部のそのような実施形態では、本明細書にさらに後述されるように、そのような構造的属性は、二本鎖ＲＮＡｉ剤（ｄｓＲＮＡｉまたはｄｓＲＮＡｉ剤）の対応鎖に特に望ましく、及び／または有効な構造的属性とは異なり得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、一本鎖ＲＮＡｉ剤（たとえば、ＲＩＳＣに組み込まれ得、及び／またはＲＩＳＣ介在性の標的化を誘導もしくは増進し得るもの）である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アンチセ

ンスオリゴヌクレオチド（たとえば、ＲＮａｓｅＨに組み込まれ、及び／または標的のＲＮａｓｅ－Ｈ介在性切断を誘導もしくは増進し、及び／または異なる生化学的機序を介して機能し得るもの）である。

【０３９０】

一部の実施形態（いくつかの一本鎖オリゴヌクレオチド実施形態を含む）では、ＲＮＡｉ剤として働くオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅＨ依存性機序を介して働くオリゴヌクレオチドとは異なる構造的属性及び／または機能特性を１つ以上有し得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへの結合後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン（たとえば、スキップ）、によって標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導することができる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣに依存することなく、機能を発揮するか、またはかなりの割合（たとえば、１０～１００％、１０％以上、２０％以上、３０％以上、４０％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上、または９０％超）の機能を発揮することができる。

【０３９１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅＨによって媒介され、ＲＩＳＣ（ＲＮＡ干渉サイレンシング複合体）によっては媒介されない標的ＲＮＡの切断を誘導するアンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）である。

【０３９２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＩＳＣ（ＲＮＡ干渉サイレンシング複合体）によって媒介され、ＲＮａｓｅＨ酵素によっては媒介されない標的ｍＲＮＡの切断を誘導する一本鎖ＲＮＡｉ（ｓｓＲＮＡｉ）剤である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅＨに依存することなく、機能を発揮するか、またはかなりの割合（たとえば、１０～１００％、１０％以上、２０％以上、３０％以上、４０％以上、５０％以上、６０％以上、７０％以上、８０％以上、９０％以上、または９０％超）の機能を発揮することができる。

【０３９３】

二本鎖ＲＮＡｉ剤もまた、ＲＩＳＣを使用し、ＲＮａｓｅＨ酵素を使用せずに、標的ｍＲＮＡの切断を誘導することができる。一部の実施形態では、ｓｓＲＮＡｉ剤が単一オリゴヌクレオチド鎖のみを含み、一般に、有意な長さの二本鎖領域を含まないのに対し、ｄｓＲＮＡｉ剤は有意な長さ（たとえば、少なくとも約１５ｂｐ、または「正統な」ｓｉＲＮＡでは約１９ｂｐ）の二本鎖領域を含むという点において、一本鎖ＲＮＡｉ剤は二本鎖ＲＮＡｉ剤と異なる。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡｉは、二本鎖領域（たとえば、「正統な」ｓｉＲＮＡにおけるもの）を形成する２つの別々の相補的な鎖（共有結合では連結されないもの）を含むか、または二本鎖領域（たとえば、ｓｈＲＮＡもしくは短鎖ヘアピンＲＮＡにおけるもの）を一緒に形成する２つの相補的配列を含む長い一本鎖を含む。ｄｓＲＮＡｉの実施形態の一部では、パッセンジャー鎖は、一本鎖ニックを有し、２つの鎖を形成する。一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤が有効であるために必要な配列及び／または構造的要素（化学修飾、立体化学など）が、二本鎖ＲＮＡｉ剤が有効であるために必要なものとは異なり得ることを示す。

【０３９４】

とりわけ、本開示は、二本鎖ＲＮＡｉ剤に適し得るある特定の設計（たとえば、配列及び／または構造的要素）が一本鎖ＲＮＡｉ剤（本明細書に記載の提供される形式の一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む）には適し得ず、逆もまた同様であるという認識を含む。一部の実施形態では、本開示は、有効なｓｓＲＮＡｉの設計を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ある特定の塩基配列を、本開示に従って構造的要素（修飾、立体化学、追加の化学的部分、または部分など）と組み合わせると、予想外に高い活性を有するオリゴヌクレオチドが生じ得ることを示し、たとえば、こうしたオリゴヌクレオチドは、ｓｓＲＮＡｉ剤として投与されると、同じ配列を含むが、二本鎖であるオリゴヌクレオチドがｄｓＲＮＡｉ

剤として投与されたときと比較すると特に、予想外に高い活性を有する。一部の実施形態では、本開示は、ある特定の塩基配列を、本開示に従って構造的要素（修飾、立体化学、追加の化学的部分、または部分など）と組み合わせると、予想外に高い活性（たとえば、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルを低減する能力）を有するオリゴヌクレオチドが生じ得ることを示す。

【０３９５】

一本鎖ＲＮＡｉ（ｓｓＲＮＡｉ）剤、二本鎖ＲＮＡｉ（ｄｓＲＮＡｉ）剤、及びＲＮａｓｅＨ依存性アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）の間の構造的及び機能的な差異

【０３９６】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ（ｓｓＲＮＡｉ）剤、二本鎖ＲＮＡｉ（ｄｓＲＮＡｉ）剤、及びＲＮａｓｅＨ依存性アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）はすべて、剤もしくはオリゴヌクレオチド（またはその一部）が、相補的な（または実質的に相補的な）標的ＲＮＡ（たとえば、ｍＲＮＡまたはｍＲＮＡ前駆体（ｐｒｅ－ｍＲＮＡ））に結合した後、標的ＲＮＡを切断し、及び／または標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルを低減するものである。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、二本鎖であろうと一本鎖であろうと、ＲＩＳＣまたはＲＮＡ干渉サイレンシング複合体（Ａｇｏ－２（アルゴノート－２）酵素を含む）を利用するものである。一部の実施形態では、ＲＮａｓｅＨ依存性アンチセンスオリゴヌクレオチドは、一本鎖であり、異なる酵素であるＲＮａｓｅＨを利用するものである。報告によれば、ＲＮＡｓｅＨは、ＲＮＡ：ＤＮＡ二重鎖のＲＮＡ鎖を切断する細胞エンドヌクレアーゼである。米国特許第７，９１９，４７２号を参照のこと。Ｓａｅｔｒｏｍ（２００４ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ ２０：３０５５－３０６３）、Ｋｒｅｔｓｃｈｍｅｒ－Ｋａｚｅｍｉ Ｆａｒ ｅｔ ａｌ．（２００３ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ ３１：４４１７－４４２４）、Ｂｅｒｔｒａｎｄ ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍ．２９６：１０００－１００４）、Ｖｉｃｋｅｒｓ ｅｔ ａｌ．（２００３ Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７８：７１０８）も併せて参照のこと。一部の実施形態では、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導することができるオリゴヌクレオチドとしては、限定されないが、２’－修飾を含まない連続する２’－デオキシヌクレオチド単位の領域からなるもの、または当該領域を含むものが挙げられる。一部の実施形態では、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導することができるオリゴヌクレオチドは、ギャップによって広がったオリゴヌクレオチド、またはギャップマーである。一部の実施形態では、ギャップマーは、内部領域を含んでおり、この内部領域は、ＲＮａｓｅＨによる切断を支援する複数のヌクレオチドを含み、当該内部領域のヌクレオシドとは化学的に異なる複数のヌクレオチドを有する外部領域の間に位置する。一部の実施形態では、ギャップマーは、１つまたは２つのウィングと隣り合うか、またはそれに隣接する、２’－修飾を含まない２’－デオキシヌクレオチドの区間を含む。一部の実施形態では、ギャップは、ＲＮａｓｅＨによる対応ＲＮＡ標的の切断を誘導する。一部の実施形態では、ウィングは、ＲＮａｓｅＨによる切断を誘導しないか、ＲＮａｓｅＨによる切断の基質としては働かない。ウィングは、長さが異なるものであり得（限定されないが、１～８ｎｔのものが挙げられる）、さまざまな修飾またはアナログ（限定されないが、２’－修飾（限定されないが、２’－ＯＭｅ及び２’－ＭＯＥが挙げられる）が挙げられる）を含み得る。非限定的な例として、米国特許第９，５５０，９８８号、同第７，９１９，４７２号、同第５，０１３，８３０号、同第５，１４９，７９７号、同第５，２２０，００７号、同第５，２５６，７７５号、同第５，３６６，８７８号、同第５，４０３，７１１号、同第５，４９１，１３３号、同第５，５６５，３５０号、同第５，６２３，０６５号、同第５，６５２，３５５号、同第５，６５２，３５６号、及び同第５，７００，９２２号を参照のこと。一部の実施形態では、そのような修飾またはアナログの１つ以上の存在は、ＲＮａｓｅＨによる標的の切断の改変（たとえば、増加、減少、または変化）と相関し得る。

【０３９７】

一部の実施形態では、二本鎖ＲＮＡｉ剤は、そのアンチセンス鎖でさえ、ＲＮａｓｅＨ

依存性アンチセンスオリゴヌクレオチドと構造的に異なる。一部の実施形態では、ＲＮａｓｅＨ依存性アンチセンスオリゴヌクレオチドとｓｉＲＮＡオリゴヌクレオチドとは、５’末端構造に関しても全体的な二重鎖安定性に関しても、正反対の特徴を有するように思われる。

【０３９８】

報告によれば、二本鎖ＲＮＡｉ剤は、Ｄｉｃｅｒ酵素によって細胞において天然に生じ得るものであり、Ｄｉｃｅｒ酵素は、より長いＲＮＡ分子（侵入ウイルスに由来する二本鎖ＲＮＡなど）を切断してｄｓＲＮＡに変換する。ｄｓＲＮＡ剤の正統な構造は、２つのＲＮＡ鎖を含み、それぞれのＲＮＡ鎖が約１９～２３ｎｔの長さを有し、これら２つのＲＮＡ鎖がアニーリングすることで、約１９～２１ｂｐの二本鎖領域及び２つの３’ジヌクレオチドオーバーハングが形成される。二本鎖ＲＮＡｉ剤については、報告によれば、二重鎖からセンス鎖がほどかれた後にアンチセンス鎖がＲＩＳＣに組み込まれる。二本鎖ＲＮＡｉ剤がアンチセンス鎖とセンス鎖とに天然に分離されることは別として、一本鎖ＲＮＡｉ剤がヒト細胞において天然に生じるということは報告されていない。

【０３９９】

とりわけ、本開示は、たとえば、有効なｄｓＲＮＡｉ剤のアンチセンス鎖の有効性が当該ｄｓＲＮＡｉ剤と比較して非常に低くあり得ることに加えて、ｓｓＲＮＡｉ剤をｄｓＲＮＡｉ剤として構築（たとえば、センス鎖とのアニーリングによって構築）すると、当該ｓｓＲＮＡｉ剤と比較して有効性が非常に低くなり得るという点において、多くの場合、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、単純に、二本鎖ＲＮＡｉ剤の単離されたアンチセンス鎖というわけではないという教示を提供する。一部の実施形態では、二本鎖ＲＮＡｉ剤と一本鎖ＲＮＡｉ剤とは、多くの顕著な点で異なる。二本鎖ＲＮＡｉ剤の構造的なパラメータは、一本鎖ＲＮＡｉ剤に必ずしも反映されない。

【０４００】

一部の実施形態では、本開示は、二本鎖ＲＮＡｉ剤に適した標的配列が一本鎖ＲＮＡｉ剤には適し得ず、逆もまた同様であることを教示する。たとえば、少なくともいくつかの場合では、二本鎖ＲＮＡｉ剤の一本鎖バージョンは、非効果的なものであり得る。非限定的な例として、ｄｓＲＮＡｉに由来する配列で構築されたｓｓＲＮＡｉ剤が表４６Ａにいくつか示される。ｄｓＲＮＡｉに基づくこうしたｓｓＲＮＡｉは、一般に、対応するｄｓＲＮＡｉと比較して有効性が低いものであった。

【０４０１】

一部の実施形態では、二本鎖ＲＮＡｉ剤と一本鎖ＲＮＡｉ剤とは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の組み込みに対する感受性も異なる。たとえば、Ｍａｔｒａｎｇａ　ｅｔ　ａｌ．（２００５　Ｃｅｌｌ　１２３：６０７－６２０）では、単一のＳｐヌクレオチド間結合（たとえば、単一のＳｐ　ＰＳ）を二本鎖ＲＮＡｉ剤のセンス鎖に導入すると、ＲＩＳＣの構築及びＲＮＡ干渉活性が大幅に減少することが報告された。対照的に、一部の実施形態では、本明細書に示されるデータは、驚くべきことに、Ｓｐヌクレオチド間結合（たとえば、Ｓｐ　ＰＳ）の組み込みが、一本鎖ＲＮＡｉ剤に対して以下の２つの機能を発揮し得ることを示す：（ａ）この組み込みは、ヌクレアーゼに対する安定性を向上させ、（ｂ）この組み込みは、ＲＮＡ干渉活性を妨害しない。例としてのオリゴヌクレオチドの多くが、キラル制御されたヌクレオチド間結合（たとえば、本明細書ではＳｐヌクレオチド間結合またはＳｐ　ＰＳ（ホスホロチオエート）が示される）を１つ以上含む有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤として働くことができる。

【０４０２】

あるいは、またはさらに、一部の実施形態では、二本鎖ＲＮＡｉ剤と一本鎖ＲＮＡｉ剤とは、その最大ＧＣ含量が異なる。一部の実施形態では、二本鎖ＲＮＡｉ剤は、たとえば、ＧＣ含量が高すぎると二重鎖がほどかれにくくなるため、そのＧＣ含量において受ける制限がより大きい。このことは、たとえば、Ｋｈｖｏｒｏｖａ　ｅｔ　ａｌ．に付与された米国特許第７，５０７，８１１号において報告されており、この特許では、二本鎖ＲＮＡｉ剤が有し得るＧＣ含量は最大５２％であることが報告されている。対照的に、一部の

実施形態では、本明細書に示されるデータは、有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤が有し得るＧＣ含量は最大７０％であることを示す。とりわけ、標的配列によっては、そのＧＣ含量が７０％に達していても、ｓｓＲＮＡｉとしての使用のために探索することが可能であり得るが、こうした標的配列はｄｓＲＮＡｉには適さない。

【０４０３】

あるいは、またはさらに、二本鎖ＲＮＡｉ剤と一本鎖ＲＮＡｉ剤とは、ＧＣ区間の最大長が異なり得る。たとえば、Ｎａｉｔｏ　ｅｔ　ａｌ．２００４　Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．３２：Ｗ１２４－Ｗ１２９では、二本鎖ＲＮＡｉ剤が高度に有効であれば、長さが９ｂｐを超えるＧＣ区間を含まないことを示す法則が報告された。一部の実施形態では、本開示は、最大１１の長さのＧＣ区間を含む有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の例を示す。

【０４０４】

あるいは、またはさらに、二本鎖ＲＮＡｉ剤と一本鎖ＲＮＡｉ剤とは、免疫原性が異なり得る。一部の実施形態では、報告によれば、一本鎖ＲＮＡｉ剤によっては、二本鎖ＲＮＡｉ剤と比較して免疫原性が高い。Ｓｉｏｕｄ　Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．（２００５）３４８，１０７９－１０９０。一部の実施形態では、報告によれば、いくつかの二本鎖ＲＮＡｉ剤は免疫応答を誘導しなかった一方で、対応する一本鎖ＲＮＡｉ剤は免疫応答を誘導した。一部の実施形態では、本開示は、免疫原性が低いオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチドをｓｓＲＮＡｉ試薬として利用することができる。

【０４０５】

とりわけ、本開示は、二本鎖ＲＮＡｉ剤から、塩基配列を含めて、一本鎖ＲＮＡｉ剤を得るという、一本鎖ＲＮＡｉ剤のある特定の従来設計は、多くの場合、有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤を得ることに失敗するという認識を含む。一部の実施形態では、本開示は、驚くべきことに、有効なＲＮａｓｅＨ依存性ＡＳＯの塩基配列に由来するｓｓＲＮＡｉ剤から、有効なｓｓＲＮＡｉ剤を得ることができることを示す（表４６Ａを参照のこと）。

【０４０６】

一部の実施形態では、本開示は、有効なＲＮａｓｅ－Ｈ依存性ＡＳＯとして利用できるオリゴヌクレオチドを提供し、当該オリゴヌクレオチドは、２’－修飾を有さない２’－デオキシヌクレオチドの領域を含み、ＲＮＡ配列またはその一部に相補的または実質的に相補的である。一部の実施形態では、領域は、たとえば、ウィングが片側または両側に隣接する約１０ｎｔのコア配列であり得、こうしたウィングは、コアとは化学が異なり、非限定的な例として、２’－修飾またはヌクレオチド間結合修飾を含み得る。

【０４０７】

オリゴヌクレオチド

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害が挙げられる）を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへの結合後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導することができる。

【０４０８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の構造的要素

もしくは形式またはその一部を有する。
【０４０９】
一部の実施形態では、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の構造的要素もしくは形式またはその一部を有する。
【０４１０】
一部の実施形態では、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチドの形式を有し、こうしたオリゴヌクレオチドは、たとえば、表１Ａまたは図もしくは表に示されるもの、あるいはその他の箇所で本明細書に開示されるものである。
【０４１１】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、図１に示される形式のいずれかを有する。
【０４１２】
本開示は、さまざまな形式のさまざまなオリゴヌクレオチドが、複数の異なる種において、複数の異なる遺伝子の中で、複数の異なる配列のいずれかを標的として、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有することを示すデータを提示する。未掲載ではあるが、開示の形式のｓｓＲＮＡｉ剤の有効性を裏付ける追加のデータが得られた。
【０４１３】
一部の実施形態では、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の構造的要素もしくは形式またはその一部を有する。
【０４１４】
一部の実施形態では、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチドの形式を有し、こうしたオリゴヌクレオチドは、たとえば、表１Ａまたは図もしくは表に示されるもの、あるいはその他の箇所で本明細書に開示されるものである。
【０４１５】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、図１に示される形式のいずれかを有する。
【０４１６】
本開示は、さまざまな形式のさまざまなオリゴヌクレオチドが、複数の異なる種において、複数の異なる遺伝子の中で、複数の異なる配列のいずれかに対してＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有することを示すデータを提示する。未掲載ではあるが、開示の形式のｓｓＲＮＡｉ剤の有効性を裏付ける追加のデータが得られた。
【０４１７】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の構造的要素もしくは形式またはその一部を有する。
【０４１８】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチドの形式を有し、こうしたオリゴヌクレオチドは、たとえば、表１Ａまたは図もしくは表に示されるもの、あるいはその他の箇所で本明細書に開示されるものである。
【０４１９】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、図１に示される形式のいずれかを有する。
【０４２０】
本開示は、さまざまな形式のさまざまなＲＮＡｉ剤が、複数の異なる遺伝子のいずれか

において、複数の異なる配列のいずれかに対してＲＮＡ干渉を誘導する能力を有することを示すデータを提示する。未掲載ではあるが、開示の形式のｓｓＲＮＡｉ剤の有効性を裏付ける追加のデータが得られた。

【０４２１】

一部の実施形態では、ＲＮＡｉの標的は、転写産物である。一部の実施形態では、転写産物は、ｍＲＮＡ前駆体である。一部の実施形態では、転写産物は、成熟ＲＮＡである。一部の実施形態では、転写産物は、ｍＲＮＡである。一部の実施形態では、転写産物は、変異を含む。一部の実施形態では、変異は、フレームシフトである。一部の実施形態では、転写産物は、未成熟な終結コドンを含む。一部の実施形態では、ＲＮＡｉの標的は、ｍＲＮＡではないＲＮＡである。一部の実施形態では、ＲＮＡｉの標的は、非コードＲＮＡである。一部の実施形態では、ＲＮＡｉの標的は、長鎖非コードＲＮＡである。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチド、たとえば第１の複数のオリゴヌクレオチドは、塩基修飾、糖修飾、及び／またはヌクレオチド間結合修飾を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基修飾と糖修飾を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基修飾とヌクレオチド間結合修飾を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、糖修飾とヌクレオチド間結合修飾を含む。一部の実施形態では、提供される組成物は、塩基修飾、糖修飾、及びヌクレオチド間結合修飾を含む。たとえば塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾などの化学修飾の例は、当分野に広く公知であり、本開示に記載される修飾が挙げられるが、これに限定されない。一部の実施形態では、修飾塩基は、置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、ＧまたはＵである。一部の実施形態では、糖修飾は、２’－修飾である。一部の実施形態では、２’－修飾は、２－Ｆ修飾である。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態において、２’－修飾は、２’－ＯＲ^{1}であり、式中、Ｒ^{1}は任意で置換アルキルである。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、修飾糖部分は、架橋された二環または多環の環である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、５～２０個の環原子を有する架橋された二環または多環の環であり、式中、１個以上の還原子が任意で、及び独立してヘテロ原子である。環構造の例は当分野に広く公知であり、たとえばＢＮＡ、ＬＮＡなどに見出されるものがある。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合と１つ以上の天然リン酸結合の両方を含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合と天然リン酸結合の両方を含むオリゴヌクレオチドと、その組成物は、たとえば活性などの改善された特性を提供する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、置換ホスホロチオエート結合である。

【０４２２】

特に本開示は、立体不規則的オリゴヌクレオチド調製物が、たとえばオリゴヌクレオチド鎖内の個々の骨格キラル中心の立体化学構造において、互いに異なる複数の別個の化学的実体を含むという認識を包含する。骨格キラル中心の立体化学の制御が伴わない場合、立体不規則的なオリゴヌクレオチド調製物は、未確定レベルのオリゴヌクレオチド立体異性体を含む、非制御の組成物を提供する。これらの立体異性体は同じ塩基配列を有し得るが、これらの立体異性体は、少なくともそれらの異なる骨格立体化学に起因する異なる化学実体であり、本明細書に示されるように、異なる特性、例えば、活性などを有し得る。特に本開示は、対象のオリゴヌクレオチドの特定の立体異性体であるか、またはそれを含む、新たな組成物を提供する。一部の実施形態では、特定の立体異性体は、たとえばその塩基配列、長さ、骨格結合パターン、及び骨格キラル中心パターンにより規定されてもよい。当分野に置いて理解されるように、一部の実施形態では、塩基配列は、オリゴヌクレオチド中のヌクレオシド残基の同一性及び／または修飾の状態（たとえば、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン、及びウラシルなどの標準的な天然ヌクレオチドと比較した、糖及び／または塩基の構成要素の状態）を指すことができ、及び／またはかかる残基の

ハイブリダイゼーション特性（すなわち、特定の相補的残基とハイブリダイズする能力）を指すことができる。一部の実施形態では、本開示は、化学的に同一である個々のオリゴヌクレオチド型の所定レベルのオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供するものであり、たとえばそれらは、同じ塩基配列、同じパターンのヌクレオシド修飾（存在する場合、糖部分及び塩基部分への修飾）、同じパターンの骨格キラル中心、及び同じパターンの骨格リン修飾を有する。本開示は特に、特定のオリゴヌクレオチドの個々の立体異性体が、互いに異なる安定性及び／または活性を示し得ることを示す。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド内に特定のキラル構造を含めること及び／または配置することによって達成される適切な改良は、特定の骨格結合、残基修飾などを使用することによって（たとえば、あるタイプの修飾リン酸塩［たとえば、ホスホロチオエート、置換ホスホロチオエートなど］、糖修飾［たとえば、２’－修飾など］、及び／または塩基修飾［たとえば、メチル化など］の使用することによって）、達成されるものに匹敵するか、またはより優れている場合がある。特に、本開示は、一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの１個以上のその他の特性（たとえば結合パターン、ヌクレオシド修飾パターンなど）の調節／最適化と任意で組み合わせて、骨格キラル中心のパターンを最適化することによって、オリゴヌクレオチドの特性（たとえば活性など）を調節することができることを認識している。本開示のさまざまな例によって例示されるように、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、たとえば一本鎖ＲＮＡ干渉活性の改善、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウン、送達の改善などの改善された特性を示し得る。

【０４２３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの特性は、立体化学（骨格キラル中心のパターン）及び化学修飾（塩基、糖及び／またはヌクレオチド間結合の修飾）あるいはそのパターンを最適化することによって調節することができる。

【０４２４】

一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、安定性の上昇を提供する。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、活性の驚くべき上昇を提供する。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、安定性及び活性の上昇を提供する。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、あるタンパク質への結合を驚くほど増加させる。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、驚くほど強化された送達を提供する。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｍ（Ｒｐ）ｎ、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、またはこれらである。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有し、またはこれらであり、式中、ｍ＞２である。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含有し、またはこれらであり、式中、ｎは１であり、ｔ＞１であり、及びｍ＞２である。一部の実施形態では、ｍ＞３である。一部の実施形態では、ｍ＞４である。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、１つ以上のアキラルな天然リン酸結合を含む。

【０４２５】

一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｓｐ）ｔ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｓｐ）ｔ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の２’－修飾を１つ以上含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ

、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の２’－Ｆ修飾を１つ以上含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ、もしくは（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の２’－ＯＲ修飾を１つ以上含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎを含むか、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎである。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｎｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｔ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｓｐ）ｔ（Ｓｐ）ｍであり、アキラルなリン酸ジエステルヌクレオチド間結合及び／または立体不規則的（キラル制御されない）キラルヌクレオチド間結合を、（Ｓｐ）ｔを有する区間と（Ｓｐ）ｍを有する区間との間に任意でｎ個有する。一部の実施形態では、アキラルなリン酸ジエステルヌクレオチド間結合がｎ個介在する。一部の実施形態では、立体不規則的キラルヌクレオチド間結合がｎ個介在する。一部の実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍを含むか、または（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍである。一部の実施形態では、ｔ及びｍはそれぞれ、独立して、１以上、２以上、３以上、４以上、５以上、６以上、７以上、８以上、９以上、１０以上、１１以上、１２以上、１３以上、１４以上、１５以上、１６以上、１７以上、１８以上、１９以上、または２０以上である。

【０４２６】

一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターン（たとえば、一本鎖ＲＮＡｉ剤における骨格キラル中心のパターン）は、ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{o}、ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{o}、ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}、ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{o}、ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{o}、ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}、ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{o}、ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{o}、ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{o}、ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{s}、ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}、ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{o}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}、ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}、ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}、ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}、ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}、ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}－ｉ^{s}、またはｉ^{r}－ｉ^{r}－ｉ^{r}というパターンを含み、式中、ｉ^{s}は、Ｓｐ配置のヌクレオチド間結合を示し、ｉ^{o}は、アキラルなヌクレオチド間結合を示し、ｉ^{r}は、Ｒｐ配置のヌクレオチド間結合を示す。

【０４２７】

一部の実施形態では、骨格キラル中心の共通パターン（たとえば、一本鎖ＲＮＡｉ剤における骨格キラル中心のパターン）は、ＯＳＯＳＯ、ＯＳＳＳＯ、ＯＳＳＳＯＳ、ＳＯＳＯ、ＳＯＳＯ、ＳＯＳＯＳ、ＳＯＳＯＳＯ、ＳＯＳＯＳＯＳＯ、ＳＯＳＳＳＯ、ＳＳＯＳＳＳＯＳＳ、ＳＳＳＯＳＯＳＳＳ、ＳＳＳＳＯＳＯＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、またはＲＲＲというパターンを含み、式中、Ｓは、Ｓｐ配置のホスホロチオエートを示し、Ｏは、ホスホジエステルを示し、Ｒは、Ｒｐ配置のホスホロチオエートを示す。

【０４２８】

一部の実施形態では、非キラル中心は、ホスホジエステル結合である。一部の実施形態では、Ｓｐ配置のキラル中心は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、非キラル中心は、ホスホジエステル結合である。一部の実施形態では、Ｓｐ配置のキラル中心は、ホスホロチオエート結合である。

【０４２９】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ホスホジエステルヌクレオチド間結合とホスホロチオエートヌクレオチド間結合とが交互に並ぶ少なくとも２つの対を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ホスホジエステルヌクレオチド間結合とホスホロチオエートヌクレオチド間結合とが交互に並ぶ少なくとも３つの対を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ホスホジエステルヌクレオチド間結合とホスホロチオエートヌクレオチド間結合とが交互に並ぶ少なくとも２つの対を含み、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を連続して５つ以上含むブロックをさらに含み、少なくとも１つのホスホロチオエート結合がキラル制御される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ホスホジエステルヌクレオチド間結合とホスホロチオエートヌクレオチド間結合とが交互に並ぶ少なくとも２つの対を含み、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を連続して３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、またはそれ以上含むブロックをさらに含み、少なくとも１つのホスホロチオエート結合がキラル制御される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ホスホジエステルヌクレオチド間結合とホスホロチオエートヌクレオチド間結合とが交互に並ぶ少なくとも５つの対を含み、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を連続して３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、またはそれ以上含むブロックをさらに含み、少なくとも１つのホスホロチオエート結合がキラル制御される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ホスホジエステルヌクレオチド間結合とホスホロチオエートヌクレオチド間結合とが交互に並ぶ少なくとも６つの対を含み、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を連続して３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、またはそれ以上含むブロックをさらに含み、少なくとも１つのホスホロチオエート結合がキラル制御される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ホスホジエステルヌクレオチド間結合とホスホロチオエートヌクレオチド間結合とが交互に並ぶ少なくとも２つの対を含み、ホスホジエステルヌクレオチド間結合を連続して５つ以上含むブロックをさらに含み、少なくとも１つのホスホロチオエート結合がキラル制御される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の天然リン酸結合、及び１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。提供されるオリゴヌクレオチドは、さまざまな数の天然リン酸結合を含み得る。

【０４３０】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然リン酸結合を含まない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つの天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２つ以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３つ以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４つ以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５つ以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６つ以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、７つ以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、８つ以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、９つ以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現

のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害が挙げられる）を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３０％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３５％以上が、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の４０％以上が、天然リン酸結合である。

【０４３１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３５％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の４０％以上が、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、転写産物に結合し、転写産物の一本鎖ＲＮＡ干渉を改善することができる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の適切な条件の下で、同等のオリゴヌクレオチドと比較して高い効率で一本鎖ＲＮＡ干渉を改善する。

【０４３２】

一部の実施形態では、もたらされる一本鎖ＲＮＡ干渉の改善は、１つ以上の適切な条件の下での同等のオリゴヌクレオチドのものと比較して、少なくとも１０％超、少なくとも２０％超、少なくとも３０％超、少なくとも４０％超、少なくとも５０％超、少なくとも６０％超、少なくとも７０％超、少なくとも８０％超、少なくとも９０％超、少なくとも１００％超、少なくとも１１０％超、少なくとも１２０％超、少なくとも１３０％超、少なくとも１４０％超、少なくとも１５０％超、少なくとも１６０％超、少なくとも１７０％超、少なくとも１８０％超、少なくとも１９０％超高いものであるか、または２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１１倍、１２倍、１３倍、１４倍、１５倍、１６倍、１７倍、１８倍、１９倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、もしくは５０倍超のものである。

【０４３３】

一部の実施形態では、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現またはレベルは、オリゴヌクレオチドの投与によって、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、または少なくとも約８０％低減される。一部の実施形態では、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現またはレベルは、オリゴヌクレオチドによって誘導されるＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウン及び／またはＲＮＡ干渉によって全体として少なくとも約１０％

、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、または少なくとも約８０％低減される。一部の実施形態では、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現またはレベルは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで、細胞（複数可）中濃度が５ｎｍ以下のオリゴヌクレオチドによって誘導されるＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウン及び／またはＲＮＡ干渉によって全体として少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、または少なくとも約８０％低減される。一部の実施形態では、細胞（複数可）は、哺乳類細胞（複数可）である。一部の実施形態では、細胞（複数可）は、ヒト細胞（複数可）である。一部の実施形態では、細胞（複数可）は、肝細胞（複数可）である。一部の実施形態では、細胞（複数可）は、Ｈｕｈ７細胞（複数可）またはＨｅｐ３Ｂ細胞（複数可）である。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、２５ｎＭ以下の濃度で、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで細胞（複数可）における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現またはレベルを少なくとも約２０％低減する能力を有する。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、２５ｎＭ以下の濃度で、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで細胞（複数可）における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現またはレベルを少なくとも約５０％低減する能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２５ｎＭ以下の濃度で、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで細胞（複数可）における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現またはレベルを少なくとも約２０％低減する能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２５ｎＭ以下の濃度で、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで細胞（複数可）における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現またはレベルを少なくとも約５０％低減する能力を有する。一部の実施形態では、ＩＣ５０は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで細胞（複数可）における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現またはレベルを５０％低減する阻害濃度である。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞（複数可）において約１０ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞（複数可）において約２ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞（複数可）において約１０ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞（複数可）において約２ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。

【０４３４】

一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドを提供し、こうしたオリゴヌクレオチドは、たとえば、（Ｓｐ）ｍＲｐまたはＲｐ（Ｓｐ）ｍを含む骨格キラル中心パターンのオリゴヌクレオチド型の一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、本開示は、Ｒｐ（Ｓｐ）ｍを含む骨格キラル中心パターンのオリゴヌクレオチド型の一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供する。一部の実施形態では、本開示は、（Ｓｐ）ｍＲｐを含む骨格キラル中心パターンのオリゴヌクレオチド型の一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供する。一部の実施形態では、ｍは、２である。一部の実施形態では、本開示は、Ｒｐ（Ｓｐ）$_2$を含む骨格キラル中心パターンのオリゴヌクレオチド型の一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供する。一部の実施形態では、本開示は、（Ｓｐ）$_2$Ｒｐ（Ｓｐ）$_2$を含む骨格キラル中心パターンのオリゴヌクレオチド型の一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供する。一部の実施形態では、本開示は、（Ｒｐ）$_2$Ｒｐ（Ｓｐ）$_2$を含む骨格キラル中心パターンのオリゴヌクレオチド型の一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＲｐＳｐＲｐ（Ｓｐ）$_2$を含む骨格キラル中心パターンのオリゴヌクレオチド型の一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ＳｐＲｐＲｐ（Ｓｐ）$_2$を含む骨格キラル中心パターンのオリゴヌクレオチド型の一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供する。一部の実施形態では、本開示は、（Ｓｐ）$_2$Ｒｐを含む骨格キラル中心パターンのオリゴヌクレオチド型の一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供する。

【０４３５】

本明細書において定義されるように、ｍは、１～５０である。一部の実施形態では、ｍは、１である。一部の実施形態では、ｍは、２～５０である。一部の実施形態において、

mは、２、３、４、５、６、７または８である。一部の実施形態において、mは、３、４、５、６、７または８である。一部の実施形態において、mは、４、５、６、７または８である。一部の実施形態において、mは、５、６、７または８である。一部の実施形態において、mは、６、７または８である。一部の実施形態において、mは、７または８である。一部の実施形態では、mは、２である。一部の実施形態では、mは、３である。一部の実施形態では、mは、４である。一部の実施形態では、mは、５である。一部の実施形態では、mは、６である。一部の実施形態では、mは、７である。一部の実施形態では、mは、８である。一部の実施形態では、mは、９である。一部の実施形態では、mは、１０である。一部の実施形態では、mは、１１である。一部の実施形態では、mは、１２である。一部の実施形態では、mは、１３である。一部の実施形態では、mは、１４である。一部の実施形態では、mは、１５である。一部の実施形態では、mは、１６である。一部の実施形態では、mは、１７である。一部の実施形態では、mは、１８である。一部の実施形態では、mは、１９である。一部の実施形態では、mは、２０である。一部の実施形態では、mは、２１である。一部の実施形態では、mは、２２である。一部の実施形態では、mは、２３である。一部の実施形態では、mは、２４である。一部の実施形態では、mは、２５である。一部の実施形態では、mは、２５よりも大きい。

【０４３６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意の立体化学パターンを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意の立体化学パターンを含み、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意の立体化学パターンを含み、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意の立体化学パターンを含み、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意の立体化学パターンを含み、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、立体化学パターンは、シード領域及び／またはポストシード領域に存在する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意の立体化学パターンを含み、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有し、立体化学パターンは、シード領域及び／またはポストシード領域に存在する。

【０４３７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意の修飾または修飾パターンを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意の修飾または修飾パターンを含み、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意の修飾パターンを含み、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意の修飾パターンを含み、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意の修飾パターンを含み、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、修飾パターンは、シード領域及び／またはポストシード領域に存在する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の任意の修飾パターンを含み、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導する能力を有し、修飾パターンは、シード領域及び／またはポストシード領域に存在する。一部の実施形態では、修飾または修飾パターンは、糖の２’位の修飾または修飾パターンである。一部の実施形態では、修飾または修飾パターンは、糖の修飾または修飾パターンであり、こうした糖の修飾または修飾パターンは、たとえば、糖の２’位におけるもの（限定されないが、２’－デオキシ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ、及び２’－ＯＲ１（Ｒ１は、任意で置換されるＣ１－６アルキルである）が挙げられる）である。

【０４３８】

一部の実施形態では、本開示は、２’－Ｆ修飾が、とりわけ、一本鎖ＲＮＡ干渉を改善し得ることを示す。一部の実施形態では、本開示は、Ｓｐヌクレオチド間結合が、とりわけ、５’末端及び３’末端に位置すると、オリゴヌクレオチドの安定性を改善し得ることを示す。一部の実施形態では、本開示は、とりわけ、天然リン酸結合及び／またはＲｐヌクレオチド間結合が、系からのオリゴヌクレオチドの除去を改善し得ることを示す。当業者であれば理解することであるが、本開示によるそのような特性を評価するために、当該技術分野において知られるさまざまなアッセイを利用することができる。

【０４３９】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の５％以上が修飾される。

【０４４０】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以上、または１００％が修飾される。一部の実施形態では、修飾糖部分は、２’－修飾を含む。一部の実施形態では、修飾糖部分は、２’－修飾を含む。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、２’－修飾は、ＬＮＡ糖修飾である。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－Ｆである。一部の実施形態では、糖修飾はそれぞれ、独立して２’－修飾である。一部の実施形態では、糖修飾はそれぞれ、独立して２’－ＯＲ^{1}または２’－Ｆである。一部の実施形態では、糖修飾はそれぞれ、独立して２’－ＯＲ^{1}または２’－Ｆであり、式中、Ｒ^{1}は、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、糖修飾はそれぞれ、独立して２’－ＯＲ^{1}または２’－Ｆであり、少なくとも１つは、２’－Ｆである。一部の実施形態では、糖修飾はそれぞれ、独立して２’－ＯＲ^{1}または２’－Ｆであり、式中、Ｒ^{1}は、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルであり、少なくとも１つは、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態では、糖修飾はそれぞれ、独立して２’－ＯＲ^{1}または２’－Ｆであり、少なくとも１つは、２’－Ｆであり、少なくとも１つは、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態では、糖修飾はそれぞれ、独立して２’－ＯＲ^{1}または２’－Ｆであり、式中、Ｒ^{1}は、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルであり、少なくとも１つは、２’－Ｆであり、少なくとも１つは、２’－ＯＲ^{1}である。

【０４４１】

一部の実施形態では、２’－修飾を含むヌクレオシドの後に、修飾ヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、２’－修飾を含むヌクレオシドの前に、修飾ヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。一部の実施形態では、２’－修飾を含むヌクレオシドの後に、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、２’－Ｆを含むヌクレオシドの後に、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、２’－修飾を含むヌクレオシドの前に、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、２’－Ｆを含むヌクレオシドの前に、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。一部の実施形態では、２’－修飾を含むヌクレオシドの後に、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、２’－Ｆを含むヌクレオシドの後に、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、２’－修飾を含むヌクレオシドの前に、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、２’－Ｆを含むヌクレオシドの前に、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合が位置する。

【０４４２】
一部の実施形態では、本開示は、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、
第１の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し、
第１の複数のオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾糖部分を含むか、または１つ以上の天然リン酸結合及び１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。
【０４４３】
一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、２１個、２２個、２３個、２４個、または３５個の修飾糖部分を含む。
【０４４４】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、７個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、８個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、９個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１１個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１２個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１３個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１４個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１６個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１７個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１８個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１９個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２１個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２２個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２３個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２４個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３５個以上の２’－Ｆを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドおいて、２’－修飾を含むヌクレオシドの後に、修飾ヌクレオチド間結合が続く。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドおいて、２’－修飾を含むヌクレオシドの前に、修飾ヌクレオチド間結合がある。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドおいて、２’－修飾を含むヌクレオシドの後に、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合が続く。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドおいて、２’－Ｆを含むヌクレオシドの後に、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合が続く。一部の実施形態では、提供され

るオリゴヌクレオチドおいて、２’－修飾を含むヌクレオシドの前に、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合がある。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドおいて、２’－Ｆを含むヌクレオシドの前に、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合がある。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドにおいて、２’－修飾を含むヌクレオシドの後に、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドにおいて、２’－Ｆを含むヌクレオシドの後に、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドにおいて、２’－修飾を含むヌクレオシドの前に、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドにおいて、２’－Ｆを含むヌクレオシドの前に、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合が位置する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害が挙げられる）を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、１つ以上の天然リン酸結合と、１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。

【０４４５】

提供されるオリゴヌクレオチドは、様々な数の天然リン酸結合を含有してもよい。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然リン酸結合を含まない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約５個以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドが含む非修飾糖部分の割合は約９５％以下である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドが含む非修飾糖部分の割合は約５０％以下である。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドの糖部分はそれぞれ、独立して修飾される。提供されるオリゴヌクレオチドは、さまざまな数の天然リン酸結合を含み得る。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然リン酸結合を含まない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、７個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、８個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、９個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約２５個以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修

飾糖部分を連続して約２０個以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約１５個以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約１０個以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約９つ以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約８つ以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約７つ以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約６つ以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約５つ以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約４つ以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約３つ以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約２つ以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約２５個以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約２０個以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約１５個以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約１０個以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾糖部分を連続して約５つ以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドが含む非修飾糖部分の割合は約９５％以下である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドが含む非修飾糖部分の割合は約９０％以下である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドが含む非修飾糖部分の割合は約８５％以下である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドが含む非修飾糖部分の割合は約８０％以下である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドが含む非修飾糖部分の割合は約７０％以下である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドが含む非修飾糖部分の割合は約６０％以下である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドが含む非修飾糖部分の割合は約５０％以下である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドが含む非修飾糖部分の割合は約４０％以下である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドが含む非修飾糖部分の割合は約３０％以下である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドが含む非修飾糖部分の割合は約２０％以下である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドが含む非修飾糖部分の割合は約１０％以下である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドが含む非修飾糖部分の割合は約５％以下である。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドの糖部分はそれぞれ、独立して修飾される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害が挙げられる）を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。

【０４４６】

一部の実施形態では、提供される組成物は、転写産物の一本鎖ＲＮＡ干渉を変化させ、その結果、望ましくない標的及び／または生物学的機能が抑制される。一部の実施形態では、そのような場合、提供される組成物は、ハイブリダイゼーション後に転写産物の切断も誘導することができる。

【０４４７】

一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、１つ以上の修飾糖部分及び／または１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。

【０４４８】
一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれが含む非修飾糖部分の割合は約９５％以下である。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれが含む非修飾糖部分の割合は約５０％以下である。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれが含む非修飾糖部分の割合は約５％以下である。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドの各糖部分は、独立して修飾される。

【０４４９】
一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、２個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、３個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、４個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、１０個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。

【０４５０】
一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、約１５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、約２０個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、約２５個以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。

【０４５１】
一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれが含む天然リン酸結合の割合は約３０％以下である。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれが含む天然リン酸結合の割合は約２０％以下である。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれが含む天然リン酸結合の割合は約１０％以下である。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれが含む天然リン酸結合の割合は約５％以下である。

【０４５２】
一部の実施形態では、参照条件と比較して、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、驚くほど有効である。一部の実施形態では、望ましい生物学的効果（たとえば、望ましいｍＲＮＡ、タンパク質などのレベルの上昇、望ましくないｍＲＮＡ、タンパク質などのレベルの低下により測定される）は、５倍超、１０倍超、１５倍超、２０倍超、２５倍超、３０倍超、４０倍超、５０倍超、または１００倍超まで強化され得る。一部の実施形態では、変化は、参照条件と比較した、望ましいｍＲＮＡレベルの上昇により測定される。一部の実施形態では、変化は、参照条件と比較した、望ましくないｍＲＮＡレベルの低下により測定される。一部の実施形態では、参照条件は、オリゴヌクレオチド処置が無い。一部の実施形態では、参照条件は、同じ塩基配列と化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの立体不規則的な組成物である。

【０４５３】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１種以上の同位体の含有レベルが高められる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは標識され、この標識は、たとえば、１種以上の元素（たとえば、水素、炭素、窒素など）の１種以上の同位体によって行われる。一部の実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチド、たとえば第１の複数のオリゴヌクレオチドは、塩基修飾、糖修飾、及び／またはヌクレオチド間結合修飾を含有し、オリゴヌクレオチドは、重水素の含有レベルが高められる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の位置が重水素で標識される（－^{1}Ｈが－^{2}Ｈで置き換えられる）。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドに複合体化された任意の部分（たとえば、標的化部分、脂質部分など）の１つ以上の^{1}Ｈが^{2}Ｈで置き換えられる。かかるオリゴヌクレオチドを、本明細書に記載される任意の組成物または方法に使用することができる。

【０４５４】
本発明は、薬学的に許容可能な同位体標識化合物のすべてを含み、こうした化合物においては、同じ原子番号を有するが、天然に通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって１個以上の原子が置き換えられる。
【０４５５】
本発明の化合物に含めるのに適した同位体の例としては、水素の同位体（^{2}Ｈ及び^{3}Ｈなど）、炭素の同位体（^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、及び^{14}Ｃなど）、塩素の同位体（^{36}Ｃｌなど）、フッ素の同位体（^{18}Ｆなど）、ヨウ素の同位体（^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、及び^{125}Ｉなど）、窒素の同位体（^{13}Ｎ及び^{15}Ｎなど）、酸素の同位体（^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、及び^{18}Ｏなど）、リンの同位体（^{32}Ｐなど）、ならびに硫黄の同位体（^{35}Ｓなど）が挙げられる。
【０４５６】
式（Ｉ）のある特定の同位体標識化合物（たとえば、放射性同位体が組み込まれたもの）は、薬物試験及び／または基質組織分布試験において有用である。放射性同位体である三重水素（すなわち、^{3}Ｈ）及び炭素－１４（すなわち、^{14}Ｃ）は、その組み込みが容易であり、その検出手段が整っていることを考慮すると、この目的に特に有用である。
【０４５７】
重同位体（重水素（すなわち^{2}Ｈ）など）での置き換えは、代謝安定性の向上（たとえば、ｉｎ　ｖｉｖｏ半減期の長期化）または必要投与量の低減に起因してある特定の治療利点が生じ得るため、状況によっては好ましくあり得る。
【０４５８】
陽電子放出同位体（^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{15}Ｏ、及び^{13}Ｎなど）での置き換えは、基質の受容体占有を調べるための陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）試験において有用であり得る。
【０４５９】
同位体標識化合物は、一般に、当業者に知られる従来手法によって調製するか、または以前に利用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して添付の実施例及び調製事例に記載のものと類似のプロセスによって調製することができる。
【０４６０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの構造的要素の制御することで、所望の生物学的効果に対して顕著な影響を与えることができ、こうした構造的要素は、化学修飾（たとえば、糖の修飾、塩基の修飾、及び／またはヌクレオチド間結合の修飾）またはそのパターン、立体化学（たとえば、骨格のキラルヌクレオチド間結合の立体化学）の改変またはそのパターン、同じ元素の同位体での原子の置き換え、及び／または追加の化学的部分（たとえば、脂質部分、標的化部分など）との複合体化などである。一部の実施形態では、所望の生物学的効果は、２倍超に増進する。
【０４６１】
一部の実施形態では、所望の生物学的効果は、３倍超、４倍超、５倍超、６倍超、７倍超、８倍超、９倍超、１０倍超、１１倍超、１２倍超、１３倍超、１４倍超、１５倍超、２０倍超、２５倍超、３０倍超、４０倍超、５０倍超、６０倍超、７０倍超、８０倍超、９０倍超、または１００倍超に増進する。
【０４６２】
一部の実施形態では、所望の生物学的効果は、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少の誘導である。一部の実施形態では、所望の生物学的効果は、一本鎖ＲＮＡ干渉の改善である。一部の実施形態では、所望の生物学的効果は、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンの改善である。一部の実施形態では、所望の生物学的効果は、一本鎖ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンの改善である。
【０４６３】
一部の実施形態では、本開示は、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該第１の複数のオリゴヌクレオチドは、

１）転写産物における標的配列に相補的な共通塩基配列を有し、
２）１つ以上の修飾糖部分及び修飾ヌクレオチド間結合を含む。
【０４６４】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、それが一本鎖ＲＮＡ干渉系において転写産物と接触すると、組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件の下で観察されるものと比較して転写産物のＲＮＡｉ介在性ノックダウンが改善するという点において特徴付けられる。
【０４６５】
一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチド型は、
１）塩基配列、
２）骨格結合のパターン、
３）骨格キラル中心のパターン、及び
４）骨格リン修飾のパターン
によって定義され、
当該組成物は、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して当該組成物が富化されるという点においてキラル制御され、
当該オリゴヌクレオチド組成物は、それが一本鎖ＲＮＡ干渉系において転写産物と接触すると、組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件の下で観察されるものと比較して転写産物のＲＮＡｉ介在性ノックダウンが改善するという点において特徴付けられる。
【０４６６】
一部の実施形態では、連続ヌクレオシド単位はそれぞれ、独立して、修飾ヌクレオチド間結合の後及び／または前に位置する。一部の実施形態では、連続ヌクレオシド単位はそれぞれ、独立して、ホスホロチオエート結合の後及び／または前に位置する。一部の実施形態では、連続ヌクレオシド単位はそれぞれ、独立して、キラル制御された修飾ヌクレオチド間結合の後及び／または前に位置する。一部の実施形態では、連続ヌクレオシド単位はそれぞれ、独立して、キラル制御されたホスホロチオエート結合の後及び／または前に位置する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、式Ｉ－ａの構造を有する。
【０４６７】
一部の実施形態では、本開示は、所定レベルの第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供し、
第１の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し、
第１の複数のオリゴヌクレオチドは、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、またはそれ以上含むシード領域と、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、またはそれ以上含むポストシード領域と、を含む。
【０４６８】
一部の実施形態では、シード領域は、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して２つ以上含む。一部の実施形態では、シード領域は、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、またはそれ以上含む。一部の実施形態では、シード領域は、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して３つ以上含む。一部の実施形態では、シード領域は、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して４つ以上含む。一部の実施形態では、ポストシード領域は、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して４つ以上含む。
【０４６９】
一部の実施形態では、本開示は、所定レベルの第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む

一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供し、
第１の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し、
第１の複数のオリゴヌクレオチドは、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、またはそれ以上含むシード領域と、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、またはそれ以上含むポストシード領域と、天然リン酸結合を１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、またはそれ以上含む、シード領域と３’領域との間に位置する中間領域と、を含む。

【０４７０】

一部の実施形態では、本開示は、所定レベルの第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供し、
第１の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し、
第１の複数のオリゴヌクレオチドは、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して５つ、６つ、７つ、８つ、またはそれ以上含むシード領域と、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、またはそれ以上含むポストシード領域と、天然リン酸結合を２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、またはそれ以上含む、シード領域と３’領域との間に位置する中間領域と、を含む。

【０４７１】

一部の実施形態では、本開示は、所定レベルの第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供し、
第１の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し、
第１の複数のオリゴヌクレオチドは、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して６つ、７つ、またはそれ以上含むシード領域と、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、またはそれ以上含むポストシード領域と、を含む。

【０４７２】

一部の実施形態では、本開示は、所定レベルの第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供し、
第１の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し、
第１の複数のオリゴヌクレオチドは、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して６つ、７つ、８つ、またはそれ以上含むシード領域と、Ｓｐ修飾ヌクレオチド間結合を連続して６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、またはそれ以上含むポストシード領域と、を含む。

【０４７３】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、式Ｉ－ａの構造を有する。

【０４７４】

本開示に記載されるように、一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、それが一本鎖ＲＮＡ干渉系において転写産物と接触すると、組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件の下で観察されるものと比較して転写産物のＲＮＡｉ介在性ノックダウンが改善するという点において特徴付けられる。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡ干渉は、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％増加するか、または２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１１倍、１２倍、１３倍、１４倍、１５倍、１６倍、１７倍、１８倍、１９倍、２０倍、２１倍、２２倍、２３倍、２４倍、２５倍、２６倍、２７倍、２８倍、２９倍、３０倍、４０倍、５０倍、６０倍、７０倍、８０倍、９０倍、１００倍、２００倍、３００倍、４００倍、５００倍、６００倍、７００倍、８００倍、９００倍、１０００倍、もしくは１０００倍超に増加する。一部の実施形態では、本開示に例示されるように、提供される組成物における複数のオリゴヌクレオチド（たとえば、第１の複数のオリゴヌクレオチド）のレベルは、前もって決定される。

【０４７５】

一部の実施形態では、本開示は、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、
１）共通の塩基配列及び長さ、
２）骨格結合の共通パターン、及び
３）骨格キラル中心の共通パターンであって
を有することによって定義され、当該組成物は、当該組成物中の所定レベルのオリゴヌクレオチドが、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有するという点で、単一オリゴヌクレオチドの実質的に純粋な調製物である。

【０４７６】

一部の実施形態では、共通の塩基配列及び長さは、共有塩基配列と呼称される場合がある。一部の実施形態では、共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドは、同じパターンのたとえば糖修飾、塩基修飾などのヌクレオシド修飾を有してもよい。一部の実施形態では、ヌクレオシド修飾のパターンは、位置と修飾の組み合わせにより表される場合がある。一部の実施形態では、骨格結合のパターンは、それぞれのヌクレオチド間結合の位置及び型（たとえば、リン酸、ホスホロチオエート、置換ホスホロチオエートなど）を含む。オリゴヌクレオチドの骨格キラル中心のパターンは、５’から３’にかけての結合リン立体化学（Ｒｐ／Ｓｐ）の組み合わせによって指定することができる。上に例示さえるように、非キラル結合の位置は、たとえば、骨格結合のパターンから把握され得る。

【０４７７】

当分野の通常の技能を有する当業者に理解されるように、オリゴヌクレオチドの立体不規則的調製物またはラセミ調製物は、多くの場合、いずれのキラル補助基、キラル修飾試薬及び／またはキラル触媒も使用しない、非立体選択的及び／または低立体選択的なヌクレオチドモノマーのカップリングにより調製される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの実質的にラセミな（またはキラル的に非制御な）調製物において、全てまたは大部分のカップリングステップが、当該カップリングステップは立体選択性の強化をもたらすように特異的に実施されていないという点で、キラル的に制御されていない。オリゴヌクレオチドの実質的にラセミな調製物の例は、当分野に公知のプロセスである、テトラエチルチウラムジスルフィドまたは（ＴＥＴＤ）または３Ｈ－１，２－ベンゾジチオール（ｂｅｎｓｏｄｉｔｈｉｏｌ）－３－オン　１，１－ジオキシド（ＢＤＴＤ）のいずれかを用いた、一般的に使用されるホスホロアミダイトオリゴヌクレオチド合成から、亜リン酸トリエステルを硫化することによる、ホスホロチオエートオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの実質的にラセミな調製物は、実質的にラセミなオリゴヌクレオチド組成物（またはキラル非制御なオリゴヌクレオチド組成物）を提供する。

【０４７８】

一部の実施形態では、ヌクレオチドモノマーの少なくとも１個のカップリングは、約６０：４０、７０：３０、８０：２０、８５：１５、９０：１０、９１：９、９２：８、９７：３、９８：２、または９９：１よりも低いジアステレオ選択性を有する。一部の実施形態では、立体不規則的調製物またはラセミ調製物では、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、約６０：４０、約７０：３０、約８０：２０、約８５：１５、約９０：１０、約９１：９、約９２：８、約９７：３、約９８：２、または約９９：１よりも低いジアステレオ選択性を有する。

【０４７９】

一部の実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合（キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドのものなど）は、９０：１０、９１：９、９２：８、９３：７、９４：６、９５：５、９６：４、９７：３、９８：２、９９：１、または９９：１を上回る比のジアステレオ選択性を有する。

【０４８０】

当分野の通常の技能を有する当業者に理解されるように、一部の実施形態では、カップ

リングまたは結合のジアステレオ選択性は、同一または同等の条件下での二量体生成のジアステレオ選択性を介して評価することができ、ここで、当該二量体は、同じ５’－ヌクレオシド及び３’－ヌクレオシドならびにヌクレオチド間結合を有する。

【０４８１】

一部の実施形態では、本開示は、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御された（及び／または立体化学的に純粋な）オリゴヌクレオチド組成物を提供し、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、

１）共通の塩基配列及び長さ、

２）骨格結合の共通パターン、

３）骨格キラル中心の共通パターン

を有することによって定義され、当該組成物は、組成物中の少なくとも約１０％のオリゴヌクレオチドが、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有するという点で、単一オリゴヌクレオチドの実質的に純粋な調製物である。

【０４８２】

一部の実施形態では、本開示は、第１の複数のオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該組成物は、単一オリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して富化されるという点においてキラル制御される。一部の実施形態では、本開示は、第１の複数のオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、当該組成物は、単一オリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して富化され、当該単一オリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、

１）共通の塩基配列及び長さ、

２）骨格結合の共通パターン、及び

３）骨格キラル中心の共通パターン

を共有する。

【０４８３】

一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドは、

１）共通の塩基配列及び長さ、

２）骨格結合の共通パターン、及び

３）骨格キラル中心の共通パターン

によって特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチド型のものであり、

当該組成物は、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ塩基配列と長さを有するオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して、富化されているという点でキラル制御される。

【０４８４】

一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターン及び塩基修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターン及びヌクレオシド修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、同一の構造を有する。

【０４８５】

一部の実施形態では、あるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターン及び糖修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、あるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターン及び塩基修飾の共

通パターンを有する。一部の実施形態では、あるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターン及びヌクレオシド修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、あるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、同一である。

【０４８６】

一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約２０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約２５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約３０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約３５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約４０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約４５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約５０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約５５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約６０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約６５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約７０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約７５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約８０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約８５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９０％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９２％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９４％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９５％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９９％超が、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する。一部の実施形態では、ある１つのオリゴヌクレオチドの一本鎖ＲＮＡｉ剤の純度は、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有する組成物中のオリゴヌクレオチドの割合として表され得る。

【０４８７】

一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラ

ル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターン及びヌクレオシド修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターン及び糖修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターン及び塩基修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターン及びヌクレオシド修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通の塩基配列と長さ、骨格結合の共通パターン、及び骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、同一である。

【０４８８】

一部の実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンを有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、あるオリゴヌクレオチド型の塩基配列である。一部の実施形態では、提供される組成物は、当該組成物が個々のオリゴヌクレオチド型の第１の複数のオリゴヌクレオチドを所定レベルで含むという点においてキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、オリゴヌクレオチド型は、

１）塩基配列、

２）骨格結合のパターン、

３）骨格キラル中心のパターン、及び

４）骨格リン修飾のパターン

によって定義される。

【０４８９】

上述され、当分野に置いて理解されるように、一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、当該オリゴヌクレオチド中のヌクレオシド残基の同一性及び／または修飾の状態（たとえば、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン、及びウラシルなどの標準的な天然ヌクレオチドと比較した、糖及び／または塩基の構成要素の状態）を指すことができ、及び／またはかかる残基のハイブリダイゼーション特性（すなわち、特定の相補的残基とハイブリダイズする能力）を指すことができる。

【０４９０】

一部の実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド型は、同じ塩基配列（長さを含む）、糖及び塩基部分への同じ化学修飾パターン、同じ骨格結合パターン（たとえば、天然リン酸結合、ホスホロチオエート結合、ホスホロチオエートトリエステル結合、及びそれらの組み合わせのパターン）、同じ骨格キラル中心パターン（たとえば、キラルヌクレオチド間結合の立体化学（Ｒｐ／Ｓｐ）パターン）、及び同じ骨格リン修飾パターン（たとえば、ヌクレオチド間リン原子上の修飾パターン、たとえば式Ｉの－Ｓ$^{-}$、及び－Ｌ－Ｒ^{1}）を有するという点で化学的に同一である。

【０４９１】

一部の実施形態では、あるオリゴヌクレオチド型の一本鎖ＲＮＡｉ剤の純度は、当該組成物中の当該オリゴヌクレオチド型であるオリゴヌクレオチドの割合として表される。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約１０％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約５０％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約６０％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約７０％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約８０％が、同じオリゴヌクレオチド型

のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約９０％が、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドである。

【０４９２】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の純度は、その調製プロセスにおける各カップリングステップの立体選択性により制御され得る。一部の実施形態では、カップリングステップは、６０％の立体選択性（たとえば、ジアステレオ選択性）を有する（当該カップリングステップから形成された新たなヌクレオチド間結合の６０％が、意図された立体化学を有している）。かかるカップリングステップの後、形成された新たなヌクレオチド間結合は、６０％の純度を有すると呼称され得る。一部の実施形態では、各カップリングステップは、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリングステップは、少なくとも９５％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリングステップは、少なくとも９６％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリングステップは、少なくとも９７％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリングステップは、少なくとも９８％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリングステップは、少なくとも９９％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリングステップは、少なくとも９９．５％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、各カップリングステップは、実質的に１００％の立体選択性を有する。一部の実施形態では、カップリングステップは、分析的方法（たとえば、ＮＭＲ、ＨＰＬＣなど）により検出可能な当該カップリングステップ由来のすべての産物が、意図された立体選択性を有するという点で、実質的に１００％の立体選択性を有する。

【０４９３】

とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチドの構造的要素（たとえば、化学修飾のパターン、骨格結合のパターン、骨格キラル中心のパターン、及び／または骨格リン修飾のパターン）を組み合わせることで、特性（生物活性など）を驚くほど改善できることを認識するものである。

【０４９４】

一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（及び／または立体化学的に純粋な）調製物は、ＲＮＡｉ剤オリゴヌクレオチドである。

【０４９５】

一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（及び／または立体化学的に純粋な）調製物は、１個以上の修飾された骨格結合、塩基、及び／または糖を含むオリゴヌクレオチドの調製物である。

【０４９６】

一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（及び／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも８塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（及び／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも１４塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（及び／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも１５～２５塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された（及び／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも３０塩基、少なくとも３５塩基、少なくとも４０塩基、少なくとも４５塩基、少なくとも５０塩基、少なくとも５５塩基、少なくとも６０塩基、少なくとも６５塩基、少なくとも７０塩基、または少なくとも７５塩基の共通塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。

【０４９７】

一部の実施形態では、提供される組成物は、糖部分で修飾される１つ以上の残基を含むオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、提供される組成物は、糖部分の２’位で修飾される（本明細書において、「２’－修飾」と呼称される）残基を１個以上含むオ

リゴヌクレオチドを含む。そのような修飾の例は、上述及び本明細書に記載され、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ、２’－ＬＮＡ、２’－Ｆ、ＦＲＮＡ、ＦＡＮＡ、Ｓ－ｃＥｔなどが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、提供される組成物は、２’－修飾される残基を１個以上含むオリゴヌクレオチドを含む。たとえば、一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、２’－Ｏ－メトキシエチル（２’－ＭＯＥ）修飾される残基を１個以上含む。一部の実施形態では、提供される組成物は、任意の２’－修飾を含まないオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、提供される組成物は、任意の２’－ＭＯＥ残基を含まないオリゴヌクレオチドである。すなわち一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＭＯＥ修飾されない。糖修飾の追加例は、本開示に記載される。

【０４９８】

一部の実施形態では、１個以上は、１個である。一部の実施形態では、１個以上は、２個である。一部の実施形態では、１個以上は、３個である。一部の実施形態では、１個以上は、４個である。一部の実施形態では、１個以上は、５個である。一部の実施形態では、１個以上は、６個である。一部の実施形態では、１個以上は、７個である。一部の実施形態では、１個以上は、８個である。一部の実施形態では、１個以上は、９個である。一部の実施形態では、１個以上は、１０個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも１個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも２個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも３個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも４個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも５個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも６個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも７個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも８個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも９個である。一部の実施形態では、１個以上は、少なくとも１０個である。

【０４９９】

一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた５’－ヌクレオチド間結合は、修飾結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた５’－ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた５’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた５’－ヌクレオチド間結合は、置換されたホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた５’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートトリエステル結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各５’－ヌクレオチド間結合は、修飾結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各５’－ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各５’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各５’－ヌクレオチド間結合は、置換されたホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各５’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートトリエステル結合である。

【０５００】

一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた３’－ヌクレオチド間結合は、修飾結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた３’－ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた３’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた３’－ヌクレオチド間結合は、置換されたホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた３’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートトリエステル結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各３’－ヌクレオチド間結合は、修飾結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各３’－ヌ

クレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各３’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各３’－ヌクレオチド間結合は、置換されたホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各３’－ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートトリエステル結合である。

【０５０１】

一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた両方のヌクレオチド間結合は、修飾結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた両方のヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた両方のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた両方のヌクレオチド間結合は、置換されたホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた両方のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートトリエステル結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各ヌクレオチド間結合は、修飾結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各ヌクレオチド間結合は、置換されたホスホロチオエート結合である。一部の実施形態では、２’－修飾が無い糖部分に繋がれた各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートトリエステル結合である。

【０５０２】

一部の実施形態では、２’－修飾のない糖部分は、天然ＤＮＡヌクレオシド中に存在する糖部分である。

【０５０３】

当分野の当業者であれば、標的転写産物の様々な領域が、提供される組成物及び方法により標的化され得ることを理解する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、イントロン配列を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、エクソン配列を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、イントロン配列とエクソン配列を含む。

【０５０４】

当分野の通常の技能を有する当業者に理解されるように、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は特に、非常に多くの核酸ポリマーを標的とすることができる。たとえば一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、核酸配列の転写産物を標的とすることができ、ここで、オリゴヌクレオチドの共通塩基配列（たとえば、あるオリゴヌクレオチド型の塩基配列）は、その転写産物の配列に対し相補的な配列であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、標的の配列に対し相補的な配列を含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、標的の配列に対し相補的な配列である。一部の実施形態では、共通塩基配列は、標的の配列に対し１００％相補的な配列であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、標的の配列に対し１００％相補的な配列を含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、標的の配列に対し１００％相補的な配列である。

【０５０５】

一部の実施形態では、本開示に記載されるように、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、新たな切断パターン、速い切断速度、高い切断度、高い切断選択性などを提供し得る。一部の実施形態では、提供される組成物は、対象内または集団内に存在する１個以上の類似配列を有する標的核酸配列からの転写産物を選択的に抑制する（例えば、切断する）ことができ、標的配列及びその類似配列の各々は、類似配列と比較して標的配列を定義する固有のヌクレオチドの特徴的な配列要素を含む。一部の実施形態では、たとえば標的配列は、野生型アレルまたは遺伝子のコピーであり、類似配列は、非常に類似した塩

基配列を有する配列であり、たとえばＳＮＰ、突然変異などを有する配列である。

【０５０６】

一部の実施形態では、類似配列は、標的配列と６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％を越える配列相同性を有する。一部の実施形態において、標的配列は、１個以上の突然変異及び／またはＳＮＰを含む核酸配列の疾患原因となるコピーであり、類似配列は、疾患原因とならないコピー（野生型）である。一部の実施形態において、標的配列は突然変異を含み、ここで、類似配列は、対応する野生型配列である。一部の実施形態において、標的配列は変異アレルであり、一方で類似配列は野生型アレルである。一部の実施形態において、標的配列は、疾患原因となるアレルに関連するＳＮＰを含み、一方で類似配列は、疾患原因となるアレルに関連しない同じＳＮＰを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通塩基配列に対し相補的な標的配列の領域は、類似配列の対応する領域と、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％を越える配列相同性を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通塩基配列に対し相補的な標的配列の領域は、類似配列の対応する領域と、５塩基対未満、４塩基対未満、３塩基対未満、２塩基対未満、またはたった１塩基対で異なる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通塩基配列に対し相補的な標的配列の領域は、類似配列の対応する領域と、１つの突然変異部位またはＳＮＰ部位のみで異なる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通塩基配列に対し相補的な標的配列の領域は、類似配列の対応する領域と、１つの突然変異部位のみで異なる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通塩基配列に対し相補的な標的配列の領域は、類似配列の対応する領域と、ＳＮＰ部位のみで異なる。

【０５０７】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し相補的な配列であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し相補的な配列を含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し相補的な配列である。一部の実施形態では、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し１００％相補的な配列であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し１００％相補的な配列を含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対し１００％相補的な配列である。本明細書の実施形態の一部では、特徴的な配列要素は、非限定的な例として、シード領域、ポストシード領域、またはシード領域の一部、またはポストシード領域の一部、または３’末端ジヌクレオチドである。

【０５０８】

一部の実施形態では、特徴的な配列要素は、変異を含むか、または変異である。一部の実施形態では、特徴的な配列要素は、変異を含む。一部の実施形態では、特徴的な配列要素は、変異である。一部の実施形態では、特徴的な配列要素は、点変異を含むか、または点変異である。一部の実施形態では、特徴的な配列要素は、点変異を含む。一部の実施形態では、特徴的な配列要素は、点変異である。一部の実施形態では、特徴的な配列要素は、ＳＮＰを含むか、またはＳＮＰである。一部の実施形態では、特徴的な配列要素は、ＳＮＰを含む。一部の実施形態では、特徴的な配列要素は、ＳＮＰである。

【０５０９】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、標的配列と１００％マッチし、当該標的配列は、標的配列の類似配列とは１００％マッチしない。

【０５１０】

たとえば、一部の実施形態では、共通塩基配列は、標的核酸配列の疾患原因となるコピーまたはアレルにおける変異とマッチするが、当該変異部位における疾患原因とならないコピーまたはアレルとはマッチしない。一部の他の実施形態では、共通塩基配列は、標的

核酸配列の疾患原因となるアレルにおけるＳＮＰとマッチするが、対応部位における疾患原因とならないアレルとはマッチしない。

【０５１１】

特に本開示は、塩基配列は、オリゴヌクレオチドの特性に影響を与え得ると認識している。一部の実施形態では、ある塩基配列を有するオリゴヌクレオチドが、たとえばＲＮａｓｅＨを含む経路を介した標的の抑制に利用されるとき、当該塩基配列は標的の切断パターンに影響を与え得る。たとえば、異なる配列を有する構造的には類似な（すべてのホスホロチオエート結合、すべての立体化学）オリゴヌクレオチドは、異なる切断パターンを有し得る。

【０５１２】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、ＳＮＰを含む塩基配列である。

【０５１３】

当業者であれば理解することであるが、提供されるオリゴヌクレオチド組成物及び方法は、当業者に知られるさまざまな用途を有する。提供される組成物の評価方法、ならびにその特性及び用途もまた、当業者によって広く知られ、実践されている。特性、用途、及び／または方法の例としては、限定されないが、ＷＯ／２０１４／０１２０８１及びＷＯ／２０１５／１０７４２５に記載のものが挙げられる。

【０５１４】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、核酸配列に対して相補的な配列であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、核酸配列に対して１００％相補的な配列であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患原因となる核酸配列または疾患関連核酸配列に対して相補的な配列であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患原因となる核酸配列に対して１００％相補的な配列であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患原因となる核酸配列の特徴的な配列要素に対し相補的な配列であるか、またはそれを含有し、その特徴的な配列は、疾患原因とならない核酸配列と、疾患原因となる核酸配列を識別する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患原因となる核酸配列の特徴的な配列要素に対し１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有し、その特徴的な配列は、疾患原因とならない核酸配列と、疾患原因となる核酸配列を識別する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患に関連した核酸配列に対して相補的な配列であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患に関連した核酸配列に対して１００％相補的な配列であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患に関連した核酸配列の特徴的な配列要素に対し相補的な配列であるか、またはそれを含有し、その特徴的な配列は、疾患に関連しない核酸配列と、疾患に関連した核酸配列を識別する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、疾患に関連した核酸配列の特徴的な配列要素に対し１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有し、その特徴的な配列は、疾患に関連しない核酸配列と、疾患に関連した核酸配列を識別する。

【０５１５】

一部の実施形態では、共通塩基配列は、遺伝子に対して相補的な配列であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、遺伝子に対して１００％相補的な配列であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、共通塩基配列は、遺伝子の特徴的な配列要素に対し相補的な配列であるか、またはそれを含有し、当該特徴的な配列は、当該遺伝子と、当該遺伝子と相同性を共有する類似の配列を識別する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、遺伝子の特徴的な配列要素に対し１００％相補的な配列であるか、またはそれを含有し、当該特徴的な配列は、当該遺伝子と、当該遺伝子と相同性を共有する類似の配列を識別する。一部の実施形態において、共通塩基配列は、標的遺伝子の特徴的な配列要素に対して相補的な配列であるか、またはそれを含有し、当該特徴的な配列は、当該遺伝子のその他のコピー、たとえば当該遺伝子の野生型のコピーや、当該遺伝子の別の変異型コピー中には存在しない突然変異を含む。一部の実施形態において、共通塩基配列は、標的遺伝子の特徴的な配列要素に対して１００％相補的な配列であるか、またはそ

れを含有し、当該特徴的な配列は、当該遺伝子のその他のコピー、たとえば当該遺伝子の野生型のコピーや、当該遺伝子の別の変異型コピー中には存在しない突然変異を含む。

【０５１６】

一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチド中の各キラルヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチド中の各キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。

【０５１７】

一部の実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾塩基部分を含む。当分野の通常の技能を有する当業者には公知であり、及び本開示に記載されるように、様々な修飾を当及び／または部分に導入することができる。たとえば一部の実施形態では、修飾は、ＵＳ９００６１９８、ＷＯ２０１４／０１２０８１、及びＷＯ／２０１５／１０７４２５に記載される修飾であり、それら各々の糖修飾及び塩基修飾は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０５１８】

一部の実施形態では、糖修飾は、２’－修飾である。普遍的に使用される２’－修飾としては限定されないが、２’－ＯＲ^{1}が挙げられ、式中、Ｒ^{1}は水素ではない。一部の実施形態では、修飾は２’－ＯＲであり、式中、Ｒは任意で置換される脂肪族である。一部の実施形態では、修飾は、２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、修飾は、２’－Ｏ－ＭＯＥである。一部の実施形態では、本開示は、特定のキラル的に純粋なヌクレオチド間結合の含有及び／または配置は、修飾された骨格結合、塩基、及び／または糖の使用を介して達成されるものに匹敵、またはより優れた安定性の改善をもたらし得ることを示す。一部の実施形態では、提供される組成物の提供される単一オリゴヌクレオチドは、糖上に修飾を有さない。一部の実施形態では、提供される組成物の提供される単一オリゴヌクレオチドは、糖の２’－位置上に修飾を有さない（すなわち、２’－位置の２個の基は、－Ｈ／－Ｈまたは－Ｈ／－ＯＨのいずれかである）。一部の実施形態では、提供される組成物の提供される単一オリゴヌクレオチドは、２’－ＭＯＥ修飾を１個も有さない。

【０５１９】

一部の実施形態では、２’－修飾は、－Ｏ－Ｌ－または－Ｌ－であり、それらは糖部分の２’－炭素を、糖部分の別の炭素に繋げる。一部の実施形態では、２’－修飾は、－Ｏ－Ｌ－または－Ｌ－であり、それらは糖部分の２’－炭素を、糖部分の４’－炭素に繋げる。一部の実施形態では、２’－修飾は、Ｓ－ｃＥｔである。一部の実施形態では、修飾糖部分は、ＬＮＡ部分である。

【０５２０】

一部の実施形態では、２’－修飾は、－Ｆである。一部の実施形態では、２’－修飾は、ＦＡＮＡである。一部の実施形態では、２’－修飾は、ＦＲＮＡである。

【０５２１】

一部の実施形態では、糖修飾は、５’－修飾であり、たとえばＲ－５’－Ｍｅ、Ｓ－５’－Ｍｅなどである。

【０５２２】

一部の実施形態では、糖修飾は、糖の環のサイズを変化させる。一部の実施形態では、糖修飾は、ＦＨＮＡ中の糖部分である。

【０５２３】

一部の実施形態では、糖修飾は、糖部分を、別の環式部分または非環式部分と置き換える。このような部分の例は当分野に広く公知であり、限定されないが、モルホリノで（任意でそのホスホロジアミデート結合とともに）使用されるもの、グリコール核酸などが挙げられる。

【０５２４】

一部の実施形態では、提供される組成物中の単一オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約２５％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の単一オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約３０％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の単一オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約３５％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の単一オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約４０％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の単一オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約４５％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の単一オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約５０％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の単一オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約５５％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の単一オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約６０％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の単一オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約６５％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の単一オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約７０％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の単一オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約７５％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の単一オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約８０％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の単一オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約８５％がＳｐ立体配置である。一部の実施形態では、提供される組成物中の単一オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド間結合の少なくとも約９０％がＳｐ立体配置である。

【０５２５】

一部の実施形態では、ｓｓＲＮＡｉ剤は、ＷＶ－１２７５、ＷＶ－１２７７、ＷＶ－１３０７、ＷＶ－１３０８、ＷＶ－１３０８、ＷＶ－１８２８、ＷＶ－１８２９、ＷＶ－１８３０、ＷＶ－１８３１、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－２１１１、ＷＶ－２１１１、ＷＶ－２１１２、ＷＶ－２１１３、ＷＶ－２１１３、ＷＶ－２１４６、ＷＶ－２１４７、ＷＶ－２１４８、ＷＶ－２１４９、ＷＶ－２１５０、ＷＶ－２１５１、ＷＶ－２１５２、ＷＶ－２１５３、ＷＶ－２１５４、ＷＶ－２１５５、ＷＶ－２１５６、ＷＶ－２１５７、ＷＶ－２３８６、ＷＶ－２３８６、ＷＶ－２４２０、ＷＶ－２４７７、ＷＶ－２６５２、ＷＶ－２６５３、ＷＶ－２６５４、ＷＶ－２６５５、ＷＶ－２６５６、ＷＶ－２６５７、ＷＶ－２６５８、ＷＶ－２６９３、ＷＶ－２６９６、ＷＶ－２６９７、ＷＶ－２６９８、ＷＶ－２６９９、ＷＶ－２７１２、ＷＶ－２７１３、ＷＶ－２７１４、ＷＶ－２７１５、ＷＶ－２７１６、ＷＶ－２７１７、ＷＶ－２７１８、ＷＶ－２７１９、ＷＶ－２７２０、ＷＶ－２７２１、ＷＶ－２７２１、ＷＶ－２８１７、ＷＶ－２８１８、ＷＶ－３０２１、ＷＶ－３０６８、ＷＶ－３０６９、ＷＶ－３１０７、ＷＶ－３１２２、ＷＶ－３１２２、ＷＶ－３１２４～ＷＶ－３１２７、ＷＶ－３１３３～ＷＶ－３１３７、ＷＶ－３２４２、ＷＶ－３２４７、ＷＶ－３７５５、ＷＶ－３７５５～ＷＶ－３７６４、ＷＶ－３７５６、ＷＶ－３７５７、ＷＶ－３７５８、ＷＶ－３７５９、ＷＶ－３７６０、ＷＶ－３７６１、ＷＶ－３７６２、ＷＶ－３７６３、ＷＶ－３７６４、ＷＶ－３９８１、ＷＶ－３９８１～ＷＶ－３９８５、ＷＶ－３９８２、ＷＶ－３９８３、ＷＶ－３９８４、ＷＶ－３９８５、ＷＶ－４００７、ＷＶ－４００７～ＷＶ－４０１１、ＷＶ－４００８、ＷＶ－４００９、ＷＶ－４０１０、ＷＶ－４０１１、ＷＶ－４０１２、ＷＶ－４０１２～ＷＶ－４０１７、ＷＶ－４０１３、ＷＶ－４０１４、ＷＶ－４０１５、ＷＶ－４０１６、ＷＶ－４０１７、ＷＶ－４０１８、ＷＶ－４０１９、ＷＶ－４０２０、ＷＶ－４０２１、ＷＶ－４０２２、ＷＶ－４０２３、ＷＶ－４０２４、ＷＶ－４０２５、ＷＶ－４０２６、ＷＶ－４０２７、ＷＶ－４０２８、ＷＶ－４０２９、ＷＶ－４０３０、ＷＶ－４０３１、ＷＶ－４０３２、ＷＶ－４０３３、ＷＶ－４０３４、ＷＶ－４０３５、ＷＶ－４０３６、ＷＶ－４０３７、ＷＶ－４

０３８、ＷＶ－４０３９、ＷＶ－４０４０、ＷＶ－４０４１、ＷＶ－４０４２、ＷＶ－４０４３、ＷＶ－４０４４、ＷＶ－４０４５、ＷＶ－４０４６、ＷＶ－４０４７、ＷＶ－４０４８、ＷＶ－４０４９、ＷＶ－４０５０、ＷＶ－４０５１、ＷＶ－４０５２、ＷＶ－４０５３、ＷＶ－４０５４、ＷＶ－４０５５、ＷＶ－４０５６、ＷＶ－４０５７、ＷＶ－４０５８、ＷＶ－４０５９、ＷＶ－４０６０、ＷＶ－４０６１、ＷＶ－４０６２、ＷＶ－４０６３、ＷＶ－４０６４、ＷＶ－４０６５、ＷＶ－４０７５、ＷＶ－４０９８、ＷＶ－４１６１、ＷＶ－４２６４、ＷＶ－４２６４～ＷＶ－４２６７、ＷＶ－４２６５、ＷＶ－４２６６、ＷＶ－４２６７、ＷＶ－４２６８、ＷＶ－４２６８～ＷＶ－４２７７、ＷＶ－４２６９、ＷＶ－４２７０、ＷＶ－４２７１、ＷＶ－４２７２、ＷＶ－４２７３、ＷＶ－４２７４、ＷＶ－４２７５、ＷＶ－４２７６、ＷＶ－４２７７、ＷＶ－５２８８、ＷＶ－５２８９、ＷＶ－５２８９、ＷＶ－５２９０、ＷＶ－５２９１、ＷＶ－５２９２、ＷＶ－５２９３、ＷＶ－５２９４、ＷＶ－５２９５、ＷＶ－５２９６、ＷＶ－５２９７、ＷＶ－５２９８、ＷＶ－５２９９、ＷＶ－５３００、ＷＶ－５３０１、ＷＶ－６２１４、ＷＶ－６２１５、ＷＶ－６４１１～６４３０、ＷＶ－６４３１、ＷＶ－６４３１～ＷＶ－６４３８、ＷＶ－６４３９、ＷＶ－６７６３、ＷＶ－６７６４、ＷＶ－６７６４、ＷＶ－６７６５、ＷＶ－６７６６、ＷＶ－７３１６、ＷＶ－７４６２、ＷＶ－７４６２、ＷＶ－７４６３、ＷＶ－７４６４、ＷＶ－７４６５、ＷＶ－７４６５、ＷＶ－７４６６、ＷＶ－７４６６、ＷＶ－７４６７、ＷＶ－７４６８、ＷＶ－７４６８、ＷＶ－７４６９、ＷＶ－７５２１、ＷＶ－７５２２、ＷＶ－７５２３、ＷＶ－７５２４、ＷＶ－７５２５、ＷＶ－７５２６、ＷＶ－７５２７、ＷＶ－７５２８、ＷＶ－７５４０～ＷＶ－７５４４、ＷＶ－７５４２、ＷＶ－７５４２、ＷＶ－７６３５、ＷＶ－７６３６、ＷＶ－７６３７、ＷＶ－７６３８、ＷＶ－７６３９、ＷＶ－７６４０、ＷＶ－７６４１、ＷＶ－７６４２、ＷＶ－７６４３、ＷＶ－７６４４、ＷＶ－７６４５、ＷＶ－７６４６、ＷＶ－７６４７、ＷＶ－７６４８、ＷＶ－７６４９、ＷＶ－７６５０、ＷＶ－７６７２、ＷＶ－７６７３、ＷＶ－２１１１、ＷＶ－２１１３、ＷＶ－２１１４、ＷＶ－２１４８、ＷＶ－２１４９、ＷＶ－２１５２、ＷＶ－２１５３、ＷＶ－２１５６、ＷＶ－２１５７、ＷＶ－２３８７、ＷＶ－３０６９、ＷＶ－７５２３、ＷＶ－７５２４、ＷＶ－７５２５、ＷＶ－７５２６、ＷＶ－７５２７、ＷＶ－７５２８、及び図１またはその他の箇所で本明細書に記載される任意の形式の任意のｓｓＲＮＡｉ、からなる群から選択されるオリゴヌクレオチドであるか、または当該オリゴヌクレオチドを含む。

【０５２６】

一部の実施形態では、ｓｓＲＮＡｉ剤は、図１またはその他の箇所で本明細書に記載される任意の形式の任意のｓｓＲＮＡｉからなる群から選択されるオリゴヌクレオチドであるか、または当該オリゴヌクレオチドを含む。当業者であれば、本明細書を読めば、ｓｓＲＮＡｉ剤と表記される本明細書に記載のオリゴヌクレオチドはいずれも、別の機序（たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチドとしてのもの、ＲＮａｓｅＨ機序を介してノックダウンを媒介するもの、翻訳を立体的に妨害するもの、または任意の他の生化学的機序）を介して付加的または代替的に機能し得るという可能性を本開示が明確に排除しないことを理解するであろう。

【０５２７】

一部の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）は、ＷＶ－１３０８、ＷＶ－１３９１～ＷＶ－１４８１、ＷＶ－１４２２、ＷＶ－１４３４、ＷＶ－１４３６、ＷＶ－１４４１、ＷＶ－１４４３、ＷＶ－１４５２、ＷＶ－１８５０～ＷＶ－１８９１、ＷＶ－１８６３、ＷＶ－１８６４、ＷＶ－１８６８、ＷＶ－１８７０、ＷＶ－１８７１、ＷＶ－１８７６、ＷＶ－１８７８、ＷＶ－１８８３、ＷＶ－１８８４、ＷＶ－１８８５、ＷＶ－１８８６、ＷＶ－１８８７、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－２１１１、ＷＶ－２１１４、ＷＶ－２１１５～ＷＶ－２１２４、ＷＶ－２１２６、ＷＶ－２１２８～ＷＶ－２１３９、ＷＶ－２１３４、ＷＶ－２１３４、ＷＶ－２１４１、ＷＶ－２３７２、ＷＶ－２３７２、ＷＶ－２３８６、ＷＶ－２３８７、ＷＶ－２４２０、ＷＶ－２４７７ＷＶ－２５４９、ＷＶ－２５４９～ＷＶ－２５５４、ＷＶ－２５４９～ＷＶ－２５５４、ＷＶ－２５５０、

ＷＶ－２５５１、ＷＶ－２５５２、ＷＶ－２５５３、ＷＶ－２５５３、ＷＶ－２５５４、ＷＶ－２５５４、ＷＶ－２６４４、ＷＶ－２６４５、ＷＶ－２６４６、ＷＶ－２６４７、ＷＶ－２６７７、ＷＶ－２６７８、ＷＶ－２６７８、ＷＶ－２７２２、ＷＶ－２７２３、ＷＶ－２７２４、ＷＶ－２７２５、ＷＶ－２７２６、ＷＶ－２７２７、ＷＶ－３０２１、ＷＶ－３３６７～ＷＶ－３３８０、ＷＶ－３３８０、ＷＶ－３３８１、ＷＶ－３３８１～ＷＶ－３３９４、ＷＶ－３３８７、ＷＶ－３３８７、ＷＶ－３３９０、ＷＶ－３３９１、ＷＶ－３３９２、ＷＶ－３３９３、ＷＶ－３３９４、ＷＶ－３３９４、ＷＶ－３３９４、ＷＶ－３３９５～ＷＶ－３４０８、ＷＶ－３３９８、ＷＶ－３３９９、ＷＶ－３３９９、ＷＶ－３４０２、ＷＶ－３４０４、ＷＶ－３４０８、ＷＶ－３４０９～ＷＶ－３４２２、ＷＶ－３４１１、ＷＶ－３４１３、ＷＶ－３４１６、ＷＶ－３４２１、ＷＶ－３４２３～ＷＶ－３４３６、ＷＶ－３４３３、ＷＶ－３４３７～ＷＶ－３４５０、ＷＶ－３４４３、ＷＶ－３４４３、ＷＶ－３４５１、ＷＶ－３４５２、ＷＶ－３４５３、ＷＶ－３４５４、ＷＶ－３４５５、ＷＶ－３４５６、ＷＶ－３４５７、ＷＶ－３４５８、ＷＶ－３４５９、ＷＶ－３４６０、ＷＶ－３４６１、ＷＶ－３４６２、ＷＶ－３８５８～ＷＶ－３８６４、ＷＶ－３８６０～ＷＶ－３８６４、ＷＶ－３８６０～ＷＶ－３８６４、ＷＶ－３９６８、ＷＶ－４０５４、ＷＶ－４３７、ＷＶ－６００３、ＷＶ－６００３、ＷＶ－６８２２、ＷＶ－６８２３、ＷＶ－６８２４、ＷＶ－６８２５、ＷＶ－６９２～ＷＶ－７７７、ＷＶ－７２３、ＷＶ－７３７、ＷＶ－７４２、ＷＶ－７４４、ＷＶ－７５３、ＷＶ－７７７８～ＷＶ－７７９３、ＷＶ－７７９４～ＷＶ－７８１６、ＷＶ－７７９～ＷＶ－７８７、ＷＶ－７８０４～ＷＶ－７８０８、ＷＶ－７８０４～ＷＶ－７８０８、ＷＶ－７８１７～ＷＶ－７８３９、ＷＶ－７８２７～ＷＶ－７８３１、ＷＶ－７８２７～ＷＶ－７８３１、ＷＶ－７８４０～ＷＶ－７８６２、ＷＶ－７８５０～ＷＶ－７８５４、ＷＶ－７８５０～ＷＶ－７８５４、ＷＶ－７８８～ＷＶ－８７３、ＷＶ－８０３０、ＷＶ－８０４４、ＷＶ－８１１１、ＷＶ－８１１２、ＷＶ－８１９、ＷＶ－８３３、ＷＶ－８３８、ＷＶ－８４０、ＷＶ－８４９、ＷＶ－８７５～ＷＶ－８８３、ＷＶ－９９３、ＷＶ－１８６８、ＷＶ－２１３４、ＷＶ－３３６７、ＷＶ－３３６８、ＷＶ－３３６９、ＷＶ－３３７０、ＷＶ－３３７１、ＷＶ－３３７２、ＷＶ－３３７３、ＷＶ－３３７４、ＷＶ－３３７５、ＷＶ－３３７６、ＷＶ－３３７７、ＷＶ－３３７８、ＷＶ－３３７９、ＷＶ－３３８０、ＷＶ－３３８７、ＷＶ－６８２５、ＷＶ－２１１１、ＷＶ－２１１３、ＷＶ－２１１４、ＷＶ－２１４８、ＷＶ－２１４９、ＷＶ－２１５２、ＷＶ－２１５３、ＷＶ－２１５６、ＷＶ－２１５７、ＷＶ－２３８７、ＷＶ－３０６９、ＷＶ－７５２３、ＷＶ－７５２４、ＷＶ－７５２５、ＷＶ－７５２６、ＷＶ－７５２７、ＷＶ－７５２８、及び図２に記載の任意の形式の任意のオリゴヌクレオチド、からなる群から選択されるオリゴヌクレオチドであるか、または当該オリゴヌクレオチドを含む。

【０５２８】

一部の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）は、図２に記載の任意の形式の任意のオリゴヌクレオチドからなる群から選択されるオリゴヌクレオチドであるか、または当該オリゴヌクレオチドを含む。当業者であれば、本明細書を読めば、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）と表記される本明細書に記載のオリゴヌクレオチドはいずれも、別の機序（たとえば、ＲＩＳＣを利用するｓｓＲＮＡｉとしてのもの）を介して付加的または代替的に機能し得るという可能性を本開示が明確に排除しないことを理解するであろう。本開示は、異なる機序（ＲＮａｓｅＨを利用するもの、翻訳または他の転写後プロセスを立体的に遮断するもの、標的核酸の立体構造を変えるものなど）を介してさまざまなＡＳＯが機能し得ることも明記する。

【０５２９】

一部の実施形態では、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２１１１、ＷＶ－２１１３、ＷＶ－２１１４、ＷＶ－２１４８、ＷＶ－２１４９、ＷＶ－２１５２、ＷＶ－２１５３、ＷＶ－２１５６、ＷＶ－２１５７、ＷＶ－２３８７、ＷＶ－３０６９、ＷＶ－７５２３、ＷＶ－７５２４、ＷＶ－７５２５、ＷＶ－７５２６、ＷＶ－７５２７、ＷＶ－７５２８、及び図１Ｌの形式Ｓ４０～Ｓ４２のいずれかの任意のオリゴヌクレオチド、また

は図１の形式３０～３２、形式６６～６９、もしくは形式１０１～１０３のいずれかの任意のオリゴヌクレオチド、からなる群から選択されるオリゴヌクレオチドであるか、または当該オリゴヌクレオチドを含む。当業者であれば、本明細書を読めば、ハイブリッドオリゴヌクレオチドと表記される本明細書に記載のオリゴヌクレオチドはいずれも、別の機序（たとえば、アンチセンスオリゴヌクレオチドとしてのもの、ＲＮａｓｅＨ機序を介してノックダウンを媒介するもの、翻訳を立体的に妨害するもの、または任意の他の生化学的機序）を介して付加的または代替的に機能し得るという可能性を本開示が明確に排除しないことを理解するであろう。

【０５３０】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド、及びキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害が挙げられる）を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御される。

【０５３１】

本開示は、粗純度が高いか、またはジアステレオマー純度が高い、キラル制御されたオリゴヌクレオチド及びキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、粗純度が高い、キラル制御されたオリゴヌクレオチド及びキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ジアステレオマー純度が高い、キラル制御されたオリゴヌクレオチド及びキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【０５３２】

一部の実施形態では、ある１つのオリゴヌクレオチド型のものではないオリゴヌクレオチドが組成物に存在するならば、こうしたオリゴヌクレオチドが、当該オリゴヌクレオチド型の調製プロセスに由来する（場合によっては、ある特定の精製手順の後の）不純物であるという点において、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、当該オリゴヌクレオチド型の実質的に純粋な調製物である。

【０５３３】

一部の実施形態では、本開示は、キラル結合リンに関し、１個以上のジアステレオマー的に純粋なヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、式Ｉの構造を有するジアステレオマー的に純粋なヌクレオチド間結合を１個以上含むオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、キラル結合リンに関し、ジアステレオマー的に純粋なヌクレオチド間結合を１個以上含有し、及び１個以上のリン酸ジエステル結合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では本開示は、式Ｉの構造を有するジアステレオマー的に純粋なヌクレオチド間結合を１個以上、及びリン酸ジエステル結合を１個以上含むオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では本開示は、式Ｉ－ｃの構造を有するジアステレオマー的に純粋なヌクレオチド間結合を１個以上、及びリン酸ジエステル結合を１個以上含むオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態ではかかるオリゴヌクレオチドは、本出願に記載される、立体選

択的オリゴヌクレオチド合成を使用することにより調製され、キラル結合リンに関して予め設計されたジアステレオマー的に純粋なヌクレオチド間結合を形成する。ヌクレオチド間結合の例としては、式Ｉの構造を有するものが挙げられ、ヌクレオチド間結合の例は、以下にさらに記載される。

【０５３４】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチド内の個々のヌクレオチド間結合のうちの少なくとも２つが、互いに異なる立体化学及び／または互いに異なるＰ－修飾を有する。

【０５３５】

ヌクレオチド間結合

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害が挙げられる）を介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを介して標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるか、または当該技術分野において知られる任意のヌクレオチド間結合を含む。

【０５３６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるか、または当該技術分野において知られる任意のヌクレオチド間結合を含み得る。

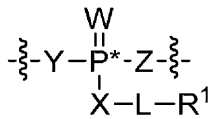
【０５３７】

ヌクレオチド間結合または非修飾ヌクレオチド間結合の非限定的な例は、ホスホジエステルであり、修飾ヌクレオチド間結合の非限定的な例としては、ホスホジエステルの１つ以上の酸素が、非限定的な例として、硫黄（ホスホロチオエートに見られるもの）、Ｈ、アルキル、または別の部分もしくは酸素ではない元素、によって置き換えられているものが挙げられる。ヌクレオチド間結合の非限定的な例は、リンを含まないが、２つの糖の連結に役立つ部分である。ヌクレオチド間結合の非限定的な例は、リンを含まないが、オリゴヌクレオチドの骨格における２つの糖の連結に役立つ部分である。ヌクレオチド、修飾ヌクレオチド、ヌクレオチドアナログ、ヌクレオチド間結合、修飾ヌクレオチド間結合、塩基、修飾塩基、及び塩基アナログ、糖、修飾糖、及び糖アナログ、ならびにヌクレオシド、修飾ヌクレオシド、及びヌクレオシドアナログの非限定的な例は、本明細書にさらに開示される。

【０５３８】

ある特定の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、以下の式Ｉの構造を有する：

【化１１】



(I)

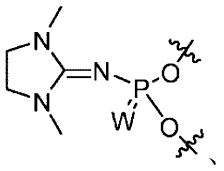
【０５３９】

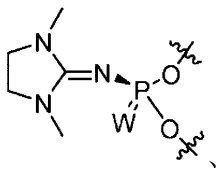
式中、各可変部分は、以下に定義され、及び記載されるとおりである。一部の実施形態では、式Ｉの結合は、キラルである。一部の実施形態では、本開示は、式Ｉの修飾ヌクレオチド間結合を１個以上含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、式Ｉの修飾ヌクレオチド間結合を１個以上含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、及びここで、当該オリゴヌクレオチド内の式Ｉの個々のヌクレオチド間結合は、互いに異なるＰ－修飾を有する。一部の実施形態では、本開示は、式Ｉの修飾ヌクレオチド間結合を１つ以上含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチド内の式Ｉの個々のヌクレオチド間結合は、互いに異なる－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}を有する。一部の実施形態では、本開示は、式Ｉの修飾ヌクレオチド間結合を１つ以上含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチド内の式Ｉの個々のヌクレオチド間結合は、互いに異なるＸを有する。一部の実施形態では、本開示は、式Ｉの修飾ヌクレオチド間結合を１つ以上含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチド内の式Ｉの個々のヌクレオチド間結合は、互いに異なる－Ｌ－Ｒ^{1}を有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、特定のオリゴヌクレオチド型のものである提供される組成物におけるオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、共通の塩基配列及び長さ、共通の骨格結合パターン、及び共通の骨格キラル中心パターンを有する、提供される組成物におけるオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、特定のオリゴヌクレオチド型の組成物であるキラル制御された組成物中のオリゴヌクレオチドであり、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、当該型のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、所定レベルの複数のオリゴヌクレオチドを含む提供される組成物中のオリゴヌクレオチドであり、当該複数のオリゴヌクレオチドは、共通塩基配列、共通パターンの骨格結合、及び共通パターンの骨格キラル中心を共有し、及びキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、共通塩基配列、共通パターンの骨格結合、及び共通パターンの骨格キラル中心を共有する。

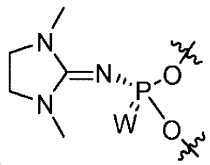
【０５４０】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、非負荷電ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の非負荷電ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、正荷電ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合（たとえば、非負荷電ヌクレオチド間結合）は、任意で置換されるトリアゾリルを含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合（たとえば、非負荷電ヌクレオチド間結合）は、任意で置換されるアルキニルを含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、トリアゾール部分またはアルキン部分を含む。一部の実施形態では、トリアゾール部分（たとえば、トリアゾリル基）は、任意で置換される。一部の実施形態では、トリアゾール部分（たとえば、トリアゾリル基）は、置換される。一部の実施形態では、トリアゾール部分は、置換されない。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、任意で置換される環状グアニジン部分を含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、任意で置換される環状グアニジン部分を含み、

【化１２】


、


、または

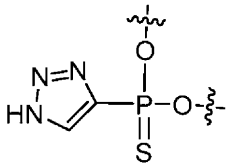


の構造を有し、式中、Ｗは、ＯまたはＳである。一部の実施形態では、Ｗは、Ｏである。一部の実施形態では、Ｗは、Ｓである。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、立体化学的に制御される。

【０５４１】

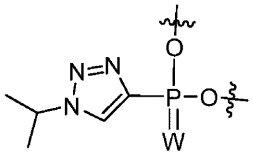
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（たとえば、ＤＭＤオリゴヌクレオチド）においてトリアゾール部分（たとえば、任意で置換されるトリアゾリル基）を含むヌクレオチド間結合は、

【化１３】



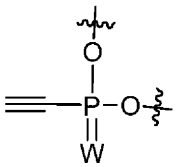
の構造を有する。一部の実施形態では、トリアゾール部分を含むヌクレオチド間結合は、

【化１４】



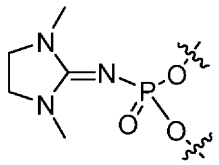
の式を有し、式中、Ｗは、ＯまたはＳである。一部の実施形態では、アルキン部分（たとえば、任意で置換されるアルキニル基）を含むヌクレオチド間結合は、

【化１５】



の式を有し、式中、Ｗは、ＯまたはＳである。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、環状グアニジン部分を含む。一部の実施形態では、環状グアニジン部分を含むヌクレオチド間結合は、

【化１６】

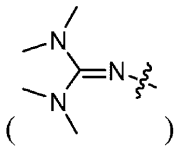


の構造を有する。一部の実施形態では、環状グアニジン部分を含む中性ヌクレオチド間結合またはヌクレオチド間結合は、立体化学的に制御される。

【０５４２】

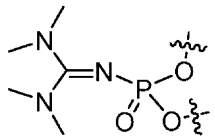
一部の実施形態では、ＤＭＤオリゴヌクレオチドは、脂質部分を含む。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、Ｔｍｇ基

【化１７】



を含む。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、Ｔｍｇ基を含み、

【化１８】



の構造（「Ｔｍｇヌクレオチド間結合」）を有する。一部の実施形態では、中性のヌクレオチド間結合は、ＰＮＡヌクレオチド間結合及びＰＭＯヌクレオチド間結合、ならびにＴｍｇヌクレオチド間結合を含む。

【０５４３】

一部の実施形態では、本開示は、特定のオリゴヌクレオチド型の複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を提供し、当該特定のオリゴヌクレオチド型は、

１）塩基配列、

２）骨格結合のパターン、

３）骨格キラル中心のパターン、及び

４）骨格リン修飾のパターン

によって定義され、

複数のオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、または少なくとも２０個含み、

複数のオリゴヌクレオチドは、非負荷電ヌクレオチド間結合を少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、または少なくとも２０個含む。

【０５４４】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造、式Ｉ－ａの構造、式Ｉ－ｂの構造、式Ｉ－ｃの構造、式Ｉ－ｎ－１の構造、式Ｉ－ｎ－２の構造、式Ｉ－ｎ－３

の構造、式ＩＩの構造、式ＩＩ－ａ－１の構造、式ＩＩ－ａ－２の構造、式ＩＩ－ｂ－１の構造、式ＩＩ－ｂ－２の構造、式ＩＩ－ｃ－１の構造、式ＩＩ－ｃ－２の構造、式ＩＩ－ｄ－１の構造、式ＩＩ－ｄ－２の構造など、またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、式Ｉ－ａの構造またはその塩形態を有する。

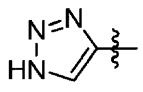
【０５４５】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、非負荷電ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、正荷電ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造、式Ｉ－ａの構造、式Ｉ－ｂの構造、式Ｉ－ｃの構造、式Ｉ－ｎ－１の構造、式Ｉ－ｎ－２の構造、式Ｉ－ｎ－３の構造、式ＩＩの構造、式ＩＩ－ａ－１の構造、式ＩＩ－ａ－２の構造、式ＩＩ－ｂ－１の構造、式ＩＩ－ｂ－２の構造、式ＩＩ－ｃ－１の構造、式ＩＩ－ｃ－２の構造、式ＩＩ－ｄ－１の構造、式ＩＩ－ｄ－２の構造など、またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員のヘテロシクリル基またはヘテロアリール基を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員のヘテロシクリル基またはヘテロアリール基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、そのようなヘテロシクリル基またはヘテロアリール基は、５員環のものである。一部の実施形態では、そのようなヘテロシクリル基またはヘテロアリール基は、６員環のものである。

【０５４６】

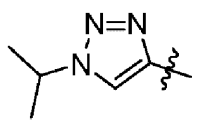
一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～２０員のヘテロアリール基を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～２０員のヘテロアリール基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、１～４つのヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員のヘテロアリール基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、１～４つのヘテロ原子を有する、任意で置換される５員のヘテロアリール基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、結合リンに直接的に結合される。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、任意で置換されるトリアゾリル基を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、非置換トリアゾリル基

【化１９】

（たとえば、  ）

を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、置換トリアゾリル基

【化２０】

（たとえば、  ）

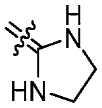
を含む。

【０５４７】

一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～２０員のヘテロシクリル基を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～２

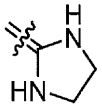
０員のヘテロシクリル基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、１～４つのヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員のヘテロシクリル基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、１～４つのヘテロ原子を有する、任意で置換される５員のヘテロシクリル基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、少なくとも２つのヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、結合リンに直接的に結合される。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、リンカーを介して結合リンに結合され、こうしたリンカーは、例えば、グアニジン部分の＝Ｎ－を介して結合リンに直接的に結合したグアニジン部分の一部にヘテロシクリル基がなるときの＝Ｎ－である。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、任意で置換される

【化２１】



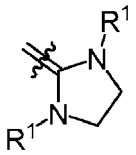
基を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、置換された

【化２２】



基を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化２３】



基を含む。一部の実施形態では、R^1はそれぞれ、独立して、任意で置換されるC_{1-6}アルキルである。一部の実施形態では、R^1はそれぞれ、独立してメチルである。

【０５４８】

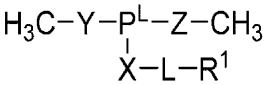
一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合（たとえば、非負荷電ヌクレオチド間結合）は、トリアゾール部分またはアルキン部分を含み、こうした部分はそれぞれ、任意で置換される。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、トリアゾール部分を含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、非置換トリアゾール部分を含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、置換トリアゾール部分を含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、アルキル部分を含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、任意で置換されるアルキニル基を含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、非置換アルキニル基を含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、置換アルキニル基を含む。一部の実施形態では、アルキニル基は、結合リンに直接的に結合される。

【０５４９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、異なる型のヌクレオチド間リン結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの天然リン酸結合、及び少なくとも１つの修飾（非天然）ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの天然リン酸結合、及び少なくとも１つのホスホロチオエートを含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオ

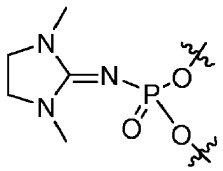
チドは、少なくとも１つの天然リン酸結合、及び少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合、及び少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合、少なくとも１つの天然リン酸結合、及び少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、非負荷電ヌクレオチド間結合を１つ以上（たとえば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、またはそれ以上）含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、所与のｐＨの水溶液において当該ヌクレオチド間結合が負荷電塩形態として存在する割合が５０％未満、４０％未満、４０％未満、３０％未満、２０％未満、１０％未満、５％未満、または１％未満であるという点において、負に荷電しない。一部の実施形態では、ｐＨは、約７．４である。一部の実施形態では、ｐＨは、約４～９である。一部の実施形態では、割合は、１０％未満である。一部の実施形態では、割合は、５％未満である。一部の実施形態では、割合は、１％未満である。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、当該ヌクレオチド間結合の中性形態の水中ｐＫａが約１以下、約２以下、約３以下、約４以下、約５以下、約６以下、または約７以下ではないという点において、非負荷電ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、ｐＫａは、７以下ではない。一部の実施形態では、ｐＫａは、６以下ではない。一部の実施形態では、ｐＫａは、５以下ではない。一部の実施形態では、ｐＫａは、４以下ではない。一部の実施形態では、ｐＫａは、３以下ではない。一部の実施形態では、ｐＫａは、２以下ではない。一部の実施形態では、ｐＫａは、１以下ではない。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合の中性形態のｐＫａは、CH_3－当該ヌクレオチド間結合－CH_3の構造を有する化合物の中性形態のｐＫａによって示すことができる。たとえば、式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合の中性形態のｐＫａは、

【化２４】



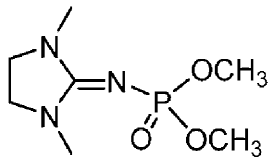
の構造を有する化合物の中性形態のｐＫａによって示すことができ、

【化２５】



のｐＫａは、

【化２６】



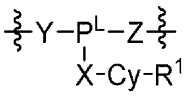
のｐＫａによって示すことができる。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、正荷電ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、グアニジン部分を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

ヘテロアリール塩基部分を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、トリアゾール部分を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、アルキニル部分を含む。

【０５５０】

一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造、式Ｉ－ａの構造、式Ｉ－ｂの構造、式Ｉ－ｃの構造、式Ｉ－ｎ－１の構造、式Ｉ－ｎ－２の構造、式Ｉ－ｎ－３の構造、式ＩＩの構造、式ＩＩ－ａ－１の構造、式ＩＩ－ａ－２の構造、式ＩＩ－ｂ－１の構造、式ＩＩ－ｂ－２の構造、式ＩＩ－ｃ－１の構造、式ＩＩ－ｃ－２の構造、式ＩＩ－ｄ－１の構造、式ＩＩ－ｄ－２の構造、またはその塩形態（負に荷電しないもの）を有する。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合（たとえば、非負荷電ヌクレオチド間結合）は、式Ｉ－ｎ－１の構造またはその塩形態：

【化２７】



I-n-1

を有する。

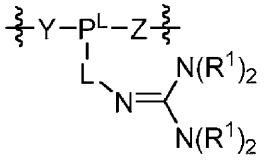
【０５５１】

一部の実施形態では、Ｘは、共有結合であり、－Ｘ－Ｃｙ－Ｒ^{1}は、－Ｃｙ－Ｒ^{1}である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環、から選択される任意で置換される二価の基である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される二価の５～２０員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－Ｒ^{1}は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～２０員のヘテロアリール環であり、少なくとも１つのヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－Ｒ^{1}は、１～４つのヘテロ原子を有する、任意で置換される５員のヘテロアリール環であり、少なくとも１つのヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－Ｒ^{1}は、１～４つのヘテロ原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環であり、少なくとも１つのヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－Ｒ^{1}は、任意で置換されるトリアゾリルである。

【０５５２】

一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合（たとえば、非負荷電ヌクレオチド間結合）は、式Ｉ－ｎ－２の構造またはその塩形態：

【化２８】



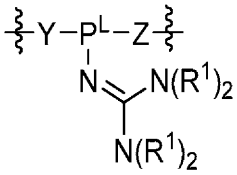
I-n-2

を有する。

【０５５３】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｒ’である。一部の実施形態では、Ｌは、共有結合である。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合（たとえば、非負荷電ヌクレオチド間結合）は、式Ｉ－ｎ－３の構造またはその塩形態：

【化２９】



I-n-3

を有する。

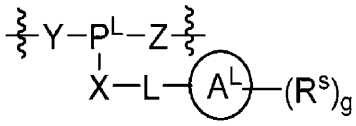
【０５５４】

一部の実施形態では、異なる窒素原子上の２つのＲ’は、一緒になって記載の環を形成する。一部の実施形態では、形成される環は、５員のものである。一部の実施形態では、形成される環は、６員のものである。一部の実施形態では、形成される環は、置換される。一部の実施形態では、一緒になって環を形成しない２つのＲ’基はそれぞれ、独立してＲである。一部の実施形態では、一緒になって環を形成しない２つのＲ’基はそれぞれ、独立して、水素、または任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、一緒になって環を形成しない２つのＲ’基はそれぞれ、独立して、水素、または任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、一緒になって環を形成しない２つのＲ’基は、同じである。一部の実施形態では、一緒になって環を形成しない２つのＲ’基は、異なる。一部の実施形態では、一緒になって環を形成しない２つのＲ’基は両方とも、－ＣＨ$_3$である。

【０５５５】

一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合（たとえば、非負荷電ヌクレオチド間結合）は、式ＩＩの構造またはその塩形態：

【化３０】



II

を有し、式中：

P^Lは、Ｐ（＝Ｗ）、Ｐ、またはＰ→Ｂ（Ｒ’）$_3$であり、

Ｗは、Ｏ、Ｎ（－Ｌ－R^5）、Ｓ、またはＳｅであり、

Ｘ、Ｙ、及びＺはそれぞれ、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－R^5）－、またはＬであり、

A^L環は、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員の単環式環、二環式環、または多環式環であり、

R^sはそれぞれ、独立して、－Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－Ｌ－Ｒ’、－Ｌ－Ｓｉ（Ｒ）$_3$、－Ｌ－ＯＲ’、－Ｌ－ＳＲ’、－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｏ－Ｌ－Ｒ’、－Ｏ－Ｌ－Ｓｉ（Ｒ）$_3$、－Ｏ－Ｌ－ＯＲ’、－Ｏ－Ｌ－ＳＲ’、または－Ｏ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、

ｇは、０～２０であり、

Ｌはそれぞれ、独立して、共有結合であるか、またはＣ$_{1-30}$脂肪族基、及び１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族基、から選択される任意で置換される直線状または分枝状の二価の基であり、当該基では、１つ以上のメチレン単位は、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、１～５つのヘテロ原子を有する二価のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ

－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上のＣＨまたは炭素原子は、Ｃｙ^{L}で任意かつ独立して置き換えられ、

－Ｃｙ－はそれぞれ、独立して、Ｃ$_{3-20}$脂環式環、Ｃ$_{6-20}$アリール環、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環、から選択される任意で置換される二価の基であり、

Ｃｙ^{L}はそれぞれ、独立して、Ｃ$_{3-20}$脂環式環、Ｃ$_{6-20}$アリール環、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環、から選択される任意で置換される三価または四価の基であり、

Ｒ’はそれぞれ、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、

Ｒはそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、もしくはＣ$_{1-30}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6-30}$アリール、Ｃ$_{6-30}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6-30}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基であり、または

２つのＲ基は、任意かつ独立して一緒になって共有結合を形成し、または

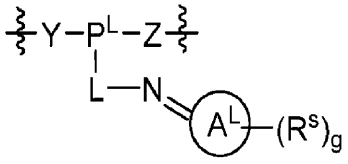
同じ原子上の２つ以上のＲ基は、当該原子と任意かつ独立して一緒になることで、当該原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、または多環式環を形成し、または

２個以上の原子上の２つ以上のＲ基は、それらの間の介在原子と任意かつ独立して一緒になることで、当該介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、または多環式環を形成する。

【０５５６】

一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合（たとえば、式ＩＩの非負荷電ヌクレオチド間結合）は、式ＩＩ－ａ－１の構造またはその塩形態：

【化３１】



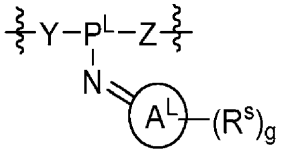
II-a-1

を有する。

【０５５７】

一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合（たとえば、式ＩＩの非負荷電ヌクレオチド間結合）は、式ＩＩ－ａ－２の構造またはその塩形態：

【化３２】



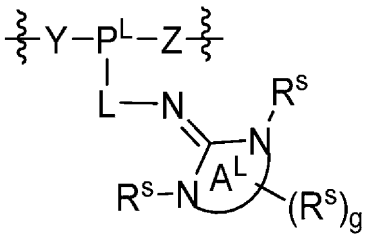
II-a-2

を有する。

【０５５８】

一部の実施形態では、A^Lは、炭素原子を介して－Ｎ＝またはＬに結合される。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合（たとえば、式ＩＩ、または式ＩＩ－ａ－１、式ＩＩ－ａ－２の非負荷電ヌクレオチド間結合）は、式ＩＩ－ｂ－１の構造またはその塩形態：

【化３３】



II-b-1

を有する。

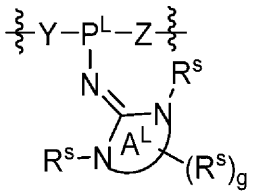
【０５５９】

一部の実施形態では、式ＩＩ－ａ－１または式ＩＩ－ａ－２の構造は、式ＩＩ－ａの構造を指し得る。一部の実施形態では、式ＩＩ－ｂ－１または式ＩＩ－ｂ－２の構造は、式ＩＩ－ｂの構造を指し得る。一部の実施形態では、式ＩＩ－ｃ－１または式ＩＩ－ｃ－２の構造は、式ＩＩ－ｃの構造を指し得る。一部の実施形態では、式ＩＩ－ｄ－１または式ＩＩ－ｄ－２の構造は、式ＩＩ－ｄの構造を指し得る。

【０５６０】

一部の実施形態では、A^Lは、炭素原子を介して－Ｎ＝またはＬに結合される。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合（たとえば、式ＩＩ、または式ＩＩ－ａ－１、式ＩＩ－ａ－２の非負荷電ヌクレオチド間結合）は、式ＩＩ－ｂ－２の構造またはその塩形態：

【化３４】



II-b-2

を有する。

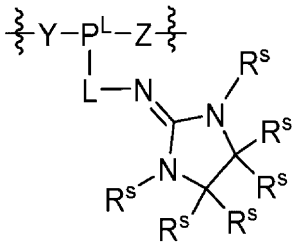
【０５６１】

一部の実施形態では、A^L環は、（式ＩＩ－ｂの２つの窒素原子に加えて）０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員の単環式環である。一部の実施形態では、A^L環は、任意で置換される５員の単環式飽和環である。

【０５６２】

一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合（たとえば、式ＩＩ、式ＩＩ－ａ、または式ＩＩ－ｂの非負荷電ヌクレオチド間結合）は、式ＩＩ－ｃ－１の構造またはその塩形態：

【化３５】



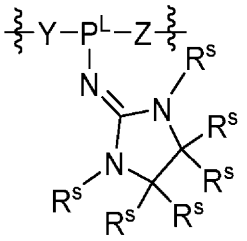
II-c-1

を有する。

【０５６３】

一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合（たとえば、式ＩＩ、式ＩＩ－ａ、または式ＩＩ－ｂの非負荷電ヌクレオチド間結合）は、式ＩＩ－ｃ－２の構造またはその塩形態：

【化３６】



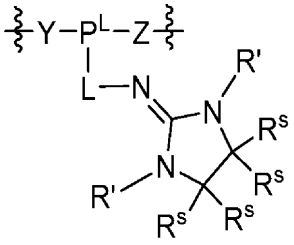
II-c-2

を有する。

【０５６４】

一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合（たとえば、式ＩＩ、式ＩＩ－ａ、式ＩＩ－ｂ、または式ＩＩ－ｃの非負荷電ヌクレオチド間結合）は、式ＩＩ－ｄ－１の構造またはその塩形態：

【化３７】



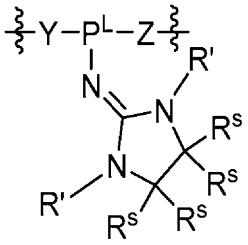
II-d-1

を有する。

【０５６５】

一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合（たとえば、式ＩＩ、式ＩＩ－ａ、式ＩＩ－ｂ、または式ＩＩ－ｃの非負荷電ヌクレオチド間結合）は、式ＩＩ－ｄ－２の構造またはその塩形態：

【化３８】



II-d-2

を有する。

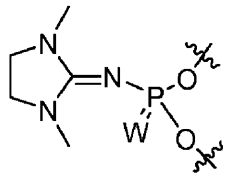
【０５６６】

一部の実施形態では、Ｒ’はそれぞれ、独立して、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒ’はそれぞれ、独立して、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ’はそれぞれ、独立して－ＣＨ$_3$である。一部の実施形態では、Ｒ^{s}はそれぞれ、－Ｈである。

【０５６７】

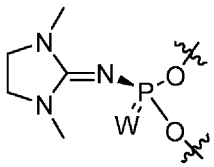
一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化３９】



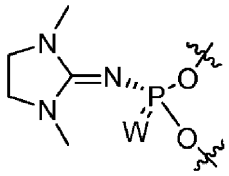
の構造を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化４０】



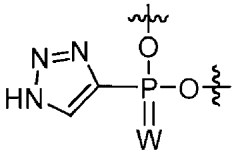
の構造を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化４１】



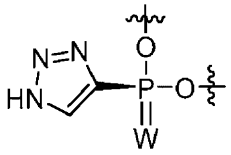
の構造を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化４２】



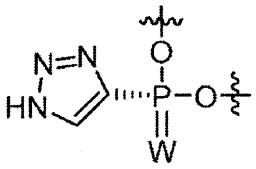
の構造を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化４３】

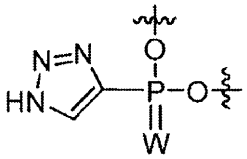


の構造を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化４４】

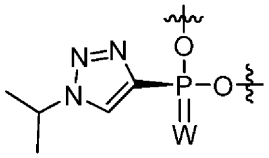


の構造を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、



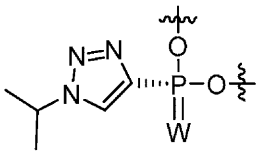
の構造を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化４５】



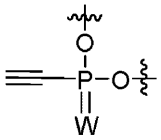
の構造を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化４６】



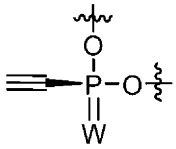
の構造を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化４７】



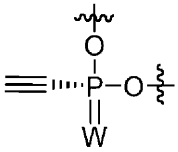
の構造を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化４８】



の構造を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化４９】



の構造を有する。一部の実施形態では、Ｗは、Ｏである。一部の実施形態では、Ｗは、Ｓである。

【０５６８】

一部の実施形態では、L^Pはそれぞれ、式Ｉの構造、式Ｉ－ａの構造、式Ｉ－ｂの構造、式Ｉ－ｃの構造、式Ｉ－ｎ－１の構造、式Ｉ－ｎ－２の構造、式Ｉ－ｎ－３の構造、式ＩＩの構造、式ＩＩ－ａ－１の構造、式ＩＩ－ａ－２の構造、式ＩＩ－ｂ－１の構造、式ＩＩ－ｂ－２の構造、式ＩＩ－ｃ－１の構造、式ＩＩ－ｃ－２の構造、式ＩＩ－ｄ－１の構造、式ＩＩ－ｄ－２の構造、またはその塩形態を独立して有する。

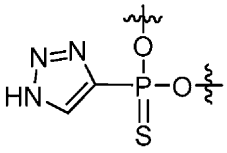
【０５６９】

一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の非負荷電ヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の中性のヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、式Ｉ－ｎ－１の構造、式Ｉ－ｎ－２の構造、式Ｉ－ｎ－３の構造、式ＩＩの構造、式ＩＩ－ａ－１の構造、式ＩＩ－ａ－２の構造、式ＩＩ－ｂ－１の構造、式ＩＩ－ｂ－２の構造、式ＩＩ－ｃ－１の構造、式ＩＩ－ｃ－２の構造、式ＩＩ－ｄ－１の構造、式ＩＩ－ｄ－２の構造、またはその塩形態を有する。

【０５７０】

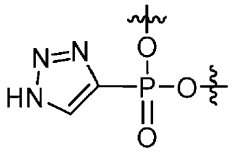
一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、トリアゾール部分を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、任意で置換されるトリアゾリル基を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化５０】



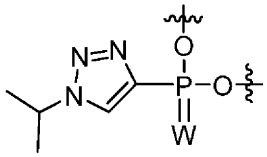
の構造を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化５１】



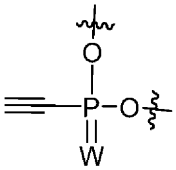
の構造を有する。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、置換トリアゾリル基を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化５２】



の構造を有し、式中、Ｗは、ＯまたはＳである。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、任意で置換されるアルキニル基を含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、

【化５３】



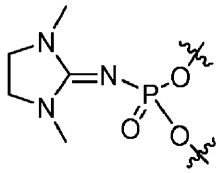
の構造を有し、式中、Ｗは、ＯまたはＳである。

【０５７１】

一部の実施形態では、本開示は、環状グアニジン部分を含むヌクレオチド間結合（たとえば、非負荷電ヌクレオチド間結合）を含むオリゴヌクレオチドを提供する。

一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、環状グアニジンを含み、

【化５４】

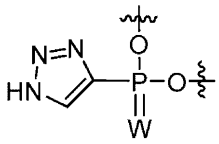


の構造を有する。一部の実施形態では、環状グアニジンを含むヌクレオチド間結合（たとえば、非負荷電ヌクレオチド間結合）は、立体化学的に制御される。

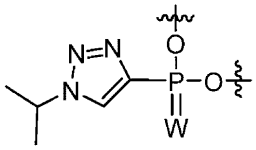
【０５７２】

一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合または中性のヌクレオチド間結合は、

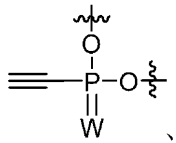
【化５５】



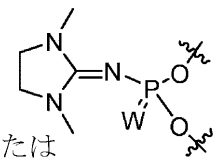
、



、



、



、または

から選択される構造であるか、または当該構造を含み、式中、Ｗは、ＯまたはＳである。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、環状グアニジン部分を含む修飾ヌクレオチド間結合を含む核酸またはオリゴヌクレオチドは、ｓｉＲＮＡ、二本鎖ｓｉＲＮＡ、一本鎖ｓｉＲＮＡ、ギャップマー、スキップマー、ブロックマー、アンチセンスオリゴヌクレ

オチド、アンタゴマイクロＲＮＡ（ａｎｔａｇｏｍｉｒ）、マイクロＲＮＡ、マイクロＲＮ前駆体、抗マイクロＲＮＡ（ａｎｔｉｍｉｒ）、スーパーマイクロＲＮＡ（ｓｕｐｅｒｍｉｒｓ）、リボザイム、ＵＩアダプター、ＲＮＡアクチベーター、ＲＮＡｉ剤、デコイオリゴヌクレオチド、三重鎖形成性オリゴヌクレオチド、アプタマーまたはアジュバントである。

【０５７３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、中性のヌクレオチド間結合、及びキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、中性のヌクレオチド間結合と、Ｒｐ配置またはＳｐ配置のホスホロチオエートであるキラル制御されたヌクレオチド間結合と、を含む。一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の非負荷電ヌクレオチド間結合と、１つ以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合と、を含むオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチドにおけるホスホロチオエートヌクレオチド間結合はそれぞれ、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、本開示は、１つ以上の中性のヌクレオチド間結合と、１つ以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合と、を含むオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチドにおけるホスホロチオエートヌクレオチド間結合はそれぞれ、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合を、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくともそれ以上含む。

【０５７４】

いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合（ＰＳ）は、ホスホジエステル結合（天然リン酸結合（ＰＯ））と比較して疎水性が高いが、中性のヌクレオチド間結合は、ＰＳよりも疎水性が高くあり得ることを本開示は明記する。典型的には、ＰＳまたはＰＯとは異なり、中性のヌクレオチド間結合が有する電荷は少ない。いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、１つ以上の中性のヌクレオチド間結合をオリゴヌクレオチドに組み込むことで、オリゴヌクレオチドが細胞に取り込まれ、及び／またはエンドソームから脱出する能力が高まり得ることを本開示は明記する。いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、１以上の中性のヌクレオチド間結合の組み込みを利用することで、オリゴヌクレオチドとその標的核酸との間の融解温度を調節できることを本開示は明記する。

【０５７５】

いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、１つ以上の非負荷電ヌクレオチド間結合（たとえば、中性のヌクレオチド間結合）をオリゴヌクレオチドに組み込むことで、オリゴヌクレオチドが機能（エクソンスキップまたは遺伝子ノックダウンなど）を媒介する能力を向上させることできる可能性があることを本開示は明記する。一部の実施形態では、核酸またはそのコード産物のレベルのノックダウンを媒介する能力を有するオリゴヌクレオチドは、１つ以上の非負荷電ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、標的遺伝子の発現のノックダウンを媒介する能力を有するオリゴヌクレオチドは、１つ以上の非負荷電ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、標的遺伝子の発現のノックダウンを媒介する能力を有するオリゴヌクレオチドは、１つ以上の中性のヌクレオチド間結合を含む。

【０５７６】

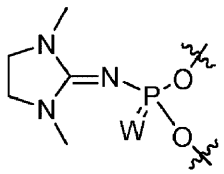
一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、キラル制御される。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、キラル制御され、その結合リンは、Ｒｐである。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合は、キラル制御され、その結合リンは、Ｓｐ

である。

【０５７７】

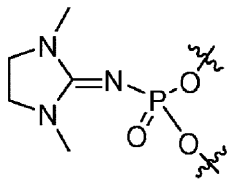
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、非負荷電ヌクレオチド間結合を１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、またはそれ以上含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、中性のヌクレオチド間結合を１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、またはそれ以上含む。一部の実施形態では、非負荷電ヌクレオチド間結合及び／または中性のヌクレオチド間結合はそれぞれ、任意かつ独立してキラル制御される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける非負荷電ヌクレオチド間結合はそれぞれ、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける中性のヌクレオチド間結合はそれぞれ、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合／中性のヌクレオチド間結合は、

【化５６】



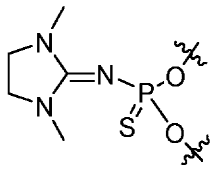
の構造を有し、式中、Ｗは、ＯまたはＳである。一部の実施形態では、少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合／中性のヌクレオチド間結合は、

【化５７】



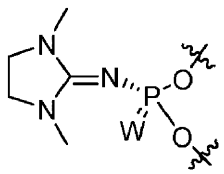
の構造を有する。一部の実施形態では、少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合／中性のヌクレオチド間結合は、

【化５８】



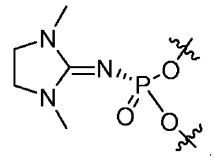
の構造を有する。一部の実施形態では、少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合／中性のヌクレオチド間結合は、

【化５９】



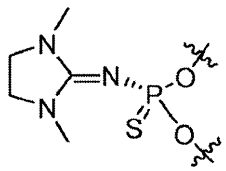
の構造を有し、式中、Ｗは、ＯまたはＳである。一部の実施形態では、少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合／中性のヌクレオチド間結合は、

【化６０】

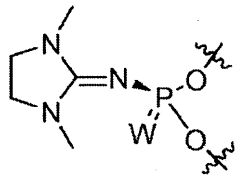


の構造を有する。一部の実施形態では、少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合／中性のヌクレオチド間結合は、

【化６１】

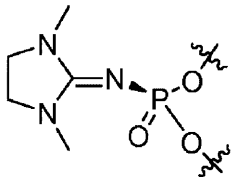


の構造を有する。一部の実施形態では、少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合／中性のヌクレオチド間結合は、



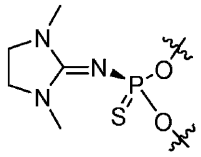
の構造を有し、式中、Ｗは、ＯまたはＳである。一部の実施形態では、少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合／中性のヌクレオチド間結合は、

【化６２】



の構造を有する。一部の実施形態では、少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合／中性のヌクレオチド間結合は、

【化６３】



の構造を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、結合リンの配置がＲｐである少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合と、結合リンの配置がＳｐである少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合と、を含む。

【０５７８】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、当該オリゴヌクレオチド内の個々のヌクレオチド間結合のうちの少なくとも２個は、互いに異なる立体化学、及び／または互いに異なるＰ－修飾を有し、当該オリゴヌクレオチドは、以下の式により表される構造を有する：

［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$］
式中：
各R^{B}は独立して、結合リンでＲ立体配置を有するヌクレオチド単位のブロックを表し；
各S^{B}は独立して、結合リンでＳ立体配置を有するヌクレオチド単位のブロックを表し；
ｎ１～ｎｙの各々は、ゼロまたは整数であり、少なくとも１個の奇数ｎと、少なくとも１個の偶数ｎが、ゼロではなく、それにより当該オリゴヌクレオチドは、互いに異なる立体化学を有する個々のヌクレオチド間結合を少なくとも２個含み：及び
ここで、ｎ１～ｎｙの合計は、２～２００の間であり、一部の実施形態では、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５またはそれ以上からなる群から選択される下限と、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、及び２００からなる群から選択される上限の間であり、当該上限は、当該下限よりも大きい。

【０５７９】
一部のかかる実施形態では、各ｎは、同じ値を有する。一部の実施形態では、各偶数ｎは、互いの偶数ｎと同じ値を有する。一部の実施形態では、各奇数ｎは、互いの奇数ｎと同じ値を有する。一部の実施形態では、少なくとも２個の偶数ｎは、互いに異なる値を有する。一部の実施形態では、少なくとも２個の奇数ｎは、互いに異なる値を有する。

【０５８０】
一部の実施形態では、少なくとも２個の隣接するｎは、互いに等しい。それにより提供されるオリゴヌクレオチドは、等しい長さのＳ立体化学結合と、Ｒ立体化学結合の隣接するブロックを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、等しい長さのＳ及びＲの立体化学結合の繰り返しブロックを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｓ及びＲの立体化学結合の繰り返しブロックを含み、そこで少なくとも２個のそのようなブロックは、互いに異なる長さのブロックである。一部のかかる実施形態では、各Ｓ立体化学ブロックは、同じ長さのブロックであり、各Ｒ立体化学ブロックの長さとは異なる長さのブロックであり、各Ｒ立体化学ブロックは互いに任意で同じ長さのブロックであっても良い。

【０５８１】
一部の実施形態では、少なくとも２個のスキップして隣接するｎは、互いに等しく、それにより、提供されるオリゴヌクレオチドは、第１の立体化学の結合のブロックを少なくとも２個含み、当該第１の立体化学の結合のブロックは、互いに長さが等しく、及びその他の立体化学の結合のブロックにより分離される。それら分離ブロックは、第１の立体化学のブロックと同じ長さまたは異なる長さのブロックであってもよい。

【０５８２】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの末端で結合ブロックと関連したｎは、同じ長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、同じ結合立体化学の末端ブロックを有する。一部のかかる実施形態では、末端ブロックは、その他の結合立体化学の中間ブロックにより互いに分離される。

【０５８３】
一部の実施形態では、式［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$］の提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオブロックマーである。一部の実施形態では、式［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$］の提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオスキップマーである。一部の実施形態では、式［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$］の提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオアルトマーである。一部の実施形態では、式［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$］の提供されるオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。

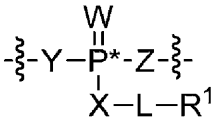
【０５８４】
一部の実施形態では、式［$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$

］の提供されるオリゴヌクレオチドは、上述のパターンのいずれかのオリゴヌクレオチドであり、及びＰ－修飾のパターンをさらに含む。たとえば一部の実施形態では、式［Ｓ^{B}ｎ１Ｒ^{B}ｎ２Ｓ^{B}ｎ３Ｒ^{B}ｎ４．．．Ｓ^{B}ｎｘＲ^{B}ｎｙ］の提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオスキップマーであり、及びＰ－修飾スキップマーである。一部の実施形態では、式［Ｓ^{B}ｎ１Ｒ^{B}ｎ２Ｓ^{B}ｎ３Ｒ^{B}ｎ４．．．Ｓ^{B}ｎｘＲ^{B}ｎｙ］の提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオブロックマーであり、及びＰ－修飾アルトマーである。一部の実施形態では、式［Ｓ^{B}ｎ１Ｒ^{B}ｎ２Ｓ^{B}ｎ３Ｒ^{B}ｎ４．．．Ｓ^{B}ｎｘＲ^{B}ｎｙ］の提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオアルトマーであり、及びＰ－修飾ブロックマーである。

【０５８５】

一部の実施形態では、式［Ｓ^{B}ｎ１Ｒ^{B}ｎ２Ｓ^{B}ｎ３Ｒ^{B}ｎ４．．．Ｓ^{B}ｎｘＲ^{B}ｎｙ］の提供されるオリゴヌクレオチドは、独立して以下の式Ｉ：

【化６４】



(I)

の構造を有する修飾ヌクレオチド間結合を１個以上含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドであり、

式中：

Ｐ*は、不斉リン原子であるか、またはＲｐもしくはＳｐのいずれかの不斉リン原子であり、

Ｗは、Ｏ、ＳまたはＳｅであり、

Ｘ、Ｙ及びＺの各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^{1}）－、またはＬであり、

Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状または分枝状のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキレンであり、ここで、Ｌの１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立してＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、

Ｒ^{1}は、水素、Ｒ、または任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{50}$脂肪族であり、ここで、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立してＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、

各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、または－ＳＯ$_{2}$Ｒであるか、または、

２つのＲ’は、これらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し、

－Ｃｙ－は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、及びヘテ

ロシクリレンから選択される、任意で置換される二価の環であり、
各Ｒは、独立して、水素であるか、または$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基であり；及び
各
【化６５】



は、独立してヌクレオシドとの結合を表す。
【０５８６】
一部の実施形態では、Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状もしくは分枝状の$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{10}$アルキレンであり、Ｌの１つ以上のメチレン単位は、任意で置換される$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキレン、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－によって任意かつ独立して置き換えられ、
$Ｒ^{1}$は、ハロゲン、Ｒ、または任意で置換される$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{50}$脂肪族であり、１つ以上のメチレン単位は、任意で置換される$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキレン、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－によって任意かつ独立して置き換えられ、
Ｒ’はそれぞれ、独立して、－Ｒ、Ｃ（Ｏ）Ｒ、$ＣＯ_{2}$Ｒ、もしくは－$ＳＯ_{2}$Ｒであり、または：
同じ窒素上の２つのＲ’は、それらの間の介在原子と一緒になることで、任意で置換される複素環式環もしくはヘテロアリール環を形成し、または
同じ炭素上の２つのＲ’は、それらの間の介在原子と一緒になることで、任意で置換されるアリール環、炭素環、複素環式環、もしくはヘテロアリール環を形成し、
－Ｃｙ－は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、及びヘテロシクリレンから選択される任意で置換される二価の環であり、
Ｒはそれぞれ、独立して、水素であるか、または$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択される任意で置換される基であり、
各
【化６６】



は、独立してヌクレオシドとの結合を表す。
【０５８７】
一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾ヌクレオチド間リン結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、たとえばホスホロチオエート結合またはホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートトリ

エステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも２個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも３個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも４個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも５個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。そのような修飾ヌクレオチド間リン結合の例を本明細書にさらに記載する。

【０５８８】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、異なるヌクレオチド間リン結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも１個の修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも１個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも２個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも３個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも４個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも５個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。そのような修飾ヌクレオチド間リン結合の例を本明細書にさらに記載する。

【０５８９】

一部の実施形態では、ホスホロチオエートトリエステル結合は、キラル補助基を含有し、たとえばそれを使用して、反応の立体選択性を制御する。一部の実施形態では、ホスホロチオエートトリエステル結合は、キラル補助基を含まない。一部の実施形態では、ホスホロチオエートトリエステル結合は、対象への投与まで、及び／または対象への投与の間、意図的に維持される。

【０５９０】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、固形支持体に結合される。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、固形支持体から切り離される。

【０５９１】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも２個の連続的な修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個のリン酸ジエステルヌクレオチド間結合と、少なくとも２個の連続的なホスホロチオエートトリエステルヌクレオチド間結合を含む。

【０５９２】

一部の実施形態では、本開示は、提供される複数のオリゴヌクレオチドからなる、またはこれを含む組成物を提供する（たとえばキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）。一部の実施形態では、そのような提供されるオリゴヌクレオチドはすべて同じ型のものである。すなわち、すべてが、同じ塩基配列、骨格結合パターン（すなわち、ヌクレオチド間結合型のパターン、例えば、リン酸、ホスホロチオエートなど）、骨格キラル中心パターン（すなわち、結合リン立体化学のパターン（Ｒｐ／Ｓｐ））、及び骨格リン修飾パターン（たとえば、本明細書に開示の式Ｉの「－ＸＬＲ^{1}」基のパターン）を有する。一部の実施形態では、同じオリゴヌクレオチド型のすべてが、同一である。しかしながら多くの実施形態において、提供される組成物は複数のオリゴヌクレオチド型を、典型的には所定の相対量で含む。

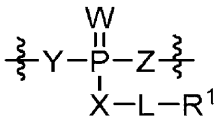
【０５９３】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ある１つ骨格結合パターンを含む。一部の実施形態では、ある１つの骨格結合パターンは、ＯＯＯ、ＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯ、ＯＸＯＸ、ＯＸＯＸ、ＯＸＸＯ、ＸＯＯＸ、ＸＸＯＯＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＸＸ、ＯＸＯＸＯＸＯＯ、ＸＸＸ、ＸＸＸＸ、ＸＸＸＸＸ、ＸＸＸＸＸＸ、ＸＸＸＸＸＸ、ＸＸＸＸＸＸＸＸＸ、ＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯ

OXXXXXXXXXXXO、XXOXXXOXOXXXOXXXXXXXXXXXX、XX
OXXXOXXOOXOOXXXXXO、XXOXXXOXXXOXOOOOOOOOOX
X、XXOXXXOXXXOXOOOOOOXX、XXOXXXOXXXOXOOOOO
XXX、XXOXXXOXXXOXOXOOOOOOOXX、XXOXXXOXXXOXO
XOOOOOXX、XXOXXXOXXXOXOXXXXXX、XXOXXXOXXXOX
OXXXXXXO、XXOXXXOXXXOXOXXXXXXX、XXOXXXOXXX
OXOXXXXXXXXXXXO、XXOXXXOXXXOXOXXXXXXXXXXX、
XXOXXXXXOOOXOOXXXXXO、XXOXXXXXOXOXOOOOOOOO
OXX、XXOXXXXXOXOXOOOOOOOXX、XXOXXXXXOXOXOOO
OOXXX、XXOXXXXXOXOXOXOOOOOOOXX、XXOXXXXXOXO
XOXOOOOXX、XXOXXXXXOXOXOXXXXXX、XXOXXXXXOX
OXOXXXXXXO、XXOXXXXXOXOXOXXXXXXX、XXOXXXXX
OXOXOXXXXXXXXXXO、XXOXXXXXOXOXOXXXXXXXXX
XX、XXXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXO、XXXOXOXOXOX
OXOXXXXXXXXXXX、XXXXOXOXOOOXOOXXXXXO、XXXX
OXOXOXOXOOOOOOOOOXX、XXXXOXOXOXOXOOOOOOXX、
XXXXOXOXOXOXOOOOOXXX、XXXXOXOXOXOXOXOXOOOOO
OXX、XXXXOXOXOXOXOXOOOOOXX、XXXXOXOXOXOXOX
XXXX、XXXXOXOXOXOXOXXXXXXO、XXXXOXOXOXOXOX
XXXXXX、XXXXOXOXOXOXOXXXXXXXXXXO、XXXXOXOX
OXOXOXXXXXXXXXXX、XXXXOXOXOXXXOOOOOOOOXX、
XXXXOXOXOXXXXOOOOOOOXX、XXXXOXOXOXXXXOOOOOXX
X、XXXXOXOXOXXXOXOOOOOOXX、XXXXOXOXOXXXOXO
OOOXX、XXXXOXOXOXXXOXXXXXX、XXXXOXOXOXXXOX
XXXXXO、XXXXOXOXOXXXOXXXXXXX、XXXXOXOXOXXX
OXXXXXXXXXXO、XXXXOXOXOXXXOXXXXXXXXXX、XX
XXOXOXXOOXOOXXXXO、XXXXOXOXXOOXOOXXXXXO、
XXXXOXOXXXOXOXXXXXXX、XXXXOXOXXXOXOOOOOOO
OXX、XXXXOXOXXXOXOOOOOXXX、XXXXOXOXXXOXOXO
OOOOOXX、XXXXOXOXXXOXOXOOOOXX、XXXXOXOXXXO
XOXXXXXX、XXXXOXOXXXOXOXXXXXO、XXXXOXOXXX
OXOXXXXXXX、XXXXOXOXXXOXOXXXXXXXXXX、XXXX
OXOXXXOXOXXXXXXXXXXX、XXXXOXOXXXXOOOOOOOO
OXX、XXXXOXOXXXXXOOOOOOXX、XXXXOXOXXXXXOOO
OOXXX、XXXXOXOXXXXXOXOOOOOOXX、XXXXOXOXXXX
XOXOOOOXX、XXXXOXOXXXXXOXXXXXX、XXXXOXOXXX
XXOXXXXXXO、XXXXOXOXXXXXXXXXXX、XXXXOXOXXX
OXXXXXXXXX、XXXXOXOXXXXOXXXXXXXXXX、XXXXOX
XXOXOXXXXXXXXX、XXXXOXXXXXXXXXXXXX、XXXXOX
XXOXXXXOOOXOOXXXXO、XXXXOXXXOOOXOOXXXXX
XXO、XXXXOXXXOXOXXOOOOOOOXX、XXXXOXXXOXOXX
OOOOOXX、XXXXOXXXOXOXXOOOOXXX、XXXXOXXXOXO
XXOOOOOOOXX、XXXXOXXXOXOXXOOOOXX、XXXXOXX
XOXOXXXXXXXX、XXXXOXXXOXOXXXXXXXXO、XXXXOX
XXOXOXXXXXXXXX、XXXXOXXXOXOXXXXXXXXXXO、
XXXXOXXXOXOXXXXXXXXXX、XXXXOXXXOXXOOOO

ＯＯＯＯＯＸＸ、ＸＸＸＸＯＸＸＸＯＸＸＸＯＯＯＯＯＯＸＸ、ＸＸＸＸＯＸＸＸＯＸＸＸＯＯＯＯＯＯＸＸＸ、ＸＸＸＸＯＸＸＸＯＸＸＸＯＸＯＯＯＯＯＯＸＸ、ＸＸＸＸＯＸＸＸＯＸＸＸＯＸＯＯＯＯＯＸＸ、ＸＸＸＸＯＸＸＸＯＸＸＸＯＸＸＸＸＸＸ、ＸＸＸＸＯＸＸＸＯＸＸＸＯＸＸＸＸＸＸＯ、ＸＸＸＸＯＸＸＸＯＸＸＸＯＸＸＸＸＸＸＸ、ＸＸＸＸＯＸＸＸＯＸＸＸＯＸＸＸＸＸＸＸＯ、ＸＸＸＸＯＸＸＸＯＸＸＸＯＸＸＸＸＸＸＸＸＸ、ＸＸＸＸＸＸＯＸＯＯＯＸＯＯＸＸＸＸＯ、ＸＸＸＸＸＸＯＸＯＯＯＸＯＸＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸ、ＸＸＸＸＸＸＯＸＯＸＯＸＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸ、ＸＸＸＸＸＸＯＸＯＸＯＸＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸ、ＸＸＸＸＸＸＯＸＯＸＯＸＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸ、ＸＸＸＸＸＸＯＸＯＸＯＸＯＸＸＸＸＸＸＯ、ＸＸＸＸＸＸＯＸＯＸＯＸＯＸＸＸＸＸＸＸＸ、ＸＸＸＸＸＸＯＸＯＸＯＸＯＸＸＸＸＸＸＸＸＯ、ＸＸＸＸＸＸＯＸＯＸＯＸＯＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸ、ＸＸＸＸＸＸＯＸＯＸＯＸＯＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸ、ＸＸＸＸＸＸＯＸＯＸＯＸＯＸＯＯＯＯＯＯＯＯ

【０５９５】
一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾ヌクレオチド間リン結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、たとえば、ホスホロチオエートまたはホスホロチオエートトリエステル結合を含む。
【０５９６】
一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも２つのホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも３つのホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも４つのホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも５つのホスホロチオエートトリエステル結合を含む。修飾ヌクレオチド間リン結合の例は、本明細書さらに記載される。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、異なるヌクレオチド間リン結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのリン酸ジエステルヌクレオチド間結合、及び少なくとも１つの修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのリン酸ジエステルヌクレオチド間結合、及び少なくとも１つのホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのリン酸ジエステルヌクレオチド間結合、及び少なくとも２つのホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのリン酸ジエステルヌクレオチド間結合、及び少なくとも３つのホスホロチオエートトリエステル結合を含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのリン酸ジエステルヌクレオチド間結合、及び少なくとも４つのホスホロチオエートトリエステル結合を含む。
【０５９７】
一部の実施形態では、本開示は、独立して式Ｉの構造を有する修飾ヌクレオチド間結合を１個以上含むオリゴヌクレオチドを提供する。
【化６７】



式Ｉ

Ｗは、Ｏ、ＳまたはＳｅであり、
Ｘ、Ｙ及びＺの各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^{1}）－、またはＬであり、
Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状もしくは分枝状のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族であり、ここで、Ｌの１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立してＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$脂肪族部分、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｂ（Ｒ’）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、
Ｒ^{1}は、水素、Ｒ、または任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{50}$脂肪族であり、ここで、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立してＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、

－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意で置換される基により置き換えられ、
各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、または－ＳＯ$_2$Ｒであるか、または、
２つ以上のＲ’は、これらの間に挟まれた原子と一緒になって、アリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される、任意で置換されるＣ$_3$－Ｃ$_{14}$基を形成し、
－Ｃｙ－は、フェニレン、Ｃ$_3$－Ｃ$_{14}$カルボシクリレン、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{14}$アリーレン、Ｃ$_5$－Ｃ$_{14}$ヘテロアリーレン、及びＣ$_3$－Ｃ$_{14}$ヘテロシクリレンから選択される、任意で置換される二価の環であり、
各Ｒは、独立して、水素であるか、またはＣ$_1$－Ｃ$_{20}$脂肪族、Ｃ$_3$－Ｃ$_{20}$カルボシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリール及びＣ$_3$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。

【０５９８】

式Ｉの実施形態のいくつかでは、Ｔ^{LD}におけるＰは、Ｐ*である。一部の実施形態では、Ｐ*は、不斉リン原子であり、ＲｐまたはＳｐのいずれかである。一部の実施形態では、Ｐ*は、Ｒｐである。他の実施形態では、Ｐ*は、Ｓｐである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を１個以上含有し、式中、各Ｐ*は独立して、ＲｐまたはＳｐである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を１個以上含有し、式中、各Ｐ*は、Ｒｐである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を１個以上含有し、式中、各Ｐ*は、Ｓｐである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、Ｐ*は、Ｒｐである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、Ｐ*は、Ｓｐである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、Ｐ*は、Ｒｐであり、及び式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、Ｐ*は、Ｓｐである。

【０５９９】

式Ｉの実施形態のいくつかでは、Ｗは、Ｏ、Ｓ、またはＳｅである。一部の実施形態では、ＷはＯである。一部の実施形態では、ＷはＳである。一部の実施形態では、ＷはＳｅである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、ＷはＯである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、ＷはＳである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、ＷはＳｅである。

【０６００】

式Ｉの実施形態のいくつかでは、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１つ含み、式中、Ｗは、Ｏである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１つ含み、式中、Ｗは、Ｓである。

【０６０１】

一部の実施形態では、各Ｒは独立して水素であるか、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。

【０６０２】

いくつかの実施形態では、Ｒは水素である。一部の実施形態では、Ｒは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$の脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルか

ら選択される、任意で置換される基である。

【０６０３】

一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される、直線状または分枝状のヘキシルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される、直線状または分枝状のペンチルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される、直線状または分枝状のブチルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される、直線状または分枝状のプロピルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるエチルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるメチルである。

【０６０４】

一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、Ｒは置換フェニルである。一部の実施形態では、Ｒはフェニルである。

【０６０５】

一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるカルボシクリルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$カルボシクリルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される単環式カルボシクリルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるシクロヘプチルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるシクロヘキシルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるシクロペンチルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるシクロブチルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるシクロプロピルである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される二環式カルボシクリルである。

【０６０６】

一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるアリールである。一部の実施形態では、Ｒは任意で置換される二環式アリール環である。

【０６０７】

一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、置換される５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、非置換の５～６員の単環式ヘテロアリール環である。

【０６０８】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の単環式ヘテロアリール環である。

【０６０９】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、ピロリル、フラニル、及びチエニルから選択される。

【０６１０】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員のヘテロアリール環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、１個の窒素原子、ならびに硫黄及び酸素から選択される追加のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員のヘテロアリール環である。Ｒ基の例としては、任意で置換されるピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、又はイソキサゾリルが挙げられる。

【０６１１】

一部の実施形態では、Ｒは、１～３個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール環であ

る。他の実施形態では、Ｒは、１～２個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、２個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、１個の窒素を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。Ｒ基の例としては、任意で置換されるピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、またはテトラジニルが挙げられる。

【０６１２】

ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される８～１０員の二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるインドリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるアザビシクロ［３．２．１］オクタニルである。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるアザインドリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるベンゾイミダゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるベンゾチアゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるベンゾキサゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるインダゾリルである。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。

【０６１３】

ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるキノリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるイソキノリニルである。１つの態様によると、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、キナゾリンまたはキノキサリンである。

【０６１４】

一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、置換される３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、非置換の３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。

【０６１５】

一部の実施形態では、Ｒは任意で置換されるヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、２個

の酸素原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環である。
【０６１６】
ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチオラニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキサチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジチアニル、ジオキセパニル、オキサゼパニル、オキサチエパニル、ジチエパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、オキセパノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、アゼパノニル、ジヒドロチオフェノニル、テトラヒドロチオピラノニル、チエパノニル、オキサゾリジノニル、オキサジナノニル、オキサゼパノニル、ジオキソラノニル、ジオキサノニル、ジオキセパノニル、オキサチオリノニル、オキサチアノニル、オキサチエパノニル、チアゾリジノニル、チアジナノニル、チアゼパノニル、イミダゾリジノニル、テトラヒドロピリミジノニル、ジアゼパノニル、イミダゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル、チアゾリジンジオニル、ジオキソランジオニル、オキサチオランジオニル、ピペラジンジオニル、モルホリンジオニル、チオモルホリンジオニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、またはテトラヒドロチオピラニルである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。
【０６１７】
ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員の部分不飽和の単環式環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるテトラヒドロピリジニル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、またはオキサゾリニル基である。
【０６１８】
一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される８～１０員の二環式の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるインドリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるイソインドリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される１，２，３，４－テトラヒドロキノリンである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンである。
【０６１９】
一部の実施形態では、各Ｒ’は独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、または－SO_2Ｒであるか、または
同じ窒素上の２つのＲ’は、それらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換される複素環またはヘテロアリール環を形成するか、または
同じ炭素上の２つのＲ’は、それらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリールの環を形成する。
【０６２０】
一部の実施形態では、Ｒ’は、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、または－SO_2Ｒであり、式中、Ｒは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【０６２１】
一部の実施形態では、Ｒ’は、－Ｒであり、式中、Ｒは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ’は、水素である。
【０６２２】
一部の実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒは上記に定義され、本明

細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ’は、－ＣＯ$_2$Ｒであり、式中、Ｒは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ’は、－ＳＯ$_2$Ｒであり、式中、Ｒは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０６２３】

一部の実施形態では、同じ窒素上の２つのＲ’は、それらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換される複素環またはヘテロアリール環を形成する。一部の実施形態では、同じ炭素上の２つのＲ’は、それらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリールの環を形成する。

【０６２４】

一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、及びヘテロシクリレンから選択される任意で置換される二価の環である。

【０６２５】

一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換されるフェニレンである。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換されるカルボシクリレンである。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換されるアリーレンである。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換されるヘテロアリーレンである。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換されるヘテロシクリレンである。

【０６２６】

一部の実施形態では、Ｘ、Ｙ及びＸの各々は独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^1）－、またはＬであり、式中、Ｌ及びＲ^{1}の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０６２７】

一部の実施形態では、Ｘは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｓ－である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｏ－または－Ｓ－である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、Ｘは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、Ｘは、－Ｓ－である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式中、Ｘは、－Ｏ－である式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個、及び式中、Ｘは、－Ｓ－である式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個、含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式中、Ｘは、－Ｏ－である式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個、及び式中、Ｘは、－Ｓ－である式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個、及び、式中、Ｌは任意で置換される直線状または分枝状のＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレンである式Ｉのヌクレオチド間結合を少なくとも１個含有し、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられる。

【０６２８】

一部の実施形態では、Ｘは、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^1）－である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｎ（Ｒ^1）－である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｎ（Ｒ’）－である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｎ（Ｒ）－である。一部の実施形態では、Ｘは、－ＮＨ－である。

【０６２９】

一部の実施形態では、Ｘは、Ｌである。一部の実施形態では、Ｘは、共有結合である。一部の実施形態では、Ｘは、任意で置換される直線状または分枝状のＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレンであり、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、

－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられる。一部の実施形態では、Ｘは任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレン、またはＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルケニレンである。一部の実施形態では、Ｘは、メチレンである。

【０６３０】

一部の実施形態では、Ｙは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｙは、－Ｓ－である。

【０６３１】

一部の実施形態では、Ｙは、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^1）－である。一部の実施形態では、Ｙは、－Ｎ（Ｒ^1）－である。一部の実施形態では、Ｙは、－Ｎ（Ｒ’）－である。一部の実施形態では、Ｙは、－Ｎ（Ｒ）－である。一部の実施形態では、Ｙは、－ＮＨ－である。

【０６３２】

一部の実施形態では、Ｙは、Ｌである。一部の実施形態では、Ｙは、共有結合である。一部の実施形態では、Ｙは、任意で置換される直線状または分枝状のＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレンであり、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられる。一部の実施形態では、Ｙは任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレン、またはＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルケニレンである。一部の実施形態では、Ｙは、メチレンである。一部の実施形態では、Ｙは、Ｌであり、Ｌの少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｏ－、－Ｓ－、または－Ｎ（Ｒ’）－で任意で置き換えられ、Ｙは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－Ｎ（Ｒ’）－を介してＰ^{L}に連結される。一部の実施形態では、Ｙは、Ｌであり、Ｌは、－Ｌ^3－Ｇ－である。一部の実施形態では、Ｇは、Ｐ^{L}に結合される。一部の実施形態では、Ｇは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｇは、－Ｓ－である。一部の実施形態では、Ｇは、－Ｎ（Ｒ’）－である。

【０６３３】

一部の実施形態では、Ｚは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｚは、－Ｓ－である。

【０６３４】

一部の実施形態では、Ｚは、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^1）－である。一部の実施形態では、Ｚは、－Ｎ（Ｒ^1）－である。一部の実施形態では、Ｚは、－Ｎ（Ｒ’）－である。一部の実施形態では、Ｚは、－Ｎ（Ｒ）－である。一部の実施形態では、Ｚは、－ＮＨ－である。

【０６３５】

一部の実施形態では、Ｚは、Ｌである。一部の実施形態では、Ｚは、共有結合である。一部の実施形態では、Ｚは、任意で置換される直線状または分枝状のＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレンであり、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられる。一部の実施形態では、Ｚは任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレン、またはＣ$_1$

－Ｃ$_{10}$アルケニレンである。一部の実施形態では、Ｚは、メチレンである。一部の実施形態では、Ｚは、Ｌであり、Ｌの少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｏ－、－Ｓ－、または－Ｎ（Ｒ’）－で任意で置き換えられ、Ｚは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－Ｎ（Ｒ’）－を介してＰ^{L}に連結される。一部の実施形態では、Ｚは、Ｌであり、Ｌは、－Ｌ^{3}－Ｇ－である。一部の実施形態では、Ｇは、Ｐ^{L}に結合される。一部の実施形態では、Ｇは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｇは、－Ｓ－である。一部の実施形態では、Ｇは、－Ｎ（Ｒ’）－である。

【０６３６】

一部の実施形態では、Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状もしくは分枝状のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキレンであり、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられる。

【０６３７】

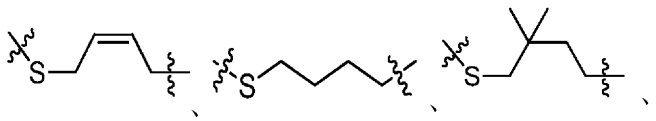
一部の実施形態では、Ｌは、共有結合である。一部の実施形態では、Ｌは、任意で置換される直線状または分枝状のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキレンであり、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられる。

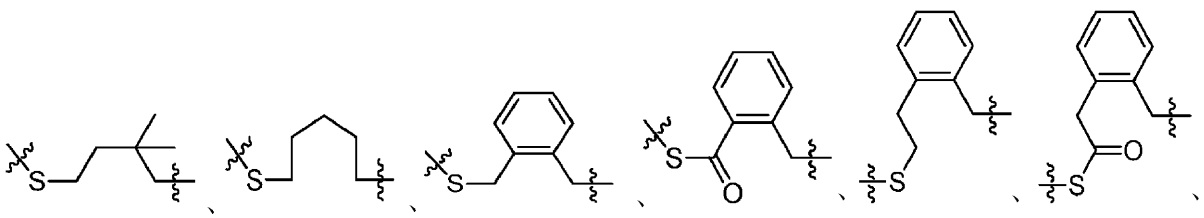
【０６３８】

一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ^{1}－Ｖ－の構造を有し、式中：

Ｌ^{1}は、

【化６８】

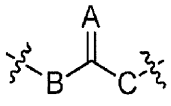




Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、カルボシクリレン、アリーレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレン、ヘテロシクリレン、及びヘテロアリーレンから選択される任意の置換基であり；

Ｖは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、Ｃ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｓ－Ｓ－、－Ｂ－Ｓ－Ｓ－Ｃ－、

【化６９】

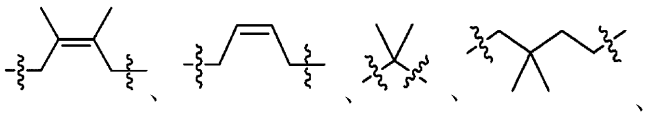


、ならびにＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、アリーレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレン、ヘテロシクリレン、及びヘテロアリーレンから選択される任意の置換基から選択され；
Ａは、＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＲ’、または＝Ｃ（Ｒ’）$_{2}$であり；
Ｂ及びＣの各々は独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、及びヘテロアリーレンから選択される任意で置換される基であり；及び
各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

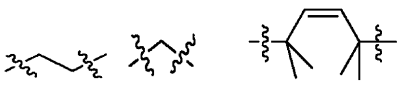
【０６３９】

一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、

【化７０】



、



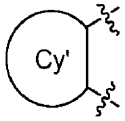
、または

である。

【０６４０】

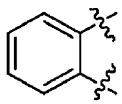
一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、

【化７１】



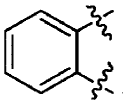
であり、式中、環Ｃｙ’は、任意で置換されるアリーレン、カルボシクリレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンである。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は任意で置換される

【化７２】



である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は

【化７３】

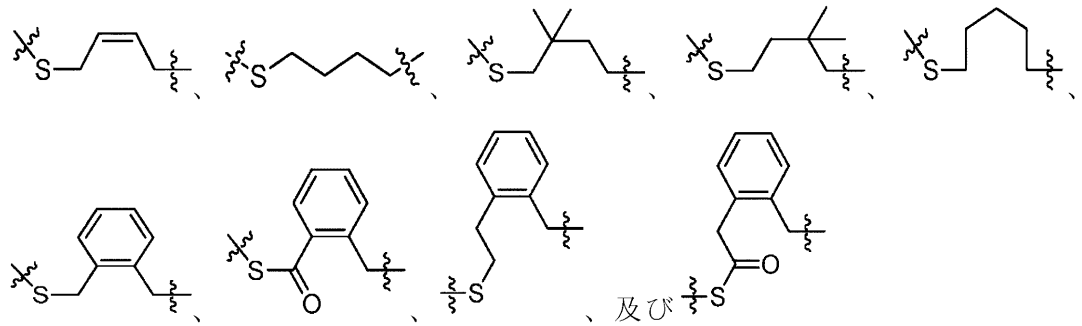


である。

【０６４１】

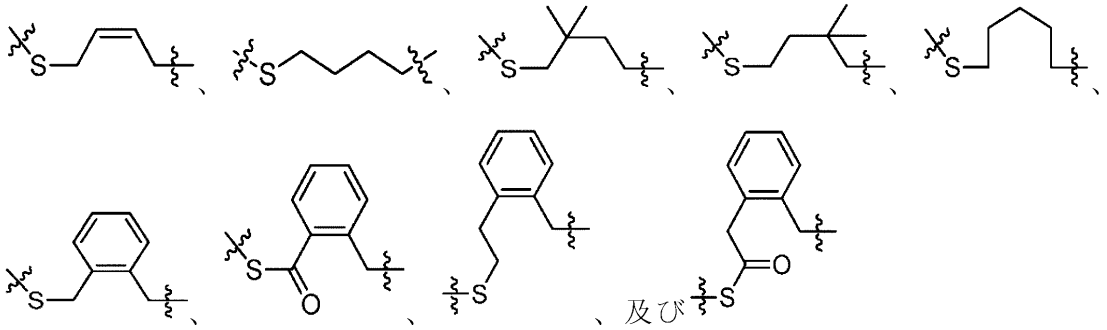
一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、Ｚに繋がれている。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、

【化７４】



から選択される任意で置換される基であり、硫黄原子は、Ｖに繋がれている。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、

【化７５】

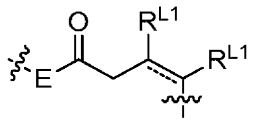


から選択される任意で置換される基であり、炭素原子は、Ｘに繋がれている。

【０６４２】

一部の実施形態では、Ｌは、

【化７６】



の構造を有し、

式中：

Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－であり、

【化７７】

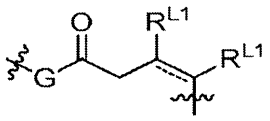
は、一重結合または二重結合であり、

２つのＲ^{Ｌ１}は、それらが結合される２個の炭素原子とともに、任意で置換されるアリール、炭素環式、ヘテロアリールまたは複素環式の環を形成し；各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０６４３】

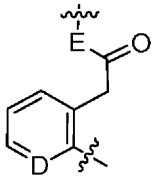
一部の実施形態では、Ｌは、

【化７８】

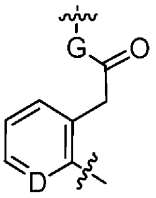


の構造を有し、
式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり、

は、一重結合または二重結合であり；及び
２つのR^{L1}は、それらが結合される２個の炭素原子とともに、任意で置換されるアリール、C_3－C_{10}炭素環式、ヘテロアリールまたは複素環式の環を形成する。
【０６４４】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化７９】

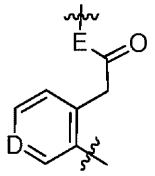


の構造を有し、
式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_2$－であり、
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（NO_2）－、＝Ｃ（CO_2－（C_1－C_6脂肪族））－、または＝Ｃ（CF_3）－であり、
各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【０６４５】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化８０】

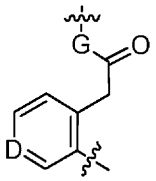


以下の構造を有し、
式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり、
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（NO_2）－、＝Ｃ（CO_2－（C_1－C_6脂肪族））－、または＝Ｃ（CF_3）－である。
【０６４６】
一部の実施形態では、Ｌは、

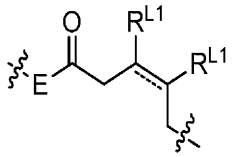
【化８１】



の構造を有し、
式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_2$－であり、
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_2$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_3$）－であり、
各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【０６４７】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化８２】



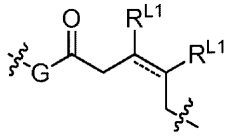
の構造を有し、
式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり、
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_2$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_3$）－である。
【０６４８】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化８３】



の構造を有し、
式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_2$－であり、
【化８４】

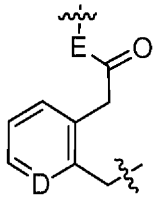
は、一重結合または二重結合であり、
２つのＲ^{Ｌ１}は、それらが結合される２個の炭素原子とともに、任意で置換されるアリール、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$炭素環式、ヘテロアリールまたは複素環式の環を形成し、
各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【０６４９】
一部の実施形態では、Ｌは、

【化８５】

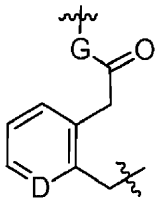


の構造を有し、
式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり、
【化８６】

は、一重結合または二重結合であり、
２つのＲ^{Ｌ１}は、それらが結合する２つの炭素原子と一緒になることで、任意で置換されるアリール環、Ｃ$_{３}$－Ｃ$_{１０}$炭素環、ヘテロアリール環、または複素環式環を形成し、
Ｒ’はそれぞれ、独立して、上に定義され、本明細書に記載されるものである。
【０６５０】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化８７】

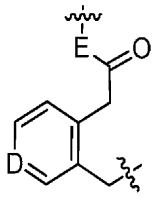


の構造を有し、
式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－であり、
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_{2}$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_{2}$－（Ｃ$_{１}$－Ｃ$_{６}$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_{３}$）－であり、
Ｒ’はそれぞれ、独立して、上に定義され、本明細書に記載されるものである。
【０６５１】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化８８】

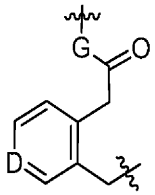


の構造を有し、
式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり、
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_{2}$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_{2}$－（Ｃ$_{１}$－Ｃ$_{６}$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_{３}$）－であり、
Ｒ’はそれぞれ、独立して、上に定義され、本明細書に記載されるものである。

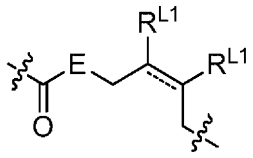
【０６５２】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化８９】



の構造を有し、
式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_2$－であり、
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_2$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_3$）－であり、
Ｒ’はそれぞれ、独立して、上に定義され、本明細書に記載されるものである。
【０６５３】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化９０】



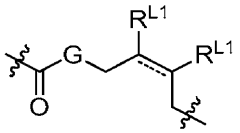
の構造を有し、
式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり、
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_2$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_3$）－であり、
Ｒ’はそれぞれ、独立して、上に定義され、本明細書に記載されるものである。
【０６５４】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化９１】



の構造を有し、
式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_2$－であり、
【化９２】

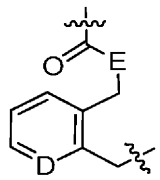
は、一重結合または二重結合であり、
２つのＲ^{Ｌ１}は、それらが結合する２つの炭素原子と一緒になることで、任意で置換されるアリール環、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$炭素環、ヘテロアリール環、または複素環式環を形成し、Ｒ

’はそれぞれ、独立して、上に定義され、本明細書に記載されるものである。
【０６５５】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化９３】

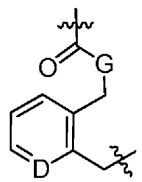


の構造を有し、
式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり、
【化９４】

は、一重結合または二重結合であり、
２つのＲ^{Ｌ１}は、それらが結合する２つの炭素原子と一緒になることで、任意で置換されるアリール環、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$炭素環、ヘテロアリール環、または複素環式環を形成し、Ｒ’はそれぞれ、独立して、上に定義され、本明細書に記載されるものである。
【０６５６】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化９５】

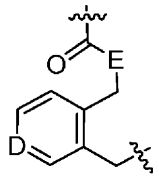


の構造を有し、
式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－であり、
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_{2}$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_{2}$－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_{3}$）－であり、
Ｒ’はそれぞれ、独立して、上に定義され、本明細書に記載されるものである。
【０６５７】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化９６】

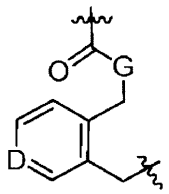


の構造を有し、
式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり、
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_{2}$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_{2}$－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_{3}$）－であり、
Ｒ’は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

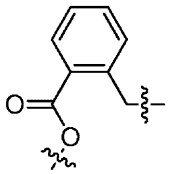
【０６５８】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化９７】



の構造を有し、
式中：
Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_2$－であり、
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_2$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_3$）－であり、
各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【０６５９】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化９８】

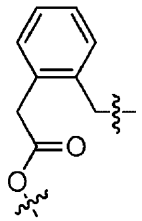


の構造を有し、
式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり、
Ｄは、＝Ｎ－、＝Ｃ（Ｆ）－、＝Ｃ（Ｃｌ）－、＝Ｃ（Ｂｒ）－、＝Ｃ（Ｉ）－、＝Ｃ（ＣＮ）－、＝Ｃ（ＮＯ$_2$）－、＝Ｃ（ＣＯ$_2$－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族））－、または＝Ｃ（ＣＦ$_3$）－であり、
Ｒ’は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【０６６０】
一部の実施形態では、Ｌは、
【化９９】



の構造を有し、
式中、フェニル環は任意で置換される。一部の実施形態では、フェニル環は置換されない。一部の実施形態では、フェニル環は置換される。
【０６６１】
一部の実施形態では、Ｌは、

【化１００】

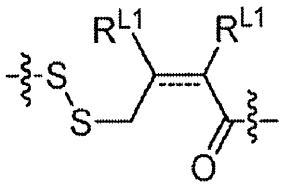


の構造を有し、
式中、フェニル環は任意で置換される。一部の実施形態では、フェニル環は置換されない。一部の実施形態では、フェニル環は置換される。

【０６６２】

一部の実施形態では、Ｌは、

【化１０１】



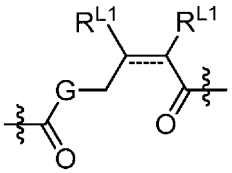
の構造を有し、
式中：

は、一重結合または二重結合であり、
２つのＲ^{Ｌ１}は、それらが結合される２個の炭素原子とともに、任意で置換されるアリール、Ｃ$_{３}$－Ｃ$_{１０}$炭素環式、ヘテロアリールまたは複素環式の環を形成する。

【０６６３】

一部の実施形態では、

【化１０２】



の構造を有し、
式中：
Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’であり、

【化１０３】

は、一重結合または二重結合であり、
２つのＲ^{Ｌ１}は、それらが結合される２個の炭素原子とともに、任意で置換されるアリール、Ｃ$_{３}$－Ｃ$_{１０}$炭素環式、ヘテロアリールまたは複素環式の環を形成する。

【０６６４】

一部の実施形態では、Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ’－、または－Ｃ（Ｒ’）$_{２}$－であり、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

一部の実施形態では、Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’－である。一部の実施形態では、Ｅは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＨ－である。一部の実施形態では、Ｅは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｅは、－Ｓ－である。一部の実施形態では、Ｅは、－ＮＨ－である。

【０６６５】

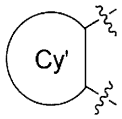
一部の実施形態では、Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’－であり、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｇは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＨ－である。一部の実施形態では、Ｇは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｇは、－Ｓ－である。一部の実施形態では、Ｇは、－ＮＨ－である。

【０６６６】

一部の実施形態では、Ｌは、$-L^3-G-$であり、式中：

L^3は、任意で置換されるC_1-C_5のアルキレンまたはアルケニレンであり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、－Ｏ－、－Ｓ－，－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、$-S(O)_2-$、または

【化１０４】



により置き換えられ；及び

式中、Ｇ、Ｒ’及び環Ｃｙ’の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

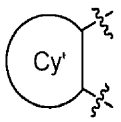
【０６６７】

一部の実施形態では、Ｌは、$-L^3-S-$であり、式中、L^3は上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、$-L^3-O-$であり、式中、L^3は上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、$-L^3-N(R')-$であり、式中、L^3及びＲ’の各々は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、$-L^3-NH-$であり、式中、L^3及びＲ’の各々は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０６６８】

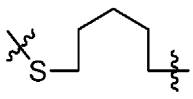
一部の実施形態では、L^3は、任意で置換されるC_5のアルキレンまたはアルケニレンであり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、$-S(O)_2-$、または

【化１０５】



により置き換えられ、ならびにＲ’及び環Ｃｙ’の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、L^3は、任意で置換されるC_5アルキレンである。一部の実施形態では、$-L^3-G-$は、

【化１０６】

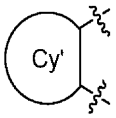


である。

【０６６９】

一部の実施形態では、L^3は、任意で置換されるC_4のアルキレンまたはアルケニレンであり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、または

【化１０７】

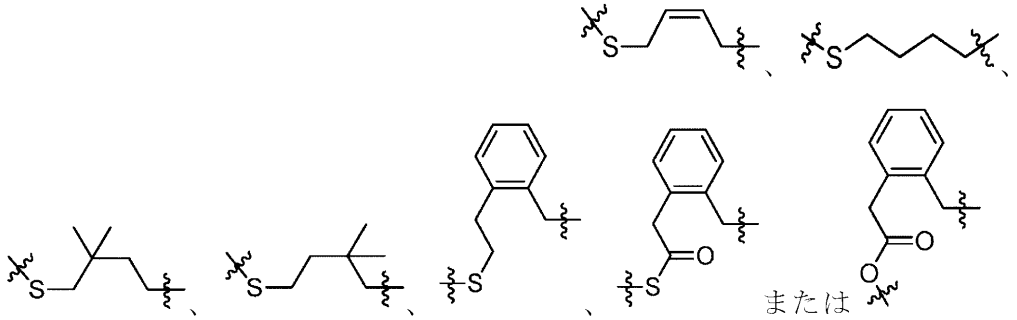


により置き換えられ、ならびにＲ’及び環Ｃｙ’の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０６７０】

一部の実施形態では、－L^3－Ｇ－は、

【化１０８】

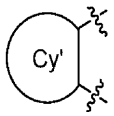


である。

【０６７１】

一部の実施形態では、L^3は、任意で置換されるC_3のアルキレンまたはアルケニレンであり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、または

【化１０９】

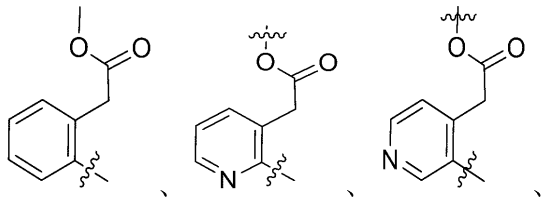


により置き換えられ、ならびにＲ’及び環Ｃｙ’の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

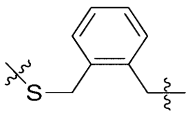
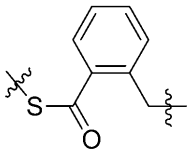
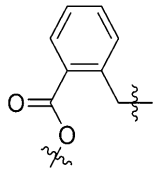
【０６７２】

一部の実施形態では、－L^3－Ｇ－は、

【化１１０】


、

、

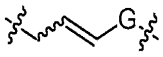
、

、

または


である。

【０６７３】

一部の実施形態では、Ｌは、

【化１１１】



である。一部の実施形態では、Ｌは、

【化１１２】



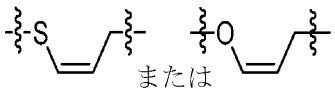
または

【化１１３】



である。一部の実施形態では、Ｌは、

【化１１４】

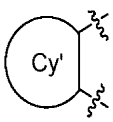


である。

【０６７４】

一部の実施形態では、L^3は、任意で置換されるC_2アルキレンまたはアルケニレンであり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、－Ｏ－、－Ｓ－，－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、または

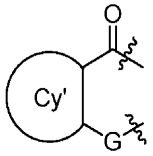
【化１１５】



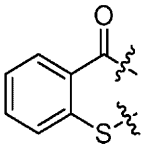
により置き換えられ、ならびにＲ’及びＣｙ’の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０６７５】

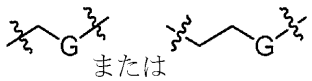
一部の実施形態では、－Ｌ^{3}－Ｇ－は、
【化１１６】



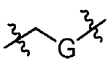
であり、式中、Ｇ及びＣｙ’の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、
【化１１７】



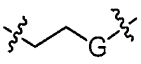
である。
【０６７６】
一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ^{4}－Ｇ－であり、式中、Ｌ^{4}は任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレンであり；及びＧは、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ^{4}－Ｇ－であり、式中、Ｌ^{4}は任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキレンであり；Ｇは、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり；及びＧは、Ｒ^{1}に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ^{4}－Ｇ－であり、式中、Ｌ^{4}は任意で置換されるメチレンであり；Ｇは、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり；及びＧはＲ^{1}に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ^{4}－Ｇ－であり、式中、Ｌ^{4}はメチレンであり；Ｇは、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり；及びＧはＲ^{1}に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ^{4}－Ｇ－であり、式中、Ｌ^{4}は任意で置換される－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－であり；Ｇは、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり；及びＧは、Ｒ^{1}に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｌ^{4}－Ｇ－であり、式中、Ｌ^{4}は－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－であり；Ｇは、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり；及びＧは、Ｒ^{1}に繋がれている。
【０６７７】
一部の実施形態では、Ｌは
【化１１８】



であり、式中、Ｇは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり、及びＧはＲ^{1}に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは
【化１１９】

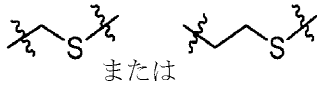


であり、式中、Ｇは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり、及びＧはＲ^{1}に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは
【化１２０】



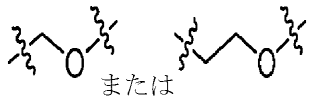
であり、式中、Ｇは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりであり、及びＧはＲ^{1}に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは

【化１２１】



であり、式中、硫黄原子はＲ[1]に繋がれている。一部の実施形態では、Ｌは

【化１２２】

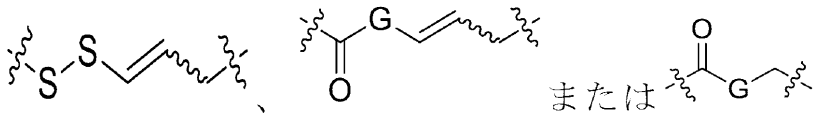


であり、式中、酸素原子はＲ[1]に繋がれている。

【０６７８】

一部の実施形態では、Ｌは

【化１２３】



であり、式中、Ｇは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

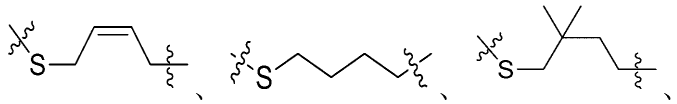
【０６７９】

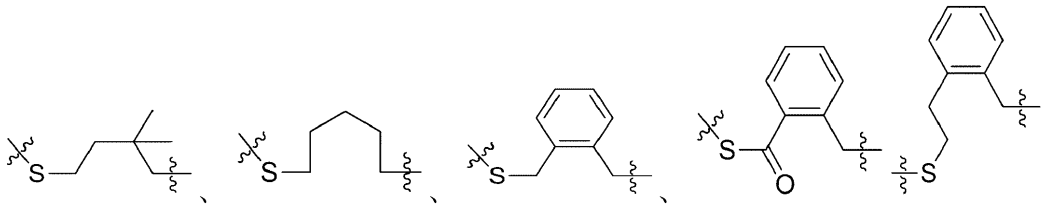
一部の実施形態では、Ｌは、－Ｓ－Ｒ[Ｌ３]－または－Ｓ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ[Ｌ３]－であり、式中、Ｒ[Ｌ３]は任意で置換される、直線状または分枝状のＣ[1]－Ｃ[9]アルキレンであり、式中、１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ[1]－Ｃ[6]アルキレン、Ｃ[1]－Ｃ[6]アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）[2]－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）[2]－、－Ｓ（Ｏ）[2]Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）[2]－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－より置き換えられ、式中、Ｒ’及び－Ｃｙ－の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｓ－Ｒ[Ｌ３]－または－Ｓ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ[Ｌ３]－であり、式中、Ｒ[Ｌ３]は任意で置換されるＣ[1]－Ｃ[6]アルキレンである。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｓ－Ｒ[Ｌ３]－または－Ｓ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ[Ｌ３]－であり、式中、Ｒ[Ｌ３]は任意で置換されるＣ[1]－Ｃ[6]アルケニレンである。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｓ－Ｒ[Ｌ３]－または－Ｓ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ[Ｌ３]－であり、式中、Ｒ[Ｌ３]は任意で置換されるＣ[1]－Ｃ[6]アルキレンであり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ[1]－Ｃ[6]アルケニレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、一部の実施形態では、Ｒ[Ｌ３]は任意で置換される－Ｓ－（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルケニレン）－、－Ｓ－（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキレン）－、－Ｓ－（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキレン）－アリーレン－（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキレン）－、－Ｓ－ＣＯ－アリーレン－（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキレン）－、または－Ｓ－ＣＯ－（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキレン）－アリーレン－（Ｃ[1]－Ｃ[6]アルキレン）－である。

【０６８０】

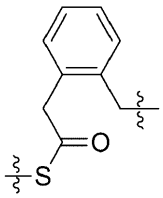
一部の実施形態では、Ｌは、

【化１２４】





または



である。

【０６８１】

一部の実施形態では、Ｌは、

【化１２５】



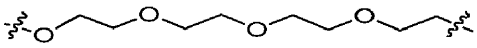
である。一部の実施形態では、Ｌは、

【化１２６】



である。一部の実施形態では、

【化１２７】



である。

【０６８２】

一部の実施形態では、上記及び本明細書に記載されるＬの実施形態における硫黄原子は、Ｘに繋がれる。一部の実施形態では、上記及び本明細書に記載されるＬの実施形態における硫黄原子は、R^1に繋がれる。

【０６８３】

一部の実施形態では、R^1は、ハロゲン、Ｒまたは任意で置換されるC_1－C_{50}脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部

の実施形態では、R^1は、ハロゲン、Rまたは任意で置換されるC_1-C_{10}脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるC_1-C_6アルキレン、C_1-C_6アルケニレン、－C≡C－、－C（R’）$_2$－、－Cy－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－、－C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）－、－N（R’）C（O）O－、－OC（O）N（R’）－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－S（O）$_2$N（R’）－、－N（R’）S（O）$_2$－、－SC（O）－、－C（O）S－、－OC（O）－、または－C（O）O－により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０６８４】

一部の実施形態では、R^1は、水素である。一部の実施形態では、R^1は、ハロゲンである。一部の実施形態では、R^1は、－Ｆである。一部の実施形態では、R^1は、－Ｃｌである。一部の実施形態では、R^1は、－Ｂｒである。一部の実施形態では、R^1は、－Ｉである。

【０６８５】

一部の実施形態では、R^1は、Rであり、式中、Rは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０６８６】

一部の実施形態では、R^1は、水素である。一部の実施形態では、R^1は、C_1-C_{50}脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。

【０６８７】

一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1-C_{50}脂肪族である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1-C_{10}脂肪族である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1-C_6脂肪族である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1-C_6アルキルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される、直線状または分枝状のヘキシルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される、直線状または分枝状のペンチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される、直線状または分枝状のブチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される、直線状または分枝状のプロピルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるエチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるメチルである。

【０６８８】

一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、R^1は、置換フェニルである。一部の実施形態では、R^1は、フェニルである。

【０６８９】

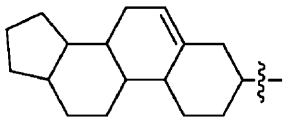
一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるカルボシクリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_3-C_{10}カルボシクリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される単環式カルボシクリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロヘプチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロヘキシルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロペンチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロブチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロプロピルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される二環式カルボシクリルである。

【０６９０】

一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1-C_{50}多環式炭化水素である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1-C_{50}多環式炭化水素であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるC_1-C_6アルキレン、C_1-C_6アルケニレン、－C≡C－、－C（R’）$_2$－、－Cy－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－

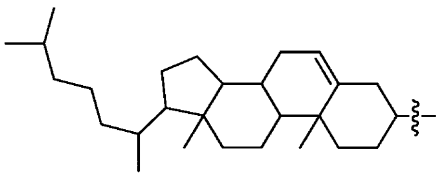
、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、任意で置換される

【化１２８】



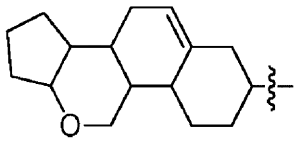
である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１２９】



である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、任意で置換される

【化１３０】

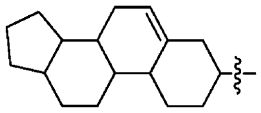
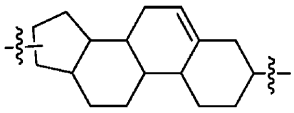
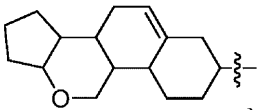


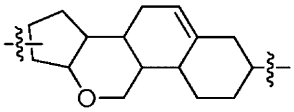
である。

【０６９１】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１個以上の任意で置換される多環式炭化水素部分を含む、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_{50}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１個以上の任意で置換される多環式炭化水素部分を含む、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_{50}$の脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１個以上の任意で置換される

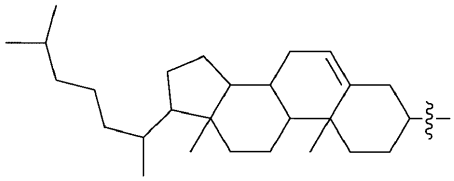
【化１３１】


、

、

または



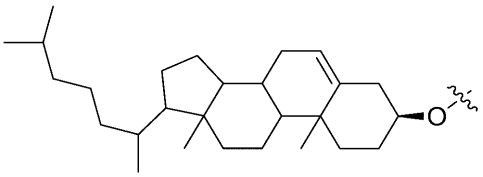
を含む、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{50}$の脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１３２】



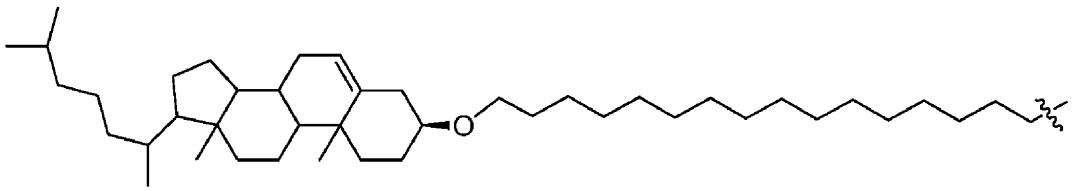
である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１３３】



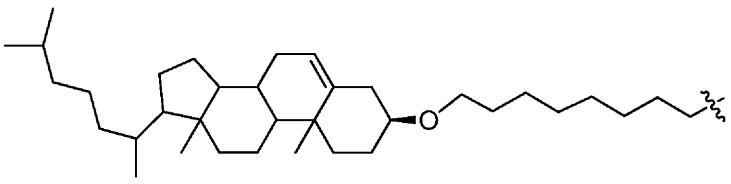
である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１３４】



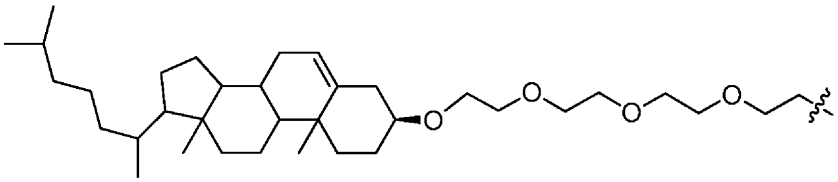
である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１３５】



である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１３６】



である。
【０６９２】
一部の実施形態では、Ｒ[1]は、任意で置換されるアリールである。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、任意で置換される二環式アリール環である。
【０６９３】
一部の実施形態では、Ｒ[1]は、任意で置換されるヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、置換される５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、非置換の５～６員の単環式ヘテロアリール環である。
【０６９４】
一部の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の単環式ヘテロアリール環である。
【０６９５】
一部の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、ピロリル、フラニル、及びチエニルから選択される。
【０６９６】
一部の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員のヘテロアリール環である。ある特定の実施形態では、Ｒ[1]は、１個の窒素原子と、硫黄及び酸素から選択される追加のヘテロ原子とを有する、任意で置換される５員のヘテロアリール環である。Ｒ[1]基の例としては、任意で置換されるピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリルまたはイソキサゾリルが挙げられる。
【０６９７】
一部の実施形態では、Ｒ[1]は、１～３個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒ[1]は、１～２個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、２個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。ある特定の実施形態では、Ｒ[1]は、１個の窒素を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。Ｒ[1]基の例としては、任意で置換されるピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、またはテトラジニルが挙げられる。
【０６９８】
ある特定の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される８～１０員の二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。ある特定の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、任意で置換されるインドリルである。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、任意で置換されるアザビシクロ［３．２．１］オクタニルである。ある特定の実施形態では、Ｒ[1]は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、任意で置換されるアザインドリルである。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、任意で置換されるベンゾイミ

ダゾリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるベンゾチアゾリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるベンゾオキサゾリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるインダゾリルである。ある特定の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。

【０６９９】

ある特定の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるキノリニルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるイソキノリニルである。１つの態様によると、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、キナゾリンまたはキノキサリンである。

【０７００】

一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるヘテロシクリルである。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、置換される３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、非置換の３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。

【０７０１】

一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるヘテロシクリルである。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、２個の酸素原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環である。

【０７０２】

ある特定の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。ある特定の実施形態では、R^1は、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチオラニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキサチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジチアニル、ジオキセパニル、オキサゼパニル、オキサチエパニル、ジチエパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、オキセパノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、アゼパノニル、ジヒドロチオフェノニル、テトラヒドロチオピラノニル、チエパノニル、オキサゾリジノニル、オキサジナノニル、オキサゼパノニル、ジオキソラノニル、ジオキサノニル、ジオキセパノニル、オキサチオリノニル、オキサチアノニル、オキサチエパノニル、チアゾリジノニル、チアジナノニル、チアゼパノニル、イミダゾリジノニル、テトラヒドロピリミジノニル、ジアゼパノニル、イミダゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル、チアゾリジンジオニル、ジオキソランジオニル、オキサチオランジオニル、ピペラジンジオニル、モルホリンジオニル、チオモルホリンジオニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒド

ロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、及びテトラヒドロチオピラニルである。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。

【０７０３】

ある特定の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員の部分不飽和の単環式環である。ある特定の実施形態では、R^1は、任意で置換されるテトラヒドロピリジニル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、またはオキサゾリニル基である。

【０７０４】

一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される８～１０員の二環式の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるインドリニルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるイソインドリニルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される１，２，３，４－テトラヒドロキノリンである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンである。

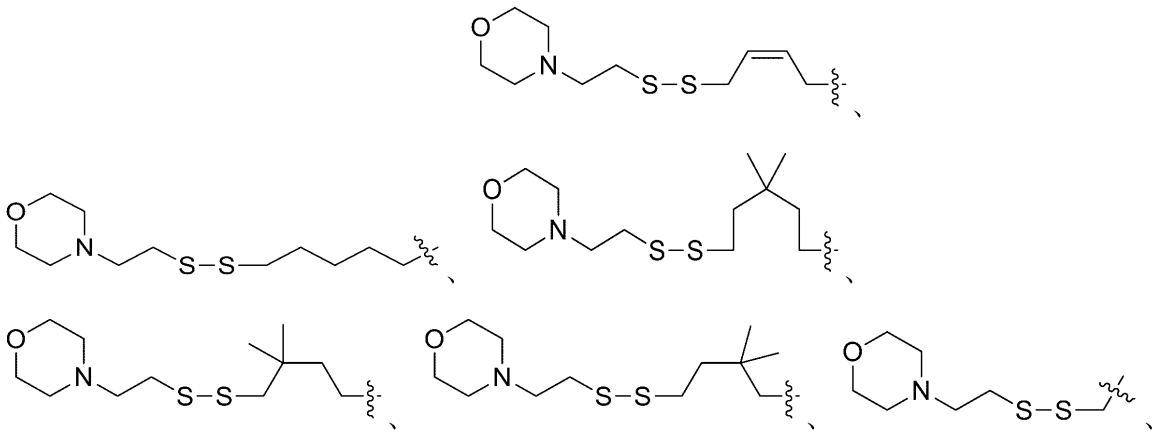
【０７０５】

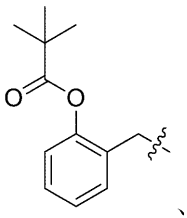
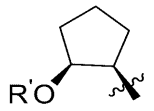
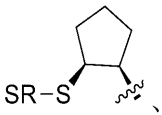
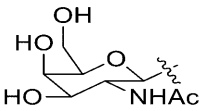
一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{10}脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－C≡C－、－C（R’）$_2$－、－Cy－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－、－C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）－、－N（R’）C（O）O－、－OC（O）N（R’）－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－S（O）$_2$N（R’）－、－N（R’）S（O）$_2$－、－SC（O）－、－C（O）S－、－OC（O）－、または－C（O）O－により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{10}の脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意の－Cy－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－、－C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）－、－N（R’）C（O）O－、－OC（O）N（R’）－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－S（O）$_2$N（R’）－、－N（R’）S（O）$_2$－、－OC（O）－、または－C（O）O－により置き換えられ、式中、各R’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{10}の脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意の－Cy－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－OC（O）－、または－C（O）O－により置き換えられ、式中、各R’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

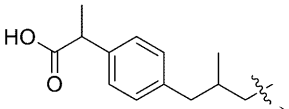
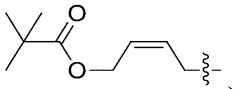
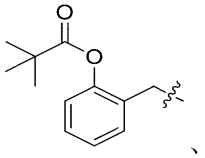
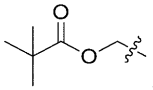
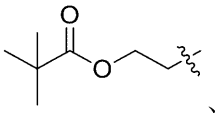
【０７０６】

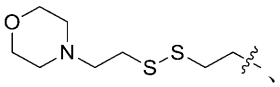
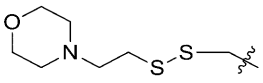
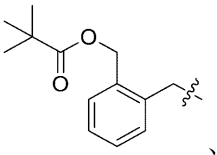
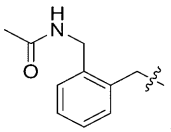
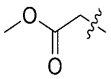
一部の実施形態では、R^1は、

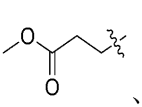
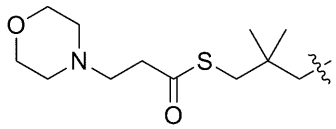
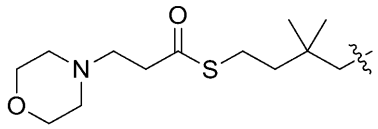
【化１３７】

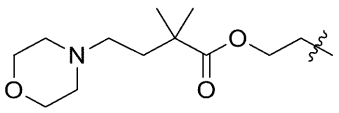
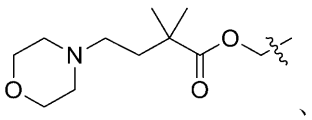
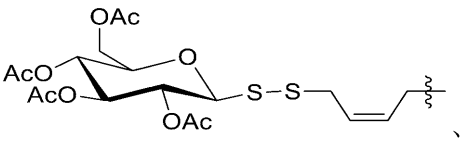


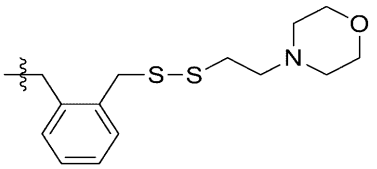
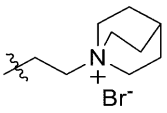
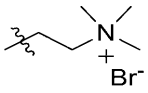
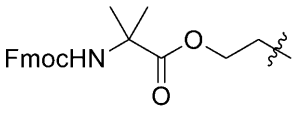
 、  、  、  （ＧａｌＮＡｃ）、

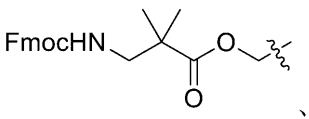
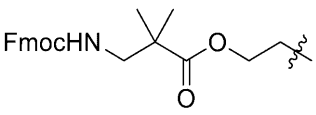
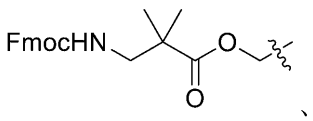
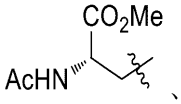
 、  、  、  、  、

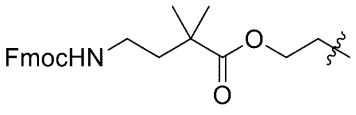
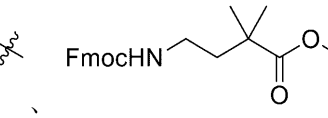
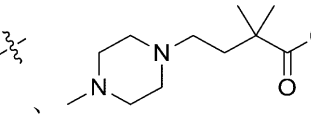
 、  、  、  、  、

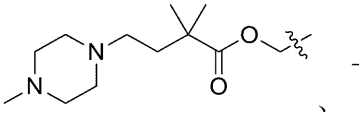
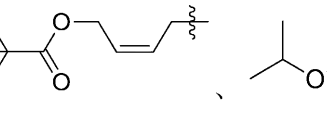
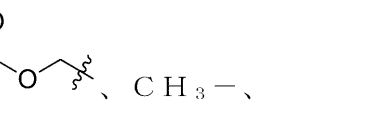
 、  、  、

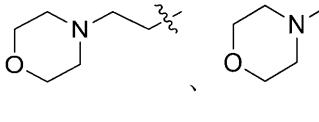
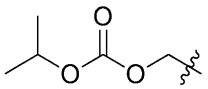
 、  、  、

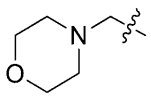
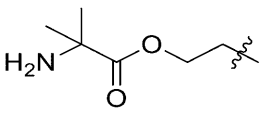
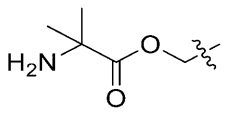
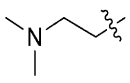
 、  、  、  、

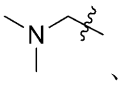
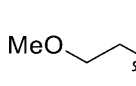
 、  、  、  、

 、  、  、

 、  、  、

 、、  、ＣＨ３－、

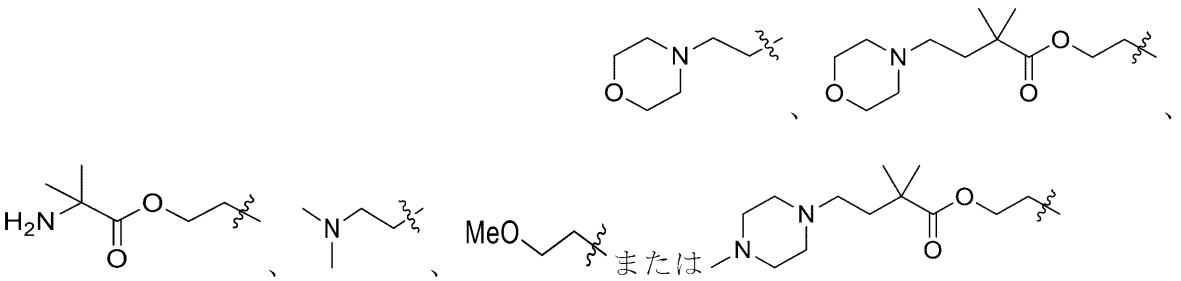
、  、  、  、  、

 、  または  である。

【０７０７】

一部の実施形態では、Ｒ１は、ＣＨ３－、

【化１３８】

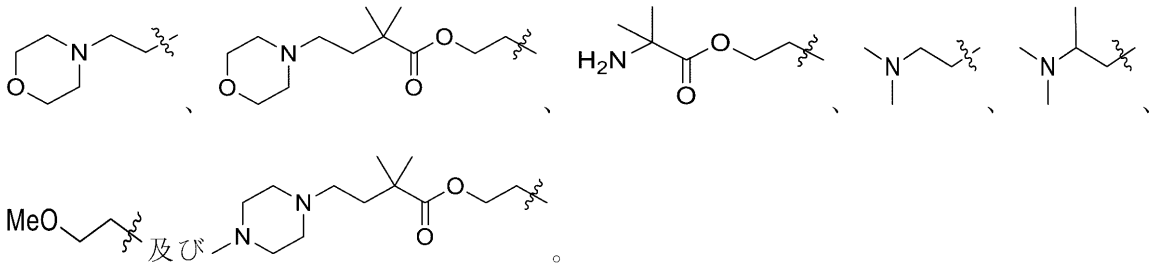


である。

【０７０８】

一部の実施形態では、Ｒ[1]は、Ｌに繋がれている、末端の任意で置換される－（ＣＨ$_2$）$_2$－部分を含む。かかるＲ[1]基の例を以下に図示する：

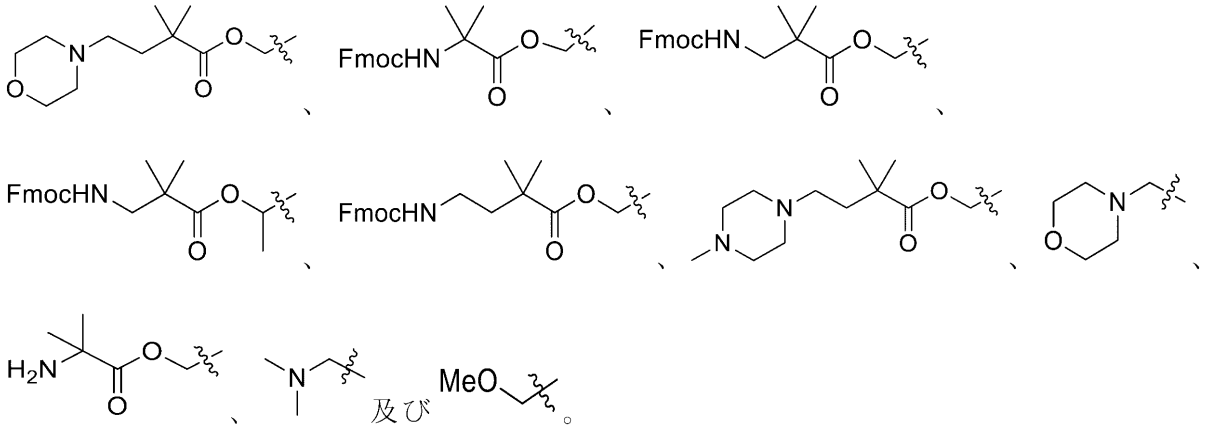
【化１３９】



【０７０９】

一部の実施形態では、Ｒ[1]は、Ｌに繋がれている、末端の任意で置換される－（ＣＨ$_2$）－部分を含む。かかるＲ[1]基の例を以下に図示する：

【化１４０】



【０７１０】

一部の実施形態では、Ｒ[1]は、－Ｓ－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、Ｒ^{Ｌ２}は任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、Ｒ’及び－Ｃｙ－の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、－Ｓ－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、硫黄原子は、Ｌ基中の硫黄原子と結合される。

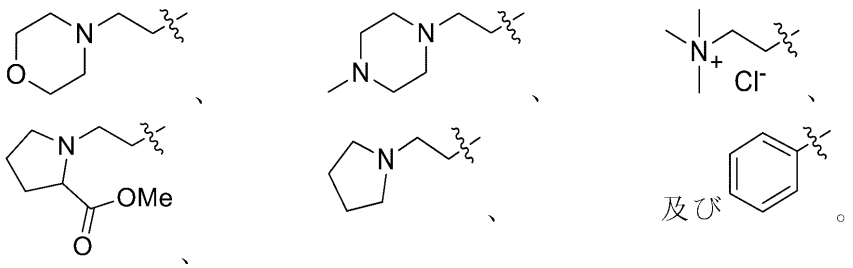
【０７１１】

一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）－R^{L2}であり、式中、R^{L2}は任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、Ｒ’及び－Ｃｙ－の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）－R^{L2}であり、式中、カルボニル基は、Ｌ基中のＧと結合される。一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）－R^{L2}であり、式中、カルボニル基は、Ｌ基中の硫黄原子と結合される。

【０７１２】

一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族である。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$アルキルである。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$アルケニルである。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$アルキニルである。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、－Ｃｙ－または－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、－Ｃｙ－により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるヘテロシクリレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるアリーレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるヘテロアリーレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_3$－Ｃ$_{10}$カルボシクリレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、２個のメチレン単位が任意で、及び独立して、－Ｃｙ－または－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、式中、２個のメチレン単位が任意で、及び独立して、－Ｃｙ－または－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる。R^{L2}基の例を以下に図示する：

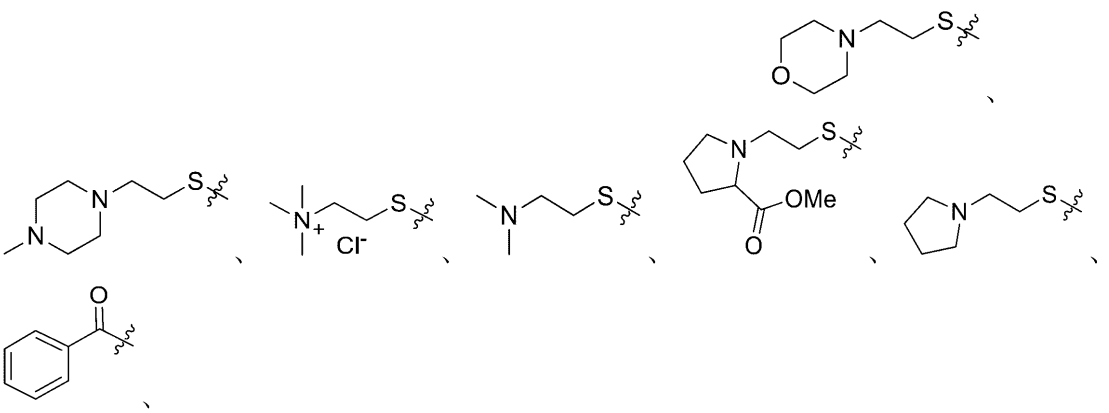
【化１４１】



【０７１３】

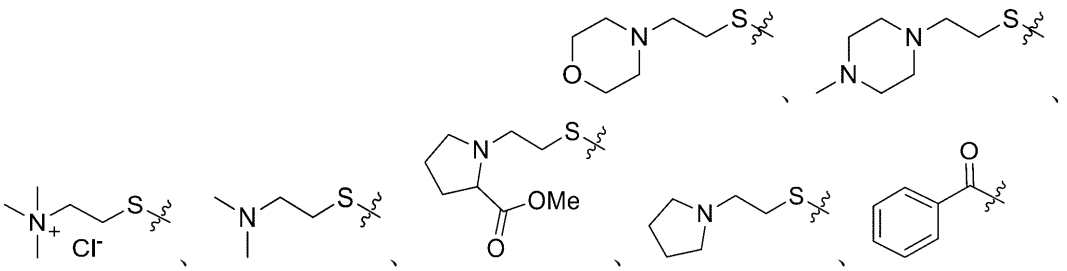
一部の実施形態では、R^1は、水素であるか、または

【化１４２】



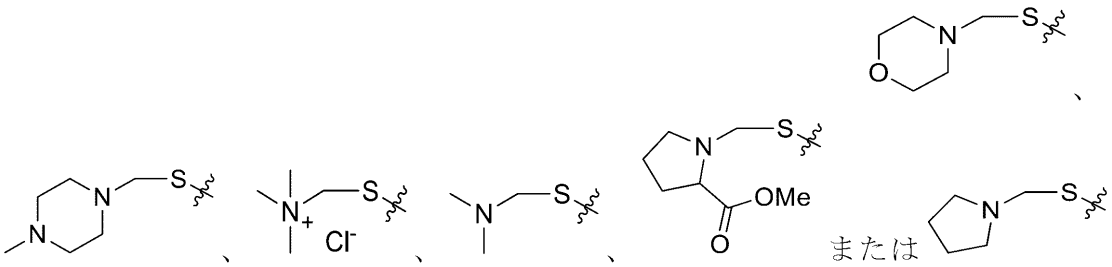
－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族、アリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１４３】



または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１４４】



である。

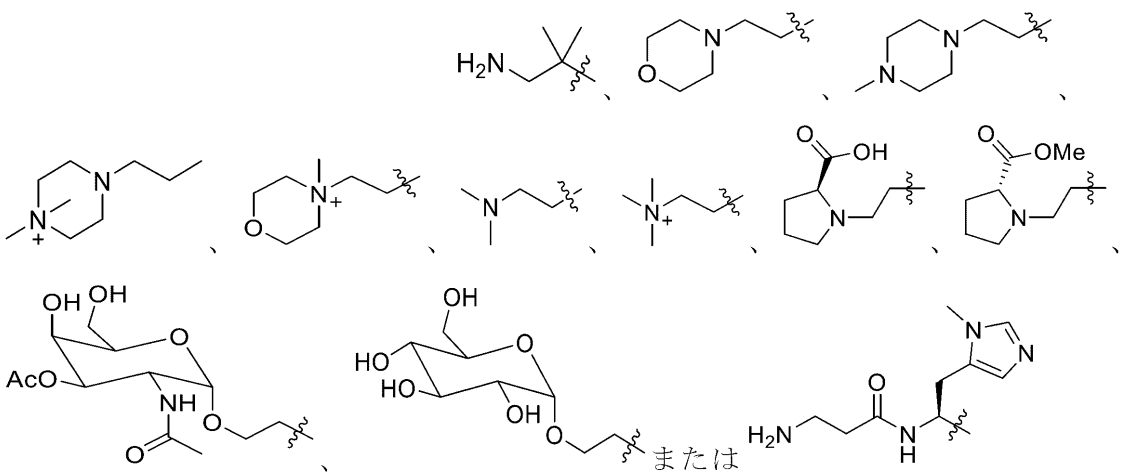
【０７１４】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$脂肪族）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される、任意で置換される基である。

【０７１５】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１４５】



である。

【０７１６】

一部の実施形態では、上記及び本明細書に記載されるＲ^{1}の実施形態における硫黄原子は、上記及び本明細書に記載されるＬの実施形態における、硫黄原子、Ｇ、Ｅ、または－Ｃ（Ｏ）－部分と結合される。一部の実施形態では、上記及び本明細書に記載されるＲ^{1}の実施形態における－Ｃ（Ｏ）－部分は、上記及び本明細書に記載されるＬの実施形態における、硫黄原子、Ｇ、Ｅ、または－Ｃ（Ｏ）－部分と結合される。

【０７１７】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、上記及び本明細書に記載されるＬの実施形態ならびにＲ^{1}の実施形態の任意の組み合わせである。

【０７１８】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｌ^{3}－Ｇ－Ｒ^{1}であり、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７１９】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｌ^{4}－Ｇ－Ｒ^{1}であり、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７２０】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｌ^{3}－Ｇ－Ｓ－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

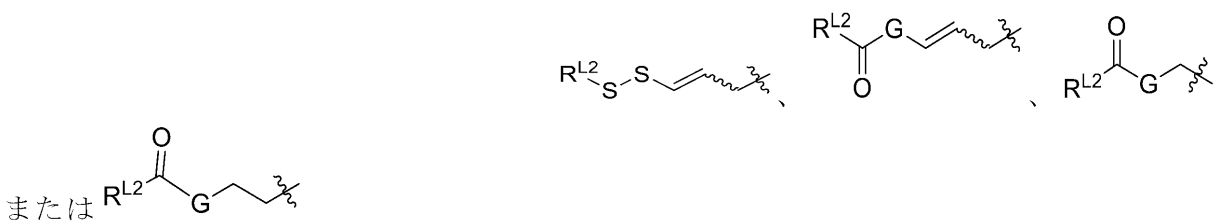
【０７２１】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｌ^{3}－Ｇ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７２２】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１４６】



であり、式中、Ｒ^{Ｌ２}は、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{9}$の脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ

－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、及び各Ｇは、独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

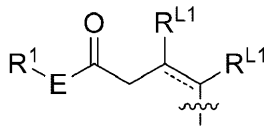
【０７２３】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｒ^{Ｌ3}－Ｓ－Ｓ－Ｒ^{Ｌ2}であり、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｒ^{Ｌ3}－Ｃ（Ｏ）－Ｓ－Ｓ－Ｒ^{Ｌ2}であり、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７２４】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１４７】

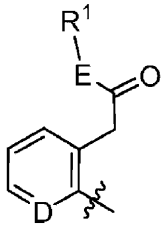


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７２５】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１４８】

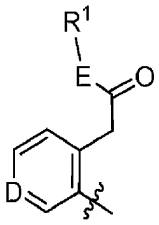


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７２６】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１４９】

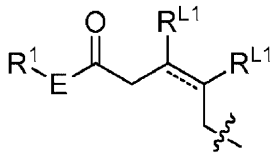


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７２７】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１５０】

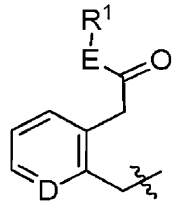


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７２８】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１５１】

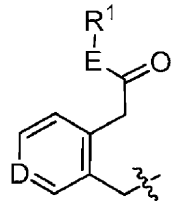


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７２９】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１５２】

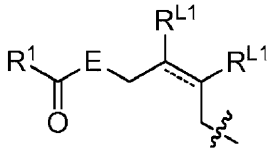


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７３０】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１５３】

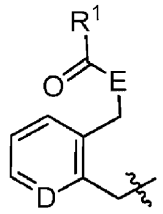


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７３１】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１５４】

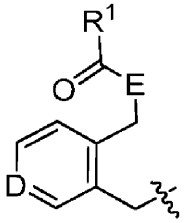


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７３２】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１５５】

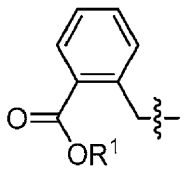


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７３３】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１５６】

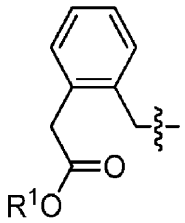


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７３４】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１５７】

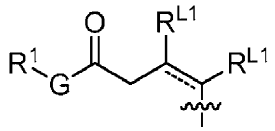


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７３５】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１５８】

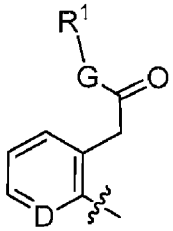


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７３６】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１５９】

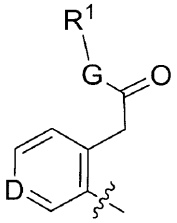


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７３７】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１６０】

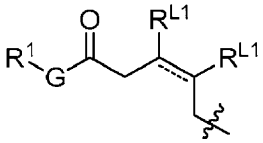


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７３８】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１６１】

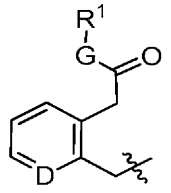


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７３９】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１６２】

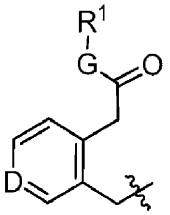


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７４０】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１６３】

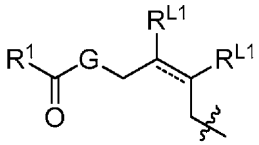


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７４１】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１６４】

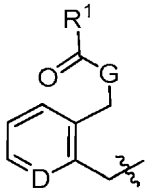


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７４２】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１６５】

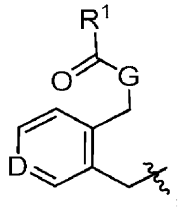


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７４３】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１６６】

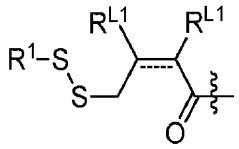


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７４４】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１６７】

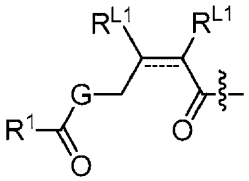


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７４５】

一部の実施形態では、Ｌは、

【化１６８】

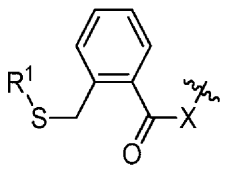


の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７４６】

一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１６９】



の構造を有し、

式中：

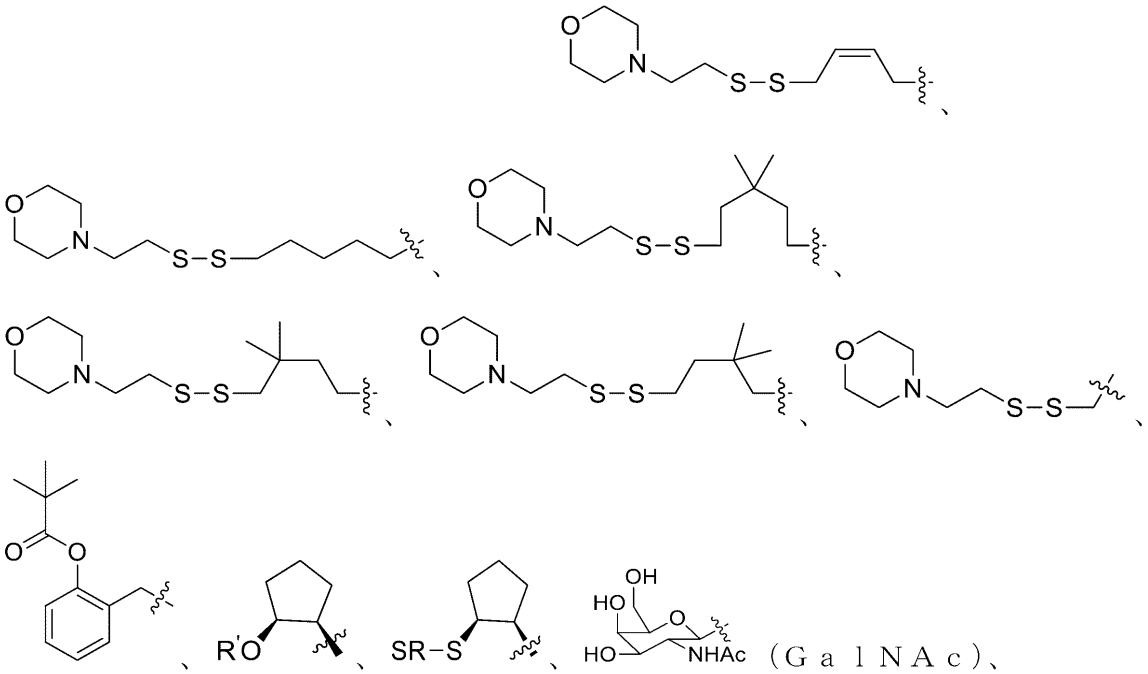
フェニル環は任意で置換され、

各Ｒ^{1}及びＸは独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

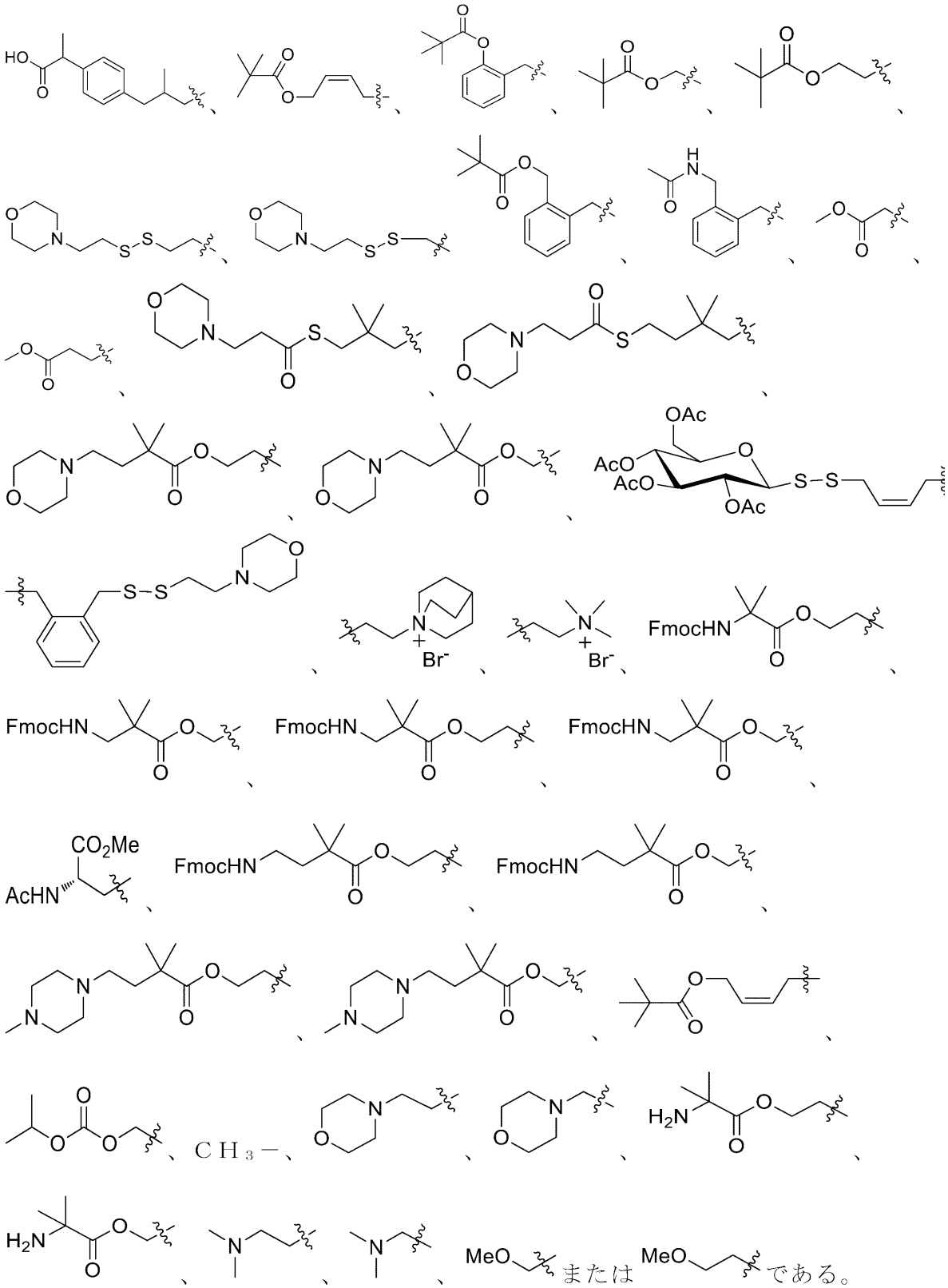
【０７４７】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１７０】



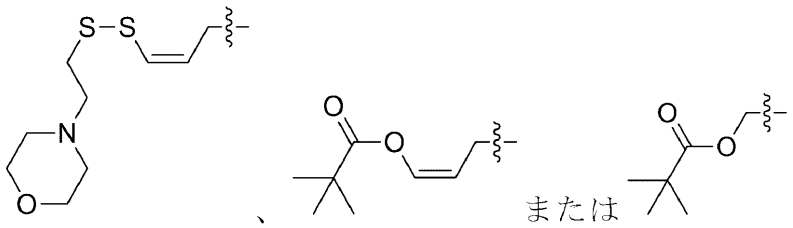
（ＧａｌＮＡｃ）、



【０７４８】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１７１】

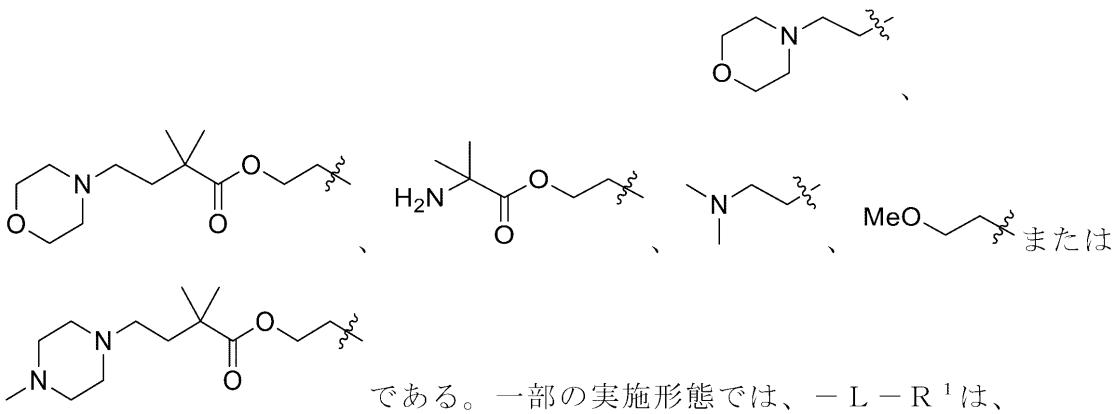


である。

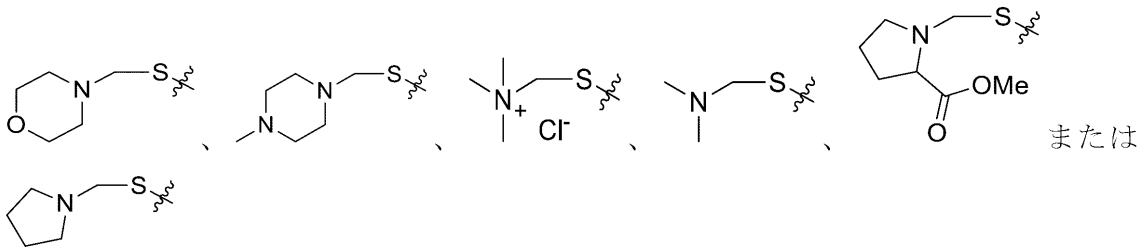
【０７４９】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、ＣＨ$_{3}$－、

【化１７２】



である。一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

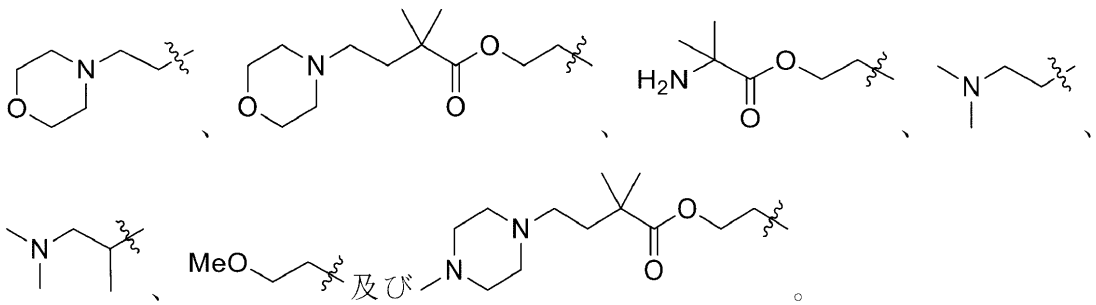


である。

【０７５０】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｘに繋がれる、末端の任意で置換される－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－部分を含む。一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｘに繋がれる、末端の－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－部分を含む。かかる－Ｌ－Ｒ^{1}部分の例を、以下に図示する：

【化１７３】

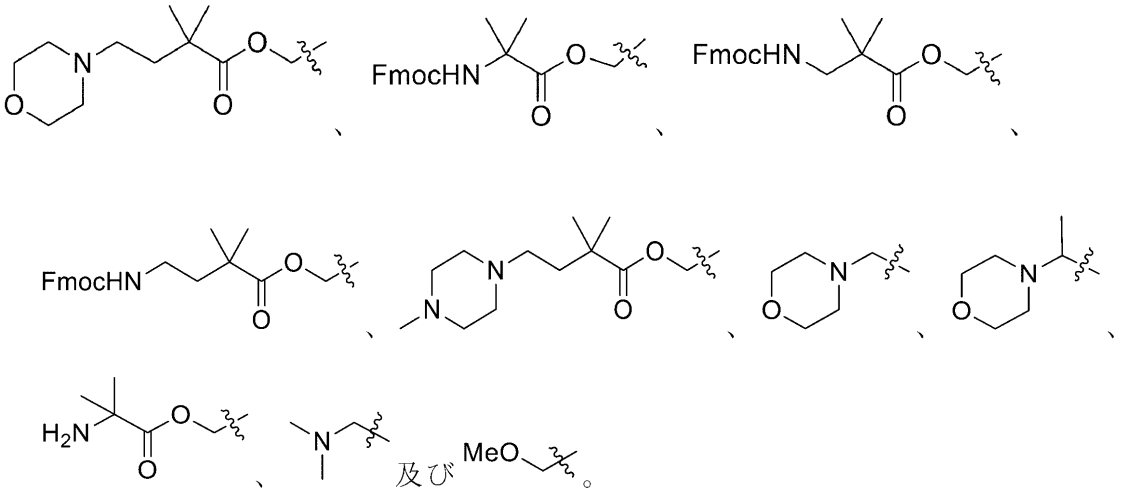


。

【０７５１】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｘに繋がれる、末端の任意で置換される－（ＣＨ$_{2}$）－部分を含む。一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｘに繋がれる、末端の－（ＣＨ$_{2}$）－部分を含む。かかる－Ｌ－Ｒ^{1}部分の例を、以下に図示する：

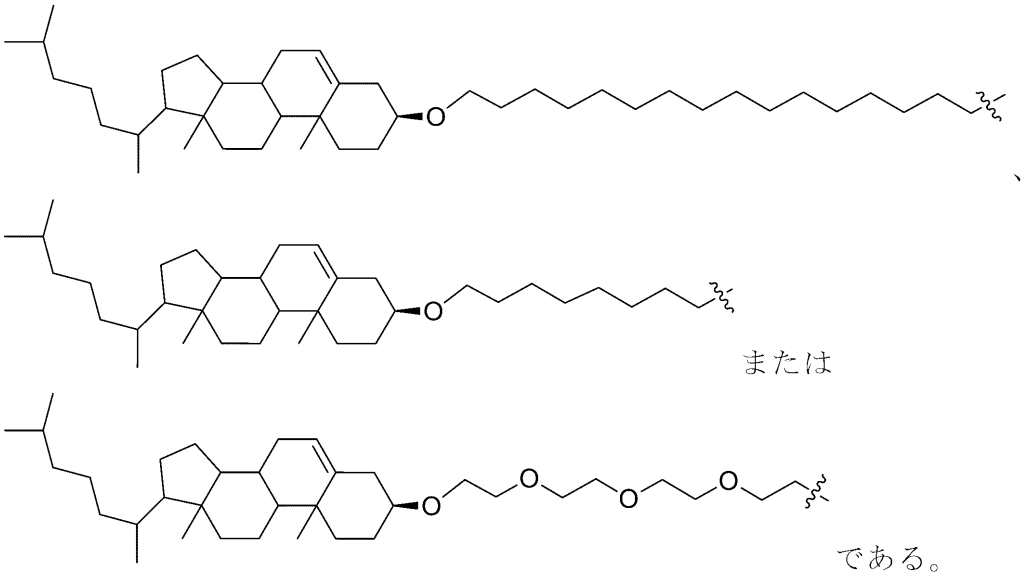
【化１７４】



【０７５２】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

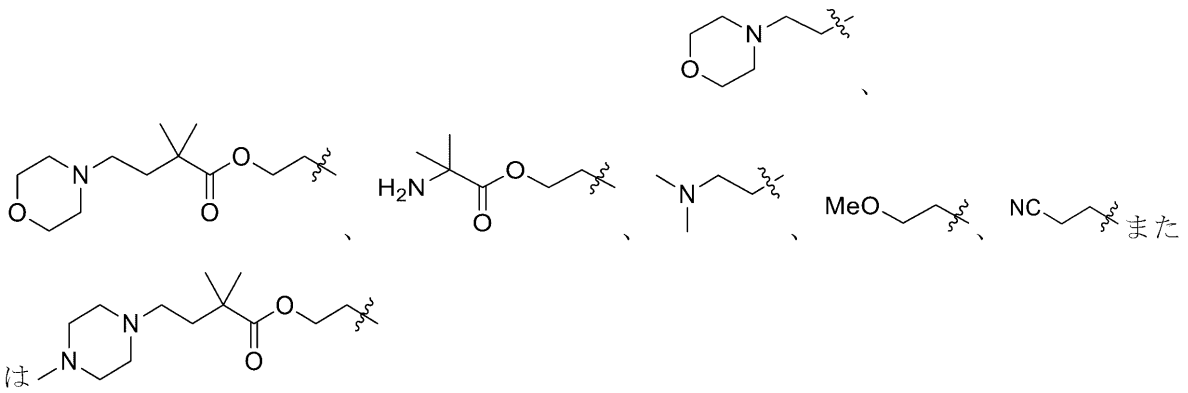
【化１７５】



【０７５３】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、ＣＨ$_{3}$－、

【化１７６】

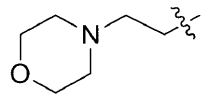


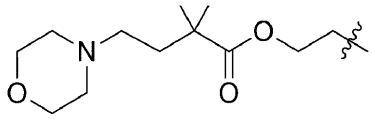
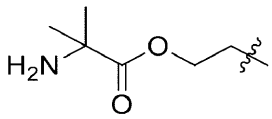
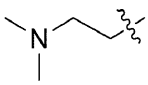
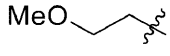
であり、Ｘは、－Ｓ－である。

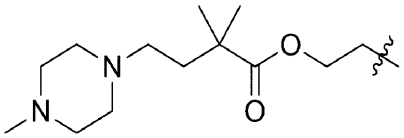
【０７５４】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、ＣＨ$_{3}$－、

【化１７７】

 、

 、  、  、  または

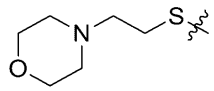
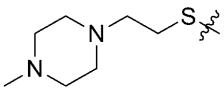
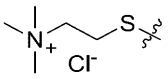


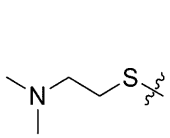
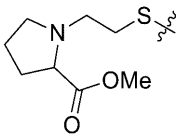
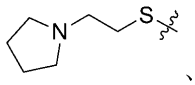
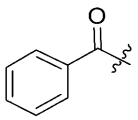
であり、Ｘは、－Ｓ－であり、Ｗは、Ｏであり、Ｙは、－Ｏ－であり、及びＺは、－Ｏ－である。

【０７５５】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１７８】

 、  、  、

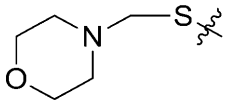
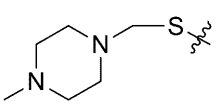
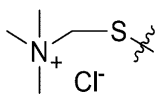
 、  、  、 

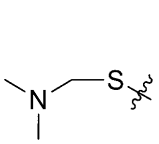
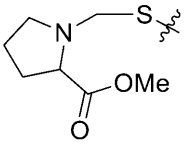
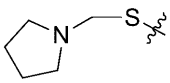
または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）である。

【０７５６】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１７９】

 、  、  、

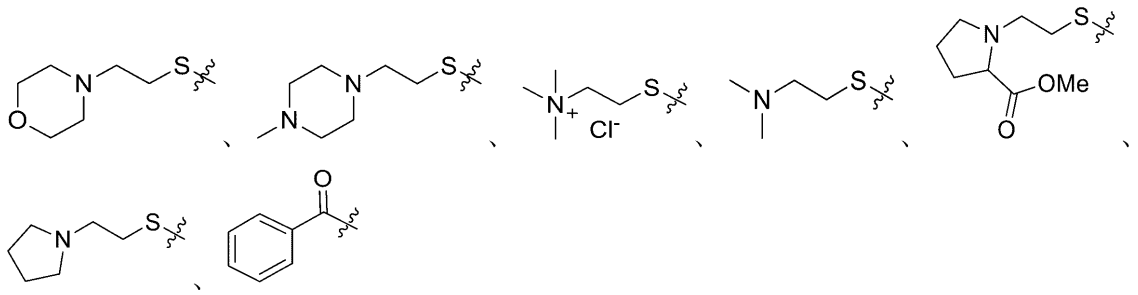
 、  または 

である。

【０７５７】

一部の実施形態では、Ｘは、－Ｏ－または－Ｓ－であり、及びＲ^{1}は、

【化１８０】

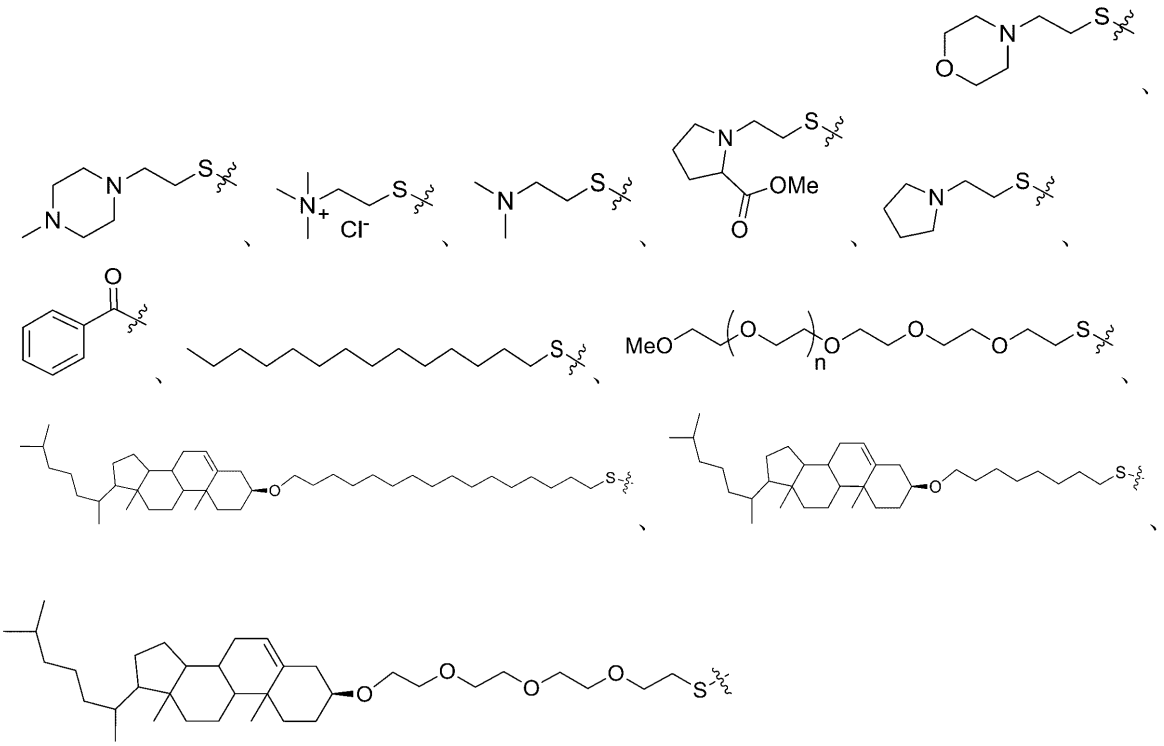


または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）である。

【０７５８】

一部の実施形態では、Ｘは、－Ｏ－または－Ｓ－であり、Ｒ^{1}は、

【化１８１】



、－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{50}$脂肪族）である。

【０７５９】

一部の実施形態では、Ｌは、共有結合であり、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｒ^{1}である。

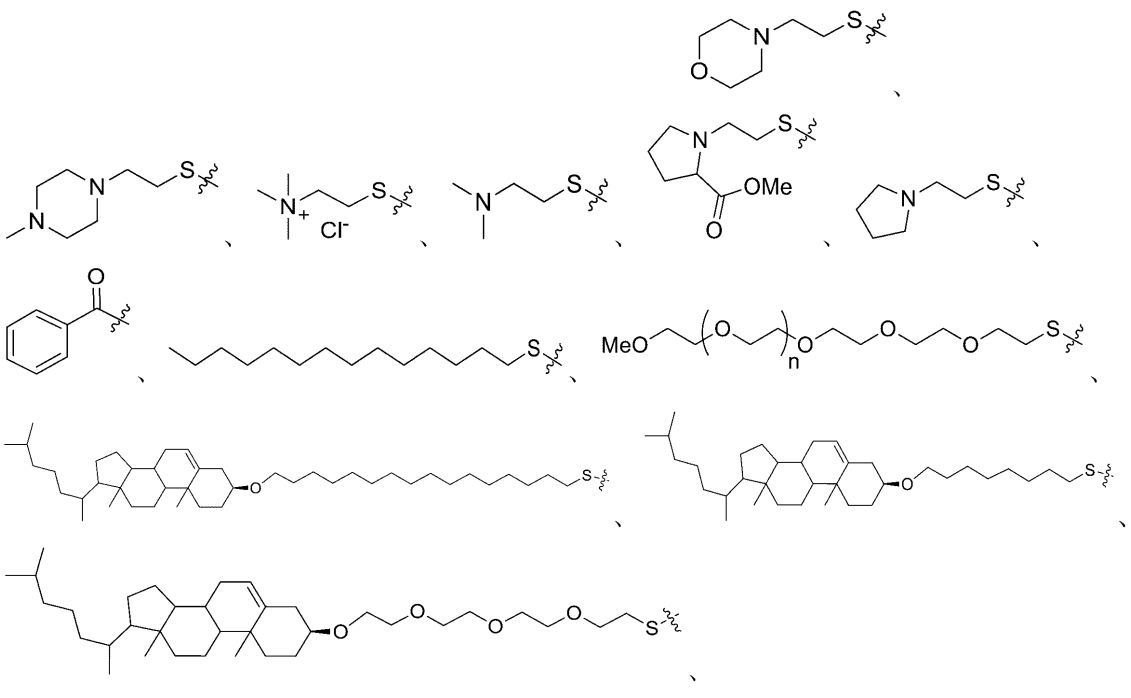
【０７６０】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、水素ではない。

【０７６１】

一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｒ^{1}は、

【化１８２】

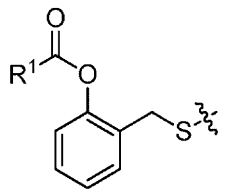


－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{50}$脂肪族）である。

【０７６２】

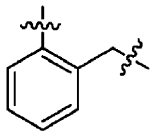
一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１８３】



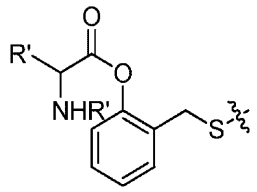
の構造を有し、式中、

【化１８４】



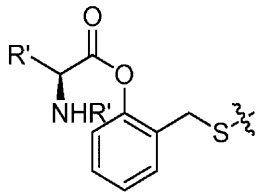
部分は任意で置換される。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１８５】



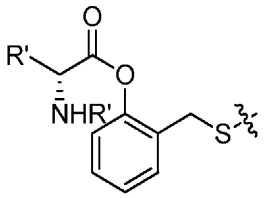
である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１８６】



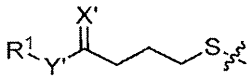
である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１８７】



である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１８８】

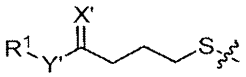


の構造を有し、式中、Ｘ’は、ＯまたはＳであり、Ｙ’は、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’－であり、及び

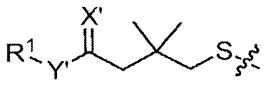


部分は任意で置換される。一部の実施形態では、Ｙ’は、－Ｏ－、－Ｓ－または－ＮＨ－である。一部の実施形態では、

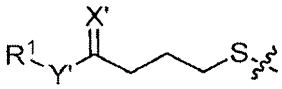
【化１８９】



は、

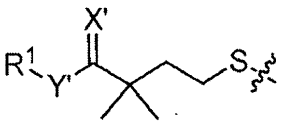


である。一部の実施形態では、

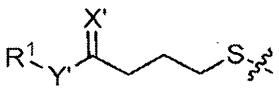


は、

【化１９０】

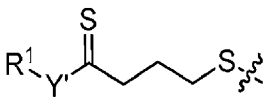


である。一部の実施形態では、



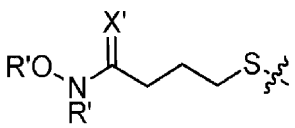
は、

【化１９１】



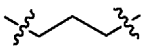
である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１９２】



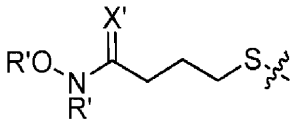
の構造を有し、式中、Ｘ’は、ＯまたはＳであり、及び

【化１９３】



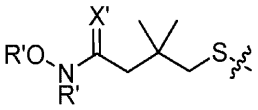
部分は任意で置換される。一部の実施形態では、

【化１９４】



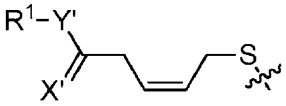
は、

【化１９５】



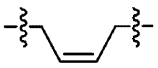
である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１９６】



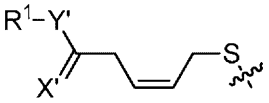
であり、式中、

【化１９７】



は、任意で置換される。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１９８】

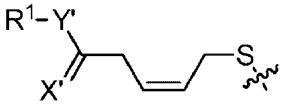


であり、式中、



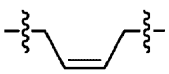
は、置換される。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化１９９】



であり、式中、

【化２００】

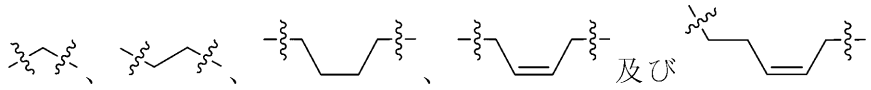


は、置換されない。

【０７６３】

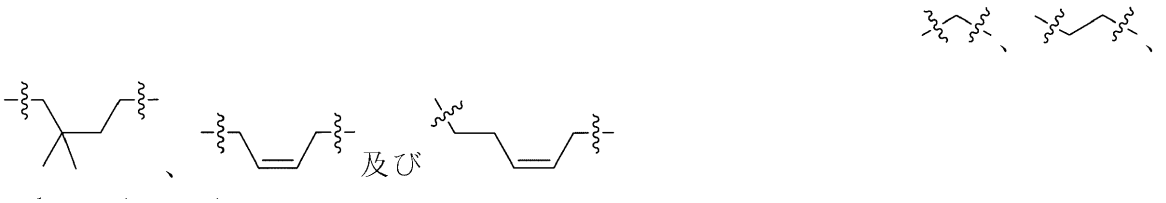
一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｒ^{1}－Ｃ（Ｏ）－Ｓ－Ｌ^{x}－Ｓ－であり、式中、Ｌ^{x}は、

【化２０１】



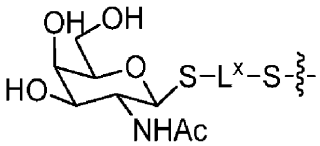
から選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、Ｌ^{x}は、

【化２０２】



である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$Ｃ－Ｓ－Ｓ－Ｌ^{x}－Ｓ－である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｒ^{1}－Ｃ（＝Ｘ’）－Ｙ’－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－Ｓ－Ｌ^{x}－Ｓ－である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｒ－Ｃ（＝Ｘ’）－Ｙ’－ＣＨ$_{2}$－Ｓ－Ｌ^{x}－Ｓ－である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化２０３】



である。

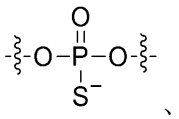
【０７６４】

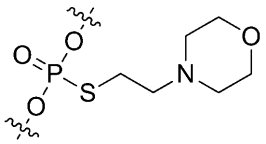
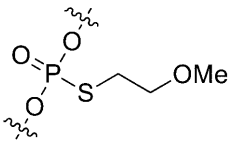
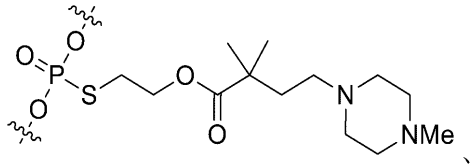
当分野の当業者に認識されるように、本明細書に記載される－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}基の多くが切断可能であり、対象に投与された後、－Ｘ$^{-}$へと転換され得る。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、切断可能である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｓ－Ｌ－Ｒ^{1}であり、対象に投与された後、－Ｓ$^{-}$へと転換される。一部の実施形態では、転換は、対象の酵素により促進される。当分野の当業者により認識されるように、－Ｓ－Ｌ－Ｒ^{1}基が、投与後に－Ｓ$^{-}$へと転換されるか否かを決定する方法は当分野に広く公知であり、及び実施されており、薬物代謝及び薬物動態の研究に使用される方法が挙げられる。

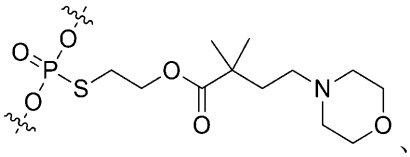
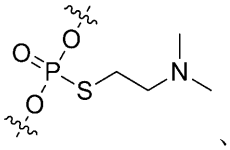
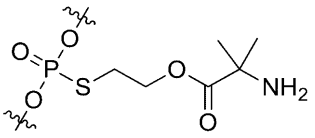
【０７６５】

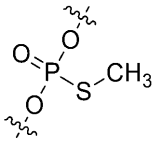
一部の実施形態では、式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合は、

【化２０４】


、


、 
、 
、


、 
、 
または

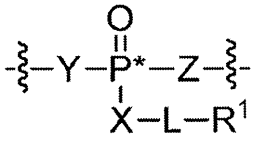


である。

【０７６６】

一部の実施形態では、式Ｉのヌクレオチド間結合は、式Ｉ－ａ

【化２０５】

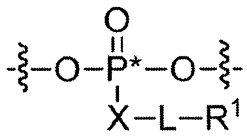


(I-a)

の構造を有し、

式中、各可変部分は独立して、式Ｉのとおり、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

一部の実施形態では、式Ｉのヌクレオチド間結合は、式Ｉ－ｂ



(I-b)

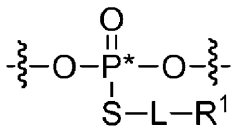
【０７６７】

の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、式Ｉのとおり、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０７６８】

一部の実施形態では、式Ｉのヌクレオチド間結合は、式Ｉ－ｃ

【化２０６】

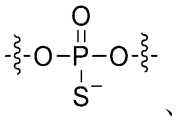


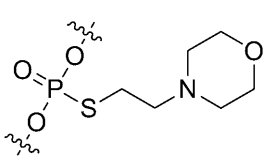
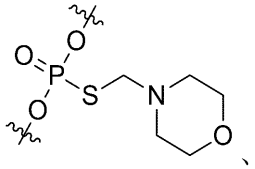
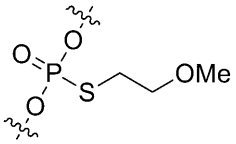
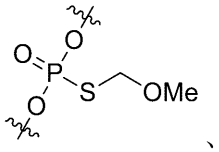
(I-c)

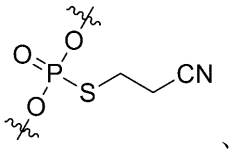
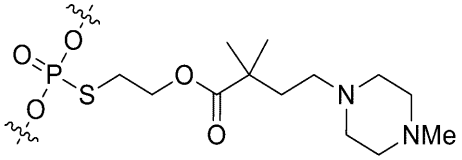
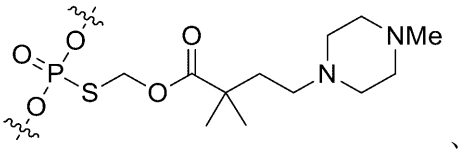
の構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合であり、
式中：
Ｐ＊は、不斉リン原子であり、ＲｐまたはＳｐのいずれかであり；
Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状もしくは分枝状のＣ１－Ｃ１０アルキレンであり、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ１－Ｃ６アルキレン、Ｃ１－Ｃ６アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）２－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）２－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ；
Ｒ１は、水素、Ｒ、または任意で置換されるＣ１－Ｃ５０脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ１－Ｃ６アルキレン、Ｃ１－Ｃ６アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）２－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）２－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、
各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ２Ｒ、または－ＳＯ２Ｒであるか、または、
同じ窒素上の２つのＲ’は、それらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換される複素環またはヘテロアリール環を形成するか、または
同じ炭素上の２つのＲ’は、それらの間に挟まれた原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリールの環を形成し、
－Ｃｙ－は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、及びヘテロシクリレンから選択される、任意で置換される二価の環であり、
各Ｒは、独立して、水素であるか、またはＣ１－Ｃ６の脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基であり、
各
【化２０７】

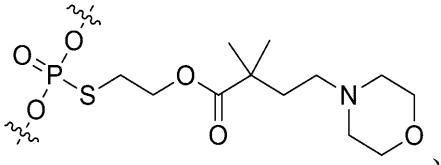
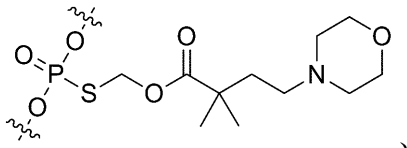
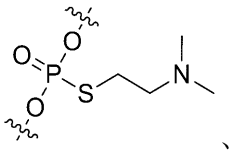
は、独立してヌクレオシドとの結合を表し、
Ｒ１は、Ｌが共有結合の場合、－Ｈではない。
【０７６９】
一部の実施形態では、式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合は、

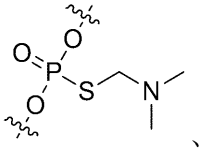
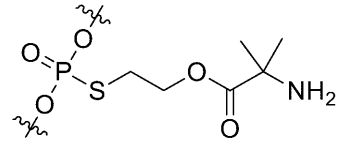
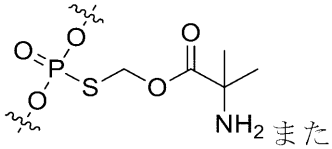
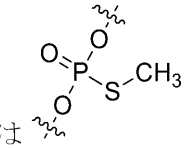
【化２０８】

 、

 、  、  、  、

 、  、  、

 、  、  、

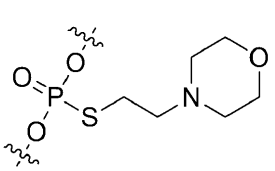
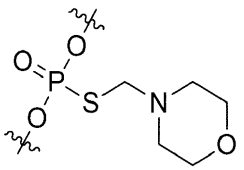
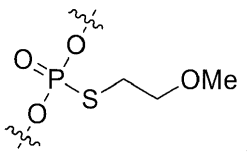
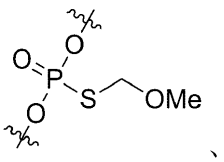
 、  、  、 

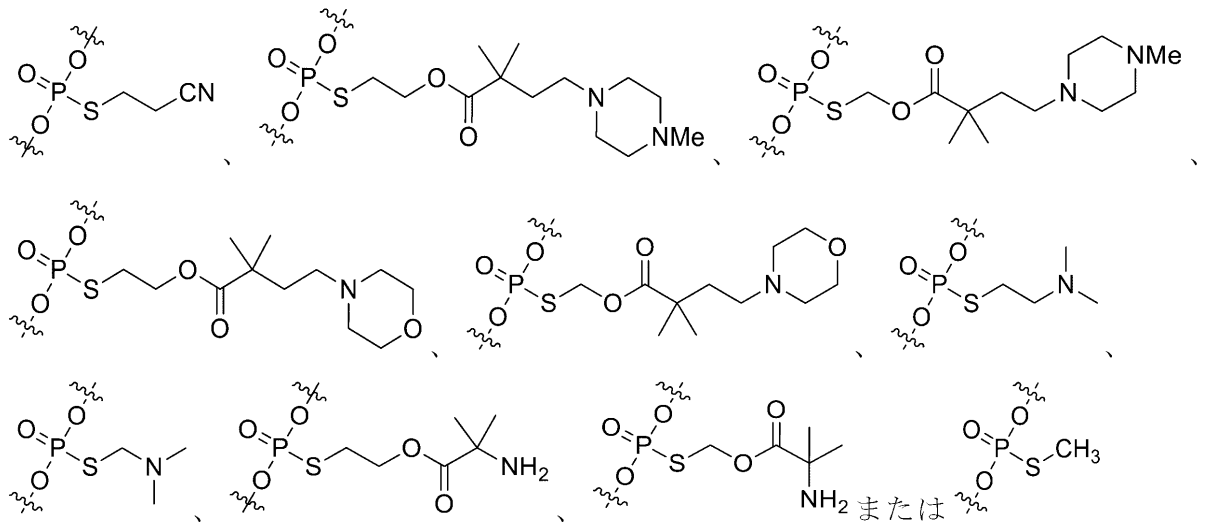
である。

【０７７０】

一部の実施形態では、式Ｉ－ｃの構造を有するヌクレオチド間結合は、

【化２０９】

 、  、  、  、



である。

【０７７１】

一部の実施形態では、本開示は、リン酸ジエステル結合を１個以上、及び式Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、またはＩ－ｃを有する修飾ヌクレオチド間結合を１個以上含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。

【０７７２】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、Ｉ－ａの構造を有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、Ｉ－ｂの構造を有する。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、Ｉ－ｃの構造を有する。

【０７７３】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合の例は当分野において広く公知である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、たとえば、以下に記載されるものから選択される：ＵＳ２０１１０２９４１２４、ＵＳ２０１２０３１６２２４、ＵＳ２０１４０１９４６１０、ＵＳ２０１５０２１１００６、ＵＳ２０１５０１９７５４０、ＷＯ２０１５１０７４２５、ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４３５４２、及びＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４３５９８。これら各々は参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ビニルホスホネートである。Ｗｈｉｔｔａｋｅｒ ｅｔ ａｌ．２００８ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ ４９：６９８４－６９８７。

【０７７４】

ヌクレオチド間結合の非限定的な例としては、当分野に報告されるものなどが挙げられ、限定されないが、以下のいずれかに記載されるものが挙げられる：Ｇｒｙａｚｎｏｖ，Ｓ．；Ｃｈｅｎ，Ｊ．－Ｋ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９４，１１６，３１４３，Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９３，５８，２９８３，Ｋｏｓｈｋｉｎ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ５４：３６０７－３６３０，Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．５：５３０－５３１，Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１３：２５３－２５６，Ｍｅｓｍａｅｋｅｒ ｅｔ ａｌ．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．，Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．１９９４，３３，２２６，Ｐｅｔｅｒｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００３ ＴＲＥＮＤＳ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２１：７４－８１，Ｓｃｈｕｌｔｚ ｅｔ ａｌ．１９９６ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２４：２９６６，Ｔｓ’ｏ ｅｔ ａｌ．Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１９８８，５０７，２２０、及びＶａｓｓｅｕｒ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９２，１１４，４００６。

【０７７５】

提供される技術のオリゴヌクレオチドは、様々な長さのものであってもよい。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０個またはそれ以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０個またはそれ以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０個またはそれ以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１６個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１７個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１８個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１９個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２１個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２２個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２３個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２４個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２６個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２７個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２８個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２９個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４０個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５０個以上の塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害を含む）を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１５ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１６ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１７ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１８ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１９ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２０ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２１ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２２ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２３ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２４ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２６ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２７ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２８ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２９ｍｅｒである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０ｍｅｒである。

【０７７６】
一部の実施形態では、本開示はキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なくとも１個、及び式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも１個含む。一部の実施形態では、本開示はキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なくとも１個、及び式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも２個含む。一部の実施形態では、本開示はキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なくとも１個、及び式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも３個含む。一部の実施形態では、本開示はキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なくとも１個、及び式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも４個含む。一部の実施形態では、本開示はキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なくとも１個、及び式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも５個含む。

【０７７７】
一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、１個以上のＵが、Ｔと置き換えられる。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該配列は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列と５０％を超える同一性を有する。

【０７７８】
一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該配列は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列と６０％を超える同一性を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該配列は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列と７０％を超える同一性を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該配列は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列と８０％を超える同一性を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該配列は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列と９０％を超える同一性を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該配列は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列と９５％を超える同一性を有する。

【０７７９】
一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される骨格結合のパターン、骨格キラル中心のパターン、及び／または骨格リン修飾のパターンを有する。

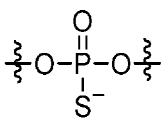
【０７８０】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、１個以上のＴが、Ｕで置換される。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該配列は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列と５０％を超える同一性を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該配列は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列と６０％を超える同一性を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該配列は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列と７０％を超える同一性を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該配列は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列と８０％を超える同一性を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該配列は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列と９０％を超える同一性を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該配列は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列と９５％を超える同一性を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。

【０７８１】

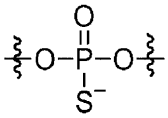
一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、キラル結合リンを有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、式Ｉ－ｃの構造を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各ヌクレオチド間結合は、式Ｉ－ｃの構造を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、

【化２１０】



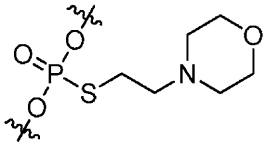
である。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各ヌクレオチド間結合は、

【化２１１】



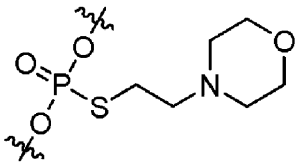
である。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、

【化２１２】



である。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各ヌクレオチド間結合は、

【化２１３】



である。

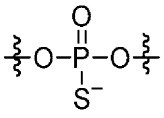
【０７８２】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、キラル結合リンを有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、式Ｉ－ｃの構造を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各ヌクレオチド間結合は、式Ｉ－ｃの構造を有する。

【０７８３】

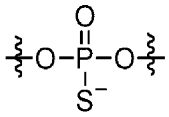
一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、

【化２１４】

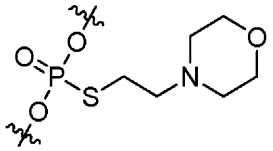


である。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各ヌクレオチド

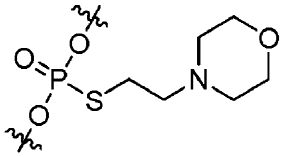
間結合は、
【化２１５】



である。
【０７８４】
一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、
【化２１６】

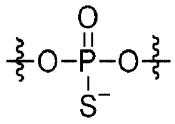


である。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各ヌクレオチド間結合は、
【化２１７】



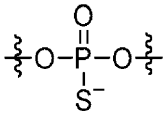
である。
【０７８５】
一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、キラル結合リンを有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各ヌクレオチド間結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、式Ｉ－ｃの構造を有する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各ヌクレオチド間結合は、式Ｉ－ｃの構造を有する。
【０７８６】
一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、

【化２１８】



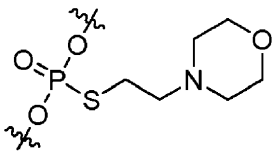
である。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各ヌクレオチド間結合は、

【化２１９】



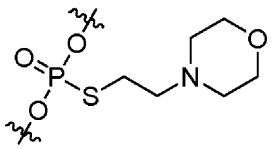
である。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、

【化２２０】



である。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各ヌクレオチド間結合は、

【化２２１】



である。

【０７８７】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つの結合リンは、Ｒｐである。キラル制御されたオリゴヌクレオチドがＲＮＡ配列を含むある特定の実施形態では、各Ｔが独立して、Ｕと任意で置き換えられることは、当分野の当業者によって理解される。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各結合リンは、Ｒｐである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つの結合リンは、Ｓｐである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各結合リンは、Ｓｐである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、ブロックマーである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、ステ

レオブロックマーである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、Ｐ－修飾ブロックマーである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、結合ブロックマーである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、アルトマーである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、ステレオアルトマーである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、Ｐ－修飾アルトマーである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、結合アルトマーである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、ユニマーである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、ステレオユニマーである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、Ｐ－修飾ユニマーである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、結合ユニマーである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、スキップマーである。

【０７８８】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各シトシンは任意で、及び独立して、５－メチルシトシンにより置き換えられる。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも１つのシトシンは任意で、及び独立して、５－メチルシトシンにより置き換えられる。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各シトシンは任意で、及び独立して、５－メチルシトシンにより置き換えられる。

【０７８９】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、１個以上のヌクレオチドが、ある条件下で「自己放出」する傾向があるリン修飾を含むよう設計される。すなわちある条件下で、特定のリン修飾は、オリゴヌクレオチドから自己開裂し、たとえば天然型のＤＮＡ及びＲＮＡに存在するものなどのリン酸ジエステルを生成するように設計される。一部の実施形態では、かかるリン修飾は、－Ｏ－Ｌ－R^1の構造を有し、式中、Ｌ及びR^1の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、自己放出基は、モルホリノ基を含む。一部の実施形態では、自己放出基は、剤をヌクレオチド間リン結合に送達する能力により特徴付けられる。当該剤は、たとえば脱硫など、リン原子のさらなる修飾を促進する。一部の実施形態では、当該剤は水であり、当該さらなる修飾は、天然型のＤＮＡ及びＲＮＡに存在するものなどのリン酸ジエステルを形成する加水分解である。

【０７９０】
一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、得られた薬剤学的性質が、リンでの１個以上の特定の修飾を介して改善されるよう設計される。当分野において、あるオリゴヌクレオチドはヌクレアーゼにより急速に分解され、細胞質膜を介した細胞取り込みが少ないことが多く報告されている（Ｐｏｉｊａｒｖｉ－Ｖｉｒｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２００６），１３（２８）；３４４１－６５；Ｗａｇｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｒｅｖ．（２０００），２０（６）：４１７－５１；Ｐｅｙｒｏｔｔｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｍｉｎｉ Ｒｅｖ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（２００４），４（４）：３９５－４０８；Ｇｏｓｓｅｌｉｎ ｅｔ ａｌ．，（１９９６），４３（１）：１９６－２０８；Ｂｏｌｏｇｎａ ｅｔ ａｌ．，（２００２），Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ＆Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ １２：３３－４１）。たとえばＶｉｖｅｓら（Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（１９９９），２７（２０）：４０７１－７６）は、親オリゴヌクレオチドと比較し、ＳＡＴＥｔｅｒｔ－ブチル プロ－オリゴヌクレオチドは細胞透過性の著しい上昇を示すことを発見した。
【０７９１】
一部の実施形態では、結合リンでの修飾は、たとえば天然型のＤＮＡ及びＲＮＡに存在するものなどのようなリン酸ジエステルに、１個以上のエステラーゼ、ヌクレアーゼ、及び／または、限定されないが以下のものなどのチトクロームＰ４５０の酵素により変換される能力により特徴付けられる：ＣＹＰ１Ａ１、ＣＹＰ１Ａ２、ＣＹＰ１Ｂ１（ファミリー：ＣＹＰ１）；ＣＹＰ２Ａ６、ＣＹＰ２Ａ７、ＣＹＰ２Ａ１３、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ２Ｃ８、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１８、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＣＹＰ２Ｆ１、ＣＹＰ２Ｊ２、ＣＹＰ２Ｒ１、ＣＹＰ２Ｓ１、ＣＹＰ２Ｕ１、ＣＹＰ２Ｗ１（ＣＹＰ２）；ＣＹＰ３Ａ４、ＣＹＰ３Ａ５、ＣＹＰ３Ａ７、ＣＹＰ３Ａ４３（ＣＹＰ３）；ＣＹＰ４Ａ１１、ＣＹＰ４Ａ２２、ＣＹＰ４Ｂ１、ＣＹＰ４Ｆ２、ＣＹＰ４Ｆ３、ＣＹＰ４Ｆ８、ＣＹＰ４Ｆ１１、ＣＹＰ４Ｆ１２、ＣＹＰ４Ｆ２２、ＣＹＰ４Ｖ２、ＣＹＰ４Ｘ１、ＣＹＰ４Ｚ１（ＣＹＰ４）；ＣＹＰ５Ａ１（ＣＹＰ５）；ＣＹＰ７Ａ１、ＣＹＰ７Ｂ１（ＣＹＰ７）；ＣＹＰ８Ａ１（プロスタサイクリンシンターゼ）、ＣＹＰ８Ｂ１（胆汁酸生合成）（ＣＹＰ８）；ＣＹＰ１１Ａ１、ＣＹＰ１１Ｂ１、ＣＹＰ１１Ｂ２（ＣＹＰ１１）；ＣＹＰ１７Ａ１（ＣＹＰ１７）；ＣＹＰ１９Ａ１（ＣＹＰ１９）；ＣＹＰ２０Ａ１（ＣＹＰ２０）；ＣＹＰ２１Ａ２（ＣＹＰ２１）；ＣＹＰ２４Ａ１（ＣＹＰ２４）；ＣＹＰ２６Ａ１、ＣＹＰ２ＸＸＸ１、ＣＹＰ２６Ｃ１（ＣＹＰ２６）；ＣＹＰ２７Ａ１（胆汁酸生合成）、ＣＹＰ２７Ｂ１（ビタミンＤ３ １－アルファヒドロキシラーセ、ビタミンＤ３を活性化）、ＣＹＰ２７Ｃ１（機能不明）（ＣＹＰ２７）；ＣＹＰ３９Ａ１（ＣＹＰ３９）；ＣＹＰ４６Ａ１（ＣＹＰ４６）；またはＣＹＰ５１Ａ１（ラノステロール１４－アルファデメチラーゼ）（ＣＹＰ５１）。
【０７９２】
一部の実施形態では、リンでの修飾は、Ｐ－修飾部分を生じさせ、当該Ｐ－修飾部分は、プロドラッグとして作用するという点で特徴付けられる。たとえばＰ－修飾部分は、所望される位置へのオリゴヌクレオチドの送達を促進した後、除去される。たとえば一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、結合リンでのＰＥＧ化から生じる。関連分野の当業者であれば、様々なＰＥＧ鎖長が有用であること、及び鎖長の選択は、ＰＥＧ化により達成されようとする結果により部分的に決定されることを認識するであろう。たとえば一部の実施形態では、ＰＥＧ化は、ＲＥＳ取り込みの低下、及びオリゴヌクレオチドのｉｎ ｖｉｖｏ循環存続期間の延長に効果的である。
【０７９３】
一部の実施形態では、本開示に従う用途に対するＰＥＧ化試薬は、約３００ｇ／モル～約１００，０００ｇ／モルの分子量のものである。一部の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、約３００ｇ／モル～約１０，０００ｇ／モルの分子量のものである。一部の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、約３００ｇ／モル～約５，０００ｇ／モルの分子量のものである。

一部の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、約５００ｇ／モルの分子量のものである。一部の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、約１０００ｇ／モルの分子量のものである。一部の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、約３０００ｇ／モルの分子量のものである。一部の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、約５０００ｇ／モルの分子量のものである。

【０７９４】

ある特定の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、ＰＥＧ５００である。ある特定の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、ＰＥＧ１０００である。ある特定の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、ＰＥＧ３０００である。ある特定の実施形態では、ＰＥＧ化試薬は、ＰＥＧ５０００である。

【０７９５】

一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、たとえば脂質、ＰＥＧ化脂質など、ＰＫエンハンサーとして作用するという点で特徴付けられる。

【０７９６】

一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、たとえば膜－破壊性の脂質またはペプチドなど、細胞への侵入及び／またはエンドソーム回避を促進する剤として作用するという点で特徴付けられる。

【０７９７】

一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、標的化剤として作用するという点で特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、標的化剤である、またはそれを含む。本明細書において使用される場合、「標的化剤」という文言は、対象のペイロードと（例えば、オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物と）関連する実体であり、及び対象の標的部位と相互作用し、対象のペイロードが当該標的化剤と関連していない場合の別段の同等条件下で観察される場合よりも大幅に、当該標的化剤と関連した場合には、対象の標的部位に、対象のペイロードを標的化させる実体である。標的化剤は、例えば、低分子部分、核酸、ポリペプチド、炭水化物をはじめとする様々な任意の化学的部分であってもよい、またはこれらを含んでもよい。標的化剤はさらに、Ａｄａｒｓｈ ｅｔ ａｌ．，“Ｏｒｇａｎｅｌｌｅ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ－Ａ Ｒｅｖｉｅｗ，” Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ａｎｄ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，２０１１，ｐ．８９５に解説される。

【０７９８】

かかる標的化剤の例としては、限定されないが、タンパク質（例えば、トランスフェリン）、オリゴペプチド（例えば、環式及び非環式のＲＧＤ含有オリゴペプチド）、抗体（モノクローナル抗体及びポリクローナル抗体、例えば、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＥの抗体）、糖／炭水化物（例えば、単糖及び／またはオリゴ糖（マンノース、マンノース－６－リン酸、ガラクトースなど））、ビタミン（例えば、葉酸）、またはその他の生体低分子が挙げられる。一部の実施形態では、標的化部分は、ステロイド分子である（例えば、コール酸、デオキシコール酸、デヒドロコール酸を含む胆汁酸；コルチゾン；ジゴキシゲニン；テストステロン；コレステロール；コルチゾン環の３位での二重結合を通じて結合されるトリメチルアミノメチルヒドラジド基を有するコルチゾンなどのカチオン性ステロイドなど）。一部の実施形態では、標的化部分は、脂溶性分子（例えば、脂環式炭化水素、飽和及び不飽和の脂肪酸、ワックス、テルペン、ならびにたとえばアダマンティン（ａｄａｍａｎｔｉｎｅ）及びバックミンスターフラーレンなどの多脂環式炭化水素）である。一部の実施形態では、脂溶性分子は、たとえばビタミンＡ、レチノイン酸、レチナール、またはデヒドロレチナールなどのテルペノイドである。一部の実施形態では、標的化部分は、ペプチドである。

【０７９９】

一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、式－－Ｘ－Ｌ－$Ｒ^{1}$の標的化剤であり、式中、Ｘ、Ｌ及び$Ｒ^{1}$の各々は、本明細書に開示の式Ｉにおいて定義されるとおりである。

【０８００】

一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、細胞特異的送達を促進するという点で特徴付けられる。

【０８０１】

一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、上記のカテゴリーの内の１個以上に含まれるという点で特徴付けられる。たとえば一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、ＰＫエンハンサー及び標的化リガンドとして作用する。一部の実施形態では、Ｐ－修飾部分は、プロドラッグ及びエンドソーム回避剤として作用する。関連技術の当業者であれば、本開示により、そのような組み合わせが他にも数多く可能であり、予期されることを理解するであろう。

【０８０２】

一部の実施形態では、カルボシクリル基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基、またはそれらの二価もしくは多価の基は、C_3－C_{30}のカルボシクリル基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基、またはそれらの二価もしくは多価の基である。

【０８０３】

塩基（核酸塩基）

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害を含む）を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の核酸塩基を含む。

【０８０４】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド中に存在する核酸塩基は、天然の核酸塩基、または天然核酸塩基から誘導された修飾核酸塩基である。例としては、限定されないが、それぞれのアミノ基がアシル保護基により保護されているウラシル、チミン、アデニン、シトシン、及びグアニンと、フルオロウラシル、２－フルオロシトシン、５－ブロモウラシル、５－ヨードウラシル、２，６－ジアミノプリン、アザシトシン、疑似イソシトシンや疑似ウラシルなどのピリミジンアナログ、８－置換のプリン、キサンチン、またはヒポキサンチンなどのその他の修飾核酸塩基が挙げられる（最後の２つは、自然分解生成物である）。修飾核酸塩基の例は、Ｃｈｉｕ　ａｎｄ　Ｒａｎａ，ＲＮＡ，２００３，９，１０３４－１０４８，Ｌｉｍｂａｃｈ　ｅｔ　ａｌ．Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１９９４，２２，２１８３－２１９６及びＲｅｖａｎｋａｒ　ａｎｄ　Ｒａｏ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｎａｔｕｒａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｖｏｌ．７，３１３に記載されている。いくつかの実施形態において、修飾された核酸塩基は、置換されたウラシル、チミン、アデニン、シトシンまたはグアニンである。いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は、例えば、ウラシル、チミン、アデニン、シトシンまたはグアニンの水素結合及び／または塩基対形成に関する、機能的な置き換えである。いくつかの実施形態において、核酸塩基は任意で、置換されたウラシル、チミン、アデニン、シトシン、５－メチルシトシンまたはグアニンである。いくつか

の実施形態において、核酸塩基は、ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、５－メチルシトシンまたはグアニンである。

【０８０５】

一部の実施形態では、修飾塩基は任意で、置換されたアデニン、シトシン、グアニン、チミンまたはウラシルである。いくつかの実施形態において、修飾核酸塩基は独立して、１つ以上の修飾によって修飾されたアデニン、シトシン、グアニン、チミンまたはウラシルであり、当該修飾により：

（１）核酸塩基は、アシル、ハロゲン、アミノ、アジド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、カルボキシル、ヒドロキシル、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、置換シリル、及びこれらの組み合わせから独立して選択される、１個以上の任意で置換される基によって修飾され、

（２）核酸塩基の１個以上の原子が独立して、炭素、窒素または硫黄から選択される異なる原子で置き換えられ、

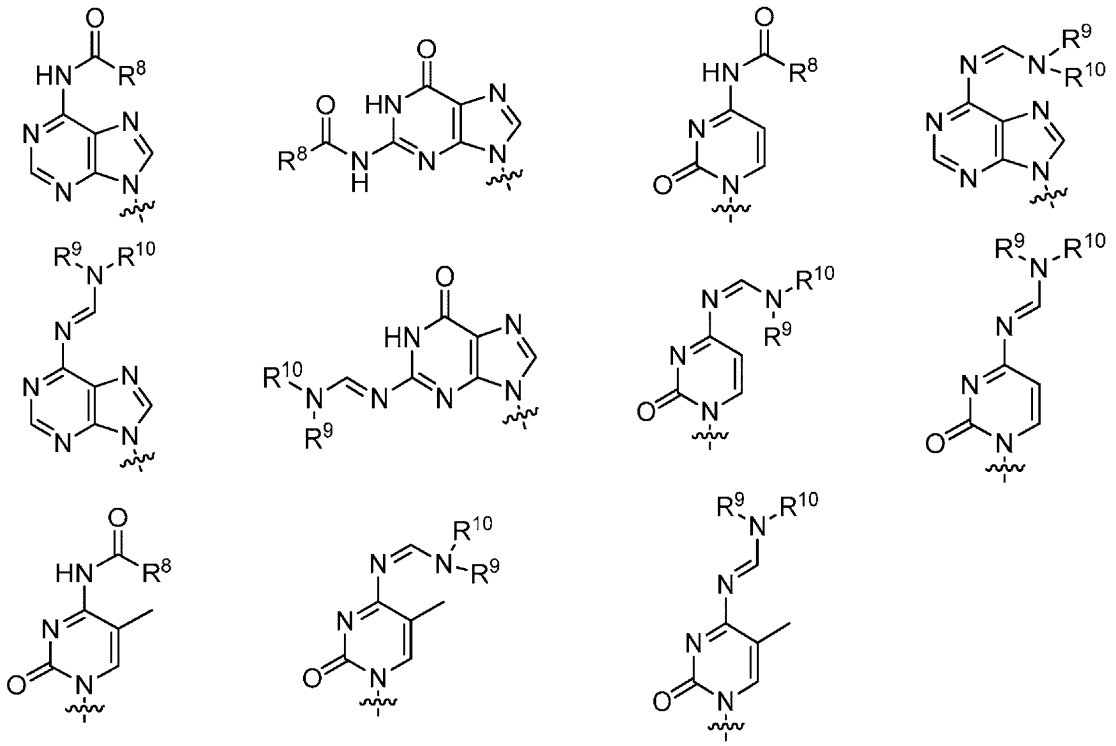
（３）核酸塩基中の１つ以上の二重結合が、独立して水素化されているか、または

（４）１個以上のアリール環またはヘテロアリール環は独立して核酸塩基に挿入される。

【０８０６】

以下の一般式で表される化合物は、修飾核酸塩基としても企図される：

【化２２２】



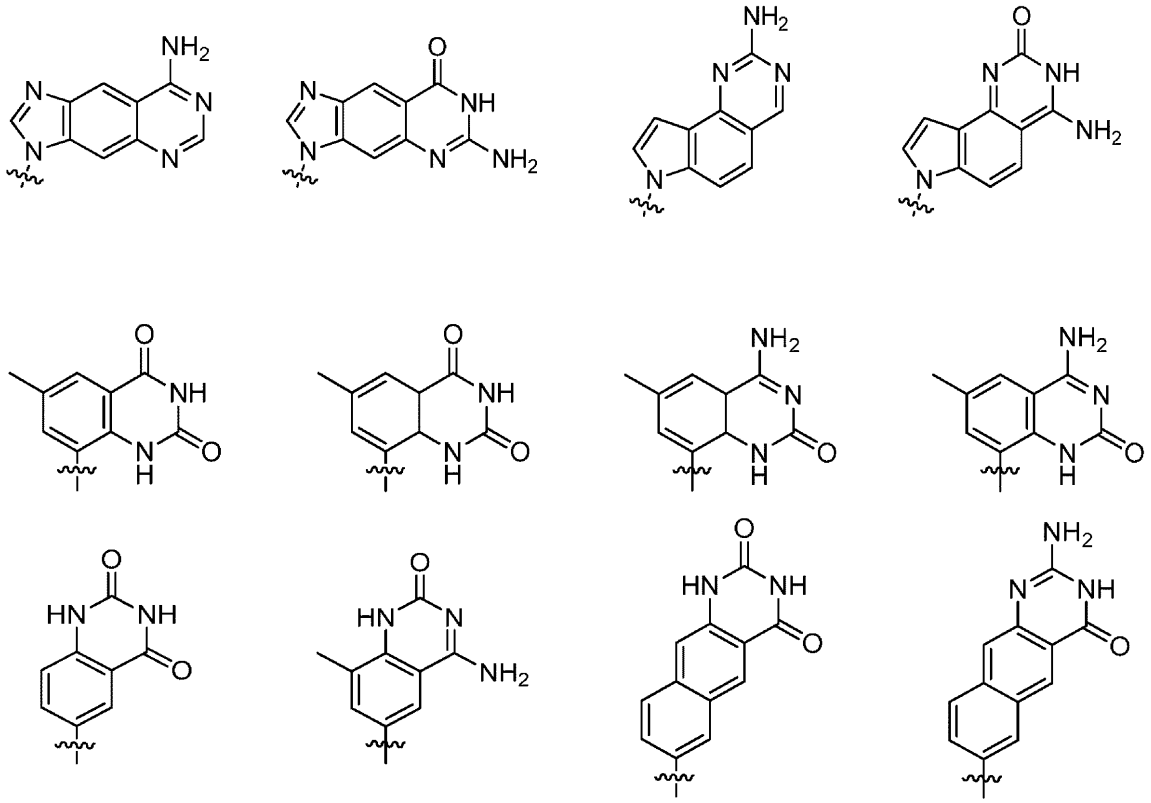
式中、R^8は、１～１５個の炭素原子を有する、脂肪族、アリール基、アラルキル基、アリールオキシルアルキル基、カルボシクリル基、ヘテロシクリル基及びヘテロアリール基から選択される、任意で置換される直線状または分枝状の基であり、例にすぎないが、メチル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、またはフェノキシメチル基が挙げられる。R^9及びR^{10}のそれぞれは独立して、直線状または分枝状の脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択される任意で置換される基である。

【０８０７】

修飾された核酸塩基としては、例えばフェニル環などの１個以上のアリール環が付加された、大きさが拡大された核酸塩基が挙げられる。Ｇｌｅｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ｃａｔａｌｏｇ（ｗｗｗ．ｇｌｅｎｒｅｓｅａｒｃｈ．ｃｏｍ）；Ｋｒｕｅｇｅｒ ＡＴ ｅｔ

ａｌ，Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．，２００７，４０，１４１－１５０；Ｋｏｏｌ，ＥＴ，Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．，２００２，３５，９３６－９４３；Ｂｅｎｎｅｒ Ｓ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．，２００５，６，５５３－５４３；Ｒｏｍｅｓｂｅｒｇ，Ｆ．Ｅ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．，２００３，７，７２３－７３３；Ｈｉｒａｏ，Ｉ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．，２００６，１０，６２２－６２７に記載される核酸塩基置換も、本明細書に記載される核酸合成に有用であると予期される。大きさが拡大された核酸塩基のいくつかの例を、以下に示す：

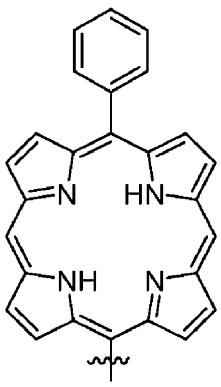
【化２２３】



【０８０８】

本明細書において、修飾核酸塩基には、核酸塩基とは見做されず、その他の部分である構造も包含され、たとえば限定されないが、コリンまたはポルフィリンから誘導される環が挙げられる。ポルフィリン誘導塩基置換は、Ｍｏｒａｌｅｓ－Ｒｏｊａｓ，Ｈ ａｎｄ Ｋｏｏｌ，ＥＴ，Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．，２００２，４，４３７７－４３８０に記載される。塩基置換として使用され得るポルフィリン誘導環の一例を以下に示す：

【化２２４】

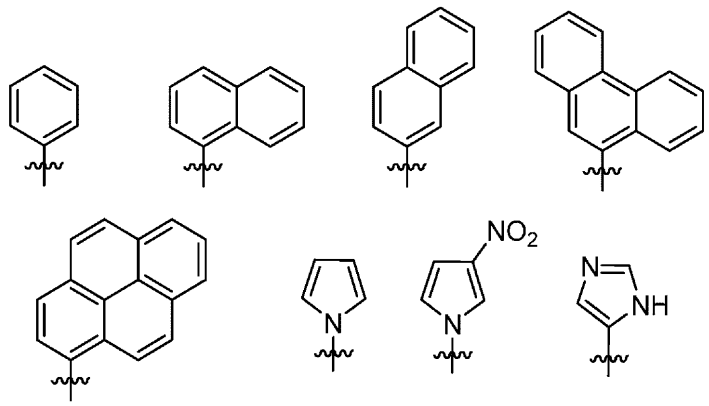


。

【０８０９】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、任意で置換される、以下の構造のいずれかのものである：

【化２２５】

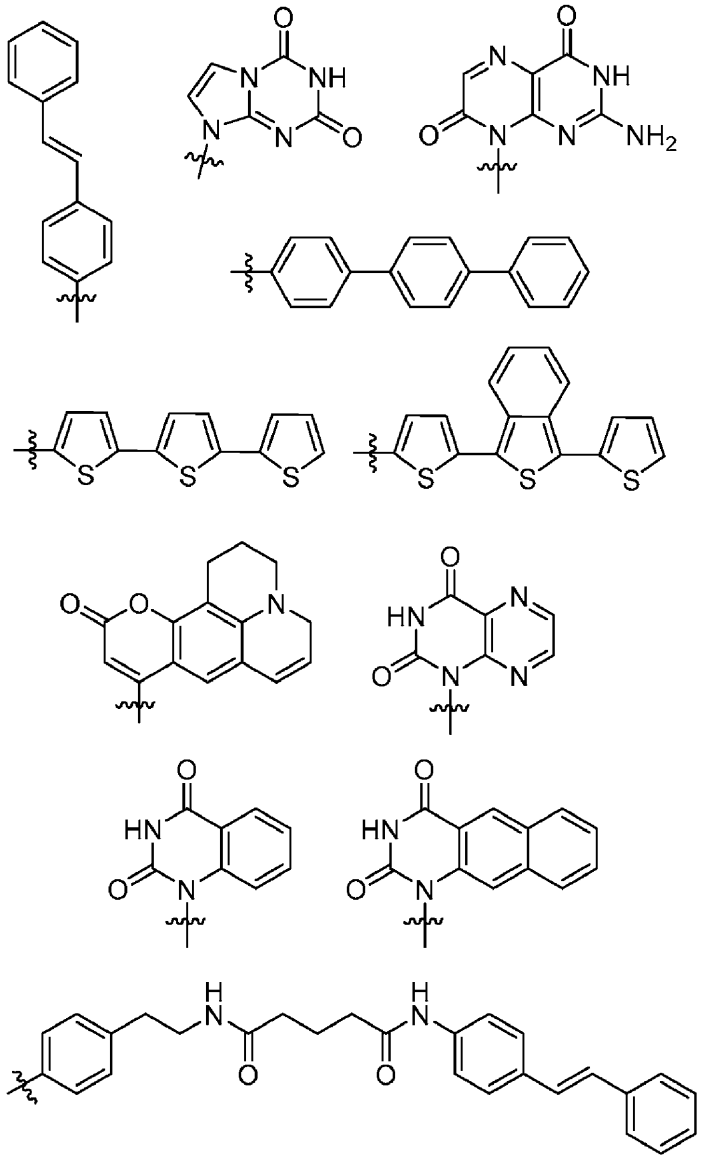


。

【０８１０】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、蛍光性である。そのような蛍光性の修飾塩基例としては、以下に示すフェナントレン、ピレン、スチルベン、イソキサンチン、イソザントプテリン（ｉｓｏｚａｎｔｈｏｐｔｅｒｉｎ）、テルフェニル、テルチオフェン、ベンゾテルチオフェン、クマリン、ルマジン、テザースチルベン、ベンゾ－ウラシル、及びナフト－ウラシルが挙げられる：

【化２２６】



。

【０８１１】

一部の実施形態では、核酸塩基または修飾核酸塩基は、Ｃ５－プロピンＴ、Ｃ５－プロピンＣ、Ｃ５－チアゾール、フェノキサジン、２－チオ－チミン、５－トリアゾリルフェニル－チミン、ジアミノプリン、及びＮ^{2}－アミノプロピルグアニンから選択される。

【０８１２】

一部の実施形態では、修飾核酸塩基は、５－置換ピリミジン、６－アザピリミジン、アルキルまたはアルキニル置換ピリミジン、アルキル置換プリン、及びＮ－２、Ｎ－６及びＯ－６置換プリンから選択される。ある特定の実施形態では、修飾核酸塩基は、２－アミノプロピルアデニン、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、６－Ｎ－メチルグアニン、６－Ｎ－メチルアデニン、２－プロピルアデニン、２－チオウラシル、２－チオチミン及び２－チオシトシン、５－プロピニル（－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_{3}$）ウラシル、５－プロピニルシトシン、６－アゾウラシル、６－アゾシトシン、６－アゾチミン、５－リボシルウラシル（シュードウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシル、８－アザ及び他の８－置換のプリン、５－ハロ、特に５－ブロモ、５－トリフルオロメチル、５－ハロウラシル、及び５－ハロシトシン、７－メチルグアニン、７－メチルアデニン、２－Ｆ－アデニン、２－アミノアデニン、７－デアザグアニン、７－デアザアデニン、３－

デアザグアニン、３－デアザアデニン、６－Ｎ－ベンゾイルアデニン、２－Ｎ－イソブチリルグアニン、４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、４－Ｎ－ベンゾイルウラシル、５－メチル４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、５－メチル４－Ｎ－ベンゾイルウラシル、ユニバーサル塩基、疎水性塩基、乱交雑塩基（ｐｒｏｍｉｓｃｕｏｕｓ　ｂａｓｅｓ）、大きさが拡大された塩基、ならびにフッ素化塩基から選択される。さらなる修飾核酸塩基としては、１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン、１，３－ジアザフェノチアジン－２－オン及び９－（２－アミノエトキシ）－１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン（Ｇ－クランプ）などの三環式ピリミジンが挙げられる。修飾核酸塩基としてはまた、プリン塩基またはピリミジン塩基が他の複素環、たとえば、７－デアザ－アデニン、７－デアザグアノシン、２－アミノピリジン及び２－ピリドンと置き換えられたものを挙げることができる。さらなる核酸塩基としては、米国特許第３，６８７，８０８号に開示されるもの、Ｔｈｅ　Ｃｏｎｃｉｓｅ　Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ　Ｏｆ　Ｐｏｌｙｍｅｒ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ａｎｄ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｋｒｏｓｃｈｗｉｔｚ，Ｊ．Ｉ．，Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９９０，８５８－８５９；Ｅｎｇｌｉｓｃｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｇｅｗａｎｄｔｅ　Ｃｈｅｍｉｅ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９１，３０，６１３；Ｓａｎｇｈｖｉ，Ｙ．Ｓ．，Ｃｈａｐｔｅｒ　１５，Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ａｎｄ　Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｃｒｏｏｋｅ，Ｓ．Ｔ．ａｎｄ　Ｌｅｂｌｅｕ，Ｂ．，Ｅｄｓ．，ＣＲＣ　Ｐｒｅｓｓ，１９９３，２７３－２８８に開示されるもの；及びＣｈａｐｔｅｒｓ　６　ａｎｄ　１５，Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ　Ｄｒｕｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｃｒｏｏｋｅ　Ｓ．Ｔ．，Ｅｄ．，ＣＲＣ　Ｐｒｅｓｓ，２００８，１６３－１６６　ａｎｄ　４４２－４４３に開示されるものが挙げられる。

【０８１３】

上記の修飾核酸塩基及び他の修飾核酸塩基のいくつかの調製について教示する米国特許の例としては、ＵＳ２００３／０１５８４０３，Ｕ．Ｓ．３，６８７，８０８；４，８４５，２０５；５，１３０，３０２；５，１３４，０６６；５，１７５，２７３；５，３６７，０６６；５，４３２，２７２；５，４３４，２５７；５，４５７，１８７；５，４５９，２５５；５，４８４，９０８；５，５０２，１７７；５，５２５，７１１；５，５５２，５４０；５，５８７，４６９；５，５９４，１２１；５，５９６，０９１；５，６１４，６１７；５，６４５，９８５；５，６８１，９４１；５，７５０，６９２；５，７６３，５８８；５，８３０，６５３；及び６，００５，０９６が挙げられるが、これらに限定されない。

【０８１４】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、非置換である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、置換される。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、例えば、蛍光性部分、ビオチンもしくはアビジン部分、またはその他のタンパク質もしくはペプチドに結合されたヘテロ原子、アルキル基、または結合部分を含むように置換される。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、最も古典的な意味では核酸塩基ではないが、核酸塩基と同様に機能する「ユニバーサル塩基」である。そのようなユニバーサル塩基の代表的な例の１つは、３－ニトロピロールである。

【０８１５】

一部の実施形態において、別のヌクレオシドもまた本明細書中に開示されるプロセスにおいて使用することができ、修飾核酸塩基、または修飾糖と共有結合する核酸塩基を組み込んだヌクレオシドを含む。修飾核酸塩基を組み込んだヌクレオシドのいくつかの例としては、４－アセチルシチジン、５－（カルボキシヒドロキシルメチル）ウリジン、２’’－Ｏ－メチルシチジン、５－カルボキシメチルアミノメチル－２－チオウリジン、５－カルボキシメチルアミノメチルウリジン、ジヒドロウリジン、２’’－Ｏ－メチルシュードウリジン、ベータ，Ｄ－ガラクトシルキューオシン（ベータ，Ｄ－ｇａｌａｃｔｏｓｙｌ　ｑｕｅｏｓｉｎｅ）、２’’－Ｏ－メチルグアノシン、Ｎ６－イソペンテニルアデノシン、１－メチルアデノシン、１－メチルシュードウリジン、１－メチルグアノシン、１－メ

チルイノシン、２，２－ジメチルグアノシン、２－メチルアデノシン、２－メチルグアノシン、Ｎ７－メチルグアノシン、３－メチル－シチジン、５－メチルシチジン、５－ヒドロキシメチルシチジン、５－ホルミルシトシン、５－カルボキシルシトシン、Ｎ６－メチルアデノシン、７－メチルグアノシン、５－メチルアミノエチルウリジン、５－メトキシアミノメチル－２－チオウリジン、ベータ，Ｄ－マンノシルキューオシン（ベータ，Ｄ－ｍａｎｎｏｓｙｌｑｕｅｏｓｉｎｅ）、５－メトキシカルボニルメチルウリジン、５－メトキシウリジン、２－メチルチオ－Ｎ６－イソペンテニルアデノシン、Ｎ－（（９－ベータ，Ｄ－リボフラノシル－２－メチルチオプリン－６－イル）カルバモイル）トレオニン、Ｎ－（（９－ベータ，Ｄ－リボフラノシルプリン－６－イル）－Ｎ－メチルカルバモイル）トレオニン、ウリジン－５－オキシ酢酸メチルエステル、ウリジン－５－オキシ酢酸（ｖ）、シュードウリジン、キューオシン（ｑｕｅｏｓｉｎｅ）、２－チオシチジン、５－メチル－２－チオウリジン、２－チオウリジン、４－チオウリジン、５－メチルウリジン、２’’－Ｏ－メチル－５－メチルウリジン、及び２’’－Ｏ－メチルウリジンが挙げられる。

【０８１６】

一部の実施形態において、ヌクレオシドは、６位に（Ｒ）または（Ｓ）のいずれかのキラリティーを有する６－修飾二環式ヌクレオシドを含み、及び米国特許第７，３９９，８４５号に記載されるアナログを含む。他の実施形態において、ヌクレオシドは、５位に（Ｒ）または（Ｓ）のいずれかのキラリティーを有する５－修飾二環式ヌクレオシドを含み、及び米国特許出願２００７０２８７８３１に記載されるアナログを含む。

【０８１７】

一部の実施形態において、核酸塩基または修飾核酸塩基は、例えば、抗体、抗体断片、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、受容体リガンド、またはキレート部分などの１個以上の生体分子結合部分を含む。別の実施形態において、核酸塩基または修飾核酸塩基は、５－ブロモウラシル、５－ヨードウラシル、または２，６－ジアミノプリンである。一部の実施形態において、核酸塩基または修飾核酸塩基は、蛍光性部分または生体分子結合部分との置換により修飾される。一部の実施形態において、核酸塩基または修飾核酸塩基上の置換基は、蛍光性部分である。一部の実施形態において、核酸塩基または修飾核酸塩基上の置換基は、ビオチンまたはアビジンである。

【０８１８】

上述の特定の修飾核酸塩基ならびに他の修飾核酸塩基の調製を教示する代表的な米国特許としては、限定されないが、上述の米国特許第３，６８７，８０８号ならびに米国特許第４，８４５，２０５号；第５，１３０，３０号；第５，１３４，０６６号；第５，１７５，２７３号；第５，３６７，０６６号；第５，４３２，２７２号；第５，４５７，１８７号；第５，４５７，１９１号；第５，４５９，２５５号；第５，４８４，９０８号；第５，５０２，１７７号；第５，５２５，７１１号；第５，５５２，５４０号；第５，５８７，４６９号；第５，５９４，１２１号、第５，５９６，０９１号；第５，６１４，６１７号；第５，６８１，９４１号；第５，７５０，６９２号；第６，０１５，８８６号；第６，１４７，２００号；第６，１６６，１９７号；第６，２２２，０２５号；第６，２３５，８８７号；第６，３８０，３６８号；第６，５２８，６４０号；第６，６３９，０６２号；第６，６１７，４３８号；第７，０４５，６１０号；第７，４２７，６７２号；及び第７，４９５，０８８号が挙げられ、それら各々の修飾核酸塩基、修飾糖、及び修飾ヌクレオチド間結合は参照により組み込まれる。

【０８１９】

一部の実施形態では、塩基は、任意で置換されるＡ、Ｔ、Ｃ、ＧまたはＵであり、この場合において１個以上の－ＮＨ$_2$が独立して、及び任意で、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_3$と置き換えられ、１個以上の－ＮＨ－が独立して、及び任意で、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_2$－と置き換えられ、１個以上＝ＮＨ－が独立して、及び任意で、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）－と置き換えられ、１個以上の＝ＣＨ－が独立して、及び任意で、＝Ｎ－と置き換えられ、ならびに１個以上の＝Ｏが独立して、及び任意で、＝Ｓ、＝Ｎ（－Ｌ－Ｒ^1）、または＝Ｃ（－Ｌ－

R^1）$_2$と置き換えられ、この場合において２個以上の－Ｌ－R^1が任意で、それらの間に挟まれる原子とともに、０～１０個のヘテロ原子環原子を有する３～３０員の二環式または多環式の環を形成する。一部の実施形態では、修飾塩基は、任意で置換されるＡ、Ｔ、Ｃ、ＧまたはＵであり、この場合において１個以上の－NH_2が独立して、及び任意で、－Ｃ（－Ｌ－R^1）$_3$と置き換えられ、１個以上の－ＮＨ－が独立して、及び任意で、－Ｃ（－Ｌ－R^1）$_2$－と置き換えられ、１個以上＝ＮＨ－が独立して、及び任意で、－Ｃ（－Ｌ－R^1）－と置き換えられ、１個以上の＝ＣＨ－が独立して、及び任意で、＝Ｎ－と置き換えられ、ならびに１個以上の＝Ｏが独立して、及び任意で、＝Ｓ、＝Ｎ（－Ｌ－R^1）、または＝Ｃ（－Ｌ－R^1）$_2$と置き換えられ、この場合において２個以上の－Ｌ－R^1が任意で、それらの間に挟まれる原子とともに、０～１０個のヘテロ原子環原子を有する３～３０員の二環式または多環式の環を形成し、この場合において当該修飾塩基は、天然型のＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ及びＵとは異なる。一部の実施形態では、塩基は任意で置換されるＡ、Ｔ、Ｃ、ＧまたはＵである。一部の実施形態では、修飾塩基は、置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、ＧまたはＵであり、この場合において当該修飾塩基は、天然型のＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ及びＵとは異なる。

【０８２０】

一部の実施形態では、ヌクレオシドは、以下のいずれかに記載されるものである：Ｇｒｙａｚｎｏｖ，Ｓ；Ｃｈｅｎ，Ｊ．－Ｋ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９４，１１６，３１４３；Ｈｅｎｄｒｉｘ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．３：１１０；Ｈｙｒｕｐ ｅｔ ａｌ．１９９６ Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４：５；Ｊｅｐｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｏｌｉｇｏ．１４：１３０－１４６；Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９３，５８，２９８３；Ｋｏｉｚｕｍｉ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１２：３２６７－３２７３；Ｋｏｓｈｋｉｎ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ５４：３６０７－３６３０；Ｋｕｍａｒ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔ．８：２２１９－２２２２；Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．５：５３０－５３１；Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１３：２５３－２５６；Ｍｅｓｍａｅｋｅｒ ｅｔ ａｌ．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．，Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．１９９４，３３，２２６；Ｍｏｒｉｔａ ｅｔ ａｌ．２００１ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．Ｓｕｐｐ．１：２４１－２４２；Ｍｏｒｉｔａ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１２：７３－７６；Ｍｏｒｉｔａ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２２１１－２２２６；Ｎｉｅｌｓｅｎ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｒｅｖ．７３；Ｎｉｅｌｓｅｎ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｐｅｒｋｉｎｓ Ｔｒａｎｓｌ．１：３４２３－３４３３；Ｏｂｉｋａ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．３８（５０）：８７３５－８；Ｏｂｉｋａ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．３９：５４０１－５４０４；Ｐａｌｌａｎ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．４８：８１９５－８１９７；Ｐｅｔｅｒｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００３ ＴＲＥＮＤＳ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２１：７４－８１；Ｒａｊｗａｎｓｈｉ ｅｔ ａｌ．１９９９ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．１３９５－１３９６；Ｓｃｈｕｌｔｚ ｅｔ ａｌ．１９９６ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２４：２９６６；Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．２００９ Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５２：１０－１３；Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．２０１０ Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５３：８３０９－８３１８；Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．２０１０ Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．７５：１５６９－１５８１；Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２２：２９６－２９９；Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ－Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ．１，ｅ４７；Ｓｅｔｈ，Ｐｕｎｉｔ Ｐ；Ｓｉｗｋｏｗｓｋｉ，Ａｎｄｒｅｗ；Ａｌｌｅｒｓｏｎ，Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒ；Ｖａｓｑｕｅｚ，Ｇｕｉｌｌｅｒｍｏ；Ｌｅｅ，Ｓａｍ；Ｐｒａｋａｓｈ，Ｔｈａｚｈａ Ｐ；Ｋｉｎｂｅｒｇｅｒ，Ｇａｒｔｈ；Ｍｉｇａｗａ，Ｍｉｃｈａｅｌ Ｔ；Ｇａｕｓ，Ｈａｎｓ；Ｂｈａｔ，Ｂａｌｋ

ｒｉｓｈｅｎ；ｅｔ ａｌ．Ｆｒｏｍ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ（２００８），５２（１），５５３－５５４；Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．１２４７－１２４８；Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．６３：１００３５－３９；Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．６３：６０７８－６０７９；Ｓｏｒｅｎｓｅｎ ２００３ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．２１３０－２１３１；Ｔｓ’ｏ ｅｔ ａｌ．Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１９８８，５０７，２２０；Ｖａｎ Ａｅｒｓｃｈｏｔ ｅｔ ａｌ．１９９５ Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．３４：１３３８；Ｖａｓｓｅｕｒ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９２，１１４，４００６；ＷＯ２００７０９０００７１；ＷＯ２００７０９０００７１；またはＷＯ２０１６／０７９１８１。

【０８２１】

核酸塩基の例は、ＵＳ２０１１０２９４１２４、ＵＳ２０１２０３１６２２４、ＵＳ２０１４０１９４６１０、ＵＳ２０１５０２１１００６、ＵＳ２０１５０１９７５４０、ＷＯ２０１５１０７４２５、ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４３５４２、及びＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４３５９８にも記載されており、それら各々は参照により本明細書に組み込まれる。様々な追加の核酸塩基が当分野で報告されており、本開示に従って利用することができる。

【０８２２】

糖類

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害を含む）を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ Ｈ介在性ノックダウンを介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の糖を含む。

【０８２３】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然糖部分に加えて、１個以上の修飾糖部分を含む。

【０８２４】

最も普遍的な天然ヌクレオチドは、核酸塩基のアデノシン（Ａ）、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、及びチミン（Ｔ）またはウラシル（Ｕ）に結合したリボース糖から構成される。また、ヌクレオチド内のリン酸基または結合したリン酸が、糖または修飾された糖のさまざまな位置に結合可能である修飾されたヌクレオチドが企図される。非限定的な例としては、リン酸基または結合リンは、糖または修飾糖の２’’、３’’、４’’または５’’のヒドロキシル部分に結合可能である。本明細書中で記載される修飾核酸塩基を組み込むヌクレオチドもまたこの文脈において予期される。一部の実施形態において、保護されていない－ＯＨ部分を含むヌクレオチドまたは修飾ヌクレオチドが、本開示方法に従い使用される。

【０８２５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の塩基（核酸塩基）、修飾塩基または塩基アナログを含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾、たとえば、限定されないが、塩基配列もしくはその一部、糖；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、標的化部分、脂質部分、ＧａｌＮＡｃ部分など；５’末端構造；５’末端領域；５’ヌクレオチド部分；シード領域；ポストシード領域；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；ＧＣ含量；長いＧＣストレッチ；糖、塩基もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾と組み合わせて、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の塩基を含み得、一部の実施形態では、本開示は、任意のそのようなオリゴヌクレオチドの多量体に関する。

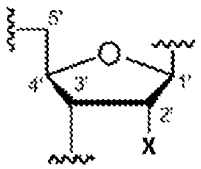
【０８２６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、任意の糖を含み得る。

【０８２７】

一部の実施形態では、糖は、

【化２２７】



X= H, OH, F, OMe または MOE

の構造を有する。

【０８２８】

修飾糖が、提供されるオリゴヌクレオチドに組み込まれ得る。一部の実施形態では、修飾糖は、以下のうちの１個を含む２’’位で１個以上の置換基を含む：－Ｆ；－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ’、－ＳＲ’、もしくは－Ｎ（Ｒ’）$_2$であって、式中、各Ｒ’は独立して上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである；－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）、－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）、もしくは－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）$_2$；－Ｏ－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルケニル）、－Ｓ－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルケニル）、－ＮＨ－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルケニル）、もしくは－Ｎ（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルケニル）$_2$；－Ｏ－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルキニル）、－Ｓ－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルキニル）、－ＮＨ－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルキニル）、もしくは－Ｎ（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルキニル）$_2$；または－Ｏ－－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）もしくは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）、もしくは－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）であって、式中、アルキル、アルキレン、アルケニル及びアルキニルは置換されても、非置換であってもよい。置換基の例としては、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＣＨ$_3$、及び－Ｏ（ＣＨ

$_2$）$_n$ＮＨ$_2$であって、式中、ｎは１～約１０であるもの、他にＭＯＥ、ＤＭＡＯＥ、ＤＭＡＥＯＥが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書ではまた、ＷＯ２００１／０８８１９８；及びＭａｒｔｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ，１９９５，７８，４８６－５０４に記載される修飾糖が予期される。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、置換シリル基、ＲＮＡ切断基、レポーター基、蛍光標識、インターカレーター、核酸の薬物動態特性を改善するための基、核酸の薬力学的特性を改善するための基、又は同様の特性を有する他の置換基から選択される１つ又は複数の基を含む。いくつかの実施形態では、修飾は、３’－末端ヌクレオチドの糖の３’位又は５’－末端ヌクレオチド５’位を含む、糖又は修飾された糖の２’、３’、４’、５’、又は６’位の１つ又は複数において修飾が行われる。

【０８２９】

一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－Ｆである。

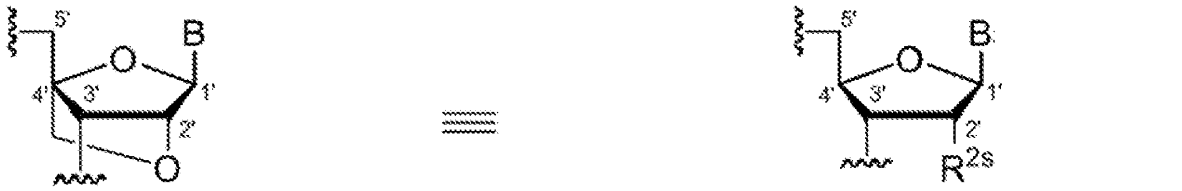
【０８３０】

一部の実施形態では、リボースの２’－ＯＨは、以下のうちの１つを含む置換基で置き換えられる：－Ｈ、－Ｆ、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ’、－ＳＲ’、もしくは－Ｎ（Ｒ’）$_2$（式中、各Ｒ’は独立して上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである）；－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）、－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）、もしくは－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）$_2$；－Ｏ－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルケニル）、－Ｓ－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルケニル）、－ＮＨ－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルケニル）、もしくは－Ｎ（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルケニル）$_2$；－Ｏ－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルキニル）、－Ｓ－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルキニル）、－ＮＨ－（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルキニル）、もしくは－Ｎ（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルキニル）$_2$；または－Ｏ－－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）もしくは－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）、もしくは－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル）（式中、アルキル、アルキレン、アルケニル及びアルキニルは置換されても、非置換であってもよい）。一部の実施形態では、２’－ＯＨは、－Ｈ（デオキシリボース）と置き換えられる。一部の実施形態では、２’－ＯＨは、－Ｆと置き換えられる。一部の実施形態では、２’－ＯＨは、－ＯＲ’と置き換えられる。一部の実施形態では、２’－ＯＨは、－ＯＭｅと置き換えられる。一部の実施形態では、２’－ＯＨは、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＭｅと置き換えられる。

【０８３１】

修飾された糖は、ロックド核酸（ＬＮＡ）を含む。いくつかの実施形態では、糖炭素原子上の２つの置換基が一緒になって二価部分を形成する。いくつかの実施形態では、２つの置換基は、２個の異なる糖炭素原子上にある。いくつかの実施形態では、形成された二価部分は、本明細書で定義される－Ｌ－の構造を有する。いくつかの実施形態では、－Ｌ－は－Ｏ－ＣＨ$_2$－であり、－ＣＨ$_2$－は置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、－Ｌ－は－Ｏ－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、－Ｌ－は－Ｏ－ＣＨ（Ｅｔ）－である。いくつかの実施形態では、－Ｌ－は糖部分のＣ２とＣ４との間にある。いくつかの実施形態では、ロックド核酸は、以下に示す構造を有する。ロックド核酸の構造を以下に示す。Ｂａは本明細書に記載の核酸塩基又は修飾された核酸塩基を表し、Ｒ^{2s}は－ＯＣＨ$_2$Ｃ４’－である。一部の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、

【化２２８】



$R^{2s} = OCH_2C4'$

の構造を有し、式中、Ｂは、塩基である。

【０８３２】

いくつかの実施形態では、修飾糖は、例えば、Ｓｅｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ａｍ Ｃｈｅｍ Ｓｏｃ．２０１０ Ｏｃｔｏｂｅｒ ２７；１３２（４２）：１４９４２－１４９５０に記載されるものなどのＥＮＡである。一部の実施形態では、修飾された糖は、ＸＮＡ（ゼノ核酸）、例えば、アラビノース、アンヒドロヘキシトール、トレオース、２’フルオロアラビノース、又はシクロヘキセンに見られる糖のいずれかである。

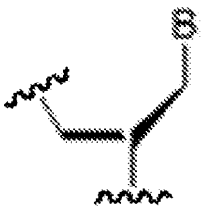
【０８３３】

修飾された糖は、ペントフラノシル糖の代わりに、シクロブチル又はシクロペンチル部分を含む。このような修飾された糖の構造の調製を教示する代表的な米国特許は、米国特許第４，９８１，９５７号、５，１１８，８００号、５，３１９，０８０号、及び５，３５９，０４４号であるが、これらに限定されない。考慮されるいくつかの修飾された糖は、リボース環内の酸素原子が窒素、硫黄、セレン、又は炭素で置換される糖を含む。いくつかの実施形態では、修飾糖は、リボース環内の酸素原子が窒素と置換される修飾リボースであり、当該窒素はアルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル等）で任意で置換される。

【０８３４】

修飾糖の非限定的な例としては、グリセロールが挙げられ、これはグリセロール核酸（ＧＮＡ）を形成する。ＧＮＡの１つの例は以下に示され、またＺｈａｎｇ，Ｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２００８，１３０，５８４６－５８４７；Ｚｈａｎｇ Ｌ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２００５，１２７，４１７４－４１７５、及びＴｓａｉ ＣＨ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ，２００７，１４５９８－１４６０３に記載される：一部の実施形態では、ヌクレオシドは、

【化２２９】

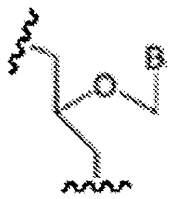


以下の構造を有し、式中、Ｂは、塩基である。

【０８３５】

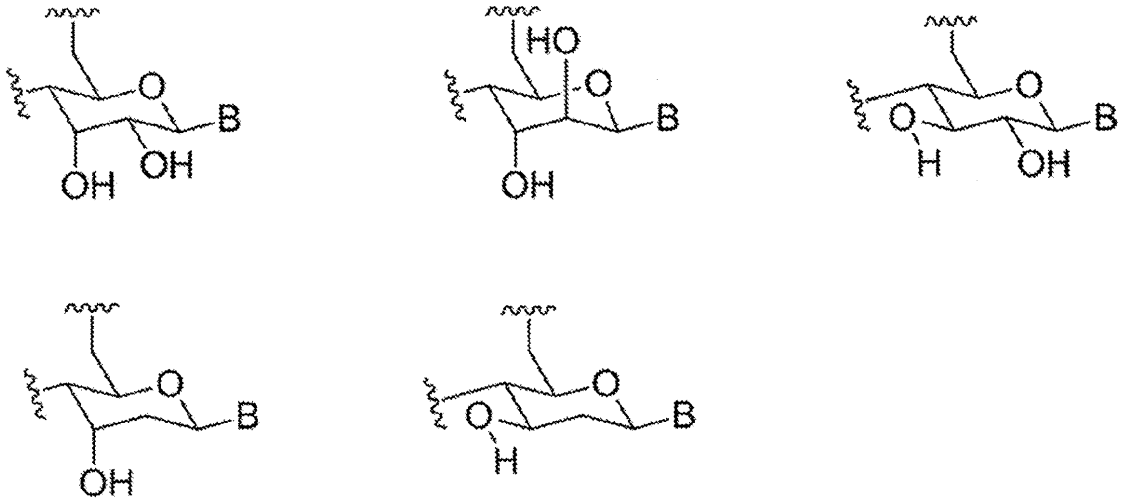
ホルミルグリセロールの混合アセタールアミナールに基づく柔軟性核酸（ＦＮＡ）は、Ｊｏｙｃｅ ＧＦ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ，１９８７，８４，４３９８－４４０２ ａｎｄ Ｈｅｕｂｅｒｇｅｒ ＢＤ ａｎｄ Ｓｗｉｔｚｅｒ Ｃ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２００８，１３０，４１２－４１３に記載される。一部の実施形態では、ヌクレオシドは、

【化２３０】



以下の構造を有し、式中、Ｂは、塩基である。

修飾糖及び／または修飾ヌクレオシド及び／または修飾ヌクレオチドの追加の非限定的な例としては、ヘキソピラノシル（６’→４’）、ペントピラノシル（４’→２’）、ペントピラノシル（４’→３’）、５’－デオキシ－５’－Ｃ－マロニル、スクアリルジアミド、及びテトロフラノシル（３’→２’）の糖が挙げられる。一部の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、ヘキソピラノシル（６’→４’）の糖を含み、以下の式中のいずれか１つの構造を有し：



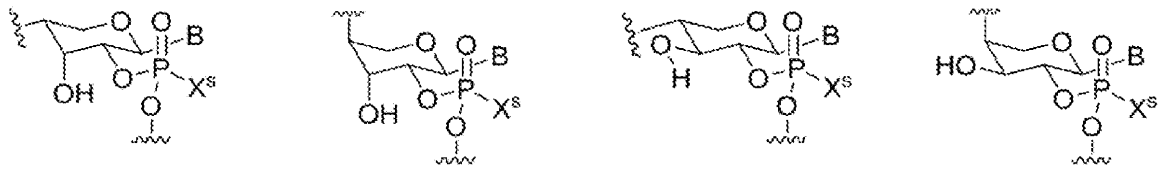
【０８３６】

式中、X^sは、本明細書に記載されるＰ－修飾基「－ＸＬＲ^1」に相当し、ＸＬＲ^{1}は、Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}と均等であり、Ｘ、Ｌ、及びＲ^{1}は、本明細書に開示の式Ｉに定義されるとおりであり、Ｂは、塩基である。

【０８３７】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、ペントピラノシル（４’→２’）の糖を含み、以下の式中のいずれか１つの構造を有し：

【化２３１】



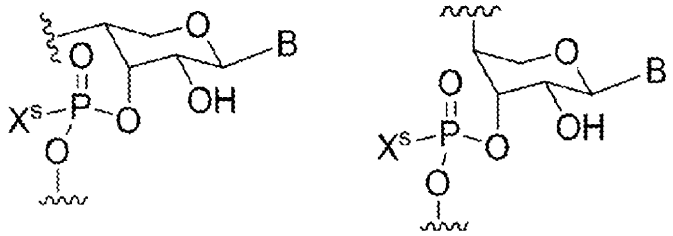
、

式中、X^sは、本明細書に記載されるＰ－修飾基「－ＸＬＲ^1」に相当し、ＸＬＲ^{1}は、Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}と均等であり、Ｘ、Ｌ、及びＲ^{1}は、本明細書に開示の式Ｉに定義されるとおりであり、Ｂは、塩基である。

【０８３８】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、ペントピラノシル（４’→３’）の糖を含み、以下の式中のいずれか１つのものであり：

【化２３２】



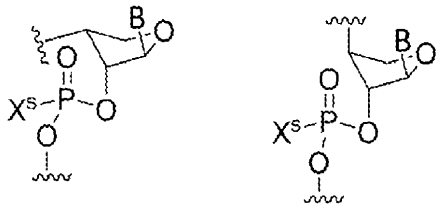
、

式中、Ｘ^{s}は、本明細書に記載されるＰ－修飾基「－ＸＬＲ^{1}」に相当し、ＸＬＲ^{1}は、Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}と均等であり、Ｘ、Ｌ、及びＲ^{1}は、本明細書に開示の式Ｉに定義されるとおりであり、Ｂは、塩基である。

【０８３９】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、テトロフラノシル（３’→２’）の糖を含み、以下の式中のいずれかのものであり：

【化２３３】



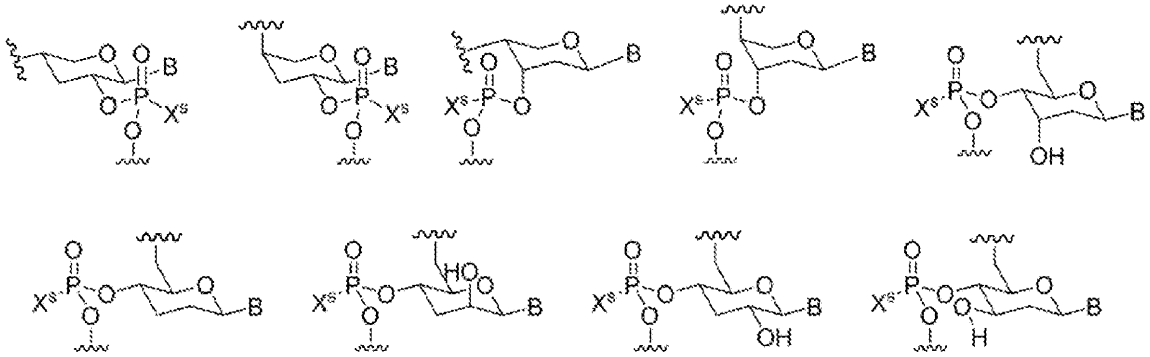
、

式中、Ｘ^{s}は、本明細書に記載されるＰ－修飾基「－ＸＬＲ^{1}」に相当し、ＸＬＲ^{1}は、Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}と均等であり、Ｘ、Ｌ、及びＲ^{1}は、本明細書に開示の式Ｉに定義されるとおりであり、Ｂは、塩基である。

【０８４０】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、修飾糖を含み、以下の式中のいずれか１つのものであり：

【化２３４】



、

式中、Ｘ^{s}は、本明細書に記載されるＰ－修飾基「－ＸＬＲ^{1}」に相当し、ＸＬＲ^{1}は、Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}と均等であり、Ｘ、Ｌ、及びＲ^{1}は、本明細書に開示の式Ｉに定義されるとおりであり、Ｂは、塩基である。

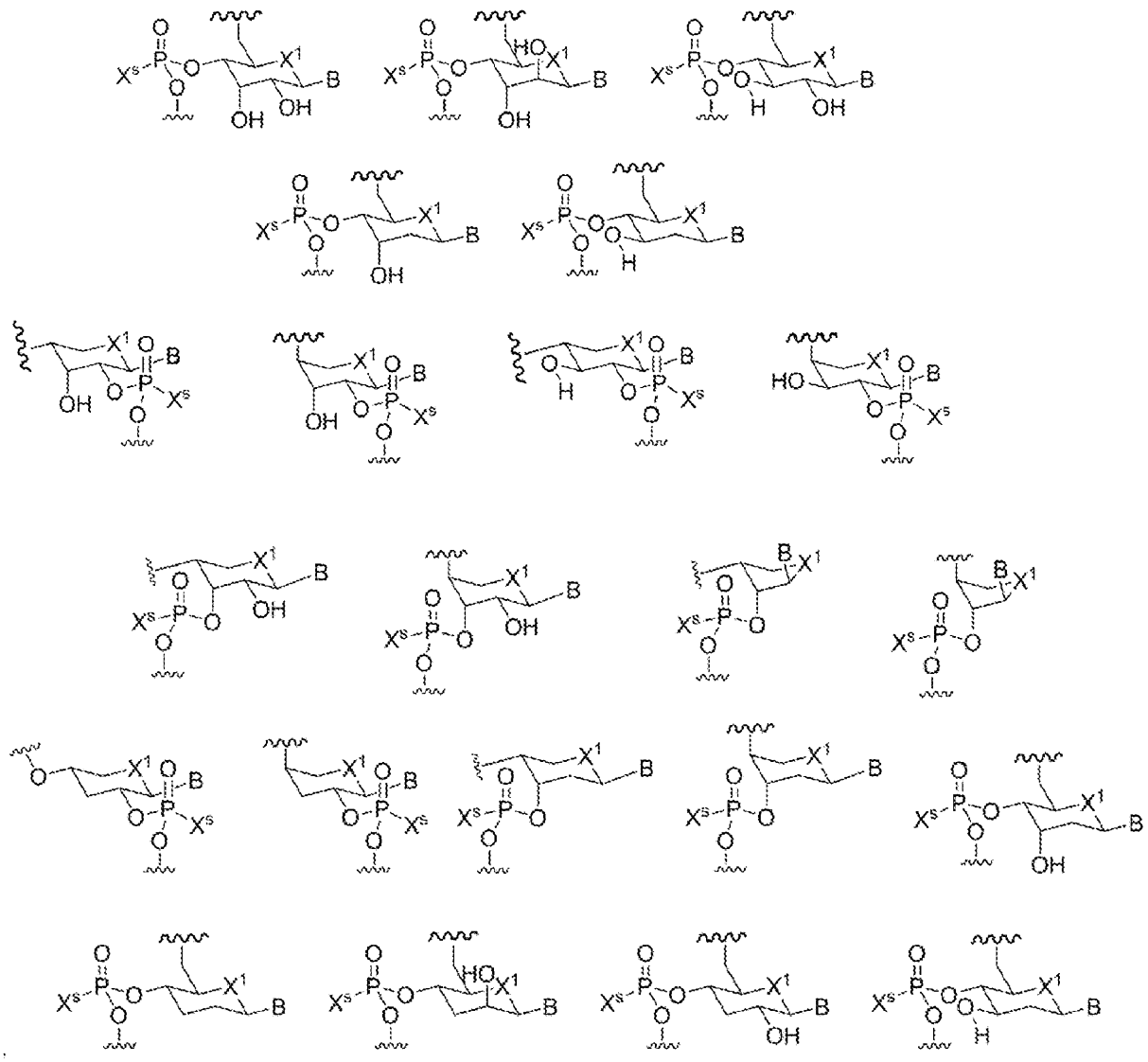
【０８４１】

一部の実施形態では、糖部分中の１個以上のヒドロキシル基は任意で、及び独立して、ハロゲン、Ｒ’－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’または－ＳＲ’と置き換えられ、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０８４２】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、以下に例示され、式中、Ｘ^{s}は、本明細書に記載されるＰ－修飾基「－ＸＬＲ^1」に相当し、ＸＬＲ^{1}は、Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}と均等であり、Ｘ、Ｌ、及びＲ^{1}は、本明細書に開示の式Ｉに定義されるとおりであり、Ｂは、塩基であり、ならびにＸ^{1}は、－Ｓ－、－Ｓｅ－、－ＣＨ$_2$－、－ＮＭｅ－、－ＮＥｔ－及び－ＮｉＰｒ－から選択される。

【化２３５】



。

【０８４３】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤中の糖の少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２１％、２２％、２３％、２４％、２５％、２６％、２７％、２８％、２９％、３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、またはそれ以上（たとえば、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％またはそれ以上）（それらを

含む）が修飾される。一部の実施形態では、プリン残基のみが修飾される（たとえば、プリン残基の約１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２１％、２２％、２３％、２４％、２５％、２６％、２７％、２８％、２９％、３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、またはそれ以上［たとえば、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％またはそれ以上］が修飾される）。一部の実施形態では、ピリミジン残基のみが修飾される（たとえば、ピリミジン残基の約１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２１％、２２％、２３％、２４％、２５％、２６％、２７％、２８％、２９％、３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、またはそれ以上［たとえば、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％またはそれ以上］が修飾される）。一部の実施形態では、プリン残基とピリミジン残基の両方が修飾される。

【０８４４】

修飾糖は、限定されないが、以下をはじめとする当分野に公知の方法により調製することができる：Ａ．Ｅｓｃｈｅｎｍｏｓｅｒ，Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９９９），２８４：２１１８；Ｍ．Ｂｏｈｒｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ（１９９２），７５：１４１６－１４７７；Ｍ．Ｅｇｌｉ ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（２００６），１２８（３３）：１０８４７－５６；Ａ．Ｅｓｃｈｅｎｍｏｓｅｒ ｉｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ：Ｇｎｏｓｉｓ ｔｏ Ｐｒｏｇｎｏｓｉｓ，Ｃ．Ｃｈａｔｇｉｌｉａｌｏｇｌｕ ａｎｄ Ｖ．Ｓｎｉｅｋｕｓ，Ｅｄ．，（Ｋｌｕｗｅｒ Ａｃａｄｅｍｉｃ，Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ，１９９６），ｐ．２９３；Ｋ．－Ｕ．Ｓｃｈｏｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ，Ｓｃｉｅｎｃｅ（２０００），２９０：１３４７－１３５１；Ａ．Ｅｓｃｈｅｎｍｏｓｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ（１９９２），７５：２１８；Ｊ．Ｈｕｎｚｉｋｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ（１９９３），７６：２５９；Ｇ．Ｏｔｔｉｎｇ ｅｔ ａｌ，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ（１９９３），７６：２７０１；Ｋ．Ｇｒｏｅｂｋｅ ｅｔ ａｌ，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ（１９９８），８１：３７５；及びＡ．Ｅｓｃｈｅｎｍｏｓｅｒ，Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９９９），２８４：２１１８。２’修飾への修飾は、Ｖｅｒｍａ，Ｓ．ｅｔ ａｌ．Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．１９９８，６７，９９－１３４ならびに当該文献中のすべての参照文献中に見出すことができる。リボースへの特定の修飾は、以下の参照文献中に見出すことができる：２’－フルオロ（Ｋａｗａｓａｋｉ ｅｔ．ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９３，３６，８３１－ ８４１）、２’－ＭＯＥ（Ｍａｒｔｉｎ，Ｐ．Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ １９９６，７９，１９３０－１９３８）、「ＬＮＡ」（Ｗｅｎｇｅｌ，Ｊ．Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．１９９９，３２，３０１－３１０）。一部の実施形態では、修飾糖は、ＰＣＴ国際特許出願公開ＷＯ２０１２／０３０６８３に記載されるもののいずれかであり、当該文献は参照により本明細書に組み込まれ、及び／または本明細書に図示される。一部の実施形態では、修飾糖は、以下のいずれかにおいて記載される任意の修飾糖である：Ｇｒｙａｚｎｏｖ，Ｓ；Ｃｈｅｎ，Ｊ．－Ｋ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９４，１１６，３１４３；Ｈｅｎｄｒｉｘ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．３：１１０；Ｈｙｒｕｐ ｅｔ ａｌ．１９９６ Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４：５；Ｊｅｐｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｏｌｉｇｏ．１４：１３０－１４６；Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９３，５８，２９８３；Ｋｏｉｚｕｍｉ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１２：３２６７－３２７３；Ｋｏｓｈｋｉｎ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ５４：３６０７－３６３０；Ｋｕｍａｒ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔ．８：２２１９－２２２２；Ｌａｕ

ritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5：530－531；Lauritsen et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13：253－256；Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226；Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1：241－242；Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12：73－76；Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211－2226；Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73；Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1：3423－3433；Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38（50）：8735－8；Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39：5401－5404；Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48：8195－8197；Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21：74－81；Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395－1396；Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24：2966；Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52：10－13；Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53：8309－8318；Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75：1569－1581；Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22：296－299；Seth et al. 2012 Mol. Ther－Nuc. Acids. 1, e47；Seth, Punit P；Siwkowski, Andrew；Allerson, Charles R；Vasquez, Guillermo；Lee, Sam；Prakash, Thazha P；Kinberger, Garth；Migawa, Michael T；Gaus, Hans；Bhat, Balkrishen；et al. From Nucleic Acids Symposium Series（2008）, 52（1）, 553－554；Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247－1248；Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63：10035－39；Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63：6078－6079；Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130－2131；Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220；Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34：1338；Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006；WO200709000071；WO200709000071；またはWO2016／079181。

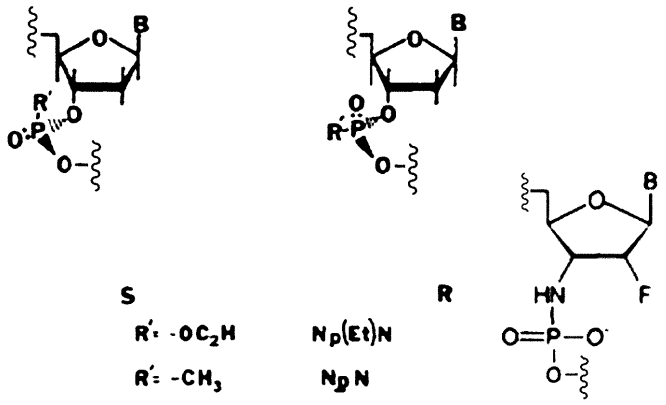
【０８４５】

一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意で置換されるペントース部分またはヘキソース部分である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意で置換されるペントース部分である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意で置換されるヘキソース部分である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意で置換されるリボース部分またはヘキシトール部分である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意で置換されるリボース部分である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意で置換されるヘキシトール部分である。

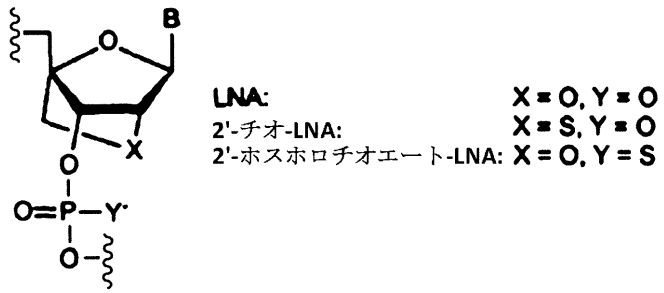
【０８４６】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドの例は、以下のものから選択される：

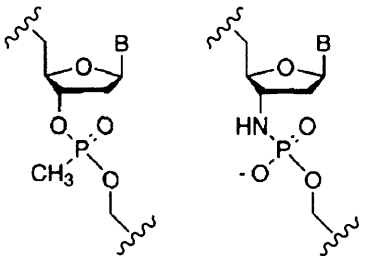
【化２３６】



２’－フルオロ　Ｎ３’－Ｐ５’－ホスホロアミデート



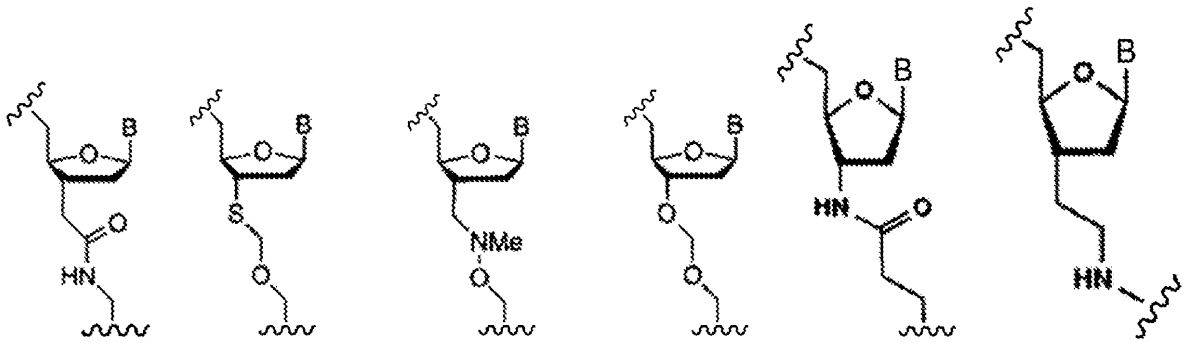
ＰＳ－ＬＮＡ

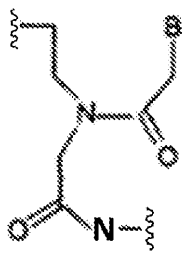


。

一部の実施形態では、ヌクレオチドは、以下のいずれかから選択される構造を有する：

【化２３７】



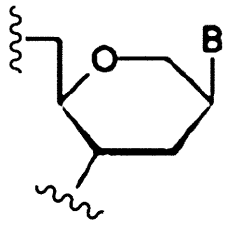


PNA

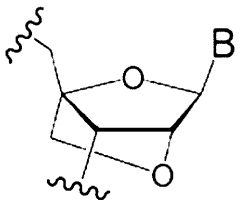
。

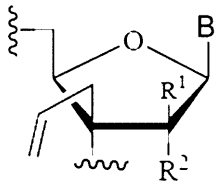
一部の実施形態では、修飾ヌクレオシドは、以下から選択される構造を有する：

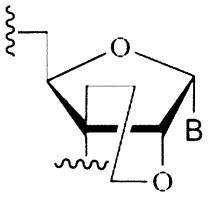
【化２３８】



ＨＮＡ



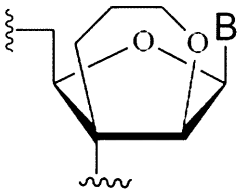


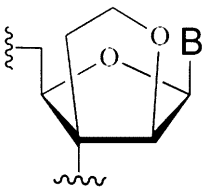


ベーターＤ－オキシ－ＬＮＡ

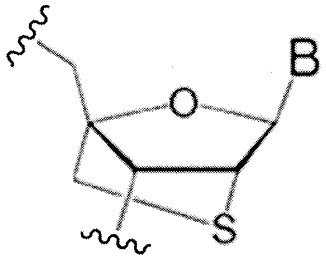
（式中、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は独立して、－Ｈ、－Ｆ、－ＯＭｅ、－ＭＯＥまたは置換もしくは

【化２３９】

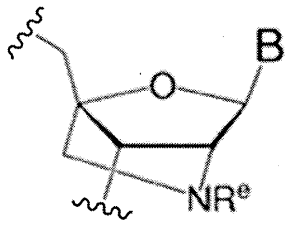




非置換のＣ$_{1}$－$_{6}$アルキル；２’－Ｏ、３’－Ｃ結合二環式）

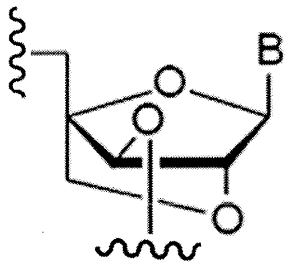


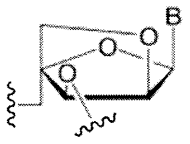
ベーターＤ－チオ－ＬＮＡ



ベーターＤ－アミノ－ＬＮＡ

（式中、Ｒ°は、置換もしくは非置換のＣ$_{1}$－$_{6}$アルキルまたはＨである）

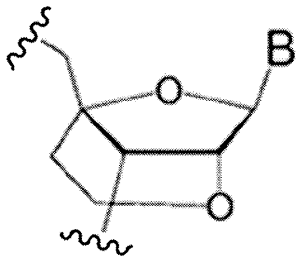




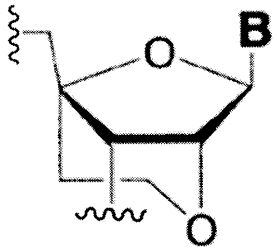
キシロ－ＬＮＡ［ｃ］



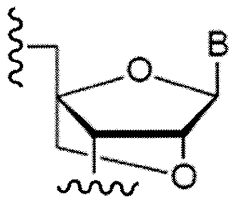
アルファ－Ｌ－ＬＮＡ



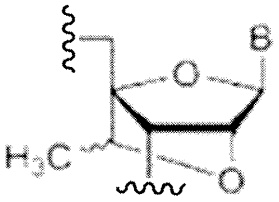
ＥＮＡ



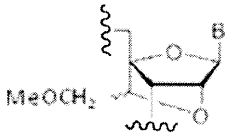
ベーターＤ－ＥＮＡ



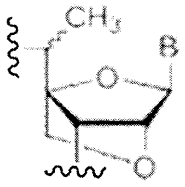
メチルホスホネート－ＬＮＡ



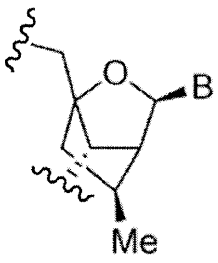
（Ｒ，Ｓ）－ｃＥｔ



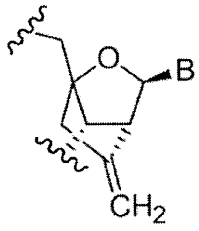
(R,S)-cMOE （Ｒ，Ｓ）－ｃＭＯＥ



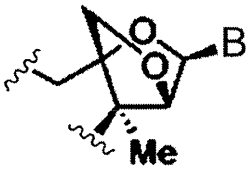
（Ｒ，Ｓ）－５’－Ｍｅ－ＬＮＡ



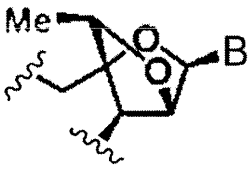
Ｓ－Ｍｅ　ｃＬＮＡ



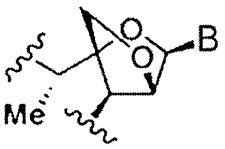
メチレン－ｃＬＮＡ



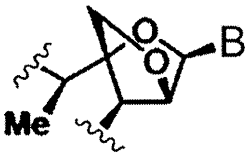
３’－Ｍｅ－アルファ－Ｌ－ＬＮＡ



Ｒ－６’－Ｍｅ－アルファ－Ｌ－ＬＮＡ



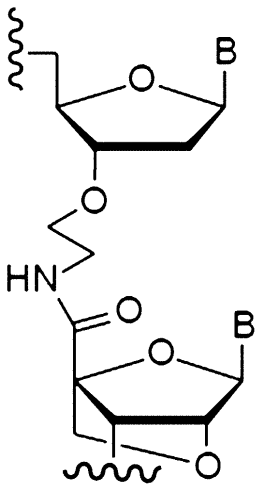
Ｓ－５’－Ｍｅ－アルファ－Ｌ－ＬＮＡ



Ｒ－５’－Ｍｅ－アルファ－Ｌ－ＬＮＡ。

一部の実施形態では、ヌクレオチド及び隣接ヌクレオシドは、

【化２４０】



アミド結合ＬＮＡ

以下の構造を有する。一部の実施形態では、R^1は、本明細書に定義され、記載されるＲである。一部の実施形態では、R^2はＲである。一部の実施形態では、R^eはＲである。一部の実施形態では、R^eはＨ、CH_3、Ｂｎ、$COCF_3$、ベンゾイル、ベンジル、ピレン－１－イルカルボニル、ピレン－１－イルメチル、２－アミノエチルである。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合または糖の非限定的な例は、Ｎ－メタノカルバ、Ｃ３－アミド、ホルムアセタール、チオホルムアセタール、ＭＭＩ、ＰＭＯ（ホスホロジアミデート結合モルホリノ）、ＰＮＡ（ペプチド核酸）、ＬＮＡ、ｃＭＯＥＢＮＡ、ｃＥｔＢＮＡ、α－Ｌ－ＮＡもしくは関連アナログ、ＨＮＡ、Ｍｅ－ＡＮＡ、ＭＯＥ－ＡＮＡ、Ａｒａ－ＦＨＮＡ、ＦＨＮＡ、Ｒ－６’－Ｍｅ－ＦＨＮＡ、Ｓ－６’－Ｍｅ－ＦＨＮＡ、ＥＮＡまたはｃ－ＡＮＡのいずれかの構成要素であるか、またはこれを含む。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合または糖の非限定的な例は、Ａｌｌｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．２００５ Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４８：９０１－４；ＢＭＣＬ ２０１１ ２１：１１２２；ＢＭＣＬ ２０１１ ２１：５８８；ＢＭＣＬ ２０１２ ２２：２９６；Ｃｈａｔｔｏｐａｄｈｙａｙａ ｅｔ ａｌ．２００７ Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２９：８３６２；Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏ．Ｃｈｅｍ．２０１３ １４：５８；Ｃｕｒｒ．Ｐｒｏｔ．Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｃｈｅｍ．２０１１ １．２４．１；Ｅｇｌｉ ｅｔ ａｌ．２０１１ Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１３３：１６６４２；Ｈｅｎｄｒｉｘ ｅｔ ａｌ．１９９７ Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．３：１１０；Ｈｙｒｕｐ ｅｔ ａｌ．１９９６ Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４：５；Ｉｍａｎｉｓｈｉ １９９７ Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．３８：８７３５；Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９４，１１６，３１４３；Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００９ ５２：１０；Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２０１０ ７５：１５８９；Ｊｅｐｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｏｌｉｇｏ．１４：１３０－１４６；Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９３，５８，２９８３；Ｊｕｎｇ ｅｔ ａｌ．２０１４ ＡＣＩＥＥ ５３：９８９３；Ｋｏｄａｍａ ｅｔ ａｌ．２０１４ ＡＧＤＳ；Ｋｏｉｚｕｍｉ ２００３ ＢＭＣ １１：２２１１；Ｋｏｉｚｕｍｉ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１２：３２６７－３２７３；Ｋｏｓｈｋｉｎ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ５４：３６０７－３６３０；Ｋｕｍａｒ ｅｔ ａｌ．１９９８ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔ．８：２２１９－２２２２；Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍ．５：５３０－５３１；Ｌａｕｒｉｔｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｂｉｏｏ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１３：２５３－２５６；Ｌｉｍａ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｃｅｌｌ １５０：８８３－８９４；Ｍｅｓｍａｅｋｅｒ ｅｔ ａｌ．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．，Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．１９９４，３３，２２６；Ｍｉｇａｗａ ｅｔ ａｌ．２０１３ Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．１５：４３１６；Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．Ｎｕｃｌ．

Acids 2012 1：e47；Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1：241－242；Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12：73－76；Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211－2226；Murray et al. 2012 Nucl. Acids Res. 40：6135；Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73；Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1：3423－3433；Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38（50）：8735－8；Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39：5401－5404；Obika et al. 2008 J. Am. Chem. Soc. 130：4886；Obika et al. 2011 Org. Lett. 13：6050；Oestergaard et al. 2014 JOC 79：8877；Pallan et al. 2012 Biochem. 51：7；Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48：8195－8197；Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21：74－81；Prakash et al. 2010 J. Med. Chem. 53：1636；Prakash et al. 2015 Nucl. Acids Res. 43：2993－3011；Prakash et al. 2016 Bioorg. Med. Chem. Lett. 26：2817－2820；Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395－1396；Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24：2966；Seth et al. 2008 Nucl. Acid Sym. Ser. 52：553；Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52：10－13；Seth et al. 2010 J. Am. Chem. Soc. 132：14942；Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53：8309－8318；Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75：1569－1581；Seth et al. 2011 BMCL 21：4690；Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22：296－299；Seth et al. 2012 Mol. Ther－Nuc. Acids. 1，e47；Seth et al.，Nucleic Acids Symposium Series（2008），52（1），553－554；Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247－1248；Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63：10035－39；Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63：6078－6079；Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130－2131；Starrup et al. 2010 Nucl. Acids Res. 38：7100；Swayze et al. 2007 Nucl. Acids Res. 35：687；Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988，507，220；Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34：1338；Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992，114，4006；WO2007090071；WO2016／079181；US6，326，199；US6，066，500；及びUS6，440，739に記載されるもののいずれかの構成要素であるか、またはこれを含み、これらの各々の塩基及び糖修飾は参照により本明細書に組み込まれる。

【0847】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の糖を含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ Ｈ介在性ノックダ

ウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾、たとえば、限定されないが、塩基配列もしくはその一部、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、標的化部分、脂質部分、ＧａｌＮＡｃ部分など；５’末端構造；５’末端領域；５’ヌクレオチド部分；シード領域；ポストシード領域；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；ＧＣ含量；長いＧＣストレッチ；糖、塩基もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾と組み合わせて、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の糖を含み得、一部の実施形態では、本開示は、任意のそのようなオリゴヌクレオチドの多量体に関する。様々な追加の糖が当分野で報告されており、本開示に従って利用することができる。

【０８４８】

オリゴヌクレオチドの塩基配列

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害を含む）を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の塩基配列またはその一部を含むことができ、ここで、一部は、少なくとも１５個の連続塩基のスパンまたは１～５個のミスマッチを有する少なくとも１５個の連続塩基のスパンである。

【０８４９】

【０８５０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の塩基配列を含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の塩基配列またはその一部を含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の塩基配列またはその一部を含み得、ここで、一部は、１５個の連続塩基のスパンまたは１～５個のミスマッチを有する１５個の連続塩基のスパンである。

【０８５１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の配列は、転写物の標的に対して十分な長さと同一性を有し、標的特異的ＲＮＡ干渉を介在する。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、転写物の標的配列の一部に対し相補的である。

【０８５２】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の塩基配列は、標的転写産物の塩基配列に対し相補的である。本明細書で使用されるとき、「標的転写産物配列」、「標的配列」、「標的遺伝子」などは、一次転写産物のＲＮＡプロセシングの産物であるｍＲＮＡを含む、遺伝子の転写中に形成されるｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の連続部分、たとえば、標的遺伝子を指す。

【０８５３】

本明細書における「相補的」、「完全に相補的」及び「実質的に相補的」という用語は、それらが使用される文脈から理解されるように、一本鎖ＲＮＡｉ剤の鎖と標的配列との間、またはアンチセンスオリゴヌクレオチドと標的配列との間の塩基マッチングに関して使用され得る。一本鎖ＲＮＡｉ剤またはアンチセンスオリゴヌクレオチドまたは他のオリゴヌクレオチドの鎖は、一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは他のオリゴヌクレオチドの各塩基が、最大限アラインメントされたとき、標的鎖上の連続塩基と塩基対合することができる場合、標的配列の鎖に相補的である。非限定的な例として、標的配列が、たとえば、５’－ＧＣＡＵＡＧＣＧＡＧＣＧＡＧＧＧＡＡＡＡＣ－３’の塩基配列を有する場合、５’ＧＵＵＵＵＣＣＣＵＣＧＣＵＣＧＣＵＡＵＧＣ－３’の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドは、当該標的配列に相補的または完全に相補的である。当然のことながら、ＵのＴへの置換またはその逆は、相補性の量を変更しないことに留意されたい。

【０８５４】

本明細書で使用されるとき、標的配列に「実質的に相補的」であるポリヌクレオチドは、大部分またはほとんど相補的であるが、１００％相補的ではない。一部の実施形態では、実質的に相補的である配列（たとえば、一本鎖ＲＮＡｉ剤またはアンチセンスオリゴヌクレオチドの鎖）は、標的配列に１００％相補的である配列と比較して１つ、２つ、３つ、４つまたは５つのミスマッチを有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤の場合、本開示は、多くの場合、５’末端ヌクレオチド（Ｎ１）が標的配列の相補体と比較してミスマッチを有することに留意する。同様に、一本鎖ＲＮＡｉ剤では、３’末端ジヌクレオチドが、存在する場合には、標的配列の相補体と比較してミスマッチであり得る。非限定的な例として、標的配列が、たとえば、５’－ＧＣＡＵＡＧＣＧＡＧＣＧＡＧＧＧＡＡＡＡＣ－３’の塩基配列を有する場合、５’ＴＵＵＵＵＣＣＣＵＣＧＣＵＣＧＣＵＡＵＴＵ－３’の塩基配列を有する一本鎖ＲＮＡｉ剤は、当該標的配列に実質的に相補的である。

【０８５５】

本開示は、表１Ａ及びその他の箇所において、それぞれが定義された塩基配列を有する、様々な一本鎖ＲＮＡｉ剤及びアンチセンスオリゴヌクレオチド及び他のオリゴヌクレオチドを提示する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意の様々な一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び他のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか、これを含むか、またはその一部を含む塩基配列を有する、任意のオリゴヌクレオチドを包含する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意の様々な一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び他のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか、これを含むか、またはその一部を含む塩基配列を有する、任意のオリゴヌクレオチドを包含し、これは、本明細書に記載される任意の化学修飾、立体化学、形式、構造的特徴（たとえば、オリゴヌクレオチドが一本鎖ＲＮＡｉ剤である場合、５’末端構造、５’末端領域、５’ヌクレオチド部分、シード領域、ポストシード領域、３’末端領域、３’末端ジヌクレオチド、３’末端キャップ、または任意の構造、パターンもしくはその一部）、及び／または任意の他の修飾（たとえば、別の部分、たとえば、標的化部分、炭水化物部分、ＧａｌＮＡｃ部分、脂質部分などとの複合体化；及び／または多量体化）を有する。

【０８５６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する。

【０８５７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とし、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する。

【０８５８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＢを標的とし、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する。

【０８５９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＦＸＩを標的とし、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する。

【０８６０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＫＲＴを標的とし、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する。

【０８６１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＫＲＴ１４を標的とし、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する。

【０８６２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＭＳＴＮを標的とし、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する。

【０８６３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＭＳＴＮ－Ｒを標的とし、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する。

【０８６４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９を標的とし、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する。

【０８６５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＡＧＣＴＧＧＡＣＡＡＧＡＡＧＣＴＡ。

【０８６６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＣＣＴＴＡＧＣＴＧＧＧＴＣＴＧＣＣＡ。

【０８６７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＧＣＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣ。

【０８６８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＧＧＧＡＧＧＣＡＴＣＣＴＣＧＧＣＣＴ。

【０８６９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＧＴＴＧＧＴＣＴ

ＧＡＣＣＴＣＡＧＧＧ。
【０８７０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＴＡＡＡＧＣＴＧＧＡＣＡＡＧＡＡＧＣＴＧＣＴＡＴ。
【０８７１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＴＡＣＴＧＴＣＣＣＴＴＴＴＡＡＧＣ。
【０８７２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＡＣＣＡＣＣＣＴＣＴＣＡＡＣＴＴＣＡ。
【０８７３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＡＣＣＣＡＴＧＴＣＣＣＣＡＣＴＧＧＡ。
【０８７４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＣＧＣＣＡＡＧＧＡＴＧＣＡＣＴＧＡＧＣＡＧＣ。
【０８７５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧ。
【０８７６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＡＧＣＧＴＧＣＡＧＧＡＧＴＣＣＣＡＧＧＴＧ。
【０８７７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣ。
【０８７８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴ。
【０８７９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧ。
【０８８０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＣＡＣＧＧＣＴＧＡＡＧＴＴＧＧＴＣ。
【０８８１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＣＡＴＣＧＧＴＣＡＣＣＣＡＧＣＣＣ。
【０８８２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴ。

【０８８３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧ。

【０８８４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴ。

【０８８５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＴ。

【０８８６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴ。

【０８８７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴ。

【０８８８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡ。

【０８８９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＣＡＴＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＴＧＡＡ。

【０８９０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＣＣＡＧＣＡＴＧＣＣＴＧＧＡＧＧＧ。

【０８９１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＣＣＡＧＣＡＴＧＣＣＴＧＧＡＧＧ。

【０８９２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＧＡＧＧＣＡＴＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣ。

【０８９３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＧＴＴＡＣＡＴＧＡＡＧＣＡＣＧＣ。

【０８９４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＴＣＴＣＡＧＧ

ＣＡＧＣＣＡＣＧＧＣ。
【０８９５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＴＣＴＣＡＧＧＣＡＧＣＣＡＣＧ。
【０８９６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＴＣＴＣＡＧＧＣＡＧＣＣＡＣＧＧ。
【０８９７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧＡＧ。
【０８９８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＡＧＣＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＧＡＧＣ。
【０８９９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＡＧＣＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣ。
【０９００】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＡＧＣＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡ。
【０９０１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＡＧＣＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧ。
【０９０２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＣＣＴＴＧＧＣＧＧＴＣＴＴＧＧＴＧＧ。
【０９０３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＣＧＧＴＣＡＣＣＣＡＧＣＣＣＣＴＧＧ。
【０９０４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧ。
【０９０５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＧＡＡＧＣＡＣＧＣＣＡＣＣＡＡＧＡ。
【０９０６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＧＣＡＣＴＧＡＧＣＡＧＣＧＴＧＣＡＧＧＡＧＴＣＣＣＡＧＧＴＧ。
【０９０７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧＡ。

【０９０８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＡＴＡＡＡＧＣＴＧＧＡＣＡＡＧＡＡＧＣＴＡ。

【０９０９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＣＣＡＡＧＡＣＣＧＣＣＡＡＧＧＡＴＧＣＡＣＴＧＡＧＣＡＧ。

【０９１０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＣＣＣＡＴＴＧＧＧＡＣＴＧＧＧＡＴＣ。

【０９１１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＣＧＣＴＧＣＴＣＡＧＴＧＣＡＴＣＣＴ。

【０９１２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＣＧＧＣＴＧＡＡＧＴＴＧＧＴＣＴＧＡ。

【０９１３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＣＴＧＡＧＡＡＴＡＣＴＧＴＣＣＣＡＡ。

【０９１４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＣＴＧＡＧＡＡＴＡＣＴＧＴＣＣＣ。

【０９１５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＧＣＣＧＴＧＧＣＴＧＣＣＴＧＡＧＡＣＣＴＣＡ。

【０９１６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＧＣＣＧＴＧＧＣＴＧＣＣＴＧＡＧＡＣＣＴＣＡＡ。

【０９１７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡ。

【０９１８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴ。

【０９１９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＧＣＴＴＣＴＴＧ

ＴＣＣＡＧＣＴＴＴ。
【０９２０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＧＧＧＧＣＴＧＧＧＴＧＡＣＣＧＡＴＧＧＣ。
【０９２１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＧＴＧＣＡＴＣＣＴＴＧＧＣＧＧＴＣＴ。
【０９２２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＴＡＧＣＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧ。
【０９２３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＴＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＴＧＡＡＧＣＴ。
【０９２４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＴＣＣＴＴＧＧＣＧＧＴＣＴＴＧＧＴＧ。
【０９２５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＴＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＴＧＡＡＧＣ。
【０９２６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＴＣＣＴＴＧＧＣＧＧＴＣＴＴＧＧ。
【０９２７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＴＣＧＧＴＣＡＣＣＣＡＧＣＣＣＣＴＧ。
【０９２８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＣＣＡＡＧＡＣＣＧＣＣＡＡＧＧＡＴＧＣＡＣ。
【０９２９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＣＣＴＧＧＧＡＣＴＣＣＴＧＣＡＣＧ。
【０９３０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＣＣＴＧＧＧＡＣＴＣＣＴＧＣＡＣ。
【０９３１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＣＧＧＣＴＧＡＡＧＴＴＧＧＴＣＴＧ。
【０９３２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＡＧＧＧＡＣＡＧＣ。

【０９３３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧＡＧＧＣＣ。

【０９３４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＡＧＧＧＡＣ。

【０９３５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧＡＧＧＣ。

【０９３６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＧＧＡＧＣＧＣＣＡＧＧＡＧＧＧＣＡ。

【０９３７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＴＣＧＧＴＣＡＣＣＣＡＧＣＣＣＣＴ。

【０９３８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＴＣＧＧＴＣＡＣＣＣＡＧＣＣＣ。

【０９３９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＣＴＧＧＡＧＡＴＴＧＣＡＧＧＡＣ。

【０９４０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＧＴＧＧＣＴＧＣＣＴＧＡＧＡＣＣＴ。

【０９４１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＣＡＧＴＣＴＧＣＴＴＣＧＣＡＣ。

【０９４２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＣＡＧＴＣＴＧＣＴＴＣＧＣＡＣＣＴＴＣ。

【０９４３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＣＡＧＴＣＴＧＣＴＴＣＧＣＡＣＣＴ。

【０９４４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＣＣＡＧＧＣＡ

ＴＧＣＴＧＧＣＣＴ。
【０９４５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＣＣＣＡＡＴＡＡＡＧＣＴＧＧＡＣＡ。
【０９４６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＴＧＡＡＧＣＴＣＧ。
【０９４７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＴＧＡＡＧＣＴＣＧＧ。
【０９４８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＣＴＧＡＡＡＧＴＧＧＡＴＴＡＣＣＡ。
【０９４９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＣＴＧＡＡＧＣＴＣＧＧＧＣＡＧＡＧ。
【０９５０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＧＧＡＧＡＴＴＧＣＡＧＧＡＣＣＣＡ。
【０９５１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＧＧＧＡＣＴＣＣＴＧＣＡＣＧＣＴＧ。
【０９５２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＴＧＣＡＧＧＡＡＣＣＣＣＡＧＣＡ。
【０９５３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＴＧＧＣＧＧＴＣＴＴＧＧＴＧＧＣＧ。
【０９５４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＴＧＧＣＧＧＴＣＴＴＧＧＴＧＧＣ。
【０９５５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＧＧＣＣＴＣＴＧＡＡＧＣＴＣＧＧＧＣ。
【０９５６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＧＧＣＣＴＣＴＧＡＡＧＣＴＣＧＧＧＣＡ。
【０９５７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＧＧＴＣＡＣＣＣＡＧＣＣＣＣＴＧＧＣ。

【０９５８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＧＴＧＣＴＴＣＡＴＧＴＡＡＣＣＣＴＧＣ。

【０９５９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＣＡＧＧＣＡＧＣＣＡＣＧＧＣＴ。

【０９６０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＣＣＴＧＣＡＣＧＣＴＧＣＴＣＡＧＴＧ。

【０９６１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＣＣＴＧＣＴＴＧＡＣＣＡＣＣＣＡＴＴ。

【０９６２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＣＣＴＴＧＧＧＴＣＣＴＧＣＡＡＣＴＣＣＡＧＧＧＣＴＧＣ。

【０９６３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＣＧＧＣＣＴＣＴＧＡＡＧＣＴＣＧＧＧ。

【０９６４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＣＴＧＡＡＧＣＴＣＧＧＧＣＡＧＡＧＧ。

【０９６５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＡＡＧＣＣＡＴＣＧＧＴＣＡＣＣＣＡ。

【０９６６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＣＡＴＧＧＣＡＣＣＴＣＴＧＴＴＣＣ。

【０９６７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＣＣＴＣＴＡＧＧＧＡＴＧＡＡＣＴＧ。

【０９６８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＣＴＧＧＧＣＣＡＣＣＴＧＧＧＡＣＴ。

【０９６９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＣＴＧＧＧＣＣ

ＡＣＣＴＧＧＧＡＣ。
【０９７０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＧＡＧＡＴＴＧＣＡＧＧＡＣＣＣ。
【０９７１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＧＡＧＣＡＣＣＧＴＴＡＡＧＧＡＣＡＡＧ。
【０９７２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＧＣＣＴＧＣＴＧＧＧＣＣＡＣＣＴＧ。
【０９７３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＧＣＣＴＣＣＣＡＡＴＡＡＡＧＣＴＧＧＡＣＡ。
【０９７４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＧＧＡＣＴＣＣＴＧＣＡＣＧＣＴ。
【０９７５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＣＡＧＣＣＧＴＧＧＣＴＧＣＣＴＧＡＧＡＣＣＴＣＡＡＴＡ。
【０９７６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧ。
【０９７７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴ。
【０９７８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴ。
【０９７９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＧＧＣＧＧＴＣＴＴＧＧＴＧＧＣＧＴ。
【０９８０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＧＧＧＴＣＣＴＧＣＡＡＴＣＴＣＣＡＧＧＧＣＴ。
【０９８１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＧＧＴＧＧＣＧＴＧＣＴＴＣＡＴＧ。
【０９８２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＧＧＴＧＧＣＧＴＧＣＴＴＣＡＴ。

【０９８３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＡＴＴＧ。

【０９８４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＡＴＴＧＧ。

【０９８５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＡＴＴＧＧＧ。

【０９８６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＡＴＴＧＧＧＡ。

【０９８７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＧＴＣＣＴＴＡＡＣＧＧＴＧＣＴＣＣ。

【０９８８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＡＧＣＣＡＴＣＧＧＴＣＡＣＣＣＡＧ。

【０９８９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＡＧＣＣＡＴＣＧＧＴＣＡＣＣＣＡ。

【０９９０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＡＧＧＧＡＧＧＣＡＴＣＣＴＣＧＧＣＣ。

【０９９１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＡＧＴＴＧＧＴＣＴＧＡＣＣＴＣＡＧ。

【０９９２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＡＧＴＴＧＧＴＣＴＧＡＣＣＴＣＡ。

【０９９３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＧＡＣＣＡＡ。

【０９９４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＧＡＡＣＴＣＣＴ

ＣＴＧＴＡＧＧＣＡ。
【０９９５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＧＡＡＧＧＧＡＧＧＣＡＴＣＣＴＣＧ。
【０９９６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＧＧＣＡＴＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＴＧＡ。
【０９９７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＧＧＴＣＴＣＡＧＧＣＡＧＣＣＡＣＧ。
【０９９８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＧＧＴＣＡＧＡＣＣＡＡＣＴＴＣＡ。
【０９９９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＧＧＴＣＴＣＡＧＧＣＡＧＣＣＡＣＧＧ。
【１０００】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＧＧＴＣＴＣＡＧＧＣＡＧＣＣＡＣ。
【１００１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＡＣＴＧＡＧＣＡＧＣＧＴＧＣＡＧＧＡＧＴＣＣＣＡＧＧＴ。
【１００２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴ。
【１００３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＡＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴ。
【１００４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＡＧＧＡＧＴＣＣＣＡＧＧＴＧＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧ。
【１００５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＡＴＣＣＴＴＧＧＣＧＧＴＣＴＴＧＧ。
【１００６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＡＴＣＣＴＴＧＧＣＧＧＴＣＴＴＧＧＴ。
【１００７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＡＴＣＣＴＴＧＧＣＧＧＴＣＴＴＧ。

【１００８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＧＧＣＴＧＡＡＧＴＴＧＧＴＣＴ。

【１００９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＴＣＧＧＴＣＡＣＣＣＡＧＣＣＣＣ。

【１０１０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＴＣＧＧＴＣＡＣＣＣＡＧＣＣＣ。

【１０１１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＣＣＴＧＧＣＣＴＧＣＴＧＧＧＣＣＡ。

【１０１２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＣＴＧＧＡＧＡＴＴＧＣＡＧＧＡＣＣ。

【１０１３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＧＴＧＧＣＴＧＣＣＴＧＡＧＡＣＣＴＣＡＡＴ。

【１０１４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＴＧＡＣＡＡＡＧＧＣＣＣＴＧＴＧＡ。

【１０１５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＴＣＣＣＡＡＴＡＡＡＧＣＴＧＧＡ。

【１０１６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＴＣＴＡＧＧＧＡＴＧＡＡＣＴＧＡ。

【１０１７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＴＣＴＧＡＡＧＣＴＣＧＧＧＣＡＧＡ。

【１０１８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＧＧＴＣＴＴＧＧＴＧＧＣＧＴＧＣ。

【１０１９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＧＴＧＣＴＴＣＡ

ＴＧＴＡＡＣＣＣＴＧ。
【１０２０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＣＡＧＴＧＣＡＴＣＣＴＴＧＧＣＧ。
【１０２１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＣＡＧＴＧＣＡＴＣＣＴＴＧＧＣ。
【１０２２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＣＣＴＧＣＴＴＧＡＣＣＡＣＣＣＡＴ。
【１０２３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＧＡＡＧＴＴＧＧＴＣＴＧＡＣＣＴＣ。
【１０２４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＧＧＣＣＴＣＣＣＡＡＴＡＡＡＧＣＴＧＧＡＣＡＡＧＡＡＧ。
【１０２５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＧＧＧＣＣＡＣＣＴＧＧＧＡＣ。
【１０２６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＴＡＡＡＡＧＧＧＡＣＡＧＴＡ。
【１０２７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＴＡＡＡＡＧＧＧＡＣＡＧＴＡＴＴ。
【１０２８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＴＣＡＧＡＧＧＣＣＧＡＧＧＡＴＧ。
【１０２９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡ。
【１０３０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴ。
【１０３１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴ。
【１０３２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＡＣＴＣＣＴＧＣＡＣＧＣＴＧＣＴＣＡ。

【１０３３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＡＧＣＡＣＣＧＴＴＡＡＧＧＡＣＡＡＧＴ。

【１０３４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＣＣＴＣＴＡＧＧＧ。

【１０３５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＣＣＴＣＴＡＧＧＧＡ。

【１０３６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＡＧＧＣＡＴＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＴＧ。

【１０３７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＡＧＴＣＣＣＡＧＧＴＧＧＣＣＣＡＧＣＡＧＧＣ。

【１０３８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＡＧＡＧＧＣＣＡＧＧＡＧＣＧＣＣＡ。

【１０３９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＡＴＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＴＧＡＡＧ。

【１０４０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＣＡＧＧＧＧＣＴＧＧＧＴＧＡＣＣＧＡＴＧＧＣＴＴＣＡＧ。

【１０４１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＣＡＧＧＧＧＣＴＧＧＧＴＧＡＣＣＧＡＴＧＧＣＴＴＣＡＧＴ。

【１０４２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＣＴＣＣＣＡＡＴＡＡＡＧＣＴＧＧＡＣＡ。

【１０４３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＣＴＣＣＣＡＡＴＡＡＡＧＣＴＧＧＡＣＡＡＧ。

【１０４４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＣＴＣＣＣＡＡ

ＴＡＡＡＧＣＴＧＧＡＣＡＡＧＡＡ。
【１０４５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＧＧＴＣＴＴＧＧＴＧＧＣＧＴＧＣ。
【１０４６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＧＧＴＣＴＴＧＧＴＧＧＣＧＴＧＣＴ。
【１０４７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＴＧＧＧＴＧＡＣＣＧＡＴＧＧＣＴＴＣＡＧＴ。
【１０４８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＧＡＣＡＧＴＡＴＴＣＴＣＡＧＴＧＡ。
【１０４９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＧＡＣＴＣＣＴＧＣＡＣＧＣＴＧＣＴ。
【１０５０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＧＡＣＴＣＣＴＧＣＡＣＧＣＴＧＣＴＣ。
【１０５１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＧＡＧＧＣＡＴＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＴ。
【１０５２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＧＣＣＴＣＣＣＡＡＧＧＣＡＡＡＣＣＣ。
【１０５３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＧＣＴＣＣＴＧＣＴＴＧＡＣＣＡＣＣ。
【１０５４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＧＣＴＧＣＡＴＧＧＣＡＣＣＴＣＴＧＴ。
【１０５５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＧＣＴＧＧＧＴＧＡＣＣＧＡＴＧＧＣ。
【１０５６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＴＣＴＧＡＣＣＴＣＡＧＧＧＴＣＣＡ。
【１０５７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＴＣＴＣＡＧＧＣＡＧＣＣＡＣＧＧ。

【１０５８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＴＣＴＴＧＧＴＧＧＣＧＴＧＣＴＴＣＡ。

【１０５９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧＡＧＧ。

【１０６０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＣＣＡＧＣＴＴＡＴＴＧＧＧＡＧＧＣ。

【１０６１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧ。

【１０６２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧ。

【１０６３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧＡ。

【１０６４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧＡＧ。

【１０６５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧＡＧＧＣ。

【１０６６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧＡＧＧＣＣＡ。

【１０６７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧＡＧＧＣＣＴ。

【１０６８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧＡＴ。

【１０６９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＣＣＣＡＧＧＴＧ

ＧＣＣＣＡＧＣＡＧ。
【１０７０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＣＴＣＡＧＧＣＡＧＣＣＡＣＧＧＣＴＧ。
【１０７１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＣＴＴＧＧＴＧＧＣＧＴＧＣＴＴＣＡＴ。
【１０７２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＧＣＡＧＧＡＧＴＣＣＣＡＧＧＴＧＧ。
【１０７３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＧＣＡＴＣＣＴＴＧＧＣＧＧＴＣＴＴＧ。
【１０７４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＧＣＡＴＣＣＴＴＧＧＣＧＧＴＣＴＴ。
【１０７５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＴＣＣＴＧＧＡＧＣＡＧＣＴＧＣＣＴ。
【１０７６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＴＧＣＴＴＡＡＡＡＧＧＧＡＣＡＧＴＡＴＴＣＴＣ。
【１０７７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＴＴＡＴＧＣＣＣＣＴＧＧＧＣＣＴＧＡ。
【１０７８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧ。
【１０７９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴ。
【１０８０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＣＴＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧ。
【１０８１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＧＧＣＧＧＴＣＴＴＧＧＴＧＧＣＧＴＧ。
【１０８２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＧＧＧＴＣＣＴＧＣＡＡＴＣＴＣＣＡＧＧＧＣＴ。

【１０８３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＧＧＴＣＴＧＡＣＣＴＣＡＧＧＧＴＣＣ。

【１０８４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＧＧＴＣＴＧＡＣＣＴＣＡＧＧＧＴＣ。

【１０８５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＧＧＴＧＧＣＧＴＧＣＴＴＣＡＴＧＴＡ。

【１０８６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧ。

【１０８７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧＡ。

【１０８８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＧＴＣＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＧＧＧＡＧ。

【１０８９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＧＴＣＣＴＴＡＡＣＧＧＴＧＣＴＣ。

【１０９０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡ。

【１０９１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡ。

【１０９２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＣＧＴＣＴＣＣＡＴＧＧＣＧＧＧＧＧＴＡＡＣＡＡＧＡ。

【１０９３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣ。

【１０９４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＧＧＣＡＴＧＡ

ＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡＴ。
【１０９５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡ。
【１０９６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧ。
【１０９７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧ。
【１０９８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧ。
【１０９９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣ。
【１１００】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡ。
【１１０１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＴＧＣＡＣＴＧＧＧ。
【１１０２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＧＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡ。
【１１０３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧＧＡＧＡＣＧＴ。
【１１０４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧＧＡＧＡＣＧ。
【１１０５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧＧＡＧＡＣＧＴＴ。
【１１０６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＣＣＣＧＣＧＧＴＣＣＡＴＣＣＴＣＡＧＧＴＣＣＡＧＣ。
【１１０７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＣＣＴＧＣＣＴＣＡＧＴＧＴＣＴＣＧ。

【１１０８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＡＣＣＧＣＧ。

【１１０９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＡＣＣＧＣＧＧＧ。

【１１１０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＧＴＴＧＴＣＡＣＴＣＡＣＴＣＣＴＣＣ。

【１１１１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡ。

【１１１２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡ。

【１１１３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣ。

【１１１４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡ。

【１１１５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡ。

【１１１６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡＴＡ。

【１１１７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧ。

【１１１８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧ。

【１１１９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＡＴＧＣＣＴＴ

ＴＣＴＡＣＡＧＴＧＧＣＡ。
【１１２０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＡＴＣＡＴＧＣＣＴＴＴＣＴＡＣＡＧＴＧＧＣＡ。
【１１２１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＡＴＧＧＧＣＣＡＧＣＣＴＡＣＣＣＣＣ。
【１１２２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＣＣＴＧＴＧＡＧＧＴＣＡＣＣＣＡＣＴＧ。
【１１２３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＣＴＴＧＴＴＡＣＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧ。
【１１２４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＧＣＣＴＴＴＣＴＡＣＡＧＴＧＧＣＡ。
【１１２５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＧＧＣＡＴＧＡＴＴ。
【１１２６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＴＴ。
【１１２７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＴＴ。
【１１２８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＣＡＴＧＣＣＴＴＴＣＴＡＣＡＧＴＧＧＣＡ。
【１１２９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＴＴ。
【１１３０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＡＧＧＣＴＧＧＧＡＴＣＣＴＣＣＡＣＧ。
【１１３１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡ。
【１１３２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＧＡＧＣＣＴＧＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧ。

【１１３３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＧＣＴＣＴＣＴＡＣＣＣＴＧＣＣＴＣ。

【１１３４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＣＡＴＴＧＧＣＣＧＧ。

【１１３５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡ。

【１１３６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡＴＡ。

【１１３７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣ。

【１１３８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣ。

【１１３９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴ。

【１１４０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＣＴＧＧＧＡＴＣＣＴＣＣＡＣＧＴＣ。

【１１４１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＧＧＧＡＣＣＣＴＣＴＧＣＡＣＴＧＧＧＣ。

【１１４２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＡＡＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧ。

【１１４３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＡＡＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡ。

【１１４４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＣＴＴＧＴＴＡ

ＣＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧ。
【１１４５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＧＡＣＡＣＣＡＧＧＡＡＧＣＣＣＡＧＴＧＣＡＧＡＧＧ。
【１１４６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＧＴＴＣＣＧＡＣＴＣＣＴＧＧＣＣ。
【１１４７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＡＴＴＴＧＧＧＡＣＣＴＧＧＡＧＧＣＧＧＧ。
【１１４８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＣＡＴＧＧＧＣＣＡＧＣＣＴＡＣＣＣＣ。
【１１４９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＣＣＣＣＴＴＣＣＣＡＣＡＧＣＡＴＧＧ。
【１１５０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡ。
【１１５１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡ。
【１１５２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧ。
【１１５３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡＴＡＣ。
【１１５４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡＴＡＣＣＡ。
【１１５５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧ。
【１１５６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧ。
【１１５７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡ。

【１１５８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＡＧＣＡＣＣＴＴＧＡＧＡＴＣＣＧＧＧ。

【１１５９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＴＧＡＧＡＴＣＣＧＧ。

【１１６０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＣＣＣＡＧＧＣＡＧＧＡＧＣＣＡＡＧＣＡＣＡＧＣＡＧ。

【１１６１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧＧＡＧＡＣＧＴ。

【１１６２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧＧＡＧＡＣＧＴＴＴ。

【１１６３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧＧＡＧＡＣＧＴＴ。

【１１６４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＣＴＧＣＣＴＣＡＧＴＧＴＣＴＣＧＧＣ。

【１１６５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＧＡＣＴＣＣＴＧＧＣＣＴＴＣＣＧＣＡ。

【１１６６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＧＡＣＴＣＣＴＧＧＣＣＴＴＣＣＧＣ。

【１１６７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＣＡＧＴＧＴＣＴＣＧＧＣＣＡＧＧＧ。

【１１６８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＡＣＣＧＣＧＧＧＧ。

【１１６９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＧＣＣＴＣＡ

ＧＴＧＴＣＴＣＧＧＣＣ。
【１１７０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＧＣＴＧＴＧＣＴＴＧＧＣＴＣＣＴ。
【１１７１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＧＣＴＧＴＧＣＴＴＧＧＣＴＣＣＴＧ。
【１１７２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＧＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＴＧＴＣＣＡ。
【１１７３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＧＴＧＡＧＧＴＣＡＣＣＣＡＣＴＧＣ。
【１１７４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＣＴＧＴＴＧＧＣＴＧＣＴＣＡＣＴＧＧＣ。
【１１７５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＧＡＡＣＴＧＣＡＣＣＣＣＴＴＣＣＣＡＣ。
【１１７６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＧＡＣＣＴＣＡＧＧＡＴＣＣＡＴＣＣＣＴ。
【１１７７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＧＡＣＴＣＣＴＧＧＣＣＴＴＣＣＧＣＡＣ。
【１１７８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡ。
【１１７９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＴＴＣＣＣＡＧＣＧ。
【１１８０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＣＡＧＡＧＧＣＴＧＧＧＡＴＣＣＴＣＣ。
【１１８１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＣＡＧＧＣＡＧＣＧＧＧＴＣＧＣＣＣＣ。
【１１８２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＣＣＴＧＣＴＧＴＧＣＴＴＧＧＣＴＣＣ。

【１１８３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＣＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＴＴＣＣＣＡ。

【１１８４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＣＴＧＣＴＧＧＡＣＡＧＣＣＣＴＴＧＧ。

【１１８５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＡＣＣＧＣＧＧＧ。

【１１８６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＣＡＣＴＧＧＧＣＴＴＣＣＴＧＧＴ。

【１１８７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＣＡＣＴＧＧＧＣＴＴＣＣＴＧＧＴＧ。

【１１８８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＣＣＴＣＡＧＴＧＴＣＴＣＧＧＣＣＡ。

【１１８９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＣＴＡＧＡＣＴＣＧＣＣＴＣＣＴＣ。

【１１９０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＣＴＣＣＡＧＣＧＧＧＡＴＡＣＣＧ。

【１１９１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＣＴＣＣＡＧＣＧＧＧＡＴＡＣＣＧＧ。

【１１９２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＣＴＧＧＡＣＡＧＣＣＣＴＴＧＧＧ。

【１１９３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＣＴＧＧＡＣＡＧＣＣＣＴＴＧＧＧＧ。

【１１９４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＣＴＧＴＧＣ

ＴＴＧＧＣＴＣＣＴＧＣ。
【１１９５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＧＡＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＡＣＣＧ。
【１１９６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＧＧＣＡＴＧＧＣＧＡＣＣＴＣＡＧＧ。
【１１９７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＧＴＧＧＡＣＡＴＴＧＧＣＣＧＧＧＡ。
【１１９８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡ。
【１１９９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣ。
【１２００】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧ。
【１２０１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡ。
【１２０２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＧＴＴＧＧＣＴＧＣＴＣＡＣＴＧＧＣＡ。
【１２０３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＧＴＴＡＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧＧ。
【１２０４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＣＴＴＧＴＴＡＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧＧＡ。
【１２０５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡ。
【１２０６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣ。
【１２０７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＡＧＣＣＣＡＧＴＧＣＡＧＡＧＧＧＴＣＣＣＴＴＡＣＴ。

【１２０８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＡＧＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣ。

【１２０９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＣＣＣＴＣＴＧＣＡＣＴＧＧＧＣＴＴＣ。

【１２１０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＣＣＣＴＣＴＧＣＡＣＴＧＧＧＣＴ。

【１２１１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＡＣＣＧＣ。

【１２１２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＡＣＣＧＣＧＧ。

【１２１３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＣＧＡＡＣＴＧＣＡＣＣＣＣＴＴＣＣＣ。

【１２１４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＣＴＣＣＴＧＧＣＣＴＴＣＣＧＣＡＣＡ。

【１２１５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＡＴＡＡＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧ。

【１２１６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＡＣＴＧＧＧＣＴＴＣＣＴＧＧＴＧＴ。

【１２１７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＡＧＡＧＡＣＣＣＴＧＴＣＧＧＡＧＧ。

【１２１８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡＴＡＣＣ。

【１２１９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＡＴＧＡＡＧＣ

ＡＧＧＡＡＣＡＴＡ。
【１２２０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡ。
【１２２１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧ。
【１２２２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡ。
【１２２３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＣＧＣＡＴ。
【１２２４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＣＣＡＴ。
【１２２５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＣＣＡＴＧＡ。
【１２２６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＡＡＴＧＡ。
【１２２７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣ。
【１２２８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡ。
【１２２９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＡ。
【１２３０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＧＧ。
【１２３１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴ。
【１２３２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡ。

【１２３３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＣＡ。

【１２３４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧ。

【１２３５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡ。

【１２３６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡ。

【１２３７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧ。

【１２３８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＴ。

【１２３９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＧＧ。

【１２４０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＧＴＧＡ。

【１２４１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＴＴ。

【１２４２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＴＴＧＡ。

【１２４３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＧＡＴ。

【１２４４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡ

ＧＡＡＡＧＧＴＡＴＧＡ。
【１２４５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＴＧＧＣＡＴ。
【１２４６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＧＡＧＧＣＡＴＧＡ。
【１２４７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＴＣＡＧＴＧＴＣＴＣＧＧＣＣＡＧＧ。
【１２４８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＴＧＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＴＧＴＣＣ。
【１２４９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＣＴＧＴＴＧＧＣＴＧＣＴＣＡＣＴＧＧ。
【１２５０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＧＣＴＣＴＣＴＡＣＣＣＴＧＣＣＴＣＡ。
【１２５１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＣＣＡＧＣＧＧＧＡＴＡＣＣＧＧＡ。
【１２５２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＣＧＧＣＣＴＣＣＡＧＴＴＣＣＡ。
【１２５３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＧＧＴＧＧＡＣＡＴＴＧＧＣＣＧＧＧ。
【１２５４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＧＴＡＧＣＧＡＧＣＣＴＧＧＧＣＧ。
【１２５５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＣＴＧＴＧＣＴＴＧＧＣＴＣＣＴＧＣＣ。
【１２５６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＡＣＣＣＴＣＴＧＣＡＣＴＧＧＧＣ。
【１２５７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＡＣＣＣＴＣＴＧＣＡＣＴＧＧＧＣＴＴ。

【１２５８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＡＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＡＣＣＧＣ。

【１２５９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＡＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＡＣＣＧＣＧ。

【１２６０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＡＴＡＡＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡ。

【１２６１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡＴ。

【１２６２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡＴＡＣ。

【１２６３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡ。

【１２６４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧ。

【１２６５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡ。

【１２６６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡ。

【１２６７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＣＴＧＧＧＡＴＣＣＴＣＣＡＣＧＴＣＡ。

【１２６８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＧＡＣＣＣＴＣＴＧＣＡＣＴＧＧＧＣＴ。

【１２６９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＧＡＧＧＣＣＴ

ＧＴＴＧＧＣＴＧＣＴＣ。
【１２７０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＧＡＴＣＣＴＣＣＡＣＧＴＣＡＣＡＧ。
【１２７１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＴＧＴＣＣＡＧＧ。
【１２７２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＧＴＧＧＣＣＴＣＴＧＣＴＴＴＧＧＴＣ。
【１２７３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＴＣＴＣＴＧＣＴＧＧＡＣＡＧＣＣＣＴ。
【１２７４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＴＧＧＡＣＡＴＴＧＧＣＣＧＧＧＡＧ。
【１２７５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＧＴＧＧＣＣＴＣＴＧＣＴＴＴＧＧＴＣＴ。
【１２７６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧ。
【１２７７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡ。
【１２７８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡＴ。
【１２７９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣ。
【１２８０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡ。
【１２８１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧ。
【１２８２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡＡＧＣＡＧＧ。

【１２８３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＣＡＣＴＧＴＡＧＡＡＡＧＧＣＡＴＧＡ。

【１２８４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＧＣＴＴＧＧＣＴＣＣＴＧＣＣＴＧＧ。

【１２８５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＧＣＴＴＧＧＣＴＣＣＴＧＣＣＴＧＧＧ。

【１２８６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＴＡＣＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧＧＡＧＡ。

【１２８７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＴＣＣＧＡＣＴＣＣＴＧＧＣＣＴＴＣ。

【１２８８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＧＴＴＣＣＧＡＣＴＣＣＴＧＧＣＣＴＴＣＣ。

【１２８９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＡＣＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧＧＡＧＡＣＧ。

【１２９０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＣＣＧＡＣＴＣＣＴＧＧＣＣＴＴＣＣＧ。

【１２９１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＧＴＴＡＣＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧＧ。

【１２９２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とし、以下のものであるか、これを含むか、またはその一部を含む、塩基配列を有する：ＴＧＴＴＡＣＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧＧＡＧ。

【１２９３】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書で列挙される配列のオリゴヌクレオチドを開示する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書で列挙される配列のオリゴヌクレオチドを開示し、ここで、オリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、列挙される配列のオリゴヌクレオチドは、一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、列挙される配列のオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するアンチセンス

オリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、列挙される配列のオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導する。一部の実施形態では、列挙される配列のオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の構造（たとえば、本明細書に記載される任意の５’末端構造、５’末端領域、５’ヌクレオチド部分、シード領域、ポストシード領域、３’末端ジヌクレオチド、３’末端キャップ、もしくはこれらの構造のいずれかの任意の一部、または任意の化学、立体化学、追加の化学的部分など）を含む。オリゴヌクレオチドがｓｓＲＮＡｉ剤である場合、配列はＴが先行してもよく（非限定的な例として、２’－デオキシ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＯＨ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＯ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＳ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＨ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＯＨ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＯ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＳ　Ｔまたは５’－（Ｓ）－ＰＨ　Ｔ）、または最初の核酸塩基がＴに置き換えられ（非限定的な例として、２’－デオキシ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＯＨ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＯ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＳ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＨ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＯＨ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＯ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＳ　Ｔまたは５’－（Ｓ）－ＰＨ　Ｔ）、及び／または３’末端ジヌクレオチド（たとえば、非限定的な例として：ＴＴ、ＵＵ、ＴＵなど）が続く。様々な配列で、ＵをＴで置き換えるか、もしくはその逆を行うことができ、または配列は、Ｕ及びＴの組み合わせを含むことができる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約４９、約４５、約４０、約３０、約３５、約２５、約２３以下の長さの総ヌクレオチドを有する。一部の実施形態では、一部は、０～３個のミスマッチを有する少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４または２５の総ヌクレオチドのスパンである。一部の実施形態では、一部は、０～３個のミスマッチを有する少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４または２５の総ヌクレオチドのスパンであり、ここで、ミスマッチが０のスパンは相補的であり、ミスマッチが１以上であるスパンは実質的相補性の非限定的な例である。上に列挙される配列が５’末端でＵから始まる一部の実施形態では、Ｕの削除及び／または別の塩基による置き換えを行うことができる。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか、これを含むか、またはその一部を含む塩基配列を有し、本明細書に開示される形式または形式の一部を有する、任意のオリゴヌクレオチドを包含する。

【１２９４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の塩基配列を含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の塩基配列またはその一部を含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の塩基配列またはその一部を含み得、ここで、一部は、１５個の連続塩基のスパンまたは１～５個のミスマッチを有する１５個の連続塩基のスパンである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾、たとえば、限定されないが、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、標的化部分、脂質部分、ＧａｌＮＡｃ部分など；５’末端構造；５’末端領域；５’ヌクレオチド部分；シード領域；ポストシード領域；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；ＧＣ含量；長いＧＣストレッチ；糖、塩基もしくは

ヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾と組み合わせて、本明細書に記載される任意の塩基配列またはその一部を含み得、一部の実施形態では、本開示は、任意のそのようなオリゴヌクレオチドの多量体に関する。

【１２９５】

様々な塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例が、以下の表１Ａに記載される。

表１Ａ．オリゴヌクレオチド。

パート１．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチド

【表２】

ID	ネイキッド配列	説明	結合／立体化学
WV-1927	GGGACACCCGCUCCUCCACUU	POfG * fG * fGmA * mCmA * mCmC * mCfGfCmU * mCfCmU * fC * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1928	AGGGACACCCGCUCCUCCAUU	POfA * fG * fGmG * mAmC * mAmC * mCfCfGmC * mUfCmC * fU * mC * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1929	AUCAGGGACACCCGCUCCUUU	POfA * fU * fCmA * mGmG * mGmA * mCfAfCmC * mCfGmC * fU * mC * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1930	UCUUGUGCACCACCACCUCUU	POfU * fC * fUmU * mGmU * mGmC * mAfCfCmA * mCfCmA * fC * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1931	CCUGGAGGUUUCCCUGGCUUU	POfC * fC * fUmG * mGmA * mGmG * mUfUfUmC * mCfCmU * fG * mG * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1932	CUGGAGGUUUCCCUGGCUCUU	POfC * fU * fGmG * mAmG * mGmU * mUfUfCmC * mCfUmG * fG * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1933	CCGUGGGUGUCCCCUGGAGUU	POfC * fC * fGmU * mGmG * mGmU * mGfUfCmC * mCfCmU * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1934	GGACACCCGCUCCUCCACAUU	POfG * fG * fAmC * mAmC * mCmC * mGfCfUmC * mCfUmC * fC * mA * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1935	GUCCGUGGGUGUCCCCUGGUU	POfG * fU * fCmC * mGmU * mGmG * mGfUfGmU * mCfCmC * fC * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1936	CCCAGCACUCCCUCGAUGGUUU	POfC * fC * fCmA * mGmC * mAmC * mUfCfCmU * mCfGmA * fU * mG * fG * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1937	CCCCCGAGCCUUGAUCUCCUU	POfC * fC * fCmC * mCmG * mAmG * mCfCfUmU * mGfAmU * fC * mU * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1938	GCUGGGCCAGGCCCGGGUGUU	POfG * fC * fUmG * mGmG * mCmC * mAfGfGmC * mCfCmG * fG * mG * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1939	GACACCCGCUCCUCCACACUU	POfG * fA * fCmA * mCmC * mCmG * mCfUfCmC * mUfCmC * fA * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1940	UGCGCUCCAGCUCCCAGUUUU	POfU * fG * fCmG * mCmU * mCmC * mAfGfCmU * mCfCmC * fA * mG * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO
WV-1941	CACUCCCGUGUCUCAGCCUUU	POfC * fA * fCmU * mCmC * mCmG * mUfGfUmC * mUfCmA * fG * mC * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXO

WV-1942	UGGUGGGCCUCAUCUUCUUUU	POfU * fG * fGmU * mGmG * mGmC * mCfUfCmA * mUfCmU * fU * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1943	AGGGAAAGGCCCCCGAUGGUU	POfA * fG * fGmG * mAmA * mAmG * mGfCfCmC * mCfCmG * fA * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1944	ACUGCUUGUCCUGGAGUGGUU	POfA * fC * fUmG * mCmU * mUmG * mUfCfCmU * mGfGmA * fG * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1945	GCUCCAGGCCGCUCUGGUUUU	POfG * fC * fUmC * mCmA * mGmG * mCfCfGmC * mUfCmU * fG * mG * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1946	GGGAUGGUGGUGGAGGCCCUU	POfG * fG * fGmA * mUmG * mGmU * mGfGfUmG * mGfAmG * fG * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1990	AGGGAAAGGCCCCCGAUGGUU	POmA * fG * mGfG * mAfA * mAfG * mGfC * fCfC * mCfC * mG * fA * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1991	ACUGCUUGUCCUGGAGUGGUU	POmA * fC * mUfG * mCfU * mUfG * mUfC * fCfU * mGfG * mA * fG * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1992	GCUCCAGGCCGCUCUGGUUUU	POmG * fC * mUfC * mCfA * mGfG * mCfC * fGfC * mUfC * mU * fG * mG * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1993	GGGAUGGUGGUGGAGGCCCUU	POmG * fG * mGfA * mUfG * mGfU * mGfG * fUfG * mGfA * mG * fG * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-4264	TGGUGCGCUCCAGCUCCCATU	POT * fG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mGfC * mUfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4265	TUGGUGCGCUCCAGCUCCCTU	POT * fU * mGfG * mUfG * mCfG * mCfU * mCfC * mAfG * mCfUmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4266	TUUGGUGCGCUCCAGCUCCTU	POT * fU * mUfG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mGfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4267	TCCCGAGCCUUGAUCUCCATU	POT * fC * mCfC * mGfA * mGfC * mCfU * mUfG * mAfU * mCfUmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4268	TCUGGGCCAGGCCCGGGUGTU	POT * fC * mUfG * mGfG * mCfC * mAfG * mGfC * mCfC * mGfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4269	TCCCCGAGCCUUGAUCUCCTU	POT * fC * mCfC * mCfG * mAfG * mCfC * mUfU * mGfA * mUfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4270	TGGAGGUUUCCCCUGGCUCATU	POT * fG * mGfA * mGfG * mUfU * mUfC * mCfC * mUfG * mG * fC * mU * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4271	TGGAGGUUUCCCCUGGCUCATU	POT * fG * mGfA * mGfG * mUfU * mUfC * mCfC * mUfG * mGfCmUfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOXX

WV-4272	TUGGAGGUUUCCCUGGCUCTU	POT * fU * mGfG * mAfG * mGfU * mUfU * mCfC * mCfU * mG * fG * mC * fU * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4273	TUGGAGGUUUCCCUGGCUCTU	POT * fU * mGfG * mAfG * mGfU * mUfU * mCfC * mCfU * mGfGmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4274	TGACACCCGCUCCUCCACATU	POT * fG * mAfC * mAfC * mCfC * mGfC * mUfC * mCfU * mC * fC * mA * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4275	TGACACCCGCUCCUCCACATU	POT * fG * mAfC * mAfC * mCfC * mGfC * mUfC * mCfU * mCfCmAfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4276	TGGACACCCGCUCCUCCACTU	POT * fG * mGfA * mCfA * mCfC * mCfG * mCfU * mCfC * mU * fC * mC * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4277	TGGACACCCGCUCCUCCACTU	POT * fG * mGfA * mCfA * mCfC * mCfG * mCfU * mCfC * mUfCmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-6057	TAGGAGGCUUCCCUGGCUCAATU	T * fA * mGfG * mAfG * mGfC * mUfU * mCfC * mCfUmGfGmCfUmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX
WV-6058	TGGAGGCUUCCCUGGCUCAAATU	T * fG * mGfA * mGfG * mCfU * mUfC * mCfC * mUfGmGfCmUfCmAfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX
WV-6059	TUGGAGGUUUCCCUGGCUCAATU	T * fU * mGfG * mAfG * mGfU * mUfU * mCfC * mCfU * mGfGmCfUmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-6060	TGGAGGUUUCCCUGGCUCAAATU	T * fG * mGfA * mGfG * mUfU * mUfC * mCfC * mUfG * mGfCmUfCmAfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-6061	TUGGAGGUUUCCCUGGCUCAATU	T * fU * mGfG * mAfG * mGfU * mUfU * mCfC * mCfUmGfGmCfUmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX
WV-6062	TGGAGGUUUCCCUGGCUCAAATU	T * fG * mGfA * mGfG * mUfU * mUfC * mCfC * mUfGmGfCmUfCmAfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX

表１Ａ．オリゴヌクレオチド。
パート２．ＡＰＯＢオリゴヌクレオチド。

【表３】

ID	ネイキッド配列	説明	結合／立体化学
WV-2112	GCCUCAGUCUGCUUCGCACUU	POmG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * m5mC * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2113	GCCUCAGUCUGCUUCGCACCTTCUU	POmG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * m5C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXO
WV-2146	GCCUCAGUCUGCUUCGCACTU	POmG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * mC * fG * mC * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX

WV-2147	GCCUCAGUCUGCUUCGCATUU	POmG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * mC * fG * mC * fA * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2148	GCCUCAGUCUGCUUCGCACCTTCTU	POmG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * m5C * G * C * A * C * C * T * T * C * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXX
WV-2149	GCCUCAGUCUGCUUCGCACCTTTUU	POmG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * m5C * G * C * A * C * C * T * T * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXO
WV-2390	GCCUCAGUCUGCUUCGCACUU	mG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * m5mC * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXO
WV-2391	GCCUCAGUCUGCUUCGCACCTTCUU	mG * fC * mCfU * mCfA * mGfU * mCfU * mGfC * mUfU * m5C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXO

表１Ａ．オリゴヌクレオチド。
パート３．ＦＸＩ（第ＸＩ因子）オリゴヌクレオチド。

【表４】

ID	ネイキッド配列	説明	結合／立体化学
WV-2158	UGGUAAUCCACUUUCAGAGUU	POmU * fG * mGfU * mAfA * mUfC * mCfA * mCfU * mUfU * mC * fA * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2159	UGGUAAUCCACUUUCAGAGGTTTUU	POmU * fG * mGfU * mAfA * mUfC * mCfA * mCfU * mUfU * C * A * G * A * G * T * T * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXXXXXO
WV-2160	UGGUAAUCCACUUUCAGAGTU	POmU * fG * mGfU * mAfA * mUfC * mCfA * mCfU * mUfU * mC * fA * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-2161	UGGUAAUCCACUUUCAGATUU	POmU * fG * mGfU * mAfA * mUfC * mCfA * mCfU * mUfU * mC * fA * mG * fA * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXXO
WV-2162	UGGUAAUCCACUUUCAGAGGTTTTU	POmU * fG * mGfU * mAfA * mUfC * mCfA * mCfU * mUfU * C * A * G * A * G * T * T * T * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-3969	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod035L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2405	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2406	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod001L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2407	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod001L003Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX

		* Geo	
WV-2422	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2426	TGGTAATCCACT TTCAGAGG	L003Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2428	UGGUAATCCACTTTCAGAGG	mU * mG * mG * mU * mA * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * mA * mG * mA * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2430	CCUCUGAAAGUGGAUUACCA	rC rC rU rC rU rG rA rA rG rU rG rG rA rU rU rA rC rC rA	OOOOOOOOO OOOOOOOOO
WV-2543	UGGUAATCCACTTTCAGAGG	L001mU * mG * mG * mU * mA * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * mA * mG * mA * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2544	UGGUAATCCACTTTCAGAGG	L001mU * mGmGmUmA * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * mAmGmAmG * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2545	UGGUAATCCACTTTCAGAGG	Mod001L001mU * mG * mG * mU * mA * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * T * m5C * mA * mG * mA * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2546	UGGUAATCCACTTTCAGAGG	Mod001L001mU * mGmGmUmA * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * mAmGmAmG * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3970	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod036L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-5287	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod034L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7297	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod038L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7298	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod039L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7299	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod040L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	Mod041L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C *	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

7300		m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	

表１Ａ．オリゴヌクレオチド。
パート４．ＫＲＴオリゴヌクレオチド。

【表５】

ID	ネイキッド配列	説明	結合／立体化学
WV-5065	TAUAGGCUCCCCCCAGAGGATU	T * fA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfC * mCfC * mCfA * mGfAmGfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5066	TCAUAGGCUCCCCCCAGAGGTU	T * fC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfC * mCfC * mCfC * mAfGmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5067	TCCAUAGGCUCCCCCCAGAGTU	T * fC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfC * mCfC * mCfAmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5068	TCCCAUAGGCUCCCCCCAGATU	T * fC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfC * mCfC * mCfCmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5069	TACCCAUAGGCUCCCCCCAGTU	T * fA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfC * mCfCmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5070	TAACCCAUAGGCUCCCCCCATU	T * fA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfC * mCfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5071	TCAACCCAUAGGCUCCCCCCTU	T * fC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5072	TCCAACCCAUAGGCUCCCCCTU	T * fC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5073	TCCCAACCCAUAGGCUCCCCTU	T * fC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfUmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5074	TCCCCAACCCAUAGGCUCCCTU	T * fC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5075	TCCCCCAACCCAUAGGCUCCTU	T * fC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfGmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5076	TCCCCCCAACCCAUAGGCUTU	T * fC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfGmGfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5077	TGCCCCCCCAACCCAUAGGCTU	T * fG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfAmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5078	TCGCCCCCCCAACCCAUAGGTU	T * fC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfUmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX

WV-5079	TCCGCCCCCCCAACCCAUAGTU	T * fC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfAmUfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5080	TGCCGCCCCCCCAACCCAUATU	T * fG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfCmAfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5081	TAGCCGCCCCCCCAACCCAUTU	T * fA * mGfC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfCmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5082	TUAGCCGCCCCCCCAACCCATU	T * fU * mAfG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5083	TAUAGCCGCCCCCCCAACCCTU	T * fA * mUfA * mGfC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfAmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5084	TCAUAGCCGCCCCCCCAACCTU	T * fC * mAfU * mAfG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfAmAfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5085	TCCAUAGCCGCCCCCCCAACTU	T * fC * mCfA * mUfA * mGfC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfCmAfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5086	TGCCAUAGCCGCCCCCCCAATU	T * fG * mCfC * mAfU * mAfG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfCmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5111	TAUAGGCUCCCCCCAGAGGAGATU	T * fA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfC * mCfC * mCfA * mGfAmGfGmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5112	TCAUAGGCUCCCCCCAGAGGAGTU	T * fC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfC * mCfC * mCfC * mAfGmAfGmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5113	TCCAUAGGCUCCCCCCAGAGGATU	T * fC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfC * mCfC * mCfAmGfAmGfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5114	TCCCAUAGGCUCCCCCCAGAGGTU	T * fC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfC * mCfC * mCfCmAfGmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5115	TACCCAUAGGCUCCCCCCAGAGTU	T * fA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfC * mCfCmCfAmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5116	TAACCCAUAGGCUCCCCCCAGATU	T * fA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfC * mCfCmCfCmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5117	TCAACCCAUAGGCUCCCCCCAGTU	T * fC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfU * mCfCmCfCmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5118	TCCAACCCAUAGGCUCCCCCCATU	T * fC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfC * mUfCmCfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5119	TCCCAACCCAUAGGCUCCCCCCTU	T * fC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfG * mCfUmCfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX

WV-5120	TCCCCAACCCAUAGGCUCCCCTU	T * fC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfG * mGfCmUfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5121	TCCCCCAACCCAUAGGCUCCCTU	T * fC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfA * mGfGmCfUmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5122	TCCCCCCAACCCAUAGGCUCCTU	T * fC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfGmGfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5123	TGCCCCCCAACCCAUAGGCUCTU	T * fG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfAmGfGmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5124	TCGCCCCCCAACCCAUAGGCUTU	T * fC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfUmAfGmGfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5125	TCCGCCCCCCAACCCAUAGGCTU	T * fC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfAmUfA mGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5126	TGCCGCCCCCCAACCCAUAGGTU	T * fG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfCmAfU mAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5127	TAGCCGCCCCCCAACCCAUAGTU	T * fA * mGfC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfCmCfA mUfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5128	TUAGCCGCCCCCCAACCCAUATU	T * fU * mAfG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfCmCfC mAfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5129	TAUAGCCGCCCCCCAACCCAUTU	T * fA * mUfA * mGfC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfAmCfCmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5130	TCAUAGCCGCCCCCCAACCCATU	T * fC * mAfU * mAfG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfAmAfC mCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5131	TCCAUAGCCGCCCCCCAACCCTU	T * fC * mCfA * mUfA * mGfC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfCmAfA mCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5132	TGCCAUAGCCGCCCCCCAACCTU	T * fG * mCfC * mAfU * mAfG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfCmCfA mAfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5133	TCGCCAUAGCCGCCCCCCAACTU	T * fC * mGfC * mCfA * mUfA * mGfC * mCfG * mCfC * mCfCmCfC mAfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5134	TCCGCCAUAGCCGCCCCCCAATU	T * fC * mCfG * mCfC * mAfU * mAfG * mCfC * mGfC * mCfCmCfC mCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX

表１Ａ．オリゴヌクレオチド。
パート５．ＫＲＴ１４オリゴヌクレオチド。

【表６】

ID	ネイキッド配列	説明	結合／立体化学

WV-1947	AGCCGCCCCCCCAACCCAUAUU	POfA * fG * fCmC * mGmC * mCmC * mCfC fCmA * mAfCmC * fC * mA * fU * mA * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1948	AGGUAGUCAUGGUGCAGAGUU	POfA * fG * fGmU * mAmG * mUmC * mAfU fGmG * mUfGmC * fA * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1949	CAACCCAUAGGCUCCCCCCAUU	POfC * fA * fAmC * mCmC * mAmU * mAfGfGmC * mUfCmC * fC * mC * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1950	CAGGUAGUCAUGGUGCAGAUU	POfC * fA * fGmG * mUmA * mGmU * mCfAfUmG * mGfUmG * fC * mA * fG * mA * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1951	CCAACCCAUAGGCUCCCCCCUU	POfC * fC * fAmA * mCmC * mCmA * mUfA fGmG * mCfUmC * fC * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1952	CCCAACCCAUAGGCUCCCCCUU	POfC * fC * fCmA * mAmC * mCmC * mAfU fAmG * mGfCmU * fC * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1953	CCCCAACCCAUAGGCUCCCCUU	POfC * fC * fCmC * mAmA * mCmC * mCfA fUmA * mGfGmC * fU * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1954	CCCCCAACCCAUAGGCUCCUU	POfC * fC * fCmC * mCmA * mAmC * mCfC fAmU * mAfGmG * fC * mU * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1955	CCCCCCAACCCAUAGGCUCUU	POfC * fC * fCmC * mCmC * mAmA * mCfCfCmA * mUfAmG * fG * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1956	CCGCCCCCCCAACCCAUAGGUU	POfC * fC * fGmC * mCmC * mCmC * mCfAfAmC * mCfCmA * fU * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1957	CGCCCCCCCAACCCAUAGGCUU	POfC * fG * fCmC * mCmC * mCmC * mAfAfCmC * mCfAmU * fA * mG * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1958	CUGCAGGUAGUCAUGGUGCUU	POfC * fU * fGmC * mAmG * mGmU * mAfGfUmC * mAfUmG * fG * mU * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1959	GCAGGUAGUCAUGGUGCAGUU	POfG * fC * fAmG * mGmU * mAmG * mUfCfAmU * mGfGmU * fG * mC * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1960	GCCCCCCAACCCAUAGGCUUU	POfG * fC * fCmC * mCmC * mCmA * mAfCfCmC * mAfUmA * fG * mG * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1961	GCCGCCCCCCCAACCCAUAGUU	POfG * fC * fCmG * mCmC * mCmC * mCfCfAmA * mCfCmC * fA * mU * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1962	GCUGCAGGUAGUCAUGGUGUU	POfG * fC * fUmG * mCmA * mGmG * mUfAfGmU * mCfAmU * fG * mG * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1963	GGUAGUCAUGGUGCAGAGGUU	POfG * fG * fUmA * mGmU * mCmA * mUfGfGmU * mGfCmA * fG * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO

WV-1964	GUAGUCAUGGUGCAGAGGAUU	POfG * fU * fAmG * mUmC * mAmU * mGfGfUmG * mCfAmG * fA * mG * fG * mA * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1965	UGCAGGUAGUCAUGGUGCAUU	POfU * fG * fCmA * mGmG * mUmA * mGfUfCmA * mUfGmG * fU * mG * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1974	GGGACACCCGCUCCUCCACUU	POmG * fG * mGfA * mCfA * mCfC * mCfG * fCfU * mCfC * mU * fC * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1975	AGGGACACCCGCUCCUCCAUU	POmA * fG * mGfG * mAfC * mAfC * mCfC * fGfC * mUfC * mC * fU * mC * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1976	AUCAGGGACACCCGCUCCUUU	POmA * fU * mCfA * mGfG * mGfA * mCfA * fCfC * mCfG * mC * fU * mC * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1977	UCUUGUGCACCACCACCUCUU	POmU * fC * mUfU * mGfU * mGfC * mAfC * fCfA * mCfC * mA * fC * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1978	CCUGGAGGUUUCCCUGGCUUU	POmC * fC * mUfG * mGfA * mGfG * mUfU * fUfC * mCfC * mU * fG * mG * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1979	CUGGAGGUUUCCCUGGCUCUU	POmC * fU * mGfG * mAfG * mGfU * mUfU * fCfC * mCfU * mG * fG * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1980	CCGUGGGUGUCCCCUGGAGUU	POmC * fC * mGfU * mGfG * mGfU * mGfU * fCfC * mCfC * mU * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1981	GGACACCCGCUCCUCCACAUU	POmG * fG * mAfC * mAfC * mCfC * mGfC * fUfC * mCfU * mC * fC * mA * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1994	AGCCGCCCCCCAACCCAUAUU	POmA * fG * mCfC * mGfC * mCfC * mCfC * fCfA * mAfC * mC * fC * mA * fU * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1995	AGGUAGUCAUGGUGCAGAGUU	POmA * fG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfU * fGfG * mUfG * mC * fA * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1996	CAACCCAUAGGCUCCCCCAUU	POmC * fA * mAfC * mCfC * mAfU * mAfG * fGfC * mUfC * mC * fC * mC * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1997	CAGGUAGUCAUGGUGCAGAUU	POmC * fA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfA * fUfG * mGfU * mG * fC * mA * fG * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1998	CCAACCCAUAGGCUCCCCCUU	POmC * fC * mAfA * mCfC * mCfA * mUfA * fGfG * mCfU * mC * fC * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1999	CCCAACCCAUAGGCUCCCCUU	POmC * fC * mCfA * mAfC * mCfC * mAfU * fAfG * mGfC * mU * fC * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2000	CCCCAACCCAUAGGCUCCCUU	POmC * fC * mCfC * mAfA * mCfC * mCfA * fUfA * mGfG * mC * fU * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO

WV-2001	CCCCCAACCCAUAGGCUCCUU	POmC * fC * mCfC * mCfA * mAfC * mCfC * fAfU * mAfG * mG * fC * mU * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2002	CCCCCCAACCCAUAGGCUCUU	POmC * fC * mCfC * mCfC * mAfA * mCfC * fCfA * mUfA * mG * fG * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2003	CCGCCCCCCCAACCCAUAGGUU	POmC * fC * mGfC * mCfC * mCfC * mCfA * fAfC * mCfC * mA * fU * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2004	CGCCCCCCCAACCCAUAGGCUU	POmC * fG * mCfC * mCfC * mCfC * mAfA * fCfC * mCfA * mU * fA * mG * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2005	CUGCAGGUAGUCAUGGUGCUU	POmC * fU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfG * fUfC * mAfU * mG * fG * mU * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2006	GCAGGUAGUCAUGGUGCAGUU	POmG * fC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfC * fAfU * mGfG * mU * fG * mC * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2007	GCCCCCCAACCCAUAGGCUUU	POmG * fC * mCfC * mCfC * mCfA * mAfC * fCfC * mAfU * mA * fG * mG * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2008	GCCGCCCCCCCAACCCAUAGUU	POmG * fC * mCfG * mCfC * mCfC * mCfC * fAfA * mCfC * mC * fA * mU * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2009	GCUGCAGGUAGUCAUGGUGUU	POmG * fC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfA * fGfU * mCfA * mU * fG * mG * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2010	GGUAGUCAUGGUGCAGAGGUU	POmG * fG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfG * fGfU * mGfC * mA * fG * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2011	GUAGUCAUGGUGCAGAGGAUU	POmG * fU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfG * fUfG * mCfA * mG * fA * mG * fG * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2012	UGCAGGUAGUCAUGGUGCAUU	POmU * fG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfU * fCfA * mUfG * mG * fU * mG * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-4985	TAGUCAUGGUGCAGAGGAGTU	T * fA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfU * mGfC * mAfG * mAfGmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4986	TUAGUCAUGGUGCAGAGGATU	T * fU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfG * mUfG * mCfA * mGfAmGfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4987	TGUAGUCAUGGUGCAGAGGTU	T * fG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfU * mGfC * mAfGmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4988	TGGUAGUCAUGGUGCAGAGTU	T * fG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfG * mUfG * mCfAmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4989	TAGGUAGUCAUGGUGCAGATU	T * fA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfU * mGfCmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX

WV-4990	TCAGGUAGUCAUGGUGCAGTU	T * fC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfG * mUfGmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4991	TGCAGGUAGUCAUGGUGCATU	T * fG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfUmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4992	TUGCAGGUAGUCAUGGUGCTU	T * fU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfGmUfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4993	TCUGCAGGUAGUCAUGGUGTU	T * fC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4994	TGCUGCAGGUAGUCAUGGUTU	T * fG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfUmGfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4995	TGGCUGCAGGUAGUCAUGGTU	T * fG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfAmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4996	TCGGCUGCAGGUAGUCAUGTU	T * fC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfCmAfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4997	TGCGGCUGCAGGUAGUCAUTU	T * fG * mCfG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfUmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4998	TGGCGGCUGCAGGUAGUCATU	T * fG * mGfC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfGmUfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4999	TUGGCGGCUGCAGGUAGUCTU	T * fU * mGfG * mCfG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfAmGfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5000	TCUGGCGGCUGCAGGUAGUTU	T * fC * mUfG * mGfC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfUmAfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5001	TACUGGCGGCUGCAGGUAGTU	T * fA * mCfU * mGfG * mCfG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfGmUfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5002	TAACUGGCGGCUGCAGGUATU	T * fA * mAfC * mUfG * mGfC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfGmGfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5023	TAGUCAUGGUGCAGAGGAGGGTU	T * fA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfU * mGfC * mAfG * mAfGmGfAmGfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5024	TUAGUCAUGGUGCAGAGGAGGTU	T * fU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfG * mUfG * mCfA * mGfAmGfGmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5025	TGUAGUCAUGGUGCAGAGGAGTU	T * fG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfU * mGfC * mAfGmAfGmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5026	TGGUAGUCAUGGUGCAGAGGATU	T * fG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfG * mUfG * mCfAmGfAmGfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX

WV-5027	TAGGUAGUCAUGGUGCAGAGGTU	T * fA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfU * mGfCmAfGmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5028	TCAGGUAGUCAUGGUGCAGAGTU	T * fC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfG * mUfGmCfAmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5029	TGCAGGUAGUCAUGGUGCAGATU	T * fG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfG * mGfUmGfCmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5030	TUGCAGGUAGUCAUGGUGCAGTU	T * fU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfU * mGfGmUfGmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5031	TCUGCAGGUAGUCAUGGUGCATU	T * fC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfA * mUfGmGfUmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5032	TGCUGCAGGUAGUCAUGGUGCTU	T * fG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfC * mAfUmGfGmUfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5033	TGGCUGCAGGUAGUCAUGGUGTU	T * fG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfU * mCfAmUfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5034	TCGGCUGCAGGUAGUCAUGGUTU	T * fC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfG * mUfCmAfUmGfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5035	TGCGGCUGCAGGUAGUCAUGGTU	T * fG * mCfG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfA * mGfUmCfAmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5036	TGGCGGCUGCAGGUAGUCAUGTU	T * fG * mGfC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfU * mAfGmUfCmAfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5037	TUGGCGGCUGCAGGUAGUCAUTU	T * fU * mGfG * mCfG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfG * mUfAmGfUmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5038	TCUGGCGGCUGCAGGUAGUCATU	T * fC * mUfG * mGfC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfG * mGfUmAfGmUfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5039	TACUGGCGGCUGCAGGUAGUCTU	T * fA * mCfU * mGfG * mCfG * mGfC * mUfG * mCfA * mGfGmUfAmGfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5040	TAACUGGCGGCUGCAGGUAGUTU	T * fA * mAfC * mUfG * mGfC * mGfG * mCfU * mGfC * mAfGmGfUmAfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5041	TGAACUGGCGGCUGCAGGUAGTU	T * fG * mAfA * mCfU * mGfG * mCfG * mGfC * mUfG * mCfAmGfGmUfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5042	TUGAACUGGCGGCUGCAGGUATU	T * fU * mGfA * mAfC * mUfG * mGfC * mGfG * mCfU * mGfCmAfGmGfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX

表１Ａ．オリゴヌクレオチド。
パート６．ＭＳＴＮオリゴヌクレオチド。

【表７】

ID	ネイキッド配列	説明	結合／立体化学
WV-1966	AGGAGUCUCGACGGGUCUCUU	POfA * fG * fGmA * mGmU * mCmU * mCfGfAmC * mGfGmG * fU * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1967	GGGCCUGCUGAACCUCUGGUU	POfG * fG * fGmC * mCmU * mGmC * mUfGfAmA * mCfCmU * fC * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1968	UCAUUUCCUCGCCGAUGUUUU	POfU * fC * fAmU * mUmU * mCmC * mUfCfGmC * mCfGmA * fU * mG * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1969	AGGGCCUGCUGAACCUCUGUU	POfA * fG * fGmG * mCmC * mUmG * mCfUfGmA * mAfCmC * fU * mC * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1970	CGGUCUACUACCAUCGCUGUU	POfC * fG * fGmU * mCmU * mAmC * mUfAfCmC * mAfUmC * fG * mC * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1971	CGCUUUCAUUUCCUCGCCGUU	POfC * fG * fCmU * mUmU * mCmA * mUfUfUmC * mCfUmC * fG * mC * fC * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1972	UCGCUUUCAUUUCCUCGCCUU	POfU * fC * fGmC * mUmU * mUmC * mAfUfUmU * mCfCmU * fC * mG * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1973	CUUUCAUUUCCUCGCCGAUUU	POfC * fU * fUmU * mCmA * mUmU * mUfCfCmU * mCfGmC * fC * mG * fA * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1982	GUCCGUGGGUGUCCCCUGGUU	POmG * fU * mCfC * mGfU * mGfG * mGfU * fGfU * mCfC * mC * fC * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1983	CCCAGCACUCCUCGAUGGUUU	POmC * fC * mCfA * mGfC * mAfC * mUfC * fCfU * mCfG * mA * fU * mG * fG * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1984	CCCCCGAGCCUUGAUCUCCUU	POmC * fC * mCfC * mCfG * mAfG * mCfC * fUfU * mGfA * mU * fC * mU * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1985	GCUGGGCCAGGCCCGGGUGUU	POmG * fC * mUfG * mGfG * mCfC * mAfG * fGfC * mCfC * mG * fG * mG * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1986	GACACCCGCUCCUCCACACUU	POmG * fA * mCfA * mCfC * mCfG * mCfU * fCfC * mUfC * mC * fA * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1987	UGCGCUCCAGCUCCCAGUUUU	POmU * fG * mCfG * mCfU * mCfC * mAfG * fCfU * mCfC * mC * fA * mG * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1988	CACUCCCGUGUCUCAGCCUUU	POmC * fA * mCfU * mCfC * mCfG * mUfG * fUfC * mUfC * mA * fG * mC * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1989	UGGUGGGCCUCAUCUUCUUUU	POmU * fG * mGfU * mGfG * mGfC * mCfU * fCfA * mUfC * mU * fU * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO

WV-2013	AGGAGUCUCGACGGGUCUCUU	POmA * fG * mGfA * mGfU * mCfU * mCfG * fAfC * mGfG * mG * fU * mC * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2014	GGGCCUGCUGAACCUCUGGUU	POmG * fG * mGfC * mCfU * mGfC * mUfG * fAfA * mCfC * mU * fC * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2015	UCAUUUCCUCGCCGAUGUUUU	POmU * fC * mAfU * mUfU * mCfC * mUfC * fGfC * mCfG * mA * fU * mG * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2016	AGGGCCUGCUGAACCUCUGUU	POmA * fG * mGfG * mCfC * mUfG * mCfU * fGfA * mAfC * mC * fU * mC * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2017	CGGUCUACUACCAUCGCUGUU	POmC * fG * mGfU * mCfU * mAfC * mUfA * fCfC * mAfU * mC * fG * mC * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2018	CGCUUUCAUUUCCUCGCCGUU	POmC * fG * mCfU * mUfU * mCfA * mUfU * fUfC * mCfU * mC * fG * mC * fC * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2019	UCGCUUUCAUUUCCUCGCCUU	POmU * fC * mGfC * mUfU * mUfC * mAfU * fUfU * mCfC * mU * fC * mG * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2020	CUUUCAUUUCCUCGCCGAUUU	POmC * fU * mUfU * mCfA * mUfU * mUfC * fCfU * mCfG * mC * fC * mG * fA * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO

表１Ａ．オリゴヌクレオチド。
パート７．ＭＳＴＮ－Ｒオリゴヌクレオチド。

【表８】

ID	ネイキッド配列	説明	結合／立体化学
WV-3755	TGGUGCGCUCCAGCUCCCATU	T * fG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mGfC * mU * fC * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3756	TGGUGCGCUCCAGCUCCCATU	POT * fG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mGfC * mU * fC * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3757	TUGGUGCGCUCCAGCUCCCTU	T * fU * mGfG * mUfG * mCfG * mCfU * mCfC * mAfG * mC * fU * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3758	TUGGUGCGCUCCAGCUCCCTU	POT * fU * mGfG * mUfG * mCfG * mCfU * mCfC * mAfG * mC * fU * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3759	TUUGGUGCGCUCCAGCUCCTU	T * fU * mUfG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mG * fC * mU * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3760	TUUGGUGCGCUCCAGCUCCTU	POT * fU * mUfG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mG * fC * mU * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3761	TCCCGAGCCUUGAUCUCCATU	T * fC * mCfC * mGfA * mGfC * mCfU * mUfG * mAfU * mC * fU * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX

WV-3762	TCCCGAGCCUUGAUCUCCATU	POT * fC * mCfC * mGfA * mGfC * mCfU * mUfG * mAfU * mC * fU * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3763	TCUGGGCCAGGCCCGGGUGTU	T * fC * mUfG * mGfG * mCfC * mAfG * mGfC * mCfC * mG * fG * mG * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3764	TCUGGGCCAGGCCCGGGUGTU	POT * fC * mUfG * mGfG * mCfC * mAfG * mGfC * mCfC * mG * fG * mG * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3981	TGGUGCGCUCCAGCUCCCATU	T * fG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mGfC * mUfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3982	TUGGUGCGCUCCAGCUCCCTU	T * fU * mGfG * mUfG * mCfG * mCfU * mCfC * mAfG * mCfUmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3983	TUUGGUGCGCUCCAGCUCCTU	T * fU * mUfG * mGfU * mGfC * mGfC * mUfC * mCfA * mGfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3984	TCCCGAGCCUUGAUCUCCATU	T * fC * mCfC * mGfA * mGfC * mCfU * mUfG * mAfU * mCfUmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3985	TCUGGGCCAGGCCCGGGUGTU	T * fC * mUfG * mGfG * mCfC * mAfG * mGfC * mCfC * mGfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4007	TCCCCGAGCCUUGAUCUCCTU	T * fC * mCfC * mCfG * mAfG * mCfC * mUfU * mGfA * mU * fC * mU * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4008	TCCCCGAGCCUUGAUCUCCTU	T * fC * mCfC * mCfG * mAfG * mCfC * mUfU * mGfA * mUfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4009	TCCCCGAGCCUUGAUCUCCTU	POT * fC * mCfC * mCfG * mAfG * mCfC * mUfU * mGfA * mU * fC * mU * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4010	TGGAGGUUUCCCUGGCUCATU	T * fG * mGfA * mGfG * mUfU * mUfC * mCfC * mUfG * mG * fC * mU * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4011	TGGAGGUUUCCCUGGCUCATU	T * fG * mGfA * mGfG * mUfU * mUfC * mCfC * mUfG * mGfCmUfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4012	TUGGAGGUUUCCCUGGCUCTU	T * fU * mGfG * mAfG * mGfU * mUfU * mCfC * mCfU * mG * fG * mC * fU * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4013	TUGGAGGUUUCCCUGGCUCTU	T * fU * mGfG * mAfG * mGfU * mUfU * mCfC * mCfU * mGfGmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4014	TGACACCCGCUCCUCCACATU	T * fG * mAfC * mAfC * mCfC * mGfC * mUfC * mCfU * mC * fC * mA * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4015	TGACACCCGCUCCUCCACATU	T * fG * mAfC * mAfC * mCfC * mGfC * mUfC * mCfU * mCfCmAfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX

WV-4016	TGGACACCCGCUCCUCCACTU	T * fG * mGfA * mCfA * mCfC * mCfG * mCfU * mCfC * mU * fC * mC * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4017	TGGACACCCGCUCCUCCACTU	T * fG * mGfA * mCfA * mCfC * mCfG * mCfU * mCfC * mUfCmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX

表１Ａ．オリゴヌクレオチド。
パート８．ＰＣＳＫ９オリゴヌクレオチド。

【表９】

ID	ネイキッド配列	説明	結合／立体化学
WV-5725	TCCAGCUCCUCGUAGUCGCTU	T * fC * mCfA * mGfC * mUfC * mCfU * mCfG * mUfAmGfUmCfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5726	TCGGCCAGGCCGUCCUCCUTU	T * fC * mGfG * mCfC * mAfG * mGfC * mCfG * mUfCmCfUmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5727	TCUCCUCCUUCAGCACCACTU	T * fC * mUfC * mCfU * mCfC * mUfU * mCfA * mGfCmAfCmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5728	TGUGGGUCUCCUCCUUCAGTU	T * fG * mUfG * mGfG * mUfC * mUfC * mCfU * mCfCmUfUmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5729	TGCGGGCAGUGCGCUCUGATU	T * fG * mCfG * mGfG * mCfA * mGfU * mGfC * mGfCmUfCmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5730	TGGUAUCCCCGGCGGGCAGTU	T * fG * mGfU * mAfU * mCfC * mCfC * mGfG * mCfGmGfGmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5731	TCUCCAGCAGGUCGCCACUTU	T * fC * mUfC * mCfA * mGfC * mAfG * mGfU * mCfGmCfCmAfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5732	TGCCAGCUCCAGCAGGUCGTU	T * fG * mCfC * mAfG * mCfU * mCfC * mAfG * mCfAmGfGmUfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5733	TCCCGUCCUCCUCGGGCACTU	T * fC * mCfC * mGfU * mCfC * mUfC * mCfU * mCfGmGfGmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5734	TCCACCCCUGCCAGGUGGGTU	T * fC * mCfA * mCfC * mCfC * mUfG * mCfC * mAfGmGfUmGfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5735	TGGCCGCUGACCACCCCUGTU	T * fG * mGfC * mCfG * mCfU * mGfA * mCfC * mAfCmCfCmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5736	TCCGGCCGCUGACCACCCCTU	T * fC * mCfG * mGfC * mCfG * mCfU * mGfA * mCfCmAfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5737	TCAUCCCGGCCGCUGACCATU	T * fC * mAfU * mCfC * mCfG * mGfC * mCfG * mCfUmGfAmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX

WV-5738	TUUGGCCACGCCGGCAUCCTU	T * fU * mUfG * mGfC * mCfA * mCfG * mCfC * mGfGmCfAmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5739	TCCCUUCCCUUGGCAGUUGTU	T * fC * mCfC * mUfU * mCfC * mCfU * mUfG * mGfCmAfGmUfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5740	TUGCCCUUCCCUUGGCAGUTU	T * fU * mGfC * mCfC * mUfU * mCfC * mCfU * mUfGmGfCmAfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5741	TCCCAGCCCUCGCCAGGCGTU	T * fC * mCfC * mAfG * mCfC * mCfU * mCfG * mCfCmAfGmGfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5742	TGACCCCAGCCCUCGCCAGTU	T * fG * mAfC * mCfC * mCfA * mGfC * mCfC * mUfCmGfCmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5743	TCCGGCAGCGGUGACCAGCTU	T * fC * mCfG * mGfC * mAfG * mCfG * mGfU * mGfAmCfCmAfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5744	TAGCAGCUCAGCAGCUCCUTU	T * fA * mGfC * mAfG * mCfU * mCfA * mGfC * mAfGmCfUmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5745	TAGACACCCUCACCCCCAATU	T * fA * mGfA * mCfA * mCfC * mCfU * mCfA * mCfCmCfCmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5746	TCGUAGACACCCUCACCCCTU	T * fC * mGfU * mAfG * mAfC * mAfC * mCfC * mUfCmAfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5747	TGGUAGCAGGCAGCACCUGTU	T * fG * mGfU * mAfG * mCfA * mGfG * mCfA * mGfCmAfCmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5748	TGCAGUGGACACGGGUCCCTU	T * fG * mCfA * mGfU * mGfG * mAfC * mAfC * mGfGmGfUmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5749	TGGUGCCAAGGUCCUCCACTU	T * fG * mGfU * mGfC * mCfA * mAfG * mGfU * mCfCmUfCmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5750	TAGGCGGCUUGUGGGUGCCTU	T * fA * mGfG * mCfG * mGfC * mUfU * mGfU * mGfGmGfUmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5751	TUGCUGACGUCCCGGCUCCTU	T * fU * mGfC * mUfG * mAfC * mGfU * mCfC * mCfGmGfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5752	TGCUCCGGCAGCAGAUGGCTU	T * fG * mCfU * mCfC * mGfG * mCfA * mGfC * mAfGmAfUmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5753	TCCCACUCAAGGGCCAGGCTU	T * fC * mCfC * mAfC * mUfC * mAfA * mGfG * mGfCmCfAmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5754	TGGUCUGUGUUCCCCUUCCTU	T * fG * mGfU * mCfU * mGfU * mGfU * mUfC * mCfCmCfUmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX

WV-5755	TUCCUCGUCCUCCUGCGCATU	T * fU * mCfC * mUfC * mGfU * mCfC * mUfC * mCfUmGfCmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5756	TGCUAGCACCAGCUCCUCGTU	T * fG * mCfU * mAfG * mCfA * mCfC * mAfG * mCfUmCfCmUfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5757	TGUGAGGUAUCCCCGGCGGTU	T * fG * mUfG * mAfG * mGfU * mAfU * mCfC * mCfCmGfGmCfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5758	TCCCUCGAUUUCCCGGUGGTU	T * fC * mCfC * mUfC * mGfA * mUfU * mUfC * mCfCmGfGmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5759	TUGGAAGCGGGUCCCGUCCTU	T * fU * mGfG * mAfA * mGfC * mGfG * mGfU * mCfCmCfGmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5760	TACCCCUGCCAGGUGGGUGTU	T * fA * mCfC * mCfC * mUfG * mCfC * mAfG * mGfUmGfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5761	TCUCCGGCUCGGCAGACAGTU	T * fC * mUfC * mCfG * mGfC * mUfC * mGfG * mCfAmGfAmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5762	TGGUCAGUACCCGCUGGUCTU	T * fG * mGfU * mCfA * mGfU * mAfC * mCfC * mGfCmUfGmGfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5763	TCCGCUUCCCACUCCUGGATU	T * fC * mCfG * mCfU * mUfC * mCfC * mAfC * mUfCmCfUmGfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5764	TCGUUGUGGGCCCGGCAGATU	T * fC * mGfU * mUfG * mUfG * mGfG * mCfC * mCfGmGfCmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5765	TACGGGUCCCCAUGCUGGCTU	T * fA * mCfG * mGfG * mUfC * mCfC * mCfA * mUfGmCfUmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5766	TGGCCUCAGCACAGGCGGCTU	T * fG * mGfC * mCfU * mCfA * mGfC * mAfC * mAfGmGfCmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5767	TGGCCGGGAUUCCAUGCUCTU	T * fG * mGfC * mCfG * mGfG * mAfU * mUfC * mCfAmUfGmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5768	TCUGACGUCCCGGCUCCUGTU	T * fC * mUfG * mAfC * mGfU * mCfC * mCfG * mGfCmUfCmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5769	TGGGAGCAGCUGGCAGCACTU	T * fG * mGfG * mAfG * mCfA * mGfC * mUfG * mGfCmAfGmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5770	TUCUGUGUUCCCCUUCCCATU	T * fU * mCfU * mGfU * mGfU * mUfC * mCfC * mCfUmUfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5771	TCCACCAGAGCCCCAUCGGTU	T * fC * mCfA * mCfC * mAfG * mAfG * mCfC * mCfCmAfUmCfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX

WV-5772	TACCUCCACCAGGCUGCCUTU	T * fA * mCfC * mUfC * mCfA * mCfC * mAfG * mGfCmUfGmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5773	TAGCGGGUCCCGUCCUCCUTU	T * fA * mGfC * mGfG * mGfU * mCfC * mCfG * mUfCmCfUmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5774	TCUGACCACCCCUGCCAGGTU	T * fC * mUfG * mAfC * mCfA * mCfC * mCfC * mUfGmCfCmAfG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5775	TCGCUGACCACCCCUGCCATU	T * fC * mGfC * mUfG * mAfC * mCfA * mCfC * mCfCmUfGmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5776	TUCCCGGCCGCUGACCACCTU	T * fU * mCfC * mCfG * mGfC * mCfG * mCfU * mGfAmCfCmAfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5777	TGGCCUAUGAGGGUGCCGCTU	T * fG * mGfC * mCfU * mAfU * mGfA * mGfG * mGfUmGfCmCfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5778	TCAGGCCUAUGAGGGUGCCTU	T * fC * mAfG * mGfC * mCfU * mAfU * mGfA * mGfGmGfUmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5779	TUCCAGGCCUAUGAGGGUGTU	T * fU * mCfC * mAfG * mGfC * mCfU * mAfU * mGfAmGfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5780	TAGCCCUCGCCAGGCGCUGTU	T * fA * mGfC * mCfC * mUfC * mGfC * mCfA * mGfGmCfGmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5781	TCACGACCCCAGCCCUCGCTU	T * fC * mAfC * mGfA * mCfC * mCfC * mAfG * mCfCmCfUmCfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5782	TCCAGCACGACCCCAGCCCTU	T * fC * mCfA * mGfC * mAfC * mGfA * mCfC * mCfCmAfGmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5783	TCCAGGGUCACCGGCUGGUTU	T * fC * mCfA * mGfG * mGfU * mCfA * mCfC * mGfGmCfUmGfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5784	TCCCCAGGGUCACCGGCUGTU	T * fC * mCfC * mCfA * mGfG * mGfU * mCfA * mCfCmGfGmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5785	TGUCCCCAGGGUCACCGGCTU	T * fG * mUfC * mCfC * mCfA * mGfG * mGfU * mCfAmCfCmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5786	TGGGCGGCCACCAGGUUGGTU	T * fG * mGfG * mCfG * mGfC * mCfA * mCfC * mAfGmGfUmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5787	TGCAGGGCGGCCACCAGGUTU	T * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mGfG * mCfC * mAfCmCfAmGfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-5788	TUGGAGCAGCUCAGCAGCUTU	T * fU * mGfG * mAfG * mCfA * mGfC * mUfC * mAfGmCfAmGfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOXX

WV-5789	TCCGCCGCUUCCCACUCCUTU	T * fC * mCfG * mCfC * mGfC * mUfU * mCfC * mCfAmCfUmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5790	TCCCCGCCGCUUCCCACUCTU	T * fC * mCfC * mCfG * mCfC * mGfC * mUfU * mCfCmCfAmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5791	TCCUGUGAGGACGUGGCCCTU	T * fC * mCfU * mGfU * mGfA * mGfG * mAfC * mGfUmGfGmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5792	TAGGUCCUCCACCUCCCAGTU	T * fA * mGfG * mUfC * mCfU * mCfC * mAfC * mCfUmCfCmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5793	TCCAAGGUCCUCCACCUCCTU	T * fC * mCfA * mAfG * mGfU * mCfC * mUfC * mCfAmCfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5794	TGUGGGUGCCAAGGUCCUCTU	T * fG * mUfG * mGfG * mUfG * mCfC * mAfA * mGfGmUfCmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5795	TCUGACCUCGUGGCCUCAGTU	T * fC * mUfG * mAfC * mCfU * mCfG * mUfG * mGfCmCfUmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5796	TGGCUGACCUCGUGGCCUCTU	T * fG * mGfC * mUfG * mAfC * mCfU * mCfG * mUfGmGfCmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5797	TUUGGGCUGACCUCGUGGCTU	T * fU * mUfG * mGfG * mCfU * mGfA * mCfC * mUfCmGfUmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5798	TGCUGGCCUCCCUGUGGCCTU	T * fG * mCfU * mGfG * mCfC * mUfC * mCfC * mUfGmUfGmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5799	TAUGCUGGCCUCCCUGUGGTU	T * fA * mUfG * mCfU * mGfG * mCfC * mUfC * mCfCmUfGmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5800	TUGGAUGCUGGCCUCCCUGTU	T * fU * mGfG * mAfU * mGfC * mUfG * mGfC * mCfUmCfCmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5801	TGCGUGGAUGCUGGCCUCCTU	T * fG * mCfG * mUfG * mGfA * mUfG * mCfU * mGfGmCfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5802	TGCCGGGAUUCCAUGCUCCTU	T * fG * mCfC * mGfG * mGfA * mUfU * mCfC * mAfUmGfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5803	TAGGUCCCAGGGAGGGCACTU	T * fA * mGfG * mUfC * mCfC * mAfG * mGfG * mAfGmGfGmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5804	TGGAGGUCCCAGGGAGGGCTU	T * fG * mGfA * mGfG * mUfC * mCfC * mAfG * mGfGmAfGmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5805	TCGGCUCCGGCAGCAGAUGTU	T * fC * mGfG * mCfU * mCfC * mGfG * mCfA * mGfCmAfGmAfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX

WV-5806	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGTU	T * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mCfA * mGfG * mCfCmAfGmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5807	TAGGGAGCUUCCUGGCACCTU	T * fA * mGfG * mGfA * mGfC * mUfU * mCfC * mUfGmGfCmAfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5808	TCCUUCCCAGCCUCACUGUTU	T * fC * mCfU * mUfC * mCfC * mAfG * mCfC * mUfCmAfCmUfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5809	TCUGGUCUGUGUUCCCCUUTU	T * fC * mUfG * mGfU * mCfU * mGfU * mGfU * mUfCmCfCmCfUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5810	TCUUCCUGGUCUGUGUUCCTU	T * fC * mUfU * mCfC * mUfG * mGfU * mCfU * mGfUmGfUmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5811	TCCAGCUCCUCGUAGUCGCCGTU	T * fC * mCfA * mGfC * mUfC * mCfU * mCfG * mUfAmGfUmCfGmCfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5812	TCGGCCAGGCCGUCCUCCUCGTU	T * fC * mGfG * mCfC * mAfG * mGfC * mCfG * mUfCmCfUmCfCmUfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5813	TCUCCUCCUUCAGCACCACCATU	T * fC * mUfC * mCfU * mCfC * mUfU * mCfA * mGfCmAfCmCfAmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5814	TGUGGGUCUCCUCCUUCAGCATU	T * fG * mUfG * mGfG * mUfC * mUfC * mCfU * mCfCmUfUmCfAmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5815	TGCGGGCAGUGCGCUCUGACUTU	T * fG * mCfG * mGfG * mCfA * mGfU * mGfC * mGfCmUfCmUfGmAfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5816	TGGUAUCCCCGGCGGGCAGCCTU	T * fG * mGfU * mAfU * mCfC * mCfC * mGfG * mCfGmGfGmCfAmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5817	TCUCCAGCAGGUCGCCACUCATU	T * fC * mUfC * mCfA * mGfC * mAfG * mGfU * mCfGmCfCmAfCmUfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5818	TGCCAGCUCCAGCAGGUCGCCTU	T * fG * mCfC * mAfG * mCfU * mCfC * mAfG * mCfAmGfGmUfCmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5819	TCCCGUCCUCCUCGGGCACAUTU	T * fC * mCfC * mGfU * mCfC * mUfC * mCfU * mCfGmGfGmCfAmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5820	TCCACCCCUGCCAGGUGGGUGTU	T * fC * mCfA * mCfC * mCfC * mUfG * mCfC * mAfGmGfUmGfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5821	TGGCCGCUGACCACCCCUGCCTU	T * fG * mGfC * mCfG * mCfU * mGfA * mCfC * mAfCmCfCmCfUmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5822	TCCGGCCGCUGACCACCCCUGTU	T * fC * mCfG * mGfC * mCfG * mCfU * mGfA * mCfCmAfCmCfCmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX

WV-5823	TCAUCCCGGCCGCUGACCACCTU	T * fC * mAfU * mCfC * mCfG * mGfC * mCfG * mCfUmGfAmCfCmAfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5824	TUUGGCCACGCCGGCAUCCCGTU	T * fU * mUfG * mGfC * mCfA * mCfG * mCfC * mGfGmCfAmUfCmCfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5825	TCCCUUCCCUUGGCAGUUGAGTU	T * fC * mCfC * mUfU * mCfC * mCfU * mUfG * mGfCmAfGmUfUmGfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5826	TUGCCCUUCCCUUGGCAGUUGTU	T * fU * mGfC * mCfC * mUfU * mCfC * mCfU * mUfGmGfCmAfGmUfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5827	TCCCAGCCCUCGCCAGGCGCUTU	T * fC * mCfC * mAfG * mCfC * mCfU * mCfG * mCfCmAfGmGfCmGfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5828	TGACCCCAGCCCUCGCCAGGCTU	T * fG * mAfC * mCfC * mCfA * mGfC * mCfC * mUfCmGfCmCfAmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5829	TCCGGCAGCGGUGACCAGCACTU	T * fC * mCfG * mGfC * mAfG * mCfG * mGfU * mGfAmCfCmAfGmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5830	TAGCAGCUCAGCAGCUCCUCATU	T * fA * mGfC * mAfG * mCfU * mCfA * mGfC * mAfGmCfUmCfCmUfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5831	TAGACACCCUCACCCCCAAAATU	T * fA * mGfA * mCfA * mCfC * mCfU * mCfA * mCfCmCfCmCfAmAfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5832	TCGUAGACACCCUCACCCCCATU	T * fC * mGfU * mAfG * mAfC * mAfC * mCfC * mUfCmAfCmCfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5833	TGGUAGCAGGCAGCACCUGGCTU	T * fG * mGfU * mAfG * mCfA * mGfG * mCfA * mGfCmAfCmCfUmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5834	TGCAGUGGACACGGGUCCCCATU	T * fG * mCfA * mGfU * mGfG * mAfC * mAfC * mGfGmGfUmCfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5835	TGGUGCCAAGGUCCUCCACCUTU	T * fG * mGfU * mGfC * mCfA * mAfG * mGfU * mCfCmUfCmCfAmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5836	TAGGCGGCUUGUGGGUGCCAATU	T * fA * mGfG * mCfG * mGfC * mUfU * mGfU * mGfGmGfUmGfCmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5837	TUGCUGACGUCCCGGCUCCUGTU	T * fU * mGfC * mUfG * mAfC * mGfU * mCfC * mCfGmGfCmUfCmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5838	TGCUCCGGCAGCAGAUGGCAATU	T * fG * mCfU * mCfC * mGfG * mCfA * mGfC * mAfGmAfUmGfGmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5839	TCCCACUCAAGGGCCAGGCCATU	T * fC * mCfC * mAfC * mUfC * mAfA * mGfG * mGfCmCfAmGfGmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX

WV-5840	TGGUCUGUGUUCCCCUUCCCATU	T * fG * mGfU * mCfU * mGfU * mGfU * mUfC * mCfCmCfUmUfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5841	TUCCUCGUCCUCCUGCGCACGTU	T * fU * mCfC * mUfC * mGfU * mCfC * mUfC * mCfUmGfCmGfCmAfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5842	TGCUAGCACCAGCUCCUCGUATU	T * fG * mCfU * mAfG * mCfA * mCfC * mAfG * mCfUmCfCmUfCmGfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5843	TGUGAGGUAUCCCCGGCGGGCTU	T * fG * mUfG * mAfG * mGfU * mAfU * mCfC * mCfCmGfGmCfGmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5844	TCCCUCGAUUUCCCGGUGGUCTU	T * fC * mCfC * mUfC * mGfA * mUfU * mUfC * mCfCmGfGmUfGmGfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5845	TUGGAAGCGGGUCCCGUCCUCTU	T * fU * mGfG * mAfA * mGfC * mGfG * mGfU * mCfCmCfGmUfCmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5846	TACCCCUGCCAGGUGGGUGCCTU	T * fA * mCfC * mCfC * mUfG * mCfC * mAfG * mGfUmGfGmGfUmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5847	TCUCCGGCUCGGCAGACAGCATU	T * fC * mUfC * mCfG * mGfC * mUfC * mGfG * mCfAmGfAmCfAmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5848	TGGUCAGUACCCGCUGGUCCUTU	T * fG * mGfU * mCfA * mGfU * mAfC * mCfC * mGfCmUfGmGfUmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5849	TCCGCUUCCCACUCCUGGAGATU	T * fC * mCfG * mCfU * mUfC * mCfC * mAfC * mUfCmCfUmGfGmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5850	TCGUUGUGGGCCCGGCAGACCTU	T * fC * mGfU * mUfG * mUfG * mGfG * mCfC * mCfGmGfCmAfGmAfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5851	TACGGGUCCCCAUGCUGGCCUTU	T * fA * mCfG * mGfG * mUfC * mCfC * mCfA * mUfGmCfUmGfGmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5852	TGGCCUCAGCACAGGCGGCUUTU	T * fG * mGfC * mCfU * mCfA * mGfC * mAfC * mAfGmGfCmGfGmCfUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5853	TGGCCGGGAUUCCAUGCUCCUTU	T * fG * mGfC * mCfG * mGfG * mAfU * mUfC * mCfAmUfGmCfUmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5854	TCUGACGUCCCGGCUCCUGACTU	T * fC * mUfG * mAfC * mGfU * mCfC * mCfG * mGfCmUfCmCfUmGfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5855	TGGGAGCAGCUGGCAGCACCCTU	T * fG * mGfG * mAfG * mCfA * mGfC * mUfG * mGfCmAfGmCfAmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5856	TUCUGUGUUCCCCUUCCCAGCTU	T * fU * mCfU * mGfU * mGfU * mUfC * mCfC * mCfUmUfCmCfCmAfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX

WV-5857	TCCACCAGAGCCCCAUCGGACTU	T * fC * mCfA * mCfC * mAfG * mAfG * mCfC * mCfCmAfUmCfGmGfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5858	TACCUCCACCAGGCUGCCUCCTU	T * fA * mCfC * mUfC * mCfA * mCfC * mAfG * mGfCmUfGmCfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5859	TAGCGGGUCCCGUCCUCCUCGTU	T * fA * mGfC * mGfG * mGfU * mCfC * mCfG * mUfCmCfUmCfCmUfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5860	TCUGACCACCCCUGCCAGGUGTU	T * fC * mUfG * mAfC * mCfA * mCfC * mCfC * mUfGmCfCmAfGmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5861	TCGCUGACCACCCCUGCCAGGTU	T * fC * mGfC * mUfG * mAfC * mCfA * mCfC * mCfCmUfGmCfCmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5862	TUCCCGGCCGCUGACCACCCCTU	T * fU * mCfC * mCfG * mGfC * mCfG * mCfU * mGfAmCfCmAfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5863	TGGCCUAUGAGGGUGCCGCUATU	T * fG * mGfC * mCfU * mAfU * mGfA * mGfG * mGfUmGfCmCfGmCfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5864	TCAGGCCUAUGAGGGUGCCGCTU	T * fC * mAfG * mGfC * mCfU * mAfU * mGfA * mGfGmGfUmGfCmCfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5865	TUCCAGGCCUAUGAGGGUGCCTU	T * fU * mCfC * mAfG * mGfC * mCfU * mAfU * mGfAmGfGmGfUmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5866	TAGCCCUCGCCAGGCGCUGGCTU	T * fA * mGfC * mCfC * mUfC * mGfC * mCfA * mGfGmCfGmCfUmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5867	TCACGACCCCAGCCCUCGCCATU	T * fC * mAfC * mGfA * mCfC * mCfC * mAfG * mCfCmCfUmCfGmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5868	TCCAGCACGACCCCAGCCCUCTU	T * fC * mCfA * mGfC * mAfC * mGfA * mCfC * mCfCmAfGmCfCmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5869	TCCAGGGUCACCGGCUGGUCUTU	T * fC * mCfA * mGfG * mGfU * mCfA * mCfC * mGfGmCfUmGfGmUfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5870	TCCCCAGGGUCACCGGCUGGUTU	T * fC * mCfC * mCfA * mGfG * mGfU * mCfA * mCfCmGfGmCfUmGfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5871	TGUCCCCAGGGUCACCGGCUGTU	T * fG * mUfC * mCfC * mCfA * mGfG * mGfU * mCfAmCfCmGfGmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5872	TGGGCGGCCACCAGGUUGGGGTU	T * fG * mGfG * mCfG * mGfC * mCfA * mCfC * mAfGmGfUmUfGmGfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5873	TGCAGGGCGGCCACCAGGUUGTU	T * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mGfG * mCfC * mAfCmCfAmGfGmUfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX

WV-5874	TUGGAGCAGCUCAGCAGCUCCTU	T * fU * mGfG * mAfG * mCfA * mGfC * mUfC * mAfGmCfAmGfCmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5875	TCCGCCGCUUCCCACUCCUGGTU	T * fC * mCfG * mCfC * mGfC * mUfU * mCfC * mCfAmCfUmCfCmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5876	TCCCCGCCGCUUCCCACUCCUTU	T * fC * mCfC * mCfG * mCfC * mGfC * mUfU * mCfCmCfAmCfUmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5877	TCCUGUGAGGACGUGGCCCUGTU	T * fC * mCfU * mGfU * mGfA * mGfG * mAfC * mGfUmGfGmCfCmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5878	TAGGUCCUCCACCUCCCAGUGTU	T * fA * mGfG * mUfC * mCfU * mCfC * mAfC * mCfUmCfCmCfAmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5879	TCCAAGGUCCUCCACCUCCCATU	T * fC * mCfA * mAfG * mGfU * mCfC * mUfC * mCfAmCfCmUfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5880	TGUGGGUGCCAAGGUCCUCCATU	T * fG * mUfG * mGfG * mUfG * mCfC * mAfA * mGfGmUfCmCfUmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5881	TCUGACCUCGUGGCCUCAGCATU	T * fC * mUfG * mAfC * mCfU * mCfG * mUfG * mGfCmCfUmCfAmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5882	TGGCUGACCUCGUGGCCUCAGTU	T * fG * mGfC * mUfG * mAfC * mCfU * mCfG * mUfGmGfCmCfUmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5883	TUUGGGCUGACCUCGUGGCCUTU	T * fU * mUfG * mGfG * mCfU * mGfA * mCfC * mUfCmGfUmGfGmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5884	TGCUGGCCUCCCUGUGGCCCATU	T * fG * mCfU * mGfG * mCfC * mUfC * mCfC * mUfGmUfGmGfCmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5885	TAUGCUGGCCUCCCUGUGGCCTU	T * fA * mUfG * mCfU * mGfG * mCfC * mUfC * mCfCmUfGmUfGmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5886	TUGGAUGCUGGCCUCCCUGUGTU	T * fU * mGfG * mAfU * mGfC * mUfG * mGfC * mCfUmCfCmCfUmGfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5887	TGCGUGGAUGCUGGCCUCCCUTU	T * fG * mCfG * mUfG * mGfA * mUfG * mCfU * mGfGmCfCmUfCmCfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5888	TGCCGGGAUUCCAUGCUCCUUTU	T * fG * mCfC * mGfG * mGfA * mUfU * mCfC * mAfUmGfCmUfCmCfUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5889	TAGGUCCCAGGGAGGGCACUGTU	T * fA * mGfG * mUfC * mCfC * mAfG * mGfG * mAfGmGfGmCfAmCfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5890	TGGAGGUCCCAGGGAGGGCACTU	T * fG * mGfA * mGfG * mUfC * mCfC * mAfG * mGfGmAfGmGfGmCfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX

WV-5891	TCGGCUCCGGCAGCAGAUGGCTU	T * fC * mGfG * mCfU * mCfC * mGfG * mCfA * mGfCmAfGmAfUmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5892	TCAAGGGCCAGGCCAGCAGCCTU	T * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mCfA * mGfG * mCfCmAfGmCfAmGfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5893	TAGGGAGCUUCCUGGCACCUCTU	T * fA * mGfG * mGfA * mGfC * mUfU * mCfC * mUfGmGfCmAfCmCfUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5894	TCCUUCCCAGCCUCACUGUUATU	T * fC * mCfU * mUfC * mCfC * mAfG * mCfC * mUfCmAfCmUfGmUfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5895	TCUGGUCUGUGUUCCCCUUCCTU	T * fC * mUfG * mGfU * mCfU * mGfU * mGfU * mUfCmCfCmCfUmUfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX
WV-5896	TCUUCCUGGUCUGUGUUCCCCTU	T * fC * mUfU * mCfC * mUfG * mGfU * mCfU * mGfUmGfUmUfCmCfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOXX

表１Ａ．オリゴヌクレオチド。
パート９．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチド。

【表１０】

ID	ネイキッド配列	配列	立体化学
WV-1161	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1162	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA * rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	XOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1163	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA * rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OXOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1164	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU * rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOXOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1165	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA * rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOXOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1166	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC * rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOXOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1167	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU * rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOXOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1168	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG * rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOXOOOOOOOOOOOOOO

WV-1169	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU * rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOXOOOOOOOOOOO
WV-1170	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC * rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOXOOOOOOOOOO
WV-1171	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC * rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOXOOOOOOOOO
WV-1172	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC * rU rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOXOOOOOOOO
WV-1173	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU * rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOXOOOOOOO
WV-1174	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU * rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOXOOOOOO
WV-1175	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU * rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOXOOOOO
WV-1176	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU * rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOXOOOO
WV-1177	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA * rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOXOOO
WV-1178	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA * rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOXOO
WV-1179	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG * rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOXO
WV-1180	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rC * mUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1181	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOX
WV-1182	GCUUAAAAGGGACAGUAUUUU	rG rC rU rU rA rA rA rG rG rG rA rC rA rG rU rA rU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1237	GUGCAUCCUUGGCGGUCUUUU	PO fGmU fGmC fAmU fCmC fUmU fGmG fCmG fGmU fCmU fUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1238	GUGCAUCCUUGGCGGUCUUUU	PO fG * mU fG * mC fA * mU fC * mC fU * mU fG * mG fC * mG fG * mU fC * mU fU * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1239	GUGCAUCCUUGGCGGUCUUUU	PO rG fU rG fC rA fU fC fC fU fU rG rG fC rG rG fU fC fU fUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO

WV-1240	GUGCAUCCUUGGCGGUCUUUU	PO fGmU fGmC fAmU fCmC fUmU fGmG fCmG * fG * mU * fC * mU * fU * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXXXXX
WV-1241	GUCCCAGGUGGCCCAGCAGUU	rG rU rC rC rC rA rG rG rU rG rG rC rC rC rA rG rC rC rA rGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1242	CUGCUGGGCCACCUGGGACUU	PO fCmU fGmC fUmG fGmG fCmC fAmC fCmU fGmG fGmA fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1243	CUGCUGGGCCACCUGGGACUU	PO fC * mU fG * mC fU * mG fG * mG fC * mC fA * mC fC * mU fG * mG fG * mA fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1244	CUGCUGGGCCACCUGGGACUU	PO fC fU rG fC fU rG rG rG fC fC rA fC fC fU rG rG rG rA fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1245	CUGCUGGGCCACCUGGGACUU	PO fCmU fGmC fUmG fGmG fCmC fAmC fCmU * fG * mG * fG * mA * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXXXX
WV-1246	GACCCUGAGGUCAGACCAAUU	rG rA rC rC rC rU rG rA rG rG rU rC rA rG rA rC rC rA rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1247	UUGGUCUGACCUCAGGGUCUU	PO rU rU rG rG rU rC rU rG rA rC rC rU rC rA rG rG rG rU rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1248	UUGGUCUGACCUCAGGGUCUU	PO fUmU fGmG fUmC fUmG fAmC fCmU fCmA fGmG fGmU fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1249	UUGGUCUGACCUCAGGGUCUU	PO fU * mU fG * mG fU * mC fU * mG fA * mC fC * mU fC * mA fG * mG fG * mU fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1250	UUGGUCUGACCUCAGGGUCUU	PO fU * mU * fG * mG * fU * mC * fU * mG * fA * mC * fC * mU * fC * mA * fG * mG * fU * mC * fC * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1251	UUGGUCUGACCUCAGGGUCUU	PO fU fU rG rG fU fC fU rG rA fC fC fU fC rA rG rG rG fU fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1252	UUGGUCUGACCUCAGGGUCUU	PO fUmU fGmG fUmC fUmG fAmC fCmU fCmA * fG * mG * fG * mU * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXXXX
WV-1253	CCUCCAGGCAUGCUGGCCUUU	rC rC rU rC rC rA rG rG rC rA rU rG rG rC rU rG rG rC rC rUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1254	AGGCCAGCAUGCCUGGAGGUU	PO fAmG fGmC fCmA fGmC fAmU fGmC fCmU fGmG fAmG fGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1255	AGGCCAGCAUGCCUGGAGGUU	PO fA * mG fG * mC fC * mA fG * mC fA * mU fG * mC fC * mU fG * mG fA * mG fG * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1256	AGGCCAGCAUGCCUGGAGGUU	PO rA rG rG fC fC rA rG fC rA fU rG fC fC fU rG rG rA rG rGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO

WV-1257	AGGCCAGCAUGCCUGGAGGUU	PO fAmG fGmC fCmA fGmC fAmU fGmC fCmU * fG * mG * fA * mG * fG * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXXXXX
WV-1258	GUGCAGGAGUCCCAGGUGGUU	rG rU rG rC rA rG rG rA rG rU rC rC rC rA rG rG rU rG rGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1259	CCACCUGGGACUCCUGCACUU	PO fCmC fAmC fCmU fGmG fGmA fCmU fCmC fUmG fCmA fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1260	CCACCUGGGACUCCUGCACUU	PO fC * mC fA * mC fC * mU fG * mG fG * mA fC * mU fC * mC fU * mG fC * mA fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1261	CCACCUGGGACUCCUGCACUU	PO fC fC rA fC fC fU rG rG rG rA fC fU fC fC fU rG fC rA fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1262	CCACCUGGGACUCCUGCACUU	PO fCmC fAmC fCmU fGmG fGmA fCmU fCmC * fU * mG * fC * mA * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXXXXX
WV-1263	GGGCUGGGUGACCGAUGGCUU	rG rG rG rC rU rG rG rG rU rG rA rC rC rG rA rU rG rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1264	GCCAUCGGUCACCCAGCCCUU	PO fGmC fCmA fUmC fGmG fUmC fAmC fCmC fAmG fCmC fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1265	GCCAUCGGUCACCCAGCCCUU	PO fG * mC fC * mA fU * mC fG * mG fU * mC fA * mC fC * mC fA * mG fC * mC fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1266	GCCAUCGGUCACCCAGCCCUU	PO rG fC fC rA fU fC rG rG fU fC rA fC fC fC rA rG fC fC fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1267	GCCAUCGGUCACCCAGCCCUU	PO fGmC fCmA fUmC fGmG fUmC fAmC fCmC * fA * mG * fC * mC * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXXXXX
WV-1268	GCCUCCCAAUAAAGCUGGAUU	rG rC rC rU rC rC rC rA rA rU rA rA rG rC rU rG rG rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1269	UCCAGCUUUAUUGGGAGGCUU	PO fUmC fCmA fGmC fUmU fUmA fUmU fGmG fGmA fGmG fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1270	UCCAGCUUUAUUGGGAGGCUU	PO fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA fU * mU fG * mG fG * mA fG * mG fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1271	UCCAGCUUUAUUGGGAGGCUU	PO fU fC fC rA rG fC fU fU fU rA fU fU rG rG rG rA rG rG fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1272	UCCAGCUUUAUUGGGAGGCUU	PO fUmC fCmA fGmC fUmU fUmA fUmU fGmG * fG * mA * fG * mG * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXXXXX
WV-1273	CCGUGGCUGCCUGAGACCUUU	rC rC rG rU rG rG rC rC rU rG rA rG rA rC rC rCrUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO

WV-1274	AGGUCUCAGGCAGCCACGGUU	PO fAmG fGmU fCmU fCmA fGmG fCmA fGmC fCmA fCmG fGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1275	AGGUCUCAGGCAGCCACGGUU	PO fA * mG fG * mU fC * mU fC * mA fG * mG fC * mA fG * mC fC * mA fC * mG fG * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1276	AGGUCUCAGGCAGCCACGGUU	PO rA rG rG fU fC fU fC rA rG rG fC fC fC rA fC rG rGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1277	AGGUCUCAGGCAGCCACGGUU	PO fAmG fGmU fCmU fCmA fGmG fCmA fGmC * fC * mA * fC * mG * fG * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOXXXXXX
WV-1278	GCUUAAAAGGGACAGUAUUUU	rG rC rU rU rA rA rA rG rG rG rA rC rA rG rU rA rU rUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1279	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	PO rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1280	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	PO fAmA fUmA fCmU fGmU fCmC fCmU fUmU fUmA fAmG fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1281	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	PO fA * mA fU * mA fC * mU fG * mU fC * mC fC * mU fU * mU fU * mA fA * mG fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1282	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	PO fA * mA * fU * mA * fC * mU * fG * mU * fC * mC * fC * mU * fU * mU * fU * mA * fA * mG * fC * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1283	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	PO rA rA fU rA fC fU rG fU fC fC fC fU fU fU rA rA rG fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1284	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	PO fAmA fUmA fCmU fGmU fCmC fCmU fUmU * fU * mA * fA * mG * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOXXXXXX
WV-1285	GGGACAGTATTCTCAGTGAUU	rG rG rG rA rC rA rG rT rA rT rT rC rT rC rA rG rT rG rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1286	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO rU rC rA rC rU rG rA rG rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1287	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fUmC fAmC fUmG fAmG fAmA fUmA fCmU fGmU fCmC fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1288	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU * mC fA * mC fU * mG fA * mG fA * mA fU * mA fC * mU fG * mU fC * mC fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1289	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU * mC * fAmC * fUmG * fAmG * fAmA * fUmA * fCmU * fGmU * fCmC * fCmU * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOXOX
WV-1290	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU * mC * fA * mC * fU * mG * fA * mG * fA * mA * fU * mA * fC * mU * fG * mU * fC * mC * fC * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-1291	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU fC rA fC rU rG rA rG rA rA fU rA fC fU rG fU fC fC fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1292	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU * mC fAmC fUmG fAmG fAmA fUmA fCmU * fG * mU * fC * mC * fC * mU * mU	XOOOOOOOOOOOOOOOXXXXXX
WV-1293	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fUmC fAmC fUmG fAmG fAmA fUmA fCmU * fG * mU * fC * mC * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXXXX
WV-1294	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU * mC * fAmC fUmG fAmG fAmA fUmA fCmU * fG * mU * fC * mC * fC * mU * mU	XXOOOOOOOOOOOOXXXXXX
WV-1295	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU * mC * fAmC * fUmG * fAmG * fAmA * fUmA * fCmU * fG * mU * fC * mC * fC * mU * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-1296	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	POmU * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG * fU * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1297	AAAGCUGGACAAGAAGCUAUU	rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA rA rG rA rA rG rC rU rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1298	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fU rA rGmC rU rU rC rU rU rG rU rC rC rA rG rC rU rU rUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1299	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fUmA fGmC fUmU fCmU fUmG fUmC fCmA fGmC fUmU fUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1300	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fU * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1301	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fU * mA * fGmC * fUmU * fCmU * fUmG * fUmC * fCmA * fGmC * fUmU * fUmU * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOXOX
WV-1302	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fU * mA * fG * mC * fU * mU * fC * mU * fU * mG * fU * mC * fC * mA * fG * mC * fU * mU * fU * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1303	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fU rA rG fC fU fU fC fU fU rG fU fC fC rA rG fC fU fU fUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1304	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fU * mA fGmC fUmU fCmU fUmG fUmC fCmA * fG * mC * fU * mU * fU * mU * mU	XOOOOOOOOOOOOXXXXXX
WV-1305	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fUmA fGmC fUmU fCmU fUmG fUmC fCmA * fG * mC * fU * mU * fU * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOXXXXXX
WV-1306	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fU * mA * fGmC fUmU fCmU fUmG fUmC fCmA * fG * mC * fU * mU * fU * mU * mU	XXOOOOOOOOOOXXXXXX
WV-1307	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fU * mA * fGmC * fUmU * fCmU * fUmG * fUmC * fCmA * fG * mC * fU * mU * fU * mU * mU	XXOXOXOXOXOXXXXXX

WV-1308	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1309	GCUUCAGAGGCCGAGGAUGUU	rG rC rU rU rC rA rG rA rG rG rC rC rG rA rG rG rA rU rGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1310	CAUCCUCGGCCUCUGAAGCUU	PO fCmA fUmC fCmU fCmG fGmC fCmU fCmU fGmA fAmG fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1311	CAUCCUCGGCCUCUGAAGCUU	PO fC * mA fU * mC fC * mU fC * mG fG * mC fC * mU fC * mU fG * mA fA * mG fC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1312	CAUCCUCGGCCUCUGAAGCUU	PO fC rA fU fC fC fU fC rG rG fC fC fU fC fU rG rA rA rG fCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1313	CAUCCUCGGCCUCUGAAGCUU	PO fCmA fUmC fCmU fCmG fGmC fCmU fCmU * fG * mA * fA * mG * fC * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOXXXXXX
WV-1314	AUGAAGCACGCCACCAAGAUU	rA rU rG rA rA rG rC rA rC rG rC rC rA rC rC rA rA rG rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1315	UCUUGGUGGCGUGCUUCAUUU	PO fUmC fUmU fGmG fUmG fGmC fGmU fGmC fUmU fCmA fUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1316	UCUUGGUGGCGUGCUUCAUUU	PO fU * mC fU * mU fG * mG fU * mG fG * mC fG * mU fG * mC fU * mU fC * mA fU * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1317	UCUUGGUGGCGUGCUUCAUUU	PO fU fC fU fU fG rG fU rG rG fC rG fU rG fC fU fU fC rA fUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1318	UCUUGGUGGCGUGCUUCAUUU	PO fUmC fUmU fGmG fUmG fGmC fGmU fGmC * fU * mU * fC * mA * fU * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOXXXXXX
WV-1319	UGAGGUCAGACCAACUUCAUU	rU rG rA rG rG rU rC rA rG rA rC rC rA rA rC rU rU rC rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1320	UGAAGUUGGUCUGACCUCAUU	PO rU rG rA rA rG rU rU rG rG rU rC rU rG rA rC rC rU rC rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1321	UGAAGUUGGUCUGACCUCAUU	PO fUmG fAmA fGmU fUmG fGmU fCmU fGmA fCmC fUmC fAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1322	UGAAGUUGGUCUGACCUCAUU	PO fU * mG fA * mA fG * mU fU * mG fG * mU fC * mU fG * mA fC * mC fU * mC fA * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1323	UGAAGUUGGUCUGACCUCAUU	PO fU * mG * fA * mA * fG * mU * fU * mG * fG * mU * fC * mU * fG * mA * fC * mC * fU * mC * fA * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1324	UGAAGUUGGUCUGACCUCAUU	PO fU rG rA rA rG fU fU rG rG fU fC fU rG rA fC fC fU fC rAmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO

WV-1325	UGAAGUUGGUCUGACCUCAUU	PO fUmG fAmA fGmU fUmG fGmU fCmU fGmA * fC * mC * fU * mC * fA * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXXXXX
WV-1326	AGGGUUACAUGAAGCACGCUU	rA rG rG rG rU rU rA rC rA rU rG rA rA rG rC rA rC rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1327	GCGUGCUUCAUGUAACCCUUU	PO fGmC fGmU fGmC fUmU fCmA fUmG fUmA fAmC fCmC fUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1328	GCGUGCUUCAUGUAACCCUUU	PO fG * mC fG * mU fG * mC fU * mU fC * mA fU * mG fU * mA fA * mC fC * mC fU * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-1329	GCGUGCUUCAUGUAACCCUUU	PO rG fC rG fU rG fC fU fU fC rA fU rG fU rA rA fC fC fC fUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1330	GCGUGCUUCAUGUAACCCUUU	PO fGmC fGmU fGmC fUmU fCmA fUmG fUmA * fA * mC * fC * mC * fU * mU * mU	OOOOOOOOOOOOOOOXXXXXXX
WV-1331	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA * R rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	ROOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1332	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA * R rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OROOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1333	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU * R rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOROOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1334	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA * R rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOROOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1335	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC * R rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOROOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1336	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU * R rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOROOOOOOOOOOOOOOO
WV-1337	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG * R rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOROOOOOOOOOOOOOO
WV-1338	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU * R rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOROOOOOOOOOOOOO
WV-1339	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC * R rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOROOOOOOOOOOOO
WV-1340	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC * R rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOROOOOOOOOOOO
WV-1341	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC * R rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOROOOOOOOOO

WV-1342	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU * R rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOORROOOOOOO
WV-1343	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU * R rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOORROOOOOO
WV-1344	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU * R rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOORROOOOO
WV-1345	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU * R rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOORROOOO
WV-1346	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA * R rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOORROOO
WV-1347	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA * R rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOORROO
WV-1348	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG * R rCmUmU	OOOOOOOOOOOORRO
WV-1349	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rC * RmUmU	OOOOOOOOOOOORRO
WV-1350	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmU * RmU	OOOOOOOOOOOORR
WV-1351	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA * S rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	SOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1352	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA * S rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OSOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1353	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU * S rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOSOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1354	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA * S rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOSOOOOOOOOOOOOOO
WV-1355	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC * S rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOSOOOOOOOOOOOOO
WV-1356	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU * S rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOSOOOOOOOOOOOO
WV-1357	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG * S rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOSOOOOOOOOOOO
WV-1358	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU * S rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOSOOOOOOOOOO

WV-1359	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC * S rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOSOOOOOOOOOO
WV-1360	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC * S rC rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOSOOOOOOOOO
WV-1361	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC * S rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOSOOOOOOOO
WV-1362	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU * S rU rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOSOOOOOOO
WV-1363	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU * S rU rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOSOOOOOO
WV-1364	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU * S rU rU rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOSOOOOO
WV-1365	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU * S rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOSOOOO
WV-1366	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA * S rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOSOOO
WV-1367	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA * S rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOSOO
WV-1368	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG * S rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOSO
WV-1369	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rC * SmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOS
WV-1370	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA rA rU rA rC rU rG rU rC rC rC rU rU rU rU rA rA rG rCmU * SmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1498	UCCAGCUUUAUUGGGAGGCUU	PO rU rC rC rA rG rC rU rU rU rU rA rU rU rG rG rG rA rG rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1499	AGGUCUCAGGCAGCCACGGUU	PO rA rG rG rU rC rU rC rA rG rG rC rA rG rC rC rA rC rG rGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1500	AGGCCAGCAUGCCUGGAGGUU	PO rA rG rG rC rC rA rG rC rA rU rG rC rC rU rG rG rA rG rGmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1501	CCACCUGGGACUCCUGCACUU	PO rC rC rA rC rC rU rG rG rG rA rC rU rC rC rU rG rC rA rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1502	GCCAUCGGUCACCCAGCCCUU	PO rG rC rC rA rU rC rG rG rU rC rA rC rC rC rA rG rC rC rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO

WV-1503	GUGCAUCCUUGGCGGUCUUUU	PO rG rU rG rC rA rU rC rC rU rU rG rG rC rG rG rU rC rU rUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1504	CUGCUGGGGCCACCUGGGACUU	PO rC rU rG rC rU rG rG rG rC rC rA rC rC rU rG rG rG rG rA rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1505	CAUCCUCGGCCUCUGAAGCUU	PO rC rA rU rC rC rU rC rG rG rC rC rU rC rU rG rA rA rG rCmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1506	UCUUGGUGGCGUGCUUCAUUU	PO rU rC rU rU rG rG rU rG rG rC rG rU rG rC rU rU rC rA rUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1507	GCGUGCUUCAUGUAACCUUU	PO rG rC rG rU rG rC rU rU rC rA rU rG rU rA rA rC rC rC rC rUmUmU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1516	AAUACUGUCCCUUUUAAGCUU	rA * rA * rU * rA * rC * rU * rG * rU * rC * rC * rC * rU * rU * rU * rA * rA * rG * rC * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1652	GCUUAAAAGGGACAGUAUU	rG rC rU rU rA rA rA rG rG rG rA rC rA rG rU rA rU rU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-1653	GUUGCUUAAAAGGG ACAGUAUUCUC	rG rU rU rG rC rU rU rA rA rA rG rG rG rA rC rA rG rU rA rU rU rC rU rC	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOOO
WV-1783	TCACTGAGAATACTGTCCCAA	VPTeo * fC * mA fC * mT fG * mA fG * mA fA * mT fA * mC fT * mG * fT * mC * fC * mC * Aeo * Aeo	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-1784	UCACUGAGAAUACUGUCCCAA	VPUeo * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG * fU * mC * fC * mC * Aeo * Aeo	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-1791	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fU * fA * fGmC * fUmU * fCmU * fUmG * fUmC * fCmA * fG * mC * fU * mU * fU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1792	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fU * fA * mGmC * fUmU * fCmU * fUmG * fUmC * fCmA * fG * mC * fU * mU * fU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1793	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fU * mA * fGmC * fUmU * fCmU * fUmG * fUmC * fCmA * fG * mC * fU * mU * fU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1794	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fU * fA * fG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1795	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PO fU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1796	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	POmU * fA * fG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1797	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU * fC * fA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG * fU * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO

WV-1798	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	PO fU * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG * fU * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1800	GUGCAUCCUUGGCGGUCUUUU	POmG * fU * mG fC * mA fU * mC fC * mU fU * mG fG * mC fG * mG * fU * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1801	GUGCAUCCUUGGCGGUCUUUU	PO fG * fU * fGmC * mAmU * mCmC * mU fU fGmG * mC fGmG * fU * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1802	GUGCAUCCUUGGCGGUCUUUU	PO fG * fU * fG fC * mA fU * mC fC * mU fU fG fG * mC fGmG * fU * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1803	GUGCAUCCUUGGCGGUCUUUU	POmG * fU * mG fC * mA fU * mC fC * mU fU fG fG * mC fGmG * fU * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1804	CUGCUGGGCCACCUGGGACUU	POmC * fU * mG fC * mU fG * mG fG * mC fC * mA fC * mC fU * mG * fG * mG * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1805	CUGCUGGGCCACCUGGGACUU	PO fC * fU * fGmC * mUmG * mGmG * mC fC fAmC * mC fUmG * fG * mG * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1806	CUGCUGGGCCACCUGGGACUU	PO fC * fU * fG fC * mU fG * mG fG * mC fC fA fC * mC fUmG * fG * mG * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1807	CUGCUGGGCCACCUGGGACUU	POmC * fU * mG fC * mU fG * mG fG * mC fC fA fC * mC fUmG * fG * mG * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1808	UUGGUCUGACCUCAGGGUCUU	POmU * fU * mG fG * mU fC * mU fG * mA fC * mC fU * mC fA * mG * fG * mG * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1809	UUGGUCUGACCUCAGGGUCUU	PO fU * fU * fGmG * mUmC * mA fC fCmU * mC fAmG * fG * mG * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1810	UUGGUCUGACCUCAGGGUCUU	PO fU * fU * fG fG * mU fC * mU fG * mA fC fC fU * mC fAmG * fG * mG * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1811	UUGGUCUGACCUCAGGGUCUU	POmU * fU * mG fG * mU fC * mU fG * mA fC fC fU * mC fAmG * fG * mG * fU * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1812	AGGCCAGCAUGCCUGGAGGUU	POmA * fG * mG fC * mC fA * mG fC * mA fU * mG fC * mC fU * mG * fG * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1813	AGGCCAGCAUGCCUGGAGGUU	PO fA * fG * fGmC * mCmA * mGmC * mA fU fGmC * mC fUmG * fG * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1814	AGGCCAGCAUGCCUGGAGGUU	PO fA * fG * fG fC * mC fA * mG fC * mA fU fG fC * mC fUmG * fG * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1815	AGGCCAGCAUGCCUGGAGGUU	POmA * fG * mG fC * mC fA * mG fC * mA fU fG fC * mC fUmG * fG * mA * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO

WV-1816	CCACCUGGGACUCCUGCACUU	POmC * fC * mA fC * mC fU * mG fG * mG fA * mC fU * mC fC * mU * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1817	CCACCUGGGACUCCUGCACUU	PO fC * fC * fAmC * mCmU * mGmG * mG fA fCmU * mC fCmU * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1818	CCACCUGGGACUCCUGCACUU	PO fC * fC * fA fC * mC fU * mG fG * mG fA fC fU * mC fCmU * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1819	CCACCUGGGACUCCUGCACUU	POmC * fC * mA fC * mC fU * mG fG * mG fA fC fU * mC fCmU * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1820	GCCAUCGGUCACCCAGCCCUU	POmG * fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA fC * mC fC * mA * fG * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1821	GCCAUCGGUCACCCAGCCCUU	PO fG * fC * fCmA * mUmC * mGmG * mU fC fAmC * mC fCmA * fG * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1822	GCCAUCGGUCACCCAGCCCUU	PO fG * fC * fC fA * mU fC * mG fG * mU fC fA fC * mC fCmA * fG * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1823	GCCAUCGGUCACCCAGCCCUU	POmG * fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC fA fC * mC fCmA * fG * mC * fC * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1824	UCCAGCUUUAUUGGGAGGCUU	POmU * fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fG * mG * fA * mG * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1825	UCCAGCUUUAUUGGGAGGCUU	PO fU * fC * fCmA * mGmC * mUmU * mU fA fUmU * mG fGmG * fA * mG * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1826	UCCAGCUUUAUUGGGAGGCUU	PO fU * fC * fC fA * mG fC * mU fU * mU fA fU fU * mG fGmG * fA * mG * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1827	UCCAGCUUUAUUGGGAGGCUU	POmU * fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA fU fU * mG fGmG * fA * mG * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1828	AGGUCUCAGGCAGCCACGGUU	POmA * fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC * fA * mC * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-1829	AGGUCUCAGGCAGCCACGGUU	PO fA * fG * fGmU * mCmU * mCmA * mG fG fCmA * mG fCmC * fA * mC * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1830	AGGUCUCAGGCAGCCACGGUU	PO fA * fG * fG fU * mC fU * mC fA * mG fG fC fA * mG fCmC * fA * mC * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-1831	AGGUCUCAGGCAGCCACGGUU	POmA * fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG fC fA * mG fCmC * fA * mC * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOOOXOOXXXXXO
WV-2110	UGUCCAGCUUUAUUGGGAGUU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO

WV-2111	UGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCCAUU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2114	UAGCUUCUUGUCCAGCTTTATTGUU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * T * T * G * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2150	UAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-2151	UAGCUUCUUGUCCAGCUUTUU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2152	UAGCUUCUUGUCCAGCTTTGTU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * T * T * G * T * mU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXX
WV-2153	UAGCUUCUUGUCCAGCTTTUU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * T * A * T * T * T * T * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2154	UGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-2155	UGUCCAGCUUUAU UGGGATUU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * T * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2156	UGUCCAGCUUUAU UGGGAGGCCATU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * T * mU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXX
WV-2157	UGUCCAGCUUUAU UGGGAGGCCTUU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * T * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2166	CAUAGCAGCUUCUUGUCCAUU	POmC * fA * mU fA * mG fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG * fU * mC * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2167	AUAGCAGCUUCUUGUCCAGUU	POmA * fU * mA fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU * fC * mC * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2168	UAGCAGCUUCUUGUCCAGCUU	POmU * fA * mG fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC * fC * mA * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2169	AGCAGCUUCUUGUCCAGCUUU	POmA * fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC * fA * mG * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2170	GCAGCUUCUUGUCCAGCUUUU	POmG * fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA * fG * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2171	CAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	POmC * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2172	AGCUUCUUGUCCAGCUUUAUU	POmA * fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC * fU * mU * fU * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO

WV-2173	GCUUCUUGUCCAGCUUUAUUU	POmG * fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * mU * fA * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2174	CUUCUUGUCCAGCUUUAUUUU	POmC * fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU * fU * mA * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2175	UUCUUGUCCAGCUUUAUUGUU	POmU * fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU * fA * mU * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2176	UCUUGUCCAGCUUUAUUGGUU	POmU * fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA * fU * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2177	CUUGUCCAGCUUUAUUGGGUU	POmC * fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2178	UUGUCCAGCUUUAUUGGGAUU	POmU * fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA fU * mU * fG * mG * fG * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2372	CAAUAAAGCUGG ACAAGAAGCUA	rC rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA rA rG rA rA rG rC rU rA	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOOO
WV-2373	UGGCCUCCCAAUAAAGCUGGAC A	rU rG rG rC rC rU rC rC rC rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOOO
WV-2386	UAGCUUCUUGUC CAGCUUUUUU	mU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2387	UAGCUUCUUGUC CAGCTTTATTGUU	mU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2388	UGUCCAGCUUUA UUGGGAGUU	mU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2389	UGUCCAGCUUUA UUGGGAGGCCAUU	mU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2420	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	POT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2421	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2423	AGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2424	TAGCUUCUUGUC CAGCTTTATTGUU	POT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2425	TAGCUUCUUGUC CAGCTTTATTGUU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO

WV-2427	AGCUUCUUGUCCAGCTTTATTGU	fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXO
WV-2429	UGGUAATCCACTTTCAGAGG	mU * mGmGmUmA * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * mAmGmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-2478	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXO
WV-2479	UAGCUUCUUGUCCAGUU	POmU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXO
WV-2480	TAGCTUCUTGTCCAGCTUTUU	POT * fAG * fCT * fUC * fUT * fGT * fCC * fAG * fCT * fU * T * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXXXXO
WV-2481	TAGCTUCTTGTCCAGCTUTUU	POT * fAG * fCT * fUC * T * T * fGT * fCC * fAG * fCT * fU * T * mUmU	XOXOXOXXXOXOXOXOXXXO
WV-2482	TAGCTUCUTGUCCAGCTUTUU	POT * fAG * fCT * fUC * fUT * fG fU fCC * fAG * fCT * fU * T * mUmU	XOXOXOXOXOOOXOXOXXXO
WV-2483	TAGCTUCTTGUCCAGCTUTUU	POT * fAG * fCT * fUC * T * T * fG fU fCC * fAG * fCT * fU * T * mUmU	XOXOXOXXXOOOXOXOXXXO
WV-2484	UAGCUUCUUGUCCAGCUUU	mU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXO
WV-2485	UAGCUUCUUGUCCAGUU	mU * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXO
WV-2486	TAGCTUCUTGTCCAGCTUTUU	T * fAG * fCT * fUC * fUT * fGT * fCC * fAG * fCT * fU * T * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXXXXO
WV-2487	TAGCTUCTTGTCCAGCTUTUU	T * fAG * fCT * fUC * T * T * fGT * fCC * fAG * fCT * fU * T * mUmU	XOXOXOXXXOXOXOXOXXXO
WV-2488	TAGCTUCUTGUCCAGCTUTUU	T * fAG * fCT * fUC * fUT * fG fU fCC * fAG * fCT * fU * T * mUmU	XOXOXOXOXOOOXOXOXXXXO
WV-2489	TAGCTUCTTGUCCAGCTUTUU	T * fAG * fCT * fUC * T * T * fG fU fCC * fAG * fCT * fU * T * mUmU	XOXOXOXXXOOOXOXOXXXO
WV-2490	TAGCTUCUTGTCCAGCTTTATTGU	POT * fAG * fCT * fUC * fUT * fGT * fCC * fA * G * C * T * T * T * A * T * T * T * G * mUmU	XOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXXO
WV-2491	TAGCTUCTTGTCCAGCTTTATTGU	POT * fAG * fCT * fUC * T * T * fGT * fCC * fA * G * C * T * T * T * A * T * T * T * G * mUmU	XOXOXOXXXO XOXXXXXXXXXXO
WV-2492	TAGCUUCUUGUCCAGCTTTATUU	POT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * A * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXXXXO

10

20

30

40

WV-2493	TAGCUUCUUGUCCAGCTTTUU	POT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2494	TAGCTUCUTGUCCAGCTTTATTGUU	POT * fAG * fCT * fUC * fUT * fG fU fCC * fA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mUmU	XOXOXOXOXOOOXXXXXXXXXO
WV-2495	TAGCTUCTTGUCCAGCTTTATTGU	POT * fAG * fCT * fUC * T * T * fG fU fCC * fA * G * C * T * T * T * A * T * T * T * G * mUmU	XOXOXOXXXOOOXXXXXXXXXO
WV-2496	TAGCTUCUTGTCCAGCTTTATTGU	T * fAG * fCT * fUC * fUT * fGT * fCC * fA * G * C * T * T * T * A * T * T * T * G * mUmU	XOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXO
WV-2497	TAGCTUCTTGTCCAGCTTTATTGU	T * fAG * fCT * fUC * T * T * fGT * fCC * fA * G * C * T * T * T * A * T * T * T * G * mUmU	XOXOXOXXXOXOXXXXXXXXXXO
WV-2498	TAGCUUCUUGUCCAGCTTTATUU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * T * A * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXO
WV-2499	TAGCUUCUUGUCCAGCTTTUU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * G * C * T * T * T * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXO
WV-2500	TAGCTUCUTGU CCAGCTTTATTGUU	T * fAG * fCT * fUC * fUT * fG fU fCC * fA * G * C * T * T * T * T * A * T * T * T * G * mUmU	XOXOXOXOXOOOXXXXXXXXXXO
WV-2501	TAGCTUCTTGU CCAGCTTTATTGUU	T * fAG * fCT * fUC * T * T * fG fU fCC * fA * G * C * T * T * T * T * A * T * T * T * G * mUmU	XOXOXOXXXOOOXXXXXXXXXXO
WV-2502	TCCUCAGUCUGCUUCGCACUU	POT * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * mC * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXO
WV-2503	TCCUCAGUCUGCTUCGCACUU	POT * fCC * fUC * fAG * fUC * fUG * fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-2504	TCCUCAGTCUGCTUCGCACUU	POT * fCC * fUC * fAG * T * C * fUG * fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXXXOXOXOXOXOXO
WV-2505	TCCUCAGUCUGCTUCGCACUU	POT * fCC * fUC * fAG * fUC * fU fG fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXOXOOOXOXOXOXO
WV-2506	TCCUCAGTCUGCTUCGCACUU	POT * fCC * fUC * fAG * T * C * fU fG fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXXXOOOXOXOXOXO
WV-2507	TCCUCAGUCUGCUUCGCACUU	T * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * mC * fG * mC * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXO
WV-2508	TCCUCAGUCUGCTUCGCACUU	T * fCC * fUC * fAG * fUC * fUG * fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXOXOXO
WV-2509	TCCUCAGTCUGCTUCGCACUU	T * fCC * fUC * fAG * T * C * fUG * fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXXXOXOXOXOXOXO

WV-2510	TCCUCAGUCUGCTUCGCACUU	T * fCC * fUC * fAG * fUC * fU fG fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXOXOOOXOXOXOXO
WV-2511	TCCUCAGTCUGCTUCGCACUU	T * fCC * fUC * fAG * T * C * fU fG fCT * fUC * fGC * fAC * mUmU	XOXOXOXXXOOOXOXOXOXO
WV-2512	TCCUCAGUCUGC UUCGCACCTTCUU	POT * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXO
WV-2513	TCCUCAGUCUGC TUCGCACCTTCUU	POT * fCC * fUC * fAG * fUC * fUG * fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXO
WV-2514	TCCUCAGTCUGC TUCGCACCTTCUU	POT * fCC * fUC * fAG * T * C * fUG * fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXXXOXOXXXXXXXXXO
WV-2515	TCCUCAGUCUGC UUCGCACCTUU	POT * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * C * G * C * A * C * C * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXO
WV-2516	TCCUCAGUCUGCUUCGCACUU	POT * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * C * G * C * A * C * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXO
WV-2517	TCCUCAGUCUGC TUCGCACCTTCUU	POT * fCC * fUC * fAG * fUC * fU fG fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXOXOOOXXXXXXXXXO
WV-2518	TCCUCAGTCUGC TUCGCACCTTCUU	POT * fCC * fUC * fAG * T * C * fU fG fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXXXOOOXXXXXXXXXO
WV-2519	TCCUCAGUCUGC UUCGCACCTTCUU	T * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XXOXOXOXOXOXXXXXXXXXO
WV-2520	TCCUCAGUCUGC TUCGCACCTTCUU	T * fCC * fUC * fAG * fUC * fUG * fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXO
WV-2521	TCCUCAGTCUGC TUCGCACCTTCUU	T * fCC * fUC * fAG * T * C * fUG * fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXXXOXOXXXXXXXXXO
WV-2522	TCCUCAGUCUGCUUCGCACCTUU	T * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * C * G * C * A * C * C * T * T * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXO
WV-2523	TCCUCAGUCUGCUUCGCACUU	T * fC * mC fU * mC fA * mG fU * mC fU * mG fC * mU fU * C * G * C * A * C * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXO
WV-2524	TCCUCAGUCUGC TUCGCACCTTCUU	T * fCC * fUC * fAG * fUC * fU fG fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXOXOOOXXXXXXXXXO
WV-2525	TCCUCAGTCUGC TUCGCACCTTCUU	T * fCC * fUC * fAG * T * C * fU fG fCT * fU * C * G * C * A * C * C * T * T * C * mUmU	XOXOXOXXXOOOXXXXXXXXXO
WV-2547	TUGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	T * fU * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXO

WV-2548	TUGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	POT * fU * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2555	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmUmUmUmA * SmU	SOOOSSSSSSSRSSSOOOS
WV-2556	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * RC * SA * SG * SC * SmUmUmUmA * SmU	SOOOSSSSSSSRSSSOOOS
WV-2557	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SmUmUmUmA * SmU	SOOOSSSSRSSSSSSOOOS
WV-2558	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmUmUmUmA * SmU	SOOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-2621	TUCCAGCUUUAUUAGGGACUU	POT * fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA fU * mU fA * mG * fG * mG * fA * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2622	TUCCAGCUTUAUTAGGGACUU	POT * fU * C fC * A fG * C fU * T fU * A fU * T fA * G * fG * G * fA * C * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2644	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-2645	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * RmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * SmGmGmAmG * RmG	ROOOSSSSSSSRSSSOOOR
WV-2646	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * RmG * RmU * RmC * RmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * SmG * RmG * RmA * RmG * RmG	RRRRSSSSSSSRSSSRRRR
WV-2647	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmG * SmU * SmC * SmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG	SSSSSSSSSSSRSSSSSSS
WV-2648	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG fU fC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * S fG fG fA fG * S fG	SOOOSSSSSSSRSSSOOOS
WV-2649	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * R fG fU fC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * S fG fG fA fG * R fG	ROOOSSSSSSSRSSSOOOR
WV-2650	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * R fG * R fU * R fC * R fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * S fG * R fG * R fA * R fG * R fG	RRRRSSSSSSSRSSSRRRR
WV-2651	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG * S fU * S fC * S fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * S fG * S fG * S fA * S fG * S fG	SSSSSSSSSSRSSSSSSS
WV-2652	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PHT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2653	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PST * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO

WV-2654	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	Mod022T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	OXXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2655	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	Mod022 * T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2656	AGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PHMod023 * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2657	AGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	POMod023 * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2658	AGCUUCUUGUCCAGCUUUUU	PSMod023 * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2679	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * SmGmGmAmG * SmG	OSOOOSSSSSSRSSSOOOS
WV-2680	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SmAmG * SmG	OSOOOSSSSSSSSSRSSOS
WV-2681	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * SmGmUmCmCmA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * SmG * SmG	OSOOOOSSSSSSSSRSSSS
WV-2693	TAUAGCAGCUUCUUGUCCAUU	POT * fA * mU fA * mG fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG * fU * mC * fC * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2694	TUAGCAGCUUCUUGUCCAGUU	POT * fU * mA fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU * fC * mC * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2695	AAGCAGCUUCUUGUCCAGCUU	POA * fA * mG fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC * fC * mA * fG * mC * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2696	TGCAGCUUCUUGUCCAGCUUU	POT * fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC * fA * mG * fC * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2697	TCAGCUUCUUGUCCAGCUUUU	POT * fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA * fG * mC * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2698	TGCUUCUUGUCCAGCUUUAUU	POT * fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC * fU * mU * fU * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2699	TCUUCUUGUCCAGCUUUAUUU	POT * fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * mU * fA * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2700	TUUCUUGUCCAGCUUUAUUUU	POT * fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU * fU * mA * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2701	AUCUUGUCCAGCUUUAUUGUU	POA * fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU * fA * mU * fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO

WV-2702	ACUUGUCCAGCUUUAUUGGUU	POA * fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA * fU * mU * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2703	TUUGUCCAGCUUUAUUGGGUU	POT * fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2704	AUGUCCAGCUUUAUUGGGAUU	POA * fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA fU * mU * fG * mG * fG * mA * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2705	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mGmGmAmG * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2706	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mAmG * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXXOX
WV-2707	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * mGmUmCmCmA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * mG * mG	OXOOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-2708	UGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	mU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-2709	UGUCCAGCUUUA UUGGGAGTU	mU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-2710	UGUCCAGCUUUA UUGGGAGGCCATU	mU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * T * mU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXX
WV-2711	UGUCCAGCUUUA UUGGGAGGCCATU	mU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXX
WV-2712	UGUCCAGCUUUAUUGGGUU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXO
WV-2713	UGUCCAGCUUUAUUGGGTU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXX
WV-2714	UGUCCAGCUUUAUUGUU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXO
WV-2715	UGUCCAGCUUUAUUGTU	POmU * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXX
WV-2716	TGTCCAGCTUTATUGGGAGUU	POT * fGT * fCC * fAG * fCT * fUT * fAT * fUG * fGG * fA * G * mUmU	XOXOXOXOXOXOXOXXXO
WV-2717	TGTCCAGCTUTATUGGGAGUU	POT * fGT * fCC * fAG * C * T * fUT * fAT * fUG * fGG * fA * G * mUmU	XOXOXOXXXOXOXOXXXO
WV-2718	TGTCCAGCTUUATUGGGAGUU	POT * fGT * fCC * fAG * fCT * fU fU fAT * fUG * fGG * fA * G * mUmU	XOXOXOXOXOOOXOXOXXXO

WV-2719	TGTCCAGCTUUATUGGGAGUU	POT * fGT * fCC * fAG * C * T * fU fU fAT * fUG * fGG * fA * G * mUmU	XOXOXOXXXOOOXOXOXXXO
WV-2720	AGUCCAGCUUUAUUGGGAGUU	POA * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2721	AGUCCAGCUUUAUUGGGAGUU	A * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-2722	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mGmGmAmG * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2723	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mAmG * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXXXOX
WV-2724	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * mGmUmCmCmA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * mG * mG	OXOOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2725	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * SmGmGmAmG * SmG	OSOOOSSSSSSRSSSSOOOS
WV-2726	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SmAmG * SmG	OSOOOSSSSSSSSSSRSSOS
WV-2727	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * SmGmUmCmCmA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * SmG * SmG	OSOOOOSSSSSSSSSRSSSS
WV-2815	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * mG * mU * mC * mC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mG * mG * mA * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2816	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * mG * mU * mC * mC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mG * mG * mA * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2817	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-2818	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-2819	TGUCCAGCUUUA UUGGGAGGCCATU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * T * mU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXX
WV-2820	TGUCCAGCUUUA UUGGGAGGCCATU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXXXXXX
WV-3021	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	POT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-3068	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * TGaNC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX

WV-3069	TGUCCAGCUUUA UUGGGAGGCCATU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * G * G * G * A * G * G * C * C * A * TGaNC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXXX
WV-3090	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST:T * SG:mGmGmAmG * SmG	SOOOSSSSSSSSDSDOOOS
WV-3091	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA:T * ST:G * SmGmGmAmG * SmG	SOOOSSSSSSSDSDSOOOS
WV-3092	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST:A * ST:T * SG * SmGmGmAmG * SmG	SOOOSSSSSSDSDSSOOOS
WV-3122	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	POT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3123	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	POT * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fA * SmU fU * SmG fGmG fAmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOSS
WV-3124	TAUAGCAGCUUCUUGUCCATU	POT * fA * mU fA * mG fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fUmC fCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3125	TUAGCAGCUUCUUGUCCAGTU	POT * fU * mA fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fCmC fAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3126	TAGCAGCUUCUUGUCCAGCTU	POT * fA * mG fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fCmA fGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3127	TGCAGCUUCUUGUCCAGCUTU	POT * fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fAmG fCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3128	TCAGCUUCUUGUCCAGCUUTU	POT * fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fGmC fUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3129	TGCUUCUUGUCCAGCUUUATU	POT * fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fUmU fUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3130	TCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	POT * fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fUmU fAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3131	TUUCUUGUCCAGCUUUAUUTU	POT * fU * mU fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fUmA fUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3132	TUCUUGUCCAGCUUUAUUGTU	POT * fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fAmU fUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3133	TCUUGUCCAGCUUUAUUGGTU	POT * fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA fUmU fGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3134	TUUGUCCAGCUUUAUUGGGTU	POT * fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fUmG fGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX

WV-3135	TUGUCCAGCUUUAUUGGGATU	POT * fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU * mA fU * mU fGmG fGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3136	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	POT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fCmU fUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3137	TGGUCUCAGGCAGCCACGGTU	POT * fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC fAmC fGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3138	TAUAGCAGCUUCUUGUCCATU	POT * S fA * SmU fA * SmG fC * SmA fG * SmC fU * SmU fC * SmU fU * SmG fUmC fCmA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOSS
WV-3139	TUAGCAGCUUCUUGUCCAGTU	POT * S fU * SmA fG * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU fCmC fAmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOSS
WV-3140	TAGCAGCUUCUUGUCCAGCTU	POT * S fA * SmG fC * SmA fG * SmC fU * SmU fC * SmU fU * SmG fU * SmC fCmA fGmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOSS
WV-3141	TGCAGCUUCUUGUCCAGCUTU	POT * S fG * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fAmG fCmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOSS
WV-3142	TCAGCUUCUUGUCCAGCUUTU	POT * S fC * SmA fG * SmC fU * SmU fC * SmU fU * SmG fU * SmC fC * SmA fGmC fUmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOSS
WV-3143	TGCUUCUUGUCCAGCUUUATU	POT * S fG * SmC fU * SmU fC * SmU fU * SmG fU * SmC fC * SmA fG * SmC fUmU fUmA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOSS
WV-3144	TCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	POT * S fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fUmU fAmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOSS
WV-3145	TUUCUUGUCCAGCUUUAUUTU	POT * S fU * SmU fC * SmU fU * SmG fU * SmC fC * SmA fG * SmC fU * SmU fUmA fUmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOSS
WV-3146	TUCUUGUCCAGCUUUAUUGTU	POT * S fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fAmU fUmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOSS
WV-3147	TCUUGUCCAGCUUUAUUGGTU	POT * S fC * SmU fU * SmG fU * SmC fC * SmA fG * SmC fU * SmU fU * SmA fUmU fGmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOSS
WV-3148	TUUGUCCAGCUUUAUUGGGTU	POT * S fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmA fA * SmU fUmG fGmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOSS
WV-3149	TUGUCCAGCUUUAUUGGGATU	POT * S fU * SmG fU * SmC fC * SmA fG * SmC fU * SmU fU * SmA fU * SmU fGmG fGmA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOSS
WV-3150	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	POT * S fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG fCmU fUmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOSS
WV-3151	TGGUCUCAGGCAGCCACGGTU	POT * S fG * SmG fU * SmC fU * SmC fA * SmG fG * SmC fA * SmG fC * SmC fAmC fGmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOSS

WV-3242	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3243	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * TGaNC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3244	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	VPT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3245	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	VPT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * TGaNC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3246	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	Mod001L001T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3247	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3248	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * TGaNC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3249	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	Mod001L001T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3474	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mGmGmAmG * fG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3475	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * fG fU fC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * fG fG fA fG * fG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3476	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mG fU * mC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * fG * mG fA * mG * fG	XOXOXXXXXXXXXXOXX
WV-3477	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mGmUmC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * fGmGmAmG * fG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3478	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * fG * fU * fC * fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * fG * fG * fA * fG * fG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3479	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * SmGmGmAmG * S fG	SOOOSSSSSSRSSSSOOOS
WV-3480	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG fU fC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * S fG fG fA fG * S fG	SOOOSSSSSSRSSSSOOOS
WV-3481	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmG fU * SmC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * S fG * SmG fA * SmG * S fG	SOSOSSSSSSRSSSSSOSS
WV-3482	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmGmUmC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * S fGmGmAmG * S fG	SOOOSSSSSSRSSSSOOOS

WV-3483	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG * S fU * S fC * S fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * S fG * S fG * S fA * S fG * S fG	SSSSSSSSSRSSSSSSSS
WV-3484	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mAmG * fG	XOOOXXXXXXXXXXXXXOX
WV-3485	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * fG fU fC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * fA fG * fG	XOOOXXXXXXXXXXXXXOX
WV-3486	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mG fU * mC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * fA * mG * fG	XOXOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3487	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mGmUmC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * fAmG * fG	XOOOXXXXXXXXXXXXXOX
WV-3488	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * fG * fU * fC * fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * fA * fG * fG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3489	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SmAmG * S fG	SOOOSSSSSSSSSRSSOS
WV-3490	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG fU fC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * S fA fG * S fG	SOOOSSSSSSSSSRSSOS
WV-3491	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmG fU * SmC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * S fA * SmG * S fG	SOSOSSSSSSSSSRSSSS
WV-3492	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmGmUmC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * S fAmG * S fG	SOOOSSSSSSSSSRSSOS
WV-3493	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG * S fU * S fC * S fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * S fA * S fG * S fG	SSSSSSSSSSSSSRSSSS
WV-3494	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * mG * fG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3495	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * fG fU fC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * fG * fG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3496	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mG fU * mC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * mG * fG	XOXOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3497	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mGmUmC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * mG * fG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3498	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * fG * fU * fC * fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * fG * fG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3499	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * SmG * S fG	SOOOSSSSSSSSSRSSSS

WV-3500	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG fU fC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * S fG * S fG	SOOOSSSSSSSSSRSSSS
WV-3501	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmG fU * SmC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * SmG * S fG	SOSOSSSSSSSSSRSSSS
WV-3502	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmGmUmC fC * SA * SG * SC * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * SmG * S fG	SOOOSSSSSSSSSRSSSS
WV-3503	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * S fG * S fU * S fC * S fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * S fG * S fG	SSSSSSSSSSSSSRSSSS
WV-3504	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * mGmUmC fC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * fG * fG	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-3505	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	fU * SmGmUmC fC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * S fG * S fG	SOOOSSSSSSSSSRSSSS
WV-3525	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3526	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	VPT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3527	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	L001T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3528	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3529	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	L001T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3530	CCUCCCAAUAAAGCUGGACA	rC rC rU rC rC rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA	OOOOOOOOOO OOOOOOOO
WV-3531	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	PHT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3532	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	PHT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * TGaNC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3533	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001Teo * Geo * Teo * Ceo * Ceo * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * Geo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3534	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * mG * mC * mU * mU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3535	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * Geo * Ceo * Teo * Teo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * Teo * Teo * Aeo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-3795	CCACCAAGACCGCCAAGGAUGCAC	rC rC rA rC rC rA rA rG rA rC rC rG rC rC rA rA rG rG rA rU rG rC rA rC	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3796	ACCGCCAAGGAUGCACUGAGCA GC	rA rC rC rG rC rC rA rA rG rG rA rU rG rC rA rC rU rG rA rG rCA rG rC	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3797	AGCAGCGUGCAGGAGUCCCAGG UG	rA rG rC rA rG rC rG rU rG rC rA rG rG rA rG rU rC rC rC rAG rG rU rG	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3798	GGAGUCCCAGGUGGCCCAGCAG GC	rG rG rA rG rU rC rC rC rA rG rG rU rG rG rC rC rC rA rG rC rA rG rG rC	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3799	CAGGGGCUGGGUGACCGAUGGC UU	rC rA rG rG rG rG rC rU rG rG rG rU rG rA rC rC rG rA rU rG rG rC rU rU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3800	GGCUGGGUGACCGAUGGCUUCA GU	rG rG rC rU rG rG rG rU rG rA rC rC rG rA rU rG rG rC rU rU rC rA rG rU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3801	CUGGAGCACCGUUAAGGACAAG UU	rC rU rG rG rA rG rC rA rC rC rG rU rU rA rA rG rG rA rC rA rA rG rU rU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3802	CAGCCGUGGCUGCCUGAGACCU CA	rC rA rG rC rC rG rU rG rG rC rU rG rC rC rU rG rA rG rA rC rC rU rC rA	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3803	GCCGUGGCUGCCUGAGACCUCA AU	rG rC rC rG rU rG rG rC rU rG rC rC rU rG rA rG rA rC rC rC rU rC rA rA rU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3804	CUUGGGUCCUGCAAUCUCCAGG GCU	rC rU rU rG rG rG rU rC rC rU rG rCA rA rU rC rU rC rC rA rG rG rG rC rU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3805	CUGGCCUCCCAAUAAAGCUGGA CA	rC rU rG rG rC rC rU rC rC rC rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rC rA	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3806	GGCCUCCCAAUAAAGCUGGACA AG	rG rG rC rC rU rC rC rC rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA rA rG	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3807	AUGCACUGAGCAG CGUGCAGGAGUCCCAGGUG	rA rU rG rC rA rC rU rG rA rG rC rA rG rC rG rU rG rC rA rG rG rA rG rU rC rC rC rA rG rG rU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3808	GGCCAGGGGCUGG GUGACCGAUGGCUUCAGU	rG rG rC rC rA rG rG rG rG rC rU rG rG rG rU rG rA rC rC rC rG rA rU rG rG rC rU rU rC rA rG rU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3809	CUUCAGCCGUGGC UGCCUGAGACCUCAAUA	rC rU rU rC rA rG rC rC rG rU rG rG rC rU rG rC rC rU rG rA rG rA rC rC rU rC rA rA rU rA	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3810	CUCCUUGGGUCCU GCAACUCCAGGGCUGC	rC rU rC rC rU rU rG rG rG rU rC rC rU rG rC rA rA rC rU rC rC rA rG rG rG rC rU rG rC	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-3811	GCUGGCCUCCCAA UAAAGCUGGACAAGAAG	rG rC rU rG rG rC rC rU rC rC rC rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA rA rG rA rA rG	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO

WV-3813	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGUU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-3814	AGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	A * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3815	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGUU	POT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * mUmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXO
WV-3816	AGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	POA * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3817	GUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	MeOT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3818	GUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	IT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3819	GUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	POIT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3880	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	PHT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * AMC6T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-3967	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001Teo * Geo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * Geo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3968	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * Geo * m5Ceo * Teo * Teo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * Teo * Teo * Aeo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3972	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	L001Teo * Geo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * Geo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3973	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * Geo * m5Ceo * Teo * Teo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * Teo * Teo * Aeo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3974	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	L001mA * mG * mC * mU * mU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4125	GCAUCCTTGGCGGTCUUGGU	Mod001L001mG * mC * mA * mU * mC * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * mU * mU * mG * mG * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4126	UGCUCAGTGCATCCTUGGCG	Mod001L001mU * mG * mC * mU * mC * A * G * T * T * G * C * A * T * C * C * T * mU * mG * mG * mC * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4127	CCUGGGACTCCTGCACGCUG	Mod001L001mC * mC * mU * mG * mG * G * A * C * T * C * C * T * G * C * C * A * mC * mG * mC * mU * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4128	CUGCUGGGCCACCTGGGACU	Mod001L001mC * mU * mG * mC * mU * G * G * G * C * C * A * C * C * T * G * mG * mG * mA * mC * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-4129	GCCAUCGGTCACCCAGCCCC	Mod001L001mG * mC * mC * mA * mU * C * G * G * T * C * A * C * C * C * A * mG * mC * mC * mC * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4130	UGAAGCCATCGGTCACCCAG	Mod001L001mU * mG * mA * mA * mG * C * C * C * A * T * C * G * G * T * C * A * mC * mC * mC * mA * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4131	CUUGUCCTTAACGGTGCUCC	Mod001L001mC * mU * mU * mG * mU * C * C * T * T * A * A * C * G * G * T * mG * mC * mU * mC * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4132	AGGUCTCAGGCAGCCACGGC	Mod001L001mA * mG * mG * mU * mC * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * mA * mC * mG * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4133	UGAGGTCTCAGGCAGCCACG	Mod001L001mU * mG * mA * mG * mG * T * C * T * C * A * G * G * C * A * G * mC * mC * mA * mC * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4134	CCUGGAGATTGCAGGACCCA	Mod001L001mC * mC * mU * mG * mG * A * G * A * T * T * G * C * A * G * G * mA * mC * mC * mC * mA	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4135	UCCAGCTTTATTGGGAGGCC	Mod001L001mU * mC * mC * mA * mG * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mA * mG * mG * mC * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4136	CUUGUCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001mC * mU * mU * mG * mU * C * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4137	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * Geo * m5Ceo * Teo * Teo * m5C * T * T * T * G * T * m5C * m5C * A * G * m5C * Teo * Teo * Teo * Aeo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4139	TCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4140	TCCCUGGAGAUUGCAGGACTU	T * fC * mC fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA * fG * mG * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4141	TCUGGAGAUUGCAGGACCCTU	T * fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA fG * mG * fA * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4142	TGAGGUCUCAGGCAGCCACTU	T * fG * mA fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG * fC * mC * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4143	TAGGUCUCAGGCAGCCACGTU	T * fA * mG fG * mU fC * mU fC * mA fG * mG fC * mA fG * mC * fC * mA * fC * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4144	TGGUCUCAGGCAGCCACGGTU	T * fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC * fA * mC * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4145	TUCUCAGGCAGCCACGGCUTU	T * fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC fA * mC * fG * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4146	TCCAUCGGUCACCCAGCCCTU	T * fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA fC * mC fC * mA * fG * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX

WV-4147	TCUGGGACUCCUGCACGCUTU	T * fC * mU fG * mG fG * mA fC * mU fC * mC fU * mG fC * mA * fC * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4148	TGCUCAGUGCAUCCUUGGCTU	T * fG * mC fU * mC fA * mG fU * mG fC * mA fU * mC fC * mU * fU * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4149	TGCAUCCUUGGCGGUCUUGTU	T * fG * mC fA * mU fC * mC fU * mU fG * mG fC * mG fG * mU * fC * mU * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4150	TCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	POT * fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4151	TCCCUGGAGAUUGCAGGACTU	POT * fC * mC fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA * fG * mG * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4152	TCUGGAGAUUGCAGGACCCTU	POT * fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA fG * mG * fA * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4153	TGAGGUCUCAGGCAGCCACTU	POT * fG * mA fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG * fC * mC * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4154	TAGGUCUCAGGCAGCCACGTU	POT * fA * mG fG * mU fC * mU fC * mA fG * mG fC * mA fG * mC * fC * mA * fC * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4155	TGGUCUCAGGCAGCCACGGTU	POT * fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC * fA * mC * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4156	TUCUCAGGCAGCCACGGCUTU	POT * fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC fA * mC * fG * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4157	TCCAUCGGUCACCCAGCCCTU	POT * fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA fC * mC fC * mA * fG * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4158	TCUGGGACUCCUGCACGCUTU	POT * fC * mU fG * mG fG * mA fC * mU fC * mC fU * mG fC * mA * fC * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4159	TGCUCAGUGCAUCCUUGGCTU	POT * fG * mC fU * mC fA * mG fU * mG fC * mA fU * mC fC * mU * fU * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4160	TGCAUCCUUGGCGGUCUUGTU	POT * fG * mC fA * mU fC * mC fU * mU fG * mG fC * mG fG * mU * fC * mU * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4161	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4162	TCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fG * mG fAmG fGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4163	TCCCUGGAGAUUGCAGGACTU	T * fC * mC fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA fGmG fAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX

WV-4164	TCUGGAGAUUGCAGGACCCTU	T * fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA fG * mG fAmC fCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4165	TGAGGUCUCAGGCAGCCACTU	T * fG * mA fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fCmC fAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4166	TAGGUCUCAGGCAGCCACGTU	T * fA * mG fG * mU fC * mU fC * mA fG * mG fC * mA fG * mC fCmA fCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4167	TGGUCUCAGGCAGCCACGGTU	T * fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC fAmC fGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4168	TUCUCAGGCAGCCACGGCUTU	T * fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC fA * mC fGmG fCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4169	TCCAUCGGUCACCCAGCCCTU	T * fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA fC * mC fC * mA fGmC fCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4170	TCUGGGACUCCUGCACGCUTU	T * fC * mU fG * mG fG * mA fC * mU fC * mC fU * mG fC * mA fCmG fCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4171	TGCUCAGUGCAUCCUUGGCTU	T * fG * mC fU * mC fA * mG fU * mG fC * mA fU * mC fC * mU fUmG fGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4172	TGCAUCCUUGGCGGUCUUGTU	T * fG * mC fA * mU fC * mC fU * mU fG * mG fC * mG fG * mU fCmU fUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4173	TCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	POT * fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fG * mG fAmG fGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4174	TCCCUGGAGAUUGCAGGACTU	POT * fC * mC fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA fGmG fAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4175	TCUGGAGAUUGCAGGACCCTU	POT * fC * mU fG * mG fA * mG fA * mU fU * mG fC * mA fG * mG fAmC fCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4176	TGAGGUCUCAGGCAGCCACTU	POT * fG * mA fG * mG fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fCmC fAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4177	TAGGUCUCAGGCAGCCACGTU	POT * fA * mG fG * mU fC * mU fC * mA fG * mG fC * mA fG * mC fCmA fCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4178	TUCUCAGGCAGCCACGGCUTU	POT * fU * mC fU * mC fA * mG fG * mC fA * mG fC * mC fA * mC fGmG fCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4179	TCCAUCGGUCACCCAGCCCTU	POT * fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA fC * mC fC * mA fGmC fCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4180	TCUGGGACUCCUGCACGCUTU	POT * fC * mU fG * mG fG * mA fC * mU fC * mC fU * mG fC * mA fCmG fCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX

WV-4181	TGCUCAGUGCAUCCUUGGCTU	POT * fG * mC fU * mC fA * mG fU * mG fC * mA fU * mC fC * mU fUmG fGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4182	TGCAUCCUUGGCGGUCUUGTU	POT * fG * mC fA * mU fC * mC fU * mU fG * mG fC * mG fG * mU fCmU fUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4183	TCACTGAGAATACTGTCCCAA	POTeo * fC * mA fC * mT fG * mA fG * mA fA * mT fA * mC fT * mG * fT * mC * fC * mC * Aeo * Aeo	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4184	TCACTGAGAATACTGTCCCAA	Teo * fC * mA fC * mT fG * mA fG * mA fA * mT fA * mC fT * mG * fT * mC * fC * mC * Aeo * Aeo	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4185	TCACUGAGAAUACUGUCCCTU	POT * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG * fU * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4186	TCACUGAGAAUACUGUCCCTU	T * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG * fU * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4187	TCACUGAGAAUACUGUCCCTU	VPT * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG * fU * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4188	TCACUGAGAAUACUGUCCCTU	POT * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG fUmC fCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4189	TCACUGAGAAUACUGUCCCTU	T * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG fUmC fCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4190	TCACUGAGAAUACUGUCCCTU	VPT * fC * mA fC * mU fG * mA fG * mA fA * mU fA * mC fU * mG fUmC fCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4192	GCAUCCTTGGCGGTCUUGGU	L001mG * mC * mA * mU * mC * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * mU * mU * mG * mG * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4193	UGCUCAGTGCATCCTUGGCG	L001mU * mG * mC * mU * mC * A * G * T * G * C * A * T * C * C * T * mU * mG * mC * mG * mC * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4194	CCUGGGACTCCTGCACGCUG	L001mC * mC * mU * mG * mG * A * C * T * C * C * T * G * C * A * mC * mG * mC * mU * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4195	CUGCUGGGCCACCTGGGACU	L001mC * mU * mG * mC * mU * G * G * G * C * C * A * C * C * T * G * mG * mG * mA * mC * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4196	GCCAUCGGTCACCCAGCCCC	L001mG * mC * mC * mA * mU * C * G * G * T * C * A * C * C * C * A * mG * mC * mC * mC * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4197	UGAAGCCATCGGTCACCCAG	L001mU * mG * mA * mA * mG * C * C * A * T * C * G * G * T * C * A * mC * mC * mA * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4198	CUUGUCCTTAACGGTGCUCC	L001mC * mU * mU * mG * mU * C * C * T * T * A * A * C * G * G * T * mG * mC * mU * mC * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-4199	AGGUCTCAGGCAGCCACGGC	L001mA * mG * mG * mU * mC * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * mA * mC * mG * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4200	UGAGGTCTCAGGCAGCCACG	L001mU * mG * mA * mG * mG * T * C * T * C * A * G * G * C * A * G * mC * mC * mA * mC * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4201	CCUGGAGATTGCAGGACCCA	L001mC * mC * mU * mG * mG * A * G * A * T * T * G * C * A * G * G * mA * mC * mC * mC * mA	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4202	UCCAGCTTTATTGGGAGGCC	L001mU * mC * mC * mA * mG * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mA * mG * mG * mC * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4203	CUUGUCCAGCTTTATUGGGA	L001mC * mU * mU * mG * mU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * T * mU * mG * mG * mG * mA	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4204	GCAUCCTTGGCGGTCUUGGU	Mod001L001mG * mCmAmUmC * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * mUmUmGmG * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-4205	UGCUCAGTGCATCCTUGGCG	Mod001L001mU * mGmCmUmC * A * G * T * G * C * A * T * C * C * T * mUmGmGmC * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-4206	CCUGGGACTCCTGCACGCUG	Mod001L001mC * mCmUmGmG * G * A * C * T * C * C * T * G * C * A * mCmGmCmU * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-4207	CUGCUGGGCCACCTGGGACU	Mod001L001mC * mUmGmCmU * G * G * G * C * C * A * C * C * T * G * mGmGmAmC * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-4208	GCCAUCGGTCACCCAGCCCC	Mod001L001mG * mCmCmAmU * C * G * G * T * C * A * C * C * C * A * mGmCmCmC * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-4209	UGAAGCCATCGGTCACCCAG	Mod001L001mU * mGmAmAmG * C * C * A * T * C * G * G * T * C * A * mCmCmCmA * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-4210	CUUGUCCTTAACGGTGCUCC	Mod001L001mC * mUmUmGmU * C * C * T * T * A * A * C * G * G * T * mGmCmUmC * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-4211	AGGUCTCAGGCAGCCACGGC	Mod001L001mA * mGmGmUmC * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * mAmCmGmG * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-4212	UGAGGTCTCAGGCAGCCACG	Mod001L001mU * mGmAmGmG * T * C * T * C * A * G * G * C * A * G * mCmCmAmC * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-4213	CCUGGAGATTGCAGGACCCA	Mod001L001mC * mCmUmGmG * A * G * A * T * T * G * C * A * G * G * mAmCmCmC * mA	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-4214	UCCAGCTTTATTGGGAGGCC	Mod001L001mU * mCmCmAmG * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mAmGmGmC * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-4215	CUUGUCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001mC * mUmUmGmU * C * C * A * G * C * T * T * A * T * mUmGmGmG * mA	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-4216	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001mA * mUmAmGmC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mCmCmAmG * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-4217	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001mA * mU * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4218	CACCAAGACCGC CAAGGATGCACTGAGCAG	rC rA rC rC rA rA rG rA rC rC rG rC rC rA rA rG rG rA rT rG rC rA rC rT rG rA rG rC rA rG	OOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOO
WV-4219	GCACUGAGCAGC GUGCAGGAGUCCCAGGU	rG rC rA rC rU rG rA rG rC rA rG rC rG rU rG rC rA rG rG rA rG rU rC rC rC rA rG rG rU	OOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOO
WV-4220	GCAGGAGUCCCA GGUGGCCCAGCAGG	rG rC rA rG rG rA rG rU rC rC rC rA rG rG rU rG rG rC rC rC rA rG rC rA rG rG	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOO
WV-4221	GGCCAGGGGCUG GGUGACCGAUGGCUUCAG	rG rG rC rC rA rG rG rG rG rC rU rG rG rG rU rG rA rC rC rC rG rA rU rG rG rC rU rU rC rA rG	OOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOO
WV-4222	UGGAGCACCGUUAAGGACAAGU	rU rG rG rA rG rC rA rC rC rG rU rU rA rA rG rG rG rA rC rA rA rG rU	OOOOOOOOOOOOOOOOOO O
WV-4223	UCAGCCGUGGCUGCCUGAGACC UCAA	rU rC rA rG rC rC rG rU rG rG rC rC rU rG rG rA rG rA rC rC rU rC rA rA	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOO
WV-4224	UUGGGUCCUGCAAUCUCCAGGG CU	rU rU rG rG rG rU rC rC rU rG rC rA rA rU rC rU rC rC rA rG rG rG rC rU	OOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOO
WV-4225	UGGCCUCCCAA UAAAGCUGGACAAGAA	rU rG rG rC rC rU rC rC rC rA rA rU rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA rA rG rA rA	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOO
WV-4226	AAUAAAGCUGG ACAAGAAGCUGCUAU	rA rA rU rA rA rA rG rC rU rG rG rA rC rA rA rG rA rA rG rC rU rG rC rU rA rU	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOO
WV-4227	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001Teo * Geo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * A * G * m5C * T * T * T * A * T * T * G * Geo * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4228	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * Geo * m5Ceo * Teo * Teo * m5C * T * T * G * T * m5C * m5C * A * G * m5C * Teo * Teo * Teo * Aeo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4229	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	L001Teo * Geo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * A * G * m5C * T * T * T * A * T * T * G * Geo * Aeo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4230	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * Geo * m5Ceo * Teo * Teo * m5C * T * T * G * T * m5C * m5C * A * G * m5C * Teo * Teo * Teo * Aeo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-4234	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	POT * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	SXOXOXOXOXOXOOOOXX

WV-4235	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	POT * R fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	RXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4236	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	POT fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	OXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4237	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	SXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4238	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T * R fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	RXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4239	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	OXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4240	CACCAAGACCG CCAAGGAUGCACUGAGCAG	rC rA rC rC rA rA rG rA rC rC rG rC rC rA rA rG rG rG rA rU rG rC rA rC rU rG rA rG rC rA rG	OOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOO
WV-4245	TCAUCCUUGGCGGUCUUGGTU	T * fC * mA fU * mC fC * mU fU * mG fG * mC fG * mG fU * mC * fU * mU * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4246	TUGCUGGGCCACCUGGGACTU	T * fU * mG fC * mU fG * mG fG * mC fC * mA fC * mC fU * mG * fG * mG * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4247	TGAAGCCAUCGGUCACCCATU	T * fG * mA fA * mG fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA * fC * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4248	TUUGUCCUUAACGGUGCUCTU	T * fU * mU fG * mU fC * mC fU * mU fA * mA fC * mG fG * mU * fG * mC * fU * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4249	TUUGUCCAGCUUUAUUGGGTU	T * fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4250	TCAUCCUUGGCGGUCUUGGTU	POT * fC * mA fU * mC fC * mU fU * mG fG * mC fG * mG fU * mC * fU * mU * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4251	TUGCUGGGCCACCUGGGACTU	POT * fU * mG fC * mU fG * mG fG * mC fC * mA fC * mC fU * mG * fG * mG * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4252	TGAAGCCAUCGGUCACCCATU	POT * fG * mA fA * mG fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA * fC * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4253	TUUGUCCUUAACGGUGCUCTU	POT * fU * mU fG * mU fC * mC fU * mU fA * mA fC * mG fG * mU * fG * mC * fU * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4254	TUUGUCCAGCUUUAUUGGGTU	POT * fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4255	TCAUCCUUGGCGGUCUUGGTU	T * fC * mA fU * mC fC * mU fU * mG fG * mC fG * mG fU * mC fUmU fGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX

WV-4256	TUGCUGGGCCACCUGGGACTU	T * fU * mG fC * mU fG * mG fG * mC fC * mA fC * mC fU * mG fGmG fAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4257	TGAAGCCAUCGGUCACCCATU	T * fG * mA fA * mG fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA fCmC fCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4258	TUUGUCCUUAACGGUGCUCTU	T * fU * mU fG * mU fC * mC fU * mU fA * mA fC * mG fG * mU fGmC fUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4259	TUUGUCCAGCUUUAUUGGGTU	T * fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fUmG fGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4260	TCAUCCUUGGCGGUCUUGGTU	POT * fC * mA fU * mC fC * mU fU * mG fG * mC fG * mG fU * mC fUmU fGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4261	TUGCUGGGCCACCUGGGACTU	POT * fU * mG fC * mU fG * mG fG * mC fC * mA fC * mC fU * mG fGmG fAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4262	TGAAGCCAUCGGUCACCCATU	POT * fG * mA fA * mG fC * mC fA * mU fC * mG fG * mU fC * mA fCmC fCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4263	TUUGUCCUUAACGGUGCUCTU	POT * fU * mU fG * mU fC * mC fU * mU fA * mA fC * mG fG * mU fGmC fUmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5288	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXS
WV-5289	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXS
WV-5290	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXS
WV-5291	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXS
WV-5292	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXS
WV-5293	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXS
WV-5294	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXS
WV-5295	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXS
WV-5296	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXX

WV-5297	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * mU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-5298	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-5299	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-5300	GUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-5301	AGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * T * mU	XOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-5711	GCAUCCTTGGCGGTCUUGGU	L001mG * mCmAmUmC * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * mUmUmGmG * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-5712	UGCUCAGTGCATCCTUGGCG	L001mU * mGmCmUmC * A * G * T * G * C * A * T * C * C * T * mUmGmGmC * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-5713	CCUGGGACTCCTGCACGCUG	L001mC * mCmUmGmG * G * A * C * T * C * C * T * G * C * A * mCmGmCmU * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-5714	CUGCUGGGCCACCTGGGACU	L001mC * mUmGmCmU * G * G * G * C * C * A * C * C * T * G * mGmGmAmC * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-5715	GCCAUCGGTCACCCAGCCCC	L001mG * mCmCmAmU * C * G * G * T * C * A * C * C * C * A * mGmCmCmC * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-5716	UGAAGCCATCGGTCACCCAG	L001mU * mGmAmAmG * C * C * A * T * C * G * G * T * C * A * mCmCmCmA * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-5717	CUUGUCCTTAACGGTGCUCC	L001mC * mUmUmGmU * C * C * T * T * A * A * C * G * G * T * mGmCmUmC * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-5718	AGGUCTCAGGCAGCCACGGC	L001mA * mGmGmUmC * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * mAmCmGmG * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-5719	UGAGGTCTCAGGCAGCCACG	L001mU * mGmAmGmG * T * C * T * C * A * G * G * C * A * G * mCmCmAmC * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-5720	CCUGGAGATTGCAGGACCCA	L001mC * mCmUmGmG * A * G * A * T * T * G * C * A * G * G * mAmCmCmC * mA	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-5721	UCCAGCTTTATTGGGAGGCC	L001mU * mCmCmAmG * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mAmGmGmC * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-5722	CUUGUCCAGCTTTATUGGGA	L001mC * mUmUmGmU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mUmGmGmG * mA	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX

WV-5723	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001mA * mUmAmGmC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mCmCmAmG * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-5724	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001mA * mU * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6001	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	ORRRRRSSSSSSRSSRRRRR
WV-6002	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	ORRRRRSSSRSSSSSRRRRR
WV-6003	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	ORRRRRSSSRSSRSSRRRRR
WV-6004	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	Mod001L001mA * mGmCmUTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeomUmUmA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6005	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	Mod001L001mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	OSOOORSSSSSSRSSROOOS
WV-6006	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	Mod001L001mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	OSOOORSSSRSSSSSROOOS
WV-6007	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	Mod001L001mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-6008	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * mGmUmCm5Ceo * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * GeomGmAmG * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6009	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	Mod001L001mU * SmGmUmCm5Ceo * RA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * RGeomGmAmG * SmG	OSOOORSSSSSRSSSROOOS
WV-6017	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	ORRRRRSSSSSSRSSRRRRR
WV-6018	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	ORRRRRSSSRSSSSSRRRRR
WV-6019	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	ORRRRRSSSRSSRSSRRRRR

WV-6020	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	L001mA * mGmCmUTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeomUmUmA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6021	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	L001mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	OSOOORSSSSSSRSSROOOS
WV-6022	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	L001mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	OSOOORSSSRSSSSSROOOS
WV-6023	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	L001mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-6024	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * mGmUmCm5Ceo * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * GeomGmAmG * mG	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6025	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	L001mU * SmGmUmCm5Ceo * RA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * RGeomGmAmG * SmG	OSOOORSSSSSRSSSROOOS
WV-6026	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	RRRRRSSSSSSRSSRRRRR
WV-6027	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	RRRRRSSSRSSSSSRRRRR
WV-6028	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * RTeo	RRRRRSSSRSSRSSRRRRR
WV-6029	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	mA * mGmCmUTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeomUmUmA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6030	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	SOOORSSSSSSRSSROOOS
WV-6031	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	SOOORSSSRSSSSSROOOS
WV-6032	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	mA * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUmA * SmU	SOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-6033	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * mGmUmCm5Ceo * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * GeomGmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6034	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCm5Ceo * RA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * RGeomGmAmG * SmG	SOOORSSSSSSRSSSROOOS
WV-	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXS

6035		* mG * fG * mG * fA * mG * TGaNC6T * SmU	
WV-6036	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * TGaNC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXXXXXS
WV-6037	TGUCCAGCUUUA UUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXS
WV-6038	TAGCUUCUUGU CCAGCUUUAUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * TGaNC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXS
WV-6039	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXS
WV-6040	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXS
WV-6041	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCT U	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXS
WV-6042	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT U	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXS
WV-6043	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * AMC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXXXXXS
WV-6044	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * AMC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXXXXXS
WV-6045	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCT U	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * AMC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXS
WV-6046	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT U	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * AMC6T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXS
WV-6047	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * AMC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXXXXXS
WV-6048	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUTU	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * AMC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXS
WV-6049	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCT U	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * AMC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXS
WV-6050	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT U	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * AMC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXS
WV-6205	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCT U	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXXXXXXXXS

WV-6206	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * mG * fGmG fAmG fGmC * STGaNC6T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXXOOOOOSS
WV-6214	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	SXOXOXOXXXOXXXXXXXXXS
WV-6215	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * mU fA * mU * fU * mG * fGmG fAmG fGmC * STGaNC6T * SmU	SXOXOXOXXXOXXXXOOOOOSS
WV-6411	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXXXOXXXXXXXXXS
WV-6412	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXXXXXXXXS
WV-6413	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXSXOXOXXXXXXXXS
WV-6414	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU * S fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXOXOXSXXXXXXXXS
WV-6415	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fUmG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSOXXXXXXS
WV-6416	TGUCCAGCTUUATUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * Teo fU * mU fA * Teo fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXS
WV-6417	TGUCCAGCTUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * Teo fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXS
WV-6418	TGUCCAGCUUUATUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * Teo fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXS
WV-6419	TGUCCAGCTUUATUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * Teo fU * mU fA * Teo fUmG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOOXXXXXXXS
WV-6420	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT	T * S fA * mG fC * mU * fU * mC * fU * mU * fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXXXXXXXOXOXXXXXXXXS
WV-6421	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT	T * S fA * mG fC * mU * S fU * mC * S fU * mU * S fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXSXSXSXOXOXXXXXXXXS
WV-6422	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT	T * S fA * mG fC * mU * S fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXSXOXOXOXOXXXXXXXXS
WV-6423	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT	T * S fA * mG fC * mU fU * mC * S fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXSXOXOXOXXXXXXXXS
WV-6424	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU * S fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXOXSXOXOXXXXXXXXS

WV-6425	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUU	T * S fA * mG fC * mU * S fU * mC * S fU * mU * S fG * mU fC * mC fAmG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXSXSXSXOXOOXXXXXXXS
WV-6426	TAGCTUCUTGUCCAGCUUUAUU	T * S fA * mG fC * Teo fU * m5Ceo fU * Teo fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXS
WV-6427	TAGCTUCUUGUCCAGCUUUAUU	T * S fA * mG fC * Teo fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXS
WV-6428	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUU	T * S fA * mG fC * mU fU * m5Ceo fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXS
WV-6429	TAGCUUCUTGUCCAGCUUUAUU	T * S fA * mG fC * mU fU * mC fU * Teo fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXS
WV-6430	TAGCTUCUTGUCCAGCUUUAUU	T * S fA * mG fC * Teo fU * m5Ceo fU * Teo fG * mU fC * mC fAmG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOOXXXXXXXS
WV-6431	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-6432	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * SmG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSSXXXXXXXS
WV-6433	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXXXXXXXXS
WV-6434	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * mGmGmGmAmGmGmC * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXOOOOOXS
WV-6435	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * Geo * fG * Geo * fA * Geo * fG * m5Ceo * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXS
WV-6436	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * Geo * fG * Geo * fA * Geo * fG * m5Ceo * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXXXXXXXXS
WV-6437	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * Geo * Geo * Geo * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXXXXXXXXS
WV-6438	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * S fU * mU fA * mU * S fU * GeoGeoGeoAeoGeoGeom5Ceo * T * SmU	SXOXOXOXSXOXSXOOOOOXS
WV-6439	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6440	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTC	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mC	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX

WV-6441	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTA	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mA	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6442	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTG	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mG	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6443	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6444	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mCmA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6445	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mGmC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6446	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * fU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6447	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mUmU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6448	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * fU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6449	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mUmA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6450	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * fU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6451	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * fG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6452	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6453	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * fG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6454	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * mA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6455	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * fG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6456	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6457	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX

WV-6458	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * SmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmC * ST * SmU	SSOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOSS
WV-6459	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * SmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SSOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOS
WV-6460	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU * S fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOSOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOS
WV-6461	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fC * SmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOSOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOS
WV-6462	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC * S fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOSOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOS
WV-6463	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fA * SmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOSOOOOOOOOOOOOOOOOOOOS
WV-6464	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG * S fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOSOOOOOOOOOOOOOOOOOOS
WV-6465	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fC * SmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOSOOOOOOOOOOOOOOOOOS
WV-6466	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU * S fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOSOOOOOOOOOOOOOOOOS
WV-6467	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fU * SmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOSOOOOOOOOOOOOOOOS
WV-6468	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU * S fAmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOSOOOOOOOOOOOOOOS
WV-6469	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fA * SmU fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOSOOOOOOOOOOOOOS
WV-6470	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU * S fUmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOOSOOOOOOOOOOOOS
WV-6496	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fU * SmG fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOOOSOOOOOOOOOOOS
WV-6497	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG * S fGmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOOOOSOOOOOOOOOOS
WV-6498	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fG * SmG fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOOOOOSOOOOOOOOOS
WV-6499	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG * S fAmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOOOOOOSOOOOOOOOS

10

20

30

40

WV-6500	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fA * SmG fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOOOOOOOOOSOOOS
WV-6501	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG * S fGmCT * SmU	SOOOOOOOOOOOOOOOOOOSOOS
WV-6502	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fG * SmCT * SmU	SOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOS
WV-6503	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU fCmC fAmG fCmU fUmU fAmU fUmG fGmG fAmG fGmC * ST * SmU	SOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOSS
WV-6504	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * AMC6T * SmU	SXOXOXOXXXOXXXXXXXXXXS
WV-6505	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * mU fA * mU * fU * mG * fGmG fAmG fGmC * SAMC6T * SmU	SXOXOXOXXXOXXXXOOOOOSS
WV-6541	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * SG * SC * STeo * STeo * STeo * SAeo * STeo	OSSSSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-6542	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * STeo	OSRRRRSSSSSSSSSRRRRS
WV-6543	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * SG * SC * STeo * RTeo * RTeo * RAeo * STeo	OSRRRSSSSSSSSSSRRRS
WV-6544	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeoTeoTeoAeo * Teo	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6545	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSSSSSSSROOOS
WV-6546	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * SG * SC * STeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOOSSSSSSSSSSSOOOS
WV-6547	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAU	Mod001L001mA * SmGmCmUTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeomUmUmA * SmU	OSOOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-6548	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * RmG * RmC * RmU * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RmU * RmU * RmU * RmA * RmU	ORRRRRSSSRSSRSSRRRRR
WV-6549	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * SmG * SmC * SmU * SmU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * SG * SC * SmU * SmU * SmU *	OSSSSSSSSSSSSSSSSSSS

		SmA * SmU	
WV-6550	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * SmG * RmC * RmU * RmU * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RmU * RmU * RmU * RmA * SmU	OSRRRRSSSRSSRSSRRRRS
WV-6551	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * SmG * RmC * RmU * RmU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * RmU * RmU * RmA * SmU	OSRRRSSSSRSSRSSRRRS
WV-6552	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * mGmCmUmU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mUmUmUmUmA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6553	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * SmGmCmUmU * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RmUmUmUmUmA * SmU	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-6554	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmUmUmUmUmA * SmU	OSOOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-6555	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeo * STeo * STeo * SAeo * STeo	OSSSSSSSSRSSRSSSSSSS
WV-6556	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RTeo * RTeo * RAeo * STeo	OSRRRRSSSRSSRSSRRRRS
WV-6557	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeo * RTeo * RTeo * RAeo * STeo	OSRRRSSSSRSSRSSSRRRS
WV-6558	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-6559	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-6561	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * RGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * RTeo	OROOORSSSRSSRSROOOR
WV-6562	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * RGeom5CeoTeoTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeoTeoTeoAeo * RTeo	OROOOSSSSRSSRSSSOOOR
WV-6563	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * mG * mC * mU * Teo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * mU * mU * Aeo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6564	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * RmG * RmC * RmU * RTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RmU * RmU	ORRRRRSSSRSSRSRRRRR

		* RAeo * RTeo	
WV-6565	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * SmG * SmC * SmU * STeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeo * SmU * SmU * SAeo * STeo	OSSSSSSSSRSSRSSSSSS
WV-6566	AGCUUCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * SmG * RmC * RmU * RmU * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * RmU * RmU * RAeo * STeo	OSRRRRSSSRSSRSSRRRRS
WV-6567	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * SmG * RmC * RmU * RTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeo * RmU * RmU * RAeo * STeo	OSRRRSSSSRSSRSSRRRS
WV-6568	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * mGmCmUTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeomUmUAeo * Teo	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6569	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * SmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-6570	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * SmGmCmUTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeomUmUAeo * STeo	OSOOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-6571	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * RmGmCmUTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeomUmUAeo * RTeo	OROOORSSSRSSRSSROOOR
WV-6572	AGCUTCTTGTCCAGCTUUAT	Mod001L001Aeo * RmGmCmUTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeomUmUAeo * RTeo	OROOOSSSSRSSRSSSOOOR
WV-6757	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod001L001Aeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * STeo * STeo * SAeo * STeo	OSSSSRSSSRSSRSSRSSSS
WV-6758	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeo * STeo * STeo * SAeo * STeo	SSSSSSSSSRSSRSSSSSSS
WV-6759	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * STeo * STeo * SAeo * STeo	SSSSRSSSRSSRSSRSSSS
WV-6760	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeoTeoTeoAeo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6761	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	SOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC	SOOOSSSSRSSRSSSOOOS

6762		* RA * SG * SC * STeoTeoAeo * STeo	
WV-6763	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fA * SmU fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-6764	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUU	T * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-6765	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUU	T * S fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-6766	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG fGmG fAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-7104	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeo * STeo * STeo * SAeo * STeo	OSSSSSSSSRSSRSSSSSSS
WV-7105	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * STeo * STeo * SAeo * STeo	OSSSSRSSSRSSRSRSSSS
WV-7106	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeoTeoTeoAeo * Teo	OXOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-7107	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-7108	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * STeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-7139	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * Aeo * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7140	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * Teo * Aeo * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7141	AUAGCAGCTTCTTGTCCAUC	Aeo * mU * Aeo * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * mU * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7142	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * mA * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * mA * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7143	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * Aeo * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * Aeo * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-7144	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * Aeo * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7145	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * Aeo * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7146	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * Teo * mA * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * mA * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7147	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * Teo * Aeo * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * Aeo * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7148	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * Teo * Aeo * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * Aeo * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7149	AUAGCAGCTTCTTGTCCAUC	Aeo * mU * mA * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * mA * mU * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7150	AUAGCAGCTTCTTGTCCAUC	Aeo * mU * Aeo * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * Aeo * mU * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7151	AUAGCAGCTTCTTGTCCAUC	Aeo * mU * Aeo * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * Aeo * mU * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7152	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * mA * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * mA * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7153	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * mA * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * mA * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7154	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * Aeo * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * Aeo * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7155	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * mA * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * mA * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7156	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * Aeo * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * Aeo * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7157	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * Aeo * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * Aeo * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7158	ATAGCAGCTTCTTGTCGAGC	mA * Teo * mA * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mG * mA * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7159	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * Teo * mA * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * mA * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7160	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * Teo * Aeo * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * Aeo * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-7161	AUAGCAGCTTCTTGTCCAUC	Aeo * mU * mA * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * mA * mU * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7162	AUAGCAGCTTCTTGTCCAUC	Aeo * mU * mA * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * mA * mU * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7163	AUAGCAGCTTCTTGTCCAUC	Aeo * mU * Aeo * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * Aeo * mU * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7164	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * Teo * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7165	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * mA * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * mA * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7166	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * mA * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * mA * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7167	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * Aeo * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * Aeo * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7168	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * Teo * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * Geo * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7169	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * mU * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7170	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * mU * Aeo * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7171	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * mU * mA * Geo * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * m5Ceo * mA * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7172	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * mU * Aeo * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * Aeo * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7173	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * mU * Aeo * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * Aeo * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7174	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * mU * mA * mG * m5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceo * mC * mA * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7175	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * mU * mA * Geo * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * m5Ceo * mA * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7176	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * mU * Aeo * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * Aeo * mG * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7302	TGUCCAGCUUAUUGGGAGGCTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * lmU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXXXXXXXXS

WV-7303	TGUCCAGCUUAUUGGGAGGCTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * lmU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXXXXXXXXS
WV-7304	TGUCCAGCUUAUUGGGAGGCTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * lmU * fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXS
WV-7305	TGUCCAGCUUAUUGGGAGGCTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * lmU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * TGaNC6T * SmU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXS
WV-7323	TGUCCAGCUUAUUGGGAGGCTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * lmU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * AMC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXXXXXXXXS
WV-7324	TGUCCAGCUUAUUGGGAGGCTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * lmU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * AMC6T * SmU	XXOXOXOXOXOXXXXXXXXS
WV-7325	TGUCCAGCUUAUUGGGAGGCTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * lmU * fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * AMC6T * SmU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXS
WV-7326	TGUCCAGCUUAUUGGGAGGCTU	VPT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU * fU * lmU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * AMC6T * SmU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXS
WV-7490	TGUCCAGCUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-7491	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUU	T * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-7492	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	VPT * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-7493	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUU	VPT * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-7494	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SlmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-7495	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUU	T * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SlmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-7496	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	VPT * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SlmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG *	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS

		SmC * STGaNC6T * SmU	
WV-7497	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT U	VPT * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SlmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-7498	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCT U	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-7499	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT U	T * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSOSOSOSSSSSSSS
WV-7500	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCT U	VPT * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSOSSSSSSSSS
WV-7501	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT U	VPT * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSOSSSSSSSS
WV-7502	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCT U	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SlmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-7503	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT U	T * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SlmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSOSSSSSSSS
WV-7504	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCT U	VPT * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SlmU * S fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSOSSSSSSSSS
WV-7505	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT U	VPT * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SlmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSOSSSSSSSS
WV-7521	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCT U	T * S fG * SmU * S fC * SmC * S fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * S fG * SmC * ST * SmU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-7522	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT U	T * S fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU * S fC * SmC * S fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * ST * SmU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSS

WV-7523	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fA * SmU fU * SG * SG * SA * SG * SG * SC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-7524	TAGCUUCUUGUCCAGCTTTATTU	T * S fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SG * SC * ST * ST * SA * ST * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-7525	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU * S fU * SmU fA * SmU fU * SG * SG * SG * SA * SG * SG * SC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-7526	TAGCUUCUUGUCCAGCTTTATTU	T * S fA * SmG fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU fC * SmC fA * SG * SC * ST * ST * SA * ST * ST * ST * SmU	SSOSSSSSSOSOSOSSSSSSSS
WV-7527	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * SmU * S fC * SmC * S fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmU * S fA * SmU * S fU * SG * SG * SG * SA * SG * SG * SC * ST * SmU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-7528	TAGCUUCUUGUCCAGCTTTATTU	T * S fA * SmG * S fC * SmU * S fU * SmC * S fU * SmU * S fG * SmU * S fC * SmC * S fA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SmU	SSSSSSSSSSSSSSSSSSSS
WV-7540	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mU fU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7541	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * mG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUmU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7542	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT	T * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7543	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT	T * fA * mGmC * mUmU * mCmU * mUmG * mUmC * mC fA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7544	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT	T * mA * mGmC * mUmU * mCmU * mUmG * mUmC * mCmA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7597	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fGmU * S fCmC * S fAmG * S fCmU * S fUmU * S fAmU * S fUmG * S fGmG * S fAmG * S fGmC * ST * SmU	SOSOSOSOSOSOSOSOSOSS
WV-7598	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * S fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fA * SmU fU * SmG fG * SmG fA * SmG fG * SmCT * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOSOSOS
WV-7599	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT	T * S fAmG * S fCmU * S fUmC * S fUmU * S fGmU * S fCmC * S fAmG * S fCmU * S fUmU * S fAmU * ST * SmU	SOSOSOSOSOSOSOSOSOSS
WV-7600	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT	T * S fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fA * SmUT * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOSOSOS
WV-	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCT	5MSdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX

10

20

30

40

7635	U	mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	
WV-7636	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5MSdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7637	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MSdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7638	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MSdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7639	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MSdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7640	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PS5MSdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7641	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PH5MSdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7642	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PH5MSdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7643	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7644	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5MRdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7645	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7646	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7647	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7648	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PS5MRdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7649	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PH5MRdT * fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7650	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PH5MRdT * fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7660	TUUGUCCAGCUUUAUUGGGAGTU	T * fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-	TCUUGUCCAGCUUUAUUGGGAT	T * fC * mU fU * mG fU * mC fC * mA fG * mC fU * mU fU *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX

7661	U	mA * fU * mU * fG * mG * fG * mA * T * mU	
WV-7662	TUCUUGUCCAGCUUUAUUGGGT U	T * fU * mC fU * mU fG * mU fC * mC fA * mG fC * mU fU * mU * fA * mU * fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7663	TUAGCAGCUUCUUGUCCAGCUT U	T * fU * mA fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU fG * mU * fC * mC * fA * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7664	TAUAGCAGCUUCUUGUCCAGCT U	T * fA * mU fA * mG fC * mA fG * mC fU * mU fC * mU fU * mG * fU * mC * fC * mA * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7665	TCAUAGCAGCUUCUUGUCCAGT U	T * fC * mA fU * mA fG * mC fA * mG fC * mU fU * mC fU * mU * fG * mU * fC * mC * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-7666	TUUGUCCAGCUUUAUUGGGAGT U	T * S fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * S fA * SmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-7667	TCUUGUCCAGCUUUAUUGGGAT U	T * S fC * SmU fU * SmG fU * SmC fC * SmA fG * SmC fU * SmU fU * SmA * S fU * SmU * S fG * SmG * S fG * SmA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-7668	TUCUUGUCCAGCUUUAUUGGGT U	T * S fU * SmC fU * SmU fG * SmU fC * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmU * S fA * SmU * S fU * SmG * S fG * SmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-7669	TUAGCAGCUUCUUGUCCAGCUT U	T * S fU * SmA fG * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU fG * SmU * S fC * SmC * S fA * SmG * S fC * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-7670	TAUAGCAGCUUCUUGUCCAGCT U	T * S fA * SmU fA * SmG fC * SmA fG * SmC fU * SmU fC * SmU fU * SmG * S fU * SmC * S fC * SmA * S fG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-7671	TCAUAGCAGCUUCUUGUCCAGT U	T * S fC * SmA fU * SmA fG * SmC fA * SmG fC * SmU fU * SmC fU * SmU * S fG * SmU * S fC * SmC * S fA * SmG * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-7672	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCT U	T * fG * mU * fC * mC * fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * fU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7673	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUT U	T * fA * mG * fC * mU * fU * mC * fU * mU * fG * mU * fC * mC * fA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-493	CCAGCTTTATTAGGGACAGC	L001m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo * T * T * T * A * T * T * A * G * G * G * Aeo * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-495	CCAGCTTTATTAGGGACAGC	Mod001L001m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo * T * T * T * A * T * T * A * G * G * G * Aeo * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-692	GGAGCAGCTGCCTCTAGGGA	G * G * A * G * C * A * G * C * T * G * C * C * T * C * T * A * G * G * G * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-693	TGGAGCAGCTGCCTCTAGGG	T * G * G * A * G * C * A * G * C * T * G * C * C * T * C * T * A * G * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-694	TGTTCCTGGAGCAGCTGCCT	T * G * T * T * C * C * T * G * G * A * G * C * A * G * C * T * G * C * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-695	TCCTTGGCGGTCTTGGTGGC	T * C * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * G * G * T * G * G * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-696	ATCCTTGGCGGTCTTGGTGG	A * T * C * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * G * G * T * G * * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-697	CATCCTTGGCGGTCTTGGTG	C * A * T * C * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * G * G * T * * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-698	GCATCCTTGGCGGTCTTGGT	G * C * A * T * C * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * G * G * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-699	CTGGCCTGCTGGGCCACCTG	C * T * G * G * C * C * T * G * C * T * G * G * G * C * C * C * A * C * C * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-700	GGCGGTCTTGGTGGCGTGCT	G * G * C * G * G * T * C * T * T * T * G * G * T * G * G * C * C * G * T * G * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-701	TGGCGGTCTTGGTGGCGTGC	T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * T * G * G * T * G * G * C * C * G * T * G * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-702	TTGGCGGTCTTGGTGGCGTG	T * T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * T * G * G * T * G * G * C * C * G * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-703	CTTGGCGGTCTTGGTGGCGT	C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * T * G * G * T * G * G * C * C * G * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-704	CCTTGGCGGTCTTGGTGGCG	C * C * T * T * T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * T * G * G * T * G * G * C * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-705	GCCCCTGGCCTGCTGGGCCA	G * C * C * C * C * C * T * G * G * C * C * C * T * G * C * C * T * G * G * G * G * C * C * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-706	GGCAGAGGCCAGGAGCGCCA	G * G * C * A * G * A * G * G * C * C * A * G * G * A * G * C * G * C * C * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-707	GAGGCATCCTCGGCCTCTGA	G * A * G * G * C * A * T * C * C * T * C * G * G * C * C * C * T * C * T * G * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-708	GGAGGCATCCTCGGCCTCTG	G*G*A*G*G*C*A*T*C*C*T*C*G*G*C*C*T*C* T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-709	GGGAGGCATCCTCGGCCTCT	G*G*G*A*G*G*C*A*T*C*C*T*C*G*G*C*C*T* C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-710	AGGGAGGCATCCTCGGCCTC	A*G*G*G*G*A*G*G*C*A*T*C*C*T*C*G*G*C*C* T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-711	AAGGGAGGCATCCTCGGCCT	A*A*G*G*G*G*A*G*G*C*A*T*C*C*T*C*G*G*C* C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-712	GAAGGGAGGCATCCTCGGCC	G*A*A*G*G*G*A*G*G*C*A*T*C*C*T*C*G*G* C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-713	GGTCTTGGTGGCGTGCTTCA	G*G*T*C*T*T*G*G*T*G*G*C*G*T*G*C*T*T* C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-714	GCGGTCTTGGTGGCGTGCTT	G*C*G*G*T*C*T*T*G*G*T*G*G*C*G*T*G*C* T*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-715	GTCTCAGGCAGCCACGGCTG	G*T*C*T*C*A*G*G*C*A*G*C*C*A*C*G*G*C* T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-716	AGGCCAGCATGCCTGGAGGG	A*G*G*C*C*A*G*C*A*T*G*C*C*T*G*G*A*G* G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-717	TGCATCCTTGGCGGTCTTGG	T*G*C*A*T*C*C*T*T*G*G*C*G*G*T*C*T*T*G *G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-718	GTGCATCCTTGGCGGTCTTG	G*T*G*C*A*T*C*C*T*T*G*G*C*G*G*T*C*T*T *G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-719	CTGCTGGGCCACCTGGGACT	C*T*G*C*T*G*G*G*C*C*A*C*C*T*G*G*G*A* C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-720	TGAAGCCATCGGTCACCCAG	T*G*A*A*G*C*C*A*T*C*G*G*T*C*A*C*C*C* A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-721	CTGAAGCCATCGGTCACCCA	C*T*G*A*A*G*C*C*A*T*C*G*G*T*C*A*C*C* C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-722	CTTGTCCTTAACGGTGCTCC	C*T*T*G*T*C*C*T*T*A*A*C*G*G*T*G*C*T*C *C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-723	TGTCCAGCTTTATTGGGAGG	T*G*T*C*C*A*G*C*T*T*T*A*T*T*G*G*G*A*G *G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-724	TGCCTCTAGGGATGAACTGA	T*G*C*C*T*C*T*A*G*G*G*A*T*G*A*A*C*T* G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-725	CTGCATGGCACCTCTGTTCC	C*T*G*C*A*T*G*G*C*A*C*C*T*C*T*G*T*T*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-726	GGGCTGCATGGCACCTCTGT	G*G*G*C*T*G*C*A*T*G*G*C*A*C*C*T*C*T* G*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-727	CTCTGAAGCTCGGGCAGAGG	C*T*C*T*G*A*A*G*C*T*C*G*G*G*C*A*G*A* G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-728	CCTCTGAAGCTCGGGCAGAG	C*C*T*C*T*G*A*A*G*C*T*C*G*G*G*C*A*G* A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-729	GCCTCTGAAGCTCGGGCAGA	G*C*C*T*C*T*G*A*A*G*C*T*C*G*G*G*C*A* G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-730	CGGCCTCTGAAGCTCGGGCA	C*G*G*C*C*T*C*T*G*A*A*G*C*T*C*G*G*G* C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-731	TCGGCCTCTGAAGCTCGGGC	T*C*G*G*C*C*T*C*T*G*A*A*G*C*T*C*G*G* G*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-732	CTCGGCCTCTGAAGCTCGGG	C*T*C*G*G*C*C*T*C*T*G*A*A*G*C*T*C*G* G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-733	CCTCGGCCTCTGAAGCTCGG	C*C*T*C*G*G*C*C*T*C*T*G*A*A*G*C*T*C*G *G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-734	TCCTCGGCCTCTGAAGCTCG	T*C*C*T*C*G*G*C*C*T*C*T*G*A*A*G*C*T*C *G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-735	TGCTCAGTGCATCCTTGGCG	T*G*C*T*C*A*G*T*G*C*A*T*C*C*T*T*G*G*C *G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-736	CCTGGGACTCCTGCACGCTG	C*C*T*G*G*G*A*C*T*C*C*T*G*C*A*C*G*C*T *G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-737	CCACCTGGGACTCCTGCACG	C*C*A*C*C*T*G*G*G*A*C*T*C*C*T*G*C*A*C *G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-738	TCGGTCACCCAGCCCCTGGC	T*C*G*G*T*C*A*C*C*C*A*G*C*C*C*C*T*G* G*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-739	ATCGGTCACCCAGCCCCTGG	A*T*C*G*G*T*C*A*C*C*C*A*G*C*C*C*C*T*G *G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-740	CATCGGTCACCCAGCCCCTG	C*A*T*C*G*G*T*C*A*C*C*C*A*G*C*C*C*C*T *G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-741	CCATCGGTCACCCAGCCCCT	C*C*A*T*C*G*G*T*C*A*C*C*C*C*A*G*C*C*C*C*C *T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-742	GCCATCGGTCACCCAGCCCC	G*C*C*A*T*C*G*G*T*C*A*C*C*C*A*G*C*C*C* C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-743	AGCCATCGGTCACCCAGCCC	A*G*C*C*A*T*C*G*G*T*C*A*C*C*C*A*G*C* C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-744	TCCAGCTTTATTGGGAGGCC	T*C*C*A*G*C*T*T*T*A*T*T*G*G*G*A*G*G* C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-745	CATCCTCGGCCTCTGAAGCT	C*A*T*C*C*T*C*G*G*C*C*T*C*T*G*A*A*G*C* *T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-746	AGGCATCCTCGGCCTCTGAA	A*G*G*C*A*T*C*C*T*C*G*G*C*C*T*C*T*G* A*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-747	TCTTGGTGGCGTGCTTCATG	T*C*T*T*G*G*T*G*G*C*G*T*G*C*T*T*C*A*T *G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-748	CACGCTGCTCAGTGCATCCT	C*A*C*G*C*T*G*C*T*C*A*G*T*G*C*A*T*C*C* *T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-749	CTCCTGCACGCTGCTCAGTG	C*T*C*C*T*G*C*A*C*G*C*T*G*C*T*C*A*G*T *G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-750	GGACTCCTGCACGCTGCTCA	G*G*A*C*T*C*C*T*G*C*A*C*G*C*T*G*C*T*C *A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-751	GGGACTCCTGCACGCTGCTC	G*G*G*A*C*T*C*C*T*G*C*A*C*G*C*T*G*C* T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-752	TGGGACTCCTGCACGCTGCT	T*G*G*G*A*C*T*C*C*T*G*C*A*C*G*C*T*G* C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-753	AGGTCTCAGGCAGCCACGGC	A*G*G*T*C*T*C*A*G*G*C*A*G*C*C*C*A*C*G* G*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-754	GAGGTCTCAGGCAGCCACGG	G*A*G*G*T*C*T*C*A*G*G*C*A*G*C*C*C*A*C* G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-755	TGAGGTCTCAGGCAGCCACG	T*G*A*G*G*T*C*T*C*A*G*G*C*A*G*C*C*A* C*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-756	CCTGGAGATTGCAGGACCCA	C*C*T*G*G*A*G*A*T*T*T*G*C*A*G*G*A*C*C* C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-757	GCCCTGGAGATTGCAGGACC	G*C*C*C*C*T*G*G*A*G*A*T*T*T*G*C*A*G*G* A*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-758	CCAGGAGCGCCAGGAGGGCA	C*C*A*G*G*A*G*C*G*C*C*A*G*G*A*G*G*G* C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-759	CGTGCTTCATGTAACCCTGC	C*G*T*G*C*T*T*C*A*T*G*T*A*A*C*C*C*T*G*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-760	TGGTCTGACCTCAGGGTCCA	T*G*G*T*C*T*G*A*C*C*T*C*A*G*G*G*T*C*C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-761	TTGGTCTGACCTCAGGGTCC	T*T*G*G*T*C*T*G*A*C*C*T*C*A*G*G*G*T*C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-762	AAGTTGGTCTGACCTCAGGG	A*A*G*T*T*T*G*G*T*C*T*G*A*C*C*T*C*A*G*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-763	TGAAGTTGGTCTGACCTCAG	T*G*A*A*G*T*T*T*G*G*T*C*T*G*A*C*C*T*C*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-764	CACGGCTGAAGTTGGTCTGA	C*A*C*G*G*C*T*G*A*A*G*T*T*T*G*G*T*C*T*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-765	CCACGGCTGAAGTTGGTCTG	C*C*A*C*G*G*C*T*G*A*A*G*T*T*T*G*G*T*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-766	GCCACGGCTGAAGTTGGTCT	G*C*C*A*C*G*G*C*T*G*A*A*G*T*T*T*G*G*T*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-767	AGCCACGGCTGAAGTTGGTC	A*G*C*C*A*C*G*G*C*T*G*A*A*G*T*T*T*G*G*T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-768	GTCTTGGTGGCGTGCTTCAT	G*T*C*T*T*G*G*T*G*G*C*G*T*G*C*T*T*T*C*A*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-769	CAGTGCATCCTTGGCGGTCT	C*A*G*T*G*C*A*T*C*C*T*T*G*G*C*G*G*T*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-770	CTGCCTCTAGGGATGAACTG	C*T*G*C*C*T*C*T*A*G*G*G*A*T*G*A*A*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-771	GGCATCCTCGGCCTCTGAAG	G*G*C*A*T*C*C*T*C*G*G*C*C*T*C*T*G*A*A*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-772	TTGGTGGCGTGCTTCATGTA	T*T*G*G*T*G*G*C*G*T*G*C*T*T*C*A*T*G*T*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-773	GCGTGCTTCATGTAACCCTG	G*C*G*T*G*C*T*T*C*A*T*G*T*A*A*C*C*C*T*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-774	TGAGAAGGGAGGCATCCTCG	T*G*A*G*A*A*G*G*A*G*G*C*A*T*C*C*T*C*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-775	GCTGAAGTTGGTCTGACCTC	G*C*T*G*A*A*G*T*T*G*G*T*C*T*G*A*C*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-776	GGGCCTCCCAAGGCAAACCC	G*G*G*C*C*T*C*C*C*A*A*G*G*C*A*A*A*C* C*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-777	GTTTATGCCCCTGGGCCTGA	G*T*T*T*A*T*G*C*C*C*C*T*G*G*G*C*C*T*G *A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-778	AACCTTAGCTGGGTCTGCCA	A*A*C*C*T*T*A*G*C*T*G*G*G*T*C*T*G*C*C *A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-779	CACCCATTGGGACTGGGATC	C*A*C*C*C*A*T*T*G*G*G*A*C*T*G*G*G*A* T*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-780	CTCCTGCTTGACCACCCATT	C*T*C*C*T*G*C*T*T*G*A*C*C*A*C*C*C*A*T *T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-781	GCTCCTGCTTGACCACCCAT	G*C*T*C*C*T*G*C*T*T*G*A*C*C*C*A*C*C*C*A *T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-782	TGGGCTCCTGCTTGACCACC	T*G*G*G*C*T*C*C*T*G*C*T*T*T*G*A*C*C*C*A*C *C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-783	GCCTGACAAGGCCCTGTGA	G*C*C*C*T*G*A*C*C*A*A*A*G*G*C*C*C*C*T*G*T* G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-784	TCCTTGCAGGAACCCCAGCA	T*C*C*C*T*T*G*C*A*G*G*G*A*A*C*C*C*C*C*A*G* C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-785	ACACCACCCTCTCAACTTCA	A*C*A*C*C*C*A*C*C*C*T*C*T*C*A*A*A*C*C*T*T*C *A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-786	ACACCCATGTCCCCACTGGA	A*C*A*C*C*C*C*A*T*G*T*C*C*C*C*C*A*C*C*T*G*G *A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-787	TGAGAACTCCTCTGTAGGCA	T*G*A*G*A*A*C*T*C*C*C*T*C*T*G*T*T*A*G*G* C*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-788	GGAGCAGCTGCCTCTAGGGA	mG*mG*mA*mG*mC*A*G*C*T*G*C*C*C*T*C*T*A *G*G*G*G*A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-789	UGGAGCAGCTGCCTCTAGGG	mU*mG*mG*mA*mG*C*A*G*C*T*G*C*C*C*T*C*T *A*G*G*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-790	UGUUCCTGGAGCAGCTGCCT	mU*mG*mU*mU*mC*C*T*G*G*A*G*C*A*G*C*C*T *G*C*C*C*T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-791	UCCUUGGCGGTCTTGGTGGC	mU*mC*mC*mU*mU*G*G*C*G*G*T*C*C*T*T*G*G *T*T*G*G*C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-792	AUCCUTGGCGGTCTTGGTGG	mA*mU*mC*mC*mU*T*G*G*C*G*G*T*C*C*T*T*G *G*T*G*G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-793	CAUCCTTGGCGGTCTTGGTG	mC * mA * mU * mC * mC * T * T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * G * G * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-794	GCAUCCTTGGCGGTCTTGGT	mG * mC * mA * mU * mC * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * G * G * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-795	CUGGCCTGCTGGGCCACCTG	mC * mU * mG * mG * mC * C * T * G * C * T * T * G * G * G * C * C * A * C * C * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-796	GGCGGTCTTGGTGGCGTGCT	mG * mG * mC * mG * mG * T * C * T * T * G * G * T * G * G * C * C * G * T * G * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-797	UGGCGGTCTTGGTGGCGTGC	mU * mG * mG * mC * mG * G * T * C * T * T * G * G * T * G * G * C * G * T * G * G * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-798	UUGGCGGTCTTGGTGGCGTG	mU * mU * mG * mG * mC * G * G * T * C * T * T * T * G * G * T * G * G * C * G * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-799	CUUGGCGGTCTTGGTGGCGT	mC * mU * mU * mG * mG * C * G * G * G * T * C * T * T * T * G * G * G * T * T * G * G * C * G * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-800	CCUUGGCGGTCTTGGTGGCG	mC * mC * mU * mU * mG * mG * C * G * G * G * T * C * T * T * T * G * G * G * T * T * G * G * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-801	GCCCCTGGCCTGCTGGGCCA	mG * mC * mC * mC * mC * T * G * G * G * C * C * C * T * G * C * C * T * G * G * G * C * C * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-802	GGCAGAGGCCAGGAGCGCCA	mG * mG * mC * mA * mG * A * G * G * G * C * C * C * A * G * G * G * A * G * G * C * G * C * C * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-803	GAGGCATCCTCGGCCTCTGA	mG * mA * mG * mG * mC * A * T * C * C * C * T * C * G * G * G * C * C * C * T * C * T * G * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-804	GGAGGCATCCTCGGCCTCTG	mG * mG * mA * mG * mG * C * A * T * C * C * C * T * C * C * G * G * G * C * C * C * T * C * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-805	GGGAGGCATCCTCGGCCTCT	mG * mG * mG * mA * mG * G * C * A * T * C * C * C * T * C * C * G * G * G * C * C * C * T * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-806	AGGGAGGCATCCTCGGCCTC	mA * mG * mG * mG * mA * G * G * G * C * A * T * C * C * C * T * C * C * G * G * G * C * C * C * T * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-807	AAGGGAGGCATCCTCGGCCT	mA * mA * mG * mG * mG * A * G * G * G * C * C * A * T * C * C * C * T * C * C * G * G * C * C * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-808	GAAGGGAGGCATCCTCGGCC	mG * mA * mA * mG * mG * G * A * G * G * G * C * C * A * T * C * C * C * T * C * C * G * G * G * C * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-809	GGUCUTGGTGGCGTGCTTCA	mG * mG * mU * mC * mU * T * G * G * T * G * G * C * C * G * T * G * G * C * T * T * C * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-810	GCGGUCTTGGTGGCGTGCTT	mG * mC * mG * mG * mU * C * T * T * G * G * T * G * C * G * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-811	GUCUCAGGCAGCCACGGCTG	mG * mU * mC * mU * mC * A * G * G * C * A * G * C * C * A * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-812	AGGCCAGCATGCCTGGAGGG	mA * mG * mG * mC * mC * A * G * C * A * T * G * C * C * T * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-813	UGCAUCCTTGGCGGTCTTGG	mU * mG * mC * mA * mU * C * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-814	GUGCATCCTTGGCGGTCTTG	mG * mU * mG * mC * mA * T * C * C * T * T * G * G * C * G * G * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-815	CUGCUGGGCCACCTGGGACT	mC * mU * mG * mC * mU * G * G * G * C * C * A * C * C * T * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-816	UGAAGCCATCGGTCACCCAG	mU * mG * mA * mA * mG * C * C * A * T * C * G * G * T * C * A * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-817	CUGAAGCCATCGGTCACCCA	mC * mU * mG * mA * mA * G * C * C * A * T * C * G * G * T * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-818	CUUGUCCTTAACGGTGCTCC	mC * mU * mU * mG * mU * C * C * T * T * A * A * C * G * G * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-819	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * mG * mU * mC * mC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-820	UGCCUCTAGGGATGAACTGA	mU * mG * mC * mC * mU * C * T * A * G * G * G * A * T * G * A * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-821	CUGCATGGCACCTCTGTTCC	mC * mU * mG * mC * mA * T * G * G * C * A * C * C * T * C * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-822	GGGCUGCATGGCACCTCTGT	mG * mG * mG * mC * mU * G * C * A * T * G * G * C * A * C * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-823	CUCUGAAGCTCGGGCAGAGG	mC * mU * mC * mU * mG * A * A * G * C * T * C * G * G * G * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-824	CCUCUGAAGCTCGGGCAGAG	mC * mC * mU * mC * mU * G * A * A * G * C * T * C * G * G * G * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-825	GCCUCTGAAGCTCGGGCAGA	mG * mC * mC * mU * mC * T * G * A * A * G * C * T * C * G * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-826	CGGCCTCTGAAGCTCGGGCA	mC * mG * mG * mC * mC * T * C * T * G * A * A * G * C * T * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-827	UCGGCCTCTGAAGCTCGGGC	mU * mC * mG * mG * mC * C * T * C * T * G * A * A * G * C * T * C * G * G * G * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-828	CUCGGCCTCTGAAGCTCGGG	mC * mU * mC * mG * mG * C * C * T * C * T * G * A * A * G * C * T * C * G * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-829	CCUCGGCCTCTGAAGCTCGG	mC * mC * mU * mC * mG * G * C * C * T * C * T * G * A * A * G * C * T * C * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-830	UCCUCGGCCTCTGAAGCTCG	mU * mC * mC * mU * mC * G * G * C * C * T * C * T * G * A * A * G * C * T * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-831	UGCUCAGTGCATCCTTGGCG	mU * mG * mC * mU * mC * A * G * T * G * C * A * T * C * C * T * T * G * G * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-832	CCUGGGACTCCTGCACGCTG	mC * mC * mU * mG * mG * G * A * C * T * C * C * T * G * G * C * A * C * G * C * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-833	CCACCTGGGACTCCTGCACG	mC * mC * mA * mC * mC * T * G * G * G * A * C * T * C * C * T * G * C * A * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-834	UCGGUCACCCAGCCCCTGGC	mU * mC * mG * mG * mU * C * A * C * C * C * C * A * G * G * C * C * C * C * T * G * G * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-835	AUCGGTCACCCAGCCCCTGG	mA * mU * mC * mG * mG * T * C * A * C * C * C * C * A * G * G * C * C * C * C * C * T * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-836	CAUCGGTCACCCAGCCCCTG	mC * mA * mU * mC * mG * G * T * C * A * C * C * C * C * A * G * G * C * C * C * C * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-837	CCAUCGGTCACCCAGCCCCT	mC * mC * mA * mU * mC * G * G * T * C * A * C * C * C * C * A * G * G * C * C * C * C * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-838	GCCAUCGGTCACCCAGCCCC	mG * mC * mC * mA * mU * C * G * G * T * C * A * C * C * C * C * A * G * C * C * C * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-839	AGCCATCGGTCACCCAGCCC	mA * mG * mC * mC * mA * T * C * G * G * T * C * A * C * C * C * C * C * A * G * C * C * C * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-840	UCCAGCTTTATTGGGAGGCC	mU * mC * mC * mA * mG * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * G * G * C * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-841	CAUCCTCGGCCTCTGAAGCT	mC * mA * mU * mC * mC * T * C * G * G * G * C * C * T * C * T * G * G * A * A * G * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-842	AGGCATCCTCGGCCTCTGAA	mA * mG * mG * mC * mA * T * C * C * T * C * C * G * G * G * C * C * C * T * C * T * T * G * G * A * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-843	UCUUGGTGGCGTGCTTCATG	mU * mC * mU * mU * mG * G * T * G * G * C * C * G * G * T * T * G * C * C * T * T * C * A * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-844	CACGCTGCTCAGTGCATCCT	mC * mA * mC * mG * mC * T * G * C * T * C * A * G * T * G * C * A * T * C * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-845	CUCCUGCACGCTGCTCAGTG	mC * mU * mC * mC * mU * G * C * A * C * G * C * T * G * C * T * C * A * G * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-846	GGACUCCTGCACGCTGCTCA	mG * mG * mA * mC * mU * C * C * T * G * C * A * C * G * C * T * G * C * T * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-847	GGGACTCCTGCACGCTGCTC	mG * mG * mG * mA * mC * T * C * C * T * G * C * A * C * G * C * T * G * C * T * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-848	UGGGACTCCTGCACGCTGCT	mU * mG * mG * mG * mA * C * T * C * C * T * G * C * A * C * G * C * T * G * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-849	AGGUCTCAGGCAGCCACGGC	mA * mG * mG * mU * mC * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * A * C * G * G * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-850	GAGGUCTCAGGCAGCCACGG	mG * mA * mG * mG * mU * C * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * A * C * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-851	UGAGGTCTCAGGCAGCCACG	mU * mG * mA * mG * mG * T * C * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * A * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-852	CCUGGAGATTGCAGGACCCA	mC * mC * mU * mG * mG * A * G * A * T * T * T * G * C * A * G * G * A * C * C * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-853	GCCCUGGAGATTGCAGGACC	mG * mC * mC * mC * mU * G * G * A * G * A * T * T * T * G * C * A * G * G * A * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-854	CCAGGAGCGCCAGGAGGGCA	mC * mC * mA * mG * mG * A * G * C * G * C * C * C * A * G * G * A * G * G * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-855	CGUGCTTCATGTAACCCTGC	mC * mG * mU * mG * mC * T * T * T * C * A * T * G * T * T * A * A * A * C * C * C * T * G * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-856	UGGUCTGACCTCAGGGTCCA	mU * mG * mG * mU * mC * T * G * A * C * C * T * T * C * A * A * G * G * G * T * C * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-857	UUGGUCTGACCTCAGGGTCC	mU * mU * mG * mG * mU * C * T * G * A * C * C * T * T * C * A * A * G * G * G * T * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-858	AAGUUGGTCTGACCTCAGGG	mA * mA * mG * mU * mU * G * G * T * C * C * T * T * G * A * C * C * C * T * T * C * A * G * G * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-859	UGAAGTTGGTCTGACCTCAG	mU * mG * mA * mA * mG * T * T * T * G * G * T * T * C * C * T * T * G * G * A * A * C * C * T * C * A * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-860	CACGGCTGAAGTTGGTCTGA	mC * mA * mC * mG * mG * C * T * T * G * G * A * A * A * G * G * T * T * T * G * G * A * C * C * T * G * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-861	CCACGGCTGAAGTTGGTCTG	mC * mC * mA * mC * mG * G * C * T * G * A * A * G * T * T * G * G * T * C * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-862	GCCACGGCTGAAGTTGGTCT	mG * mC * mC * mA * mC * G * G * C * T * G * A * A * G * T * T * G * G * T * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-863	AGCCACGGCTGAAGTTGGTC	mA * mG * mC * mC * mA * C * G * G * C * T * G * A * A * G * T * T * G * G * T * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-864	GUCUUGGTGGCGTGCTTCAT	mG * mU * mC * mU * mU * G * G * T * G * G * C * G * T * G * C * T * T * C * A * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-865	CAGUGCATCCTTGGCGGTCT	mC * mA * mG * mU * mG * C * A * T * C * C * T * T * G * G * C * G * G * T * C * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-866	CUGCCTCTAGGGATGAACTG	mC * mU * mG * mC * mC * T * C * T * A * G * G * G * A * T * T * G * A * A * C * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-867	GGCAUCCTCGGCCTCTGAAG	mG * mG * mC * mA * mU * C * C * T * C * G * G * C * C * C * T * C * T * G * A * A * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-868	UUGGUGGCGTGCTTCATGTA	mU * mU * mG * mG * mU * G * C * G * T * G * C * C * T * T * C * A * T * G * T * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-869	GCGUGCTTCATGTAACCCTG	mG * mC * mG * mU * mG * C * T * T * C * A * T * G * T * T * A * A * C * C * C * T * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-870	UGAGAAGGGAGGCATCCTCG	mU * mG * mA * mG * mA * A * G * G * G * A * G * G * G * C * A * T * C * C * T * C * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-871	GCUGAAGTTGGTCTGACCTC	mG * mC * mU * mG * mA * A * G * T * T * G * G * T * C * C * T * G * A * C * C * T * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-872	GGGCCTCCCAAGGCAAACCC	mG * mG * mG * mC * mC * T * C * C * C * C * A * A * G * G * C * C * A * A * A * C * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-873	GUUUATGCCCCTGGGCCTGA	mG * mU * mU * mU * mA * T * G * C * C * C * C * T * G * G * G * G * C * C * T * G * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-874	AACCUTAGCTGGGTCTGCCA	mA * mA * mC * mC * mU * T * A * G * C * C * T * G * G * G * G * T * T * C * C * T * G * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-875	CACCCATTGGGACTGGGATC	mC * mA * mC * mC * mC * A * T * T * T * G * G * G * G * A * C * C * T * G * G * G * A * T * T * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-876	CUCCUGCTTGACCACCCATT	mC * mU * mC * mC * mU * G * C * C * T * T * T * G * A * C * C * C * A * C * C * C * A * T * T * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-877	GCUCCTGCTTGACCACCCAT	mG * mC * mU * mC * mC * T * G * C * C * T * T * T * G * A * C * C * C * A * C * C * C * A * T	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-878	UGGGCTCCTGCTTGACCACC	mU * mG * mG * mG * mC * T * C * C * T * G * C * T * T * G * A * C * C * A * C * C	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-879	GCCUGACAAAGGCCCTGTGA	mG * mC * mC * mU * mG * A * C * A * A * A * G * G * C * C * C * C * T * G * T * G * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-880	UCCUUGCAGGAACCCCAGCA	mU * mC * mC * mU * mU * G * C * A * G * G * A * A * C * C * C * C * C * A * G * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-881	ACACCACCCTCTCAACTTCA	mA * mC * mA * mC * mC * A * C * C * C * C * T * C * T * C * A * A * A * C * C * T * T * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-882	ACACCCATGTCCCCACTGGA	mA * mC * mA * mC * mC * C * A * T * G * T * C * C * C * C * C * A * C * C * T * G * G * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-883	UGAGAACTCCTCTGTAGGCA	mU * mG * mA * mG * mA * A * C * T * C * C * C * T * C * T * G * T * A * G * G * C * C * A	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1850	UCCUUGGCGGTCTTGGUGGC	mU * mCmCmUmU * G * G * C * C * G * G * T * C * T * T * T * G * mGmUmGmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1851	AUCCUTGGCGGTCTTGGUGG	mA * mUmCmCmU * T * G * G * C * C * G * G * T * C * C * T * T * T * mGmGmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1852	GCAUCCTTGGCGGTCUUGGU	mG * mCmAmUmC * C * T * T * T * G * G * C * C * G * G * G * T * T * C * mUmUmGmG * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1853	CUGGCCTGCTGGGCCACCUG	mC * mUmGmGmC * C * T * G * C * T * G * C * T * G * G * G * G * C * C * C * mAmCmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1854	GGCGGTCTTGGTGGCGUGCU	mG * mGmCmGmG * T * C * T * T * T * G * C * G * T * T * G * G * G * C * C * mGmUmGmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1855	UGGCGGTCTTGGTGGCGUGC	mU * mGmGmCmG * G * T * C * T * T * T * G * C * G * T * T * G * G * G * G * mCmGmUmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1856	CUUGGCGGTCTTGGTGGCGU	mC * mUmUmGmG * C * G * G * T * C * T * T * T * G * C * G * G * T * T * mGmGmCmG * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1857	CCUUGGCGGTCTTGGUGGCG	mC * mCmUmUmG * G * C * C * G * G * T * T * C * C * T * T * T * G * G * G * G * mUmGmGmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1858	GGCAGAGGCCAGGAGCGCCA	mG * mGmCmAmG * A * G * G * G * C * C * C * A * G * G * G * A * G * G * mCmGmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1859	GGGAGGCATCCTCGGCCUCU	mG * mGmGmAmG * G * C * A * T * T * C * C * C * T * T * C * C * G * G * G * mCmCmUmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1860	AAGGGAGGCATCCTCGGCCU	mA * mAmGmGmG * A * G * G * C * A * T * T * C * C * C * T * T * C * C * mGmGmCmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-1861	GAAGGGAGGCATCCTCGGCC	mG * mAmAmGmG * G * A * G * G * C * A * T * C * C * T * mCmGmGmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1862	GCGGUCTTGGTGGCGUGCUU	mG * mCmGmGmU * C * T * T * G * G * T * G * G * C * G * mUmGmCmU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1863	GUCUCAGGCAGCCACGGCUG	mG * mUmCmUmC * A * G * G * C * A * G * C * C * C * A * C * mGmGmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1864	UGCAUCCTTGGCGGTCUUGG	mU * mGmCmAmU * C * C * T * T * G * G * C * C * G * G * T * mCmUmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1865	CUGCUGGGCCACCTGGGACU	mC * mUmGmCmU * G * G * G * C * C * A * C * C * T * G * mGmGmAmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1866	UGAAGCCATCGGTCACCCAG	mU * mGmAmAmG * C * C * A * T * C * G * G * T * C * A * mCmCmCmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1867	CUUGUCCTTAACGGTGCUCC	mC * mUmUmGmU * C * C * T * T * A * A * C * G * G * T * mGmCmUmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1868	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mGmGmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1869	CUGCATGGCACCTCTGUUCC	mC * mUmGmCmA * T * G * G * C * A * C * C * T * C * T * mGmUmUmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1870	UGCUCAGTGCATCCTUGGCG	mU * mGmCmUmC * A * G * T * G * C * A * T * C * C * T * mUmGmGmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1871	CCUGGGACTCCTGCACGCUG	mC * mCmUmGmG * G * A * C * T * C * C * T * G * C * A * mCmGmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1872	UCGGUCACCCAGCCCCUGGC	mU * mCmGmGmU * C * A * C * C * C * A * G * C * C * C * mCmUmGmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1873	AUCGGTCACCCAGCCCCUGG	mA * mUmCmGmG * T * C * A * C * C * C * A * G * C * C * mCmCmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1874	CAUCGGTCACCCAGCCCCUG	mC * mAmUmCmG * G * T * C * A * C * C * C * A * G * C * mCmCmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1875	CCAUCGGTCACCCAGCCCCU	mC * mCmAmUmC * G * G * T * C * A * C * C * C * A * G * mCmCmCmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1876	GCCAUCGGTCACCCAGCCCC	mG * mCmCmAmU * C * G * G * T * C * A * C * C * C * C * A * mGmCmCmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1877	AGCCATCGGTCACCCAGCCC	mA * mGmCmCmA * T * C * G * G * T * C * A * C * C * C * mAmGmCmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-1878	UCCAGCTTTATTGGGAGGCC	mU * mCmCmAmG * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mAmGmGmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1879	CACGCTGCTCAGTGCAUCCU	mC * mAmCmGmC * T * G * C * T * C * A * G * T * G * C * mAmUmCmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1880	CUCCUGCACGCTGCTCAGUG	mC * mUmCmCmU * G * C * A * C * G * C * T * G * C * T * mCmAmGmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1881	GGGACTCCTGCACGCUGCUC	mG * mGmGmAmC * T * C * C * T * G * C * A * C * G * C * mUmGmCmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1882	UGGGACTCCTGCACGCUGCU	mU * mGmGmGmA * C * T * C * C * T * G * C * A * C * G * mCmUmGmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1883	AGGUCTCAGGCAGCCACGGC	mA * mGmGmUmC * T * C * A * G * G * C * A * G * C * C * C * mAmCmGmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1884	GAGGUCTCAGGCAGCCACGG	mG * mAmGmGmU * C * T * C * A * G * G * C * A * G * C * mCmAmCmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1885	UGAGGTCTCAGGCAGCCACG	mU * mGmAmGmG * T * C * T * C * A * G * G * C * A * G * mCmCmAmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1886	CCUGGAGATTGCAGGACCCA	mC * mCmUmGmG * A * G * A * T * T * T * G * C * A * G * G * mAmCmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1887	GCCCUGGAGATTGCAGGACC	mG * mCmCmCmU * G * G * A * G * A * T * T * T * G * C * A * mGmGmAmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1888	CGUGCTTCATGTAACCCUGC	mC * mGmUmGmC * T * T * C * A * T * G * T * A * A * C * mCmCmUmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1889	UGGUCTGACCTCAGGGUCCA	mU * mGmGmUmC * T * G * A * C * C * T * C * A * G * G * mGmUmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1890	AAGUUGGTCTGACCTCAGGG	mA * mAmGmUmU * G * G * T * C * T * G * A * C * C * T * mCmAmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1891	CCACGGCTGAAGTTGGUCUG	mC * mCmAmCmG * G * C * T * G * A * A * G * T * T * G * mGmUmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1892	AGCCACGGCTGAAGTUGGUC	mA * mGmCmCmA * C * G * G * C * T * G * A * A * G * T * mUmGmGmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1893	GUCUUGGTGGCGTGCUUCAU	mG * mUmCmUmU * G * G * T * G * G * C * G * T * G * C * mUmUmUmCmA * mU	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-1894	GCGUGCTTCATGTAACCCUG	mG * mCmGmUmG * C * T * T * C * A * T * G * T * A * A * mCmCmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX

WV-1895	GCUGAAGTTGGTCTGACCUC	mG * mCmUmGmA * A * G * T * T * G * G * T * C * T * G * mAmCmCmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1896	GGGCCTCCCAAGGCAAACCC	mG * mGmGmCmC * T * C * C * C * A * A * G * G * C * A * mAmAmCmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-1897	AACCUTAGCTGGGTCUGCCA	mA * mAmCmCmU * T * A * G * C * T * G * G * G * T * C * mUmGmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2115	UUGUCCAGCTTTATTGGGAG	mU * mU * mG * mU * mC * C * A * G * C * T * T * T * A * T * T * mG * mG * mG * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2116	CUUGUCCAGCTTTATUGGGA	mC * mU * mU * mG * mU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2117	UCUUGTCCAGCTTTAUUGGG	mU * mC * mU * mU * mG * T * C * C * A * G * C * T * T * T * A * mU * mU * mG * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2118	UUCUUGTCCAGCTTTAUUGG	mU * mU * mC * mU * mU * G * T * C * C * A * G * C * T * T * T * T * mA * mU * mU * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2119	CUUCUTGTCCAGCTTUAUUG	mC * mU * mU * mC * mU * T * G * T * C * C * A * G * C * T * T * mU * mA * mU * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2120	GCUUCTTGTCCAGCTUUAUU	mG * mC * mU * mU * mC * T * T * G * T * C * C * A * G * C * T * mU * mU * mA * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2121	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * mG * mC * mU * mU * C * T * T * G * T * C * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2122	CAGCUTCTTGTCCAGCUUUA	mC * mA * mG * mC * mU * T * C * T * T * G * T * C * C * C * A * G * mC * mU * mU * mU * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2123	GCAGCTTCTTGTCCAGCUUU	mG * mC * mA * mG * mC * T * T * C * T * T * G * T * C * C * C * A * mG * mC * mU * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2124	AGCAGCTTCTTGTCCAGCUU	mA * mG * mC * mA * mG * C * T * T * C * T * T * G * T * C * C * C * mA * mG * mC * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2125	UAGCAGCTTCTTGTCCAGCU	mU * mA * mG * mC * mA * G * C * T * T * C * T * T * G * T * C * C * mC * mA * mG * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2126	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * T * mC * mC * mA * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2127	CAUAGCAGCTTCTTGUCCAG	mC * mA * mU * mA * mG * C * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mU * mC * mC * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2128	UUGUCCAGCTTTATTGGGAG	mU * mUmGmUmC * C * A * G * C * T * T * T * A * T * T * T * mGmGmGmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-2129	CUUGUCCAGCTTTATUGGGA	mC * mUmUmGmU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mUmGmGmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2130	UCUUGTCCAGCTTTAUUGGG	mU * mCmUmUmG * T * C * C * A * G * C * T * T * T * A * mUmUmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2131	UUCUUGTCCAGCTTTAUUGG	mU * mUmCmUmU * G * T * C * C * A * G * C * T * T * T * mAmUmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2132	CUUCUTGTCCAGCTTUAUUG	mC * mUmUmCmU * T * G * T * C * C * A * G * C * T * T * mUmAmUmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2133	GCUUCTTGTCCAGCTUAUU	mG * mCmUmUmC * T * T * G * T * C * C * A * G * C * T * mUmUmAmU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2134	AGCUUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * mGmCmUmU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mUmUmUmA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2135	CAGCUTCTTGTCCAGCUUUA	mC * mAmGmCmU * T * C * T * T * G * T * C * C * A * G * mCmUmUmU * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2136	GCAGCTTCTTGTCCAGCUUU	mG * mCmAmGmC * T * T * C * T * T * G * T * C * C * A * mGmCmUmU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2137	AGCAGCTTCTTGTCCAGCUU	mA * mGmCmAmG * C * T * T * C * T * T * G * T * C * C * mAmGmCmU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2138	UAGCAGCTTCTTGTCCAGCU	mU * mAmGmCmA * G * C * T * T * C * T * T * G * T * C * mCmAmGmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2139	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mUmAmGmC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mCmCmAmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2140	CAUAGCAGCTTCTTGUCCAG	mC * mAmUmAmG * C * A * G * C * T * T * C * T * T * G * mUmCmCmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-2141	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Aeo * Geo * m5Ceo * Teo * Teo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * Teo * Teo * Aeo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-2549	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * RT * SG * SmGmGmAmG * SmG	SOOOSSSSSSSSRSSOOOS
WV-2550	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * RT * ST * SG * SmGmGmAmG * SmG	SOOOSSSSSSSSRSSOOOS
WV-2551	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * ST * SG * SmGmGmAmG * SmG	SOOOSSSSSSSSRSSOOOS
WV-2552	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmCmA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * RT * SG * SG * SmGmAmG * SmG	SOOOOSSSSSSSSRSSOOS

WV-2553	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SmAmG * SmG	SOOOSSSSSSSSSRSSOS
WV-2554	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * SmGmUmCmCmA * SG * SC * ST * ST * ST * SA * ST * ST * SG * RG * SG * SA * SmG * SmG	SOOOOSSSSSSSSSRSSSS
WV-2677	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * mGmUmCmC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOX
WV-2678	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * mGmUmCmCmA * G * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * A * mG * mG	XOOOOXXXXXXXXXXXXXX

WV-1391	GGAGCAGCTGCCTCTAGGGA	mG * mG * mA * mG * mC * A * G * C * T * G * C * C * T * C * T * mA * mG * mG * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1392	UGGAGCAGCTGCCTCUAGGG	mU * mG * mG * mA * mG * C * A * G * C * T * G * C * C * T * C * mU * mA * mG * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1393	UGUUCCTGGAGCAGCUGCCU	mU * mG * mU * mU * mC * C * T * G * G * A * G * C * A * G * C * mU * mG * mC * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1394	UCCUUGGCGGTCTTGGUGGC	mU * mC * mC * mU * mU * G * G * C * G * G * T * C * T * T * G * mG * mU * mG * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1395	AUCCUTGGCGGTCTTGGUGG	mA * mU * mC * mC * mU * T * G * G * C * G * G * T * C * T * T * mG * mG * mU * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1396	CAUCCTTGGCGGTCTUGGUG	mC * mA * mU * mC * mC * T * T * G * G * C * G * G * T * C * T * mU * mG * mG * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1397	GCAUCCTTGGCGGTCUUGGU	mG * mC * mA * mU * mC * C * T * T * G * G * C * G * G * G * T * C * mU * mU * mG * mG * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1398	CUGGCCTGCTGGGCCACCUG	mC * mU * mG * mG * mC * C * T * G * C * T * G * G * G * C * C * mA * mC * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1399	GGCGGTCTTGGTGGCGUGCU	mG * mG * mC * mG * mG * T * C * T * T * T * G * G * T * G * G * C * mG * mU * mG * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1400	UGGCGGTCTTGGTGGCGUGC	mU * mG * mG * mC * mG * G * T * C * T * T * G * G * T * G * G * mC * mG * mU * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1401	UUGGCGGTCTTGGTGGCGUG	mU * mU * mG * mG * mC * G * G * T * C * T * T * G * G * G * T * G * mG * mC * mG * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1402	CUUGGCGGTCTTGGTGGCGU	mC * mU * mU * mG * mG * C * G * G * T * C * T * T * G * G * G * T * mG * mG * mC * mG * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-	CCUUGGCGGTCTTGGUGGCG	mC * mC * mU * mU * mG * G * C * G * G * T * C * T * T * G * G * G *	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

1403		mU * mG * mG * mC * mG	
WV-1404	GCCCCTGGCCTGCTGGGCCA	mG * mC * mC * mC * mC * T * G * G * C * C * C * T * G * C * T * G * mG * mG * mC * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1405	GGCAGAGGCCAGGAGCGCCA	mG * mG * mC * mA * mG * A * G * G * C * C * C * A * G * G * A * G * mC * mG * mC * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1406	GAGGCATCCTCGGCCUCUGA	mG * mA * mG * mG * mC * A * T * C * C * T * C * C * G * G * C * C * C * mU * mC * mU * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1407	GGAGGCATCCTCGGCCUCUG	mG * mG * mA * mG * mG * C * A * T * C * C * T * C * C * G * G * C * C * mC * mU * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1408	GGGAGGCATCCTCGGCCUCU	mG * mG * mG * mA * mG * G * C * A * T * C * C * C * T * C * C * G * G * G * mC * mC * mU * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1409	AGGGAGGCATCCTCGGCCUC	mA * mG * mG * mG * mA * G * G * C * C * A * T * C * C * C * T * C * C * G * G * mG * mC * mC * mU * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1410	AAGGGAGGCATCCTCGGCCU	mA * mA * mG * mG * mG * mA * G * G * G * C * C * A * T * C * C * C * T * C * C * mG * mG * mC * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1411	GAAGGGAGGCATCCTCGGCC	mG * mA * mA * mG * mG * mG * A * G * G * G * C * C * A * T * C * C * C * T * C * C * mC * mG * mG * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1412	GGUCUTGGTGGCGTGCUUCA	mG * mG * mU * mC * mC * mU * T * G * G * T * G * G * C * C * G * T * G * G * mC * mU * mU * mC * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1413	GCGGUCTTGGTGGCGUGCUU	mG * mC * mG * mG * mG * mU * C * C * T * T * G * G * T * T * G * G * G * C * C * G * G * mU * mG * mC * mC * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1414	GUCUCAGGCAGCCACGGCUG	mG * mU * mC * mC * mU * mC * A * G * G * G * C * C * A * G * G * C * C * C * A * A * C * C * mG * mG * mC * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1415	AGGCCAGCATGCCTGGAGGG	mA * mG * mG * mC * mC * mC * A * G * G * C * C * A * T * G * G * C * C * C * T * T * G * G * mG * mA * mG * mG * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1416	UGCAUCCTTGGCGGTCUUGG	mU * mG * mC * mC * mA * mU * C * C * C * T * T * G * G * G * C * C * G * G * G * T * T * G * mC * mU * mU * mG * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1417	GUGCATCCTTGGCGGUCUUG	mG * mU * mG * mC * mC * mA * T * C * C * C * T * T * T * G * G * G * C * C * G * G * G * G * mU * mC * mC * mU * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1418	CUGCUGGGCCACCCTGGGACU	mC * mU * mG * mC * mC * mU * G * G * G * G * C * C * C * A * C * C * C * T * T * G * G * mG * mG * mA * mC * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1419	UGAAGCCATCGGTCACCCAG	mU * mG * mG * mA * mA * mG * C * C * C * A * A * T * T * C * C * G * G * G * T * T * C * C * A * A * mC * mC * mC * mC * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-	CUGAAGCCATCGGTCACCCA	mC * mU * mG * mA * mA * G * C * C * C * A * A * T * T * C * C * G * G * G * T * T * C * C *	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

1420		mA * mC * mC * mC * mA	
WV-1421	CUUGUCCTTAACGGTGCUCC	mC * mU * mU * mG * mU * C * C * T * T * A * A * C * G * G * T * mG * mC * mU * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1422	UGUCCAGCTTTATTGGGAGG	mU * mG * mU * mC * mC * A * G * C * T * T * T * A * T * T * G * mG * mG * mA * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1423	UGCCUCTAGGGATGAACUGA	mU * mG * mC * mC * mU * C * T * A * G * G * G * A * T * G * A * mA * mC * mU * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1424	CUGCATGGCACCTCTGUUCC	mC * mU * mG * mC * mA * T * G * G * C * A * C * C * T * C * T * mG * mU * mU * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1425	GGGCUGCATGGCACCUCUGU	mG * mG * mG * mC * mU * G * C * A * T * G * G * C * A * C * C * mU * mC * mU * mG * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1426	CUCUGAAGCTCGGGCAGAGG	mC * mU * mC * mU * mG * A * A * G * C * T * C * G * G * G * C * mA * mG * mA * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1427	CCUCUGAAGCTCGGGCAGAG	mC * mC * mU * mC * mU * G * A * A * G * C * T * C * G * G * G * mC * mA * mG * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1428	GCCUCTGAAGCTCGGGCAGA	mG * mC * mC * mU * mC * T * G * A * A * G * C * T * C * G * G * mG * mC * mA * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1429	CGGCCTCTGAAGCTCGGGCA	mC * mG * mG * mC * mC * T * C * T * G * A * A * G * C * T * C * mG * mG * mG * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1430	UCGGCCTCTGAAGCTCGGGC	mU * mC * mG * mG * mC * C * T * C * T * G * A * A * G * C * T * mC * mG * mG * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1431	CUCGGCCTCTGAAGCUCGGG	mC * mU * mC * mG * mG * C * C * T * C * T * G * A * A * G * C * mU * mC * mG * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1432	CCUCGGCCTCTGAAGCUCGG	mC * mC * mU * mC * mG * G * C * C * T * C * T * G * A * A * G * mC * mU * mC * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1433	UCCUCGGCCTCTGAAGCUCG	mU * mC * mC * mU * mC * G * G * C * C * T * C * T * G * A * A * mG * mC * mU * mC * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1434	UGCUCAGTGCATCCTUGGCG	mU * mG * mC * mU * mC * A * G * T * G * C * A * T * C * C * T * mU * mG * mG * mC * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1435	CCUGGGACTCCTGCACGCUG	mC * mC * mU * mG * mG * G * A * C * T * C * C * T * G * C * A * mC * mG * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1436	CCACCTGGGACTCCTGCACG	mC * mC * mA * mC * mC * T * G * G * G * A * C * T * C * C * T * mG * mC * mA * mC * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-	UCGGUCACCCAGCCCCUGGC	mU * mC * mG * mG * mU * C * A * C * C * C * A * G * C * C * C * C *	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

1437		mC * mU * mG * mG * mC	
WV-1438	AUCGGTCACCCAGCCCCUGG	mA * mU * mC * mG * mG * T * C * A * C * C * C * A * G * C * C * mC * mC * mU * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1439	CAUCGGTCACCCAGCCCCUG	mC * mA * mU * mC * mG * G * T * C * A * C * C * C * A * G * C * mC * mC * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1440	CCAUCGGTCACCCAGCCCCU	mC * mC * mA * mU * mC * G * G * T * C * A * C * C * C * C * A * G * mC * mC * mC * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1441	GCCAUCGGTCACCCAGCCCC	mG * mC * mC * mA * mU * C * G * G * T * C * A * C * C * C * C * A * mG * mC * mC * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1442	AGCCATCGGTCACCCAGCCC	mA * mG * mC * mC * mA * T * C * G * G * T * C * A * C * C * C * C * mA * mG * mC * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1443	UCCAGCTTTATTGGGAGGCC	mU * mC * mC * mA * mG * C * T * T * T * A * T * T * G * G * G * mA * mG * mG * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1444	CAUCCTCGGCCTCTGAAGCU	mC * mA * mU * mC * mC * T * C * G * G * G * C * C * T * C * T * G * mA * mA * mG * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1445	AGGCATCCTCGGCCTCUGAA	mA * mG * mG * mC * mC * mA * T * C * C * T * C * C * G * G * G * C * C * C * T * mC * mU * mG * mA * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1446	UCUUGGTGGCGTGCTUCAUG	mU * mC * mU * mU * mG * G * T * G * G * C * G * G * T * T * G * G * C * C * T * mU * mC * mA * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1447	CACGCTGCTCAGTGCAUCCU	mC * mA * mC * mG * mC * T * G * C * C * T * C * C * A * G * T * T * G * C * mA * mU * mC * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1448	CUCCUGCACGCTGCTCAGUG	mC * mU * mC * mC * mU * G * C * A * C * C * G * C * C * T * T * G * C * C * T * mC * mA * mG * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1449	GGACUCCTGCACGCTGCUCA	mG * mG * mA * mC * mU * C * C * C * T * G * C * C * A * C * C * G * C * C * T * mG * mC * mC * mU * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1450	GGGACTCCTGCACGCUGCUC	mG * mG * mG * mA * mC * T * C * C * C * T * T * G * C * C * A * C * C * G * C * C * mU * mG * mC * mC * mU * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1451	UGGGACTCCTGCACGCUGCU	mU * mG * mG * mG * mA * C * T * C * C * C * T * T * G * C * C * A * C * C * G * G * mC * mU * mG * mC * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1452	AGGUCTCAGGCAGCCACGGC	mA * mG * mG * mU * mC * T * C * C * A * G * G * G * C * C * A * G * G * C * C * C * mA * mC * mG * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1453	GAGGUCTCAGGCAGCCACGG	mG * mA * mG * mG * mU * C * T * C * C * A * G * G * G * C * C * A * G * G * C * C * mC * mA * mC * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-	UGAGGTCTCAGGCAGCCACG	mU * mG * mA * mG * mG * T * C * T * C * C * A * G * G * G * C * C * A * G * G * mC * mA * mG * mC * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

1454		mC * mC * mA * mC * mG	
WV-1455	CCUGGAGATTGCAGGACCCA	mC * mC * mU * mG * mG * A * G * A * T * T * G * C * A * G * G * mA * mC * mC * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1456	GCCCUGGAGATTGCAGGACC	mG * mC * mC * mC * mU * G * G * A * G * A * T * T * G * C * A * mG * mG * mA * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1457	CCAGGAGCGCCAGGAGGGCA	mC * mC * mA * mG * mG * A * G * C * G * C * C * C * A * G * G * A * mG * mG * mG * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1458	CGUGCTTCATGTAACCCUGC	mC * mG * mU * mG * mC * T * T * C * A * T * G * T * A * A * C * mC * mC * mU * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1459	UGGUCTGACCTCAGGGUCCA	mU * mG * mG * mU * mC * T * G * A * C * C * T * C * C * A * G * G * mG * mU * mC * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1460	UUGGUCTGACCTCAGGGUCC	mU * mU * mG * mG * mU * C * T * G * A * C * C * T * C * C * A * G * mG * mG * mU * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1461	AAGUUGGTCTGACCTCAGGG	mA * mA * mG * mU * mU * G * G * T * C * T * G * A * C * C * C * T * mC * mA * mG * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1462	UGAAGTTGGTCTGACCUCAG	mU * mG * mA * mA * mG * T * T * G * G * T * C * T * G * A * C * mC * mU * mC * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1463	CACGGCTGAAGTTGGUCUGA	mC * mA * mC * mG * mG * C * T * G * A * A * G * T * T * G * G * mU * mC * mU * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1464	CCACGGCTGAAGTTGGUCUG	mC * mC * mA * mC * mG * G * C * T * G * A * A * G * T * T * G * mG * mU * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1465	GCCACGGCTGAAGTTGGUCU	mG * mC * mC * mA * mC * G * G * C * T * G * A * A * G * T * T * mG * mG * mU * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1466	AGCCACGGCTGAAGTUGGUC	mA * mG * mC * mC * mA * C * G * G * C * T * G * A * A * G * T * mU * mG * mG * mU * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1467	GUCUUGGTGGCGTGCUUCAU	mG * mU * mC * mU * mU * G * G * T * G * G * C * G * T * G * C * mU * mU * mC * mA * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1468	CAGUGCATCCTTGGCGGUCU	mC * mA * mG * mU * mG * C * A * T * C * C * T * T * G * G * C * mG * mG * mU * mC * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1469	CUGCCTCTAGGGATGAACUG	mC * mU * mG * mC * mC * mC * T * C * T * A * G * G * G * A * T * G * mA * mA * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1470	GGCAUCCTCGGCCTCUGAAG	mG * mG * mC * mA * mU * C * C * T * C * G * G * C * C * C * T * C * mU * mG * mA * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-	UUGGUGGCGTGCTTCAUGUA	mU * mU * mG * mG * mU * G * G * C * G * T * G * C * T * T * C * mU * mG * mA * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

1471		mA * mU * mG * mU * mA	
WV-1472	GCGUGCTTCATGTAACCCUG	mG * mC * mG * mU * mG * C * T * T * C * A * T * G * T * A * A * mC * mC * mC * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1473	UGAGAAGGGAGGCATCCUCG	mU * mG * mA * mG * mA * A * G * G * A * G * G * C * A * T * mC * mC * mU * mC * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1474	GCUGAAGTTGGTCTGACCUC	mG * mC * mU * mG * mA * A * G * T * T * G * G * T * C * T * G * mA * mC * mC * mU * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1475	GGGCCTCCCAAGGCAAACCC	mG * mG * mG * mC * mC * T * C * C * C * A * A * G * G * C * A * mA * mA * mC * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1476	GUUUATGCCCCTGGGCCUGA	mG * mU * mU * mU * mA * T * G * C * C * C * C * T * G * G * G * mC * mC * mU * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1477	AACCUTAGCTGGGTCUGCCA	mA * mA * mC * mC * mU * T * A * G * C * T * G * G * G * T * C * mU * mG * mC * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1478	CACCCATTGGGACTGGGAUC	mC * mA * mC * mC * mC * A * T * T * G * G * G * A * C * T * G * mG * mG * mA * mU * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1479	CUCCUGCTTGACCACCCAUU	mC * mU * mC * mC * mU * G * C * T * T * G * A * C * C * C * A * C * mC * mC * mA * mU * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1480	GCUCCTGCTTGACCACCCAU	mG * mC * mU * mC * mC * T * G * C * T * T * T * G * A * C * C * C * A * mC * mC * mC * mA * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-1481	UGGGCTCCTGCTTGACCACC	mU * mG * mG * mG * mC * T * C * C * T * G * C * T * T * T * G * A * mC * mC * mA * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-8070	TGUCCAGCUUUAUUGG GAGTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	SSO SO SO SSSO SSSSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXXXO
WV-8068	TGUCCAGCUUUAUUGG GAGTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	SSO SO SO SSSO SSSSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8066	TGUCCAGCUUUAUUGG GAGTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	VPT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	SSO SO SO SSSO SSSSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXXO

WV-8064	TGUCCAGCUUUAUUGG GAGTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	VPT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	SSO SO SO SSO SSSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8062	TGUCCAGCUUUAUUGG GAGTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	VPT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * TGaNC6T * mUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	XXO XO XO XO XO XO XXXXXXXOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-8064	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTUTT TTTGGTAATCCACTTTCAGAGG	VPT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSOO OOOXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8066	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTUTT TTTGGTAATCCACTTTCAGAGG	VPT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSOO OOOXXXXXXXXXXXXXXXXXXO
WV-8068	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTUTT TTTGGTAATCCACTTTCAGAGG	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSOO OOOXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8070	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTUTTT TTGGTAATCCACTTTCAGAGG	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSOO OOOXXXXXXXXXXXXXXXXXO
WV-8242	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8243	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS

WV-8254	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGTUT TTTTGGTAATCCACTTTCAGAGG	VPT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * AMC6T * mUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX OOOOOXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-8261	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8262	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSOSSSSSSSS
WV-8281	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8282	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PH5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8283	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8284	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8285	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PH5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8286	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8325	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	Mod001L001T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-8326	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	Mod001L001 * T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T *	XXXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX

		mU	
WV-8327	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	Mod001L001T * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUfG * mUfC * mCfA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-8328	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	Mod001L001 * T * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUfG * mUfC * mCfA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-8330	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	L001T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-8331	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	L001 * T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-8332	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	L001T * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUfG * mUfC * mCfA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	OXXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-8333	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	L001 * T * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUfG * mUfC * mCfA * mG * fC * mU * fU * mU * fA * mU * T * mU	XXXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-8427	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXXX
WV-8428	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * fA * mGmC * mU * mU * mC * mU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXXXX
WV-8429	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-8430	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-8431	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSOSSSSSSSSS
WV-8432	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-8610	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA *	OSOOOSSSSRSSRSSSSSSS

		SmU	
WV-8611	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOOSSSSRSSSSSSSSS
WV-8612	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * RG * SC * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOOSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8613	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8614	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmA * SmU	SOOOSSSSRSSRSSSSSSS
WV-8615	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SmU * SmU * SmA * SmU	SOOOSSSSRSSSSSSSSSS
WV-8616	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * RG * SC * SmU * SmU * SmA * SmU	SOOOSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8617	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8618	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOOSSSSSSSRSSSSSSS
WV-8619	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmA * SmU	SOOOSSSSSSRSSSSSSSS
WV-8629	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOOSSSSRSSRSSSSSS
WV-8630	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOOSSSSRSSSSSSSSS
WV-8631	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOOSSSSSSSRSSSSSS
WV-8632	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	L001mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8633	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	Mod001L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	OSOOOSSSSSRSSRSSOOOS
WV-8634	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	Mod001L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	OSOOOSSSSSRSSSSSOOOS

WV-8635	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	Mod001L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	OSOOOSSSSSSSSRSSOOOS
WV-8636	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	Mod001L001m5Ceo * TeoTeoGeoTeo * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * TeoGeoGeoGeo * Aeo	OXOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-8637	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8638	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8639	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8640	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001m5Ceo * TeoTeoGeoTeo * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8641	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	OSOOOSSSSSRSSRSSOOOS
WV-8642	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	OSOOOSSSSSRSSSSSOOOS
WV-8643	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	OSOOOSSSSSSSSRSSOOOS
WV-8644	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceom5CeoAeoGeo * m5Ceo	OXOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-8645	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	OSOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8646	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	OSOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8647	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG	OSOOOSSSSSSSSRSSSSSS

		* Sm5C	
WV-8648	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5C * mA * mG * m5C	OXOOOXXXXXXXXXXXXX
WV-8649	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	SOOOSSSSSRSSRSSOOOS
WV-8650	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	SOOOSSSSSRSSSSSOOOS
WV-8651	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	SOOOSSSSSSSSSRSSOOOS
WV-8652	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	m5Ceo * TeoTeoGeoTeo * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * TeoGeoGeoGeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-8653	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmA	SOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8654	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	SOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8655	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	SOOOSSSSSSSSSRSSSSS
WV-8656	CTTGTCCAGCTTTATUGGGA	m5Ceo * TeoTeoGeoTeo * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8657	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	SOOOSSSSSRSRSRSSOOOS
WV-8658	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	SOOOSSSSSRSSSSSOOOS
WV-8659	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	SOOOSSSSSSSSRSSOOOS
WV-8660	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceom5CeoAeoGeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-8661	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	SOOOSSSSSRSSRSSSSS
WV-8662	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	SOOOSSSSSRSSSSSSSS
WV-8663	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	SOOOSSSSSSSSRSSSSSS
WV-	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G	XOOOXXXXXXXXXXXXXX

8664		* T * m5C * m5C * mA * mG * m5C	
WV-8665	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSRSSRSSSSS
WV-8666	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSRSSSSSSSS
WV-8667	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSSSSRSSSSS
WV-8668	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8669	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	SOOOSSSSSRSSRSSSSS
WV-8670	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	SOOOSSSSSRSSSSSSSS
WV-8671	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	SOOOSSSSSSSRSSSSSS
WV-8672	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8673	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSRSSRSSSSS
WV-8674	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSRSSSSSSSS
WV-8675	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSSSRSSSSSS
WV-8676	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	Mod001L001mC * TeoTeoGeomU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mA	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8677	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSRSSRSSSSS

WV-8678	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSRSSSSSSSS
WV-8679	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSSSSRSSSSS
WV-8680	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	Mod001L001mA * TeoAeoGeomC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8681	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmA	SOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8682	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmG * SmA	SOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8683	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmA	SOOOSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8684	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	mC * TeoTeoGeomU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8685	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	SOOOSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8686	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	SOOOSSSSSRSSSSSSSSS
WV-8687	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	SOOOSSSSSSSSRSSSSSS
WV-8688	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * TeoAeoGeomC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8822	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	OSOOOSSSSSRSSRSSOOOS
WV-8823	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * STeoGeoGeoGeo * SAeo	OSOOOSSSSSRSSSSSOOOS
WV-8824	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	L001m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * STeoGeoGeoGeoGeo * SAeo	OSOOOSSSSSSSSRSSOOOS
WV-8825	CTTGTCCAGCTTTATTGGGA	L001m5Ceo * TeoTeoGeoTeo * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * TeoGeoGeoGeo * Aeo	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-8826	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	L001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSRSSRSSSSSS

WV-8827	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	L001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSRSSSSSSSS
WV-8828	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	L001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	OSOOOSSSSSSSSRSSSSS
WV-8829	CTTGUCCAGCTTTATUGGGA	L001mC * TeoTeoGeomU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8830	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	OSOOOSSSSSRSSRSSOOOS
WV-8831	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	OSOOOSSSSSRSSSSSOOOS
WV-8832	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * Sm5Ceom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	OSOOOSSSSSSSSRSSOOOS
WV-8833	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceom5CeoAeoGeo * m5Ceo	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-8834	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSRSSRSSSSS
WV-8835	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * ST * SG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSRSSSSSSSS
WV-8836	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	OSOOOSSSSSSSSRSSSSS
WV-8837	ATAGCAGCTTCTTGTCCAGC	L001mA * TeoAeoGeomC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8918	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	Mod001L001T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8919	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	Mod001L0015MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-8920	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	POT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-8921	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * Spac3mUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS

WV-8922	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * Spac3mU * fU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSXSOSSSSSSSSSSS
WV-8923	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * Spac3mUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-8924	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * Spac3mU * fU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSXSSSSSSSS
WV-8925	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGUTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * Spac3mU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-8926	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * Spac3mU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-8938	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8939	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8940	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * fCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8941	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8942	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8943	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8944	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8945	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * fCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8946	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * mCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * mCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX

8947		* mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	
WV-8948	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * mCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8949	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * fCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8950	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8951	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8952	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8953	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * fCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8954	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * fCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8955	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * fCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8956	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8957	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8958	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8959	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * fCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8960	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * mCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8961	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * mCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8962	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * mCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8963	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * fCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * fCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX

8964		mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	
WV-8965	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * fCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8966	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * mCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8967	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * mCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8968	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * mCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8969	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * fCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8970	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * fCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8971	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * fCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8972	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8973	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8974	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8975	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * fCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8976	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * fCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8977	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * fCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8978	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8979	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * fCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8980	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * fCmA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * fCmA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX

8981		mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	
WV-8982	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * mCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8983	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * mCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8984	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * mCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8985	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * fCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8986	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * fCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8987	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * fCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8988	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * mCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8989	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * fCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8990	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * fCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8991	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * fCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8992	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8993	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * fCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8994	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * fCfA * fGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8995	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * fCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8996	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * fCmA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-8997	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * mCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * fCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX

8998		mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	
WV-8999	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * fCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9000	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * fCfA * fGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9001	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9002	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5MRdT * fA * mGmC * mUmU * mCmU * mUmG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9003	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXXX
WV-9004	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5MRdT * fA * mGmC * mU * mU * mC * mU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXXXXXXOXOXOXXXXXXXX
WV-9005	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9006	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5MRdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9007	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9008	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9009	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9010	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * fA * mGmC * mUmU * mCmU * mUmG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mU * mU *	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXX

10

20

30

40

9011		mUmA * mU * fU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	
WV-9012	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * fA * mGmC * mU * mU * mC * mU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXXXX
WV-9013	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9014	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9015	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9016	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-9017	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9018	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PS5MRdT * fA * mGmC * mUmU * mCmU * mUmG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9019	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXX
WV-9020	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PS5MRdT * fA * mGmC * mU * mU * mC * mU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXXX
WV-9021	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9022	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PS5MRdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS

		* SmU * ST * SmU	
WV-9023	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9024	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PS5MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSOSSSSSSSS
WV-9025	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUmG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9026	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXXX
WV-9027	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * fA * mGfC * mU * fU * mC * fU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXXXX
WV-9028	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9029	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * SfA * SmGfC * SmUfU * SmCfU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSSS
WV-9030	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9031	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSOSSSSSSSS
WV-9032	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9033	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5MRdT * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUmG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9034	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXXX
WV-9035	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5MRdT * fA * mGfC * mU * fU * mC * fU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXXXX

WV-9036	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9037	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5MRdT * SfA * SmGfC * SmUfU * SmCfU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9038	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9039	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-9040	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9041	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUmG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9042	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXX
WV-9043	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * fA * mGfC * mU * fU * mC * fU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXXX
WV-9044	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9045	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * SfA * SmGfC * SmUfU * SmCfU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9046	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9047	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS

WV-9048	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9049	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PS5MRdT * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUmG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9050	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mU * mU * mUmA * mU * fU * mG * mG * mA * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXXXOXXXXXXXXXX
WV-9051	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PS5MRdT * fA * mGfC * mU * fU * mC * fU * mU * mG * mUmC * mCfA * mG * mC * mU * mU * mU * mA * mU * T * mU	XXOXXXXXXXOXOXXXXXXXX
WV-9052	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmUmU * SmUmA * SmUfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-9053	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PS5MRdT * SfA * SmGfC * SmUfU * SmCfU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-9054	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9055	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PS5MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-9211	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	L001T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-9212	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	L0015MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-9213	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	POT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-9214	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS

WV-9215	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9216	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9217	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9218	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9219	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9220	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9221	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9229	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9230	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9231	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9232	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS

9233		* SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	
WV-9234	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-9235	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-9236	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PS5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-9237	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * Spac3mU * fU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSXSOSSSSSSSSS
WV-9238	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	PO5MRdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * Spac3mU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSS
WV-9239	GUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	L009 * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9240	TUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * L009 * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9241	TGCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * L009fC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9242	TGUCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUL009 * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9243	TGUCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * L009fA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9244	TGUCCGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCL009 * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9245	TGUCCACUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * L009fC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9246	TGUCCAGUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGL009 * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * L009fU * mUfA * mUfU *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX

9247		mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	
WV-9248	TGUCCAGCUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUL009 * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9249	TGUCCAGCUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * L009fA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9250	GUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	L010 * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9251	TUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * L010 * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9252	TGCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * L010fC * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9253	TGUCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUL010 * mCfA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9254	TGUCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * L010fA * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9255	TGUCCGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCL010 * mGfC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9256	TGUCCACUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * L010fC * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9257	TGUCCAGUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGL010 * mUfU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9258	TGUCCAGCUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * L010fU * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9259	TGUCCAGCUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUL010 * mUfA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9260	TGUCCAGCUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUfC * mCfA * mGfC * mUfU * L010fA * mUfU * mG * fG * mG * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9261	GCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	L009 * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-9262	TCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * L009 * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-9263	TGCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * L009fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-	TGCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCL009 * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX

9264		mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	
WV-9265	TGCCCUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * L009fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9266	TGCCAUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAL009 * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9267	TGCCACGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * L009fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9268	TGCCACUUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUL009 * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9269	TGCCACUGAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * L009fA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9270	TGCCACUGUGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUL009 * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9271	TGCCACUGUAAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * L009fA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9272	TGCCACUGUAGAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAL009 * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9273	GCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	L010 * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9274	TCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * L010 * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9275	TGCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * L010fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9276	TGCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCL010 * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9277	TGCCCUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * L010fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9278	TGCCAUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAL010 * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9279	TGCCACGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * L010fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9280	TGCCACUUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUL010 * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-	TGCCACUGAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * L010fA * mGfA * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX

9281		mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	
WV-9282	TGCCACUGUGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUL010 * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9283	TGCCACUGUAAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * L010fA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9284	TGCCACUGUAGAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAL010 * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-9392	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	Mod001L0015MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSSSS
WV-9393	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	L0015MRdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9446	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	POT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9447	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	POT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-9448	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PST * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-9449	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PST * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-9450	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	POT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-9451	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	POT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-9452	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PST * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS

WV-9453	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PST * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9454	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9455	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PS5MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9456	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PS5MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9457	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9458	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PS5MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9459	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PS5MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9460	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5tzdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9461	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5tzdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9462	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5tzdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9463	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5tzdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX

9475		mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * mG * fC * T * mU	
WV-9476	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * mG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9477	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mA * fG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9478	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * fA * fG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9479	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * mUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * fG * fA * fG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9480	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUmC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * mG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9481	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * mCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * mA * fG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9482	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * fCmA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * mG * fA * fG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9483	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	T * fG * fUfC * fCfA * mGmC * mUmU * mUmA * mUfU * mG * mG * fG * fA * fG * fG * fC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-9526	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	OSOOOSSSSRSSRSSSSSS
WV-9527	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	OSOOOSSSSRSSSSSSSSS
WV-9528	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	OSOOOSSSSSSSRSSSSSSS
WV-9529	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * fU * fU * fU * fA * fU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-9530	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	SOOOSSSSRSSRSSSSSSS
WV-9531	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	SOOOSSSSRSSSSSSSSS
WV-9532	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	SOOOSSSSSSSRSSSSSSS
WV-9533	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * fU * fU * fU * fA * fU	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod083L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG	OSOOORSSSRSSRSSROOOS

9542		* RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	
WV-9543	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod079L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-9544	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod080L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-9545	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod081L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-9546	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	Mod082L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-9557	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	Mod001L001T * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * ST * SmU	OSSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9558	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	Mod001L0015MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * ST * SmU	OSSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9559	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	Mod001L001T * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	OSSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9560	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	Mod001L0015MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	OSSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9561	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	Mod001L001T * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9581	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	L001T * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * ST * SmU	OSSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9582	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	L0015MRdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * ST * SmU	OSSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9583	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	L001T * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	OSSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	L0015MRdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU *	OSSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS

9584		SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * ST * SmU	
WV-9585	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	L001T * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SmU	OSSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9586	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	L001T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	OSSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-9587	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	L0015MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	OSSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-9588	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	L001T * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * ST * SmU	OSSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-9589	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	L0015MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * ST * SmU	OSSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-9590	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfA * SfU	OSOOOSSSSRSSRSSSSSSS
WV-9591	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	OSOOOSSSSRSSSSSSSSS
WV-9592	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	OSOOOSSSSSSSRSSSSSS
WV-9593	AGCTUCTTGTCCAGCUUUAU	L001mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * fU * fU * fU * fA * fU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-9705	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mAfC * mUfG * mAfG * mAfA * mUfA * mCfU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9706	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mAmC * mUmG * mAmG * mAmA * mUmA * mCfU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-9707	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * SfC * SmAfC * SmUfG * SmAfG * SmAfA * SmUfA * SmCfU * SmG * SfU * SmC * SfC * SmC * SfU * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-9708	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU *	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS

		ST * SmU	
WV-9716	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mAfC * mU * fG * mAfG * mAfA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXOXXXOXOXXXXXXXXXXXXX
WV-9717	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mA * fC * mU * fG * mAfG * mAfA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXXXXXOXOXXXXXXXXXXXXX
WV-9718	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mAfC * mU * fG * mA * fG * mAfA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXOXXXXXOXXXXXXXXXXXXX
WV-9719	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mAfC * mU * fG * mAfG * mA * fA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXOXXXOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9720	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mA * fC * mU * fG * mA * fG * mAfA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXXXXXXXOXXXXXXXXXXXXX
WV-9721	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mA * fC * mU * fG * mAfG * mA * fA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXXXXXOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9722	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mAfC * mU * fG * mA * fG * mA * fA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXOXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9723	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mA * fC * mU * fG * mA * fG * mA * fA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * fU * mU * T * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9724	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mAmC * mU * mG * mAmG * mAmA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXOXXXOXOXXXXXXXXXXXXX
WV-9725	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mA * mC * mU * mG * mAmG * mAmA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXXXXXOXOXXXXXXXXXXXXX
WV-9726	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mAmC * mU * mG * mA * mG * mAmA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXOXXXXXOXXXXXXXXXXXXX
WV-9727	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mAmC * mU * mG * mAmG * mA * mA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXOXXXOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9728	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mA * mC * mU * mG * mA * mG * mAmA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXXXXXXXOXXXXXXXXXXXXX
WV-9729	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mA * mC * mU * mG * mAmG * mA * mA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXXXXXOXXXXXXXXXXXXXXX

WV-9730	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mAmC * mU * mG * mA * mG * mA * mA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * T * mU	XXOXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9731	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * fC * mA * mC * mU * mG * mA * mG * mA * mA * mU * mA * mC * fU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * mU * T * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9863	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	VPT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9864	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	VPT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9865	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	VPT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-9871	AGCTTCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-9872	AGCTTCTTGTCCAGCUUUAU	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOORSSSRSSRSSSSSSS
WV-9873	AGCTTCTTGTCCAGCTUUAU	Mod001L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * mU * mU * mA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-9874	AGCTTCTTGTCCAGCTUUAU	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOORSSSRSSRSSRSSSS
WV-9880	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	VPT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9881	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	VPT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-9882	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	VPT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSS

WV-9885	AGCTTCTTGTCCAGCUUUAU	mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-9886	AGCTTCTTGTCCAGCUUUAU	mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmA * SmU	SOOORSSSRSSRSSSSSS
WV-9887	AGCTTCTTGTCCAGCTUUAU	mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * mU * mU * mA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-9888	AGCTTCTTGTCCAGCTUUAU	mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * SmU * SmU * SmA * SmU	SOOORSSSRSSRSSSSS

WV-10243	AGCTTCTTGTCCAGCUUUAU	L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-10244	AGCTTCTTGTCCAGCUUUAU	L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOORSSSRSSRSSSSSSS
WV-10245	AGCTTCTTGTCCAGCTUUAU	L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * mU * mU * mA * mU	OXOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-10246	AGCTTCTTGTCCAGCTUUAU	L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * SmU * SmU * SmA * SmU	OSOOORSSSRSSRSRSSSS
WV-10308	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5tzdT * SfG * SmUfC * SmCfA * SmGfC * SmU * SfU * SmUfA * SmU * SfU * SmG * SfG * SmG * SfA * SmG * SfG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-10309	TGUCCAGCUUUAUUGGGAGGCTU	5tzdT * SfG * SmUmC * SmCmA * SmGmC * SmU * SmU * SmUmA * SmU * SfU * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSSSOSSSSSSSSSS
WV-10310	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5tzdT * SfA * SmGfC * SmU * SfU * SmC * SfU * SmU * SfG * SmUfC * SmCfA * SmG * SfC * SmU * SfU * SmU * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-10311	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5tzdT * SfA * SmGmC * SmU * SmU * SmC * SmU * SmU * SmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-10312	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	VPT * fC * mCfU * mUfC * mCfC * mUfG * mAfA * mGfG * mU * fU * mC * fC * mU * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10313	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	VPT * fC * mCmU * mUmC * mCmC * mUmG * mAmA * mGfG * mU * mU * mC * mC * mU * mC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX

WV-10314	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	PO5MRdT * fC * mCfU * mUfC * mCfC * mUfG * mAfA * mGfG * mU * fU * mC * fC * mU * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10315	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	PO5MRdT * fC * mCmU * mUmC * mCmC * mUmG * mAmA * mGfG * mU * mU * mC * mC * mU * mC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10316	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	VPT * SfC * SmCfU * SmUfC * SmCfC * SmUfG * SmAfA * SmGfG * SmU * SfU * SmC * SfC * SmU * SfC * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10317	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	VPT * SfC * SmCmU * SmUmC * SmCmC * SmUmG * SmAmA * SmGfG * SmU * SmU * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10318	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	PO5MRdT * SfC * SmCfU * SmUfC * SmCfC * SmUfG * SmAfA * SmGfG * SmU * SfU * SmC * SfC * SmU * SfC * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10319	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	PO5MRdT * SfC * SmCmU * SmUmC * SmCmC * SmUmG * SmAmA * SmGfG * SmU * SmU * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10471	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10472	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	5MRdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10473	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	PO5MRdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10474	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	VPT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10475	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10476	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	5MRdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS

WV-10477	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	* SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	
		PO5MRdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10478	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	VPT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10479	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10480	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	5MRdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10481	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	PO5MRdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10482	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	VPT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10645	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	5tzdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10646	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	5MRdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSSSSSSSSSS
WV-10647	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	PO5MRdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10648	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	VPT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10649	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	5tzdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS

WV-10650	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	5tzdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10651	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-10652	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	5MRdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-10653	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	PO5MRdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-10654	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	VPT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-10655	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	5tzdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-10656	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	5tzdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSSSSSSSSSS
WV-10657	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	T * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-10658	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	5MRdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-10659	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	PO5MRdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-10660	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	VPT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA * SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-	TCACUGAGAAUACUGUCCCUUTU	5tzdT * SfC * SmAmC * SmUmG * SmAmG * SmAmA *	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS

10661		SmUmA * SmCfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	
WV-10673	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10674	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5MRdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10675	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10676	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	VPT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10677	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5tzdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10678	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	T * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10679	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5MRdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10680	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	PO5MRdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10681	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	VPT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10682	TAGCUUCUUGUCCAGCUUUAUTU	5tzdT * SfA * SmGmC * SmUmU * SmCmU * SmUmG * SmUmC * SmCfA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-10683	TUUUAAGCAACCUACAGGGGCTU	T * fU * mUfU * mAfA * mGfC * mAfA * mCfC * mUfA * mC * fA * mG * fG * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX

WV-10684	TUUUUAAGCAACCUACAGGGGTU	T * fU * mUfU * mUfA * mAfG * mCfA * mAfC * mCfU * mA * fC * mA * fG * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10685	TCUUUUAAGCAACCUACAGGGTU	T * fC * mUfU * mUfU * mAfA * mGfC * mAfA * mCfC * mU * fA * mC * fA * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10686	TCCUUUUAAGCAACCUACAGGTU	T * fC * mCfU * mUfU * mUfA * mAfG * mCfA * mAfC * mC * fU * mA * fC * mA * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10687	TCCCUUUUAAGCAACCUACAGTU	T * fC * mCfC * mUfU * mUfU * mAfA * mGfC * mAfA * mC * fC * mU * fA * mC * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10688	TUCCCUUUUAAGCAACCUACATU	T * fU * mCfC * mCfU * mUfU * mUfA * mAfG * mCfA * mA * fC * mC * fU * mA * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10689	TGUCCCUUUUAAGCAACCUACTU	T * fG * mUfC * mCfC * mUfU * mUfU * mAfA * mGfC * mA * fA * mC * fC * mU * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10690	TUGUCCCUUUUAAGCAACCUATU	T * fU * mGfU * mCfC * mCfU * mUfU * mUfA * mAfG * mC * fA * mA * fC * mC * fU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10691	TCUGUCCCUUUUAAGCAACCUTU	T * fC * mUfG * mUfC * mCfC * mUfU * mUfU * mAfA * mG * fC * mA * fA * mC * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10692	TACUGUCCCUUUUAAGCAACCTU	T * fA * mCfU * mGfU * mCfC * mCfU * mUfU * mUfA * mA * fG * mC * fA * mA * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10693	TUACUGUCCCUUUUAAGCAACTU	T * fU * mAfC * mUfG * mUfC * mCfC * mUfU * mUfU * mA * fA * mG * fC * mA * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10694	TAUACUGUCCCUUUUAAGCAATU	T * fA * mUfA * mCfU * mGfU * mCfC * mCfU * mUfU * mU * fA * mA * fG * mC * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10695	TAAUACUGUCCCUUUUAAGCATU	T * fA * mAfU * mAfC * mUfG * mUfC * mCfC * mUfU * mU * fU * mA * fA * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10696	TGAAUACUGUCCCUUUUAAGCTU	T * fG * mAfA * mUfA * mCfU * mGfU * mCfC * mCfU * mU * fU * mU * fA * mA * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10697	TAGAAUACUGUCCCUUUUAAGTU	T * fA * mGfA * mAfU * mAfC * mUfG * mUfC * mCfC * mU * fU * mU * fU * mA * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10698	TGAGAAUACUGUCCCUUUUAATU	T * fG * mAfG * mAfA * mUfA * mCfU * mGfU * mCfC * mC * fU * mU * fU * mU * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10699	TUGAGAAUACUGUCCCUUUUATU	T * fU * mGfA * mGfA * mAfU * mAfC * mUfG * mUfC * mC * fC * mU * fU * mU * fU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10700	TCUGAGAAUACUGUCCCUUUUTU	T * fC * mUfG * mAfG * mAfA * mUfA * mCfU * mGfU * mC * fC * mC * fU * mU * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX

WV-10701	TACUGAGAAUACUGUCCCUUUTU	T * fA * mCfU * mGfA * mGfA * mAfU * mAfC * mUfG * mU * fC * mC * fC * mU * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10702	TGCACUGAGAAUACUGUCCCUTU	T * fG * mCfA * mCfU * mGfA * mGfA * mAfU * mAfC * mU * fG * mU * fC * mC * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10703	TAGCACUGAGAAUACUGUCCCTU	T * fA * mGfC * mAfC * mUfG * mAfG * mAfA * mUfA * mC * fU * mG * fU * mC * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10704	TGAGCACUGAGAAUACUGUCCTU	T * fG * mAfG * mCfA * mCfU * mGfA * mGfA * mAfU * mA * fC * mU * fG * mU * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10705	TAGAGCACUGAGAAUACUGUCTU	T * fA * mGfA * mGfC * mAfC * mUfG * mAfG * mAfA * mU * fA * mC * fU * mG * fU * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10706	TGAGAGCACUGAGAAUACUGUTU	T * fG * mAfG * mAfG * mCfA * mCfU * mGfA * mGfA * mA * fU * mA * fC * mU * fG * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10707	TGGAGAGCACUGAGAAUACUGTU	T * fG * mGfA * mGfA * mGfC * mAfC * mUfG * mAfG * mA * fA * mU * fA * mC * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10708	TAGGAGAGCACUGAGAAUACUTU	T * fA * mGfG * mAfG * mAfG * mCfA * mCfU * mGfA * mG * fA * mA * fU * mA * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10709	TUAGGAGAGCACUGAGAAUACTU	T * fU * mAfG * mGfA * mGfA * mGfC * mAfC * mUfG * mA * fG * mA * fA * mU * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10710	TGUAGGAGAGCACUGAGAAUATU	T * fG * mUfA * mGfG * mAfG * mAfG * mCfA * mCfU * mG * fA * mG * fA * mA * fU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10711	TGGUAGGAGAGCACUGAGAAUTU	T * fG * mGfU * mAfG * mGfA * mGfA * mGfC * mAfC * mU * fG * mA * fG * mA * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10712	TGGGUAGGAGAGCACUGAGAATU	T * fG * mGfG * mUfA * mGfG * mAfG * mAfG * mCfA * mC * fU * mG * fA * mG * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10713	TGGGGUAGGAGAGCACUGAGATU	T * fG * mGfG * mGfU * mAfG * mGfA * mGfA * mGfC * mA * fC * mU * fG * mA * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10714	TUGGGGUAGGAGAGCACUGAGTU	T * fU * mGfG * mGfG * mUfA * mGfG * mAfG * mAfG * mC * fA * mC * fU * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10715	TGUGGGGUAGGAGAGCACUGATU	T * fG * mUfG * mGfG * mGfU * mAfG * mGfA * mGfA * mG * fC * mA * fC * mU * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10716	TGGUGGGGUAGGAGAGCACUGTU	T * fG * mGfU * mGfG * mGfG * mUfA * mGfG * mAfG * mA * fG * mC * fA * mC * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10717	TAGGUGGGGUAGGAGAGCACUTU	T * fA * mGfG * mUfG * mGfG * mGfU * mAfG * mGfA * mG * fA * mG * fC * mA * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX

WV-10718	TGAGGUGGGGUAGGAGAGCACTU	T * fG * mAfG * mGfU * mGfG * mGfG * mUfA * mGfG * mA * fG * mA * fG * mC * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10719	TUGAGGUGGGGUAGGAGAGCATU	T * fU * mGfA * mGfG * mUfG * mGfG * mGfU * mAfG * mG * fA * mG * fA * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10720	TAUGAGGUGGGGUAGGAGAGCTU	T * fA * mUfG * mAfG * mGfU * mGfG * mGfG * mUfA * mG * fG * mA * fG * mA * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10721	TCAUGAGGUGGGGUAGGAGAGTU	T * fC * mAfU * mGfA * mGfG * mUfG * mGfG * mGfU * mA * fG * mG * fA * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10722	TGCAUGAGGUGGGGUAGGAGATU	T * fG * mCfA * mUfG * mAfG * mGfU * mGfG * mGfG * mU * fA * mG * fG * mA * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10723	TUUAAGCAACCUACAGGGGCATU	T * fU * mUmA * mAmG * mCmA * mAmC * mCmU * mAfC * mA * mG * mG * mG * mC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10724	TUUUAAGCAACCUACAGGGGCTU	T * fU * mUmU * mAmA * mGmC * mAmA * mCmC * mUfA * mC * mA * mG * mG * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10725	TUUUUAAGCAACCUACAGGGGTU	T * fU * mUmU * mUmA * mAmG * mCmA * mAmC * mCfU * mA * mC * mA * mG * mG * mG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10726	TCUUUUAAGCAACCUACAGGGTU	T * fC * mUmU * mUmU * mAmA * mGmC * mAmA * mCfC * mU * mA * mC * mA * mG * mG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10727	TCCUUUUAAGCAACCUACAGGTU	T * fC * mCmU * mUmU * mUmA * mAmG * mCmA * mAfC * mC * mU * mA * mC * mA * mG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10728	TCCCUUUUAAGCAACCUACAGTU	T * fC * mCmC * mUmU * mUmU * mAmA * mGmC * mAfA * mC * mC * mU * mA * mC * mA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10729	TUCCCUUUUAAGCAACCUACATU	T * fU * mCmC * mCmU * mUmU * mUmA * mAmG * mCfA * mA * mC * mC * mU * mA * mC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10730	TGUCCCUUUUAAGCAACCUACTU	T * fG * mUmC * mCmC * mUmU * mUmU * mAmA * mGfC * mA * mA * mC * mC * mU * mA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10731	TUGUCCCUUUUAAGCAACCUATU	T * fU * mGmU * mCmC * mCmU * mUmU * mUmA * mAfG * mC * mA * mA * mC * mC * mU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10732	TCUGUCCCUUUUAAGCAACCUTU	T * fC * mUmG * mUmC * mCmC * mUmU * mUmU * mAfA * mG * mC * mA * mA * mC * mC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10733	TACUGUCCCUUUUAAGCAACCTU	T * fA * mCmU * mGmU * mCmC * mCmU * mUmU * mUfA * mA * mG * mC * mA * mA * mC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10734	TUACUGUCCCUUUUAAGCAACTU	T * fU * mAmC * mUmG * mUmC * mCmC * mUmU * mUfU * mA * mA * mG * mC * mA * mA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX

WV-10735	TAUACUGUCCCUUUUAAGCAATU	T * fA * mUmA * mCmU * mGmU * mCmC * mCmU * mUfU * mU * mA * mA * mG * mC * mA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10736	TAAUACUGUCCCUUUUAAGCATU	T * fA * mAmU * mAmC * mUmG * mUmC * mCmC * mUfU * mU * mU * mA * mA * mG * mC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10737	TGAAUACUGUCCCUUUUAAGCTU	T * fG * mAmA * mUmA * mCmU * mGmU * mCmC * mCfU * mU * mU * mU * mA * mA * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10738	TAGAAUACUGUCCCUUUUAAGTU	T * fA * mGmA * mAmU * mAmC * mUmG * mUmC * mCfC * mU * mU * mU * mU * mA * mA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10739	TGAGAAUACUGUCCCUUUUAATU	T * fG * mAmG * mAmA * mUmA * mCmU * mGmU * mCfC * mC * mU * mU * mU * mA * mA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10740	TUGAGAAUACUGUCCCUUUUATU	T * fU * mGmA * mGmA * mAmU * mAmC * mUmG * mUfC * mC * mC * mU * mU * mU * mA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10741	TCUGAGAAUACUGUCCCUUUUTU	T * fC * mUmG * mAmG * mAmA * mUmA * mCmU * mGfU * mC * mC * mC * mU * mU * mU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10742	TACUGAGAAUACUGUCCCUUUTU	T * fA * mCmU * mGmA * mGmA * mAmU * mAmC * mUfG * mU * mC * mC * mC * mU * mU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10743	TGCACUGAGAAUACUGUCCCUTU	T * fG * mCmA * mCmU * mGmA * mGmA * mAmU * mAfC * mU * mG * mU * mC * mC * mC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10744	TAGCACUGAGAAUACUGUCCCTU	T * fA * mGmC * mAmC * mUmG * mAmG * mAmA * mUfA * mC * mU * mG * mU * mC * mC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10745	TGAGCACUGAGAAUACUGUCCTU	T * fG * mAmG * mCmA * mCmU * mGmA * mGmA * mAfU * mA * mC * mU * mG * mU * mC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10746	TAGAGCACUGAGAAUACUGUCTU	T * fA * mGmA * mGmC * mAmC * mUmG * mAmG * mAfA * mU * mA * mC * mU * mG * mU * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10747	TGAGAGCACUGAGAAUACUGUTU	T * fG * mAmG * mAmG * mCmA * mCmU * mGmA * mGfA * mA * mU * mA * mC * mU * mG * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10748	TGGAGAGCACUGAGAAUACUGTU	T * fG * mGmA * mGmA * mGmC * mAmC * mUmG * mAfG * mA * mA * mU * mA * mC * mU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10749	TAGGAGAGCACUGAGAAUACUTU	T * fA * mGmG * mAmG * mAmG * mCmA * mCmU * mGfA * mG * mA * mA * mU * mA * mC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10750	TUAGGAGAGCACUGAGAAUACTU	T * fU * mAmG * mGmA * mGmA * mGmC * mAmC * mUfG * mA * mG * mA * mA * mU * mA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-10751	TGUAGGAGAGCACUGAGAAUATU	T * fG * mUmA * mGmG * mAmG * mAmG * mCmA * mCfU * mG * mA * mG * mA * mA * mU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX

WV-10752	TGGUAGGAGAGCACUGAGAAUTU	T * fG * mGmU * mAmG * mGmA * mGmA * mGmC * mAfC * mU * mG * mA * mG * mA * mA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10753	TGGGUAGGAGAGCACUGAGAATU	T * fG * mGmG * mUmA * mGmG * mAmG * mAmG * mCfA * mC * mU * mG * mA * mG * mA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10754	TGGGGUAGGAGAGCACUGAGATU	T * fG * mGmG * mGmU * mAmG * mGmA * mGmA * mGfC * mA * mC * mU * mG * mA * mG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10755	TUGGGGUAGGAGAGCACUGAGTU	T * fU * mGmG * mGmG * mUmA * mGmG * mAmG * mAfG * mC * mA * mC * mU * mG * mA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10756	TGUGGGGUAGGAGAGCACUGATU	T * fG * mUmG * mGmG * mGmU * mAmG * mGmA * mGfA * mG * mC * mA * mC * mU * mG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10757	TGGUGGGGUAGGAGAGCACUGTU	T * fG * mGmU * mGmG * mGmG * mUmA * mGmG * mAfG * mA * mG * mC * mA * mC * mU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10758	TAGGUGGGGUAGGAGAGCACUTU	T * fA * mGmG * mUmG * mGmG * mGmU * mAmG * mGfA * mG * mA * mG * mC * mA * mC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10759	TGAGGUGGGGUAGGAGAGCACTU	T * fG * mAmG * mGmU * mGmG * mGmG * mUmA * mGfG * mA * mG * mA * mG * mC * mA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10760	TUGAGGUGGGGUAGGAGAGCATU	T * fU * mGmA * mGmG * mUmG * mGmG * mGmU * mAfG * mG * mA * mG * mA * mG * mC * mA * mT * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10761	TAUGAGGUGGGGUAGGAGAGCTU	T * fA * mUmG * mAmG * mGmU * mGmG * mGmG * mUfA * mG * mG * mA * mG * mA * mG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10762	TCAUGAGGUGGGGUAGGAGAGTU	T * fC * mAmU * mGmA * mGmG * mUmG * mGmG * mGfU * mA * mG * mG * mA * mG * mA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10763	TGCAUGAGGUGGGGUAGGAGATU	T * fG * mCmA * mUmG * mAmG * mGmU * mGmG * mGfG * mU * mA * mG * mG * mA * mG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-10764	TUUAAGCAACCUACAGGGGCATU	T * fU * mUfA * mAfG * mCfA * mAfC * mCfU * mAfC * mA * fG * mG * fG * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-12499	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmC * SmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSSSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-12500	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmC * SmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SSSSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-12501	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmC5MSmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA *	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS

		SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	
WV-12502	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmC5MSmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-12918	GCACTGAGAATACTGTCCCT	Geo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * A * G * A * A * T * A * C * T * G * Teom5Ceom5Ceom5Ceo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12919	CACTGAGAATACTGTCCCTT	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * A * G * A * A * T * A * C * T * G * T * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12920	ACTGAGAATACTGTCCCTTT	Aeo * m5CeoTeoGeoAeo * G * A * A * T * A * C * T * G * T * C * m5Ceom5CeoTeoTeo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12921	CTGAGAATACTGTCCCTTTT	m5Ceo * TeoGeoAeoGeo * A * A * T * A * C * T * G * T * C * C * m5CeoTeoTeoTeo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12922	TGAGAATACTGTCCCTTTTA	Teo * GeoAeoGeoAeo * A * T * A * C * T * G * T * C * C * C * TeoTeoTeoTeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12923	GAGAATACTGTCCCTTTTAA	Geo * AeoGeoAeoAeo * T * A * C * T * G * T * C * C * C * T * TeoTeoTeoAeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12924	AGAATACTGTCCCTTTTAAG	Aeo * GeoAeoAeoTeo * A * C * T * G * T * C * C * C * T * T * TeoTeoAeoAeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12925	GAATACTGTCCCTTTTAAGC	Geo * AeoAeoTeoAeo * C * T * G * T * C * C * C * T * T * T * TeoAeoAeoGeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12926	AATACTGTCCCTTTTAAGCA	Aeo * AeoTeoAeom5Ceo * T * G * T * C * C * C * T * T * T * T * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12927	ATACTGTCCCTTTTAAGCAA	Aeo * TeoAeom5CeoTeo * G * T * C * C * C * T * T * T * T * T * AeoGeom5CeoAeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12928	TACTGTCCCTTTTAAGCAAC	Teo * Aeom5CeoTeoGeo * T * C * C * C * T * T * T * T * T * A * A * Geom5CeoAeoAeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12929	ACTGTCCCTTTTAAGCAACC	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * C * C * C * T * T * T * T * A * A * G * m5CeoAeoAeom5Ceo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12930	CTGTCCCTTTTAAGCAACCT	m5Ceo * TeoGeoTeom5Ceo * C * C * T * T * T * T * A * A * G * C * AeoAeom5Ceom5Ceo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12931	TGTCCCTTTTAAGCAACCTA	Teo * GeoTeom5Ceom5Ceo * C * T * T * T * T * A * A * G * C * A * Aeom5Ceom5CeoTeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12932	GTCCCTTTTAAGCAACCTAC	Geo * Teom5Ceom5Ceom5Ceo * T * T * T * T * T * A * A * G * C * A * A * m5Ceom5CeoTeoAeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-12933	TCCCTTTTAAGCAACCTACA	Teo * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * T * T * T * A * A * G * C * A * A * C * m5CeoTeoAeom5Ceo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12934	CCCTTTTAAGCAACCTACAG	m5Ceo * m5Ceom5CeoTeoTeo * T * T * A * A * G * C * A * A * C * C * T * TeoAeom5CeoAeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12935	CCTTTTAAGCAACCTACAGG	m5Ceo * m5CeoTeoTeoTeo * T * A * A * G * C * A * A * C * C * T * Aeom5CeoAeoGeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12936	CTTTTAAGCAACCTACAGGG	m5Ceo * TeoTeoTeoTeo * A * A * G * C * A * A * C * C * T * A * m5CeoAeoGeoGeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12937	TTTTAAGCAACCTACAGGGG	Teo * TeoTeoTeoAeo * A * G * C * A * A * C * C * T * A * C * AeoGeoGeoGeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12938	TTTAAGCAACCTACAGGGGC	Teo * TeoTeoAeoAeo * G * C * A * A * C * C * T * A * C * A * GeoGeoGeoGeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12939	TTAAGCAACCTACAGGGGCA	Teo * TeoAeoAeoGeo * C * A * A * C * C * T * A * C * A * G * GeoGeoGeom5Ceo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12940	TAAGCAACCTACAGGGGCAG	Teo * AeoAeoGeom5Ceo * A * A * C * C * T * A * C * A * G * G * GeoGeom5CeoAeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12941	AAGCAACCTACAGGGGCAGC	Aeo * AeoGeom5CeoAeo * A * C * C * T * A * C * A * G * G * G * Geom5CeoAeoGeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12942	AGCAACCTACAGGGGCAGCC	Aeo * Geom5CeoAeoAeo * C * C * T * A * C * A * G * G * G * G * m5CeoAeoGeom5Ceo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12943	GCAACCTACAGGGGCAGCCC	Geo * m5CeoAeoAeom5Ceo * C * T * A * C * A * G * G * G * G * C * AeoGeom5Ceom5Ceo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12944	CAACCTACAGGGGCAGCCCT	m5Ceo * AeoAeom5Ceom5Ceo * T * A * C * A * G * G * G * G * C * A * Geom5Ceom5Ceom5Ceo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12945	AACCTACAGGGGCAGCCCTG	Aeo * Aeom5Ceom5CeoTeo * A * C * A * G * G * G * G * C * A * G * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12946	ACCTACAGGGGCAGCCCTGG	Aeo * m5Ceom5CeoTeoAeo * C * A * G * G * G * G * C * A * G * C * m5Ceom5CeoTeoGeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12947	GCACTGAGAATACTGUCCCU	Geo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * A * G * A * A * T * A * C * T * G * mU * mC * mC * mC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12948	CACTGAGAATACTGTCCCUU	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * A * G * A * A * T * A * C * T * G * T * mC * mC * mC * mU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12949	ACTGAGAATACTGTCCCUUU	Aeo * m5CeoTeoGeoAeo * G * A * A * T * A * C * T * G * T * C * mC * mC * mU * mU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-12950	CTGAGAATACTGTCCCUUUU	m5Ceo * TeoGeoAeoGeo * A * A * T * A * C * T * G * T * C * C * mC * mU * mU * mU * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12951	TGAGAATACTGTCCCUUUUA	Teo * GeoAeoGeoAeo * A * T * A * C * T * G * T * C * C * C * C * mU * mU * mU * mU * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12952	GAGAATACTGTCCCTUUUAA	Geo * AeoGeoAeoAeo * T * A * C * T * G * T * C * C * C * T * mU * mU * mU * mA * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12953	AGAATACTGTCCCTTUUAAG	Aeo * GeoAeoAeoTeo * A * C * T * G * T * C * C * C * T * T * mU * mU * mA * mA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12954	GAATACTGTCCCTTTUAAGC	Geo * AeoAeoTeoAeo * C * T * G * T * C * C * C * T * T * T * mU * mA * mA * mG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12955	AATACTGTCCCTTTTAAGCA	Aeo * AeoTeoAeom5Ceo * T * G * T * C * C * C * T * T * T * T * T * mA * mA * mG * mC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12956	ATACTGTCCCTTTTAAGCAA	Aeo * TeoAeom5CeoTeo * G * T * C * C * C * T * T * T * T * T * A * mA * mG * mC * mA * mA * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12957	TACTGTCCCTTTTAAGCAAC	Teo * Aeom5CeoTeoGeo * T * C * C * C * T * T * T * T * T * A * A * mG * mC * mA * mA * mA * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12958	ACTGTCCCTTTTAAGCAACC	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * C * C * C * T * T * T * T * T * A * A * G * mC * mA * mA * mC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12959	CTGTCCCTTTTAAGCAACCU	m5Ceo * TeoGeoTeom5Ceo * C * C * T * T * T * T * T * A * A * G * C * mA * mA * mC * mC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12960	TGTCCCTTTTAAGCAACCUA	Teo * GeoTeom5Ceom5Ceo * C * T * T * T * T * T * A * A * A * G * C * A * mA * mC * mC * mU * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12961	GTCCCTTTTAAGCAACCUAC	Geo * Teom5Ceom5Ceom5Ceo * T * T * T * T * T * A * A * A * G * C * A * A * mC * mC * mU * mA * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12962	TCCCTTTTAAGCAACCUACA	Teo * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * T * T * T * T * A * A * A * G * C * A * A * C * mC * mU * mA * mC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12963	CCCTTTTAAGCAACCUACAG	m5Ceo * m5Ceom5CeoTeoTeo * T * T * T * A * A * G * C * A * A * C * C * mU * mA * mC * mA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12964	CCTTTTAAGCAACCTACAGG	m5Ceo * m5CeoTeoTeoTeo * T * A * A * G * C * A * A * C * C * T * mA * mC * mA * mG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12965	CTTTTAAGCAACCTACAGGG	m5Ceo * TeoTeoTeoTeo * A * A * G * C * A * A * C * C * T * A * mC * mA * mG * mG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12966	TTTTAAGCAACCTACAGGGG	Teo * TeoTeoTeoAeo * A * G * C * A * A * C * C * T * A * C * mA * mG * mG * mG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-12967	TTTAAGCAACCTACAGGGGC	Teo * TeoTeoAeoAeo * G * C * A * A * C * C * T * A * C * A * mG * mG * mG * mG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12968	TTAAGCAACCTACAGGGGCA	Teo * TeoAeoAeoGeo * C * A * A * C * C * T * A * C * A * G * mG * mG * mG * mC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12969	TAAGCAACCTACAGGGGCAG	Teo * AeoAeoGeom5Ceo * A * A * C * C * T * A * C * A * G * G * mG * mC * mA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12970	AAGCAACCTACAGGGGCAGC	Aeo * AeoGeom5CeoAeo * A * C * C * T * A * C * A * G * G * G * mG * mC * mA * mG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12971	AGCAACCTACAGGGGCAGCC	Aeo * Geom5CeoAeoAeo * C * C * T * A * C * A * G * G * G * G * mC * mA * mG * mC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12972	GCAACCTACAGGGGCAGCCC	Geo * m5CeoAeoAeom5Ceo * C * T * A * C * A * G * G * G * G * C * mA * mG * mC * mC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12973	CAACCTACAGGGGCAGCCCU	m5Ceo * AeoAeom5Ceom5Ceo * T * A * C * A * G * G * G * G * C * A * mG * mC * mC * mC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12974	AACCTACAGGGGCAGCCCUG	Aeo * Aeom5Ceom5CeoTeo * A * C * A * G * G * G * G * C * A * G * mC * mC * mC * mU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12975	ACCTACAGGGGCAGCCCUGG	Aeo * m5Ceom5CeoTeoAeo * C * A * G * G * G * G * C * A * G * C * mC * mC * mU * mG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12976	AGCTTCTTGTCCAGCUUUAU	Aeo * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXX
WV-12977	GCACUGAGAATACTGTCCCT	mG * mC * mA * mC * mU * G * A * G * A * A * T * A * C * T * G * Teom5Ceom5Ceom5Ceo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12978	CACUGAGAATACTGTCCCTT	mC * mA * mC * mU * mG * A * G * A * A * T * A * C * T * G * T * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12979	ACUGAGAATACTGTCCCTTT	mA * mC * mU * mG * mA * G * A * A * T * A * C * T * G * T * C * m5Ceom5CeoTeoTeo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12980	CUGAGAATACTGTCCCTTTT	mC * mU * mG * mA * mG * A * A * T * A * C * T * G * T * C * C * m5CeoTeoTeoTeo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12981	UGAGAATACTGTCCCTTTTA	mU * mG * mA * mG * mA * A * T * A * C * T * G * T * C * C * C * TeoTeoTeoTeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12982	GAGAATACTGTCCCTTTTAA	mG * mA * mG * mA * mA * T * A * C * T * G * T * C * C * C * T * TeoTeoTeoAeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12983	AGAAUACTGTCCCTTTTAAG	mA * mG * mA * mA * mU * A * C * T * G * T * C * C * C * T * T * TeoTeoAeoAeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-12984	GAAUACTGTCCCTTTTAAGC	mG * mA * mA * mU * mA * C * T * G * T * C * C * C * T * T * T * TeoAeoAeoGeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12985	AAUACTGTCCCTTTTAAGCA	mA * mA * mU * mA * mC * T * G * T * C * C * C * T * T * T * T * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12986	AUACUGTCCCTTTTAAGCAA	mA * mU * mA * mC * mU * G * T * C * C * C * T * T * T * T * A * AeoGeom5CeoAeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12987	UACUGTCCCTTTTAAGCAAC	mU * mA * mC * mU * mG * T * C * C * C * T * T * T * T * A * A * Geom5CeoAeoAeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12988	ACUGUCCCTTTTAAGCAACC	mA * mC * mU * mG * mU * C * C * C * T * T * T * T * A * A * G * m5CeoAeoAeom5Ceo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12989	CUGUCCCTTTTAAGCAACCT	mC * mU * mG * mU * mC * C * C * T * T * T * T * T * A * A * G * C * AeoAeom5Ceom5Ceo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12990	UGUCCCTTTTAAGCAACCTA	mU * mG * mU * mC * mC * C * T * T * T * T * T * A * A * G * C * A * Aeom5Ceom5CeoTeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12991	GUCCCTTTTAAGCAACCTAC	mG * mU * mC * mC * mC * T * T * T * T * T * A * A * G * C * A * A * m5Ceom5CeoTeoAeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12992	UCCCUTTTAAGCAACCTACA	mU * mC * mC * mC * mU * T * T * T * A * A * G * C * A * A * C * m5CeoTeoAeom5Ceo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12993	CCCUUTTAAGCAACCTACAG	mC * mC * mC * mU * mU * T * T * A * A * G * C * A * A * C * C * TeoAeom5CeoAeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12994	CCUUUTAAGCAACCTACAGG	mC * mC * mU * mU * mU * T * A * A * G * C * A * A * C * C * T * Aeom5CeoAeoGeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12995	CUUUUAAGCAACCTACAGGG	mC * mU * mU * mU * mU * A * A * G * C * A * A * C * C * C * T * A * m5CeoAeoGeoGeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12996	UUUUAAGCAACCTACAGGGG	mU * mU * mU * mU * mA * A * G * C * A * A * C * C * T * A * C * AeoGeoGeoGeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12997	UUUAAGCAACCTACAGGGGC	mU * mU * mU * mA * mA * G * C * A * A * C * C * T * A * C * A * GeoGeoGeoGeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12998	UUAAGCAACCTACAGGGGCA	mU * mU * mA * mA * mG * C * A * A * C * C * T * A * C * A * G * GeoGeoGeom5Ceo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-12999	UAAGCAACCTACAGGGGCAG	mU * mA * mA * mG * mC * A * A * C * C * T * A * C * A * G * G * GeoGeom5CeoAeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13000	AAGCAACCTACAGGGGCAGC	mA * mA * mG * mC * mA * A * C * C * T * A * C * A * G * G * G * Geom5CeoAeoGeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-13001	AGCAACCTACAGGGGCAGCC	mA * mG * mC * mA * mA * C * C * T * A * C * A * G * G * G * m5CeoAeoGeom5Ceo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13002	GCAACCTACAGGGGCAGCCC	mG * mC * mA * mA * mC * C * T * A * C * A * G * G * G * C * AeoGeom5Ceom5Ceo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13003	CAACCTACAGGGGCAGCCCT	mC * mA * mA * mC * mC * T * A * C * A * G * G * G * G * C * A * Geom5Ceom5Ceom5Ceo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13004	AACCUACAGGGGCAGCCCTG	mA * mA * mC * mC * mU * A * C * A * G * G * G * G * C * A * G * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13005	ACCUACAGGGGCAGCCCTGG	mA * mC * mC * mU * mA * C * A * G * G * G * G * C * A * G * C * m5Ceom5CeoTeoGeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13006	CUUGUCCAGCTTTATTGGGA	mC * mU * mU * mG * mU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * TeoGeoGeoGeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13007	AGCUUCTTGTCCAGCTTTAT	mA * mG * mC * mU * mU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeoTeoTeoAeo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-13008	AUAGCAGCTTCTTGTCCAGC	mA * mU * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceom5CeoAeoGeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-730	CGGCCTCTGAA GCTCGGGCA	C * G * G * C * C * T * C * T * G * A * A * G * C * T * C * G * G * G * C * A	XXXXXXXXX XXXXXXXX
WV-2420	TAGCUUCUUGU CCAGCUUUUU	POT * fA * mGfC * mUfU * mCfU * mUfG * mUfC * mCfA * mG * fC * mU * fU * mU * mUmU	XXOXOXOXOXO XOXXXXXO

WV-13570	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5mpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSSS S
WV-13571	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5mrpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSSS S
WV-13572	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5mspdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSSS S
WV-13573	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5mpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSSS S
WV-13574	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5mrpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSSS S
WV-13575	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5mspdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSSS S
WV-	TCACUGAGAAUAC	5mvpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC	SSOSSSOSOSSSS

13576	UGUCCCUUTU	* SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSSS SSSS S
WV-13577	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5mvpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSSS S
WV-13578	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5ptzdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSSS S
WV-13579	TCACUGAGAAUAC UGUCCCUUTU	5ptzdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SmU * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSSS S
WV-13580	TCACUGAGAAUAC UGUCCCTU	VPT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSS
WV-13581	TCACUGAGAAUAC UGUCCCTU	5mpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSS
WV-13582	TCACUGAGAAUAC UGUCCCTU	5mrpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSS
WV-13583	TCACUGAGAAUAC UGUCCCTU	5mspdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * STGaNC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSS
WV-13584	TCACUGAGAAUAC UGUCCCTU	VPT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSS
WV-13585	TCACUGAGAAUAC UGUCCCTU	5mpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSS
WV-13586	TCACUGAGAAUAC UGUCCCTU	5mrpdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSOSSSS SSSS SSS
WV-13587	TCACUGAGAAU ACUGUCCCTU	5mspdT * SfC * SmAmC * SmU * SmG * SmAmG * SmAmA * SmU * SmA * SmC * SfU * SmG * SmU * SmC * SmC * SmC * SAMC6T * SmU	SSOSSSOSO SSSS SSSS SSS

表１Ａ．オリゴヌクレオチド。

パート１０．ＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチド。

【表１１】

WAVE ID	ネイキッド配列	配列	立体化学
WV-3367	AAGGGCATGAAGCAGGAACA	mA * mAmGmGmG * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * mGmAmAmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3368	GAAGGGCATGAAGCAGGAAC	mG * mAmAmGmG * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * mGmGmAmA * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3369	AGAAGGGCATGAAGCAGGAA	mA * mGmAmAmG * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * mAmGmGmA * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3370	UAGAAGGGCATGAAGCAGGA	mU * mAmGmAmA * G * G * G * C * A * T * G * A * A * G *	XOOOXXXXXXXXXXOOOX

		mCmAmGmG * mA	
WV-3371	GUAGAAGGGCATGAAGCAGG	mG * mUmAmGmA * A * G * G * C * A * T * G * A * A * mGmCmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3372	UGUAGAAGGGCATGAAGCAG	mU * mGmUmAmG * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mAmGmCmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3373	CUGUAGAAGGGCATGAAGCA	mC * mUmGmUmA * G * A * A * G * G * C * A * T * G * mAmAmGmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3374	ACUGUAGAAGGGCATGAAGC	mA * mCmUmGmU * A * G * A * A * G * G * C * A * T * mGmAmAmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3375	CACUGTAGAAGGGCAUGAAG	mC * mAmCmUmG * T * A * G * A * A * G * G * G * C * A * mUmGmAmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3376	CCACUGTAGAAGGGCAUGAA	mC * mCmAmCmU * G * T * A * G * A * A * G * G * G * C * mAmUmGmA * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3377	UUCCGACTCCTGGCCUUCCG	mU * mUmCmCmG * A * C * T * C * C * T * G * G * C * C * mUmUmCmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3378	UCCGACTCCTGGCCTUCCGC	mU * mCmCmGmA * C * T * C * C * T * G * G * C * C * T * mUmCmCmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3379	CCGACTCCTGGCCTTCCGCA	mC * mCmGmAmC * T * C * C * T * G * G * C * C * T * T * mCmCmGmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3380	ACCUGAGGATGGACCGCGGG	mA * mCmCmUmG * A * G * G * A * T * G * G * A * C * C * mGmCmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3381	UGUGCTTGGCTCCTGCCUGG	mU * mGmUmGmC * T * T * G * G * C * T * C * C * T * G * mCmCmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3382	CUGGACCTGAGGATGGACCG	mC * mUmGmGmA * C * C * T * G * A * G * G * A * T * G * mGmAmCmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3383	UGUUCCGACTCCTGGCCUUC	mU * mGmUmUmC * C * G * A * C * T * C * C * T * G * G * mCmCmUmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3384	GUUCCGACTCCTGGCCUUCC	mG * mUmUmCmC * G * A * C * T * C * C * T * G * G * C * mCmUmUmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3385	CGACUCCTGGCCTTCCGCAC	mC * mGmAmCmU * C * C * T * G * G * C * C * T * T * C * mCmGmCmA * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3386	CCUGCTGTGCTTGGCUCCUG	mC * mCmUmGmC * T * G * T * G * C * T * T * G * G * C * mUmCmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3387	UCUUGTTACCCCCGCCAUGG	mU * mCmUmUmG * T * T * A * C * C * C * C * C * G * C *	XOOOXXXXXXXXXXOOOX

		mCmAmUmG * mG	
WV-3388	CCUGCCTCAGTGTCTCGGCC	mC * mCmUmGmC * C * T * C * A * G * T * G * T * C * T * mCmGmGmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3389	CCCUGCCTCAGTGTCUCGGC	mC * mCmCmUmG * C * C * T * C * A * G * T * G * T * C * mUmCmGmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3390	UUACCCCCCGCCATGGAGACG	mU * mUmAmCmC * C * C * C * G * C * C * A * T * G * G * mAmGmAmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3391	ACCCCCGCCATGGAGACGUU	mA * mCmCmCmC * C * G * C * C * A * T * G * G * A * G * mAmCmGmU * mU	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3392	GACCUGAGGATGGACCGCGG	mG * mAmCmCmU * G * A * G * G * A * T * G * G * A * C * mCmGmCmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3393	GGACCTGAGGATGGACCGCG	mG * mGmAmCmC * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * mCmCmGmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3394	UACCCCCGCCATGGAGACGU	mU * mAmCmCmC * C * C * G * C * C * A * T * G * G * A * mGmAmCmG * mU	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3395	GGGACCCTCTGCACTGGGCU	mG * mGmGmAmC * C * C * T * C * T * G * C * A * C * T * mGmGmGmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3396	CCUGGGCGAGAGGGTGUCCA	mC * mCmUmGmG * G * C * G * A * G * A * G * G * G * T * mGmUmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3397	CCCCCGCCATGGAGACGUUU	mC * mCmCmCmC * G * C * C * A * T * G * G * A * G * A * mCmGmUmU * mU	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3398	UCUGCTGGACAGCCCUUGGG	mU * mCmUmGmC * T * G * G * A * C * A * G * C * C * C * C * mUmUmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3399	CUGCACTGGGCTTCCUGGUG	mC * mUmGmCmA * C * T * G * G * G * C * T * T * C * C * mUmGmGmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3400	UCCUGCTGTGCTTGGCUCCU	mU * mCmCmUmG * C * T * G * T * G * C * T * T * G * G * mCmUmCmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3401	CUCCUGCTGTGCTTGGCUCC	mC * mUmCmCmU * G * C * T * G * T * G * C * T * T * G * mGmCmUmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3402	UGGACCTGAGGATGGACCGC	mU * mGmGmAmC * C * T * G * A * G * G * A * T * G * G * mAmCmCmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3403	UACCCTGCCTCAGTGUCUCG	mU * mAmCmCmC * T * G * C * C * T * C * A * G * T * G * mUmCmUmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3404	AGGGACCCTCTGCACUGGGC	mA * mGmGmGmA * C * C * C * T * C * T * G * C * A * C *	XOOOXXXXXXXXXXOOOX

		mUmGmGmG * mC	
WV-3405	CUCAGGCAGCGGGTCGCCCC	mC * mUmCmAmG * G * C * A * G * C * G * G * T * C * mGmCmCmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3406	CCUCAGTGTCTCGGCCAGGG	mC * mCmUmCmA * G * T * G * T * C * T * C * G * G * C * mCmAmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3407	AUUUGGGACCTGGAGGCGGG	mA * mUmUmUmG * G * G * A * C * C * T * G * G * A * G * mGmCmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3408	CUUGUTACCCCCGCCAUGGA	mC * mUmUmGmU * T * A * C * C * C * C * C * G * C * C * mAmUmGmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3409	ACAUGGGCCAGCCTACCCCC	mA * mCmAmUmG * G * G * C * C * C * A * G * C * C * C * T * A * mCmCmCmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3410	UGCUGTGCTTGGCTCCUGCC	mU * mGmCmUmG * T * G * C * T * T * T * G * G * C * C * T * C * mCmUmGmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3411	ACCUGTGAGGTCACCCACUG	mA * mCmCmUmG * T * G * A * G * G * G * T * C * A * C * C * C * mCmAmCmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3412	AUGUUCCGACTCCTGGCCUU	mA * mUmGmUmU * C * C * G * A * C * C * T * C * C * C * T * G * mGmCmCmU * mU	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3413	CUCUGCTGGACAGCCCUUGG	mC * mUmCmUmG * C * T * G * G * A * C * C * A * G * C * C * C * mCmUmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3414	GCCUGGGCGAGAGGGUGUCC	mG * mCmCmUmG * G * G * C * C * G * A * G * G * A * G * G * G * G * mUmGmUmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3415	CUGGUGGACATTGGCCGGGA	mC * mUmGmGmU * G * G * G * A * C * C * A * T * T * T * G * G * C * C * mCmGmGmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3416	CUGCUCCAGCGGGATACCGG	mC * mUmGmCmU * C * C * C * A * G * C * C * G * G * G * A * T * T * mAmCmCmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3417	UUGUUACCCCCGCCAUGGAG	mU * mUmGmUmU * A * C * C * C * C * C * C * G * G * C * C * C * A * A * mUmGmGmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3418	UGUUACCCCCGCCATGGAGA	mU * mGmUmUmA * C * C * C * C * C * C * C * G * G * C * C * C * A * T * T * mGmGmAmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3419	AGCGCTCTCTACCCTGCCUC	mA * mGmCmGmC * T * C * T * C * T * T * A * C * C * C * C * C * T * T * mGmCmCmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3420	UGGGCGAGAGGGTGTCCAGG	mU * mGmGmGmC * G * A * G * A * G * G * G * T * T * G * T * T * mCmCmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3421	AGGCUGGGATCCTCCACGUC	mA * mGmGmCmU * G * G * G * A * T * C * C * T * C * C * C * C * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX

		mAmCmGmU * mC	
WV-3422	UGGUGGACATTGGCCGGGAG	mU * mGmGmUmG * G * A * C * A * T * T * G * G * C * C * mGmGmGmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3423	AGAGGCTGGGATCCTCCACG	mA * mGmAmGmG * C * T * G * G * G * A * T * C * C * T * mCmCmAmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3424	GCUGGTGGACATTGGCCGGG	mG * mCmUmGmG * T * G * G * A * C * A * T * T * G * G * mCmCmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3425	UCUGCTCCAGCGGGAUACCG	mU * mCmUmGmC * T * C * C * A * G * C * G * G * G * A * mUmAmCmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3426	UCUGCACTGGGCTTCCUGGU	mU * mCmUmGmC * A * C * T * G * G * G * C * C * T * T * C * mCmUmGmG * mU	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3427	GCGCUCTCTACCCTGCCUCA	mG * mCmGmCmU * C * T * C * C * T * A * C * C * C * T * G * mCmCmUmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3428	CUGCCTCAGTGTCTCGGCCA	mC * mUmGmCmC * T * C * C * A * G * T * G * T * T * C * T * C * mGmGmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3429	GACUCCTGGCCTTCCGCACA	mG * mAmCmUmC * C * C * T * G * G * C * C * C * T * T * T * C * C * mGmCmAmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3430	CGACCTCAGGATCCAUCCCU	mC * mGmAmCmC * T * C * C * A * G * G * A * T * T * C * C * C * A * mUmCmCmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3431	GGCUGGGATCCTCCACGUCA	mG * mGmCmUmG * G * G * A * T * C * C * C * T * C * C * C * A * mCmGmUmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3432	UCUGCTAGACTCGCCUCCUC	mU * mCmUmGmC * T * A * G * A * C * C * T * C * G * G * C * C * mUmCmCmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3433	AUCUUGTTACCCCCGCCAUG	mA * mUmCmUmU * G * T * T * T * A * C * C * C * C * C * C * G * mCmCmAmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3434	UGCACTGGGCTTCCTGGUGU	mU * mGmCmAmC * T * G * G * G * C * C * T * T * T * C * C * C * T * mGmGmUmG * mU	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3435	UGCAGAGACCCTGTCGGAGG	mU * mGmCmAmG * A * G * A * C * C * C * C * T * G * T * T * C * mGmGmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3436	CCCAGCACCTTGAGAUCCGG	mC * mCmCmAmG * C * A * C * C * C * T * T * G * A * G * G * A * mUmCmCmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3437	CCUGUGAGGTCACCCACUGC	mC * mCmUmGmU * G * A * G * G * T * T * C * A * C * C * C * C * mAmCmUmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3438	CUGGGCATGGCGACCUCAGG	mC * mUmGmGmG * C * A * T * G * G * C * G * G * A * C * C * C *	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX

		mUmCmAmG * mG	
WV-3439	CGAACTGCACCCCTTCCCAC	mC * mGmAmAmC * T * G * C * A * C * C * C * C * T * T * mCmCmCmA * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3440	AGCGAGCCTGGGCGAGAGGG	mA * mGmCmGmA * G * C * C * T * G * G * G * C * G * A * mGmAmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3441	GGGUGGCCTCTGCTTUGGUC	mG * mGmGmUmG * G * C * C * T * C * T * G * C * T * T * mUmGmGmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3442	UGCUCCAGCGGGATACCGGA	mU * mGmCmUmC * C * A * G * C * G * G * G * A * T * A * mCmCmGmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3443	AAGGGACCCTCTGCACUGGG	mA * mAmGmGmG * A * C * C * C * C * T * C * T * G * C * A * mCmUmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3444	CUGCUGTGCTTGGCTCCUGC	mC * mUmGmCmU * G * T * G * C * C * T * T * T * G * G * C * T * mCmCmUmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3445	GACGAACTGCACCCCUUCCC	mG * mAmCmGmA * A * C * T * G * C * C * A * C * C * C * C * C * mUmUmCmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3446	UGCUGTAGCGAGCCTGGGCG	mU * mGmCmUmG * T * A * G * C * C * G * G * A * G * C * C * C * T * mGmGmGmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3447	CACCCCTTCCCACAGCAUGG	mC * mAmCmCmC * C * T * T * C * C * C * C * A * C * C * A * A * G * mCmAmUmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3448	GACCCTCTGCACTGGGCUUC	mG * mAmCmCmC * T * C * T * G * C * A * C * C * T * G * G * G * mGmCmUmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3449	AGCUGGTGGACATTGGCCGG	mA * mGmCmUmG * G * T * G * G * G * A * C * C * A * T * T * T * G * G * mGmCmCmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3450	UCUCGGCCAGGGCATUCCCA	mU * mCmUmCmG * G * C * C * C * A * G * G * G * G * C * C * A * T * T * mUmCmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3451	GGUCUCTGCTGGACAGCCCU	mG * mGmUmCmU * C * C * T * G * C * C * T * T * G * G * G * A * C * C * A * A * mGmCmCmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3452	CGGCCAGGGCATTCCCAGCG	mC * mGmGmCmC * A * G * G * G * G * C * C * A * T * T * T * C * C * C * C * mCmAmGmC * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3453	UGGGATCCTCCACGTCACAG	mU * mGmGmGmA * T * C * C * C * T * C * C * C * A * C * C * G * T * T * mCmAmCmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3454	CCUGUTGGCTGCTCACUGGC	mC * mCmUmGmU * T * G * G * C * C * T * G * C * C * T * C * C * A * A * mCmUmGmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3455	GCCUGTTGGCTGCTCACUGG	mG * mCmCmUmG * T * T * G * G * C * C * T * G * C * C * T * C * C * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX

		mAmCmUmG * mG	
WV-3456	CCAGCACCTTGAGATCCGGG	mC * mCmAmGmC * A * C * C * T * T * G * A * G * A * T * mCmCmGmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3457	GGGAGGCCTGTTGGCUGCUC	mG * mGmGmAmG * G * C * C * T * G * T * T * T * G * G * C * mUmGmCmU * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3458	CUCAGAGGCTGGGATCCUCC	mC * mUmCmAmG * A * G * G * C * T * G * G * G * A * T * mCmCmUmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3459	GCCUCAGTGTCTCGGCCAGG	mG * mCmCmUmC * A * G * T * G * T * C * T * C * G * G * mCmCmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3460	CACAUGGGCCAGCCTACCCC	mC * mAmCmAmU * G * G * G * C * C * C * A * G * C * C * C * T * mAmCmCmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3461	GGUGGCCTCTGCTTTGGUCU	mG * mGmUmGmG * C * C * T * C * T * G * C * T * T * T * T * mGmGmUmC * mU	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3462	ACGUUGTCACTCACTCCUCC	mA * mCmGmUmU * G * T * C * A * C * T * C * A * C * C * T * mCmCmUmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3858	UAGAAAGGCATGAAGCAGGA	mU * mAmGmAmA * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * mCmAmGmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3859	GUAGAAAGGCATGAAGCAGG	mG * mUmAmGmA * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * A * mGmCmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3860	UGUAGAAAGGCATGAAGCAG	mU * mGmUmAmG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * mAmGmCmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3861	CUGUAGAAAGGCATGAAGCA	mC * mUmGmUmA * G * A * A * A * A * G * G * C * A * T * G * G * mAmAmGmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3862	ACUGUAGAAAGGCATGAAGC	mA * mCmUmGmU * A * G * A * A * A * A * G * G * C * A * T * T * mGmAmAmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3863	CACUGTAGAAAGGCAUGAAG	mC * mAmCmUmG * T * A * G * A * A * A * A * G * G * C * A * A * mUmGmAmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3864	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	mC * mCmAmCmU * G * T * A * G * A * A * A * A * G * G * C * C * mAmUmGmA * mA	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-3865	UAGAAAGGCA TGAAGCAGGAACAUA	mU * mAmGmAmA * A * G * G * C * A * T * G * A * A * A * G * C * A * G * G * A * mAmCmAmU * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXOOO X
WV-3866	GUAGAAAGGC ATGAAGCAGGAACAU	mG * mUmAmGmA * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * A * G * C * A * G * G * mAmAmCmA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXOOO X
WV-3867	UGUAGAAAGG	mU * mGmUmAmG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A *	XOOOXXXXXXXXXXXXXXOOO

	CATGAAGCAGGAACA	A * G * C * A * G * mGmAmAmC * mA	X
WV-3868	CUGUAGAAAG GCATGAAGCAGGAAC	mC * mUmGmUmA * G * A * A * A * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * mGmGmAmA * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXOOO X
WV-3869	ACUGUAGAAA GGCATGAAGCAGGAA	mA * mCmUmGmU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * mAmGmGmA * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXOOO X
WV-3870	CACUGTAGAA AGGCATGAAGCAGGA	mC * mAmCmUmG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * mCmAmGmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXOOO X
WV-3871	CCACUGTAGA AAGGCATGAAGCAGG	mC * mCmAmCmU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * mGmCmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXOOO X
WV-3872	GCCACTGTAG AAAGGCATGAAGCAG	mG * mCmCmAmC * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mAmGmCmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXOOO X
WV-3873	GGCCACTGTA GAAAGGCATGAAGCA	mG * mGmCmCmA * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mAmAmGmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXOOO X
WV-3874	AGGCCACTGT AGAAAGGCATGAAGC	mA * mGmGmCmC * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mGmAmAmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXOOO X
WV-3875	AAGGCCACTG TAGAAAGGCATGAAG	mA * mAmGmGmC * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mUmGmAmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXOOO X
WV-3876	UAAGGCCACT GTAGAAAGGCATGAA	mU * mAmAmGmG * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mAmUmGmA * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXOOO X
WV-3986	TCUGAGGAUGGACCGCGGGTU	T * fC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mGfA * mCfC * mG * fC * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-3987	TCUGAGGAUGGACCGCGGGTU	T * fC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mGfA * mCfC * mGfCmGfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3988	TCUGAGGAUGGACCGCGGGTU	POT * fC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mGfA * mCfC * mG * fC * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-3989	TACCUGAGGAUGGACCGCGTU	T * fA * mCfC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mGfA * mC * fC * mG * fC * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-3990	TACCUGAGGAUGGACCGCGTU	T * fA * mCfC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mGfA * mCfCmGfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3991	TGACCUGAGGAUGGACCGCTU	T * fG * mAfC * mCfU * mGfA * mGfG * mAfU * mGfG * mA * fC * mC * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-3992	TGACCUGAGGAUGGACCGCTU	T * fG * mAfC * mCfU * mGfA * mGfG * mAfU * mGfG * mA * fC * mC * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-3993	TUUGUUACCCCCGCCAUGGTU	T * fU * mUfG * mUfU * mAfC * mCfC * mCfC * mGfC * mC	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX

		* fA * mU * fG * mG * T * mU	
WV-3994	TUUGUUACCCCCGCCAUGGTU	T * fU * mUfG * mUfU * mAfC * mCfC * mCfC * mGfC * mCfAmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3995	TCCCCGCCAUGGAGACGUUTU	T * fC * mCfC * mCfG * mCfC * mAfU * mGfG * mAfG * mA * fC * mG * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-3996	TCCCCGCCAUGGAGACGUUTU	T * fC * mCfC * mCfG * mCfC * mAfU * mGfG * mAfG * mAfCmGfUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3997	TACCCCCGCCAUGGAGACGTU	T * fA * mCfC * mCfC * mCfG * mCfC * mAfU * mGfG * mA * fG * mA * fC * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-3998	TACCCCCGCCAUGGAGACGTU	T * fA * mCfC * mCfC * mCfG * mCfC * mAfU * mGfG * mAfGmAfCmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-3999	TCCCCCGCCAUGGAGACGUTU	T * fC * mCfC * mCfC * mGfC * mCfA * mUfG * mGfA * mG * fA * mC * fG * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4000	TCCCCCGCCAUGGAGACGUTU	T * fC * mCfC * mCfC * mGfC * mCfA * mUfG * mGfA * mGfAmCfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4001	TGCUCGGCCUCCAGUUCCATU	T * fG * mCfU * mCfG * mGfC * mCfU * mCfC * mAfG * mU * fU * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4002	TGCUCGGCCUCCAGUUCCATU	T * fG * mCfU * mCfG * mGfC * mCfU * mCfC * mAfG * mUfUmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4003	TGGACCCUCUGCACUGGGCTU	T * fG * mGfA * mCfC * mCfU * mCfU * mGfC * mAfC * mU * fG * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4004	TGGACCCUCUGCACUGGGCTU	T * fG * mGfA * mCfC * mCfU * mCfU * mGfC * mAfC * mUfGmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4005	TGACCCUCUGCACUGGGCUTU	T * fG * mAfC * mCfC * mUfC * mUfG * mCfA * mCfU * mG * fG * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4006	TGACCCUCUGCACUGGGCUTU	T * fG * mAfC * mCfC * mUfC * mUfG * mCfA * mCfU * mGfGmGfCmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4018	TCAUGAAGCAGGAACAUACTU	T * fC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mAfA * mC * fA * mU * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4019	TGCAUGAAGCAGGAACAUATU	T * fG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mGfA * mA * fC * mA * fU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4020	TGGCAUGAAGCAGGAACAUTU	T * fG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mA * fA * mC * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX
WV-4021	TAGGCAUGAAGCAGGAACATU	T * fA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mG	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXX

		* fA * mA * fC * mA * T * mU	
WV-4022	TAAGGCAUGAAGCAGGAACTU	T * fA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mG * fG * mA * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4023	TAAAGGCAUGAAGCAGGAATU	T * fA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mA * fG * mG * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4024	TGAAAGGCAUGAAGCAGGATU	T * fG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mC * fA * mG * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4025	TAGAAAGGCAUGAAGCAGGTU	T * fA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mG * fC * mA * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4026	TUAGAAAGGCAUGAAGCAGTU	T * fU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mA * fG * mC * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4027	TGUAGAAAGGCAUGAAGCATU	T * fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mA * fA * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4028	TUGUAGAAAGGCAUGAAGCTU	T * fU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mG * fA * mA * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4029	TCUGUAGAAAGGCAUGAAGTU	T * fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mU * fG * mA * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4030	TACUGUAGAAAGGCAUGAATU	T * fA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mA * fU * mG * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4031	TCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mC * fA * mU * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4032	TCCACUGUAGAAAGGCAUGTU	T * fC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mG * fC * mA * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4033	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mG * fG * mC * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4034	TGGCCACUGUAGAAAGGCATU	T * fG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mA * fG * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4035	TAGGCCACUGUAGAAAGGCTU	T * fA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mA * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4036	TAAGGCCACUGUAGAAAGGTU	T * fA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mA * fA * mA * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4037	TUAAGGCCACUGUAGAAAGTU	T * fU * mAfA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mG * fA * mA * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX
WV-4038	TAUAAGGCCACUGUAGAAATU	T * fA * mUfA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mA * fA * mA * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXX

		* fG * mA * fA * mA * T * mU	
WV-4039	TCAUGAAGCAGGAACAUACTU	T * fC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mAfA * mCfAmUfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4040	TGCAUGAAGCAGGAACAUATU	T * fG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mGfA * mAfCmAfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4041	TGGCAUGAAGCAGGAACAUTU	T * fG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mAfAmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4042	TAGGCAUGAAGCAGGAACATU	T * fA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mGfAmAfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4043	TAAGGCAUGAAGCAGGAACTU	T * fA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfGmAfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4044	TAAAGGCAUGAAGCAGGAATU	T * fA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfGmGfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4045	TGAAAGGCAUGAAGCAGGATU	T * fG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfAmGfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4046	TAGAAAGGCAUGAAGCAGGTU	T * fA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfCmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4047	TUAGAAAGGCAUGAAGCAGTU	T * fU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfGmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4048	TGUAGAAAGGCAUGAAGCATU	T * fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfAmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4049	TUGUAGAAAGGCAUGAAGCTU	T * fU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfAmAfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4050	TCUGUAGAAAGGCAUGAAGTU	T * fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfGmAfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4051	TACUGUAGAAAGGCAUGAATU	T * fA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfUmGfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4052	TCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4053	TCCACUGUAGAAAGGCAUGTU	T * fC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfCmAfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4054	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-4055	TGGCCACUGUAGAAAGGCATU	T * fG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX

		mAfGmGfCmA * T * mU	
WV-4056	TAGGCCACUGUAGAAAGGCTU	T * fA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfAmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4057	TAAGGCCACUGUAGAAAGGTU	T * fA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfAmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4058	TUAAGGCCACUGUAGAAAGTU	T * fU * mAfA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfAmAfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4059	TAUAAGGCCACUGUAGAAATU	T * fA * mUfA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfGmAfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-4060	TCAUGAAGCAGGAACAUACCATU	T * fC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mAfA * mC * fA * mU * fA * mC * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4061	TGCAUGAAGCAGGAACAUACCTU	T * fG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mGfA * mA * fC * mA * fU * mA * fC * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4062	TGGCAUGAAGCAGGAACAUACTU	T * fG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mA * fA * mC * fA * mU * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4063	TAGGCAUGAAGCAGGAACAUATU	T * fA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mG * fA * mA * fC * mA * fU * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4064	TAAGGCAUGAAGCAGGAACAUTU	T * fA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mG * fG * mA * fA * mC * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4065	TAAAGGCAUGAAGCAGGAACATU	T * fA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mA * fG * mG * fA * mA * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4066	TGAAAGGCAUGAAGCAGGAACTU	T * fG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mC * fA * mG * fG * mA * fA * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4067	TAGAAAGGCAUGAAGCAGGAATU	T * fA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mG * fC * mA * fG * mG * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4068	TUAGAAAGGCAUGAAGCAGGATU	T * fU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mA * fG * mC * fA * mG * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4069	TGUAGAAAGGCAUGAAGCAGGTU	T * fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mA * fA * mG * fC * mA * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4070	TUGUAGAAAGGCAUGAAGCAGTU	T * fU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mG * fA * mA * fG * mC * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4071	TCUGUAGAAAGGCAUGAAGCATU	T * fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mU * fG * mA * fA * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4072	TACUGUAGAAAGGCAUGAAGCT	T * fA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mA	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX

	U	* fU * mG * fA * mA * fG * mC * T * mU	
WV-4073	TCACUGUAGAAAGGCAUGAAGT U	T * fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mC * fA * mU * fG * mA * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4074	TCCACUGUAGAAAGGCAUGAAT U	T * fC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mG * fC * mA * fU * mG * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4075	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mG * fG * mC * fA * mU * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4076	TGGCCACUGUAGAAAGGCAUGT U	T * fG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mA * fG * mG * fC * mA * fU * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4077	TAGGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * fA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mA * fA * mG * fG * mC * fA * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4078	TAAGGCCACUGUAGAAAGGCAT U	T * fA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mA * fA * mA * fG * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4079	TUAAGGCCACUGUAGAAAGGCT U	T * fU * mAfA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mG * fA * mA * fA * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4080	TAUAAGGCCACUGUAGAAAGGT U	T * fA * mUfA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mA * fG * mA * fA * mA * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4081	TGAUAAGGCCACUGUAGAAAGT U	T * fG * mAfU * mAfA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mU * fA * mG * fA * mA * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4082	TGGAUAAGGCCACUGUAGAAAT U	T * fG * mGfA * mUfA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mG * fU * mA * fG * mA * fA * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-4083	TCAUGAAGCAGGAACAUACCATU	T * fC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mAfA * mCfAmUfAmCfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-4084	TGCAUGAAGCAGGAACAUACCT U	T * fG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mGfA * mAfCmAfUmAfCmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-4085	TGGCAUGAAGCAGGAACAUACT U	T * fG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfG * mAfAmCfAmUfAmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-4086	TAGGCAUGAAGCAGGAACAUAT U	T * fA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfG * mGfAmAfCmAfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-4087	TAAGGCAUGAAGCAGGAACAUT U	T * fA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG * mCfA * mGfGmAfAmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-4088	TAAAGGCAUGAAGCAGGAACAT U	T * fA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfGmGfAmAfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-4089	TGAAAGGCAUGAAGCAGGAACT	T * fG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfG *	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX

	U	mCfAmGfGmAfAmC * T * mU	X
WV-4090	TAGAAAGGCAUGAAGCAGGAAT U	T * fA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfCmAfGmGfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4091	TUAGAAAGGCAUGAAGCAGGAT U	T * fU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfA * mAfGmCfAmGfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4092	TGUAGAAAGGCAUGAAGCAGGT U	T * fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfAmGfCmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4093	TUGUAGAAAGGCAUGAAGCAGT U	T * fU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfU * mGfAmAfGmCfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4094	TCUGUAGAAAGGCAUGAAGCAT U	T * fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfGmAfAmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4095	TACUGUAGAAAGGCAUGAAGCT U	T * fA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfC * mAfUmGfAmAfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4096	TCACUGUAGAAAGGCAUGAAGT U	T * fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfAmUfGmAfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4097	TCCACUGUAGAAAGGCAUGAAT U	T * fC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfG * mGfCmAfUmGfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4098	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4099	TGGCCACUGUAGAAAGGCAUGT U	T * fG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfA * mAfGmGfCmAfUmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4100	TAGGCCACUGUAGAAAGGCAUT U	T * fA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfAmGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4101	TAAGGCCACUGUAGAAAGGCAT U	T * fA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfG * mAfAmAfGmGfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4102	TUAAGGCCACUGUAGAAAGGCT U	T * fU * mAfA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfAmAfAmGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4103	TAUAAGGCCACUGUAGAAAGGT U	T * fA * mUfA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfU * mAfGmAfAmAfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4104	TGAUAAGGCCACUGUAGAAAGT U	T * fG * mAfU * mAfA * mGfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfAmGfAmAfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-4105	TGGAUAAGGCCACUGUAGAAAT U	T * fG * mGfA * mUfA * mAfG * mGfC * mCfA * mCfU * mGfUmAfGmAfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-5305	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX

	U	mAfAmGfGmCfAmUfGmA * T * mU	X
WV-5306	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfAmAfAmGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOOOOOOOOOOX X
WV-5307	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfAmGfAmAfAmGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOOOOOOOOOOOO XX
WV-5308	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfGmUfAmGfAmAfAmGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOOOOOOOOOOOOOO XX
WV-5309	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfCmUfGmUfAmG fAmAfAmGfGmCfA mUfGmA * T * mU	XXOXOOOOOOOOOOOOOOOO XX
WV-5310	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfCmAfCmUfGmUfA mGfAmAfAmGfGmC fAmUfGmA * T * mU	XXOOOOOOOOOOOOOOOOO OXX
WV-5311	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCC * mAC * mUG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-5312	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-5313	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-5314	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-5315	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfAmGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5316	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfAmAfAmGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX
WV-5317	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfAmGfAmAfAmGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOOOOOOOOOOXX
WV-5318	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG mUfAmGfA mAfAmGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOOOOOOOOOOOOXX
WV-5319	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCfC * mAfC mUfGmUfAmGfA mAfAmGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOOOOOOOOOOOOOOXX
WV-5320	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCfCmA fCmUfGmUfAmG fAmAfAmGfGmCfAmU * T * mU	XXOOOOOOOOOOOOOOOOXX
WV-5321	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCC * mAC * mUG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-5322	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX

		mGfGmCfAmU * T * mU	
WV-5323	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCfC * mAC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5324	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-5325	TAGGCAUGAAGCAGGAACATU	T * fA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfGmGfAmAfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-5326	TAGGCAUGAAGCAGGAACAUAT U	T * fA * mGfG * mCfA * mUfG * mAfA * mGfC * mAfGmGfAmAfCmAfUmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOOOOOOOX X
WV-6153	TCCUGAGGAUGGACCGCGGGGT U	T * fC * mCfU * mGfA * mGfG * mAfU * mGfG * mAfC * mC * fG * mC * fG * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6154	TGUGCUUGGCUCCUGCCUGGGT U	T * fG * mUfG * mCfU * mUfG * mGfC * mUfC * mCfU * mG * fC * mC * fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6155	TCUUGUUACCCCCGCCAUGGAT U	T * fC * mUfU * mGfU * mUfA * mCfC * mCfC * mCfG * mC * fC * mA * fU * mG * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6156	TUACCCCCGCCAUGGAGACGUTU	T * fU * mAfC * mCfC * mCfC * mGfC * mCfA * mUfG * mG * fA * mG * fA * mC * fG * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6157	TCCCCCGCCAUGGAGACGUUUT U	T * fC * mCfC * mCfC * mGfC * mCfA * mUfG * mGfA * mG * fA * mC * fG * mU * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6158	TACCUGAGGAUGGACCGCGGGT U	T * fA * mCfC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mGfA * mC * fC * mG * fC * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6159	TGACCUGAGGAUGGACCGCGGT U	T * fG * mAfC * mCfU * mGfA * mGfG * mAfU * mGfG * mA * fC * mC * fG * mC * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6160	TACCCCCGCCAUGGAGACGUUTU	T * fA * mCfC * mCfC * mCfG * mCfC * mAfU * mGfG * mA * fG * mA * fC * mG * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6161	TGGACCCUCUGCACUGGGCUUT U	T * fG * mGfA * mCfC * mCfU * mCfU * mGfC * mAfC * mU * fG * mG * fG * mC * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6162	TCUGCUGGACAGCCCUUGGGGT U	T * fC * mUfG * mCfU * mGfG * mAfC * mAfG * mCfC * mC * fU * mU * fG * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6163	TUGCACUGGGCUUCCUGGUGUT U	T * fU * mGfC * mAfC * mUfG * mGfG * mCfU * mUfC * mC * fU * mG * fG * mU * fG * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6164	TGGACCUGAGGAUGGACCGCGT U	T * fG * mGfA * mCfC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mG * fA * mC * fC * mG * fC * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX
WV-6165	TGGGACCCUCUGCACUGGGCUT	T * fG * mGfG * mAfC * mCfC * mUfC * mUfG * mCfA * mC	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXXX

	U	* fU * mG * fG * mG * fC * mU * T * mU	
WV-6166	TUUGUUACCCCCGCCAUGGAGT U	T * fU * mUfG * mUfU * mAfC * mCfC * mCfC * mGfC * mC * fA * mU * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6167	TCCUGUGAGGUCACCCACUGCT U	T * fC * mCfU * mGfU * mGfA * mGfG * mUfC * mAfC * mC * fC * mA * fC * mU * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6168	TUCUGCUGGACAGCCCUUGGGT U	T * fU * mCfU * mGfC * mUfG * mGfA * mCfA * mGfC * mC * fC * mU * fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6169	TUGCUCCAGCGGGAUACCGGAT U	T * fU * mGfC * mUfC * mCfA * mGfC * mGfG * mGfA * mU * fA * mC * fC * mG * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6170	TGGCUGGGAUCCUCCACGUCAT U	T * fG * mGfC * mUfG * mGfG * mAfU * mCfC * mUfC * mC * fA * mC * fG * mU * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6171	TUCUUGUUACCCCCGCCAUGGT U	T * fU * mCfU * mUfG * mUfU * mAfC * mCfC * mCfC * mG * fC * mC * fA * mU * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6172	TAGGGACCCUCUGCACUGGGCT U	T * fA * mGfG * mGfA * mCfC * mCfU * mCfU * mGfC * mA * fC * mU * fG * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6173	TCUGUUGGCUGCUCACUGGCAT U	T * fC * mUfG * mUfU * mGfG * mCfU * mGfC * mUfC * mA * fC * mU * fG * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6174	TCCUGAGGAUGGACCGCGGGGT U	T * fC * mCfU * mGfA * mGfG * mAfU * mGfG * mAfCmC * fG * mC * fG * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6175	TGUGCUUGGCUCCUGCCUGGGT U	T * fG * mUfG * mCfU * mUfG * mGfC * mUfC * mCfUmG * fC * mC * fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6176	TCUUGUUACCCCCGCCAUGGAT U	T * fC * mUfU * mGfU * mUfA * mCfC * mCfC * mCfGmC * fC * mA * fU * mG * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6177	TUACCCCCGCCAUGGAGACGUTU	T * fU * mAfC * mCfC * mCfC * mGfC * mCfA * mUfGmG * fA * mG * fA * mC * fG * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6178	TCCCCCGCCAUGGAGACGUUUT U	T * fC * mCfC * mCfC * mGfC * mCfA * mUfG * mGfAmG * fA * mC * fG * mU * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6179	TACCUGAGGAUGGACCGCGGGT U	T * fA * mCfC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfG * mGfAmC * fC * mG * fC * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6180	TGACCUGAGGAUGGACCGCGGT U	T * fG * mAfC * mCfU * mGfA * mGfG * mAfU * mGfGmA * fC * mC * fG * mC * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6181	TACCCCCGCCAUGGAGACGUUTU	T * fA * mCfC * mCfC * mCfG * mCfC * mAfU * mGfGmA * fG * mA * fC * mG * fU * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6182	TGGACCCUCUGCACUGGGCUUT	T * fG * mGfA * mCfC * mCfU * mCfU * mGfC * mAfCmU *	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX

	U	fG * mG * fG * mC * fU * mU * T * mU	
WV-6183	TCUGCUGGACAGCCCUUGGGGT U	T * fC * mUfG * mCfU * mGfG * mAfC * mAfG * mCfCmC * fU * mU * fG * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXXXX
WV-6184	TUGCACUGGGCUUCCUGGUGUT U	T * fU * mGfC * mAfC * mUfG * mGfG * mCfU * mUfCmC * fU * mG * fG * mU * fG * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXXXX
WV-6185	TGGACCUGAGGAUGGACCGCGT U	T * fG * mGfA * mCfC * mUfG * mAfG * mGfA * mUfGmG * fA * mC * fC * mG * fC * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXXXX
WV-6186	TGGGACCCUCUGCACUGGGCUT U	T * fG * mGfG * mAfC * mCfC * mUfC * mUfG * mCfAmC * fU * mG * fG * mG * fC * mU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXXXX
WV-6187	TUUGUUACCCCCGCCAUGGAGT U	T * fU * mUfG * mUfU * mAfC * mCfC * mCfC * mGfCmC * fA * mU * fG * mG * fA * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXXXX
WV-6188	TCCUGUGAGGUCACCCACUGCT U	T * fC * mCfU * mGfU * mGfA * mGfG * mUfC * mAfCmC * fC * mA * fC * mU * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXXXX
WV-6189	TUCUGCUGGACAGCCCUUGGGT U	T * fU * mCfU * mGfC * mUfG * mGfA * mCfA * mGfCmC * fC * mU * fU * mG * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXXXX
WV-6190	TUGCUCCAGCGGGAUACCGGAT U	T * fU * mGfC * mUfC * mCfA * mGfC * mGfG * mGfAmU * fA * mC * fC * mG * fG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXXXX
WV-6191	TGGCUGGGAUCCUCCACGUCAT U	T * fG * mGfC * mUfG * mGfG * mAfU * mCfC * mUfCmC * fA * mC * fG * mU * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXXXX
WV-6192	TUCUUGUUACCCCCGCCAUGGT U	T * fU * mCfU * mUfG * mUfU * mAfC * mCfC * mCfCmG * fC * mC * fA * mU * fG * mG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXXXX
WV-6193	TAGGGACCCUCUGCACUGGGCT U	T * fA * mGfG * mGfA * mCfC * mCfU * mCfU * mGfCmA * fC * mU * fG * mG * fG * mC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXXXX
WV-6194	TCUGUUGGCUGCUCACUGGCAT U	T * fC * mUfG * mUfU * mGfG * mCfU * mGfC * mUfCmA * fC * mU * fG * mG * fC * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOOXXXXXXX
WV-6574	ACCCCGCGGU CCAUCCUCAGGUCCAGC	rArCrCrCrCrGrCrGrGrUrC rCrArUrCrCrUrCrA rGrGrUrCrCrArGrC	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOO
WV-6575	AUGACACCAG GAAGCCCAGUGCAGAGG	rArUrGrArCrArCrCrCrArGrG rArArGrCrCrCrArGrUrGrCrArGrArGrG	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOO
WV-6576	GAAGCCCAGU GCAGAGGGUCCCUUACU	rGrArArGrGrCrCrCrArGrUrG rCrArGrArArGrGrGrUrCrCrCrUrUrUrArCrU	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOO
WV-6577	AACGUCUCCA UGGCGGGGGUAACAAGA	rArArCrGrUrCrUrCrCrCrArU rGrGrCrGrGrGrGrGrUrArArCrCrArArGrA	OOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOO
WV-6585	TGCCACUGUAGAAAGGAAUGAT	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOOOOOX

	U	mGfGmAfAmUfGmA * T * mU	X
WV-6586	TGCCACUGUAGAAAGGGAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmGfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-6587	TGCCACUGUAGAAAGGUAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmUfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-6588	TGCCACUGUAGAAGGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfG * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-6589	TGCCACUGUAGAACGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfC * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-6590	TGCCACUGUAGAAUGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfU * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-6591	TGCCACUGUAGAAGGGGAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfG * mGfGmGfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOXX
WV-6592	TGCCACUGUA GAAAGGCAUGAAGTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmAfAmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOOXX
WV-6593	TGCCACUGUA GAAAGGCAUGAATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmAfA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOXX
WV-6594	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXXX
WV-6595	TGCCACUGUAGAAAGGCATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-6596	TGCCACUGUAGAAAGGCTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmC * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOXX
WV-6597	TGCCACUGUAGAAAGGCAGG	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfA * G * mG	XXOXOXOXOXOXOXOOOXX
WV-6598	TGCCACUGUAGAAAGGCGG	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmC * G * mG	XXOXOXOXOXOXOXOOXX
WV-6599	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mC * fC * mA * fC * mU * fG * mU * fA * mG * fA * mA * fA * mG * fG * mC * fA * mU * fG * mA * T * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6600	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fGmCfCmAfCmUfGmUfA mGfAmAfAmGfGmCfAmUfGmAT * mU	XOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOX
WV-6601	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfA * mUfG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOXXX
WV-6602	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT	T * fG * mC * fCmA * fCmU * fGmU * fAmG * fAmA * fAmG	XXXOXOXOXOXOXOXOXOXX

	U	* fGmC * fAmU * fGmA * T * mU	
WV-6603	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	TfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	OXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6604	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fGmCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XOOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6605	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mC * fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXXXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6606	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfCmAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOOOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6607	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mA * fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXXXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6608	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfCmUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOOOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6609	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mU * fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXXXOXOXOXOOOOOX X
WV-6610	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfGmUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOOOXOXOXOOOOOX X
WV-6611	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mU * fA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXXXOXOXOOOOOX X
WV-6612	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfAmGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOOOXOXOXOOOOOX X
WV-6613	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mG * fA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXXXOXOOOOOX X
WV-6614	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfAmAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOOOXOXOOOOOX X
WV-6615	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mA * fA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXXXXOOOOOX X
WV-6616	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mG * fGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXOOOOOX X
WV-6617	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * mCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOX X
WV-6618	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmC * fAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOX X
WV-6619	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOX

	U	mGfGmCfA * mUfGmA * T * mU	X
WV-6620	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * fGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOXOX X
WV-6621	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfG * mA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOXXX X
WV-6622	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT A	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mA	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-6623	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT G	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mG	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-6624	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT C	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mC	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-6625	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTA	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mA	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-6626	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTG	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mG	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-6627	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTC	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mC	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-6628	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAfA * mGmGmCmAmUmGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-6629	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCmC * mAfC * mUmG * mUmA * mGmA * mAfA * mGfGmCmAmUmGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-6630	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCmC * mAfC * mUfG * fUmA * mGmA * mAfA * mGfGmCmAmUmGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-6631	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCmC * mAfC * mUfG * mUfA * mGmA * mAfA * mGfGmCfAmUmGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-6632	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * mG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-6633	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * fCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-6634	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCmC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-6635	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * fAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-6636	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT	T * fG * mCfC * mAmC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX

10

20

30

40

	U		X
WV-6637	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * fUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6638	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUmG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6639	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * fUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6640	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUmA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6641	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * fGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6642	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGmA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6643	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * fAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6644	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAmA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6645	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * fGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6646	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGmGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6647	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGfCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6648	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCmAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6649	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAfUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6650	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUmGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6651	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGfA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6652	UGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	fU * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6653	AGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT	fA * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX

	U	mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	X
WV-6654	GGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	fG * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6655	CGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	fC * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6656	UGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	mU * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6657	AGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	mA * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6658	GGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	mG * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6659	CGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	mC * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6660	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGfCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6661	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * Geo * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6662	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * m5CeofC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6663	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCm5Ceo * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6664	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * AeofC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6665	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAm5Ceo * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6666	TGCCACTGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * TeofG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6667	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUGeo * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6668	TGCCACUGTAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * TeofA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6669	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUAeo * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6670	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * GeofA * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX

	U	mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	X
WV-6671	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGAeo * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6672	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * AeofA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6673	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAAeo * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6674	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * GeofGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6675	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGGeomCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6676	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGm5CeofAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6677	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCAeomUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6678	TGCCACUGUAGAAAGGCATGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfATeofGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6679	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUGeomA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6680	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGAeo * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6681	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * m5CeofC * AeofC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6682	TGCCACTGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * AeofC * TeofG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6683	TGCCACTGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * m5CeofC * mAfC * TeofG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6684	TGCCACTGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * m5CeofC * AeofC * TeofG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6685	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	Teo * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6686	AGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	Aeo * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6687	GGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT	Geo * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX

	U	mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	X
WV-6688	CGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	m5Ceo * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6689	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * lG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6690	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * m5lCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6691	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCm5lC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6692	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * lAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6693	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAm5lC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6694	TGCCACTGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * lTfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6695	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUlG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6696	TGCCACUGTAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * lTfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6697	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUlA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6698	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * lGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6699	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGlA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6700	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * lAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6701	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAlA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6702	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * lGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6703	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGlGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6704	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOXOXOOOOOX

	U	mGfGm5lCfAmUfGmA * T * mU	X
WV-6705	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmClAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6706	TGCCACUGUAGAAAGGCATGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAlTfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6707	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUlGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6708	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGlA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6709	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	lT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6710	AGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	lA * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6711	GGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	lG * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6712	CGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	m5lC * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6713	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * m5lCfC * lAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6714	TGCCACTGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * lAfC * lTfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6715	TGCCACTGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * m5lCfC * mAfC * lTfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6716	TGCCACTGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * m5lCfC * lAfC * lTfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6717	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * G * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6718	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * CfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6719	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * AfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6720	TGCCACTGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * TfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6721	TGCCACUGTAGAAAGGCAUGAT	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * TfA * mGfA * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX

	U	mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	X
WV-6722	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6723	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * GfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6724	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6725	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * AfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6726	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6727	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * GfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6728	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6729	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6730	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6731	TGCCACUGUAGAAAGGCATGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfATfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6732	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6733	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6734	AGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	A * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6735	GGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	G * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6736	CGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	C * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6737	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * CfC * AfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6738	TGCCACTGUAGAAAGGCAUGAT	T * fG * mCfC * AfC * TfG * mUfA * mGfA * mAfA *	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX

10

20

30

40

	U	mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	X
WV-6739	TGCCACTGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * CfC * mAfC * TfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6740	TGCCACTGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * CfC * AfC * TfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6741	TGCCACUGUAGAAAGGCATGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCA * T * G * A * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOXXXX
WV-6742	TGCCACUGUAGAAAGGCATGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * G * G * C * A * T * G * A * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXXXXXXXX
WV-6743	TGUCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mUfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6744	TGCUACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfU * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6745	TGCCGCUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mGfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6746	TGCCAUUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfU * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6747	TGCCACUGUGGAAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfG * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6748	TGCCACUGUAGGAAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfG * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6749	TGCCACUGUAGAGAGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mGfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6750	TGCCACUGUAGAAGGGCAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfG * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6751	TGCCACUGUAGAAAGGUAUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmUfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6752	TGCCACUGUAGAAAGGCGUGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfGmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6753	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGGT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmG * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOX X
WV-6818	ACCUGAGGATGGACCGCGGG	mA * mC * mC * mU * mG * A * G * G * A * T * G * G * A * C * C * mG * mC * mG * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6819	ACCTGAGGATGGACCGCGGG	Aeo * m5Ceo * m5Ceo * Teo * Geo * A * G * G * A * T * G *	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

		G * A * C * C * Geo * m5Ceo * Geo * Geo * Geo	
WV-6820	GGACCTGAGGATGGACCGCG	mG * mG * mA * mC * mC * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * mC * mC * mG * mC * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6821	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * m5Ceo * m5Ceo * Geo * m5Ceo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6822	ACCUGAGGATGGACCGCGGG	Mod001L001mA * mC * mC * mU * mG * A * G * G * A * T * G * G * A * C * C * mG * mC * mG * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6823	ACCTGAGGATGGACCGCGGG	Mod001L001Aeo * m5Ceo * m5Ceo * Teo * Geo * A * G * G * A * T * G * G * A * C * C * Geo * m5Ceo * Geo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6824	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * mG * mA * mC * mC * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * mC * mC * mG * mC * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6825	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * m5Ceo * m5Ceo * Geo * m5Ceo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7113	ACCUGAGGATGGACCGCGGG	L001mA * mC * mC * mU * mG * A * G * G * A * T * G * G * A * C * C * mG * mC * mG * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7114	ACCTGAGGATGGACCGCGGG	L001Aeo * m5Ceo * m5Ceo * Teo * Geo * A * G * G * A * T * G * G * A * C * C * Geo * m5Ceo * Geo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7115	GGACCTGAGGATGGACCGCG	L001mG * mG * mA * mC * mC * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * mC * mC * mG * mC * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7116	GGACCTGAGGATGGACCGCG	L001Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * m5Ceo * m5Ceo * Geo * m5Ceo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7316	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mU * fG * mU * fA * mGfA * mAfA * mGfGmC * fAmU * fGmA * T * mU	XXOXOXXXXOXOXOOXOXOXX
WV-7317	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	VPT * fG * mCfC * mAfC * mU * fG * mU * fA * mGfA * mAfA * mGfGmC * fAmU * fGmA * T * mU	XXOXOXXXXOXOXOOXOXOXX
WV-7403	CCCCCAGGCAGGAGCCAAGCACAGCAG	rCrCrCrCrCrArGrGrCrArGrGrArGrCrArArGrCrArCrArGrCrArG	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-7462	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mU * fG * mU * fA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXXXXOXOXOOOOOXX
WV-7463	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmC * fAmU * fGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOXOXOXX
WV-7464	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA *	SSOSOSOSOSOSOSOOOOOSS

	U	SmAfA * SmGfGmCfAmUfGmA * ST * SmU	
WV-7465	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-7466	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmU * SfG * SmU * SfA * SmGfA * SmAfA * SmGfGmC * SfAmU * SfGmA * ST * SmU	SSOSOSSSSSOSOSOOSOSOSS
WV-7467	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmU * SfG * SmU * SfA * SmGfA * SmAfA * SmGfGmCfAmUfGmA * ST * SmU	SSOSOSSSSSOSOSOOOOOSS
WV-7468	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmGfGmC * SfAmU * SfGmA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOSOSOSS
WV-7469	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX S
WV-7470	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * SmCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SSOXOXOXOXOXOXOOOOOOX S
WV-7471	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * mC * SfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXSXOXOXOXOXOXOOOOOOXS
WV-7472	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * mCfC * SmAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOSOXOXOXOXOXOOOOOOX S
WV-7473	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * mCfC * mA * SfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXSXOXOXOXOXOOOOOOXS
WV-7474	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * mCfC * mAfC * SmUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOSOXOXOXOXOOOOOOX S
WV-7475	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * mCfC * mAfC * mU * SfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXSXOXOXOXOOOOOOXS
WV-7476	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * SmUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOSOXOXOXOOOOOOX S
WV-7477	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mU * SfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXSXOXOXOOOOOOXS
WV-7478	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * SmGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOSOXOXOOOOOOX S
WV-7479	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mG * SfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXSXOXOOOOOOXS
WV-7480	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * SmAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOSOXOOOOOOX S

WV-7481	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mA * SfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXSXOOOOOXS
WV-7482	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * SmGfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOSOOOOOXS
WV-7483	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mG * SfGmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXSOOOOOXS
WV-7484	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfG * SmCfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOSOOOOXS
WV-7485	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmC * SfAmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOOSOOOXS
WV-7486	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfA * SmUfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOOOSOOXS
WV-7487	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * SfGmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOOOOSOXS
WV-7488	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfG * SmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOOOOOSXS
WV-7489	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * ST * SmU	SXOXOXOXOXOXOXOOOOOOS S
WV-7509	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmGfGmCfAmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOOOOSS
WV-7510	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmGfGmC * SfAmU * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOOSOSS
WV-7511	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * SfG * SmCfC * SmA * SfC * SmU * SfG * SmU * SfA * SmGfA * SmAfA * SmGfGmC * SfAmU * ST * SmU	SSOSSSSSSSOSOSOOSOSS
WV-7545	TGCCACUGUAGAAUGGCAUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfU * mGfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-7546	TGCCACUGUAGAAACGCAUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mCfGmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-7547	TGCCACUGUAGAAAGCCAUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfCmCfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-7548	TGCCACUGUAGAAAGGGAUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmGfAmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-7549	TGCCACUGUAGAAAGGCUUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfUmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX

WV-7550	TGCCACUGUAGAAAGGCAATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-7551	TGCCACUGUAGAAACGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mCfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX
WV-7552	TGCCACUGUAGAAAGCCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfCmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX
WV-7553	TGCCACUGUAGAAAGGCUUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfUmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX
WV-7554	TGCCACUGUAGAAAGGCAAGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmAfGmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX
WV-7555	TGCCACUGUAGAAAGGCAUCATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfCmA * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX
WV-7556	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGUTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmU * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX
WV-7576	UGUGCTTGGCTCCTGCCUGG	Mod001L001mU * mG * mU * mG * mC * T * T * G * G * C * T * C * C * T * G * mC * mC * mU * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7577	UCUUGTTACCCCCGCCAUGG	Mod001L001mU * mC * mU * mU * mG * T * T * T * A * C * C * C * C * C * m5C * G * C * mC * mA * mU * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7578	ACCCCCGCCATGGAGACGUU	Mod001L001mA * mC * mC * mC * mC * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * G * mA * mC * mG * mU * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7579	UACCCCCGCCATGGAGACGU	Mod001L001mU * mA * mC * mC * mC * C * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * mG * mA * mC * mG * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7580	CUGCACTGGGCTTCCUGGUG	Mod001L001mC * mU * mG * mC * mA * C * T * G * G * G * C * T * T * C * C * mU * mG * mU * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7581	UGGACCTGAGGATGGACCGC	Mod001L001mU * mG * mG * mA * mC * C * T * G * A * G * G * A * T * G * G * mA * mC * mC * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7582	AGGGACCCTCTGCACUGGGC	Mod001L001mA * mG * mG * mG * mA * C * C * C * T * C * T * G * C * A * C * mU * mG * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7583	CUUGUTACCCCCGCCAUGGA	Mod001L001mC * mU * mU * mG * mU * T * A * C * C * C * C * m5C * G * C * C * mA * mU * mG * mG * mA	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7584	AGGCUGGGATCCTCCACGUC	Mod001L001mA * mG * mG * mC * mU * G * G * G * A * T * C * C * T * C * C * mA * mC * mG * mU * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7585	AAGGGACCCTCTGCACUGGG	Mod001L001mA * mA * mG * mG * mG * A * C * C * C * T * C * T * G * C * A * mC * mU * mG * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-7586	TGTGCTTGGCTCCTGCCTGG	Mod001L001Teo * Geo * Teo * Geo * m5Ceo * T * T * G * G * C * T * C * C * T * G * m5Ceo * m5Ceo * Teo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7587	TCTTGTTACCCCCGCCATGG	Mod001L001Teo * m5Ceo * Teo * Teo * Geo * T * T * T * A * C * C * C * C * m5C * G * C * m5Ceo * Aeo * Teo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7588	ACCCCCGCCATGGAGACGTT	Mod001L001Aeo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * m5C * G * C * C * C * A * T * G * G * A * G * Aeo * m5Ceo * Geo * Teo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7589	TACCCCCGCCATGGAGACGT	Mod001L001Teo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * C * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * Geo * Aeo * m5Ceo * Geo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7590	CTGCACTGGGCTTCCTGGTG	Mod001L001m5Ceo * Teo * Geo * m5Ceo * Aeo * C * T * G * G * G * C * T * T * C * C * Teo * Geo * Geo * Teo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7591	TGGACCTGAGGATGGACCGC	Mod001L001Teo * Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * C * T * G * A * G * G * A * T * G * G * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * Geo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7592	AGGGACCCTCTGCACTGGGC	Mod001L001Aeo * Geo * Geo * Geo * Aeo * C * C * C * T * C * T * G * C * A * C * Teo * Geo * Geo * Geo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7593	CTTGTTACCCCCGCCATGGA	Mod001L001m5Ceo * Teo * Teo * Geo * Teo * T * A * C * C * C * C * m5C * G * C * C * Aeo * Teo * Geo * Geo * Aeo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7594	AGGCTGGGATCCTCCACGTC	Mod001L001Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * Teo * G * G * G * A * T * C * C * T * C * C * Aeo * m5Ceo * Geo * Teo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7595	AAGGGACCCTCTGCACTGGG	Mod001L001Aeo * Aeo * Geo * Geo * Geo * A * C * C * C * T * C * T * G * C * A * m5Ceo * Teo * Geo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7615	UGUGCTTGGCTCCTGCCUGG	L001mU * mG * mU * mG * mC * T * T * G * G * C * T * C * C * T * G * mC * mC * mU * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7616	UCUUGTTACCCCCGCCAUGG	L001mU * mC * mU * mU * mG * T * T * A * C * C * C * C * C * m5C * G * C * mC * mA * mU * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7617	ACCCCCGCCATGGAGACGUU	L001mA * mC * mC * mC * mC * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * G * mA * mC * mG * mU * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7618	UACCCCCGCCATGGAGACGU	L001mU * mA * mC * mC * mC * C * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * mG * mA * mC * mG * mU	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7619	CUGCACTGGGCTTCCUGGUG	L001mC * mU * mG * mC * mA * C * T * G * G * G * C * T *	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX

		T * C * C * mU * mG * mG * mU * mG	
WV-7620	UGGACCTGAGGATGGACCGC	L001mU * mG * mG * mA * mC * C * T * G * A * G * G * A * T * G * G * mA * mC * mC * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7621	AGGGACCCTCTGCACUGGGC	L001mA * mG * mG * mG * mA * C * C * C * T * C * T * G * C * A * C * mU * mG * mG * mG * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7622	CUUGUTACCCCCGCCAUGGA	L001mC * mU * mU * mG * mU * T * A * C * C * C * C * C * m5C * G * C * C * mA * mU * mG * mG * mA	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7623	AGGCUGGGATCCTCCACGUC	L001mA * mG * mG * mC * mU * G * G * G * A * T * C * C * T * C * C * mA * mC * mG * mU * mC	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7624	AAGGGACCCTCTGCACUGGG	L001mA * mA * mG * mG * mG * A * C * C * C * T * C * T * G * C * A * mC * mU * mG * mG * mG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7625	TGTGCTTGGCTCCTGCCTGG	L001Teo * Geo * Teo * Geo * m5Ceo * T * T * G * G * C * T * C * C * T * G * m5Ceo * m5Ceo * Teo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7626	TCTTGTTACCCCCGCCATGG	L001Teo * m5Ceo * Teo * Teo * Geo * T * T * A * C * C * C * C * m5C * G * C * m5Ceo * Aeo * Teo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7627	ACCCCCGCCATGGAGACGTT	L001Aeo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * G * Aeo * m5Ceo * Geo * Teo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7628	TACCCCCGCCATGGAGACGT	L001Teo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * C * m5C * G * C * C * A * T * G * G * A * Geo * Aeo * m5Ceo * Geo * Teo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7629	CTGCACTGGGCTTCCTGGTG	L001m5Ceo * Teo * Geo * m5Ceo * Aeo * C * T * G * G * G * C * T * T * C * C * Teo * Geo * Geo * Teo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7630	TGGACCTGAGGATGGACCGC	L001Teo * Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * C * T * G * A * G * G * A * T * G * G * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * Geo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7631	AGGGACCCTCTGCACTGGGC	L001Aeo * Geo * Geo * Geo * Aeo * C * C * C * T * C * T * G * C * A * C * Teo * Geo * Geo * Geo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7632	CTTGTTACCCCCGCCATGGA	L001m5Ceo * Teo * Teo * Geo * Teo * T * A * C * C * C * C * m5C * G * C * C * Aeo * Teo * Geo * Geo * Aeo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7633	AGGCTGGGATCCTCCACGTC	L001Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * Teo * G * G * G * A * T * C * C * T * C * C * Aeo * m5Ceo * Geo * Teo * m5Ceo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7634	AAGGGACCCTCTGCACTGGG	L001Aeo * Aeo * Geo * Geo * Geo * A * C * C * C * T * C * T * G * C * A * m5Ceo * Teo * Geo * Geo * Geo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7674	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUmG * SmA * T * SmU	SXOXOXOXOXOXOOOOOSXS

WV-7675	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmGfG * SmCfA * SmUfG * SmAT * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOSOSOSOS
WV-7676	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAT U	T * SfGmC * SfCmA * SfCmU * SfGmU * SfAmG * SfAmA * SfAmG * SfGmC * SfAmU * SfGmA * ST * SmU	SOSOSOSOSOSOSOSOSOSOSS
WV-7776	TGCCACUGUAGAAAGGCATTU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * GeoGeom5CeoAeoTeo * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOXX
WV-7777	TGCCACUGUAGAAAGGCATGAT U	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * GeoGeom5CeoAeoTeoGeoAeo * T * mU	XXOXOXOXOXOXOXOOOOOOX X
WV-7778	CAUGAAGCAGGAACAUACCA	mC * mAmUmGmA * A * G * C * A * G * G * A * A * C * A * mUmAmCmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7779	GCAUGAAGCAGGAACAUACC	mG * mCmAmUmG * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * mAmUmAmC * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7780	GGCAUGAAGCAGGAACAUAC	mG * mGmCmAmU * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * mCmAmUmA * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7781	AGGCATGAAGCAGGAACAUA	mA * mGmGmCmA * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * mAmCmAmU * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7782	AAGGCATGAAGCAGGAACAU	mA * mAmGmGmC * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * mAmAmCmA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7783	AAAGGCATGAAGCAGGAACA	mA * mAmAmGmG * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * mGmAmAmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7784	GAAAGGCATGAAGCAGGAAC	mG * mAmAmAmG * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * mGmGmAmA * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7785	AGAAAGGCATGAAGCAGGAA	mA * mGmAmAmA * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * mAmGmGmA * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7786	GCCACTGTAGAAAGGCAUGA	mG * mCmCmAmC * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * mCmAmUmG * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7787	GGCCACTGTAGAAAGGCAUG	mG * mGmCmCmA * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * mGmCmAmU * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7788	AGGCCACTGTAGAAAGGCAU	mA * mGmGmCmC * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * mGmGmCmA * mU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7789	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	mA * mAmGmGmC * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * mAmGmGmC * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7790	UAAGGCCACTGTAGAAAGGC	mU * mAmAmGmG * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * mAmAmGmG * mC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-7791	AUAAGGCCACTGTAGAAAGG	mA * mUmAmAmG * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * mAmAmAmG * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7792	GAUAAGGCCACTGTAGAAAG	mG * mAmUmAmA * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * mGmAmAmA * mG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7793	GGAUAAGGCCACTGTAGAAA	mG * mGmAmUmA * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * mAmGmAmA * mA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7794	CATGAAGCAGGAACATACCA	m5Ceo * AeoTeoGeoAeo * A * G * C * A * G * G * A * A * C * A * TeoAeom5Ceom5Ceo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7795	GCATGAAGCAGGAACATACC	Geo * m5CeoAeoTeoGeo * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * AeoTeoAeom5Ceo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7796	GGCATGAAGCAGGAACATAC	Geo * Geom5CeoAeoTeo * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * m5CeoAeoTeoAeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7797	AGGCATGAAGCAGGAACATA	Aeo * GeoGeom5CeoAeo * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * Aeom5CeoAeoTeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7798	AAGGCATGAAGCAGGAACAT	Aeo * AeoGeoGeom5Ceo * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * AeoAeom5CeoAeo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7799	AAAGGCATGAAGCAGGAACA	Aeo * AeoAeoGeoGeo * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * GeoAeoAeom5Ceo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7800	GAAAGGCATGAAGCAGGAAC	Geo * AeoAeoAeoGeo * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * GeoGeoAeoAeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7801	AGAAAGGCATGAAGCAGGAA	Aeo * GeoAeoAeoAeo * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * AeoGeoGeoAeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7802	TAGAAAGGCATGAAGCAGGA	Teo * AeoGeoAeoAeo * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * m5CeoAeoGeoGeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7803	GTAGAAAGGCATGAAGCAGG	Geo * TeoAeoGeoAeo * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * Geom5CeoAeoGeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7804	TGTAGAAAGGCATGAAGCAG	Teo * GeoTeoAeoGeo * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * AeoGeom5CeoAeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7805	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7806	ACTGTAGAAAGGCATGAAGC	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * GeoAeoAeoGeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7807	CACTGTAGAAAGGCATGAAG	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * TeoGeoAeoAeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-7808	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	m5Ceo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * AeoTeoGeoAeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7809	GCCACTGTAGAAAGGCATGA	Geo * m5Ceom5CeoAeom5Ceo * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * m5CeoAeoTeoGeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7810	GGCCACTGTAGAAAGGCATG	Geo * Geom5Ceom5CeoAeo * C * T * G * T * A * G * A * A * * A * G * Geom5CeoAeoTeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7811	AGGCCACTGTAGAAAGGCAT	Aeo * GeoGeom5Ceom5Ceo * A * C * T * G * T * A * G * A * * A * A * GeoGeom5CeoAeo * Teo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7812	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	Aeo * AeoGeoGeom5Ceo * C * A * C * T * G * T * A * G * A * * A * AeoGeoGeom5Ceo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7813	TAAGGCCACTGTAGAAAGGC	Teo * AeoAeoGeoGeo * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * * AeoAeoGeoGeo * m5Ceo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7814	ATAAGGCCACTGTAGAAAGG	Aeo * TeoAeoAeoGeo * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * * AeoAeoAeoGeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7815	GATAAGGCCACTGTAGAAAG	Geo * AeoTeoAeoAeo * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * * GeoAeoAeoAeo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7816	GGATAAGGCCACTGTAGAAA	Geo * GeoAeoTeoAeo * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * * AeoGeoAeoAeo * Aeo	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7817	CAUGAAGCAGGAACAUACCA	m5IC * mAmUmGmA * A * G * C * A * G * G * A * A * C * A * * mUmAmCmC * IA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7818	GCAUGAAGCAGGAACAUACC	IG * mCmAmUmG * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * * mAmUmAmC * m5IC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7819	GGCAUGAAGCAGGAACAUAC	IG * mGmCmAmU * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * * mCmAmUmA * m5IC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7820	AGGCATGAAGCAGGAACAUA	IA * mGmGmCmA * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * * mAmCmAmU * IA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7821	AAGGCATGAAGCAGGAACAT	IA * mAmGmGmC * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * * mAmAmCmA * IT	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7822	AAAGGCATGAAGCAGGAACA	IA * mAmAmGmG * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * * mGmAmAmC * IA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7823	GAAAGGCATGAAGCAGGAAC	IG * mAmAmAmG * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * * mGmGmAmA * m5IC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7824	AGAAAGGCATGAAGCAGGAA	IA * mGmAmAmA * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * * mAmGmGmA * IA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-7825	TAGAAAGGCATGAAGCAGGA	lT * mAmGmAmA * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * mCmAmGmG * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7826	GUAGAAAGGCATGAAGCAGG	lG * mUmAmGmA * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * mGmCmAmG * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7827	TGUAGAAAGGCATGAAGCAG	lT * mGmUmAmG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mAmGmCmA * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7828	CUGUAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * mUmGmUmA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mAmAmGmC * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7829	ACUGUAGAAAGGCATGAAGC	lA * mCmUmGmU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mGmAmAmG * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7830	CACUGTAGAAAGGCAUGAAG	m5lC * mAmCmUmG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mUmGmAmA * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7831	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	m5lC * mCmAmCmU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mAmUmGmA * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7832	GCCACTGTAGAAAGGCAUGA	lG * mCmCmAmC * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * mCmAmUmG * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7833	GGCCACTGTAGAAAGGCAUG	lG * mGmCmCmA * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * mGmCmAmU * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7834	AGGCCACTGTAGAAAGGCAT	lA * mGmGmCmC * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * mGmGmCmA * lT	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7835	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	lA * mAmGmGmC * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * mAmGmGmC * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7836	TAAGGCCACTGTAGAAAGGC	lT * mAmAmGmG * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * mAmAmGmG * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7837	AUAAGGCCACTGTAGAAAGG	lA * mUmAmAmG * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * mAmAmAmG * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7838	GAUAAGGCCACTGTAGAAAG	lG * mAmUmAmA * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * mGmAmAmA * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7839	GGAUAAGGCCACTGTAGAAA	lG * mGmAmUmA * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * mAmGmAmA * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7840	CATGAAGCAGGAACATACCA	m5lC * AeoTeoGeoAeo * A * G * C * A * G * G * A * A * C * A * TeoAeom5Ceom5Ceo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7841	GCATGAAGCAGGAACATACC	lG * m5CeoAeoTeoGeo * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * AeoTeoAeom5Ceo * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-7842	GGCATGAAGCAGGAACATAC	lG * Geom5CeoAeoTeo * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * m5CeoAeoTeoAeo * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7843	AGGCATGAAGCAGGAACATA	lA * GeoGeom5CeoAeo * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * Aeom5CeoAeoTeo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7844	AAGGCATGAAGCAGGAACAT	lA * AeoGeoGeom5Ceo * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * AeoAeom5CeoAeo * lT	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7845	AAAGGCATGAAGCAGGAACA	lA * AeoAeoGeoGeo * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * GeoAeoAeom5Ceo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7846	GAAAGGCATGAAGCAGGAAC	lG * AeoAeoAeoGeo * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * GeoGeoAeoAeo * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7847	AGAAAGGCATGAAGCAGGAA	lA * GeoAeoAeoAeo * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * AeoGeoGeoAeo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7848	TAGAAAGGCATGAAGCAGGA	lT * AeoGeoAeoAeo * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * m5CeoAeoGeoGeo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7849	GTAGAAAGGCATGAAGCAGG	lG * TeoAeoGeoAeo * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * Geom5CeoAeoGeo * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7850	TGTAGAAAGGCATGAAGCAG	lT * GeoTeoAeoGeo * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * AeoGeom5CeoAeo * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7851	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7852	ACTGTAGAAAGGCATGAAGC	lA * m5CeoTeoGeoTeo * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * GeoAeoAeoGeo * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7853	CACTGTAGAAAGGCATGAAG	m5lC * Aeom5CeoTeoGeo * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * TeoGeoAeoAeo * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7854	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	m5lC * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * A * G * G * C * AeoTeoGeoAeo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7855	GCCACTGTAGAAAGGCATGA	lG * m5Ceom5CeoAeom5Ceo * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * m5CeoAeoTeoGeo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7856	GGCCACTGTAGAAAGGCATG	lG * Geom5Ceom5CeoAeo * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * Geom5CeoAeoTeo * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7857	AGGCCACTGTAGAAAGGCAT	lA * GeoGeom5Ceom5Ceo * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * GeoGeom5CeoAeo * lT	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7858	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	lA * AeoGeoGeom5Ceo * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * AeoGeoGeom5Ceo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-7859	TAAGGCCACTGTAGAAAGGC	lT * AeoAeoGeoGeo * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * AeoAeoGeoGeo * m5lC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7860	ATAAGGCCACTGTAGAAAGG	lA * TeoAeoAeoGeo * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * AeoAeoAeoGeo * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7861	GATAAGGCCACTGTAGAAAG	lG * AeoTeoAeoAeo * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * GeoAeoAeoAeo * lG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7862	GGATAAGGCCACTGTAGAAA	lG * GeoAeoTeoAeo * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * AeoGeoAeoAeo * lA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-8030	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmC * SmC * SmG * SmC * SmG	OSSSSSSRSSRSSRSSSSS
WV-8031	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * SmGmAm5CeomC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeomG * SmC * SmG	OSOOOSSRSSRSSRSSOOSS
WV-8032	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-8033	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * SmGmAm5CeomC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeomGmC * SmG	OSOOOSSRSSRSSRSSOOOS
WV-8034	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001Geo * SGeo * SAeo * Sm5Ceo * Sm5Ceo * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Sm5Ceo * SGeo * Sm5Ceo * SGeo	OSSSSSSRSSRSSRSSSSSS
WV-8035	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001Geo * RGeo * RAeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	ORRRRRSRSSRSSRSSRRRR
WV-8036	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001Geo * SGeoAeom5Ceom5Ceo * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SGeo	OSOOOSSRSSRSSRSSOOOS
WV-8037	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001Geo * SGeoAeom5Ceom5Ceo * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SGeo	OSOOORSRSSRSSRSSOOOS
WV-8038	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001Geo * RGeoAeom5Ceom5Ceo * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo *	OROOOSSRSSRSSRSSOOOR

		RGeo	
WV-8039	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001Geo * RGeoAeom5Ceom5Ceo * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RGeo	OROOORSRSSRSSRSSOOOR
WV-8040	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * RmG * RmA * RmC * RmC * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmC * RmC * RmG * RmC * RmG	ORRRRRSRSSRSSRSRRRR
WV-8041	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * SmG * RmA * RmC * RmC * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmC * RmC * RmG * RmC * SmG	OSRRRRSRSSRSSRSRRRS
WV-8042	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * SmGmAmCmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmCmCmGmC * SmG	OSOOOSSRSSRSSRSSOOOS
WV-8043	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Sm5Ceo * SGeo * Sm5Ceo * SGeo	OSSSSSSRSSRSSRSSSSS
WV-8044	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	OSSSSSSRSSRSSRSSRRRR
WV-8045	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SGeo	OSSSSSSRSSRSSRSSOOOS
WV-8046	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SGeo	OSSSSSSRSSRSSRSSOOOS
WV-8047	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RGeo	OSSSSSSRSSRSSRSSOOOR
WV-8048	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RGeo	OSSSSSSRSSRSSRSSOOOR
WV-8049	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmU * SfG * SmU * SfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-	TGCCACUGUAGAAAGGCATG	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA *	SSOSOSOSOSOSOOOOOO

8050	ATU	SmAfA * SGeoGeom5CeoAeoTeoGeoAeoTGaNC6T * SmU	OS
WV-8051	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeo * SGeo * Sm5Ceo * SAeo * STeo * SGeo * SAeo * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-8052	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * RTeo * RGeo * RAeo * RTGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSRRRRRRRS
WV-8053	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SG * SG * SC * SA * ST * SG * SA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-8054	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SG * SG * SC * SmA * SmU * SG * SA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-8055	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmU * SfG * SmU * SfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSSSSSOSOSSSSSSSS
WV-8056	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeoGeom5CeoAeoTeoGeoAeoTGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOOOOOOS
WV-8057	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeo * SGeo * Sm5Ceo * SAeo * STeo * SGeo * SAeo * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-8058	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * RTeo * RGeo * RAeo * RTGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSRRRRRRRS
WV-8059	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SG * SG * SC * SA * ST * SG * SA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-8060	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SG * SG * SC * SmA * SmU * SG * SA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-8061	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-8063	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT UTTTTTGGTAATCCACTTTCAG AGG	VPT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * TGaNC6T * mUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	XXOXOXOXOXOXOOOXX OOOOOXXXXXXXXXXXXXXX XXX

WV-8065	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT UTTTTTGGTAATCCACTTTCAG AGG	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSOO OOOXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8067	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT UTTTTTGGTAATCCACTTTCAG AGG	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSOO OOOXXXXXXXXXXXXXXXXXX O
WV-8069	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT UTTTTTGGTAATCCACTTTCAG AGG	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSOO OOOXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8071	TGCCACUGUAGAAAGGCAUT UTTTTTGGTAATCCACTTTCAG AGG	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSOO OOOXXXXXXXXXXXXXXXXXX O
WV-8072	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * T * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Sm5Ceo * Geo * m5Ceo * Geo	OXXXXXSRSSRSRSSSXXX
WV-8073	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * T * SG * RA * SG * SG * SA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * m5Ceo * Geo * m5Ceo * Geo	OXXXXXSRSSSSSRSSXXXX
WV-8074	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001Geo * Geo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * T * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * m5Ceo * Geo * m5Ceo * Geo	OXXXXXSRSSRSRSSSXXXX
WV-8075	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS
WV-8076	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmU * SfG * SmU * SfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	SSOSOSSSSSOSOSSSSSSSSS
WV-8077	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeoGeom5CeoAeoTeoGeoAeoT * SmU	SSOSOSOSOSOSOSOOOOOOS
WV-	TGCCACUGUAGAAAGGCATG	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSSS

8078	ATU	* SGeo * SGeo * Sm5Ceo * SAeo * STeo * SGeo * SAeo * ST * SmU	
WV-8079	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SGeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * RTeo * RGeo * RAeo * RT * SmU	SSOSOSOSOSOSRRRRRRRS
WV-8080	TGCCACUGUAGAAAGGCATG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SG * SG * SC * SA * ST * SG * SA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-8081	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SG * SG * SC * SmA * SmU * SG * SA * ST * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-8082	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Geo * GeoAeom5Ceom5Ceo * T * G * A * G * G * A * T * G * G * A * m5Ceom5CeoGeom5Ceo * Geo	XOOOXXXXXXXXXXOOOX
WV-8083	GGACCTGAGGATGGACCGCG	mG * SmGmAm5CeomC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeomGmC * SmG	SOOOSSRSSRSSRSSOOOS
WV-8084	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Geo * SGeo * SAeo * Sm5Ceo * Sm5Ceo * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Sm5Ceo * SGeo * Sm5Ceo * SGeo	SSSSSSRSSRSSRSSSSSS
WV-8085	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Geo * RGeo * RAeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	RRRRRSRSSRSSRRRR
WV-8086	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Geo * SGeoAeom5Ceom5Ceo * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SGeo	SOOOSSRSSRSSOOOS
WV-8087	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Geo * SGeoAeom5Ceom5Ceo * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SGeo	SOOORSRSSRSSRSSOOOS
WV-8088	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Geo * RGeoAeom5Ceom5Ceo * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RGeo	ROOOSSRSSRSSRSSOOOR
WV-8089	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Geo * RGeoAeom5Ceom5Ceo * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RGeo	ROOORSRSSRSSRSSOOOR
WV-8090	GGACCTGAGGATGGACCGCG	mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmC * SmC * SmG * SmC * SmG	SSSSSSRSSRSSRSSSSSS
WV-8091	GGACCTGAGGATGGACCGCG	mG * RmG * RmA * RmC * RmC * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmC * RmC * RmG * RmC * RmG	RRRRRSRSSRSSRSSRRRR
WV-8092	GGACCTGAGGATGGACCGCG	mG * SmG * RmA * RmC * RmC * RT * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmC * RmC * RmG * RmC * SmG	SRRRRSRSSRSSRSSRRRS
WV-	GGACCTGAGGATGGACCGCG	mG * SmGmAmCmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG *	SOOOSSRSSRSSRSSOOOS

8093		RG * SA * SmCmCmGmC * SmG	
WV-8094	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-8095	TGCCACUGUAGAAAGGCAUG ATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSOSOSSSSSSSS
WV-8096	CUGUGACGUGGAGGAUCCCA GCCUCUG	rCrUrGrUrGrArCrGrUrGrGrArGrGrArUrCrCrCrArGrCrCrUrCrUrG	OOOOOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOO
WV-8111	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * SA * ST * SG * RG * SA * SmC * SmC * SmG * SmC * SmG	OSSSSSSRSSSSSRSSSSSS
WV-8112	GGACCTGAGGATGGACCGCG	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * SA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	OSSSSSSRSSSSSRSSRRRR
WV-8132	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-8133	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * RAeo	OROOORSSSSRSSRSSOOOR
WV-8134	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	Mod001L001m5Ceo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * AeoTeoGeoAeo * Aeo	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-8135	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	Mod001L001m5Ceo * Rm5CeoAeom5CeoTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeoTeoGeoAeo * RAeo	OROOORSSSSSSSRSSOOOR
WV-8136	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * Teo * Geo * Teo * Aeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8137	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * RTeo * RGeo * RTeo * RAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeo * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo	ORRRRRSSSSRSSRSSRRRR
WV-8138	CAUGAAGCAGGAACAUACCA	mC * mA * mU * mG * mA * A * G * C * A * G * G * A * A * C * A * mU * mA * mC * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8139	GCAUGAAGCAGGAACAUACC	mG * mC * mA * mU * mG * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * mA * mU * mA * mC * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8140	GGCAUGAAGCAGGAACAUAC	mG * mG * mC * mA * mU * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * mC * mA * mU * mA * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-	AGGCATGAAGCAGGAACAUA	mA * mG * mG * mC * mA * T * G * A * A * G * C * A * G * G *	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

8141		A * mA * mC * mA * mU * mA	
WV-8142	AAGGCATGAAGCAGGAACAU	mA * mA * mG * mG * mC * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * mA * mA * mC * mA * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8143	AAAGGCATGAAGCAGGAACA	mA * mA * mA * mG * mG * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * mG * mA * mA * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8144	GAAAGGCATGAAGCAGGAAC	mG * mA * mA * mA * mG * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * mG * mG * mA * mA * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8145	AGAAAGGCATGAAGCAGGAA	mA * mG * mA * mA * mA * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * mA * mG * mG * mA * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8146	UAGAAAGGCATGAAGCAGGA	mU * mA * mG * mA * mA * A * G * G * C * A * T * G * A * A * A * G * mC * mA * mG * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8147	GUAGAAAGGCATGAAGCAGG	mG * mU * mA * mG * mA * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * A * mG * mC * mA * mG * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8148	UGUAGAAAGGCATGAAGCAG	mU * mG * mU * mA * mG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * mA * mG * mC * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8149	CUGUAGAAAGGCATGAAGCA	mC * mU * mG * mU * mA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8150	ACUGUAGAAAGGCATGAAGC	mA * mC * mU * mG * mU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mG * mA * mA * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8151	CACUGTAGAAAGGCAUGAAG	mC * mA * mC * mU * mG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mU * mG * mA * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8152	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	mC * mC * mA * mC * mU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8153	GCCACTGTAGAAAGGCAUGA	mG * mC * mC * mA * mC * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * mC * mA * mU * mG * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8154	GGCCACTGTAGAAAGGCAUG	mG * mG * mC * mC * mA * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * mG * mC * mA * mU * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8155	AGGCCACTGTAGAAAGGCAU	mA * mG * mG * mC * mC * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * mA * mG * mG * mC * mA * mU	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8156	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	mA * mA * mG * mG * mC * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * G * mA * mA * mG * mG * mC * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8157	UAAGGCCACTGTAGAAAGGC	mU * mA * mA * mG * mG * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * G * mA * mA * mG * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-	AUAAGGCCACTGTAGAAAGG	mA * mU * mA * mA * mG * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * mA * mA * mG * mG * mC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

8158		G * mA * mA * mA * mG * mG	
WV-8159	GAUAAGGCCACTGTAGAAAG	mG * mA * mU * mA * mA * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * mG * mA * mA * mA * mG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8160	GGAUAAGGCCACTGTAGAAA	mG * mG * mA * mU * mA * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * mA * mG * mA * mA * mA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8161	CATGAAGCAGGAACATACCA	m5Ceo * Aeo * Teo * Geo * Aeo * A * G * C * A * G * G * A * A * C * A * Teo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8162	GCATGAAGCAGGAACATACC	Geo * m5Ceo * Aeo * Teo * Geo * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * Aeo * Teo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8163	GGCATGAAGCAGGAACATAC	Geo * Geo * m5Ceo * Aeo * Teo * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * m5Ceo * Aeo * Teo * Aeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8164	AGGCATGAAGCAGGAACATA	Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * Aeo * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * Aeo * m5Ceo * Aeo * Teo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8165	AAGGCATGAAGCAGGAACAT	Aeo * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * Aeo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8166	AAGGCATGAAGCAGGAACA	Aeo * Aeo * Aeo * Geo * Geo * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * Geo * Aeo * Aeo * m5Ceo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8167	GAAAGGCATGAAGCAGGAAC	Geo * Aeo * Aeo * Aeo * Geo * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * Geo * Aeo * Aeo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8168	AGAAAGGCATGAAGCAGGAA	Aeo * Geo * Aeo * Aeo * Aeo * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * Aeo * Geo * Geo * Aeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8169	TAGAAAGGCATGAAGCAGGA	Teo * Aeo * Geo * Aeo * Aeo * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * m5Ceo * Aeo * Geo * Geo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8170	GTAGAAAGGCATGAAGCAGG	Geo * Teo * Aeo * Geo * Aeo * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8171	TGTAGAAAGGCATGAAGCAG	Teo * Geo * Teo * Aeo * Geo * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8172	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * Teo * Geo * Teo * Aeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8173	ACTGTAGAAAGGCATGAAGC	Aeo * m5Ceo * Teo * Geo * Teo * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * Geo * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8174	CACTGTAGAAAGGCATGAAG	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * Geo * T * A * G * A * A * A * A * G * G * C * A * Teo * Geo * Aeo * Aeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * G * T * A * G * A * A *	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

8175		A * G * G * C * Aeo * Teo * Geo * Aeo * Aeo	
WV-8176	GCCACTGTAGAAAGGCATGA	Geo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * m5Ceo * Aeo * Teo * Geo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8177	GGCCACTGTAGAAAGGCATG	Geo * Geo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * Geo * m5Ceo * Aeo * Teo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8178	AGGCCACTGTAGAAAGGCAT	Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * m5Ceo * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * Geo * Geo * m5Ceo * Aeo * Teo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8179	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	Aeo * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8180	TAAGGCCACTGTAGAAAGGC	Teo * Aeo * Aeo * Geo * Geo * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * Aeo * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8181	ATAAGGCCACTGTAGAAAGG	Aeo * Teo * Aeo * Aeo * Geo * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * Aeo * Aeo * Aeo * Geo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8182	GATAAGGCCACTGTAGAAAG	Geo * Aeo * Teo * Aeo * Aeo * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * Geo * Aeo * Aeo * Aeo * Geo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8183	GGATAAGGCCACTGTAGAAA	Geo * Geo * Aeo * Teo * Aeo * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * T * Aeo * Geo * Aeo * Aeo * Aeo	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8184	CAUGAAGCAGGAACAUACCA	m5lC * mA * mU * mG * mA * A * G * C * A * G * G * A * A * C * A * mU * mA * mC * mC * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8185	GCAUGAAGCAGGAACAUACC	lG * mC * mA * mU * mG * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * mA * mU * mA * mC * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8186	GGCAUGAAGCAGGAACAUAC	lG * mG * mC * mA * mU * G * A * A * G * C * A * G * G * A * A * mC * mA * mU * mA * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8187	AGGCATGAAGCAGGAACAUA	lA * mG * mG * mC * mA * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * mA * mC * mA * mU * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8188	AAGGCATGAAGCAGGAACAT	lA * mA * mG * mG * mC * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * mA * mA * mC * mA * lT	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8189	AAAGGCATGAAGCAGGAACA	lA * mA * mA * mG * mG * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * mG * mA * mA * mC * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8190	GAAAGGCATGAAGCAGGAAC	lG * mA * mA * mA * mG * G * C * A * T * G * A * A * G * G * C * A * mG * mG * mA * mA * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8191	AGAAAGGCATGAAGCAGGAA	lA * mG * mA * mA * mA * G * G * C * A * T * G * A * A * A * G * G * C * mA * mG * mG * mA * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-	TAGAAAGGCATGAAGCAGGA	lT * mA * mG * mA * mA * A * G * G * C * A * T * G * A * A * A * G	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

8192		* mC * mA * mG * mG * lA	
WV-8193	GUAGAAAGGCATGAAGCAGG	lG * mU * mA * mG * mA * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * mG * mC * mA * mG * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8194	TGUAGAAAGGCATGAAGCAG	lT * mG * mU * mA * mG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mA * mG * mC * mA * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8195	CUGUAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * mU * mG * mU * mA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8196	ACUGUAGAAAGGCATGAAGC	lA * mC * mU * mG * mU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mG * mA * mA * mG * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8197	CACUGTAGAAAGGCAUGAAG	m5lC * mA * mC * mU * mG * T * A * G * A * A * A * A * G * G * C * A * mU * mG * mA * mA * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8198	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	m5lC * mC * mA * mC * mU * G * T * A * G * A * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8199	GCCACTGTAGAAAGGCAUGA	lG * mC * mC * mA * mC * T * G * T * A * G * A * A * A * A * G * G * mC * mA * mU * mG * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8200	GGCCACTGTAGAAAGGCAUG	lG * mG * mC * mC * mA * C * T * G * T * A * G * A * A * A * A * G * mG * mC * mA * mU * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8201	AGGCCACTGTAGAAAGGCAT	lA * mG * mG * mC * mC * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * A * mG * mG * mC * mA * lT	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8202	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	lA * mA * mG * mG * mC * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * mA * mG * mG * mC * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8203	TAAGGCCACTGTAGAAAGGC	lT * mA * mA * mG * mG * C * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * mA * mA * mG * mG * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8204	AUAAGGCCACTGTAGAAAGG	lA * mU * mA * mA * mG * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * mA * mA * mA * mG * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8205	GAUAAGGCCACTGTAGAAAG	lG * mA * mU * mA * mA * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * mG * mA * mA * mA * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8206	GGAUAAGGCCACTGTAGAAA	lG * mG * mA * mU * mA * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * mA * mG * mA * mA * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8207	CATGAAGCAGGAACATACCA	m5lC * Aeo * Teo * Geo * Aeo * A * G * C * A * G * G * A * A * C * A * Teo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8208	GCATGAAGCAGGAACATACC	lG * m5Ceo * Aeo * Teo * Geo * A * A * G * C * A * G * G * A * A * C * Aeo * Teo * Aeo * m5Ceo * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-	GGCATGAAGCAGGAACATAC	lG * Geo * m5Ceo * Aeo * Teo * G * A * A * G * C * A * G * G *	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

8209		A * A * m5Ceo * Aeo * Teo * Aeo * m5lC	
WV-8210	AGGCATGAAGCAGGAACATA	lA * Geo * Geo * m5Ceo * Aeo * T * G * A * A * G * C * A * G * G * A * Aeo * m5Ceo * Aeo * Teo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8211	AAGGCATGAAGCAGGAACAT	lA * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * A * T * G * A * A * G * C * A * G * G * Aeo * Aeo * m5Ceo * Aeo * lT	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8212	AAAGGCATGAAGCAGGAACA	lA * Aeo * Aeo * Geo * Geo * C * A * T * G * A * A * G * C * A * G * Geo * Aeo * Aeo * m5Ceo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8213	GAAAGGCATGAAGCAGGAAC	lG * Aeo * Aeo * Aeo * Geo * G * C * A * T * G * A * A * G * C * A * Geo * Geo * Aeo * Aeo * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8214	AGAAAGGCATGAAGCAGGAA	lA * Geo * Aeo * Aeo * Aeo * G * G * C * A * T * G * A * A * G * C * Aeo * Geo * Geo * Aeo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8215	TAGAAAGGCATGAAGCAGGA	lT * Aeo * Geo * Aeo * Aeo * A * G * G * C * A * T * G * A * A * G * m5Ceo * Aeo * Geo * Geo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8216	GTAGAAAGGCATGAAGCAGG	lG * Teo * Aeo * Geo * Aeo * A * A * G * G * C * A * T * G * A * A * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8217	TGTAGAAAGGCATGAAGCAG	lT * Geo * Teo * Aeo * Geo * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8218	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * Teo * Geo * Teo * Aeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8219	ACTGTAGAAAGGCATGAAGC	lA * m5Ceo * Teo * Geo * Teo * A * G * A * A * A * A * G * G * C * A * T * Geo * Aeo * Aeo * Geo * m5lC	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8220	CACTGTAGAAAGGCATGAAG	m5lC * Aeo * m5Ceo * Teo * Geo * T * A * G * A * A * A * A * G * G * C * A * Teo * Geo * Aeo * Aeo * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8221	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	m5lC * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * G * T * A * G * A * A * A * A * G * C * Aeo * Teo * Geo * Aeo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8222	GCCACTGTAGAAAGGCATGA	lG * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * T * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * m5Ceo * Aeo * Teo * Geo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8223	GGCCACTGTAGAAAGGCATG	lG * Geo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * C * T * G * T * A * G * A * A * A * G * Geo * m5Ceo * Aeo * Teo * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8224	AGGCCACTGTAGAAAGGCAT	lA * Geo * Geo * m5Ceo * m5Ceo * A * C * T * G * T * A * G * A * A * A * Geo * Geo * m5Ceo * Aeo * lT	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8225	AAGGCCACTGTAGAAAGGCA	lA * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * C * A * C * T * G * T * A * G * A * A * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-	TAAGGCCACTGTAGAAAGGC	lT * Aeo * Aeo * Geo * Geo * C * C * A * C * T * G * T * A * G *	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

8226		A * Aeo * Aeo * Geo * Geo * m5lC	
WV-8227	ATAAGGCCACTGTAGAAAGG	lA * Teo * Aeo * Aeo * Geo * G * C * C * A * C * T * G * T * A * G * Aeo * Aeo * Aeo * Aeo * Geo * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8228	GATAAGGCCACTGTAGAAAG	lG * Aeo * Teo * Aeo * Aeo * G * G * C * C * A * C * T * G * T * A * Geo * Aeo * Aeo * Aeo * lG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8229	GGATAAGGCCACTGTAGAAA	lG * Geo * Aeo * Teo * Aeo * A * G * G * C * C * A * C * T * G * T * Aeo * Geo * Aeo * Aeo * lA	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-8071	TGCCACUGUAGAAAGG CAUTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	SSO SO SO SO SO SO SO SSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXXO
WV-8069	TGCCACUGUAGAAAGG CAUTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	SSO SO SO SO SO SO SO SSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8067	TGCCACUGUAGAAAGG CAUTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * ST * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * GeoL003Mod001	SSO SO SO SO SO SO SO SSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXXO
WV-8065	TGCCACUGUAGAAAGG CAUTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * STGaNC6T * SmUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	SSO SO SO SO SO SO SO SSSSSSSOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8063	TGCCACUGUAGAAAGG CAUTUTTTTTGG TAATCCACTTTCAGAGG	VPT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * TGaNC6T * mUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	XXO XO XO XO XO XO XO XOOOO XXOOOOO XXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-8233	UUGGUAUGUUCCUGCUUCAU GCCUUUCUACAGUGGCCUUAUCCC	rU rU rG rG rU rA rU rG rU rU rC rC rU rG rC rU rU rC rA rU rG rC rC rU rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG rG rC rC rU rU rA rU rC rC rC	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-8234	UUGGUAUGUUCCUGCUUCAU	rU rU rG rG rU rA rU rG rU rU rC rC rU rG rC rU	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOO

	CCCCUUCUACAGUGGCCUUAUCCC	rU rC rA rU rC rC rC rC rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG rG rC rC rU rU rA rU rC rC rC	OOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOOO
WV-8235	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	OXOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-8236	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * RAeo	O ROOO RSSSS RSS RSSOOO R
WV-8237	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	L001m5Ceo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * AeoTeoGeoAeo * Aeo	OXOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-8238	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	L001m5Ceo * Rm5CeoAeom5CeoTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeoTeoGeoAeo * RAeo	O ROOO RSSSSSS RSSOOO R
WV-8239	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * Teo * Geo * Teo * Aeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo	OXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8240	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * RTeo * RGeo * RTeo * RAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeo * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo	O R R R R RSSSS RSS RSS R R R R
WV-2477	CCUUCCCUGAAGGUUCCUCC	POmC * fC * mUfU * mCfC * mCfU * mGfA * mAfG * mGfU * mU * fC * mC * fU * mC * mC	XXOXOXOXOXOXOXXXXX

WV-8241	TGCCACUGUAGAAAGGC AUGATU	PO5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSS SSSS
WV-8244	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeomGTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmAmAmGmC * SmA	S OOO SSSS RSS RSS OOOS
WV-8245	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * RAeo	R OOOR SSSS RSS RSS OOOR
WV-8246	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * STeomGTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmAmAmGmC * SIA	S OOO SSSS RSS RSS OOOS
WV-	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT	R OOOR SSSS RSS RSS

8247		* SG * SAeoAeoGeom5Ceo * RlA	OOOR
WV-8248	CCACUGTAGAAAGGCATGAA	mC * Sm5CeomAm5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmATeomGmA * SmA	S OOO SSSSS SSS RSS OOOS
WV-8249	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	m5Ceo * Rm5CeoAeom5CeoTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeoTeoGeoAeo * RAeo	R OOOR SSSSS SS RSS OOOR
WV-8250	CCACUGTAGAAAGGCATGAA	m5lC * Sm5CeomAm5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmATeomGmA * SlA	S OOO SSSSS SSS RSS OOOS
WV-8251	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	m5lC * Rm5CeoAeom5CeoTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeoTeoGeoAeo * RlA	R OOOR SSSSS SS RSS OOOR
WV-8252	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * RTeo * RGeo * RTeo * RAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeo * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo	RRRRR SSSS RSS RSSRRRR
WV-8253	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	m5Ceo * Rm5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeo * RTeo * RGeo * RAeo * RAeo	RRRRR SSSSS SS RSSRRRR
WV-8255	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU TTTTTGGTAATCCACTTTCAGAGG	VPT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * AMC6T * mUTTTTTeo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX OOOOO XXXXX XXXXX XXXXXXXXX
WV-8256	GGACCTGAGGATGGACCGCG	L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * SmC * SmC * SmG * SmC * SmG	O SSSSS S RSS RSSR SSSSS S
WV-8257	GGACCTGAGGATGGACCGCG	L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	O SSSSS S RSS RSS RSSRRRR
WV-8258	GGACCTGAGGATGGACCGCG	L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * SA * ST * SG * RG * SA * SmC * SmC * SmG * SmC * SmG	O SSSSS SR SSSSS R SSSSS S
WV-8259	GGACCTGAGGATGGACCGCG	L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * SA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	O SSSSS SR SSSSS RSSRRRR
WV-8260	TGCCACUGUAGAAAGG CAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOSOS OSOSO SSSSS SSSS
WV-8263	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8264	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	PO5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8265	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	PS5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX

WV-8266	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	PH5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8267	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8268	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	PO5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8269	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	PS5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8270	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	PH5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8271	TGCCACUGUAGAAAGG CAUGATU	5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8272	TGCCACUGUAGAAAGG CAUGATU	PO5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8273	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8274	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PH5MSdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8275	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8276	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8277	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8278	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PH5MRdT * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO OXX
WV-8279	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	Mod001L001m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * G * T * A * G * A * A * A * G * C * Aeo * Teo * Geo * Aeo * Aeo	O XXXXX XXXXX XXXXXXXX
WV-8280	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	Mod001L001m5Ceo * Rm5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SG * RG * SC * SAeo * RTeo * RGeo * RAeo * RAeo	ORRRRR SSSSS SS RSSRRRR
WV-8323	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	L001m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * Aeo * Teo * Geo * Aeo * Aeo	O XXXXX XXXXX XXXXXXXX
WV-	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	L001m5Ceo * Rm5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RTeo * RG * ST * SA * SG	ORRRRR SSSSS SS

8324		* SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeo * RTeo * RGeo * RAeo * RAeo	RSSRRRR
WV-8436	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAfA * mGmGmCmAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8437	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAfA * mGmGmCmAmUmG * mA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO XXX
WV-8438	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * fG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAfA * mG * mG * mC * mA * mU * T * mU	XX OXOX OXOX OXO XXXXXXX
WV-8439	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * fG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAfA * mG * mG * mC * mA * mU * mG * mA * T * mU	XX OXOX OXOX OXO XXXXXXXXX
WV-8440	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * mG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAmA * mGmGmCmAmU * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOXX
WV-8441	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * mG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAmA * mGmGmCmAmUmG * mA * T * mU	XX OXOX OXOX OXOX OOOOO XXX
WV-8442	TGCCACUGUAGAAAGGCAUTU	T * mG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAmA * mG * mG * mC * mA * mU * T * mU	XX OXOX OXOX OXO XXXXXX
WV-8443	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * mG * mCmC * mAmC * mUmG * mUmA * mGmA * mAmA * mG * mG * mC * mA * mU * mG * mA * T * mU	XX OXOX OXOX OXO XXXXXXXXX
WV-8558	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * SAeo	OR OOOR SSSS RSSR SSSSS S
WV-8559	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	Mod001L001m5Ceo * Rm5CeoAeom5CeoTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeo * STeo * SGeo * SAeo * SAeo	OR OOOR SSSSS SSR SSSSS S
WV-8560	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OR OOOR SSSS RSSR SSSSS S
WV-8561	CCACTGTAGAAAGGCAUGAA	Mod001L001m5Ceo * Rm5CeoAeom5CeoTeo * RG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * SmU * SmG * SmA * SmA	OR OOOR SSSSS SSR SSSSS S
WV-8562	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * SAeo	OS OOO SSSSS RSSR SSSSS S
WV-8563	CCACUGTAGAAAGGCATGAA	Mod001L001mC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * STeo * SGeo * SAeo * SAeo	OS OOO SSSSS SSSR SSSSS S
WV-8564	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOO SSSSS RSSR SSSSS S
WV-8565	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	Mod001L001mC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * SmU * SmG * SmA * SmA	OS OOO SSSSS SSSR SSSSS S
WV-	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG *	OS OOO SSSSS RSS RSS

10

20

30

40

8566		RG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OOOS
WV-8567	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	Mod001L001m5Ceo * Sm5CeoAeom5CeoTeo * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeoTeoGeoAeo * SAeo	OS OOO SSSS SSS RSS OOOS
WV-8596	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOO SSSS SSSR SSSSS S
WV-8597	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOO SSSS R SSSSS SSSS
WV-8598	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOO SSSS SSS RSS OOOS
WV-8599	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOO SSSS R SSSSS OOOS
WV-8600	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	OX OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8601	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	S OOO SSSSS RSSR SSSSS S
WV-8602	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	mC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * SmU * SmG * SmA * SmA	S OOO SSSSS SSSR SSSSS S
WV-8603	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	S OOO SSSSS RSS RSS OOOS
WV-8604	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	m5Ceo * Sm5CeoAeom5CeoTeo * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeoTeoGeoAeo * SAeo	S OOO SSSSS SSS RSS OOOS
WV-8605	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	S OOO SSSSS SSSR SSSSS S
WV-8606	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	S OOO SSSSS R SSSSS SSSS
WV-8607	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	S OOO SSSSS SSS RSS OOOS
WV-8608	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	S OOO SSSSS R SSSSS OOOS
WV-8609	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8620	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOO SSSSS RSSR SSSSS S
WV-	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	L001mC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG	OS OOO SSSSS SSSR

10

20

30

40

8621		* SG * RG * SC * SmA * SmU * SmG * SmA * SmA	SSSSS S
WV-8622	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOO SSSSS RSS RSS OOOS
WV-8623	CCACTGTAGAAAGGCATGAA	L001m5Ceo * Sm5CeoAeom5CeoTeo * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeoTeoGeoAeo * SAeo	OS OOO SSSSS SSS RSS OOOS
WV-8624	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOO SSSSS SSSR SSSSS S
WV-8625	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOO SSSSS R SSSSS SSSS
WV-8626	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOO SSSSS SSS RSS OOOS
WV-8627	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOO SSSSS R SSSSS OOOS
WV-8628	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	OX OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8689	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	Mod001L001mC * m5CeoAeom5CeomU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	OX OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8690	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	mC * m5CeoAeom5CeomU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8697	CCACUGTAGAAAGGCAUGAA	L001mC * m5CeoAeom5CeomU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	OX OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8698	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-8699	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-8700	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-8701	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-8807	CUGCUUCAUGCCUUUCUACAGUGG	rC rU rG rC rU rU rC rA rU rG rC rC rU rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG rG	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOO
WV-	CUGCUUCAUCCCCUUCUACAGUGG	rC rU rG rC rU rU rC rA rU rC rC rC rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG rG	OOOOO OOOOO

10

20

30

40

8808			OOOOO OOOOO OOO
WV-8843	UGTAGAAAGGCATGAAGCAG	mU * GeoTeoAeomG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mA * mG * mC * mA * mG	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8844	UGUAGAAAGGCATGAAGCAG	mU * mG * mU * mA * mG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mAGeom5CeoAeo * mG	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-8845	TGTAGAAAGGCATGAAGCAG	Teo * GeoTeoAeoGeo * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mA * mG * mC * mA * mG	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8846	UGUAGAAAGGCATGAAGCAG	mU * mG * mU * mA * mG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * AeoGeom5CeoAeo * Geo	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-8847	CUGUAGAAAGGCATGAAGCA	mC * mU * mG * mU * mA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mAAeoGeom5Ceo * mA	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-8848	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8849	CUGUAGAAAGGCATGAAGCA	mC * mU * mG * mU * mA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-8850	ACTGUAGAAAGGCATGAAGC	mA * m5CeoTeoGeomU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mG * mA * mA * mG * mC	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8851	ACUGUAGAAAGGCATGAAGC	mA * mC * mU * mG * mU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mGAeoAeoGeo * mC	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-8852	ACTGTAGAAAGGCATGAAGC	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mG * mA * mA * mG * mC	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8853	ACUGUAGAAAGGCATGAAGC	mA * mC * mU * mG * mU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * GeoAeoAeoGeo * m5Ceo	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-8854	CACTGTAGAAAGGCAUGAAG	mC * Aeom5CeoTeomG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mU * mG * mA * mA * mG	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8855	CACUGTAGAAAGGCAUGAAG	mC * mA * mC * mU * mG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mUGeoAeoAeo * mG	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-8856	CACTGTAGAAAGGCAUGAAG	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mU * mG * mA * mA * mG	X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-8857	CACUGTAGAAAGGCATGAAG	mC * mA * mC * mU * mG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * TeoGeoAeoAeo * Geo	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-8858	CCACUGTAGAAAGGCATGAA	mC * mC * mA * mC * mU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mATeoGeoAeo * mA	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-	CCACTGTAGAAAGGCAUGAA	m5Ceo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C	X OOO XXXXX XXXXX

8859		* mA * mU * mG * mA * mA	XXXXX
WV-8860	CCACUGTAGAAAGGCATGAA	mC * mC * mA * mC * mU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * AeoTeoGeoAeo * Aeo	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-9400	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9401	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9402	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9403	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9404	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9405	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9406	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9407	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9431	TGTAGAAAGGGATGAAGCAG	Teo * Geo * Teo * Aeo * Geo * A * A * A * G * G * G * A * T * G * A * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo	XXXXX XXXXX XXXXXXXXX
WV-9432	CTGTAGAAAGGGATGAAGCA	m5Ceo * Teo * Geo * Teo * Aeo * G * A * A * A * G * G * G * A * T * G * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo	XXXXX XXXXX XXXXXXXXX
WV-9433	ACTGTAGAAAGGGATGAAGC	Aeo * m5Ceo * Teo * Geo * Teo * A * G * A * A * A * G * G * G * A * T * Geo * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo	XXXXX XXXXX XXXXXXXXX
WV-9434	CACTGTAGAAAGGGATGAAG	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * Geo * T * A * G * A * A * A * G * G * G * A * Teo * Geo * Aeo * Aeo * Geo	XXXXX XXXXX XXXXXXXXX
WV-	CCACTGTAGAAAGGGATGAA	m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * G * T * A * G * A * A * A * G	XXXXX XXXXX

9435		* G * G * Aeo * Teo * Geo * Aeo * Aeo	XXXXXXXXX
WV-9436	TGTAGAAAGGGATGAAGCAG	Teo * GeoTeoAeoGeo * A * A * A * G * G * G * A * T * G * A * AeoGeom5CeoAeo * Geo	X OOO XXXXX XXXXX OOOX
WV-9437	CTGTAGAAAGGGATGAAGCA	m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * G * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	X OOO XXXXX XXXXX OOOX
WV-9438	ACTGTAGAAAGGGATGAAGC	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * A * G * A * A * A * G * G * G * A * T * GeoAeoAeoGeo * m5Ceo	X OOO XXXXX XXXXX OOOX
WV-9439	CACTGTAGAAAGGGATGAAG	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * T * A * G * A * A * A * G * G * G * A * TeoGeoAeoAeo * Geo	X OOO XXXXX XXXXX OOOX
WV-9440	CCACTGTAGAAAGGGATGAA	m5Ceo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * G * AeoTeoGeoAeo * Aeo	X OOO XXXXX XXXXX OOOX
WV-9441	UGTAGAAAGGGATGAAGCAG	mU * GeoTeoAeomG * A * A * A * G * G * G * A * T * G * A * mA * mG * mC * mA * mG	X OOO XXXXX XXXXX XXXX
WV-9442	CTGTAGAAAGGGATGAAGCA	mC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * G * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	X OOO XXXXX XXXXX XXXX
WV-9443	ACTGUAGAAAGGGATGAAGC	mA * m5CeoTeoGeomU * A * G * A * A * A * G * G * G * A * T * mG * mA * mA * mG * mC	X OOO XXXXX XXXXX XXXX
WV-9444	CACTGTAGAAAGGGAUGAAG	mC * Aeom5CeoTeomG * T * A * G * A * A * A * G * G * G * A * mU * mG * mA * mA * mG	X OOO XXXXX XXXXX XXXX
WV-9445	CCACUGTAGAAAGGGAUGAA	mC * m5CeoAeom5CeomU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * G * mA * mU * mG * mA * mA	X OOO XXXXX XXXXX XXXX
WV-9495	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9496	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9497	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9498	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9499	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS

WV-9500	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9501	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PO5MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9502	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	PS5MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9550	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	Mod001L001T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	OSS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9551	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	Mod001L0015MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	OSS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9552	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	Mod001L001T * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * ST * SmU	OSS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9553	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	Mod001L0015MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * ST * SmU	OSS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9554	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * ST * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9555	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	T * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * ST * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9556	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5MRdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * ST * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9670	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOOR SSSSR SSSSR OOOS
WV-9671	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOOR SSSSR SSSSS OOOS
WV-9672	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOO SSSSS R SSSSR OOOS
WV-9859	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOOR SSSS RSSRSR OOOS

WV-9860	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * mA * mG * mC * mA		OX OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-9861	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA		OS OOOR SSSS RSSRSR SSSS
WV-9862	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA		OS OOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-9866	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU		SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9867	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	VPT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU		SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9868	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA		OX OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-9869	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA		OS OOOR SSSS RSSR SSSSS S
WV-9870	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA		OS OOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-9883	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU		SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9884	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	VPT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU		SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-9889	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo		S OOOR SSSS RSSRSR OOOS
WV-9890	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo		S OOOR SSSSR SSSSR OOOS
WV-9891	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA		X OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-9892	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA		S OOOR SSSS RSSR SSSSS S
WV-9893	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA		S OOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-9894	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * mA * mG * mC * mA		X OOO XXXXX XXXXX XXXXX

WV-9895	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	S OOOR SSSS RSSRSR SSSS
WV-9896	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	S OOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-10247	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOOR SSSS RSSRSR OOOS
WV-10248	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	OS OOOR SSSSR SSSSR OOOS
WV-10249	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	OX OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-10250	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOOR SSSS RSSR SSSSS S
WV-10251	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-10252	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * mA * mG * mC * mA	OX OOO XXXXX XXXXX XXXXX
WV-10253	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOOR SSSS RSSRSR SSSS
WV-10254	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	OS OOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-10320	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	VPT * fC * mCfU * mUfC * mCfC * mUfG * mAfA * mGfG * mU * fU * mC * fC * mU * fC * mC * TGaNC6T * mU	XX OXOX OXOX OXO XXXXXXXXX
WV-10321	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	VPT * fC * mCmU * mUmC * mCmC * mUmG * mAmA * mGfG * mU * mU * mC * mC * mU * mC * mC * TGaNC6T * mU	XX OXOX OXOX OXO XXXXXXXXX
WV-10322	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	PO5MRdT * fC * mCfU * mUfC * mCfC * mUfG * mAfA * mGfG * mU * fU * mC * fC * mU * fC * mC * TGaNC6T * mU	XX OXOX OXOX OXO XXXXXXXXX
WV-10323	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	PO5MRdT * fC * mCmU * mUmC * mCmC * mUmG * mAmA * mGfG * mU * mU * mC * mC * mU * mC * mC * TGaNC6T * mU	XX OXOX OXOX OXO XXXXXXXXX
WV-10324	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	VPT * SfC * SmCfU * SmUfC * SmCfC * SmUfG * SmAfA * SmGfG * SmU * SfU * SmC * SfC * SmU * SfC * SmC * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-10325	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	VPT * SfC * SmCmU * SmUmC * SmCmC * SmUmG * SmAmA * SmGfG * SmU * SmU * SmC * SmU * SmC * SmC * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	PO5MRdT * SfC * SmCfU * SmUfC * SmCfC * SmUfG * SmAfA *	SS OSOS OSOSOSO

10326		SmGfG * SmU * SfU * SmC * SfC * SmU * SfC * SmC * STGaNC6T * SmU	SSSSS SSSS
WV-10327	TCCUUCCCUGAAGGUUCCUCCTU	PO5MRdT * SfC * SmCmU * SmUmC * SmCmC * SmUmG * SmAmA * SmGfG * SmU * SmU * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-10432	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5tzdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-10433	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5tzdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-10434	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5tzdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-10435	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5tzdT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-11957	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5lC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SlA	OS OOOR SSSSR SSSSR OOOS
WV-11958	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	Mod001L001m5lC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SlA	OS OOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-11959	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SlA	S OOOR SSSSR SSSSR OOOS
WV-11960	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	m5lC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SlA	S OOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-11961	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5lC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SlA	OS OOOR SSSSR SSSSR OOOS
WV-11962	CTGTAGAAAGGCATGAAGCA	L001m5lC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SlA	OS OOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-12070	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5ptzdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12071	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5tzpodT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12072	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5mvpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5pacetdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA *	SS OSOS OSOSOSO

12073		SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSSSS SSSS
WV-12098	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	Mod001L001m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5CeoAeoGeo * SGeo	OS OOOOO R SSSSR SSSSR OOOOO S
WV-12099	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	Mod001L001mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OS OOOOO R SSSSR SSSSS SSSSS S
WV-12100	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5CeoAeoGeo * SGeo	S OOOOO R SSSSR SSSSR OOOOO S
WV-12101	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	S OOOOO R SSSSR SSSSS SSSSS S
WV-12102	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	L001m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5CeoAeoGeo * SGeo	OS OOOOO R SSSSR SSSSR OOOOO S
WV-12103	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	L001mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OS OOOOO R SSSSR SSSSS SSSSS S
WV-12104	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	Mod001L001m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5CeoAeoGeo * Geo	OX OOOOO XXXXX XXXXX OOOOO X
WV-12105	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	Mod001L001mC * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA * mG * mG	OX OOOOO XXXXX XXXXX XXXXXX
WV-12106	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5CeoAeoGeo * Geo	X OOOOO XXXXX XXXXX OOOOO X
WV-12107	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	mC * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA * mG * mG	X OOOOO XXXXX XXXXX XXXXXX
WV-12108	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	L001m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5CeoAeoGeo * Geo	OX OOOOO XXXXX XXXXX OOOOO X
WV-12109	CACTGTAGAAAGGCATGAAGCAGG	L001mC * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA * mG * mG	OX OOOOO XXXXX XXXXX XXXXXX
WV-12115	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12116	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCn001fC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SSnXS OSOS OSOSO SSSSS SSSS
WV-12117	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCfC * SmAn001fC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SSOSnXS OSOSOSO SSSSS SSSS

WV-12118	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUn001fG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SS OSOSnXS OSOSO SSSSS SSSS
WV-12119	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUn001fA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SS OSOSOSnXSOSO SSSSS SSSS
WV-12120	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGn001fA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SS OSOS OSOSnXSO SSSSS SSSS
WV-12121	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAn001fA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SS OSOS OSOSOSnX SSSSS SSSS
WV-12122	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGAUU	T * SfG * SmCn001fC * SmAn001fC * SmUn001fG * SmUn001fA * SmGn001fA * SmAn001fA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SmU * SmU	SSnXSnXSnXSnXSnXSnX SSSSS SSSS
WV-12254	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5ptzdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12255	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5tzpodT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12256	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5mvpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12257	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	5pacetdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12420	CCUGCUUCAUGCCUUUCUACAGUG	rC rC rU rG rC rU rU rC rA rU rG rC rC rU rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOO
WV-12421	CCUGCUUCAUCCCCUUCUACAGUG	rC rC rU rG rC rU rU rC rA rU rC rC rC rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOO
WV-12573	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * Stbclc6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12574	TGCCACUGUAGAAAGGCAUGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * Sbbclc6T * SmU	SS OSOS OSOSOSO SSSSS SSSS
WV-12874	CUUCAUGCCUUUCUACAGUGGCCU	rC rU rU rC rA rU rG rC rC rU rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG rG rC rC rU	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOO
WV-12875	CUUCAUCCCCUUCUACAGUGGCCU	rC rU rU rC rA rU rC rC rC rC rU rU rC rU rA rC rA rG rU rG rG rC rC rU	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOO

WV-9261	GCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	L009 * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9262	TCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	T * L009 * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9263	TGCACUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * L009fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9264	TGCACUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCL009 * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9265	TGCCCUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * L009fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9266	TGCCAUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAL009 * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9267	TGCCACGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * L009fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9268	TGCCACUUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUL009 * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9269	TGCCACUGAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * L009fA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9270	TGCCACUGUGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUL009 * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9271	TGCCACUGUAAAA GGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * L009fA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9272	TGCCACUGUAGAA GGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAL009 * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9273	GCCACUGUAGAA AGGCAUGATU	L010 * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9274	TCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	T * L010 * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9275	TGCACUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * L010fC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9276	TGCACUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCL010 * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9277	TGCCCUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * L010fC * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX

WV-9278	TGCCAUGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAL010 * mUfG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9279	TGCCACGUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * L010fG * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9280	TGCCACUUAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUL010 * mUfA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9281	TGCCACUGAGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * L010fA * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9282	TGCCACUGUGAA AGGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUL010 * mGfA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9283	TGCCACUGUAAAA GGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * L010fA * mAfA * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX
WV-9284	TGCCACUGUAGAA GGCAUGATU	T * fG * mCfC * mAfC * mUfG * mUfA * mGfA * mAL010 * mGfGmCfAmUfGmA * T * mU	XXOXOXOXOX OXOOOOOOXX

WV-13443	TGCCACUGUAGAA AGGCAUGATU	VPT * SfG * SmCmC * SmAmC * SmUmG * SmUmA * SmGmA * SmAfA * SmG * SmG * SmC * SmA * SmU * SmG * SmA * Stbclc6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSS
WV-13555	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	Mod001L001mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OSOOOOORSSS SRSSSSRSSSSSS
WV-13556	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	Mod001L001m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OSOOOOORSSS SRSSSSRSSSSSS
WV-13557	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	Mod001L001m5Ceo * RAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OROOOOORSSS SRSSSSRSSSSSS
WV-13558	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	Mod001L001m5Ceo * RAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OROOOOORSSS SRSSSSSSSSSSS
WV-13559	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	Mod001L001m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OSOOOOORSSS SRSSSSSSSSSSS
WV-13560	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	L001mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OSOOOOORSSSS RSSSSRSSSSSS
WV-13561	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	L001m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OSOOOOORSSS SRSSSSRSSSSSS
WV-13562	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	L001m5Ceo * RAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OROOOOORSSSSR SSSSRSSSSSS
WV-	CACTGTAGAAAGG	L001m5Ceo * RAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST *	OROOOOORSSSS

13563	CATGAAGCAGG	SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	RSSSSSSSSSS
WV-13564	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	L001m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	OSOOOOORSSS SRSSSSSSSSSS
WV-13565	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	SOOOOORSSSS RSSSRSSSSSS
WV-13566	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	SOOOOORSSSS RSSSRSSSSSS
WV-13567	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	m5Ceo * RAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	ROOOOORSSSSR SSSSRSSSSSS
WV-13568	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	m5Ceo * RAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	ROOOOORSSS SRSSSSSSSSSS
WV-13569	CACTGTAGAAAGG CATGAAGCAGG	m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	SOOOOORSSSSR SSSSSSSSSS
WV-13588	TGCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	5mpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSSS
WV-13589	TGCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	5mrpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSSS
WV-13590	TGCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	5mspdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSSS
WV-13591	TGCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	5mpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSSS
WV-13592	TGCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	5mrpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOS OSOSSSSSSSSS
WV-13593	TGCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	5mspdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSSS

WV-13668	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Mod001L001mA * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	OSOOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13669	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Mod001L001Aeo * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	OSOOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13670	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Mod001L001Aeo * Rm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	OROOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-	ACTGTAGAAAGG	Mod001L001Aeo * Rm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST	OROOOORSSSS

13671	CATGAAGCAG	* SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	RSSSSSSSSS
WV-13672	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Mod001L001Aeo * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	OSOOOORSSSS RSSSSSSSSS
WV-13673	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	L001mA * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	OSOOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13674	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	L001Aeo * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	OSOOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13675	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	L001Aeo * Rm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	OROOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13676	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	L001Aeo * Rm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	OROOOORSSSS RSSSSSSSSS
WV-13677	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	L001Aeo * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	OSOOOORSSSS RSSSSSSSSS
WV-13678	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	mA * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	SOOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13679	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Aeo * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	SOOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13680	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Aeo * Rm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	ROOOORSSSS RSSSSRSSSSS
WV-13681	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Aeo * Rm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	ROOOORSSSS RSSSSSSSSS
WV-13682	ACTGTAGAAAGG CATGAAGCAG	Aeo * Sm5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeo * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	SOOOORSSSS RSSSSSSSSS
WV-13800	CTGTAGAAAGGC ATGAAGCA	Mod001L001m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	OROOORSSSSR SSSSRSSSS
WV-13801	CTGTAGAAAGGC ATGAAGCA	L001m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	OROOORSSSS RSSSSRSSSS
WV-13802	CTGTAGAAAGGC ATGAAGCA	m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	ROOORSSSS RSSSSRSSSS
WV-14090	GCUUCAUGCCUU UCUACAGUGGCCU	rGrCrUrUrUrCrArUrGrCrCrUrUrUrUrC rUrArCrArGrUrGrGrCrCrU	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOOO
WV-14091	GCUUCAUCCCCUUC U ACAGUGGCCU	rGrCrUrUrUrCrArUrCrCrCrUrUrUrC rUrArCrArGrUrGrGrCrCrU	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO

10

20

30

40

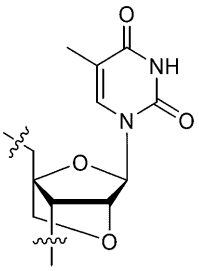
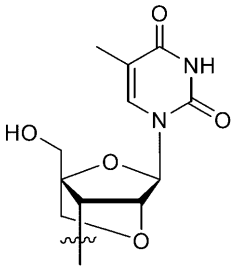
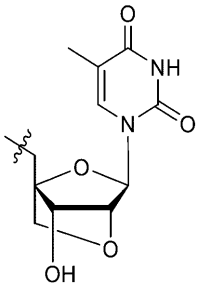
			OOOO
WV-14102	TGCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * Saamc6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSS
WV-14103	TGCCACUGUAGAAA GGCAUGATU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SfG * SmA * Spac6dT * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSSSS
WV-14336	TGCCACUGUAGAAA GGCAUTU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSS
WV-14337	TGCCACUGUAGAAA GGCAUTU	5mrpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSS
WV-14338	TGCCACUGUAGAAA GGCAUTU	5mspdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * STGaNC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSS
WV-14339	TGCCACUGUAGAAA GGCAUTU	VPT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSS
WV-14340	TGCCACUGUAGAAA GGCAUTU	5mrpdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSS
WV-14341	TGCCACUGUAGAAA GGCAUTU	5mspdT * SfG * SmCfC * SmAfC * SmUfG * SmUfA * SmGfA * SmAfA * SmG * SfG * SmC * SfA * SmU * SAMC6T * SmU	SSOSOSOSOSO SOSSSSSS

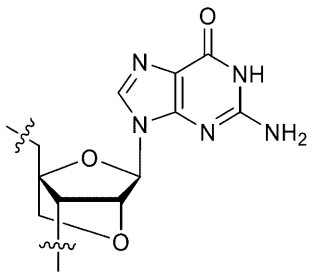
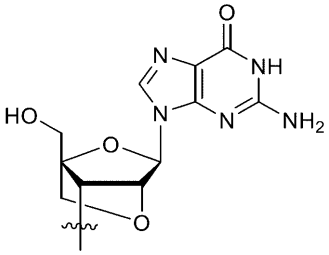
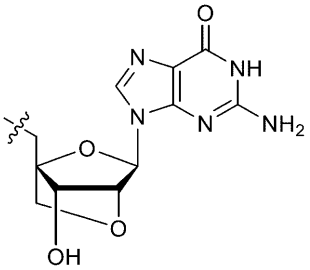
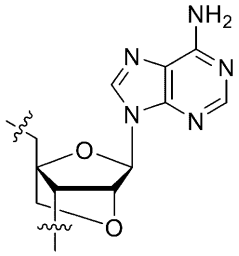
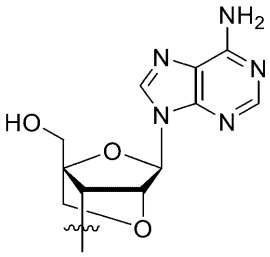
本開示は、一部の配列が、その長さにより、複数の行に分割されることを述べる。しかしながら、これらの配列は、表１Ａ中のすべてのオリゴヌクレオチドと同様に、一本鎖である（別途記載しない限り）。

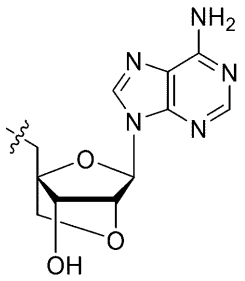
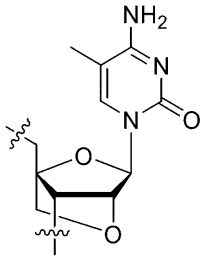
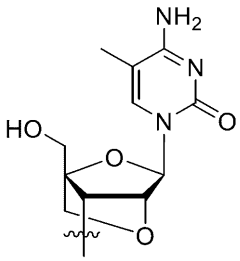
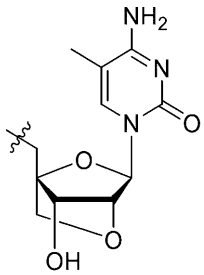
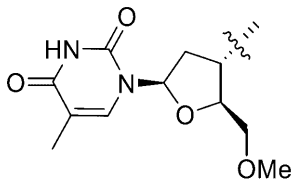
表中に列記される部分及び修飾（またはこれらの部分もしくは修飾を含む構築物オリゴヌ

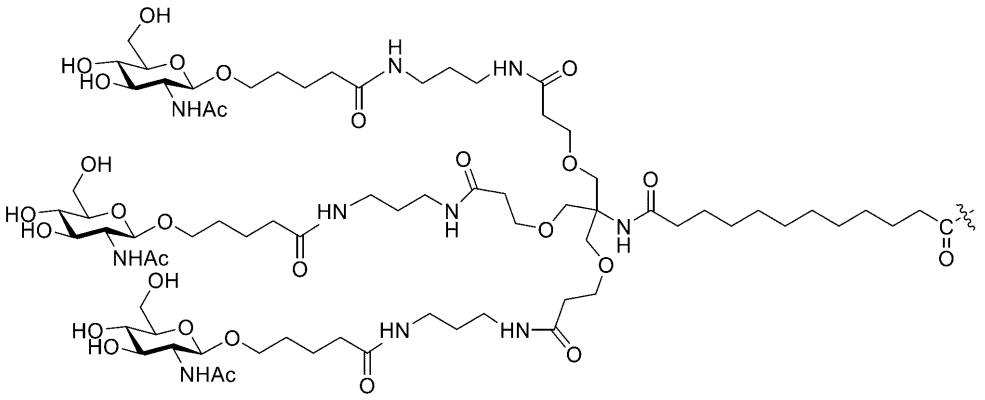
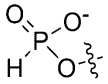
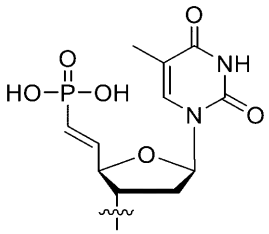
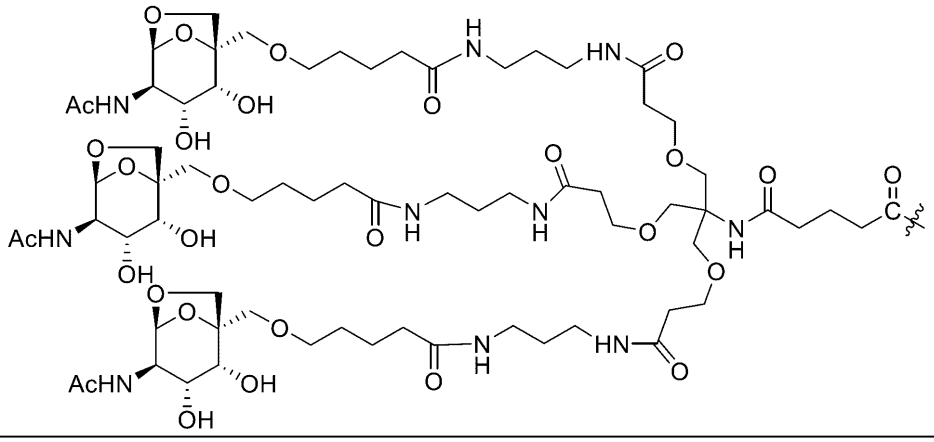
クレオチドに使用される化合物：

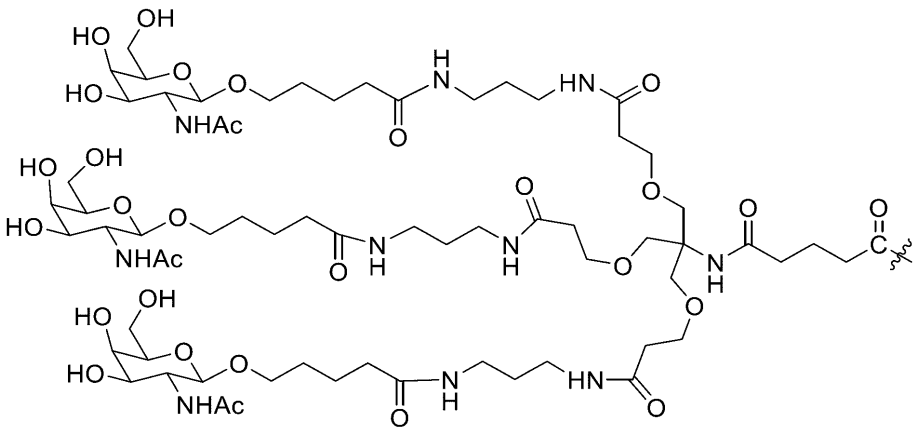
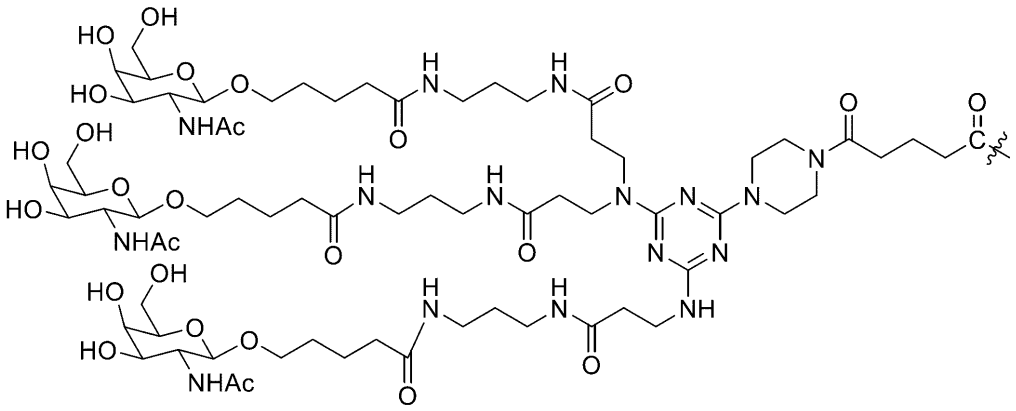
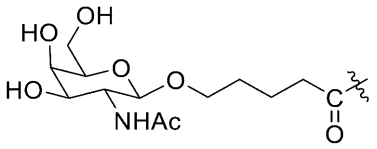
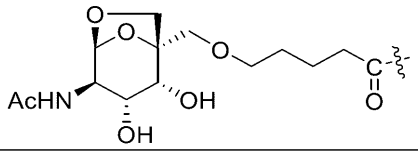
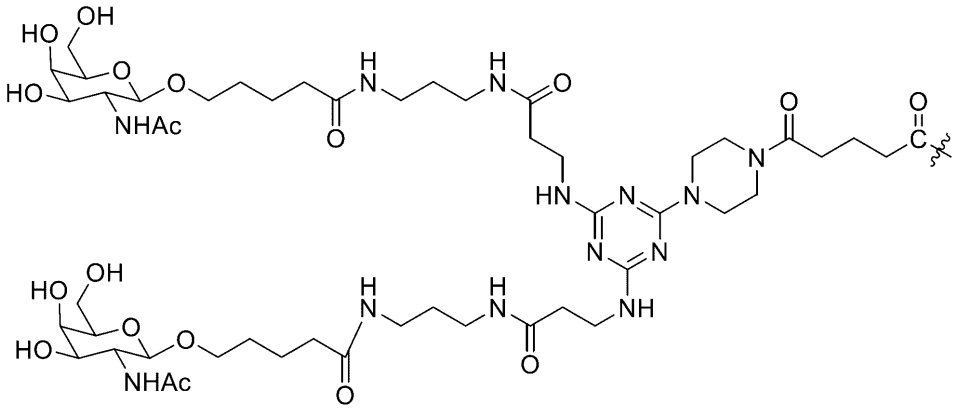
【表１２】

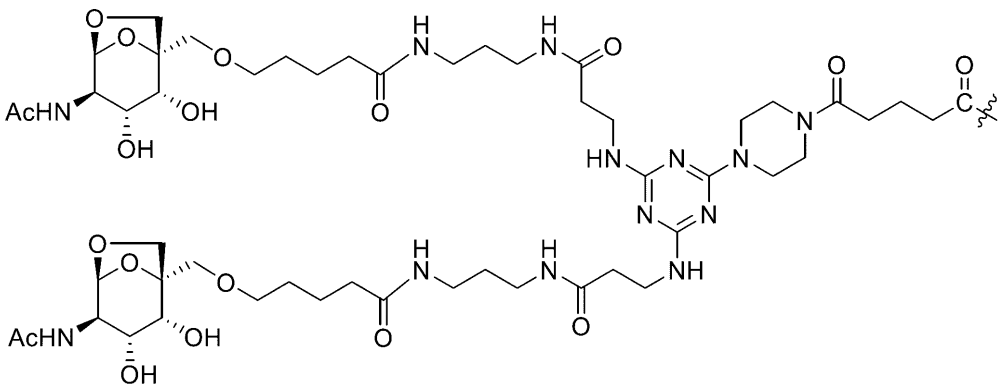
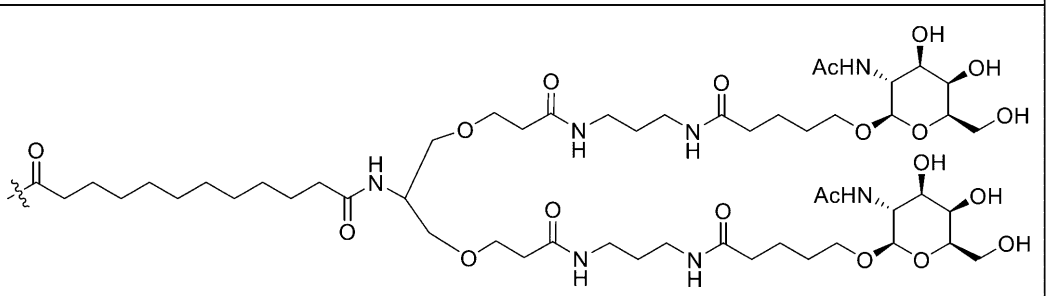
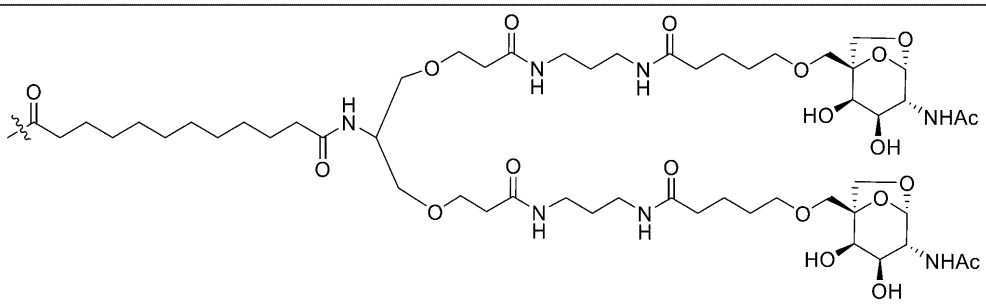
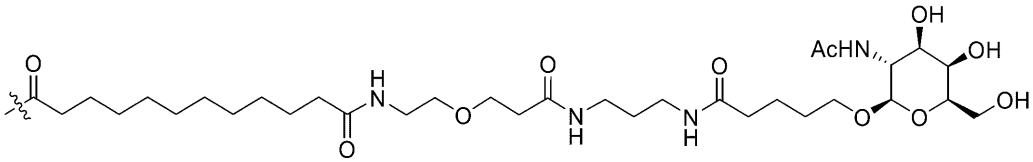
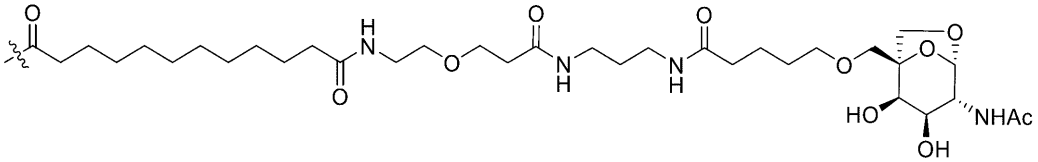
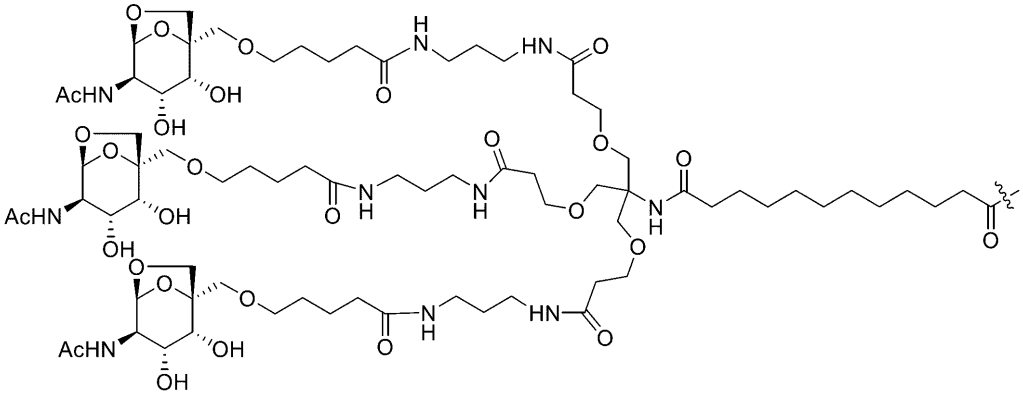
IT	５’末端基の間及び／またはヌクレオチド間結合の場合（たとえば、ＷＶ  －３８１９）　　； ５’末端である場合及び５’末端基がない場合（たとえば、ＷＶ－３８１  ８）　　；  ３’末端である場合（たとえば、ＷＶ－７８２１）　　。
IG	５’末端基の間及び／またはヌクレオチド間結合の場合（たとえば、ＷＶ

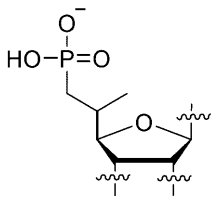
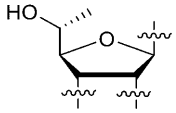
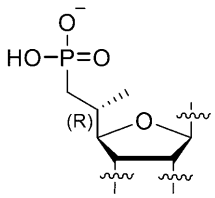
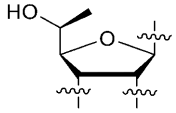
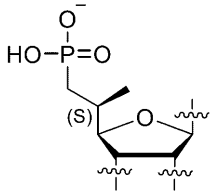
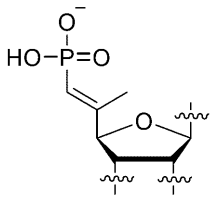
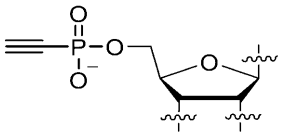
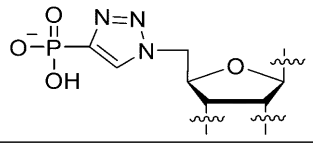
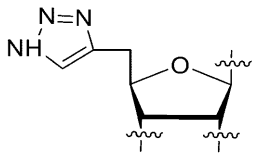
	 －６６８９）　　； ５’末端である場合及び５’末端基がない場合（たとえば、ＷＶ－６７１  １）　　； ３’末端である場合（たとえば、ＷＶ－７８２７）  。
IA	５’末端基の間及び／またはヌクレオチド間結合の場合（たとえば、ＷＶ  －６６９２）　　； ５’末端である場合及び５’末端基がない場合（たとえば、ＷＶ－６７１  ０）　　；

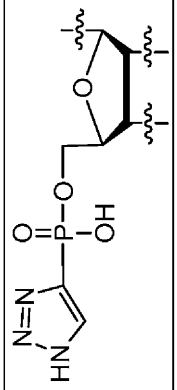
	 ３’末端である場合（たとえば、ＷＶ－７８１７）。
lm5C	５’末端基の間及び／またはヌクレオチド間結合の場合（たとえば、ＷＶ－６６９０）  ； ５’末端である場合及び５’末端基がない場合（たとえば、ＷＶ－７８１７）  ； ３’末端である場合（たとえば、ＷＶ－７８１８）  。
MeOT	
Mod001	

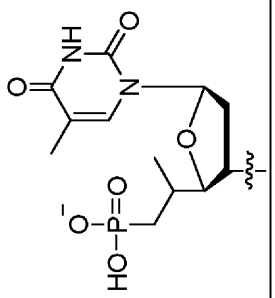
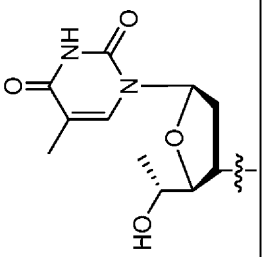
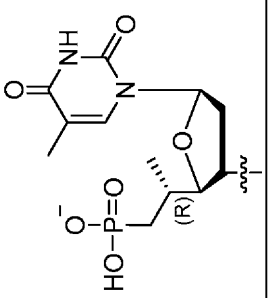
	
Mod022	ＣＨ$_3$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－；例示するように、リン酸結合（ＯまたはＰＯ）またはホスホロチオエート結合（ホスホロチオエートがキラル制御されていない場合には*；またキラル制御され、Ｓｐ立体配置を有する場合にはＳｐ、キラル制御され、Ｒｐ立体配置を有する場合にはＲｐと示され得る）のいずれかを介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に繋がれている。
PH	
Mod023	 例示するように、リン酸結合（ＯまたはＰＯ）またはホスホロチオエート結合（ホスホロチオエートがキラル制御されていない場合には*；またキラル制御され、Ｓｐ立体配置を有する場合にはＳｐ、キラル制御され、Ｒｐ立体配置を有する場合にはＲｐと示され得る）のいずれかを介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に繋がれている。
VPT	
Mod034	

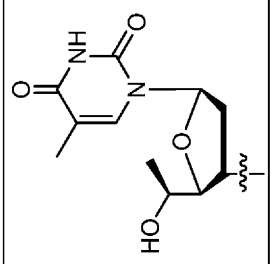
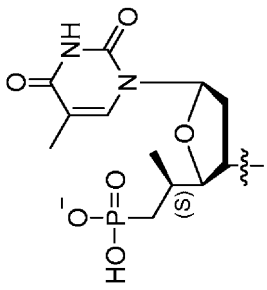
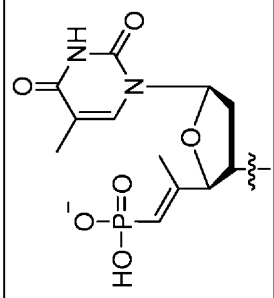
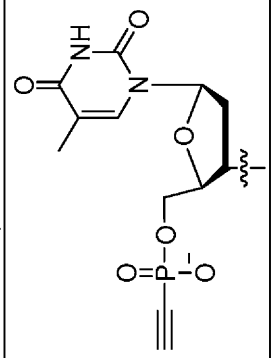
Mod0 35	
Mod0 36	
Mod0 38	
Mod0 39	
Mod0 40	

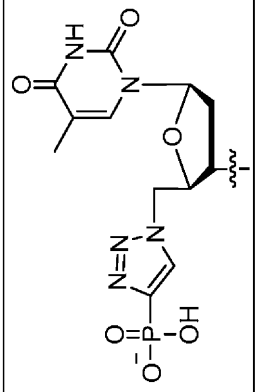
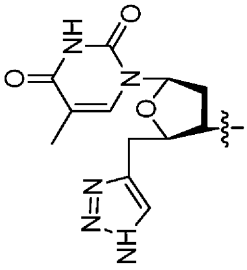
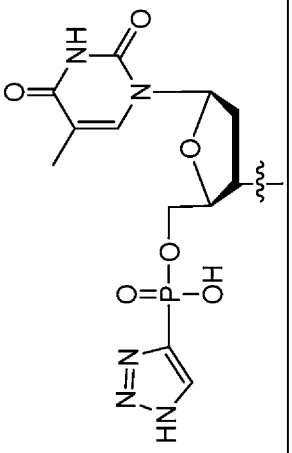
Mod0 41	
Mod0 79	
Mod0 80	
Mod0 81	
Mod0 82	
Mod0 83	

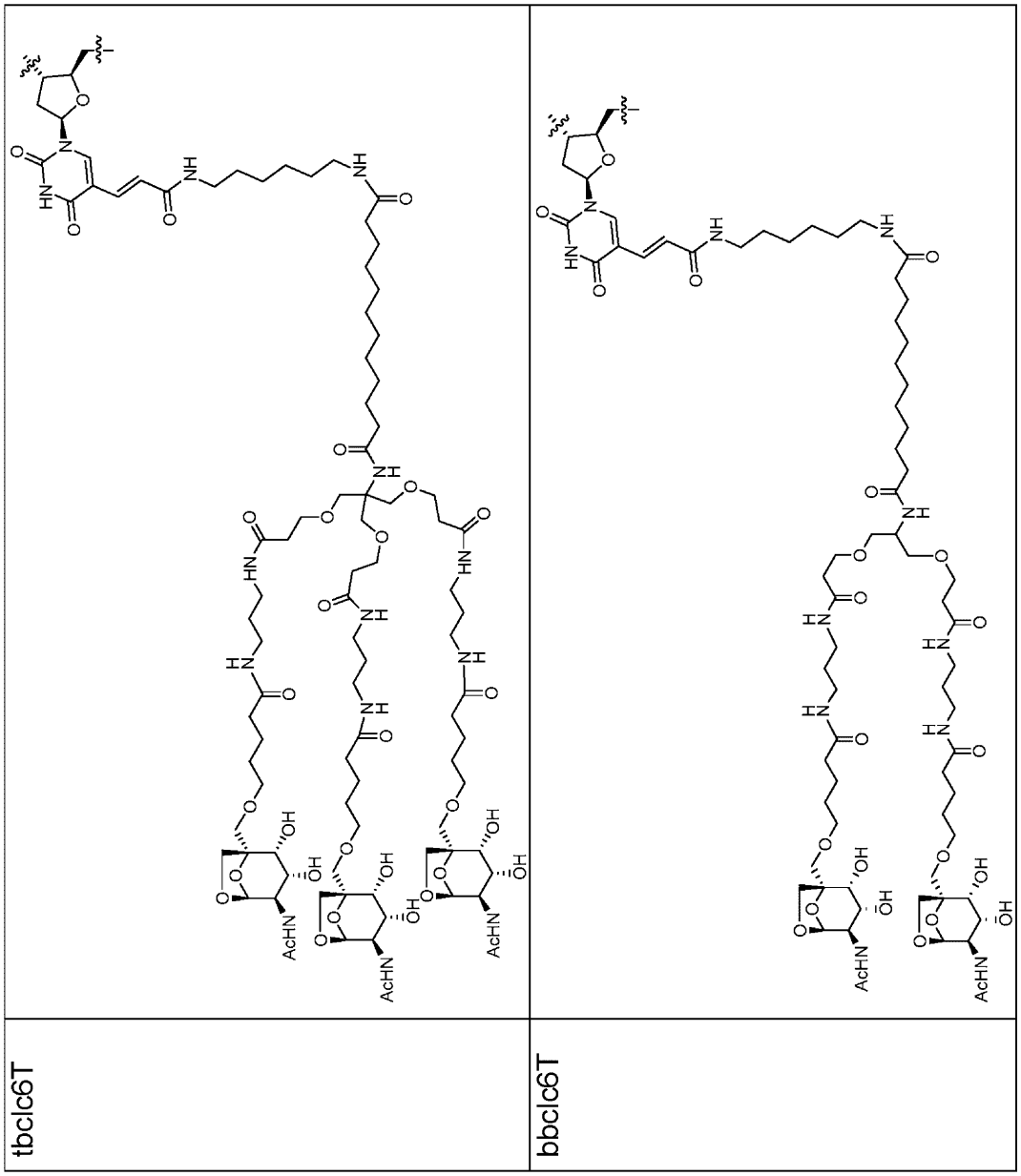
5mp	
5MR	
5mrp	
5MS	
5msp	
5mvp	
5pacet	
5ptz	
5tz	

	5tzpo

5mpdT	
5MRdT	
5mrpdT	

5MSdT	
5mspdT	
5mvpdT	
5pacetdT	

5ptzdT	
5tzdT	
5tzpodT	

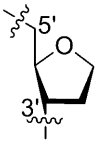


L009	－$CH_2CH_2CH_2$－。Ｌ００９がＭｏｄを伴わずにオリゴヌクレオチドの５’末端に存在する場合、Ｌ００９の一端は、－ＯＨに繋がれ、他端は、示される結合を介して（たとえば、ＷＶ－９２６１では、立体不規則的ホスホロチオエート結合（「*」）を介して）オリゴヌクレオチド鎖の５’炭素に繋がれている。

一部の実施形態では、リンカー、たとえば、Ｌ００９、Ｌ０１０などは、糖を置き換えることができ、ヌクレオチド間結合にいずれかの末端で結合している。たとえば、ＷＶ－９２６６は、．．．＊ｍＡＬ００９＊ｍＵｆＧ＊．．．を含み、これは、５’から３’へ、ホスホロチオエート（＊）、２’－ＯＭｅ（ｍ）が塩基（Ａ）に結合した糖、ホスホジエステル結合（示さず）、Ｌ００９リンカー（Ｌ００９）、ホスホロチオエート（＊）、２’－ＯＭｅがＵの塩基に結合した糖（ｍＵ）、ホスホジエステル結合（示さず）、２’－Ｆ（ｆ）が塩基（Ｇ）に結合した糖及びホスホロチオエートを表す。
ＷＶ－９２６７は、．．．＊ｍＡｆＣ＊Ｌ００９ｆＧ＊．．．を含み、これは、５’から３’へ、ホスホロチオエート（＊）、２’－ＯＭｅ（ｍ）が塩基（Ａ）に結合した糖、ホスホジエステル（示さず）、２’－Ｆ（ｆ）が塩基（Ｃ）に結合した糖、ホスホロチオエ

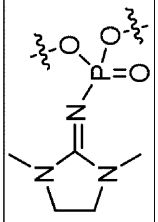
ート、Ｌ００９リンカー（Ｌ００９）、ホスホジエステル結合（示さず）、２’－Ｆ（ｆ）が塩基（Ｇ）に結合した糖、及びホスホロチオエートを表す。

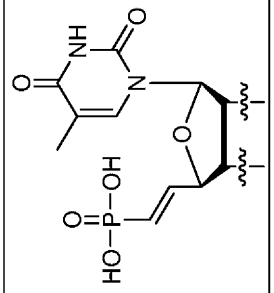
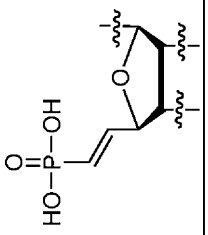
【表１３】

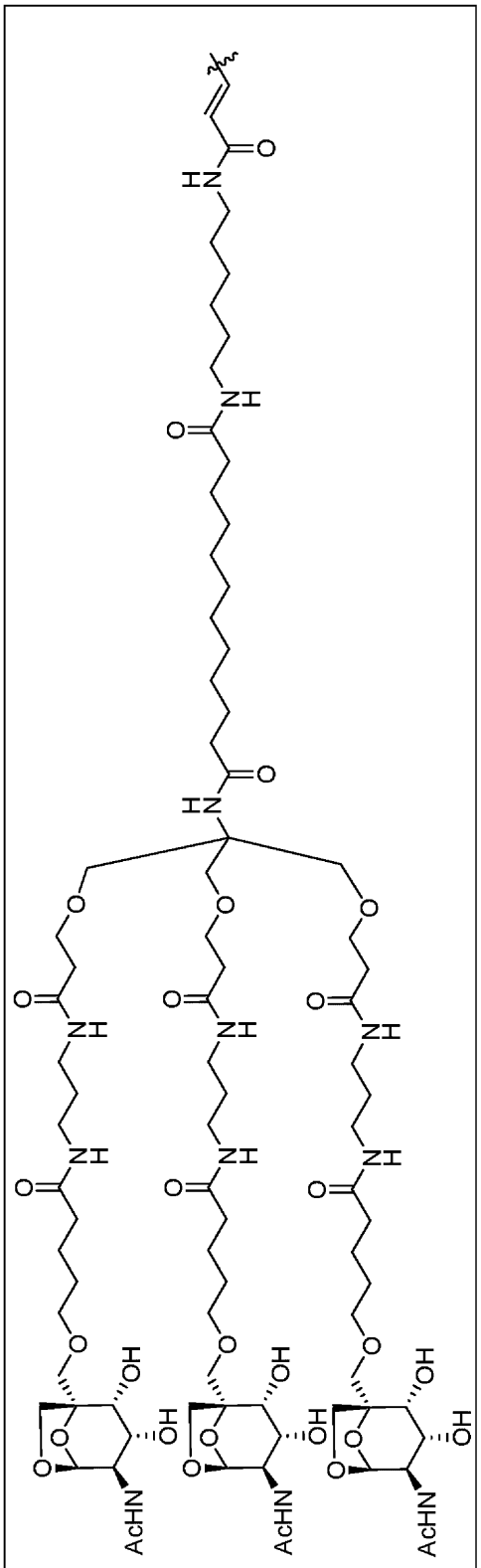
L010	 。Ｌ０１０は、ＤＮＡにおいて典型的であるのと同じように繋がれている（１つ目の糖の５’炭素は、ヌクレオチド間結合を介して２つ目の糖の３’炭素に繋がれ、１つ目の糖の３’炭素は、ヌクレオチド間結合を介して３つ目の糖の５’炭素に繋がれている）。Ｌ０１０がＭｏｄを伴わずにオリゴヌクレオチドの５’末端に存在する場合、Ｌ０１０の５’炭素は、－ＯＨに繋がれ、３’炭素は、示される結合を介して（たとえば、ＷＶ－９２５０では、立体不規則的ホスホロチオエート結合（「*」）を介して）オリゴヌクレオチド鎖の５’炭素に繋がれている。

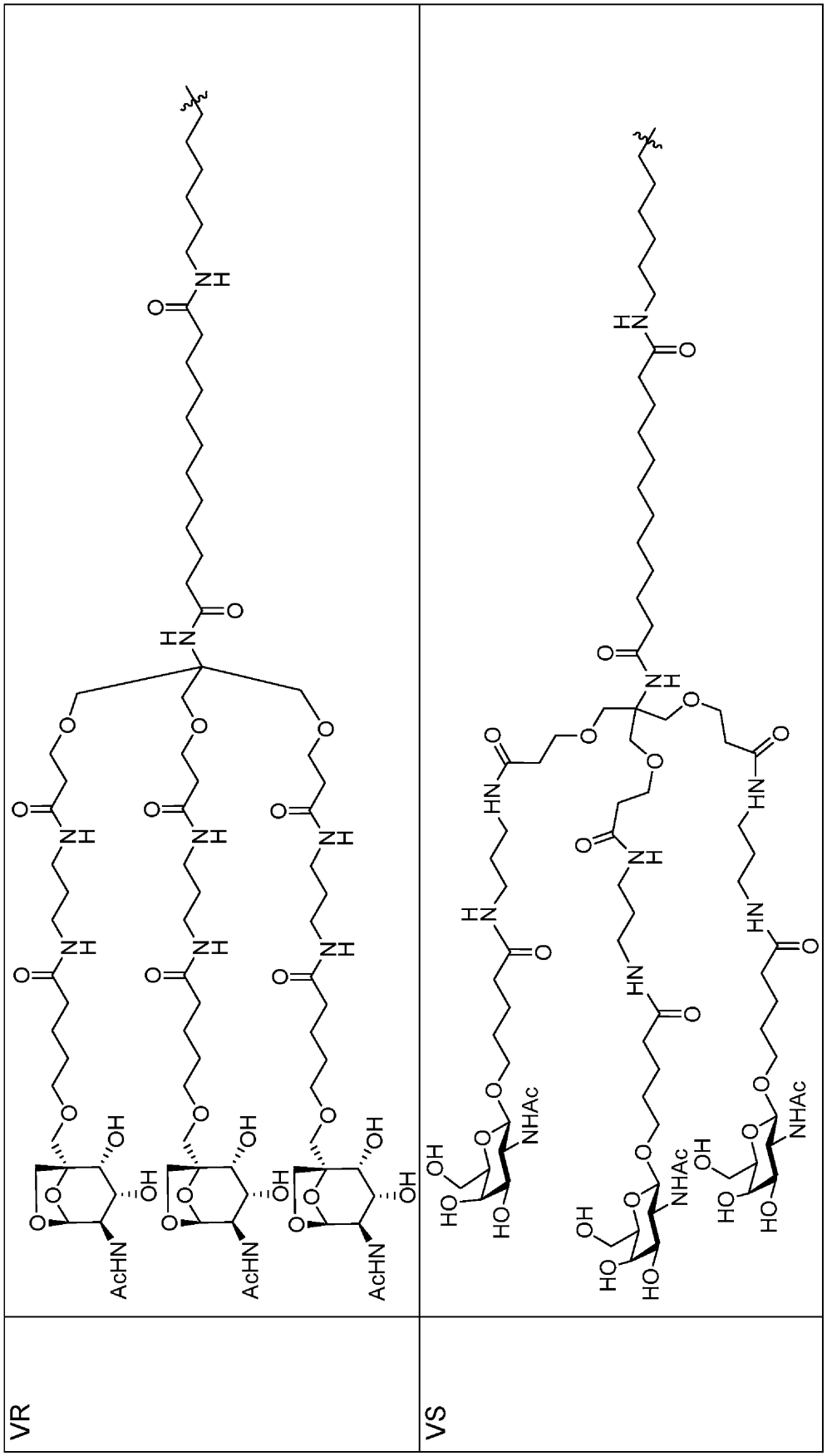
一部の実施形態では、Ｌ０１０は、糖を置き換えることができ、Ｌ０１０は、ヌクレオチド間結合にいずれかの末端で結合している。

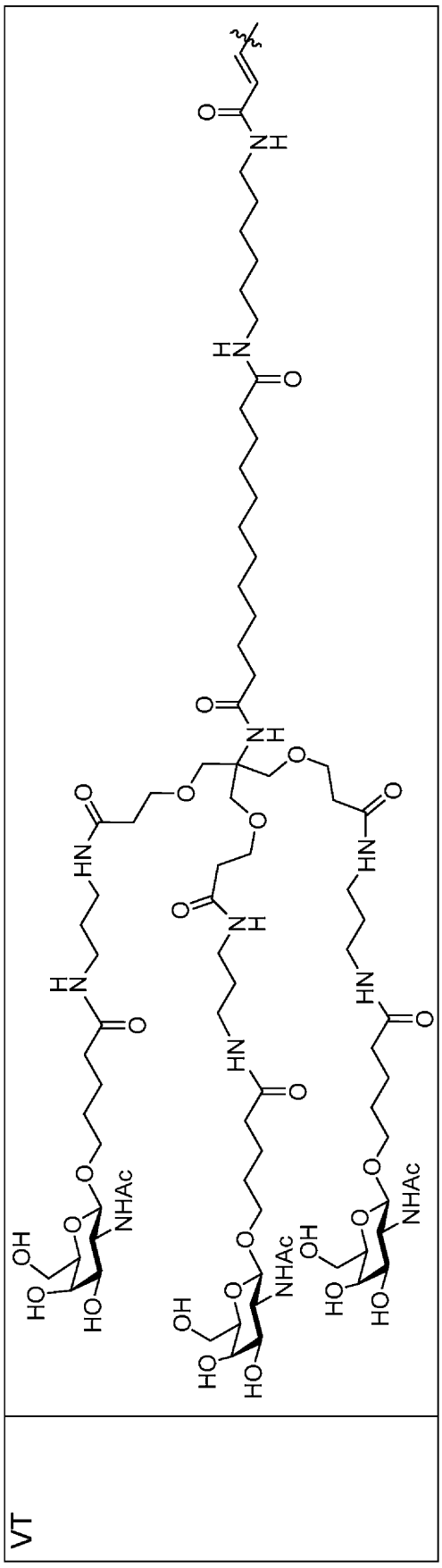
【表１４】

	n001, nX

VPT	
VP	

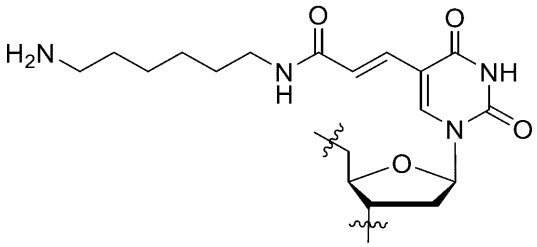

VQ


VR
VS



追加の略語：

【化２４１】

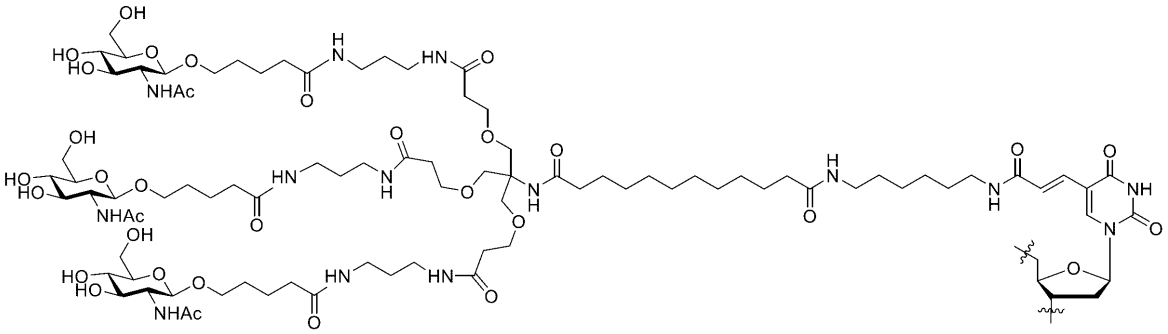


ＡＭＣ６Ｔ：

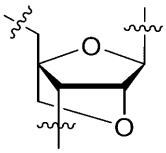
ｅｏ：２’－ＭＯＥ

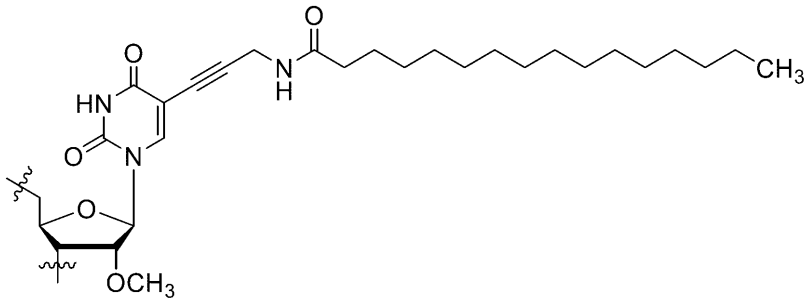
Ｆ、ｆ：２’－Ｆ

ＧａＮＣ６Ｔ：



ｌ：２’－Ｏ－CH_2－４’（ ）



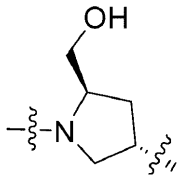


ｌｍＵ：

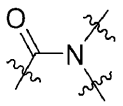
Ｌ００１：－ＮＨ－（CH_2）$_6$－リンカー（Ｃ６リンカー、Ｃ６アミンリンカーまたは Ｃ６アミノリンカー）であり、例示するように、－ＮＨ－を介してＭｏｄ（存在する場合）に繋がれ（Ｍｏｄがない場合は、－Ｈ、たとえば、ＷＶ－８２４０）、リン酸結合（ＯまたはＰＯ）またはホスホロチオエート結合（ホスホロチオエートがキラル制御されていない場合には＊；またキラル制御され、Ｓｐ立体配置を有する場合にはＳｐ、キラル制御され、Ｒｐ立体配置を有する場合にはＲｐと示され得る）のいずれかを介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端（たとえば、ＷＶ－２４０６）または３’末端に繋がれている。たとえば、ＷＶ－２４０６では、Ｌ００１は、－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１に繋がれ（アミド基－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－を形成）、リン酸結合を介してオリゴヌクレオチド鎖に繋がれている（ＯＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸ）；ＷＶ－２４２２では、Ｌ００１は、－ＮＨ－を介してどのＭｏｄにも繋がれていないが、－Ｈに繋がれ、リン酸結合を介してオリゴヌクレオチド鎖に繋がれている（ＯＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸ）。

Ｌ００３：

【化２４２】



リンカーであり、例示するように、そのアミノ基を介してＭｏｄ（存在する場合）に繋がれ（Ｍｏｄがない場合は、－Ｈ、たとえば、ＷＶ－２４２６）、リン酸結合（ＯまたはＰＯ）またはホスホロチオエート結合（ホスホロチオエートがキラル制御されていない場合には＊；またキラル制御され、Ｓｐ立体配置を有する場合にはＳｐ、キラル制御され、Ｒｐ立体配置を有する場合にはＲｐと示され得る）のいずれかを介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端（たとえば、ＷＶ－２４０７）または３’末端（たとえば、ＷＶ－８０７０）に繋がれている。たとえば、ＷＶ－２４０７では、Ｌ００３は、アミノ基を介してＭｏｄ００１に繋がれ
（アミド基
【化２４３】



を形成）、リン酸結合を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に繋がれている（ＯＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸ）；ＷＶ－２４２６では、Ｌ００１は、－ＮＨ－を介してどのＭｏｄにも繋がれていないが、－Ｈに繋がれ、リン酸結合を介してオリゴヌクレオチド鎖に繋がれている（ＯＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸ

及び／または修飾、たとえば、上記されるもの（塩基修飾、糖修飾、修飾ヌクレオチド間結合、リンカー、５’末端基、追加部分（たとえば、標的化部分、炭水化物含有部分など）など）と、任意で、及び独立して、表（たとえば、表１Ａのパート）に列記される結合／立体化学パターンとを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、表中の結合／立体化学パターンと、任意で、及び独立して、表に列記される１個以上の部分及び／または修飾とを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、表１Ａに列記されるオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、表１Ａに列記されるまたは本明細書に別途記載される一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの例示的な特性が実証された。

【１２９７】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、図１に例示される形式のいずれかの構造を有する。

【１２９８】

一部の実施形態では、本開示は、標的遺伝子をノックダウンする能力を有する一本鎖のオリゴヌクレオチドを含む組成物を提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、構造：

５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’

またはその塩を有するか、またはこれを含み、

式中：

Ｎ１～Ｎ２７の各々は独立して、ヌクレオシドであり、

ＰＸ０～ＰＸ１３の各々は独立して、ヌクレオチド間結合の構造を有し、

ｍｚ～ｗｚは独立して、０～１０であり、

－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－は、３’末端ジヌクレオチドであり、

（ＣＡＰ）$_{zz}$は、３’末端キャップであり、ｙｚ及びｚｚは、０または１である。

【１２９９】

一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド、たとえば、標的遺伝子をノックダウンする能力を有する一本鎖のオリゴヌクレオチドを含む組成物を提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、構造：

５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’

またはその塩を有するか、またはこれを含み、

式中：

Ｎ１～Ｎ２７の各々は独立して、ヌクレオシド残基であり、

ＰＸ１～ＰＸ２６の各々は独立して、ヌクレオチド間結合であり、

ＰＸ０は、－Ｈ、－ＯＨ、－Ｌ^{ＰＸ}－Ｈまたは－Ｌ－Ｈであり、

Ｌ^{ＰＸ}は、ヌクレオチド間結合の構造を有し、

Ｌは、本開示に記載するとおりであり、

ＰＸ２７は、ｚｚが０であるとき－Ｈ、－ＯＨ、－Ｌ^{ＰＸ}－Ｈまたは－Ｌ－Ｈであり、ｚｚが０でないとき－Ｏ－、－Ｌ^{ＰＸ}－または－Ｌ－であり、

ｍｚ、ｎｚ、ｐｚ、ｒｚ、ｓｚ、ｔｚ、ｖｚ、及びｗｚは独立して、０～１０であり、
Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７は、３’末端ジヌクレオチドであり、
ＣＡＰは、３’末端キャップであり、
ｙｚ及びｚｚは独立して、０または１である。
【１３００】
一部の実施形態では、ｙｚ＝１及び$_{zz}$＝０、またはｙｚ＝０及びｚｚ＝１のいずれかである。
【１３０１】
一部の実施形態では、ｍｚ、ｎｚ及びｐｚの各々は、０～１０の整数であり、ｍｚ＋ｎｚ＋ｐｚの合計は、８～２０の整数である。
【１３０２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５の総塩基を含む。
【１３０３】
一部の実施形態では、（ａ）ｍｚ、ｎｚまたはｐｚのうちの少なくとも１つは、１以上であり、及びＰＸ９、ＰＸ１０またはＰＸ１１のうちの少なくとも１つは、ホスホジエステルである、（ｂ）ｍｚ、ｎｚまたはｐｚのうちの少なくとも１つは、１以上であり、及びＰＸ９、ＰＸ１０またはＰＸ１１のうちの少なくとも１つは、ホスホロチオエートである、（ｃ）Ｎ１３は、脱塩基ヌクレオシド及び／または２’－修飾であるヌクレオシドである、及び／または（ｄ）Ｎ１２は、２’－デオキシヌクレオシドである。
【１３０４】
一部の実施形態では、標的遺伝子をノックダウンすることは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現、安定性及び／または活性を減少させるステップを含む。
【１３０５】
一部の実施形態では、標的遺伝子をノックダウンすることは、標的遺伝子ｍＲＮＡの発現、安定性及び／または活性を減少させるステップを含む。
【１３０６】
一部の実施形態では、標的遺伝子をノックダウンすることは、ＲＮＡ干渉を介して、標的遺伝子ｍＲＮＡの発現、安定性及び／または活性を減少させるステップを含む。
【１３０７】
一部の実施形態では、標的遺伝子をノックダウンすることは、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して、標的遺伝子ｍＲＮＡの発現、安定性及び／または活性を減少させるステップを含む。
【１３０８】
一部の実施形態では、標的遺伝子をノックダウンすることは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して、標的遺伝子ｍＲＮＡの発現、安定性及び／または活性を減少させるステップを含む。
【１３０９】
一部の実施形態では、提供される一本鎖のオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、ここでオリゴヌクレオチドは、構造：
５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’
を有するか、またはこれを含み、ここで、オリゴヌクレオチドは、複数のヌクレオシド（それぞれ独立して、Ｎ１～Ｎ２７のいずれかによって表される）と、複数のヌクレオチド間結合（それぞれ独立して、ＰＸ０～ＰＸ１２のいずれかによって表される）とを含む。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実

施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、３’末端ジヌクレオチド（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$を含み、３’末端キャップを含まない（式中、ｙｚ＝１及びｚｚ＝０）。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、３’末端キャップ（ＣＡＰ）$_{zz}$を含み、３’末端ジヌクレオチド（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$を含有せず、ならびにｙｚ＝０及びｚｚ＝１である。

【１３１０】

一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のいずれも、ホスホジエステル、ホスホロチオエート及びホスホロジチオエート、または本明細書に記載されるもしくは当分野に公知のヌクレオチド間結合の任意の修飾形態またはバリアントから独立して選択されるヌクレオチド間結合であり得る。一部の実施形態では、ホスホロチオエートは、不規則である（この場合、オリゴヌクレオチド組成物は、当該位置のホスホロチオエートにＲｐとＳｐの両方のキラリティーを有する、オリゴヌクレオチドを含む）。一部の実施形態では、ホスホロチオエートは、キラル制御されている（この場合、オリゴヌクレオチド組成物は、複数もしくは大部分のオリゴヌクレオチドが、この位置のホスホロチオエートにＳｐキラリティーを有するか、または複数もしくは大部分のオリゴヌクレオチドが、当該位置のホスホロチオエートにＲｐキラリティーを有する、オリゴヌクレオチドを含む）。

【１３１１】

一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１つ以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの２つ以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの３つ以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの４つ以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの５つ以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの６つ以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの７つ以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの８つ以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの９つ以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１０個以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１１個以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１２個以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１３個以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１４個以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１５個以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１６個以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１７個以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１８個以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１９個以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの２０個以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの２１個以上がＳｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの２つ以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの３つ以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの４つ以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの５つ以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの６つ以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの７つ以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの８つ以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの９つ以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１０個以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１１個以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の

実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１２個以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１３個以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１４個以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１５個以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１６個以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１７個以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１８個以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの１９個以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの２０個以上がＲｐホスホロチオエートである。一部の実施形態では、ＰＸ０～ＰＸ１３のうちの２１個以上がＲｐホスホロチオエートである。

【１３１２】

一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７の各々は独立して、ヌクレオシドである。一部の実施形態では、ヌクレオシドは、２’－修飾ヌクレオシドまたは脱塩基ヌクレオシド（糖を含むが核酸塩基を欠く）である。

【１３１３】

一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの１つ以上が脱塩基ヌクレオシドである。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの１つ以上が２’－デオキシヌクレオシド（ＤＮＡ）である。Ｎ１～Ｎ２７のうちの２つ以上が２’－デオキシヌクレオシド（ＤＮＡ）である。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの１つ以上が２’－修飾ヌクレオシドである。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの５つ以上が２’－修飾ヌクレオシドである。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの１０個以上が２’－修飾ヌクレオシドである。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの１５個以上が２’－修飾ヌクレオシドである。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの２０個以上が２’－修飾ヌクレオシドである。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの１つ以上が２’－Ｆヌクレオシドである。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの５つ以上が２’－Ｆヌクレオシドである。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの１０個以上が２’－Ｆヌクレオシドである。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの１５個以上が２’－Ｆヌクレオシドである。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの２０個以上が２’－Ｆヌクレオシドである。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの２１個以上が２’－Ｆヌクレオシドである。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの１つ以上が２’－ＯＭｅヌクレオシドである。一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７のうちの１０個以上が２’－ＯＭｅヌクレオシドである。

【１３１４】

５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’の構造の一本鎖ＲＮＡｉ剤の様々な例は、本明細書、たとえば、表１Ａならびに各図及び各表に開示される。これらの一本鎖ＲＮＡｉ剤、及び様々な構造的要素の様々な非限定的な例は、以下及び本明細書に記載される。これらの構造的要素としては、５’末端構造、５’末端領域、シード領域、標的配列、及び長さ、３’末端領域、ならびに一本鎖ＲＮＡｉ剤に複合体化される任意選択部分が挙げられるが、これらに限定されない。

【１３１５】

本開示は、一本鎖ＲＮＡ干渉を介在する能力を有するオリゴヌクレオチドの多くの非限定的な例（たとえば、一本鎖ＲＮＡｉ剤）を提示する。実際、実験データ（図示せず）は、想定される様々な一本鎖ＲＮＡｉ剤がＲＮＡ干渉を介在する能力を有することを示した

。いくつかの実験では、ＲＮＡ被験基質ＷＶ－２３７２（ＡＰＯＣ３）の使用を含む、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ　Ａｇｏ－２アッセイを使用した。ＲＮＡ被験基質を表すバンドは、オリゴヌクレオチドＷＶ－１３０８及びＷＶ－２４２０の存在下では存在せず、これは、これらのオリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉を介在する能力を有する一本鎖ＲＮＡｉ剤であることを示す。残りのレーンは対照である：陰性対照ＡＳＯ　ＷＶ－２１３４の非存在下における基質、陰性対照ＡＳＯ　ＷＶ－２１３４の存在下における基質（ＲＮＡ干渉を介在せず）、被験オリゴヌクレオチドＷＶ－１３０８の非存在下における基質、被験オリゴヌクレオチドＷＶ－２４２０の非存在下における基質、基質単独、基質なしでＷＶ－２１３４追加、及び基質なしでＷＶ－１３０８追加。また、Ｈｅｐ３Ｂ細胞における３’ＲＡＣＥアッセイで、ＡＰＯＣ３　ｍＲＮＡを被験基質として使用して、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ　Ａｇｏ－２アッセイを実施した（データ図示せず）。被験オリゴヌクレオチドＷＶ－３０２１の存在下でＡＰＯＣ３　ｍＲＮＡの切断産物が検出され、当該産物は、ＷＶ－３０２１の位置１０と位置１１の間での切断に対応する部位でのｍＲＮＡの切断に対応した。人工的な切断産物も検出された。実験データ（図示せず）は、二重機序のオリゴヌクレオチドＷＶ－２１１１がＲＮａｓｅ　ＨとＲＮＡ干渉の両方によるノックダウンを介在する能力を有することを示した。実験では、いくつかのオリゴヌクレオチドがＲＮＡ干渉を介在する能力を有した。ＲＮＡ被験基質は、ＷＶ－２３７２であった。実験は、被験オリゴヌクレオチドＷＶ－１３０８、ＷＶ－２１１４、ＷＶ－２３８６、及びＷＶ－２３８７の存在下でＲＮＡ被験基質が消失することを示した。これは、これら全てのオリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉を介在する一本鎖ＲＮＡｉ剤として機能する能力を有することを示している。残りのレーンは対照である。したがって、実験は、オリゴヌクレオチドＷＶ－１３０８、ＷＶ－２１１４、ＷＶ－２３８６、及びＷＶ－２３８７が全てＲＮＡ干渉を介在できることを示した。したがって、実験は、いくつかの一本鎖ＲＮＡｉ剤（たとえば、ＷＶ－１３０８、ＷＶ－２４２０、ＷＶ－３０２１、ＷＶ－２１１１、ＷＶ－２１１４、ＷＶ－２３８６、及びＷＶ－２３８７）がＲＮＡ干渉を介在できることを示した。本開示は、様々な配列、形式、修飾、５’末端領域、シード領域、ポストシード領域、及び３’末端領域のいずれかを有し、一本鎖ＲＮＡ干渉を介在する能力を有するオリゴヌクレオチドの多くの非限定的な例（たとえば、一本鎖ＲＮＡｉ剤）を提示する。

【１３１６】

オリゴヌクレオチドの形式

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害を含む）を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の形式またはその一部またはその構造的要素を有し得る。

【１３１７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の形式またはその構造的要素を有し得る。

【１３１８】

一部の実施形態では、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の形式またはその構造的要素を有し得る。

【１３１９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の形式またはその構造的要素を有し得る。

【１３２０】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有するオリゴヌクレオチド（ｓｓＲＮＡｉ剤またはｓｓＲＮＡｉ）は、以下の構造によって表される：

５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３’。

【１３２１】

一部の実施形態では、ｓｓＲＮＡｉは、図１に示される形式を有する。

【１３２２】

形式１のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－４２７０。

【１３２３】

形式２のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－４２７１、及びＷＶ－３１２２。

【１３２４】

形式３のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２６９６。

【１３２５】

形式４のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２７１６。

【１３２６】

形式５のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２７１７。

【１３２７】

形式６のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２１４６。

【１３２８】

形式７のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２１５５。

【１３２９】

形式８のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－１８３１。

【１３３０】

形式９のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２１１０。

【１３３１】

形式１０のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２１１２。

【１３３２】

形式１１のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－１２７５。

【１３３３】

形式１２のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－１３０７。

【１３３４】

形式１３のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－１８３０

。
【１３３５】
形式１４のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－１８２９
。
【１３３６】
形式１５のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－１２７７
。
【１３３７】
形式１６のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２７２１
。
【１３３８】
形式１７のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－４０１０
。
【１３３９】
形式１８のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－４０１１
、及びＷＶ－４０１７。
【１３４０】
形式１９のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－５３０１
。
【１３４１】
形式２０のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２７１２
。
【１３４２】
形式２１のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２７１３
。
【１３４３】
形式２２のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－３０６８
。
【１３４４】
形式２３のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－３２４５
、及びＷＶ－３２４８。
【１３４５】
形式２４のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－３２４９
。
【１３４６】
形式２５のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－３５３２
。
【１３４７】
形式２６のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２６５２
。
【１３４８】
形式２７のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２６５３
。
【１３４９】
形式２８のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２６５４
。
【１３５０】
形式２９のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６７６６
。
【１３５１】

形式３０のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２１５７、ＷＶ－２１１３、及びＷＶ－２１４９。

【１３５２】

形式３１のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２１４８、及びＷＶ－２１５６。

【１３５３】

形式３２のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－３０６９。

【１３５４】

形式３３のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２８１８。

【１３５５】

形式３４のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－５２９７。

【１３５６】

形式３５のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－５２９２、及びＷＶ－５２９３。

【１３５７】

形式３６のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－５２８８、及びＷＶ－５２８９。

【１３５８】

形式３８のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６０３５。

【１３５９】

形式３９のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－５２９８、及びＷＶ－５２９９。

【１３６０】

形式４０のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－５２９４、及びＷＶ－５２９５。

【１３６１】

形式４１のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４３９、及びＷＶ－７５４２。

【１３６２】

形式４２のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６７６５、及びＷＶ－６７６３。

【１３６３】

形式４３のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６７３１。

【１３６４】

形式４４のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４５８。

【１３６５】

形式４５のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４５９。

【１３６６】

形式４６のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４６０。

【１３６７】

形式４７のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４６１。

【１３６８】
形式４８のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４６２。

【１３６９】
形式４９のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４６３。

【１３７０】
形式５０のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４６４。

【１３７１】
形式５１のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４６５。

【１３７２】
形式５２のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４６６。

【１３７３】
形式５３のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４６７。

【１３７４】
形式５４のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４６８。

【１３７５】
形式５５のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４６９。

【１３７６】
形式５６のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４７０。

【１３７７】
形式５７のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４９６。

【１３７８】
形式５８のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４９７。

【１３７９】
形式５９のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４９８。

【１３８０】
形式６０のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４９９。

【１３８１】
形式６１のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６５００。

【１３８２】
形式６２のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６５０１。

【１３８３】
形式６３のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６５０２。

【１３８４】
形式６４のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６５０３

。
【１３８５】
形式６５のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７５２１、及びＷＶ－７５２２。
【１３８６】
形式６６のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７５２３、及びＷＶ－７５２４。
【１３８７】
形式６７のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７５２５。
【１３８８】
形式６８のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７５２６。
【１３８９】
形式６９のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７５２７、及びＷＶ－７５２８。
【１３９０】
形式７０のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７５４０、及びＷＶ－７５４３。
【１３９１】
形式７１のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７５４４。
【１３９２】
形式７２のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、ＷＶ－６４３２が挙げられる。
【１３９３】
形式７３のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４３３。
【１３９４】
形式７４のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４３４。
【１３９５】
形式７５のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４３５。
【１３９６】
形式７６のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４３６。
【１３９７】
形式７７のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４３７。
【１３９８】
形式７８のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４３８。
【１３９９】
形式７９のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７６３５、ＷＶ－７６３６、ＷＶ－７６４３、及びＷＶ－７６４４。
【１４００】
形式８０のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７６３７、ＷＶ－７６３８、ＷＶ－７６４５、及びＷＶ－７６４６。
【１４０１】
形式８１のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７６３９

、ＷＶ－７６４０、ＷＶ－７６４７、及びＷＶ－７６４８。
【１４０２】
形式８２のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７６４１、ＷＶ－７６４２、ＷＶ－７６４９、及びＷＶ－７６５０。
【１４０３】
形式７９～８２のいくつかでは、５’－Ｍｅは、５’－（Ｒ）－Ｍｅまたは５’－（Ｓ）－Ｍｅであってもよい。
【１４０４】
形式８３のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－５３００。
【１４０５】
形式８４のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４１６。
【１４０６】
形式８５のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４１７。
【１４０７】
形式８６のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４１８。
【１４０８】
形式８７のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４２６。
【１４０９】
形式８８のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４２７。
【１４１０】
形式８９のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６４２８。
【１４１１】
形式９０のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－４９４９。
【１４１２】
形式９１のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－６０３５。
【１４１３】
形式９２のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２７１８。
【１４１４】
形式９３のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２７１９。
【１４１５】
形式９４のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２７１４。
【１４１６】
形式９５のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２７１５。
【１４１７】
形式９６のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２３８６。
【１４１８】

形式９７のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２６５５。

【１４１９】

形式９８のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２６５６。

【１４２０】

形式９９のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２６５７。

【１４２１】

形式１００のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２６５８。

【１４２２】

形式１０１のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２１１１。

【１４２３】

形式１０２のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２１５３。

【１４２４】

形式１０３のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－２８１９。

【１４２５】

形式１０４のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７３０２。

【１４２６】

形式１０５のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７３０３。

【１４２７】

形式１０６のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７３０４。

【１４２８】

形式１０７のｓｓＲＮＡｉの非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７３０５。

【１４２９】

様々なｓｓＲＮＡｉ形式の追加の非限定的な例は、本明細書に記載される様々な一本鎖ＲＮＡｉ剤によって具体化される。

【１４３０】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意の５’末端によって表される、５’末端を含む。

【１４３１】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意の５’末端構造または５’末端領域によって表される、５’末端構造または５’末端領域を含む。

【１４３２】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意の５’ヌクレオチドによって表される、５’ヌクレオチドを含む。

【１４３３】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮ

Ａｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意の５’ヌクレオシドによって表される、５’ヌクレオシドを含む。

【１４３４】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意のシード領域によって表される、シード領域を含む。

【１４３５】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意のポストシード領域によって表される、ポストシード領域を含む。

【１４３６】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意のポストシード領域またはその構成要素によって表される、ポストシード領域またはその構成要素を含む。

【１４３７】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意の３’末端ジヌクレオチドによって表される、３’末端ジヌクレオチドを含む。

【１４３８】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意のシード領域のヌクレオチド間結合のパターンによって表される、ヌクレオチド間結合のパターンを有するシード領域を含む。

【１４３９】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意のポストシード領域のヌクレオチド間結合のパターンによって表される、ヌクレオチド間結合のパターンを有するポストシード領域を含む。

【１４４０】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意のポストシード領域またはその構成要素のヌクレオチド間結合のパターンによって表される、ヌクレオチド間結合のパターンを有するポストシード領域またはその構成要素を含む。

【１４４１】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意の３’末端ジヌクレオチドのヌクレオチド間結合のパターンによって表される、ヌクレオチド間結合のパターンを有する３’末端ジヌクレオチドを含む。

【１４４２】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意のシード領域の化学修飾パターンによって表される、化学修飾パターンを有するシード領域を含む。

【１４４３】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意のポストシード領域の化学修飾パターンによって表される、化学修飾パターンを有するポストシード領域を含む。

【１４４４】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意のポストシード領域またはその構成要素の化学修飾パターンによって表される、化学修飾パターンを有するポストシード領域またはその構成要素を含む。
【１４４５】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意の３’末端ジヌクレオチドの化学修飾パターンによって表される、化学修飾パターンを有する３’末端ジヌクレオチドを含む。
【１４４６】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式または本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤もしくは一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意の化学修飾によって表される、化学修飾を含む。
【１４４７】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示されるまたは本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意の化学修飾によって表される化学修飾を含み、ここで、化学修飾は、リン酸、リンカー、または標的化部分を含む部分の複合体化である。
【１４４８】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、図１に示されるまたは本明細書に記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式の任意の化学修飾によって表される化学修飾を含み、ここで、化学修飾は、リン酸、リンカー、または標的化部分を含む部分の複合体化であり、標的化部分は、ＧａｌＮＡｃ部分を含む。一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃは、保護されたＧａｌＮＡｃまたは脱保護されているＧａｌＮＡｃである。
【１４４９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の形式またはその構造的要素を有し得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾、たとえば、限定されないが、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、標的化部分、脂質部分、ＧａｌＮＡｃ部分など；５’末端構造；５’末端領域；５’ヌクレオチド部分；シード領域；ポストシード領域；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；ＧＣ含量；長いＧＣストレッチ；糖、塩基もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾と組み合わせて、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の形式またはその構造的要素を有し得、一部の実施形態では、本開示は、任意のそのようなオリゴヌクレオチドの多量体に関する。
【１４５０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的遺伝子及び／またはその遺伝子産物の発現、活性及び／またはレベルを減少させる能力を有し、本明細書に記載される任意のオリゴヌクレオチドの形式を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅＨ介在性機序または翻訳の立体障害に関係する機序を介して、標的遺伝子及び／またはその遺伝子産物の発現、活性及び／またはレベルを減少させる能力を有し、本明細書に記載される任意のオリゴヌクレオチドの形式を有する。一部の実施形態では、オリゴヌ

クレオチドは、ＲＮａｓｅＨ介在性機序または翻訳の立体障害に関係する機序を介して、標的遺伝子及び／またはその遺伝子産物の発現、活性及び／またはレベルを減少させる能力を有し、非対称形式を有する。一部の実施形態では、非対称形式を有するオリゴヌクレオチドは、第１のウィング、コア及び第２のウィングを含み、コアは、標的ｍＲＮＡにアニーリングして、ＲＮａｓｅＨによって認識される構造を形成する能力を有する５つ以上連続する２’－デオキシヌクレオチドの領域を含み、第１及び第２のウィングの構造は異なる。一部の実施形態では、第１及び第２のウィングは、それらの２’－修飾及び／またはヌクレオチド間結合、もしくはヌクレオチド間結合の立体化学のパターンが異なる。

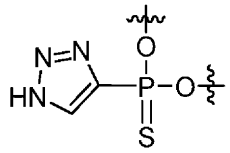
【１４５１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的遺伝子及び／またはその遺伝子産物の発現、活性及び／またはレベルを減少させる能力を有し、中性ヌクレオチド間結合（たとえば、中性骨格）を含む。

【１４５２】

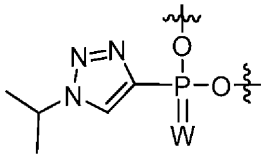
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、中性骨格を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、トリアゾール、中性トリアゾール、またはアルキンであるか、またはこれを含む、ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、核酸（限定されないが、オリゴヌクレオチドを含む）は、トリアゾール、中性トリアゾール、またはアルキンを含むヌクレオチド間結合を含み、ここで、ヌクレオチド間結合は、立体制御されており、ＲｐまたはＳｐの立体配置である。一部の実施形態では、トリアゾールを含むヌクレオチド間結合は、

【化２４５】



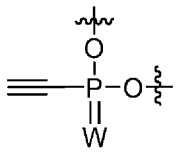
の式を有する。一部の実施形態では、中性トリアゾールを含むヌクレオチド間結合は、

【化２４６】



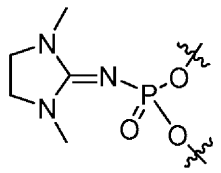
の式を有し、式中、Ｗは、ＯまたはＳである。一部の実施形態では、アルキンを含むヌクレオチド間結合は、

【化２４７】



の式を有し、式中、Ｗは、ＯまたはＳである。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、環式グアニジンを含む。一部の実施形態では、ヌクレオチド間結合は、環式グアニジンを含み、

【化２４８】



の構造を有する。一部の実施形態では、中性ヌクレオチド間結合または環式グアニジンを含むヌクレオチド間結合は、立体化学的に制御されている。一部の実施形態では、中性ヌクレオチド間結合は、オリゴヌクレオチドの活性、送達及び／もしくは安定性、及び／またはオリゴヌクレオチドがエンドソーム脱出を実施する能力を改善する。

【１４５３】

オリゴヌクレオチドの長さ

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害を含む）を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、任意の長さを有し得、ここで、オリゴヌクレオチドの長さは、オリゴヌクレオチドが標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有するような長さである。

【１４５４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの長さは、オリゴヌクレオチドが標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有するような長さである。

【１４５５】

一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤の長さは、ＲＮＡｉ剤が配列特異的な様式で特定の標的転写産物のＲＮＡ干渉を誘導する能力を有するような長さである。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、標的転写産物を認識するのに十分な同一性の十分な数の核酸塩基を含む。一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤はまた、ＲＮＡｉ干渉を介在するのに適した長さである。

【１４５６】

配列の標的部分は、少なくとも、その位置で、またはその位置近傍で、ｉＲＮＡ誘導切断の基質として機能するのに十分な長さである。たとえば、標的配列は、一般に、約９～３６ヌクレオチド（「ｎｔ」）の長さ、たとえば、約１５～３０ヌクレオチドの長さであり、その間の全ての部分範囲を含む。

【１４５７】

非限定的な例として、標的配列は、約１５～３０ｎｔ、約１５～２６ｎｔ、約１５～２３ｎｔ、約１５～２２ｎｔ、約１５～２１ｎｔ、約１５～２０ｎｔ、約１５～１９ｎｔ、約１５～１８ｎｔ、約１５～１７ｎｔ、約１８～３０ｎｔ、約１８～２６ｎｔ、約１８～

２３ｎｔ、約１８～２２ｎｔ、約１８～２１ｎｔ、約１８～２０ｎｔ、約１９～３０ｎｔ、約１９～２６ｎｔ、約１９～２３ｎｔ、約１９～２２ｎｔ、約１９～２１ｎｔ、約１９～２０ｎｔ、約２０～３０ｎｔ、約２０～２６ｎｔ、約２０～２５ｎｔ、約２０～２４ｎｔ、約２０～２３ｎｔ、約２０～２２ｎｔ、約２０～２１ｎｔ、約２１～３０ｎｔ、約２１～２６ｎｔ、約２１～２５ｎｔ、約２１～２４ｎｔ、約２１～２３ｎｔ、または約２１～２２ｎｔであり得る。

【１４５８】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、１９塩基未満、２０塩基未満、２１塩基未満、２２塩基未満、２３塩基未満、２４塩基未満、２５塩基未満、２６塩基未満、２７塩基未満、２８塩基未満、２９塩基未満、３０塩基未満、３１塩基未満、３２塩基未満、３３塩基未満、３４塩基未満、３５塩基未満、３６塩基未満、３７塩基未満、３８塩基未満、３９塩基未満、４０塩基未満、４１塩基未満、４２塩基未満、４３塩基未満、４４塩基未満、４５塩基未満、４６塩基未満、４７塩基未満、４８塩基未満、４９塩基未満または５０塩基未満の長さである（本明細書で使用される「塩基」という用語は、塩基の任意の組み合わせを含む）。

【１４５９】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、１９塩基超、２０塩基超、２１塩基超、２２塩基超、２３塩基超、２４塩基超、２５塩基超、２６塩基超、２７塩基超、２８塩基超、２９塩基超、３０塩基超、３１塩基超、３２塩基超、３３塩基超、３４塩基超、３５塩基超、３６塩基超、３７塩基超、３８塩基超、３９塩基超、４０塩基超、４１塩基超、４２塩基超、４３塩基超、４４塩基超、４５塩基超、４６塩基超、４７塩基超、４８塩基超、４９塩基超または５０塩基超の長さである。

【１４６０】

様々な長さの一本鎖ＲＮＡｉ剤の例は、表１Ａに示される。

【１４６１】

図１は、１９～２５の長さを有する一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例を例示する。これらの長さの各々のいずれかを有する一本鎖ＲＮＡｉ剤を構築し、これらが標的遺伝子をノックダウンする能力があることがわかった。したがって、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、様々な異なる長さのいずれかであり得る。

【１４６２】

１９塩基長であるｓｓＲＮＡｉ剤の形式の非限定的な例としては、図１の形式２０～２１が挙げられる。

【１４６３】

１９塩基長であるｓｓＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２０のＷＶ－２７１２及びＷＶ－２７１３が挙げられる。

【１４６４】

２０塩基長であるｓｓＲＮＡｉ剤の形式の非限定的な例としては、図１の形式１９が挙げられる。

【１４６５】

２０塩基長であるｓｓＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３６のＷＶ－５３００及び表３７のＷＶ－５３０１が挙げられる：。

【１４６６】

２１塩基長であるｓｓＲＮＡｉ剤の形式の非限定的な例としては、図１の形式１～１８、２２～３０、及び３４～３８が挙げられる。

【１４６７】

２３塩基長であるｓｓＲＮＡｉ剤の形式の非限定的な例としては、図１の形式３９～４３が挙げられる。２３塩基長であるｓｓＲＮＡｉ剤の形式の非限定的な例としては、ＷＶ－５２９８、ＷＶ－５２９９、ＷＶ－５２９４、ＷＶ－５２９５、ＷＶ－６４３９、ＷＶ－７５４２、ＷＶ－６７６５、ＷＶ－６７６３、及びＷＶ－６７３１が挙げられる。

【１４６８】

２５塩基長であるｓｓＲＮＡｉ剤の形式の非限定的な例としては、図１の形式３１～３３が挙げられる。２５塩基長であるｓｓＲＮＡｉ剤の形式の非限定的な例としては、ＷＶ－２１４８、ＷＶ－２１５６、ＷＶ－３０６９、ＷＶ－２８１８が挙げられる。

【１４６９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の長さを含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾、たとえば、限定されないが、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、標的化部分、脂質部分、ＧａｌＮＡｃ部分など；５’末端構造；５’末端領域；５’ヌクレオチド部分；シード領域；ポストシード領域；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；ＧＣ含量；長いＧＣストレッチ；糖、塩基もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾と組み合わせて、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の長さを含み得、一部の実施形態では、本開示は、任意のそのようなオリゴヌクレオチドの多量体に関する。

【１４７０】

オリゴヌクレオチドのＧＣ含量

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害を含む）を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、任意のＧＣ含量を有し得、ここで、オリゴヌクレオチドのＧＣ含量は、オリゴヌクレオチドが標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有するような量である。

【１４７１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドのＧＣ含量は、オリゴヌクレオチドが標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有するような量である。

【１４７２】

一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤のＧＣ含量は、ＲＮＡｉ剤が配列特異的な様式で特定の標的転写産物のＲＮＡ干渉を誘導する能力を有するような量である。

【１４７３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、高ＧＣ含量を有する。

【１４７４】

一部の実施形態では、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減

少を誘導する能力を有するオリゴヌクレオチドは、高ＧＣ含量を有する。
【１４７５】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、高ＧＣ含量を有する。
【１４７６】
本明細書に提示されるデータは、本明細書に開示される形式を有するものを含むｓｓＲＮＡｉ剤が高ＧＣ含量を有し得ることを示す。
【１４７７】
一部の例では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、二本鎖ＲＮＡｉ剤よりも高いＧＣ含量を有し得る。たとえば、Ｋｈｖｏｒｏｖａらの米国特許第７，５０７，８１１号は、二本鎖ＲＮＡｉ剤を設計するための基準を報告している。この特許は、以下の基準、たとえば、低ＧＣ含量、好ましくは、約３０～５２％の間を含む基準の１つ以上を最大化することによって、合理的に設計された二本鎖ｓｉＲＮＡを同定できると報告している。当該特許はまた、ＧＣ含量は、二本鎖のｓｉＲＮＡ二重螺旋の巻き戻しを容易にするために重要であり得、この二重螺旋の巻き戻しは、ｉｎ ｖｉｖｏにおけるｓｉＲＮＡの機能性に重要であることが示されていることも報告している。また同様にｄｓＲＮＡｉのＧＣ含量が３０～５２％の範囲であることを報告している、Ｒｅｙｎｏｌｄｓ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２２：３２６－３３０も参照のこと。
【１４７８】
しかしながら、アンチセンス鎖とセンス鎖の二重螺旋の巻き戻しは、一本鎖ＲＮＡｉ剤の機能性にとっては、一本鎖ＲＮＡｉ剤にセンス鎖がないため、必要ではない。
【１４７９】
本明細書に示されるデータは、５２％よりも高いＧＣ含量で有効なｓｓＲＮＡｉ剤を示している。本開示は、ＧＣ含量が最大７４％までの有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤が、ｉｎ ｖｉｔｒｏでＲＮＡ干渉を誘導する能力を有することを示している。
【１４８０】
二本鎖ＲＮＡｉと比較して、一本鎖ＲＮＡｉの好適なＧＣ含量範囲が大きくなると、より多くの潜在的な標的配列を探索することが可能になる。したがって、一本鎖ＲＮＡｉ剤における使用に対して、二本鎖ＲＮＡｉ剤よりも高いＧＣ含量範囲での潜在的な標的配列を探求することができる。
【１４８１】
非限定的な例として：
ＧＣ含量が７４％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例を構築したところ、ｉｎ ｖｉｔｒｏで、Ｃｏｓ７細胞の標的遺伝子に対してＲＮＡ干渉を誘導する能力を有することがわかった（データ図示せず）。
【１４８２】
ＧＣ含量が７０％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例を構築したところ、ｉｎ ｖｉｔｒｏで、Ｃｏｓ７細胞の標的遺伝子に対してＲＮＡ干渉を誘導する能力を有することがわかった（データ図示せず）。
【１４８３】
ＧＣ含量が６２％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表４ＣのＷＶ－４０１７、表４ＣのＷＶ－４０１６、表３２のＷＶ－３１３７、表１２のＷＶ－１８３１、表１２のＷＶ－１８３０、表１２のＷＶ－１８２９；表１２のＷＶ－１８２８、表１２のＷＶ－１２７７、及び表１２のＷＶ－１２７５が挙げられる。
【１４８４】
ＧＣ含量が５７％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表７Ａ及び表４ＤのＷＶ－４２７５、表７Ａ及び表４ＤのＷＶ－４２７４、表４ＤのＷＶ－４２６９、表４ＣのＷＶ－４０１５、表４ＣのＷＶ－４０１４、表４ＢのＷＶ－４００９、表４ＢのＷＶ－４００７、表３ＢのＷＶ－２１４６、表３ＡのＷＶ－２１１２、表３ＣのＷＶ－２１４８、ならびに表３ＡのＷＶ－２１１３が挙げられる。
【１４８５】

本明細書に開示される追加の有効なｓｓＲＮＡｉ剤は、最低３２％までのＧＣ含量範囲を有する。

【１４８６】

ＧＣ含量が５２％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表４ＤのＷＶ－４２７３、表４ＤのＷＶ－４２７２、表４ＤのＷＶ－４２７１、表４ＤのＷＶ－４２７０；表４ＣのＷＶ－４０１３、表４ＣのＷＶ－４０１２、表４ＢのＷＶ－４０１１、表４ＢのＷＶ－４０１０、表４ＡのＷＶ－３７６２、表４ＡのＷＶ－３７６１、表３ＢのＷＶ－２１４７、及び表３ＣのＷＶ－２１４９が挙げられる。

【１４８７】

ＧＣ含量が４８％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２５のＷＶ－３０６９、表２６のＷＶ－２８２０、表２４のＷＶ－２１５７、表２４のＷＶ－２１５６、表２１のＷＶ－２１１１、及び表３８のＷＶ－６７６３が挙げられる。

【１４８８】

ＧＣ含量が４４％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表６９ＢのＷＶ－７４６９、表６９ＡのＷＶ－７４６８、表６９ＡのＷＶ－７４６６、表６９ＡのＷＶ－７４６５、表６８のＷＶ－７４６４、及び表６８のＷＶ－７４６２が挙げられる。

【１４８９】

ＧＣ含量が４３％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表４０及び表４１のＷＶ－６７６６、表３７のＷＶ－５２９６、表３７のＷＶ－５２９２、表３７のＷＶ－５２８８、ならびに表４０及び表４１のＷＶ－４１６１が挙げられる。

【１４９０】

ＧＣ含量が４０％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１８のＷＶ－２１３４、及び表６７のＷＶ－４０６４が挙げられる。

【１４９１】

ＧＣ含量が３８％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、本明細書に開示される多くの他の有効なｓｓＲＮＡｉ剤に加えて、表３６のＷＶ－３２４２、表３６のＷＶ－５２９７、表３６のＷＶ－５２９３、及び表３６のＷＶ－５２８９が挙げられる。

【１４９２】

ＧＣ含量が３６％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２９ＣのＷＶ－２１５２、及び表２９ＣのＷＶ－２１１４が挙げられる。

【１４９３】

ＧＣ含量が３５％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２０のＷＶ－２７１４、表３６のＷＶ－５２９１、表３９のＷＶ－６７６５、表３９のＷＶ－６７６４、及び表３６のＷＶ－５２９９が挙げられる。

【１４９４】

ＧＣ含量が３３％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表６６のＷＶ－４０５１、及び表２２のＷＶ－２６９９が挙げられる。

【１４９５】

ＧＣ含量が３２％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２９のＷＶ－２１５３が挙げられる。

【１４９６】

したがって、本開示は、ＧＣ含量が７０％～３３％である有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤について記載する。

【１４９７】

一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約３２％～約７４％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約３２％～約７０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも３２％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約７４％のＧＣ含量を有する。一本鎖

ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約７０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約６２％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約６１％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約５７％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約５２％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約４８％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約４４％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約４３％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約４０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約６２％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約６１％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約５７％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約５２％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約４８％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約４４％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約４３％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約４０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約３８％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約３６％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約３５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約３３％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約３２％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約７０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約６５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約６０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約５５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約５０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約４５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約４０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大約３５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約６５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約６０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約５５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約５０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約４５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約４０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約３５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約３０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約５０％～６０％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約４５％～６０％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約５５％～６０％の間のＧＣ含量を有する。一

本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約４０％～６０％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約３５％～６０％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約５０％～６５％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約４５％～６５％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約４０％～６５％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約３５％～６５％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約６５％～７４％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約６０％～７４％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約５５％～７４％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約５０％～７４％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約４５％～７４％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約４０％～７４％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約３５％～７４％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約３２％～７４％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大７０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大６２％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大６１％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大５７％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大５２％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大４８％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大４４％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大４３％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大４０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも６２％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも６１％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも５７％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも５２％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも４８％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも４４％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも４３％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも４０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも３８％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも３６％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも３５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも３３％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも３２％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大７０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大６５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大６０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大５５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大５０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡ

ｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大４５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大４０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最大３５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも６５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも６０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも５５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも５０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも４５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも４０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも３５％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも３０％のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５０％～６０％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、４５％～６０％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５５％～６０％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、４０％～６０％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、３５％～６０％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５０％～６５％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、４５％～６５％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、４０％～６５％の間のＧＣ含量を有
する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、３５％～６５％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、６５％～７４％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、６０％～７４％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５５％～７４％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５０％～７４％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、４５％～７４％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、４０％～７０％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、３５％～７０％の間のＧＣ含量を有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、３２％～７０％の間のＧＣ含量を有する。

【１４９８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意のＧＣ含量、例えば、限定されないが、３２～７４％を含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾、たとえば、限定されないが、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、標的化部分、脂質部分、ＧａｌＮＡｃ部分など；５’末端構造；５’末端領域；５’ヌクレオチド部分；シード領域；ポストシード領域；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；長さ；長いＧＣストレッチ；糖、塩基もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしく

はその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾と組み合わせて、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意のＧＣ含量を含み得、一部の実施形態では、本開示は、任意のそのようなオリゴヌクレオチドの多量体に関する。

【１４９９】

長いＧＣストレッチを有するオリゴヌクレオチド

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害を含む）を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、任意の長さの最長ＧＣストレッチを有し得、ここで、オリゴヌクレオチドの最長ＧＣストレッチの長さは、オリゴヌクレオチドが標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有するような長さである。

【１５００】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの最長ＧＣストレッチの長さは、オリゴヌクレオチドが標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有するような長さである。

【１５０１】

一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤の最長ＧＣストレッチの長さは、ＲＮＡｉ剤が配列特異的な様式で特定の標的転写産物のＲＮＡ干渉を誘導する能力を有するような長さである。

【１５０２】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、長いＧＣストレッチを有し、ここで、ＧＣストレッチは、本明細書において、すべての塩基がＧもしくはＣまたはＧもしくはＣのバリアントのいずれかである塩基の配列として定義される。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＧＣストレッチを少なくとも６ｎｔ（たとえば、連続する６塩基がＧもしくはＣまたはＧもしくはＣのバリアント）、７ｎｔ、８ｎｔ、９ｎｔ、１０ｎｔ、１１ｎｔ、１２ｎｔ、または１３ｎｔ有する。

【１５０３】

本明細書に提示されるデータは、本明細書に開示される形式を有するものを含むｓｓＲＮＡｉ剤が長いＧＣストレッチを有し得ることを示す。一部の例では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、二本鎖ＲＮＡｉ剤よりも長いＧＣストレッチを有し得る。

【１５０４】

たとえば、Ｎａｉｔｏ　ｅｔ　ａｌ．２００４　Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．３２：Ｗ１２４－Ｗ１２９は、ルールにより、９ｂｐの長さを超える任意のＧＣストレッチが存在しないことを含む、いくつかの条件を同時に満たす（二本鎖）ｓｉＲＮＡが、きわめて効果的なＲＮＡｉを哺乳類細胞及びニワトリ胚で生じることが示されると報告している。

【１５０５】

いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、長いＧＣストレッチにより、ＲＮＡｉ剤の総ＧＣ含量を増加させることができることを示す。また上記したとおり、Ｋｈｖｏｒｏｖａらの米国特許第７，５０７，８１１号は、以下の基準、たとえば、低ＧＣ含量、好ましくは、約３０～５２％の間を含む基準の１つ以上を最大化することによって、合理的に設計された二本鎖ｓｉＲＮＡを同定できると報告している。また同様にｄｓＲＮＡｉのＧＣ含量が３０～５２％の範囲であることを報告している、Ｒｅｙｎｏｌｄｓ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ．２２：３２６－３３０も参照のこと。

【１５０６】

本開示は、９ｎｔの長さを超えるＧＣストレッチを有する有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤を構築することができることを示す。

【１５０７】

非限定的な例として、構築した後、ｉｎ ｖｉｔｒｏで、Ｃｏｓ７細胞の標的遺伝子に対してＲＮＡｉ干渉を誘導する能力を有することがわかった有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤は、１１ｎｔのＧＣストレッチを有している（データ図示せず）。

【１５０８】

したがって、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤が長いＧＣストレッチを含むことができることを示す。

【１５０９】

いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、本明細書に示されるような一本鎖ＲＮＡｉ剤が最大ＧＣ含量及び最大ＧＣストレッチ長による制約を受けにくいという事実により、一本鎖ＲＮＡｉ剤の潜在的な標的として、二本鎖ＲＮＡｉ剤よりも多くの可能なｍＲＮＡ配列を探索することが可能になることを述べる。

【１５１０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の長いＧＣストレッチを含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾、たとえば、限定されないが、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、標的化部分、脂質、ＧａｌＮＡｃ部分など；５’末端構造；５’末端領域；５’ヌクレオチド部分；シード領域；ポストシード領域；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；長さ；ＧＣ含量；糖、塩基もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾と組み合わせて、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の長いＧＣストレッチを含み得、一部の実施形態では、本開示は、任意のそのようなオリゴヌクレオチドの多量体に関する。

【１５１１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤を含むオリゴヌクレオチドの５’末端

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害を含む）を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／ま

たはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の５’末端領域、５’末端構造、５’末端基、５’ヌクレオシド、または５’ヌクレオチドを含み得る。

【１５１２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの５’末端の構造は、オリゴヌクレオチドが標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの減少を誘導する能力を有するような構造である。

【１５１３】

一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤の５’末端の構造は、ＲＮＡｉ剤が配列特異的な様式で特定の標的転写産物のＲＮＡ干渉を誘導する能力を有するような構造である。

【１５１４】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の５’末端領域、５’末端構造、５’末端基、５’末端ヌクレオシド、または５’末端ヌクレオチドを含み得る。一部の実施形態では、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の５’末端領域、５’末端構造、５’末端基、５’末端ヌクレオシド、または５’末端ヌクレオチドを含み得る。一部の実施形態では、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の５’末端領域、５’末端構造、５’末端基、５’末端ヌクレオシド、または５’末端ヌクレオチドを含み得る。一部の実施形態では、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の５’末端領域、５’末端構造、５’末端基、５’末端ヌクレオシド、または５’末端ヌクレオチドを含み得る。

【１５１５】

とりわけ、本開示は、任意で追加の特徴と組み合わせた、本開示によるオリゴヌクレオチドの５’末端構造が、予想外の利点を提供することができることを認めるものである。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドの１つ以上の特性及び／または活性（たとえば、安定性、活性、製造コストなど）を驚くほど改善することができる５’末端基（天然ＲＮＡに見出されるリボース（または天然ＤＮＡに見出されるデオキシリボース）の５’－ＨＯ－CH_2－に対応する）を提供する。

【１５１６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの５’－ＯＨ基は、修飾されておらず、すなわち、遊離－ＯＨとして存在する。一部の実施形態では、５’末端基は、５’－ＨＯ－CH_2－である。とりわけ、本開示は、ある特定の活性、たとえば、ＲＮＡｉ活性には、５’リン酸基の存在が必要であるという文献の報告にもかかわらず、遊離５’－ＯＨ基を有する提供されるオリゴヌクレオチドが、５’リン酸（またはその誘導体）基を含むこと以外の点では同一のオリゴヌクレオチドに匹敵する特性及び／または活性（たとえば、ｓｓ－ＲＮＡｉ剤として使用した場合の安定性、ＲＮＡｉ活性など）を達成する能力を有することを示す。

【１５１７】

一部の実施形態では、５’末端基は、リン原子を含まない。一部の実施形態では、５’末端基は、リン酸基、またはその誘導体もしくは生物学的等価体を含まない。一部の実施形態では、５’末端基は、酸性基を含まない。一部の実施形態では、５’末端基は、カルボキシル基を含まない。一部の実施形態では、５’末端は、リン原子もカルボキシル基も

含まない。一部の実施形態では、５’末端基は、５’－ＨＯ－ＣＨ$_2$－である。とりわけ、本開示は、５’リン酸またはその誘導体もしくは生物学的等価体を有さない提供されるオリゴヌクレオチドが、驚くべきことに、５’リン酸を有すること以外では同一であるオリゴヌクレオチドに匹敵する活性、たとえば、ＲＮＡｉ経路を介した標的遺伝子のｍＲＮＡレベルのノックダウンを達成する能力を有することを示す。

【１５１８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの５’ヌクレオシド単位（糖部分及び核酸塩基部分を含むが、５’ヌクレオシド単位と５’末端から２番目のヌクレオシド単位との間のヌクレオチド間結合は含まない）は、リン酸基、またはその誘導体もしくは生物学的等価体を含まない。一部の実施形態では、５’ヌクレオシド単位は、リン原子を含まない。一部の実施形態では、５’ヌクレオシドは、酸性基を含まない。一部の実施形態では、５’ヌクレオシド単位は、－ＣＯＯＨ基またはその塩形態を含まない。

【１５１９】

一部の実施形態では、５’末端基は、リン酸基、またはその誘導体もしくは生物学的等価体であるか、またはこれを含む。一部の実施形態では、５’ヌクレオシド単位は、リン酸基、またはその誘導体もしくは生物学的等価体である５’基を含む。当分野の当業者により認識されるように、そのような基は多くが当分野で公知であり、本開示に従って利用することができる。

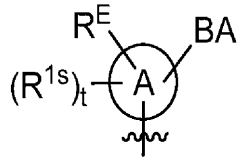
【１５２０】

一部の実施形態では、５’末端基は、－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－（ＯＨ）またはその塩形態である。

【１５２１】

一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、式５－Ｉの構造：

【化２４９】



5-I

、

またはその塩形態を有し、式中：

Ｒ^{E}は、５’末端基であり、

ＢＡは、Ｃ$_{1-30}$環式脂肪族、Ｃ$_{6-30}$アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{5-30}$ヘテロアリール、酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{3-30}$ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、ならびに修飾核酸塩基部分から選択される、任意で置換される基であり、

各Ｒ^{1s}は独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－Ｌ－Ｒ’、－Ｌ－ＯＲ’、－ＯＲ’、－ＳＲ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｏ－Ｌ－ＯＲ’、－Ｏ－Ｌ－ＳＲ’、または－Ｏ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり；

ｔは、０～２０であり、

環Ａは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択されるから独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員の単環式、二環式または多環式の環であり、

Ｌは、共有結合であるか、またはＣ$_{1-30}$脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される二価の直線状もしくは分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_1$

$_{-6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_{3}$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_{3}$］Ｏ－と置き換えられ、及び１つ以上の炭素原子が任意で、及び独立して、Ｃｙ^{L}と置き換えられ、

各Ｃｙ^{L}は独立して、Ｃ$_{3-20}$環式脂肪族環、Ｃ$_{6-20}$アリール環、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環から選択される、任意で置換される四価の基であり、

各Ｒ’は独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒであり、及び

各Ｒは独立して、－Ｈであるか、またはＣ$_{1-30}$脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6-30}$アリール、Ｃ$_{6-30}$アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6-30}$アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基であるか、または

２つのＲ基は任意で、及び独立して、一緒になって共有結合を形成するか、または：

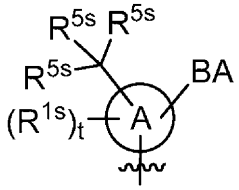
同一原子上の２つ以上のＲ基は任意で、及び独立して、その原子と一緒になって、その原子に加えて酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式、二環式または多環式の環を形成するか、または

２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は任意で、及び独立して、その介在する原子と一緒になって、その介在する原子に加えて酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式、二環式または多環式の環を形成する。

【１５２２】

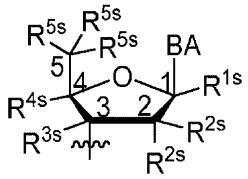
一部の実施形態では、５’末端基Ｒ^{E}は、－Ｃ（Ｒ^{5s}）$_{3}$の構造またはその塩形態を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２５０】



の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、式５－Ｉ－１の構造：

【化２５１】



5-I-1

、
またはその塩形態を有し、式中：
ＢＡは、Ｃ$_{1-30}$環式脂肪族、Ｃ$_{6-30}$アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{5-30}$ヘテロアリール、酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{3-30}$ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、ならびに修飾核酸塩基部分から選択される、任意で置換される基であり、
Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}及びＲ^{5s}の各々は独立して、Ｒ^{s}であり、
各Ｒ^{s}は独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、－Ｎ$_{3}$、－ＮＯ、－ＮＯ$_{2}$、－Ｌ－Ｒ’、－Ｌ－ＯＲ’、－Ｌ－ＳＲ’、－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｏ－Ｌ－ＯＲ’、－Ｏ－Ｌ－ＳＲ’、または－Ｏ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$であり、
Ｌは、共有結合であるか、またはＣ$_{1-30}$脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される二価の直線状もしくは分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_{3}$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_{3}$］Ｏ－と置き換えられ、及び１つ以上の炭素原子が任意で、及び独立して、Ｃｙ^{L}と置き換えられ、
各Ｃｙ^{L}は独立して、Ｃ$_{3-20}$環式脂肪族環、Ｃ$_{6-20}$アリール環、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環から選択される、任意で置換される四価の基であり、
各Ｒ’は独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒであり、及び
各Ｒは独立して、－Ｈであるか、またはＣ$_{1-30}$脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6-30}$アリール、Ｃ$_{6-30}$アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6-30}$アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基であるか、または

２つのＲ基は任意で、及び独立して、一緒になって共有結合を形成するか、または：
同一原子上の２つ以上のＲ基は任意で、及び独立して、その原子と一緒になって、その原子に加えて酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式、二環式または多環式の環を形成するか、または
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は任意で、及び独立して、その介在する原子と一緒になって、その介在する原子に加えて酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式、二環式または多環式の環を形成する。

【１５２３】

一部の実施形態では、Ｌは、$Ｌ^{5s}$であり、式中、$Ｌ^{5s}$は、共有結合であるか、または任意で置換される二価の直線状もしくは分枝状の$Ｃ_{1-30}$脂肪族基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、$Ｃ_{1-6}$アルキレン、$Ｃ_{1-6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－と置き換えられ；及び１つ以上の炭素原子が任意で、及び独立して、$Ｃｙ^{L}$と置き換えられる。

【１５２４】

一部の実施形態では、５’末端基－Ｃ（$Ｒ^{5s}$）$_3$は、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－Ｌ－ＯＲ’の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、－Ｃ（$Ｒ^{5s}$）$_3$は、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－Ｌ－ＯＨの構造を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、－Ｃ（$Ｒ^{5s}$）$_3$は、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－Ｌ－ＯＨの構造を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりであり、－Ｃ（$Ｒ^{5s}$）$_3$は、リン原子を含まない。一部の実施形態では、－Ｃ（$Ｒ^{5s}$）$_3$は、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－Ｌ－ＯＨの構造を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりであり、－Ｃ（$Ｒ^{5s}$）$_3$は、リン原子も酸性基も含まない。一部の実施形態では、－Ｃ（$Ｒ^{5s}$）$_3$は、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－Ｌ－ＯＨの構造を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりであり、－Ｃ（$Ｒ^{5s}$）$_3$は、リン原子もカルボン酸基も含まない。一部の実施形態では、－Ｃ（$Ｒ^{5s}$）$_3$は、－$ＣＨ_2$ＯＨである。

【１５２５】

一部の実施形態では、５’末端基$Ｒ^{E}$は、－Ｌ－$Ｐ^{DB}$の構造またはその塩形態を有し、式中、Ｌは独立して、本開示に記載されるとおりであり、$Ｐ^{DB}$は、リン酸基、またはその誘導体もしくは生物学的等価体である。一部の実施形態では、５’末端基$Ｒ^{E}$は、－$ＣＨ_2$－$Ｐ^{DB}$の構造またはその塩形態を有し、式中、Ｌは独立して、本開示に記載されるとおりであり、$Ｐ^{DB}$は、リン酸基、またはその誘導体もしくは生物学的等価体である。一部の実施形態では、$Ｐ^{DB}$は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、各Ｒは独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、$Ｐ^{DB}$は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）（Ｈ）またはその塩形態であり、式中、各Ｒは独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、$Ｐ^{DB}$は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）（ＳＲ）またはその塩形態であり、式中、各Ｒは独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、$Ｐ^{DB}$は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）（ＯＲ）またはその塩形態であり、式中、Ｒは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、$Ｐ^{DB}$は、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）（ＯＲ）またはその塩形態であり、式中、Ｒは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒは、－Ｈである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される$Ｃ_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される$Ｃ_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、$Ｃ_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、ｎ－プロピルである。一部の実施形態では、$Ｐ^{DB}$は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）（$ＯＣＨ_2ＣＨ_2ＣＨ_3$）またはその塩形態である。一部の実施形態では、$Ｐ^{D}$

^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）またはその塩形態である。

【１５２６】

一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＨ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＨ）（ＸＲ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）（Ｒ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＨ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＨ）（Ｒ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＨ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＨ）（Ｈ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｘは、ＯまたはＳである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）（Ｒ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）（ＸＲ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＸＲ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＳＲ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｒ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｈ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）（ＸＲ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＸＲ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＯＲ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｐ^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＳＲ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、

P^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｒ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、P^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｈ）またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、二価の任意で置換されるC_{1-10}脂肪族基である。一部の実施形態では、Ｌは、二価の任意で置換されるC_{1-10}アルキレンである。一部の実施形態では、Ｌは、二価のC_{1-10}アルキレンである。一部の実施形態では、Ｌは、$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$である。一部の実施形態では、P^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$またはその塩形態である。一部の実施形態では、P^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＳＨ）またはその塩形態である。一部の実施形態では、P^{DB}は、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－$CH_2C(CH_3)_2CH_2$－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＳＨ）またはその塩形態である。

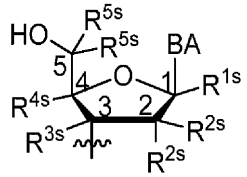
【１５２７】

一部の実施形態では、５’末端基R^Eは、$-CH_2-OP(O)(OR)_2$の構造またはその塩形態を有し、式中、各Ｒは独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、５’末端基R^Eは、$-CH_2-OP(O)(SR)_2$の構造またはその塩形態を有し、式中、各Ｒは独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、５’末端基R^Eは、－CH_2－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）（ＳＲ）の構造またはその塩形態を有し、式中、各Ｒは独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、５’末端基R^Eは、－CH_2－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）（Ｒ）の構造またはその塩形態を有し、式中、各Ｒは独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、５’末端基R^Eは、$-CH_2-OP(O)(OH)_2$の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、５’末端基R^Eは、－CH_2－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）（ＳＨ）の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、５’末端基R^Eは、－CH_2－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）Ｈの構造またはその塩形態を有する。

【１５２８】

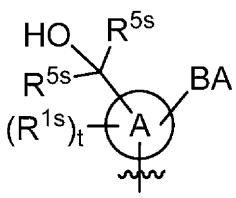
一部の実施形態では、５’－ＯＨは、リン酸化されていない。一部の実施形態では、５’末端基R^Eは、$-C(R^{5s})_2OH$の構造またはその塩形態を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２５２】



の構造またはその塩形態を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

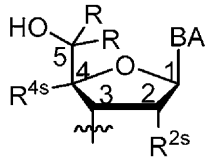
【化２５３】



の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の

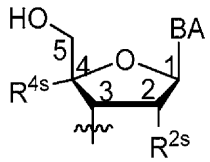
実施形態では、５’末端基R^Eは、－Ｃ（Ｒ）$_2$ＯＨの構造を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２５４】



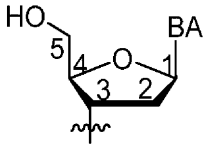
の構造またはその塩形態を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、５’末端基R^Eは、－ＣＨ$_2$ＯＨの構造を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２５５】



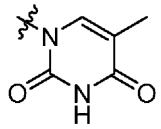
の構造またはその塩形態を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、各Ｒは、－Ｈである。一部の実施形態では、R^{2s}及びR^{4s}は、その介在する原子と一緒になって、本開示に記載されるような環を形成する。一部の実施形態では、R^{2s}は、－Ｆまたは－ＯＲであり、R^{4s}は、－Ｈである。一部の実施形態では、R^{2s}は、－Ｆであり、R^{4s}は、－Ｈである。一部の実施形態では、R^{2s}は、－ＯＲであり、R^{4s}は、－Ｈである。一部の実施形態では、R^{2s}及びR^{2s}は両方ともＨである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２５６】



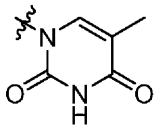
の構造またはその塩形態を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるピリミジン核酸塩基である。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるシトシンである。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるチミンである。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるウラシルである。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換される

【化２５７】



である。一部の実施形態では、ＢＡは、

【化２５８】

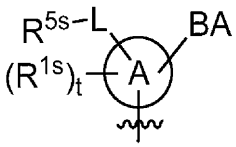


である。

【１５２９】

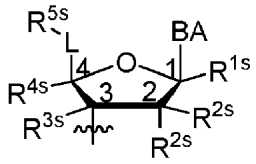
一部の実施形態では、５’末端基R^Eは、－Ｌ－R^{5s}の構造またはその塩形態を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^Eは、$-CH_2OCH_3$である。一部の実施形態では、R^Eは、$-CH_2F$である。一部の実施形態では、R^Eは、$-CH_2OH$である。一部の実施形態では、R^Eは、$-CH_3$である。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２５９】



の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、式５－Ｉ－２の構造：

【化２６０】

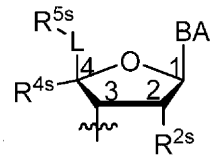


5-I-2

、

またはその塩形態を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

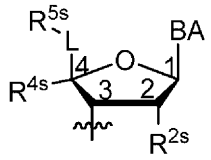
【化２６１】



の構造またはその塩形態を有する。

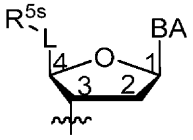
一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２６２】



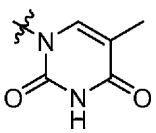
の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、Ｒ^{2s}及びＲ^{4s}は、その介在する原子と一緒になって、本開示に記載されるような環を形成する。一部の実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｆまたは－ＯＲであり、Ｒ^{4s}は、－Ｈである。一部の実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｆであり、Ｒ^{4s}は、－Ｈである。一部の実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＲであり、Ｒ^{4s}は、－Ｈである。一部の実施形態では、Ｒ^{2s}及びＲ^{2s}は両方ともＨである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２６３】



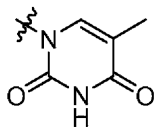
の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるピリミジン核酸塩基である。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるシトシンである。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるチミンである。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるウラシルである。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換される

【化２６４】



である。一部の実施形態では、ＢＡは、

【化２６５】

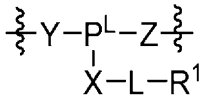


である。

【１５３０】

一部の実施形態では、５’末端基R^Eは、－Ｌ－P^{5s}－Ｌ－R^{5s}の構造またはその塩形態を有し、式中、P^{5s}は、式Ｉの構造：

【化２６６】

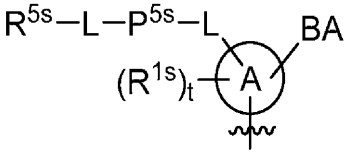


I

、

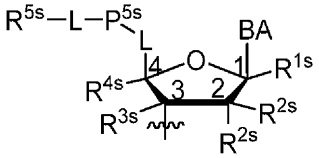
またはその塩形態を有する基であり、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－P^{DB}である。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$またはその塩形態である。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$またはその塩形態である。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＳＨ）またはその塩形態である。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２６７】



の構造を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、式５－Ｉの構造：

【化２６８】



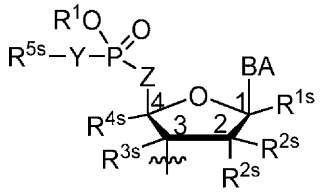
5-III

、

またはその塩形態を有し、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^Eは、－Ｚ－Ｐ（Ｏ）（ＸR^1）－Ｙ－R^{5s}またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実

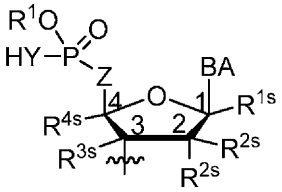
施形態では、R^Eは、－Ｚ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^1）－Ｙ－Ｒ^{5s}またはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２６９】



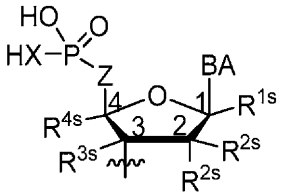
の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、R^Eは、－Ｚ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^1）－Ｙ－Ｈまたはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２７０】



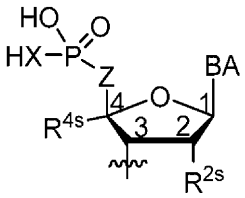
の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、R^Eは、－Ｚ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｘ－Ｈまたはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２７１】



の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

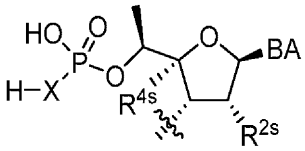
【化２７２】



の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、R^Eは、－Ｃ（Ｒ）$_2$－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｘ－Ｈまたはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^Eは、－ＣＨＲ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｘ－Ｈまたはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1-6}$ハロ－アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1-6}$アル

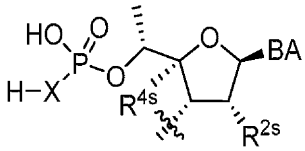
キルである。一部の実施形態では、Ｒは、メチルである。一部の実施形態では、R^Eは、－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｘ－Ｈまたはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｒ）－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｘ－Ｈまたはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｓ）－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｘ－Ｈまたはその塩形態であり、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２７３】



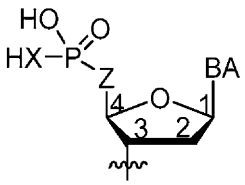
の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２７４】



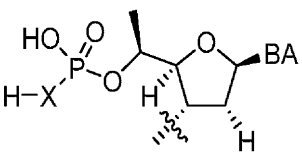
の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、R^{2s}及びR^{4s}は、その介在する原子と一緒になって、本開示に記載されるような環を形成する。一部の実施形態では、R^{2s}は、－Ｆまたは－ＯＲであり、R^{4s}は、－Ｈである。一部の実施形態では、R^{2s}は、－Ｆであり、R^{4s}は、－Ｈである。一部の実施形態では、R^{2s}は、－ＯＲであり、R^{4s}は、－Ｈである。一部の実施形態では、R^{2s}及びR^{2s}は両方ともＨである。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２７５】



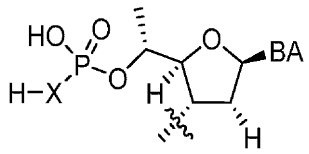
の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２７６】



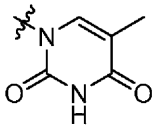
の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２７７】



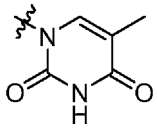
の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるピリミジン核酸塩基である。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるシトシンである。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるチミンである。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるウラシルである。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換される

【化２７８】



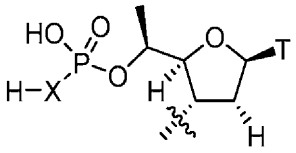
である。一部の実施形態では、ＢＡは、

【化２７９】



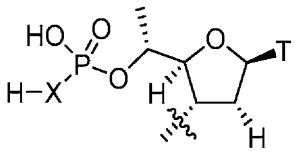
である。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２８０】



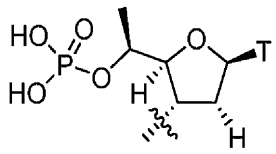
の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２８１】



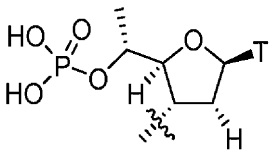
の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、Ｘは、Ｏである。一部の実施形態では、Ｘは、Ｓである。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｒ）－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｓ－Ｈまたはその塩形態である。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｒ）－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｈまたはその塩形態である。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｓ）－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｓ－Ｈまたはその塩形態である。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｓ）－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｈまたはその塩形態である。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２８２】



の構造またはその塩形態を有する。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化２８３】

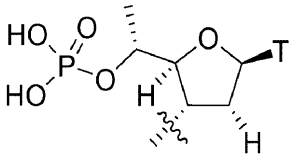


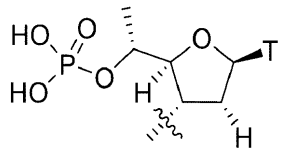
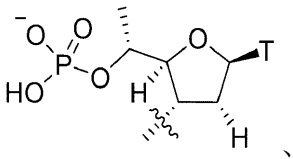
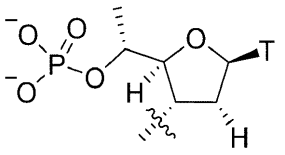
の構造またはその塩形態を有する。

【１５３１】

当分野の当業者により容易に認識されるように、提供される化合物、たとえば、オリゴヌクレオチド、またはその部分構造、たとえば、オリゴヌクレオチドの５’末端構造、ヌクレオチド間結合などは、部分的に、場合によっては主に、たとえば、その中の１つ以上の酸性部分及び／または塩基性部分に起因して、ある特定のｐＨ、たとえば、生理的なｐＨで、１つ以上のその塩形態として存在し得る。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、部分的に、場合によっては主に、１つ以上のその塩形態として存在し得る。たとえば、ｐＨに応じて、

【化２８４】


は、

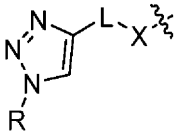

、

、


またはこれらの組み合わせとして存在し得る。特に明記しない限り、提供される化合物または構造が列挙される場合、全ての塩形態が含まれる。

【１５３２】

一部の実施形態では、R^Eは、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$またはその塩形態である。一部の実施形態では、R^Eは、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、各Ｘは独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、または共有結合である。一部の実施形態では、R^Eは、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$またはその塩形態である。一部の実施形態では、R^Eは、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）（ＳＲ）またはその塩形態である。一部の実施形態では、R^Eは、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）（Ｒ）またはその塩形態である。一部の実施形態では、Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される二価の直線状もしくは分枝状のＣ$_{1-6}$脂肪族であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、－Ｏ－、－Ｓ－または－Ｎ（Ｒ’）－と置き換えられる。一部の実施形態では、R^Eは、－Ｌ－R^{5s}である。一部の実施形態では、R^Eは、－Ｘ－Ｌ－Ｒである。一部の実施形態では、R^Eは、

【化２８５】



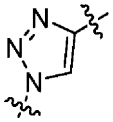
である。一部の実施形態では、R^E中のＸは、－Ｃ（Ｒ）$_2$－である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｓ－である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｎ（Ｒ）－である。一部の実施形態では、Ｌは、任意で置換される、二価または多価の

【化２８６】



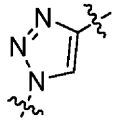
基を含む。一部の実施形態では、Ｌは、任意で置換される

【化２８７】



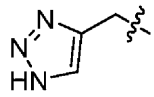
基を含む。一部の実施形態では、Ｌは、

【化２８８】



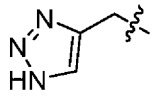
基を含む。一部の実施形態では、Ｒは独立して、－Ｈ、または$Ｃ_{1-10}$アルキル、$Ｃ_{1-10}$アリル、及び$Ｃ_{6-14}$アリールから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、Ｒは、－Ｈである。一部の実施形態では、$Ｒ^{E}$は、任意で置換される

【化２８９】



である。一部の実施形態では、$Ｒ^{E}$は、

【化２９０】

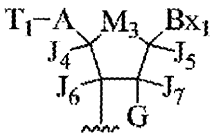


である。

【１５３３】

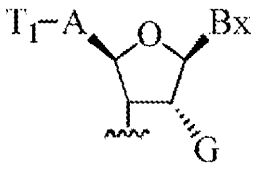
多くのリン酸誘導体及び／または生物学的等価体、ならびに５’ヌクレオシド単位が文献に記載されており、本開示に従って利用することができ、たとえば、いくつかのそのような構造は、たとえば、ＵＳ２０１６－０１９４３４９、ＵＳ２０１６－０１８６１７５、ＵＳ２０１３０３２３８３６などに記載されている。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、ＵＳ２０１６－０１８６１８５の

【化２９１】



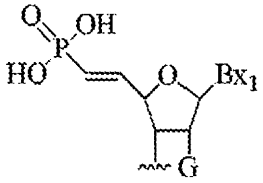
の構造を式Ｉｃの一部として、または

【化２９２】



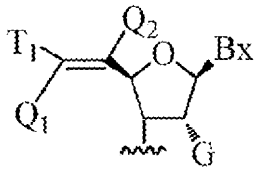
を式ＩＩｄの一部として、または

【化２９３】



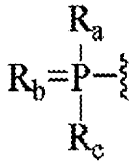
を式ＩＩｅの一部として、または

【化２９４】



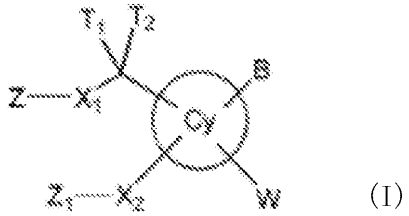
を式Ｉｂの一部として有し、当該特許出願は、他の好適な構造及びより具体的な例についても記載している。一部の実施形態では、５’リン酸誘導体は、ＵＳ２０１６－０１８６１８５の

【化２９５】



の構造を有し、当該特許出願は、他の好適な構造及びより具体的な例についても記載している。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、ＷＯ２０１１／１３３８７１の

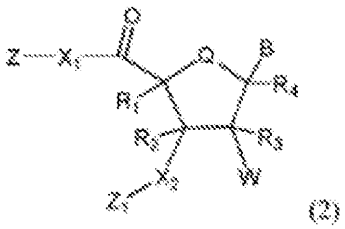
【化２９６】



(I)

式（１）、または

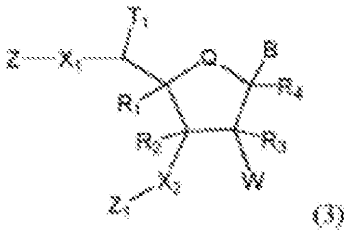
【化２９７】



(2)

式（２）、または

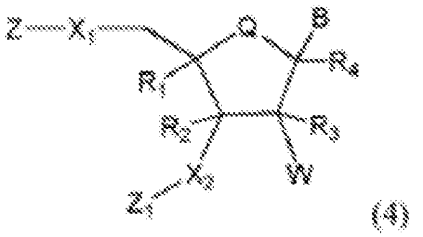
【化２９８】



(3)

式（３）、または

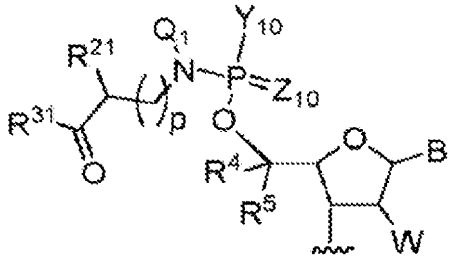
【化２９９】



(4)

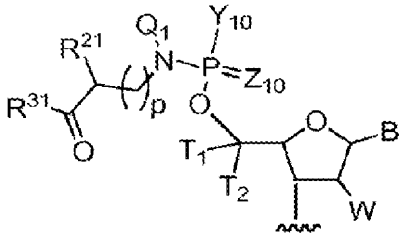
式（４）に記載されているようなヌクレオシドであり、当該特許出願は、他の好適な構造及びより具体的な例についても記載している。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、ＷＯ２０１１／１３３８７１の

【化３００】



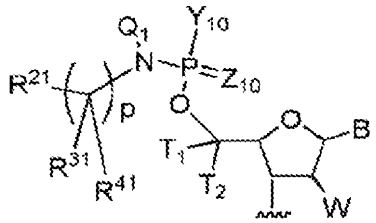
もしくは

【化３０１】



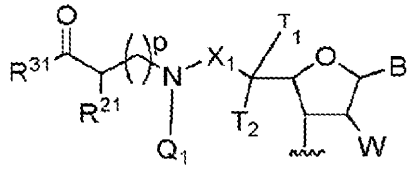
（式１－ａの一部として）、または

【化３０２】



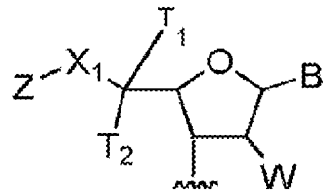
（式１－ｂの一部として）、または

【化３０３】



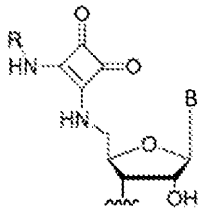
（式１－ｃの一部として）、または

【化３０４】



（式１－ｄの一部として）であり、当該特許出願は、他の好適な構造及びより具体的な例についても記載している。一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化３０５】

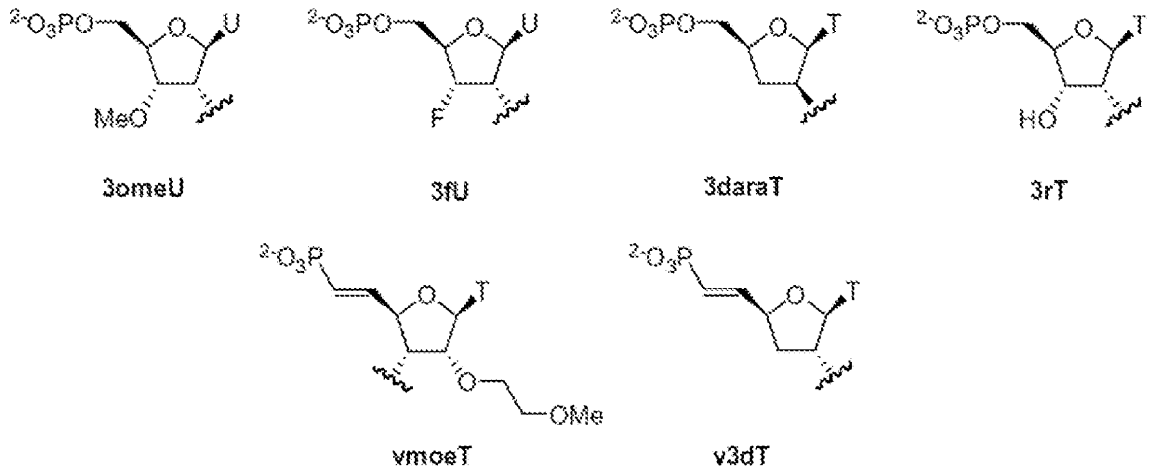


である。

【１５３４】

一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、以下から選択される：

【化３０６】

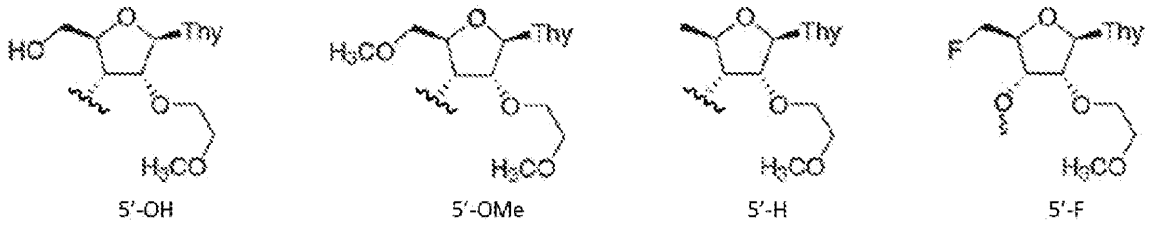


。

【１５３５】

一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、以下から選択される：

【化３０７】

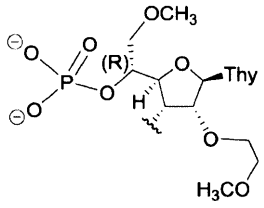


。

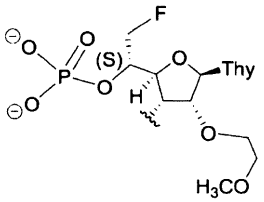
【１５３６】

一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、以下から選択される：

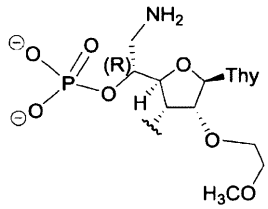
【化３０８】



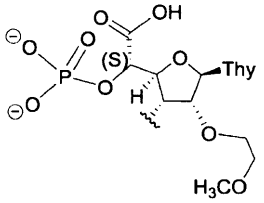
(*R*)-5'-MeOMe-P



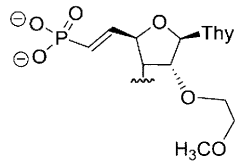
(*S*)-5'-F-Me-P



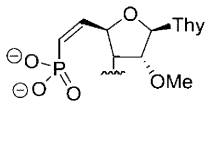
(*R*)-5'-NH_2-Me-P



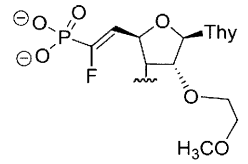
(*S*)-5'-カルボキシ-P



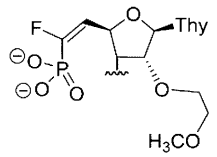
(*E*)-5'-VP



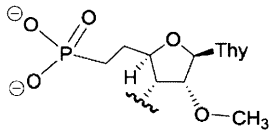
(*Z*)-5'-*Z*-VP

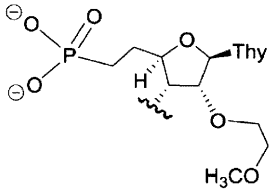


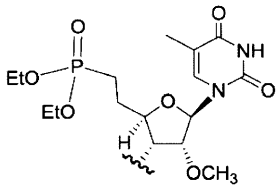
(*E*)-5'-F-VP

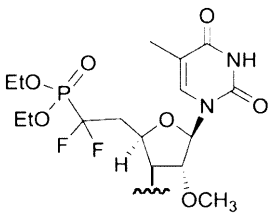


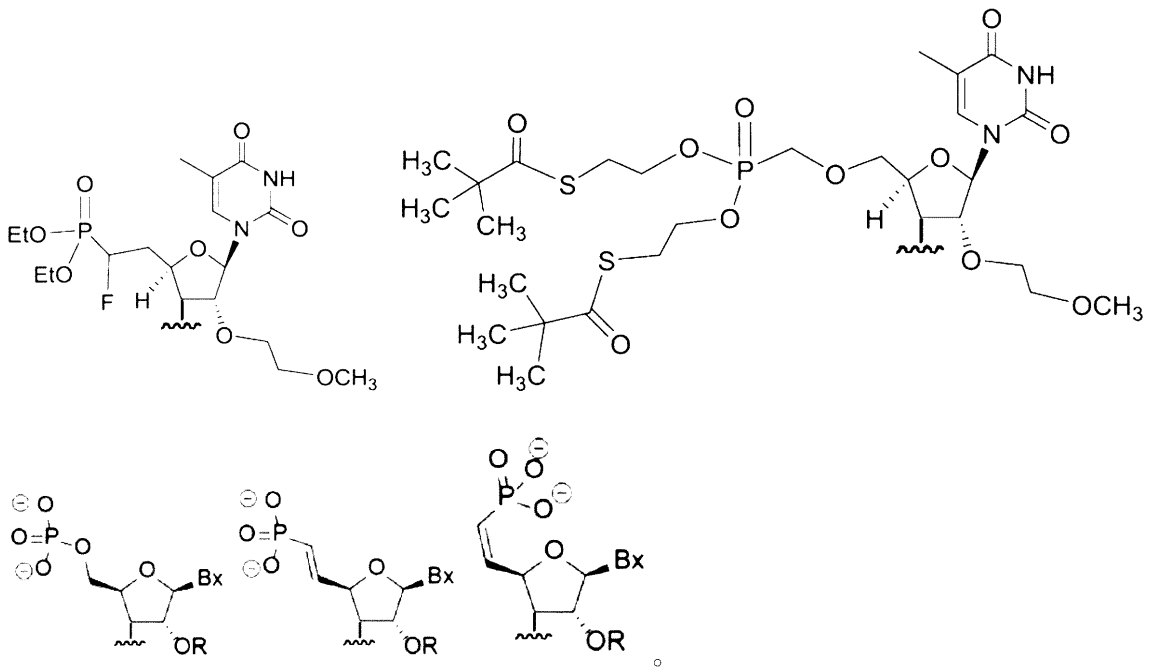
(*Z*)-5'-F-VP









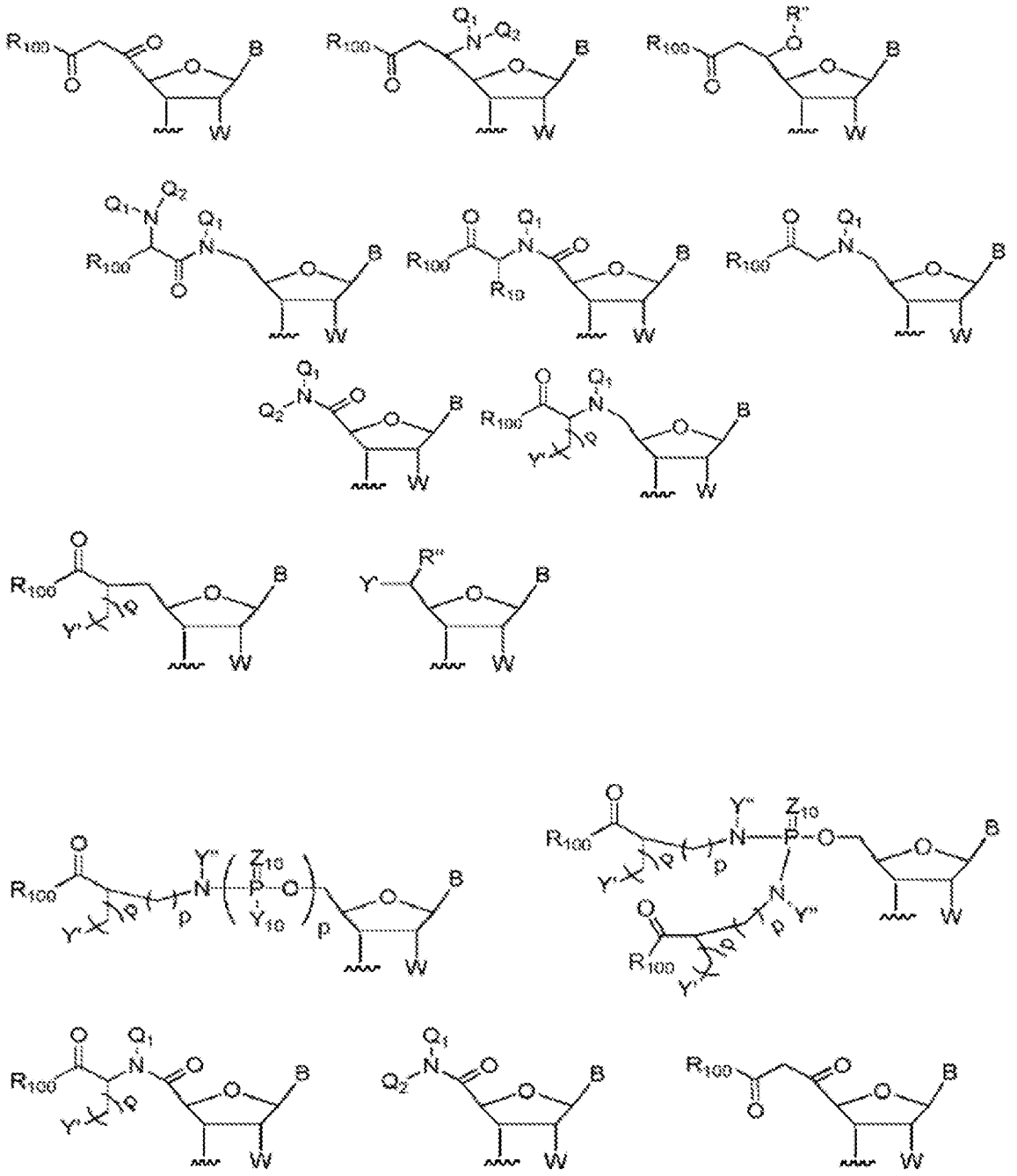


。

【１５３７】

一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、ＵＳ２０１３０３２３８３６に記載されている以下から選択される：

【化３０９】



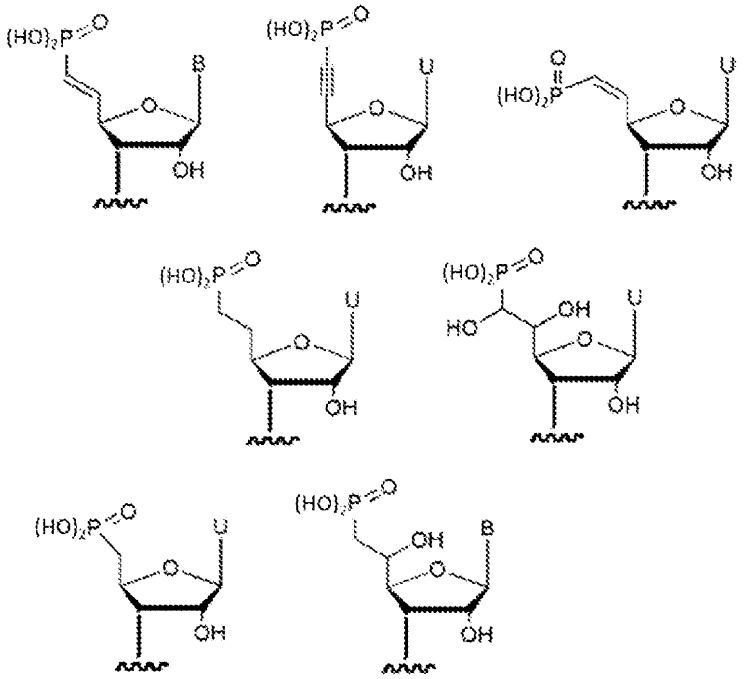
、

当該特許出願は、他の好適な構造及びより具体的な例についても記載している。

【１５３８】

一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、以下から選択される：

【化３１０】

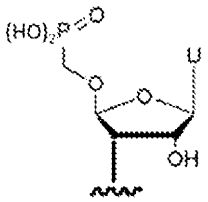


。

【１５３９】

一部の実施形態では、提供される５’ヌクレオシド単位は、

【化３１１】



である。

【１５４０】

一部の実施形態では、５’末端基R^E、または５’ヌクレオシド単位は、たとえば、Ａｌｌｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．２００５ Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４８：９０１－０４；Ｌｉｍａ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｃｅｌｌ １５０：８８３－８９４；Ｐｒａｋａｓｈ ｅｔ ａｌ．２０１５ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．４３：２９９３－３０１１；及び／またはＰｒａｋａｓｈ ｅｔ ａｌ．２０１６ Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２６：２６：２８１７－２８２０（たとえば、Ｔ－ＶＰ、Ｔ－ＰＯなど）に記載されている。

【１５４１】

架橋型のモルホリノ及びシクロヘキセニルのヌクレオチド及びヌクレオシドは、たとえば、米国特許出願公開２０１６－０１８６１７５に記載されており、本開示に従って利用することができる。

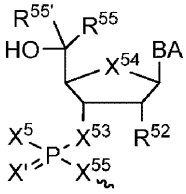
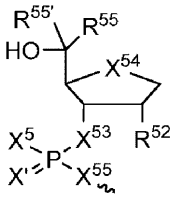
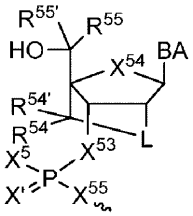
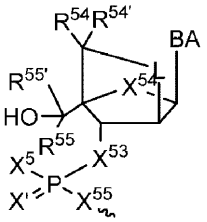
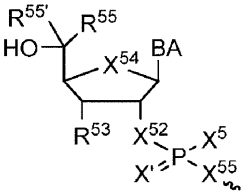
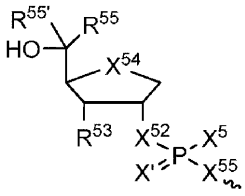
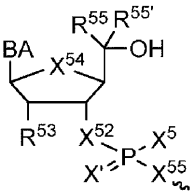
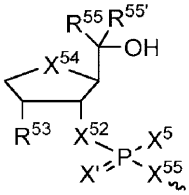
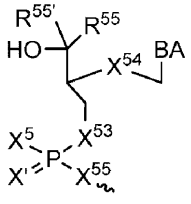
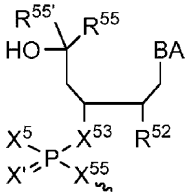
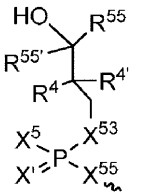
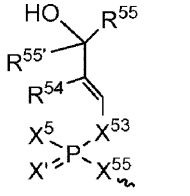
【１５４２】

一部の実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－は、ヌクレオチド間リンカーであり、Ａは、本開示に記載される５’ヌクレオシド単位である。

【１５４３】

一部の実施形態では、５’末端構造、たとえば、ＰＸ０、またはＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１は、以下から選択される構造を有し：

【化３１２】

式中：

Ｘ’は、ＯまたはＳｅであり、

X^5は、－Ｌ－R^1であり、

R^1は、Ｒ、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$、－ＯＲ、－ＳＲ、または－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、

X^{52}、X^{53}、X^{54}及びX^{55}の各々は独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－R^1）－、－Ｎ（R^{TD}）、またはＬであり、

R^{52}、R^{53}、R^{54}、$R^{54'}$、R^{55}、及び$R^{55'}$の各々は独立して、R^1、－OR^1、－SR^1、または－Ｎ（R^1）$_2$であり、

ＢＡは、C_{1-30}環式脂肪族、C_{6-30}アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{5-30}ヘテロアリール、酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{3-30}ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、ならびに修飾核酸塩基部分から選択される、任意で置換される基であり、

Ｌは、共有結合であるか、またはC_{1-30}脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される二価の直線状もしくは分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－と置き換えられ、及び１つ以上の炭素原子が

任意で、及び独立して、Cy^Lと置き換えられ、
各Cy^Lは独立して、C_{3-20}環式脂肪族環、C_{6-20}アリール環、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環から選択される、任意で置換される四価の基であり、
R^{TD}は、標的化部分、R^{CD}、またはR^{LD}であり、
R^{CD}は、１つ以上の炭水化物または二環式ケタール部分を含む部分であり、
各Ｒ’は独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、及び
各Ｒは独立して、－Ｈであるか、またはC_{1-30}脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族、C_{6-30}アリール、C_{6-30}アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{6-30}アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基であるか、または
２つのＲ基は任意で、及び独立して、一緒になって共有結合を形成するか、または：
同一原子上の２つ以上のＲ基は任意で、及び独立して、その原子と一緒になって、その原子に加えて酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式、二環式または多環式の環を形成するか、または
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は任意で、及び独立して、その介在する原子と一緒になって、その介在する原子に加えて酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式、二環式または多環式の環を形成する。

【１５４４】

一部の実施形態では、R^{TD}は、R^{LD}であり、式中、R^{LD}は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^{TD}は、R^{CD}であり、式中、R^{CD}は独立して、本開示に記載されるとおりである。

【１５４５】

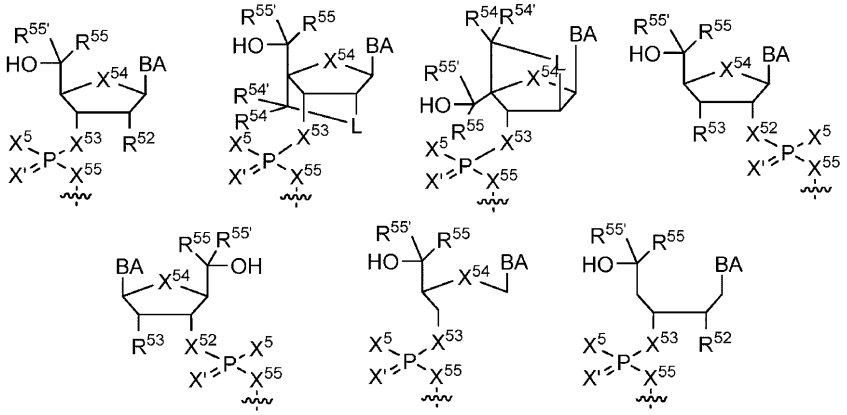
一部の実施形態では、R^{CD}は、C_{1-30}脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される直線状または分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－と置き換えられ、及び１つ以上の炭素原子が任意で、及び独立して、Cy^Lと置き換えられる。一部の実施形態では、R^{CD}は、C_{1-30}脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換

される直線状または分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－と置き換えられ、及び１つ以上の炭素原子が独立して、単糖、二糖または多糖部分と置き換えられる。一部の実施形態では、R^{CD}は、C_{1-30}脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される直線状または分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－と置き換えられ、及び１つ以上の炭素原子が独立して、ＧａｌＮａｃ部分と置き換えられる。

【１５４６】

一部の実施形態では、５’ヌクレオチド単位は、以下から選択される：

【化３１３】

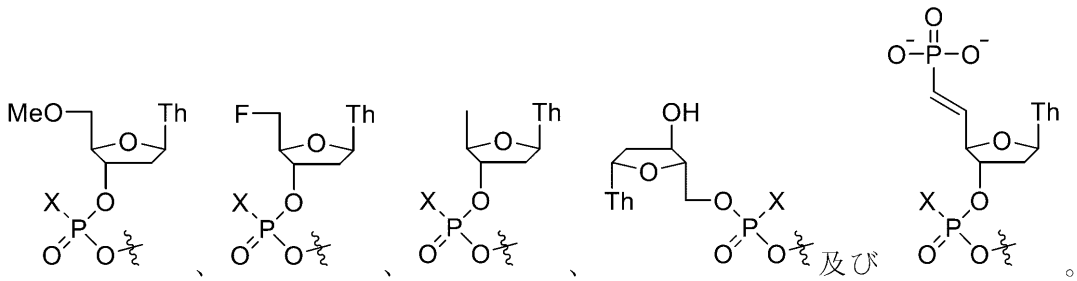


。

【１５４７】

一部の実施形態では、５’ヌクレオチド単位は、以下から選択される：

【化３１４】



【１５４８】

可変部分の実施形態の例は、本開示に広く記載されている。２つ以上の可変部分を有する構造について、特に明記しない限り、各可変部分は独立して、本明細書に記載される任意の実施形態であり得る。

【１５４９】

一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるＣ$_{1-30}$環式脂肪族である。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるＣ$_{6-30}$アリールである。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるＣ$_{3-30}$ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるＣ$_{5-30}$ヘテロアリールである。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換される天然塩基部分である。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換される修飾塩基部分である。ＢＡは、Ｃ$_{1-30}$環式脂肪族、Ｃ$_{6-30}$アリール、Ｃ$_{3-30}$ヘテロシクリル、及びＣ$_{5-30}$ヘテロアリールから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、ＢＡは、Ｃ$_{1-30}$環式脂肪族、Ｃ$_{6-30}$アリール、Ｃ$_{3-30}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{5-30}$ヘテロアリール、及び天然核酸塩基部分から選択される、任意で置換される基である。

【１５５０】

一部の実施形態では、ＢＡは、芳香環を介して、糖環、たとえば、環Ａに繋がれている。一部の実施形態では、ＢＡは、ヘテロ原子を介して、糖環に繋がれている。一部の実施形態では、ＢＡは、芳香環の環ヘテロ原子を介して、糖環に繋がれている。一部の実施形態では、ＢＡは、芳香環の環窒素原子を介して、糖環に繋がれている。

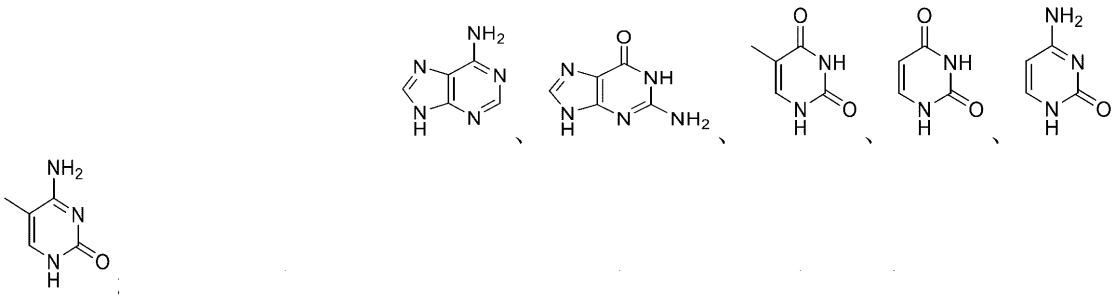
【１５５１】

一部の実施形態では、ＢＡは、天然核酸塩基部分である。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換される天然核酸塩基部分である。一部の実施形態では、ＢＡは、置換された天然核酸塩基部分である。一部の実施形態では、ＢＡは、天然核酸塩基Ａ、Ｔ、Ｃ、またはＧである。一部の実施形態では、ＢＡは、天然核酸塩基Ａ、Ｔ、Ｃ、及びＧから選択される、任意で置換される基である。

【１５５２】

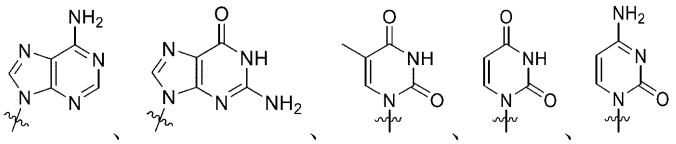
一部の実施形態では、ＢＡは、

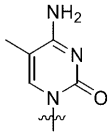
【化３１５】



から－Ｈを除去することによって形成される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、ＢＡは、

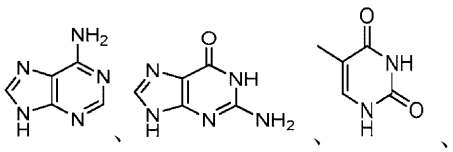
【化３１６】

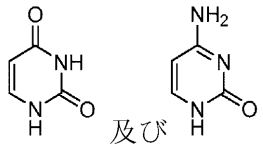




から選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、ＢＡは、

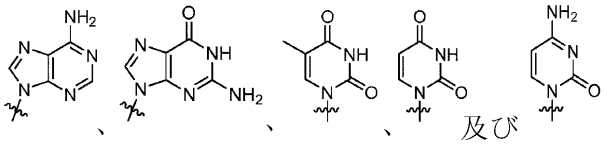
【化３１７】





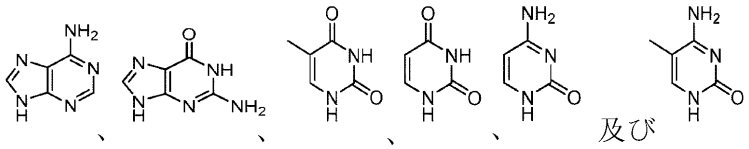
から－Ｈを除去することによって形成される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、ＢＡは、

【化３１８】



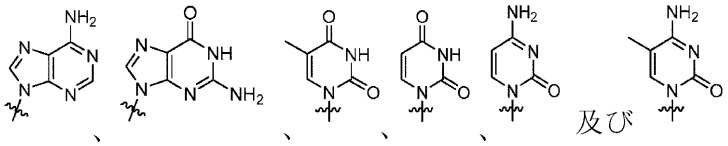
から選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシド単位のＢＡは、

【化３１９】



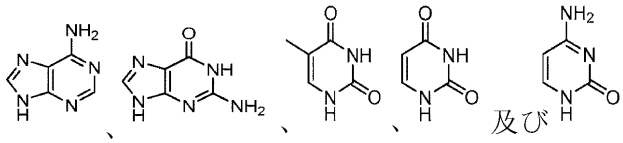
から－Ｈを除去することによって形成される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシド単位のＢＡは、

【化３２０】



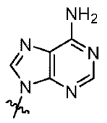
から選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシド単位のＢＡは、

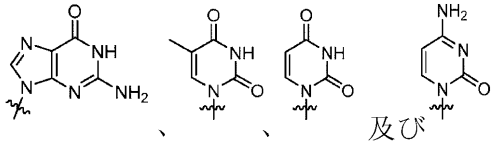
【化３２１】



から－Ｈを除去することによって形成される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシド単位のＢＡは、

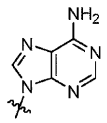
【化３２２】





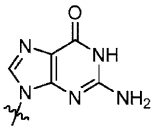
から選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシド単位のＢＡは、任意で置換される

【化３２３】



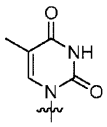
である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシド単位のＢＡは、任意で置換される

【化３２４】



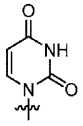
である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシド単位のＢＡは、任意で置換される

【化３２５】



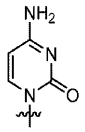
である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシド単位のＢＡは、任意で置換される

【化３２６】



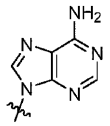
である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシド単位のＢＡは、任意で置換される

【化３２７】



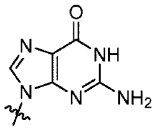
である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシド単位のＢＡは、

【化３２８】



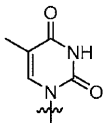
である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシド単位のＢＡは、

【化３２９】



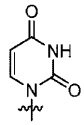
である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシド単位のＢＡは、

【化３３０】



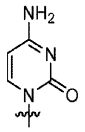
である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシド単位のＢＡは、

【化３３１】



である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシド単位のＢＡは、

【化３３２】

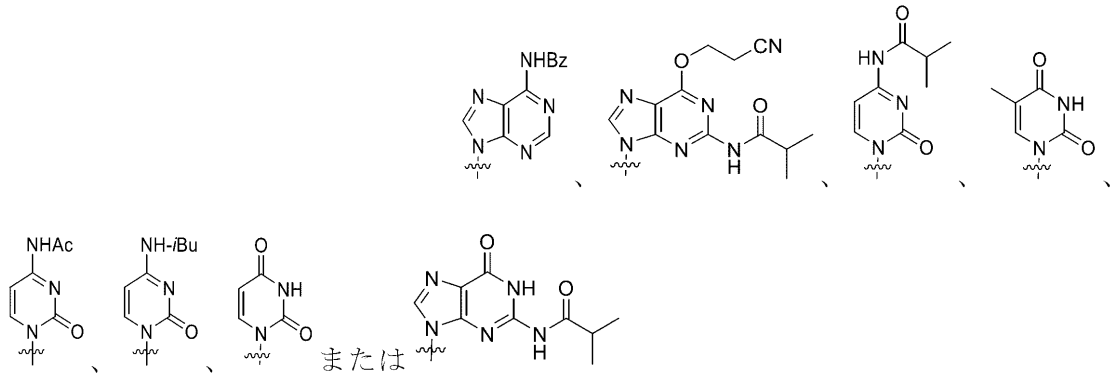


である。

【１５５３】

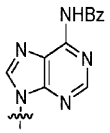
一部の実施形態では、ＢＡは、

【化３３３】



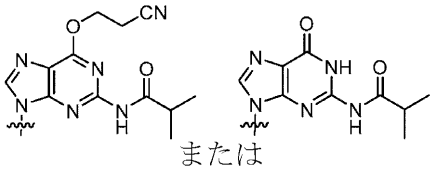
である。一部の実施形態では、ＢＡは、

【化３３４】



である。一部の実施形態では、ＢＡは、

【化３３５】



である。

【１５５４】

一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるプリン塩基の残基である。一部の実施形態では、ＢＡは、保護されたプリン塩基の残基である。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるアデニン残基である。一部の実施形態では、ＢＡは、保護されたアデニン残基である。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるグアニン残基である。一部の実施形態では、ＢＡは、保護されたグアニン残基である。一部の実施形態では、提供される技術は、特に調製が困難であり、多くの場合、収率及び／または純度の低さに悩まされ得る、プリンホスホラミダイトの調製について、驚くほど改善された収率及び／または純度を提供する。

【１５５５】

一部の実施形態では、ＢＡは、オリゴヌクレオチド調製で使用されるような、保護された塩基残基である。一部の実施形態では、ＢＡは、ＵＳ２０１１／０２９４１２４、ＵＳ２０１５／０２１１００６、ＵＳ２０１５／０１９７５４０、及びＷＯ２０１５／１０７４２５に例示される塩基残基であり、これら各々は参照により本明細書に組み込まれる。

【１５５６】

当分野の当業者は、様々な修飾核酸塩基が本開示に従った使用に好適であることを認識する。修飾塩基の例としては、ＷＯ／２０１１／００５７６１、ＷＯ／２０１３／０１２７５８、ＷＯ／２０１４／０１２０８１、ＷＯ／２０１５／１０７４２５、ＷＯ／２０１０／０６４１４６、ＷＯ／２０１４／０１０２５０、ＷＯ／２０１１／１０８６８２、ＷＯ／２０１２／０３９４４８、及びＷＯ／２０１２／０７３８５７に限定されるものが挙げられるが、これらに限定されない。これらの各々の修飾核酸塩基は、参照により本明細

書に組み込まれる。

【１５５７】

一部の実施形態では、ＢＡは、置換された核酸塩基であるので、ホスホラミダイトが１つ以上の保護基で適切に保護され、オリゴヌクレオチド合成に使用することができる。核酸塩基に好適な保護基は、オリゴヌクレオチド合成に有用なものを含め、当分野に広く公知であり、本開示に従って利用することができる。一部の実施形態では、保護基は、アセチル（Ａｃ）、フェニルアセチル、ベンゾイル（Ｂｚ）、イソブチリル（ｉＢｕ）、フェノキシアセチル（Ｐａｃ）、イソプロピル－Ｐａｃ、ｔｅｒｔブチル－Ｐａｃ、アルキル－Ｐａｃ、ジメチルホルムアミジン（ＤＭＦ）、またはジアルキルホルムアミジンである。一部の実施形態では、保護基は、フタルイミド、９－フルドレニルメトキシカルボニル（ＦＭＯＣ）、トリフェニルメチルスルフェニル、ｔ－ＢＯＣ、４，４’－ジメトキシトリチル（ＤＭＴｒ）、４－メトキシトリチル（ＭＭＴｒ）、９－フェニルキサンチン－９－イル（Ｐｉｘｙｌ）、トリチル（Ｔｒ）、または９－（ｐ－メトキシフェニル）キサンチン－９－イル（ＭＯＸ）である。追加の好適な保護基については、Ｇｒｅｅｎ ａｎｄ Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１，ならびにＷＯ／２０１１／００５７６１、ＷＯ／２０１３／０１２７５８、ＷＯ／２０１４／０１２０８１、ＷＯ／２０１５／１０７４２５、ＷＯ／２０１０／０６４１４６、ＷＯ／２０１４／０１０２５０、ＷＯ／２０１１／１０８６８２、ＷＯ／２０１２／０３９４４８、及びＷＯ／２０１２／０７３８５７を参照のこと。

【１５５８】

一部の実施形態では、R^Eは、本開示に記載されるとおりの５’末端基である。一部の実施形態では、R^Eは、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０つ、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、２１個、２２個、２３個、２４個、２５個、３０個、４０個、５０個、６０個、７０個、８０個、９０個、または１００個以下の炭素原子及びヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、炭素原子及びヘテロ原子の数を数えるとき、R^Eの全ての酸形態が使用され、たとえば、$-CH_2OP(O)(OH)_2$のモノ塩またはジ塩は、$-CH_2OP(O)(OH)_2$のその全ての酸形態が炭素原子及びヘテロ原子を６個（１個の炭素原子、４個の酸素原子及び１個のリン原子）を含有するので、炭素原子及びヘテロ原子を６個有するとみなされる。

【１５５９】

一部の実施形態では、各R^Sは独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、$-N_3$、－ＮＯ、$-NO_2$、－Ｌ－Ｒ’、－Ｌ－ＯＲ’、－Ｌ－ＳＲ’、$-L-N(R')_2$、－Ｏ－Ｌ－ＯＲ’、－Ｏ－Ｌ－ＳＲ’、または$-O-L-N(R')_2$である。一部の実施形態では、R^Sは、－Ｆである。一部の実施形態では、R^Sは、－Ｃｌである。一部の実施形態では、R^Sは、－Ｂｒである。一部の実施形態では、R^Sは、－Ｉである。一部の実施形態では、R^Sは、－ＣＮである。一部の実施形態では、R^Sは、$-N_3$である。一部の実施形態では、R^Sは、－ＮＯである。一部の実施形態では、R^Sは、$-NO_2$である。一部の実施形態では、R^Sは、－Ｌ－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^Sは、－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^Sは、－Ｌ－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^Sは、－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^Sは、－Ｌ－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^Sは、－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^Sは、Ｌ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、R^Sは、$-N(R')_2$である。一部の実施形態では、R^Sは、水素である。

【１５６０】

一部の実施形態では、２’位のR^S（ＢＡは１’位）は、－Ｆである。一部の実施形態では、２’位のR^Sは、－Ｃｌである。一部の実施形態では、２’位のR^Sは、－Ｂｒである。一部の実施形態では、２’位のR^Sは、－Ｉである。一部の実施形態では、２’位のR^Sは、－ＣＮである。一部の実施形態では、２’位のR^Sは、$-N_3$である。一部の実施形態では、２’位のR^Sは、－ＮＯである。一部の実施形態では、２’位のR^Sは、

－ＮＯ$_2$である。一部の実施形態では、２’位のＲ^{s}は、－Ｌ－Ｒ’である。一部の実施形態では、２’位のＲ^{s}は、－Ｒ’である。一部の実施形態では、２’位のＲ^{s}は、－Ｌ－ＯＲ’である。一部の実施形態では、２’位のＲ^{s}は、－ＯＲ’である。一部の実施形態では、２’位のＲ^{s}は、－Ｌ－ＳＲ’である。一部の実施形態では、２’位のＲ^{s}は、－ＳＲ’である。一部の実施形態では、２’位のＲ^{s}は、Ｌ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、２’位のＲ^{s}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、２’位のＲ^{s}は、－ＯＲ’であり、式中、Ｒ’は、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、２’位のＲ^{s}は、－ＯＲ’であり、式中、Ｒ’は、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、２’位のＲ^{s}は、－ＯＭｅである。一部の実施形態では、２’位のＲ^{s}は、－ＭＯＥである。一部の実施形態では、２’位のＲ^{s}は、水素である。一部の実施形態では、２’位の一方のＲ^{s}は、水素であり、２’位の他方のＲ^{s}は、本明細書に記載されるように水素ではない。一部の実施形態では、２’位の両方のＲ^{s}は、水素である。一部の実施形態では、２’位の一方のＲ^{s}は、水素であり、２’位の他方のＲ^{s}は、ヌクレオチド間結合に繋がれている。

【１５６１】

一部の実施形態では、３’位のＲ^s（ＢＡは１’位）は、－Ｆである。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－Ｃｌである。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－Ｂｒである。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－Ｉである。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－ＣＮである。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－Ｎ$_3$である。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－ＮＯである。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－ＮＯ$_2$である。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－Ｌ－Ｒ’である。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－Ｒ’である。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－Ｌ－ＯＲ’である。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－ＯＲ’であり、一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－Ｌ－ＳＲ’である。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－ＳＲ’である。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、Ｌ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－ＯＲ’であり、式中、Ｒ’は、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－ＯＲ’であり、式中、Ｒ’は、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－ＯＭｅである。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、－ＭＯＥである。一部の実施形態では、３’位のＲ^{s}は、水素である。一部の実施形態では、３’位の一方のＲ^{s}は、水素であり、３’位の他方のＲ^{s}は、本明細書に記載されるように水素ではない。一部の実施形態では、３’位の両方のＲ^{s}は、水素である。一部の実施形態では、３’位の一方のＲ^{s}は、水素であり、３’位の他方のＲ^{s}は、ヌクレオチド間結合に繋がれている。

【１５６２】

一部の実施形態では、４’位のＲ^s（ＢＡは１’位）は、－Ｆである。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－Ｃｌである。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－Ｂｒである。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－Ｉである。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－ＣＮである。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－Ｎ$_3$である。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－ＮＯである。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－ＮＯ$_2$である。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－Ｌ－Ｒ’である。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－Ｒ’である。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－Ｌ－ＯＲ’である。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－ＯＲ’であり、一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－Ｌ－ＳＲ’である。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－ＳＲ’である。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、Ｌ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－ＯＲ’であり、式中、Ｒ’は、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－ＯＲ’であり、式中、Ｒ’は、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－ＯＭｅである。一部の実施形態では、４’位のＲ^{s}は、－ＭＯＥである。一部の実施形態では、４’位の

Ｒ^{s}は、水素である。一部の実施形態では、４’位の一方のＲ^{s}は、水素であり、４’位の他方のＲ^{s}は、本明細書に記載されるように水素ではない。一部の実施形態では、４’位の両方のＲ^{s}は、水素である。一部の実施形態では、４’位の一方のＲ^{s}は、水素であり、４’位の他方のＲ^{s}は、ヌクレオチド間結合に繋がれている。一部の実施形態では、Ｒ^{s}は、本開示に記載されるとおりのＲ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}、またはＲ^{5s}である。

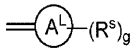
【１５６３】

一部の実施形態では、ｇは、０～２０である。一部の実施形態では、ｇは、１～２０である。一部の実施形態では、ｇは、１～５である。一部の実施形態では、ｇは、１である。一部の実施形態では、ｇは、２である。一部の実施形態では、ｇは、３である。一部の実施形態では、ｇは、４である。一部の実施形態では、ｇは、５である。一部の実施形態では、ｇは、６である。一部の実施形態では、ｇは、７である。一部の実施形態では、ｇは、８である。一部の実施形態では、ｇは、９である。一部の実施形態では、ｇは、１０である。一部の実施形態では、ｇは、１１である。一部の実施形態では、ｇは、１２である。一部の実施形態では、ｇは、１３である。一部の実施形態では、ｇは、１４である。一部の実施形態では、ｇは、１５である。一部の実施形態では、ｇは、１６である。一部の実施形態では、ｇは、１７である。一部の実施形態では、ｇは、１８である。一部の実施形態では、ｇは、１９である。一部の実施形態では、ｇは、２０である。

【１５６４】

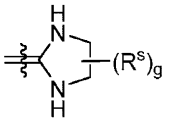
一部の実施形態では、

【化３３６】



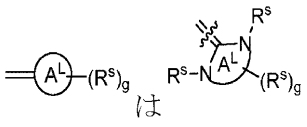
は、

【化３３７】



である。一部の実施形態では、

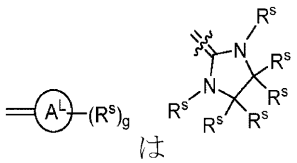
【化３３８】



は

である。一部の実施形態では、

【化３３９】



は

である。

【１５６５】

一部の実施形態では、ｓは、０～２０である。一部の実施形態では、ｓは、１～２０である。一部の実施形態では、ｓは、１である。一部の実施形態では、ｓは、２である。一部の実施形態では、ｓは、３である。一部の実施形態では、ｓは、４である。一部の実施形態では、ｓは、５である。一部の実施形態では、ｓは、６である。一部の実施形態では、ｓは、７である。一部の実施形態では、ｓは、８である。一部の実施形態では、ｓは、９である。一部の実施形態では、ｓは、１０である。一部の実施形態では、ｓは、１１である。一部の実施形態では、ｓは、１２である。一部の実施形態では、ｓは、１３である。一部の実施形態では、ｓは、１４である。一部の実施形態では、ｓは、１５である。一部の実施形態では、ｓは、１６である。一部の実施形態では、ｓは、１７である。一部の実施形態では、ｓは、１８である。一部の実施形態では、ｓは、１９である。一部の実施形態では、ｓは、２０である。

【１５６６】

一部の実施形態では、Ｌは、共有結合であるか、またはC_{1-30}脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される二価の直線状もしくは分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－と置き換えられ；及び１つ以上の炭素原子が任意で、及び独立して、Cy^Lと置き換えられる。一部の実施形態では、Ｌは、共有結合であるか、またはC_{1-30}脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される二価の直線状もしくは分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃｙ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ

’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－と置き換えられる。一部の実施形態では、Ｌは、共有結合であるか、またはＣ$_{1-30}$脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される二価の直線状もしくは分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－と置き換えられ；及び１つ以上の炭素原子が任意で、及び独立して、Ｃｙ^{L}と置き換えられる。一部の実施形態では、Ｌは、共有結合であるか、またはＣ$_{1-30}$脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される二価の直線状もしくは分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃｙ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－と置き換えられる。一部の実施形態では、脂肪族及び／またはヘテロ脂肪族基は、Ｃ$_{1-30}$である。一部の実施形態では、Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状もしくは分枝状のＣ$_1$－Ｃ$_{10}$脂肪族であり、式中、Ｌの１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族部分、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｂ（Ｒ’）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－　－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される、任意で置換される基により置き換えられる。一部の実施形態では、脂肪族基及びヘテロ脂肪族基は独立して、Ｃ$_{1-30}$、Ｃ$_{1-25}$、Ｃ$_{1-20}$、Ｃ$_{1-15}$、Ｃ$_{1-10}$、Ｃ$_{1-9}$、Ｃ$_{1-8}$、Ｃ$_{1-7}$、Ｃ$_{1-6}$、Ｃ$_{1-5}$、Ｃ$_{1-4}$、Ｃ$_{1-3}$、Ｃ$_{1-2}$、またはＣ$_1$である。一部の実施形態では、脂肪族基またはヘテロ脂肪族基は独立して、Ｃ$_{1-30}$、Ｃ$_{1-25}$、Ｃ$_{1-20}$、Ｃ$_{1-15}$、Ｃ$_{1-10}$、Ｃ$_{1-9}$、Ｃ$_{1-8}$、Ｃ$_{1-7}$、Ｃ$_{1-6}$、Ｃ$_{1-5}$、Ｃ$_{1-4}$、Ｃ$_{1-3}$、Ｃ$_{1-2}$、またはＣ$_1$である。一部の実施形態では、当該基は、Ｃ$_1$である。一部の実施形態では、当該基は、Ｃ$_2$である。一部の実施形態では、当該基は、Ｃ$_3$である。一部の実施形態では、当該基は、Ｃ$_4$である。一部の実施形態では、当該基は、Ｃ$_5$である。一部の実施形態では、当該基は、Ｃ$_6$である。一部の実施形態では、当該基は、Ｃ$_7$である。一部の実施形態では、当該基は、Ｃ$_8$である。一部の実施形態では、当該基は、Ｃ$_9$である。一部の実施形態では、当該基は、Ｃ$_{10}$である。一部の実施形態では、当該基は、Ｃ$_{15}$である。一部の実施形態では、当該基は、Ｃ$_{20}$である。一部の実施形態では、当該基は、Ｃ$_{25}$である。

【１５６７】

一部の実施形態では、Ｌは、－ＣＨ$_2$－である。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｃ（Ｒ）$_2$－であり、式中、少なくとも１つのＲは、水素ではない。一部の実施形態では、Ｌは、－ＣＨＲ－である。一部の実施形態では、Ｒは、水素である。一部の実施形態では、Ｌは、－ＣＨＲ－であり、式中、Ｒは、水素ではない。一部の実施形態では、－ＣＨＲ－のＣは、キラルである。一部の実施形態では、Ｌは、－（Ｒ）－ＣＨＲ－であり、式中、－ＣＨＲ－のＣは、キラルである。一部の実施形態では、Ｌは、－（Ｓ）－ＣＨＲ－であり、式中、－ＣＨＲ－のＣは、キラルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換され

るC$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-5}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-5}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-4}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-4}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-3}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-3}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{2}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるメチルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-5}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-5}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-4}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-4}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-3}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-3}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{2}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、メチルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-6}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-6}$ハロアルキルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-5}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-5}$ハロアルキルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-4}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-4}$ハロアルキルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-3}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-3}$ハロアルキルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{2}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、１つ以上のハロゲンで置換されたメチルである。一部の実施形態では、Rは、－CF$_{3}$である。一部の実施形態では、Lは、任意で置換される－CH＝CH－である。一部の実施形態では、Lは、任意で置換される（E）－CH＝CH－である。一部の実施形態では、Lは、任意で置換される（Z）－CH＝CH－である。一部の実施形態では、Lは、－C≡C－である。

【１５６８】

一部の実施形態では、Lは、－L^{3}－G－である。一部の実施形態では、L^{3}は、任意で置換される－CH$_{2}$－である。一部の実施形態では、L^{3}は、－CH$_{2}$－である。一部の実施形態では、Lは、－C（R）$_{2}$－であり、式中、少なくとも１つのRは、水素ではない。一部の実施形態では、Lは、－CHR－である。一部の実施形態では、Rは、水素である。一部の実施形態では、Lは、－CHR－であり、式中、Rは、水素ではない。一部の実施形態では、－CHR－のCは、キラルである。一部の実施形態では、Lは、－（R）－CHR－であり、式中、－CHR－のCは、キラルである。一部の実施形態では、Lは、－（S）－CHR－であり、式中、－CHR－のCは、キラルである。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-5}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-5}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-4}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-4}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-3}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{1-3}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるC$_{2}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、任意で置換されるメチルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-5}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-5}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-4}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-4}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-3}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-3}$アルキルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{2}$脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、メチルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-6}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-6}$ハロアルキルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-5}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-5}$ハロアルキルである。一部の実施形態では、Rは、C$_{1-4}$ハロ脂肪族で

ある。一部の実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1-3}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{2}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、１つ以上のハロゲンで置換されたメチルである。一部の実施形態では、Ｒは、－ＣＦ$_{3}$である。一部の実施形態では、Ｌは、任意で置換される－ＣＨ＝ＣＨ－である。一部の実施形態では、Ｌは、任意で置換される（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－である。一部の実施形態では、Ｌは、任意で置換される（Ｚ）－ＣＨ＝ＣＨ－である。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｃ≡Ｃ－である。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｃｙ－である。

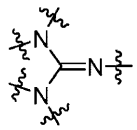
【１５６９】

一部の実施形態では、Ｌは、任意で置換される二価の直線状または分枝状のＣ$_{1-30}$脂肪族基であり、式中、１つ以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、本開示に記載されるように置き換えられる。一部の実施形態では、Ｌは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される二価の直線状または分枝状のＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族基であり、式中、１つ以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、本開示に記載されるように置き換えられる。

【１５７０】

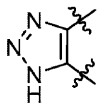
一部の実施形態では、本開示のヘテロ脂肪族基、たとえば、Ｌ、Ｒ（Ｒとなり得る任意の可変部分を含む）などのヘテロ脂肪族基は、

【化３４０】



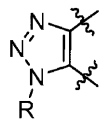
部分を含む。一部の実施形態では、＝Ｎ－は、リン原子に直接結合している。一部の実施形態では、ヘテロ脂肪族基は、

【化３４１】



部分を含む。一部の実施形態では、ヘテロ脂肪族基は、

【化３４２】



部分を含む。一部の実施形態では、かかる部分は、リン原子に直接結合している。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、イソプロピルである。

【１５７１】

一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、Ｃ$_{3-20}$環式脂肪族環、Ｃ$_{6-20}$アリール環、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素

から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環から選択される、任意で置換される四価の基である（ヘテロ原子は、既に有している４つの結合に加えてである）。一部の実施形態では、Cy^Lは、任意で置換されるC_{3-20}環式脂肪族環である。一部の実施形態では、Cy^Lは、任意で置換されるC_{6-20}アリール環である。一部の実施形態では、Cy^Lは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～２０員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Cy^Lは、酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員のヘテロシクリル環である。一部の実施形態では、ヘテロ原子は、酸素、窒素、硫黄及びリンから選択される。一部の実施形態では、ヘテロ原子は、酸素、窒素及び硫黄から選択される。一部の実施形態では、ヘテロ原子は、酸素及び窒素から選択される。

【１５７２】

一部の実施形態では、Cy^Lは、単環式である。一部の実施形態では、Cy^Lは、二環式である。一部の実施形態では、Cy^Lは、多環式である。

【１５７３】

一部の実施形態では、Cy^Lは、飽和である。一部の実施形態では、Cy^Lは、部分不飽和である。一部の実施形態では、Cy^Lは、芳香族である。一部の実施形態では、Cy^Lは、飽和環部分であるか、またはこれを含む。一部の実施形態では、Cy^Lは、部分不飽和環部分であるか、またはこれを含む。一部の実施形態では、Cy^Lは、芳香環部分であるか、またはこれを含む。

【１５７４】

一部の実施形態では、Cy^Lは、本開示に記載されているような任意で置換されるC_{3-20}環式脂肪族環である（たとえば、Ｒについて記載されているものであるが、四価のもの）。一部の実施形態では、環は、任意で置換される飽和C_{3-20}環式脂肪族環である。一部の実施形態では、環は、任意で置換される部分不飽和C_{3-20}環式脂肪族環である。環式脂肪族環は、本開示に記載されているように、様々な大きさであり得る。一部の実施形態では、環は、３員、４員、５員、６員、７員、８員、９員、または１０員である。一部の実施形態では、環は、３員である。一部の実施形態では、環は、４員である。一部の実施形態では、環は、５員である。一部の実施形態では、環は、６員である。一部の実施形態では、環は、７員である。一部の実施形態では、環は、８員である。一部の実施形態では、環は、９員である。一部の実施形態では、環は、１０員である。一部の実施形態では、環は、任意で置換されるシクロプロピル部分である。一部の実施形態では、環は、任意で置換されるシクロブチル部分である。一部の実施形態では、環は、任意で置換されるシクロペンチル部分である。一部の実施形態では、環は、任意で置換されるシクロヘキシル部分である。一部の実施形態では、環は、任意で置換されるシクロヘプチル部分である。一部の実施形態では、環は、任意で置換されるシクロオクタニル部分である。一部の実施形態では、環式脂肪族環は、シクロアルキル環である。一部の実施形態では、環式脂肪族環は、単環式である。一部の実施形態では、環式脂肪族環は、二環式である。一部の実施形態では、環式脂肪族環は、多環式である。一部の実施形態では、環は、より多くの価数を有する、Ｒについて本開示に記載されるような環式脂肪族部分である。

【１５７５】

一部の実施形態では、Cy^Lは、任意で置換される６～２０員のアリール環である。一部の実施形態では、環は、任意で置換される三価または四価のフェニル部分である。一部の実施形態では、環は、四価のフェニル部分である。一部の実施形態では、環は、任意で置換されるナフタレン部分である。環は、本開示に記載されているように、異なる大きさであり得る。一部の実施形態では、アリール環は、６員である。一部の実施形態では、アリール環は、１０員である。一部の実施形態では、アリール環は、１４員である。一部の実施形態では、アリール環は、単環式である。一部の実施形態では、アリール環は、二環式である。一部の実施形態では、アリール環は、多環式である。一部の実施形態では、環

は、より多くの価数を有する、Ｒについて本開示に記載されるようなアリール部分である。

【１５７６】

一部の実施形態では、Cy^Lは、たとえば、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～２０員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Cy^Lは、たとえば、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～２０員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Cy^Lは、たとえば、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Cy^Lは、たとえば、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Cy^Lは、たとえば、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、本開示に記載されるように、ヘテロアリール環は、様々な大きさであり得、様々な数及び／または種類のヘテロ原子を含み得る。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、ヘテロ原子を１つしか含まない。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、１つを超えるヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、１種類のヘテロ原子しか含まない。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、１種を超えるヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、５員である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、６員である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、８員である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、９員である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、１０員である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、単環式である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、二環式である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、多環式である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、核酸塩基部分、たとえば、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕなどである。一部の実施形態では、環は、より多くの価数を有する、Ｒについて本開示に記載されるようなヘテロアリール部分である。一部の実施形態では、本開示に記載されるリンカーのように、Cy^L。

【１５７７】

一部の実施形態では、Cy^Lは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、３～２０員のヘテロシクリル環である。一部の実施形態では、Cy^Lは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、３～２０員のヘテロシクリル環である。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、飽和である。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、部分不飽和である。ヘテロシクリル環は、本開示に記載されているように、様々な大きさであり得る。一部の実施形態では、環は、３員、４員、５員、６員、７員、８員、９員、または１０員である。一部の実施形態では、環は、３員である。一部の実施形態では、環は、４員である。一部の実施形態では、環は、５員である。一部の実施形態では、環は、６員である。一部の実施形態では、環は、７員である。一部の実施形態では、環は、８員である。一部の実施形態では、環は、９員である。一部の実施形態では、環は、１０員である。ヘテロシクリル環は、様々な数及び／または種類のヘテロ原子を含み得る。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、ヘテロ原子を１つしか含まない。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、１つを超えるヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、１種類のヘテロ原子しか含まない。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、１種を超えるヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、単環式である。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、二環式である。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、多環式である。一部の実施形態では、環は、より多くの価数を有する、Ｒについて本開示に記載されるようなヘテロシクリル部分である。

【１５７８】

当分野の当業者により容易に認識されるように、多くの好適な環部分が広く記載されて

おり、本開示に従って利用することができる（たとえば、Ｒについて記載されているもの（Ｃｙ^{L}についてより多くの価数を有し得るもの））。

【１５７９】

一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、核酸の糖部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、任意で置換されるフラノース部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、ピラノース部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、ＤＮＡに見出される、任意で置換されるフラノース部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、ＲＮＡに見出される、任意で置換されるフラノース部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、任意で置換される２’－デオキシリボフラノース部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、任意で置換されるリボフラノース部分である。一部の実施形態では、置換は、本開示に記載されるような糖修飾を提供する。一部の実施形態では、任意で置換される２’－デオキシリボフラノース部分及び／または任意で置換されるリボフラノース部分は、２’位に置換を含む。一部の実施形態では、２’位は、本開示に記載されるような２’－修飾である。一部の実施形態では、２’－修飾は、－Ｆである。一部の実施形態では、２’－修飾は、－ＯＲであり、式中、Ｒは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒは、水素ではない。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、ＬＮＡ、アルファ－Ｌ－ＬＮＡまたはＧＮＡにおける糖部分などの、修飾糖部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、ＥＮＡにおける糖部分などの、修飾糖部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、ヌクレオチド間結合と核酸塩基を繋ぐオリゴヌクレオチドの末端糖部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、たとえば、末端が任意でリンカーを介して固形支持体に繋がれている場合、オリゴヌクレオチドの末端糖部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、２つのヌクレオチド間結合と核酸塩基を繋ぐ糖部分である。糖及び糖部分の例は、本開示に広く記載されている。

【１５８０】

一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、核酸塩基部分である。一部の実施形態では、核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕなどの天然核酸塩基である。一部の実施形態では、核酸塩基は、修飾核酸塩基である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、及び５ｍＣから選択される、任意で置換される核酸塩基部分である。核酸塩基及び核酸塩基部分の例は、本開示に広く記載されている。

【１５８１】

一部の実施形態では、２つのＣｙ^{L}部分は、互いに結合しており、一方のＣｙ^{L}は糖部分であり、他方は核酸塩基部分である。一部の実施形態では、かかる糖部分及び核酸塩基部分は、ヌクレオシド部分を形成する。一部の実施形態では、ヌクレオシド部分は、天然である。一部の実施形態では、ヌクレオシド部分は、修飾されている。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、アデノシン、５－メチルウリジン、シチジン、グアノシン、ウリジン、５－メチルシチジン、２’－デオキシアデノシン、チミジン、２’－デオキシシチジン、２’－デオキシグアノシン、２’－デオキシウリジン、及び５－メチル－２’－デオキシシチジンから選択される、任意で置換される天然ヌクレオシド部分である。ヌクレオシド及びヌクレオシド部分の例は、本開示に広く記載されている。

【１５８２】

環Ａ^{L}は、一価、二価または多価のいずれであってもよい。一部の実施形態では、環Ａ^{L}は、一価（たとえば、ｇが０であり、置換がない場合）。一部の実施形態では、環Ａ^{L}は、二価である。一部の実施形態では、環Ａ^{L}は、多価である。一部の実施形態では、環Ａ^{L}は、二価であり、－Ｃｙ－である。一部の実施形態では、環Ａ^{L}は、任意で置換される二価のトリアゾール環である。一部の実施形態では、環Ａ^{L}は、三価であり、Ｃｙ^{L}である。一部の実施形態では、環Ａ^{L}は、四価であり、Ｃｙ^{L}である。一部の実施形態では、環Ａ^{L}は、任意で置換される

【化３４３】



である。

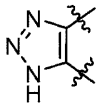
【１５８３】

一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、Ｃ$_{3-20}$環式脂肪族環、Ｃ$_{6-20}$アリール環、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環から選択される、任意で置換される四価の基である（ヘテロ原子は、既に有している４つの結合に加えてである）。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換されるＣ$_{3-20}$環式脂肪族環である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換されるＣ$_{6-20}$アリール環である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～２０員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員のヘテロシクリル環である。一部の実施形態では、ヘテロ原子は、酸素、窒素、硫黄及びリンから選択される。一部の実施形態では、ヘテロ原子は、酸素、窒素及び硫黄から選択される。一部の実施形態では、ヘテロ原子は、酸素及び窒素から選択される。

【１５８４】

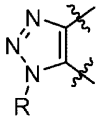
一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換される二価の単環式、二環式または多環式のＣ$_{3-20}$環式脂肪族である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換される二価の単環式、二環式または多環式のＣ$_{6-20}$アリールである。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、１～５個のヘテロ原子を有する、任意で置換される単環式、二環式または多環式の３～２０員ヘテロシクリル環である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、１～５個のヘテロ原子を有する、任意で置換される単環式、二環式または多環式の５～２０員ヘテロシクリル環であり、少なくとも１つのヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、３～１０員である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、３員である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、４員である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、５員である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、６員である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、７員である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、８員である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、９員である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、１０員である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換される二価のテトラヒドロフラン環である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換されるフラノース部分である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される二価の５員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、少なくとも１つのヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、各ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換される二価のトリアゾール環である。一部の実施形態では、一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、任意で置換される

【化３４４】



である。一部の実施形態では、－Ｃｙ－は、

【化３４５】



である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、イソプロピルである。

【１５８５】

一部の実施形態では、環Ａは、（構造中に示される１つ以上の結合に加えて）酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択されるから独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員の単環式、二環式または多環式の環である。一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される多価の、単環式、二環式または多環式の、飽和、部分不飽和またはアリールの３～３０員環である。一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子に加えて、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される多価の、単環式、二環式または多環式の、飽和、部分不飽和またはアリールの３～３０員環である。

【１５８６】

一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子に加えて、０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される多価の、単環式、二環式または多環式の、飽和、部分不飽和またはアリールの３～３０員環である。

【１５８７】

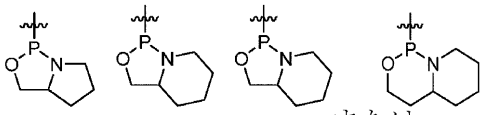
一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子を有し、更なるヘテロ原子を有しない、任意で置換される多価の単環式飽和５～７員環である。一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子を有し、更なるヘテロ原子を有しない、任意で置換される多価の単環式飽和５員環である。一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子を有し、更なるヘテロ原子を有しない、任意で置換される多価の単環式飽和６員環である。一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子を有し、更なるヘテロ原子を有しない、任意で置換される多価の単環式飽和７員環である。

【１５８８】

一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される多価二環式の、飽和、部分不飽和またはアリールの５～３０員環である。一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子に加えて、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される多価二環式の、飽和、部分不飽和またはアリールの５～３０員環である。一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子を有し、更なるヘテロ原子を有しない、多価

の二環式及び飽和の８～１０員の二環式環である。一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子を有し、更なるヘテロ原子を有しない、多価の二環式及び飽和の８員の二環式環である。一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子を有し、更なるヘテロ原子を有しない、多価の二環式及び飽和の９員の二環式環である。一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子を有し、更なるヘテロ原子を有しない、多価の二環式及び飽和の１０員の二環式環である。一部の実施形態では、環Ａは、二環式であり、５員環に縮合した５員環を含む。一部の実施形態では、環Ａは、二環式であり、６員環に縮合した５員環を含む。一部の実施形態では、５員環は、環原子として、介在する窒素、リン及び酸素原子を含む。一部の実施形態では、環Ａは、

【化３４６】



、 、 または

の骨格構造を有する環系を含む。

【１５８９】

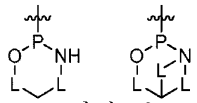
一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される多価多環式の、飽和、部分不飽和またはアリールの３～３０員環である。一部の実施形態では、環Ａは、介在する窒素、リン及び酸素原子に加えて、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される多価多環式の、飽和、部分不飽和またはアリールの３～３０員環である。

【１５９０】

一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される５～１０員の単環式環を含み、その単環式環の環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子を含む。一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される５～９員の単環式環を含み、その単環式環の環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子を含む。一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される５～８員の単環式環を含み、その単環式環の環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子を含む。一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される５～７員の単環式環を含み、その単環式環の環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子を含む。一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される５～６員の単環式環を含み、その単環式環の環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子を含む。

【１５９１】

一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される５員の単環式環を含み、その単環式環の環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子を含む。一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される６員の単環式環を含み、その単環式環の環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子を含む。一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される７員の単環式環を含み、その単環式環の環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子を含む。一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される８員の単環式環を含み、その単環式環の環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子を含む。一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される９員の単環式環を含み、その単環式環の環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子を含む。一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される１０員の単環式環を含み、その単環式環の環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子を含む。

【１５９２】
一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される５員環を含み、その環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子ならびに炭素原子からなる。一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される６員環を含み、その環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子ならびに炭素原子からなる。一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される７員環を含み、その環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子ならびに炭素原子からなる。一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される８員環を含み、その環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子ならびに炭素原子からなる。一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される９員環を含み、その環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子ならびに炭素原子からなる。一部の実施形態では、環Ａは、単環式、二環式または多環式であり、任意で置換される１０員環を含み、その環原子は、介在する窒素、リン及び酸素原子ならびに炭素原子からなる。
【１５９３】
一部の実施形態では、環Ａは、
【化３４７】

または

の骨格構造を有する環系を含む。
【１５９４】
一部の実施形態では、環Ａは、任意で置換される
【化３４８】


である。一部の実施形態では、環Ａは、任意で置換される
【化３４９】


である。
【１５９５】
一部の実施形態では、L^Pは、結合である。一部の実施形態では、各L^Pは独立して、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、L^Pは、天然リン酸結合である。一部の実施形態では、L^Pは、修飾ヌクレオチド間結合である。一部の実施形態では、L^Pは、キラルである。一部の実施形態では、L^Pは、ホスホロチオエートジエステル結合である。
【１５９６】
一部の実施形態では、P^Lは、Ｐ（＝Ｗ）である。一部の実施形態では、P^Lは、Ｐである。一部の実施形態では、P^Lは、$P \rightarrow B(R')_3$である。

【１５９７】
一部の実施形態では、Ｗは、ＯまたはＳまたはＳｅである。一部の実施形態では、Ｗは、ＯまたはＳである。一部の実施形態では、Ｗは、Ｏである。一部の実施形態では、Ｗは、Ｓである。一部の実施形態では、Ｗは、Ｓｅである。
【１５９８】
一部の実施形態では、R^1は、Ｒ、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－$Si(R)_3$、－ＯＲ、－ＳＲ、または－$N(R)_2$である。一部の実施形態では、R^1は、－Ｌ－Ｒである。一部の実施形態では、R^1は、水素である。一部の実施形態では、R^1は、Ｒである。
【１５９９】
一部の実施形態では、R^1は、ハロゲン、Ｒ、または任意で置換されるC_1－C_{50}脂肪族であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－$C(R')_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－$S(O)_2$－、－$S(O)_2N(R')$－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される、任意で置換される基により置き換えられる。一部の実施形態では、R^1は、Ｒである。一部の実施形態では、R^1は、水素である。一部の実施形態では、R^1は、ハロゲン、Ｒまたは任意で置換されるC_1－C_{50}脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－$C(R')_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－$S(O)_2$－、－$S(O)_2N(R')$－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^1は、ハロゲン、Ｒまたは任意で置換されるC_1－C_{10}脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－$C(R')_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－$S(O)_2$－、－$S(O)_2N(R')$－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【１６００】
一部の実施形態では、R^1は、水素である。一部の実施形態では、R^1は、ハロゲンである。一部の実施形態では、R^1は、－Ｆである。一部の実施形態では、R^1は、－Ｃｌである。一部の実施形態では、R^1は、－Ｂｒである。一部の実施形態では、R^1は、－Ｉである。
【１６０１】
一部の実施形態では、R^1は、Ｒであり、式中、Ｒは上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【１６０２】
一部の実施形態では、R^1は、水素である。一部の実施形態では、R^1は、C_1－C_{50}脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。

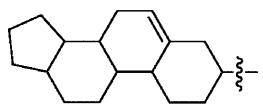
【１６０３】
一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{50}脂肪族である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{10}脂肪族である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_6脂肪族である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_6アルキルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される、直線状または分枝状のヘキシルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される、直線状または分枝状のペンチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される、直線状または分枝状のブチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される、直線状または分枝状のプロピルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるエチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるメチルである。

【１６０４】
一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、R^1は、置換フェニルである。一部の実施形態では、R^1は、フェニルである。

【１６０５】
一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるカルボシクリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_3－C_{10}カルボシクリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される単環式カルボシクリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロヘプチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロヘキシルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロペンチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロブチルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるシクロプロピルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される二環式カルボシクリルである。

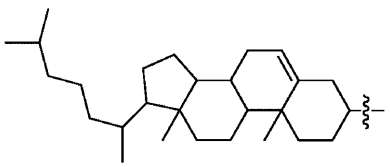
【１６０６】
一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{50}多環式炭化水素である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{50}多環式炭化水素であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される

【化３５０】



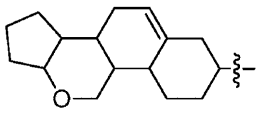
である。一部の実施形態では、R^1は、

【化３５１】



である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、任意で置換される

【化３５２】

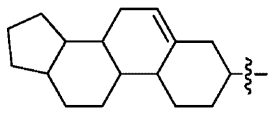
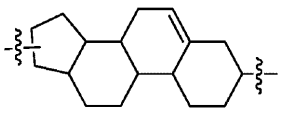
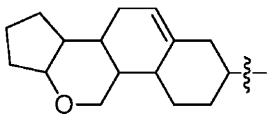


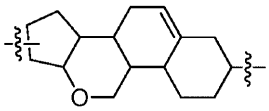
である。

【１６０７】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１個以上の任意で置換される多環式炭化水素部分を含む、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{50}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１個以上の任意で置換される多環式炭化水素部分を含む、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{50}$の脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１個以上の任意で置換される

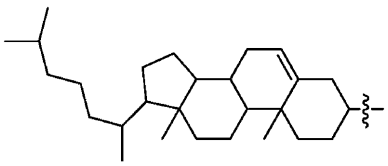
【化３５３】


、

、

または



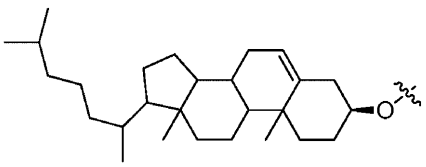
を含む、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{50}$の脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化３５４】

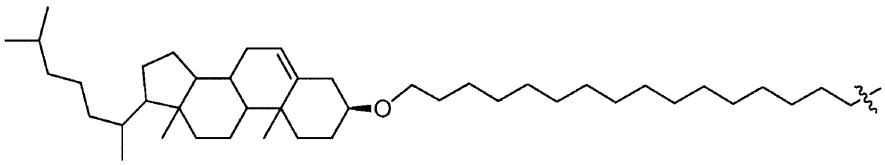


である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

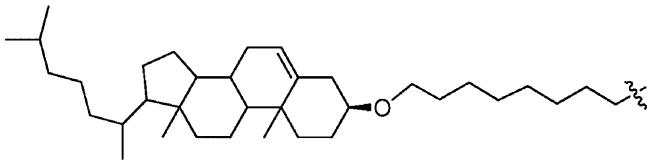
【化３５５】



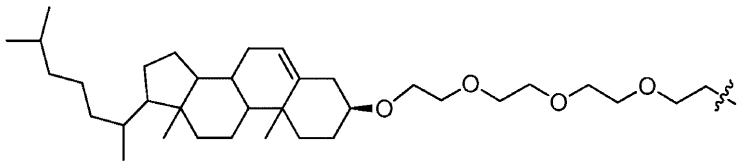
である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、
【化３５６】



である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、
【化３５７】



である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、
【化３５８】



である。
【１６０８】
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、任意で置換されるアリールである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、任意で置換される二環式アリール環である。
【１６０９】
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、任意で置換されるヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、置換された５～６員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、非置換の５～６員の単環式ヘテロアリール環である。
【１６１０】
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の単環式ヘテロアリール環である。
【１６１１】
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、ピロリル、フラニル、及びチエニルから選択される。
【１６１２】
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員のヘテロアリール環である。ある実施形態では、Ｒ^{1}は、１個の窒素原子と、硫黄及び酸素から選択される追加のヘテロ原子とを有する、任意で置換される５員のヘテロアリール環である。Ｒ^{1}基の例としては、任意で置換さ

れるピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリルまたはイソキサゾリルが挙げられる。

【１６１３】

一部の実施形態では、R^1は、１～３個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール環である。他の実施形態では、R^1は、１～２個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、２個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。ある実施形態では、R^1は、１個の窒素を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。R^1基の例としては、任意で置換されるピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、またはテトラジニルが挙げられる。

【１６１４】

ある実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される８～１０員の二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。ある実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるインドリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるアザビシクロ［３．２．１］オクタニルである。ある実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるアザインドリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるベンゾイミダゾリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるベンゾチアゾリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるベンゾオキサゾリルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるインダゾリルである。ある実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。

【１６１５】

ある実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるキノリニルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるイソキノリニルである。１つの態様によると、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、R^1は、キナゾリンまたはキノキサリンである。

【１６１６】

一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるヘテロシクリルである。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、置換される３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、非置換の３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。

【１６１７】

一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるヘテロシクリルである。一部の実施形

態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、２個の酸素原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環である。

【１６１８】

ある実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。ある実施形態では、R^1は、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチオラニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキサチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジチアニル、ジオキセパニル、オキサゼパニル、オキサチエパニル、ジチエパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、オキセパノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、アゼパノニル、ジヒドロチオフェノニル、テトラヒドロチオピラノニル、チエパノニル、オキサゾリジノニル、オキサジナノニル、オキサゼパノニル、ジオキソラノニル、ジオキサノニル、ジオキセパノニル、オキサチオリノニル、オキサチアノニル、オキサチエパノニル、チアゾリジノニル、チアジナノニル、チアゼパノニル、イミダゾリジノニル、テトラヒドロピリミジノニル、ジアゼパノニル、イミダゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル、チアゾリジンジオニル、ジオキソランジオニル、オキサチオランジオニル、ピペラジンジオニル、モルホリンジオニル、チオモルホリンジオニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、及びテトラヒドロチオピラニルである。一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。

【１６１９】

ある実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員の部分不飽和の単環式環である。ある実施形態では、R^1は、任意で置換されるテトラヒドロピリジニル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、またはオキサゾリニル基である。

【１６２０】

一部の実施形態では、R^1は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される８～１０員の二環式の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるインドリニルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるイソインドリニルである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される１，２，３，４－テトラヒドロキノリンである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換される１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンである。

【１６２１】

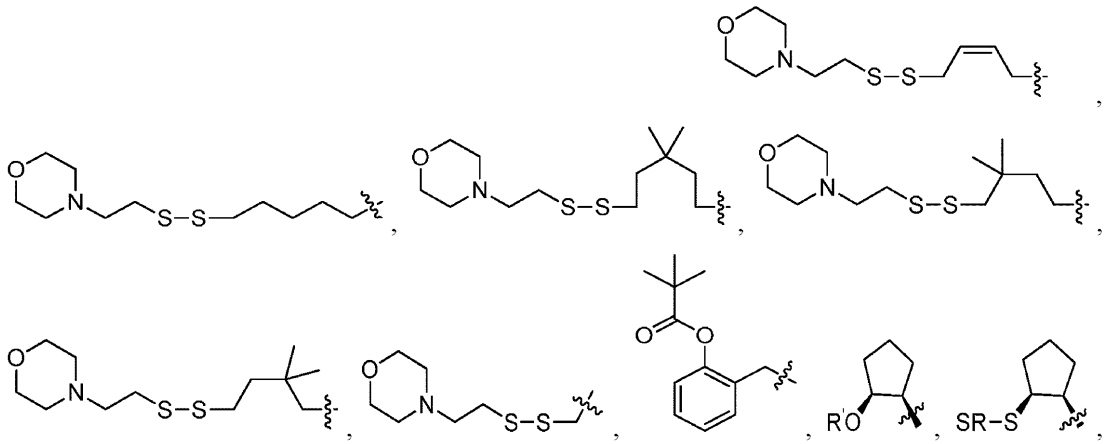
一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{10}脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるC_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－C≡C－、－C（R’）$_2$－、－Cy－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－、－C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）－、－N（R’）C（O）O－、－OC（O）N（R’）－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－S（O）$_2$N（R’）－、－N（R’）S（O）$_2$－、－SC（O）－、－C（O）S－、－OC（O）－、または－C（O）O－により置き換えられ、式中、各可変部分は独立

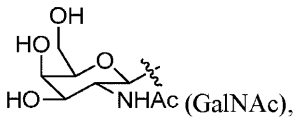
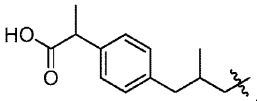
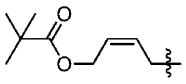
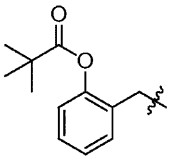
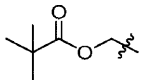
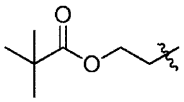
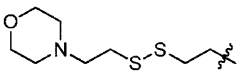
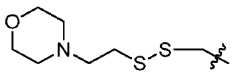
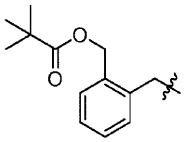
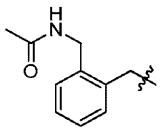
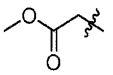
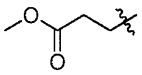
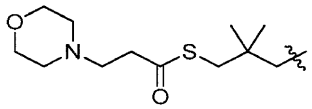
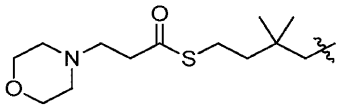
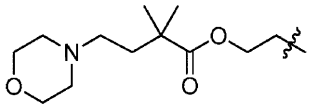
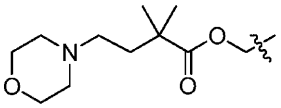
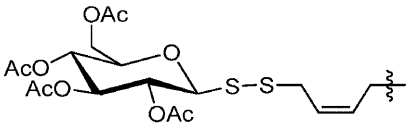
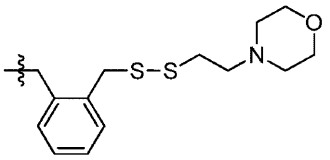
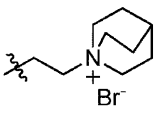
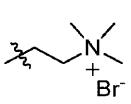
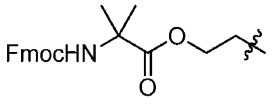
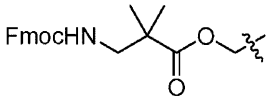
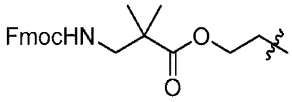
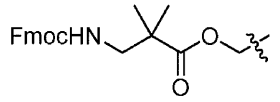
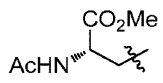
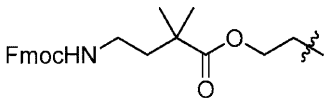
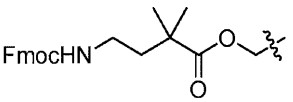
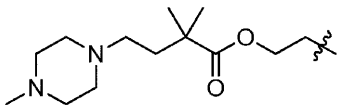
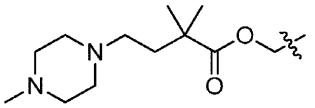
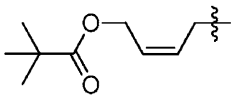
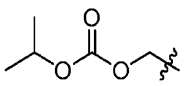
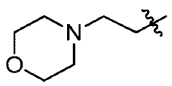
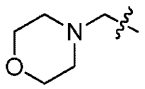
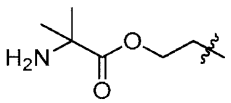
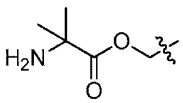
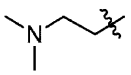
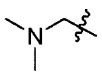
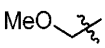
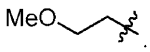
して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{10}の脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意の－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_1－C_{10}の脂肪族であり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意の－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、式中、各Ｒ’は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６２２】

一部の実施形態では、R^1は、

【化３５９】



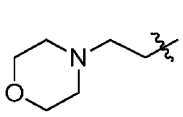
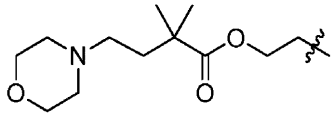

(GalNAc),

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
CH3–,

,

,

,

,

,

,

または

.

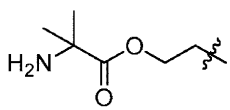
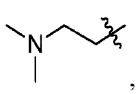
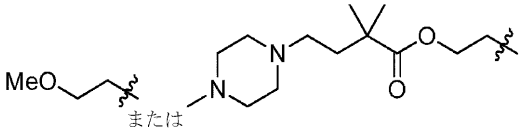
である。

【１６２３】

一部の実施形態では、Ｒ１は、ＣＨ３－、

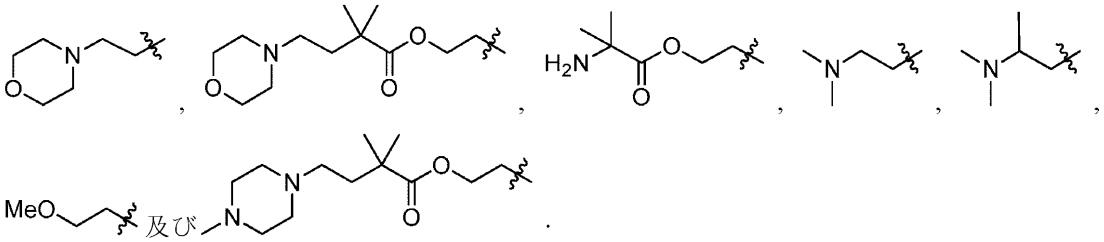
【化３６０】


,

,

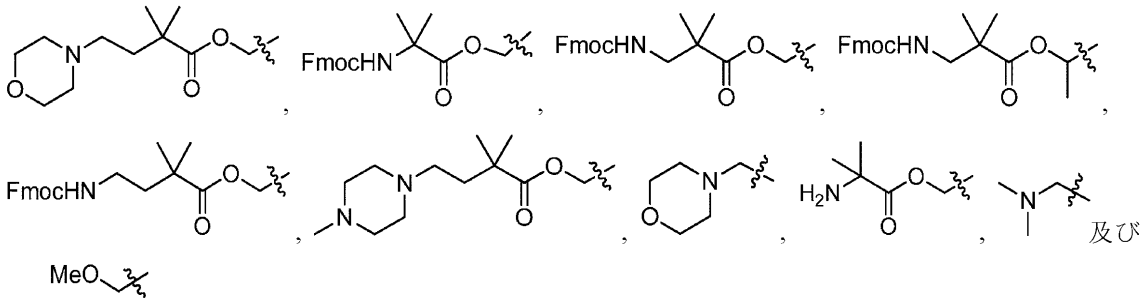

,

,

または

である。

【１６２４】
一部の実施形態では、Ｒ[1]は、Ｌに繋がれている、末端の任意で置換される－（ＣＨ$_2$）$_2$－部分を含有する。かかるＲ[1]基の例を以下に図示する：
【化３６１】



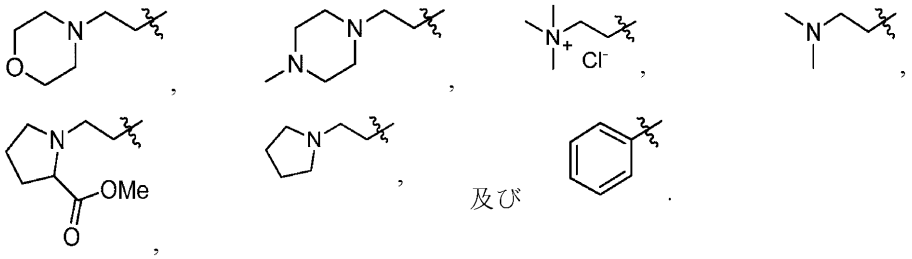
【１６２５】
一部の実施形態では、Ｒ[1]は、Ｌに繋がれている、末端の任意で置換される－（ＣＨ$_2$）－部分を含有する。かかるＲ[1]基の例を以下に図示する：
【化３６２】



【１６２６】
一部の実施形態では、Ｒ[1]は、－Ｓ－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、Ｒ^{Ｌ２}は任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、ここで、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、またはＣ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、Ｒ’及び－Ｃｙ－の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、－Ｓ－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、硫黄原子は、Ｌ基中の硫黄原子と結合される。
【１６２７】
一部の実施形態では、Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、Ｒ^{Ｌ２}は任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_9$脂肪族であり、ここで、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、またはＣ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、Ｒ’及び－Ｃｙ－の各々は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、カルボニル基は、Ｌ基中のＧと結合される。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、カルボニル基は、Ｌ基中の硫黄原子と結合される。
【１６２８】

一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるC_1－C_9脂肪族である。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるC_1－C_9アルキルである。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるC_1－C_9アルケニルである。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるC_1－C_9アルキニルである。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるC_1－C_9脂肪族であり、ここで、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、－Ｃｙ－または－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるC_1－C_9脂肪族であり、ここで、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、－Ｃｙ－により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるC_1－C_9脂肪族であり、ここで、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるヘテロシクリレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるC_1－C_9脂肪族であり、ここで、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるアリーレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるC_1－C_9脂肪族であり、ここで、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるヘテロアリーレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるC_1－C_9脂肪族であり、ここで、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるC_3－C_{10}カルボシクリレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるC_1－C_9脂肪族であり、ここで、２個のメチレン単位が任意で、及び独立して、－Ｃｙ－または－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{L2}は、任意で置換されるC_1－C_9脂肪族であり、ここで、２個のメチレン単位が任意で、及び独立して、－Ｃｙ－または－Ｃ（Ｏ）－により置き換えられる。R^{L2}基の例を以下に図示する：

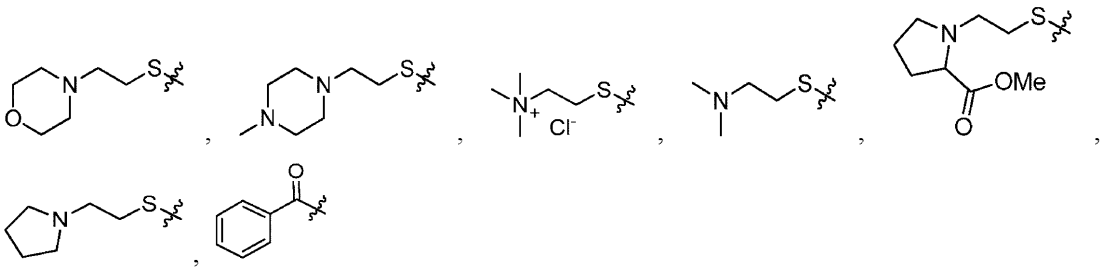
【化３６３】



【１６２９】

一部の実施形態では、R^1は、水素であるか、または

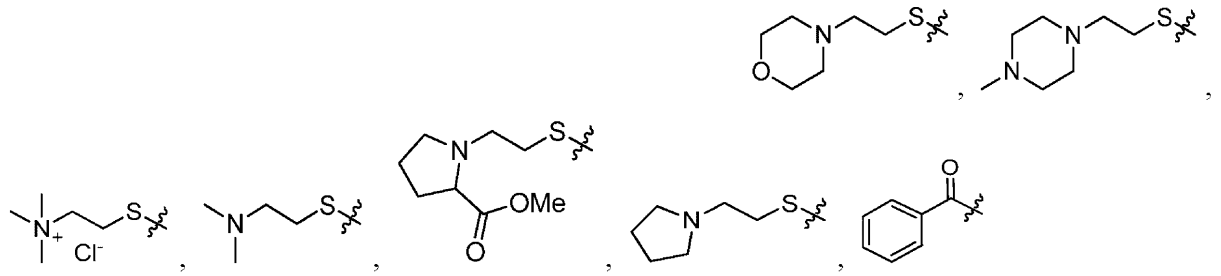
【化３６４】



、

－Ｓ－（C_1－C_{10}脂肪族）、C_1－C_{10}脂肪族、アリール、C_1－C_6ヘテロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、R^1は、

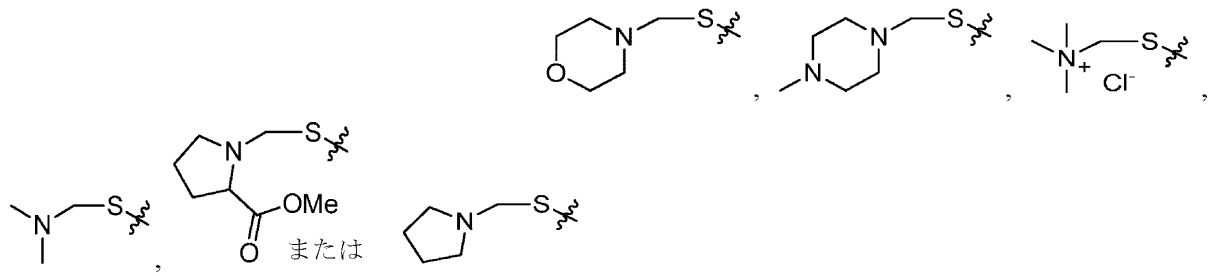
【化３６５】



、

または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化３６６】



である。

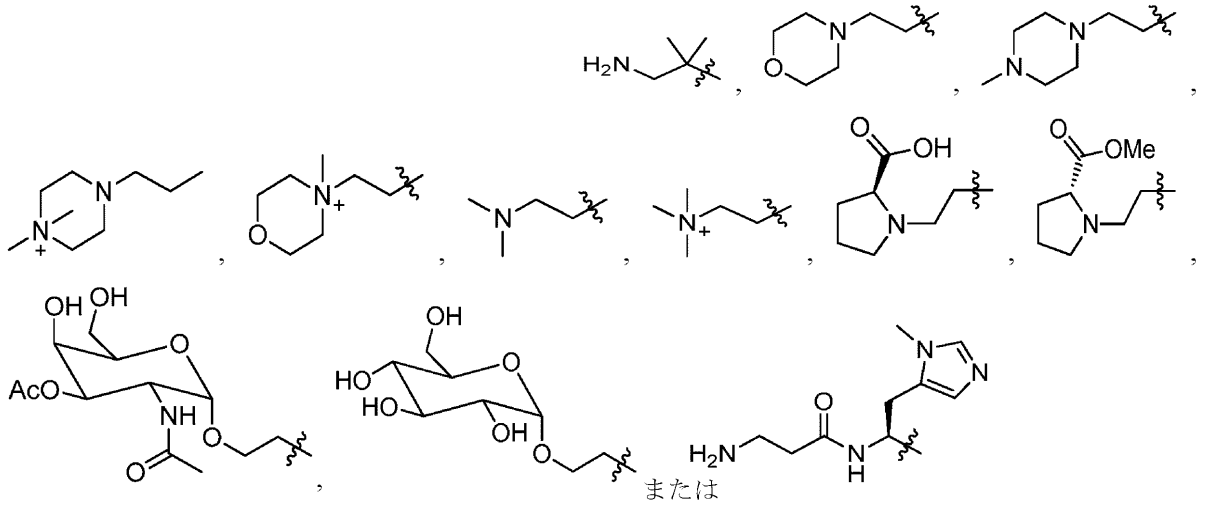
【１６３０】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$脂肪族）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される、任意で置換される基である。

【１６３１】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化３６７】

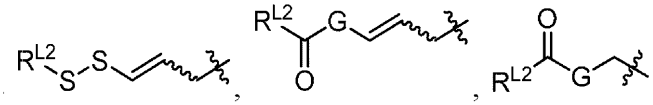


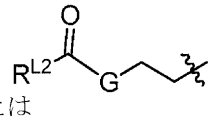
である。

【１６３２】

一部の実施形態では、上記及び本明細書に記載されるＲ^{1}の実施形態における硫黄原子は、上記及び本明細書に記載されるＬの実施形態における、硫黄原子、Ｇ、Ｅ、または－Ｃ（Ｏ）－部分と結合される。一部の実施形態では、上記及び本明細書に記載されるＲ^{1}の実施形態における－Ｃ（Ｏ）－部分は、上記及び本明細書に記載されるＬの実施形態における、硫黄原子、Ｇ、Ｅ、または－Ｃ（Ｏ）－部分と結合される。

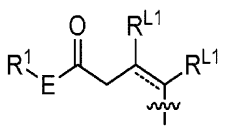
【１６３３】
一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、上記及び本明細書に記載されるＬの実施形態ならびにＲ^{1}の実施形態の任意の組み合わせである。
【１６３４】
一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｌ^{3}－Ｇ－Ｒ^{1}であり、式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【１６３５】
一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｌ^{4}－Ｇ－Ｒ^{1}であり、式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【１６３６】
一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｌ^{3}－Ｇ－Ｓ－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【１６３７】
一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｌ^{3}－Ｇ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【１６３８】
一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、
【化３６８】





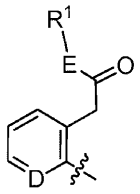
または

であり、式中、Ｒ^{Ｌ２}は、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{9}$の脂肪族であり、ここで、１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ、及び各Ｇは、独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【１６３９】
一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｒ^{Ｌ３}－Ｓ－Ｓ－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｒ^{Ｌ３}－Ｃ（Ｏ）－Ｓ－Ｓ－Ｒ^{Ｌ２}であり、式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【１６４０】
一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：
【化３６９】



式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【１６４１】
一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３７０】

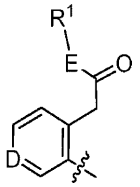


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６４２】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３７１】

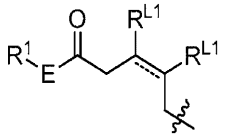


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６４３】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３７２】

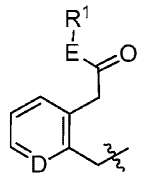


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６４４】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３７３】

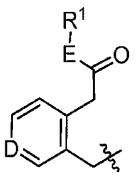


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６４５】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３７４】

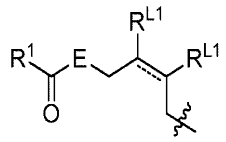


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６４６】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３７５】

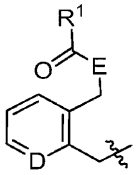


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６４７】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３７６】

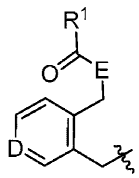


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６４８】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３７７】

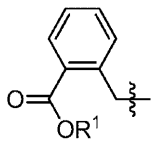


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６４９】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３７８】

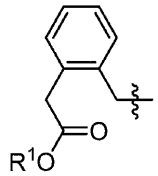


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６５０】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３７９】

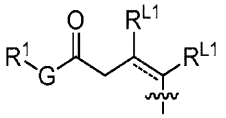


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６５１】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３８０】

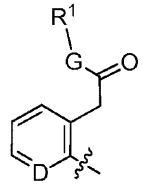


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６５２】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３８１】

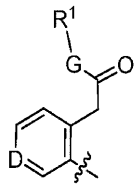


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６５３】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３８２】

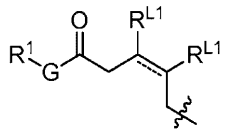


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６５４】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３８３】

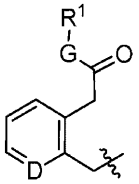


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６５５】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３８４】

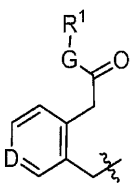


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６５６】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３８５】

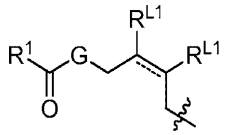


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６５７】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３８６】

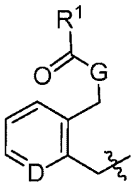


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６５８】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３８７】

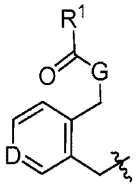


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６５９】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３８８】

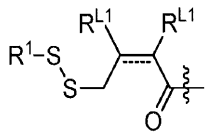


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６６０】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

【化３８９】

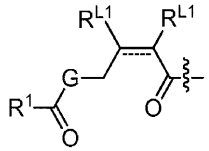


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６６１】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する：

【化３９０】

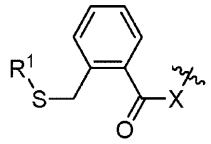


式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

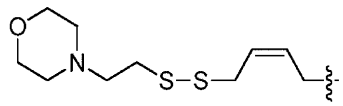
【１６６２】

一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下の構造を有する：

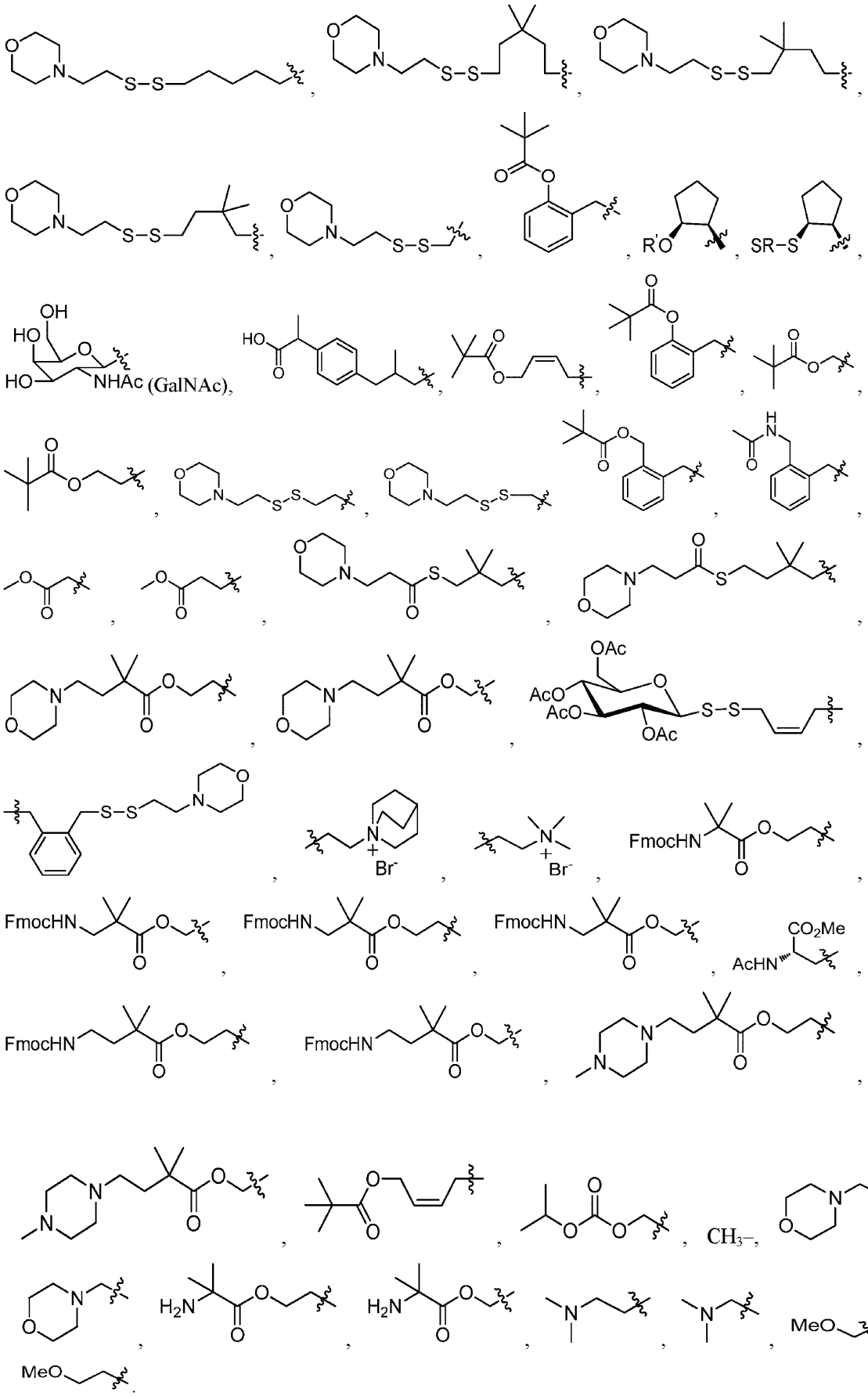
【化３９１】



式中：
フェニル環は任意で置換され、
各Ｒ^{1}及びＸは独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。
【１６６３】
一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、
【化３９２】



，

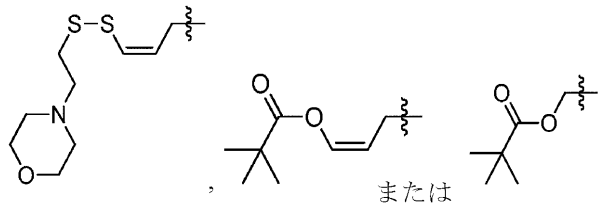


である。

【１６６４】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、以下である：

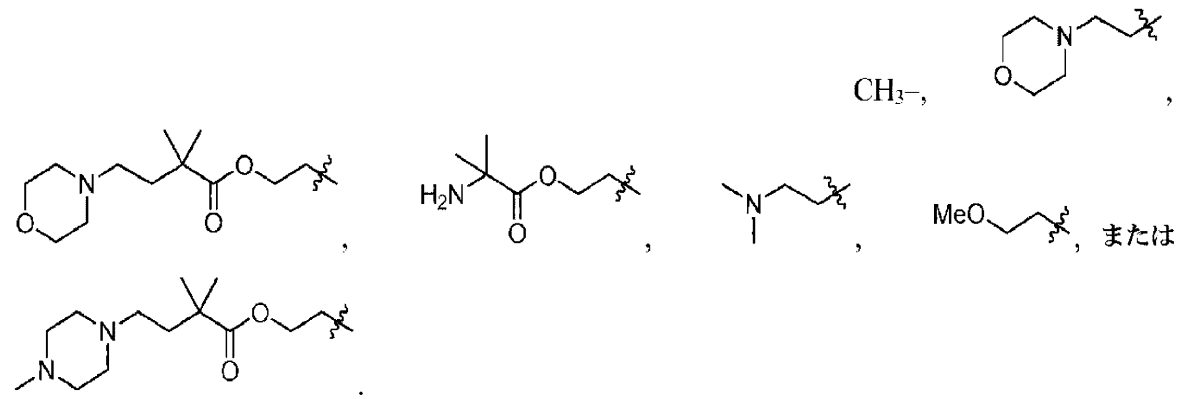
【化３９３】



【１６６５】

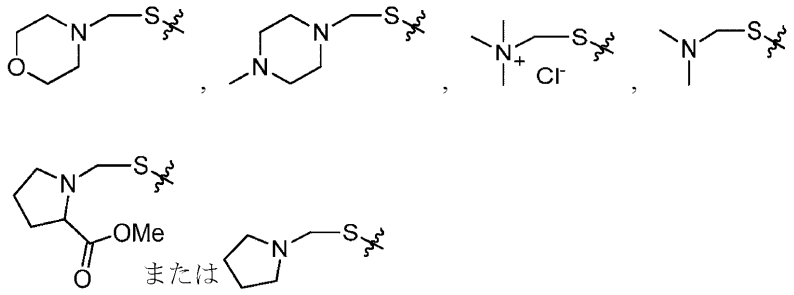
一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化３９４】



である。一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化３９５】

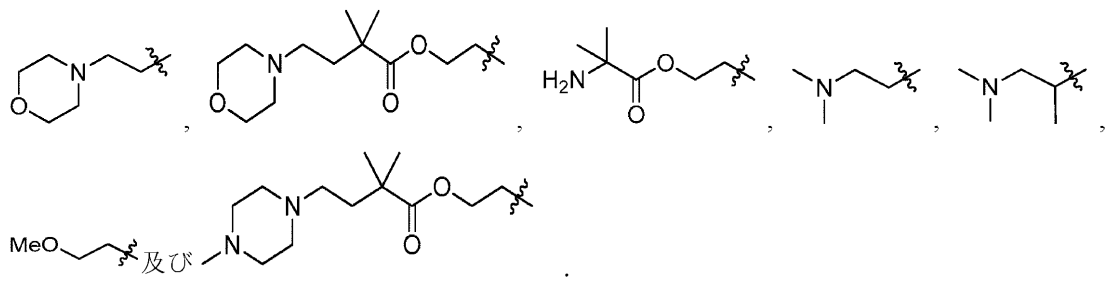


である。

【１６６６】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｘに繋がれる、末端の任意で置換される－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－部分を含有する。一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｘに繋がれる、末端の－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－部分を含有する。かかる－Ｌ－Ｒ^{1}部分の例を、以下に図示する：

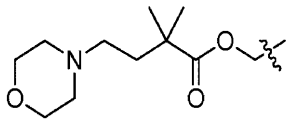
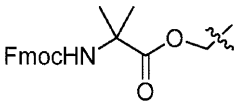
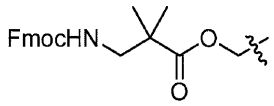
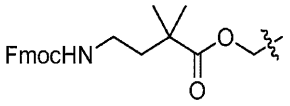
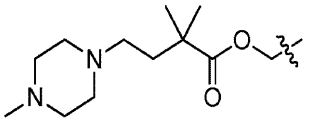
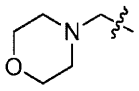
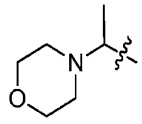
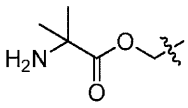
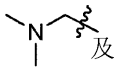
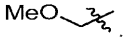
【化３９６】



【１６６７】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｘに繋がれる、末端の任意で置換される－（ＣＨ$_{2}$）－部分を含有する。一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｘに繋がれる、末端の－（ＣＨ$_{2}$）－部分を含有する。かかる－Ｌ－Ｒ^{1}部分の例を、以下に図示する：

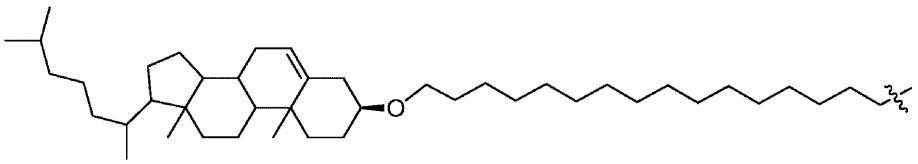
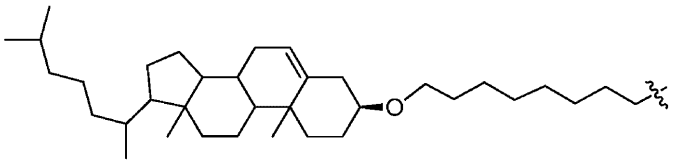
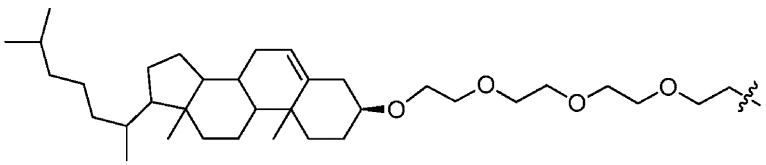
【化３９７】










及び


【１６６８】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化３９８】

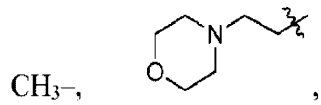
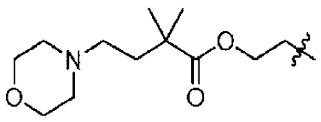
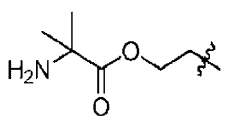
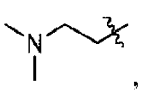
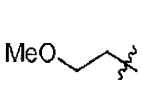
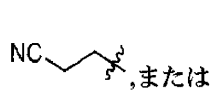
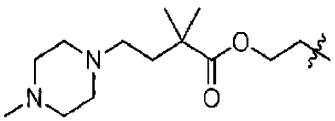

、

または


である。

【１６６９】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化３９９】

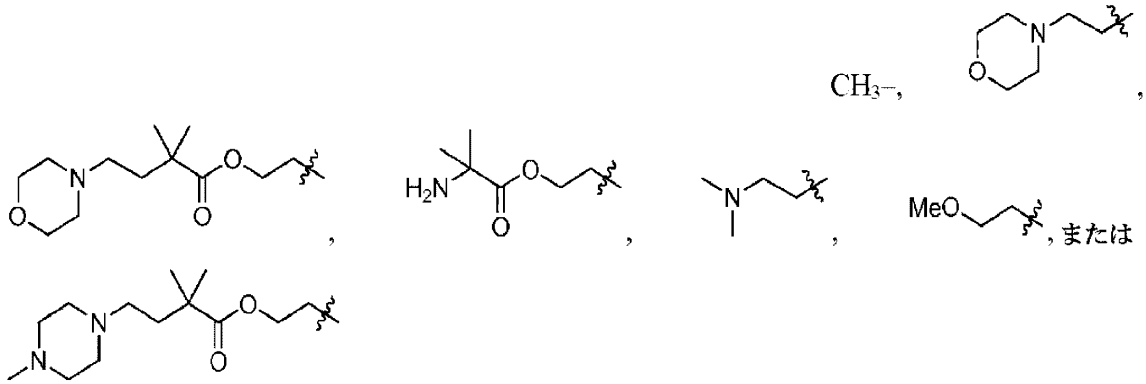






,または


であり、Ｘは、－Ｓ－である。

【１６７０】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化４００】

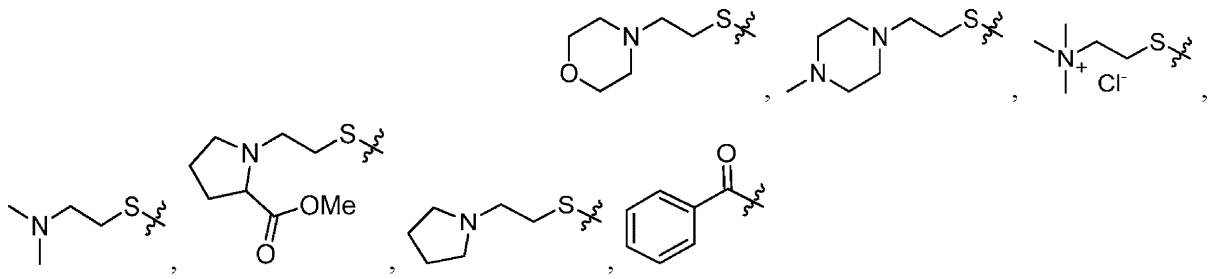


であり、Ｘは、－Ｓ－であり、Ｗは、Ｏであり、Ｙは、－Ｏ－であり、Ｚは、－Ｏ－である。

【１６７１】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化４０１】



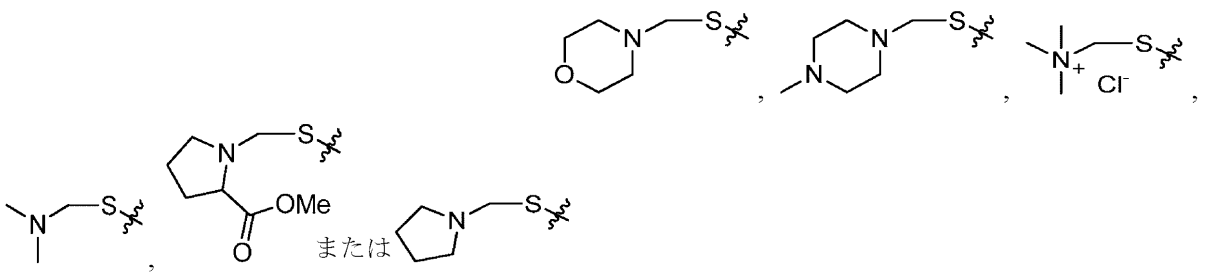
、

または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）である。

【１６７２】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化４０２】

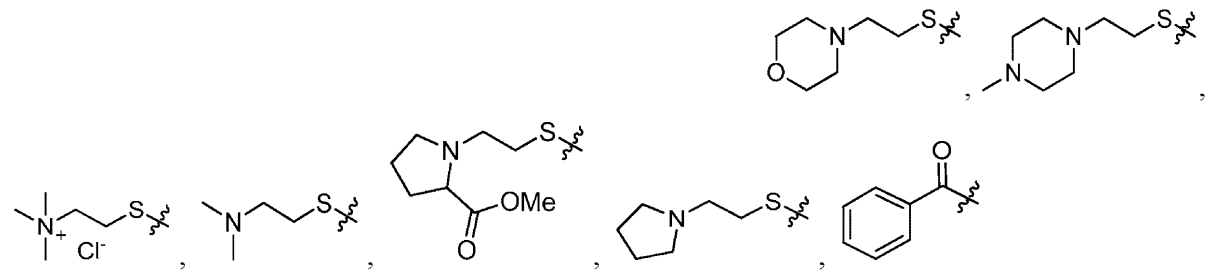


である。

【１６７３】

一部の実施形態では、Ｘは、－Ｏ－または－Ｓ－であり、Ｒ^{1}は、

【化４０３】

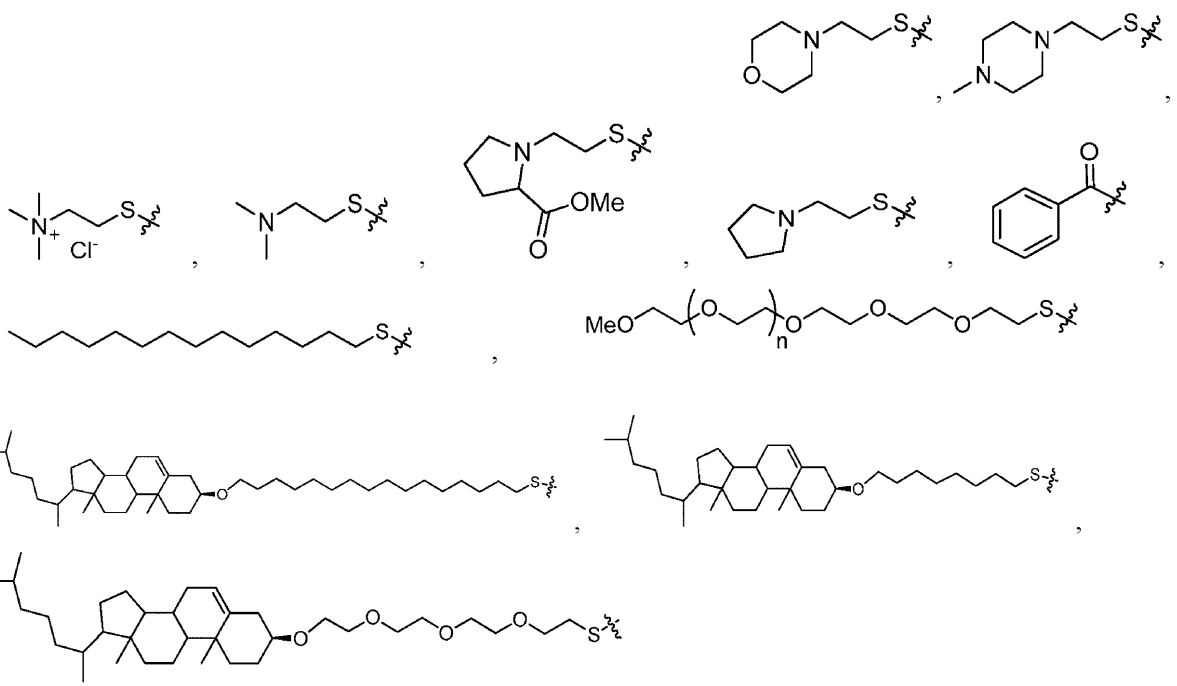


、または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）である。

【１６７４】

一部の実施形態では、Ｘは、－Ｏ－または－Ｓ－であり、Ｒ^{1}は、

【化４０４】



、

－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{50}$脂肪族）である。

【１６７５】

一部の実施形態では、Ｌは、共有結合であり、－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｒ^{1}である。

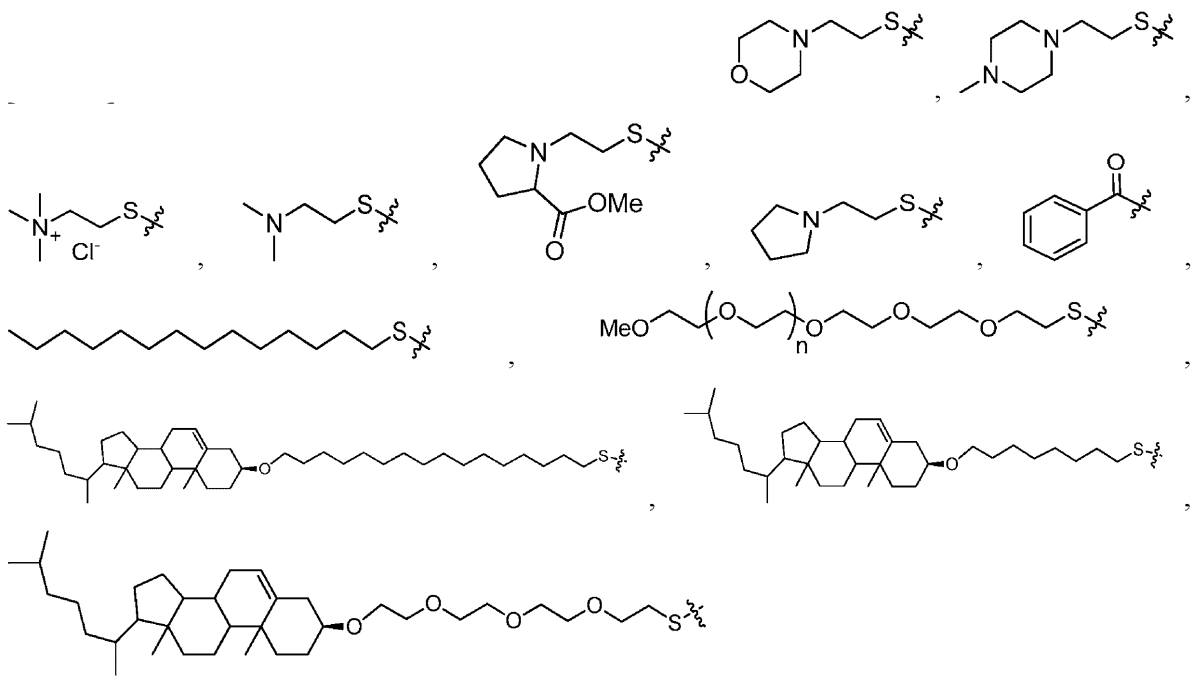
【１６７６】

一部の実施形態では、－Ｌ－Ｒ^{1}は、水素ではない。

【１６７７】

一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}はＲ^{1}であり、

【化４０５】

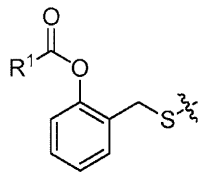


、
－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$脂肪族）または－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{50}$脂肪族）である。

【１６７８】

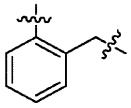
一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化４０６】



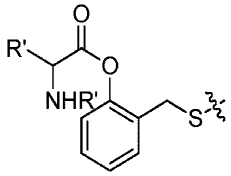
の構造を有し、式中、

【化４０７】



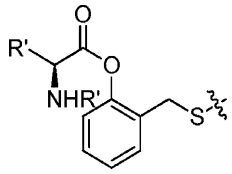
部分は任意で置換される。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化４０８】



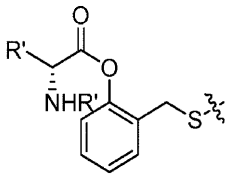
である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化４０９】



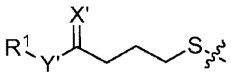
である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化４１０】



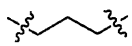
である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化４１１】



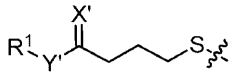
の構造を有し、式中、Ｘ’は、ＯまたはＳであり、Ｙ’は、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ’－であり、及び

【化４１２】



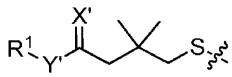
部分は任意で置換される。一部の実施形態では、Ｙ’は、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＨ－である。一部の実施形態では、

【化４１３】



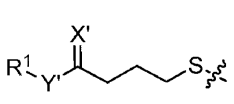
は、

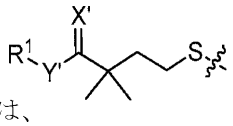
【化４１４】



である。一部の実施形態では、

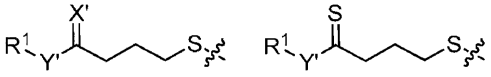
【化４１５】


は、



である。一部の実施形態では、

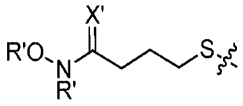
【化４１６】



は、

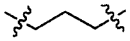
である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化４１７】



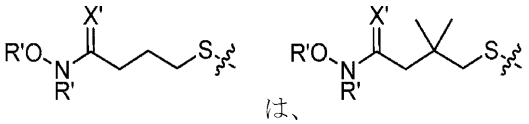
の構造を有し、式中、Ｘ’は、ＯまたはＳであり、及び

【化４１８】



部分は任意で置換される。一部の実施形態では、

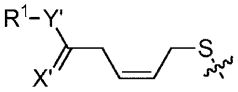
【化４１９】



は、

である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化４２０】



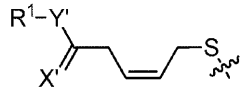
であり、式中、

【化４２１】



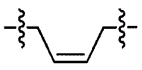
は、任意で置換される。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化４２２】



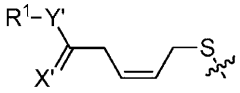
であり、式中、

【化４２３】



は、置換される。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化４２４】



であり、式中、

【化４２５】

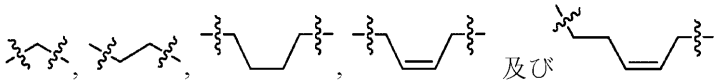


は、置換されない。

【１６７９】

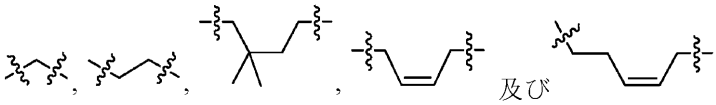
一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｒ^{1}－Ｃ（Ｏ）－Ｓ－Ｌ^{x}－Ｓ－であり、式中、Ｌ^{x}は、

【化４２６】



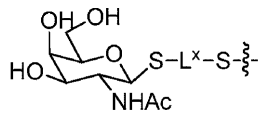
から選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、Ｌ^{x}は、

【化４２７】



である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$Ｃ－Ｓ－Ｓ－Ｌ^{x}－Ｓ－である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｒ^{1}－Ｃ（＝Ｘ’）－Ｙ’－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－Ｓ－Ｌ^{x}－Ｓ－である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、Ｒ－Ｃ（＝Ｘ’）－Ｙ’－ＣＨ$_{2}$－Ｓ－Ｌ^{x}－Ｓ－である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化４２８】



である。

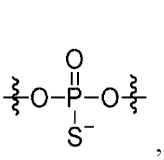
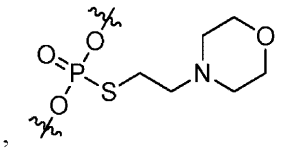
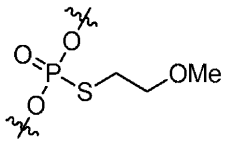
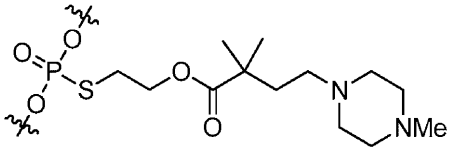
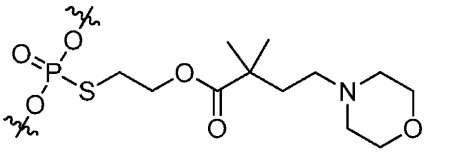
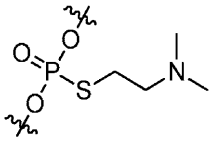
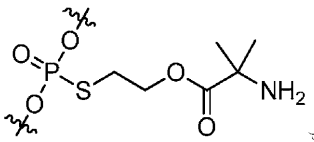
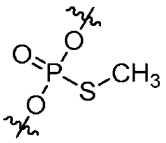
【１６８０】

当分野の当業者に認識されるように、本明細書に記載される－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}基の多くが切断可能であり、対象に投与された後、－Ｘ$^{－}$へと転換され得る。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、切断可能である。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｓ－Ｌ－Ｒ^{1}であり、対象に投与された後、－Ｓ$^{－}$へと転換される。一部の実施形態では、転換は、対象の酵素により促進される。当分野の当業者により認識されるように、－Ｓ－Ｌ－Ｒ^{1}基が、投与後に－Ｓ$^{－}$へと転換されるか否かを決定する方法は当分野に広く公知であり、及び実施されており、薬物代謝及び薬物動態の研究に使用される方法が挙げられる。

【１６８１】

一部の実施形態では、式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合は、

【化４２９】

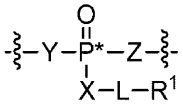

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、または


である。

【１６８２】

一部の実施形態では、式Ｉのヌクレオチド間結合は、以下の式Ｉ－ａの構造を有する：

【化４３０】



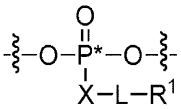
(I-a)

式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６８３】

一部の実施形態では、式Ｉのヌクレオチド間結合は、以下の式Ｉ－ｂの構造を有する：

【化４３１】



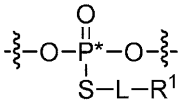
(I-b)

式中、各可変要素は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【１６８４】

一部の実施形態では、式Ｉのヌクレオチド間結合は、以下の式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合である：

【化４３２】



(I-c)

式中：

Ｐ＊は、不斉リン原子であり、ＲｐまたはＳｐのいずれかであり；

Ｌは、共有結合であるか、または任意で置換される直線状もしくは分枝状のＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキレンであり、式中、Ｌの１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）

－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ；

R^1は、ハロゲン、Ｒ、または任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_{50}$脂肪族であり、ここで、１個以上のメチレン単位は任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－により置き換えられ；

各Ｒ’は、独立して－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_2$Ｒ、もしくは－ＳＯ$_2$Ｒであるか、または；

同じ窒素上の２つのＲ’は、それらの介在する原子と一緒になって、任意で置換される複素環またはヘテロアリール環を形成するか、もしくは

同じ炭素上の２つのＲ’は、それらの介在する原子と一緒になって、任意で置換されるアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリールの環を形成し、

－Ｃｙ－は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、及びヘテロシクリレンから選択される、任意で置換される二価の環であり、

各Ｒは、独立して、水素であるか、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基であり、

各

【化４３３】

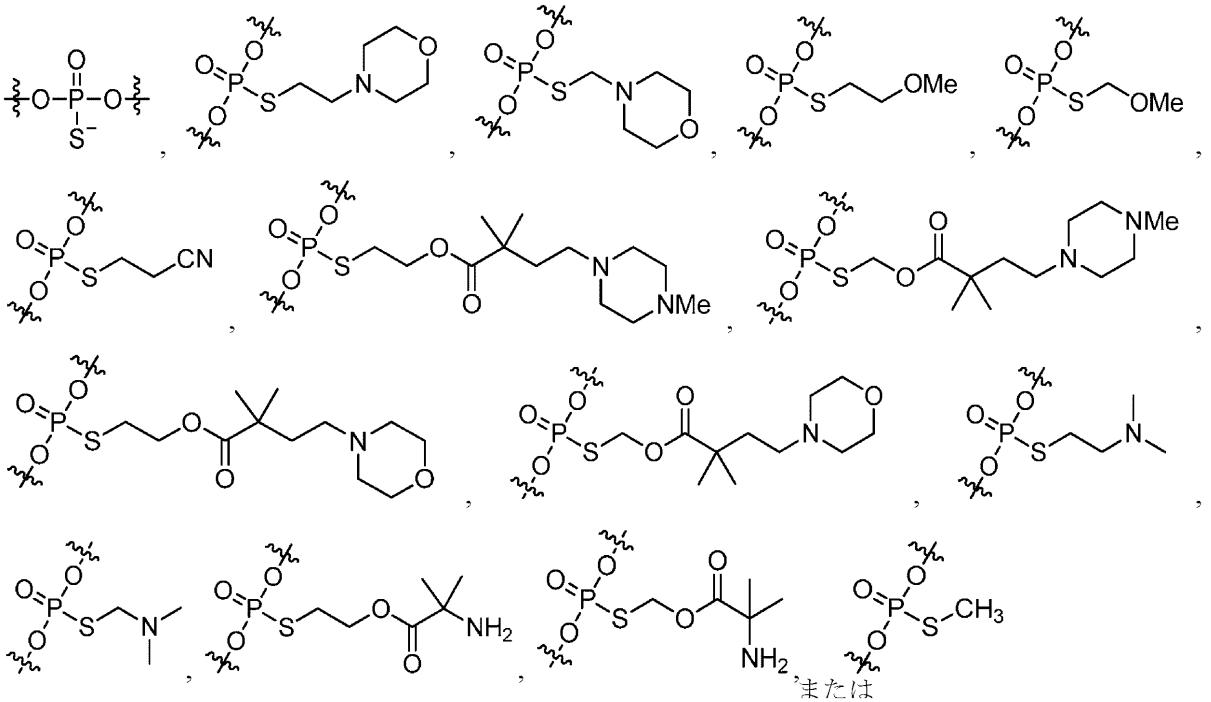
は、独立してヌクレオシドとの結合を表し、

R^1は、Ｌが共有結合の場合、－Ｈではない。

【１６８５】

一部の実施形態では、式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合は、

【化４３４】

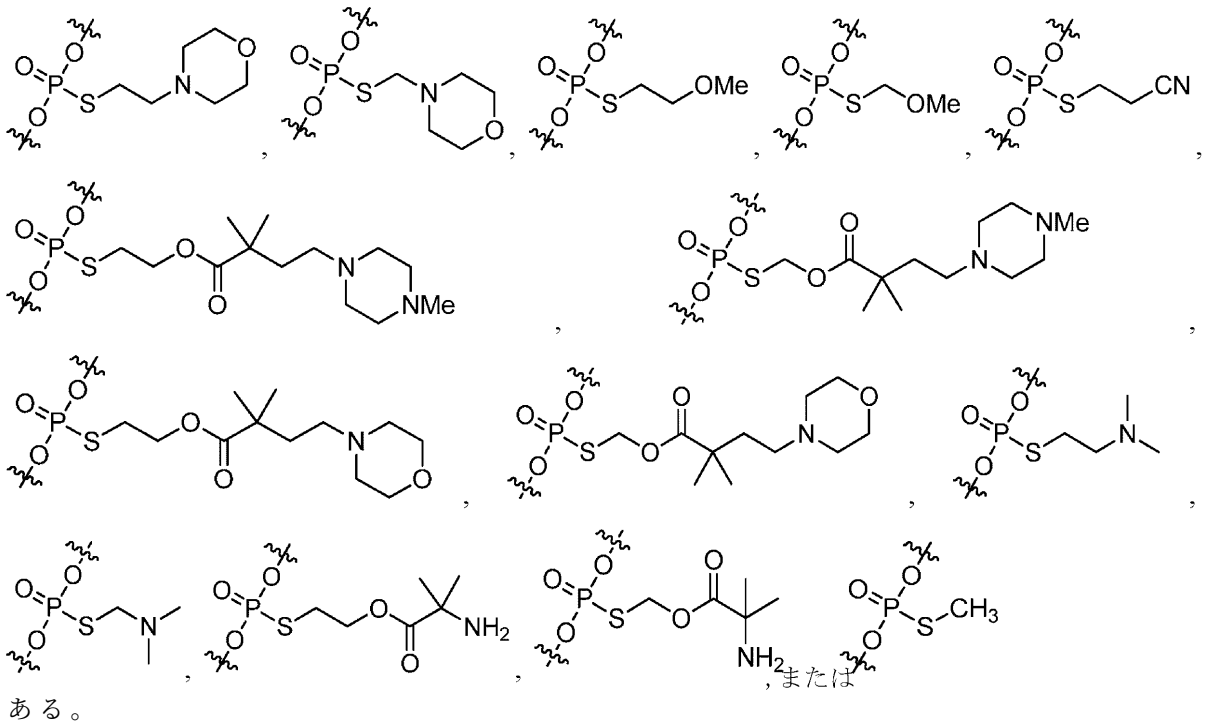


である。

【１６８６】

一部の実施形態では、式Ｉ－ｃの構造を有するヌクレオチド間結合は、

【化４３５】



である。

【１６８７】

一部の実施形態では、本開示は、リン酸ジエステル結合を１個以上、及び式Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、またはＩ－ｃを有する修飾ヌクレオチド間結合を１個以上含有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。

【１６８８】

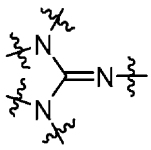
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なく

とも１個、及び式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも１個含有する。一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なくとも１個、及び式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも２個含有する。一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なくとも１個、及び式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも３個含有する。一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なくとも１個、及び式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも４個含有する。一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、当該キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステルヌクレオチド間結合を少なくとも１個、及び式Ｉ－ｃの構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合を少なくとも５個含有する。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は－Ｒである。一部の実施形態では、Ｒは－ＣＨ$_{3}$である。一部の実施形態では、Ｒは－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である。一部の実施形態では、Ｒは－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である。一部の実施形態では、Ｒは－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$である。一部の実施形態では、ＲはＣＨ$_{3}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$－である。一部の実施形態では、ＲはＰｈＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$－である。一部の実施形態では、ＲはＨＣ≡Ｃ－ＣＨ$_{2}$－である。一部の実施形態では、ＲはＨ$_{3}$Ｃ－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_{2}$－である。一部の実施形態では、ＲはＣＨ$_{2}$＝ＣＨＣＨ$_{2}$－である。一部の実施形態では、ＲはＣＨ$_{3}$ＳＣＨ$_{2}$－である。一部の実施形態では、Ｒは－ＣＨ$_{2}$ＣＯＯＣＨ$_{3}$である。一部の実施形態では、Ｒは－ＣＨ$_{2}$ＣＯＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である。一部の実施形態では、Ｒは－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮＨＣＨ$_{3}$である。

【１６８９】

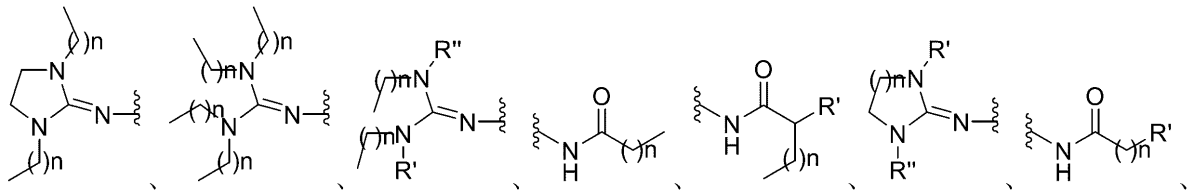
一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、グアニジン部分を含有する。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化４３６】

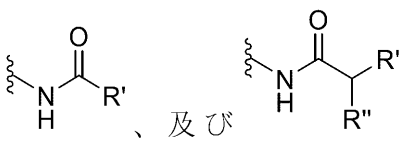


であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｌ－Ｗ^{z}であり、式中、Ｗ^{z}は、

【化４３７】

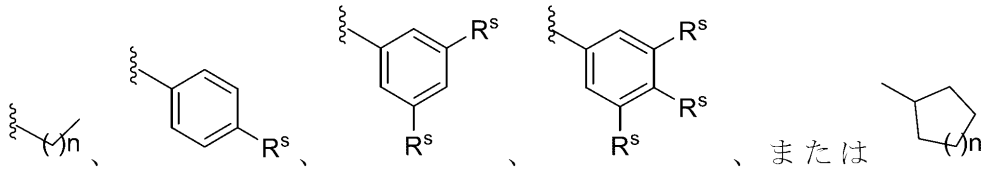


、及び



から選択され、ここで、Ｒ”はＲ’であり、ｎは０～１５である。一部の実施形態では、Ｒ’及びＲ”は、独立して、

【化４３８】

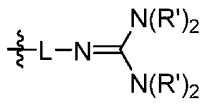


である。一部の実施形態では、Ｌは－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。一部の実施形態では、ｎは０～３である。一部の実施形態では、各Ｒ^{s}は、独立して、－Ｈ、－ＯＣＨ$_3$、－Ｆ、－ＣＮ、－ＣＨ$_3$、－ＮＯ$_2$、－ＣＦ$_3$、または－ＯＣＦ$_3$である。一部の実施形態では、Ｒ’及びＲ”は同じである。一部の実施形態では、Ｒ’及びＲ”は異なる。

【１６９０】

一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は

【化４３９】



であり、式中、各Ｒ’は独立して、本開示に記載のとおりである。一部の実施形態では、２個の異なる窒素原子上の２個のＲ’は、一緒になって本開示に記載の任意で置換される環を形成する。一部の実施形態では、環は飽和である。一部の実施形態では、環は単環式である。一部の実施形態では、環は３～１０員である。一部の実施形態では、環は３員である。一部の実施形態では、環は４員である。一部の実施形態では、環は５員である。一部の実施形態では、環は６員である。一部の実施形態では、環は７員である。一部の実施形態では、環は、当該２個の窒素原子の他に、さらなる環ヘテロ原子を有さない。

【１６９１】

一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、任意で置換されるアルキニルである。一部の実施形態では、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は－Ｃ≡ＣＨである。一部の実施形態では、アルキニル基、例えば、－Ｃ≡ＣＨは、様々な反応を介して多くの試薬と反応し、さらなる修飾を提供することができる。例えば、一部の実施形態では、アルキニル基は、クリック化学を介してアジドと反応することができる。一部の実施形態では、アジドは、Ｒ^1－Ｎ$_3$の構造を有する。

【１６９２】

一部の実施形態では、ＺはＯである。一部の実施形態では、ＺはＳである。一部の実施形態では、Ｚは－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^1）－である。一部の実施形態では、Ｚは、本開示に記載されるＬである。

【１６９３】

一部の実施形態では、ＹはＯであり、ＺはＯである。一部の実施形態では、ＹはＯであり、ＺはＯであり、ＸはＳである。一部の実施形態では、Ｐ^{L}はＰ（＝Ｗ）であり、ＹはＯであり、ＺはＯであり、ＸはＳである。一部の実施形態では、Ｐ^{L}はＰ（＝Ｗ）であり、ＹはＯであり、ＺはＯであり、ＸはＳである。一部の実施形態では、Ｐ^{L}はＰ（＝Ｏ）であり、ＹはＯであり、ＺはＯであり、ＸはＳである。一部の実施形態では、Ｐ^{L}はＰ（＝Ｓ）であり、ＹはＯであり、ＺはＯであり、ＸはＯである。

【１６９４】

一部の実施形態では、ａは１～１０００である。一部の実施形態では、ａは１～２００である。一部の実施形態では、ａは１～１００である。一部の実施形態では、ａは１～９０である。一部の実施形態では、ａは１～８０である。一部の実施形態では、ａは１～７０である。一部の実施形態では、ａは１～６０である。一部の実施形態では、ａは１～５０である。一部の実施形態では、ａは１～４０である。一部の実施形態では、ａは１～３５である。一部の実施形態では、ａは１～３０である。一部の実施形態では、ａは１～２９である。一部の実施形態では、ａは１～２８である。一部の実施形態では、ａは１～２

７である。一部の実施形態では、ａは１～２６である。一部の実施形態では、ａは１～２５である。一部の実施形態では、ａは１～２４である。一部の実施形態では、ａは１～２３である。一部の実施形態では、ａは１～２２である。一部の実施形態では、ａは１～２１である。一部の実施形態では、ａは１～２０である。一部の実施形態では、ａは１～１９である。一部の実施形態では、ａは１～１８である。一部の実施形態では、ａは１～１７である。一部の実施形態では、ａは１～１６である。一部の実施形態では、ａは１～１５である。一部の実施形態では、ａは１～１４である。一部の実施形態では、ａは１～１３である。一部の実施形態では、ａは１～１２である。一部の実施形態では、ａは１～１１である。一部の実施形態では、ａは１～１０である。一部の実施形態では、ａは１～９である。一部の実施形態では、ａは１～８である。一部の実施形態では、ａは１～７である。一部の実施形態では、ａは１～６である。一部の実施形態では、ａは１～５である。一部の実施形態では、ａは１～４である。一部の実施形態では、ａは１～３である。一部の実施形態では、ａは１～２である。一部の実施形態では、ａは４～３０である。一部の実施形態では、ａは４～２９である。一部の実施形態では、ａは４～２８である。一部の実施形態では、ａは４～２７である。一部の実施形態では、ａは４～２６である。一部の実施形態では、ａは４～２５である。一部の実施形態では、ａは４～２４である。一部の実施形態では、ａは４～２３である。一部の実施形態では、ａは４～２２である。一部の実施形態では、ａは４～２１である。一部の実施形態では、ａは４～２０である。一部の実施形態では、ａは４～１９である。一部の実施形態では、ａは４～１８である。一部の実施形態では、ａは４～１７である。一部の実施形態では、ａは４～１６である。一部の実施形態では、ａは４～１５である。一部の実施形態では、ａは４～１４である。一部の実施形態では、ａは９～３０である。一部の実施形態では、ａは９～２９である。一部の実施形態では、ａは９～２８である。一部の実施形態では、ａは９～２７である。一部の実施形態では、ａは９～２６である。一部の実施形態では、ａは９～２５である。一部の実施形態では、ａは９～２４である。一部の実施形態では、ａは９～２３である。一部の実施形態では、ａは９～２２である。一部の実施形態では、ａは９～２１である。一部の実施形態では、ａは９～２０である。一部の実施形態では、ａは９～１９である。一部の実施形態では、ａは９～１８である。一部の実施形態では、ａは９～１７である。一部の実施形態では、ａは９～１６である。一部の実施形態では、ａは９～１５である。一部の実施形態では、ａは９～１４である。一部の実施形態では、ａは１４～３０である。一部の実施形態では、ａは１４～２９である。一部の実施形態では、ａは１４～２８である。一部の実施形態では、ａは１４～２７である。一部の実施形態では、ａは１４～２６である。一部の実施形態では、ａは１４～２５である。一部の実施形態では、ａは１４～２４である。一部の実施形態では、ａは１４～２３である。一部の実施形態では、ａは１４～２２である。一部の実施形態では、ａは１４～２１である。一部の実施形態では、ａは１４～２０である。一部の実施形態では、ａは１４～１９である。一部の実施形態では、ａは１４～１８である。一部の実施形態では、ａは１４～１７である。一部の実施形態では、ａは１４～１６である。一部の実施形態では、ａは１４～１５である。

【１６９５】

一部の実施形態では、ａは１である。一部の実施形態では、ａは２である。一部の実施形態では、ａは３である。一部の実施形態では、ａは４である。一部の実施形態では、ａは５である。一部の実施形態では、ａは６である。一部の実施形態では、ａは７である。一部の実施形態では、ａは８である。一部の実施形態では、ａは９である。一部の実施形態では、ａは１０である。一部の実施形態では、ａは１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０である。一部の実施形態では、ａは、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０である。一部の実施形態では、ａは、少なくとも１０～３０である。

【１６９６】

一部の実施形態では、ｂは１～１０００である。一部の実施形態では、ｂは１～２００である。一部の実施形態では、ｂは１～１００である。一部の実施形態では、ｂは１～９０である。一部の実施形態では、ｂは１～８０である。一部の実施形態では、ｂは１～７０である。一部の実施形態では、ｂは１～６０である。一部の実施形態では、ｂは１～５０である。一部の実施形態では、ｂは１～４０である。一部の実施形態では、ｂは１～３５である。一部の実施形態では、ｂは１～３０である。一部の実施形態では、ｂは１～２９である。一部の実施形態では、ｂは１～２８である。一部の実施形態では、ｂは１～２７である。一部の実施形態では、ｂは１～２６である。一部の実施形態では、ｂは１～２５である。一部の実施形態では、ｂは１～２４である。一部の実施形態では、ｂは１～２３である。一部の実施形態では、ｂは１～２２である。一部の実施形態では、ｂは１～２１である。一部の実施形態では、ｂは１～２０である。

【１６９７】

一部の実施形態では、ｂは１である。一部の実施形態では、ｂは２である。一部の実施形態では、ｂは３である。一部の実施形態では、ｂは４である。一部の実施形態では、ｂは５である。一部の実施形態では、ｂは６である。一部の実施形態では、ｂは７である。一部の実施形態では、ｂは８である。一部の実施形態では、ｂは９である。一部の実施形態では、ｂは１０である。一部の実施形態では、ｂは、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０である。一部の実施形態では、ｂは１０～３０である。一部の実施形態では、ｂは、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０である。一部の実施形態では、ｂは、少なくとも５である。一部の実施形態では、ｂは、少なくとも１０である。一部の実施形態では、ｂは、少なくとも１５である。一部の実施形態では、ｂは、少なくとも２０である。

【１６９８】

一部の実施形態では、ｚは１～１０００である。一部の実施形態では、ｚは１～２００である。一部の実施形態では、ｚは１～１００である。一部の実施形態では、ｚは１～９０である。一部の実施形態では、ｚは１～８０である。一部の実施形態では、ｚは１～７０である。一部の実施形態では、ｚは１～６０である。一部の実施形態では、ｚは１～５０である。一部の実施形態では、ｚは１～４０である。一部の実施形態では、ｚは１～３５である。一部の実施形態では、ｚは１～３０である。一部の実施形態では、ｚは１～２９である。一部の実施形態では、ｚは１～２８である。一部の実施形態では、ｚは１～２７である。一部の実施形態では、ｚは１～２６である。一部の実施形態では、ｚは１～２５である。一部の実施形態では、ｚは１～２４である。一部の実施形態では、ｚは１～２３である。一部の実施形態では、ｚは１～２２である。一部の実施形態では、ｚは１～２１である。一部の実施形態では、ｚは１～２０である。一部の実施形態では、ｚは１～１９である。一部の実施形態では、ｚは１～１８である。一部の実施形態では、ｚは１～１７である。一部の実施形態では、ｚは１～１６である。一部の実施形態では、ｚは１～１５である。一部の実施形態では、ｚは１～１４である。一部の実施形態では、ｚは１～１３である。一部の実施形態では、ｚは１～１２である。一部の実施形態では、ｚは１～１１である。一部の実施形態では、ｚは１～１０である。一部の実施形態では、ｚは４～３０である。一部の実施形態では、ｚは４～２９である。一部の実施形態では、ｚは４～２８である。一部の実施形態では、ｚは４～２７である。一部の実施形態では、ｚは４～２６である。一部の実施形態では、ｚは４～２５である。一部の実施形態では、ｚは４～２４である。一部の実施形態では、ｚは４～２３である。一部の実施形態では、ｚは４～２２である。一部の実施形態では、ｚは４～２１である。一部の実施形態では、ｚは４～２０である。一部の実施形態では、ｚは４～１９である。一部の実施形態では、ｚは４～１８である。一部の実施形態では、ｚは４～１７である。一部の実施形態では、ｚは４～１６である。一部の実施形態では、ｚは４～１５である。一部の実施形態では、ｚは４～１４である。一部の実施形態では、ｚは９～３０である。一部の実施形態では、ｚは９～２

９である。一部の実施形態では、ｚは９～２８である。一部の実施形態では、ｚは９～２７である。一部の実施形態では、ｚは９～２６である。一部の実施形態では、ｚは９～２５である。一部の実施形態では、ｚは９～２４である。一部の実施形態では、ｚは９～２３である。一部の実施形態では、ｚは９～２２である。一部の実施形態では、ｚは９～２１である。一部の実施形態では、ｚは９～２０である。一部の実施形態では、ｚは９～１９である。一部の実施形態では、ｚは９～１８である。一部の実施形態では、ｚは９～１７である。一部の実施形態では、ｚは９～１６である。一部の実施形態では、ｚは９～１５である。一部の実施形態では、ｚは９～１４である。一部の実施形態では、ｚは１４～３０である。一部の実施形態では、ｚは１４～２９である。一部の実施形態では、ｚは１４～２８である。一部の実施形態では、ｚは１４～２７である。一部の実施形態では、ｚは１４～２６である。一部の実施形態では、ｚは１４～２５である。一部の実施形態では、ｚは１４～２４である。一部の実施形態では、ｚは１４～２３である。一部の実施形態では、ｚは１４～２２である。一部の実施形態では、ｚは１４～２１である。一部の実施形態では、ｚは１４～２０である。一部の実施形態では、ｚは１４～１９である。一部の実施形態では、ｚは１４～１８である。一部の実施形態では、ｚは１４～１７である。一部の実施形態では、ｚは１４～１６である。一部の実施形態では、ｚは１４～１５である。

【１６９９】

一部の実施形態では、ｚは１である。一部の実施形態では、ｚは２である。一部の実施形態では、ｚは３である。一部の実施形態では、ｚは４である。一部の実施形態では、ｚは５である。一部の実施形態では、ｚは６である。一部の実施形態では、ｚは７である。一部の実施形態では、ｚは８である。一部の実施形態では、ｚは９である。一部の実施形態では、ｚは１０である。一部の実施形態では、ｚは１１である。一部の実施形態では、ｚは１２である。一部の実施形態では、ｚは１３である。一部の実施形態では、ｚは１４である。一部の実施形態では、ｚは１５である。一部の実施形態では、ｚは１６である。一部の実施形態では、ｚは１７である。一部の実施形態では、ｚは１８である。一部の実施形態では、ｚは１９である。一部の実施形態では、ｚは２０である。一部の実施形態では、ｚは２１である。一部の実施形態では、ｚは２２である。一部の実施形態では、ｚは２３である。一部の実施形態では、ｚは２４である。一部の実施形態では、ｚは２５である。一部の実施形態では、ｚは２６である。一部の実施形態では、ｚは２７である。一部の実施形態では、ｚは２８である。一部の実施形態では、ｚは２９である。一部の実施形態では、ｚは３０である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも２である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも３である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも４である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも５である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも６である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも７である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも８である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも９である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも１０である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも１１である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも１２である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも１３である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも１４である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも１５である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも１６である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも１７である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも１８である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも１９である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも２０である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも２１である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも２２である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも２３である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも２４である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも２５である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも２６である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも２７である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも２８である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも２９である。一部の実施形態では、ｚは少なくとも３０である。

【１７００】

一部の実施形態では、ａは１であり、ｂは１である。一部の実施形態では、ａは１であ

り、ｂは１より大きい。一部の実施形態では、ｂは１であり、ａは１より大きい。

【１７０１】

一部の実施形態では、L^{3E}は－Ｌ－である。一部の実施形態では、L^{3E}は－Ｌ－Ｌ－である。一部の実施形態では、L^{3E}は共有結合である。一部の実施形態では、L^{3E}は－Ｏ－である。

【１７０２】

一部の実施形態では、R^{3E}は－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{3E}は－Ｌ－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{3E}は－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{3E}は固形支持体である。

【１７０３】

一部の実施形態では、R^{3E}は－Ｈである。一部の実施形態では、－L^{3}－R^{3E}は－Ｈである。一部の実施形態では、－L^{3}－R^{3E}は－ＯＨである。

【１７０４】

一部の実施形態では、R^{3E}は任意で置換されるC_{1-6}脂肪族である。一部の実施形態では、R^{3E}は任意で置換されるC_{1-6}アルキルである。

【１７０５】

一部の実施形態では、R^{3E}は－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{3E}は－ＯＨである。一部の実施形態では、R^{3E}は－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は水素ではない。一部の実施形態では、R^{3E}は－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は任意で置換されるC_{1-6}アルキルである。

【１７０６】

一部の実施形態では、R^{3E}は、本開示に記載される３’末端キャップである。一部の実施形態では、R^{3E}は$(CAP)_{zz}$である。

【１７０７】

一部の実施形態では、R^{3E}は固形支持体である。一部の実施形態では、R^{3E}は、オリゴヌクレオチド合成用の固形支持体である。一部の実施形態では、R^{3E}は送達用である。

【１７０８】

一部の実施形態では、Ｒ’は－Ｒである。一部の実施形態では、Ｒ’は－Ｃ（Ｏ）Ｒである。一部の実施形態では、Ｒ’は－CO_2Ｒである。一部の実施形態では、Ｒ’は－SO_2Ｒである。一部の実施形態では、２つ以上のＲ’は、それらの介在する原子と一緒になって、当該介在する原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される単環式、二環式、または多環式の飽和、部分不飽和、またはアリール３～３０員環を形成する。一部の実施形態では、Ｒ’は水素である。一部の実施形態では、Ｒ’は水素ではない。

【１７０９】

一部の実施形態では、各Ｒは独立して－Ｈであるか、もしくは、C_{1-30}脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族、C_{6-30}アリール、C_{6-30}アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{6-30}アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリルから選択される任意で置換される基であるか、または、２つのＲ基は、任意に、及び独立して、一緒になって共有結合を形成するか、あるいは、同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、当該原子と一緒になって、当該原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～３０員の単環式、二環式、もしくは多環式環を形成するか、または、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、それらの介在する原子と一緒になって、当該介在する原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及

びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～３０員の単環式、二環式、もしくは多環式環を形成する。

【１７１０】

一部の実施形態では、各Ｒは独立して－Ｈであるか、もしくは、C_{1-30}脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族、C_{6-30}アリール、C_{6-30}アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{6-30}アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリルから選択される任意で置換される基であるか、または、２つのＲ基は、任意に、及び独立して、一緒になって共有結合を形成するか、または、同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、当該原子と一緒になって、当該原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～３０員の単環式、二環式、もしくは多環式環を形成する。２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、それらの介在する原子と一緒になって、当該介在する原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～３０員の単環式、二環式、または多環式環を形成する。

【１７１１】

一部の実施形態では、各Ｒは独立して－Ｈであるか、もしくは、C_{1-20}脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-20}ヘテロ脂肪族、C_{6-20}アリール、C_{6-20}アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{6-20}アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリルから選択される任意で置換される基であるか、または、２つのＲ基は、任意に、及び独立して、一緒になって共有結合を形成するか、または：同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、当該原子と一緒になって、当該原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員の単環式、二環式、もしくは多環式環を形成する。２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、それらの介在する原子と一緒になって、当該介在する原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員の単環式、二環式、または多環式環を形成する。

【１７１２】

一部の実施形態では、各Ｒは独立して－Ｈであるか、または、C_{1-30}脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族、C_{6-30}アリール、C_{6-30}アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{6-30}アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリルから選択される任意で置換される基である。

【１７１３】

一部の実施形態では、各Ｒは独立して－Ｈであるか、または、C_{1-20}脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-20}ヘテロ脂肪族、C_{6-20}アリール、C_{6-20}アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ

$_{6-20}$アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリルから選択される任意で置換される基である。

【１７１４】

一部の実施形態では、Ｒは水素である。一部の実施形態では、Ｒは水素ではない。一部の実施形態では、Ｒは、C_{1-30}脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族、C_{6-30}アリール、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール環、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員の複素環式環から選択される任意で置換される基である。

【１７１５】

一部の実施形態では、Ｒは水素であるか、または、C_{1-20}脂肪族、フェニル、３～７員の飽和もしくは部分不飽和炭素環、８～１０員の二環式飽和、部分不飽和、もしくはアリール環、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する５～６員の単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する７～１０員の二環式飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、または、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する８～１０員の二環式ヘテロアリール環から選択される任意で置換される基である。

【１７１６】

一部の実施形態では、各Ｒは独立して水素であるか、またはC_1－C_6脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。

【１７１７】

一部の実施形態では、Ｒは水素である。一部の実施形態では、Ｒは、C_1－C_6脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。

【１７１８】

一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるC_{1-30}脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるC_{1-20}脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるC_{1-15}脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるC_{1-10}脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるC_{1-6}脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるC_{1-6}アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるヘキシル、ペンチル、ブチル、プロピル、エチル、またはメチルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるヘキシルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるペンチルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるブチルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるプロピルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるエチルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるメチルである。一部の実施形態では、Ｒはヘキシルである。一部の実施形態では、Ｒはペンチルである。一部の実施形態では、Ｒはブチルである。一部の実施形態では、Ｒはプロピルである。一部の実施形態では、Ｒはエチルである。一部の実施形態では、Ｒはメチルである。一部の実施形態では、Ｒはイソプロピルである。一部の実施形態では、Ｒはｎ－プロピルである。一部の実施形態では、Ｒはｔｅｒｔ－ブチルである。一部の実施形態では、Ｒはｓｅｃ－ブチルである。一部の実施形態では、Ｒはｎ－ブチルである。

【１７１９】

一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるC_{3-30}脂環式である。一部の実施形

態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{3-20}$脂環式である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{3-10}$脂環式である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{3-6}$脂環式である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{3-10}$脂環式である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される３～３０員の飽和または部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される３～７員の飽和または部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される３員の飽和または部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される４員の飽和または部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される５員の飽和または部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される６員の飽和または部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される７員の飽和または部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{3-30}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０員のシクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるシクロヘプチルである。一部の実施形態では、Ｒはシクロヘプチルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるシクロヘキシルである。一部の実施形態では、Ｒはシクロヘキシルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるシクロペンチルである。一部の実施形態では、Ｒはシクロペンチルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるシクロブチルである。一部の実施形態では、Ｒはシクロブチルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるシクロピロピルである。一部の実施形態では、Ｒはシクロピロピルである。

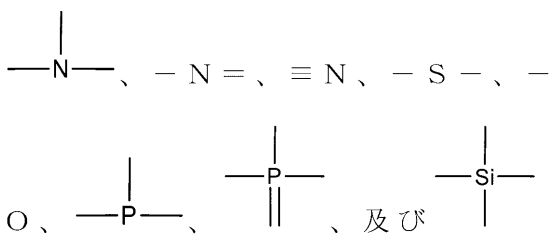
【１７２０】

一部の実施形態では、Ｒが環構造、例えば、脂環式、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール等であるか、またはこれを含む場合、該環構造は、単環式でも、二環式でも、多環式でもよい。一部の実施形態では、Ｒは、単環構造であるか、またはこれを含む。一部の実施形態では、Ｒは、二環構造であるか、またはこれを含む。一部の実施形態では、Ｒは、多環構造であるか、またはこれを含む。

【１７２１】

一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-20}$ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-20}$ヘテロ脂肪族であり、任意に、窒素、硫黄、またはリンの１つ以上の酸化型を含む。一部の実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-6}$ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、

【化４４０】



から独立して選択される１～１０個の基を含有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族である。

【１７２２】

一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、Ｒは置換フェニルである。一部の実施形態では、Ｒはフェニルである。

【１７２３】

一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{6-30}$アリールである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、Ｒはフェニル

である。一部の実施形態では、Ｒは置換フェニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される二環式または多環式アリールである。

【１７２４】

一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される８～１０員の二環式飽和、部分不飽和、またはアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される８～１０員の二環式飽和環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される８～１０員の二環式部分不飽和環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される８～１０員の二環式アリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるナフチルである。

【１７２５】

一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される５～３０員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される５～３０員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する任意で置換される５～３０員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する任意で置換される５～３０員のヘテロアリール環である。

【１７２６】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する任意で置換される５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する置換された５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する非置換の５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する任意で置換される５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する置換された５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する非置換の５～６員の単環式ヘテロアリール環である。

【１７２７】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する任意で置換される５員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるピロリル、フラニル、またはチエニルである。

【１７２８】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する任意で置換される５員のヘテロアリール環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、１個の窒素原子、及び硫黄または酸素から選択されるさらなるヘテロ原子を有する任意で置換される５員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、またはイソオキサゾリルである。

【１７２９】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される３個のヘテロ原子を有する任意で置換される５員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるトリアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである。

【１７３０】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される４個のヘテロ原子を有する任意で置換される５員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるテトラゾリル、オキサトリアゾリル、及びチアトリアゾリルであ

る。
【１７３１】
一部の実施形態では、Ｒは、１～４個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、１～３個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒは、１～２個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、４個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、３個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、２個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、１個の窒素原子を有する、任意で置換される６員のヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、またはテトラジニルである。
【１７３２】
ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される８～１０員の二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるインドリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるアザビシクロ［３．２．１］オクタニルである。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるアザインドリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるベンゾイミダゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるベンゾチアゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるベンゾオキサゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるインダゾリルである。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。
【１７３３】
一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される５個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。
【１７３４】
ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるインドリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任

意で置換されるベンゾフラニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるベンゾ［ｂ］チエニルである。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるアザインドリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるベンゾイミダゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるベンゾチアゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるベンゾオキサゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるインダゾリルである。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるオキサゾロピリジイル（ｏｘａｚｏｌｏｐｙｒｉｄｉｙｌ）、チアゾロピリジニル、またはイミダゾピリジニルである。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるプリニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、イミダゾピラジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル、またはイミダゾピリダジニルである。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される５個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５，６－縮合ヘテロアリール環である。

【１７３５】

一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される１，４－ジヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロリル、４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル、４Ｈ－チエノ［３，２－ｂ］ピロリル、フロ［３，２－ｂ］フラニル、チエノ［３，２－ｂ］フラニル、チエノ［３，２－ｂ］チエニル、１Ｈ－ピロロ［１，２－ａ］イミダゾリル、ピロロ［２，１－ｂ］オキサゾリル、またはピロロ［２，１－ｂ］チアゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるジヒドロピロロイミダゾリル、１Ｈ－フロイミダゾリル、１Ｈ－チエノイミダゾリル、フロオキサゾリル、フロイソオキサゾリル、４Ｈ－ピロロオキサゾリル、４Ｈ－ピロロイソオキサゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイソオキサゾリル、４Ｈ－ピロロチアゾリル、フロチアゾリル、チエノチアゾリル、１Ｈ－イミダゾイミダゾリル、イミダゾオキサゾリル、またはイミダゾ［５，１－ｂ］チアゾリルである。

【１７３６】

ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるキノリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるイソキノリニルである。１つの態様によると、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６，６－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、キナゾリンまたはキノキサリンである。

【１７３７】

一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する３～３０員の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する３～３０員の複素環式環である。

【１７３８】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個の

ヘテロ原子を有する、任意で置換される３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、置換された３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、非置換の３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～７員の部分不飽和単環式環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員の部分不飽和単環式環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の部分不飽和単環式環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和単環式環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される７員の部分不飽和単環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、硫黄、及び酸素から選択される１個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３員の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される４員の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意で置換される７員の複素環式環である。

【１７３９】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される４員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。

【１７４０】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１つのヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１つのヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の部分不飽和の複素環式環であり、この場合、該ヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１つのヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の部分不飽和の複素環式環であり、この場合、該ヘテロ原子は酸素である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１つのヘテロ原子を有する、任意で置換される５員の部分不飽和の複素環式環であり、この場合、該ヘテロ原子は硫黄である。一部の実施形態では、Ｒは、２つの酸素原子を有する、任意で置換される５員の部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、２つの窒素原子を有する、任意で置換される５員の部分不飽和の複素環式環である。

【１７４１】
一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１つのヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１つのヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環であり、この場合、該ヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１つのヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環であり、この場合、該ヘテロ原子は酸素である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１つのヘテロ原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環であり、この場合、該ヘテロ原子は硫黄である。一部の実施形態では、Ｒは、２つの酸素原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、２つの窒素原子を有する、任意で置換される６員の部分不飽和の複素環式環である。

【１７４２】
ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、３～７員の飽和または部分不飽和の複素環式環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチオラニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキサチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジチアニル、ジオキセパニル、オキサゼパニル、オキサチエパニル、ジチエパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、オキセパノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、アゼパノニル、ジヒドロチオフェノニル、テトラヒドロチオピラノニル、チエパノニル、オキサゾリジノニル、オキサジナノニル、オキサゼパノニル、ジオキソラノニル、ジオキサノニル、ジオキセパノニル、オキサチオリノニル、オキサチアノニル、オキサチエパノニル、チアゾリジノニル、チアジナノニル、チアゼパノニル、イミダゾリジノニル、テトラヒドロピリミジノニル、ジアゼパノニル、イミダゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル、チアゾリジンジオニル、ジオキソランジオニル、オキサチオランジオニル、ピペラジンジオニル、モルホリンジオニル、チオモルホリンジオニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、またはテトラヒドロチオピラニルである。

【１７４３】
ある特定の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意で置換される５～６員の部分不飽和の単環式環である。ある特定の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるテトラヒドロピリジニル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、またはオキサゾリニル基である。

【１７４４】
一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する、任意で置換される７～１０員の二環式飽和または部分不飽和の複素環式環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるインドリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるイソインドリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される１，２，３，４－テトラヒドロキノリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換される１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるアザビシクロ［３．２．１］オクタニルである。

【１７４５】
一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{6-30}$アリール脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{6-20}$アリール脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{6-10}$アリール脂肪族である。一部の実施形態では、該アリール脂肪族のアリール部分は、６、１０、または１４個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態では、該アリール脂肪族のアリール部分は、６個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態では、該アリール脂肪族のアリール部分は、１０個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態では、該アリール脂肪族のアリール部分は、１４個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態では、アリール部分は、任意で置換されるフェニルである。

【１７４６】
一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換されるＣ$_{6-30}$アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換されるＣ$_{6-30}$アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換されるＣ$_{6-20}$アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換されるＣ$_{6-20}$アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する、任意で置換されるＣ$_{6-10}$アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する、任意で置換されるＣ$_{6-10}$アリールヘテロ脂肪族である。

【１７４７】
一部の実施形態では、２つのＲ基は、任意に、及び独立して、一緒になって共有結合を形成する。一部の実施形態では、－Ｃ＝Ｏが形成される。一部の実施形態では、－Ｃ＝Ｃ－が形成される。一部の実施形態では、－Ｃ≡Ｃ－が形成される。

【１７４８】
一部の実施形態では、同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、当該原子と一緒になって、当該原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～３０員の単環式、二環式、または多環式環を形成する。一部の実施形態では、同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、当該原子と一緒になって、当該原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員の単環式、二環式、または多環式環を形成する。一部の実施形態では、同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、当該原子と一緒になって、当該原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～１０員の単環式、二環式、または多環式環を形成する。一部の実施形態では、同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、当該原子と一緒になって、当該原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～６員の単環式、二環式、または多環式環を形成する。一部の実施形態では、同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、当該原子と一緒になって、当該原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～５員の単環式、二環式、または多環式環を形成する。

【１７４９】
一部の実施形態では、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、それらの介在する原子と一緒になって、当該介在する原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換され

る３～３０員の単環式、二環式、または多環式環を形成する。一部の実施形態では、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、それらの介在する原子と一緒になって、当該介在する原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員の単環式、二環式、または多環式環を形成する。一部の実施形態では、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、それらの介在する原子と一緒になって、当該介在する原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～１０員の単環式、二環式、または多環式環を形成する。一部の実施形態では、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、それらの介在する原子と一緒になって、当該介在する原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～１０員の単環式、二環式、または多環式環を形成する。一部の実施形態では、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、それらの介在する原子と一緒になって、当該介在する原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～６員の単環式、二環式、または多環式環を形成する。一部の実施形態では、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意に、及び独立して、それらの介在する原子と一緒になって、当該介在する原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～５員の単環式、二環式、または多環式環を形成する。

【１７５０】

一部の実施形態では、Ｒ基中の、または２つ以上のＲ基が一緒になって形成される構造中のヘテロ原子は、酸素、窒素、及び硫黄から選択される。一部の実施形態では、形成される環は、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０員である。一部の実施形態では、形成される環は飽和である。一部の実施形態では、形成される環は部分飽和である。一部の実施形態では、形成される環は芳香族である。一部の実施形態では、形成される環は、飽和、部分飽和、または芳香環部分を含有する。一部の実施形態では、形成される環は、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の芳香環原子を含有する。一部の実施形態では、形成される環は、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個以下の芳香環原子を含有する。一部の実施形態では、芳香環原子は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される。

【１７５１】

一部の実施形態では、５’末端領域は、以下のいずれかで表される：ＰＸ０－、ＰＸ０－Ｎ１－、ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－、ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－、ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－、ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－、またはＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－。一部の実施形態では、５’末端領域は、以下のいずれかで表される：ＰＸ０－、ＰＸ０－Ｎ１－、またはＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－。一部の実施形態では、５’末端構造は、以下のいずれかで表される：ＰＸ０－、ＰＸ０－Ｎ１－、またはＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－。一部の実施形態では、５’末端構造は、ＰＸ０－で表される。一部の実施形態では、５’末端構造は、５’末端基である。一部の実施形態では、５’末端は、５’末端領域または構造を含有する。一部の実施形態では、５’末端は、５’－ヌクレオチド部分を含有する。一部の実施形態では、５’末端は、５’－ヌクレオチド部分を含有し、これはヌクレオチドであり得る。一部の実施形態では、－Ｎ１－ＰＸ１－は、５’－ヌクレオチド部分を表す。一部の実施形態では、－Ｎ１－は、５’－ヌクレオシドを表す。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオシドは－Ｎ１－である。一部の実施形態では、５’末端ヌクレオチドは、－Ｎ１－ＰＸ１－である。

【１７５２】

一部の実施形態では、－ＰＸ０－、－ＰＸ０－Ｎ１－、及び－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－は、任意の５’末端構造、５’末端領域、５’－ヌクレオチド、修飾された５’－ヌクレオチド、５’－ヌクレオチドアナログ、または５’－ヌクレオシド、修飾された５’－ヌ

クレオシドもしくは５’－ヌクレオシドアナログの本明細書に記載される構造で表される。

【１７５３】

一部の実施形態では、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、または当技術分野で既知の任意の５’末端を含有し得る。

【１７５４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、または当技術分野で既知の任意の５’末端を含有し得る。

【１７５５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、または当技術分野で既知の任意の５’末端を含有し得る。

【１７５６】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端は、リン含有部分（例えば、ＰＸ０で表される５’末端は、リンを含む）を含む。５’末端がリン含有部分を含むｓｓＲＮＡｉ形式の非限定的な例としては、図１の形式１～１５、２０～２１、２３～３１、８０～８２、９２～９５、９７～１０２、及び１０４～１０７が挙げられる。

【１７５７】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端は、リン含有部分（例えば、ＰＸ０で表される５’末端は、リンを含む）を含まない。一部の実施形態では、ＰＸ０は－ＯＨである。５’末端がリン含有部分を含まないｓｓＲＮＡｉ形式の非限定的な例としては、図１の形式１６～１９、２２、３２～７９、８３～９１、９６、及び１０３が挙げられる。

【１７５８】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端は、リン酸を含む部分、例えば、ホスホジエステル、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、Ｈ－ホスホネート、または、リン酸含有ヌクレオチド間結合と同様もしくは同一の他の部分を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端は、リン酸を含む部分を含むが、これはホスホジエステルではなく、一部の実施形態におけるかかる部分は、リン酸模倣体、修飾されたリン酸、またはリン酸アナログと呼ばれる。一部の実施形態では、リン酸を含むこの部分は、一本鎖ＲＮＡｉ剤の構造中、ＰＸ０－として表される。

【１７５９】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端は、リン酸を含む部分を含まない。

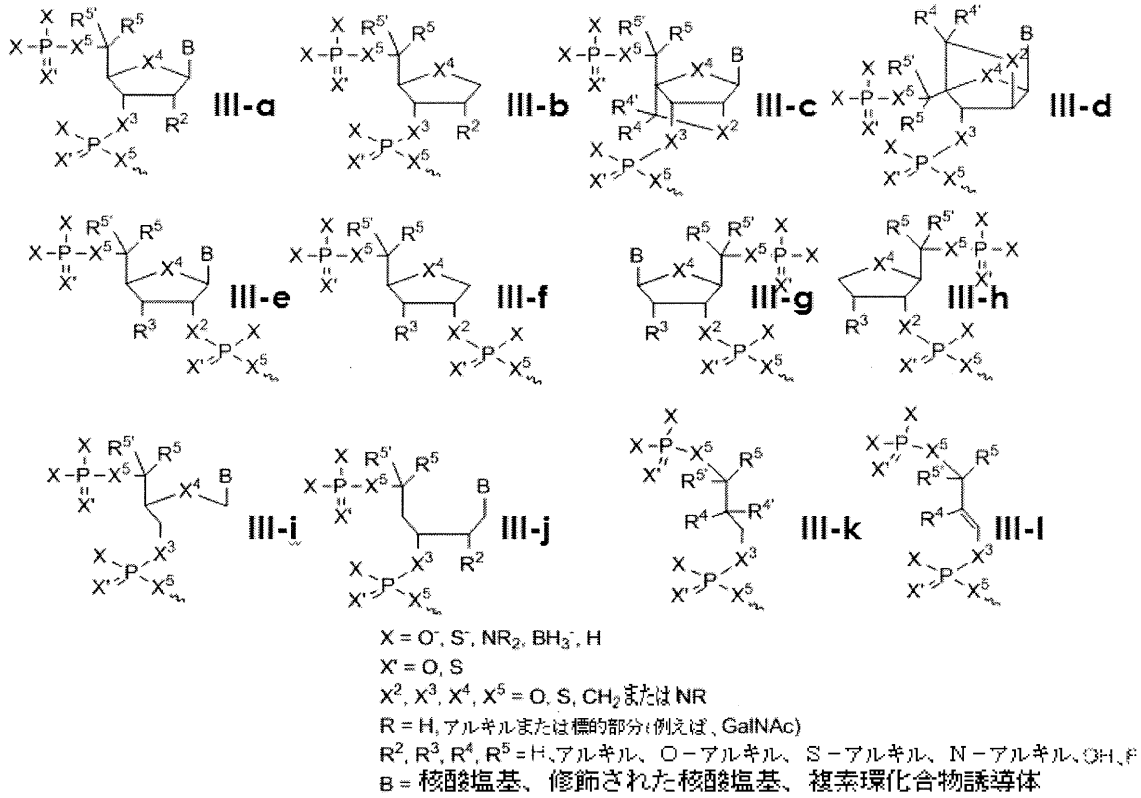
【１７６０】

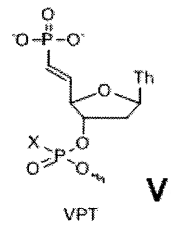
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、５’末端構造、例えば、ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＯＨ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＯ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＳ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＨ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＯＨ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＯ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＳ　Ｔ、及び５’－（Ｓ）－ＰＨ　Ｔから選択される構造を有する。

【１７６１】

ＰＸ０－、ＰＸ０－Ｎ１－、またはＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－で表される、５’末端構造にリン含有部分を含む提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態は、式ＩＩＩ－ａ～式ＩＩＩ－ｌのいずれかの構造から選択される構造で表される：

【化４４１】





、式中、 は、接続部位を示す。

【１７６２】

一部の実施形態では、式ＩＩＩ－ａ～ＩＩＩ－ｌのいずれかにおけるＰは、ＳｐまたはＲｐ立体配置におけるように立体不規則的または立体規定的である。

【１７６３】

一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩＩ－ａの構造で表される。

【１７６４】

一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩＩ－ａの構造で表され、式中、R^5はCH_3であり、$R^{5'}$はＨである。

【１７６５】

一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩＩ－ａの構造で表され、式中、Ｒ５はCH_3であり、Ｒ５’はＨであり、ＸはＯまたはＳであり、Ｘ’、X^3、及びX^5はＯである。

【１７６６】

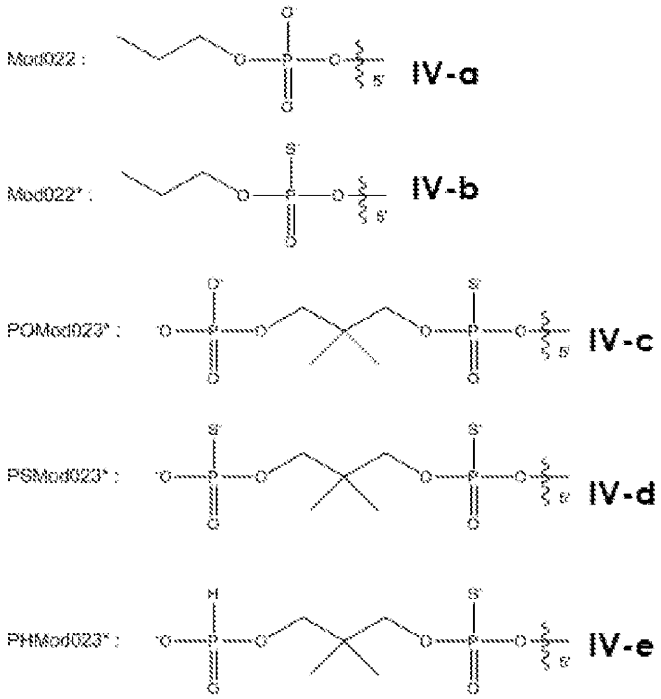
一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩＩ－ａの構造で表され、式中、Ｒ５はCH_3であり、Ｒ５’はＨであり、ＸはＯまたはＳであり、Ｘ’、X^3、及びX^5はＯであり、R^2はＦ、Ｈ、ＯＨ、ＯＭｅ、またはＭＯＥである。

【１７６７】

一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩＩ－ａの構造で表さ

れ、式中、ＰはＳｐ立体配置である。
【１７６８】
一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩＩ－ａの構造で表され、式中、R^5はCH_3であり、$R^{5'}$はＨであり、ＰはＳｐ立体配置である。
【１７６９】
一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩＩ－ａの構造で表され、式中、Ｒ５はCH_3であり、Ｒ５’はＨであり、ＸはＯまたはＳであり、Ｘ’、X^3、及びX^5はＯであり、ＰはＳｐ立体配置である。
【１７７０】
一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩＩ－ａの構造で表され、式中、Ｒ５はCH_3であり、Ｒ５’はＨであり、ＸはＯまたはＳであり、Ｘ’、X^3、及びX^5はＯであり、R^2はＦ、Ｈ、ＯＨ、ＯＭｅ、またはＭＯＥであり、ＰはＳｐ立体配置である。
【１７７１】
一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩＩ－ａの構造で表され、式中、ＰはＲｐ立体配置である。
【１７７２】
一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩＩ－ａの構造で表され、式中、R^5はCH_3であり、$R^{5'}$はＨであり、ＰはＲｐ立体配置である。
【１７７３】
一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩＩ－ａの構造で表され、式中、Ｒ５はCH_3であり、Ｒ５’はＨであり、ＸはＯまたはＳであり、Ｘ’、X^3、及びX^5はＯであり、ＰはＲｐ立体配置である。
【１７７４】
一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩＩ－ａの構造で表され、式中、Ｒ５はCH_3であり、Ｒ５’はＨであり、ＸはＯまたはＳであり、Ｘ’、X^3、及びX^5はＯであり、R^2はＦ、Ｈ、ＯＨ、ＯＭｅ、またはＭＯＥであり、ＰはＲｐ立体配置である。
【１７７５】
５’末端構造ＰＸ０－においてリン含有部分を含む、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、これは、式ＩＶ－ａ（Ｍｏｄ０２２、Ｃ３　ＰＯ及びｎ－プロピルとしても知られる）、ＩＶ－ｂ（Ｍｏｄ０２２＊）、ＩＶ－ｃ（ＰＯＭｏｄ０２３＊）、ＩＶ－ｄ（ＰＳＭｏｄ０２３＊）、及びＩＶ－ｅ（ＰＨＭｏｄ０２３＊）から選択される構造で表される：

【化４４２】



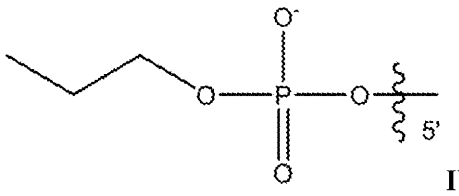
【１７７６】

Ｃ３　ＰＯとしても知られる式ＩＶ－ａ（Ｍｏｄ０２２）の構造で表される、５’末端構造ＰＸ０－においてリン含有部分を含む提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２８のＷＶ－２６５４；及び表３１のＷＶ－２６５５が挙げられる。ＰＯＭｏｄ０２３＊（Ｃ３ジメチルＯとしても知られる）の構造で表される、５’末端構造ＰＸ０－においてリン含有部分を含む一本鎖ＲＮＡｉの非限定的な例は、表３１のＷＶ－２６５７である。ＰＨＭｏｄ０２３＊（Ｃ３ジメチルＨとしても知られる）の構造で表される、５’末端構造ＰＸ０－においてリン含有部分を含む一本鎖ＲＮＡｉの非限定的な例は、表３１のＷＶ－２６５６である。ＰＳＭｏｄ０２３＊（Ｃ３ジメチルＰＳとしても知られる）の構造で表される、５’末端構造ＰＸ０－においてリン含有部分を含む一本鎖ＲＮＡｉの非限定的な例は、表３１のＷＶ－２６５８である。

【１７７７】

５’末端構造においてリン含有部分を含む提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＶ－ｆ（ｎ－プロピル、Ｃ３　ＰＯまたはＭｏｄ２２としても知られる）の構造の選択された構造で表される：

【化４４３】



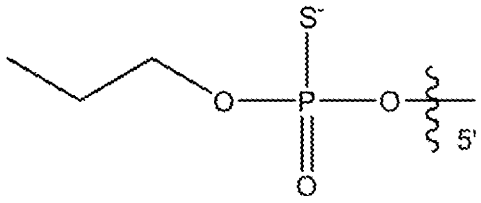
ｎ－プロピル（Ｍｏｄ０２２）、

式中、５’は、糖の５’炭素への結合点を示す（例えば、Ｎ１の）。

【１７７８】

５’末端構造においてリン含有部分を含む提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、以下の構造（Ｃ３　ＰＳまたはＭｏｄ０２２＊としても知られる）の構造の選択された構造で表される：

【化４４４】

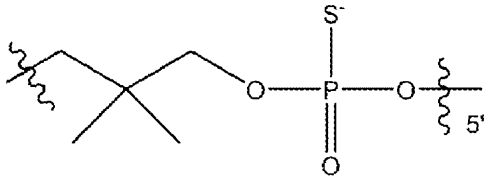


ｎ－プロピル（Ｍｏｄ０２２＊）、
式中、５’は、糖の５’炭素への結合点を示す（例えば、Ｎ１の）。

【１７７９】

５’末端構造においてリン含有部分を含む提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＶ－ｇ（ジメチルＣ３もしくはＣ３ジメチルＰＳまたはＭｏｄ０２３＊としても知られる）の構造の選択された構造で表される：

【化４４５】



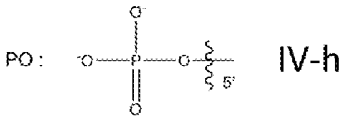
IV-g

ジメチルＣ３（Ｍｏｄ０２３＊）、
式中、５’は、糖の５’炭素への結合点を示す（例えば、Ｎ１の）。

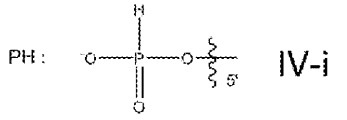
【１７８０】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端構造、またはＰＸ０－の構造を含み、該構造は、ＰＯ（ホスホロジエステル）、式ＩＶ－ｈ、ＰＨ（Ｈ－ホスホネート）、式ＩＶ－ｉ、及びＰＳ（ホスホロチオエート）、式ＩＶ－ｊのいずれかから選択される：

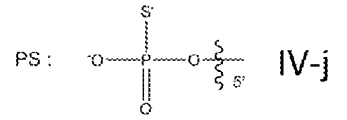
【化４４６】



PO: IV-h



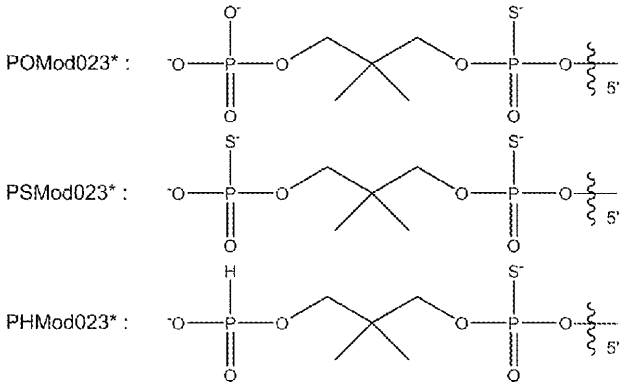
PH: IV-i



PS: IV-j

５’末端構造においてリン含有部分を含む提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、以下のいずれかから選択される構造で表される：

【化４４７】



式中、５’は、糖の５’炭素への結合点を示す（例えば、Ｎ１の）。

【１７８１】

５’末端構造、またはＰＸ０－の構造を含み、該構造が、ＰＯ、ＰＨ、及びＰＳのいずれかから選択される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２８のＷＶ－２６５２（ＰＨ）、ＷＶ－２６５３（ＰＳ）、及びＷＶ－２４２０（ＰＯ）が挙げられる。

【１７８２】

一部の実施形態では、式ＩＶ－ａ～ＩＶ－ｊのいずれかにおけるＰは、ＳｐまたはＲｐ立体配置におけるように立体不規則的または立体規定的である。

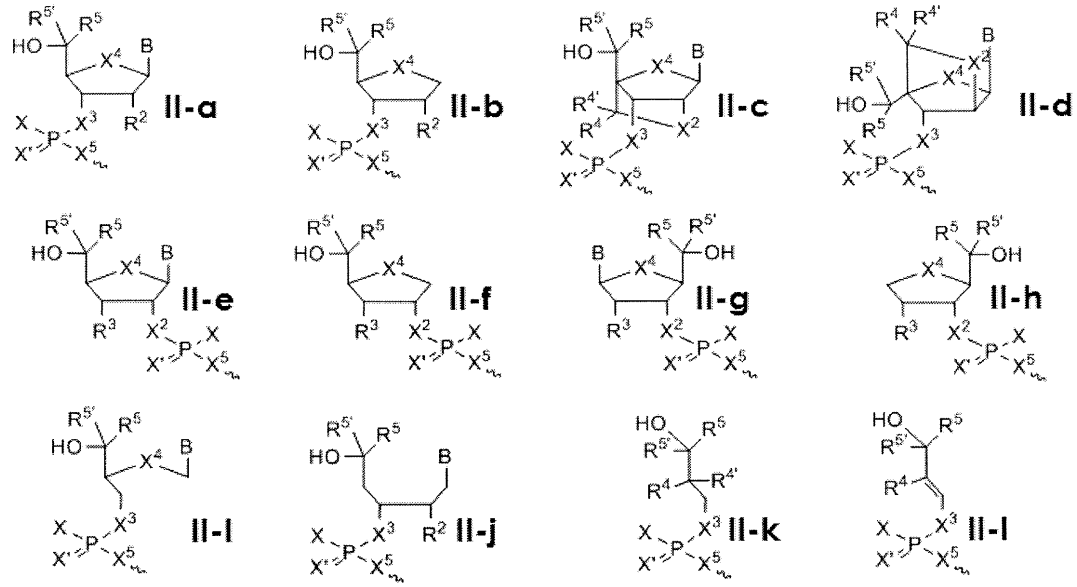
【１７８３】

一部の実施形態では、５’末端構造、またはＰＸ０－の構造は、以下のいずれかから選択される：リン酸、リン酸アナログ、５’－一リン酸（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、５’－二リン酸（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、５’－三リン酸（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、５’－グアノシンキャップ（７－メチル化または非メチル化）（７ｍ－Ｇ－Ｏ－５’－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、５’－アデノシンキャップ（Ａｐｐｐ）、及び任意の修飾または非修飾ヌクレオチドキャップ構造（Ｎ－Ｏ－５’－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、５’－モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、（ＨＯ）２（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、５’－モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、（ＨＯ）（ＨＳ）（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、５’－ホスホロチオレート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｓ－５’）、酸素／硫黄置換一リン酸、二リン酸、及び三リン酸の任意のさらなる組み合わせ（例えば、５’－アルファ－チオ三リン酸、５’－ガンマ－チオ三リン酸等）、５’－ホスホロアミデート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－ＮＨ－５’、（ＨＯ）（ＮＨ２）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、５’－アルキルホスホネート（Ｒ＝アルキル＝メチル、エチル、イソプロピル、プロピル等、例えば、ＲＰ（ＯＨ）（Ｏ）－Ｏ－５’－、（ＯＨ）２（Ｏ）Ｐ－５’－ＣＨ２－）、５’－アルキルエーテルホスホネート（Ｒ＝アルキルエーテル＝メトキシメチル（ＭｅＯＣＨ２－）、エトキシメチル等、例えば、ＲＰ（ＯＨ）（Ｏ）－Ｏ－５’－）。

【１７８４】

一部の実施形態では、ＰＸ０－またはＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－で表される５’末端構造は、式ＩＩ－ａ～ＩＩ－ｌの構造で表される：

【化４４８】



X = O⁻, S⁻, NR_2, BH_3^-, H
X' = O, S
X^2, X^3, X^4, X^5 = O, S, CH_2 または NR
R = H, アルキルまたは標的部分（例えば、GalNAc）
R^2, R^3, R^4, R^5 = H, アルキル、Ｏ－アルキル、Ｓ－アルキル、Ｎ－アルキル、OH、F
B = 核酸塩基、修飾された核酸塩基、複素環化合物誘導体

【１７８５】

一部の実施形態では、式ＩＩ－ａ～ＩＩ－ｌのいずれかにおけるＰは、ＳｐまたはＲｐ立体配置におけるように立体不規則的または立体規定的である。

【１７８６】

一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩ－ａの構造で表される。

【１７８７】

一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩ－ａの構造で表され、式中、R^5はCH_3であり、$R^{5'}$はＨである。

【１７８８】

一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩ－ａの構造で表され、式中、Ｒ５はCH_3であり、Ｒ５’はＨであり、ＸはＯまたはＳであり、Ｘ’、X^3、及びX^5はＯである。

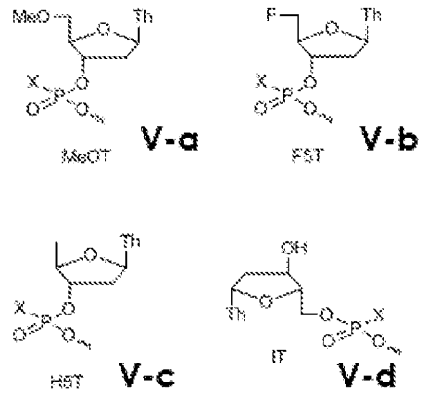
【１７８９】

一部の実施形態では、ＰＸ０－で表される５’末端構造は、式ＩＩ－ａの構造で表され、式中、Ｒ５はCH_3であり、Ｒ５’はＨであり、ＸはＯまたはＳであり、Ｘ’、X^3、及びX^5はＯであり、R^2はＦ、Ｈ、ＯＨ、ＯＭｅ、またはＭＯＥである。

【１７９０】

一部の実施形態では、ＰＸ０－またはＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－で表される５’末端構造は、式Ｖ－ａ～Ｖ－ｄのいずれかの構造で表される：

【化４４９】



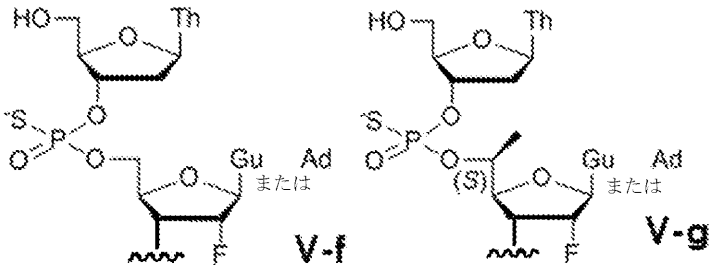
【１７９１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－の非限定的な例は、式Ｖ－ｄ（ＩＴとしても知られる）の構造であり、ＷＶ－３８１８である。

【１７９２】

一部の実施形態では、５’末端は、ＰＸ０－またはＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－が、式Ｖ－ｆまたは式Ｖ－ｇの構造で表される構造を有する：

【化４５０】



Ｔｈ、Ｇｕ、Ａｄ＝それぞれ、核酸塩基チミン、グアニン、及びアデニン。一部の実施形態では、Ｔｈ、Ｇｕ、またはＡｄは、任意の塩基で置き換えることができる。

【１７９３】

一部の実施形態では、リン含有部分を含む５’末端は、それらを含む一本鎖ＲＮＡｉ剤が、ＲＮＡ干渉において活性がより高い場合があるという点で、特別な利点を有し得る。

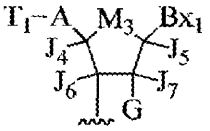
【１７９４】

一部の実施形態では、５’末端構造、例えば、ＰＸ０－、ＰＸ０－Ｎ１－、またはＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－は、５’－ヌクレオチドまたは修飾された５’－ヌクレオチド、５’－ヌクレオチドアナログ、５’－ヌクレオシドもしくは修飾された５’－ヌクレオシド、または５’－ヌクレオシドアナログの構造を有する。

【１７９５】

一部の実施形態では、５’末端構造、例えば、ＰＸ０－は、以下のいずれかの構造を有する：５’－グアノシンキャップ、５’－アデノシンキャップ、５’－モノチオホスフェート、５’－モノジチオホスフェート、５’－ホスホロチオレート、５’－ホスホロアミデート、５’－アルキルホスホネート、及び５’－アルキルエーテルホスホネート、５’－一リン酸、５’－二リン酸、及び５’－三リン酸、５’－三リン酸、一リン酸、二リン酸、または三リン酸の少なくとも１つの酸素原子が硫黄原子で置換されている、当該一リン酸、二リン酸、または三リン酸、５’－アルファ－チオ三リン酸及び５’－ガンマ－チオ三リン酸、アルキルホスホネート、アルキルホスホネートは、式ＲＰ（ＯＨ）（Ｏ）－－Ｏ－５’－または（ＯＨ）$_2$（Ｏ）Ｐ－５’－ＣＨ$_2$－－を有し、式中、ＲはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであるもの、アルキルエーテルホスホネート、または式ＲＰ（ＯＨ）（Ｏ）－－Ｏ－５’のアルキルエーテルホスホネート、式中、Ｒはアルキルエーテルである。

【１７９６】
様々な５’－ヌクレオシドが、例えば、米国特許出願第１４／９５９，７１４号、ＵＳ２０１６－０１９４３４９　Ａ１として公開、米国特許出願第１４／９８３，９０７号、ＵＳ　２０１６－０１８６１７５　Ａ１として公開、または米国特許出願第１３／６９６，７９６号、ＵＳ　２０１３０３２３８３６として公開、に記載されている。
【１７９７】
一部の実施形態では、５’末端構造、ＰＸ０－Ｎ１－は、式ＶＩＩＩ－ａ：
【化４５１】



VIII-a
の構造を有し、式中、
T_1は、Ｈであるか、または、任意で保護されるリン部分であり、
Ａは、以下の式のうちの１つを有し：
【化４５２】



または
Q_1及びQ_2は各々、独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、置換C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、置換C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、置換C_2－C_6アルキニル、またはＮ（R_3）（R_4）であり、
Q_3は、Ｏ、Ｓ、Ｎ（R_5）、またはＣ（R_6）（R_7）であり、
各R_3、R_4　R_5、R_6及びR_7は、独立して、Ｈ、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、またはC_1－C_6アルコキシであり、
M_3は、Ｏ、Ｓ、NR_{14}、Ｃ（R_{15}）（R_{16}）、Ｃ（R_{15}）（R_{16}）Ｃ（R_{17}）（R_{18}）、Ｃ（R_{15}）＝Ｃ（R_{17}）、ＯＣ（R_{15}）（R_{16}）、またはＯＣ（R_{15}）（Bx_2）であり、
R_{14}は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、置換C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、置換C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、または置換C_2－C_6アルキニルであり、R_{15}、R_{16}、R_{17}及びR_{18}は各々、独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、置換C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、置換C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、または置換C_2－C_6アルキニルであり、
Bx_1は、塩基であるか、
または、Bx_2が存在する場合、Bx_2は、塩基であり、Bx_1は、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、置換C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、置換C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、もしくは置換C_2－C_6アルキニルであり、
J_1、J_5、J_6及びJ_7は各々、独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、置換C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、置換C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、もしくは置換C_2－C_6アルキニルであるか、
または、J_4は、J_5もしくはJ_7のうちの１つと架橋を形成し、ここで、該架橋は、Ｏ、Ｓ、NR_{19}、Ｃ（R_{20}）（R_{21}）、Ｃ（R_{20}）＝Ｃ（R_{21}）、Ｃ［＝Ｃ（R_2）（R_{21}）］及びＣ（＝Ｏ）から選択される１～３個の結合したバイラジカル基を含み、J_5、J_6及びJ_7のうちの他の２つは各々、独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6

アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、置換C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、置換C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、もしくは置換C_2－C_6アルキニルであり、
各R_{19}、R_{20}及びR_{21}は、独立して、H、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、置換C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、置換C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、または置換C_2－C_6アルキニルであり、
Gは、H、OH、ハロゲン、またはO－－［C（R_8）（R_9）］n－－［（C＝O）m－－X_1］j－－Zであり、
各R_8及びR_9は、独立して、H、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、または置換C_1－C_6アルキルであり、
X_1は、O、S、またはN（E_1）であり、
Zは、H、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、置換C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、置換C_2－C_6アルキニル、またはN（E_2）（E_3）であり、
E_1、E_2及びE_3は各々、独立して、H、C_1－C_6アルキル、または置換C_1－C_6アルキルであり、
nは、１～約６であり、
mは、０または１であり、
jは、０または１であり、
各置換された基は、ハロゲン、OJ_1、N（J_1）（J_2）、SJ_1、N_3、CN、OC（＝X_2）J_1、OC（＝X_2）N（J_1）（J_2）及びC（＝X_2）N（J_1）（J_2）から独立して選択される１つ以上の任意で保護される置換基を含み、
X_2は、O、S、またはNJ_3であり、
各J_1、J_2及びJ_3は、独立して、HまたはC_1－C_6アルキルであり、
jが１の場合、Zは、ハロゲンまたはN（E_2）（E_3）以外であり、
該オリゴマー化合物は、８～４０個のモノマーサブユニットを含み、標的核酸の少なくとも一部にハイブリダイズできる。

【１７９８】

一部の実施形態では、M_3はO、CH＝CH、OCH_2、またはOC（H）（Bx_2）である。一部の実施形態では、M_3はOである。

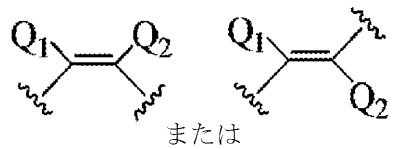
【１７９９】

一部の実施形態では、J_4、J_5、J_6及びJ_7は各々Hである。一部の実施形態では、J_4は、J_5またはJ_7のうちの１つと架橋を形成する。

【１８００】

一部の実施形態では、Aは、以下の式のうちの１つを有し：

【化４５３】



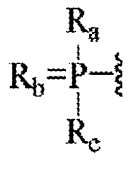
または

式中、Q_1及びQ_2は各々、独立して、H、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、または置換C_1－C_6アルコキシである。一部の実施形態では、Q_1及びQ_2は各々Hである。一部の実施形態では、Q_1及びQ_2は各々、独立して、Hまたはハロゲンである。一部の実施形態では、Q_1及びQ_2はHであり、Q_1及びQ_2の他方は、F、CH_3、またはOCH_3である。

【１８０１】

一部の実施形態では、T_1は、式ＩＸ－ａ：

【化４５４】



IX-a

の構造を有し、式中、R_a及びR_cは各々、独立して、保護されたヒドロキシル、保護されたチオール、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、置換C_1－C_6アルコキシ、保護されたアミノ、または置換アミノであり、R_bはＯまたはＳである。一部の実施形態では、R_bはＯであり、R_a及びR_cは各々、独立して、OCH_3、OCH_2CH_3、または$CH(CH_3)_2$である。

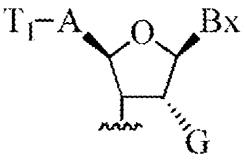
【１８０２】

一部の実施形態では、Ｇは、ハロゲン、OCH_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2CH_3、$O(CH_2)_2F$、OCH_2CHF_2、OCH_2CF_3、OCH_2－－$CH=CH_2$、$O(CH_2)_2$－－OCH_3、$O(CH_2)_2$－－SCH_3、$O(CH_2)_2$－－OCF_3、$O(CH_2)_3$－－$N(R_{10})(R_{11})$、$O(CH_2)_2$－－$(R_{10})(R_{11})$、$O(CH_2)_2$－－$O(CH_2)_2$－－$N(R_{10})(R_{11})$、$OCH_2C(=O)$－－$N(R_{10})(R_{11})$、$OCH_2C(=O)$－－$N(R_{12})$－－$(CH_2)_2$－－$N(R_{10})(R_{11})$、または$O(CH_2)_2$－－$N(R_{12})$－－$C(=NR_{13})[N(R_{10})(R_{11}-)]$であり、式中、$R_{10}$、$R_{11}$、$R_{12}$、及び$R_{13}$は各々、独立して、Ｈまたは$C_1$－$C_6$アルキルである。一部の実施形態では、Ｇは、ハロゲン、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、OCH_2－－$CH=CH_2$、$O(CH_2)_2$－－OCH_3、$O(CH_2)_2$－－$O(CH_2)_2$－－$N(CH_3)_2$、$OCH_2C(O)$－－$N(H)CH_3$、$OCH_2C(O)$－－$N(H)$－－$(CH_2)_2$－－$N(CH_3)_2$、またはOCH_2－－$N(H)$－－$C(=NH)NH_2$である。一部の実施形態では、Ｇは、Ｆ、OCH_3、または$O(CH_2)_2$－－OCH_3である。一部の実施形態では、Ｇは、$O(CH_2)_2$－－OCH_3である。

【１８０３】

ある特定の実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、式ＶＩＩＩ－ｂの立体配置を有するか、または、ＰＸ０－Ｎ１－がＶＩＩＩ－ｂの構造を有する：

【化４５５】



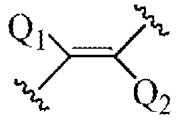
VIII-b

Ｂｘは塩基であるか、または、ピリミジン、置換ピリミジン、及びプリンまたは置換プリンから選択される複素環式塩基部分である。

【１８０４】

ある特定の実施形態では、Ａは、以下の式を有する：

【化４５６】



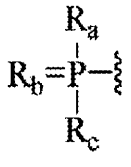
式中、Q_1及びQ_2は各々、独立して、Ｈ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、または置換C_1－C_6アルコキシである。ある特

定の実施形態では、Q_1及びQ_2は各々、独立して、H、F、CH_3、またはOCH_3である。

【１８０５】

ある特定の実施形態では、T_1は、以下の式を有する：

【化４５７】



IX-b

式中、R_bはOであり、

R_a及びR_cは各々、独立して、OCH_3、OCH_2CH_3、または$OCH(CH_3)_2$である。

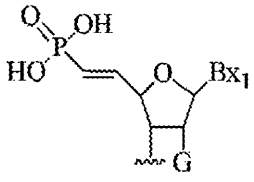
【１８０６】

一部の実施形態では、５’末端構造はビニルホスホネートである。

【１８０７】

ある特定の実施形態では、５’末端構造、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、式ＶＩＩＩ－ｃの構造を有するか、または、ＰＸ０－Ｎ１－がＶＩＩＩ－ｃの構造を有する：

【化４５８】



VIII-c

式中、Ｂｘは塩基であり、

Ｇは、ハロゲン、OCH_3、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、$OCH_2--CH=CH_2$、$O(CH_2)_2--OCH_3$、$O(CH_2)_2--O(CH_2)_2--N(CH_3)_2$、$OCH_2C(=O)--N(H)CH_3$、$OCH_2C(=O)--N(H)--(CH_2)_2--N(CH_3)_2$、または$OCH_2--N(H)--C(=NH)NH_2$である。

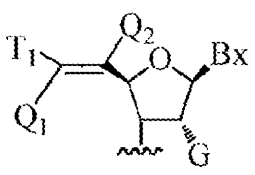
【１８０８】

ある特定の実施形態では、当該５’末端化合物が式ＶＩＩＩ－ｃを有し、式中、ＧがF、OCH_3、または$O(CH_2)_2--OCH_3$であるオリゴマー化合物を提供する。

【１８０９】

一部の実施形態では、５’末端構造、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、式ＶＩＩＩ－ｄの構造を有するか、または、ＰＸ０－Ｎ１－が式ＶＩＩＩ－ｄの構造を有する：

【化４５９】



VIII-d

式中、Ｂｘは塩基であり、

T_1は、Hまたは任意で保護されるリン部分であり、

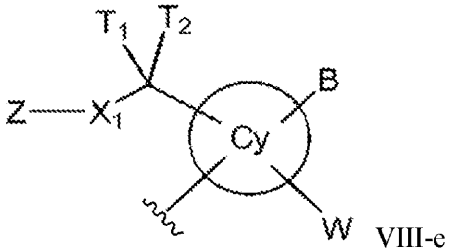
Q_1及びQ_2は各々、独立して、H、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、置換C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、置

換C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、置換C_1－C_6アルコキシ、またはN（R_3）（R_4）であり、
各R_3及びR_4は、独立して、H、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、またはC_1－C_6アルコキシであり、
Gは、H、OH、ハロゲンまたはO－－［C（R_8）（R_9）］$_n$－－［（C＝O）$_m$－－X］$_j$－－Zであり、
各R_8及びR_9は、独立して、H、ハロゲン、C_1－C_6アルキルまたは置換C_1－C_6アルキルであり、
Xは、O、SまたはN（E_1）であり、
Zは、H、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、置換C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、置換C_2－C_6アルキニルまたはN（E_2）（E_3）であり、
E_1、E_2及びE_3は各々、独立して、H、C_1－C_6アルキルまたは置換C_1－C_6アルキルであり、
nは、１～約６であり、
mは、０または１であり、
jは、０または１であり、
各置換された基は、ハロゲン、OJ_1、N（J_1）（J_2）、＝NJ_1、SJ_1、N_3、CN、OC（＝L）J_1、OC（＝L）N（J_1）（J_2）及びC（＝L）N（J_1）（J_2）から独立して選択される１つ以上の任意で保護される置換基を含み、
Lは、O、SまたはNJ_3であり、
各J_1、J_2及びJ_3は、独立して、HまたはC_1－C_6アルキルであり、
jが１の場合、Zは、ハロゲンまたはN（E_2）（E_3）以外である。

【１８１０】

１つの実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、式ＶＩＩＩ－ｅの構造を有するか、または、ＰＸ０－Ｎ１－が式ＶＩＩＩ－ｅ：

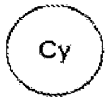
【化４６０】



VIII-e

またはそのアイソマーの構造を有し、式中、

【化４６１】



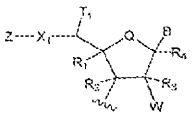
は、４、５、６、７、もしくは８個の複素環式またはシクロアルキル環であり、
T_1及びT_2は各々、独立して、H、OR’’、SR’’、NQ_1Q_2、置換または非置換の脂肪族であり、代替的に、T_1及びT_2は、それらが結合する炭素と一緒になって、C＝O、C＝S、C＝NQ_1を形成することができ、式中、Q_1及びQ_2は各々、独立して、H、OH、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルから選択され、
R’’は、H、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアリール、置換または非

置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルであり、
X_1は、O、S、NQ_1、または$(CR_aR_b)_t$であり、ここで、各R_a及びR_bは、独立して、H、F、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルキルであり、ここで、tは、１～６であり、
Zは、$OP(Z_{10})Y_{10}NQ_1Q_2$、R_{10}、OR_{10}、COR_{10}、$CO(CR_aR_b)_tCOR_{10}$、CO_2R_{10}、$NR_{20}R_{30}$、$CONR_{20}R_{30}$、$CON(H)NR_{20}R_{30}$、$ONR_{20}R_{30}$、$CON(H)N=CR_{40}R_{50}$、$N(R_{20})C(=NR_{30})NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)NR_{20}R_{30}$、$OC(O)NR_{20}R_{30}$、$SC(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)SR_{10}$、$N(R_{20})N=CR_{40}R_{50}$、$ON=CR_{40}R_{50}$、$SO_2R_{10}$、$SOR_{10}$、$SR_{10}$及び置換または非置換の複素環式から選択され、ここで、R_{10}は、独立して、水素、脂肪族、置換または非置換の脂肪族、アリール、ヘテロアリール、または複素環式であり、R_{20}、R_{30}、R_{40}及びR_{50}は独立して、水素、アシル、脂肪族または置換脂肪族、アリール、ヘテロアリール、複素環式、OR_{10}、COR_{10}、CO_2R_{10}、NQ_1Q_2から独立して選択され、R_{20}及びR_{30}は一緒になって、複素環式環を形成することができ、Y_{10}及びZ_{10}は各々独立して、O、S、アルキル、またはNQ_1Q_2であり、
Bは、水素、脂肪族、置換脂肪族、または塩基から選択され、
Wは、H、ハロゲン、OR_{10}、SR_{10}、NQ_1Q_2、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、保護基、反応性リン基、またはオリゴヌクレオチドであり、ここで、Q_1及びQ_2は各々独立して、H、OH、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアシル、置換または非置換のカルボキシル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルからなる群から選択され、R_{10}は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、置換もしくは非置換の脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換脂肪族、アリール、アリール脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール脂肪族、ヘテロアリール、複素環式、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換ヘテロアリール、またはヒドロキシルもしくはアルコキシ置換複素環式である。

【１８１１】

１つの実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、式ＶＩＩＩ－ｆの構造を有するか、または、ＰＸ０－Ｎ１－が式ＶＩＩＩ－ｆの構造を有する：

【化４６２】

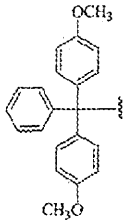


VIII-f

T_1は、OR’’、SR’’、NQ_1、Q_2、及び置換もしくは非置換の脂肪族、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、置換C_1－C_6アルキル、置換C_2－C_6アルケニル、または置換C_2－C_6アルキニルから選択され、
Qは、O、S、NQ_1、CR_aR_bであり、
X_1は、存在しないか、O、S、NQ_1、または$(CR_aR_b)_t$であり、ここで、各R_a及びR_bは、独立して、H、F、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルキルであり、tは、１～６であり、
Zは、H、OH、$OP(Z_{10})Y_{10}NQ_1Q_2$、R_{10}、OR_{10}、COR_{10}、$CO(CR_aR_b)_tCOR_{10}$、CO_2R_{10}、$NR_{20}R_{30}$、$CONR_{20}R_{30}$、

ＣＯＮ（Ｈ）ＮＲ$_{20}$Ｒ$_{30}$、ＯＮＲ$_{20}$Ｒ$_{30}$、ＣＯＮ（Ｈ）Ｎ＝ＣＲ$_{40}$Ｒ$_{50}$、Ｎ（Ｒ$_{20}$）Ｃ（＝ＮＲ$_{30}$）ＮＲ$_{20}$Ｒ$_{30}$、Ｎ（Ｒ$_{20}$）Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{20}$Ｒ$_{30}$、Ｎ（Ｒ$_{20}$）Ｃ（Ｓ）ＮＲ$_{20}$Ｒ$_{30}$、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ$_{20}$Ｒ$_{30}$、ＳＣ（Ｏ）ＮＲ$_{20}$Ｒ$_{30}$、Ｎ（Ｒ$_{20}$）Ｃ（Ｓ）ＯＲ$_{10}$、Ｎ（Ｒ$_{20}$）Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{10}$、Ｎ（Ｒ$_{20}$）Ｃ（Ｏ）ＳＲ$_{10}$、Ｎ（Ｒ$_{20}$）Ｎ＝ＣＲ$_{40}$Ｒ$_{50}$、ＯＮ＝ＣＲ$_{40}$Ｒ$_{50}$、ＳＯ$_2$Ｒ$_{10}$、ＳＯＲ$_{10}$、ＳＲ$_{10}$、及び置換もしくは非置換の複素環式から選択され、ここで、Ｒ$_{10}$は、独立して、水素、脂肪族、置換もしくは非置換の脂肪族、アリール、ヘテロアリール、または複素環式であり、Ｒ$_{20}$、Ｒ$_{30}$、Ｒ$_{40}$、及びＲ$_{50}$は、独立して、水素、アシル、脂肪族、または置換脂肪族、アリール、ヘテロアリール、複素環式、ＯＲ$_{10}$、ＣＯＲ$_{10}$、ＣＯ$_2$Ｒ$_{10}$、ＮＱ$_1$Ｑ$_2$から選択され、Ｒ$_{20}$及びＲ$_{30}$は一緒になって、複素環式環を形成することができるか、または、Ｚは、以下の構造を有し：

【化４６３】



、

式中、Ｙ$_{10}$及びＺ$_{10}$は各々、独立して、Ｏ、Ｓ、アルキル、またはＮＱ$_1$Ｑ$_2$であり、

Ｂは、水素、脂肪族、置換脂肪族、及び塩基から選択され、

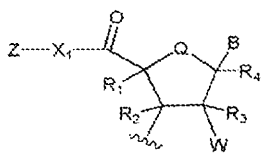
Ｗは、Ｈ、ハロゲン、ＯＲ$_{10}$、ＳＲ$_{10}$、ＮＱ$_1$Ｑ$_2$、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、保護基、反応性リン基、またはオリゴヌクレオチドであり、ここで、Ｑ$_1$及びＱ$_2$は各々、独立して、Ｈ、ＯＨ、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルボキシル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、及び置換もしくは非置換のシクロアルキルからなる群から選択され、Ｒ$_{10}$は、独立して、Ｈ、アルキル、置換アルキル、置換もしくは非置換の脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換脂肪族、アリール、アリール脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール脂肪族、ヘテロアリール、複素環式、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換ヘテロアリール、またはヒドロキシルもしくはアルコキシ置換複素環式であり、

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、及びＲ$_4$は各々、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルから選択され、代替的に、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、及びＲ$_4$のうちの２つが一緒になって、５～８員環を形成することができ、ここで、該環は、任意にヘテロ原子を含むことができる。

【１８１２】

１つの実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、式ＶＩＩＩ－ｇの構造を有するか、または、ＰＸ０－Ｎ１－が式ＶＩＩＩ－ｇの構造を有する：

【化４６４】

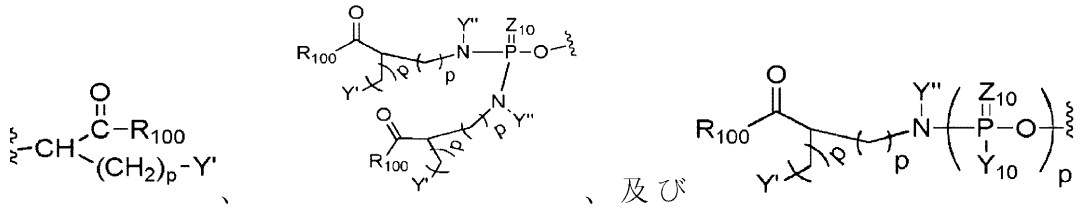


VIII-g

式中、Ｑは、Ｏ、Ｓ、ＮＱ$_1$、またはＣＲ$_a$Ｒ$_b$であり、

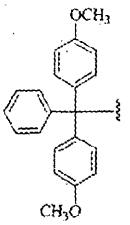
X_1は、存在しないか、O、S、NQ_1、または$(CR_aR_b)_t$であり、
R_a及びR_bは各々、独立して、H、F、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルキルであり、
tは、１～６であり、
Zは、$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$R_{10}$、$OR_{10}$、$COR_{10}$、$CO(CR_aR_b)_tCOR_{10}$、$CO_2R_{10}$、$NR_{20}R_{30}$、$CONR_{20}R_{30}$、$CON(H)NR_{20}R_{30}$、$ONR_{20}R_{30}$、$CON(H)N=CR_{40}R_{50}$、$N(R_{20})C(=NR_{30})NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)NR_{20}R_{30}$、$OC(O)NR_{20}R_{30}$、$SC(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)SR_{10}$、$N(R_{20})N=CR_{40}R_{50}$、$ON=CR_{40}R_{50}$、$SO_2R_{10}$、$SOR_{10}$、$SR_{10}$、置換または非置換の複素環式、Y’、

【化４６５】



からなる群から選択され、
R_{100}は、OH、SH、NQ_1Q_2、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_nSH$、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アリール、複素環式、ヘテロアリール、環状アルキル、アルケニル、アルキニル、アラルケニル、及びアラルキニルからなる群から選択され、
Y’及びY’’は各々、独立して、H、OH、OR_{10}、$(CH_2)_nOH$、SH、$(CH_2)_nSCH_3$、$(CH_2)_nSH$、COR_{100}、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNHC(=NQ_1)NQ_2$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(X_{10})Y_{10}$、直線状または分枝状の脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換脂肪族、アリール、アリールアルキル、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリールアキル（ａｒｙｌａｋｙｌ）、ヘテロアリール、複素環式、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換ヘテロアリール、またはヒドロキシルもしくはアルコキシ置換複素環式であり、
pは、０～１０であり、
R_{10}は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、置換もしくは非置換の脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換脂肪族、アリール、アリール脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール脂肪族、ヘテロアリール、複素環式、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換ヘテロアリール、またはヒドロキシルもしくはアルコキシ置換複素環式であり、
R_{20}、R_{30}、R_{40}及びR_{50}は各々、独立して、水素、アシル、脂肪族もしくは置換脂肪族、アリール、ヘテロアリール、複素環式、OR_{10}、COR_{10}、CO_2R_{10}、及びNQ_1Q_2からなる群から選択されるか、または、R_{20}及びR_{30}が一緒になって、複素環式環を形成することができ、あるいは、Zは、以下の構造を有し：

【化４６６】



、

Y_{10}及びZ_{10}は各々、独立して、Ｏ、Ｓ、アルキル、またはNQ_1Q_2であり、

Ｂは、水素、脂肪族、置換脂肪族、及び塩基からなる群から選択され、

Ｗは、Ｈ、ハロゲン、OR_{10}、SR_{10}、NQ_1Q_2、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、保護基、反応性リン基、またはオリゴヌクレオチドであり、ここで、Q_1及びQ_2は各々、独立して、Ｈ、ＯＨ、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアシル、置換または非置換のカルボキシル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルからなる群から選択され、

R_{10}は、独立して、Ｈ、アルキル、置換アルキル、置換もしくは非置換の脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換脂肪族、アリール、アリール脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール脂肪族、ヘテロアリール、複素環式、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換ヘテロアリール、またはヒドロキシルもしくはアルコキシ置換複素環式であり、

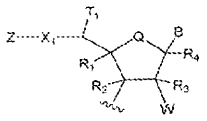
R_1、R_2、R_3、及びR_4は各々、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、C_1－C_6アルキル、及びC_1－C_6ハロアルキルからなる群から選択されるか、またはR_1、R_2、R_3及びR_4のうちの２つが一緒になって、５～８員環を形成することができ、ここで、該環は、任意にヘテロ原子を含むことができ、

Q_1及びQ_2は各々、独立して、Ｈ、ＯＨ、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアシル、置換または非置換のカルボキシル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルからなる群から選択される。

【１８１３】

１つの実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、式ＶＩＩＩ－ｈの構造を有するか、または、ＰＸ０－Ｎ１－が式ＶＩＩＩ－ｈの構造を有する：

【化４６７】



VIII-h

T_1は、ＯＲ’’、ＳＲ’’、NQ_1Q_2、及び置換または非置換の脂肪族からなる群から選択され、

Ｒ’及びＲ’’は各々、独立して、Ｈ、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルであり、

Ｑは、Ｏ、Ｓ、NQ_1、またはCR_aR_bであり、

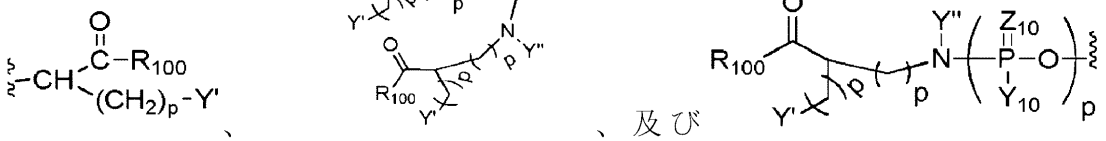
X_1は、存在しないか、Ｏ、Ｓ、NQ_1、または$(CR_aR_b)_t$であり、

R_a及びR_bは各々、独立して、Ｈ、Ｆ、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルキルであり、

ｔは、１～６であり、

Zは、$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$R_{10}$、$OR_{10}$、$COR_{10}$、$CO(CR_aR_b)_tCOR_{10}$、$CO_2R_{10}$、$NR_{20}R_{30}$、$CONR_{20}R_{30}$、$CON(H)NR_{20}R_{30}$、$ONR_{20}R_{30}$、$CON(H)N=CR_{40}R_{50}$、$N(R_{20})C(=NR_{30})NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)NR_{20}R_{30}$、$OC(O)NR_{20}R_{30}$、$SC(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)SR_{10}$、$N(R_{20})N=CR_{40}R_{50}$、$ON=CR_{40}R_{50}$、$SO_2R_{10}$、$SOR_{10}$、$SR_{10}$、置換または非置換の複素環式、Y'、

【化４６８】



からなる群から選択され、

R_{100}は、OH、SH、NQ_1Q_2、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_nSH$、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アリール、複素環式、ヘテロアリール、環状アルキル、アルケニル、アルキニル、アラルケニル、及びアラルキニルからなる群から選択され、

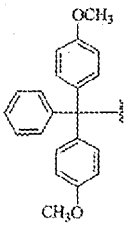
Y'及びY''は各々、独立して、H、OH、OR_{100}、$(CH_2)_nOH$、SH、$(CH_2)_nSCH_3$、$(CH_2)_nSH$、COR_{100}、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNHC(=NQ_1)NQ_2$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(X_{10})Y_{10}$、直線状または分枝状の脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換脂肪族、アリール、アリールアルキル、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリールアキル（ａｒｙｌａｋｙｌ）、ヘテロアリール、複素環式、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換ヘテロアリール、またはヒドロキシルもしくはアルコキシ置換複素環式であり、

pは、０～１０であり、

R_{10}は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、置換または非置換の脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換脂肪族、アリール、アリール脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール脂肪族、ヘテロアリール、複素環式、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換ヘテロアリール、またはヒドロキシルもしくはアルコキシ置換複素環式であり、

R_{20}、R_{30}、R_{40}及びR_{50}は各々、独立して、水素、アシル、脂肪族もしくは置換脂肪族、アリール、ヘテロアリール、複素環式、OR_{10}、COR_{10}、CO_2R_{10}、及びNQ_1Q_2からなる群から選択されるか、または、R_{20}及びR_{30}が一緒になって、複素環式環を形成することができ、あるいは、Zは、以下の構造を有し

【化４６９】



、

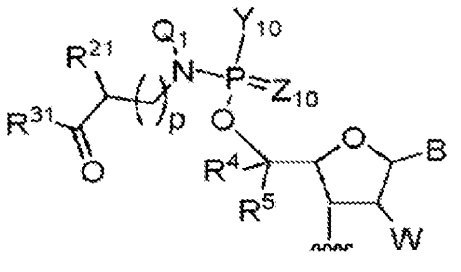
Y_{10}及びZ_{10}は各々、独立して、O、S、アルキル、またはNQ_1Q_2であり、

Ｂは、水素、脂肪族、置換脂肪族、及び塩基からなる群から選択され、
Ｗは、Ｈ、ハロゲン、ＯＲ$_{10}$、ＳＲ$_{10}$、ＮＱ$_{1}$Ｑ$_{2}$、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、保護基、反応性リン基、またはオリゴヌクレオチドであり、ここで、Ｑ$_{1}$及びＱ$_{2}$は各々、独立して、Ｈ、ＯＨ、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアシル、置換または非置換のカルボキシル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ$_{10}$は、独立して、Ｈ、アルキル、置換アルキル、置換または非置換の脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換脂肪族、アリール、アリール脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール脂肪族、ヘテロアリール、複素環式、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換ヘテロアリール、またはヒドロキシルもしくはアルコキシ置換複素環式であり、
Ｒ$_{1}$、Ｒ$_{2}$、Ｒ$_{3}$、及びＲ$_{4}$は各々、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキルからなる群から選択されるか、または、Ｒ$_{1}$、Ｒ$_{2}$、Ｒ$_{3}$及びＲ$_{4}$のうちの２つが一緒になって、５～８員環を形成することができ、ここで、該環は、任意にヘテロ原子を含むことができ、
Ｑ$_{1}$及びＱ$_{2}$は各々、独立して、Ｈ、ＯＨ、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアシル、置換または非置換のカルボキシル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルからなる群から選択される。

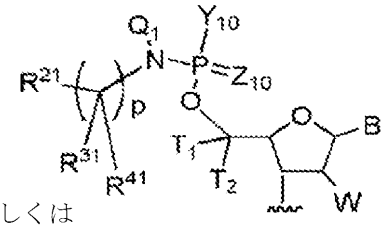
【１８１４】

一部の実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、式ＶＩＩＩ－ｉもしくはＶＩＩＩ－ｊの構造を有するか、または、ＰＸ０－Ｎ１－が式ＶＩＩＩ－ｉもしくはＶＩＩＩ－ｊの構造を有する：

【化４７０】


VIII-i

もしくは


VIII-j

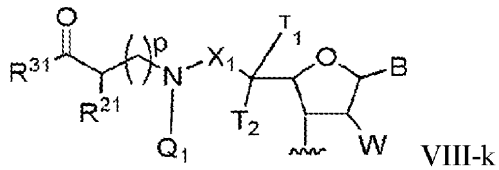
式ＶＩＩＩ－ｉ及びＶＩＩＩ－ｊにおいて：
Ｙ$_{10}$及びＺ$_{10}$は各々、独立して、Ｏ、ＯＨ、Ｓ、ＳＨ、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノアルキル、シアノアルコキシ、ＮＱ$_{1}$、またはＮＱ$_{1}$Ｑ$_{2}$であり、
Ｂは塩基であり、
Ｃ１’、Ｃ２’、またはＣ３’位の立体配置は、独立して、アルファまたはベータまたはそれらの組み合わせであり、当該非対称位置（複数可）は、独立して、Ｒ、Ｓ、ラセミ、またはそれらの組み合わせであり、ｐは、０～６であり、Ｒ^{4}～Ｒ^{41}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＱ$_{1}$Ｑ$_{2}$、（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＯＲ^{3}、（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ’）（Ｒ’’）、（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＯＨ、（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＳＨ、アルキル、アラルキル、アリール、複素環式、

環状アルキル、アルケニル、アルキニル、アラルケニル、アラルキニルから選択され、ここで、ｎは、１～１０であり、
T_1及びT_2は各々、独立して、Ｈ、ＯＲ’’、ＳＲ’’、NQ_1Q_2、置換または非置換の脂肪族であり、代替的に、T_1及びT_2は、それらが結合する炭素と一緒になって、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、$C=NQ_1$を形成することができ、
Q_1及びQ_2は各々、独立して、Ｈ、ＯＨ、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルから選択され、Ｒ’’は、Ｈ、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルであり、
Ｗは、Ｈ、ハロゲン、OR_{10}、SR_{10}、NQ_1Q_2、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、保護基、反応性リン基、またはオリゴヌクレオチドであり、ここで、Q_1及びQ_2は各々、独立して、Ｈ、ＯＨ、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアシル、置換または非置換のカルボキシル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルからなる群から選択され、R_{10}は、独立して、Ｈ、アルキル、置換アルキル、置換または非置換の脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換脂肪族、アリール、アリール脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール脂肪族、ヘテロアリール、複素環式、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換ヘテロアリール、またはヒドロキシルもしくはアルコキシ置換複素環式である。

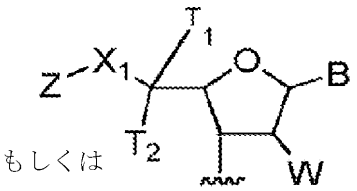
【１８１５】

一部の実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、式ＶＩＩＩ－ｋもしくはＶＩＩＩ－ｌの構造を有するか、または、ＰＸ０－Ｎ１－が式ＶＩＩＩ－ｋもしくはＶＩＩＩ－ｌの構造を有する：

【化４７１】



VIII-k



もしくは

VIII-l.

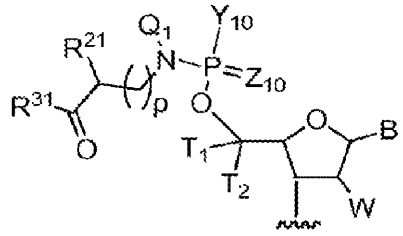
式ＶＩＩＩ－ｋ及びＶＩＩＩ－ｌにおいて：
X_1は、存在しないか、Ｃ（Ｏ）、－－Ｐ（Ｏ）（ＹＭ）－Ｏ－－、－－Ｃ（Ｏ）$(CH_2)_nC$（Ｏ）－－、$(CR_aR_b)_n$であり、ここで、ｎは、１～１０である。
Ｚは、Ｈ、Ｄ及びＬの立体化学を備えた天然及び非天然のａ－アミノ酸、ペプチド、置換アミン、カルボン酸、アミノ酸、ヒドロキシ酸、オリゴ及びポリアミンから選択され、
T_1及びT_2は各々、独立して、Ｈ、ＯＲ’’、ＳＲ’’、NQ_1Q_2、置換または非置換の脂肪族であり、代替的に、T_1及びT_2は、それらが結合する炭素と一緒になって、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、$C=NQ_1$を形成することができ、
T_1及びT_2は各々、独立して、Ｈ、ＯＲ’’、ＳＲ’’、NQ_1Q_2、置換または非置換の脂肪族であり、代替的に、T_1及びT_2は、それらが結合する炭素と一緒になって、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、$C=NQ_1$を形成することができ、

Wは、H、ハロゲン、OR_{10}、SR_{10}、NQ_1Q_2、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、保護基、反応性リン基、またはオリゴヌクレオチドであり、ここで、Q_1及びQ_2は各々、独立して、H、OH、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアシル、置換または非置換のカルボキシル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルからなる群から選択され、R_{10}は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、置換または非置換の脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換脂肪族、アリール、アリール脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール脂肪族、ヘテロアリール、複素環式、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換ヘテロアリール、またはヒドロキシルもしくはアルコキシ置換複素環式である。

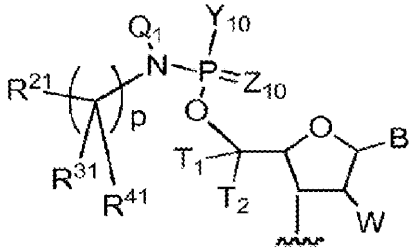
【１８１６】

一部の実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、式ＶＩＩＩ－ｍ、ＶＩＩＩ－ｎ、ＶＩＩＩ－ｏ、またはＶＩＩＩ－ｐのいずれかの構造を有するか、またはＰＸ０－Ｎ１－が、式ＶＩＩＩ－ｍ、ＶＩＩＩ－ｎ、ＶＩＩＩ－ｏ、またはＶＩＩＩ－ｐのいずれかの構造を有する：

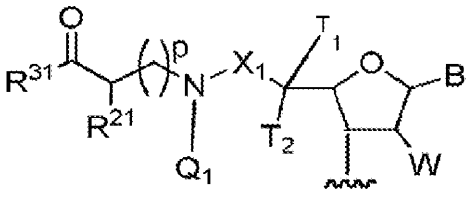
【化４７２】



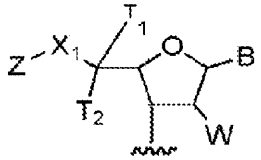
VIII-m



VIII-n



VIII-o



VIII-p

式ＶＩＩＩ－ｍ、ＶＩＩＩ－ｎ、ＶＩＩＩ－ｏ、またはＶＩＩＩ－ｐにおいて：

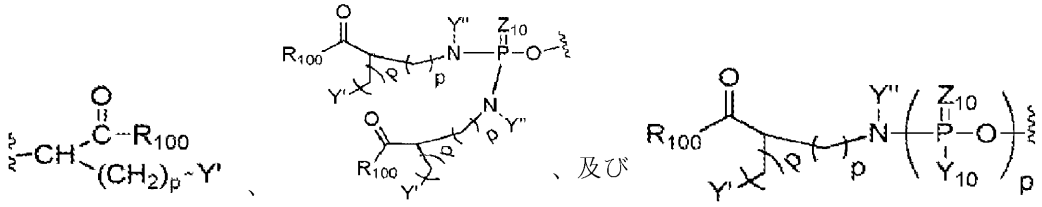
T_1及びT_2は各々、独立して、H、OR’’、SR’’、NQ_1Q_2、及び置換または非置換の脂肪族からなる群から選択され、

R’及びR’’は各々、独立して、H、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルであり、

X_1は、存在しないか、O、S、NQ_1、または$(CR_aR_b)_t$であり、

R_a及びR_bは各々、独立して、H、F、C_1－C_6ハロアルキル、またはC_1－C_6アルキルであり、
tは、１～６であり、
Zは、$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$R_{10}$、$OR_{10}$、$COR_{10}$、$CO(CR_aR_b)_tCOR_{10}$、$CO_2R_{10}$、$NR_{20}R_{30}$、$CONR_{20}R_{30}$、$CON(H)NR_{20}R_{30}$、$ONR_{20}R_{30}$、$CON(H)N=CR_{40}R_{50}$、$N(R_{20})C(=NR_{30})NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)NR_{20}R_{30}$、$OC(O)NR_{20}R_{30}$、$SC(O)NR_{20}R_{30}$、$N(R_{20})C(S)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)OR_{10}$、$N(R_{20})C(O)SR_{10}$、$N(R_{20})N=CR_{40}R_{50}$、$ON=CR_{40}R_{50}$、$SO_2R_{10}$、$SOR_{10}$、$SR_{10}$、置換または非置換の複素環式、Y’、

【化４７３】



からなる群から選択され、
R_{100}は、OH、SH、NQ_1Q_2、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_nSH$、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アリール、複素環式、ヘテロアリール、環状アルキル、アルケニル、アルキニル、アラルケニル、及びアラルキニルからなる群から選択され、
Y’及びY’’は各々、独立して、H、OH、OR_{100}、$(CH_2)_nOH$、SH、$(CH_2)_nSCH_3$、$(CH_2)_nSH$、COR_{100}、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNHC(=NQ_1)NQ_2$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(X_{10})Y_{10}$、直線状または分枝状の脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換脂肪族、アリール、アリールアルキル、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリールアキル（ａｒｙｌａｋｙｌ）、ヘテロアリール、複素環式、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換ヘテロアリール、またはヒドロキシルもしくはアルコキシ置換複素環式であり、
R_{10}は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、置換もしくは非置換の脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換脂肪族、アリール、アリール脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール脂肪族、ヘテロアリール、複素環式、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換ヘテロアリール、またはヒドロキシルもしくはアルコキシ置換複素環式であり、
R_{20}、R_{30}、R_{40}及びR_{50}は各々、独立して、水素、アシル、脂肪族もしくは置換脂肪族、アリール、ヘテロアリール、複素環式、OR_{10}、COR_{10}、CO_2R_{10}、及びNQ_1Q_2からなる群から選択されるか、または、R_{20}及びR_{30}が一緒になって、複素環式環を形成することができ、
X_{10}、Y_{10}及びZ_{10}は各々、独立して、存在しないか、O、S、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノアルキル、シアノアルコキシ、NQ_1、またはNQ_1Q_2であり、
Bは、水素、脂肪族、置換脂肪族、及び塩基からなる群から選択され、
Wは、H、ハロゲン、OR_{10}、SR_{10}、NQ_1Q_2、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、保護基、反応性リン基、またはオリゴヌクレオチドであり、ここで、Q_1及びQ_2は各々、独立して、H、OH、

置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアシル、置換または非置換のカルボキシル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルからなる群から選択され、
R_{10}は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、置換もしくは非置換の脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換脂肪族、アリール、アリール脂肪族、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール脂肪族、ヘテロアリール、複素環式、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換ヘテロアリール、またはヒドロキシルもしくはアルコキシ置換複素環式であり、
Q_1及びQ_2は各々、独立して、H、OH、置換または非置換の脂肪族、置換または非置換のアシル、置換または非置換のカルボキシル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロシクリル、及び置換または非置換のシクロアルキルからなる群から選択され、
R_{21}、R_{31}及びR_{41}は各々、独立して、OH、SH、NQ_1Q_2、$(CH_2)_nCOR_{31}$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_nSH$、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アリール、複素環式、環状アルキル、アルケニル、アルキニル、アラルケニル、及びアラルキニルからなる群から選択され、
nは、１～１０であり、
pは、０～１０である。

【１８１７】

一部の実施形態では、上記式のZは、D及びLの立体化学を備えた天然及び非天然のａ－アミノ酸、ペプチド、置換アミン、カルボン酸、アミノ酸、ヒドロキシ酸、オリゴ及びポリアミンから選択され得る。

【１８１８】

一部の実施形態では、T_1、T_2、R’及びR’’は各々、独立して、H、アルキル、またはアルコキシであり得る。

【１８１９】

一部の実施形態では、Y’及びY’’は、OH、OR_{100}、$(CH_2)_nOH$、SH、$(CH_2)_nSCH_3$、$(CH_2)_nSH$、COR_{100}、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$(CH_2)_nNHC(=NQ_1)NQ_2$、$(CH_2)_nCONQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(X_{10})Y_{10}$、直線状または分枝状のアルキル、アリール、ヒドロキシルもしくはアルコキシ置換アリール、ヘテロアリール、または複素環式であり得る。一部の実施形態では、Y’及びY’’は、出現ごとに独立する場合があり、Y’は、$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_nSCH_3$、$(CH_2)_nSH$、COR_{100}、$(CH_2)_nCOR_{100}$、$(CH_2)_nNQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(Y_{10})NQ_1Q_2$、$OP(Z_{10})(X_{10})Y_{10}$、直線状または分枝状のアルキル、アリール、ヘテロアリール、または複素環式である。

【１８２０】

一部の実施形態では、nは、１～４であり得る。

【１８２１】

一部の実施形態では、pは、０～６であり得る。

【１８２２】

一部の実施形態では、R_{100}は、OHまたはアルコキシであり得る。

【１８２３】

一部の実施形態では、Wは、H、OH、アルコキシ、アルコキシ置換アルコキシ、保護基、反応性リン基、またはオリゴヌクレオチドであり得る。

【１８２４】

一部の実施形態では、Z_1は、H、OH、アルコキシ、アルコキシ置換アルコキシ、保護基、反応性リン基、またはオリゴヌクレオチドであり得る。

【１８２５】

一部の実施形態では、該保護基は、アセチル、ベンジル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリチル、モノメトキシトリチル、及びジメトキシトリチルからなる群から選択されるヒドロキシル保護基である。

【１８２６】

一部の実施形態では、該反応性リン基は、ホスホラミダイト、Ｈ－ホスホネート、アルキル－ホスホネート、及びリン酸トリエステルからなる群から選択され得る。

【１８２７】

一部の実施形態では、Z_1は、ホスホラミダイトである。

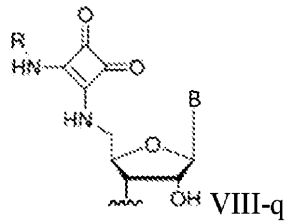
【１８２８】

一部の実施形態では、Z_1は、オリゴヌクレオチドである。

【１８２９】

一部の実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、式ＶＩＩＩ－ｑの構造を有するか、または、ＰＸ０－Ｎ１－が式ＶＩＩＩ－ｑの構造を有する：

【化４７４】



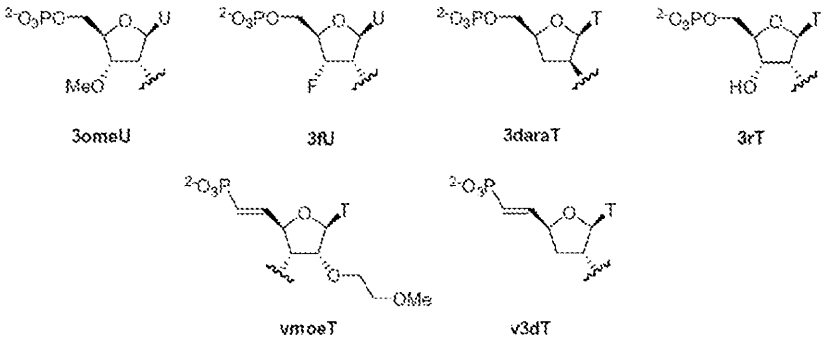
VIII-q

Ｒは、Ｈ、ハロゲン、リン酸基、C_1－C_6アルキル、置換C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、置換C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、置換C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、置換C_2－C_6アルキニル、ベンジル、３－ヒドロキシフェニル、ｎ－ブチル、４－フルオロベンジル、３－ニトロフェニル、４－メトキシベンジル、ピリジン－４－イルメチル、５－メチルフラン－２－イルメチル、または４－メチルベンジルであり、Ｂは塩基である。

【１８３０】

一部の実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、３ｏｍｅＵ、３ｆＵ、３ｄａｒａＴ、３ｒＴ、ｖｍｏｅＴもしくはｖ３ｄＴのいずれかの構造を有するか、または、ＰＸ０－Ｎ１－が、３ｏｍｅＵ、３ｆＵ、３ｄａｒａＴ、３ｒＴ、ｖｍｏｅＴ、もしくはｖ３ｄＴのいずれかの構造を有する：

【化４７５】



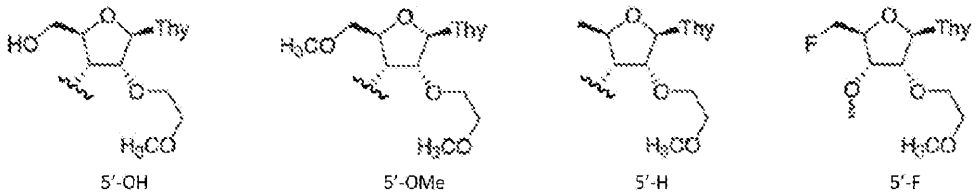
【１８３１】

３ｏｍｅＵ、３ｆＵ、３ｄａｒａＴ、３ｒＴ、ｖｍｏｅＴ、及びｖ３ｄＴの一部の実施形態では、核酸塩基ＴまたはＵは、異なる塩基で置換される。

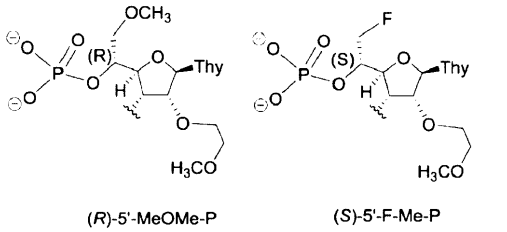
【１８３２】

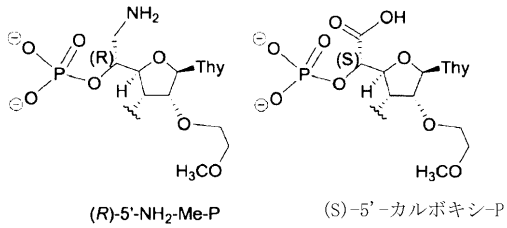
一部の実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、５’－ＯＨ、５’－ＯＭｅ、５’Ｈ、もしくは５’－Ｆのいずれ

かの構造を有するか、または、ＰＸ０－Ｎ１－が、以下のいずれかの構造を有する：
【化４７６】

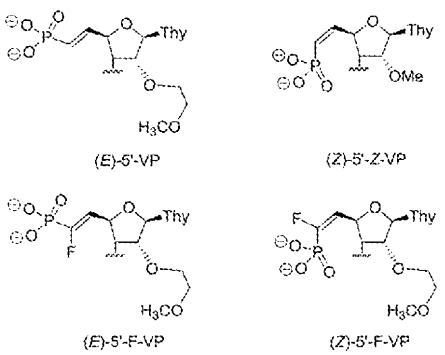


【１８３３】
一部の実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、（Ｒ）－５’－ＭｅＯＭｅ－Ｐ、（Ｓ）－５’－Ｆ－Ｍｅ－Ｐ、（Ｒ）－５’－ＮＨ２－Ｍｅ－Ｐ、もしくは（Ｓ）－５’－カルボキシ－Ｐのいずれかの構造を有するか、または、ＰＸ０－Ｎ１－が、（Ｒ）－５’－ＭｅＯＭｅ－Ｐ、（Ｓ）－５’－Ｆ－Ｍｅ－Ｐ、（Ｒ）－５’－ＮＨ２－Ｍｅ－Ｐ、もしくは（Ｓ）－５’－カルボキシ－Ｐのいずれかの構造を有する：
【化４７７】





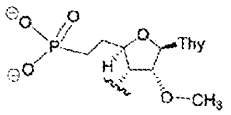
【１８３４】
一部の実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、（Ｅ）－５’－ＶＰ、（Ｚ）－５’－ＶＰ、（Ｅ）－５’－Ｆ－ＶＰ、もしくは（Ｚ）－５’－Ｆ－ＶＰのいずれかの構造を有するか、または、ＰＸ０－Ｎ１－が、（Ｅ）－５’－ＶＰ、（Ｚ）－５’－ＶＰ、（Ｅ）－５’－Ｆ－ＶＰ、もしくは（Ｚ）－５’－Ｆ－ＶＰのいずれかの構造を有する：
【化４７８】

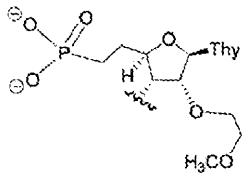


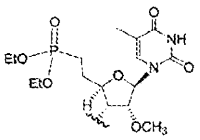
【１８３５】
一部の実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチ

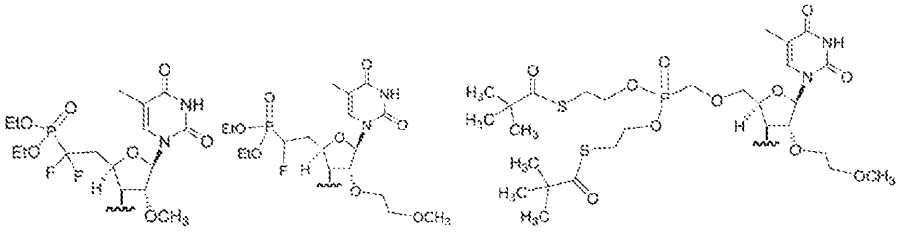
ド間結合であり、Ａは、以下のいずれかの構造を有するか、またはＰＸ０－Ｎ１－が以下のいずれかの構造を有し：

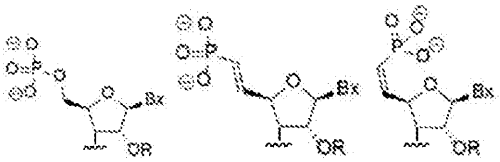
【化４７９】









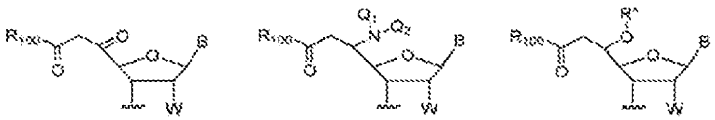


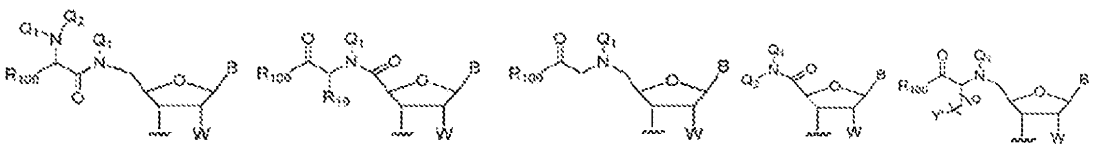
Ｂｘは塩基である。

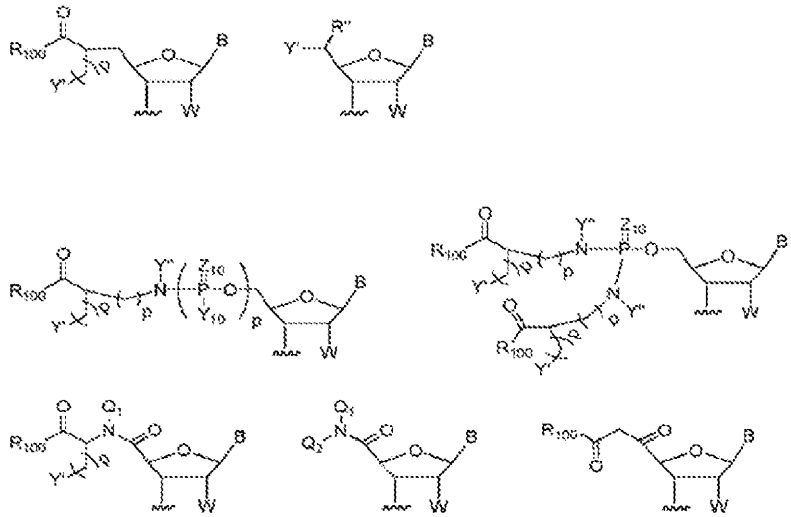
【１８３６】

一部の実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、以下のいずれかの構造を有するか、またはＰＸ０－Ｎ１－が以下のいずれかの構造を有する：

【化４８０】





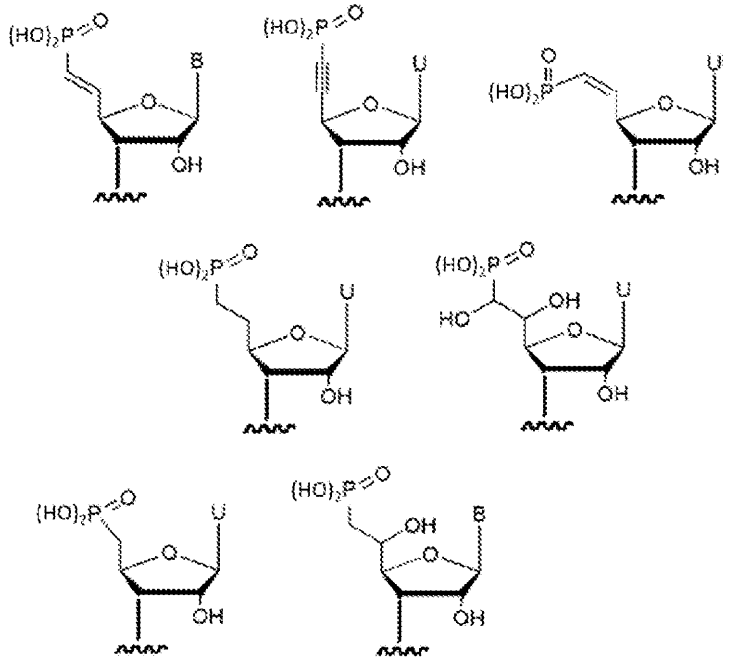


R_{10}、R_{100}、Q_1、Q_2、B、W、Y’、Y’’、p、R’’は、式ＶＩＩＩ－ｈで定義されるとおりである。

【１８３７】

一部の実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、以下のいずれかの構造を有するか、またはＰＸ０－Ｎ１－が以下のいずれかの構造を有する：

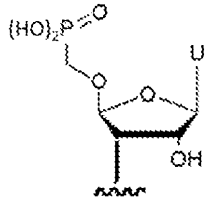
【化４８１】



【１８３８】

一部の実施形態では、ＰＸ０－は、Ａ－Ｂ－の構造を有し、式中、－Ｂ－はヌクレオチド間結合であり、Ａは、以下の構造を有するか、またはＰＸ０－Ｎ１－が以下の構造を有する：

【化４８２】



【１８３９】

一部の実施形態では、ＰＸ０－は、以下のいずれかを含むか、または以下のいずれかからなる：５’－一リン酸（（ＨＯＭＯ）Ｐ－０－５’）、５’－二リン酸（（Ｈ０）２（０）Ｐ－－Ｏ－Ｐ（Ｈ０）（０）－０－５’）、５’－三リン酸（（Ｈ０）２（０）Ｐ－－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（０）－－－０－５’）、５’－グアノシンキャップ（７－メチル化または非メチル化）（７ｍ－Ｇ－０－５’－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）３０（０）－－－０－５’）、５’－アデノシンキャップ（Ａｐｐｐ）、及び任意の修飾または非修飾ヌクレオチドキャップ構造（Ｎ－０－５’－（ＨＯ）（Ｏ）ＰＯ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（Ｈ０）（０）－－－０－５’）、５’－モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、（ＨＯＭＳ）Ｐ－０－５’）、５’－モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、（ＨＯ）（ＨＳ）（Ｓ）Ｐ－０－５’）、３５　５’－ホスホロチオレート（（ＨＯＭＯ）Ｐ－Ｓ－５’）、酸素／硫黄置換一リン酸、二リン酸、及び三リン酸の任意のさらなる組み合わせ（例えば、５’－アルファ－チオ三リン酸、５’－ガンマ－チオ三リン酸等）、５’－ホスホロアミデート（（ＨＯＭＯ）Ｐ－ＮＨ－５’、（ＨＯ）（ＮＨ２）（０）Ｐ－０－５’）、４０　５’－アルキルホスホネート（Ｒ＝アルキル＝メチル、エチル、イソプロピル、プロピル等、例えば、ＲＰ（ＯＨ）（Ｏ）－０－５’－、（ＯＨＭＯ）Ｐ－５’－ＣＨ２－）、５’－アルキルエーテルホスホネート（Ｒ＝アルキルエーテル＝メトキシメチル（ＭｅＯＣＨ２－）、エトキシメチル等、例えば、ＲＰ（ＯＨ）（Ｏ）－－－０－５’－）。

【１８４０】

一部の実施形態では、ＰＸ０－は、リン酸、修飾されたリン酸、リン酸アナログ、５’－ヌクレオシド、修飾された５’－ヌクレオシドもしくは５’－ヌクレオシドアナログ、または５’－ヌクレオチド、修飾された５’－ヌクレオチドもしくは５’－ヌクレオチドアナログを含むか、またはそれからなり、－Ｎ１－は、モルホリノ、架橋モルホリノ、またはシクロヘキセニルを含むか、またはそれからなる。

【１８４１】

一部の実施形態では、ヌクレオチドは、シクロヘキセニルまたは架橋モルホリノである。

【１８４２】

架橋モルホリノ及びシクロヘキセニルヌクレオチドならびにヌクレオシドは、例えば、公開特許出願ＵＳ２０１６－０１８６１７５　Ａ１に記載されている。

【１８４３】

一部の実施形態では、５’末端は、リン酸含有部分を含み、ここでは該リン酸はキラル中心である。

【１８４４】

本明細書に記載される様々な５’末端において、該リン酸はキラル中心である。

【１８４５】

一部の実施形態では、５’末端は、リン酸含有部分を含み、ここでは該リン酸はキラル中心であり、該リン酸は立体不規則的混合物である。

【１８４６】

一部の実施形態では、５’末端は、リン酸含有部分を含み、ここでは該リン酸はキラル中心であり、該リン酸は立体制御されている。

【１８４７】
一部の実施形態では、５’末端は、リン酸含有部分を含み、ここでは該リン酸はキラル中心であり、該リン酸は立体制御されており、Ｓｐ立体配置である。
【１８４８】
一部の実施形態では、５’末端は、リン酸含有部分を含み、ここでは該リン酸はキラル中心であり、該リン酸は立体制御されており、Ｒｐ立体配置である。
【１８４９】
提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤に好適な様々な５’末端は、例えば、ＥＰ　１５２００２２　Ｂ１に記載されている。
【１８５０】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＶ－ｉ（ＰＨ）の構造を有する。
【１８５１】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＶ－ｊ（ＰＳ）の構造を有する。
【１８５２】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＶ－ａ（ｎ－プロピル、Ｃ３　ＰＯまたはＭｏｄ０２２）の構造を有する。
【１８５３】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＶ－ｇ（ジメチルＣ３もしくはＣ３ジメチルＰＳまたはＭｏｄ０２３＊）の構造を有する。
【１８５４】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式Ｍｏｄ０２２＊の構造を有する。
【１８５５】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＶ－ｃ（ＰＯＭｏｄ０２３＊）の構造を有する。
【１８５６】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＶ－ｄ（ＰＳＭｏｄ０２３＊）の構造を有する。
【１８５７】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＶ－ｅ（ＰＨＭｏｄ０２３＊）の構造を有する。
【１８５８】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩ－ａの構造を有する。
【１８５９】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩ－ｂの構造を有する。
【１８６０】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩ－ｃの構造を有する。
【１８６１】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩ－ｄの構造を有する。
【１８６２】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩ－ｅの構造を有する。
【１８６３】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩ－ｆの構造を有する。
【１８６４】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩ－ｇの構造を有する。
【１８６５】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩ－ｈの構造を有する。
【１８６６】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩ－ｉの構造を有する。
【１８６７】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩ－ｊの構造を有する。
【１８６８】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩ－ｋの構造を有する。
【１８６９】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩ－ｌの構造を有する。
【１８７０】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩ－ａ～ＩＩ－ｌの構造を有する。
【１８７１】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩＩ－ａの構造を有する。
【１８７２】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩＩ－ｂの構造を有する。
【１８７３】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩＩ－ｃの構造を有する。
【１８７４】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩＩ－ｄの構造を有する。
【１８７５】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩＩ－ｅの構造を有する。
【１８７６】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩＩ－ｆの構造を有する。
【１８７７】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩＩ－ｇの構造を有する。
【１８７８】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩＩ－ｈの構造を有する。
【１８７９】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩＩ－ｉの構造を有する。
【１８８０】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩＩ－ｊの構造を有する。
【１８８１】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩＩ－ｋの構造を有する。
【１８８２】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩＩ－ｌの構造を有する。
【１８８３】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式ＩＩＩ－ａ～ＩＩＩ－ｌの構造を有する。
【１８８４】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式Ｖ－ａの構造を有する。
【１８８５】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式Ｖ－ｂの構造を有する。
【１８８６】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式Ｖ－ｃの構造を有する。
【１８８７】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式Ｖ－ｄの構造を有する。
【１８８８】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ＰＸ０－は、式Ｖ－ａ～Ｖ－ｄのいずれかの構造を有する。
【１８８９】
一部の実施形態では、５’末端構造ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＯＨ　Ｔ

、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＯ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＳ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＨ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＯＨ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＯ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＳ　Ｔ、及び５’－（Ｓ）－ＰＨ　Ｔから選択される構造を有する。

【１８９０】

一部の実施形態では、５’末端構造ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＯＨ　Ｔの構造を有する。

【１８９１】

一部の実施形態では、５’末端構造ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＯ　Ｔの構造を有する。

【１８９２】

一部の実施形態では、５’末端構造ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＳ　Ｔの構造を有する。

【１８９３】

一部の実施形態では、５’末端構造ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＨ　Ｔの構造を有する。

【１８９４】

一部の実施形態では、５’末端構造ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＯＨ　Ｔの構造を有する。

【１８９５】

一部の実施形態では、５’末端構造ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＯ　Ｔの構造を有する。

【１８９６】

一部の実施形態では、５’末端構造ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＳ　Ｔの構造を有する。

【１８９７】

かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表４６のＷＶ－７６４３及びＷＶ－７６４４が挙げられる。

【１８９８】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、５’末端構造、例えば、ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＯ　Ｔの構造を有する。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表４６のＷＶ－７６４５及びＷＶ－７６４６が挙げられる。

【１８９９】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、５’末端構造、例えば、ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＳ　Ｔの構造を有する。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表４６のＷＶ－７６４７及びＷＶ－７６４８が挙げられる。

【１９００】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、５’末端構造、例えば、ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＨ　Ｔの構造を有する。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表４６のＷＶ－７６４９及びＷＶ－７６５０が挙げられる。

【１９０１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、５’末端構造、例えば、ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＯＨ　Ｔの構造を有する。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表４６のＷＶ－７６３５及びＷＶ－７６３６が挙げられる。

【１９０２】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、５’末端構造、例えば、ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＯ　Ｔの構造を有する。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表４６のＷＶ－７６３７及びＷＶ－７６３８が挙げられる。

【１９０３】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、５’末端構造、例えば、ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＳ　Ｔの構造を有する。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例

としては、表４６のＷＶ－７６３９及びＷＶ－７６４０が挙げられる。
【１９０４】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、５’末端構造、例えば、ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＨ　Ｔの構造を有する。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表４６のＷＶ－７６４１及びＷＶ－７６４２が挙げられる。
【１９０５】
一部の実施形態では、５’末端構造ＰＸ０－Ｎ１－は、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＨ　Ｔの構造を有する。さらに、いくつかの参考文献、例えば、ＥＰ　１５２００２２　Ｂ１、パラグラフ６は、５’リン酸は、ｓｉＲＮＡ二本鎖の標的相補的な鎖（例えば、アンチセンス鎖）で、ＲＩＳＣ活性に必要であることを報告している。米国特許第８，７２９，０３６号、カラム２はまた、５’リン酸が、ＲＮＡ干渉にとって必須であることが報告されることを注記した。米国特許第８，７２９，０３６号、カラム３はまた、５’リン酸が、ＨｅＬａ　Ｓ１００抽出物中で一本鎖アンチセンスｓｉＲＮＡがＲＮＡｉを引き起こすのに必要であることを報告した。しかしながら、本開示は、５’リン酸を含まない様々な一本鎖ＲＮＡｉ剤が、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有することを示している。
【１９０６】
一部の実施形態では、５’末端は、リン酸含有部分、例えば、Ｔ－ＶＰもしくはＴ－ＰＯ、または、任意の他の適切なＲＮＡｉ剤の５’末端化合物、例えば、Ａｌｌｅｒｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．２００５　Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４８：９０１－０４、Ｌｉｍａ　ｅｔ　ａｌ．２０１２　Ｃｅｌｌ　１５０：８８３－８９４、Ｐｒａｋａｓｈ　ｅｔ　ａｌ．２０１５　Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．４３：２９９３－３０１１、及び／またはＰｒａｋａｓｈ　ｅｔ　ａｌ．２０１６　Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２６：２６：２８１７－２８２０に記載のものを含む。
【１９０７】
一部の実施形態では、リン含有部分を含まない５’末端は、当該一本鎖ＲＮＡｉ剤の合成がより容易であり得るという点、及びリン含有部分を分解から保護する必要がない場合があるという点で特別な利点を有し得る。一部の実施形態では、リン含有部分を含まない提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端は、標的細胞内で当該一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端でリン含有部分に結合することができる哺乳類キナーゼの基質の役割を果たすことができる部分を含む。
【１９０８】
当該５’末端がリン含有部分を含まない有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、ＷＶ－３０６８、ＷＶ－３０６９、ＷＶ－２８１８、ＷＶ－２８１７、ＷＶ－２７２１、及びＷＶ－２３８６が挙げられる。
【１９０９】
一部の実施形態では、５’末端は、リン含有部分を含まない。
【１９１０】
一部の実施形態では、５’末端は、リン含有部分を含まず、ＰＸ０－は、ＨまたはＯＨである。
【１９１１】
当該５’末端がリン含有部分を含まない有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の非限定的な実施形態では、ＰＸ０－はＯＨであり、－Ｎ１－は、２’－デオキシまたは２’－ＯＭｅである。
【１９１２】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、当該５’末端はリン含有部分を含まず、ＰＸ０－はＯＨであり、－Ｎ１－は２’－デオキシＴである。この構造を備えた有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の非限定的な例としては、ＷＶ－３０６８、ＷＶ－２８１８、及びＷＶ－２８１７が挙げられる。
【１９１３】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、当該５’末端は、リン含有部分を含まず、Ｐ

Ｘ０－はＯＨであり、－Ｎ１－は、２’－デオキシＡである。この構造を備えた有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の非限定的な例としては、ＷＶ－２７２１が挙げられる。

【１９１４】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、当該５’末端は、リン含有部分を含まず、ＰＸ０－はＯＨであり、－Ｎ１－は、２’－ＯＭｅである。この構造を備えた有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の非限定的な例としては、ＷＶ－２３８６が挙げられる。

【１９１５】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、当該５’末端は、リン含有部分を含まず、ＰＸ０－はＯＨであり、－Ｎ１－は、２’－ＯＭｅ　Ｕである。この構造を備えた有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の非限定的な例としては、ＷＶ－２３８６が挙げられる。

【１９１６】

一部の実施形態では、ＰＸ０－とＰＸ０－Ｎ１－のどちらもリン含有部分を含まない。

【１９１７】

一部の実施形態では、ＰＸ０－は、リン含有部分を含まない。

【１９１８】

一部の実施形態では、５’末端は、リン含有部分を含まず、ＰＸ０－またはＰＸ０－Ｎ１－は、ＨまたはＯＨである。

【１９１９】

一部の実施形態では、５’末端は、リン含有部分を含まず、ＰＸ０－は、ＨまたはＯＨである。

【１９２０】

一部の実施形態では、５’末端は、リン含有部分を含まず、ＰＸ０－はＨである。

【１９２１】

一部の実施形態では、５’末端は、リン含有部分を含まず、ＰＸ０－はＯＨである。

【１９２２】

一部の実施形態では、５’末端は、リン含有部分を含まず、ＰＸ０－Ｎ１－はＨである。

【１９２３】

一部の実施形態では、５’末端は、リン含有部分を含まず、ＰＸ０－Ｎ１－はＯＨである。

【１９２４】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシである。

【１９２５】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＴである。

【１９２６】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＵである。

【１９２７】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＡである。

【１９２８】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＧである。

【１９２９】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＣである。

【１９３０】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み

（例えば、ＰＸ０＝ＯＨ）、第１のヌクレオシドは２’－デオキシである（例えば、Ｎ１＝２’－デオキシ）。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１３のＷＶ－３０６８、ＷＶ－２８１７、ＷＶ－２８１８、ＷＶ－２７２１、及び本明細書に開示されるさらに多くの一本鎖ＲＮＡｉ剤が挙げられる。

【１９３１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＴである（例えば、Ｎ１＝２’－デオキシＴ）。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１３のＷＶ－３０６８、ＷＶ－２８１７、ＷＶ－２８１８、及び本明細書に開示されるさらに多くの一本鎖ＲＮＡｉ剤が挙げられる。

【１９３２】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＵである（例えば、Ｎ１＝２’－デオキシＵ）。

【１９３３】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＡである（例えば、Ｎ１＝２’－デオキシＡ）。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１３のＷＶ－２７２１が挙げられる。

【１９３４】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＧである（例えば、Ｎ１＝２’－デオキシＧ）。

【１９３５】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＣである（例えば、Ｎ１＝２’－デオキシＣ）。

【１９３６】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅである。

【１９３７】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｔである。

【１９３８】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｕである。

【１９３９】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ａである。

【１９４０】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｇである。

【１９４１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｃである。

【１９４２】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅである（例えば、Ｎ１＝２’－ＯＭｅ）。

【１９４３】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｔである（例えば、Ｎ１＝２’－ＯＭｅ　Ｔ）。

【１９４４】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み

、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｕである（例えば、Ｎ１＝２’－ＯＭｅ　Ｕ）。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例は、表３５のＷＶ－２３８６である。

【１９４５】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ａである（例えば、Ｎ１＝２’－ＯＭｅ　Ａ）。

【１９４６】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｇである（例えば、Ｎ１＝２’－ＯＭｅ　Ｇ）。

【１９４７】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｃである（例えば、Ｎ１＝２’－ＯＭｅ　Ｃ）。

【１９４８】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆである。

【１９４９】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｔである。

【１９５０】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｕである。

【１９５１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ａである。

【１９５２】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｇである。

【１９５３】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｃである。

【１９５４】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆである（例えば、Ｎ１＝２’－Ｆ）。

【１９５５】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｔである（例えば、Ｎ１＝２’－Ｆ　Ｔ）。

【１９５６】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｕである（例えば、Ｎ１＝２’－Ｆ　Ｕ）。

【１９５７】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ａである（例えば、Ｎ１＝２’－Ｆ　Ａ）。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例は、表３６ＢのＷＶ－５３０１である。

【１９５８】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｇである（例えば、Ｎ１＝２’－Ｆ　Ｇ）。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例は、表３７のＷＶ－５３００である。

【１９５９】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端ＯＨを含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｃである（例えば、Ｎ１＝２’－Ｆ　Ｃ）。

【１９６０】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシである。

【１９６１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＴである。

【１９６２】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＵである。

【１９６３】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＡである。

【１９６４】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＧである。

【１９６５】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＣである。

【１９６６】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み（例えば、ＰＸ０＝リン酸）、第１のヌクレオシドは２’－デオキシである（例えば、Ｎ１＝２’－デオキシ）。非限定的な例としては、表１３のＷＶ－３０２１；表１８のＷＶ－２４２０；表１９のＷＶ－２７１６～ＷＶ－２７１９；表２６のＷＶ－２７２０；及び本明細書に開示されるさらに多くの一本鎖ＲＮＡｉ剤が挙げられる。

【１９６７】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＴである（例えば、Ｎ１＝２’－デオキシＴ）。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１３のＷＶ－３０２１；表１８のＷＶ－２４２０；表１９のＷＶ－２７１６～ＷＶ－２７１９；及び本明細書に開示されるさらに多くの一本鎖ＲＮＡｉ剤が挙げられる。

【１９６８】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＵである（例えば、Ｎ１＝２’－デオキシＵ）。

【１９６９】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＡである（例えば、Ｎ１＝２’－デオキシＡ）。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２６のＷＶ－２７２０が挙げられる。

【１９７０】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＧである（例えば、Ｎ１＝２’－デオキシＧ）。

【１９７１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－デオキシＣである（例えば、Ｎ１＝２’－デオキシＣ）。

【１９７２】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆである。

【１９７３】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｔである。

【１９７４】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｕである。

【１９７５】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ａである。

【１９７６】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｇである。

【１９７７】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｃである。

【１９７８】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆである（例えば、Ｎ１＝２’－Ｆ）。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１２７５、ＷＶ－１２７７、ＷＶ－１８２９、及びＷＶ－１８３０；ならびに表１７のＷＶ－１３０７が挙げられる。

【１９７９】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｔである（例えば、Ｎ１＝２’－Ｆ　Ｔ）。

【１９８０】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｕである（例えば、Ｎ１＝２’－Ｆ　Ｕ）。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１７のＷＶ－１３０７が挙げられる。

【１９８１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ａである（例えば、Ｎ１＝２’－Ｆ　Ａ）。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１２７５、ＷＶ－１２７７、ＷＶ－１８２９、及びＷＶ－１８３０が挙げられる。

【１９８２】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｇである（例えば、Ｎ１＝２’－Ｆ　Ｇ）。

【１９８３】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｃである（例えば、Ｎ１＝２’－Ｆ　Ｃ）。

【１９８４】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅである。

【１９８５】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｔである。

【１９８６】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｕである。

【１９８７】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ａである。

【１９８８】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｇである。

【１９８９】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｃである。

【１９９０】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅである（例えば、Ｎ１＝２’－ＯＭｅ）。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２６及び２７のＷＶ－２１１０；表１７のＷＶ－１３０８；表２０のＷＶ－２７１２、ＷＶ－２７１３、ＷＶ－２７１４、ＷＶ－２７１５；表２１のＷＶ－２１１１；表２３のＷＶ－２１５４、ＷＶ－２１５５；ならびに表２４のＷＶ－２１５６及びＷＶ－２１５７；ならびに表１２のＷＶ－１８３１が挙げられる。

【１９９１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｔである（例えば、Ｎ１＝２’－ＯＭｅ　Ｔ）。

【１９９２】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｕである（例えば、Ｎ１＝２’－ＯＭｅ　Ｕ）。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２６及び２７のＷＶ－２１１０；表１７のＷＶ－１３０８；表２０のＷＶ－２７１２、ＷＶ－２７１３、ＷＶ－２７１４、ＷＶ－２７１５；表２１のＷＶ－２１１１；表２３のＷＶ－２１５４、ＷＶ－２１５５；ならびに表２４のＷＶ－２１５６及びＷＶ－２１５７が挙げられる。

【１９９３】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ａである（例えば、Ｎ１＝２’－ＯＭｅ　Ａ）。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１８３１が挙げられる。

【１９９４】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｇである（例えば、Ｎ１＝２’－ＯＭｅ　Ｇ）。

【１９９５】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、該一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’末端リン酸を含み、第１のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ　Ｃである（例えば、Ｎ１＝２’－ＯＭｅ　Ｃ）。

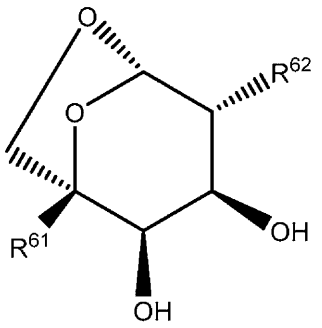
【１９９６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＳＰＧＲに結合するさらなる成分を含む。一部の実施形態では、該さらなる成分は、当該オリゴヌクレオチドの５’末端上である。

【１９９７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、さらなる成分を含み、それは、式（Ｋ）の化合物であるか、または式（Ｋ）の化合物を含む。

【化４８３】



(K)

式中、R^{61}は、－ＣＮ、－CH_2－ＣＮ、－Ｃ≡ＣＨ、－CH_2－N_3、－CH_2－NH_2、－CH_2－Ｎ（R^{64}）－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{65}、－CH_2－CO_2H、－CO_2H、－CH_2－ＯＨ、－CH_2－ＳＨ、－ＣＨ＝ＣＨ－R^{65}、－CH_2－R^{65}、－CH_2－Ｓ－R^{65}、－CH_2－Ｎ（R^{64}）－R^{65}、－CH_2－Ｎ（R^{64}）－Ｃ（Ｏ）－R^{65}、－CH_2－Ｎ（R^{64}）－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－R^{65}、－CH_2－Ｎ（R^{64}）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{64}）－R^{65}、－CH_2－Ｏ－R^{65}、－CH_2－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－R^{65}、－CH_2－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{64}）－R^{65}、－CH_2－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－R^{65}、－CH_2－Ｓ（Ｏ）－R^{65}、－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{65}、－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^{64}）－R^{65}、－Ｃ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－R^{65}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{64}）－R^{65}、またはアリールもしくはヘテロアリールであり、ここで、該アリールもしくはヘテロアリールは、R^{65}で任意に置換されるか、あるいは、R^{61}は、－Ｚ－Ｘ－Ｙであり、ここで、Ｘは、リンカーまたは薬物送達系であり、Ｙは、存在しないか、または、小分子、アミノ酸配列、核酸配列、抗体、オリゴマー、ポリマー、遺伝子的に誘導された物質、リポソーム、ナノ粒子、染料、蛍光プローブ、もしくはそれらの組み合わせからなる群から選択されるリガンドであり、Ｚは、存在しないか、あるいは、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－CH_2－、－CH_2－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{64}）－、－CH_2－Ｓ－、－CH_2－Ｓ（Ｏ）－、－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－CH_2－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（R^{64}）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、－CH_2－Ｎ（R^{64}）－、－CH_2－Ｎ（R^{64}）－Ｃ（Ｏ）－、－CH_2－Ｎ（R^{64}）－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－CH_2－Ｎ（R^{64}）－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、－CH_2－Ｎ（R^{64}）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{64}）－、－CH_2－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－CH_2－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{64}）－、－CH_2－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、またはアリールもしくはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、R^{65}で任意に置換され、

R^{62}は、－ＯＨ、－N_3、－Ｎ（R^{63}）$_2$、－Ｎ（R^{63}）－Ｃ（Ｏ）－R^{63}、－Ｎ（R^{63}）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{63}）$_2$、－Ｎ（R^{63}）－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{63}、テトラゾール、またはトリアゾールであり、ここで、該テトラゾール及びトリアゾールは、R^{63}で任意に置換され、ここで、R^{61}が－CH_2－ＯＨの場合、R^{62}は、－N_3、－Ｎ（R^{63}）$_2$、－Ｎ（R^{63}）－Ｃ（Ｏ）－R^{63}、－Ｎ（R^{63}）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{63}）$_2$、－Ｎ（R^{63}）－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{63}、テトラゾール、またはトリアゾールであり、ここで、該テトラゾール及びトリアゾールは、R^{63}で任意に置換され、

各R^{63}は、独立して、－Ｈ、－（C_1－C_5）アルキル、ハロ置換（C_1－C_5）アルキル、または（C_3－C_6）シクロアルキルであり、ここで、該アルキルまたはシクロアルキルの－CH_2－基は、－Ｏ－、－Ｓ－、及び－Ｎ（R^{64}）－から選択されるヘテロ原子基で置き換えられてもよく、該アルキルの－CH_3は、－Ｎ（R^{64}）$_2$、－ＯＲ^{64}、及び－Ｓ（R^{64}）から選択されるヘテロ原子基で置き換えられてもよく、ここで、該ヘテロ原子基は、少なくとも２つの炭素原子で分離されており

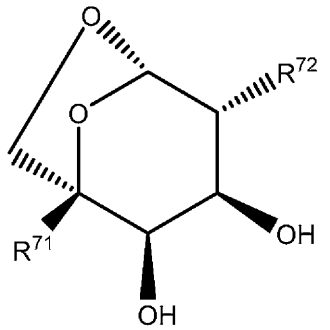
各R^{64}は、独立して、－Ｈ、－（C_1－C_{20}）アルキル、または（C_3－C_6）シクロアルキルであり、ここで、少なくとも２つの炭素原子で分離された該アルキルまたはシ

クロアルキルの１～６個の－ＣＨ$_2$－基は、－Ｏ－、－Ｓ－、または－Ｎ（Ｒ^{64}）－で置き換えられてもよく、該アルキルの－ＣＨ$_3$は、－Ｎ（Ｒ^{64}）$_2$、－ＯＲ^{64}、及び－Ｓ（Ｒ^{64}）から選択されるヘテロ原子基で置き換えられてもよく、ここで、該ヘテロ原子基は、少なくとも２つの炭素原子で分離されており、ここで、該アルキル及びシクロアルキルは、１～６個のハロ原子で置換されてもよく、
各Ｒ^{65}は、独立して、－Ｈ、（Ｃ$_3$－Ｃ$_{20}$）シクロアルキル、または（Ｃ$_1$－Ｃ$_{20}$）アルキルであり、ここで、少なくとも２つの炭素原子で分離された該アルキルまたはシクロアルキルの１～６個の－ＣＨ$_2$－基は、－Ｏ－、－Ｓ－、または－Ｎ（Ｒ^{64}）－で置き換えられてもよく、該アルキルの－ＣＨ$_3$は、－Ｎ（Ｒ^{64}）$_2$、－ＯＲ^{64}、及び－Ｓ（Ｒ^{64}）から選択されるヘテロ原子基で置き換えられてもよく、ここで、該ヘテロ原子基は、少なくとも２つの炭素原子で分離されており、ここで、該アルキル及びシクロアルキルは、１～６個のハロ原子で置換されてもよい。

【１９９８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、さらなる成分を含み、それは、式（Ｍ）の化合物であるか、または式（Ｍ）の化合物を含む。

【化４８４】



(M)

式中、Ｒ^{71}は、－ＣＮ、－ＣＨ$_2$－ＣＮ、－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ^{74}）－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{75}、－ＣＨ$_2$－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＨ$_2$－ＯＨ、－ＣＨ$_2$－ＳＨ、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｒ^{75}、－ＣＨ$_2$－Ｒ^{75}、－ＣＨ$_2$－Ｓ－Ｒ^{75}、－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ^{74}）－Ｒ^{75}、－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ^{74}）－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{75}、－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ^{74}）－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{75}、－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ^{74}）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{74}）－Ｒ^{75}、－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｒ^{75}、－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{75}、－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{74}）－Ｒ^{75}、－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{75}、－ＣＨ$_2$－Ｓ（Ｏ）－Ｒ^{75}、－ＣＨ$_2$－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{75}、－ＣＨ$_2$－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ^{74}）－Ｒ^{75}、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{75}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{74}）－Ｒ^{75}、またはアリールもしくはヘテロアリールであり、ここで、該アリールもしくはヘテロアリールは、Ｒ^{75}で任意に置換されるか、あるいは、Ｒ^{71}は、－Ｚ－Ｘ－Ｙ、－Ｚ－Ｙ、－Ｘ－Ｙ、－Ｘ、－Ｙ、または－Ｚ－Ｘであり、ここで、Ｘは、リンカーまたは薬物送達系であり、Ｙは、Ｒ^{76}であるか、または、小分子、アミノ酸配列、核酸配列、抗体、オリゴマー、ポリマー、遺伝子的に誘導された物質、リポソーム、ナノ粒子、染料、蛍光プローブ、もしくはそれらの組み合わせからなる群から選択されるリガンドであり、Ｚは、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{74}）－、－ＣＨ$_2$－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－Ｓ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ^{74}）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ^{74}）－、－ＣＨ$_2$＿Ｎ（Ｒ^{74}）－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ^{74}）－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ^{74}）－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ^{74}）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{74}）－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{74}）－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、またはアリールもしくはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは、Ｒ^{75}で任意に置換され、

R^{72}は、－OH、－N_3、－N（R^{73}）$_2$、－N（R^{73}）－C（O）－R^{73}、－N（R^{73}）－C（O）－N（R^{73}）$_2$、－N（R^{73}）－C（O）－OR^{73}、－N（R^{73}）－S（O）$_2$－R^{73}、テトラゾール、またはトリアゾールであり、ここで、該テトラゾール及びトリアゾールは、R^{73}で任意に置換され、
ここで、R^{71}が－CH_2－OHの場合、R^{72}は、－N_3、－N（R^{73}）$_2$、－N（R^{73}）－C（O）－R^{73}、－N（R^{73}）－C（O）－N（R^{73}）$_2$、－N（R^{73}）－C（O）－OR^{73}、N（R^{73}）－S（O）$_2$－R^{73}、テトラゾール、またはトリアゾールであり、ここで、該テトラゾール及びトリアゾールは、R^{73}で任意に置換され、
各R^{73}は、独立して、－H、－（C_1－C_5）アルキル、ハロ置換（C_1－C_5）アルキル、または（C_3－C_6）シクロアルキルであり、ここで、該アルキルまたはシクロアルキルの１つ以上の－CH_2－基は、－O－、－S－、及び－N（R^{74}）－から独立して選択されるヘテロ原子基で各々置き換えられてもよく、該アルキルの－CH_3は、－N（R^{74}）$_2$、－OR^{74}、及び－S（R^{74}）から選択されるヘテロ原子基で置き換えられてもよく、ここで、該ヘテロ原子基は、少なくとも２つの炭素原子で分離されており、
各R^{74}は、独立して、－H、－（C_1－C_{20}）アルキル、または（C_3－C_6）シクロアルキルであり、ここで、少なくとも２つの炭素原子で分離された該アルキルまたはシクロアルキルの１～６個の－CH_2－基は、－O－、－S－、または－N（R^{74}）－から独立して選択されるヘテロ原子基で各々置き換えられてもよく、該アルキルの－CH_3は、－N（R^{74}）$_2$、－OR^{74}、及び－S（R^{74}）から選択されるヘテロ原子基で置き換えられてもよく、ここで、該ヘテロ原子基は、少なくとも２つの炭素原子で分離されており、ここで、該アルキル及びシクロアルキルは、ハロ原子で置換されてもよく、
各R^{75}は、独立して、－H、（C_3－C_{20}）シクロアルキル、または（C_1－C_{60}）アルキルであり、ここで、該シクロアルキルの１～６個の－CH_2－基または該アルキルの１～２０個の－CH_2－基は、－O－、－S－、及び－N（R^{74}）－から独立して選択されるヘテロ原子で各々置き換えられてもよく、ここで、該ヘテロ原子は、少なくとも２つの炭素原子で分離されており、該アルキルの－CH_3は、－N（R^{74}）$_2$、－OR^{74}、及び－S（R^{74}）から選択されるヘテロ原子基で置き換えられてもよく、ここで、該ヘテロ原子基は、少なくとも２つの炭素原子で分離されており、ここで、該アルキル及びシクロアルキルは、ハロ原子で置換されてもよく、
各R^{76}は、独立して、H、－C≡CH、－C＝CH_2、－CH_3、－N_3、－N（R^{74}）$_2$、－OH、－S（O）－（R^{74}）、－S（O）$_2$－（R^{74}）、－C（O）－OH、－S－S－アリール、－S－S－ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、各アリールまたはヘテロアリールは、R^{75}で任意に置換される。

【１９９９】

一部の実施形態では、R^{61}もしくはR^{71}は、－X－Yであり、及び／またはR^{62}もしくはR^{72}は、－NH－C（O）－CH_3である。

【２０００】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下からなる群から選択されるさらなる成分を含む：
ベンジル（４－（（２－（（１－（１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）エチル）アミノ）－４－オキソブチル）カルバメート、
ベンジル（４－（（１，３－ビス（（１－（１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル）－１Ｈ

－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）プロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブチル）カルバメート、
ベンジル（４－（（１，３－ビス（（１－（１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）－２－（（（１－（１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）メチル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブチル）カルバメート、
Ｎ－（２－（（１－（１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）エチル）－４－アミノブタンアミド、
４－アミノ－Ｎ－｛１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］プロパン－２－イル｝ブタンアミド、
４－アミノ－Ｎ－（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）ブタンアミド、
４－アミノ－Ｎ－［１，３１－ビス（１－｛［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］メチル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－２，６，１０，１４，１８，２２，２６，３０－オクタオキサヘントリアコンタン－１６－イル］ブタンアミド、
４－アミノ－Ｎ－｛１，３１－ビス（１－｛［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］メチル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－１６－［１５－（１－｛［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］メチル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－２，６，１０，１４－テトラオキサペンタデカ－１－イル］－２，６，１０，１４，１８，２２，２６，３０－オクタオキサヘントリアコンタン－１６－イル｝ブタンアミド、
Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－１－［（ヘキシルオキシ）メチル］－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル｝アセトアミド、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（２，５，８，１１，１４－ペンタオキサペンタデカ－１－イル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］アセトアミド、
Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－４－イル）－２，２，２－トリフルオロアセトアミド、化合物、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（ヒドロキシメ

チル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］－２，２，２－トリフルオロアセトアミド、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］プロパンアミド、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］メタンスルホンアミド、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］－２，２－ジフルオロアセトアミド、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］－３，３，３－トリフルオロプロパンアミド、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］－Ｎ－メチルアセトアミド、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］－Ｎ－メチルメタンスルホンアミド、
ｔｅｒｔ－ブチル［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］メチルカルバメート、
（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－１－（ヒドロキシメチル）－４－（メチルアミノ）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－２，３－ジオール塩酸塩、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（１５－フェニル－２，５，８，１１，１４－ペンタオキサペンタデカ－１－イル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］アセトアミド、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－１－（１３－アジド－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカ－１－イル）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］アセトアミド、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（２，５，８，１１－テトラオキサテトラデカ－１３－エン－１－イル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］アセトアミド、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（２，５，８，１１－テトラオキサテトラデカ－１３－イン－１－イル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］アセトアミド、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－１－（１３－アミノ－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカ－１－イル）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］アセトアミド、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（１３－ヒドロキシ－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカ－１－イル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］アセトアミド、
１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－酸、
Ｓ－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝エタンチオエート、
Ｎ－｛（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－［１３－（ピリジン－２－イルジスルファニル）－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカ－１－イル

］－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル｝アセトアミド、
Ｎ－（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）－６－（ピリジン－２－イルジスルファニル）ヘキサンアミド、
Ｎ－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－１－（１３－｛４－［（３－［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝－２－アミノプロポキシ）メチル］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル｝－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカ－１－イル）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター４－イル］アセトアミド塩酸塩、
６－アジド－Ｎ－（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）ヘキサンアミド、
Ｎ－（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）ヘプター６－エンアミド、
Ｎ－（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）ヘプター６－インアミド、
７－［（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデ

カン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－７－オキソヘプタン酸（ナトリウム塩）、
ベンジル｛６－［（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－６－オキソヘキシル｝カルバメート、
６－アミノ－Ｎ－（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）ヘキサンアミド酢酸塩、
Ｎ－｛６－［（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－６－オキソヘキシル｝－６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサンアミド、
Ｎ－｛６－［（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－６－オキソヘキシル｝－６－［（ブロモアセチル）アミノ］ヘキサンアミド、
４－｛［（２Ｒ）－５－（カルバモイルアミノ）－２－｛［（２Ｒ）－２－シクロペンチル－２－｛［６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル］アミノ｝アセチル］アミノ｝ペンタノイル］アミノ｝ベンジル｛６－［（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－６－オキソヘキシル｝カルバメート、
Ｎ－（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２

，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）－３，１９－ジオキソ－１－（ピリジン－２－イルジスルファニル）－７，１０，１３，１６－テトラオキサ－４，２０－ジアザヘキサコサン－２６－アミド、
Ｎ－（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）－３，３１－ジオキソ－１－（ピリジン－２－イルジスルファニル）－７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８－オクタオキサ－４，３２－ジアザオクタトリアコンタン－３８－アミド、
Ｎ－｛６－［（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－６－オキソヘキシル｝－６－（ピリジン－２－イルジスルファニル）ヘキサンアミド、
２－（ピリジン－２－イルジスルファニル）エチル｛６－［（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－６－オキソヘキシル｝カルバメート、
Ｎ－｛６－［（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－６－オキソヘキシル｝－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ヘキサンアミド、
Ｎ－｛６－［（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサ

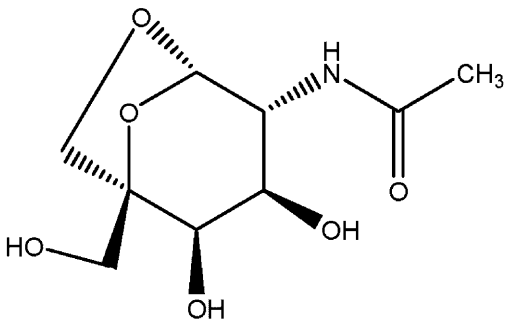
トリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－６－オキソヘキシル｝－Ｎ’－（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）ヘプタンジアミド、
６－アジド－Ｎ－｛６－［（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－６－オキソヘキシル｝ヘキサンアミド、
６－（ベンジルオキシ）－Ｎ－｛６－［（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－６－オキソヘキシル｝ヘキサンアミド、
（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－１－｛１３－［４－（｛３－［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ビス（アセチルオキシ）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－６－オキソヘキシル｝－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ビス（アセチルオキシ）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝－２－（｛６［（６ヒドロキシヘキサノイル）アミノ］ヘキサノイル｝アミノ）プロポキシ｝メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカ－１－イル｝－３－（アセチルオキシ）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター２－イルアセテート、
ベンジル［６－（｛６－［（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－６－オキソヘキシル｝アミノ）－６－オキソヘキシル］カルバメート、
６－アミノ－Ｎ－｛６－［（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－６－オキソヘキシル｝ヘキサンアミ

ドアセテート、
４－（ベンジルオキシ）－Ｎ－（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アミノ－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アミノ－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）ブタンアミド、
Ｎ－（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）－４－ヒドロキシブタンアミド、及び
Ｎ－（２－｛［６－（｛６－［（１，３－ビス［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］－２－｛［（１－｛１－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（アセチルアミノ）－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクター１－イル］－２，５，８，１１－テトラオキサトリデカン－１３－イル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ］メチル｝プロパン－２－イル）アミノ］－６－オキソヘキシル｝アミノ）－６－オキソヘキシル］オキシ｝－１，３－ジオキサン－５－イル）－６－（ピリジン－２－イルジスルファニル）ヘキサンアミド

【２００１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式（Ｎ）のさらなる成分を含む。

【化４８５】

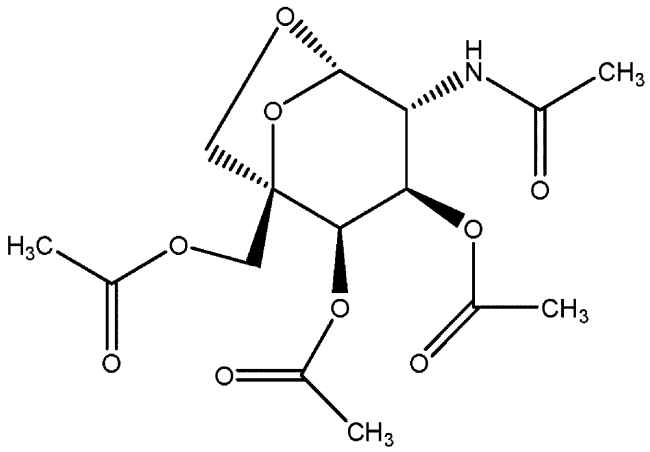


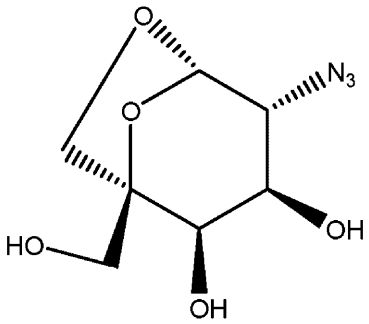
(N)

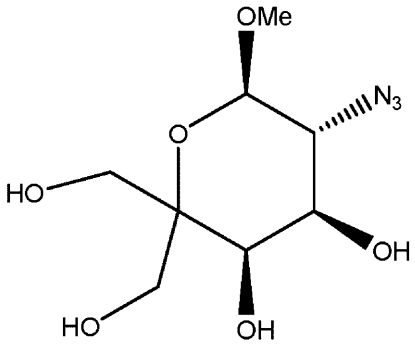
【２００２】

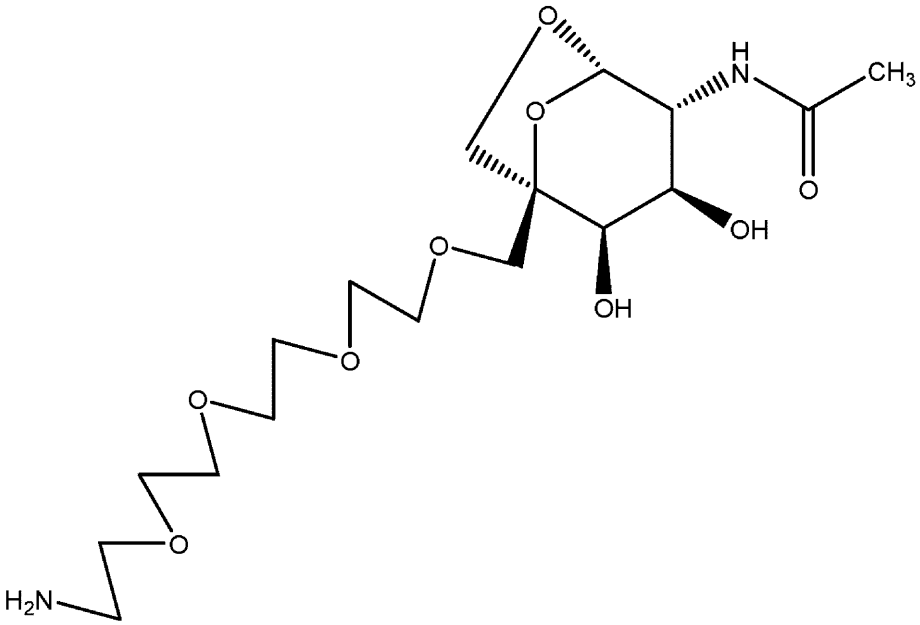
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下から選択されるさらなる成分を含む：

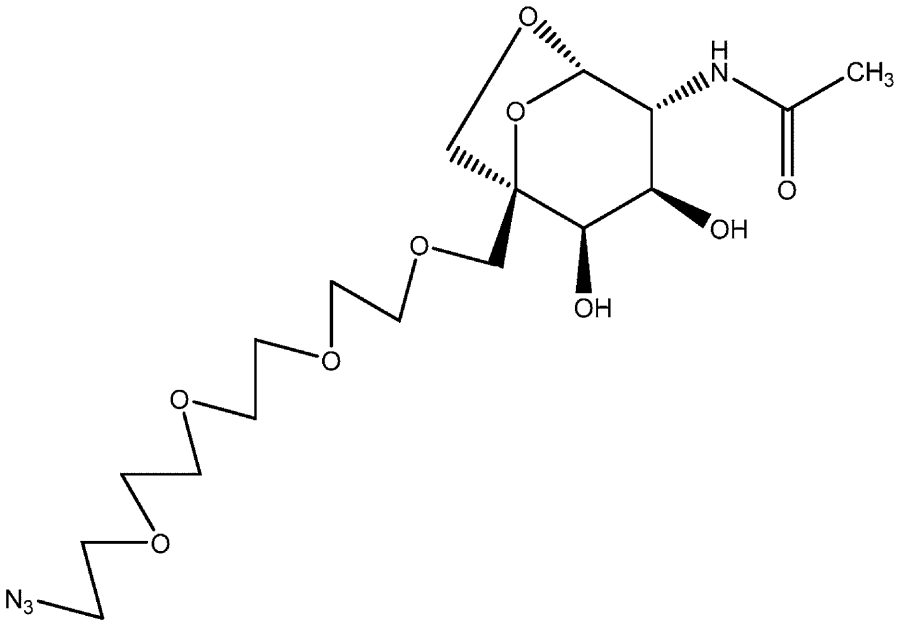
【化４８６】



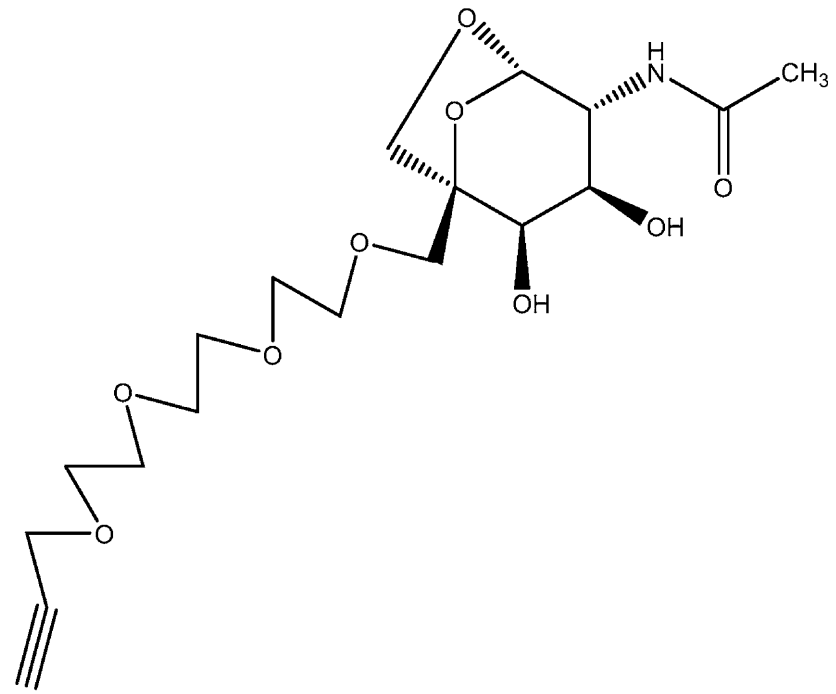



OMe
N3
O
HO
OH
HO
OH


O
H
N
CH3
O
O
OH
O
OH
O
O
O
H2N


O
H
N
CH3
O
O
OH
O
OH
O
O
O
N3

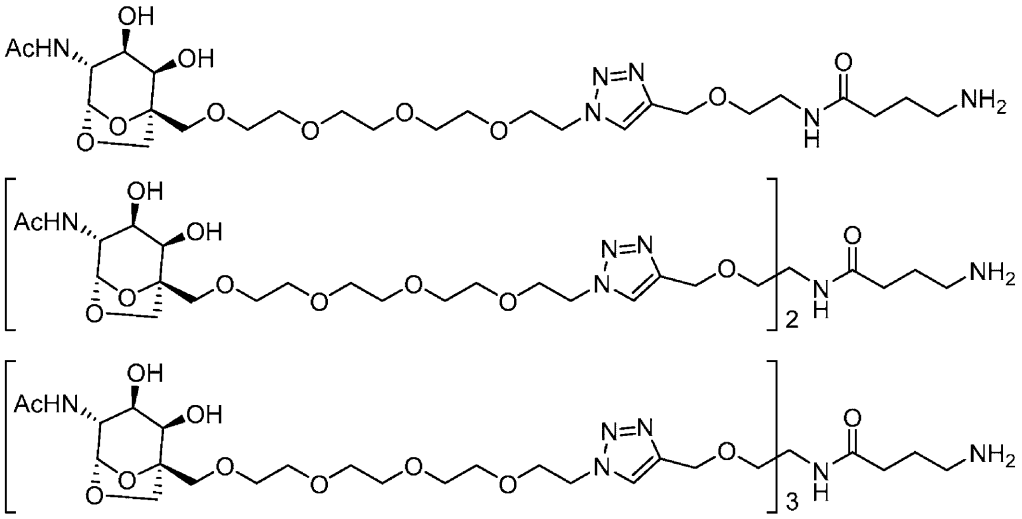
及び

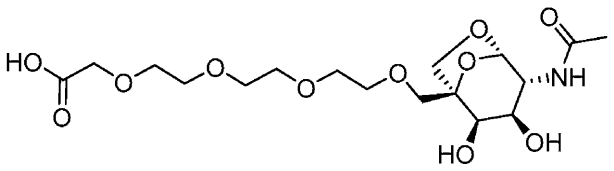


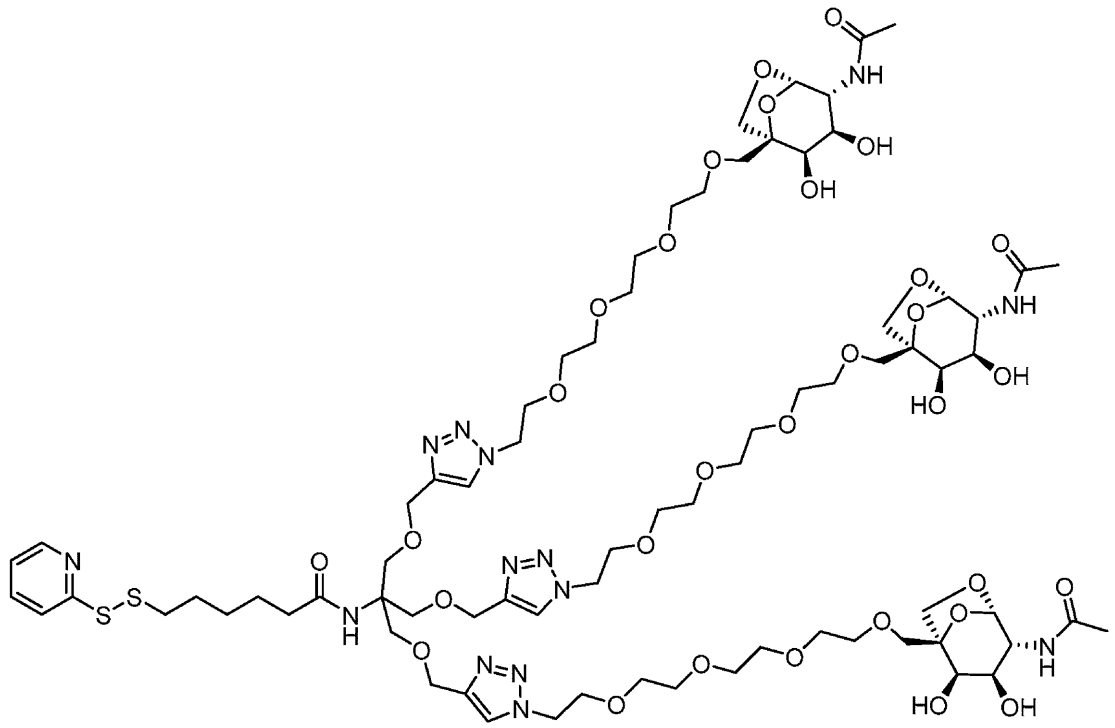
【２００３】

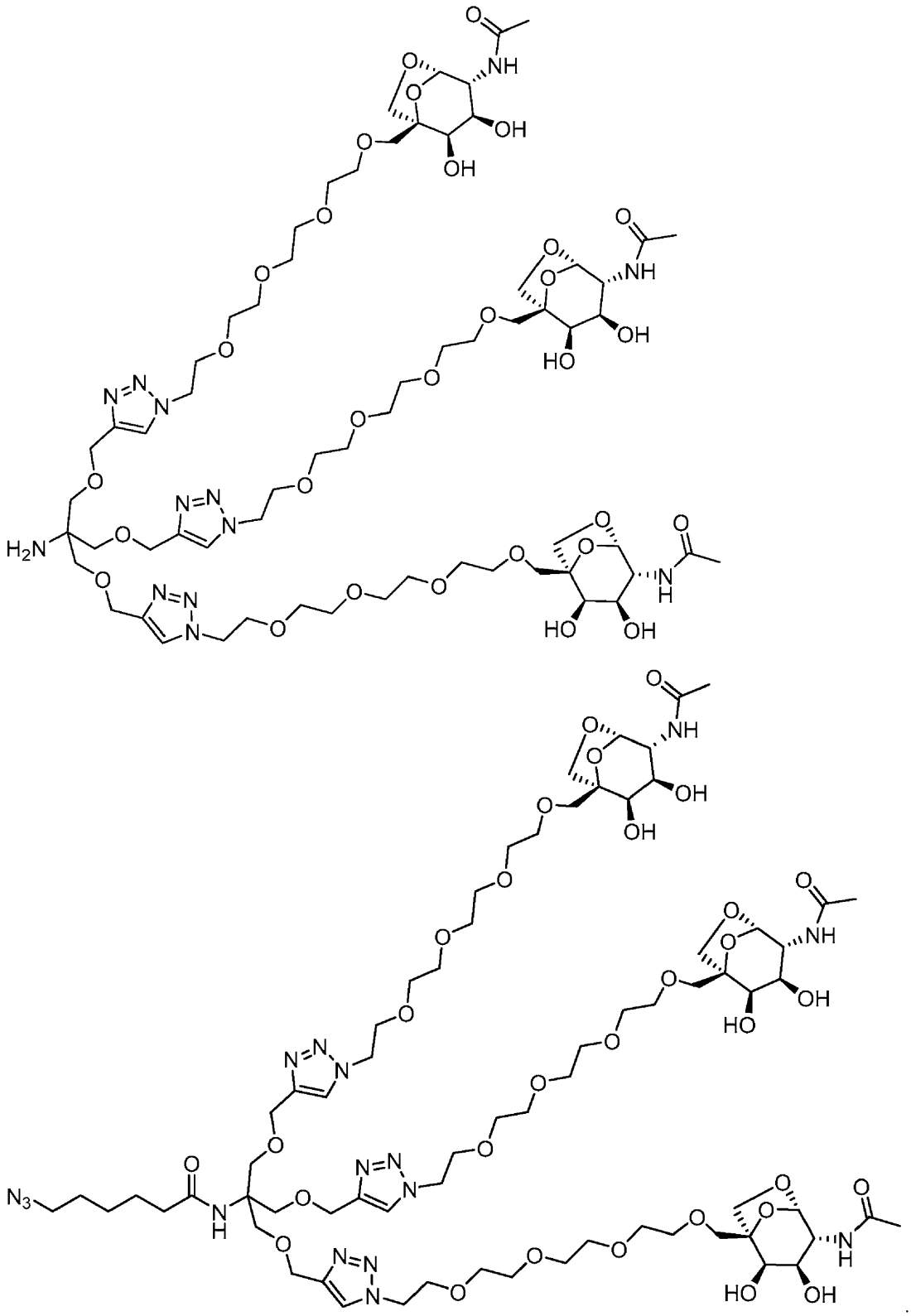
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の式のいずれかから選択されるさらなる成分を含む：

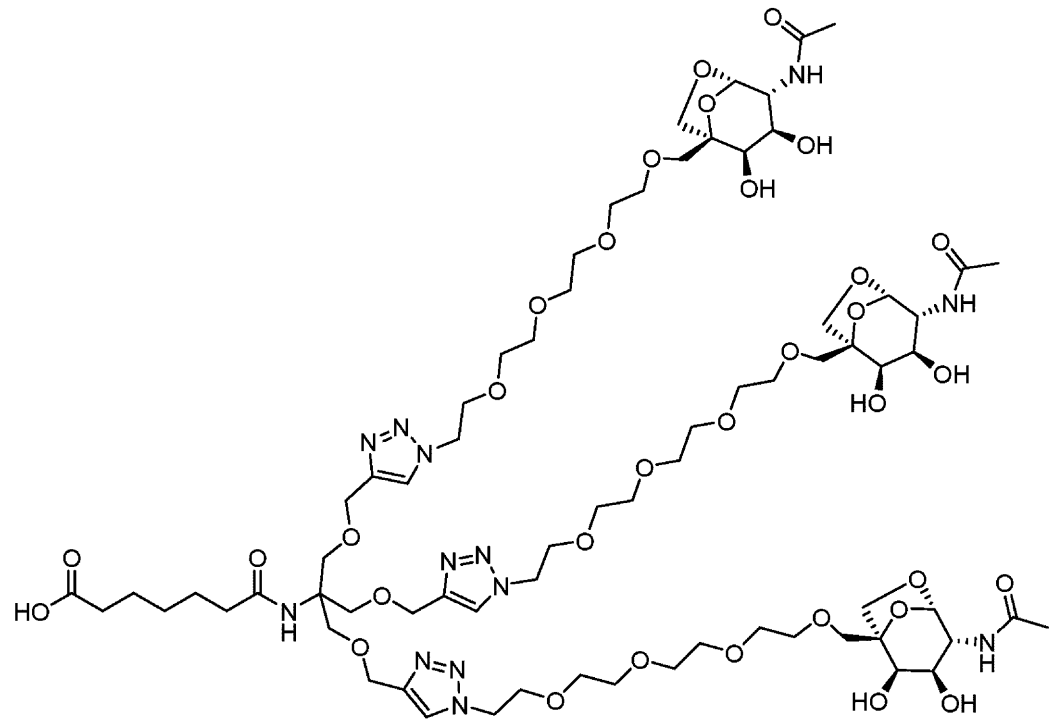
【化４８７】

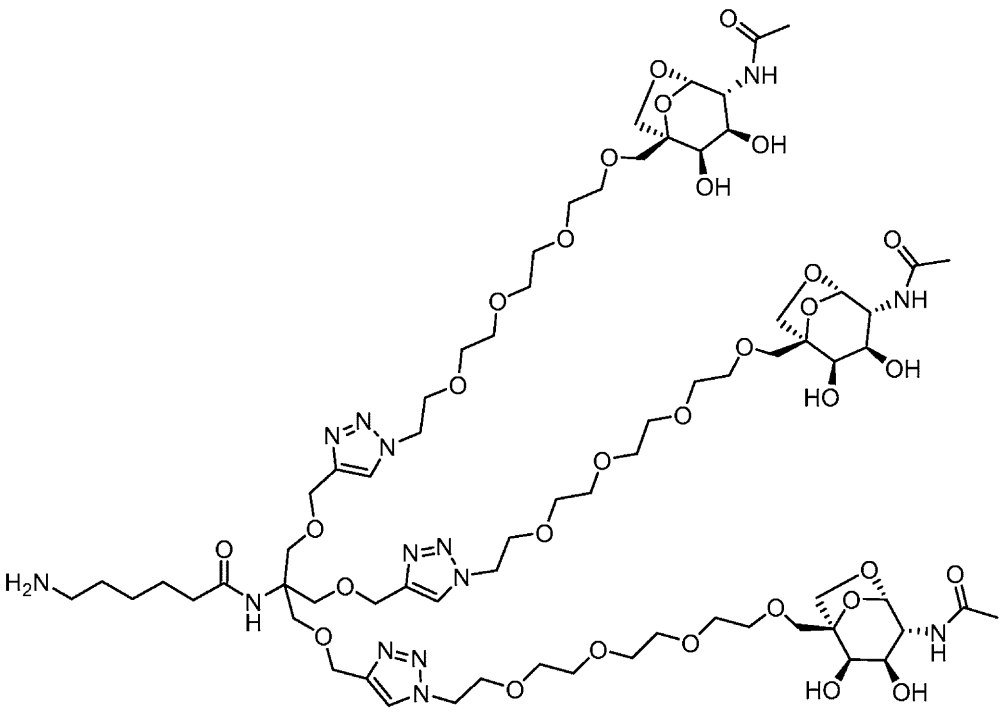


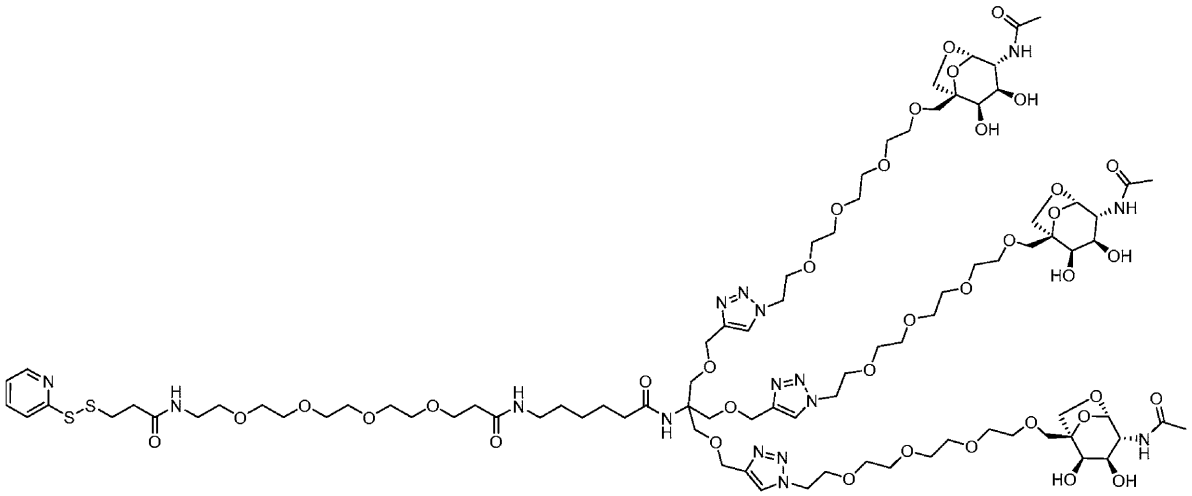


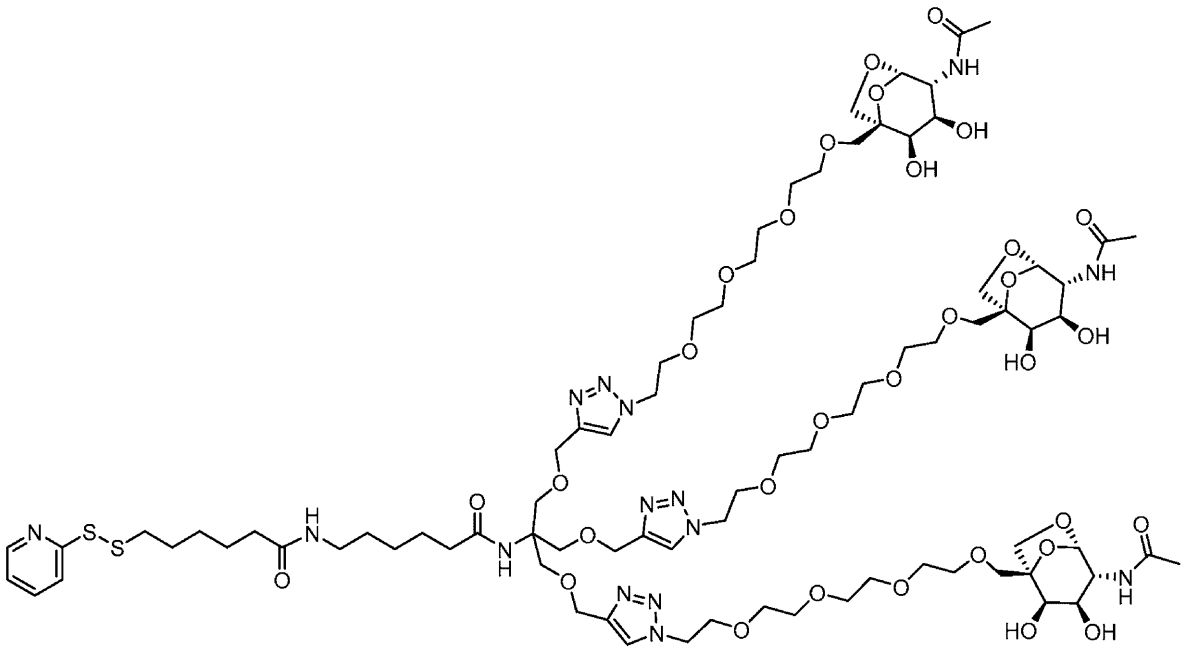




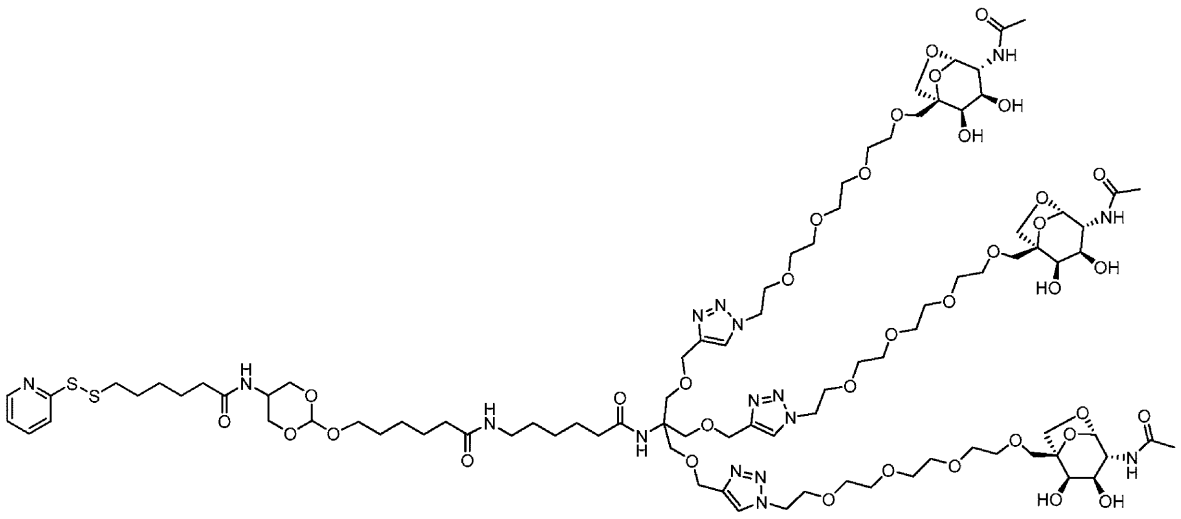




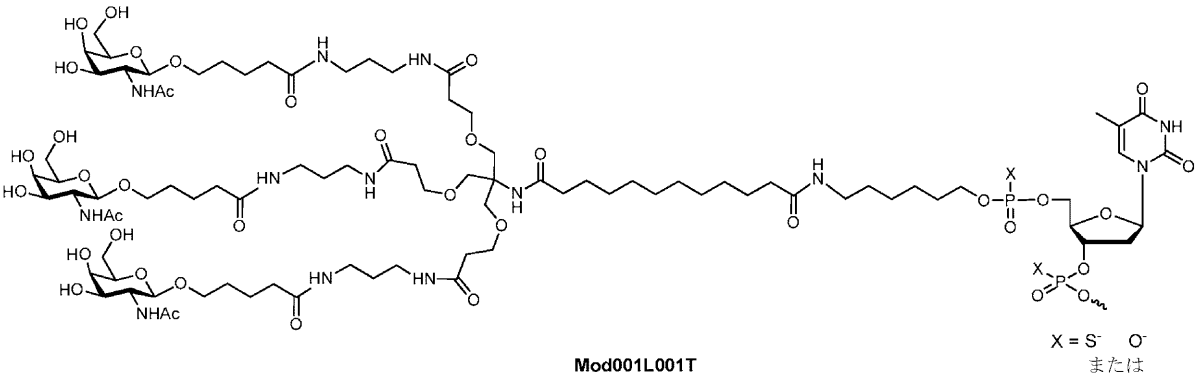




及び



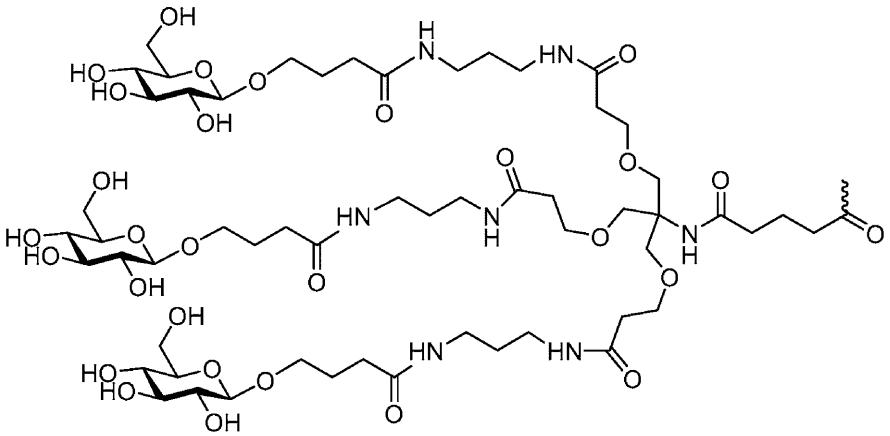
【２００４】
一部の実施形態では、本明細書で使用される用語であるＧａｌＮＡｃは、ＧａｌＮＡｃと構造的に同様である、及び／またはＧａｌＮＡｃの少なくとも１つの機能（例えば、ＡＳＰＧＲへの結合）を行う化学物質を指す。
【２００５】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端は、ＧａｌＮＡｃまたはそのバリアントもしくは誘導体を含む。
【２００６】
オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端におけるＧａｌＮＡｃ部分（例えば、５’ＧａｌＮＡｃ部分）の非限定的な例が以下に示され、ここで、該５’末端構造、例えば、ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－は：
【化４８８】



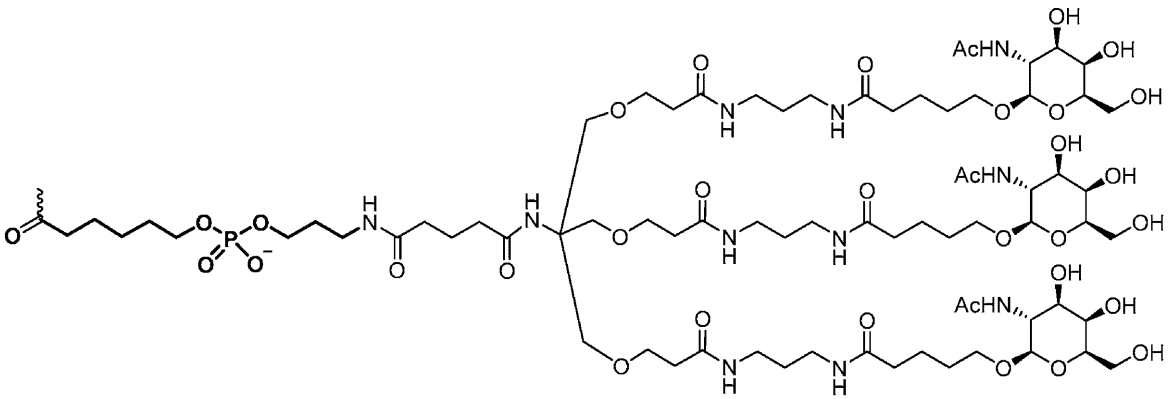
で表される。
【２００７】
一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃ部分、例えば、ＧａｌＮＡｃまたはそのバリアントもしくは誘導体は、以下のいずれかに記載されている：Ｍｉｇａｗａ ｅｔ ａｌ．２０１６ Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２６：２９１４－７、Ｏｓｔｅｒｇａａｒｄ ｅｔ ａｌ．２０１５ Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ．Ｃｈｅｍ．２６：１４５１－１４５５、Ｐｒａｋａｓｈ ｅｔ ａｌ．２０１４ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．４２：８７９６－８８０７、Ｐｒａｋａｓｈ ｅｔ ａｌ．２０１６ Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５９：２７１８－３３、Ｓｈｅｍｅｓｈ ｅｔ ａｌ．２０１６ Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ ５：ｅ３１９、Ｓｔ－Ｐｉｅｒｒｅ ｅｔ ａｌ．２０１６ Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２４：２３９７－４０９、及び／またはＹｕ ｅｔ ａｌ．２０１６ Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ ５：ｅ３１７。

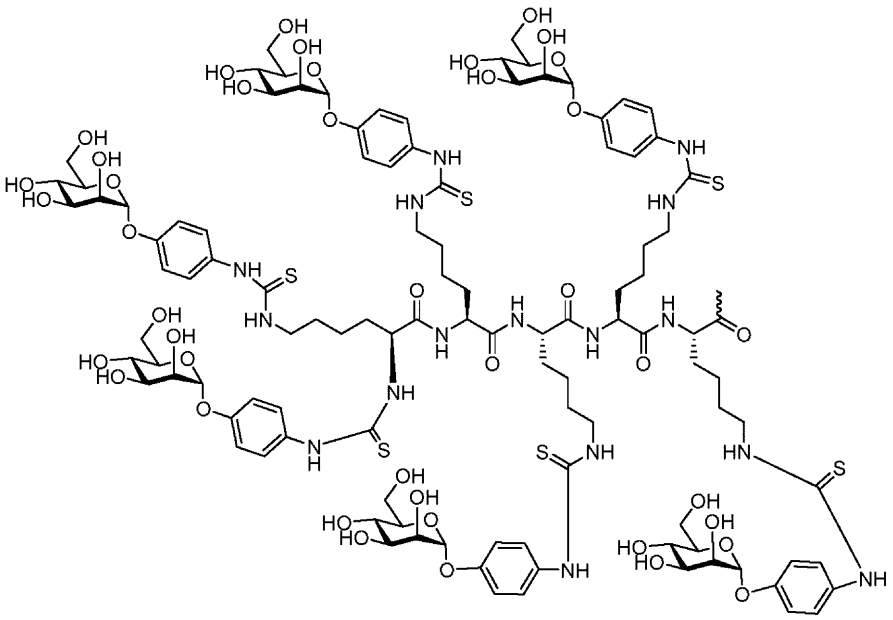
【２００８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドに複合体化された化学物質（例えば、さらなる成分）は、ＡＳＰＧＲに結合する。
【２００９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドに複合体化された化学物質（例えば、さらなる成分）は、ＡＳＰＧＲに結合し、Ｍｏｄ０３１、Ｍｏｄ０３４、Ｍｏｄ０３５、Ｍｏｄ０３６、Ｍｏｄ０３８、Ｍｏｄ０３９、Ｍｏｄ０４０、またはＭｏｄ０４１のいずれかを含む。
【２０１０】
一部の実施形態では、さらなる成分は、Ｍｏｄ０７９、Ｍｏｄ０８０、Ｍｏｄ０８１、Ｍｏｄ０８２、またはＭｏｄ０８３のいずれかであってもよいし、そのいずれかを含んでもよい。一部の実施形態では、さらなる成分は、以下のいずれかであってもよいし、以下のいずれかを含んでもよい：
【化４８９】

Mod059:



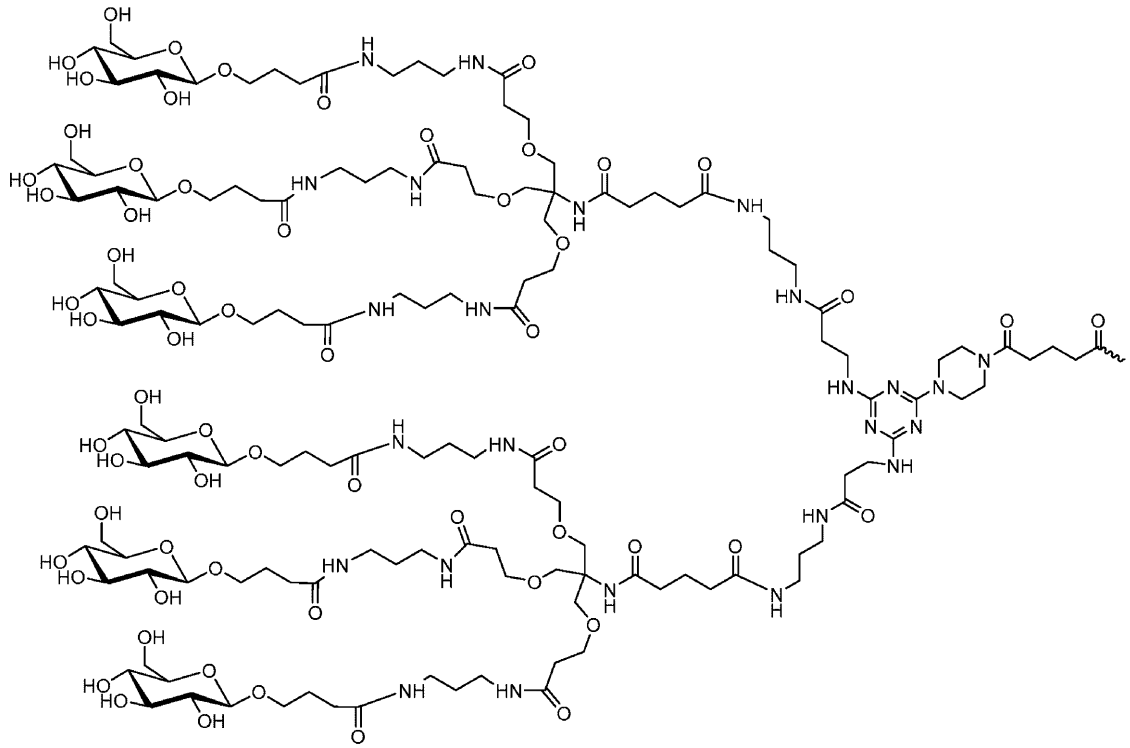
Mod060:



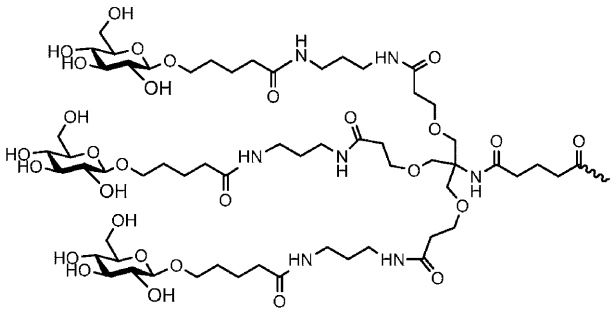


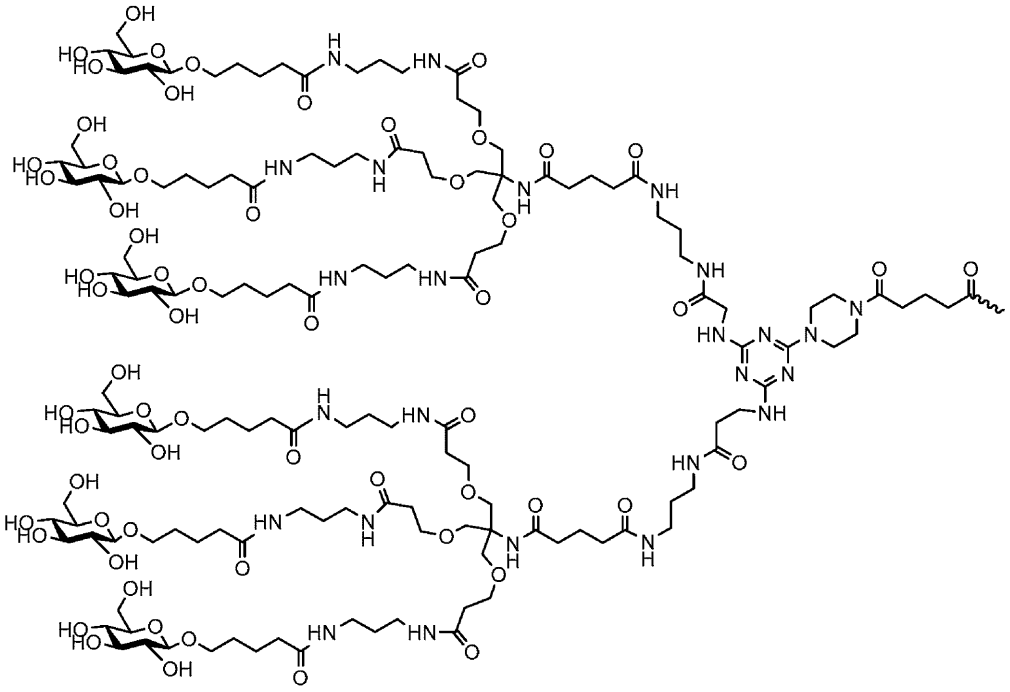
Mod065:

Mod070:

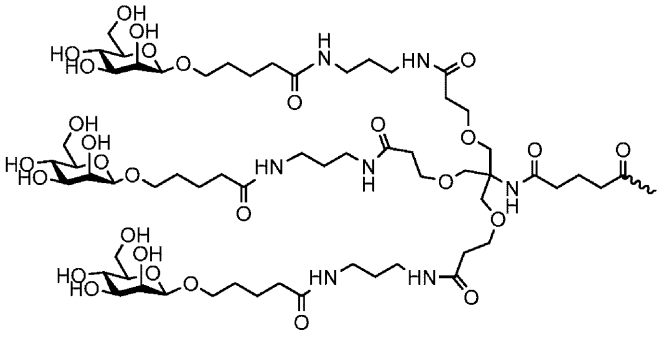


Mod071:



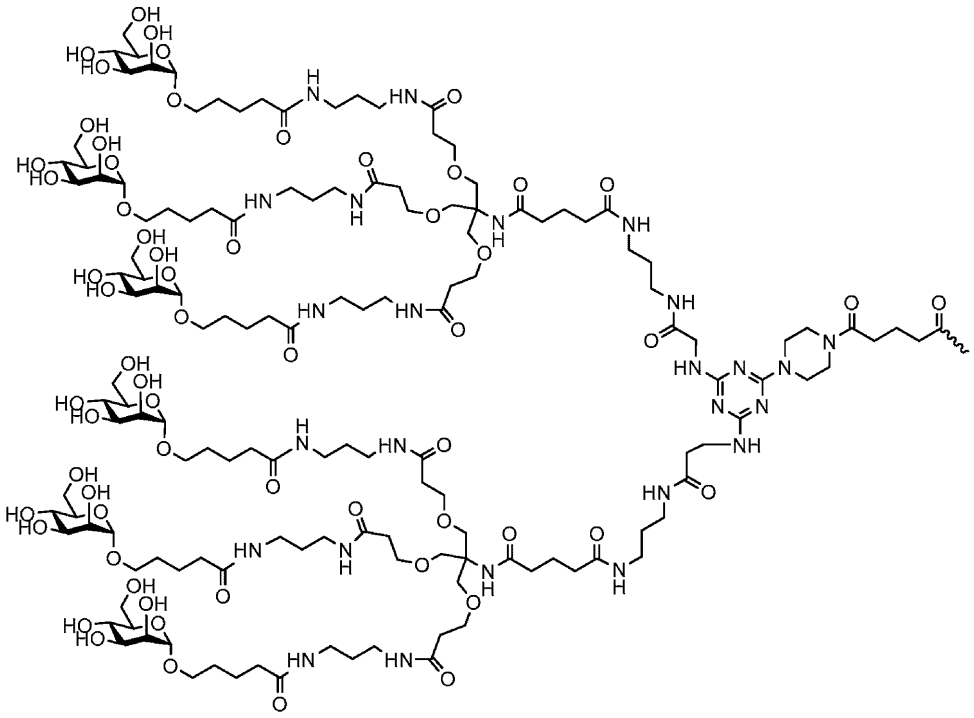


Mod072:

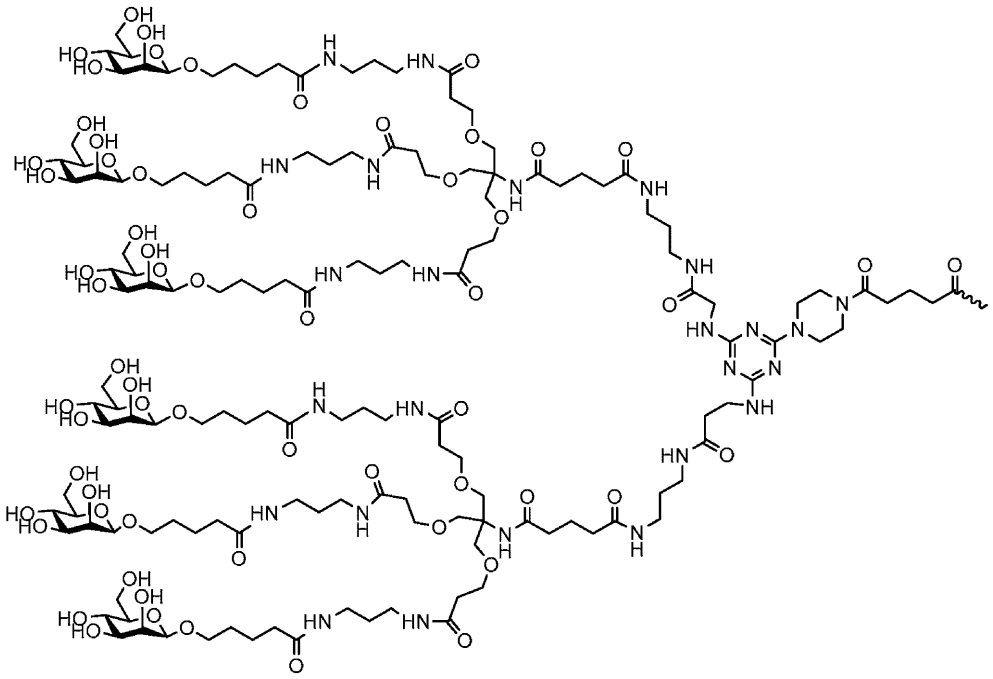


Mod073:

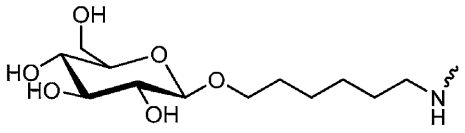
Mod074:



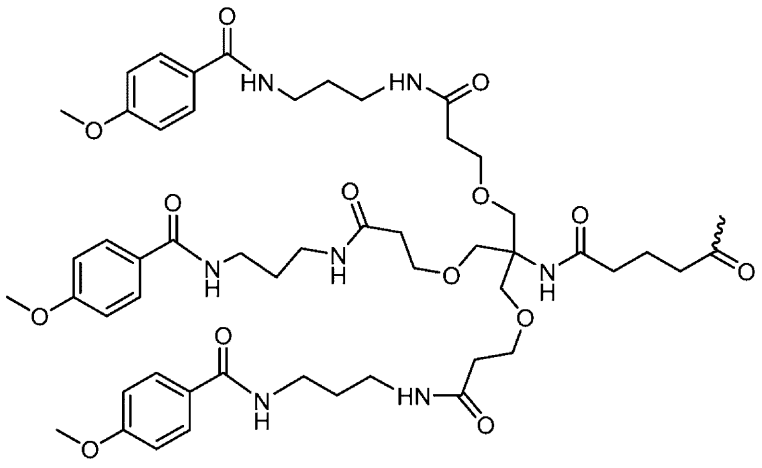
Mod075:



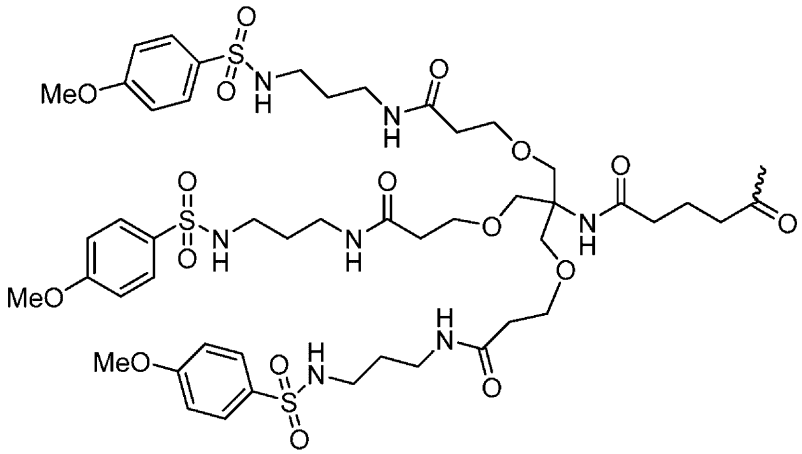
Mod076:



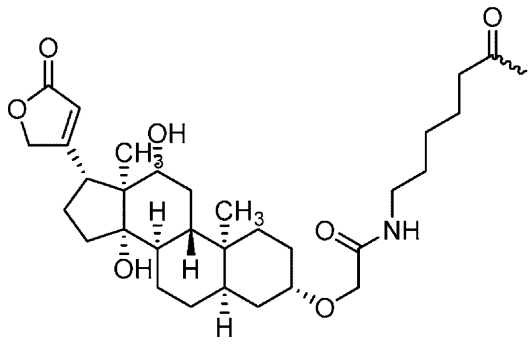
Mod077:



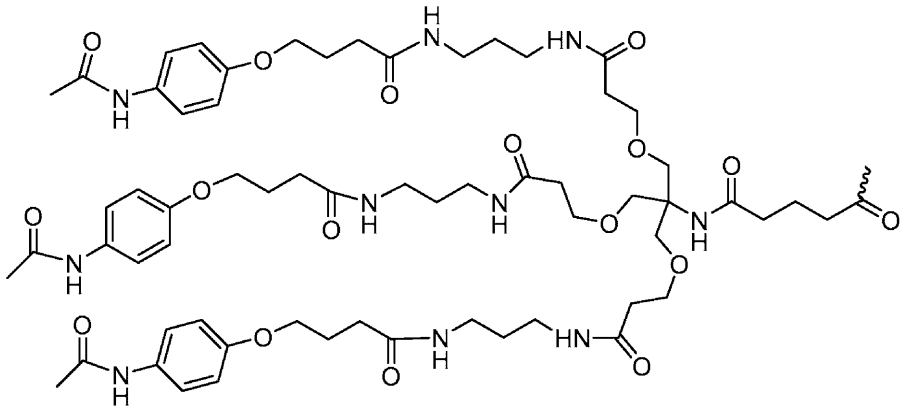
Mod084:



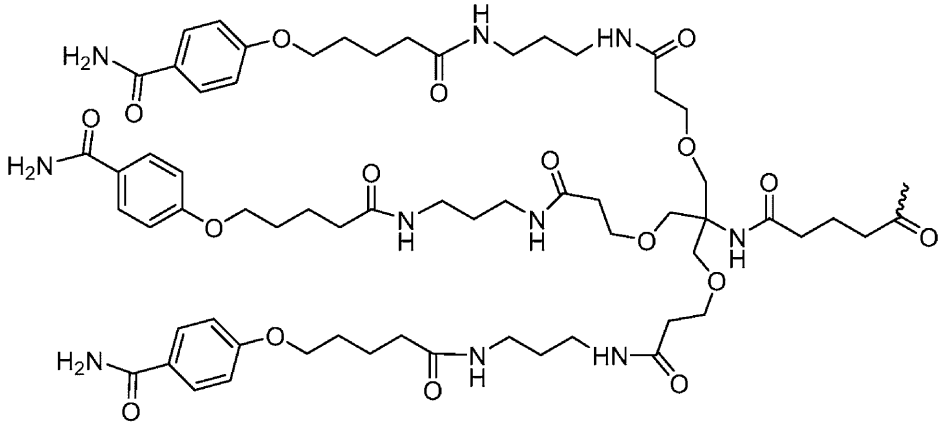
Mod085:



Mod087:

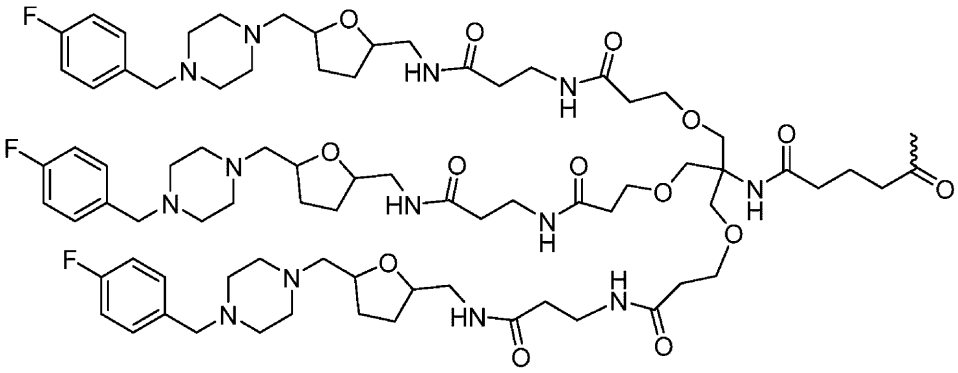


Mod088:



または

Mod089:



【２０１１】

５’末端にＧａｌＮＡｃ部分を含む一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、ＷＶ－３２４６及びＷＶ－３２４９が挙げられる。

【２０１２】

５’末端構造にＧａｌＮＡｃ部分を含み、該ＧａｌＮＡｃ部分がＭｏｄ００１である一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、ＷＶ－３２４６及びＷＶ－３２４９が挙げられる。一部の実施形態では、Ｍｏｄ００１は、トリアンテナ型ＧａｌＮＡｃとして言及される。

【２０１３】

末端から２番目にＧａｌＮＡｃ部分を含む一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、ＷＶ－３０６８、ＷＶ－３０６９、ＷＶ－３２４３、ＷＶ－３２４５、ＷＶ－３２４８、ＷＶ－３５３２、ＷＶ－６０３５、ＷＶ－６０３６、ＷＶ－６０３７、ＷＶ－６０３８、ＷＶ－６０３９、ＷＶ－６０４０、ＷＶ－６０４１、ＷＶ－６０４２、ＷＶ－６２０５、ＷＶ－６２０６、ＷＶ－６２１４、ＷＶ－６２１５、ＷＶ－７３０２、ＷＶ－７３０３、ＷＶ－７４９０、ＷＶ－７４９１、ＷＶ－７４９２、ＷＶ－７４９３、ＷＶ－７４９４、ＷＶ－７４９５、ＷＶ－７４９６、及びＷＶ－７４９７が挙げられる。

【２０１４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意の５’末端及び／または任意の５’－ヌクレオシド及び／または任意の５’－ヌクレオチド部分を含有し得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意の５’末端及び／または任意の５’－ヌクレオシド及び／または任意の５’－ヌクレオチド部分を、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾と組み合わせて含むことができ、該構造的要素または修飾に含まれるのは、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；標的化部分、脂質部分、ＧａｌＮＡｃ部分等が挙げられるがこれらに限定されない追加の化学的部分；シード領域；ポストシード領域；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；長さ；ＧＣ含量；糖、塩基、もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾であるがこれらに限定されず、また、一部の実施形態では、本開示は、任意のかかるオリゴヌクレオチドの多量体に関する。

【２０１５】
オリゴヌクレオチドの５’－ヌクレオシドまたは５’－ヌクレオチド
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、ＲＮＡ干渉を介して誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、ＲＮＡ干渉やＲＩＳＣ（ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンもしくは遺伝子発現の立体障害を含むがこれに限定されない）が関与しない生化学的機序を介して誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、標的遺伝子のｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／または、ｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって、誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意の５’－ヌクレオシドまたは任意の５’－ヌクレオチドを含有し得る。

【２０１６】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の該５’－ヌクレオシド、例えば、５’末端のヌクレオシド（例えば、Ｎ１の）は、任意のヌクレオシド、修飾されたヌクレオシド、または当技術分野で既知のユニバーサルヌクレオシドでよい。

【２０１７】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の該５’－ヌクレオシド、例えば、５’末端のヌクレオシド（例えば、Ｎ１の）は、当該塩基における２’修飾を含み得る。

【２０１８】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の該５’末端のヌクレオシド（例えば、Ｎ１の）は、２’－デオキシ（ＤＮＡ）、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、もしくは２’－ＭＯＥ、または逆位ヌクレオシドもしくはヌクレオチドを含み得る。

【２０１９】

当該ｓｓＲＮＡｉ剤の５’末端におけるヌクレオシドが２’－デオキシ（ＤＮＡ）であるｓｓＲＮＡｉ剤形式の非限定的な例としては、図１の形式１～５、１６～１８、２２～２９、３２～７８、８４～９３、９７、及び１０３～１０７が挙げられる。

【２０２０】

当該ｓｓＲＮＡｉ剤の５’末端におけるヌクレオシドが２’－ＦであるｓｓＲＮＡｉ剤形式の非限定的な例としては、図１の形式１１～１５、１９、７９～８３、及び９８～１００が挙げられる。

【２０２１】

当該ｓｓＲＮＡｉ剤の５’末端におけるヌクレオシドが２’－ＯＭｅであるｓｓＲＮＡｉ剤形式の非限定的な例としては、図１の形式６～１０、２０～２１、３０～３１、９４～９６、及び１０１～１０２が挙げられる。

【２０２２】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端における核酸塩基（例えば、Ｎ１の）はＴである。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端における核酸塩基（例えば、Ｎ１の）はＵである。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端における核酸塩基（例えば、Ｎ１の）はＡである。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端における核酸塩基（例えば、Ｎ１の）はＧである。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端における核酸塩基（例えば、Ｎ１の）はＣである。

【２０２３】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５’ミスマッチを有し、当該一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端（Ｎ１位）の核酸塩基は、標的転写産物の対応する位置からのミスマッチを有する。当技術分野で報告されているように、５’－ヌクレオシド部分と標的転写産物の対応する位置の相補性は、有効な二本鎖ｓｉＲＮＡに必要ではない。本明細書に記載される一本鎖ＲＮＡｉ剤の様々な例もまた、５’ミスマッチを有し、なおＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する。５’位（Ｎ１）で標的ｍＲＮＡの配列とのミスマッチを有する有効なｓｓＲＮＡｉ剤が構築されている。５’位（Ｎ１）で標的ｍＲＮＡの配列とのミスマッチを有する有効なｓｓＲＮＡｉ剤が構築されており、該ｓｓＲＮＡｉ剤のＮ１位はＴである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤はＮ１で５’ミスマッチを有し、ここで、Ｎ１の核酸塩基はＴである。

【２０２４】

一部の実施形態では、５’位（Ｎ１）のヌクレオシドはＬＮＡである。

【２０２５】

一部の実施形態では、５’位（Ｎ１）のヌクレオシドは５’－Ｈ（デオキシ）である。当該５’位（Ｎ１）のヌクレオシドが５’－Ｈ（デオキシ）である有効なｓｓＲＮＡｉ剤が構築されている。例えば、ＷＶ－４０１０、ＷＶ－４２７０、ＷＶ－４０１１、ＷＶ－４２７１、ＷＶ－４０１２、ＷＶ－４２７２、ＷＶ－４０１３、及びＷＶ－４２７３を参照されたい。一部の実施形態では、５’位のヌクレオシドはデオキシＴ、Ａ、Ｇ、またはＣである。一部の実施形態では、５’位のヌクレオシドはデオキシＴである。例えば、ＷＶ－３０６８、ＷＶ－２８１８、ＷＶ－２８１７、ＷＶ－３０２１等を参照されたい。一部の実施形態では、５’位のヌクレオシドはデオキシＡである。例えば、表２６及び３４のＷＶ－２７２１及びＷＶ－２７２０を参照されたい。

【２０２６】

一部の実施形態では、５’位（Ｎ１）のヌクレオシドは２’－Ｆである。当該５’位（Ｎ１）のヌクレオシドが２’－Ｆである有効なｓｓＲＮＡｉ剤が構築されている。一部の実施形態では、５’位（Ｎ１）のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ａである。例えば、表１２のＷＶ－１２７５、ＷＶ－１２７７、ＷＶ１－１８２９、ＷＶ－１８３０を参照されたい。一部の実施形態では、５’位（Ｎ１）のヌクレオシドは２’－Ｆ　Ｇである。例えば、表３７のＷＶ－５３００を参照されたい。

【２０２７】

一部の実施形態では、５’位（Ｎ１）のヌクレオシドは２’－ＯＭｅである。当該５’

位（Ｎ１）のヌクレオシドが２’－ＯＭｅである有効なｓｓＲＮＡｉ剤が構築されている。例えば、ＷＶ－２１１２、ＷＶ－２１１３、ＷＶ－２１４６、ＷＶ－２１４７、ＷＶ－２１４８、及びＷＶ－２１４９を参照されたい。一部の実施形態では、５’位（Ｎ１）のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ Ｕである。例えば、とりわけ、表１３、１５及び２０のＷＶ－２１１０；表１７及び１８のＷＶ－１３０８；表２０のＷＶ－２７１２、ＷＶ－２７１３、ＷＶ－２７１４、ＷＶ－２７１５；表２１のＷＶ－２１１１；表２４のＶＷ－２１５６及びＷＶ－２１５７；表２３のＷＶ－２１５４及びＷＶ－２１５５；ならびに表２７のＷＶ－２３８６を参照されたい。一部の実施形態では、５’位（Ｎ１）のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ Ａである。例えば、表１２及び３０のＷＶ－１８２８及びＷＶ－１８３１を参照されたい。一部の実施形態では、５’位（Ｎ１）のヌクレオシドは２’－ＯＭｅ Ｃである。例えば、表３９のＷＶ－２４７７を参照されたい。

【２０２８】

一本鎖ＲＮＡｉ剤を含めたオリゴヌクレオチドのシード領域

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意のシード領域またはその一部もしくは構造的要素を含み得る。

【２０２９】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤のシード領域は、転写産物標的への当該ＲＮＡｉ剤の結合に特に重要なＲＮＡｉ剤の部分である。Ｌｉｍ ｅｔ ａｌ．２００５ Ｎａｔｕｒｅ ４３３：７６９－７７３。多くの場合、ＲＮＡｉ剤アンチセンス鎖のシード領域とｍＲＮＡ標的の完全な相補性は、高ＲＮＡｉ活性に必要であると報告されている。例えば、シード領域の６位での単一のミスマッチが、二本鎖ＲＮＡｉ活性を無効にすると報告されている。Ｌｉｍ ｅｔ ａｌ．２００５ Ｎａｔｕｒｅ ４３３：７６９－７７３。対照的に、ｄｓＲＮＡｉのアンチセンス鎖は、シード領域以外、例えば、５’位、ポストシード領域内、及び３’末端ジヌクレオチド内でのミスマッチにはより適すると報告されている。

【２０３０】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の構造のシード領域は、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７で表される。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の構造のシード領域は、Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７で表される構造を含む。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の構造のシード領域は、Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－で表される構造を含む。

【２０３１】

一部の二本鎖ｓｉＲＮＡでは、アンチセンス鎖（及びそのセンス鎖の対応する部分）のシード領域をＤＮＡで置き換えることができると同時に、該鎖の残りの部分がＲＮＡであると報告されている。Ｙａｍａｔｏ ｅｔ ａｌ．２０１１ Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．１８：５８７－５９７。

【２０３２】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも１つのＮが２’修飾されている（例えば、この場合、ＮはＮ２～Ｎ８のいずれかである）シード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも２つのＮが２’修飾されているシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも３つのＮが２’修飾されているシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも４つのＮが２’修飾されているシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも５つのＮが２’修飾されているシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも６つのＮが２’修飾されているシード領域を含む。

【２０３３】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも１つのＮが２’－デオキシである（例えば、この場合、ＮはＮ２～Ｎ８のいずれかである）シード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも２つのＮが２’－デオキシであるシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも３つのＮが２’－デオキシであるシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも４つのＮが２’－デオキシであるシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも５つのＮが２’－デオキシであるシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも６つのＮが２’－デオキシであるシード領域を含む。

【２０３４】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも１つのＮが２’－Ｆである（例えば、この場合、ＮはＮ２～Ｎ８のいずれかである）シード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも２つのＮが２’－Ｆであるシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも３つのＮが２’－Ｆであるシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも４つのＮが２’－Ｆであるシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも５つのＮが２’－Ｆであるシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも６つのＮが２’－Ｆであるシード領域を含む。

【２０３５】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも１つのＮが２’－ＯＭｅである（例えば、この場合、ＮはＮ２～Ｎ８のいずれかである）シード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも２つのＮが２’－ＯＭｅであるシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも３つのＮが２’－ＯＭｅであるシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも４つのＮが２’－ＯＭｅであるシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも５つのＮが２’－ＯＭｅであるシード領域を含む。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも６つのＮが２’－ＯＭｅであるシード領域を含む。

【２０３６】
一部の実施形態では、該シード領域の各ヌクレオチドは２’－ＯＭｅである。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、表４６Ｍ及びＮのＷＶ－７５４１及びＷＶ－７５４４である。

【２０３７】
一部の実施形態では、該シード領域の各ヌクレオチドは２’－ＯＭｅであり、該ポストシード領域の各ヌクレオチドは２’－ＯＭｅである。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、表４６Ｍ及びＮのＷＶ－７５４１及びＷＶ－７５４４である。

【２０３８】
一部の実施形態では、該シード領域の１つのヌクレオチドは２’－Ｆであり、該シード領域の他のヌクレオチドの各々は２’－ＯＭｅである。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、表４６Ｍ及びＮのＷＶ－７５４０及びＷＶ－７５４３である。

【２０３９】
一部の実施形態では、該シード領域の１つのヌクレオチドは２’－Ｆであり、該シード領域の他のヌクレオチドの各々は２’－ＯＭｅであり、該ポストシード領域の１つのヌクレオチドは２’－Ｆであり、該ポストシード領域の他のヌクレオチドの各々は２’－ＯＭｅである。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、表４６Ｍ及びＮのＷＶ－７５４０及びＷＶ－７５４３である。

【２０４０】
一部の実施形態では、２位（５’末端から数えて）のヌクレオチドは２’－Ｆであり、

該シード領域の他のヌクレオチドの各々は２’－ＯＭｅであり、該ポストシード領域の１つのヌクレオチドは２’－Ｆであり、該ポストシード領域の他のヌクレオチドの各々は２’－ＯＭｅである。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、表４６Ｍ及びＮのＷＶ－７５４０及びＷＶ－７５４３である。

【２０４１】

一部の実施形態では、２位（５’末端から数えて）のヌクレオチドは２’－Ｆであり、該シード領域の他のヌクレオチドの各々は２’－ＯＭｅであり、１４位（５’末端から数えて）のヌクレオチドは２’－Ｆであり、該ポストシード領域の他のヌクレオチドの各々は２’－ＯＭｅである。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、表４６Ｍ及びＮのＷＶ－７５４０及びＷＶ－７５４３である。

【２０４２】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、任意の数のＮが２’－デオキシ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、及び／または２’－ＯＨである場合があり、及び／または当該糖の２’位に任意の他の修飾を有するシード領域を含む場合があるシード領域を含む。

【２０４３】

一本鎖ＲＮＡｉ剤のシード領域の様々な非限定的な例を表１Ａ、図、及び本明細書の他の場所に示す。シード領域の非限定的な例としては、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７の中で、ＰＸ２～ＰＸ７のうち最大で６つすべてがホスホジエステルであるもの、ＰＸ２～ＰＸ７のうちの３つがホスホジエステルであるもの、ＰＸ２～ＰＸ７のうちの３つがホスホロチオエートであるもの、ＰＸ２～ＰＸ７のうちの０個がホスホロチオエートであるものが挙げられる。図は、シード領域のこれら様々な構造を含む、様々な標的に対する様々な配列の有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤がＲＮＡｉ干渉を媒介し得ることを示している。

【２０４４】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７を含み、この場合、Ｎ２、Ｎ４、及びＮ６が２’－ＯＭｅであり、Ｎ３、Ｎ５、及びＮ７が２’－Ｆである。例えば、図１の形式１、２、及び７；表１２のＷＶ－１２７５及びＷＶ－１２７７；ならびに表１７のＷＶ－１３０７を参照されたい。

【２０４５】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７を含み、この場合、Ｎ２、Ｎ４、及びＮ６が２’－Ｆであり、Ｎ３、Ｎ５、及びＮ７が２’－ＯＭｅである。例えば、図１の形式３、６、及び８～１４、ならびに本明細書に開示される多くの一本鎖ＲＮＡｉ剤を参照されたい。

【２０４６】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７を含み、この場合、Ｐ２、Ｐ４、及びＰ６がホスホロチオエートであり、Ｐ３、Ｐ５、及びＰ７がホスホジエステルである。例えば、図１の形式３～１４、ならびに本明細書に開示される多くの一本鎖ＲＮＡｉ剤を参照されたい。

【２０４７】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７を含み、この場合、Ｐ２、Ｐ４、及びＰ６がホスホジエステルであり、Ｐ３、Ｐ５、及びＰ７がホスホロチオエートである。例えば、図１の形式１；表３７及び３６のＷＶ－５３００及びＷＶ－５３０１；表１２のＷＶ－１２７５；ならびに表１９のＷＶ－２７１６、ＷＶ－２７１７、ＷＶ－２７１８、及びＷＶ－２７１９を参照されたい。

【２０４８】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ

３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７を含み、この場合、Ｎ２、Ｎ４、及びＮ６が２’－ＯＭｅであり、Ｎ３、Ｎ５、及びＮ７が２’－Ｆであり、Ｐ２、Ｐ４、及びＰ６がホスホロチオエートであり、Ｐ３、Ｐ５、及びＰ７がホスホジエステルである。

【２０４９】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７を含み、この場合、ＰＸ２～ＰＸ７の各々がホスホロジエステルである。例えば、図１の形式１；及び表１２のＷＶ－１２７７を参照されたい。

【２０５０】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７を含み、この場合、ＰＸ２～ＰＸ７の各々がホスホジエステルである。

【２０５１】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７を含み、この場合、Ｎ２、Ｎ４、及びＮ６が２’－ＯＭｅであり、Ｎ３、Ｎ５、及びＮ７が２’－Ｆであり、Ｐ２、Ｐ４、及びＰ６がホスホジエステルであり、Ｐ３、Ｐ５、及びＰ７がホスホロチオエートである。

【２０５２】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７を含み、この場合、Ｎ２、Ｎ４、及びＮ６が２’－Ｆであり、Ｎ３、Ｎ５、及びＮ７が２’－ＯＭｅであり、Ｐ２、Ｐ４、及びＰ６がホスホロチオエートであり、Ｐ３、Ｐ５、及びＰ７がホスホジエステルである。

【２０５３】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７を含み、この場合、Ｎ２、Ｎ４、及びＮ６が２’－Ｆであり、Ｎ３、Ｎ５、及びＮ７が２’－ＯＭｅであり、Ｐ２、Ｐ４、及びＰ６がホスホジエステルであり、Ｐ３、Ｐ５、及びＰ７がホスホロチオエートである。

【２０５４】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７を含み、この場合、Ｎ２、Ｎ４、及びＮ６が２’－ＯＭｅであり、Ｎ３、Ｎ５、及びＮ７が２’－Ｆであり、Ｐ２～Ｐ７の各々がホスホロジエステルである。

【２０５５】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７を含み、この場合、Ｎ２、Ｎ４、及びＮ６が２’－Ｆであり、Ｎ３、Ｎ５、及びＮ７が２’－ＯＭｅであり、Ｐ２～Ｐ７の各々がホスホジチオエートである。

【２０５６】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７を含み、この場合、Ｎ２～Ｎ７のうちの任意の１、２、３、４、５、６、または７個が独立して２’－デオキシである。

【２０５７】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上のヌクレオチドは独立して２’－Ｆである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意

の２つ以上のヌクレオチドは独立して２’－Ｆである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上のヌクレオチドは独立して２’－Ｆである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上のヌクレオチドは独立して２’－Ｆである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の５つ以上のヌクレオチドは独立して２’－Ｆである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の６つ以上のヌクレオチドは独立して２’－Ｆである。

【２０５８】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上のヌクレオチドは独立して２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上のヌクレオチドは独立して２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上のヌクレオチドは独立して２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上のヌクレオチドは独立して２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の５つ以上のヌクレオチドは独立して２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の６つ以上のヌクレオチドは独立して２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、Ｎ２～Ｎ７のうちの７個は独立して２’－ＯＭｅである。

【２０５９】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上のヌクレオチドは独立して２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上のヌクレオチドは独立して２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上のヌクレオチドは独立して２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上のヌクレオチドは独立して２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の５つ以上のヌクレオチドは独立して２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の６つ以上のヌクレオチドは独立して２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、Ｎ２～Ｎ７のうちの７個は独立して２’－ＭＯＥである。

【２０６０】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上のヌクレオチドは独立して２’－デオキシである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上のヌクレオチドは独立して２’－デオキシである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上のヌクレオチドは独立して２’－デオキシである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上のヌクレオチドは独立して２’－デオキシである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の５つ以上のヌクレオチドは独立して２’－デオキシである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の６つ以上のヌクレオチドは独立して２’－デオキシである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、Ｎ２～Ｎ７のうちの７個は独立して２’－デオキシである。

【２０６１】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－Ｆである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－Ｆである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－Ｆである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－Ｆである。
【２０６２】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－ＯＭｅである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－ＯＭｅである。
【２０６３】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－ＭＯＥである。
【２０６４】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－デオキシである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－デオキシである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－デオキシである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上の非連続ヌクレオチドは独立して２’－デオキシである。
【２０６５】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つのヌクレオチドは独立して２’－デオキシである。一部の実施形態では、該シード領域は、－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－であるか、これを含む。この構造の一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１６、ＷＶ－２７１７、ＷＶ－２７１８、及びＷＶ－２７１９が挙げられる。
【２０６６】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＰＯ（ホスホジエステル）である。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＰＯである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＰＯである。一部の実施形態では、

提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＰＯである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の５つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＰＯである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の６つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＰＯである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、Ｎ２～Ｎ７のうちの７個は独立してＰＯである。

【２０６７】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＰＳ（ホスホロチオエート）である。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＰＳである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＰＳである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＰＳである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の５つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＰＳである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の６つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＰＳである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、Ｎ２～Ｎ７のうちの７個は独立してＰＳである。

【２０６８】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＳｐ（Ｓｐ立体配置のホスホロチオエート）である。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＳｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＳｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＳｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の５つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＳｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の６つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＳｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、Ｎ２～Ｎ７のうちの７個は独立してＳｐである。

【２０６９】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＲｐ（Ｒｐ立体配置のホスホロチオエート）である。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＲｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＲｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＲｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の５つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＲｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の６つ以上のヌクレオチド間結合は独立してＲｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、Ｎ２～Ｎ７のうちの７個は独立してＲｐである。

【２０７０】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＰＯである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＰＯである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＰＯである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＰＯである。

【２０７１】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＳｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＳｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＳｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＳｐである。

【２０７２】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＲｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＲｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＲｐである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＲｐである。

【２０７３】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の１つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＰＳである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の２つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＰＳである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の３つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＰＳである。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、シード領域の任意の４つ以上の非連続ヌクレオチド間結合は独立してＰＳである。

【２０７４】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾のパターンは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式のシード領域におけるヌクレオチドの２’修飾のパターンを含む。

【２０７５】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｆｍｆｍｆｍを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２のＷＶ－２１１２；表３のＷＶ－２１１３；表３のＷＶ－２１４６；表３のＷＶ－２１４７；表３のＷＶ－２１４８；表３のＷＶ－２１４９；表４ＣのＷＶ－４０１２；表４ＣのＷＶ－４０１３；表５のＷＶ－４０１０；表５のＷＶ－４２７０；表６のＷＶ－３７５５；及び本明細書に開示されるさらに多くのオリゴヌクレオチドが挙げられる。

【２０７６】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｆｍｆｍｆｍｆを含み、ここで、ｆは２’－Ｆ

であり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２のＷＶ－２１１２；表３のＷＶ－２１１３；表３のＷＶ－２１４６；表３のＷＶ－２１４７；表３のＷＶ－２１４８；表３のＷＶ－２１４９；表４ＣのＷＶ－４０１２；表４ＣのＷＶ－４０１３；表５のＷＶ－４０１０；表５のＷＶ－４２７０；表６のＷＶ－３７５５；及び本明細書に開示されるさらに多くのオリゴヌクレオチドが挙げられる。

【２０７７】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆｍｆｍｆを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２のＷＶ－２１１２；表３のＷＶ－２１１３；表３のＷＶ－２１４６；表３のＷＶ－２１４７；表３のＷＶ－２１４８；表３のＷＶ－２１４９；表４ＣのＷＶ－４０１２；表４ＣのＷＶ－４０１３；表５のＷＶ－４０１０；表５のＷＶ－４２７０；表６のＷＶ－３７５５；及び本明細書に開示されるさらに多くのオリゴヌクレオチドが挙げられる。

【２０７８】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｆｍｆｍｆを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２のＷＶ－２１１２；表３のＷＶ－２１１３；表３のＷＶ－２１４６；表３のＷＶ－２１４７；表３のＷＶ－２１４８；表３のＷＶ－２１４９；表４ＣのＷＶ－４０１２；表４ＣのＷＶ－４０１３；表５のＷＶ－４０１０；表５のＷＶ－４２７０；表６のＷＶ－３７５５；及び本明細書に開示されるさらに多くのオリゴヌクレオチドが挙げられる。

【２０７９】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆｍｆｍｆを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１２７５；表１２のＷＶ－１２７７；表１７のＷＶ－１３０７；表３１のＷＶ－２６５６；表３１のＷＶ－２６５７；及び表３１のＷＶ－２６５８が挙げられる。

【２０８０】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆｍｆｍを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１２７５；表１２のＷＶ－１２７７；表１７のＷＶ－１３０７；表３１のＷＶ－２６５６；表３１のＷＶ－２６５７；及び表３１のＷＶ－２６５８が挙げられる。

【２０８１】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆｍｆｍｆｍを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１２７５；表１２のＷＶ－１２７７；表１７のＷＶ－１３０７；表３１のＷＶ－２６５６；表３１のＷＶ－２６５７；及び表３１のＷＶ－２６５８が挙げられる。

【２０８２】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｆｍｆｍｆを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１２７５；表１２のＷＶ－１２７７；表１７のＷＶ－１３０７；表３１のＷＶ－２６５６；表３１のＷＶ－２６５７；及び表３１のＷＶ－２６５８が挙げられる。

【２０８３】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆｍｆｍｆｍを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１２７５；表１２のＷＶ－１２７７；表１７のＷＶ－１３０７；表３１のＷ

Ｖ－２６５６；表３１のＷＶ－２６５７；及び表３１のＷＶ－２６５８が挙げられる。
【２０８４】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆＭｆｍｆを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅであり、Ｍは２’－ＭＯＥである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６４２７が挙げられる。
【２０８５】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆＭｆｍｆｍを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅであり、Ｍは２’－ＭＯＥである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６４２７が挙げられる。
【２０８６】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆＭｆｍを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅであり、Ｍは２’－ＭＯＥである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６４２７が挙げられる。
【２０８７】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆＭｆを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅであり、Ｍは２’－ＭＯＥである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６４２７が挙げられる。
【２０８８】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆｍｆＭｆを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅであり、Ｍは２’－ＭＯＥである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６４２８が挙げられる。
【２０８９】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆｍｆＭｆｍを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅであり、Ｍは２’－ＭＯＥである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６４２８が挙げられる。
【２０９０】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆｍｆＭを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅであり、Ｍは２’－ＭＯＥである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６４２８が挙げられる。
【２０９１】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆＭｆＭｆを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅであり、Ｍは２’－ＭＯＥである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６４２６が挙げられる。
【２０９２】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆＭｆＭｆＭを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅであり、Ｍは２’－ＭＯＥである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６４２６が挙げられる。
【２０９３】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆＭｆＭを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅであり、Ｍは２’－ＭＯＥである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限

定的な例としては、表３９のＷＶ－６４２６が挙げられる。
【２０９４】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｆｄｆｄｆｄを含み、ここで、ｄは２’－デオキシであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１６；表１９のＷＶ－２７１７；表１９のＷＶ－２７１８；及び表１９のＷＶ－２７１９が挙げられる。
【２０９５】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｆｄｆｄｆｄｆを含み、ここで、ｄは２’－デオキシであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１６；表１９のＷＶ－２７１７；表１９のＷＶ－２７１８；及び表１９のＷＶ－２７１９が挙げられる。
【２０９６】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｄｆｄｆｄｆを含み、ここで、ｄは２’－デオキシであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１６；表１９のＷＶ－２７１７；表１９のＷＶ－２７１８；及び表１９のＷＶ－２７１９が挙げられる。
【２０９７】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｆｄｆｄｆを含み、ここで、ｄは２’－デオキシであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１６；表１９のＷＶ－２７１７；表１９のＷＶ－２７１８；及び表１９のＷＶ－２７１９が挙げられる。
【２０９８】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｆｆｍｍｍｍを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１８２９が挙げられる。
【２０９９】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｆｍｍｍｍを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１８２９が挙げられる。
【２１００】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｆｆｍｍｍを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１８２９が挙げられる。
【２１０１】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｆｆｍｍを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１８２９が挙げられる。
【２１０２】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｆｆｍｍｍｍｍｍを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１８２９が挙げられる。

【２１０３】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｆｆｍｍｍｍｍを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１８２９が挙げられる。
【２１０４】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｍｍｍを含み、ここで、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１８２９が挙げられる。
【２１０５】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｍｍｍｍを含み、ここで、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１８２９が挙げられる。
【２１０６】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｍｍｍｍｍｍを含み、ここで、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１８２９が挙げられる。
【２１０７】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、当該ヌクレオチドの２’修飾パターンは、ｍｆｍｆｍを含み、ここで、ｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２のＷＶ－２１１２；表３のＷＶ－２１１３；表３のＷＶ－２１４６；表３のＷＶ－２１４７；表３のＷＶ－２１４８；表３のＷＶ－２１４９；表４ＣのＷＶ－４０１２；表４ＣのＷＶ－４０１３；表５のＷＶ－４０１０；表５のＷＶ－４２７０；表６のＷＶ－３７５５；及び本明細書に開示されるさらに多くのオリゴヌクレオチドが挙げられる。
【２１０８】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、図１に示される任意の一本鎖ＲＮＡｉ形式のシード領域におけるヌクレオチド間結合のパターンを含む。
【２１０９】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＸＯＸＯＸＯを含み、ここで、Ｘはホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２のＷＶ－２１１２；表３のＷＶ－２１１３；表３のＷＶ－２１４６；表３のＷＶ－２１４７；表３のＷＶ－２１４８；表３のＷＶ－２１４９；表４ＣのＷＶ－４０１２；表４ＣのＷＶ－４０１３；表５のＷＶ－４０１０；表５のＷＶ－４２７０；表６のＷＶ－３７５５；及び本明細書に開示されるさらに多くのオリゴヌクレオチドが挙げられる。
【２１１０】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＸＯＸＯＸＯＸを含み、ここで、Ｘはホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２のＷＶ－２１１２；表３のＷＶ－２１１３；表３のＷＶ－２１４６；表３のＷＶ－２１４７；表３のＷＶ－２１４８；表３のＷＶ－２１４９；表４ＣのＷＶ－４０１２；表４ＣのＷＶ－４０１３；表５のＷＶ－４０１０；表５のＷＶ－４２７０；表６のＷＶ－３７５５；及び本明細書に開示されるさらに多くのオリゴヌクレオチドが挙げられる。
【２１１１】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、

ヌクレオチド間結合のパターンは、ＯＸＯＸＯＸを含み、ここで、Ｘはホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２のＷＶ－２１１２；表３のＷＶ－２１１３；表３のＷＶ－２１４６；表３のＷＶ－２１４７；表３のＷＶ－２１４８；表３のＷＶ－２１４９；表４ＣのＷＶ－４０１２；表４ＣのＷＶ－４０１３；表５のＷＶ－４０１０；表５のＷＶ－４２７０；表６のＷＶ－３７５５；及び本明細書に開示されるさらに多くのオリゴヌクレオチドが挙げられる。

【２１１２】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＸＯＸＯＸを含み、ここで、Ｘはホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２のＷＶ－２１１２；表３のＷＶ－２１１３；表３のＷＶ－２１４６；表３のＷＶ－２１４７；表３のＷＶ－２１４８；表３のＷＶ－２１４９；表４ＣのＷＶ－４０１２；表４ＣのＷＶ－４０１３；表５のＷＶ－４０１０；表５のＷＶ－４２７０；表６のＷＶ－３７５５；及び本明細書に開示されるさらに多くのオリゴヌクレオチドが挙げられる。

【２１１３】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＯＸＯＸＯＸを含み、ここで、Ｘはホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３７のＷＶ－５３００；及び表３６のＷＶ－５３０１が挙げられる。

【２１１４】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＯＸＯＸＯＸＯを含み、ここで、Ｘはホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３７のＷＶ－５３００；及び表３６のＷＶ－５３０１が挙げられる。

【２１１５】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＯＸＯＸＯを含み、ここで、Ｘはホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３７のＷＶ－５３００；及び表３６のＷＶ－５３０１が挙げられる。

【２１１６】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＯＸＯＸを含み、ここで、Ｘはホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３７のＷＶ－５３００；及び表３６のＷＶ－５３０１が挙げられる。

【２１１７】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＸＸＯＸＯＸを含み、ここで、Ｘはホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３１のＷＶ－２６５５が挙げられる。

【２１１８】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＸＸＯＸＯＸＯを含み、ここで、Ｘはホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３１のＷＶ－２６５５が挙げられる。

【２１１９】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＸＸＯＸＯを含み、ここで、Ｘはホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３１のＷＶ－２６５５が挙げられる。

【２１２０】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＸＸＯＸを含み、ここで、Ｘはホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３１のＷＶ－２６５５が挙げられる。

【２１２１】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＯＯＯＯＯＯを含み、ここで、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１２７７が挙げられる。

【２１２２】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＯＯＯＯＯを含み、ここで、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１２７７が挙げられる。

【２１２３】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＯＯＯＯを含み、ここで、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１２７７が挙げられる。

【２１２４】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＳＯＳＯＳＯを含み、ここで、ＳはＳｐ立体配置のホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３８のＷＶ－６７６３；及び表３９のＷＶ－６７６３が挙げられる。

【２１２５】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＳＯＳＯＳＯＳを含み、ここで、ＳはＳｐ立体配置のホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３８のＷＶ－６７６３；及び表３９のＷＶ－６７６３が挙げられる。

【２１２６】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＯＳＯＳＯＳを含み、ここで、ＳはＳｐ立体配置のホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３８のＷＶ－６７６３；及び表３９のＷＶ－６７６３が挙げられる。

【２１２７】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、該シード領域は、Ｓｐ立体配置のホスホロチオエートを含む。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３８のＷＶ－６７６３；及び表３９のＷＶ－６７６４が挙げられる。

【２１２８】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、該シード領域は、Ｓｐ立体配置のホスホロチオエート及びホスホジエステルを含む。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３８のＷＶ－６７６３；及び表３９のＷＶ－６７６４が挙げられる。

【２１２９】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＳＯＳＯＳを含み、ここで、ＳはＳｐ立体配置のホス

ホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３８のＷＶ－６７６３；及び表３９のＷＶ－６７６３が挙げられる。

【２１３０】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＳＯＳＳＳＳＳを含み、ここで、ＳはＳｐ立体配置のホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６７６４が挙げられる。

【２１３１】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＳＯＳＳＳを含み、ここで、ＳはＳｐ立体配置のホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６７６４が挙げられる。

【２１３２】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、ＳＯＳＳを含み、ここで、ＳはＳｐ立体配置のホスホロチオエートであり、Ｏはホスホジエステルである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６７６４が挙げられる。

【２１３３】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、図１に示される第１の一本鎖ＲＮＡｉ形式のシード領域におけるヌクレオチド間結合のパターンを含み、当該ヌクレオチドの２’修飾のパターンは、図１に示される第２の一本鎖ＲＮＡｉ形式のシード領域におけるヌクレオチドの２’修飾のパターンを含む。

【２１３４】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域を含み、この場合、ヌクレオチド間結合のパターンは、図１に示される第１の一本鎖ＲＮＡｉ形式のシード領域におけるヌクレオチド間結合のパターンを含み、当該ヌクレオチドの２’修飾のパターンは、図１に示される第１の一本鎖ＲＮＡｉ形式のシード領域におけるヌクレオチドの２’修飾のパターンを含む。

【２１３５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意のシード領域またはその一部もしくは構造的要素を含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意のシード領域またはその一部もしくは構造的要素を、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾と組み合わせて含むことができ、該構造的要素または修飾に含まれるのは、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；標的化部分、脂質部分、ＧａｌＮＡｃ部分等が挙げられるがこれらに限定されない追加の化学的部分；ポストシード領域；５’末端構造；５’末端領域；５’－ヌクレオチド部分；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；長さ；ＧＣ含量；糖、塩基、もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾であるがこれらに限定されず、また、一部の実施形態では、本開示は、任意のかかるオリゴヌクレオチドの多量体に関する。

【２１３６】

一本鎖ＲＮＡｉ剤を含めたオリゴヌクレオチドのポストシード領域

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意のポストシード領域またはその一部もしくは構造的要素を含み得る。

【２１３７】

提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域（シード領域と３’末端ジヌクレオチドまたは３’末端キャップのいずれかの間の領域）は、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－で表される。

【２１３８】

一部の実施形態では、$_{mz}$、$_{nz}$、及び$_{pz}$の各々は、０～１０の整数である。

【２１３９】

一部の実施形態では、$_{mz}$、$_{nz}$、及び$_{pz}$の各々は、０～１０の整数であり、$_{mz}$＋$_{nz}$＋$_{pz}$の合計は、８～２０の整数である。

【２１４０】

一部の実施形態では、Ｎ１～Ｎ２７の各々は、独立してヌクレオチドを表す。一部の実施形態では、ＰＸ１～ＰＸ２７の各々は、独立してヌクレオチド間結合を表す。一部の実施形態では、ｍｚ～ｗｚのいずれかが少なくとも２の場合、Ｎ１８～Ｎ２５の各々及びＰＸ１８～ＰＸ２５の各々は、同じであっても異なってもよい。非限定的な例として、一部の実施形態では、ｍｚ＞２の場合、各Ｎ１８は同じヌクレオチドであっても異なるヌクレオチドであってもよい。非限定的な例として、一部の実施形態では、ｍｚ＞２の場合、各ＰＸ１８は同じヌクレオチド間結合であっても異なるヌクレオチド間結合であってもよい。

【２１４１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１つの２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも２つの２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも３つの２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも４つの２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも５つの２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも６つの２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも７つの２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも８つの２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも９つの２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１０個の２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－Ｐ

Ｘ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１１個の２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１２個の２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１３個の２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１４個の２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１５個の２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１６個の２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１７個の２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１８個の２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１９個の２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、２０個の２’修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。

【２１４２】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１つの２’－Ｆの修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも２～２０個の２’－Ｆの修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の２’－Ｆの修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。

【２１４３】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１つの２’－ＯＭｅの修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも２～２０個の２’－ＯＭｅの修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の２’－ＯＭｅの修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。

【２１４４】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、合わせて少なくとも１つの２’－ＯＭｅ及び／または２’－Ｆの修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、合わせて少なくとも２～２０個の２’－ＯＭｅ及び／または２’－Ｆの修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、合わせて少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の２’－ＯＭｅ及び／または２’－Ｆの修飾を含むヌクレオチドの配列を含む。

【２１４５】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、２’－Ｆ及び２’－ＯＭｅの修飾または２’－ＯＭｅ及び２’－Ｆの修飾を有する少なくとも２～１０個の連続ヌクレオチド対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、２’－Ｆ及び２’－ＯＭｅの修飾または２’－ＯＭｅ及び２’－Ｆの修飾を有する少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の連続ヌクレオチド対を含む。

【２１４６】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、交互２’修飾のパターンを含み、この場合、該パターンは、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、交互２’修飾のパターンを含み、この場合、該パターンは、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－

ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、交互２’修飾のパターンを含み、この場合、該パターンは、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、交互２’修飾のパターンを含み、この場合、該パターンは、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、交互２’修飾のパターンを含み、この場合、該パターンは、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、交互２’修飾のパターンを含み、この場合、該パターンは、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、交互２’修飾のパターンを含み、この場合、該パターンは、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍを含む。

【２１４７】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、交互２’修飾のパターンを含み、この場合、該パターンは、ｍｆｍｆ、ｍｆｍｆｍｆ、ｍｆｍｆｍｆｍｆ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆを含み、ここで、ｍは２’－ＯＭｅであり、ｆは２’－Ｆである。

【２１４８】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１つの２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも２つの２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも３つの２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－

Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも４つの２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも５つの２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも６つの２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも７つの２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも８つの２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも９つの２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１０個の２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１１個の２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－

ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１２個の２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１３個の２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１４個の２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１５個の２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１６個の２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１７個の２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１８個の２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１９個の２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２

１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、２０個の２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。

【２１４９】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１つの連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも２つの連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも３つの連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも４つの連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも５つの連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも６つの連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも７つの連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－

ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも８つの連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも９つの連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１０個の連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１１個の連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１２個の連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１３個の連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１４個の連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１５個の連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－

（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１６個の連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１７個の連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１８個の連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、１９個の連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、２０個の連続２’－デオキシを含むヌクレオチドの配列を含む。

【２１５０】

－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－が少なくとも１つの２’－デオキシを含む一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、ＷＶ－２４１７；表２９のＷＶ－２１５１；及び表２３のＷＶ－２１５５が挙げられる。

【２１５１】

－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－が少なくとも５つの２’－デオキシを含む一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１８が挙げられる。

【２１５２】

－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－が少なくとも６つ

の２’－デオキシを含む一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、ＷＶ－２７１９及び表１９のＷＶ－２７１６が挙げられる。

【２１５３】

－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－が少なくとも７つの２’－デオキシを含む一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１７が挙げられる。

【２１５４】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は少なくとも１つの２’－デオキシを含み、この場合、少なくとも１つの２’－デオキシは、ポストシード領域の最も３’側である。

【２１５５】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は少なくとも１つの２’－デオキシを含み、この場合、少なくとも１つの２’－デオキシは、ポストシード領域の最も３’側であり、該２’－デオキシは、リンカーを含めるためにさらに修飾され得る。

【２１５６】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は少なくとも１つの２’－デオキシを含み、この場合、少なくとも１つの２’－デオキシは、ポストシード領域の最も３’側であり、該２’－デオキシは、遊離アミノ基を含むリンカーを含めるためにさらに修飾され得る。

【２１５７】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は少なくとも１つの２’－デオキシを含み、この場合、少なくとも１つの２’－デオキシは、ポストシード領域の最も３’側であり、該２’－デオキシは、リンカー及び追加の化学的部分を含めるためにさらに修飾され得る。

【２１５８】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（

Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は少なくとも１つの２’－デオキシを含み、この場合、少なくとも１つの２’－デオキシは、ポストシード領域の最も３’側であり、該２’－デオキシは、リンカー及びＧａｌＮＡｃ部分である追加の化学的部分を含めるためにさらに修飾され得る。

【２１５９】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は少なくとも１つの２’－デオキシを含み、この場合、少なくとも１つの２’－デオキシは、ポストシード領域の最も３’側であり、該２’－デオキシは、ＡＭＣ６であるリンカー及びＧａｌＮＡｃ部分である追加の化学的部分を含めるためにさらに修飾され得る。

【２１６０】

－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－が少なくとも１つの２’－デオキシを含むとともに、少なくとも１つの２’－デオキシがポストシード領域の最も３’側である一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１６、ＷＶ－２７１７、ＷＶ－２７１８、及びＷＶ－２７１９；表２１のＷＶ－２１１１；表２３のＷＶ－２１５５；表２４のＷＶ－２１１１、ＷＶ－２１５６、及びＷＶ－２１５７；表２５のＷＶ－３０６９；ならびに本明細書に開示される様々な他のオリゴヌクレオチドが挙げられる。

【２１６１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は少なくとも９つの連続２’－デオキシを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は少なくとも１０個の連続２’－デオキシを含む。これら一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２４のＷＶ－２１１１；表３のＷＶ－２１１３；表２９のＷＶ－２１１４；表３のＷＶ－２１４６、ＷＶ－２１４７、ＷＶ－２１４８、ＷＶ－２１４９；表２９のＷＶ－２１５２、及びＷＶ－２１５３；表２４のＷＶ－２１５６及びＷＶ－２１５７；ＷＶ－２８１９；表２５のＷＶ－３０６９が挙げられる。

【２１６２】

一部の実施形態では、該シード領域の各ヌクレオチドは２’－ＯＭｅである。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、表４６Ｍ及びＮのＷＶ－７５４１及びＷＶ－７５４４である。

【２１６３】

一部の実施形態では、該シード領域の各ヌクレオチドは２’－ＯＭｅであり、該ポスト

シード領域の各ヌクレオチドは２’－ＯＭｅである。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、表４６Ｍ及びＮのＷＶ－７５４１及びＷＶ－７５４４である。

【２１６４】

一部の実施形態では、該シード領域の１つのヌクレオチドは２’－Ｆであり、該シード領域の他のヌクレオチドの各々は２’－ＯＭｅである。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、表４６Ｍ及びＮのＷＶ－７５４０及びＷＶ－７５４３である。

【２１６５】

一部の実施形態では、該シード領域の１つのヌクレオチドは２’－Ｆであり、該シード領域の他のヌクレオチドの各々は２’－ＯＭｅであり、該ポストシード領域の１つのヌクレオチドは２’－Ｆであり、該ポストシード領域の他のヌクレオチドの各々は２’－ＯＭｅである。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、表４６Ｍ及びＮのＷＶ－７５４０及びＷＶ－７５４３である。

【２１６６】

一部の実施形態では、２位（５’末端から数えて）のヌクレオチドは２’－Ｆであり、該シード領域の他のヌクレオチドの各々は２’－ＯＭｅであり、該ポストシード領域の１つのヌクレオチドは２’－Ｆであり、該ポストシード領域の他のヌクレオチドの各々は２’－ＯＭｅである。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、表４６Ｍ及びＮのＷＶ－７５４０及びＷＶ－７５４３である。

【２１６７】

一部の実施形態では、２位（５’末端から数えて）のヌクレオチドは２’－Ｆであり、該シード領域の他のヌクレオチドの各々は２’－ＯＭｅであり、１４位（５’末端から数えて）のヌクレオチドは２’－Ｆであり、該ポストシード領域の他のヌクレオチドの各々は２’－ＯＭｅである。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、表４６Ｍ及びＮのＷＶ－７５４０及びＷＶ－７５４３である。

【２１６８】

いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、少なくとも一部の例において、２’－Ｆヌクレオチドの数を減らすこと（例えば、それらを２’－ＯＭｅ、２’－デオキシ、または２’－Ｆではない任意の他のヌクレオチドで置き換えること）が、２’－Ｆに関連する潜在毒性を低下させる一方で、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの有効性を認め、また、安定性を認め、または安定性を増加させ得ることを示唆する。

【２１６９】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む、少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む、少なくとも３つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホジチオエート及びホスホ

ジエステルを含む、少なくとも４つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む、少なくとも５つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む、少なくとも６つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む、少なくとも７つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む、少なくとも８つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む、少なくとも９つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む、１０個の連続したヌクレオチド間結合の対を含む。

【２１７０】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む、少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ

１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む、少なくとも３つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む、少なくとも４つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む、少なくとも５つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む、少なくとも６つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む、少なくとも７つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む、少なくとも８つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む、少なくとも９つの連続したヌクレオチド間結合の対を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ

２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各対がホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む、１０個の連続したヌクレオチド間結合の対を含む。

【２１７１】

一部の実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、もしくは９つのホスホロチオエート及び／または少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、もしくは９つのホスホジエステルのヌクレオチド間結合を含む。

【２１７２】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも３つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、ホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも４つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも５つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも６つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも７つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’

の順に、ホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも８つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも９つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、１０個の連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホジチオエート及びホスホジエステルを含む。

【２１７３】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも３つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも４つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも５つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－Ｐ

Ｘ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも６つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも７つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも８つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも９つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである１０個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも１１個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも１２個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも１３個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態

では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも１４個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも１５個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも１６個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも１７個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである少なくとも１８個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホロチオエートである２０個の連続したヌクレオチド間結合を含む。

【２１７４】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域、例えば、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（

Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも２つの連続したホスホロチオエートを含む。かかる提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２０のＷＶ－２７１４及びＷＶ－２７１５が挙げられる。

【２１７５】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも３つの連続したホスホロチオエートを含む。かかる提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１７、ＷＶ－２７１８、及びＷＶ－２７１９が挙げられる。

【２１７６】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも４つの連続したホスホロチオエートを含む。かかる提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２０のＷＶ－２７１２及びＷＶ－２７１３が挙げられる。

【２１７７】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも５つの連続したホスホロチオエートを含む。かかる提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、図１の形式４、５、及び６；表１３及び２５のＷＶ－３０６８；ＷＶ－３２４５、ＷＶ－３２４８、ＷＶ－３２４９、及びＷＶ－３５３２；表１２のＷＶ－１８２８、ＷＶ－２８１９、ＷＶ－１８３０、及びＷＶ－１８３１が挙げられる。

【２１７８】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも６つの連続したホスホロチオエートを含む。かかる提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、図１の形式２、３、７、８、９、１２、及び１３；表３７及び３６のＷＶ－５２８８、ＷＶ－５２８９、ＷＶ－５２９２、ＷＶ－５２９３、ＷＶ－５２９６、ＷＶ－５２９７、ＷＶ－５３００、ＷＶ－５３０１；表１２のＷＶ－１２７７及びＷＶ－１８２８；ＷＶ－２１１０；表１３および及び２５ＷＶ－３０６８；表３５のＷＶ－２８１７、ＷＶ－２８１８、ＷＶ－２７２０、ＷＶ－２７２１及びＷＶ－３０２１；表１３、１６のＷＶ－２８１７及びＷＶ－３０２１；表３のＷＶ－２１１２；ならびに本明細書に開示される様々な他の一本鎖ＲＮＡｉ剤が挙げられる。

【２１７９】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－Ｐ

Ｘ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも８つの連続したホスホロチオエートを含む。かかる提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表３７及び３８のＷＶ－５２９０、ＷＶ－５２９１、ＷＶ－５２９４、ＷＶ－５２９５、ＷＶ－５２９８、及びＷＶ－５２９９が挙げられる。

【２１８０】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも１０個の連続したホスホロチオエートを含む。かかる提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２１のＷＶ－２１１１；表２４のＷＶ－２１１１、ＷＶ－２１５６、及びＷＶ－２１５７；表２５のＷＶ－３０６９；ＷＶ－２８１９；表２９のＷＶ－２１１４、ＷＶ－２１５２、及びＷＶ－２１５３；ならびに本明細書に開示される様々な他の一本鎖ＲＮＡｉ剤が挙げられる。

【２１８１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも３つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも４つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも５つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{v}$

$_{z}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも６つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも７つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも８つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも９つの連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである１０個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである１１個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも１２個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも１３個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４

－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも１４個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも１５個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも１６個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも１７個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである少なくとも１８個の連続したヌクレオチド間結合を含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、各々がホスホジエステルである２０個の連続したヌクレオチド間結合を含む。

【２１８２】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも２つの連続したホスホジエステルを含む。かかる提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、図１の形式４、５、及び６；ならびに表１２のＷＶ－１８２９、ＷＶ－１８３０、ＷＶ－１８３１が挙げられる。

【２１８３】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも３つの連続したホスホジエステルを含む。かかる提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、図１の形式４、５、及び６；表１２のＷＶ－１８２９、ＷＶ－１８３０、ＷＶ－１８３１；ならびに表１９のＷＶ－２７１８及びＷＶ－２７１９が挙げられる。

【２１８４】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも４つの連続したホスホジエステルを含む。かかる提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、図１の形式１０、１１、及び１４；ならびに表６１及び６６のＷＶ－４０５４が挙げられる。

【２１８５】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、少なくとも６つの連続したホスホジエステルを含む。かかる提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、図１の形式２；表１２のＷＶ－１２７７；及び表６１及び６８のＷＶ－４０９８が挙げられる。

【２１８６】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも３つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも４つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む。一本鎖

ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも５つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも６つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも７つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも８つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－は、５’から３’の順に、少なくとも９つの連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、５’から３’の順に、１０個の連続したヌクレオチド間結合の対を含み、この場合、各対は、５’から３’の順に、ホスホロジエステル及びホスホロチオエートを含む。

【２１８７】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも３つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも４つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施

形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも５つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも６つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも３つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも４つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも５つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも６つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。

【２１８８】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び、各々のセットが、少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホジエステルである少なくとも２つのセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも３つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び、各々のセットが、少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホジエステルである少なくとも２つのセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも４つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び、各々のセットが、少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホジエステルである少なくとも２つのセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも５つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び、各々のセットが、少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホジエステルである少なくとも２つのセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも６つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び、各々のセットが、少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホジエステルである少なくとも２つのセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び、各々のセットが、少なくとも３つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホジエステルである少なくとも２つのセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び、各々のセットが、少なくとも４つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホジエステルである少なくとも２つのセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び、各々のセットが、少なくとも５つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホジエステルである少なくとも２つのセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々がホスホロチオエートである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセット、及び、各々のセットが、少なくとも６つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレ

オチド間結合が各々ホスホジエステルである少なくとも２つのセットを含む。
【２１８９】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、連続したホスホロチオエートの１つ以上のセット及び／または連続したホスホジエステルの１つ以上のセットを含む。
【２１９０】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々のセットが、少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホロチオエートである少なくとも２つのセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々のセットが、少なくとも３つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホロチオエートである少なくとも２つのセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々のセットが、少なくとも４つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホロチオエートである少なくとも２つのセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々のセットが、少なくとも５つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホロチオエートである少なくとも２つのセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々のセットが、少なくとも６つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホロチオエートである少なくとも２つのセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々のセットが、少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホロチオエートである少なくとも２つのセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも３つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々のセットが、少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホロチオエートである少なくとも２つのセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも４つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々のセットが、少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホロチオエートである少なくとも２つのセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも５つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、各々のセットが、少なくとも２つの連続したヌクレオチド間結合からなり、該ヌクレオチド間結合が各々ホスホロチオエートである少なくとも２つのセット、及び各々がホスホジエステルである少なくとも６つの連続したヌクレオチド間結合のセットを含む。
【２１９１】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかの修飾のパターンを有する糖の範囲を含むポストシード領域を含む：ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍ、ｍｆｍ、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｆｍｆｍｆｍ、及びｆｍｆｍ、ここで、ｍは２’－ＯＭｅであり、ｆは２’－Ｆである。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表５ＡのＷＶ－４２７０；表２のＷＶ－２１１２；表３のＷＶ－２１４６；及び本明細書に開示される多くの他のオリゴヌクレオチドが挙げられる。
【２１９２】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかの修飾のパターンを有する

糖の範囲を含むポストシード領域を含む：ｄｄｄｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｄｄｄｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｄｄｄｆｄｆｄｆｄ、ｄｄｄｆｄｆｄ、及びｄｄｄｆｄ、ここで、ｄは２’－デオキシであり、ｆは２’－Ｆである。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１７が挙げられる。

【２１９３】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかの修飾のパターンを有する糖の範囲を含むポストシード領域を含む：ｄｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄ、及びｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１６が挙げられる。

【２１９４】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかの修飾のパターンを有する糖の範囲を含むポストシード領域を含む：ｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｆｄｆｄｆｄ、及びｆｄｆｄ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１６、ＷＶ－２７１８、ＷＶ－２７１９が挙げられる。

【２１９５】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＸＯＸＯＸＯＸＯＯＯＯ、ＯＸＯＸＯＸＯＯＯＯ、ＸＯＸＯＸＯＸＯＯＯ、ＸＯＸＯＸＯＸＯＯ、ＸＯＸＯＸＯＯＯＯ、ＯＸＯＸＯＸＯＯ、ＸＯＸＯＸＯＯＯ、ＯＸＯＸＯＯＯＯ、ＯＸＯＸＯＯＯ、及びＸＯＸＯＯＯ、ここで、Ｏはホスホジエステルであり、Ｘは立体不規則的ホスホロチオエートである。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表４のＷＶ－４２７５；表４のＷＶ－４２７１；及び本明細書に開示される多くの他のオリゴヌクレオチドが挙げられる。

【２１９６】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＯＯＯＯＯＯＯＯのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１２７７が挙げられる。

【２１９７】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＯＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯ、及びＯＯＯ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１２７７；表３８のＷＶ－６４３４；表３８のＷＶ－６４３８が挙げられる。

【２１９８】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＸＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＸＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＸ、ＯＯＯＯＯＯＸ、ＯＯＯＯＯＸ、及びＯＯＯＸ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１２７７が挙げられる。

【２１９９】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＸＸＸ、ＯＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＸＸＸ、ＯＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＸＸＸＸ、及びＯＯＯＸＸＸ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１２７７が挙げられる。

【２２００】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合を含むポストシード領域を含む。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合を含むポストシード領域を含む。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ホスホロチオエートである少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合を含むポストシード領域を含む。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、Ｓｐ立体配置のホスホロチオエートである少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合を含むポストシード領域を含む。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、Ｒｐ立体配置のホスホロチオエートである少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合を含むポストシード領域を含む。

【２２０１】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳ、ＯＳＳＳＯＳ、及びＯＳＳＳＯ、ここで、Ｏはホスホジエステルであり、Ｓは、Ｓｐ立体配置のホスホロチオエートである。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表４４ＢのＷＶ－６４３１が挙げられる。

【２２０２】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳ、及びＯＳＯＳＯＳＯＳＳ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６７６５；表４４ＢのＷＶ－６７６３が挙げられる。

【２２０３】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、及びＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６７６５；表４４ＢのＷＶ－６７６３が挙げられる。

【２２０４】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳ、ＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＳ、ＳＳＳＳ、ＳＳＳ、及びＳＳ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表３９のＷＶ－６７６５；表３９のＷＶ－６７６４；表６９ＡのＷＶ－７４６５が挙げられる。

【２２０５】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＯＳＳＳＳＳＯ、ＯＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＳＯ、ＳＳＳＳＯ、及びＳＳＳＯ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表６８のＷＶ－７４６７；表３９のＷＶ－６７６４；表６９ＡのＷＶ－７４６６が挙げられる。

【２２０６】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＳＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯ、及びＳＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯ。これらのタイプ

のオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表６８のＷＶ－７４６４が挙げられる。
【２２０７】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＯＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＯＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＯＳ、ＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＳ、ＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＳ、ＳＯＳＯＯＯＯＯＯＯＳ、ＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＯＳ、及びＯＳＯＯＯＯＯＯＯＳ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表６８のＷＶ－７４６４が挙げられる。
【２２０８】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＸＯＯＯＸＯＯＸＸＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＯＸＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＯＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＯＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＯＸ、ＸＯＯＯＸＯＯ、ＯＯＯＸＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＸＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＸＯＯＸＸＸＸＸ、ＸＯＯＸＸＸＸＸ、及びＯＯＸＸＸＸＸ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表１２のＷＶ－１８３１；表１２のＷＶ－１８３０；表１２のＷＶ－１８２９が挙げられる。
【２２０９】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＸＯＸＯＸＯＸＸＸＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＸＸＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＸＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＸ、ＯＸＯＸＯＸＸＸＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＸＯＸＸＸＸＸＸ、ＸＯＸＸＸＸＸＸＸ、及びＯＸＸＸＸＸＸＸ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表１５のＷＶ－２１１０；表１６のＷＶ－２８１８、ＷＶ－２８１７、ＷＶ－２８２１、ＷＶ－２７２０、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－３０２１が挙げられる。
【２２１０】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＸＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、ＸＸＸＯＯＯＯＸＯＸＯＸ、ＸＸＸＯＯＯＯＸＯＸＯ、ＸＸＸＯＯＯＸＯＸ、ＸＸＸＯＯＯＯＸＯ、ＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、ＸＸＯＯＯＯＸＯＸＯＸ、ＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、及びＸＯＯＯＸＯＸＯＸ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１９が挙げられる。
【２２１１】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＸＯＯＯＸＯＸＯ、ＸＯＯＯＸＯＸ、ＸＯＯＯＸＯ、ＯＯＯＸＯＸＯ、ＯＯＯＸＯＸ、及びＯＯＯＸＯ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１９；表１９のＷＶ－２７１８が挙げられる。
【２２１２】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＸＯＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＯＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、ＸＯＸＯＯＯＯＸＯＸＯＸ、ＸＯＸＯＯＯＯＸＯＸＯ、ＸＯＸＯＯＯＸＯＸ、ＸＯＸＯＯＯＯＸＯ、ＯＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、ＯＸＯＯＯＯＸＯＸＯＸ、ＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、及びＸＯＯＯＸＯＸＯＸ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、表１９のＷＶ－２７１８が挙げられる。
【２２１３】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下のいずれかのパターンを有するヌクレ

オチド間結合の区間を含むポストシード領域を含む：ＯＯＯＯＯＯＳ、ＯＯＯＯＯＳＯ、ＯＯＯＯＳＯＯ、ＯＯＯＳＯＯＯ、ＯＯＳＯＯＯＯ、ＯＳＯＯＯＯＯ、及びＳＯＯＯＯＯＯ。これらのタイプのオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、形式５０～６４が挙げられる。

【２２１４】

一部の実施形態では、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、（ａ）第１の相補的標的ｍＲＮＡ領域にアニーリングする能力を有するシード領域、及び（ｂ）２’－デオキシ領域を含むポストシード領域を含み、この場合、該ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導する能力を有し、該２’－デオキシ領域は、少なくとも５つの連続した２’－デオキシを含む。一部の実施形態では、該２’－デオキシは、ＤＮＡでも修飾ヌクレチド、例えば、２’－デオキシを備えた修飾ヌクレオチドでもよく、この場合、該ＤＮＡまたは修飾ヌクレオチドは、天然の糖及び／または天然の塩基、及び／または修飾塩基、及び／または任意のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、該２’－デオキシ領域は、一続きの連続したヌクレオチドを含み、この場合、各ヌクレオチドは２’－デオキシであり、各ヌクレオチド間結合はホスホロチオエートである。一部の実施形態では、該２’－デオキシ領域は、少なくとも５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、または２１ヌクレオチドの一続きの連続したヌクレオチドを含み、この場合、各ヌクレオチドは２’－デオキシであり、各ヌクレオチド間結合はホスホロチオエートである。

【２２１５】

一本鎖ＲＮＡｉ剤のポストシード領域の非限定的な例として：形式２、７、８、９、１２及び１３（これらは、各々、６つの連続したホスホジエステルのセット、及び６つの連続したホスホジチオエートのセットを含む）、形式３（６つの連続したホスホロジチオエート）、形式４、５及び６ならびにＷＶ－１８２９、ＷＶ－１８３０、及びＷＶ－１８３１（３つの連続したホスホジエステル、２つの連続したホスホジエステル、及び５つの連続したホスホロジチオエート）、図１の形式１０及び１１（４つの連続したホスホジエステル）；表２５のＷＶ－３０６９（１１個の連続したホスホロチオエート）；ＷＶ－３２４５、ＷＶ－３２４８、ＷＶ－３２４９、及びＷＶ－３５３２（６つの連続したホスホロチオエート）；表３６及び３７のＷＶ－５２９０、ＷＶ－５２９１、ＷＶ－５２９４、及びＷＶ－５２９５（８つの連続したホスホロチオエート）；ならびに本明細書に開示される様々な他の一本鎖ＲＮＡｉ剤。

【２２１６】

一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、ポストシード領域は、最も３’側（例えば、最も３’側のＮ２５）にミスマッチを含む。

【２２１７】

ポストシード領域が最も３’側（例えば、最も３’側のＮ２５）にミスマッチを含む一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、表２３のＷＶ－２１５５；及び表２４のＷＶ－２１５７が挙げられる。

【２２１８】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下の任意の１つ以上でミスマッチを含み得る：５’位（Ｎ１）、３’末端ジヌクレオチド（Ｎ１２及びＮ１３）の一方または両方、ならびにシード領域と３’末端領域の間の領域の最も３’側（例えば、最も３’側のＮ２５）。

【２２１９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意のポストシード領域またはその一部もしくは構造的要素を含み得る。

【２２２０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意のポストシード領域またはその一部もしくは構造的要素を含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意のポストシード領域またはその一部もしくは構造的要素を、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾と組み合わせて含むことができ、該構造的要素または修飾に含まれるのは、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；標的化部分、脂質部分、ＧａｌＮＡｃ部分等が挙げられるがこれらに限定されない追加の化学的部分；シード領域；５’末端構造；５’末端領域；５’－ヌクレオチド部分；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；長さ；ＧＣ含量；糖、塩基、もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾であるがこれらに限定されず、また、一部の実施形態では、本開示は、任意のかかるオリゴヌクレオチドの多量体に関する。

【２２２１】

一本鎖ＲＮＡｉ剤を含めたオリゴヌクレオチドの３’末端領域

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、ＲＮＡ干渉を介して誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、ＲＮＡ干渉やＲＩＳＣ（ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンもしくは遺伝子発現の立体障害を含むがこれに限定されない）が関与しない生化学的機序を介して誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、標的遺伝子のｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／または、ｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって、誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意の３’末端領域を含有し得る。

【２２２２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの３’末端領域は、当該オリゴヌクレオチドが、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有するようなものである。

【２２２３】

一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤の３’末端領域は、当該ＲＮＡｉ剤が、特定の標的転写産物のＲＮＡ干渉を配列特異的に誘導する能力を有するようなものである。

【２２２４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意の３’末端領域及び／または３’末端ジヌクレオチド及び／または３’末端キャップを含み得る。一部の実施形態では、３’末端領域は、ＧａｌＮＡｃ部分を含み得る。一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃ部分は、

任意のＧａｌＮＡｃ、または本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知のそのバリアント、誘導体、もしくは修飾体である。

【２２２５】

一部の実施形態では、３’末端領域及び／または３’末端ジヌクレオチド及び／または３’末端キャップは、以下の２つの機能を果たす：（ａ）当該オリゴヌクレオチドのエキソ及び／またはエンドヌクレアーゼに対する感受性の低減、ならびに（ｂ）当該オリゴヌクレオチドの機能の許可、この場合、該機能は、ＲＮＡ干渉の誘導、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの誘導、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方の誘導である。

【２２２６】

一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する提供されるオリゴヌクレオチドは、以下の構造を有する。

【２２２７】

５'－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）$_{mz}$－（Ｎ１９－ＰＸ１９）$_{nz}$－（Ｎ２０－ＰＸ２０）$_{pz}$－（Ｎ２１－ＰＸ２１）$_{rz}$－（Ｎ２２－ＰＸ２２）$_{sz}$－（Ｎ２３－ＰＸ２３）$_{tz}$－（Ｎ２４－ＰＸ２４）$_{vz}$－（Ｎ２５－ＰＸ２５）$_{wz}$－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$－（ＣＡＰ）$_{zz}$－３'

またはその塩、この場合、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$は、３’末端ジヌクレオチドであり、（ＣＡＰ）$_{zz}$は３’末端キャップであり、ｙｚ＝１及び$_{zz}$＝０、または$_{yz}$＝０及びｚｚ＝１、またはｙｚ＝１及びｚｚ＝１のいずれかである。

【２２２８】

従って、一本鎖ＲＮＡｉ剤の３'末端領域は、３'末端ジヌクレオチド及び／または３'末端キャップを含み得る。

【２２２９】

哺乳類細胞では、Ｄｉｃｅｒは、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）を処理して、各鎖が一本鎖３’オーバーハングで終わる二本鎖領域を含む１９～２３塩基対のｓｉＲＮＡにすると報告されている。該３’オーバーハングは、１～４ｎｔ長であり得るが、通常は、３’末端ジヌクレオチドである。Ｂｅｒｎｓｔｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ．２００１　Ｎａｔｕｒｅ　４０９：３６３、Ｅｌｂａｓｈｉｒ　ｅｔ　ａｌ．２００１　Ｎａｔｕｒｅ　４１１：４９４－４９８、Ｅｌｂａｓｈｉｒ　ｅｔ　ａｌ．２００１　ＥＭＢＯ　Ｊ．２０：６８７７。これら２つのジヌクレオチドのオーバーハングは、標的特異性には寄与しないと報告されている。それらはしかしながら、当該ｓｉＲＮＡの末端をヌクレアーゼ分解から保護し、時には活性を改善するのに役立つと報告されている。Ｅｌｂａｓｈｉｒ　ｅｔ　ａｌ．２００１　Ｎａｔｕｒｅ　４１１：４９４－４９８、Ｅｌｂａｓｈｉｒ　ｅｔ　ａｌ．２００１　ＥＭＢＯ　Ｊ．２０：６８７７－６８８８、及びＫｒａｙｎａｃｋ　ｅｔ　ａｌ．２００６　ＲＮＡ　１２：１６３－１７６。従って、機能的二本鎖ＲＮＡｉ剤にとって、３’末端ジヌクレオチドが標的遺伝子配列に相補的な配列を含む必要はないことが報告されている。

【２２３０】

人工二本鎖ＲＮＡｉ剤では、３’の一本鎖ジヌクレオチドのオーバーハングが、他の一本鎖ジヌクレオチド、ヌクレオチド、及び３’末端キャップを含めた様々な部分で実験的に置き換えられたと報告されている。２１量体の３’末端ジヌクレオチドは、多くの場合、ＵＵ、ＴＴ、ｄＴｄＴ、ｓｄＴ、ｄＴｓｄＴ、ｓｄＴｓｄＴ、またはｓｄＴｄＴ等の人工ジヌクレオチドで置き換えられると報告されている。ｓｉＲＮＡの各末端の最大４つのヌクレオチドをデオキシリボヌクレオチドで置き換えることは耐容性良好であると報告されている一方、デオキシリボヌクレオチドでの完全な置換はＲＮＡｉ活性をもたらさない。国際ＰＣＴ公開第ＷＯ　００／４４９１４号、及びＢｅａｃｈ　ｅｔ　ａｌ．国際ＰＣ

Ｔ公開第ＷＯ　０１／６８８３６号は、ｓｉＲＮＡが、少なくとも１つの窒素または硫黄のヘテロ原子を含むように、リン酸－糖骨格またはヌクレオシドのいずれかに対する修飾を含んでもよいことを予め報告した。Ｋｒｅｕｔｚｅｒ　ｅｔ　ａｌ．カナダ特許出願第２，３５９，１８０号もまた、二本鎖ＲＮＡ依存性プロテインキナーゼＰＫＲ、具体的には２’－アミノまたは２－Ｏ－メチルヌクレオチド、及び２’－Ｏまたは４’－Ｃメチレン架橋を含むヌクレオチドの活性化に対抗するためにｄｓＲＮＡ構築物で使用するある特定の化学修飾を報告している。さらなる３’末端ヌクレオチドのオーバーハングとしては、ｄＴ（デオキシチミジン）、２’－Ｏ，４’－Ｃ－エチレンチミジン（ｅＴ）、及び２－ヒドロキシエチルホスフェート（ｈｐ）が挙げられる。他の人工３’オーバーハング（３’末端ジヌクレオチド）としては、配列ＡＡ、ＣＣ、ＧＧ、及びＵＧのジヌクレオチドが挙げられる。Ｅｌｂａｓｈｉｒ　ｅｔ　ａｌ．２００１　ＥＭＢＯ　Ｊ．２０：６８７７－６８８８。一部の実施形態では、３’末端ジヌクレオチドはＡＡであると報告されている。

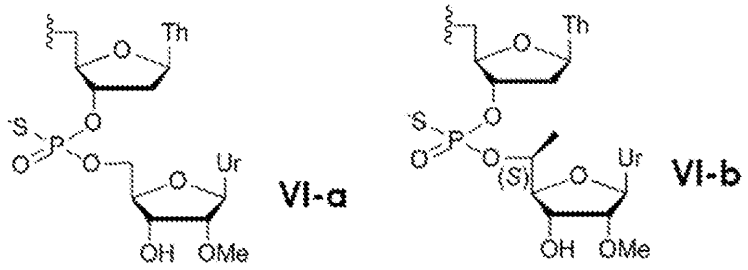
【２２３１】

代替的に、二本鎖ＲＮＡｉ剤では、３’末端ジヌクレオチドの一方または両方は、１９ｂｐの平滑末端二本鎖を形成する２本の１９ｎｔ鎖を含む機能的ｓｉＲＮＡを残して削除する（かつ置き換えない）ことができると報告されている。二本鎖ＲＮＡｉ剤の３’末端ジヌクレオチドを削除しかつ置き換えないと、鎖の末端がヌクレアーゼに対して弱くなり、これを補うため、人工３’末端キャップを加えることができると報告されている。該３’末端キャップは、非ヌクレオチドであると報告されている。それらは、ヌクレオチドのすべての成分（リン酸、糖、及び塩基）を含まないためにヌクレオチドではない。二本鎖ＲＮＡｉ剤のジヌクレオチドのオーバーハングは、時には、３’末端キャップで機能的に置き換えることができ、１つまたは２つの３’末端キャップを備えた平滑末端の１９ｂｐ二本鎖を残し、当該分子をヌクレアーゼから保護することができると報告されている。一般に、３’末端キャップは、該ＲＮＡｉ剤が媒介するＲＮＡ干渉を妨げてはならないと報告されており、多くの３’末端キャップはまた、追加の利点、例えば、ＲＮＡｉ活性の増加及び／またはヌクレアーゼに対する安定性を与える。

【２２３２】

いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本出願は、少なくとも一部の例では、今までに記載された３’末端キャップが、ＰＡＺドメインと相互作用すると理論づけられると報告されていることを注記する。一部の実施形態では、３’末端キャップは、ＰＡＺリガンドであると報告されている。ＷＯ　２０１５／０５１３６６。報告によれば、Ｄｉｃｅｒは、ＲＮａｓｅＩＩＩ酵素であり、６つの認識可能なドメインからなる。報告によれば、Ｎ末端またはその近傍は、約５５０ａａのＤＥｘＨボックスＲＮＡヘリカーゼドメインであり、この直後は、ＤＵＦ２８３と呼ばれる約１００ａａの保存ドメインであり、Ｃ末端からＤＵＦ２８３ドメインまでがＰＡＺ（Ｐｉｗｉ／Ａｒｇｏｎａｕｔｅ／Ｚｗｉｌｌｅ）ドメインであり、これが一本鎖ジヌクレオチドのオーバーハングを認識する。Ｍｙｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．２００５．ｉｎ　ＲＮＡ　ｉｎｔｅｒｆｅｒｅｎｃｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ａｐｐａｓａｎｉ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　ＵＫ，ｐ．２９－５４、Ｂｅｒｎｓｔｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ．２００１　Ｎａｔｕｒｅ　４０９：３６３－３６６、及びＳｃｈａｕｅｒ　ｅｔ　ａｌ．２００２　Ｔｒｅｎｄｓ　Ｐｌａｎｔ　Ｓｃｉ．７：４８７－４９１、Ｌｉｎｇｅｌ　ｅｔ　ａｌ．２００３　Ｎａｔｕｒｅ　４２６：４６５－４６９、Ｓｏｎｇ　ｅｔ　ａｌ．２００３　Ｎａｔｕｒｅ　Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．１０：１０２６－１０３２、Ｙａｎ　ｅｔ　ａｌ．２００３　Ｎａｔｕｒｅ　４２６：４６８－４７４、Ｌｉｎｇｅｌ　ｅｔ　ａｌ．２００４　Ｎａｔｕｒｅ　Ｓｔｒｕｃｔ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１１：５７６－５７７、Ｍａ　ｅｔ　ａｌ．２００４　Ｎａｔｕｒｅ　４２９：３１８－３２２。報告によれば、ＤｉｃｅｒのＰＡＺドメインは、ＲＮＡに結合し、切断のための触媒ドメインを位置づけることもできる。Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．２００４　Ｃｅｌｌ　１１８：５７－６８。一部の実施形態では、３’末端キャップは、ＰＡ

Ｚドメインと相互作用するＰＡＺリガンドである。
【２２３３】
一部の実施形態では、３’末端キャップは、以下の２つの機能を可能にすることができる：（１）ＲＮＡ干渉を可能にすること、及び（２）活性の持続時間及び／または生物学的半減期を増加させることであって、これは、例えば、ＤｉｃｅｒのＰＡＺドメインへの結合の増加及び／またはＲＮＡｉ剤の分解（例えば、血清もしくは腸液中のもの等のヌクレアーゼによる）の低減もしくは防止によって達成され得る。
【２２３４】
本開示において：
【２２３５】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$で表される３’末端ジヌクレオチドを含み、この場合、該ＲＮＡｉ剤は、３’末端キャップを含まない。ｙｚ＝１の場合、３’末端ジヌクレオチドが存在する。
【２２３６】
様々な３’末端ジヌクレオチドは、表１Ａに記載されるオリゴヌクレオチドに記載されている。
【２２３７】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、Ｎ２６は２’－ＯＭｅである。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、Ｎ２７は、２’－ＯＭｅである。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、Ｎ２６及びＮ２７の各々は、２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、図１の形式１～９、及び１２、ならびに本明細書に開示される様々なオリゴヌクレオチドが挙げられる。
【２２３８】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、Ｎ２６は、２’－デオキシである。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、Ｎ２７は、２’－ＯＭｅである。一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、Ｎ２６は、２’－デオキシであり、Ｎ２７は、２’－ＯＭｅである。かかる一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、図１の形式１０、１１、１３、及び１４、ならびに本明細書に開示される様々なオリゴヌクレオチドが挙げられる。
【２２３９】
一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部の実施形態では、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）$_{yz}$は、式ＶＩ－ａまたはＶＩ－ｂの構造で表される。
【化４９０】



ここで、ｙｚ＝１、Ｔｈ及びＵｒ＝それぞれ、核酸塩基チミンまたはウラシル。ここで、ｙｚ＝１及びＰＸ２７は－ＯＨである。
【２２４０】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、一対の３’末端ヌクレオチド、例えば、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ、ただし、ｙｚ＝１を含む。末端から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６）は２’－ＯＭｅであり、５’ヌクレオチド（例えば、Ｎ２７）は２’－ＯＭｅである。この構造の本明細書に開示される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、図１の形式１～９及び１２；表１２のＷＶ－１２７５、ＷＶ－１２７７、ＷＶ－１８２８、ＷＶ－１８２９、ＷＶ－１８３０、及びＷＶ－１８３１；表１３のＷＶ－２１１０、ＷＶ－２７２０、ＷＶ－２７２１；ならびに本明細書に開

示される様々な他の一本鎖ＲＮＡｉ剤が挙げられる。

【２２４１】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、一対の３’末端ヌクレオチド、例えば、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ、ただし、ｙｚ＝１を含み、末端から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６）は２’－デオキシであり、５’ヌクレオチド（例えば、Ｎ２７）は２’－ＯＭｅである。この構造の本明細書に開示される一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、図１の形式１０、１１、１３、及び１４；ＷＶ－３２４９；ならびに本明細書に開示される様々な他の一本鎖ＲＮＡｉ剤が挙げられる。

【２２４２】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、一対の３’末端ヌクレオチド、例えば、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ、ただし、ｙｚ＝１を含み、末端から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６）は２’－デオキシであり、５’ヌクレオチド（例えば、Ｎ２７）は２’－ＯＭｅであり、該末端から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６）は、リンカーを含む。

【２２４３】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、一対の３’末端ヌクレオチド、例えば、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ、ただし、ｙｚ＝１を含み、末端から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６）はリンカーを含む。

【２２４４】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、一対の３’末端ヌクレオチド、例えば、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ、ただし、ｙｚ＝１を含み、末端から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６）は２’－デオキシであり、５’ヌクレオチド（例えば、Ｎ２７）は２’－ＯＭｅであり、該末端から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６）は、追加の化学的部分に複合体化されたリンカーを含む。

【２２４５】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、一対の３’末端ヌクレオチド、例えば、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ、ただし、ｙｚ＝１を含み、末端から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６）は２’－デオキシＴであり、５’ヌクレオチド（例えば、Ｎ２７）は２’－ＯＭｅ　Ｕであり、該末端から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６）は、追加の化学的部分に複合体化されたリンカーを含む。

【２２４６】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、一対の３’末端ヌクレオチド、例えば、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ、ただし、ｙｚ＝１を含み、末端から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６）は、標的化部分、脂質部分、炭水化物部分、二環式ケタール、及びＧａｌＮＡｃ部分から選択される追加の化学的部分に複合体化されたリンカーを含む。

【２２４７】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、一対の３’末端ヌクレオチド、例えば、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ、ただし、ｙｚ＝１を含み、末端から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６）は２’－デオキシであり、５’ヌクレオチド（例えば、Ｎ２７）は２’－ＯＭｅであり、該末端から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６）は、標的化部分、脂質部分、炭水化物部分、二環式ケタール、及びＧａｌＮＡｃ部分から選択される追加の化学的部分に複合体化されたリンカーを含む。

【２２４８】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、一対の３’末端ヌクレオチド、例えば、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ、ただし、ｙｚ＝１を含み、末端から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６）は２’－デオキシＴであり、５’ヌクレオチド（例えば、Ｎ２７）は２’－ＯＭｅ　Ｕであり、該末端から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６）は、標的化部分、脂質部分、炭水化物部分、二環式ケタール、及びＧａｌＮＡｃ部分から選択される追加の化学的部分に複合体化されたリンカーを含む。

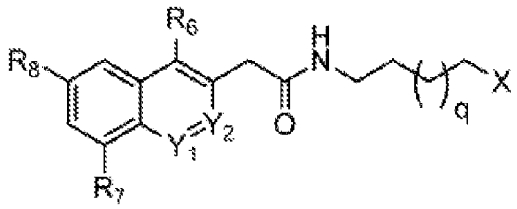
【２２４９】
一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、（ＣＡＰ）$_{z\ z}$で表される３’末端キャップを含み、この場合、該ＲＮＡｉ剤は、３’末端ジヌクレオチドを含まない。
【２２５０】
一部の実施形態では、３’末端領域または３’末端キャップは、ＧＮ３、または、例えば、Ａｌｌｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．２００５ Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４８：９０１－０４、Ｌｉｍａ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｃｅｌｌ １５０：８８３－８９４、Ｐｒａｋａｓｈ ｅｔ ａｌ．２０１５ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．４３：２９９３－３０１１、及び／またはＰｒａｋａｓｈ ｅｔ ａｌ．２０１６ Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２６：２６：２８１７－２８２０に記載の任意の他の適切なＲＮＡｉ剤の３’末端領域化合物を含む。
【２２５１】
様々な３’末端キャップが文献に記載されている。
【２２５２】
一般に、３’末端キャップは、３’末端のヌクレオチド間結合（例えば、ｙｚ＝１の場合３’ＰＸ２７）に結合される。該３’末端のヌクレオチド間結合は、ホスホジエステル、ホスホロチオエート、ホスホジチオエート、及び本明細書に記載される任意のヌクレオチド間結合から選択され得る。
【２２５３】
提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤用の３’末端キャップは、例えば、本明細書に記載される任意の３’末端キャップから選択され得る。
【２２５４】
一部の実施形態では、３’末端キャップは、２’，３’－環状リン酸、Ｃ３（またはＣ６、Ｃ１７、Ｃ１２）アミノリンカー、チオールリンカー、カルボキシルリンカー、非ヌクレオチドスペーサー（Ｃ３、Ｃ６、Ｃ９、Ｃ１２、脱塩基、トリエチレングリコール、ヘキサエチレングリコール）、ビオチン、及びフルオレセインから選択される。
【２２５５】
一部の実施形態では、３’末端キャップは、例えば、ＷＯ ２０１５／０５１３６６に記載のとおり、トリエチレングリコール、シクロヘキシル、フェニル、ＢＰ（ビフェニル）、リトコール（リトコール酸）、アダマンタン、Ｃ３アミノ、Ｃ７アミノ、Ｃ３、Ｃ６、Ｃ８、Ｃ１０、Ｃ１２、Ｃ３ｐＣ６、Ｘ０２７、Ｘ０３８、Ｘ０５０、Ｘ０５１、Ｘ０５２、Ｘ０５８、Ｘ０５９、Ｘ０６０、Ｘ０６１、Ｘ０６２、Ｘ０６３、Ｘ０６４、Ｘ０６５、Ｘ０６６、Ｘ０６７、Ｘ０６８、Ｘ０６９、Ｘ０９７、Ｘ０９８、Ｘ１０９、Ｘ１１０、Ｘ１１１、Ｘ１１２、Ｘ１１３、Ｘ１００９、Ｘ１０１０、Ｘ１０１１、Ｘ１０１２、Ｘ１０１３、Ｘ１０１５、Ｘ１０１６、Ｘ１０１７、Ｘ１０１８、Ｘ１０１９、Ｘ１０２０、Ｘ１０２１、Ｘ１０２２、Ｘ１０２４、Ｘ１０２５、Ｘ１０２６、Ｘ１０２７、Ｘ１０２８、Ｘ１０４７、Ｘ１０４８、Ｘ１０４９、Ｘ１０６２、Ｘ１０６３、Ｘ１０６４、ジリビトール、２’－メトキシエトキシリビトール、もしくはリビトール、または本明細書に開示される、もしくは当技術分野で既知の任意の３’末端キャップである。
【２２５６】
一部の実施形態では、３’末端キャップは、－Ｒ’、－Ｌ－Ｒ’、または－ＯＲ’の構造を有する。一部の実施形態では、３’末端キャップは、－Ｒ’の構造を有する。一部の実施形態では、３’末端キャップは、－Ｌ－Ｒ’の構造を有する。一部の実施形態では、３’末端キャップは、－ＯＲ’の構造を有する。一部の実施形態では、Ｒ’は、Ｃ$_{1-30}$脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6-30}$アリール、Ｃ$_{6-30}$アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6-30}$アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ

原子を有する３～３０員のヘテロシクリルから選択される任意で置換される基である。一部の実施形態では、Ｒ’は、Ｃ$_{3-30}$脂環式、Ｃ$_{6-30}$アリール、Ｃ$_{6-30}$アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6-30}$アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリルから選択される任意で置換される基である。一部の実施形態では、Ｒ’は、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される５～３０員のヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ’は、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される９～３０員の二環式または多環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ’は、任意で置換される１０～３０員の二環式または多環式アリールである。一部の実施形態では、Ｒ’は酸素、窒素、硫黄から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される二環式の９員のヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ’は酸素、窒素、硫黄から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される二環式の１０員のヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ’は、任意で置換される１０員の二環式アリールである。

【２２５７】

一部の実施形態では、３’末端キャップは、式１ｂの構造を有する：

【化４９１】



Ib

式中、

Ｘは、一本鎖ＲＮＡｉ剤の３’末端であり（例えば、ｙｚ＝１の場合はＰＸ２７、またはｙｚ＝０及びｗｚ＝少なくとも１の場合はＰＸ２５）、

ｑは、０、１、及び２から選択され、

Ｒ$_6$は、非置換であるか、またはベンゾキシ及び３，４－ジヒドロキシブチルから選択される基で置換されたフェニルから選択され、

Ｒ$_7$は、水素及びヒドロキシ－エチルから選択され、Ｒ$_7$がヒドロキシ－エチルの場合、該ヒドロキシルは、任意に、スクシネートとして官能化されるか、または固形支持体に結合され、Ｒ$_8$は、水素及びメトキシから選択され、

Ｙ$_1$は、ＣＨ及びＮから選択され、

Ｙ$_2$は、Ｎ及びＣＲ$_9$から選択され、ここで、Ｒ$_9$は、水素及びメチルから選択される。例えば、ＷＯ　２０１５／０５１３６６を参照されたい。

【２２５８】

一部の実施形態では、３’末端キャップは、Ｃ３、アミノＣ３、Ｃ６、Ｃ８、Ｃ１０、及びＣ１２が挙げられるがこれらに限定されないＷＯ　２０１５／０５１３６６に記載される任意の３’末端キャップから選択される。一部の実施形態では、３’末端キャップは、米国特許第８，０９７，７１６号、第８，０８４，６００号、第８，３４４，１２８号、第８，４０４，８３１号、及び第８，４０４，８３２号に記載される、トリエチレングリコール、シクロヘキシル（またはＣｙｃｌｏｈｅｘ）、フェニル、ＢＰ（ビフェニル）、アダマンタン、及びリトコール酸（またはリトコール）から選択される。

【２２５９】

提供されるＲＮＡｉ剤に適した様々な機能的３’末端キャップは、例えば、ＥＰ　１５２００２２　Ｂ１、米国特許第８，０９７，７１６号、第８，０８４，６００号、第８，４０４，８３１号、第８，４０４，８３２号、及び第８，３４４，１２８号、ならびにＷＯ　２０１５／０５１３６６に記載されている。

【２２６０】

さらに、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤で機能する様々な５’末端構造及び３’末端領域ならびにそれらの組み合わせが本明細書に開示されることを注記する。しかしながら、対照的に、多くの５’末端構造及び３’末端キャップ、ならびにそれらの組み合わせは、様々な二本鎖ＲＮＡｉ剤のＲＮＡ干渉能を低減または排除することが以前に報告されていることが知られている。例えば、Ｃｚａｕｄｅｒｎａ　ｅｔ　ａｌ．２００３　Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．３１：２７０５－２７１６、Ｈａｄｗｉｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．２００５，ｐａｇｅｓ　１９４－２０６，ｉｎ　ＲＮＡ　ｉｎｔｅｒｆｅｒｅｎｃｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｋ．Ａｐｐａｓａｎｉ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＵＫ、Ｄｅｌｅａｖｅｙ　ｅｔ　ａｌ．２００９　Ｃｕｒｒ．Ｐｒｏｔ．Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄ　Ｃｈｅｍ．１６．３．１　－１６．３．２２、Ｔｅｒｒａｚａｓ　ｅｔ　ａｌ．２００９　Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．３７：３４６－３５３、Ｈａｒｂｏｔｈ　ｅｔ　ａｌ．２００３　Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ　Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｖ　１３：８３－１０５、Ｓｏｎｇ　ｅｔ　ａｌ．２００３　Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄ．９：３４７－３５１、米国特許第５，９９８，２０３号、Ｌｉｐａｒｄｉ　ｅｔ　ａｌ．２００１　Ｃｅｌｌ　１０７：２９９－３０７、Ｓｃｈｗａｒｚ　ｅｔ　ａｌ．２００２　Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ　１０：５３７－５４８、及びＷＯ　２０１５／０５１３６６を参照されたい。

【２２６１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意の３’末端領域及び／または３’末端ジヌクレオチド及び／または３’末端キャップを含み得る。一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃ部分は、任意のＧａｌＮＡｃ、または本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知のそのバリアントもしくは修飾である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意の３’末端領域及び／または３’末端ジヌクレオチド及び／または３’末端キャップを、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾と組み合わせて含むことができ、該構造的要素または修飾に含まれるのは、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；標的化部分、脂質部分、炭水化物部分、二環式ケタール、ＧａｌＮＡｃ部分等が挙げられるがこれらに限定されない追加の化学的部分；シード領域；ポストシード領域；５’末端構造；５’末端領域；５’－ヌクレオチド部分；長さ；ＧＣ含量；糖、塩基、もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾であるがこれらに限定されず、また、一部の実施形態では、本開示は、任意のかかるオリゴヌクレオチドの多量体に関する。

【２２６２】

オリゴヌクレオチドのさらなる任意の構造的要素

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、ＲＮＡ干渉を介して誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／または

レベルの低下を、ＲＮＡ干渉やＲＩＳＣ（ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンもしくは遺伝子発現の立体障害を含むがこれに限定されない）が関与しない生化学的機序を介して誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、標的遺伝子のｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／または、ｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって、誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、または当技術分野で既知のさらなる任意の構造的要素を含有し得る。

【２２６３】

一部の実施形態では、ＲＮＡｉ剤の任意のさらなる構造的要素は、当該ＲＮＡｉ剤が、特定の標的転写産物のＲＮＡ干渉を配列特異的に誘導する能力を有するようなものである。

【２２６４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意の構造的要素またはそのパターンを含み得る。

【２２６５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意の構造的要素またはそのパターンを含み得る。

【２２６６】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドはブロックマー（ｂｌｏｃｋｍｅｒ）である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドはステレオブロックマー（ｓｔｅｒｅｏｂｌｏｃｋｍｅｒ）である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドはＰ修飾ブロックマーである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは結合ブロックマーである。

【２２６７】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドはアルトマー（ａｌｔｍｅｒ）である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドはステレオアルトマー（ｓｔｅｒｅｏａｌｔｍｅｒ）である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドはＰ修飾アルトマーである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは結合アルトマーである。

【２２６８】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドはユニマー（ｕｎｉｍｅｒ）である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドはステレオユニマー（ｓｔｅｒｅｏｕｎｉｍｅｒ）である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドはＰ修飾ユニマーである。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは結合ユニマーである。

【２２６９】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドはギャップマー（ｇａｐｍｅｒ）である。

【２２７０】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドはスキップマー（ｓｋｉｐｍｅｒ）である。

【２２７１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意の構造的要素を含み得る。一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃ部分は、任意のＧａｌＮＡｃ、または本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知のそのバリアントもしくは修飾である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意の構造的要素を、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾と組み合わせて含むことができ、該構造的要素または修飾に含まれるのは、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；標的化部分、脂質部分、炭水化物部分、二環式ケタール、ＧａｌＮＡｃ部分等が挙げられるがこれらに限定されない追加の化学的部分；シード領域；ポストシード領域；５’末端構造；５’末端領域；５’－ヌクレオチド部分；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；長さ；ＧＣ含量；糖、塩基、もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾であるがこれらに限定されず、また、一部の実施形態では、本開示は、任意のかかるオリゴヌクレオチドの多量体に関する。
【２２７２】
オリゴヌクレオチドに複合体化される任意選択の追加の化学的部分
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、ＲＮＡ干渉を介して誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、ＲＮＡ干渉やＲＩＳＣ（ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンもしくは遺伝子発現の立体障害を含むがこれに限定されない）が関与しない生化学的機序を介して誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を、標的遺伝子のｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／または、ｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって、誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的化部分、脂質部分、炭水化物部分、二環式ケタール、ＧａｌＮＡｃ部分等が挙げられるがこれらに限定されない本明細書に記載される、または当技術分野で既知の任意選択の追加の化学的部分を含有し得る。
【２２７３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有するオリゴヌクレオチドは、標的化部分、脂質部分、炭水化物部分、二環式ケタール、ＧａｌＮＡｃ部分等が挙げられるがこれらに限定されない本明細書に記載される、または当技術分野で既知の任意選択の追加の化学的部分を含有し得る。
【２２７４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、標的

化部分、脂質部分、炭水化物部分、二環式ケタール、ＧａｌＮＡｃ部分等が挙げられるがこれらに限定されない本明細書に記載される、または当技術分野で既知の任意選択の追加の化学的部分を含有し得る。

【２２７５】

一部の実施形態では、追加の化学的部分は、一本鎖ＲＮＡｉ剤に複合体化される。

【２２７６】

オリゴヌクレオチドに複合体化される任意選択の追加の化学的部分：標的化部分

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物はさらに、標的化部分（例えば、標的化化合物、薬剤、リガンド、または成分）を含む。標的化部分は、脂質またはオリゴヌクレチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に複合体化されても複合体化されなくてもよい。一部の実施形態では、標的化部分は、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に複合体化される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質及び標的化部分の両方に複合体化される。本明細書に記載される場合、一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、提供されるオリゴヌクレオチドである。ゆえに一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、脂質とオリゴヌクレオチドに加えて、標的要素をさらに含有する。様々な標的化部分を本開示に従って使用することができる。例えば、脂質、抗体、ペプチド、炭水化物等である。

【２２７７】

標的化部分は、本開示に従う多くの種類の方法によって提供される技術に組み込まれ得る。一部の実施形態では、標的化部分は、提供されるオリゴヌクレオチドと物理的に混合されて提供される組成物を形成する。一部の実施形態では、標的化部分は、オリゴヌクレオチドに化学的に複合体化される。

【２２７８】

一部の実施形態では、提供される組成物は、２つ以上の標的化部分を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２つ以上の複合体化標的化部分を含む。一部の実施形態では、該２つ以上の複合体化標的化部分は同じである。一部の実施形態では、該２つ以上の複合体化標的化部分は異なる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以下の標的構成要素を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、異なる型の複合体化標的化部分を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、同じ型の標的化部分を含有する。

【２２７９】

一部の実施形態では、提供される組成物は、２つ以上の標的化部分を含む。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する提供されるオリゴヌクレオチドは、２つ以上の複合体化標的化部分を含む。一部の実施形態では、該２つ以上の複合体化標的化部分は同じである。一部の実施形態では、該２つ以上の複合体化標的化部分は異なる。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以下の標的構成要素を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、異なる型の複合体化標的化部分を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、同じ型の標的化部分を含有する。

【２２８０】

標的化部分は、任意でリンカーを介してオリゴヌクレオチドに複合体化され得る。当分野の様々なタイプのリンカーが、本開示に従い利用され得る。一部の実施形態では、リンカーはリン酸基を含有し、それを例えば、オリゴヌクレオチド合成で使用される化学と類似した化学方法を介した標的化部分の複合体化に使用することができる。一部の実施形態では、リンカーは、アミド基、エステル基、またはエーテル基を含有する。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｌ－の構造を有する。標的化部分は、脂質と比較し、同じまたは異なるリンカーのいずれかを介して複合体化され得る。

【２２８１】

標的化部分は、任意でリンカーを介して、様々な適切な位置でオリゴヌクレオチドに複合体化され得る。一部の実施形態では、標的化部分は、５’－ＯＨ基を介して複合体化さ

れる（例えば、ＰＸ０＝ＯＨ）。一部の実施形態では、標的化部分は、３’－ＯＨ基を介して複合体化される（例えば、ｙｚ＝１及びｚｚ＝０であると、３’末端のヌクレオチド間結合、例えば、ＰＸ２７は、ホスホロジエステル、ホスホロチオエート、Ｈ－ホスホネートもしくはホスホロジチオエートまたはＯＨを含むかまたはこれであり、あるいはｚｚ＝１であると、３’末端キャップは３’－ＯＨを含む）。一部の実施形態では、標的化部分は、１つ以上の糖部分を介して複合体化される。一部の実施形態では、標的化部分は、１つ以上の塩基を介して複合体化される。一部の実施形態では、標的化部分は、１つ以上のヌクレオチド間結合を介して組み込まれる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、独立してその５’－ＯＨ、３’－ＯＨ、糖部分、塩基部分、及び／またはヌクレオチド間結合を介して複合体化される複数の複合体化標的化部分を含み得る。標的化部分及び脂質は、同じ位置、近傍の位置、及び／または離れた位置のいずれかで複合体化され得る。一部の実施形態では、標的構成要素は、オリゴヌクレオチドの一端で複合体化され、脂質は、他方の端で複合体化される。

【２２８２】

一部の実施形態では、提供される組成物はさらに、標的化構成要素または標的化部分を含む。標的化構成要素は、オリゴヌクレオチドに組み込まれても（標的化部分）組み込まれなくてもよい。一部の実施形態では、標的化構成要素は脂質である。一部の実施形態では、標的化構成要素は炭水化物または二環式ケタールである。一部の実施形態では、標的化構成要素は、本開示に記載される－R^{LD}である。一部の実施形態では、標的化構成要素は、本開示に記載される－R^{CD}である。

【２２８３】

標的化構成要素は、本開示に従う多くの種類の方法、例えば、脂質及び炭水化物用に記載されるものによって、提供される技術に組み込まれ得る。一部の実施形態では、標的化構成要素は、提供されるオリゴヌクレオチドと物理的に混合されて、提供される組成物を形成する。一部の実施形態では、標的化構成要素は、オリゴヌクレオチド部分に化学的に複合体化される。

【２２８４】

一部の実施形態では、提供される組成物は、２つ以上の標的化構成要素を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２つ以上の複合体化標的化構成要素を含む。一部の実施形態では、該２つ以上の複合体化標的化構成要素は同じである。一部の実施形態では、該２つ以上の複合体化標的化構成要素は異なる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以下の標的化構成要素を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、異なる型の複合体化標的化構成要素を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、同じ型の標的化構成要素を含有する。

【２２８５】

標的化構成要素は、例えば、脂質及び炭水化物について記載されるように、任意でリンカーを介してオリゴヌクレオチドに複合体化され得る。当分野の様々なタイプのリンカーが、本開示に従い利用され得る。一部の実施形態では、リンカーはリン酸基を含有し、それを例えば、オリゴヌクレオチド合成で使用される化学と類似した化学方法を介した標的化構成要素の複合体化に使用することができる。一部の実施形態では、リンカーは、アミド基、エステル基、またはエーテル基を含有する。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｌ－の構造を有する。標的化構成要素は、脂質と比較し、同じまたは異なるリンカーのいずれかを介して複合体化され得る。

【２２８６】

標的化構成要素は、任意でリンカーを介して、様々な適切な位置でオリゴヌクレオチドに複合体化され得る。一部の実施形態では、標的化構成要素は、５’－ＯＨ基を介して複合体化される。一部の実施形態では、標的化構成要素は、３’－ＯＨ基を介して複合体化される。一部の実施形態では、標的化構成要素は、１つ以上の糖部分を介して複合体化される。一部の実施形態では、標的化構成要素は、１つ以上の塩基を介して複合体化される

。一部の実施形態では、標的化構成要素は、１つ以上のヌクレオチド間結合を介して組み込まれる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、独立してその５’－ＯＨ、３’－ＯＨ、糖部分、塩基部分、及び／またはヌクレオチド間結合を介して複合体化される複数の複合体化標的化構成要素を含み得る。標的化構成要素及び脂質は、同じ位置、近傍の位置、及び／または離れた位置のいずれかで複合体化され得る。一部の実施形態では、標的化構成要素は、オリゴヌクレオチドの一端で複合体化され、脂質は、他方の端で複合体化される。

【２２８７】

一部の実施形態では、標的化構成要素は、標的細胞の表面上のタンパク質と相互作用する。一部の実施形態では、かかる相互作用により、標的細胞内への内在化が促進される。一部の実施形態では、標的化構成要素は、糖部分を含有する。一部の実施形態では、標的化構成要素は、ポリペプチド部分を含有する。一部の実施形態では、標的化構成要素は、抗体を含有する。一部の実施形態では、標的化構成要素は、抗体である。一部の実施形態では、標的化構成要素は、阻害剤を含有する。一部の実施形態では、標的化構成要素は、低分子阻害剤由来の部分である。一部の実施形態では、阻害剤は、標的細胞の表面上のタンパク質の阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水酵素阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、標的細胞の表面上に発現される炭酸脱水酵素阻害剤である。一部の実施形態では、炭酸脱水酵素は、Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩ、ＸＩＶ、ＸＶまたはＸＶＩである。一部の実施形態では、炭酸脱水酵素は、膜結合型である。一部の実施形態では、炭酸脱水酵素は、ＩＶ、ＩＸ、ＸＩＩまたはＸＩＶである。一部の実施形態では、阻害剤は、ＩＶ、ＩＸ、ＸＩＩ及び／またはＸＩＶに対する阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水酵素ＩＩＩ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水酵素ＩＶ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水酵素ＩＸ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水酵素ＸＩＩ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水酵素ＸＩＶ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、スルホンアミド（例えば、Ｓｕｐｕｒａｎ，ＣＴ．Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒ ２００８，７，１６８－１８１に記載されるものであり、そのスルホンアミドは参照により本明細書に組み込まれる）を含有するかまたはこれである。一部の実施形態では、阻害剤は、スルホンアミドである。一部の実施形態では、標的細胞は、筋肉細胞である。

【２２８８】

一部の実施形態では、標的化構成要素はR^{TD}であり、R^{TD}は、本開示に記載されるR^{LD}またはR^{CD}である。

【２２８９】

一部の実施形態では、標的化構成要素は、本開示に規定され、及び記載されるR^{LD}である。一部の実施形態では、本開示は、R^{LD}を含有するオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、R^{LD}を含有するオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、R^{LD}を含有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、R^{LD}を含有するオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

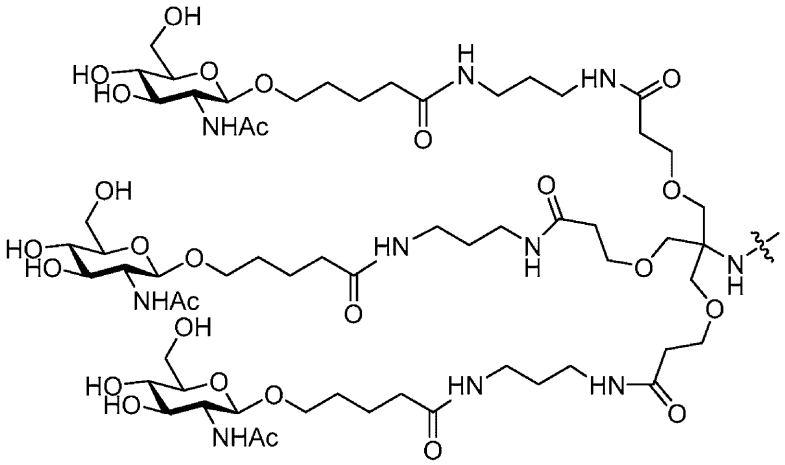
【２２９０】

一部の実施形態では、標的化構成要素は、本開示に規定され、及び記載されるR^{CD}である。一部の実施形態では、本開示は、R^{CD}を含有するオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、R^{CD}を含有するオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、R^{CD}を含有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、R^{CD}を含有するオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【２２９１】

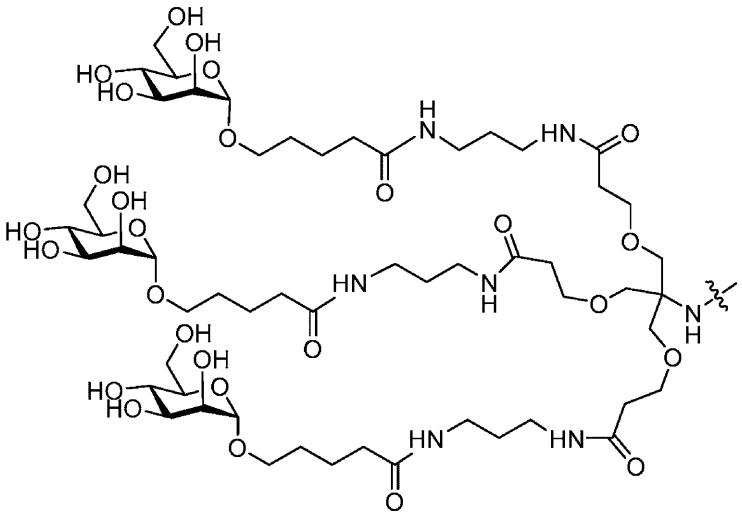
一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化４９２】



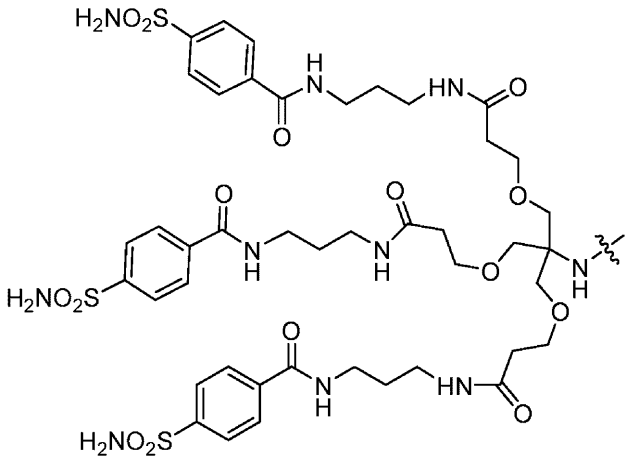
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化４９３】



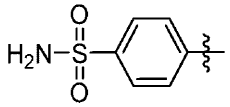
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化４９４】



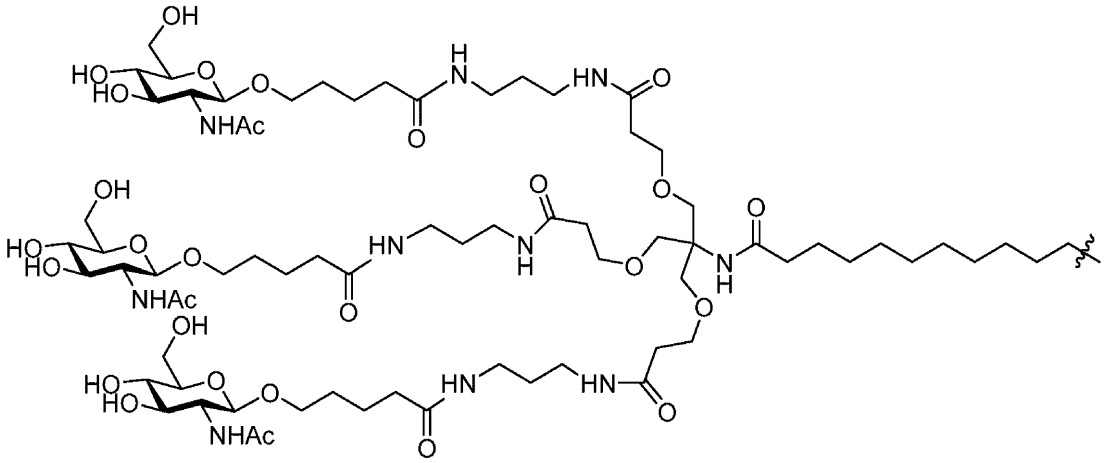
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化４９５】



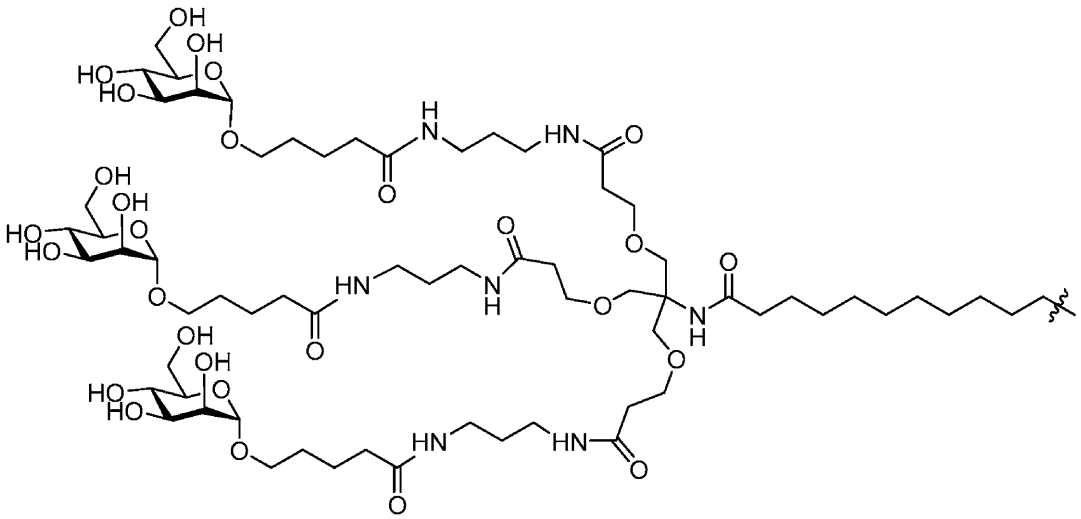
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化４９６】



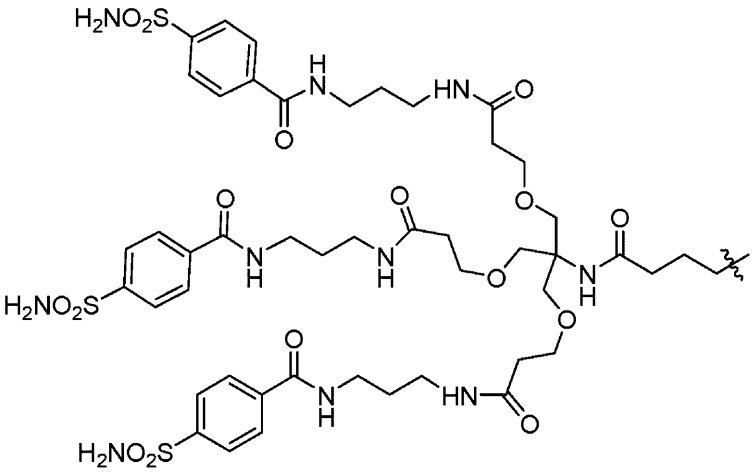
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化４９７】



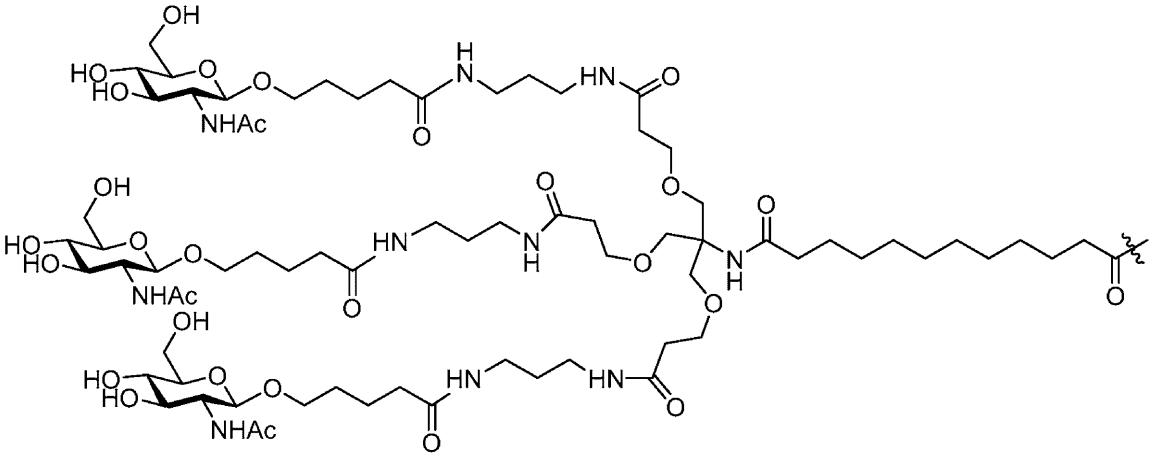
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化４９８】



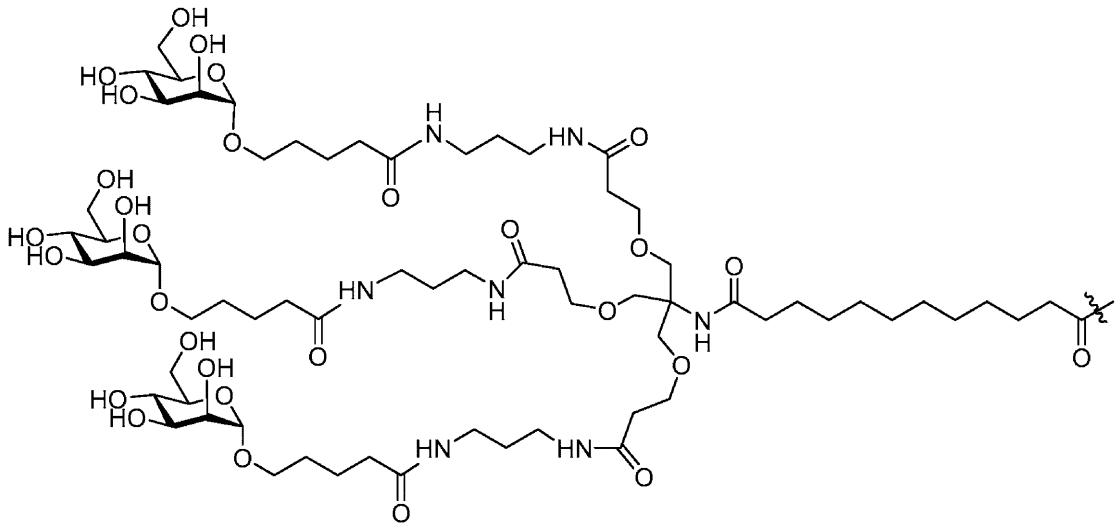
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化４９９】



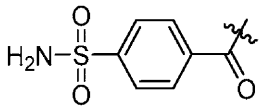
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５００】



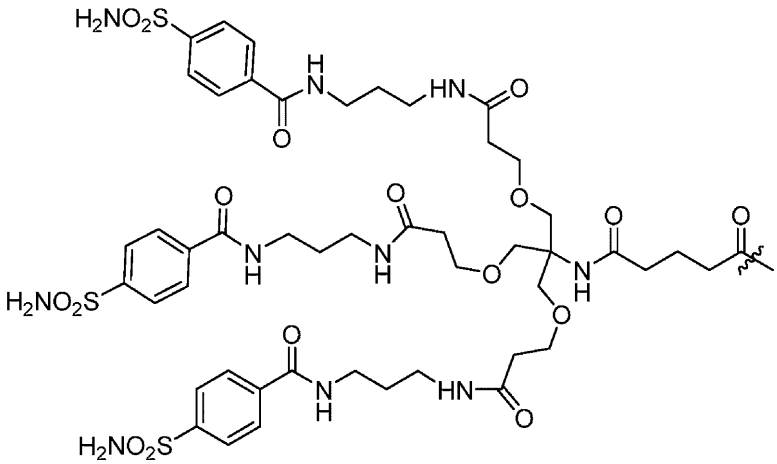
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５０１】



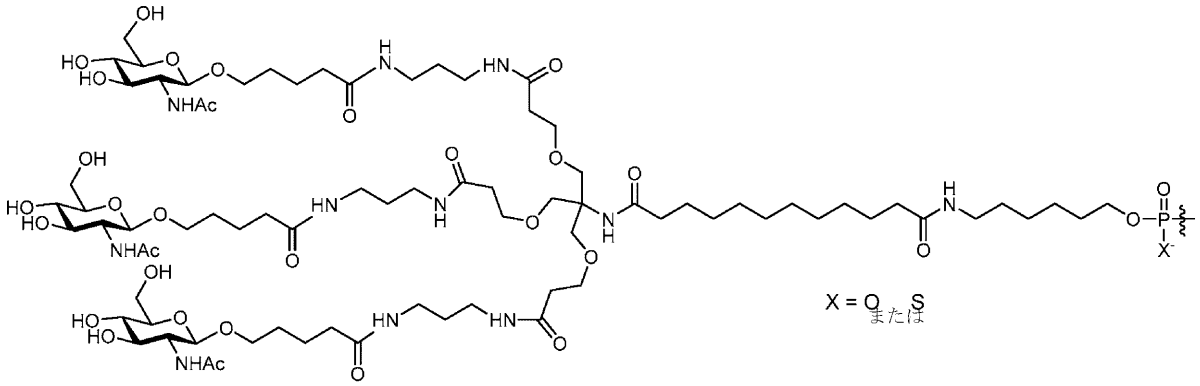
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５０２】



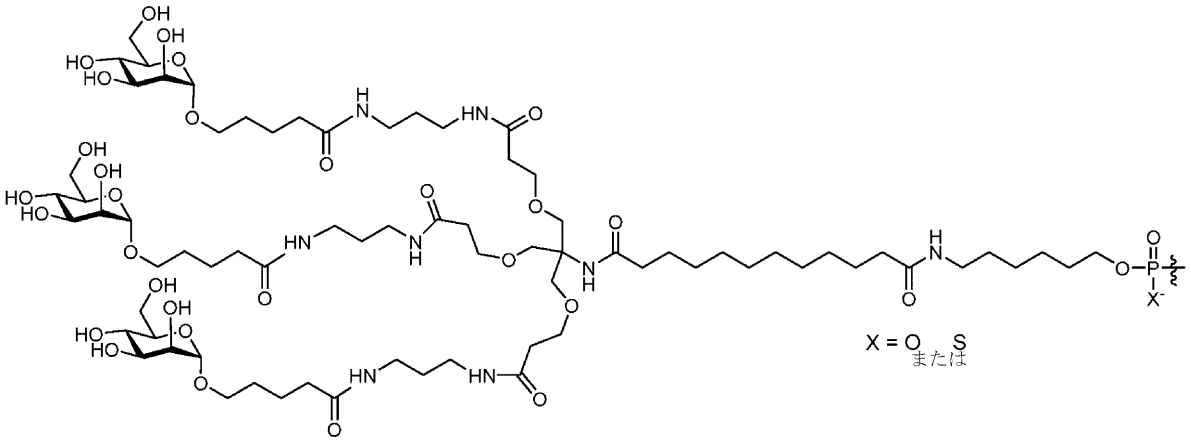
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５０３】



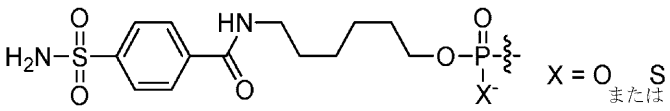
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５０４】



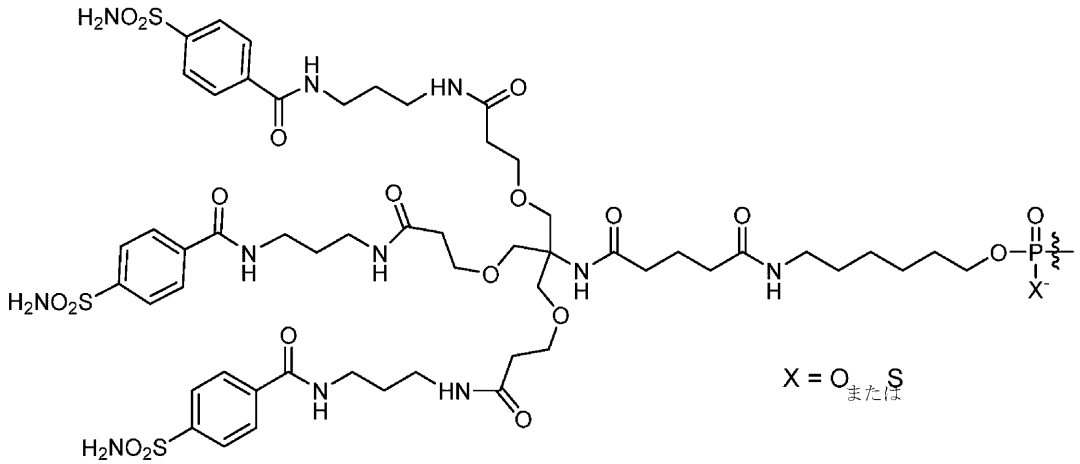
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５０５】



を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５０６】

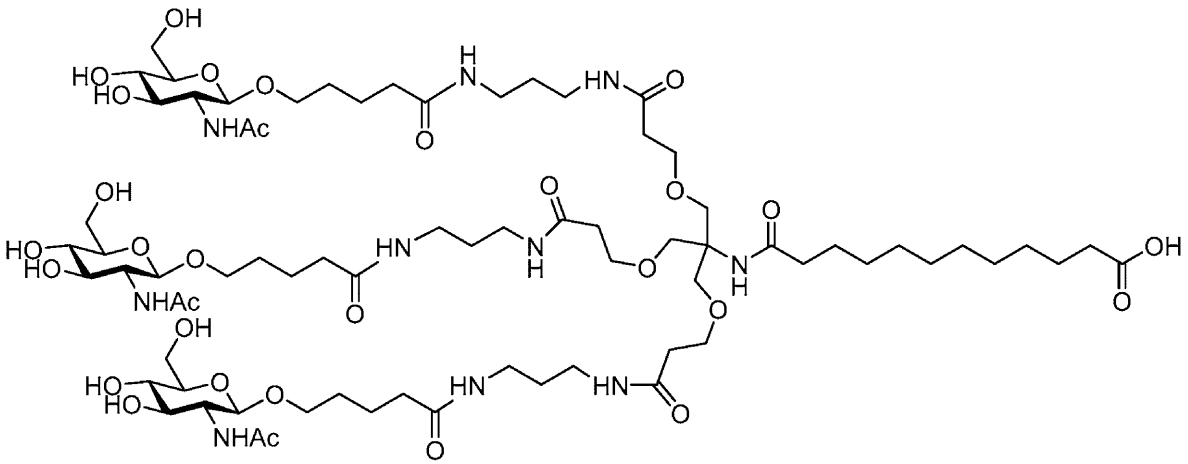


を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、標的化構成要素であり、脂質部分を含むか、または脂質部分である。一部の実施形態では、ＸはＯである。一部の実施形態では、ＸはＳである。

【２２９２】

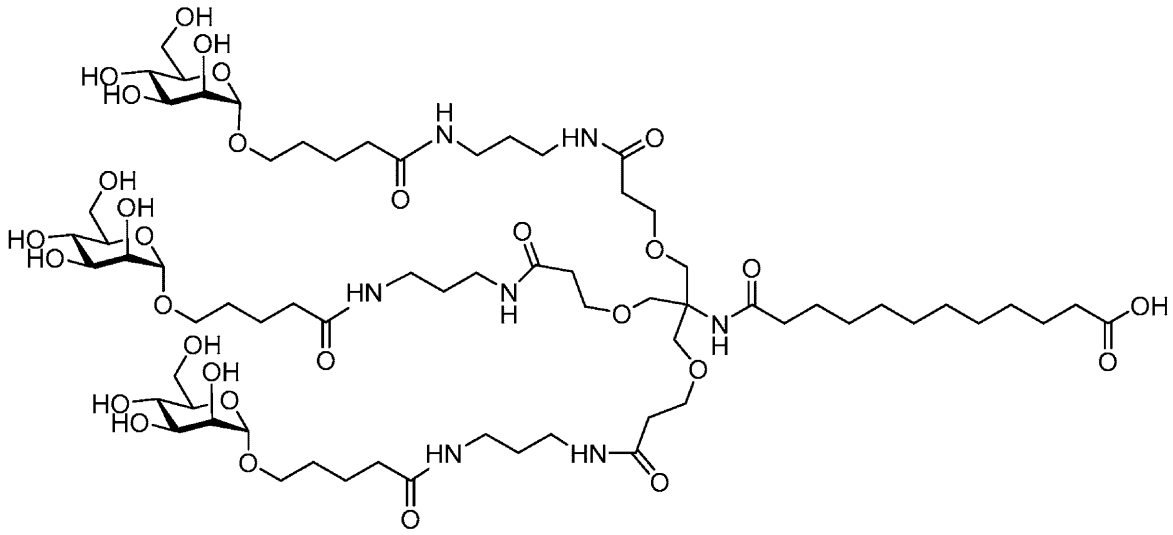
一部の実施形態では、本開示は、様々な部分をオリゴヌクレオチド部分に複合体化するための技術（例えば、試薬、方法等）を提供する。一部の実施形態では、本開示は、標的化構成要素をオリゴヌクレオチド部分に複合体化するための技術を提供する。一部の実施形態では、本開示は、複合体化のための標的化構成要素を含有する酸、例えば、R^{LD}－ＣＯＯＨを提供する。一部の実施形態では、本開示は、複合体化のためのリンカー、例えば、L^{M}を提供する。当業者であれば、多くの公知で広く実施されている技術を、本開示に従いオリゴヌクレオチド部分との複合体化に利用可能であることを理解する。一部の実施形態では、提供される酸は、

【化５０７】



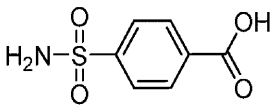
である。一部の実施形態では、提供される酸は、

【化５０８】



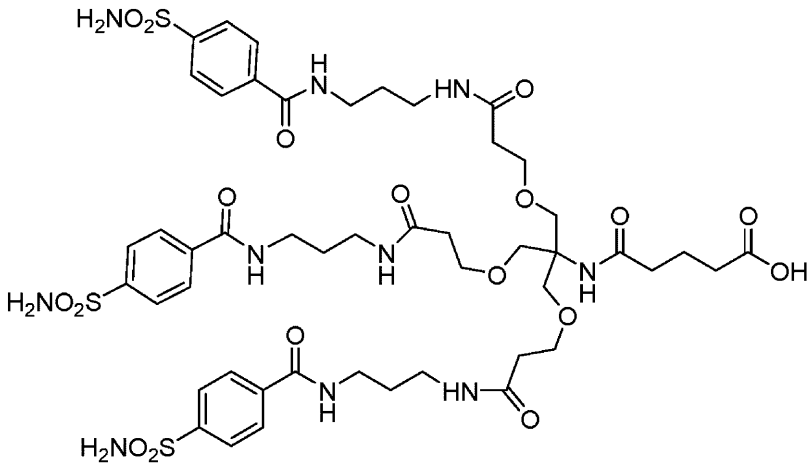
である。一部の実施形態では、提供される酸は、

【化５０９】



である。一部の実施形態では、提供される酸は、

【化５１０】



である。一部の実施形態では、提供される酸は、脂肪酸であり、これは、標的化構成要素として脂質部分を提供し得る。一部の実施形態では、本開示は、かかる酸を調製するための方法及び試薬を提供する。

【２２９３】

一部の実施形態では、標的化部分は脂質部分であり、例えば、コレステロールまたはその誘導体の部分である（R^{TD}－Ｈは、任意で置換されるコレステロールまたはその誘導体である）。

【２２９４】

一部の実施形態では、標的化部分はペプチドである。一部の実施形態では、標的化部分はタンパク質またはそのドメインである。一部の実施形態では、標的化部分は抗体またはその一部である。

【２２９５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド

、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意の標的化部分を含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意の標的化部分を、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾と組み合わせて含むことができ、該構造的要素または修飾に含まれるのは、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；脂質部分、ＧａｌＮＡｃ部分等が挙げられるがこれらに限定されない追加の化学的部分；シード領域；ポストシード領域；５’末端構造；５’末端領域；５’－ヌクレオチド部分；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；長さ；ＧＣ含量；糖、塩基、もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾であるがこれらに限定されず、また、一部の実施形態では、本開示は、任意のかかるオリゴヌクレオチドの多量体に関する。

【２２９６】

オリゴヌクレオチドに複合体化される任意選択の追加の化学的部分：脂質部分

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物はさらに、１つ以上の脂質または脂質部分を含む。一部の実施形態では、脂質は脂質部分である。一部の実施形態では、脂質部分はオリゴヌクレオチドに直接または間接的に複合体化される脂質であるか、またはこれを含む。一部の実施形態では、脂質の複合体化は、１つ以上の予想外の大幅に改善された特性（例えば、活性、毒性、分布、薬物動態等）を達成し得る。当業者が理解するように、様々な炭水化物部分が文献に記載されており、本開示に従って利用され得る。

【２２９７】

脂質部分は、様々な位置、例えば、糖単位、ヌクレオチド間結合単位、核酸塩基単位等で、任意に１つ以上の二価または多価のリンカー（これは、２つ以上の炭水化物部分をオリゴヌクレオチドに連結させるために使用され得る）を介してオリゴヌクレオチドに組み込まれ得る。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドへの脂質の組み込みのための技術を提供する。一部の実施形態では、本開示は、脂質部分を、任意に１つ以上のリンカーを介して、核酸塩基単位において、ヌクレオチド間結合及び／または糖単位での組み込みの代替として、及び／またはその追加として、組み込むための技術を提供し、それにより、非常に大きな柔軟性及び／または改良された特性及び／または活性を提供する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、核酸塩基単位において当該オリゴヌクレオチドに組み込まれた少なくとも１つの脂質部分を、任意にリンカーを介して含む。

【２２９８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、

$A^{c}-[-L^{M}-(R^{D})_{a}]_{b}$、または$[(A^{c})_{a}-L^{M}]_{b}-R^{D}$

の構造を有し、

式中、

A^{c}は、オリゴヌクレオチド鎖であり（$[H]_{b}-A^{c}$は、オリゴヌクレオチドである）、

ａは、１～１０００であり、

ｂは、１～１０００であり、

各L^{M}は、独立してリンカーであり、

各R^{D}は、独立してR^{LD}またはR^{CD}であり、

R^{CD}は、C_{1-100}脂肪族基ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素、及びケイ素から独立して選択される１～３０個のヘテロ原子を有するC_{1-100}ヘテロ脂肪族基か

ら選択される、任意で置換される直線状または分枝状の基であり、ここで１つ以上のメチレン単位は、任意に及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－C≡C－、－C（R’）$_2$－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－、－C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）O－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－S（O）$_2$N（R’）－、－C（O）S－、－C（O）O－、－P（O）（OR’）－、－P（O）（SR’）－、－P（O）（R’）－、－P（O）（NR’）－、－P（S）（OR’）－、－P（S）（SR’）－、－P（S）（R’）－、－P（S）（NR’）－、－P（R’）－、－P（OR’）－、－P（SR’）－、－P（NR’）－、－P（OR’）［B（R’）$_3$］－、－OP（O）（OR’）O－、－OP（O）（SR’）O－、－OP（O）（R’）O－、－OP（O）（NR’）O－、－OP（OR’）O－、－OP（SR’）O－、－OP（NR’）O－、－OP（R’）O－、または－OP（OR’）［B（R’）$_3$］O－で置き換えられ、１つ以上の炭素原子は任意に及び独立して、Cyで置き換えられ、

R^{LD}は、C_{1-100}脂肪族基から選択される、任意で置換される直線状または分枝状の基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意に及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－C≡C－、－C（R’）$_2$－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－、－C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）O－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－S（O）$_2$N（R’）－、－C（O）S－、－C（O）O－、－P（O）（OR’）－、－P（O）（SR’）－、－P（O）（R’）－、－P（O）（NR’）－、－P（S）（OR’）－、－P（S）（SR’）－、－P（S）（R’）－、－P（S）（NR’）－、－P（R’）－、－P（OR’）－、－P（SR’）－、－P（NR’）－、－P（OR’）［B（R’）$_3$］－、－OP（O）（OR’）O－、－OP（O）（SR’）O－、－OP（O）（R’）O－、－OP（O）（NR’）O－、－OP（OR’）O－、－OP（SR’）O－、－OP（NR’）O－、－OP（R’）O－、または－OP（OR’）［B（R’）$_3$］O－で置き換えられ、１つ以上の炭素原子は任意に及び独立して、Cyで置き換えられ、

L^Mは、共有結合であるか、または、C_{1-100}脂肪族基ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素、及びケイ素から独立して選択される１～３０個のヘテロ原子を有するC_{1-100}ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される二価もしくは多価の直線状もしくは分枝状の基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意に及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－C≡C－、－C（R’）$_2$－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－、－C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）O－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－S（O）$_2$N（R’）－、－C（O）S－、－C（O）O－、－P（O）（OR’）－、－P（O）（SR’）－、－P（O）（R’）－、－P（O）（NR’）－、－P（S）（OR’）－、－P（S）（SR’）－、－P（S）（R’）－、－P（S）（NR’）－、－P（R’）－、－P（OR’）－、－P（SR’）－、－P（NR’）－、－P（OR’）［B（R’）$_3$］－、－OP（O）（OR’）O－、－OP（O）（SR’）O－、－OP（O）（R’）O－、－OP（O）（NR’）O－、－OP（OR’）O－、－OP（SR’）O－、－OP（NR’）O－、－OP（R’）O－、または－OP（OR’）［B（R’）$_3$］O－で置き換えられ、１つ以上の炭素原子は任意に及び独立して、Cy^Lで置き換えられ、

Cy^Lは、C_{3-20}脂環式環、C_{6-20}アリール環、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環から選択される、任意で置換される四価の基であり、

各R’は、独立して、－R、－C（O）R、－C（O）OR、または－S（O）$_2$Rであ

り、
各Ｒは、独立して、－Ｈであるか、または$Ｃ_{1-30}$脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$Ｃ_{1-30}$ヘテロ脂肪族、$Ｃ_{6-30}$アリール、$Ｃ_{6-30}$アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$Ｃ_{6-30}$アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基であるか、あるいは、
２つのＲ基は、任意に及び独立して、一緒になって共有結合を形成するか、または、
同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意に及び独立して、当該原子と一緒になって、当該原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～３０員の単環式、二環式、もしくは多環式環を形成するか、または、
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意に及び独立して、それらの介在する原子と一緒になって、当該介在する原子の他に、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～３０員の単環式、二環式、もしくは多環式環を形成する。
【２２９９】
一部の実施形態では、$Ｒ^{CD}$は、炭水化物部分または二環式ケタールである。一部の実施形態では、$Ｒ^{CD}$は、少なくとも１つの単糖、二糖、または多糖単位を含む。一部の実施形態では、$Ｒ^{CD}$は、少なくとも１つのＧａｌＮＡｃ部分またはその誘導体を含む。
【２３００】
一部の実施形態では、$Ｒ^{LD}$は脂質部分である。一部の実施形態では、$Ｒ^{LD}$は、１つ以上の任意で置換される$Ｃ_{6-20}$脂肪族鎖を含む。一部の実施形態では、$Ｒ^{LD}$は、１つ以上の非置換の$Ｃ_{6-20}$脂肪族鎖を含む。
【２３０１】
一部の実施形態では、少なくとも１つの$Ｌ^{M}$は、提供されるオリゴヌクレオチドの糖単位に直接結合される。一部の実施形態では、$Ｌ^{M}$は、糖単位に直接結合し、オリゴヌクレオチドに脂質部分を組み込む。一部の実施形態では、$Ｌ^{M}$は、糖単位に直接結合し、オリゴヌクレオチドに炭水化物部分を組み込む。一部の実施形態では、$Ｌ^{M}$は、糖単位に直接結合し、オリゴヌクレオチドに$Ｒ^{LD}$基を組み込む。一部の実施形態では、$Ｌ^{M}$は、糖単位に直接結合し、オリゴヌクレオチドに$Ｒ^{CD}$基を組み込む。
【２３０２】
一部の実施形態では、少なくとも１つの$Ｌ^{M}$は、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合単位に直接結合される。一部の実施形態では、$Ｌ^{M}$は、ヌクレオチド間結合単位に直接結合し、オリゴヌクレオチドに脂質部分を組み込む。一部の実施形態では、$Ｌ^{M}$は、ヌクレオチド間結合単位に直接結合し、オリゴヌクレオチドに炭水化物部分を組み込む。一部の実施形態では、$Ｌ^{M}$は、ヌクレオチド間結合単位に直接結合し、オリゴヌクレオチドに$Ｒ^{LD}$基を組み込む。一部の実施形態では、$Ｌ^{M}$は、ヌクレオチド間結合単位に直接結合し、オリゴヌクレオチドに$Ｒ^{CD}$基を組み込む。
【２３０３】
一部の実施形態では、少なくとも１つの$Ｌ^{M}$は、提供されるオリゴヌクレオチドの核酸塩基単位に直接結合される。一部の実施形態では、$Ｌ^{M}$は、核酸塩基単位に直接結合し、オリゴヌクレオチドに脂質部分を組み込む。一部の実施形態では、$Ｌ^{M}$は、核酸塩基単位に直接結合し、オリゴヌクレオチドに炭水化物部分を組み込む。一部の実施形態では、$Ｌ^{M}$は、核酸塩基単位に直接結合し、オリゴヌクレオチドに$Ｒ^{LD}$基を組み込む。一部の実施形態では、$Ｌ^{M}$は、核酸塩基単位に直接結合し、オリゴヌクレオチドに$Ｒ^{CD}$基を組み込む。
【２３０４】

一部の実施形態では、［Ｈ］$_{b}$－Ａ^{c}は、本開示に記載のオリゴヌクレオチドである。

【２３０５】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドへの脂質の組み込みは、分布及び／または薬物動態を改善する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドへの脂質の組み込みは、C_{max}（投与後の薬剤のピーク血漿濃度）、t_{max}（C_{max}に到達するまでの時間）、C_{min}（次の投薬が行われる前に薬剤が到達する最低（トラフ）濃度）、排出半減期（薬剤濃度が、その元の値の半分に到達するために必要とされる時間）、消失速度定数（薬剤が身体から除去される速度）、曲線下面積（（単回投与後または定常状態での）濃度－時間曲線の積分）、及びクリアランス（薬剤が除去された、単位時間当たりの血漿量）から選択される１つ以上の薬物動態の測定を改善する。いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、例えば半減期等の薬物動態特性の最適化は、最大化とは識別され得ることを注記する。一部の実施形態では、概して、特定の薬物は、その所望の機能の実行を可能にするのに十分な半減期を有するが、一方でオフターゲット効果及び他の毒性を最小化するためには充分に短いことが望ましいだろう。一部の実施形態では、最適化された半減期は、毒性を最小にしながら、活性を可能にするために充分に長い。長期化された半減期または最大限の半減期は、望ましくない場合がある。

【２３０６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物はさらに、１つ以上の脂質を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物はさらに、１つ以上の脂肪酸を含む。一部の実施形態では、該脂質は、該組成物中で、提供されるオリゴヌクレオチドに組み込まれ得る。一部の実施形態では、２つ以上の同じまたは異なる脂質が１つのオリゴヌクレオチドに、同じもしくは異なる化学及び／または位置を介して組み込まれ得る。

【２３０７】

一部の実施形態では、組成物は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチド［非限定的な例として、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、ただし、該オリゴヌクレオチドが、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはその配列である配列のものである組成物は、本明細書に記載される１つ以上の化学構造（例えば、５’末端構造、糖、塩基、ヌクレオチド間結合等に対する化学修飾）及び／またはパターンを含み、及び／または骨格キラル中心の立体化学及び／またはそのパターン等を含む］ならびに脂質を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基配列、骨格結合のパターン、パターンもしくは骨格のキラル中心、及び／または化学修飾のパターン（例えば、塩基修飾、糖修飾等）及び／または本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの任意の構造、成分、及び／または形式、ならびに脂質及び／または炭水化物を含む。一部の実施形態では、提供される組成物は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチド及び脂質部分を含み、ここで、該脂質は、該オリゴヌクレオチドに組み込まれる。一部の実施形態では、提供される組成物は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチド及び炭水化物部分を含み、ここで、該炭水化物は、該オリゴヌクレオチドに組み込まれる。一部の実施形態では、提供される組成物は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドならびに脂質及び炭水化物部分を含み、ここで、該脂質及び該炭水化物は、該オリゴヌクレオチドに組み込まれる。

【２３０８】

多くの脂質が本開示に従って提供される技術で使用され得る。一部の実施形態では、脂質はR^{LD}基を含む。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_{1}－C_{6}アルキレン、C_{1}－C_{6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_{1}－C_{6}ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、及び－Ｃｙ－から選択される任意で置換される基により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{60}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、ここで、１つ以上のメチレ

ン単位が任意で、及び独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－C≡C－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－C（R’）$_2$－、及び－Cy－から選択される任意で置換される基により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{LD}は、炭素原子と水素原子からなる炭化水素基である。一部の実施形態では、－Cy－は、C_{3-20}脂環式環、C_{6-20}アリール環、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環から選択される、任意で置換される二価の基である。

【２３０９】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{60}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－C≡C－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－C（R’）$_2$－、及び－Cy－から選択される任意で置換される基により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{60}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－C≡C－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－C（R’）$_2$－、及び－Cy－から選択される任意で置換される基により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{LD}は、炭素原子と水素原子からなる炭化水素基である。

【２３１０】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{40}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－C≡C－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－C（R’）$_2$－、及び－Cy－から選択される任意で置換される基により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換されるC_{10}－C_{60}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－C≡C－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－C（R’）$_2$－、及び－Cy－から選択される任意で置換される基により置き換えられる。一部の実施形態では、R^{LD}は、炭素原子と水素原子からなる炭化水素基である。

【２３１１】

R^{LD}の脂肪族基は、様々な適切な長さであってもよい。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{80}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{75}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{70}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{65}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{60}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{50}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{40}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{35}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{30}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{25}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{24}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{23}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{21}である。一部の実施形態では、それはC_{12}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{13}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{14}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{15}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{16}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{17}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{18}－C_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{10}－C_{20}である。一部の実施形態では、当該範囲の下限は、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、またはC_{18}である。一部の実施形態では、当該範囲の上限は、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{35}、C_{40}、C_{45}、C_{50}、C_{55}、またはC_{60}である。一部の

実施形態では、それはC_{10}である。一部の実施形態では、それはC_{11}である。一部の実施形態では、それはC_{12}である。一部の実施形態では、それはC_{13}である。一部の実施形態では、それはC_{14}である。一部の実施形態では、それはC_{15}である。一部の実施形態では、それはC_{16}である。一部の実施形態では、それはC_{17}である。一部の実施形態では、それはC_{18}である。一部の実施形態では、それはC_{19}である。一部の実施形態では、それはC_{20}である。一部の実施形態では、それはC_{21}である。一部の実施形態では、それはC_{22}である。一部の実施形態では、それはC_{23}である。一部の実施形態では、それはC_{24}である。一部の実施形態では、それはC_{25}である。一部の実施形態では、それはC_{30}である。一部の実施形態では、それはC_{35}である。一部の実施形態では、それはC_{40}である。一部の実施形態では、それはC_{45}である。一部の実施形態では、それはC_{50}である。一部の実施形態では、それはC_{55}である。一部の実施形態では、それはC_{60}である。

【２３１２】

一部の実施形態では、脂質は、１つ以下のR^{LD}基を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上のR^{LD}基を含有する。

【２３１３】

一部の実施形態では、脂質は、R^{LD}基を含有する部分として、任意でリンカーを介して生物活性剤に複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、１つ以下のR^{LD}基を含有する部分として、任意でリンカーを介して生物活性剤に複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、R^{LD}基として、任意でリンカーを介して生物活性剤に複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上のR^{LD}基を含有する部分として、任意でリンカーを介して生物活性剤に複合体化される。

【２３１４】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換される、C_{10}－C_{40}の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{40}の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３１５】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換される、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３１６】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換される、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のC_{1-2}脂肪族基で置換される、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で１つ以上のC_{1-2}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のメチル基で置換される、C_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で１つ以上のメチル基で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３１７】

一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、非置換のC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３１８】

一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるC_{10}－C_{40}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族

鎖を含有する。

【２３１９】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換される、C_{10}－C_{60}の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{60}の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３２０】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換される、C_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３２１】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換される、C_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のC_{1-2}脂肪族基で置換される、C_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で１つ以上のC_{1-2}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のメチル基で置換される、C_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で１つ以上のメチル基で置換されるC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３２２】

一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、非置換のC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３２３】

一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるC_{10}－C_{60}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３２４】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換される、C_{10}－C_{80}の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{80}の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３２５】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で置換される、C_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３２６】

一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換される、C_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のC_{1-2}脂肪族基で置換される、C_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で１つ以上のC_{1-2}脂肪族基で置換されるC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、任意で１つ以上のメチル基で置換される、C_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、任意で１つ以上のメチル基で置換されるC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３２７】
一部の実施形態では、R^{LD}は、非置換のC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖である。一部の実施形態では、脂質は、非置換のC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２３２８】
一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるC_{10}－C_{80}の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２３２９】
一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{10}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{10}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{11}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{11}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{12}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{12}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{13}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{13}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{14}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{14}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{15}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{15}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{16}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{16}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{17}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{17}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{18}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{18}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{19}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{19}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{20}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{20}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{21}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{21}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{22}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{22}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{23}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{23}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{24}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{24}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{25}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{25}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{26}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{26}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{27}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態で

は、R^{LD}は、C_{27}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{28}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{28}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{29}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{29}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{30}の飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、C_{30}の部分不飽和直線状脂肪族鎖であるか、またはこれを含有する。

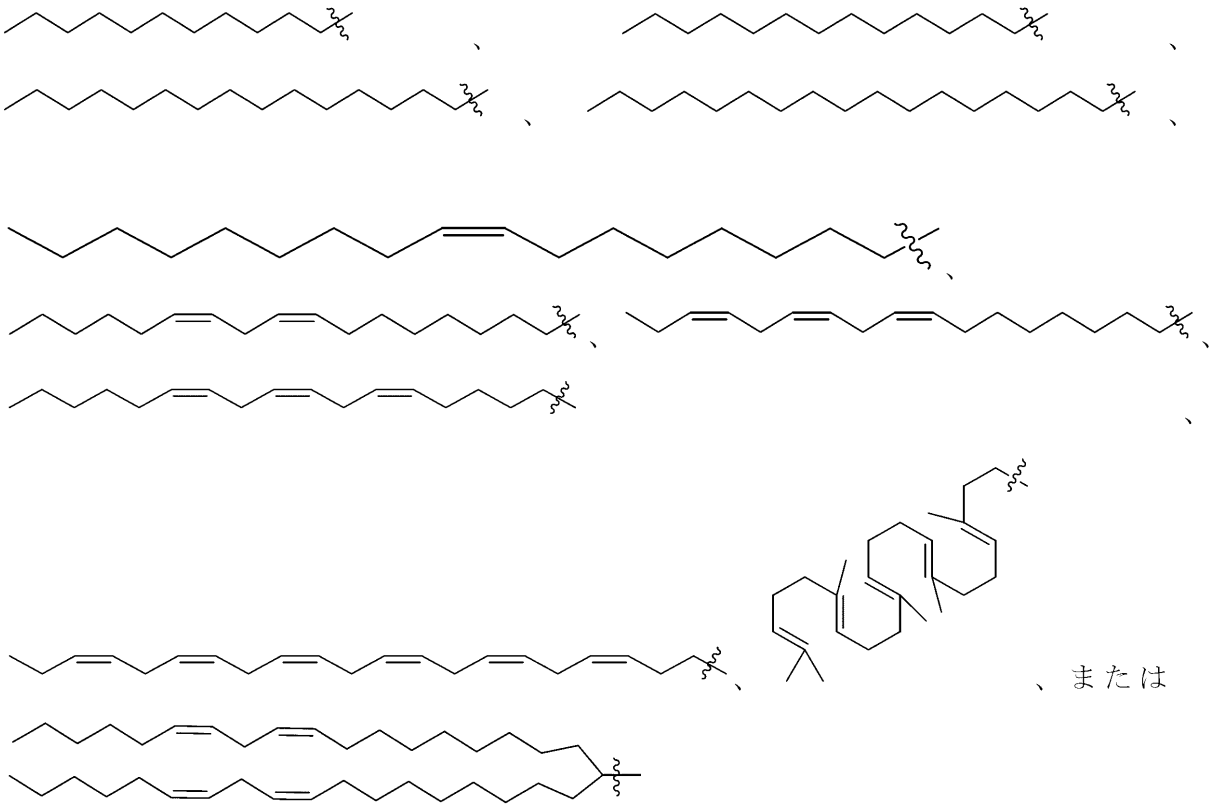
【２３３０】

一部の実施形態では、R^{LD}は、コレステロールまたはその誘導体由来であり、例えば、R^{LD}－Ｈは、任意で置換されるコレステロールまたはその誘導体である。

【２３３１】

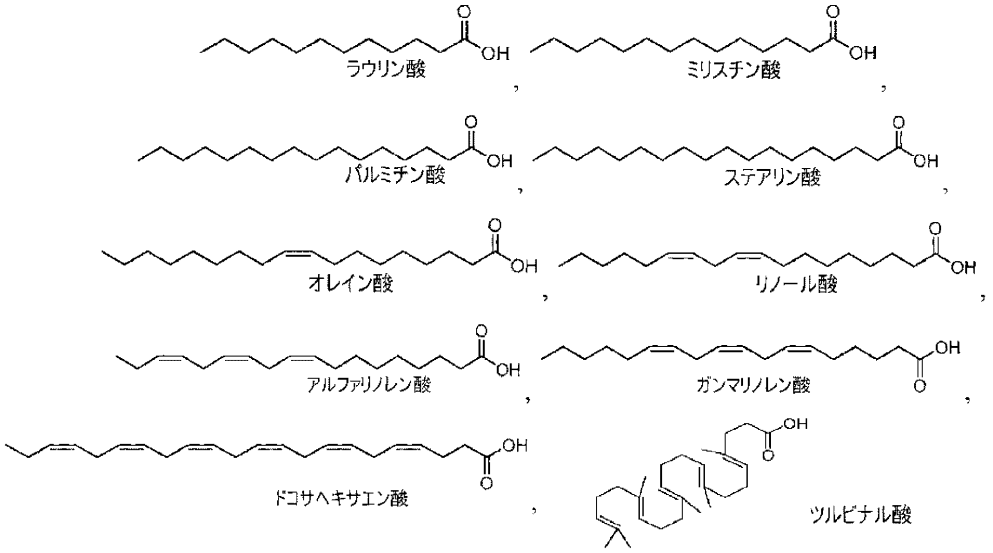
一部の実施形態では、脂質は、R^{LD}－ＯＨの構造を有する。一部の実施形態では、脂質は、R^{LD}－Ｃ（Ｏ）ＯＨの構造を有する。一部の実施形態では、R^{LD}は、

【化５１１】

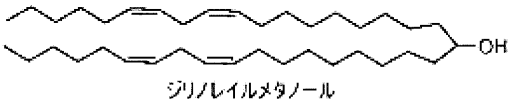


である。一部の実施形態では、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡまたはシス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸（ｔｕｒｂｉｎａｒｉｃ ａｃｉｄ）、アラキドン酸、及びジリノレイル（ｄｉｌｉｎｏｌｅｙｌ）である。一部の実施形態では、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡまたはシス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸、及びジリノレイルである。一部の実施形態では、脂質は、以下の構造を有する：

【化５１２】



または



【２３３２】

一部の実施形態では、脂質は、以下のいずれかであるか、いずれかを含有するか、またはいずれかからなる：少なくとも部分的に疎水性または両親媒性の分子、リン脂質、トリグリセリド、ジグリセリド、モノグリセリド、脂溶性ビタミン、ステロール、脂肪及びワックス。一部の実施形態では、脂質は、以下のいずれかである：脂肪酸、グリセロ脂質、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、ステロール脂質、プレノール脂質、サッカロ脂質（ｓａｃｃｈａｒｏｌｉｐｉｄ）、ポリケチド、及びその他の分子。

【２３３３】

脂質は、本開示に従う多くの形式の方法によって、提供される技術に取り込まれることができる。一部の実施形態では、脂質は、提供されるオリゴヌクレオチドと物理的に混合され、提供される組成物を生成する。一部の実施形態では、脂質は、オリゴヌクレオチド部分と化学的に複合体化される。

【２３３４】

一部の実施形態では、提供される組成物は、２種以上の脂質を含有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２種以上の複合体化脂質を含有する。一部の実施形態では、２種以上の複合体化脂質は、同一である。一部の実施形態では、２種以上の複合体化脂質は、異なる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１種を超えない脂質を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、異なる型の複合体化脂質を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、同じ型の脂質を含有する。

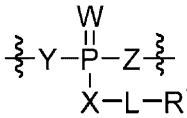
【２３３５】

脂質は、任意でリンカーを介して、オリゴヌクレオチドに複合体化され得る。当分野の様々なタイプのリンカーが、本開示に従い利用され得る。一部の実施形態では、リンカーは、本開示に記載されるＬ^{M}である。一部の実施形態では、リンカーはリン酸基を含有し、それを例えば、オリゴヌクレオチド合成で使用される化学と類似した化学方法を介した脂質の複合体化に使用することができる。一部の実施形態では、リンカーは、アミド基、エステル基、またはエーテル基を含有する。

【２３３６】

一部の実施形態では、リンカーは、－Ｌ^{M}－の構造を有する。一部の実施形態では、Ｌ^{M}はＬ^{D}である。一部の実施形態では、Ｌ^{D}は、

【化５１３】



の構造を有するＴ^{D}であり、ここで、各可変要素は、独立して、規定され、記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｔ^{D}は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド部分の５’－Ｏ－を備えたＴ^{D}は、ホスホロチオエート結合（－ＯＰ（Ｏ）（Ｓ$^{－}$）Ｏ－）を形成する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド部分の５’－Ｏ－を備えたＴ^{D}は、Ｓｐのホスホロチオエート結合を形成する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド部分の５’－Ｏ－を備えたＴ^{D}は、Ｒｐのホスホロチオエート結合を形成する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド部分の５’－Ｏ－を備えたＴ^{D}は、リン酸結合（－ＯＰ（Ｏ）（Ｏ$^{－}$）Ｏ－）を形成する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド部分の５’－Ｏ－を備えたＴ^{D}は、ホスホロジチオエート結合を形成する。一部の実施形態では、Ｌ^{D}は－Ｌ－Ｔ^{D}－である。一部の実施形態では、Ｙは、－Ｌ－に結合し、－Ｚ－は共有結合であるため、Ｐは、オリゴヌクレオチド部分のヒドロキシル基に直接結合する。一部の実施形態では、Ｐは５’末端ヒドロキシル（５’－Ｏ－）に結合し、リン酸基（天然のリン酸結合）またはホスホロチオエート基（ホスホロチオエート結合）を形成する。一部の実施形態では、ホスホロチオエート結合はキラル制御され、ＲｐまたはＳｐのいずれかであってもよい。別段の特定が無い限り、リンカーのキラル中心（例えば、Ｔ^{D}中のＰ）は、立体不規則的であっても、キラル制御されてもよく、及びそれらは、例えば、組成物がキラル制御されているか否かの決定に際して、骨格のキラル中心の一部とはみなされない。一部の実施形態では、Ｌ^{D}は－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{6}$－Ｔ^{D}－である。一部の実施形態では、Ｌ^{D}は－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{6}$－Ｔ^{D}－である。

【２３３７】

一部の実施形態では、リンカーは、－Ｌ－の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドへの複合体化後、脂質は、－Ｌ－Ｒ^{ＬＤ}の構造を有する部分を形成し、式中、Ｌ及びＲ^{ＬＤ}の各々は独立して本明細書に規定され、記載されるとおりである。

【２３３８】

一部の実施形態では、－Ｌ－は、二価の脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、－Ｌ－は、リン酸基を含有する。一部の実施形態では、－Ｌ－は、ホスホロチオエート基を含有する。一部の実施形態では、－Ｌ－は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{6}$－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｓ$^{－}$）－の構造を有する。一部の実施形態では、－Ｌ－は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{6}$－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｏ$^{－}$）－の構造を有する。

【２３３９】

脂質は、任意でリンカーを介して、様々な適切な位置でオリゴヌクレオチドに組み込まれ得る。一部の実施形態では、脂質は、５’－ＯＨ基を介して複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、３’－ＯＨ基を介して複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上の糖部分を介して複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上の塩基を介して複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上のヌクレオチド間結合を介して組み込まれる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、複数の複合体化脂質を含有してもよく、当該複数の複合体化脂質は、独立して、その５’－ＯＨ、３’－ＯＨ、糖部分、塩基部分、及び／またはヌクレオチド間結合を介して複合体化される。

【２３４０】

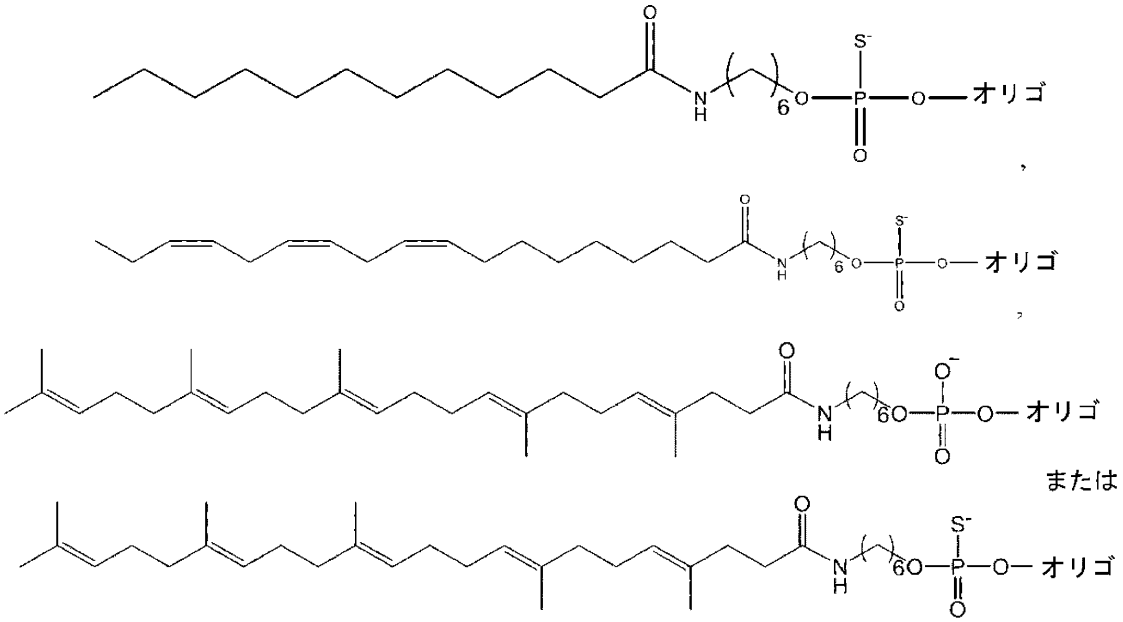
一部の実施形態では、リンカーは、組成物の２つの部分を結合させる部分である。非限定的な例として、リンカーは、オリゴヌクレオチド部分を脂質に物理的に結合させる。適切なリンカーの非限定的な例としては、非荷電リンカー、荷電リンカー、アルキルを含有するリンカー、リン酸を含有するリンカー、分枝状リンカー、非分枝状リンカー、少なくとも１つの切断基を含有するリンカー、少なくとも１つの酸化還元切断基を含有するリン

カー、少なくとも１つのリン酸系の切断基を含有するリンカー、少なくとも１つの酸切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのエステル系切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのペプチド系切断基を含有するリンカーが挙げられる。

【２３４１】

一部の実施形態では、脂質は、任意でリンカー部分を介して活性化合物に複合体化される。当業者であれば、本開示に従い活性化合物に脂質を複合体化させるために様々な技術が利用され得ることを認識する。例えば、カルボキシル基を含有する脂質に関し、かかる脂質は、カルボキシル基を介して複合体化され得る。一部の実施形態では、脂質は、－Ｌ－の構造を有するリンカーを介して複合体化され、ここで、Ｌは、式Ｉにおいて規定され、記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｌは、リン酸ジエステル部分または修飾リン酸ジエステル部分を含有する。一部の実施形態では、脂質複合体化により形成される化合物は、（R^{LD}－Ｌ－）$_a$－（活性化合物）の構造を有し、ここで、ａは１または１よりも大きい整数であり、各R^{LD}及びＬは、独立して本明細書に規定され、記載されるとおりである。一部の実施形態では、ａは、１である。一部の実施形態では、ａは、１よりも大きい。一部の実施形態では、ａは、１～５０である。一部の実施形態では、活性化合物は、オリゴヌクレオチドである。例えば、一部の実施形態では、複合体は、以下の構造のいずれかを有する：

【化５１４】



式中、オリゴは、オリゴヌクレオチドを示す。

【２３４２】

一部の実施形態では、リンカーは、非荷電リンカー、荷電リンカー、アルキルを含有するリンカー、リン酸を含有するリンカー、分枝状リンカー、非分枝状リンカー、少なくとも１つの切断基を含有するリンカー、少なくとも１つの酸化還元切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのリン酸系の切断基を含有するリンカー、少なくとも１つの酸切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのエステル系切断基を含有するリンカー、及び少なくとも１つのペプチド系切断基を含有するリンカーから選択される。一部の実施形態では、リンカー、例えば、L^Mは、－L^{LD}－の構造を有する。一部の実施形態では、リンカー、例えば、L^Mは、－Ｌ－の構造を有する。一部の実施形態では、リンカーは、式Ｉの結合を含有する。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_6$－L^I－であり、式中、L^Iは、本明細書に記載される式Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（SR^1）－Ｏ－である。一部の実施形態では、R^1は、－Ｈであり、リンカーは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－であり、一部の条件、例えば、あるｐＨでは、－

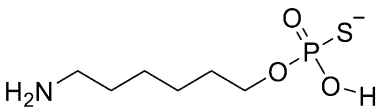
Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（Ｓ$^-$）－Ｏ－である。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｓ）（ＳＲ^1）－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｈであり、リンカーは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－であり、一部の条件、例えば、あるｐＨでは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｓ）（Ｓ$^-$）－Ｏ－である。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｓ）（ＯＲ^1）－Ｏ－であり、式中、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮである。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｏ－Ｐ（＝Ｓ）（ＳＲ^1）－Ｏ－であり、式中、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、リンカーと連結され、Ｈ－リンカー－オリゴヌクレオチドの構造を形成する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、脂質と複合体化され、脂質－リンカー－オリゴヌクレオチドの構造、例えば、Ｒ^{LD}－Ｌ^{LD}－オリゴヌクレオチドを形成する。一部の実施形態では、リンカーの－Ｏ－末端は、オリゴヌクレオチドに繋がれる。一部の実施形態では、リンカーの－Ｏ－末端は、５’末端オリゴヌクレオチドに繋がれる（－Ｏ－は、５’－ＯＨ中の酸素である）。

【２３４３】

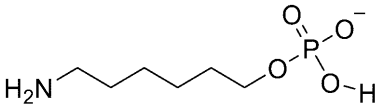
一部の実施形態では、リンカー、例えば、Ｌ^{M}は、ＰＯ（ホスホジエステル結合）、ＰＳ（ホスホロチオエート結合）、またはＰＳ２（ホスホロジチオエート結合）を含有する。ＰＳリンカーを含む非限定的な例を以下に示す。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－［ホスホジエステル］、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－［ホスホロチオエート］、または－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－［ホスホロジチオエート］である。一部の実施形態では、リンカーは、以下に図示される、Ｃ６アミノ部分（－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－）を含有する。一部の実施形態では、リンカーは、ＰＯ、ＰＳ、またはＰＳ２に結合されたＣ６アミノを含有する。一部の実施形態では、リンカーは、ＰＯ、ＰＳ、またはＰＳ２に結合されたＣ６アミノである。一部の実施形態では、リンカー、例えば、Ｌ^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－である。一部の実施形態では、リンカー、例えばＬ^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－であり、ここで、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に繋がれ、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－はオリゴヌクレオチド部分に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、例えば、Ｌ^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－であり、ここで、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に繋がれ、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－はオリゴヌクレオチド部分の５’－Ｏ－に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、例えば、Ｌ^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－であり、ここで、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に繋がれ、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－はオリゴヌクレオチド部分の３’－Ｏ－に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、例えば、Ｌ^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－である。一部の実施形態では、リンカー、例えば、Ｌ^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－であり、ここで、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に繋がれ、－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－はオリゴヌクレオチド部分に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、例えば、Ｌ^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－であり、ここで、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に繋がれ、－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－はオリゴヌクレオチド部分の５’－Ｏ－に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、例えば、Ｌ^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－であり、ここで、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に繋がれ、－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－はオリゴヌクレオチド部分の３’－Ｏ－に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、例えば、Ｌ^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－である。一部の実施形態では、リンカー、例えば、Ｌ^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－であり、ここで、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に繋がれ、－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－はオリゴヌクレオチド部分に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、例えば、Ｌ^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（ＣＨ$_2$）$_6$－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－であり、ここで、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質

部分に接続され、－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－はオリゴヌクレオチド部分の５’－Ｏ－に繋がれる。一部の実施形態では、リンカー、例えば、L^{LD}またはＬは、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－－（CH_2）$_6$－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－であり、ここで、－Ｃ（Ｏ）－は、脂質部分に接続され、－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－はオリゴヌクレオチド部分の３’－Ｏ－に繋がれる。当業者に認識されるように、あるｐＨでは、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－はそれぞれ、－Ｐ（Ｏ）（O^-）－、－Ｐ（Ｏ）（S^-）－、－Ｐ（Ｓ）（S^-）－として存在し得る。一部の実施形態では、脂質部分は、R^{LD}である。

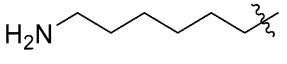
【化５１５】



ホスホロチオエートを有するＣ６アミノ



リン酸を有するＣ６アミノ

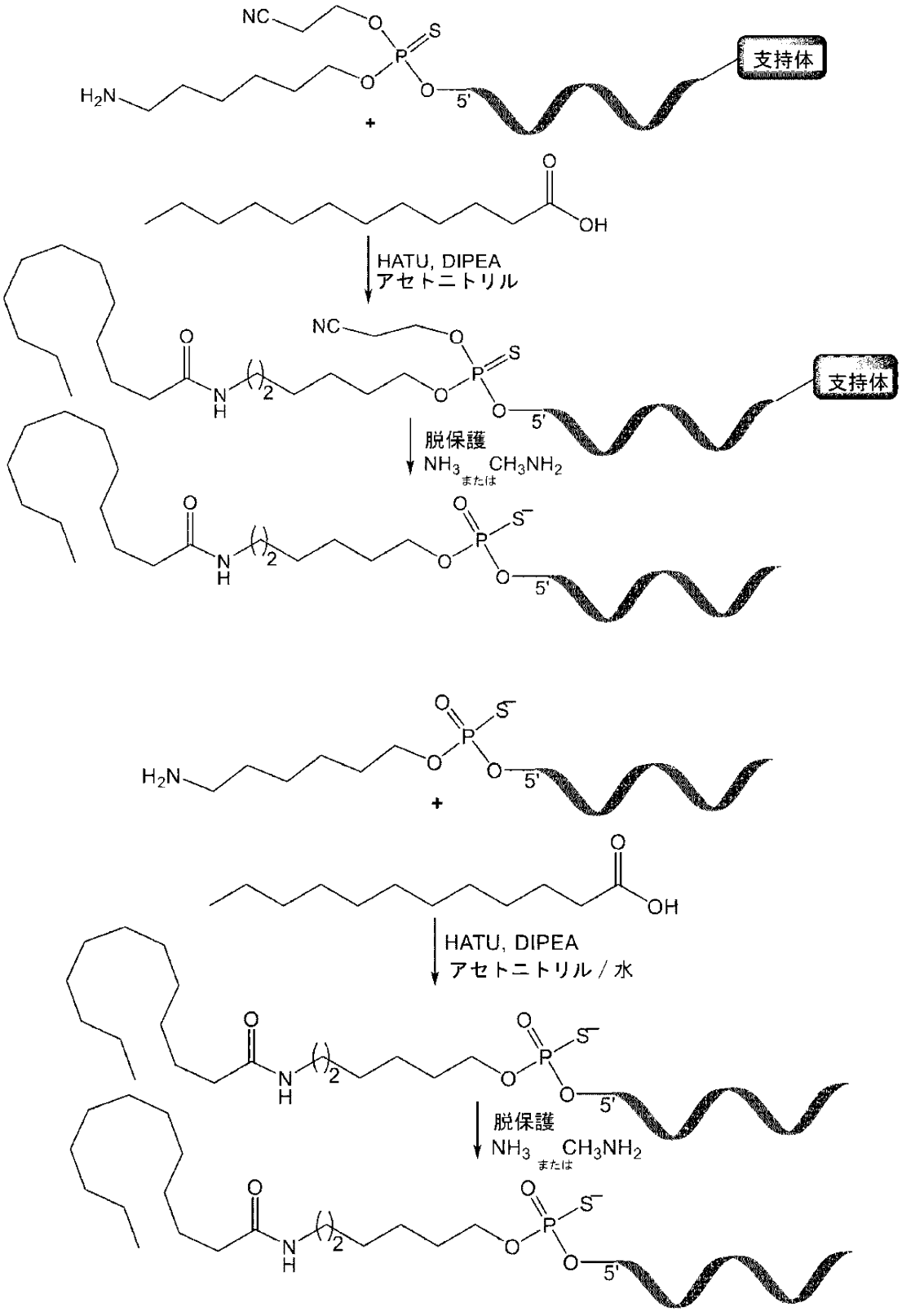


Ｃ６アミノ基

【２３４４】

様々な化学及びリンカーを、本開示に従う複合体化に使用することができる。例えば、一部の実施形態では、脂質は、以下に記載の化学、または同様のプロセスを用いて組み込まれる：

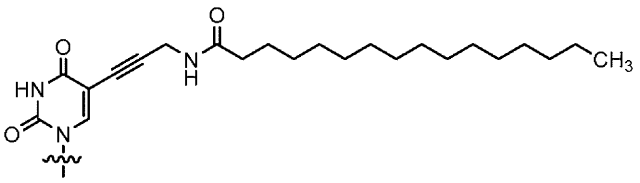
【化５１６】



【２３４５】

一部の実施形態では、脂質は、核酸塩基を介して直接オリゴヌクレオチドに組み込まれる。例えば：

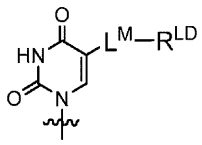
【化５１７】



。

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、核酸塩基に直接結合した－Ｌ^{M}－Ｒ^{LD}を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、

【化５１８】



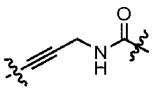
を含む。一部の実施形態では、リンカー（Ｌ^{M}）は、

【化５１９】



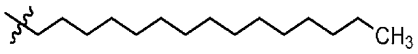
である。一部の実施形態では、リンカー（Ｌ^{M}）は、

【化５２０】



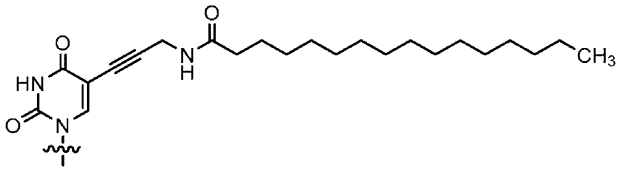
である。一部の実施形態では、脂質部分、Ｒ^{LD}は、

【化５２１】



である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、

【化５２２】



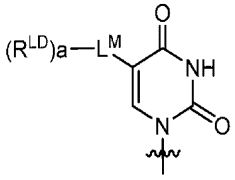
を含む。

【２３４６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチド部分に、任意にリンカーを介して繋がれた炭水化物部分を、核酸塩基において含む。一部の実施形態では、該核酸塩基はＴである。一部の実施形態では、対核酸塩基は、保護されたＴである。一部の実施形態では、該核酸塩基は、任意で置換されるＴである。一部の実施形態では、この結合は、Ｔまたは任意で置換されるＴの５－炭素においてである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の－Ｌ^{M}－（Ｒ^{LD}）ａを含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、

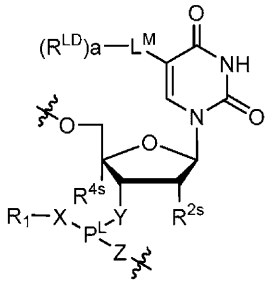
提供されるオリゴヌクレオチドは、核酸塩基に結合された１つ以上の－Ｌ^{M}－（Ｒ^{LD}）ａを含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５２３】



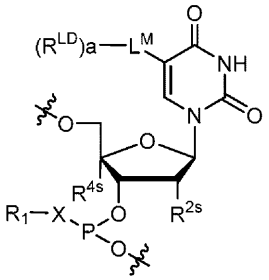
を含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５２４】



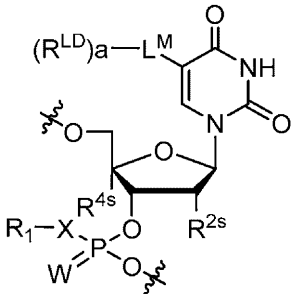
を含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５２５】



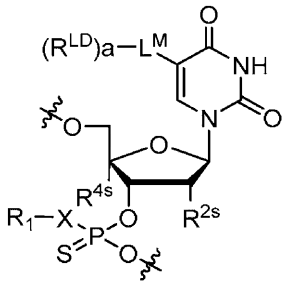
を含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５２６】



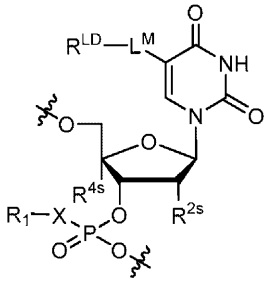
を含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５２７】



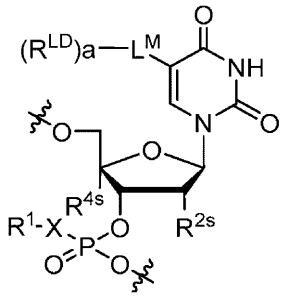
を含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５２８】



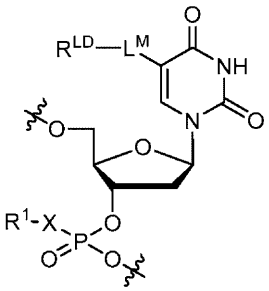
を含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５２９】



を含み、ここで、ＸはＯまたはＳであり、R^1はＨであり、他の可変要素の各々は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^{2s}及びR^{4s}は水素である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５３０】



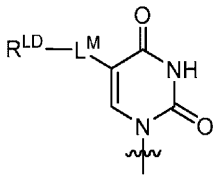
を含み、ここで、ＸはＯまたはＳであり、R^1はＨであり、他の可変要素の各々は独立して、本開示に記載されるとおりである。

【２３４７】

一部の実施形態では、ａは１である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、核酸塩基に結合された１つ以上の$-L^M-R^{CD}$を含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、該核酸塩基はＴであ

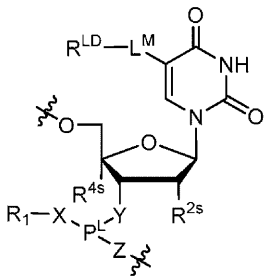
る。一部の実施形態では、対核酸塩基は、保護されたＴである。一部の実施形態では、該核酸塩基は、任意で置換されるＴである。一部の実施形態では、この結合は、Ｔまたは任意で置換されるＴの５－炭素においてである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５３１】



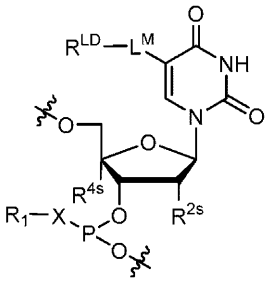
を含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５３２】



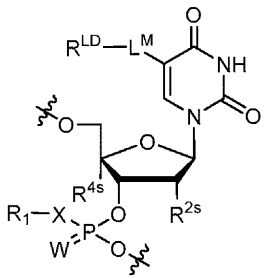
を含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５３３】



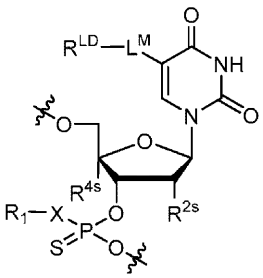
を含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５３４】



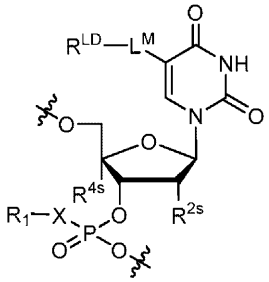
を含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５３５】



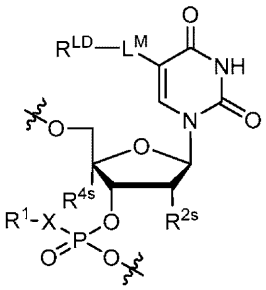
を含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５３６】



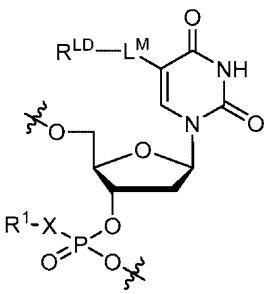
を含み、ここで、各可変要素は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５３７】



を含み、ここで、ＸはＯまたはＳであり、R^1はＨであり、他の可変要素の各々は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^{2s}及びR^{4s}は水素である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化５３８】



を含み、ここで、ＸはＯまたはＳであり、R^1はＨであり、他の可変要素の各々は独立して、本開示に記載されるとおりである。

【２３４８】

一部の実施形態では、本開示は、C_{10}－C_{40}の直線状、飽和もしくは部分不飽和脂肪族鎖を含む、またはC_{10}－C_{40}の直線状、飽和もしくは部分不飽和脂肪族鎖である脂質部分を含む、オリゴヌクレオチドを含む組成物を提供する。一部の実施形態では、本

開示は、１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で任意に置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状、飽和もしくは部分不飽和脂肪族鎖を含む、または１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で任意に置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状、飽和もしくは部分不飽和脂肪族鎖である脂質部分を含む、オリゴヌクレオチドを含む組成物を提供する。

【２３４９】

一部の実施形態では、組成物は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸、アラキドン酸、及びジリノレイルアルコールから選択される化合物の複合体化を介して形成される脂質部分を含むオリゴヌクレオチドを含む。

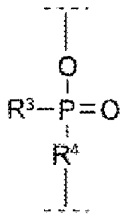
【２３５０】

一部の実施形態では、リンカーは、組成物の２つの部分を結合させる部分である。非限定的な例として、リンカーは、オリゴヌクレオチドを脂質に物理的に結合させる。適切なリンカーの非限定的な例としては、非荷電リンカー、荷電リンカー、アルキルを含有するリンカー、リン酸を含有するリンカー、分枝状リンカー、非分枝状リンカー、少なくとも１つの切断基を含有するリンカー、少なくとも１つの酸化還元切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのリン酸系の切断基を含有するリンカー、少なくとも１つの酸切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのエステル系切断基を含有するリンカー、少なくとも１つのペプチド系切断基を含有するリンカーが挙げられる。一部の実施形態では、リンカーは、非荷電リンカーまたは荷電リンカーである。一部の実施形態では、リンカーはアルキルを含む。

【２３５１】

一部の実施形態では、リンカーはリン酸を含む。様々な実施形態において、リン酸は、架橋酸素（すなわち、リン酸をヌクレオシドに結合する酸素）を、窒素（架橋ホスホロアミデート）、硫黄（架橋ホスホロチオエート）及び炭素（架橋メチレンホスホネート）で置き換えることによって修飾することもできる。この置換は、いずれかの結合酸素または両方の結合酸素で起こり得る。一部の実施形態では、架橋酸素は、ヌクレオシドの３’－酸素であり、炭素との置き換えが行われている。一部の実施形態では、架橋酸素は、ヌクレオシドの５’－酸素であり、窒素との置き換えが行われている。様々な実施形態において、リン酸を含むリンカーは、ホスホロジチオエート、ホスホロアミデート、ボラノホスホノエート、または以下の式（Ｉ）の化合物のうちのいずれか１つ以上を含有する：

【化５３９】



（Ｉ）、

式中、Ｒ^{3}は、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、ＢＨ$_{3}$、ＣＨ$_{3}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ及びＣ$_{6-10}$アリール－オキシから選択され、ここで、Ｃ$_{1-6}$アルキル及びＣ$_{6-10}$アリールは、非置換であるか、または任意で独立して、ハロ、ヒドロキシル、及びＮＨ$_{2}$から独立して選択される１～３個の基で置換され、及びＲ^{4}は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、またはＣＨ$_{2}$から選択される。

【２３５２】

一部の実施形態では、リンカーは、直接結合、または酸素もしくは硫黄等の原子、例えば、ＮＲ^{1}、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＳＯ、ＳＯ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$ＮＨ等の単位、または置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリー

ルアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルアリールアルキル、アルキルアリールアルケニル、アルキルアリールアルキニル、アルケニルアリールアルキル、アルケニルアリールアルケニル、アルケニルアリールアルキニル、アルキニルアリールアルキル、アルキニルアリールアルケニル、アルキニルアリールアルキニル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルケニル、アルキルヘテロアリールアルキニル、アルケニルヘテロアリールアルキル、アルケニルヘテロアリールアルケニル、アルケニルヘテロアリールアルキニル、アルキニルヘテロアリールアルキル、アルキニルヘテロアリールアルケニル、アルキニルヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロシクリルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルケニル、アルキルヘテロシクリルアルキニル、アルケニルヘテロシクリルアルキル、アルケニルヘテロシクリルアルケニル、アルケニルヘテロシクリルアルキニル、アルキニルヘテロシクリルアルキル、アルキニルヘテロシクリルアルケニル、アルキニルヘテロシクリルアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、アルキニルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルヘテロアリール等の原子鎖を含み、ここで、１個以上のメチレンは、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、$N(R_1)_2$、Ｃ（Ｏ）、切断可能な結合基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の複素環で中断または終了されてもよく、ここで、R^1は、水素、アシル、脂肪族または置換脂肪族である。

【２３５３】

一部の実施形態では、リンカーは分枝状リンカーである。一部の実施形態では、分枝状リンカーの分枝点は、少なくとも三価でもよいが、四価、五価もしくは六価の原子、またはこのような複数の原子価を示す基でもよい。一部の実施形態では、分枝点は、－Ｎ、－Ｎ（Ｑ）－Ｃ、－Ｏ－Ｃ、－Ｓ－Ｃ、－ＳＳ－Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｑ）－Ｃ、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｑ）－Ｃ、－Ｎ（Ｑ）Ｃ（Ｏ）－Ｃ、または－Ｎ（Ｑ）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃであり、ここで、Ｑは独立して、出現ごとにＨであるか、または任意で置換されるアルキルである。他の実施形態において、該分枝点は、グリセロールまたはグリセロール誘導体である。

【２３５４】

１つの実施形態では、リンカーは、少なくとも１つの切断可能な結合基を含む。非限定的な例として、切断可能な結合基は、細胞外で十分安定であり得るが、標的細胞に入ると切断されて、リンカーがともに保持している２つの部分を放出する。非限定的な例として、切断可能な結合基、例えば、ジスルフィド結合は、ｐＨの影響を受けやすい。非限定的な例として、リンカーは、酵素によって切断される能力を有する切断可能な結合基を含み得る。非限定的な例として、リンカーは、ペプチド結合を含んでもよく、これは、例えば肝細胞及び滑膜細胞等、ペプチダーゼが豊富な細胞型を標的にするときに利用することができる。非限定的な例として、切断可能な候補結合基の適合性は、分解剤（または条件）が、該候補結合基を切断する能力を試験することで評価され得る。一部の実施形態では、リンカーは、酸化還元切断可能な結合基、当該リン酸基を分解または加水分解する薬剤によって切断可能なリン酸系の切断可能な結合基を含み、リンカーは、酸で切断可能な結合基、エステル系の切断可能な結合基、及び／またはペプチド系の切断基を含む。

【２３５５】

一部の実施形態では、リンカーは、少なくとも１つの切断可能な結合基を含む。

【２３５６】

非限定的な例として、切断可能な結合基は、細胞外で十分安定であり得るが、標的細胞に入ると切断されて、リンカーがともに保持している２つの部分を放出する。非限定的な例として、切断可能な結合基は、標的細胞内または第１の参照条件下（これは、例えば、細胞内条件を模倣するか、または細胞内条件を表すように選択され得る）で、対象の血液中よりも、または第２の参照条件下（これは、例えば、血液または血清に見られる条件を模倣するか、その条件を表すように選択され得る）よりも、少なくとも１０倍以上、少な

くとも１００倍速く切断される。切断可能な結合基は、切断剤、例えば、ｐＨ、酸化還元電位または分解分子の存在に影響されやすい。概して、切断剤は、血清中または血液中よりも細胞内でより普遍的にあるか、またはより高レベルもしくは高活性で存在する。このような分解剤の例としては、以下が挙げられる：酸化還元切断が可能な結合基を還元によって分解することができて、細胞内に存在する、例えば酸化酵素もしくは還元酵素、またはメルカプタン等の還元剤を含む、特定の基質に対し選択されるか、または基質特異性を持たない酸化還元剤；エステラーゼ；エンドソーム、または酸性環境を作り出すことができる剤、例えば、５以下のｐＨを生じさせる剤；一般的な酸として作用することによって酸切断可能な結合基を加水分解または分解することができる酵素、ペプチダーゼ（基質特異性であり得る）及びホスファターゼ。

【２３５７】

非限定的な例として、ジスルフィド結合等の切断可能な結合基はｐＨに影響されやすい。ヒト血清のｐＨは７．４であるが、細胞内の平均ｐＨはわずかに低く、約７．１～７．３の範囲である。エンドソームはさらに酸性のｐＨを有し、５．５～６．０の範囲であり、リソソームはさらにより酸性のｐＨで約５．０である。一部のリンカーは、所望のｐＨで切断され、それによってリガンドからカチオン性脂質を細胞内または細胞の所望の区画内に放出する切断可能な結合基を有することになるであろう。

【２３５８】

非限定的な例として、リンカーは、酵素によって切断される能力を有する切断可能な結合基を含むことができる。リンカーに組み込まれる切断可能な結合基の型は、標的にされる細胞に依存し得る。例えば、肝臓標的化リガンドは、エステル基を含むリンカーにより、カチオン性脂質に結合することができる。肝細胞はエステラーゼが豊富であり、従って、リンカーは、エステラーゼが豊富でない細胞型よりも肝細胞において、より効率的に切断されることになるであろう。エステラーゼが豊富な他の細胞型としては、肺、腎皮質及び精巣の細胞が含まれる。

【２３５９】

非限定的な例として、リンカーは、ペプチド結合を含んでもよく、これは、例えば肝細胞及び滑膜細胞等、ペプチダーゼが豊富な細胞型を標的にするときに利用することができる。

【２３６０】

非限定的な例として、切断可能な候補結合基の適合性は、候補結合基を切断する分解剤（または条件）の能力を試験することによって評価することができる。血液中の切断、または他の非標的組織と接触したときの切断に耐える能力について、切断可能な候補結合基を試験することも同様に望ましいであろう。従って、第１の条件と第２の条件の間の切断に対する相対的感受性を決定することができて、ここで、第１の条件は、標的細胞内の切断の指標となるよう選択され、第２の条件は、他の組織または生体液、例えば、血液または血清における切断の指標となるよう選択される。評価は、無細胞系、細胞中、細胞培養中、臓器もしくは組織培養中、または動物全体で実施することができる。一部の実施形態では、初期評価を無細胞条件または培養条件で行い、動物全体でさらに評価することによって確認することができる。非限定的な例として、有用な候補化合物は、血液もしくは血清（または細胞外条件を模倣するよう選択されたｉｎ　ｖｉｔｒｏ条件下）と比べて、細胞内（または細胞内条件を模倣するよう選択されたｉｎ　ｖｉｔｒｏ条件下）で、少なくとも２倍、４倍、１０倍または１００倍速く切断される。

【２３６１】

一部の実施形態では、リンカーは、酸化還元切断可能な結合基を含む。非限定的な例として、切断可能な結合基の１つの種類は、還元時または酸化時に切断される、酸化還元切断が可能な結合基である。還元的に切断が可能な結合基の非限定的な例は、ジスルフィド結合基（－Ｓ－Ｓ－）である。切断可能な結合基の候補物質が適切な「還元的に切断可能な結合基」であるかどうかを決定するために、または例えば特定のオリゴヌクレオチド部分及び特定の標的化剤との使用に適切であるかどうかを決定するために、本明細書に記載

の方法を調べることができる。非限定的な例として、候補物質は、細胞、例えば標的細胞において観察されるであろう切断速度を模倣する、ジチオスレイトール（ＤＴＴ）、または当分野で公知の試薬を使用する他の還元剤とのインキュベーションによって評価することができる。候補物質は、血液条件または血清条件を模倣するよう選択された条件下で評価することもできる。非限定的な例として、候補化合物は、血液中で最大で１０％まで切断される。非限定的な例として、有用な候補化合物は、血液（または細胞外条件を模倣するよう選択されたｉｎ　ｖｉｔｒｏ条件下）と比べて、細胞内（または細胞内条件を模倣するよう選択されたｉｎ　ｖｉｔｒｏ条件下）で、少なくとも２倍、４倍、１０倍または１００倍速く分解される。候補化合物の切断速度は、細胞内媒体を模倣するよう選ばれた条件下で標準的な酵素反応速度論アッセイを使用して決定することができ、細胞外媒体を模倣するよう選ばれた条件と比べることができる。

【２３６２】

一部の実施形態では、リンカーは、当該リン酸基を分解または加水分解する薬剤によって切断されるリン酸系の切断可能な結合基を含む。細胞内のリン酸基を切断する薬剤の一例は、細胞内のホスファターゼ等の酵素である。リン酸系の結合基の例は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＲｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｒｋ）－Ｓ－である。さらなる非限定的な例は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｓ－である。さらなる非限定的な例は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－である。様々な実施形態では、Ｒｋは、以下のいずれかである：ＯＨ、ＳＨ、NH_2、BH_3、CH_3、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-6}アルコキシ及びC_{6-10}アリール－オキシ。ここで、C_{1-6}アルキル及びC_{6-10}アリールは非置換であるか、または任意で独立して、ハロ、ヒドロキシル、及びNH_2から独立して選択される１～３個の基で置換され、及びR^4は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、またはCH_2から選択される。

【２３６３】

一部の実施形態では、リンカーは、酸切断可能な結合基、例えば、酸性条件下で切断される能力を有する結合基を含む。非限定的な例として、酸切断可能な結合基は、約６．５以下のｐＨを有する酸性環境下（例えば、約６．０、５．５、５．０、またはそれ以下）で切断されるか、または一般的な酸として作用し得る酵素等の剤により切断される。細胞内において、例えばエンドソーム及びリソソーム等の特定の低ｐＨオルガネラは、酸切断可能な結合基に切断環境を提供することができる。酸切断可能な結合基の例には、ヒドラゾン、エステル、及びアミノ酸のエステルが含まれるが、これらに限定されない。酸切断可能な基は、一般式の－Ｃ＝ＮＮ－、Ｃ（Ｏ）Ｏ、または－ＯＣ（Ｏ）を有してもよい。別の非限定的な例において、エステルの酸素に結合している炭素（アルコキシ基）が、アリール基、置換アルキル基、または、例えば、ジメチルペンチルもしくはｔ－ブチル等の三級アルキル基である場合。

【２３６４】

一部の実施形態では、リンカーは、エステル系の結合基を含む。非限定的な例として、エステル系の切断可能な結合基は、細胞内のエステラーゼ及びアミダーゼ等の酵素によって切断される。エステル系の切断可能な結合基の例には、アルキレン基、アルケニレン基及びアルキニレン基のエステルが含まれるが、これらに限定されない。エステル切断可能な結合基は、一般式の－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－ＯＣ（Ｏ）－を有する。これらの候補物質

は、上述の方法と類似の方法を用いて評価することができる。

【２３６５】

一部の実施形態では、リンカーは、ペプチド系の切断基を含む。ペプチド系の切断可能な結合基は、細胞内のペプチダーゼ及びプロテアーゼ等の酵素によって切断される。ペプチド系の切断可能な結合基は、アミノ酸の間で形成されて、オリゴペプチド（例えば、ジペプチド、トリペプチド等）及びポリペプチドを与えるペプチド結合である。非限定的な例として、ペプチド系の切断可能な基は、アミド基（－－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－－）を含まない。アミド基は、任意のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンの間で形成され得る。ペプチド結合は、アミノ酸の間で形成されて、ペプチド及びタンパク質を与える特別なタイプのアミド結合である。非限定的な例として、ペプチド系の切断可能な基は、アミノ酸の間で形成されて、ペプチド及びタンパク質を与えるペプチド結合（すなわち、アミド結合）に限定することができ、全アミド官能基を含むわけではない。非限定的な例として、ペプチド系の切断可能な結合基は、一般式の－ＮＨＣＨＲ^{A}Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨＲ^{B}Ｃ（Ｏ）－を有してもよく、式中、Ｒ^{A}及びＲ^{B}は、２個の隣接するアミノ酸のＲ基である。これらの候補物質は、上述の方法と類似の方法を用いて評価することができる。

【２３６６】

非限定的な例として、米国特許出願第２０１５０２６５７０８号に記載のリンカーをはじめとする、当分野において報告された任意のリンカーを使用することができる。

【２３６７】

一部の実施形態では、脂質は、本開示に従って、当技術分野で既知の任意の方法を用いてオリゴヌクレオチドに複合体化される。

【２３６８】

標的化部分

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物はさらに、標的化構成要素または部分を含む。標的化部分は、オリゴヌクレオチド部分に複合体化されても複合体化されなくてもよい。一部の実施形態では、標的化部分は、脂質である。一部の実施形態では、標的化部分は、炭水化物または二環式ケタールである。一部の実施形態では、標的化部分は、本開示に記載される－Ｒ^{LD}である。一部の実施形態では、標的化部分は、本開示に記載される－Ｒ^{CD}である。

【２３６９】

標的化部分は、本開示に従って、多くの種類の方法、例えば、脂質及び炭水化物用に記載されるものによって、提供される技術に組み込まれ得る。一部の実施形態では、標的化部分は、提供されるオリゴヌクレオチドと物理的に混合されて、提供される組成物を形成する。一部の実施形態では、標的化部分は、オリゴヌクレオチドに複合体化される。一部の実施形態では、標的化部分は、オリゴヌクレオチドに複合体化されない。

【２３７０】

一部の実施形態では、提供される組成物は、２つ以上の標的化部分を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２つ以上の複合体化標的化部分を含む。一部の実施形態では、該２つ以上の複合体化標的化部分は同じである。一部の実施形態では、該２つ以上の複合体化標的化部分は異なる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以下の標的化部分を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、異なる型の複合体化標的化部分を含有する。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、同じ型の標的化部分を含有する。

【２３７１】

標的化部分は、例えば、脂質及び炭水化物について記載されるように、任意でリンカーを介してオリゴヌクレオチドに複合体化され得る。当分野の様々なタイプのリンカーが、本開示に従い利用され得る。一部の実施形態では、リンカーはリン酸基を含有し、それを例えば、オリゴヌクレオチド合成で使用される化学と類似した化学方法を介した標的化部分の複合体化に使用することができる。一部の実施形態では、リンカーは、アミド基、エステル基、またはエーテル基を含有する。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｌ－の構

造を有する。標的化部分は、脂質と比較し、同じまたは異なるリンカーのいずれかを介して複合体化され得る。

【２３７２】

標的化部分は、任意でリンカーを介して、様々な適切な位置でオリゴヌクレオチドに複合体化され得る。一部の実施形態では、標的化部分は、５’－ＯＨ基を介して複合体化される。一部の実施形態では、標的化部分は、３’－ＯＨ基を介して複合体化される。一部の実施形態では、標的化部分は、１つ以上の糖部分を介して複合体化される。一部の実施形態では、標的化部分は、１つ以上の塩基を介して複合体化される。一部の実施形態では、標的化部分は、１つ以上のヌクレオチド間結合を介して組み込まれる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、独立してその５’－ＯＨ、３’－ＯＨ、糖部分、塩基部分、及び／またはヌクレオチド間結合を介して複合体化される複数の複合体化標的化部分を含み得る。標的化部分及び脂質は、同じ位置、近傍の位置、及び／または離れた位置のいずれかで複合体化され得る。一部の実施形態では、標的化部分は、オリゴヌクレオチドの一端で複合体化され、脂質は、他方の端で複合体化される。

【２３７３】

一部の実施形態では、標的化部分は、標的細胞の表面上のタンパク質と相互作用する。一部の実施形態では、かかる相互作用により、標的細胞内への内在化が促進される。一部の実施形態では、標的化部分は、糖部分を含有する。一部の実施形態では、標的化部分は、ポリペプチド部分を含有する。一部の実施形態では、標的化部分は、抗体を含有する。一部の実施形態では、標的化部分は、抗体である。一部の実施形態では、標的化部分は、阻害剤を含有する。一部の実施形態では、標的化部分は、低分子阻害剤由来の部分である。一部の実施形態では、阻害剤は、標的細胞の表面上のタンパク質の阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水酵素阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、標的細胞の表面上に発現される炭酸脱水酵素阻害剤である。一部の実施形態では、炭酸脱水酵素は、Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩ、ＸＩＶ、ＸＶまたはＸＶＩである。一部の実施形態では、炭酸脱水酵素は、膜結合型である。一部の実施形態では、炭酸脱水酵素は、ＩＶ、ＩＸ、ＸＩＩまたはＸＩＶである。一部の実施形態では、阻害剤は、ＩＶ、ＩＸ、ＸＩＩ及び／またはＸＩＶに対する阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水酵素ＩＩＩ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水酵素ＩＶ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水酵素ＩＸ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水酵素ＸＩＩ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、炭酸脱水酵素ＸＩＶ阻害剤である。一部の実施形態では、阻害剤は、スルホンアミド（例えば、Ｓｕｐｕｒａｎ，ＣＴ．Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒ ２００８，７，１６８－１８１に記載されるものであり、そのスルホンアミドは参照することにより本明細書に組み込まれる）を含有するか、またはスルホンアミドである。一部の実施形態では、阻害剤は、スルホンアミドである。一部の実施形態では、標的細胞は、筋肉細胞である。

【２３７４】

一部の実施形態では、標的化部分はR^{TD}であり、R^{TD}は、本開示に記載されるR^{LD}またはR^{CD}である。

【２３７５】

一部の実施形態では、標的化部分は、本開示に規定され、及び記載されるR^{LD}である。一部の実施形態では、本開示は、R^{LD}を含有するオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、R^{LD}を含有するオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、R^{LD}を含有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、R^{LD}を含有するオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【２３７６】

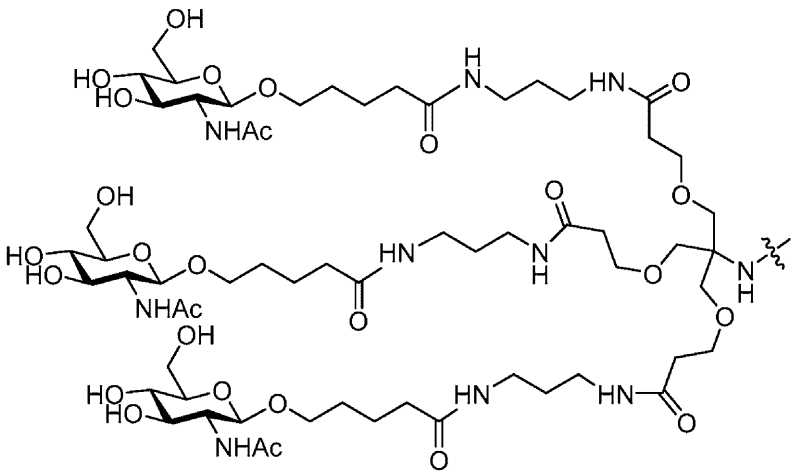
一部の実施形態では、標的化部分は、本開示に規定され、及び記載されるR^{CD}である

。一部の実施形態では、本開示は、R^{CD}を含有するオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態では、本開示は、R^{CD}を含有するオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、R^{CD}を含有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、R^{CD}を含有するオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【２３７７】

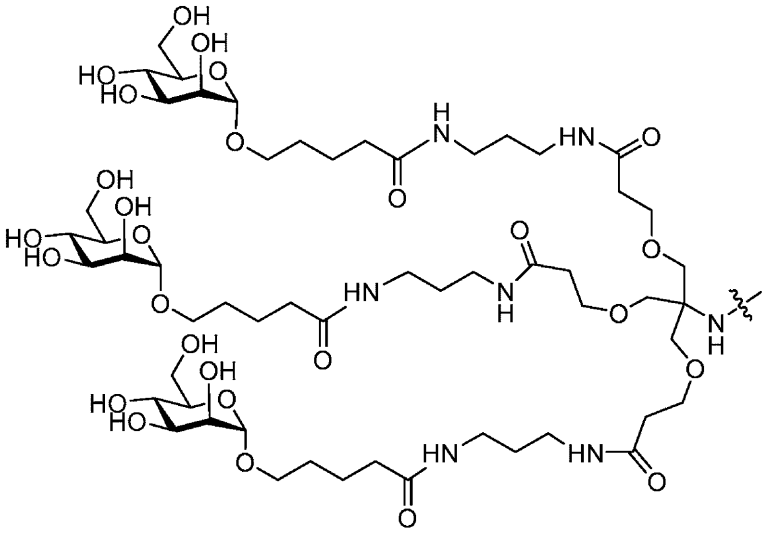
一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５４０】



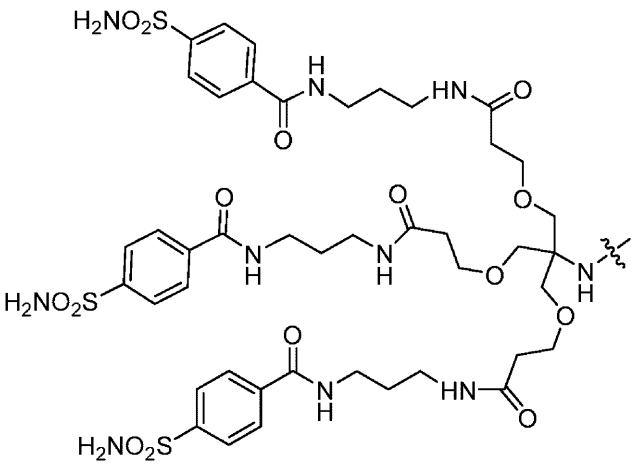
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５４１】



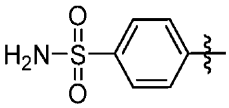
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５４２】



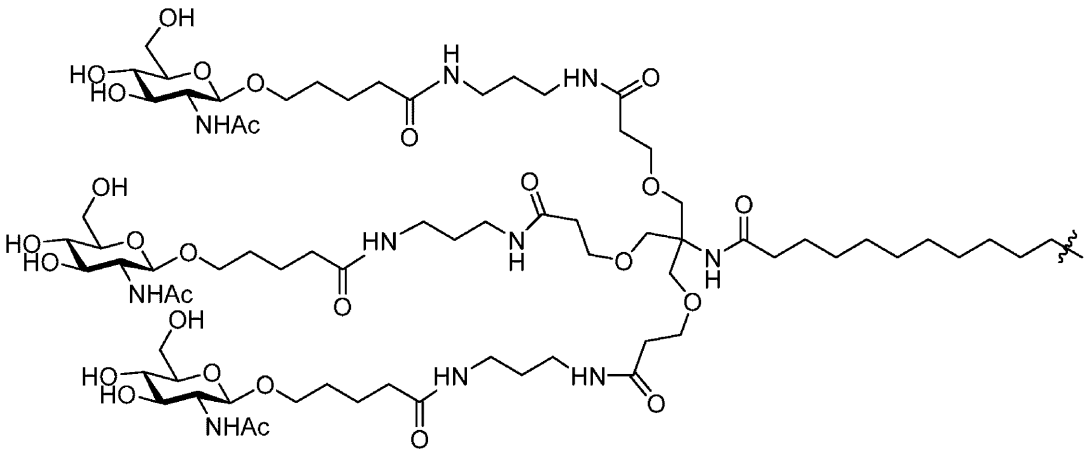
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５４３】



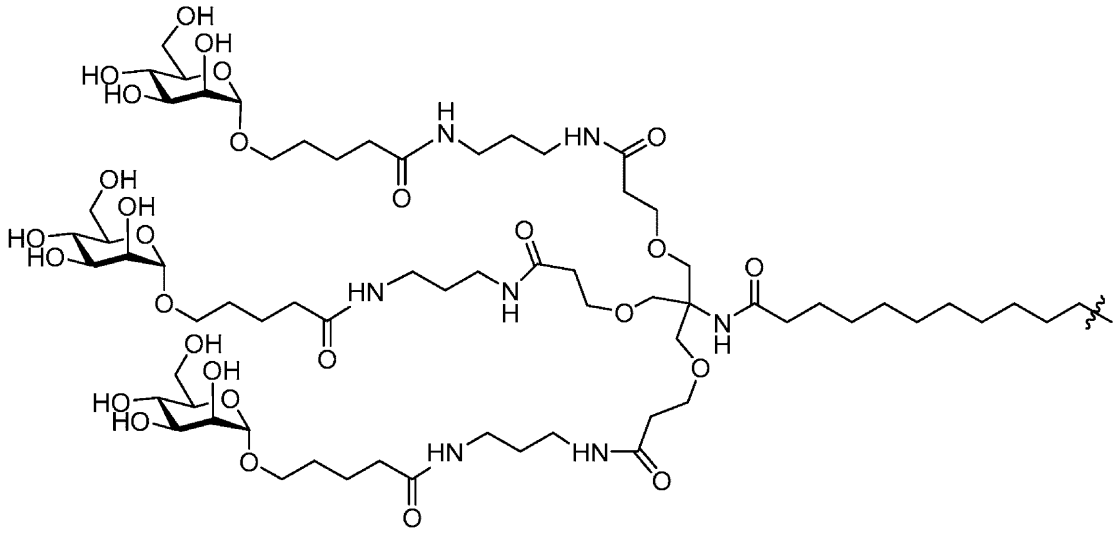
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５４４】



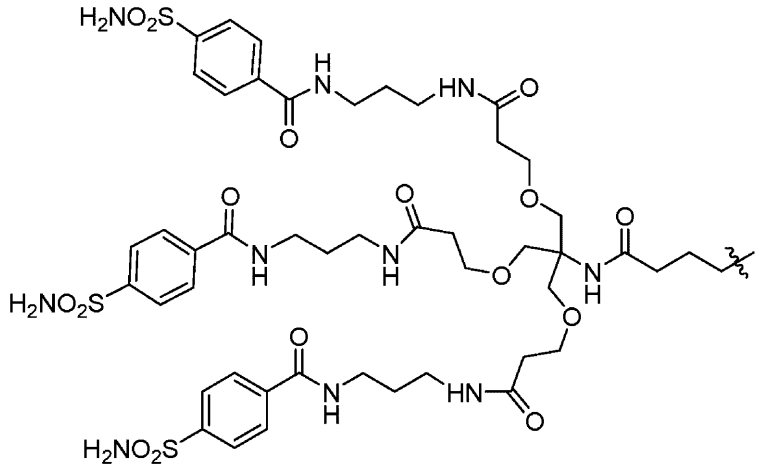
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５４５】



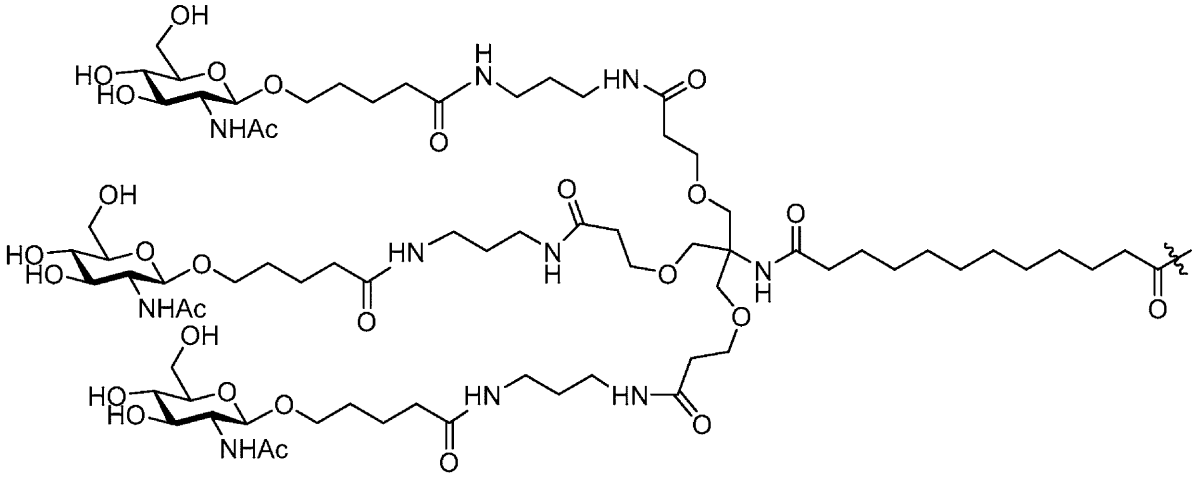
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５４６】



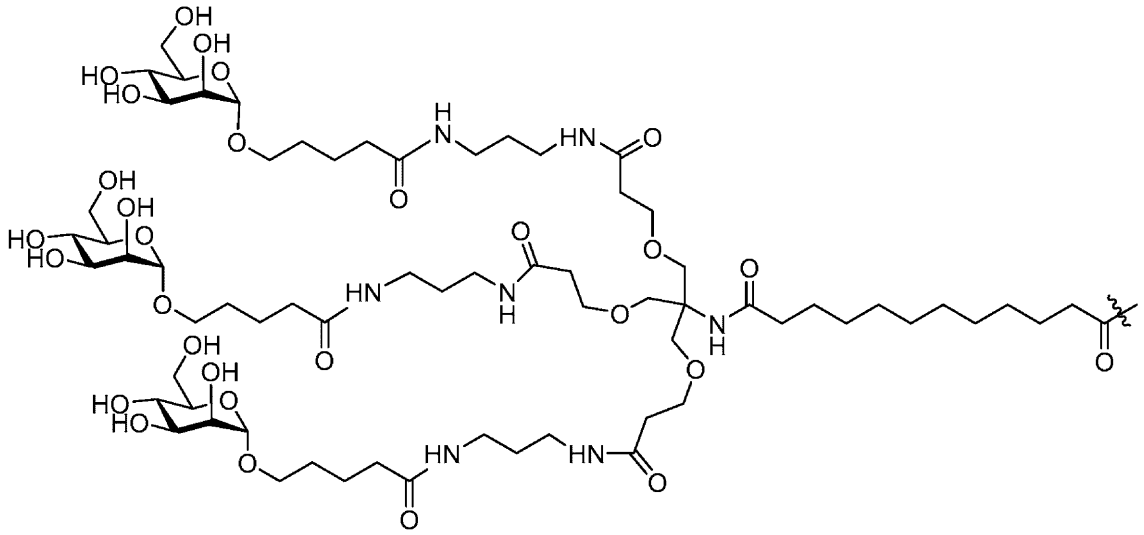
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５４７】



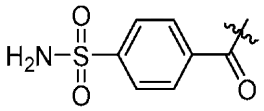
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５４８】



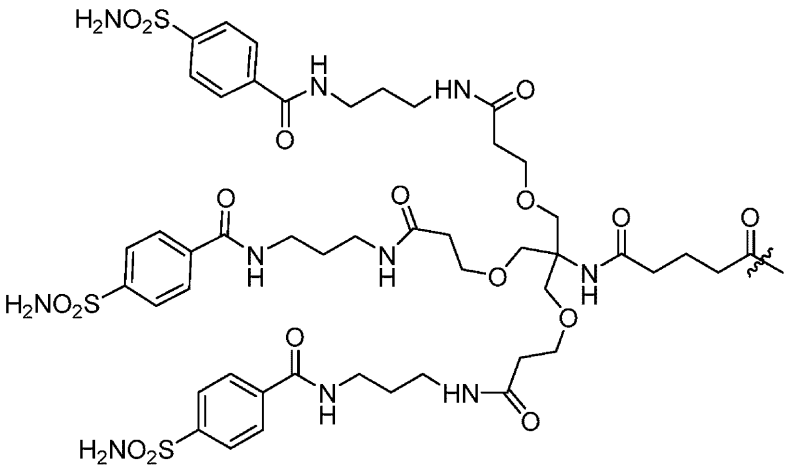
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５４９】



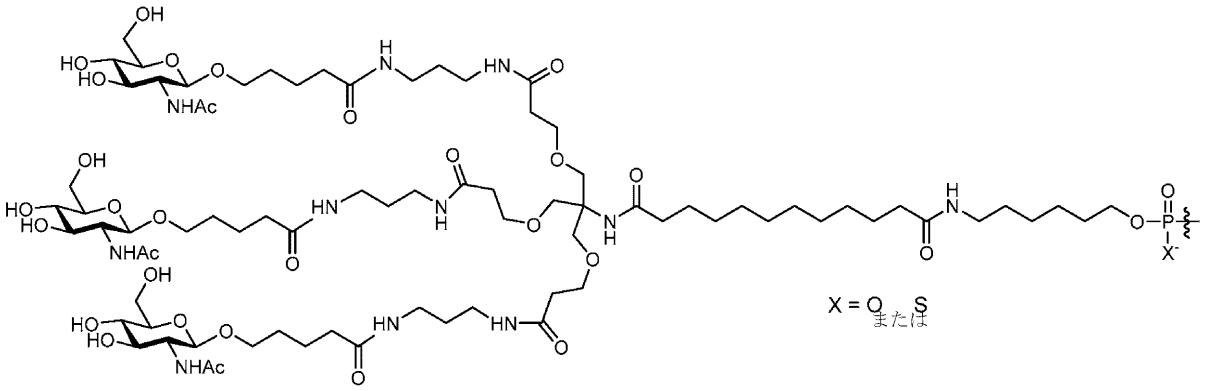
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５５０】



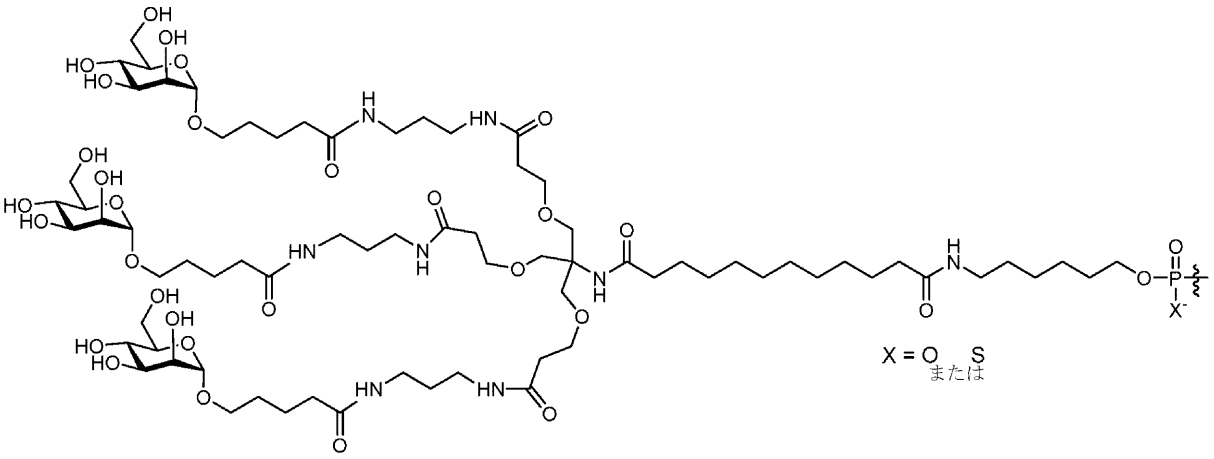
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５５１】



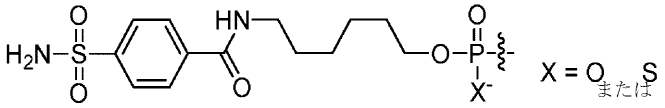
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５５２】



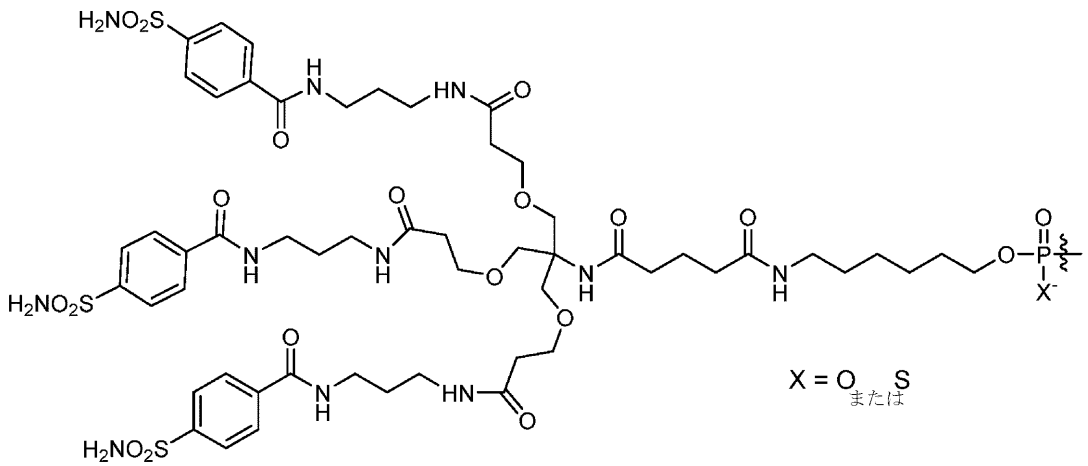
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５５３】



を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、

【化５５４】



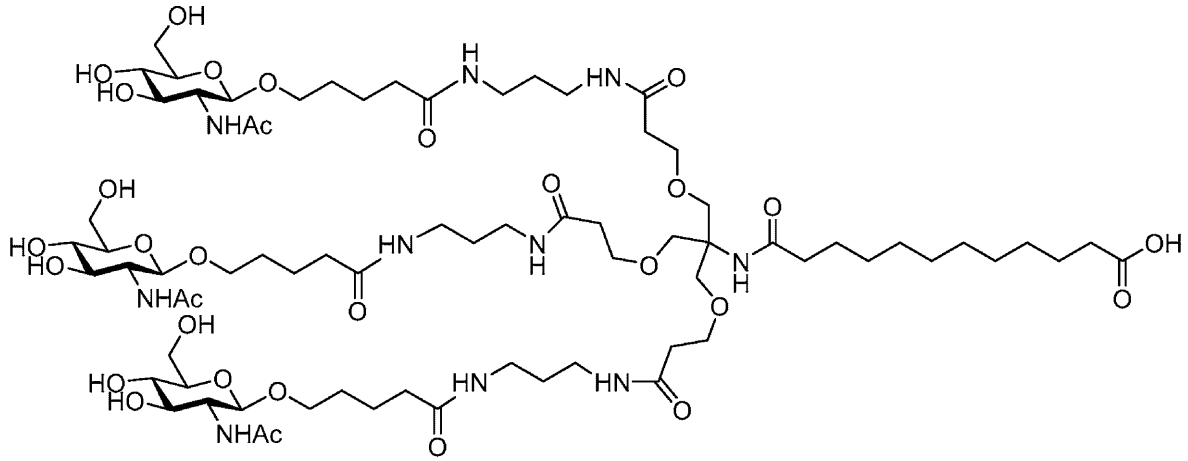
を含むか、またはこれである。一部の実施形態では、R^{TD}は、標的化部分であり、これ

は、脂質部分を含むか、または脂質部分である。一部の実施形態では、ＸはＯである。一部の実施形態では、ＸはＳである。

【２３７８】

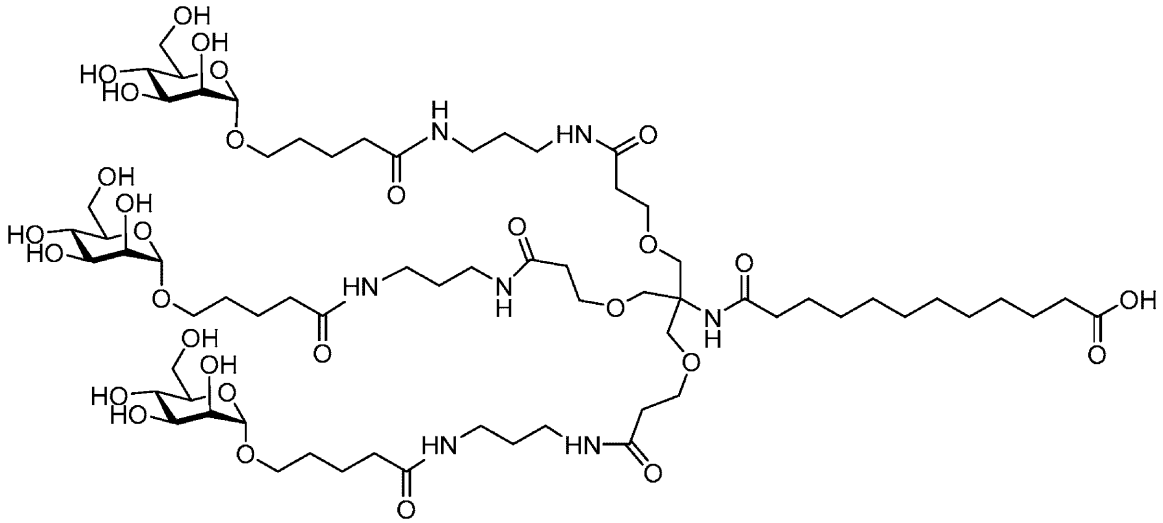
一部の実施形態では、本開示は、様々な部分をオリゴヌクレオチド部分に複合体化するための技術（例えば、試薬、方法等）を提供する。一部の実施形態では、本開示は、標的化部分をオリゴヌクレオチド部分に複合体化するための技術を提供する。一部の実施形態では、本開示は、複合体化のための標的化部分を含有する酸、例えば、R^{L^D}－ＣＯＯＨを提供する。一部の実施形態では、本開示は、複合体化のためのリンカー、例えば、L^Mを提供する。当業者であれば、多くの公知で広く実施されている技術を、本開示に従いオリゴヌクレオチド部分との複合体化に利用可能であることを理解する。一部の実施形態では、提供される酸は、

【化５５５】



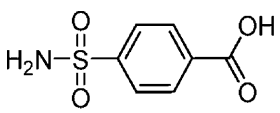
である。一部の実施形態では、提供される酸は、

【化５５６】



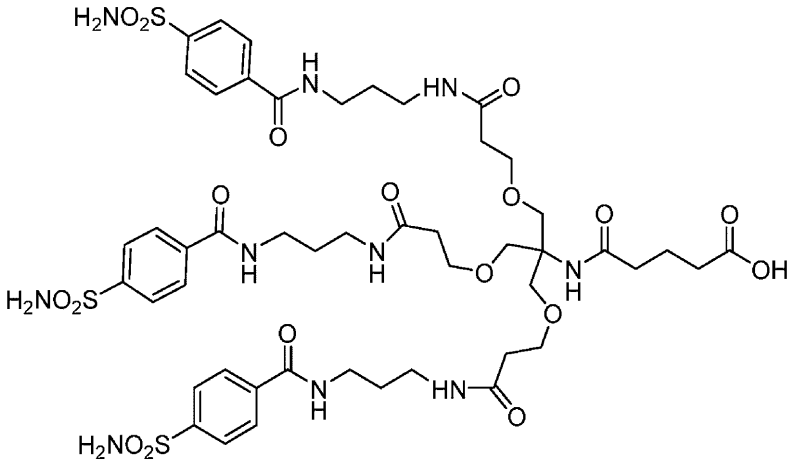
である。一部の実施形態では、提供される酸は、

【化５５７】



である。一部の実施形態では、提供される酸は、

【化５５８】



である。一部の実施形態では、提供される酸は、脂肪酸であり、これは、標的化部分として脂質部分を含み得る。一部の実施形態では、本開示は、かかる酸を調製するための方法及び試薬を提供する。

【２３７９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意選択の追加の化学的部分を含むことができ、該化学部分に含まれるのは、標的化部分、脂質部分、炭水化物部分、二環式ケタール、ＧａｌＮＡｃ部分等であるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、脂質は、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意の脂質、またはそのバリアント、誘導体、もしくは修飾体である。一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃ部分は、本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意のＧａｌＮＡｃ、またはそのバリアント、誘導体、もしくは修飾体である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、または、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、標的化部分、脂質部分、炭水化物部分、二環式ケタール、ＧａｌＮＡｃ部分等が挙げられるがこれらに限定されない本明細書に記載される、もしくは当技術分野で既知の任意選択の追加の化学的部分を、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾と組み合わせて含むことができ、該構造的要素または修飾に含まれるのは、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；シード領域；ポストシード領域；５’末端構造；５’末端領域；５’－ヌクレオチド部分；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ長さ；ＧＣ含量；糖、塩基、もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾であるがこれらに限定されず、また、一部の実施形態では、本開示は、任意のかかるオリゴヌクレオチドの多量体に関する。

【２３８０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、標的遺伝子もしくはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される、または当技術
分野で既知の任意の脂質を含有し得る。

【２３８１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書

に記載されるまたは当分野に公知の任意の脂質を含有し得る。

【２３８２】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、脂質部分を含有する。一部の実施形態では、脂質部分は、脂質との複合体化によって組み込まれる。一部の実施形態では、脂質は、脂肪酸である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、脂肪酸に複合体化される。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質を含有する。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域内のヌクレオチドに複合体化された脂質を含有する。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ポストシード領域内のヌクレオチドに複合体化された脂質を含有する。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、１番目、２番目、３番目、４番目、５番目、６番目、７番目、８番目、９番目、１０番目、１１番目、１２番目、１３番目、１４番目、１５番目、１６番目、１７番目、１８番目、１９番目、２０番目、２１番目、２２番目、２３番目、２４番目、または２５番目のヌクレオチド（５’末端から数えて）に複合体化された脂質を含有する。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、９番目または１１番目のヌクレオチド（５’末端から数えて）に複合体化された脂質を含有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、脂肪酸に塩基で複合体化される。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質を含有する。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、９番目または１１番目のヌクレオチド（５’末端から数えて）の塩基に複合体化された脂質を含有する。

【２３８３】

一部の実施形態では、脂肪酸は、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０個またはそれ以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１０個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１１個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１２個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１３個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１４個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１５個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１６個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１７個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１８個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、１９個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２０個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２１個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２２個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２３個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２４個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２５個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２６個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２７個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２８個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、２９個以上の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪酸は、３０個以上の炭素原子を含有する。

【２３８４】

一部の実施形態では、脂質は、パルミチン酸である。一部の実施形態では、脂質は、ステアリン酸またはツルビナル酸である。一部の実施形態では、脂質は、ステアリン酸である。一部の実施形態では、脂質は、ツルビナル酸である。

【２３８５】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるC_{10}－C_{80}の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、C_1－C_6ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（

Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される、任意で置換される基により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、本明細書に定義及び記載されるとおりである。

【２３８６】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３８７】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３８８】

一部の実施形態では、脂質は、１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で任意で置換される、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３８９】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される、任意で置換される基により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、本明細書に定義及び記載されるとおりである。

【２３９０】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３９１】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３９２】

一部の実施形態では、脂質は、１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で任意で置換される、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３９３】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される、任意で置換される基により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、本明細書に定義及び記載されるとおりである。

【２３９４】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３９５】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２３９６】
一部の実施形態では、脂質は、１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で任意で置換される、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２３９７】
一部の実施形態では、脂質は、非置換のＣ$_{10}$－Ｃ$_{80}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２３９８】
一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２３９９】
一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２４００】
一部の実施形態では、脂質は、非置換のＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２４０１】
一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２４０２】
一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２４０３】
一部の実施形態では、脂質は、非置換のＣ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２４０４】
一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２４０５】
一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるＣ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２４０６】
一部の実施形態では、脂質は、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２４０７】
一部の実施形態では、脂質は、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{30}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２４０８】
一部の実施形態では、脂質は、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{20}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２４０９】
一部の実施形態では、脂質は、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{16}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２４１０】
一部の実施形態では、脂質は、Ｃ$_{12}$－Ｃ$_{16}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２４１１】
一部の実施形態では、脂質は、Ｃ$_{14}$－Ｃ$_{16}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。
【２４１２】
一部の実施形態では、脂質は、１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で任意で置換される、Ｃ$_{1}$

$_{0}$－Ｃ$_{40}$の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。

【２４１３】

一部の実施形態では、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡまたはシス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸及びジリノレイルからなる群から選択される。

【２４１４】

一部の実施形態では、脂質は、オリゴヌクレオチドに複合体化されない。

【２４１５】

一部の実施形態では、脂質は、オリゴヌクレオチドに複合体化される。

【２４１６】

一部の実施形態では、脂質は、リンカーにより、オリゴヌクレオチドに複合体化される。一部の実施形態では、リンカーは、－Ｌ－の構造を有する。

【２４１７】

一部の実施形態では、標的化部分がオリゴヌクレオチドに複合体化される。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の標的化部分を含有する。一部の実施形態では、標的化部分は、リンカーを介して複合体化される。

【２４１８】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の脂質部分と、１つ以上の標的化部分とを含有する。

【２４１９】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質を含有する。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質部分を含有し、ここで、脂質は、直線状のＣ$_{16}$である。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質を含有し、ここで、脂質は、パルミチン酸である。

【２４２０】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、塩基に複合体化された脂質を含有する。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質を含有し、ここで、脂質は、塩基に複合体化された直線状のＣ$_{16}$である。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質を含有し、ここで、脂質は、塩基に複合体化されたパルミチン酸である。

【２４２１】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物に関し、ここで、組成物は、脂質を更に含有する。一部の実施形態では、脂質は、ステアリン酸またはツルビナル酸である。一部の実施形態では、脂質は、オリゴヌクレオチドに複合体化される。

【２４２２】

一部の実施形態では、脂質をオリゴヌクレオチドに複合体化することにより、オリゴヌクレオチドの少なくとも１つの特性が改善される。一部の実施形態では、その特性は、活性の増加（たとえば、一本鎖ＲＮＡ干渉を介在する能力の増加）、または組織分布の改善である。一部の実施形態では、脂質の複合体化により、活性が改善される。一部の実施形態では、脂質の複合体化により、１つ以上の標的組織への送達が改善される。一部の実施形態では、組織は、筋肉組織である。一部の実施形態では、組織は、骨格筋、腓腹筋、三頭筋、心臓または横隔膜である。

【２４２３】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２５塩基以下の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３０塩基以下の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、３５塩基以下の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４０塩基以下の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４５塩基以下の長さである。一部の実

施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５０塩基以下の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、５５塩基以下の長さである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、６０塩基以下の長さである。一部の実施形態では、ＵはＴと置き換えられ、またはＴはＵと置き換えられる。

【２４２４】

一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ１０－Ｃ８０の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキレン、Ｃ１－Ｃ６アルケニレン、Ｃ１－Ｃ６ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される、任意で置換される基により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、本明細書に定義及び記載されるとおりである。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ１０－Ｃ６０の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ１０－Ｃ６０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上のＣ１－４脂肪族基で任意で置換される、Ｃ１０－Ｃ６０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ１０－Ｃ６０の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキレン、Ｃ１－Ｃ６アルケニレン、Ｃ１－Ｃ６ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される、任意で置換される基により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、本明細書に定義及び記載されるとおりである。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ１０－Ｃ６０の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ１０－Ｃ６０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上のＣ１－４脂肪族基で任意で置換される、Ｃ１０－Ｃ６０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ１０－Ｃ４０の飽和脂肪族基または部分不飽和脂肪族基を含有し、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキレン、Ｃ１－Ｃ６アルケニレン、Ｃ１－Ｃ６ヘテロ脂肪族部分、－Ｃ（Ｒ）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＯＣ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される、任意で置換される基により置き換えられ、式中、各可変部分は独立して、本明細書に定義及び記載されるとおりである。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ１０－Ｃ６０の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、任意で置換されるＣ１０－Ｃ６０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上のＣ１－４脂肪族基で任意で置換される、Ｃ１０－Ｃ６０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、非置換のＣ１０－Ｃ８０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるＣ１０－Ｃ６０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるＣ１

０－Ｃ６０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、非置換のＣ１０－Ｃ６０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるＣ１０－Ｃ６０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるＣ１０－Ｃ６０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、非置換のＣ１０－Ｃ４０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以下の任意で置換されるＣ１０－Ｃ６０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、２つ以上の任意で置換されるＣ１０－Ｃ６０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、Ｃ１０－Ｃ４０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上のＣ１－４脂肪族基で任意で置換される、Ｃ１０－Ｃ４０の直線状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含有する。一部の実施形態では、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸及びジリノレイルからなる群から選択される。一部の実施形態では、脂質は、オリゴヌクレオチドに複合体化されない。一部の実施形態では、脂質は、オリゴヌクレオチドに複合体化される。

【２４２５】

一部の実施形態では、脂質をオリゴヌクレオチドに複合体化することにより、オリゴヌクレオチドの少なくとも１つの特性が驚くべくほど改善される。一部の実施形態では、その特性は、活性の増加（たとえば、一本鎖ＲＮＡ干渉を介在する能力の増加）、または組織分布の改善である。一部の実施形態では、組織は、筋肉組織である。一部の実施形態では、組織は、骨格筋、腓腹筋、三頭筋、心臓または横隔膜である。一部の実施形態では、脂質部分を含有するオリゴヌクレオチドは、たとえば、ミセルを形成する。一部の実施形態では、改善される特性の例は、たとえば、図のうちの１つ以上に示される。

【２４２６】

一部の実施形態では、例示的なオリゴヌクレオチドをマウスでアッセイする場合、試験されるオリゴヌクレオチドは、試験量、たとえば、１０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇなどで、オスのＣ５７ＢＬ／１０ＳｃＳｎＤＭＤｍｄｘマウス（４～５週齢）に尾静脈を介して静脈内注射される。一部の実施形態では、注射後に、試験時間、たとえば、何日か目、たとえば、２日目、７日目及び／または１４日目などに、組織が採取され、一部の実施形態では、当該組織は、液体窒素中で新鮮凍結され、解析を行うまで－８０℃で保存される。

【２４２７】

本開示に従ってオリゴヌクレオチドレベルを評価するには、様々なアッセイを使用することができる。一部の実施形態では、ハイブリッド－ＥＬＩＳＡを使用し、標準曲線として被験物質の連続希釈を使用して組織中のオリゴヌクレオチドレベルを定量する：たとえば、手順の一例では、無水マレイン酸活性化９６ウェルプレート（Ｐｉｅｒｃｅ社　１５１１０）を、２．５％$NaHCO_3$中、５００ｎＭの捕捉プローブ（Ｇｉｂｃｏ社　２５０８０－０９４）５０ｌで2時間、３７℃でコーティングした。このプレートを次いでＰＢＳＴ（ＰＢＳ＋０．１％Ｔｗｅｅｎ－２０）で3回洗浄し、５％無脂肪乳－ＰＢＳＴで１時間、３７℃でブロックした。被験物質のオリゴヌクレオチドをマトリクス内に連続希釈した。全ての試料中のオリゴヌクレオチド量が１００ｎｇ／ｍｌ未満となるように、元の試料と共にこの標準物質を溶解バッファー（４Ｍグアニジン；０．３３％Ｎ－ラウリルサルコシン；２５ｍＭクエン酸ナトリウム；１０ｍＭ　ＤＴＴ）で希釈した。２０ｌの希釈試料を、ＰＢＳＴで希釈した３３３ｎＭの検出プローブ１８０ｌと混合し、次いでＰＣＲ装置（６５℃、１０分、９５℃、１５分、４℃）で変性させた。５０ｌの変性試料を、ブロッキングしたＥＬＩＳＡプレートに3個ずつ分配し、４℃で一晩インキュベートした。ＰＢＳＴで3回洗浄した後、ＰＢＳＴ中の１：２０００のストレプトアビジン－ＡＰを

ウェルあたり５０ｌ加え、室温で１時間インキュベートした。ＰＢＳＴで十分に洗浄した後、１００ｌのＡｔｔｏＰｈｏｓ（Ｐｒｏｍｅｇａ社、Ｓ１０００）を添加し、暗所で１０分間室温でインキュベートし、プレートリーダー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅ社、Ｍ５）蛍光チャネル：Ｅｘ４３５ｎｍ、Ｅｍ５５５ｎｍで読み取った。試料中のオリゴヌクレオチドを、４パラメータ回帰分析によって、標準曲線に従い計算した。

【２４２８】

本開示に記載及び実証されるように、一部の実施形態では、脂質複合体化により、標的組織への送達が改善される。一部の実施形態では、脂質の複合体化により、筋肉への送達が改善される。一部の実施形態では、脂質の複合体化は、脂肪酸との複合体化を含有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ツルビナル酸と複合体化される。一部の実施形態では、ツルビナル酸との複合体化は、オリゴヌクレオチドの筋肉への送達を改善するのに特に効果的である。

【２４２９】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、血漿及び組織ホモジネートの両方において安定である。

【２４３０】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、位置９または１１（５’末端から数えて）に複合体化された脂質を含有する。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質を含有し、ここで、脂質は、位置９または１１（５’末端から数えて）に複合体化された直線状のC_{16}である。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質を含有し、ここで、脂質は、位置９または１１（５’末端から数えて）に複合体化されたパルミチン酸である。

【２４３１】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、位置９または１１（５’末端から数えて）の塩基に複合体化された脂質を含有する。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質を含有し、ここで、脂質は、位置９または１１（５’末端から数えて）の塩基に複合体化された直線状のC_{16}である。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質を含有し、ここで、脂質は、位置９または１１（５’末端から数えて）の塩基に複合体化されたパルミチン酸である。

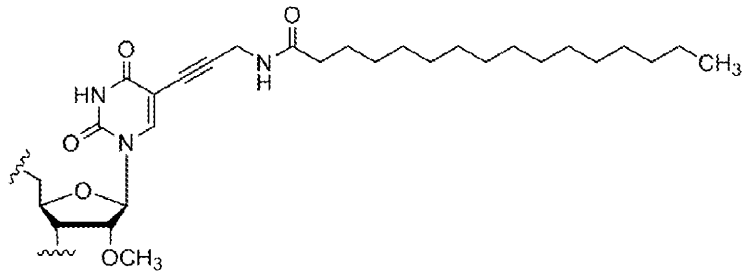
【２４３２】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、位置９または１１（５’末端から数えて）のＵ塩基に複合体化された脂質を含有する。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質を含有し、ここで、脂質は、位置９または１１（５’末端から数えて）のＵ塩基に複合体化された直線状のC_{16}である。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、脂質を含有し、ここで、脂質は、位置９または１１（５’末端から数えて）のＵ塩基に複合体化されたパルミチン酸である。

【２４３３】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉは、ＩｍＵ、または５’－脂質－２’ＯＭｅＵの構造を含有する。

【化５５９】



そのような一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、以下が挙げられる：ＷＶ－７３０２、ＷＶ－７３０３、ＷＶ－７３０４、及びＷＶ－７３０５。表８８。

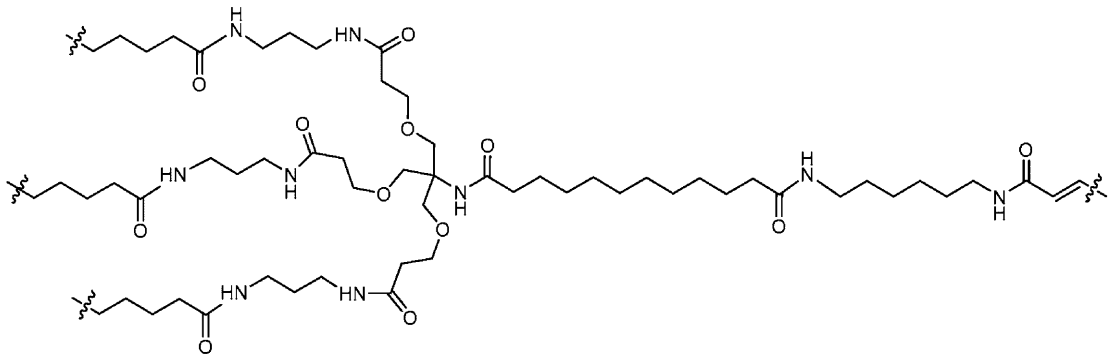
【２４３４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、任意の追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、米国特許第５，６１４，５０３号；同第５，７８０，００９号；同第６，０７４，８６３号；同第６，２５８，５８１号；同第６，４８９，１１７号；同第６，６７７，４４５号；同第６，８２８，４３５号；同第６，８４６，９２１号；同第７，４１６，８４９号；同第７，４９４，９８２号；同第７，９８１，８７１号；同第８，１０６，０２２号；同第８，１４８，３４４号；同第８，３１８，５０８号；同第８，３８９，７０７号；同第８，４５０，４６７号；同第８，５０７，４５５号；同第８，７０３，７３１号；同第８，８２８，９５６号；同第８，９０１，０４６号；同第９，１０７，９０４号；同第９，３５２，０４８号；同第９，３７０，５８１号；同第９，３７０，５８２号；同第９，３８７，２５７号；同第９，３８８，４１５号；同第９，３８８，４１６号；同第９，３９３，３１６号；及び同第９，４０４，１１２号のいずれかに記載される脂質を含有し得る。
【２４３５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の脂質を含有し得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾、たとえば、限定されないが、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、標的化部分、ＧａｌＮＡｃ部分など；シード領域；ポストシード領域；５’末端構造；５’末端領域；５’ヌクレオチド部分；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；長さ；ＧＣ含量；糖、塩基もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾と組み合わせて、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の脂質を含有し得、一部の実施形態では、本開示は、任意のそのようなオリゴヌクレオチドの多量体に関する。
【２４３６】
オリゴヌクレオチドに複合体化される任意の追加の化学的部分：炭水化物部分または二環式ケタール、たとえば、限定されないが、ＧａｌＮＡｃ部分
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物は、１つ以上の炭水化物もしくは炭水化物部分または二環式ケタール部分を含有する。一部の実施形態では、炭水化物部分は、炭水化物である。一部の実施形態では、炭水化物部分は、オリゴヌクレオチドに直接的もしくは間接的に複合体化された炭水化物であるか、またはこれを含有する。一部の実施形態では、炭水化物部分は、所望の位置、たとえば、細胞、組織、臓器などへのオリゴヌクレオチドの標的化送達を容易にする。一部の実施形態では、提供される炭水化物部分は、肝臓への送達を容易にする。当業者により認識されるように、様々な炭水化物部分が文献に記載されており、本開示に従って利用することができる。
【２４３７】
炭水化物部分は、１つ以上の二価または多価（２つ以上の炭水化物部分をオリゴヌクレオチドに繋げるために使用され得る）のリンカーを任意に介して、たとえば、糖単位、ヌクレオチド間結合単位、核酸塩基単位などの様々な位置でオリゴヌクレオチドに組み込むことができる。一部の実施形態では、本開示は、炭水化物をオリゴヌクレオチドへ組み込むための技術を提供する。一部の実施形態では、本開示は、１つ以上のリンカーを任意に

介して、ヌクレオチド間結合及び／または糖単位での代替の組み込み及び／または追加の組み込みとして、核酸塩基単位に炭水化物部分を組み込むための技術を提供し、これにより、極めて大きな柔軟性及び／または改善された特性及び／または活性を提供する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、リンカーを任意に介して、核酸塩基単位でオリゴヌクレオチドに組み込まれた少なくとも１つの炭水化物部分を含有する。

【２４３８】

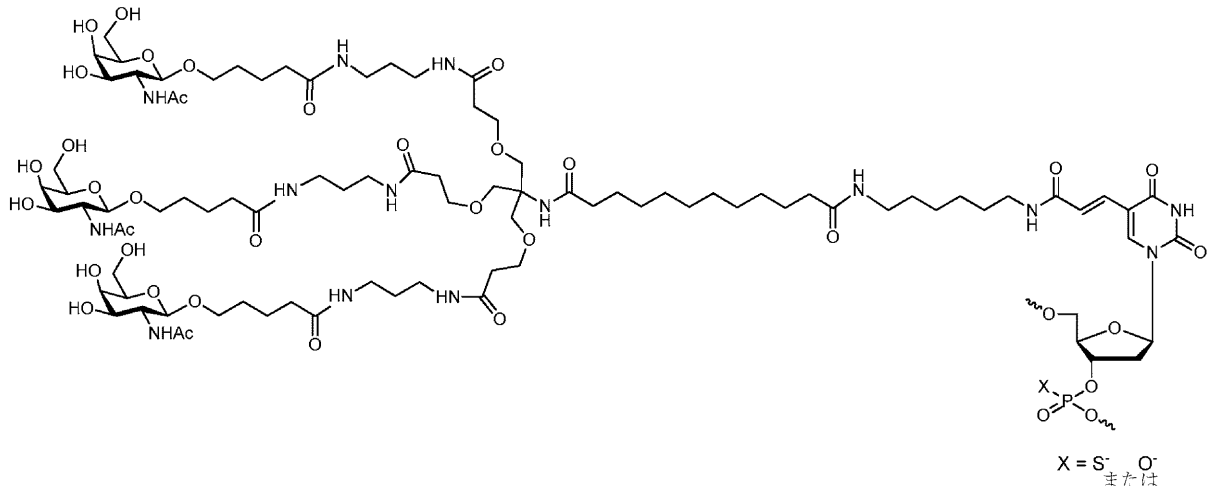
一部の実施形態では、リンカーは、L^Mであり、式中、L^Mは、共有結合であるか、またはC_{1-100}脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～３０個のヘテロ原子を有するC_{1-100}ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される二価もしくは多価の直線状もしくは分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－C≡C－、－C（R’）$_2$－、－O－、－S－、－S－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－、－C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）N（R’）－、－N（R’）C（O）O－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－S（O）$_2$N（R’）－、－C（O）S－、－C（O）O－、－P（O）（OR’）－、－P（O）（SR’）－、－P（O）（R’）－、－P（O）（NR’）－、－P（S）（OR’）－、－P（S）（SR’）－、－P（S）（R’）－、－P（S）（NR’）－、－P（R’）－、－P（OR’）－、－P（SR’）－、－P（NR’）－、－P（OR’）［B（R’）$_3$］－、－OP（O）（OR’）O－、－OP（O）（SR’）O－、－OP（O）（R’）O－、－OP（O）（NR’）O－、－OP（OR’）O－、－OP（SR’）O－、－OP（NR’）O－、－OP（R’）O－、または－OP（OR’）［B（R’）$_3$］O－と置き換えられ；及び１つ以上の炭素原子が任意で、及び独立して、Cyと置き換えられる。一部の実施形態では、L^Mは、二価である。一部の実施形態では、L^Mは、多価である。一部の実施形態では、L^Mは、

【化５６０】



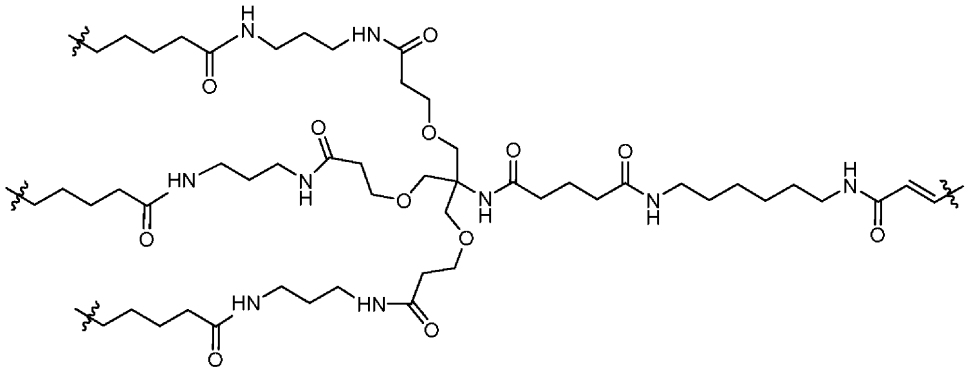
であり、式中、L^Mは、核酸塩基に直接結合され、たとえば、以下のとおりである：

【化５６１】



。一部の実施形態では、L^Mは、

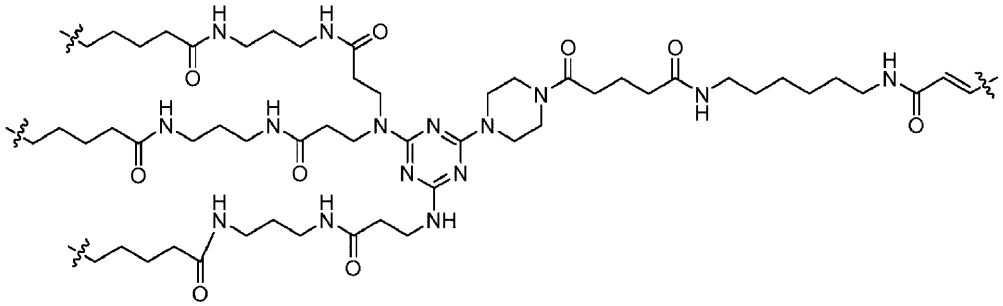
【化５６２】



である。

一部の実施形態では、L^Mは、

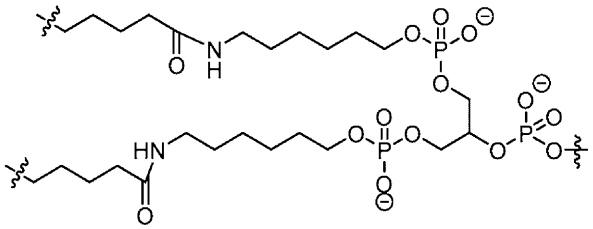
【化５６３】



である。

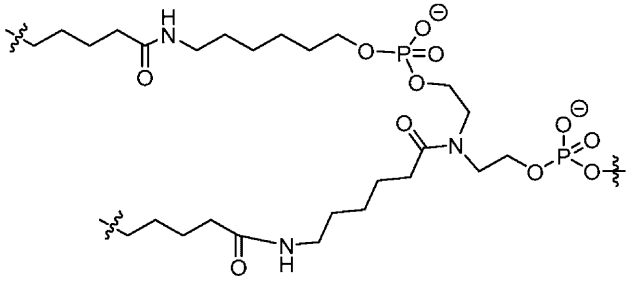
一部の実施形態では、L^Mは、

【化５６４】



である。一部の実施形態では、L^Mは、

【化５６５】



である。

【２４３９】

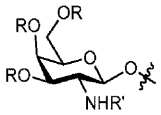
一部の実施形態では、炭水化物部分または二環式ケタールもしくは二環式ケタール部分は、R^{CD}であり、式中、R^{CD}は、C_{1-100}脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～３０個のヘテロ原子を有するC_1

$_{-100}$ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される直線状または分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－と置き換えられ；及び１つ以上の炭素原子が任意で、及び独立して、Cy^Lと置き換えられる。一部の実施形態では、R^{CD}は、C_{1-100}脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～３０個のヘテロ原子を有するC_{1-100}ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される直線状または分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－と置き換えられ；及び１つ以上の炭素原子が独立して、四価の単糖、二糖または多糖部分と置き換えられる。一部の実施形態では、R^{CD}は、C_{1-100}脂肪族基、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～３０個のヘテロ原子を有するC_{1-100}ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される直線状または分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－と置き換えられ；及び１つ以上の炭素原子が独立して、四価のＧａｌＮａｃ部分、またはＧａｌＮａｃ誘導体の四価部分と置き換えられる。

【２４４０】

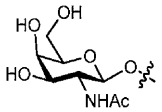
一部の実施形態では、R^{CD}は、任意で置換される

【化５６６】



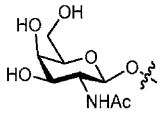
である。一部の実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。一部の実施形態では、Ｒ^{ＣＤ}は、単糖部分である。一部の実施形態では、Ｒ^{ＣＤ}は、一価のＧａｌＮａｃ部分である。一部の実施形態では、Ｒ^{ＣＤ}は、

【化５６７】



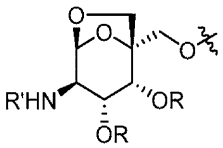
である。一部の実施形態では、Ｒ^{ＣＤ}は、任意で置換される

【化５６８】



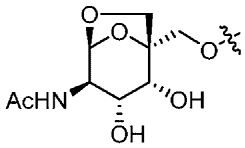
である。一部の実施形態では、Ｒ^{ＣＤ}は、任意で置換される

【化５６９】



である。一部の実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。一部の実施形態では、Ｒ^{ＣＤ}は、任意で置換される

【化５７０】



である。一部の実施形態では、Ｒ^{ＣＤ}は、二糖部分である。一部の実施形態では、Ｒ^{ＣＤ}は、多糖部分である。

【２４４１】

一部の実施形態では、Ｒ^{ＣＤ}は、Ｒ^{Ｇ}－Ｌ－の構造を有し、式中、Ｒ^{Ｇ}は、－Ｈであるか、またはＣ$_{3}$－Ｃ$_{20}$環式脂肪族、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、Ｒ^{ＣＤ}は、Ｒ^{Ｇ}－Ｌ－の構造を有し、式中、Ｒ^{Ｇ}は、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{20}$環式脂肪族、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、Ｒ^{ＣＤ}は、Ｒ^{Ｇ}－Ｌ－の構造を有し、式中、Ｒ^{Ｇ}は、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{20}$環式脂肪族、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基であり、少なくとも１つのヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態では、Ｒ^{Ｇ}は置換され、各Ｒ^{Ｇ}の少なくとも１つの置換基は、酸素原子を介してＲ^{Ｇ}に結合される。一部の実施形態では、Ｒ^{Ｇ}は置換され、各Ｒ^{Ｇ}の少なくとも１つの置換基は、窒素原子を介してＲ^{Ｇ}に

結合される。一部の実施形態では、R^Gは独立して置換され、各R^Gの各炭素原子は独立して、酸素原子または窒素原子を介して置換基に結合される。一部の実施形態では、R^Gは独立して置換され、各R^Gの各炭素原子は独立して、酸素原子または窒素原子を介して置換基に結合される。一部の実施形態では、R^Gは、１～１０個の酸素原子を有する、任意で置換される３～２０員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、R^Gは、１個の酸素原子を有する、任意で置換される３～６員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、各R^Gは独立して、１～１０個の酸素原子を有する、任意で置換される３～２０員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、R^Gは独立して、１個の酸素原子を有する、任意で置換される３～６員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、R^Gのヘテロシクリル環の各炭素は独立して、酸素原子または窒素原子に結合される。一部の実施形態では、R^Gのヘテロシクリル環の２個以上の炭素原子は独立して、酸素原子または窒素原子に結合される。一部の実施形態では、R^Gのヘテロシクリル環の２個以上の炭素原子は独立して、酸素原子または窒素原子に結合される。一部の実施形態では、R^Gのヘテロシクリル環の３個以上の炭素原子は独立して、酸素原子または窒素原子に結合される。一部の実施形態では、R^Gのヘテロシクリル環の４個以上の炭素原子は独立して、酸素原子または窒素原子に結合される。一部の実施形態では、R^Gのヘテロシクリル環の５個以上の炭素原子は独立して、酸素原子または窒素原子に結合される。一部の実施形態では、R^Gのヘテロシクリル環の２個以上の炭素原子は独立して、酸素原子に結合される。一部の実施形態では、R^Gのヘテロシクリル環の３個以上の炭素原子は独立して、酸素原子に結合される。一部の実施形態では、R^Gのヘテロシクリル環の４個以上の炭素原子は独立して、酸素原子に結合される。一部の実施形態では、R^Gのヘテロシクリル環の５個以上の炭素原子は独立して、酸素原子に結合される。一部の実施形態では、R^G－Ｈは、－ＣＨＯまたは－Ｃ（Ｏ）－基を含有するC_{3-20}ポリオールである。

【２４４２】

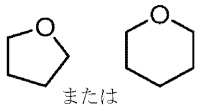
一部の実施形態では、R^{CD}は、R^G－Ｌ－の構造を有し、式中、R^Gは、－Ｈであるか、またはC_3－C_{20}環式脂肪族、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリルから選択される、置換された基であり、ここで、置換基の１～２０個は、Ｒ基である。一部の実施形態では、R^{CD}は、R^G－Ｌ－の構造を有し、式中、R^Gは、－Ｈであるか、またはC_3－C_{20}環式脂肪族、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリルから選択される、置換された基であり、ここで、置換基の１～２０個は、－ＯＲ基または－Ｎ（Ｒ）$_2$基である。一部の実施形態では、R^{CD}は、R^G－Ｌ－の構造を有し、式中、R^Gは、－Ｈであるか、またはC_3－C_{20}環式脂肪族、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリルから選択される、置換された基であり、ここで、置換基の１～２０個は、－ＯＨ及び－Ｎ（Ｒ）$_2$である。一部の実施形態では、R^{CD}は、R^G－Ｌ－の構造を有し、式中、R^Gは、－Ｈであるか、またはC_3－C_{20}環式脂肪族、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリルから選択される、置換された基であり、ここで、置換基の１～２０個は、－ＯＨ及び－ＮＨＲである。一部の実施形態では、R^{CD}は、R^G－Ｌ－の構造を有し、式中、R^Gは、－Ｈであるか、またはC_3－C_{20}環式脂肪族、ならびに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリルから選択される、置換された基であり、ここで、置換基の１～２０個は、－ＯＨ及び－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒである。

【２４４３】

一部の実施形態では、R^Gは、酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、置換された３～２０員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、R^Gは、酸素及び窒素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、置換された３～２０員のヘテロシクリルである。一部の実施形態

では、R^Gは、１～１０個の酸素を有する、置換された３～２０員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、R^Gは、置換された

【化５７１】



である。一部の実施形態では、R^Gは、置換された

【化５７２】



である。一部の実施形態では、R^Gは、置換された

【化５７３】

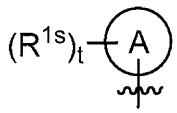


である。

【２４４４】

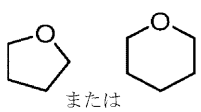
一部の実施形態では、R^Gは、

【化５７４】



であり、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、ｔは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。一部の実施形態では、ｔは、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。一部の実施形態では、ｔは、少なくとも１である。一部の実施形態では、ｔは、少なくとも２である。一部の実施形態では、ｔは、少なくとも３である。一部の実施形態では、ｔは、少なくとも４である。一部の実施形態では、ｔは、少なくとも５である。一部の実施形態では、ｔは、少なくとも６である。一部の実施形態では、各R^{1s}は独立して、－ＯＲ’または－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、各Ｒ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。一部の実施形態では、各R^{1s}は独立して、－ＯＲ’または－ＮＨＲ’である。一部の実施形態では、各R^{1s}は独立して、－ＯＨまたは－ＮＨＲ’である。一部の実施形態では、各R^{1s}は独立して、－ＯＨまたは－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒである。一部の実施形態では、環Ａは、任意で置換される

【化５７５】



である。一部の実施形態では、環Ａは、任意で置換される

【化５７６】



である。一部の実施形態では、環Ａは、任意で置換される

【化５７７】

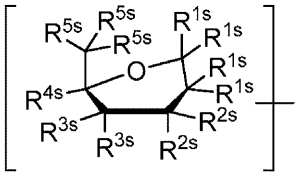


である。

【２４４５】

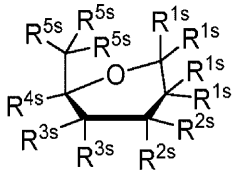
一部の実施形態では、R^Gは、

【化５７８】



であり、式中、各可変部分は独立して、本開示に記載されるとおりである（すなわち、R^G－Ｈは、

【化５７９】



である）。一部の実施形態では、R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}及びR^{5s}のうちの少なくとも１、２、３、４、５、または６つは独立して、－ＯＲ’または－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}及びR^{5s}のうちの少なくとも１、２、３、４、５、または６つは独立して、－ＯＲ’または－ＮＨＲ’である。一部の実施形態では、R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}及びR^{5s}のうちの少なくとも１、２、３、４、５、または６つは独立して、－ＯＨまたは－ＮＨＲ’である。一部の実施形態では、R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}及びR^{5s}のうちの少なくとも１、２、３、４、５、または６つは独立して、－ＯＨまたは－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒである。一部の実施形態では、R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}及びR^{5s}のうちの少なくとも１、２、３、４、５、または６つは、－ＯＨである。

【２４４６】

一部の実施形態では、R^Gの環式脂肪族または複素環式環の各環炭素原子は独立して、置換される。一部の実施形態では、R^Gの環式脂肪族または複素環式環の環炭素原子の１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個以下は、置換されない。一部の実施形態では、置換されていない環炭素原子は、１個以下である。一部の実施形態では、置換されていない環炭素原子は、２個以下である。一部の実施形態では、置換されていない環炭素原子は、３個以下である。一部の実施形態では、置換されていない環炭素原子は、４個以下である。一部の実施形態では、置換されていない環炭素原子は、５個以下である。一部の実施形態では、置換されていない環炭素原子は、６個以下である。一部の実施形態では、置換されていない環炭素原子は、７個以下である。一部の実施形態では、置換されていない環炭素原子は、８個以下である。一部の実施形態では、置換されていない環炭素原子は、９個以下である。一部の実施形態では、置換されていない環炭素原子は、１０個以下である。一部の実施形態では、R^Gの環式脂肪族または複素環式環の環炭素原子の１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個以下は、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されない。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、１個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、２個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（

Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、３個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、４個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、５個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、６個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、７個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、８個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、９個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、１０個以下である。一部の実施形態では、R^Gの環式脂肪族または複素環式環の環炭素原子の１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個以下は、－ＯＨで置換されない。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、１個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、２個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、３個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、４個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、５個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、６個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、７個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、８個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、９個以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、１０個以下である。一部の実施形態では、R^Gの環式脂肪族または複素環式環の環炭素原子の少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または９５％パーセントは、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、１０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、２０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、３０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、４０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、５０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、６０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、７０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、８０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、９０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されていない環炭素原子は、９５％以下である。一部の実施形態では、R^Gの環式脂肪族または複素環式環の環炭素原子の１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または９５％以下は、－ＯＨで置換されない。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、１０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、２０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、３０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、４０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、５０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、６０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、７０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、８０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、９０％以下である。一部の実施形態では、－ＯＨで置換されていない環炭素原子は、９５％以下である。一部の実施形態では、R^Gの環式脂肪族または複素環式環の各環炭素原子は独立して、置換される。一部の実施形態では、R^Gの環式脂肪族または複素環式環の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の環炭素原子が置換される。一部の実施形態では、少なくとも１個の環炭素原子が置換され

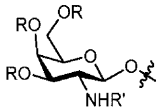
る。一部の実施形態では、少なくとも２個の環炭素原子が置換される。一部の実施形態では、少なくとも３個の環炭素原子が置換される。一部の実施形態では、少なくとも４個の環炭素原子が置換される。一部の実施形態では、少なくとも５個の環炭素原子が置換される。一部の実施形態では、少なくとも６個の環炭素原子が置換される。一部の実施形態では、少なくとも７個の環炭素原子が置換される。一部の実施形態では、少なくとも８個の環炭素原子が置換される。一部の実施形態では、少なくとも９個の環炭素原子が置換される。一部の実施形態では、少なくとも１０個の環炭素原子が置換される。一部の実施形態では、R^Gの環式脂肪族または複素環式環の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の環炭素原子が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、少なくとも１個の環炭素原子が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、少なくとも２個の環炭素原子が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、少なくとも３個の環炭素原子が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、少なくとも４個の環炭素原子が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、少なくとも５個の環炭素原子が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、少なくとも６個の環炭素原子が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、少なくとも７個の環炭素原子が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、少なくとも８個の環炭素原子が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、少なくとも９個の環炭素原子が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、少なくとも１０個の環炭素原子が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、R^Gの環式脂肪族または複素環式環の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の環炭素原子が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、少なくとも１個の環炭素原子が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、少なくとも２個の環炭素原子が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、少なくとも３個の環炭素原子が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、少なくとも４個の環炭素原子が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、少なくとも５個の環炭素原子が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、少なくとも６個の環炭素原子が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、少なくとも７個の環炭素原子が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、少なくとも８個の環炭素原子が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、少なくとも９個の環炭素原子が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、少なくとも１０個の環炭素原子が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、R^Gの環式脂肪族または複素環式環の環炭素原子の少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または９５％パーセントは、－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、少なくとも１０％の環炭素原子が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、少なくとも２０％の環炭素原子が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも３０％が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも４０％が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも５０％が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも６０％が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも７０％が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも８０％が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも９０％が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも９５％が－ＯＨまたは－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、R^Gの環式脂肪族または複素環式環の環炭素原子の少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または９５％は、－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも１０％が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも２０％が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも３０％が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも４０％が－ＯＨで置換される。

一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも５０％が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも６０％が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも７０％が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも８０％が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも９０％が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、環炭素原子の少なくとも９５％が－ＯＨで置換される。一部の実施形態では、少なくとも１個の環炭素原子が－Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換される。一部の実施形態では、少なくとも１個の環炭素原子が－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒで置換される。一部の実施形態では、少なくとも１個の環炭素原子が－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒで置換され、式中、Ｒは、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、少なくとも１個の環炭素原子が－ＮＨＡｃで置換される。

【２４４７】

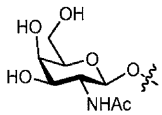
一部の実施形態では、Ｒ^{G}は、任意で置換される

【化５８０】



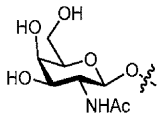
である。一部の実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。一部の実施形態では、Ｒ^{G}は、

【化５８１】



である。一部の実施形態では、Ｒ^{G}は、任意で置換される

【化５８２】

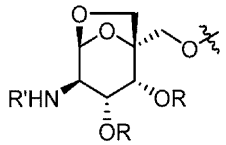


である。

【２４４８】

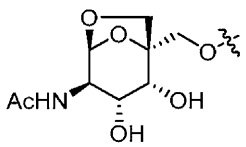
一部の実施形態では、Ｒ^{G}は、任意で置換される

【化５８３】



である。一部の実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。一部の実施形態では、Ｒ^{G}は、任意で置換される

【化５８４】

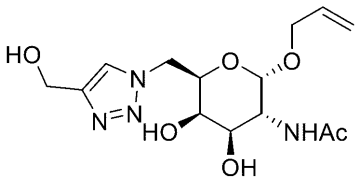
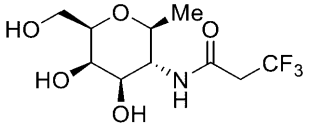
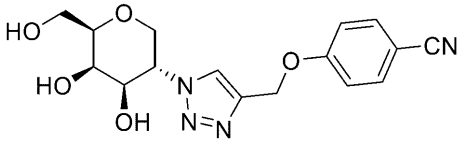
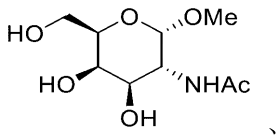
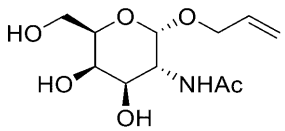
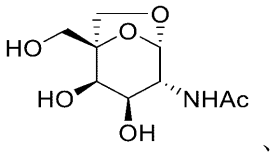
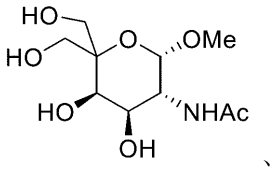
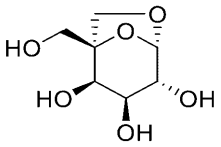
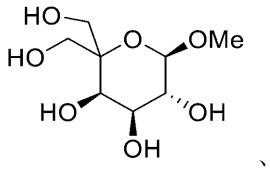
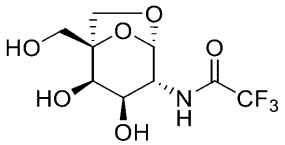
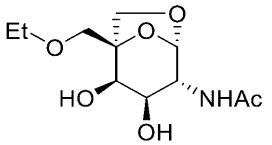
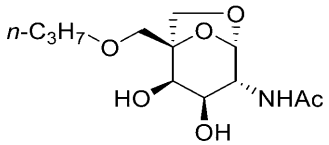
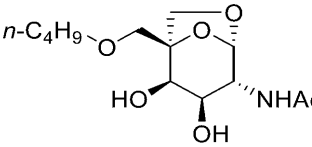
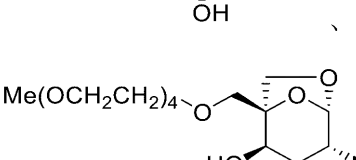
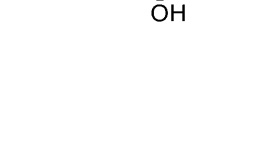
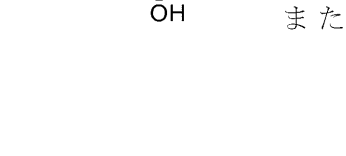
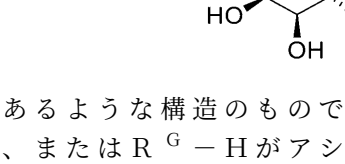
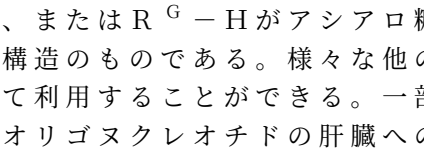
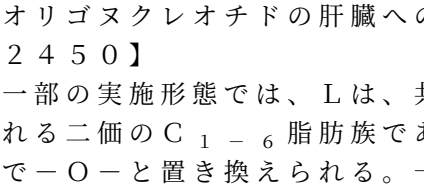
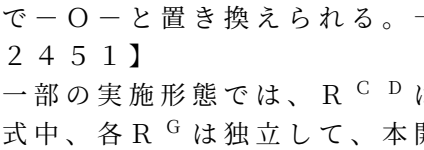


である。

【２４４９】

一部の実施形態では、Ｒ^{CD}、またはＲ^{G}は、Ｒ^{CD}－Ｈ、またはＲ^G－Ｈが、

【化５８５】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

または

であるような構造のものである。一部の実施形態では、R^{CD}、またはR^{G}は、R^{CD}－Ｈ、またはR^{G}－Ｈがアシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰＲ）のリガンドであるような構造のものである。様々な他のＡＳＧＰＲリガンドが当分野で公知であり、本開示に従って利用することができる。一部の実施形態では、記載される炭水化物部分は、提供されるオリゴヌクレオチドの肝臓への標的化送達に有用である。

【２４５０】

一部の実施形態では、Ｌは、共有結合である。一部の実施形態では、Ｌは、任意で置換される二価のC_{1-6}脂肪族であり、式中、１つ以上のメチレン単位が独立して、及び任意で－Ｏ－と置き換えられる。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｏ－CH_2－である。

【２４５１】

一部の実施形態では、R^{CD}は、R^{G}－Ｈのオリゴマー部分またはポリマー部分であり、式中、各R^{G}は独立して、本開示に記載されるとおりである。

【２４５２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の標的化部分を含有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【２４５３】
一部の実施形態では、標的化部分は、アシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰＲ）のリガンドである。
【２４５４】
一部の実施形態では、標的化部分は、Ｓａｎｈｕｅｚａ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２０１７，１３９（９），ｐｐ　３５２８－３５３６に開示されているアシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰＲ）のリガンドである。
【２４５５】
一部の実施形態では、標的化部分は、Ｌｉｒａｓ　ｅｔ　ａｌ．ＵＳ　２０１６０２０７９５３に開示されているアシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰＲ）のリガンドである。
【２４５６】
一部の実施形態では、標的化部分は、Ｌｉｒａｓ　ｅｔ　ａｌ．ＵＳ２０１６０２０７９５３に開示されている、置換された－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－２，３－ジオール誘導体である。
【２４５７】
一部の実施形態では、標的化部分は、Ｌｉｒａｓ　ｅｔ　ａｌ．ＵＳ２０１５０３２９５５５に開示されているアシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰＲ）のリガンドである。
【２４５８】
一部の実施形態では、標的化部分は、Ｌｉｒａｓ　ｅｔ　ａｌ．ＵＳ２０１５０３２９５５５に開示されている、置換された－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－２，３－ジオール誘導体である。
【２４５９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意選択の追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、炭水化物部分、二環式ケタール、標的化部分、脂質部分、ＧａｌＮＡｃ部分などを含有し得る。一部の実施形態では、炭水化物は、本明細書に記載されるまたは当分野に公知であるような任意の炭水化物、またはそのバリアント、誘導体もしくは修飾体である。一部の実施形態では、脂質は、本明細書に記載されるまたは当分野に公知であるような任意の脂質、またはそのバリアント、誘導体もしくは修飾体である。一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃ部分は、本明細書に記載されるまたは当分野に公知であるような任意のＧａｌＮＡｃ、またはそのバリアント、誘導体もしくは修飾体である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾、たとえば、限定されないが、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；シード領域；ポストシード領域；５’末端構造；５’末端領域；５’ヌクレオチド部分；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ　長さ；ＧＣ含量；糖、塩基もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾と組み合わせて、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意選択の追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、炭水化物部分、標的化部分、脂質部分、ＧａｌＮＡｃ部分などを含有し得、一部の実施形態では、本開示は、任意のそのようなオリゴヌクレオチドの多量体に関する。
【２４６０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に複合体化される追加の化学的部分は、ＧａｌＮＡｃ部分である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に複合体化される追加の化学的部分は、位置Ｎ１～Ｎ２７のいず

れかで複合体化されるＧａｌＮＡｃ部分である。

【２４６１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に複合体化される追加の化学的部分は、リンカーを介して５’－Ｈ　Ｔに複合体化される、ＧａｌＮＡｃ部分である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に複合体化される追加の化学的部分は、リンカーを介して５’－Ｈ　Ｔに複合体化され、位置Ｎ１～Ｎ２７のいずれかで複合体化されるＧａｌＮＡｃ部分である。

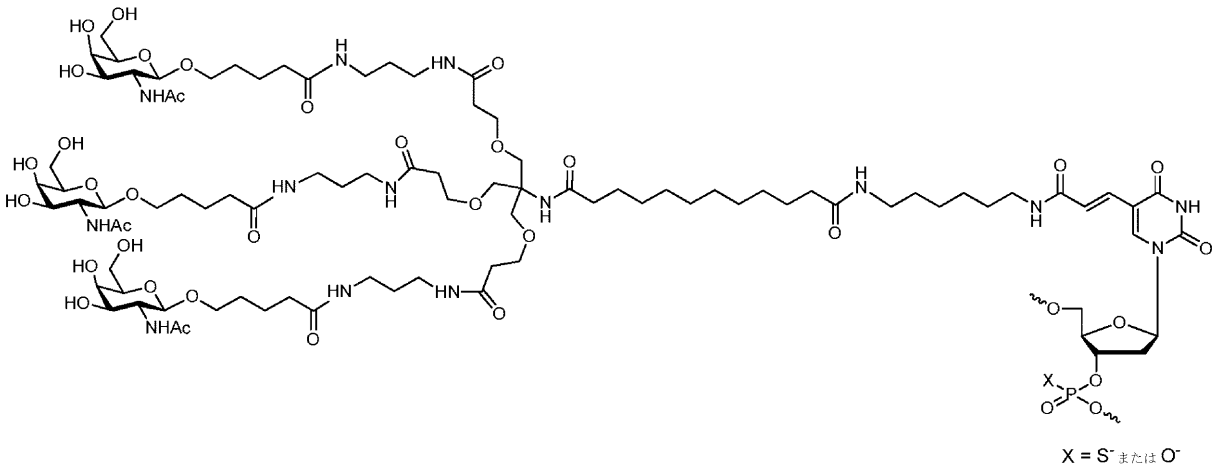
【２４６２】

一部の実施形態では、追加の化学的部分は、位置Ｎ１～Ｎ２７のいずれかでのＧａＮＣ６Ｔ（ＴＧａＮＣ６Ｔとしても知られ、アミノＣ６リンカーを介したＧａｌＮＡｃ部分の５’Ｈ　Ｔへの複合体化）である。

【２４６３】

一部の実施形態では、追加の化学的部分は、ＧａＮＣ６Ｔ、たとえば、アミノＣ６リンカーを介したＧａｌＮＡｃ部分の５’Ｈ　Ｔへの複合体化である（たとえば、最後から２番目または最後から３番目のヌクレオチドにおけるもの［５’から３’へ数えて］；たとえば、３’末端ジヌクレオチドの５’ヌクレオチド（たとえば、３’末端ジヌクレオチドの５’ヌクレオチドは、３’末端ジヌクレオチドの２つのヌクレオチドのうち、オリゴヌクレオチドの５’末端により近いヌクレオチド）または３’末端ジヌクレオチドの５’ヌクレオチドのすぐ５’側のヌクレオチド；式中、たとえば、最後から２番目の位置は、ｙｚ＝１の場合、Ｎ２６であり、最後から３番目は、ｗｚ＝１及びｙｚ＝１の場合、Ｎ２５である）：

【化５８６】



【２４６４】

非限定的な例としては、以下を参照のこと：表１３及び表２５のＷＶ－３０６８；表２５のＷＶ－３０６９；ＷＶ－３２４５；ＷＶ－３２４８；ＷＶ－３５３２；ＷＶ－６０３５；ＷＶ－６０３６；ＷＶ－６０３７；ＷＶ－６０３８；ならびにＷＶ－６０３９。

【２４６５】

いくつかの実施形態または一本鎖ＲＮＡｉ剤では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＧａｌＮＡｃ部分をオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に複合体化するリンカーを含有する。いくつかの実施形態または一本鎖ＲＮＡｉ剤では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＧａｌＮＡｃ部分をオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に複合体化するリンカーを含有し、ここで、リンカーは、糖の２’位に結合している。いくつかの実施形態または一本鎖ＲＮＡｉ剤では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＧａｌＮＡｃ部分をオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に複合体化するリンカーを含有し、ここで、リンカーは、塩基に結合している。いくつかの実施形態または一本鎖ＲＮＡｉ剤では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＧａｌＮＡｃ部分をオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に複合体化するリンカー

を含有し、ここで、リンカーは、Ｔ塩基に結合している。いくつかの実施形態または一本鎖ＲＮＡｉ剤では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＧａｌＮＡｃ部分をオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に複合体化するリンカーを含有する。

【２４６６】

一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃ部分に結合しているリンカーは、生体切断可能リンカーである。そのようなリンカーは、ＧａｌＮＡｃ部分の細胞内での除去を可能にし、このため、ＧａｌＮＡｃ部分は、Ａｇｏ－２活性またはＲＮＡ干渉を妨害しない。

【２４６７】

一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃ部分は、最後から２番目または最後から３番目のヌクレオチドでオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に複合体化される。

【２４６８】

一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃ部分は、一本鎖ＲＮＡｉ剤の最後から２番目のヌクレオチド（３’末端ジヌクレオチドのより５’側の位置）、または一本鎖ＲＮＡｉ剤の最後から３番目のヌクレオチド（３’末端ジヌクレオチドのすぐ５’側のヌクレオチド）で複合体化され得る。いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤の最後から２番目または最後から３番目のヌクレオチド（たとえば、３’末端ジヌクレオチドのより５’側の位置）がＡｇｏ－２のポケットに隣接し得、ＧａｌＮＡｃ部分は、当該ポケットへの挿入が可能であり得ることから、ＧａｌＮＡｃ部分は、Ａｇｏ－２活性を妨害しないことを示唆する。いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、ＧａｌＮＡｃ部分が最後から２番目または最後から３番目のヌクレオチドに結合している場合、ＲＮＡｉ活性を可能にするためにＧａｌＮＡｃ部分を切断する必要はなく、そのため、より堅固な非生体切断可能リンカーを使用してＧａｌＮＡｃ部分をオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に結合させることが許容され得ることを示唆する。したがって、より堅固なリンカーは切断の影響を受けにくく、これにより、ＧａｌＮＡｃ部分によるオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の送達増加の可能性が高くなる。

【２４６９】

一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃ部分は、ＡＭＣ６リンカーを介して結合される。

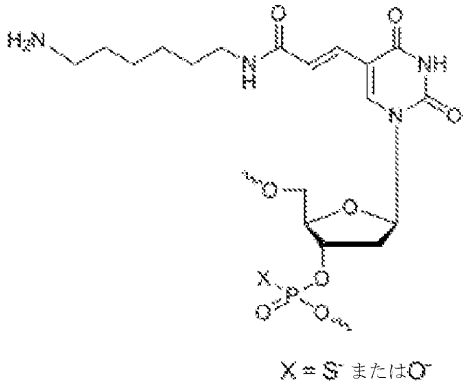
【２４７０】

一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃ部分は、Ｔ塩基に結合したＡＭＣ６リンカーを介して結合される（ＡＭＣ６Ｔ）。

【２４７１】

一部の実施形態では、ＡＭＣ６Ｔは、以下の構造を有する：

【化５８７】



Ｘ＝Ｓ またはＯ

一部の非限定的な例では、ＡＭＣ６Ｔは、最後から２番目または最後から３番目のヌクレオチド［５’から３’へ数えて］のいずれかにあり；たとえば、３’末端ジヌクレオチドの５’ヌクレオチド、または３’末端ジヌクレオチドの５’ヌクレオチドのすぐ５’側のヌクレオチドにあり；式中、たとえば、最後から２番目の位置は、ｙｚ＝１の場合、Ｎ２６であり、最後から３番目は、ｗｚ＝１及びｙｚ＝１の場合、Ｎ２５である。たとえば、

表２３のＷＶ－２１５４及びＷＶ－２１５５；ならびに表２４のＷＶ－２１５６及びＷＶ－２１５７を参照のこと。

【２４７２】

ＡＭＣ６Ｔを含有する一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、以下が挙げられる：表１３のＷＶ－２８１８；ならびにＷＶ－２７０９、ＷＶ－２７１１、ＷＶ－２８２０、ＷＶ－３５２５、ＷＶ－３５２６、ＷＶ－３５２８、ＷＶ－６０４３～ＷＶ－６０５０、ＷＶ－７４９８～ＷＶ－７５０５、ＷＶ－６５０４、ＷＶ－６５０５、及びＷＶ－７３２３～ＷＶ－７３２６。

【２４７３】

一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、最後から２番目または最後から３番目のヌクレオチドにＡＭＣ６Ｔを含有する。そのような一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、以下が挙げられる：表１３のＷＶ－２８１８；ならびにＷＶ－２７０９、ＷＶ－２７１１、ＷＶ－２８２０、ＷＶ－３５２５、ＷＶ－３５２６、ＷＶ－３５２８、ＷＶ－６０４３～ＷＶ－６０５０、ＷＶ－７４９８～ＷＶ－７５０５、ＷＶ－６５０４、ＷＶ－６５０５、及びＷＶ－７３２３～ＷＶ－７３２６。

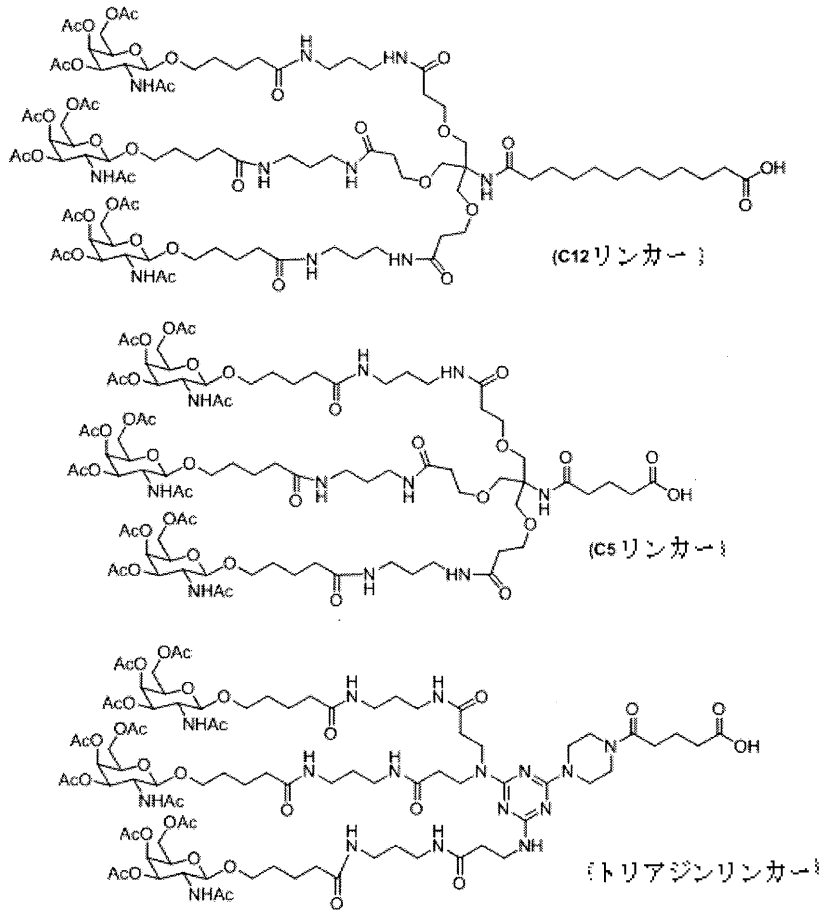
【２４７４】

本明細書に開示されるように、ＧａＮＣ６Ｔは、有効な一本鎖ＲＮＡｉ剤の構成要素である。一部の非限定的な例では、ＧａＮＣ６Ｔは、最後から２番目または最後から３番目のヌクレオチド［５’から３’へ数えて］のいずれかにあり；たとえば、３’末端ジヌクレオチドの５’ヌクレオチド、または３’末端ジヌクレオチドの５’ヌクレオチドのすぐ５’側のヌクレオチドにあり；式中、たとえば、最後から２番目の位置は、ｙｚ＝１の場合、Ｎ２６であり、最後から３番目は、ｗｚ＝１及びｙｚ＝１の場合、Ｎ２５である。本明細書に開示される一部の非限定的な例では、ＧａＮＣ６Ｔは、ヌクレオチド位置２１のうち２０（５’末端から数えて）、または２５のうち２４（５’末端から数えて）にある。たとえば、表１３及び表２５のＷＶ－３０６８及びＷＶ－３０６９；ＷＶ－３２４３、ＷＶ－３２４５、ＷＶ－３２４８、ＷＶ－３５３２を参照のこと。

【２４７５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、三アンテナ型ＧａｌＮＡｃ酸に複合体化される（たとえば、Ｃ１０、Ｃ３またはトリアジンリンカーを介して）：

【化５８８】



これらの構造は、－ＯＡｃ（－Ｏ－アセテート基）を含有するので、保護されたバージョンを表す。一部の実施形態では、Ａｃ基は、当該化合物のオリゴヌクレオチドへの複合体化後の脱保護中に除去される。一部の実施形態では、脱保護は、たとえば、実施例３７Ｂに記載されるように、濃縮水酸化アンモニウムを用いて実施される。これらの構造の脱保護されたバージョンでは、－ＯＡｃは、－ＯＨにより置き換えられる。

【２４７６】

一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃ部分は、５’末端（Ｎ１位置）に複合体化される。たとえば、ＷＶ－３２４９を参照のこと。

【２４７７】

これらの追加の化学的部分のそれぞれ（Ｃ１２、Ｃ５またはトリアジンリンカーのそれぞれを伴う三アンテナ型ＧａｌＮＡｃ酸）を、ＲＮａｓｅ　Ｈ機序を介して作動する、第ＸＩ因子（ＦＸＩ）を標的とするオリゴヌクレオチドに複合体化した。

【２４７８】

いくつかのオリゴヌクレオチドを構築した。各々は、ＲＮａｓｅ　Ｈ機序を介して作動する、第ＸＩ因子（ＦＸＩ）を標的とするオリゴヌクレオチドを含有し、Ｃ１２、Ｃ５またはトリアジンリンカーのそれぞれにより、それぞれ異なる三アンテナ型ＧａｌＮＡｃ酸に複合体化されている。三アンテナ型ＧａｌＮＡｃ酸は、オリゴヌクレオチドの肝臓への送達を改善することが実験的に明らかにされた（データ図示せず）。

【２４７９】

一部の実施形態では、本開示は、三アンテナ型ＧａｌＮＡｃ酸に複合体化される任意のオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態では、本開示は、Ｃ１０、Ｃ３またはトリアジンリンカーを介して、三アンテナ型ＧａｌＮＡｃ酸に複合体化される任意のオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態では、本開示は、三アンテナ型ＧａｌＮＡｃ酸に複合体化される任意のオリゴヌクレオチドに関し、ここで、オリゴヌクレオチドは、ＲＮａ

ｓｅ　ＨまたはＲＮＡ干渉機序によって介在される、標的転写産物のノックダウンを誘導する。一部の実施形態では、本開示は、Ｃ１０、Ｃ３またはトリアジンリンカーを介して、三アンテナ型ＧａｌＮＡｃ酸に複合体化される任意のオリゴヌクレオチドに関し、ここで、オリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ　ＨまたはＲＮＡ干渉機序によって介在される、標的転写産物のノックダウンを誘導する。

【２４８０】

一部の実施形態では、本開示は、三アンテナ型ＧａｌＮＡｃ酸に複合体化される任意のオリゴヌクレオチドに関し、ここで、オリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ　ＨまたはＲＮＡ干渉機序によって介在される、標的転写産物のノックダウンを誘導し、このＲＮＡ干渉機序は、１、２またはそれ以上の鎖を含有するＲＮＡｉ剤によって誘導される。一部の実施形態では、本開示は、Ｃ１０、Ｃ３またはトリアジンリンカーを介して、三アンテナ型ＧａｌＮＡｃ酸に複合体化される任意のオリゴヌクレオチドに関し、ここで、オリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ　ＨまたはＲＮＡ干渉機序によって介在される、標的転写産物のノックダウンを誘導し、このＲＮＡ干渉機序は、１、２またはそれ以上の鎖を含有するＲＮＡｉ剤によって誘導される。

【２４８１】

加えて、本開示は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する提供されるオリゴヌクレオチドにおいて、一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’末端の最初のヌクレオチドが、標的転写産物の配列の対応する部分に一致する必要はないことを示す。

【２４８２】

本開示による様々な方法を使用して、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有するオリゴヌクレオチドを調製し、特徴付けた。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、表１Ａに列挙されるオリゴヌクレオチドタイプの一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、図１に例示される形式のいずれかとして列挙されるオリゴヌクレオチドタイプの一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【２４８３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンとＲＮＡ干渉の両方によって、標的転写産物のノックダウンを誘導する能力を有する。そのようなオリゴヌクレオチドは、本明細書中、二重機序またはハイブリッドオリゴヌクレオチドと記載される。

【２４８４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、任意の追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、以下のいずれかに記載または参照される任意のＧａｌＮＡｃ部分を含有し得る：５，３８２，５２４；５，４９１，０７５；５，５４５，５５３；５，７０５，３６７；５，７３３，７６５；５，７８６，１８４；５，７９８，２３３；５，８５４，０４２；５，８７１，９９０；５，９４５，３２２；６，１６５，４６９；６，１８７，３１０；６，３４２，３８２；６，４６５，２２０；６，５０３，７４４；６，６９９，７０５；６，７２３，５４５；６，７８０，６２４；６，８２５，０１９；６，９０５，８６７；６，９１１，３３７；７，０２６，１４７；７，０７８，２０７；７，１３８，２５８；７，１６６，７１７；７，１６９，５９３；７，１６９，９１４；７，１８９，８３６；７，１９２，７５６；７，２０２，３５３；７，２０８，３０４；７，２１１，６５７；７，２１７，５４９；７，２２０，８４８；７，２３８，５０９；７，３３８，９３２；７，３７１，８３８；７，３８４，７７１；７，４６２，４７４；７，５９８，０６８；７，６０８，４４２；７，６８２，７８７；７，７２３，０９２；８，０３９，２１８；８，１３７，９４１；８，２６８，５９６；８，８７１，７２３；または９，２２２，０８０。

【２４８５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド

、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意選択の追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、標的化部分、脂質部分、炭水化物部分、ＧａｌＮＡｃ部分などを含有し得る。一部の実施形態では、ＧａｌＮＡｃ部分は、本明細書に記載されるまたは当分野に公知であるような任意のＧａｌＮＡｃ部分、またはそのバリアント、誘導体もしくは修飾体である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾、たとえば、限定されないが、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；シード領域；ポストシード領域；５’末端構造；５’末端領域；５’ヌクレオチド部分；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ　長さ；ＧＣ含量；糖、塩基もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾と組み合わせて、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意選択の追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、標的化部分、脂質部分、炭水化物部分、ＧａｌＮＡｃ部分などを含有し得、一部の実施形態では、本開示は、任意のそのようなオリゴヌクレオチドの多量体に関する。

【２４８６】

二重機序またはハイブリッドオリゴヌクレオチド

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意のオリゴヌクレオチドの構造的要素を含有し得る。

【２４８７】

本明細書に開示されるように、いくつかのオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンとＲＮＡ干渉の両方によって、転写産物標的のノックダウンを誘導する能力を有する。

【２４８８】

本明細書に開示されるように、いくつかのオリゴヌクレオチド（たとえば、限定されないが、二重機序またはハイブリッドオリゴヌクレオチドもしくはハイブリッドＲＮＡｉ剤として本明細書に記載されるもの）は、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンとＲＮＡ干渉の両方によって、転写産物標的のノックダウンを誘導する能力を有する。

【２４８９】

いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、ハイブリッドオリゴヌクレオチドが、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンによってのみノックダウンを誘導する能力を有するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉によってのみノックダウンを誘導する能力を有するオリゴヌクレオチドのいずれかに対して、特別な利点を有することができることを示唆する。たとえば、いくつかのハイブリッドオリゴヌクレオチドを同じ細胞内に導入した場合、全てではない一部のハイブリッドオリゴヌクレオチドは、ＲＩＳＣ経路に関与することができ、ＲＩＳＣ経路に関与しないものは、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性経路への関与に利用することができる。たとえば、いくつかのハイブリッドオリゴヌクレオチドを同じ細胞内に導入した場合、全てではない一部のハイブリッドオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性経路に関与することができ、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性経路に関与しないものは、ＲＩＳＣ経路への関与に利用することができる。いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、ハイブリッドオリゴヌクレオチドが、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンによってのみノックダウンを誘導する能力を有するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉によってのみノックダウンを誘導する能力を有するオリゴヌクレオチドよりも効果的なノックダウンを介在することができることを示唆する。これは、ハイブリッドオリゴヌクレオチドが両方の経路を介してノックダウンを誘導する能力を有するからである。少なくともいくつかの細胞では、ＲＮａ

ｓｅ　Ｈ活性及びＲＮＡ干渉のレベルは、細胞区画ごとに異なり得る。一部の実施形態では、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンまたはＲＮＡ干渉を介して、様々な細胞区画でノックダウンを誘導することができる。一部の実施形態では、ＲＮａｓｅ　Ｈがオリゴヌクレオチドで飽和している場合、過剰なオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉介在性ノックダウンに利用可能であり得る。一部の実施形態では、Ａｇｏ－２がオリゴヌクレオチドで飽和している場合、過剰なオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンに利用可能であり得る。

【２４９０】

一部の実施形態では、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介したノックダウンと、ＲＮＡ干渉を介したノックダウンの両方が可能な構造を含有する。

【２４９１】

報告によれば、ＲＮａｓｅ　ＨとＲＮＡｉは両方とも標的ｍＲＮＡのノックダウンに関与するが、両者は異なる機序を伴う。報告によれば、ＲＮａｓｅ　Ｈは、天然に、一本鎖ＤＮＡ分子に関与し、一本鎖ＤＮＡ分子は、ｍＲＮＡ標的に結合して、翻訳を立体的に妨げること、またはＲＮＡ／ＤＮＡ二重鎖がＲＮａｓｅ　Ｈの基質として作用してｍＲＮＡ標的が切断されることのいずれかによって、発現を低下させる。

【２４９２】

対照的に、報告によれば、ＲＮＡｉは、天然に、二本鎖ＲＮＡ分子に関与し、Ｄｉｃｅｒによって、アンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、２つの３’オーバーハングを有する、二本鎖ＲＮＡ分子が天然に生成される。これらの鎖は、二重鎖がほどけて、アンチセンスがアルゴノート２を含むＲＩＳＣ（ＲＮＡ干渉サイレンシング複合体）に組み込まれることで分離する。アンチセンス鎖は、ＲＩＳＣのガイドとして作用し、相補的なｍＲＮＡ標的を識別し、それを切断する。本明細書に示されるように、一本鎖ＲＮＡｉ剤の特定の形式もまた有効であるが、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、Ｄｉｃｅｒによって天然に生成されない。

【２４９３】

報告によれば、ＲＮａｓｅ　Ｈ及びＲＩＳＣは、構造的に異なる２種類の分子を天然に好む。ＲＮａｓｅ　Ｈは、一本鎖ＤＮＡ分子を天然に使用してｍＲＮＡ標的を標的とし、ＤＮＡ／ＲＮＡ二重鎖を形成する。報告によれば、ＲＩＳＣは、一本鎖ＲＮＡアンチセンス鎖を天然に使用してｍＲＮＡ標的を標的とし、ＲＮＡ／ＲＮＡ二重鎖を形成することが報告されている。Ｃｒｏｏｋｅ　ｅｔ　ａｌ．１９９５　Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．３１２：５９９－６０８；及びＥｌｂａｓｈｉｒ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ　２００１　４１１：４９４。

【２４９４】

Ｃｒｏｏｋｅ　ｅｔ　ａｌ．１９９５　Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．３１２：５９９－６０８はまた、Ｅ．ｃｏｌｉ　ＲＮａｓｅ　Ｈ１を結晶化し、研究したことを報告しており、好ましい基質がＲＮＡ／ＤＮＡ二重鎖であることを報告した。ＤＮＡ鎖では、２’－ＯＭｅ及び２’－Ｆなどの２’－修飾は、ＲＮａｓｅ　Ｈ活性を低下または排除することが報告されている。加えて、ＲＮＡ干渉の場合、ＲＮＡをＤＮＡで完全に置換すると、二本鎖ＲＮＡｉ剤のＲＮＡ干渉活性が消失することが報告されている。Ｅｌｂａｓｈｉｒ　ｅｔ　ａｌ．２００１　ＥＭＢＯ　Ｊ．２０：６８７７－６８８８。したがって、報告によれば、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンには、ＤＮＡ（２’－デオキシ）の区間が必要であることが報告されているのに対し、ＲＮＡ干渉は、ヌクレオチドの区間をＤＮＡ（２’－デオキシ）に置き換えると消失し得る。

【２４９５】

対照的に、本明細書に示されるように、２’－ＯＭｅ及び２’－Ｆ修飾は、一本鎖ＲＮＡｉ剤に極めて好適である。たとえば、表２のＷＶ－２１１２；表３のＷＶ－２１１３、ＷＶ－２１４６、及びＷＶ－２１４７；表５のＷＶ－４０１０、ＷＶ－４２７０、ＷＶ－４０１１、及びＷＶ－４２７１；ならびに本明細書に開示される多くの他の一本鎖ＲＮＡｉ剤を参照のこと。

【２４９６】
したがって、出願人らは、（ａ）２’－修飾ヌクレオチドを含有するシード領域；及び（ｂ）２’－デオキシ（２’－デオキシ）ヌクレオチドのストレッチを含有するポストシード領域を含有する、いくつかのオリゴヌクレオチドを設計し、構築した。これらは、ＲＮＡｉとＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウン機序の両方を介して機能することが本明細書に示される。
【２４９７】
一部の実施形態では、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、（ａ）第１の相補的標的ｍＲＮＡ領域にアニーリングし、ＲＮＡ干渉を介在する能力を有するシード領域；及び（ｂ）第２の相補的標的ｍＲＮＡ領域にアニーリングし、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する２’－デオキシ（２’－デオキシ）領域を含有するポストシード領域を含有する。シード領域は、ＲＮＡまたは修飾ヌクレオチド、たとえば、２’修飾（たとえば、限定されないが、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ及び２’－ＭＯＥ）を含むヌクレオチドを任意選択で含有することができ、ここで、ＲＮＡまたは修飾ヌクレオチドは、天然糖及び／または天然塩基、及び／または修飾塩基、及び／またはヌクレオチド間結合を含有する。
【２４９８】
ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンに有効なＤＮＡ（２’－デオキシ）領域の最小長は、少なくとも一部の例では、約５つの連続的なＤＮＡ（２’－デオキシ）であると報告されており、この最小デオキシ長は、部分的に精製された哺乳類ＲＮａｓｅ　Ｈ酵素を使用したｉｎ　ｖｉｔｒｏでの効率的なＲＮａｓｅ　Ｈ活性化に必要な最小長と相関することが報告されている。Ｍｏｎｉａ　ｅｔ　ａｌ．１９９３　ＪＢＣ　２６８：１４５１４－１４５２２。
【２４９９】
一部の実施形態では、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、（ａ）第１の相補的標的ｍＲＮＡ領域にアニーリングする能力を有するシード領域；及び（ｂ）２’－デオキシ領域を含有するポストシード領域を含有し、ここで、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導する能力を有し、２’－デオキシ領域は、少なくとも５つの連続的な２’－デオキシを含有する。一部の実施形態では、２’－デオキシは、ＤＮＡ、または修飾ヌクレオチド、たとえば、２’－デオキシを含む修飾ヌクレオチドであり得、ここで、ＤＮＡまたは修飾ヌクレオチドは、天然糖及び／または天然塩基、及び／または修飾塩基、及び／または任意のヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、２’－デオキシ領域は、連続的なヌクレオチドのストレッチを含有し、ここで、各ヌクレオチドは、２’－デオキシであり、各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、２’－デオキシ領域は、少なくとも５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０または２１ヌクレオチドの連続的なヌクレオチドのストレッチを含有し、ここで、各ヌクレオチドは、２’－デオキシであり、各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。
【２５００】
一部の実施形態では、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、（ａ）第１の相補的標的ｍＲＮＡ領域にアニーリングする能力を有するシード領域；及び（ｂ）２’－デオキシ領域を含有するポストシード領域を含有し、ここで、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導する能力を有し、２’－デオキシ領域は、少なくとも５つの連続的な２’－デオキシを含有する。一部の実施形態では、２’－デオキシは、ＤＮＡ、または修飾ヌクレオチド、たとえば、２’－デオキシを含む修飾ヌクレオチドであり得、ここで、ＤＮＡまたは修飾ヌクレオチドは、天然糖及び／または天然塩基、及び／または修飾塩基、及び／または任意のヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、２’－デオキシ領域は、連続的なヌクレオチドの区間を含有するか、または当該区間であり、ここで、各ヌクレオチドは、２’－デオキシであり、各

ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、２’－デオキシ領域は、連続的なヌクレオチドのストレッチを含有するか、または当該ストレッチであり、ここで、各ヌクレオチドは、２’－デオキシであり、各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。一部の実施形態では、２’－デオキシ領域は、少なくとも５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０または２１ヌクレオチドの連続的なヌクレオチドのストレッチを含有し、ここで、各ヌクレオチドは、２’－デオキシであり、各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。

【２５０１】

いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、ＷＯ２０１５／１０７４２５が、ＲＮａｓｅ　Ｈ切断を誘導するアンチセンスオリゴヌクレオチドのホスホロチオエートのキラル中心の配置によって、ＲＮａｓｅ　Ｈによって介在される切断を調節することができることを報告したことを注記する。たとえば、１つのＲｐの両側に少なくとも２つまたは３つのＳｐが位置する配置は、切断パターンを変更することができ、これにより、切断部位の数が減少し、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性切断の部位が制御される。

【２５０２】

一部の実施形態では、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、（ａ）第１の相補的標的ｍＲＮＡ領域にアニーリングする能力を有するシード領域；及び（ｂ）２’－デオキシ領域を含有するポストシード領域を含有し、ここで、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導する能力を有し、２’－デオキシ領域は、少なくとも５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０または２１ヌクレオチドの連続的なヌクレオチドのストレッチを含有し、ここで、各ヌクレオチドは、２’－デオキシであり、各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。

【２５０３】

一部の実施形態では、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、（ａ）第１の相補的標的ｍＲＮＡ領域にアニーリングする能力を有するシード領域；及び（ｂ）２’－デオキシ領域を含有するポストシード領域を含有し、ここで、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導する能力を有し、２’－デオキシ領域は、少なくとも９ヌクレオチドの連続的なヌクレオチドのストレッチを含有し、各ヌクレオチドは、２’－デオキシであり、各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。

【２５０４】

一部の実施形態では、第１及び第２の相補的標的ｍＲＮＡ領域は、同じ標的ｍＲＮＡの領域である。

【２５０５】

一部の実施形態では、第１及び第２の相補的標的ｍＲＮＡ領域は、異なる標的ｍＲＮＡの領域である。

【２５０６】

ハイブリッドオリゴヌクレオチドのいくつかの実施形態では、シード領域は、以下である：－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－、－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－、または－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－（Ｎ９－ＰＸ９）$_{mz}$－（式中、$_{mz}$＝１）。

【２５０７】

ハイブリッドオリゴヌクレオチドのいくつかの実施形態では、シード領域、たとえば、－（Ｎ９－ＰＸ９）$_{mz}$－（Ｎ１０－ＰＸ１０）$_{nz}$－（Ｎ１１－ＰＸ１１）$_{pz}$－は、相補的標的ｍＲＮＡ領域にアニーリングし、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導す

る能力を有するＤＮＡ領域を含有する。
【２５０８】
いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、多くの例において、一本鎖ＤＮＡに結合した一本鎖ＲＮＡ標的を、ＲＮａｓｅ Ｈが切断することを注記する。一部の実施形態では、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、標的ＲＮＡ転写産物に結合する能力を有する一本鎖２’－デオキシ部分を含有し、ＲＮａｓｅ Ｈの基質を形成する。一部の実施形態では、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、標的ＲＮＡ転写産物に結合する能力を有する一本鎖２’－デオキシ部分（本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意のヌクレオチド間結合であり得る、ヌクレオチド間結合を含有する）を含有し、ＲＮａｓｅ Ｈの基質を形成する。
【２５０９】
一部の実施形態では、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、Ｎ８－ＰＸ８－（Ｎ９－ＰＸ９）$_{mz}$－（Ｎ１０－ＰＸ１０）$_{nz}$－（Ｎ１１－ＰＸ１１）$_{pz}$で表されるポストシード領域（たとえば、シード領域と３’末端領域との間の領域）が複数の連続的な２’－デオキシを含有する、構造を含有する。
【２５１０】
一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも４つの連続的な２’－デオキシを含有するヌクレオチドの配列を含有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも５つの連続的な２’－デオキシを含有するヌクレオチドの配列を含有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも６つの連続的な２’－デオキシを含有するヌクレオチドの配列を含有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも７つの連続的な２’－デオキシを含有するヌクレオチドの配列を含有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも８つの連続的な２’－デオキシを含有するヌクレオチドの配列を含有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも９つの連続的な２’－デオキシを含有するヌクレオチドの配列を含有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１０～２０の連続的な２’－デオキシを含有するヌクレオチドの配列を含有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０の連続的な２’－デオキシを含有するヌクレオチドの配列を含有する。
【２５１１】
ハイブリッドオリゴヌクレオチドのいくつかの実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも９つの連続的な２’－デオキシを含有する。一本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの実施形態では、ポストシード領域は、少なくとも１０の連続的な２’－デオキシを含有する。ハイブリッドオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、以下が挙げられる：表２１及び表２４のＷＶ－２１１１；表３のＷＶ－２１１３；表２９のＷＶ－２１１４；表３のＷＶ－２１４６、ＷＶ－２１４７、ＷＶ－２１４８、ＷＶ－２１４９；表２９のＷＶ－２１５２、及びＷＶ－２１５３；表２４のＷＶ－２１５６及びＷＶ－２１５７；ＷＶ－２８１９；ならびに表２５のＷＶ－３０６９。
【２５１２】
ＲＮＡ干渉またはＲＮａｓｅ Ｈノックダウンを介在する様々な一本鎖ＲＮＡｉ剤及びアンチセンスオリゴヌクレオチドの能力は、本明細書に記載され、非限定的な例として、図及び表に示される。
【２５１３】
実験データ（図示せず）及び本明細書に別途詳細に記載されるものは、推定二重機序オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ Ｈノックダウンの両方を介在する能力を有することを実証した。ＲＮＡ干渉は、２つの異なるｉｎ ｖｉｔｒｏ Ａｇｏ－２アッセイのいずれかで試験し、ＲＮａｓｅ Ｈノックダウンは、ｉｎ ｖｉｔｒｏ ＲＮａｓｅ Ｈアッセイで試験した。

【２５１４】
実験には、ＲＮａｓｅ Ｈアッセイが使用され、陽性対照としてＷＶ－１８６８（ＡＳＯ、ＲＮａｓｅ Ｈノックダウン機序を介在）、陰性対照としてＷＶ－２１１０（一本鎖ＲＮＡｉ剤）を用いた。ＲＮＡ分子ＷＶ－２３７２は、被験基質として使用される。ＲＮａｓｅ Ｈアッセイでは、二重機序オリゴヌクレオチドＷＶ－２１１１は、ＲＮａｓｅ Ｈノックダウンを介在した。
【２５１５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意のオリゴヌクレオチドの構造的要素を含有し得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾、たとえば、限定されないが、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；シード領域；ポストシード領域；５’末端構造；５’末端領域；５’ヌクレオチド部分；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ 長さ；ＧＣ含量；任意選択の追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、標的化部分、脂質部分、炭水化物部分、ＧａｌＮＡｃ部分など；糖、塩基もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾と組み合わせて、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意のオリゴヌクレオチドの任意の構造的要素を含有し得、一部の実施形態では、本開示は、任意のそのようなオリゴヌクレオチドの多量体に関する。
【２５１６】
アレル特異的抑制
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣ（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンまたは立体障害を含む）が関与しない生化学的機序を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ Ｈ介在性ノックダウンを介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、アレル特異的抑制（またはアレル特異的ノックダウン）を介在する能力を有する。
【２５１７】
一部の実施形態では、いくつかの疾患状態において、患者（たとえば、ヒト患者）は、同じ遺伝子のコピーを２つ含有し得、ここで、一方のコピーは野生型であり（疾患に関連しない）、別の染色体上の他方のコピーは突然変異を有する（疾患に関連する）。一部の実施形態では、野生型アレル及び変異型アレルは、突然変異の特定の配列によって区別することができ、または有害な突然変異以外の配列（たとえば、ＳＮＰ）によって区別することもできる。野生型遺伝子の発現は必要または有益であり得るが、変異型遺伝子の発現は有害または疾患に関連し得るので、変異型と野生型の両方のアレルをノックダウンすることは、時折望ましくないこともある。
【２５１８】
一部の実施形態では、標的配列は、野生型転写産物よりも変異型転写産物（たとえば、

有害な突然変異または標的ＳＮＰを含有するもの）を優先的に認識するように設計される。

【２５１９】

一部の実施形態では、アレル特異的オリゴヌクレオチドは、アレル特異的抑制またはアレル特異的ノックダウンとして言及されるプロセスにおいて、野生型アレルのノックダウンを最小限に抑えながら、変異型アレルのノックダウンを最大化する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、遺伝子の変異型アレルを選択的に標的とする能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、野生型アレルと比較して、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５または５０倍の特異性で変異型アレルをノックダウンする能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、遺伝子の変異型アレルを選択的に標的とする能力を有し、ここで、変異型アレルは、１つのアレルによって表され、野生型アレルは、異なるアレルによって表される。一部の実施形態では、突然変異は、二重突然変異であり得る（たとえば、同じゲノム内で一緒に起こることが多い近接した２つの突然変異）。一部の実施形態では、突然変異は、ＰＮＰＬＡ３にある。一部の実施形態では、突然変異は、ＰＮＰＬＡ３の二重突然変異である。一部の実施形態では、Ｉ１４８Ｍ突然変異がＰＮＰＬＡ３にある。一部の実施形態では、アレル特異的オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、アレル特異的オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、アレル特異的オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の形式または構造を有するか、またはそれを含有する、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【２５２０】

一部の実施形態では、アレル特異的ＲＮＡｉ剤は、アレル特異的抑制として言及されるプロセスにおいて、野生型アレルのノックダウンを最小限に抑えながら、変異型アレルのノックダウンを最大化する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、遺伝子の変異型アレルを選択的に標的とする能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、野生型アレルと比較して、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５または５０倍の特異性で変異型アレルをノックダウンする能力を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、遺伝子の変異型アレルを選択的に標的とする能力を有し、ここで、変異型アレルは、１つのアレルによって表され、野生型アレルは、異なるアレルによって表される。一部の実施形態では、突然変異は、二重突然変異であり得る（たとえば、同じゲノム内で一緒に起こることが多い近接した２つの突然変異）。一部の実施形態では、突然変異は、ＰＮＰＬＡ３にある。一部の実施形態では、突然変異は、ＰＮＰＬＡ３の二重突然変異である。一部の実施形態では、Ｉ１４８Ｍ突然変異がＰＮＰＬＡ３にある。

【２５２１】

一部の実施形態では、アレル特異的ＲＮＡｉ剤を設計する方法の非限定的な例は、塩基配列内にＳＮＰまたは単一のヌクレオチド多型を組み込むことであり、ここで、変異型アレルは、ＳＮＰの１つのアレルによって表され、野生型アレルは、ＳＮＰの異なるアレルによって表される。一部の実施形態では、ＳＮＰは、疾患に関連する突然変異の部位ではない位置にある場合もあるが、それでもなお、２つのアレルを区別するのに役立つ。

【２５２２】

一部の実施形態では、アレル特異的ＲＮＡｉ剤を設計する方法の非限定的な例は、塩基配列内に突然変異を組み込むことであり、ここで、変異型アレルは、１つのアレルによって表され、野生型アレルは、異なるアレルによって表される。一部の実施形態では、突然変異は、二重突然変異であり得る（たとえば、同じゲノム内で一緒に起こることが多い近接した２つの突然変異）。一部の実施形態では、突然変異は、ＰＮＰＬＡ３にある。一部の実施形態では、突然変異は、ＰＮＰＬＡ３の二重突然変異である。一部の実施形態では、Ｉ１４８Ｍ突然変異がＰＮＰＬＡ３にある。

【２５２３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、遺伝子の変異型アレルと野生型アレルを区別するＳＮＰまたは他の配列を含有し、野生型アレルと比較して変異型アレルを選択的にノックダウンする能力を有する。
【２５２４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の標的配列は、標的転写産物の１つのアレルを表す。
【２５２５】
本開示に示されるように、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、アレル特異的ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、ここで、ｓｓＲＮＡｉは、ある配列（たとえば、変異型配列）を有する標的ｍＲＮＡをノックダウンする能力を有するが、関連する異なる配列（たとえば、変異型配列の野生型バージョン）を有する標的ｍＲＮＡをノックダウンすることがないか、または有意にノックダウンすることがない。一部の実施形態では、変異型と野生型の配列は、１つの塩基位置で異なる。一部の実施形態では、変異型と野生型の配列は、２つの塩基位置で異なる。一部の実施形態では、変異型と野生型の配列は、３つの塩基位置で異なる。
【２５２６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、標的遺伝子のあるアレルに対してＲＮＡ干渉を誘導する能力を有するが、同じ濃度で、標的遺伝子の異なるアレルに対してはＲＮＡ干渉を介在しない。
【２５２７】
一部の実施形態では、アレル特異的抑制を誘導する能力を有するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、その塩基配列中に１つ以上のＳＮＰを特定の位置に含有する。これらの特定の位置は、ミスマッチに敏感であることが公知であるか、またはそう推測されている位置であり得、たとえば、これらの位置の１つ以上におけるミスマッチは、ＲＮＡｉ活性のレベルを変更することができる。たとえば、Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １００：７１９５－７２００；Ｂｒｕｍｍｅｌｋａｍｐ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ２：２４３；及びＮａｉｔｏ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．３２：Ｗ１２４－Ｗ１２９を参照のこと。多くの場合、ｍＲＮＡ標的に対するシード領域の完全な相補性は、高いＲＮＡｉ活性には必要または有益であり、対照的に、５’ヌクレオチド部分または３’末端ジヌクレオチドにおける相補性は、多くの場合必要とされない。一部の実施形態では、アレル特異的一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域内にＳＮＰを有する。
【２５２８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、アレル特異的抑制を介在する能力を有する。
【２５２９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アレル特異的抑制を介在する能力を有する。
【２５３０】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、アレル特異的抑制を介在する能力を有する。
【２５３１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＰＮＰＬＡ３のアレル特異的抑制を介在する能力を有する。
【２５３２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３のアレル特異的抑制を介在する能力を有する。
【２５３３】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＰＮＰＬＡ３のアレル特異的抑制を介在す

る能力を有する。
【２５３４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＡＰＯＣ３のアレル特異的抑制を介在する能力を有する。
【２５３５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３のアレル特異的抑制を介在する能力を有する。
【２５３６】
一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＡＰＯＣ３のアレル特異的抑制を介在する能力を有する。
【２５３７】
一部の実施形態では、一部の実施形態では、アレル特異的一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域内にＳＮＰを有し、これは、シードと３’末端ジヌクレオチドとの間に位置する。
【２５３８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、任意の位置に１つ以上のＳＮＰを含有する塩基配列を有する。
【２５３９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、または１９から選択される任意の位置に１つ以上のＳＮＰを含有する塩基配列を有する。
【２５４０】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域内部の任意の位置に１つ以上のＳＮＰを含有する塩基配列を有する。
【２５４１】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、シード領域以外の任意の位置に１つ以上のＳＮＰを含有する塩基配列を有する。
【２５４２】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ポストシード領域内の任意の位置に１つ以上のＳＮＰを含有する塩基配列を有する。
【２５４３】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下の位置：８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８のいずれかに１つ以上のＳＮＰを含有する塩基配列を有する。
【２５４４】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下の位置：１４または１７のいずれかに１つ以上のＳＮＰを含有する塩基配列を有する。
【２５４５】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、以下の位置：９または１０のいずれかに１つ以上のＳＮＰを含有する塩基配列を有する。
【２５４６】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、２つ以上のＳＮＰを含有する塩基配列を有する。
【２５４７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、２つのＳＮＰを含有する塩基配列を有する。
【２５４８】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、位置１４及び１７にそれぞれ１つずつの２つのＳＮＰを含有する塩基配列を有する。
【２５４９】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ある遺伝子の野

生型アレルと比較して、同じ遺伝子の変異型アレルに対するアレル特異的抑制を誘導する能力を有する。

【２５５０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＰＮＰＬＡ３の野生型アレルと比較して、ＰＮＰＬＡ３の変異型アレルに対するアレル特異的抑制を誘導する能力を有する。

【２５５１】

表７０Ａは、異なるＰＮＰＬＡ３一本鎖ＲＮＡｉ剤によって誘導されたｉｎ　ｖｉｔｒｏ効力及びアレル特異的抑制を示す。Ｈｕｈ７及びＨｅｐ３Ｂ細胞において試験したオリゴヌクレオチドは、以下である：ＷＶ－３３８７。表７０Ｂ及び表７０Ｃは、ＰＮＰＬＡ３を標的とする異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のｉｎ　ｖｉｔｒｏ効力及びＩＣ５０を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、以下である：ＷＶ－４０５４及びＷＶ－４０９８。ＷＶ－４０５４は、位置１４及び１７におけるｒｓ７３８４０８Ｔ及びｒｓ７３８４０９ＧのＳＮＰのペアに相補的な配列を有し、これらの２つのＳＮＰを含有する細胞（Ｈｕｈ７）に対して、アレル特異的ＲＮＡ干渉を介在することができる。このオリゴヌクレオチドは、これらのＳＮＰを含有しないが、ｒｓ７３８４０８Ｃ及びｒｓ７３８４０９Ｃを含有する異なる細胞（Ｈｅｐ３Ｂ）では、試験濃度で有意なＲＮＡｉ干渉を介在しない。加えて、一本鎖ＲＮＡｉ剤ＷＶ－４０９８もまた、相補的配列（Ｈｕｈ７細胞でｒｓ７３８４０８Ｔ及びｒｓ７３８４０９ＧのＳＮＰを含む）をノックダウンすることができるが、非相補的配列（Ｈｅｐ３Ｂ細胞でｒｓ７３８４０８Ｃ及びｒｓ７３８４０９ＣのＳＮＰを含む）は試験濃度でノックダウンしない。

【２５５２】

表７１は、ＰＮＰＬＡ３に対する一本鎖ＲＮＡｉ剤によって誘導されたｉｎ　ｖｉｔｒｏ効力及びアレル特異的ノックダウンを示す。試験したオリゴヌクレオチドは、以下である：表７１ＡのＷＶ－２４７７、ＷＶ－３３８７、及びＷＶ－４０５４；表７１Ｂの非アレル特異的対照ＡＳＯ　ＷＶ－３３８７；ならびに表７１Ｃのアレル特異的ｓｓＲＮＡｉ　ＷＶ－４０５４。

【２５５３】

表９０Ａ～９０Ｆは、ＰＮＰＬＡ３を標的とする異なるオリゴヌクレオチドのｉｎ　ｖｉｔｒｏアレル特異的抑制を示す。試験したオリゴヌクレオチドのＩ１４８Ｍの二重突然変異を、試験したオリゴヌクレオチド形式の絵図とともに、表９０Ａに示す。Ｉ１４８Ｍ二重突然変異を含むオリゴヌクレオチドを以下に対して試験した：Ｈｅｐ３Ｂ細胞（野生型）及びＨｕｈ７細胞（二重突然変異を含む）。オリゴヌクレオチドをリポフェクタミンにより送達し、細胞を４８時間の時点で試験した。試験したオリゴヌクレオチドは、以下である：表９０ＢのＷＶ－７７７８～ＷＶ－７７９３；ならびにＷＶ－３８５８～ＷＶ－３８６４；表９０ＣのＷＶ－７７９４～ＷＶ－７８１６；表９０ＤのＷＶ－７８１７～ＷＶ－７８３９；表９０ＥのＷＶ－７８４０～ＷＶ－７８６２；ならびに表９０ＦのＷＶ－９９３、ＷＶ－３３９０、及びＷＶ－４０５４（ＷＶ－４０５４は、一本鎖ＲＮＡｉ剤である）。これらのデータでは、使用されたオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア－ウィング形式を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、ここで、コアは、２’－デオキシホスホロチオエート（立体化学は不規則）であり、ウィングは、完全に２’－ＯＭｅ、完全に２’－ＭＯＥ、または５’及び３’末端ＬＮＡを除いて全て２’－ＯＭｅ、または５’及び３’末端ＬＮＡを除いて全て２’－ＭＯＥであった。ウィングはまた、ホスホジエステルならびに５’及び３’末端の立体不規則的ホスホロチオエートである。

【２５５４】

データは、多くのオリゴヌクレオチドがアレル特異的抑制（たとえば、アレル特異的ノックダウン）を誘導する能力を有していたことを示している。表９０Ｂ～９０Ｅに示されるオリゴヌクレオチドは、Ｈｕｈ７細胞の変異型アレルの有意なノックダウンを示し、Ｈｅｐ３Ｂ細胞の野生型アレルのノックダウンは比較的少なかった。アレル特異的抑制を介在するには、ウィング内であっても、単一のミスマッチで十分であるが、少なくとも一部

の例では、２つのミスマッチが両方ともＤＮＡコア内に存在する場合、アレル特異的抑制が増大した。

【２５５５】

いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、多くの例において、立体制御されたキラルヌクレオチド間結合の導入（立体不規則的キラルヌクレオチド間結合の代わり）が、オリゴヌクレオチドのアレル特異的抑制、安定性、有効性、特異性、送達、及び／またはアルブミン結合を増加させることができることを注記する。

【２５５６】

一部の実施形態では、アレル特異的抑制を介在する能力を有するオリゴヌクレオチドは、１つ以上の立体的に純粋なキラルヌクレオチド間結合を含有する。

【２５５７】

一部の実施形態では、アレル特異的抑制を介在する能力を有するオリゴヌクレオチドは、１つ以上の立体的に純粋なＳｐ立体配置のキラルヌクレオチド間結合を含有する。

【２５５８】

一部の実施形態では、アレル特異的抑制を介在する能力を有するオリゴヌクレオチドは、１つ以上の立体的に純粋なＳｐ立体配置のキラルヌクレオチド間結合、及び１つ以上の立体的に純粋なＲｐ立体配置のキラルヌクレオチド間結合を含有する。

【２５５９】

一部の実施形態では、アレル特異的抑制を介在する能力を有するオリゴヌクレオチドは、１つ以上の立体的に純粋なホスホロチオエートを含有する。

【２５６０】

一部の実施形態では、アレル特異的抑制を介在する能力を有するオリゴヌクレオチドは、１つ以上の立体的に純粋なＳｐ立体配置のホスホロチオエートを含有する。

【２５６１】

一部の実施形態では、アレル特異的抑制を介在する能力を有するオリゴヌクレオチドは、１つ以上の立体的に純粋なＲｐ立体配置のホスホロチオエートを含有する。

【２５６２】

一部の実施形態では、アレル特異的抑制を介在する能力を有するオリゴヌクレオチドは、１つ以上の立体的に純粋なＳｐ立体配置のホスホロチオエート、及び１つ以上の立体的に純粋なＲｐ立体配置のホスホロチオエートを含有する。

【２５６３】

一部の実施形態では、標的遺伝子またはその遺伝子産物のアレル特異的抑制の能力を有するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の構造または形式を含有し得る。

【２５６４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、アレル特異的抑制を誘導することができる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、アレル特異的抑制を誘導することができ、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾、たとえば、限定されないが、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、標的化部分、脂質部分、炭水化物部分、ＧａｌＮＡｃ部分など；５’末端構造；５’末端領域；５’ヌクレオチド部分；シード領域；ポストシード領域；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；ＧＣ含量；長いＧＣストレッチ；糖、塩基もしくはヌクレオチド間結合の修飾パターン；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾を含有し得、一部の実施形態では、本開示は、任意のそのようなオリゴヌクレオチドの多

量体に関する。
【２５６５】
オリゴヌクレオチドの多量体
一部の実施形態では、多量体は、以下のうちの２つ以上を含有する：オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、及び／またはまたはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の形式またはその構造的要素を有し得る。
【２５６６】
一部の実施形態では、提供される組成物は、１つ以上の提供されるオリゴヌクレオチド型の組み合わせを含有する。提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドの１個以上の型の各々の選択及び量は、当該組成物の使用目的に依存することが、化学及び医薬分野の当業者により、認識されるであろう。すなわち関連技術分野の当業者は、組成物中に含有される提供されるオリゴヌクレオチドの量及び型によって、組成物が全体としてある望ましい特性（例えば、生物学的に好ましい特性、治療上好ましい特性等）を有するように、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を設計するであろう。
【２５６７】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド型は、ＷＯ／２０１４／０１２０８１及びＷＯ／２０１５／１０７４２５に記載されるものから選択される。これらの各々のオリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド型、オリゴヌクレオチド組成物、及びその方法は、参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ＷＯ／２０１４／０１２０８１及びＷＯ／２０１５／１０７４２５に記載されるものから選択されるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含有する。
【２５６８】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含有する組成物に関し、ここで、オリゴヌクレオチドの配列は、本明細書に開示される任意のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の配列を含有するか、またはそれからなる。
【２５６９】
一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含有する組成物に関し、ここで、オリゴヌクレオチドの配列は、表１Ａに列挙されるまたは本明細書に別途記載される任意の一本鎖ＲＮＡｉ剤組成物の配列を含有するか、またはそれからなる。
【２５７０】
一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド、たとえば、一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／または他のオリゴヌクレオチドの多量体を含有する組成物に関し、その少なくとも１つは、本明細書に記載されるような構造、配列または他の特徴を有する。
【２５７１】
一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／または他のオリゴヌクレオチドの多量体を含有する組成物に関し、ここで、多量体は、少なくとも約１６ｋＤのサイズである。
【２５７２】
一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／または他のオリゴヌクレオチドの多量体を含有する組成物に関し、炭水化物部分、脂質部分、標的化部分、または他の化合物を更に含有する。
【２５７３】
一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／または他のオリゴヌクレオチドの多量体を含有する組成物に関し、炭水化物部分、脂質部分、標的化部分、または他の化合物を更に含有し、その総重量は、少なくとも約１

６ｋＤのサイズである。
【２５７４】
一部の実施形態では、多量体は、少なくとも２つの一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／または他のオリゴヌクレオチドを含有し得る。一部の実施形態では、多量体は、少なくとも３つの一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／または他のオリゴヌクレオチドを含有し得る。一部の実施形態では、多量体は、少なくとも４つの一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／または他のオリゴヌクレオチドを含有し得る。一部の実施形態では、多量体は、少なくとも５つの一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／または他のオリゴヌクレオチドを含有し得る。一部の実施形態では、多量体は、少なくとも６つの一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／または他のオリゴヌクレオチドを含有し得る。一部の実施形態では、多量体は、少なくとも７つの一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／または他のオリゴヌクレオチドを含有し得る。一部の実施形態では、多量体は、少なくとも８つの一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／または他のオリゴヌクレオチドを含有し得る。一部の実施形態では、多量体は、少なくとも９つの一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／または他のオリゴヌクレオチドを含有し得る。一部の実施形態では、多量体は、少なくとも１０の一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び／または他のオリゴヌクレオチドを含有し得る。
【２５７５】
いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、オリゴヌクレオチドの多量体化により、リンパ系を介した輸送に十分な総分子量を有する多量体を提供することができることを示唆している。Ｓｕｐｅｒｓａｘｏらは、薬物の分子量とリンパ系に吸収される用量の割合との間には線形関係があり、１６ｋＤより大きい分子量を持つ分子は、皮下注射部位を流れるリンパ系によって主に吸収されることを報告した。Ｓｕｐｅｒｓａｘｏ ｅｔ ａｌ．１９９０ Ｐｈａｒｍ．Ｒｅｓ．７：１６７－９。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約８ｋＤの分子量を有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドを含有する多量体は、少なくとも約１６ｋＤの分子量を有する。
【２５７６】
いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、報告によれば、薬物、たとえば、限定されないが、経口アベイラビリティが限られた薬物の送達、または放出プロファイルを調整または拡大する手段として、皮下注射が広く利用されていることを注記する。ＭｃＬｅｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．２００５ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃ．Ｔｏｄａｙ：Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ２：８９－９６。皮下注射は、皮膚の真皮下にある間質領域への送達をもたらし、薬物はそこから循環系またはリンパ系に入ると報告されており、輸送は、分子量、粒径、電荷、親水性、及び間質内成分との相互作用による影響を受けると報告されている。また、薬物濃度、注射量、イオン強度、粘度、及びｐＨなどの薬物製剤の特徴も全て、皮下注射部位からの拡散に関与することが報告されている。ＭｃＬｅｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．２００５；Ｐａｎｉａｇｕａ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｌｙｍｐｈｏｌｏｇｙ ４５：１４４－１５３；及びＢａｇｂｙ ｅｔ ａｌ．２０１２ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ ４：２７６－２９５。
【２５７７】
一部の実施形態では、分子量、粒径、電荷、親水性、及び間質内成分との相互作用、薬物濃度、注射量、イオン強度、粘度、及び／またはｐＨのうちの１つ以上の特徴は、オリゴヌクレオチドを含有する組成物の有効性、生体利用効率または送達を改善または最大化するように調節される。
【２５７８】
上述されるように、１６ｋＤより大きい分子量を持つ分子は、リンパ系によって主に吸収されることが報告されている。Ｓｕｐｅｒｓａｘｏ ｅｔ ａｌ．１９９０ Ｐｈａｒｍ．Ｒｅｓ．７：１６７－９。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドの多

量体を含有する組成物に関し、ここで、多量体は、少なくとも約１６ｋＤの総分子量を有する。一部の実施形態では、本開示は、２つ以上の異なるタイプまたはサイズのオリゴヌクレオチドの多量体を含有する組成物に関し、ここで、多量体の異なるタイプのうちの１つ以上は、少なくとも約１６ｋＤの総分子量を有する。

【２５７９】

一部の実施形態では、多量体の各オリゴヌクレオチドは、同じ標的または異なる標的を標的とすることができる。多量体の各オリゴヌクレオチドが同じ標的または異なる標的を標的とすることができる、一部の実施形態では、多量体の投与を使用して、過剰発現または複数の標的遺伝子に関与する疾患を治療することができる。多量体の各オリゴヌクレオチドが同じ標的または異なる標的を標的とすることができる、一部の実施形態では、多量体の投与を使用して、異なる標的遺伝子の過剰発現に関与する異なる疾患を治療することができる。

【２５８０】

一部の実施形態では、多量体の各オリゴヌクレオチドは、同じ標的の同じ配列を標的とすることができる。一部の実施形態では、多量体の各オリゴヌクレオチドは、同じ標的の異なる配列を標的とすることができる。

【２５８１】

多量体の非限定的な例は、表８９Ａに示される。

【２５８２】

一部の実施形態では、多量体は、互いに直接繋がれた（たとえば結合または直接結合、たとえば共有結合などを介して）、またはリンカーを介して繋がれた２つ以上のオリゴヌクレオチドを含有する。

【２５８３】

本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意のリンカーを使用して、多量体のオリゴヌクレオチドを結合することができる。多量体の構築及び様々なリンカーの使用についての様々なアプローチは、表８９Ｂ及び８９Ｃに例示される。

【２５８４】

一部の実施形態では、２つ以上の一本鎖ＲＮＡｉ剤を含有する多量体は、以下の構造を有する：

５’－［ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚ－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ－（ＣＡＰ）ｚｚ－Ｌ］ｒｎ－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚ－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ－（ＣＡＰ）ｚｚ－３’

［多量体タイプ１］

または

５’－［ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－

ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚ－Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７－Ｌ］ｒｎ－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚ－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ－（ＣＡＰ）ｚｚ－３’

［多量体タイプ２］、

式中、多量体タイプ１及び２において：

ｒｎ＝１以上であり；Ｌはリンカーであり；各ＰＸは同じか、または異なり；各Ｎは同じか、または異なり；数に関する各下付き文字（たとえば、ｍｚ、ｎｚ、ｐｚなど）は同じか、または異なる。

【２５８５】

一部の実施形態では、Ｌは、以下の構造を有する短いリンカーオリゴヌクレオチドによって表される：

－（Ｎ４０－ＰＸ４０）ｌｚ－

式中、ｌｚは０～１０であり；ｌｚ＝１以上である場合、各Ｎ４０は同じか、または異なり、各ＰＸ４０は同じか、または異なる。

【２５８６】

一部の実施形態では、ＰＸ４０は、Ｒｐ立体配置のキラルヌクレオチド間結合である。

【２５８７】

一部の実施形態では、ＰＸ４０は、Ｓｐ立体配置のキラルヌクレオチド間結合である。

【２５８８】

一部の実施形態では、ＰＸ４０は、Ｒｐ立体配置のホスホロチオエートである。

【２５８９】

一部の実施形態では、ＰＸ４０は、Ｓｐ立体配置のホスホロチオエートである。

【２５９０】

いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、少なくとも一部の例では、Ｒｐ立体配置のホスホロチオエートがヌクレアーゼ切断を特に受けやすいことを注記する。したがって：一部の実施形態では、リンカーは、－（Ｎ４０－ＰＸ４０）ｌｚ－の構造を含有し、ここで、ＰＸ４０は、Ｒｐ立体配置のホスホロチオエートであり、ｌｚ＝１以上である。一部の実施形態では、リンカーは、－（Ｎ４０－ＰＸ４０）ｌｚ－の構造を含有し、ここで、ＰＸ４０は、Ｒｐ立体配置のホスホロチオエートであり、ｌｚ＝１以上、またはｌｚ＝２以上、またはｌｚ＝３以上、またはｌｚ＝４以上である。

【２５９１】

多量体タイプ２のいくつかの実施形態では、多量体は、本質的に単一の長いオリゴヌクレオチドであり、ここで、オリゴヌクレオチドは、短いリンカーオリゴヌクレオチドによって繋がれた複数のより短いオリゴヌクレオチドを含有する。多量体タイプ２のいくつかの実施形態では、多量体は、本質的に単一の長いオリゴヌクレオチドであり、ここで、オリゴヌクレオチドは、短いリンカーオリゴヌクレオチドによって繋がれた複数のより短いオリゴヌクレオチドを含有し、短いリンカーオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＲｐ立体配置のヌクレオチド間結合を含有する。多量体タイプ２のいくつかの実施形態では、多量体は、本質的に単一の長いオリゴヌクレオチドであり、ここで、オリゴヌクレオチドは、短いリンカーオリゴヌクレオチドによって繋がれた複数のより短いオリゴヌクレオチドを含有し、短いリンカーオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＲｐ立体配置のホスホロチオエートを含有する。

【２５９２】

リンカーの非限定的な例としては、以下が挙げられる：切断可能なリンカーまたは生分解性リンカー；切断不可または非生分解性リンカー；Ｒｐ立体配置のキラル中心を含有する１つ以上のヌクレオチド間結合を含有するリンカー；Ｒｐ立体配置のキラルリンを含有する１つ以上のヌクレオチド間結合を含有するリンカー；１つ以上のＲｐ立体配置のホスホロチオエートを含有するリンカー；２つ以上のＲｐ立体配置のホスホロチオエートを含有するリンカー；３つ以上のＲｐ立体配置のホスホロチオエートを含有するリンカー；光切断性リンカー；１－（５－（Ｎ－マレイミドメチル）－２－ニトロフェニル）エタノールＮ－ヒドロキシスクシンイミドエステル；マレイミド部分を含有するリンカー；Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル部分を含有するリンカー；塩基でオリゴヌクレオチドに複合体化されるリンカー；ヌクレオチド間結合でオリゴヌクレオチドに複合体化されるリンカー；糖で複合体化されるリンカー；ホスホジエステル；ホスホトリエステル；メチルホスホネート；Ｐ３’→Ｎ５’ホスホロアミダート；Ｎ３’→Ｐ５’ホスホロアミダート；Ｎ３’→Ｐ５’チオホスホロアミダート；ホスホロチオエート結合；チオ尿素リンカー；米国特許第９，５７２，８９１号に記載されるようなＣ５またはＣ６リンカー；アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールを含有するリンカー；置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールを含有するリンカー；米国特許第９，５１２，１６３号の式（Ａ）の構造のリンカー；Ｃ１－Ｃ１２ヒドロカルビル鎖を含有するリンカー；ポリエチレングリコールリンカー；ヘキサエチレングリコールリンカー；ヒドロカルビル鎖；置換ヒドロカルビル鎖；以下のうちの１つ以上を含有するリンカー：アルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルアリールアルキル、アルキルアリールアルケニル、アルキルアリールアルキニル、アルケニルアリールアルキル、アルケニルアリールアルケニル、アルケニルアリールアルキニル、アルキニルアリールアルキル、アルキニルアリールアルケニル、アルキニルアリールアルキニル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルケニル、アルキルヘテロアリールアルキニル、アルケニルヘテロアリールアルキル、アルケニルヘテロアリールアルケニル、アルケニルヘテロアリールアルキニル、アルキニルヘテロアリールアルキル、アルキニルヘテロアリールアルケニル、アルキニルヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロシクリルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルケニル、アルキルヘテロシクリルアルキニル、アルケニルヘテロシクリルアルキル、アルケニルヘテロシクリルアルケニル、アルケニルヘテロシクリルアルキニル、アルキニルヘテロシクリルアルキル、アルキニルヘテロシクリルアルケニル、アルキニルヘテロシクリルアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、アルキニルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、またはアルキニルヘテロアリール；以下から選択されるアミノ酸配列を有するペプチドを含有するリンカー：ＡＬＡＬ、ＡＰＩＳＦＦＥＬＧ、ＦＬ、ＧＦＮ、Ｒ／ＫＸＸ、ＧＲＷＨＴＶＧＬＲＷＥ、ＹＬ、ＧＦ、及びＦＦ（Ｘは、任意のアミノ酸である）；式－（ＣＨ２）ｗＳ－Ｓ（ＣＨ２）ｍ－を含有するリンカー（式中、ｎ及びｍは独立して、０～１０の整数である）；低ｐＨで不安定な結合を含有するリンカー；アミン、イミン、エステル、安息香酸イミン、アミノエステル、ジオルトエステル、ポリホスホエステル、ポリホスファゼン、アセタール、ビニルエーテル、ヒドラゾン、アジドメチル－メチルマレイン酸無水物、チオプロピオネート、マスク化エンドソーム溶解剤またはシトラコニル基を含有する、低ｐＨで不安定な結合を含有するリンカー；分枝鎖リンカー；切断剤、例えば、ｐＨ、酸化還元電位または分解分子の存在の影響を受けやすい切断可能リンカー；酸化還元切断可能なリンカー；リン酸塩系の切断可能なリンカー；－－Ｏ－－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－－Ｏ－－、－－Ｏ－－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－－Ｏ－－、－－Ｏ－－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－－Ｏ－－、－－Ｓ－－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－－Ｏ－－、－－Ｏ－－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－－Ｓ－－、－－Ｓ－－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－－Ｓ－－、－－Ｏ－－Ｐ（Ｓ）

（ＯＨ）－－Ｓ－－、－－Ｓ－－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－－Ｏ－－、－－Ｏ－－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－－Ｏ－－、－－Ｏ－－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－－Ｏ－－、－－Ｓ－－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－－Ｏ－－、－－Ｓ－－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－－Ｏ－－、－－Ｓ－－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－－Ｓ－－、または－－Ｏ－－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－－Ｓ－－を含有するリン酸塩系の切断可能なリンカー；酸切断可能なリンカー；エステル系リンカー；ペプチド系の切断可能なリンカー；ならびにこれらのリンカーのいずれかを含有する部分。

【２５９３】

一部の実施形態では、リンカーは、標的オリゴヌクレオチドよりも、哺乳類抽出物中のエンドペプチダーゼによる切断を受けやすいポリペプチドを含有する。一部の実施形態では、エンドペプチダーゼは、トリプシン、キモトリプシン、エラスターゼ、テルモリシン、ペプシン、またはエンドペプチダーゼＶ８である。一部の実施形態では、エンドペプチダーゼは、カテプシンＢ、カテプシンＤ、カテプシンＬ、カテプシンＣ、パパイン、カテプシンＳまたはエンドソーム酸性インスリナーゼである。

【２５９４】

オリゴヌクレオチドの多量体化の様々なリンカー及び方法は、非限定的な例として、以下に記載されている：米国特許第９，３７０，５８２号；同第９，３７１，３４８号；同第９，５１２，１６３号；同第９，５７２，８９１号；及び同第６，０３１，０９１号；ならびに国際特許出願公開第ＷＯ１９９８０００４３５号；同第ＷＯ２０１４０４３５４４号；及び同第ＷＯ２０１３０４０４２９号。

【２５９５】

本開示はまた、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意のリンカーを使用して、１つ以上のオリゴヌクレオチドを互いに結合すること、または１つ以上の部分（非限定的な例として、標的化部分、炭水化物部分、ＧａｌＮＡｃ部分、脂質部分など）を１つ以上のオリゴヌクレオチド（非限定的な例として、エクソンスキッピングを誘導または阻害する能力を有する一本鎖ＲＮＡｉ剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、二本鎖ＲＮＡｉ剤、オリゴヌクレオチドなど）に結合することができることを注記する。

【２５９６】

一部の実施形態では、多量体は、以下のうちの２つ以上を含有する：オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の形式またはその構造的要素を有し得る。一部の実施形態では、多量体は、以下のうちの２つ以上を含有する：オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ干渉を誘導するオリゴヌクレオチド、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチド、またはＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンの両方を誘導するオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の他の構造的要素または修飾、たとえば、限定されないが、塩基配列もしくはその一部、糖、塩基；ヌクレオチド間結合；立体化学もしくはそのパターン；追加の化学的部分、たとえば、限定されないが、標的化部分、脂質部分、炭水化物部分、ＧａｌＮＡｃなど；５’末端構造；５’末端領域；５’ヌクレオチド部分；シード領域；ポストシード領域；３’末端領域；３’末端ジヌクレオチド；３’末端キャップ；ＧＣ含量；長いＧＣストレッチ；形式もしくはその任意の構造的要素、及び／または本明細書に記載される任意の他の構造的要素もしくは修飾と組み合わせて、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の長さを含有し得、一部の実施形態では、本開示は、任意のそのようなオリゴヌクレオチドの多量体に関する。

【２５９７】

オリゴヌクレオチド及び組成物の調製方法の例

提供されるオリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物を調製するための方法は、当分野に広く公知であり、たとえば、限定されないが、ＷＯ／２０１０／０６４１４６、ＷＯ／２０１１／００５７６１、ＷＯ／２０１３／０１２７５８、ＷＯ／２０１４／０１０２５０、ＵＳ２０１３／０１７８６１２、ＷＯ／２０１４／０１２０８１、ＷＯ／２

０１５／１０７４２５、ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４３５４２、及びＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４３５９８に記載されているものがあり、これらの各々の方法及び試薬は、参照により本明細書に組み込まれる。

【２５９８】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド。

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御されている。

【２５９９】

一部の実施形態では、本開示は、参照条件［たとえば、組成物の非存在、参照組成物（たとえば、同じ塩基配列、同じ化学修飾などを有するオリゴヌクレオチドの立体不規則的組成物、別の立体異性体などのオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤）の存在、及びそれらの組み合わせ］と比較したとき、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【２６００】

一部の実施形態では、本開示は、参照条件［たとえば、組成物の非存在、参照組成物（たとえば、同じ塩基配列、同じ化学修飾などを有するオリゴヌクレオチドの立体不規則的組成物、別の立体異性体などのオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤）の存在、及びそれらの組み合わせ］と比較したとき、一本鎖ＲＮＡ干渉またはＲＮａｓｅ　Ｈを介して転写産物のノックダウンの改善を介在する、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【２６０１】

とりわけ、本開示は、１つ以上の特定のヌクレオチド型を含有する、キラル制御されたｓｓＲＮＡｉ剤及びキラル制御された組成物を提供する。一部の実施形態では、「オリゴヌクレオチド型」という文言は、特定の塩基配列、骨格結合パターン、骨格キラル中心パターン、及び骨格リン修飾のパターン（たとえば、「－ＸＬＲ^{1}」基）を有するオリゴヌクレオチドを定義する。共通に指定される「型」のオリゴヌクレオチドは、塩基配列、骨格結合パターン、骨格キラル中心パターン、及び骨格リン修飾のパターンに関して、互いに構造的に同一である。一部の実施形態では、あるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、同一である。

【２６０２】

一部の実施形態では、本開示で提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、対応する立体不規則的なオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の混合物の特性とは異なる特性を有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、立体不規則的なオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の混合物の脂溶性とは異なる脂溶性を有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ＨＰＬＣで異なる保持時間を有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、対応する立体不規則的なオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の混合物のピーク保持時間とは有意に異なるピーク保持時間を有し得る。当分野で一般的に実施されるようなＨＰＬＣを使用したオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の精製中に、特定のキラル制御されたオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、完全にではないにしても、大部分が失われる。当分野で一般的に実施されるようなＨＰＬＣを使用したオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の精製中に、特定のキラル制御されたオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、完全にではないにしても、大部分が失われる。その結果の１つは、立体不規則的なオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の混合物（特定のキラル制御されたオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤）の特定のジアステレオマーがアッセイで試験されないことである。別の結果は、バッチごとに、避けられない機器の誤差及び人為的ミスに起因して、推定上「純粋な」立体不規則的なオリゴヌクレ

オチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤が、組成物中のジアステレオマーならびにその相対量及び絶対量がバッチごとに異なるという点で、一貫性のない組成を有するということである。本開示に提供される、キラル制御されたオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤及びキラル制御されたオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤が単一のジアステレオマー（ジアステレオ異性体）としてキラル制御される様式で合成され、更にオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤が所定のレベルの１つ以上の個々のオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の型を含有するので、そのような問題を克服する。

【２６０３】

化学及び合成分野の当業者であれば、本開示の合成方法は、結合リンでの特定の立体化学及び／または結合リンでの特定の修飾、及び／または特定の塩基、及び／または特定の糖を有するように一本鎖ＲＮＡｉ剤の各ヌクレオチド単位を前もって設計及び／または選択することができるように、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の各合成ステップ中において、ある程度の制御を提供することを認識するであろう。一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、ヌクレオチド間結合の結合リンで特定の組み合わせの立体中心を有するように前もって設計及び／または選択される。

【２６０４】

一部の実施形態では、本開示の方法を使用して作製される提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、特定の組み合わせの結合リン修飾を有するように設計及び／または決定される。一部の実施形態では、本開示の方法を使用して作製される提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、特定の組み合わせの塩基を有するように設計及び／または決定される。一部の実施形態では、本開示の方法を使用して作製される提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、特定の組み合わせの糖を有するように設計及び／または決定される。一部の実施形態では、本開示の方法を使用して作製される提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、上述の構造特性のうちの１つ以上の特定の組み合わせを有するように設計及び／または決定される。

【２６０５】

本開示の方法は、高度なキラル制御を呈する。たとえば、本開示の方法は、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤内の一つ一つの結合リンの立体化学的配置の制御を容易にする。一部の実施形態では、本開示の方法は、式Ｉの構造を独立して有する１つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含有する、一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供する。

【２６０６】

一部の実施形態では、本開示の方法は、ユニマーである、一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供する。一部の実施形態では、本開示の方法は、立体配置Ｒｐのユニマーである、一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供する。一部の実施形態では、本開示の方法は、立体配置Ｓｐのユニマーである、一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供する。

【２６０７】

一部の実施形態では、本開示の方法は、キラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤組成物、すなわち、所定のレベルの個々の一本鎖ＲＮＡｉ剤の型を含有する一本鎖ＲＮＡｉ剤組成物を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、１つの一本鎖ＲＮＡｉ剤の型を含有する。いくつかの実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤は、２つ以上の一本鎖ＲＮＡｉ剤の型を含有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤組成物は、複数のオリゴヌクレオチド及び／または一本鎖ＲＮＡｉ剤の型を含有する。本開示に従って作製されたキラル制御されたオリゴヌクレオチド及び一本鎖ＲＮＡｉ剤組成物の例は、本明細書に記載される。

【２６０８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、キラルヌクレオチド間結合を含有する（たとえば、立体制御されている）。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、立体制御されたキラルヌクレオチド間結合と、立体制御されていないキラルヌクレオチド間結合を含有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、立体制御されたキラルヌクレオチド間結合と、キラルではないヌクレオチド間結合を含有する。立体制御された（キラ

ル制御された）オリゴヌクレオチドの形式の様々な非限定的な例は、表７１Ａ～表７１Ｃに示される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ４の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ５の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ６の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ７の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ８の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ９の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１０の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１１の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１２の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１３の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１４の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１５の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１６の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１７の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１８の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ１９の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２０の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２１の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２２の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２３の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２４の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２５の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２６の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２７の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２８の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ２９の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３０の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３１の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３２の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３３の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３４の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３５の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３６の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３７の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３８の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ３９の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ４０の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ４１の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ４２の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ４３の構造を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、形式Ｓ４４の構造を有する。

【２６０９】

形式Ｓ１の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－５２８８である。

【２６１０】

形式Ｓ２の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－５２９０である。

【２６１１】

形式Ｓ３の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－５２９１である。

【２６１２】

形式Ｓ４の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－７４６６である

。
【２６１３】
形式Ｓ５の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－５２９２である。
【２６１４】
形式Ｓ６の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－５２９４である。
【２６１５】
形式Ｓ７の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４１１である。
【２６１６】
形式Ｓ８の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４１２である。
【２６１７】
形式Ｓ９の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４１３である。
【２６１８】
形式Ｓ１０の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４１４である。
【２６１９】
形式Ｓ１１の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４１５である。
【２６２０】
形式Ｓ１２の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４１６である。
【２６２１】
形式Ｓ１３の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４１７である。
【２６２２】
形式Ｓ１４の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４１８である。
【２６２３】
形式Ｓ１５の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４１９である。
【２６２４】
形式Ｓ１６の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４２０である。
【２６２５】
形式Ｓ１７の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４２１である。
【２６２６】
形式Ｓ１８の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４２２である。
【２６２７】
形式Ｓ１９の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４２３である。
【２６２８】
形式Ｓ２０の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４２４である。
【２６２９】

形式Ｓ２１の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４２５である。

【２６３０】

形式Ｓ２２の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４２６である。

【２６３１】

形式Ｓ２３の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４２７である。

【２６３２】

形式Ｓ２４の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４２８である。

【２６３３】

形式Ｓ２５の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４２９である。

【２６３４】

形式Ｓ２６の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４３０である。

【２６３５】

形式Ｓ２７の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４３１である。

【２６３６】

形式Ｓ２８の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４３２である。

【２６３７】

形式Ｓ２９の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４３３である。

【２６３８】

形式Ｓ３０の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４３４である。

【２６３９】

形式Ｓ３１の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４３５である。

【２６４０】

形式Ｓ３２の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４３６である。

【２６４１】

形式Ｓ３３の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４３７である。

【２６４２】

形式Ｓ３４の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４３８である。

【２６４３】

形式Ｓ３５の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６７６３である。

【２６４４】

形式Ｓ３６の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６７６４である。

【２６４５】

形式Ｓ３７の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６７６５である。

【２６４６】
形式Ｓ３８の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－７４６５である。
【２６４７】
形式Ｓ３９の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－７５２１である。
【２６４８】
形式Ｓ４０の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－７５２３である。
【２６４９】
形式Ｓ４１の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－７５２５である。
【２６５０】
形式Ｓ４２の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－７５２７である。
【２６５１】
形式Ｓ４３の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６７６３である。
【２６５２】
形式Ｓ４４の構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例は、ＷＶ－６４３１である。
【２６５３】
一部の実施形態では、本開示の方法は、結合リンの立体配置に関して、キラル的に純粋な組成物を提供する。すなわち、一部の実施形態では、本開示の方法は、オリゴヌクレオチドが、結合リンの立体配置に関して単一のジアステレオマーの形態で組成物中に存在する、組成物を提供する。
【２６５４】
一部の実施形態では、本開示の方法は、結合リンの立体配置に関して、キラル的に均一な組成物を提供する。すなわち、一部の実施形態では、本開示の方法は、組成物中の全てのヌクレオチド単位が、結合リンの立体配置に関して同じ立体化学を有する組成物、たとえば、全てのヌクレオチド単位が結合リンでＲｐ立体配置であるか、または全てのヌクレオチド単位が結合リンでＳｐ立体配置である、組成物を提供する。
【２６５５】
一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、５０％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約５５％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約６０％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約６５％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約７０％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約７５％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約８０％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約８５％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９０％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９１％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９２％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９３％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９４％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９５％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御され

た一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９６％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９７％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９８％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９９％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９９．５％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９９．６％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９９．７％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９９．８％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、約９９．９％を超える純度である。一部の実施形態では、提供されるキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも約９９％を超える純度である。

【２６５６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、単一のオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の型を含有するように設計された組成物である。ある特定の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約５０％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約５０％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約５０％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約５５％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約６０％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約６５％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約７０％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約７５％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約８０％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約８５％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９０％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９１％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９２％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９３％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９４％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９５％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９６％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９７％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９８％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９９％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９９．５％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９９．６％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９９．７％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９９．８％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に約９９．９％の純度である。一部の実施形態では、かかる組成物は、ジアステレオマー的に少なくとも約９９％の純度である。

【２６５７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも１つのＳｐを含有する（たとえば、Ｓｐ立体配置のキラル中心を有するホスホロチオエートまたは他のヌクレオチド間結合）。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも５つのＳｐを含有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも１０のＳｐを含有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、少なくとも１５～２５のＳｐを含有する。

【２６５８】

本明細書に示されるように、１つ以上のＳｐヌクレオチド間結合または１つ以上のＳｐＰＳ（ホスホロチオエート）の組み込みは、一本鎖ＲＮＡｉ剤に対して以下の２つの機能を果たす：（ａ）ヌクレアーゼに対する安定性を高めること；及び（ｂ）ＲＮＡ干渉活性を妨害しないこと。一本鎖ＲＮＡｉ剤及び二本鎖ＲＮＡｉ剤は多くの面で異なるが、本開示は、報告によれば、多くの化学修飾が二本鎖ＲＮＡｉ剤に対して試みられているが、修飾は、（ａ）ヌクレアーゼに対して分子を安定化させること；及び（ｂ）ＲＮＡ干渉活性を可能にすることの両方をもたらさないことを注記する。多くの化学修飾は、一方の機能を果たすが、他方の機能は果たさない。二本鎖ＲＮＡｉ剤のいくつかの化学修飾は、報告によれば、ヌクレアーゼに対して当該分子を安定化させたが、ＲＮＡｉ活性を妨害または消失させた。二本鎖ＲＮＡｉ剤の他の化学修飾は、報告によれば、ＲＮＡｉ活性を妨害しなかったが、ヌクレアーゼに対する当該分子の安定化はなされなかった。たとえば、Ｃｚａｕｄｅｒｎａ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．３１：２７０５－２７１６；Ｈａｄｗｉｇｅｒ ｅｔ ａｌ．２００５，ｐａｇｅｓ １９４－２０６，ｉｎ ＲＮＡ ｉｎｔｅｒｆｅｒｅｎｃｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｋ．Ａｐｐａｓａｎｉ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＵＫ；Ｄｅｌｅａｖｅｙ ｅｔ ａｌ．２００９ Ｃｕｒｒ．Ｐｒｏｔ．Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄ Ｃｈｅｍ．１６．３．１－１６．３．２２；Ｔｅｒｒａｚａｓ ｅｔ ａｌ．２００９ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．３７：３４６－３５３；Ｓｃｈｗａｒｚ ｅｔ ａｌ．２００２ Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ １０：５３７－５４８；及びＬｉｐａｒｄｉ ｅｔ ａｌ．２００１ Ｃｅｌｌ １０７：２９９－３０７を参照のこと。二本鎖ＲＮＡｉ剤の化学修飾のごく少数が両方の機能を果たす能力を有していた。更に、Ｍａｔｒａｎｇａ ｅｔ ａｌ．２００５ Ｃｅｌｌ １２３：６０７－６２０は、二本鎖ＲＮＡｉ剤のセンス鎖への単一のＳｐヌクレオチド間結合（たとえば、単一のＳｐ ＰＳ）の導入により、ＲＩＳＣアセンブリ及びＲＮＡ干渉活性が大幅に減少することを示した。このように、単一のＳｐヌクレオチド間結合（たとえば、単一のＳｐ ＰＳ）による二本鎖ＲＮＡｉ剤の化学修飾は、（ｂ）ＲＮＡ干渉活性を可能にしなかった。したがって、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤へのＳｐヌクレオチド間結合またはＳｐ ＰＳの組み込みの効果（複数可）を試験するように努めた。本明細書に示されるデータは、驚くべきことに、Ｓｐヌクレオチド間結合またはＳｐ ＰＳの組み込みが、一本鎖ＲＮＡｉ剤に対して以下の２つの機能を果たすことを示している：（ａ）ヌクレアーゼに対する安定性を高めること；及び（ｂ）ＲＮＡ干渉活性を妨害しないこと。少なくとも１つのＳｐを含有する一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例は、以下が挙げられる：表３７のＷＶ－５２８８、ＷＶ－５２９０、ＷＶ－５２９２、ＷＶ－５２９４、ＷＶ－５２９６及びＷＶ－５２９８；表３８のＷＶ－５２９０、ＷＶ－５２９１、ＷＶ－６４３１～ＷＶ－６４３８及びＷＶ－６７６３；表３９のＷＶ－５２９１、ＷＶ－６４１１～ＷＶ－６４３０、ＷＶ－６７６４、及びＷＶ－６７６５；表４４ＡのＷＶ－５２９１、ＷＶ－６７６４、及びＷＶ－６７６５；表４４ＢのＷＶ－５２９０、ＷＶ－６４３１、及びＷＶ－６７６３；表４５のＷＶ－５２８８、ＷＶ－５２９０、ＷＶ－６７６３、ＷＶ－６４３１、ＷＶ－５２８９、ＷＶ－５２９１、ＷＶ－６７６５、及びＷＶ－６７６４。

【２６５９】

表４５に示されるデータに示されるように、ヌクレアーゼに対する一本鎖ＲＮＡｉ剤の安定性は、５’末端及び／または３’末端の立体不規則的ホスホロチオエートをＳｐ立体配置のホスホロチオエートに変換することによって、増大した。安定性の更なる増大は、本明細書に特定されるヌクレアーゼ切断部位の立体不規則的ホスホロチオエートをＳｐ立体配置のホスホロチオエートに変換することによって、得られた。１つ以上のＳｐヌクレオチド間結合または１つ以上のＳｐ ＰＳを含有する一本鎖ＲＮＡｉ剤の非限定的な例としては、以下が挙げられる：表６８のＷＶ－７４６４、ＷＶ－７４６７、及びＷＶ－７４６９；表６９ＡのＷＶ－７４６５、ＷＶ－７４６６、及びＷＶ－７４６８；ならびに表６９ＢのＷＶ－７４６９。

【２６６０】

いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、Ｓｐ立体配置のホスホロチオエートまたは他のキラルヌクレオチド間結合の組み込みがヌクレアーゼから一本鎖ＲＮＡｉ剤を保護し得ることを示唆している。表４５は、立体不規則的ＡＰＯＣ３一本鎖ＲＮＡｉ剤ＷＶ－２８１７で特定された様々なヌクレアーゼ切断部位を示す。これらの主な切断部位は、２つのピリミジン間にある（５’－Ｕ’Ｕ－３’、５’－Ｕ’Ｕ－３’または５’－Ｔ’Ｕ－３’、式中「’」は切断部位を示す）。追加の主なヌクレアーゼ切断部位は、立体不規則的一本鎖ＲＮＡｉ剤ＷＶ－３２４２で特定した：５’－Ｕ’Ｕ－３’、５’－Ｃ’Ｕ－３’、及び５’－Ｔ’Ｕ－３’。６つの主なヌクレアーゼ切断部位のうち、５つは２つの隣接するピリミジンの間にあり、１つはピリミジンに隣接していた。表４５に示される実験データは、ヌクレアーゼ切断部位のうちの１つ以上をＳｐヌクレオチド間結合（またはＳｐ立体配置のキラルヌクレオチド間結合、たとえば、Ｓｐ　ＰＳまたはＳｐ立体配置のホスホロチオエート）で置き換えると、一本鎖ＲＮＡｉ剤の安定性が大幅に増大したことを示している。

【２６６１】

複数のＳｐヌクレオチド間結合（たとえば、Ｓｐ　ＰＳ）を含有する一本鎖ＲＮＡｉ剤を試験して、ＳｐによりＲＮＡｉ活性が消失するかどうかについても決定した。本開示は、以前の研究では、多くの立体不規則的オリゴヌクレオチドが、立体制御されたバージョンに変換されると、その酵素活性または生物学的活性を低下または完全に失い得ることを示していることを注記する。多くの先に記載されるオリゴヌクレオチドの場合、Ｓｐヌクレオチド間結合の導入は、活性を低下または消失させ得る。

【２６６２】

表４４は、驚くべきことに、安定性の増大に加えて、複数のヌクレオチド間結合（立体不規則的またはホスホジエステル）をＳｐヌクレオチド間結合（たとえば、Ｓｐ　ＰＳ）で置き換えても、一本鎖ＲＮＡｉ剤のＲＮＡ干渉活性は低下または排除されなかったことを示している。これらの結果もまた、報告によれば、立体不規則的オリゴヌクレオチドへのＳｐ　ＰＳの導入は、多くの例において、生物学的活性を低下させることが知られていることから、驚くべきことである。したがって、１つ以上のＳｐヌクレオチド間結合またはＳｐ　ＰＳの導入は、一本鎖ＲＮＡｉ剤の安定性を増大させることと、ＲＮＡｉ活性を低下または消失させないことの両方をもたらした。

【２６６３】

表６９Ａ～Ｃはまた、驚くべきことに、安定性の増大に加えて、複数のヌクレオチド間結合（立体不規則的またはホスホジエステル）をＳｐヌクレオチド間結合（たとえば、Ｓｐ　ＰＳ）で置き換えると、安定性が増大し、同時に一本鎖ＲＮＡｉ剤のＲＮＡ干渉活性が低下または排除されなかったことを示している。一部の例では、活性が増大した。これらの結果もまた、報告によれば、立体不規則的オリゴヌクレオチドへのＳｐ　ＰＳの導入は、多くの例において、生物学的活性を低下させることが知られていることから、驚くべきことである。したがって、１つ以上のＳｐヌクレオチド間結合またはＳｐ　ＰＳの導入は、一本鎖ＲＮＡｉ剤の安定性を増大させることと、ＲＮＡｉ活性を低下または消失させないことの両方をもたらした。

【２６６４】

いくつかの実施形態または一本鎖ＲＮＡｉ剤では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉは、１つ以上のＳｐヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態または一本鎖ＲＮＡｉ剤では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉは、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’及び／または３’末端に１つ以上のＳｐヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態または一本鎖ＲＮＡｉ剤では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉは、ヌクレアーゼ切断を受けやすい部位に１つ以上のＳｐヌクレオチド間結合を含有する。

【２６６５】

いくつかの実施形態または一本鎖ＲＮＡｉ剤では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉは、１つ以上のＳｐ　ＰＳを含有する。いくつかの実施形態または一本鎖ＲＮＡｉ

剤では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉは、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の５’及び／または３’末端に１つ以上のＳｐ　ＰＳを含有する。いくつかの実施形態または一本鎖ＲＮＡｉ剤では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉは、ヌクレアーゼ切断を受けやすい部位に１つ以上のＳｐ　ＰＳを含有する。

【２６６６】

とりわけ、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤の立体選択的（立体不規則的またはラセミではない）調製の課題を認識するものである。とりわけ、本開示は、複数の（たとえば、５個、６個、７個、８個、９個または１０個超）のヌクレオチド間結合を含有する一本鎖ＲＮＡｉ剤、特に複数の（たとえば、５個、６個、７個、８個、９個または１０個超）のキラルヌクレオチド間結合を含有する一本鎖ＲＮＡｉ剤の立体選択的調製のための方法及び試薬を提供する。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の立体不規則的調製物またはラセミ調製物において、少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合は、９０：１０、９５：５、９６：４、９７：３、または９８：２未満のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の立体選択的調製物またはキラル制御された調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９０：１０、９５：５、９６：４、９７：３、または９８：２超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の立体選択的調製物またはキラル制御された調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９５：５超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の立体選択的調製物またはキラル制御された調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９６：４超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の立体選択的調製物またはキラル制御された調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９７：３超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の立体選択的調製物またはキラル制御された調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９８：２超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤の立体選択的調製物またはキラル制御された調製物に関し、各キラルヌクレオチド間結合は、９９：１超のジアステレオ選択性で形成される。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡｉ剤中のキラルヌクレオチド間結合のジアステレオ選択性は、たとえば、本質的に同じ、または同等の条件下での二量体形成などのモデル反応を介して測定することができ、この場合において当該二量体は、キラルヌクレオチド間結合と同じヌクレオチド間結合を有し、当該二量体の５’－ヌクレオシドは、キラルヌクレオチド間結合の５’－末端の方向のヌクレオシドと同じであり、及び当該二量体の３’－ヌクレオシドは、キラルヌクレオチド間結合の３’－末端の方向のヌクレオシドと同じである。

【２６６７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、複数のオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の型を含有するように設計された組成物である。一部の実施形態では、本開示の方法は、キラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤のライブラリの生成を可能にするものであり、これにより、予め選択された量の任意の１つ以上のキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤の型を、任意の１つ以上の他のキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤の型と混合して、キラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤組成物を生成することができる。一部の実施形態では、予め選択された量の一本鎖ＲＮＡｉ剤の型は、上記のジアステレオマー純度のいずれか１つを有する組成物である。

【２６６８】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤を作製するための方法を提供し、当該方法は、以下のステップを含有する：

（１）カップリング；

（２）キャッピング；

（３）修飾化；

（４）脱ブロッキング；及び

（５）所望の長さが達成されるまでステップ（１）～（４）の繰り返し。

【２６６９】

提供される方法について記載される場合、「サイクル」という語は、当業者に理解される通常の意味を有する。一部の実施形態では、ステップ（１）～（４）の一巡がサイクルと称される。

【２６７０】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤組成物を作製するための方法を提供し、当該方法は、以下のステップを含有する：

（ａ）ある量の第１のキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤を提供するステップ；及び

（ｂ）ある量の１つ以上の追加のキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤を任意で提供するステップ。

【２６７１】

一部の実施形態では、第１のキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、本明細書に記載されるような一本鎖ＲＮＡｉ剤の型である。一部の実施形態では、１つ以上の追加のキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤は、本明細書に記載されるような１つ以上の一本鎖ＲＮＡｉ剤の型である。

【２６７２】

関連する化学及び合成技術分野の当業者は、本開示の方法を使用して合成した場合、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の構造的変形及び立体化学的配置に対する多様性の度合い及び制御を認識するであろう。たとえば、最初のサイクルが完了した後、後続サイクルについて個々に選択されたヌクレオチド単位を使用して後続サイクルを実施することができ、一部の実施形態では、後続サイクルは、最初のサイクルの核酸塩基及び／または糖とは異なる核酸塩基及び／または糖を含有する。同様に、後続サイクルのカップリングステップで使用されるキラル補助基は、最初のサイクルで使用されるキラル補助基と異なってもよく、これにより、第２のサイクルは、異なる立体化学的配置のリン結合を生成する。一部の実施形態では、新たに形成されたヌクレオチド間結合中の結合リンの立体化学は、立体化学的に純粋なホスホラミダイトを使用して制御される。更に、後続サイクルの修飾化ステップで使用される修飾試薬は、最初のサイクルまたは前のサイクルで使用される修飾試薬と異なってもよい。この反復的な組み立てアプローチの累積的な効果により、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の各構成要素を構造的及び立体配置的に高度に調整することができる。このアプローチの更なる利点は、キャッピングのステップが「ｎ－１」不純物の形成を最小に抑えることであり、さもなければ、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤、特に長さのより長い一本鎖ＲＮＡｉ剤の単離が極めて困難になるであろう。

【２６７３】

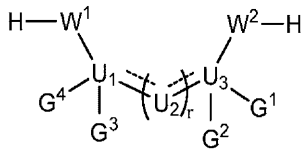
一部の実施形態では、キラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤を作製するための方法のサイクルの例は、本開示に記載されるスキーム例に例示される。一部の実施形態では、キラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤を作製するための方法のサイクルの例は、スキームＩに例示される。一部の実施形態では、

【化５８９】



は、固形支持体を表し、場合により、固形支持体に結合している成長するキラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤の一部である。例示されるキラル補助基は、式３－Ｉの構造：

【化５９０】



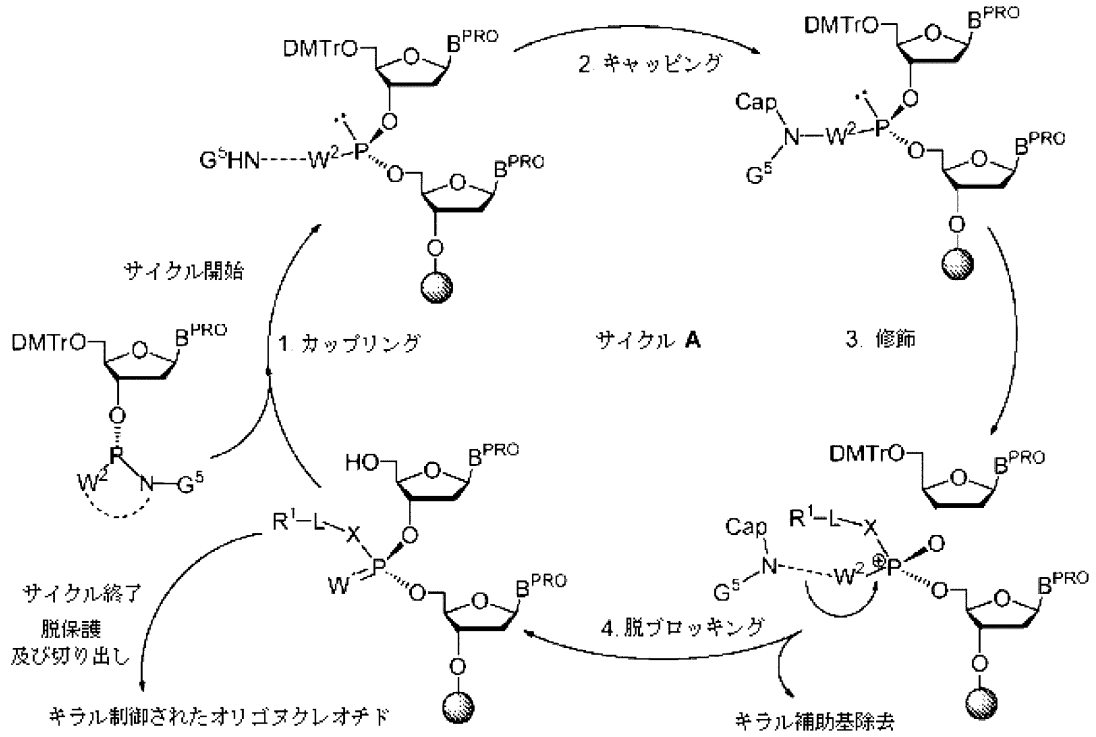
式 **3-I**

を有し、詳細は、以下に記載される。「キャップ」は、キャッピングステップによって窒素原子に導入される任意の化学的部分であり、一部の実施形態では、アミノ保護基である

。当業者は、最初のサイクルでは、開始時に固形支持体に結合しているヌクレオシドは１つのみであり得、サイクル終了は、任意で脱ブロッキングの前に実施することができることを理解する。当業者によって理解されるように、B^{PRO}は、一本鎖ＲＮＡｉ剤合成で使用される保護塩基である。スキームＩの上記サイクルの各ステップは、以下に更に記載される。

スキームＩ．キラル制御された一本鎖ＲＮＡｉ剤の合成。

【化５９１】



【２６７４】

固形支持体上での合成

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤の合成は、固相上で実施される。一部の実施形態では、固形支持体上に存在する反応性基は、保護される。一部の実施形態では、固形支持体上に存在する反応性基は、保護されていない。一本鎖ＲＮＡｉ剤の合成中、固形支持体は、数回の合成サイクルで様々な試薬により処理され、個々のヌクレオチド単位を用いて、成長する一本鎖ＲＮＡｉ剤鎖の段階的な伸長が達成される。固形支持体に直接結合している鎖の末端のヌクレオシド単位は、本明細書で使用される場合、「第１のヌクレオシド」と呼ばれる。第１のヌクレオシドは、ＣＰＧ、ポリマーまたは他の固形支持体のいずれかとヌクレオシドとの間に共有結合を有するリンカー部分、すなわち、ジラジカルを介して、固形支持体に結合している。リンカーは、オリゴヌクレオチド鎖を組み立てるために実施される合成サイクル中、そのままの状態で保持され、鎖の組み立て後に切断されて支持体からオリゴヌクレオチドを遊離させる。

【２６７５】

固相核酸合成のための固形支持体としては、たとえば、米国特許第４，６５９，７７４号、同第５，１４１，８１３号、同第４，４５８，０６６号；Ｃａｒｕｔｈｅｒｓの米国特許第４，４１５，７３２号、同第４，４５８，０６６号、同第４，５００，７０７号、同第４，６６８，７７７号、同第４，９７３，６７９号、及び同第５，１３２，４１８号；Ａｎｄｒｕｓらの米国特許第５，０４７，５２４号、同第５，２６２，５３０号；ならびにＫｏｓｔｅｒの米国特許第４，７２５，６７７号（ＲＥ３４，０６９として再発行）に記載されている支持体が挙げられる。一部の実施形態では、固相は、有機ポリマー支持体である。一部の実施形態では、固相は、無機ポリマー支持体である。一部の実施形態では、有機ポリマー支持体は、ポリスチレン、アミノメチルポリスチレン、ポリエチレング

リコール－ポリスチレングラフト共重合体、ポリアクリルアミド、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール、高度に架橋したポリマー（ＨＣＰ）、または他の合成ポリマー、セルロース及びデンプンなどの炭水化物もしくは他の高分子炭水化物、または他の有機ポリマー及び任意の共重合体、上記の無機材料もしくは有機材料の複合材料もしくは組み合わせである。一部の実施形態では、無機ポリマー支持体は、シリカ、アルミナ、シリカゲル支持体またはアミノプロピルＣＰＧである制御ポリグラス（ＣＰＧ）である。他の有用な固形支持体としては、フルオラス固形支持体（たとえば、ＷＯ／２００５／０７０８５９を参照のこと）、長鎖アルキルアミン（ＬＣＡＡ）制御多孔質ガラス（ＣＰＧ）固形支持体（たとえば、Ｓ．Ｐ．Ａｄａｍｓ，Ｋ．Ｓ．Ｋａｖｋａ，Ｅ．Ｊ．Ｗｙｋｅｓ，Ｓ．Ｂ．Ｈｏｌｄｅｒ ａｎｄ Ｇ．Ｒ．Ｇａｌｌｕｐｐｉ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９８３，１０５，６６１－６６３；Ｇ．Ｒ．Ｇｏｕｇｈ，Ｍ．Ｊ．Ｂｒｕｄｅｎ ａｎｄ Ｐ．Ｔ．Ｇｉｌｈａｍ，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．，１９８１，２２，４１７７－４１８０を参照のこと）が挙げられる。膜支持体及び高分子膜（たとえば、Ｉｎｎｏｖａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅｓ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ａｎｄ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ，ｃｈ ２１ ｐｐ １５７－１６２，１９９４，Ｅｄ．Ｒｏｇｅｒ Ｅｐｔｏｎ及び米国特許第４，９２３，９０１号を参照のこと）もまた、核酸の合成に有用である。膜は、一旦形成したら、核酸合成の使用のために、化学的に官能化することができる。膜への官能基の結合に加えて、いくつかの実施形態では、膜と合成鎖との間の立体障害を最小に抑えるために、膜に結合されるリンカーまたはスペーサー基の使用も用いられる。

【２６７６】

他の好適な固形支持体としては、当分野において一般に公知であり、固相方法での使用に好適なものが挙げられ、たとえば、Ｐｒｉｍｅｒ（商標）２００支持体として販売されているガラスである制御多孔質ガラス（ＣＰＧ）、オキサリル制御多孔質ガラス（たとえば、Ａｌｕｌ，ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１９９１，１９，１５２７を参照のこと）、ＴｅｎｔａＧｅｌ支持体－アミノポリエチレングリコール誘導支持体（たとえば、Ｗｒｉｇｈｔ，ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．，１９９３，３４，３３７３を参照のこと）、及びＰｏｒｏｓ－ポリスチレン／ジビニルベンゼンの共重合体が挙げられる。

【２６７７】

表面活性化されたポリマーは、いくつかの固形支持体媒体上における天然核酸及び修飾核酸ならびにタンパク質の合成での使用が実証されている。固体支持体の材料は、どのようなポリマーであってもよく、多孔度が均一で、十分なアミン含有量、及び十分な柔軟性を有して、統合性を失うことなく、付随するどのような操作にも耐えうるものが好ましい。選択される好適な材料の例としては、ナイロン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリテトラフルオロエチレン、ポリスチレン、ポリカーボネート、及びニトロセルロースが挙げられる。研究者の設計に応じて、他の材料を固形支持体として使用することができる。いくつかの設計を考慮すると、たとえば、コーティング金属、特に金または白金が選択され得る（たとえば、米国特許出願公開第２００１００５５７６１号を参照のこと）。一本鎖ＲＮＡｉ剤合成の一実施形態では、たとえば、ヌクレオシドは、ヒドロキシルまたはアミノ残基で官能化された固形支持体に固定化される。あるいは、固形支持体は、トリメトキシトリチル基（ＴＭＴ）などの酸に不安定なトリアルコキシトリチル基を提供するように誘導体化される。理論によって拘束されることを望むものではないが、トリアルコキシトリチル保護基の存在は、ＤＮＡ合成装置で一般的に使用される条件下で、初期の脱トリチル化を可能にすることが予想される。アンモニア水溶液中の一本鎖ＲＮＡｉ剤材料を早く切り離すには、ジグリコートリンカーが任意で支持体上に導入される。

【２６７８】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、別の方法として、５’→３’方向に合成される。一部の実施形態では、核酸は、成長する核酸の５’末端を介して固形支

持体に結合されることにより、反応にはその３’基を提示する（すなわち、５’－ヌクレオシドのホスホラミダイトの使用または酵素反応（たとえば、ヌクレオシドの５’－三リン酸を使用したライゲーション及び重合））。５’→３’合成を考慮する場合、本開示の反復ステップは、変わらない（すなわち、キャッピング及びキラルリン上の修飾）。

【２６７９】

結合部分

結合部分またはリンカーは、遊離求核部分を含有する化合物に固形支持体を繋げるために任意で使用される。好適なリンカーは、例えば、固相合成技術において固体支持体を初期ヌクレオシド分子の官能基（例えば、ヒドロキシル基）に結合させるように機能する短分子が知られている。一部の実施形態では、結合部分は、スクシンアミド酸リンカー、またはコハク酸リンカー（－ＣＯ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＯ－）、またはオキサリルリンカー（－ＣＯ－ＣＯ－）である。一部の実施形態では、結合部分及びヌクレオシドは、エステル結合を介して一緒に結合される。一部の実施形態では、結合部分及びヌクレオシドは、アミド結合を介して一緒に結合される。一部の実施形態では、結合部分は、ヌクレオシドを別のヌクレオチドまたは核酸に繋げる。好適なリンカーは、たとえば、Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ Ａｎｄ Ａｎａｌｏｇｕｅｓ Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｅｋｓｔｅｉｎ，Ｆ．Ｅｄ．，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．，１９９１，Ｃｈａｐｔｅｒ １及びＳｏｌｉｄ－Ｐｈａｓｅ Ｓｕｐｐｏｒｔｓ ｆｏｒ Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｐｏｎ，Ｒ．Ｔ．，Ｃｕｒｒ．Ｐｒｏｔ．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｃｈｅｍ．，２０００，３．１．１－３．１．２８に記載されている。

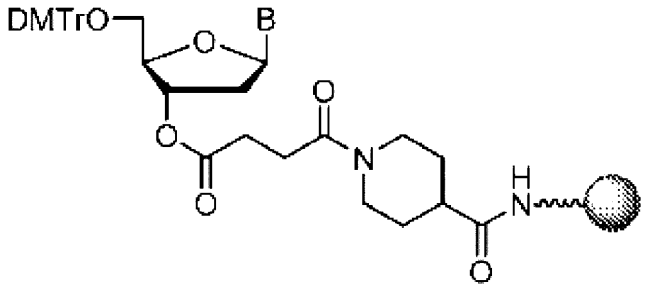
【２６８０】

リンカー部分は、遊離求核部分を含有する化合物を別のヌクレオシド、ヌクレオチド、または核酸に繋げるために使用される。一部の実施形態では、結合部分は、ホスホジエステル結合である。一部の実施形態では、結合部分は、Ｈ－ホスホネート部分である。一部の実施形態では、結合部分は、本明細書に記載されるような修飾リン結合である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドを固形支持体に結合するために、ユニバーサルリンカー（ＵｎｙＬｉｎｋｅｒ）が使用される（Ｒａｖｉｋｕｍａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃｅｓｓ Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．，２００８，１２（３），３９９－４１０）。一部の実施形態では、他のユニバーサルリンカーが使用される（Ｐｏｎ，Ｒ．Ｔ．，Ｃｕｒｒ．Ｐｒｏｔ．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｃｈｅｍ．，２０００，３．１．１－３．１．２８）。一部の実施形態では、様々な直交するリンカー（ジスルフィドリンカーなど）が使用される（Ｐｏｎ，Ｒ．Ｔ．，Ｃｕｒｒ．Ｐｒｏｔ．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｃｈｅｍ．，２０００，３．１．１－３．１．２８）。

【２６８１】

とりわけ、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤合成で採用される一連の反応条件に適合するようにリンカーを選択または設計することができることを認識する。一部の実施形態では、補助基は、一本鎖ＲＮＡｉ剤の分解を回避し、脱硫化を回避するために、脱保護の前に選択的に除去される。一部の実施形態では、ＤＰＳＥ基は、Ｆ$^-$イオンによって選択的に除去され得る。一部の実施形態では、本開示は、ＤＰＳＥ脱保護条件下、たとえば、ＭｅＣＮ中０．１Ｍ ＴＢＡＦ、ＴＨＦまたはＭｅＣＮ中０．５Ｍ ＨＦ－Ｅｔ$_3$Ｎなどで安定なリンカーを提供する。一部の実施形態では、提供されるリンカーは、ＳＰリンカーである。一部の実施形態では、本開示は、ＳＰリンカーが、ＤＰＳＥ脱保護条件下、たとえば、ＭｅＣＮ中０．１Ｍ ＴＢＡＦ、ＴＨＦまたはＭｅＣＮ中０．５Ｍ ＨＦ－Ｅｔ$_3$Ｎなどで安定しており、更に、たとえば、無水塩基性条件下、たとえば、ＭｅＣＮ中ｏｍ１Ｍ ＤＢＵで安定であることを示している。

【化５９２】

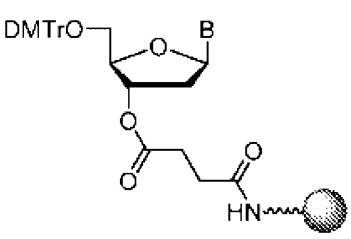


スクシニル－ピペリジン（ＳＰ）リンカー

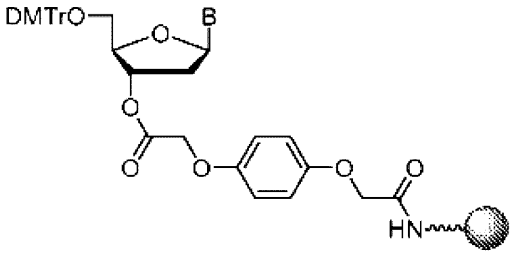
【２６８２】

一部の実施形態では、リンカーの例は、以下のものである：

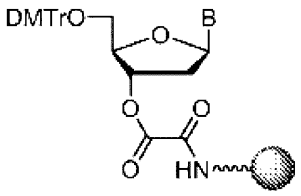
【化５９３】



スクシニルリンカー



Ｑリンカー



オキサリルリンカー

。

一部の実施形態では、スクシニルリンカー、Ｑリンカーまたはオキサリルリンカーは、Ｆ$^-$を使用した１つ以上のＤＰＳＥ脱保護条件に対して安定ではない。

【２６８３】

一般的な条件－合成用溶媒

提供されるオリゴヌクレオチドの合成は、一般に、非プロトン性有機溶媒中で実施される。一部の実施形態では、溶媒は、たとえば、アセトニトリルなどのニトリル溶媒である。一部の実施形態では、溶媒は、たとえば、ピリジンなどの塩基性アミン溶媒である。一部の実施形態では、溶媒は、たとえば、テトラヒドロフランなどのエーテル溶媒である。一部の実施形態では、溶媒は、たとえば、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素である。一部の実施形態では、溶媒の混合物が使用される。ある特定の実施形態では、溶媒は、上記の種類の溶媒のいずれか１つ以上の混合物である。

【２６８４】

一部の実施形態では、非プロトン性有機溶媒が塩基性でない場合、塩基は、反応ステップに存在する。塩基が存在するいくつかの実施形態では、塩基は、たとえば、ピリジン、キノリン、またはＮ，Ｎ－ジメチルアニリンなどのアミン塩基である。他のアミン塩基の例としては、ピロリジン、ピペリジン、Ｎ－メチルピロリジン、ピリジン、キノリン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）、またはＮ，Ｎ－ジメチルアニリンが挙げられる。

【２６８５】

一部の実施形態では、塩基は、アミン塩基以外である。

【２６８６】

一部の実施形態では、非プロトン性有機溶媒は、無水である。一部の実施形態では、無水の非プロトン性有機溶媒は、新たに蒸留される。一部の実施形態では、新たに蒸留される無水の非プロトン性有機溶媒は、たとえば、ピリジンなどの塩基性アミン溶媒である。一部の実施形態では、新たに蒸留される無水の非プロトン性有機溶媒は、たとえば、テト

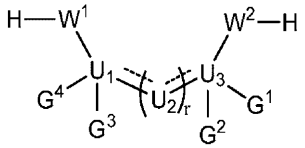
ラヒドロフランなどのエーテル溶媒である。一部の実施形態では、新たに蒸留される無水の非プロトン性有機溶媒は、たとえば、アセトニトリルなどのニトリル溶媒である。

【２６８７】

キラル試薬／キラル補助基

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドの生成において立体選択性を与えるために、キラル試薬が使用される。当業者及び本明細書ではキラル補助基とも称される多くの異なるキラル試薬が本開示の方法に従って使用され得る。そのようなキラル試薬の例としては、本明細書ならびに上で引用されたＷａｄａ　Ｉ、ＩＩ及びＩＩＩに記載されている。ある特定の実施形態では、キラル試薬は、Ｗａｄａ　Ｉによって記載されるようなものである。一部の実施形態では、本開示の方法に従って使用されるキラル試薬は、以下の式３－Ｉのものである：

【化５９４】



式　**3-I**

式中、W^1及びW^2は、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＧ^5－のいずれかであり、U_1及びU_3は、単結合、二重結合または三重結合を介して、U_2が存在する場合はU_2に結合する炭素原子、またはｒが０である場合は互いに結合する炭素原子である。U_2は、－Ｃ－、－ＣＧ^8－、－ＣＧ^{8}Ｇ^8－、－ＮＧ^8－、－Ｎ－、－Ｏ－、または－Ｓ－であり、式中、ｒは０～５の整数であり、２個を超えるヘテロ原子が隣接することはない。U_2のいずれか１つがＣである場合、Ｃである２つ目の例のU_2との間、またはU_1もしくはU_3のうちの１つに対して、三重結合が形成されなければならない。同様に、U_2のいずれか１つがＣＧ^{8}である場合、－ＣＧ^8－もしくは－Ｎ－である２つ目の例のU_2との間、またはU_1もしくはU_3のうちの１つに対して、二重結合が形成される。

【２６８８】

一部の実施形態では、－U_1Ｇ^{3}Ｇ^4－（U_2）$_r$－U_3Ｇ^{1}Ｇ^2－は、－ＣＧ^{3}Ｇ^4－ＣＧ^{1}Ｇ^2－である。一部の実施形態では、－U_1－（U_2）$_r$－U_3－は、－ＣＧ^3＝ＣＧ^1－である。一部の実施形態では、－U_1－（U_2）$_r$－U_3－は、－Ｃ≡Ｃ－である。一部の実施形態では、－U_1－（U_2）$_r$－U_3－は、－ＣＧ^3＝ＣＧ^8－ＣＧ^{1}Ｇ^2－である。一部の実施形態では、－U_1－（U_2）$_r$－U_3－は、－ＣＧ^{3}Ｇ^4－Ｏ－ＣＧ^{1}Ｇ^2－である。一部の実施形態では、－U_1－（U_2）$_r$－U_3－は、－ＣＧ^{3}Ｇ^4－ＮＧ^8－ＣＧ^{1}Ｇ^2－である。一部の実施形態では、－U_1－（U_2）$_r$－U_3－は、－ＣＧ^{3}Ｇ^4－Ｎ－ＣＧ^2－である。一部の実施形態では、－U_1－（U_2）$_r$－U_3－は、－ＣＧ^{3}Ｇ^4－Ｎ＝ＣＧ^8－ＣＧ^{1}Ｇ^2－である。

【２６８９】

本明細書に定義されるように、Ｇ^1、Ｇ^2、Ｇ^3、Ｇ^4、Ｇ^5、及びＧ^{8}は独立して、水素であるか、またはアルキル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、及びアリールから選択される、任意で置換される基であるか；またはＧ^1、Ｇ^2、Ｇ^3、Ｇ^4、及びＧ^{5}のうちの２つは、Ｇ^{6}である（一緒になって、単環式または多環式であり、縮合環または非縮合環である、任意で置換される、最大約２０個の環原子の飽和、部分不飽和または不飽和の炭素環またはヘテロ原子含有環を形成する）。一部の実施形態では、そのように形成される環は、オキソ、チオキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、またはアリール部分によって置換される。一部の実施形態では、２つのＧ^{6}が一緒になって形成される環が置換される場合、反応中に立体選択性を与えるのに十分な嵩のある部分によって置換される。

【２６９０】

一部の実施形態では、Ｇ^{6}のうちの２つが一緒になって形成される環は、任意で置換さ

れる、シクロペンチル、ピロリル、シクロプロピル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、テトラヒドロピラニル、またはピペラジニルである。一部の実施形態では、G^6のうちの２つが一緒になって形成される環は、任意で置換される、シクロペンチル、ピロリル、シクロプロピル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、またはピペラジニルである。

【２６９１】

一部の実施形態では、G^1は、任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、G^1は、フェニルである。一部の実施形態では、G^2は、メチルまたは水素である。一部の実施形態では、G^1は任意で置換されるフェニルであり、G^2はメチルである。一部の実施形態では、G^1はフェニルであり、G^2はメチルである。

【２６９２】

一部の実施形態では、ｒは、０である。

【２６９３】

一部の実施形態では、W^1は、－NG^5－である。一部の実施形態では、G^3及びG^4の１つは、G^5と一緒になって、任意で置換されるピロリジニル環を形成する。一部の実施形態では、G^3及びG^4の１つは、G^5と一緒になって、ピロリジニル環を形成する。

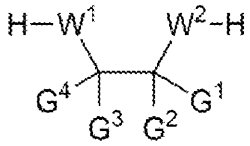
【２６９４】

一部の実施形態では、W^2は、－Ｏ－である。

【２６９５】

一部の実施形態では、キラル試薬は、式３－ＡＡの化合物である：

【化５９５】



式３－ＡＡ

式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

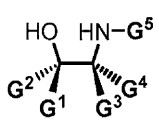
【２６９６】

式３ＡＡのいくつかの実施形態では、W^1及びW^2は独立して、－NG^5－、－Ｏ－、または－Ｓ－であり；G^1、G^2、G^3、G^4、及びG^5は独立して、水素であるか、またはアルキル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、及びアリールから選択される、任意で置換される基であるか；またはG^1、G^2、G^3、G^4、及びG^5のうちの２つは、G^6であり（一緒になって、単環式または多環式、縮合環または非縮合環である、任意で置換される、最大約２０個の環原子の飽和、部分不飽和または不飽和の炭素環またはヘテロ原子含有環を形成する）、G^1、G^2、G^3、G^4、及びG^5の４つ以下がG^6である。式３－Ｉの化合物と同様に、G^1、G^2、G^3、G^4、またはG^5のいずれかは、オキソ、チオキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、またはアリール部分によって任意で置換される。一部の実施形態では、そのような置換は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドの生成に立体選択性をもたらす。

【２６９７】

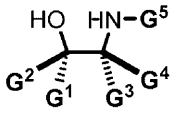
一部の実施形態では、提供されるキラル試薬は、

【化５９６】



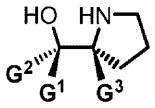
の構造を有する。一部の実施形態では、提供されるキラル試薬は、

【化５９７】



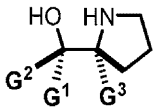
の構造を有する。一部の実施形態では、提供されるキラル試薬は、

【化５９８】



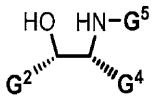
の構造を有する。一部の実施形態では、提供されるキラル試薬は、

【化５９９】



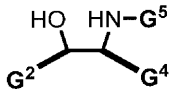
の構造を有する。一部の実施形態では、提供されるキラル試薬は、

【化６００】



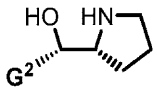
の構造を有する。一部の実施形態では、提供されるキラル試薬は、

【化６０１】



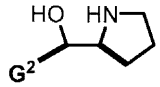
の構造を有する。一部の実施形態では、提供されるキラル試薬は、

【化６０２】



の構造を有する。一部の実施形態では、提供されるキラル試薬は、

【化６０３】



の構造を有する。

【２６９８】

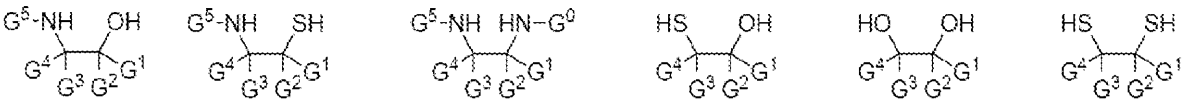
一部の実施形態では、W^1は、－NG^5であり、W^2は、Ｏであり、G^1及びG^3の各々は独立して、水素であるか、またはC_{1-10}脂肪族、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びアリールから選択される、任意で置換される基であり、G^2は、－Ｃ（Ｒ）$_2$Ｓｉ（Ｒ）$_3$であり、G^4及びG^5は、一緒になって、単環式または多環式、縮合環または非縮合環である、任意で置換される、最大約２０個の環原子の飽和、部分不飽和または不飽和のヘテロ原子含有環を形成する。一部の実施形態では、各Ｒは独立して、水素であるか、またはC_1－C_6の脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、G^2は、－

Ｃ（Ｒ）$_2$Ｓｉ（Ｒ）$_3$であり、式中、－Ｃ（Ｒ）$_2$－は、任意で置換される－ＣＨ$_2$－であり、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$の各Ｒは独立して、Ｃ$_{1-10}$脂肪族、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びアリールから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$の少なくとも１つのＲは独立して、任意で置換されるＣ$_{1-10}$アルキルである。一部の実施形態では、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$の少なくとも１つのＲは独立して、任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$の１つのＲは独立して、任意で置換されるフェニルであり、他の２つのＲの各々は独立して、任意で置換されるＣ$_{1-10}$アルキルである。一部の実施形態では、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$の１つのＲは独立して、任意で置換されるＣ$_{1-10}$アルキルであり、他の２つのＲの各々は独立して、任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、G^2は、任意で置換される－ＣＨ$_2$Ｓｉ（Ｐｈ）（Ｍｅ）$_2$である。一部の実施形態では、G^2は、任意で置換される－ＣＨ$_2$Ｓｉ（Ｍｅ）（Ｐｈ）$_2$である。一部の実施形態では、G^2は、－ＣＨ$_2$Ｓｉ（Ｍｅ）（Ｐｈ）$_2$である。一部の実施形態では、G^4及びG^5は、一緒になって、任意で置換される、１個の窒素原子（G^5に結合しているもの）を含有する飽和５～６員環を形成する。一部の実施形態では、G^4及びG^5は、一緒になって、任意で置換される、１個の窒素原子を含有する飽和５員環を形成する。一部の実施形態では、G^1は、水素である。一部の実施形態では、G^3は、水素である。一部の実施形態では、G^1及びG^3は両方とも水素である。

【２６９９】

一部の実施形態では、キラル試薬は、以下の式のうちの１つを有する：

【化６０４】



式 3-AB　3-BB　3-CC　3-DD　3-EE　3-FF

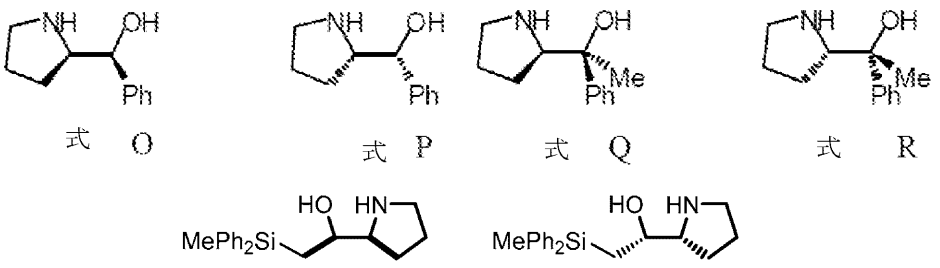
【２７００】

一部の実施形態では、キラル試薬は、アミノアルコールである。一部の実施形態では、キラル試薬は、アミノチオールである。一部の実施形態では、キラル試薬は、アミノフェノールである。一部の実施形態では、キラル試薬は、（Ｓ）－及び（Ｒ）－２－メチルアミノ－１－フェニルエタノール、（１Ｒ，２Ｓ）－エフェドリン、または（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルアミノ－１，２－ジフェニルエタノールである。

【２７０１】

本開示のいくつかの実施形態では、キラル試薬は、以下の式のうちの１つの化合物である：

【化６０５】



式 O　式 P　式 Q　式 R

DPSE

。

【２７０２】

本明細書で実証されるように、キラルヌクレオチド間結合を調製するために使用される場合、立体選択性を得るために、概ね立体化学的に純粋なキラル試薬が利用される。とりわけ、本開示は、記載される構造を有するものを含む、立体化学的に純粋なキラル試薬を

提供する。

【２７０３】

キラル試薬、たとえば、式Ｑによって表される異性体またはその立体異性体の式Ｒの選択により、結合リンでの特定のキラリティー制御が可能になる。したがって、各合成サイクルで、ＲｐまたはＳｐの立体配置のいずれかを選択することができ、これにより、キラル制御されたオリゴヌクレオチドの三次元構造全体の制御が可能となる。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、全部がＲｐ立体中心を有する。本開示の一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、全部がＳｐ立体中心を有する。本開示のいくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド中の各結合リンは独立して、ＲｐまたはＳｐである。本開示のいくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド中の各結合リンは独立して、ＲｐまたはＳｐであり、少なくとも１つはＲｐであり、少なくとも１つはＳｐである。一部の実施形態では、Ｒｐ及びＳｐの中心の選択は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドに対して特定の三次元超構造を与えるようになされる。そのような選択の例は、本明細書に更に詳細に記載される。

【２７０４】

一部の実施形態では、本開示に従って使用されるキラル試薬は、上記サイクル中の特定のステップで除去される能力について選択される。たとえば、いくつかの実施形態では、結合リンを修飾するステップ中にキラル試薬を除去することが望ましい。いくつかの実施形態では、結合リンを修飾するステップの前にキラル試薬を除去することが望ましい。いくつかの実施形態では、結合リンを修飾するステップの後にキラル試薬を除去することが望ましい。一部の実施形態では、キラル試薬が、第２のカップリング中に、成長するオリゴヌクレオチド上に存在しないように、第１のカップリングステップが行われた後だが、第２のカップリングステップが行われる前に、キラル試薬を除去することが望ましい（追加の後続カップリングステップについても同様）。一部の実施形態では、キラル試薬は、結合リンの修飾後であるが、後続サイクルが開始する前に生じる「脱ブロッキング」反応中に除去される。除去のための方法及び試薬の例は、本明細書に記載される。

【２７０５】

一部の実施形態では、キラル補助基の除去は、スキームＩに例示されるような修飾及び／または脱ブロッキングステップを実施するときに達成される。キラル補助基の除去を、修飾及び脱ブロッキングなどの他の変換と組み合わせることは、有益であり得る。当業者は、ステップ／変換の省略が、たとえば、特により長いオリゴヌクレオチドの場合、収率及び生成物の純度に関して、合成の全体的な効率を改善することができることを認識するであろう。修飾及び／または脱ブロッキング中にキラル補助基が除去される一例は、スキームＩに例示されている。

【２７０６】

一部の実施形態では、本開示の方法に従って使用されるキラル試薬は、ある特定の条件下で除去可能であることを特徴とする。たとえば、一部の実施形態では、キラル試薬は、酸性条件下で除去される能力について選択される。ある特定の実施形態では、キラル試薬は、弱酸性条件下で除去される能力について選択される。ある特定の実施形態では、キラル試薬は、Ｅ１脱離反応によって除去される能力について選択される（たとえば、酸性条件下で、キラル試薬上にカチオン中間体が形成されることで除去が生じ、これにより、キラル試薬がオリゴヌクレオチドから切り離される）。一部の実施形態では、キラル試薬は、Ｅ１脱離反応を提供または促進することが可能であると認識される構造を有することを特徴とする。関連分野の当業者であれば、どの構造がそのような脱離反応を受ける傾向があることが予想されるかを認識するであろう。

【２７０７】

一部の実施形態では、キラル試薬は、求核試薬により除去される能力について選択される。一部の実施形態では、キラル試薬は、アミン求核試薬により除去される能力について選択される。一部の実施形態では、キラル試薬は、アミン以外の求核試薬により除去される能力について選択される。

【２７０８】
一部の実施形態では、キラル試薬は、塩基により除去される能力について選択される。一部の実施形態では、キラル試薬は、アミンにより除去される能力について選択される。一部の実施形態では、キラル試薬は、アミン以外の塩基により除去される能力について選択される。
【２７０９】
追加のキラル補助基及びその使用は、たとえば、Ｗａｄａ　Ｉ（ＪＰ４３４８０７７；ＷＯ２００５／０１４６０９；ＷＯ２００５／０９２９０９）、Ｗａｄａ　ＩＩ（ＷＯ２０１０／０６４１４６）、Ｗａｄａ　ＩＩＩ（ＷＯ２０１２／０３９４４８）、キラル制御（ＷＯ２０１０／０６４１４６）などに見出すことができる。
【２７１０】
活性化
アキラルなＨ－ホスホネート部分は、第１の活性化試薬で処理されて、第１の中間体を形成する。一実施形態において、第１の活性化試薬は、縮合ステップ中に、反応混合物に添加される。第１の活性化試薬の使用は、反応に使用される溶媒などの反応条件による。第１の活性化試薬の例としては、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、ビス（トリクロロメチル）カーボネート（ＢＴＣ）、塩化オキサリル、Ph_3PCl_2、$(PhO)_3PCl_2$、Ｎ，Ｎ’－ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロリド（ＢｏｐＣｌ）、１，３－ジメチル－２－（３－ニトロ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ピロリジン－１－イル－１，３，２－ジアザホスホリジニウムヘキサフルオロホスフェート（ＭＮＴＰ）、または３－ニトロ－１，２，４－トリアゾール－１－イル－トリス（ピロリジン－１－イル）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＮＴＰ）がある。
【２７１１】
アキラルなＨ－ホスホネート部分の例は、上のスキームに示される化合物である。ＤＢＵは、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンを表す。H^+ＤＢＵは、たとえば、第１級、第２級、第３級または第４級である、アンモニウムイオン、アルキルアンモニウムイオン、複素環式芳香族イミニウムイオン、または複素環式イミニウムイオンであってもよいし、一価の金属イオンであってもよい。
【２７１２】
キラル試薬との反応
第１の活性化ステップの後、活性化されたアキラルなＨ－ホスホネート部分は、式（Ｚ－Ｉ）または（Ｚ－Ｉ’）によって表されるキラル試薬と反応して、式（Ｚ－Ｖａ）、（Ｚ－Ｖｂ）、（Ｚ－Ｖａ’）、または（Ｚ－Ｖｂ’）のキラル中間体を形成する。
【２７１３】
立体特異的な縮合ステップ
式Ｚ－Ｖａ（（Ｚ－Ｖｂ）、（Ｚ－Ｖａ’）、または（Ｚ－Ｖｂ’））のキラル中間体は、第２の活性化試薬及びヌクレオシドで処理されて、縮合中間体を形成する。ヌクレオシドは、固形支持体上にあってもよい。第２の活性化試薬の例は、４，５－ジシアノイミダゾール（ＤＣＩ）、４，５－ジクロロイミダゾール、１－フェニルイミダゾリウムトリフレート（ＰｈＩＭＴ）、ベンジミダゾリウムトリフレート（ＢＩＴ）、ベンゾトリアゾール、３－ニトロ－１，２，４－トリアゾール（ＮＴ）、テトラゾール、５－エチルチオテトラゾール（ＥＴＴ）、５－ベンジルチオテトラゾール（ＢＴＴ）、５－（４－ニトロフェニル）テトラゾール、Ｎ－シアノメチルピロリジニウムトリフレート（ＣＭＰＴ）、Ｎ－シアノメチルピペリジニウムトリフレート、Ｎ－シアノメチルジメチルアンモニウムトリフレートである。式Ｚ－Ｖａ（（Ｚ－Ｖｂ）、（Ｚ－Ｖａ’）、または（Ｚ－Ｖｂ’））のキラル中間体は、単量体として単離され得る。通常、Ｚ－Ｖａ（（Ｚ－Ｖｂ）、（Ｚ－Ｖａ’）、または（Ｚ－Ｖｂ’））のキラル中間体は、単離せず、同じポット内で、ヌクレオシドまたは修飾ヌクレオシドとの反応を受けて、縮合中間体であるキラル亜リン酸化合物をもたらす。他の実施形態において、方法が固相合成を介して実施される場合、

化合物を含有する固形支持体は、濾過されて、副生成物、不純物、及び／または試薬を取り除く。

【２７１４】

キャッピングステップ

最終的な核酸が二量体よりも大きい場合、未反応の－ＯＨ部分をブロッキング基でキャッピングし、また化合物中のキラル補助基もブロッキング基でキャッピングして、キャッピングされた縮合中間体を形成する。最終的な核酸が二量体である場合、キャッピングステップは、必要ない。

【２７１５】

修飾化ステップ

化合物は、求電子試薬との反応によって修飾される。キャッピングされた縮合中間体は、修飾化ステップが実行され得る。一部の実施形態では、修飾化ステップは、硫黄求電子試薬、セレン求電子試薬またはホウ素化剤を使用して実施される。修飾化ステップの例は、酸化及び硫化のステップである。

【２７１６】

方法のいくつかの実施形態では、硫黄求電子試薬は、以下の式のうちの１つを有する化合物である：

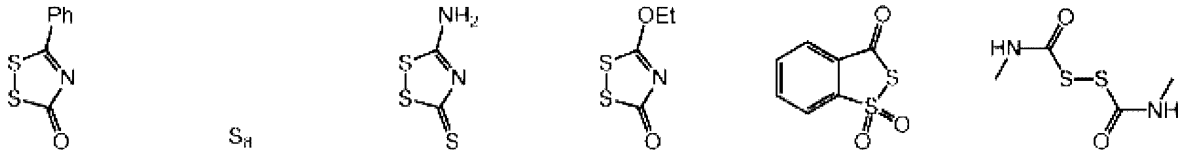
S_8（式Ｚ－Ｂ）、$Z^{z1}-S-S-Z^{z2}$、または$Z^{z1}-S-_{Vz}-Z^{z2}$；

式中、Z^{z1}及びZ^{z2}は独立して、アルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、複素環式、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アシル、アミド、イミド、またはチオカルボニルであるか、またはZ^{z1}及びZ^{z2}は、一緒になって、置換または非置換であり得る、３～８員の脂環式環または複素環式環を形成し；$_{Vz}$は、SO_2、Ｏ、またはNR^fであり；R^fは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールである。

【２７１７】

方法のいくつかの実施形態では、硫黄求電子試薬は、以下の式Ｚ－Ａ、Ｚ－Ｂ、Ｚ－Ｃ、Ｚ－Ｄ、Ｚ－Ｅ、またはＺ－Ｆの化合物である：

【化６０６】



式 Z-A　式 Z-B　式 Z-C　式 Z-D　式 Z-E　式 Z-F

一部の実施形態では、硫化試薬は、３－フェニル－１，２，４－ジチアゾリン－５－オンである。

【２７１８】

一部の実施形態では、セレン求電子試薬は、以下の式のうちの１つを有する化合物である：

Ｓｅ（式Ｚ－Ｇ）、$Z^{z3}-Se-Se-Z^{z4}$、または$Z^{z3}-Se-_{Vz}-Z^{z4}$；

式中、Z^{z3}及びZ^{z4}は独立して、アルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、複素環式、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アシル、アミド、イミド、またはチオカルボニルであるか、またはZ^{z3}及びZ^{z4}は、一緒になって、置換または非置換であり得る、３～８員の脂環式環または複素環式環を形成し；$_{Vz}$は、SO_2、Ｓ、Ｏ、またはNR^fであり；R^fは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールである。

【２７１９】

一部の実施形態では、セレン求電子試薬は、式Ｚ－Ｇ、Ｚ－Ｈ、Ｚ－Ｉ、Ｚ－Ｊ、Ｚ－Ｋ、またはＺ－Ｌの化合物である。

【化６０７】



式 Z-G　式 Z-H　式 Z-I　式 Z-J　式 Z-K　式 Z-L

【２７２０】

一部の実施形態では、ホウ素化剤は、ボラン－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（BH_3　ＤＩＰＥＡ）、ボラン－ピリジン（BH_3　Ｐｙ）、ボラン－２－クロロピリジン（BH_3　ＣＰｙ）、ボラン－アニリン（BH_3　Ａｎ）、ボラン－テトラヒドロフィイラン（BH_3　ＴＨＦ）、またはボラン－ジメチルスルフィド（BH_3　Me_2S）である。

【２７２１】

追加の硫黄求電子試薬は、当分野で公知であり、本開示に従って利用することができる。

【２７２２】

一部の実施形態では、キラル補助基は、修飾化ステップの後、成長するオリゴヌクレオチド鎖から脱落する。一部の実施形態では、キラル補助基は、修飾化ステップの後、ヌクレオチド間リン原子に繋がれたままである。

【２７２３】

方法のいくつかの実施形態では、修飾化ステップは、酸化ステップである。方法のいくつかの実施形態では、修飾化ステップは、本出願に上記される同様の条件を使用する酸化ステップである。一部の実施形態では、酸化ステップは、たとえば、ＪＰ２０１０－２６５３０４Ａ及びＷＯ２０１０／０６４１４６に開示されている。

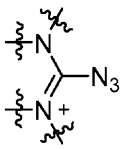
【２７２４】

一部の実施形態では、本開示は、中性ヌクレオチド間結合を含む、負に荷電していないヌクレオチド間結合を導入するための修飾試薬を提供する。

【２７２５】

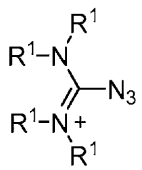
一部の実施形態では、好適な条件下で、Ｐ（ＩＩＩ）結合をアジドまたはアジドイミダゾリニウム塩（たとえば、

【化６０８】



を含有する化合物））と反応させることによって、Ｐ（ＩＩＩ）結合を負に荷電していないヌクレオチド間結合に変換することができる。一部の実施形態では、アジドイミダゾリニウム塩は、PF_6^-の塩である。一部の実施形態では、アジドイミダゾリニウム塩は、

【化６０９】

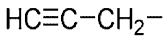


の塩である。一部の実施形態では、アジドイミダゾリニウム塩は、２－アジド－１，３－ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェートである。

【２７２６】

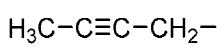
一部の実施形態では、Ｐ（ＩＩＩ）結合は、Ｒ－Ｇ^{Z}の構造を有する求電子試薬と反応し、式中、Ｒは、本開示に記載されるようなものであり、Ｇ^{Z}は、脱離基、たとえば、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＴｆ、－Ｏｍｓ、－Ｏトシルなどである。一部の実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_3$である。一部の実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。一部の実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。一部の実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$である。一部の実施形態では、Ｒは、ＣＨ$_3$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$－である。一部の実施形態では、Ｒは、ＰｈＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$－である。一部の実施形態では、Ｒは、

【化６１０】



である。一部の実施形態では、Ｒは、

【化６１１】



である。一部の実施形態では、Ｒは、ＣＨ$_2$＝ＣＨＣＨ$_2$－である。一部の実施形態では、Ｒは、ＣＨ$_3$ＳＣＨ$_2$－である。一部の実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＯＯＣＨ$_3$である。一部の実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。一部の実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨＣＨ$_3$である。

【２７２７】

鎖伸長サイクル及び脱保護ステップ

キャッピングされた縮合中間体は、成長する核酸鎖の５’末端にあるブロッキング基を除去するために脱ブロッキングされて、化合物をもたらす。化合物は、任意で、鎖伸長サイクルを再開して、縮合中間体、キャッピングされた縮合中間体、修飾されキャッピングされた縮合中間体、及び５’－脱保護され修飾されキャッピングされた中間体を形成することができる。鎖伸長サイクルを少なくとも１巡した後、５’－脱保護され修飾されキャッピングされた中間体は、キラル補助基リガンド及び他の保護基、たとえば、核酸塩基、修飾核酸塩基、糖及び修飾糖の保護基の除去によって更に脱ブロッキングされて、核酸をもたらす。他の実施形態において、５’－ＯＨ部分を含有するヌクレオシドは、本明細書に記載されるような前の鎖伸長サイクルからの中間体である。更に他の実施形態において、５’－ＯＨ部分を含有するヌクレオシドは、別の公知の核酸合成方法から得られた中間体である。固形支持体が使用される実施形態では、次いで、リン原子修飾核酸が固形支持体から切断される。ある特定の実施形態では、核酸は、精製を目的として、固形支持体上に結合させたままとし、次いで、精製後に固形支持体から切断される。

【２７２８】

更に他の実施形態において、５’－ＯＨ部分を含有するヌクレオシドは、別の公知の核酸合成方法から得られる中間体である。更に他の実施形態において、５’－ＯＨ部分を含有するヌクレオシドは、本出願に記載されているような別の公知の核酸合成方法から得られる中間体である。更に他の実施形態において、５’－ＯＨ部分を含有するヌクレオシドは、スキームＩに例示される１つ以上のサイクルを含有する別の公知の核酸合成方法から得られる中間体である。更に他の実施形態において、５’－ＯＨ部分を含有するヌクレオシドは、スキームＩ－ｂ、Ｉ－ｃまたは Ｉ－ｄに例示される１つ以上のサイクルを含有する別の公知の核酸合成方法から得られる中間体である。

【２７２９】

一部の実施形態では、本開示は、出発材料として、安定した市販の材料を使用するオリゴヌクレオチド合成方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、アキラルな出発材料を使用して立体制御されたリン原子修飾オリゴヌクレオチド誘導体を生成するオリゴヌクレオチド合成方法を提供する。

【２７３０】

一部の実施形態では、本開示の方法は、脱保護ステップ下で分解を起こさない。更に、方法は、リン原子修飾オリゴヌクレオチド誘導体を生成するのに特殊なキャッピング剤を

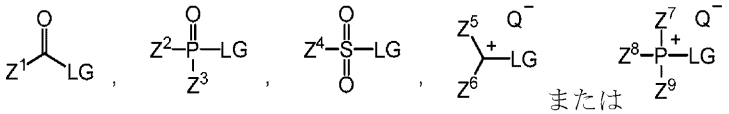
必要としない。

【２７３１】

縮合試薬

本開示の方法に従って有用な縮合試薬（C_R）は、以下の一般式のうちのいずれか１つのものである：

【化６１２】



C_R1　　C_R2　　C_R3　　C_R4　　C_R5

式中、Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、Z^8、及びZ^9は独立して、アルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、複素環式、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アリールオキシ、またはヘテロアリールオキシから選択される、任意で置換される基であるか、またはZ^2及びZ^3、Z^5及びZ^6、Z^7及びZ^8、Z^8及びZ^9、Z^9及びZ^7、またはZ^7及びZ^8及びZ^9のいずれかは、一緒になって、３～２０員の脂環式環または複素環式環を形成し；Q^-は、対アニオンであり；ＬＧは、脱離基である。

【２７３２】

一部の実施形態では、縮合試薬C_Rの対イオンは、Cl^-、Br^-、BF_4^-、PF_6^-、TfO^-、Tf_2N^-、AsF_6^-、ClO_4^-、またはSbF_6^-であり、式中、Ｔｆは、CF_3SO_2である。一部の実施形態では、縮合試薬C_Rの脱離基は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、３－ニトロ－１，２，４－トリアゾール、イミダゾール、アルキルトリアゾール、テトラゾール、ペンタフルオロベンゼン、または１－ヒドロキシベンゾトリアゾールである。

【２７３３】

本開示の方法に従って使用される縮合試薬の例としては、ペンタフルオロベンゾイルクロリド、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、１－メシチレンスルホニル－３－ニトロトリアゾール（ＭＳＮＴ）、１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロリド（ＥＤＣＩ－ＨＣｌ）、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＢＯＰ）、Ｎ，Ｎ’－ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロリド（ＢｏｐＣｌ）、２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）、及びＯ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＢＴＵ）、ＤＩＰＣＤＩ；Ｎ，Ｎ’－ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスフィン酸ブロミド（ＢｏｐＢｒ）、１，３－ジメチル－２－（３－ニトロ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ピロリジン－１－イル－１，３，２－ジアザホスホリジニウムヘキサフルオロホスフェート（ＭＮＴＰ）、３－ニトロ－１，２，４－トリアゾール－１－イル－トリス（ピロリジン－１－イル）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＮＴＰ）、ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＢｒＯＰ）；Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＢＴＵ）；及びテトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（ＴＦＦＨ）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、縮合試薬C_Rの対イオンは、Cl^-、Br^-、BF_4^-、PF_6^-、TfO^-、Tf_2N^-、AsF_6^-、ClO_4^-、またはSbF_6^-であり、式中、Ｔｆは、CF_3SO_2である。

【２７３４】

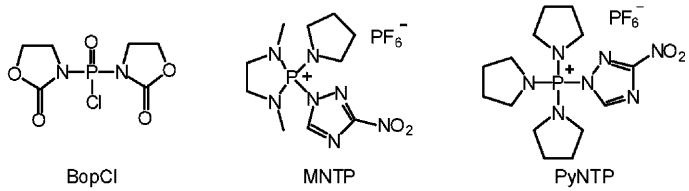
一部の実施形態では、縮合試薬は、１－（２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニル）－５－（ピリジン－２－イル）テトラゾリド、ピバロイルクロリド、ブロモトリ

スピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、Ｎ，Ｎ’－ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロリド（ＢｏｐＣｌ）、または２－クロロ－５，５－ジメチル－２－オキソ－１，３，２－ジオキサホスフィナンである。一部の実施形態では、縮合試薬は、Ｎ，Ｎ’－ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロリド（ＢｏｐＣｌ）である。一部の実施形態では、縮合試薬は、ＷＯ／２００６／０６６２６０に記載されるものから選択される。

【２７３５】

一部の実施形態では、縮合試薬は、１，３－ジメチル－２－（３－ニトロ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ピロリジン－１－イル－１，３，２－ジアザホスホリジニウムヘキサフルオロホスフェート（ＭＮＴＰ）、または３－ニトロ－１，２，４－トリアゾール－１－イル－トリス（ピロリジン－１－イル）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＮＴＰ）である：

【化６１３】



。

【２７３６】

ヌクレオシドカップリングパートナーの塩基及び糖の選択

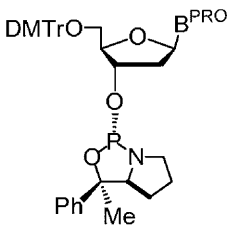
本明細書に記載される場合、本開示の方法に従って使用されるヌクレオシドカップリングパートナーは、互いに同じでもよいし、互いに異なっていてもよい。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの合成に使用されるヌクレオシドカップリングパートナーは、互いに同じ構造及び／または立体化学的配置のものである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの合成に使用される各ヌクレオシドカップリングパートナーは、オリゴヌクレオチドの特定の他のヌクレオシドカップリングパートナーと同じ構造及び／または立体化学的配置のものではない。本開示の方法に従って使用される核酸塩基及び糖の例は、本明細書に記載される。関連する化学及び合成技術分野の当業者は、本明細書に記載される核酸塩基及び糖のいかなる組み合わせも本開示の方法による使用が企図されることを認識するであろう。

【２７３７】

カップリングステップ

本開示に従って使用されるカップリング手順ならびにキラル試薬及び縮合試薬の例は、とりわけ、Ｗａｄａ　Ｉ（ＪＰ４３４８０７７；ＷＯ２００５／０１４６０９；ＷＯ２００５／０９２９０９）、Ｗａｄａ　ＩＩ（ＷＯ２０１０／０６４１４６）、Ｗａｄａ　ＩＩＩ（ＷＯ２０１２／０３９４４８）、及びキラル制御（ＷＯ２０１０／０６４１４６）に概説されている。本開示に従って使用されるキラルヌクレオシドカップリングパートナーはまた、本明細書中、「Ｗａｄａアミダイト」と称される。一部の実施形態では、カップリングパートナーは、

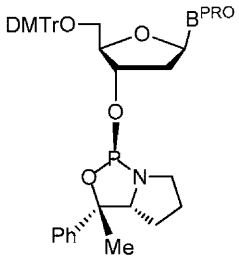
【化６１４】



の構造を有し、式中、B^{PRO}は、保護された核酸塩基である。一部の実施形態では、カ

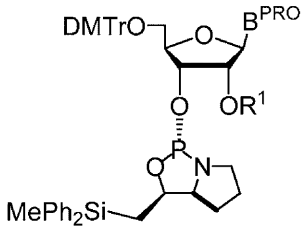
ップリングパートナーは、

【化６１５】



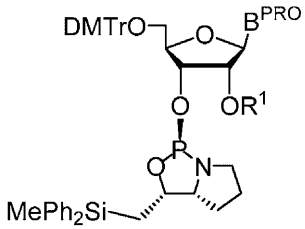
の構造を有し、式中、B^{PRO}は、保護された核酸塩基である。一部の実施形態では、カップリングパートナーは、

【化６１６】



の構造を有し、式中、B^{PRO}は、保護された核酸塩基であり、R^1は、本明細書に定義及び記載されるとおりである。一部の実施形態では、カップリングパートナーは、

【化６１７】

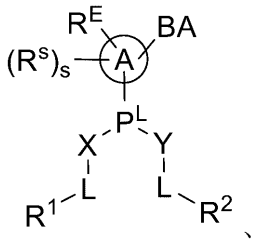


の構造を有し、式中、B^{PRO}は、保護された核酸塩基であり、R^1は、本明細書に定義及び記載されるとおりである。一部の実施形態では、R^1は、任意で置換されるC_{1-6}アルキルである。一部の実施形態では、R^1は、Ｍｅである。

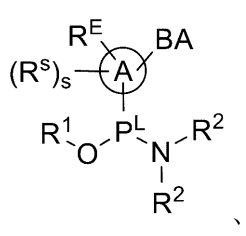
【２７３８】

一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド合成においてホスホラミダイトとして使用することができる、以下から選択される式の構造を有する、化合物：

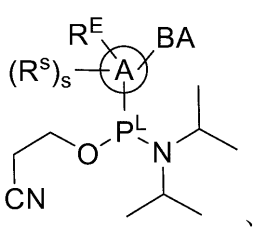
【化６１８】



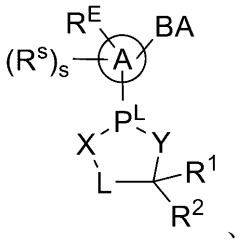
Ｐ－Ｉ、



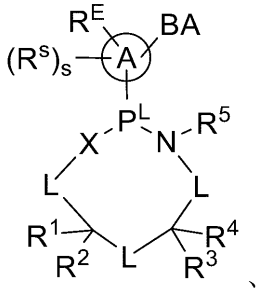
Ｐ－ＩＩ、

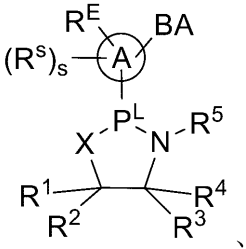


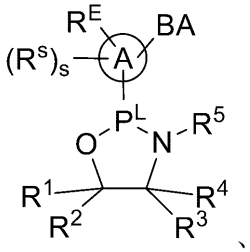
Ｐ－ＩＩＩ、



Ｐ－ＩＶ、


、


、及び


、

Ｐ－Ｖ　　Ｐ－ＶＩ　　Ｐ－ＶＩＩ

またはその塩を提供し、式中：
R^{E}は、５’末端基であり；
各ＢＡは独立して、C_{1-30}環式脂肪族、C_{6-30}アリール、１～１０個のヘテロ原子を有するC_{5-30}ヘテロアリール、１～１０個のヘテロ原子を有するC_{3-30}ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、及び修飾核酸塩基部分から選択される、任意で置換される基であり；
各R^{s}は独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、$-N_3$、－ＮＯ、$-NO_2$、－Ｌ－Ｒ’、－Ｌ－ＯＲ’、－Ｌ－ＳＲ’、－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｏ－Ｌ－ＯＲ’、－Ｏ－Ｌ－ＳＲ’、または－Ｏ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり；
R^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4}及びR^{5}の各々は独立して、R^{s}であり；
ｓは、０～２０であり；
各Ｌは独立して、共有結合であるか、またはC_{1-30}脂肪族基及び１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族基から選択される、任意で置換される二価の直線状または分枝状の基であり、式中、１つ以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－と置き換えられ；及び１つ以上の炭素原子が任意で、及び独立して、Cy^{L}と置き換えられ；
各Cy^{L}は独立して、C_{3-20}環式脂肪族環、C_{6-20}アリール環、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環から選択される、任意で置換される四価の基であり；
各環Ａは独立して、任意で置換される、０～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員の単環式、二環式または多環式の環であり；
P^{L}は、Ｐ（＝Ｗ）、Ｐ、またはＰ→Ｂ（Ｒ’）$_3$であり；
Ｗは、Ｏ、ＳまたはＳｅであり；
Ｘ及びＹの各々は独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－R^{1}）－、またはＬであり；
各Ｒ’は独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり；
各Ｒは独立して、－Ｈであるか、またはC_{1-30}脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族、C_{6-30}アリール、C_{6-30}アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するC_{6-30}アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員の

ヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基であるか、または
２つのＲ基は任意で、及び独立して、一緒になって共有結合を形成するか、または：
同一原子上の２つ以上のＲ基は任意で、及び独立して、その原子と一緒になって、その原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式、二環式または多環式の環を形成するか；または
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は任意で、及び独立して、それらの介在する原子と一緒になって、それらの介在する原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式、二環式または多環式の環を形成する。

【２７３９】

一部の実施形態では、各ヘテロ原子は独立して、酸素、硫黄、窒素、ケイ素、ホウ素及びリンから選択される。一部の実施形態では、各ヘテロ原子は独立して、酸素、硫黄、窒素、またはケイ素から選択される。

【２７４０】

一部の実施形態では、提供される化合物は、式Ｐ－Ｉの構造を有する。一部の実施形態では、提供される化合物は、式Ｐ－ＩＩの構造を有する。一部の実施形態では、提供される化合物は、式Ｐ－ＩＩＩの構造を有する。一部の実施形態では、提供される化合物は、式Ｐ－ＩＶの構造を有する。一部の実施形態では、提供される化合物は、式Ｐ－Ｖの構造を有する。一部の実施形態では、提供される化合物は、式Ｐ－ＶＩの構造を有する。一部の実施形態では、提供される化合物は、式Ｐ－ＶＩＩの構造を有する。

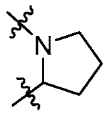
【２７４１】

一部の実施形態では、P^Lは、Ｐ＝Ｏである。一部の実施形態では、P^Lは、Ｐ＝Ｓである。一部の実施形態では、P^Lは、Ｐである。

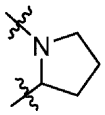
【２７４２】

一部の実施形態では、R^1及びR^2の各々は独立して、水素であるか、またはC_{1-6}脂肪族及びC_{6-14}アリールから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、R^1及びR^2の各々は独立して、C_{1-6}脂肪族及びC_{6-14}アリールから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、R^1及びR^2の一方は、任意で置換されるC_{1-6}脂肪族であり、他方は、任意で置換されるC_{6-14}アリールである。一部の実施形態では、R^1及びR^2の一方は、任意で置換されるメチルであり、他方は、任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、R^1及びR^2の一方は、水素であり、他方は、C_{1-6}脂肪族及びC_{6-14}アリールから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、R^1及びR^2の一方は、水素であり、他方は、任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、R^1及びR^2の一方は、水素であり、他方は、フェニルである。一部の実施形態では、R^1及びR^2の一方は、水素であり、他方は、任意で置換されるC_{1-6}脂肪族である。一部の実施形態では、R^1及びR^2の一方は、水素であり、他方は、－CH_2Ｓｉ（Ｒ）$_3$であり、式中、－CH_2－は、任意で置換される。一部の実施形態では、R^1及びR^2の一方は、水素であり、他方は、－CH_2ＳｉＭｅ（Ｐｈ）$_2$である。一部の実施形態では、R^3及びR^4の一方は、水素であり、他方は、R^5と一緒になって、R^5に結合している窒素に加えて０～５個のヘテロ原子を有する、任意で置換される、飽和または部分飽和の単環式、二環式または多環式の３～１０員環を形成する。一部の実施形態では、R^3及びR^4の一方は、水素であり、他方は、R^5と一緒になって、R^5に結合している窒素以外にヘテロ原子を有しない、任意で置換される、飽和単環式３～７員環を形成する。一部の実施形態では、R^3及びR^4の一方は、水素であり、他方は、R^5と一緒になって、R^5に結合している窒素以外にヘテロ原子を有しない、任意で置換される、飽和単環式５～６員環を形成する。一部の実施形態では、R^3及びR^4の一方は、水素であり、他方は、R^5と一緒になって、R^5に結合している窒素以外にヘテロ原子を有しない、任意で置換される、飽和単環式５員環を形成する。一部の実施形態では、R^3及びR^4の一方は、水素であり、他方は、R^5と一緒になって、R^5に結合している窒素以外にヘテロ原子を有しない、飽和単環式５員環を形成する。一部の実施形態では、R^3及びR^4の一方は、水素であり、他方は、R^5と一

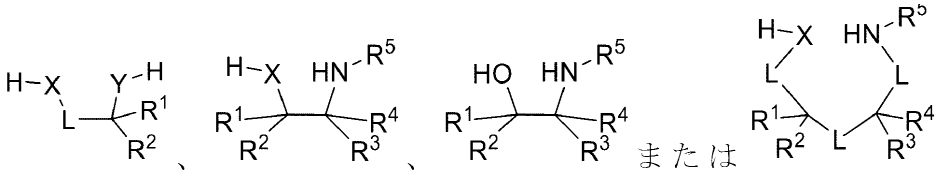
緒になって、任意で置換される
【化６１９】



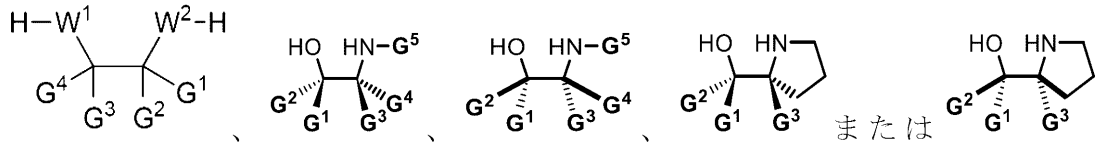
を形成する。一部の実施形態では、Ｒ^{3}及びＲ^{4}の一方は、水素であり、他方は、Ｒ^{5}と一緒になって、
【化６２０】



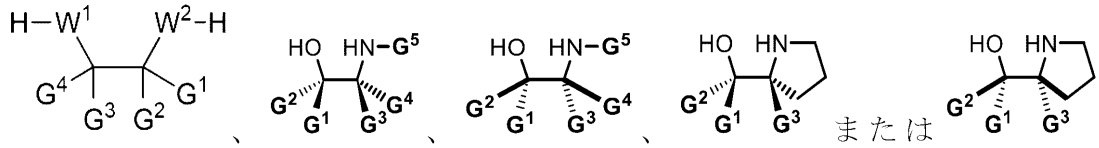
を形成する。一部の実施形態では、水素であるＲ^{1}及びＲ^{2}の一方と、水素であるＲ^{3}及びＲ^{4}の一方は、ｓｙｎである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}及びＲ^{3}は水素であり、これらは互いにｓｙｎである。
【２７４３】
一部の実施形態では、可変部分は、
【化６２１】



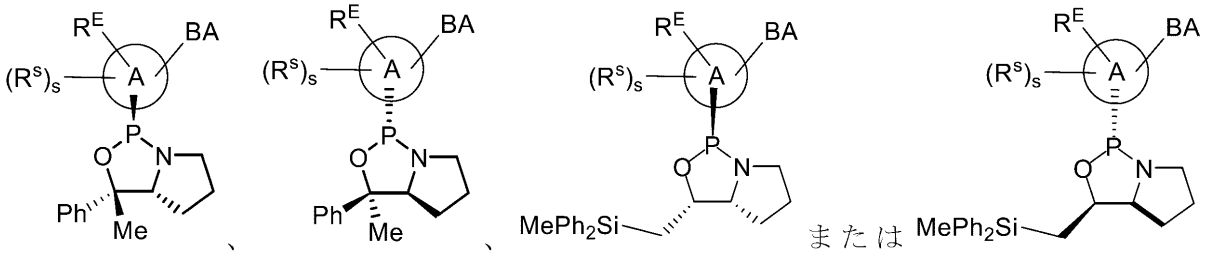
が、本開示に記載されるキラル試薬またはキラル補助基であるような構造のものである。一部の実施形態では、キラル試薬は、
【化６２２】



の構造を有する。一部の実施形態では、キラル試薬は、
【化６２３】

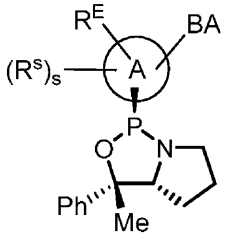


の構造を有し、式中、－Ｗ^{1}Ｈ及び－Ｗ^{2}Ｈ、またはヒドロキシル及びアミノ基は、ホスホラミダイトのリン原子と結合を形成する。一部の実施形態では、提供される化合物、たとえば、ホスホラミダイトは、
【化６２４】



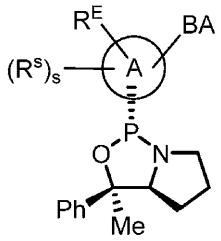
の構造を有する。一部の実施形態では、提供される化合物は、

【化６２５】



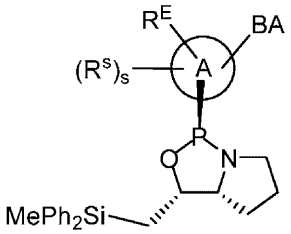
の構造を有する。一部の実施形態では、提供される化合物は、

【化６２６】



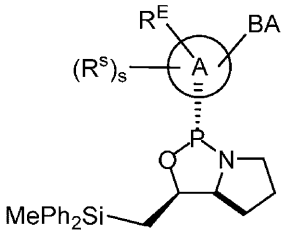
の構造を有する。一部の実施形態では、提供される化合物は、

【化６２７】



の構造を有する。一部の実施形態では、提供される化合物は、

【化６２８】

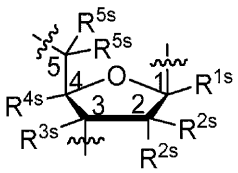


の構造を有する。

【２７４４】

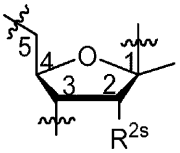
一部の実施形態では、環Ａは、

【化６２９】



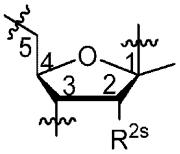
であり、ＢＡは、Ｃ１で繋がれており、Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}及びＲ^{5s}の各々は独立して、Ｒ^{s}である。一部の実施形態では、環Ａは、

【化６３０】



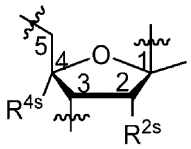
である。一部の実施形態では、環Ａは、

【化６３１】



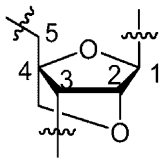
であり、式中、Ｒ^{2s}は、－ＯＨではない。一部の実施形態では、環Ａは、

【化６３２】



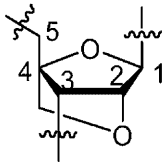
であり、式中、Ｒ^{2s}及びＲ^{4s}はＲであり、２つのＲ基は、それらの介在する原子と一緒になって、環を形成する。一部の実施形態では、環Ａは、任意で置換される

【化６３３】



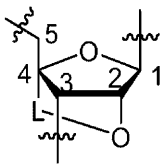
である。一部の実施形態では、環Ａは、

【化６３４】



である。一部の実施形態では、環Ａは、

【化６３５】



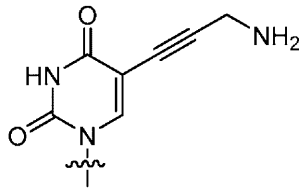
である。

【２７４５】

一部の実施形態では、ＢＡは、Ｃ$_{1-30}$環式脂肪族、Ｃ$_{6-30}$アリール、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{5-30}$ヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{3-30}$ヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、ＢＡは、Ｃ$_{6-30}$アリール、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{5-30}$ヘテ

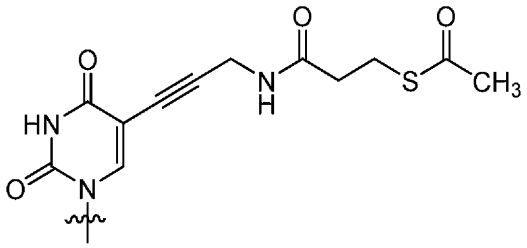
ロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{3-30}$ヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、ＢＡは、１～１０個のヘテロ原子を有するヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{3-30}$ヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、ＢＡは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換されるＣ$_{5-30}$ヘテロアリール基である。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換または保護された、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルである。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルである。一部の実施形態では、ＢＡは、保護されたアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルである。オリゴヌクレオチド合成に好適な保護された核酸塩基は、当分野に広く公知であり、たとえば、ＷＯ／２０１０／０６４１４６、ＷＯ／２０１１／００５７６１、ＷＯ／２０１３／０１２７５８、ＷＯ／２０１４／０１０２５０、ＵＳ２０１３／０１７８６１２、ＷＯ／２０１４／０１２０８１、ＷＯ／２０１５／１０７４２５、ＷＯ２０１７／０１５５５５、及びＷＯ２０１７／０６２８６２に記載されているものがあり、これらの各々の保護された核酸塩基は、参照により本明細書に組み込まれ、本開示に従って利用することができる。一部の実施形態では、ＢＡは、任意で置換されるアデニンである。一部の実施形態では、ＢＡは、保護されたアデニンである。ＢＡは、任意で置換されるチミンである。一部の実施形態では、ＢＡは、保護されたチミンである。ＢＡは、任意で置換されるシトシンである。一部の実施形態では、ＢＡは、保護されたシトシンである。ＢＡは、任意で置換されるウラシルである。一部の実施形態では、ＢＡは、保護されたウラシルである。ＢＡは、任意で置換されるグアノシンである。一部の実施形態では、ＢＡは、保護されたグアノシンである。一部の実施形態では、ＢＡは、

【化６３６】



である。一部の実施形態では、ＢＡは、

【化６３７】



である。

【２７４６】

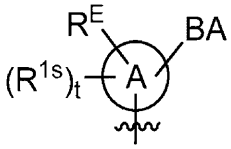
Ｒ^{E}基の例は、本開示に広く記載されている。たとえば、一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－ＣＨＲ－Ｏ－Ｒ^{s}であり、式中、Ｒは、－Ｈまたは任意で置換されるＣ$_{1-4}$脂肪族であり、Ｒ^{s}は、ヒドロキシル保護基である。一部の実施形態では、Ｒはメチルであり、Ｒ^{s}はＤＭＴｒである。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－（Ｒ）－ＣＨ（Ｍｅ）－ＯＤＭＴｒである。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－（Ｓ）－ＣＨ（Ｍｅ）－ＯＤＭＴｒである。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_{2}$である。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_{2}$であり、式中、各Ｒは独立して、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、－Ｌ－は、－（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－である。一部の実施形態では、Ｒ^{E}は、－（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_{2}$である。一

部の実施形態では、R^Eは、－（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$であり、式中、各Ｒは独立して、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である。一部の実施形態では、R^Eは、－（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｏ）（ＯＭｅ）$_2$である。

【２７４７】

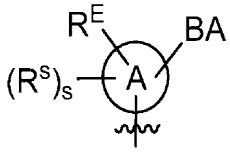
一部の実施形態では、

【化６３８】



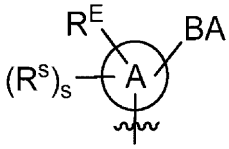
は、

【化６３９】



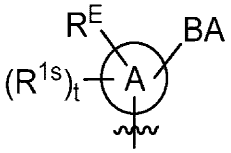
である。一部の実施形態では、

【化６４０】



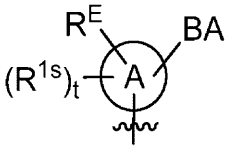
は、

【化６４１】



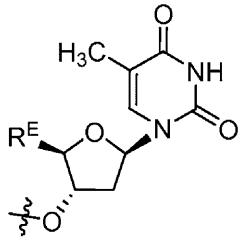
である。一部の実施形態では、

【化６４２】



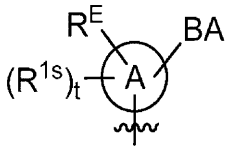
は、

【化６４３】



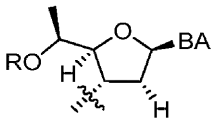
である。一部の実施形態では、

【化６４４】



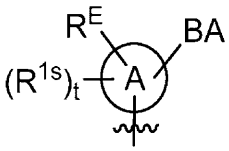
は、

【化６４５】



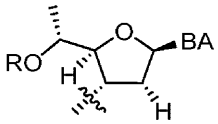
であり、式中、Ｒは、ヒドロキシル保護基である。一部の実施形態では、Ｒは、ＤＭＴｒ－である。一部の実施形態では、

【化６４６】



は、

【化６４７】

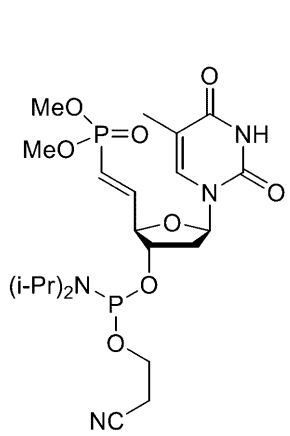
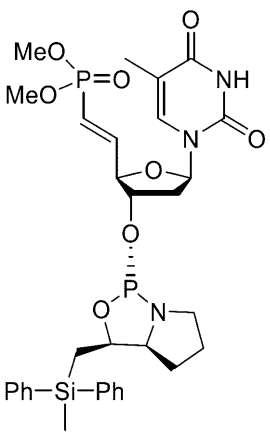
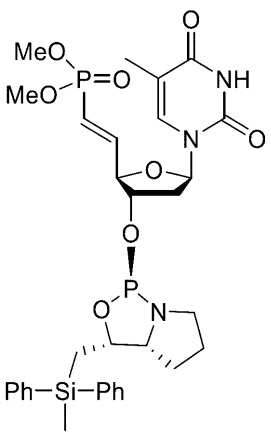


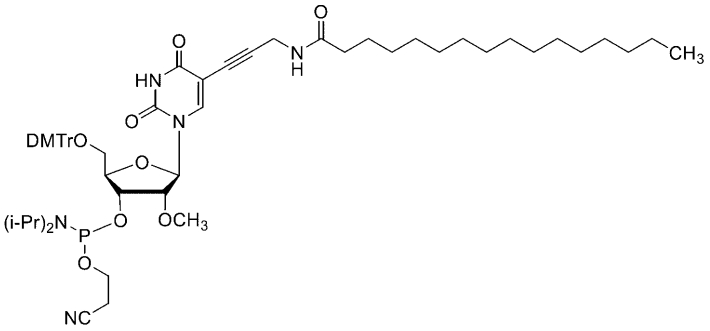
であり、式中、Ｒは、ヒドロキシル保護基である。一部の実施形態では、Ｒは、ＤＭＴｒ－である。

【２７４８】

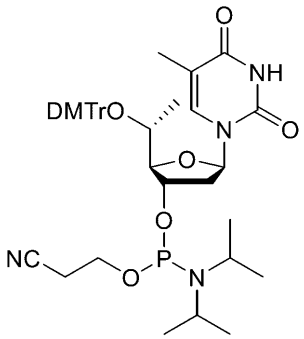
一部の実施形態では、提供される化合物、たとえば、提供されるホスホラミダイトは、

【化６４８】

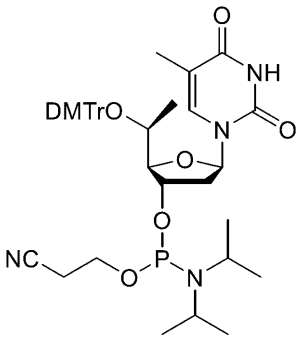

、

、

、



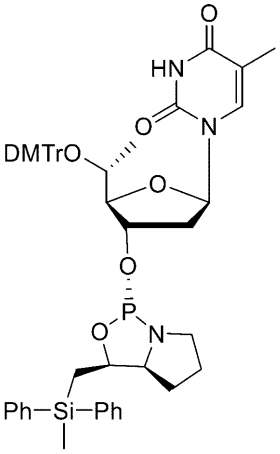
、



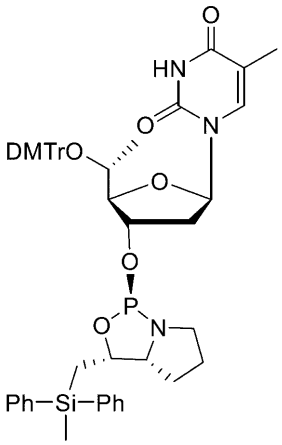
、



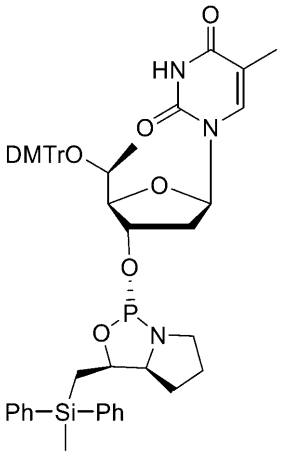
、



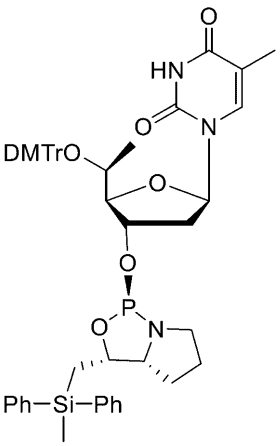
、



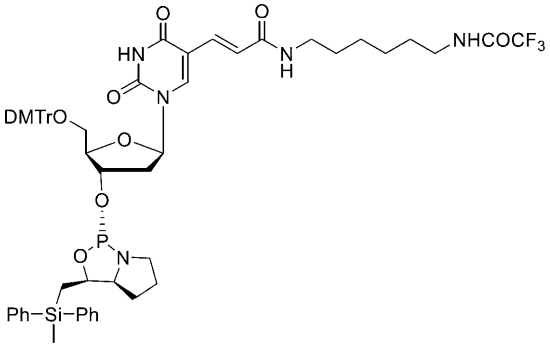
、



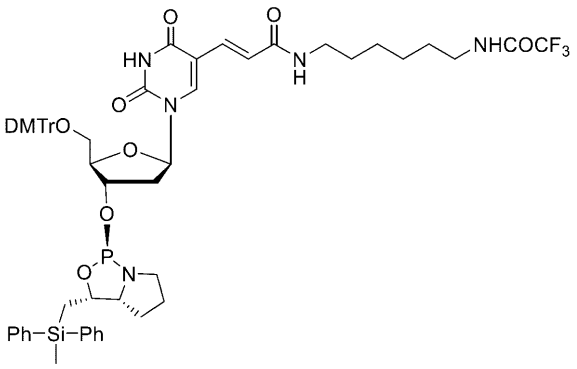
、



、



ま　　た　　は

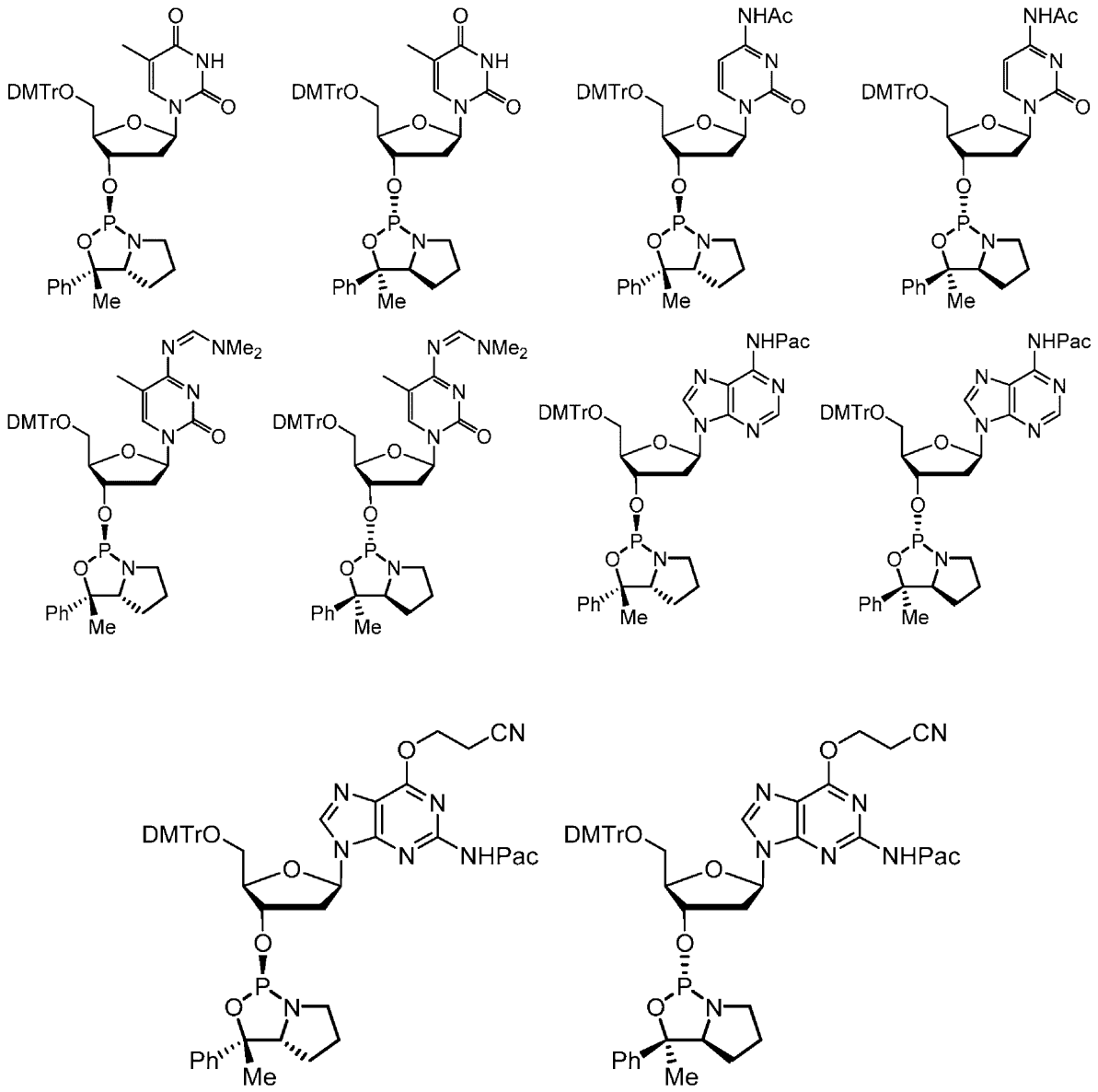


である。

【２７４９】

カップリングパートナーとしてのキラルホスホラミダイトの例は、以下に示される：

【化６４９】



。

追加の例は、ＷＯ／２０１０／０６４１４６、ＷＯ／２０１１／００５７６１、ＷＯ／２０１３／０１２７５８、ＷＯ／２０１４／０１０２５０、ＵＳ２０１３／０１７８６１２

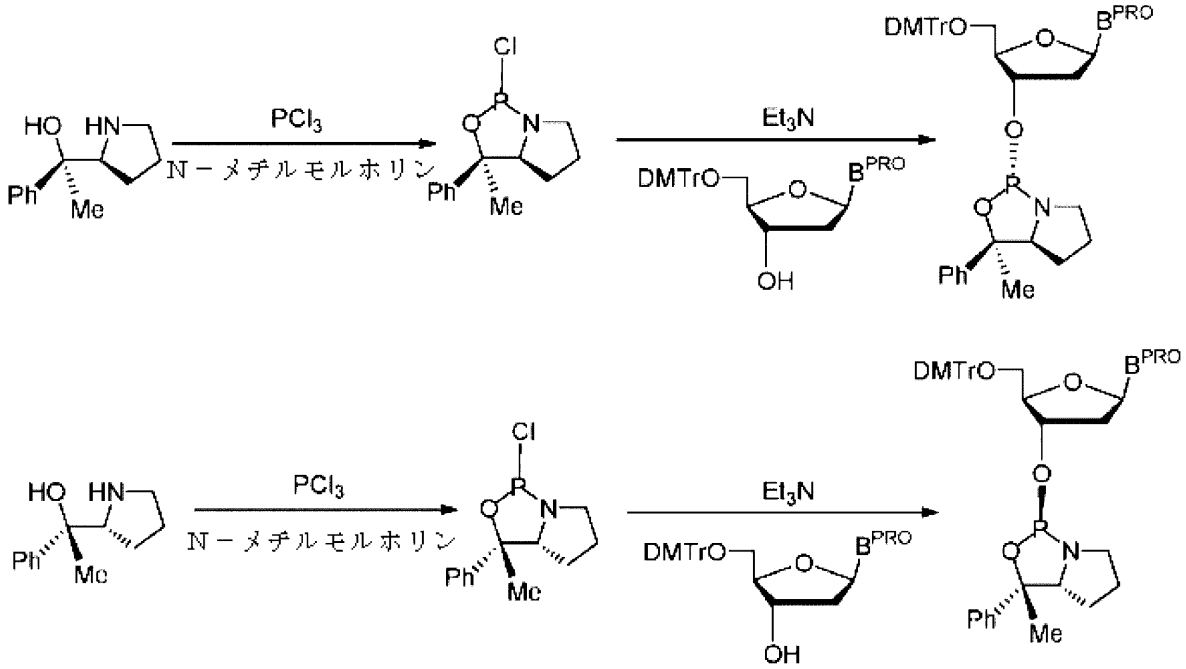
、ＷＯ／２０１４／０１２０８１、ＷＯ／２０１５／１０７４２５、ＷＯ／２０１７／０１５５５５、及びＷＯ／２０１７／０６２８６２に記載されており、これらの各々のホスホラミダイトは、参照により本明細書に組み込まれる。

【２７５０】

カップリングパートナーを合成するために使用される方法の１つは、以下のスキームＩＩに示される。

スキームＩＩ．カップリングパートナーの合成例。

【化６５０】



【２７５１】

一部の実施形態では、カップリングのステップは、オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の遊離ヒドロキシル基をヌクレオシドカップリングパートナーと好適な条件下で反応させてカップリングを起こすことを含有する。一部の実施形態では、カップリングのステップの前に、脱ブロッキングのステップを行う。たとえば、一部の実施形態では、成長するオリゴヌクレオチドの５’ヒドロキシル基をブロッキング（すなわち、保護）し、その後それをヌクレオシドカップリングパートナーと反応させるために脱ブロッキングしなければならない。

【２７５２】

成長するオリゴヌクレオチドの適切なヒドロキシル基を脱ブロッキングしたら、キラル試薬を含有する溶液及び活性化剤を含有する溶液の送り込みに備えて、支持体を洗浄し、乾燥する。一部の実施形態では、キラル試薬及び活性化剤は、同時に送り込まれる。一部の実施形態では、同時の送り込みは、ニトリル溶媒（たとえば、アセトニトリル）などの極性非プロトン溶媒中の、ある量のキラル試薬溶液（たとえば、ホスホラミダイト溶液）及びある量の活性化剤溶液（たとえば、ＣＭＰＴ溶液）を送り込むことを含有する。

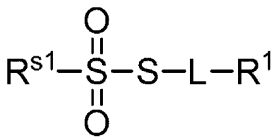
【２７５３】

一部の実施形態では、カップリングのステップは、キラル亜リン酸エステル生成物が９５％を超えるジアステレオマー過剰率で存在する、粗生成物組成物を提供する。一部の実施形態では、キラル亜リン酸エステル生成物が９６％を超えるジアステレオマー過剰率で存在する。一部の実施形態では、キラル亜リン酸エステル生成物が９７％を超えるジアステレオマー過剰率で存在する。一部の実施形態では、キラル亜リン酸エステル生成物が９８％を超えるジアステレオマー過剰率で存在する。一部の実施形態では、キラル亜リン酸エステル生成物が９９％を超えるジアステレオマー過剰率で存在する。

【２７５４】

キャッピングステップ：
キラル制御されたオリゴヌクレオチドを作製するために提供される方法は、キャッピングのステップを含有する。一部の実施形態では、キャッピングのステップは、単一のステップである。一部の実施形態では、キャッピングのステップは、２ステップである。一部の実施形態では、キャッピングのステップは、２ステップよりも多い。
【２７５５】
一部の実施形態では、キャッピングのステップは、キラル補助基の遊離アミンをキャッピングするステップと、あらゆる残留未反応５’ヒドロキシル基をキャッピングするステップを含有する。一部の実施形態では、キラル補助基の遊離アミン及び未反応５’ヒドロキシル基は、同じキャッピング基でキャッピングされる。一部の実施形態では、キラル補助基の遊離アミン及び未反応５’ヒドロキシル基は、異なるキャッピング基でキャッピングされる。ある特定の実施形態では、異なるキャッピング基でのキャッピングは、オリゴヌクレオチドの合成中、１つのキャッピング基を他のキャッピング基より先に選択的に除去することを可能にする。一部の実施形態では、両方の基のキャッピングは、同時に生じる。一部の実施形態では、両方の基のキャッピングは、繰り返し生じる。
【２７５６】
ある特定の実施形態では、キャッピングは繰り返し生じ、遊離アミンをキャッピングする第１のステップと、それに続く、遊離５’ヒドロキシル基をキャッピングする第２のステップとを含有し、遊離アミンと遊離５’ヒドロキシル基の両方は、同じキャッピング基でキャッピングされる。たとえば、一部の実施形態では、キラル補助基の遊離アミンは、無水物（たとえば、フェノキシ酢酸無水物、すなわち、Pac_2O）を使用してキャッピングされ、その後、５’ヒドロキシル基が同じ無水物を使用してキャッピングされる。ある特定の実施形態では、同じ無水物による５’ヒドロキシル基のキャッピングは、異なる条件下（たとえば、１つ以上の追加の試薬の存在下）で生じる。一部の実施形態では、５’ヒドロキシル基のキャッピングは、エーテル溶媒中のアミン塩基（たとえば、ＴＨＦ中ＮＭＩ（Ｎ－メチルイミダゾール））の存在下で生じる。「キャッピング基」という文言は、本明細書において、「保護基」及び「ブロッキング基」という文言と相互交換可能に使用される。
【２７５７】
一部の実施形態では、アミンキャッピング基は、中間体亜リン酸エステル種の転位及び／または分解を防ぐようにアミンを効果的にキャッピングすることを特徴とする。一部の実施形態では、キャッピング基は、ヌクレオチド間結合リンの分子内切断を防ぐために、キラル補助基のアミンを保護する能力で選択される。
【２７５８】
一部の実施形態では、５’ヒドロキシル基のキャッピング基は、「ショートマー」の発生を防ぐようにヒドロキシル基を効果的にキャッピングすることを特徴とする。「ショートマー」とは、たとえば、「ｎ－ｍ」（ｍ及びｎは整数であり、ｍ＜ｎ；ｎは、標的オリゴヌクレオチドにおける塩基の数である）の不純物であって、オリゴヌクレオチド鎖が最初のサイクルで反応せず後続の１つ以上のサイクルで反応する反応から生じるものである。かかるショートマー、特に「ｎ－１」の存在は、粗オリゴヌクレオチドの純度に有害な影響を及ぼし、オリゴヌクレオチドの最終的な精製を時間のかかるものにし、概して収率を低くする。
【２７５９】
一部の実施形態では、特定のキャップは、特定の条件下で特定のタイプの反応を促進する傾向に基づいて選択される。たとえば、一部の実施形態では、キャッピング基は、Ｅ１脱離反応を促進する能力によって選択され、この反応により、成長するオリゴヌクレオチドからキャップ及び／または補助基が切断される。一部の実施形態では、キャッピング基は、Ｅ２脱離反応を促進する能力によって選択され、この反応により、成長するオリゴヌクレオチドからキャップ及び／または補助基が切断される。一部の実施形態では、キャッピング基は、β脱離反応を促進する能力によって選択され、この反応により、成長するオ

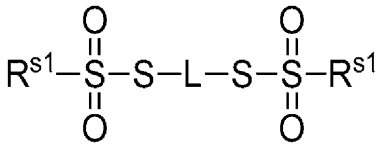
リゴヌクレオチドからキャップ及び／または補助基が切断される。
【２７６０】
修飾化ステップ：
本明細書で使用される場合、「修飾化ステップ」、「修飾ステップ」及び「Ｐ－修飾ステップ」という文言は、相互交換可能に使用され、修飾ヌクレオチド間結合を導入するために使用されるいずれか１つ以上のステップを一般に指す。一部の実施形態では、式Ｉの構造を有する修飾ヌクレオチド間結合。本開示のＰ－修飾ステップは、提供されるオリゴヌクレオチドの組み立てが完了した後ではなく、提供されるオリゴヌクレオチドの組み立て中に生じる。したがって、提供されるオリゴヌクレオチドの各ヌクレオチド単位は、ヌクレオチド単位が導入されるサイクル中に、結合リンで個別に修飾され得る。
【２７６１】
一部の実施形態では、好適なＰ－修飾試薬は、硫黄求電子試薬、セレン求電子試薬、酸素求電子試薬、ホウ素化試薬、またはアジド試薬である。
【２７６２】
たとえば、一部の実施形態では、セレン試薬は、元素セレン、セレン塩、または置換ジセレニドである。一部の実施形態では、酸素求電子試薬は、元素酸素、ペルオキシド、または置換ペルオキシドである。一部の実施形態では、ホウ素化試薬は、ボラン－アミン（たとえば、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（BH_3・ＤＩＰＥＡ）、ボラン－ピリジン（BH_3・Ｐｙ）、ボラン－２－クロロピリジン（BH_3・ＣＰｙ）、ボラン－アニリン（BH_3・Ａｎ））、ボラン－エーテル試薬（たとえば、ボラン－テトラヒドロフラン（BH_3・ＴＨＦ））、ボラン－ジアルキルスルフィド試薬（たとえば、BH_3・Me_2S）、アニリン－シアノボラン、またはトリフェニルホスフィン－カルボアルコキシボランである。一部の実施形態では、アジド試薬は、後続の還元反応を経てアミン基を提供する能力を有するアジド基を含有する。
【２７６３】
一部の実施形態では、Ｐ－修飾試薬は、本明細書に記載されるような硫化試薬である。一部の実施形態では、修飾化のステップは、リンを硫化してホスホロチオエート結合またはホスホロチオエートトリエステル結合を提供することを含有する。一部の実施形態では、修飾化のステップは、式Ｉのヌクレオチド間結合を有するオリゴヌクレオチドを提供する。
【２７６４】
一部の実施形態では、本開示は、硫化試薬、及び同試薬を作製する方法、及び同試薬の使用方法を提供する。
【２７６５】
一部の実施形態では、かかる硫化試薬は、チオスルホン酸試薬である。一部の実施形態では、チオスルホン酸試薬は、式Ｓ－Ｉの構造を有する：
【化６５１】



S-I

式中：
R^{s1}は、Ｒであり；及び
Ｒ、Ｌ及びR^1の各々は独立して、上記及び本明細書に定義及び記載されるとおりである。
【２７６６】
一部の実施形態では、硫化試薬は、ビス（チオスルホン酸）試薬である。一部の実施形態では、ビス（チオスルホン酸）試薬は、式Ｓ－ＩＩの構造を有する：

【化６５２】



S-II

式中、Ｒ^{ｓ１}及びＬの各々は独立して、上記及び本明細書に定義及び記載されるとおりである。

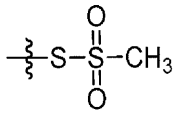
【２７６７】

上に概して定義されるとおり、Ｒ^{ｓ１}は、Ｒであり、式中、Ｒは、上記及び本明細書に定義及び記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、任意で置換される、脂肪族、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、任意で置換されるアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、任意で置換されるアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、メチルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、シアノメチルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、ニトロメチルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、任意で置換されるアリールである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、フェニルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、ｐ－ニトロフェニルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、ｐ－メチルフェニルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、ｐ－クロロフェニルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、ｏ－クロロフェニルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、２，４，６－トリクロロフェニルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、ペンタフルオロフェニルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、任意で置換されるヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}は、任意で置換されるヘテロアリールである。

【２７６８】

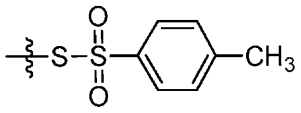
一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｓ－は、

【化６５３】



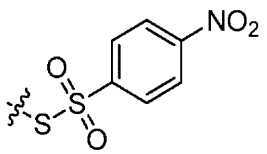
（ＭＴＳ）である。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｓ－は、

【化６５４】



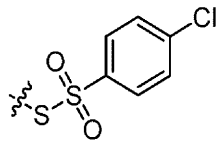
（ＴＴＳ）である。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｓ－は、

【化６５５】



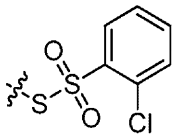
（ＮＯ$_{2}$ＰｈｅＴＳ）である。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ１}－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｓ－は、

【化６５６】



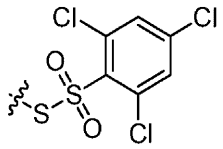
（ｐ－ＣｌＰｈｅＴＳ）である。一部の実施形態では、R^{s1}－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｓ－は、

【化６５７】



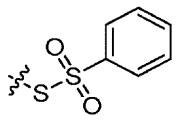
（ｏ－ＣｌＰｈｅＴＳ）である。一部の実施形態では、R^{s1}－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｓ－は、

【化６５８】



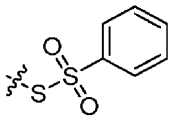
（２，４，６－ＴｒｉＣｌＰｈｅＴＳ）である。一部の実施形態では、R^{s1}－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｓ－は、

【化６５９】



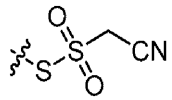
（ＰｈｅＴＳ）である。一部の実施形態では、R^{s1}－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｓ－は、

【化６６０】



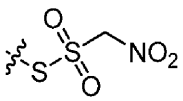
（ＰＦＰｈｅＴＳ）である。一部の実施形態では、R^{s1}－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｓ－は、

【化６６１】



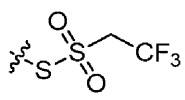
（ａ－ＣＮＭＴＳ）である。一部の実施形態では、R^{s1}－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｓ－は、

【化６６２】

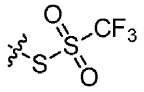


（ａ－NO_2ＭＴＳ）である。一部の実施形態では、R^{s1}－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｓ－は、

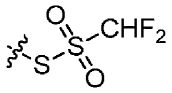
【化６６３】



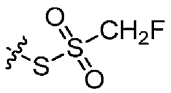
（ａ－ＣＦ$_3$ＭＴＳ）である。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ1}－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｓ－は、
【化６６４】



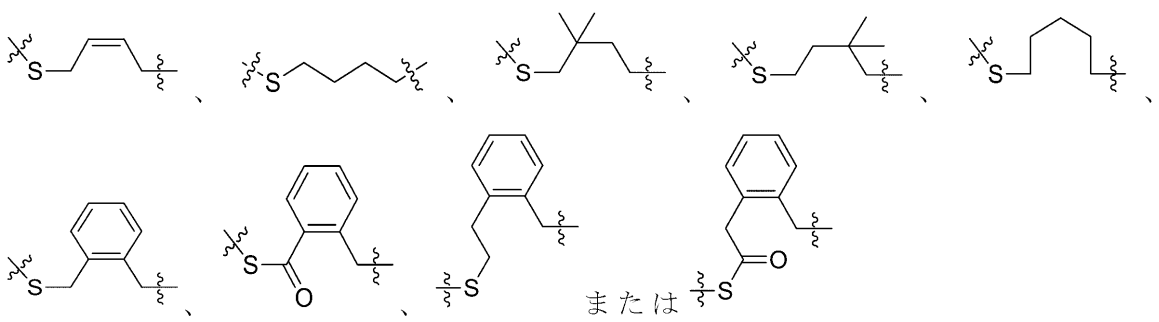
（ａ－ＣＦ$_3$ＴＳ）である。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ1}－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｓ－は、
【化６６５】



（ａ－ＣＨＦ$_2$ＴＳ）である。一部の実施形態では、Ｒ^{ｓ1}－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｓ－は、
【化６６６】

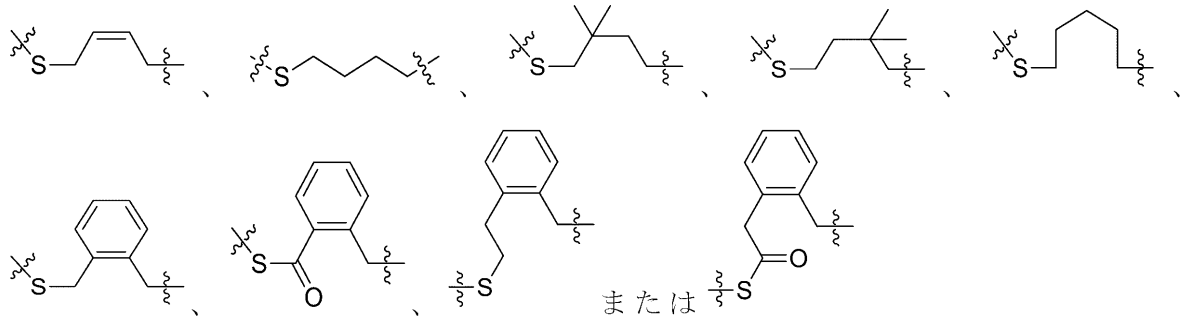


（ａ－ＣＨ$_2$ＦＴＳ）である。
【２７６９】
一部の実施形態では、硫化試薬は、Ｓ－ＩまたはＳ－ＩＩの構造を有し、式中、Ｌは、－Ｓ－Ｒ^{Ｌ3}－または－Ｓ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{Ｌ3}－である。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｓ－Ｒ^{Ｌ3}－または－Ｓ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{Ｌ3}－であり、式中、Ｒ^{Ｌ3}は任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンである。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｓ－Ｒ^{Ｌ3}－または－Ｓ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{Ｌ3}－であり、式中、Ｒ^{Ｌ3}は任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレンである。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｓ－Ｒ^{Ｌ3}－または－Ｓ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{Ｌ3}－であり、式中、Ｒ^{Ｌ3}は任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンであり、式中、１個以上のメチレン単位が任意で、及び独立して、任意で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンにより置き換えられる。一部の実施形態では、一部の実施形態では、Ｒ^{Ｌ3}は任意で置換される－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニレン）－、－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－、－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－アリーレン－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－、－Ｓ－ＣＯ－アリーレン－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－、または－Ｓ－ＣＯ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－アリーレン－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－である。一部の実施形態では、硫化試薬は、Ｓ－ＩまたはＳ－ＩＩの構造を有し、式中、Ｌは、－Ｓ－Ｒ^{Ｌ3}－または－Ｓ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{Ｌ3}－であり、硫黄原子は、Ｒ^{1}に繋がれている。
【２７７０】
一部の実施形態では、硫化試薬は、Ｓ－ＩまたはＳ－ＩＩの構造を有し、式中、Ｌは、アルキレン、アルケニレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンである。
【２７７１】
一部の実施形態では、硫化試薬は、Ｓ－ＩまたはＳ－ＩＩの構造を有し、式中、Ｌは、
【化６６７】



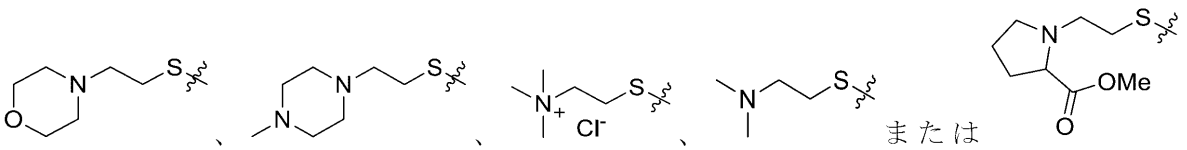
である。一部の実施形態では、Ｌは、

【化６６８】



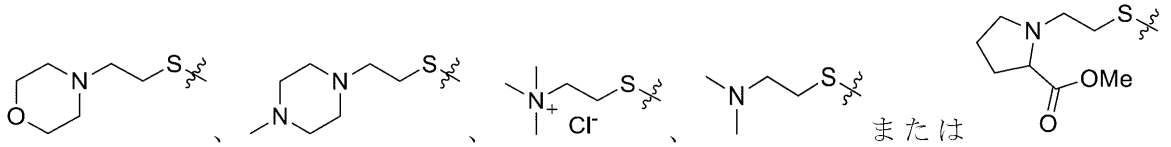
であり、式中、硫黄原子は、Ｒ[1]に繋がれている。一部の実施形態では、硫化試薬は、Ｓ－ＩまたはＳ－ＩＩの構造を有し、式中、Ｒ[1]は、

【化６６９】



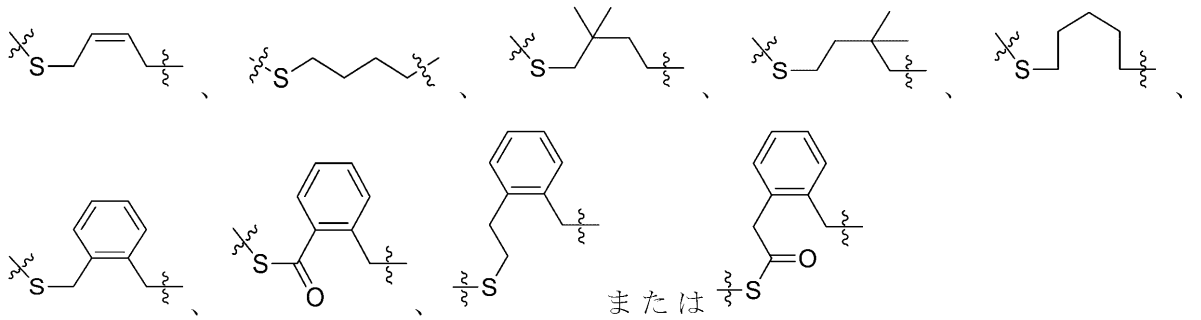
である。一部の実施形態では、Ｒ[1]は、

【化６７０】



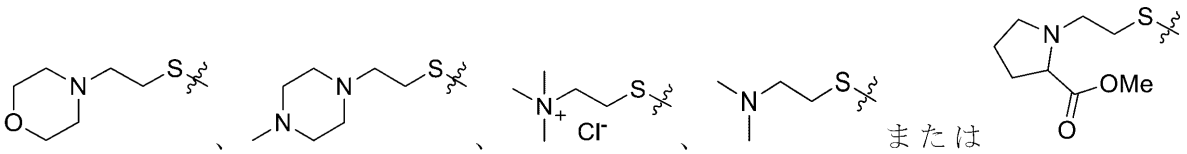
であり、式中、硫黄原子は、Ｌに繋がれている。一部の実施形態では、硫化試薬は、Ｓ－ＩまたはＳ－ＩＩの構造を有し、式中、Ｌは、

【化６７１】



であり、硫黄原子は、Ｒ[1]に繋がれており、Ｒ[1]は、

【化６７２】



であり、硫黄原子は、Ｌに繋がれている。

【２７７２】

一部の実施形態では、硫化試薬は、Ｓ－ＩまたはＳ－ＩＩの構造を有し、式中、Ｒ[1]は、－Ｓ－Ｒ[Ｌ２]であり、Ｒ[Ｌ２]は、上記及び本明細書に定義及び記載されるとおりである

。一部の実施形態では、R^{L2}は、－Ｓ－（C_1－C_6アルキレン）－ヘテロシクリル、－Ｓ－（C_1－C_6アルケニレン）－ヘテロシクリル、－Ｓ－（C_1－C_6アルキレン）－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｓ－（C_1－C_6アルキレン）－Ｎ（Ｒ’）$_3$から選択される、任意で置換される基であり、式中、各Ｒ’は、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

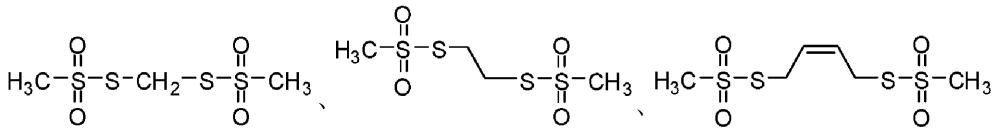
【２７７３】

一部の実施形態では、－Ｌ－R^1は、－R^{L3}－Ｓ－Ｓ－R^{L2}であり、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態では、－Ｌ－R^1は、－R^{L3}－Ｃ（Ｏ）－Ｓ－Ｓ－R^{L2}であり、式中、各可変部分は独立して、上記に定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【２７７４】

式Ｓ－ＩＩのビス（チオスルホン酸）試薬の例は、以下に示されるものである：

【化６７３】



。

一部の実施形態では、硫化試薬は、以下の式のうちの１つを有する化合物である：

S_8、R^{s2}－Ｓ－Ｓ－R^{s3}、またはR^{s2}－Ｓ－X^s－R^{s3}、

式中：

R^{s2}及びR^{s3}の各々は独立して、脂肪族、アミノアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アシル、アミド、イミド、またはチオカルボニルから選択される、任意で置換される基であるか；または

R^{s2}及びR^{s3}は、それらが結合する原子と一緒になって、任意で置換される複素環またはヘテロアリールの環を形成し；

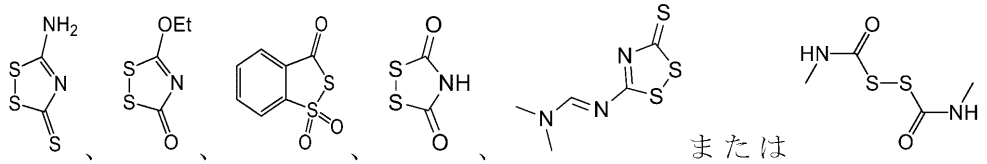
X^sは、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｏ－、または－Ｎ（Ｒ’）－であり；及び

Ｒ’は、上記及び本明細書に定義及び記載されるとおりである。

【２７７５】

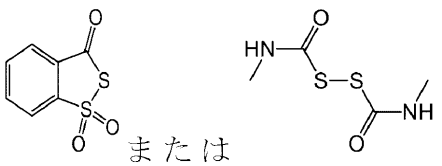
一部の実施形態では、硫化試薬は、S_8、

【化６７４】



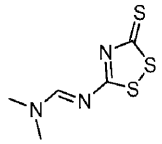
である。一部の実施形態では、硫化試薬は、S_8、

【化６７５】



である。一部の実施形態では、硫化試薬は、

【化６７６】

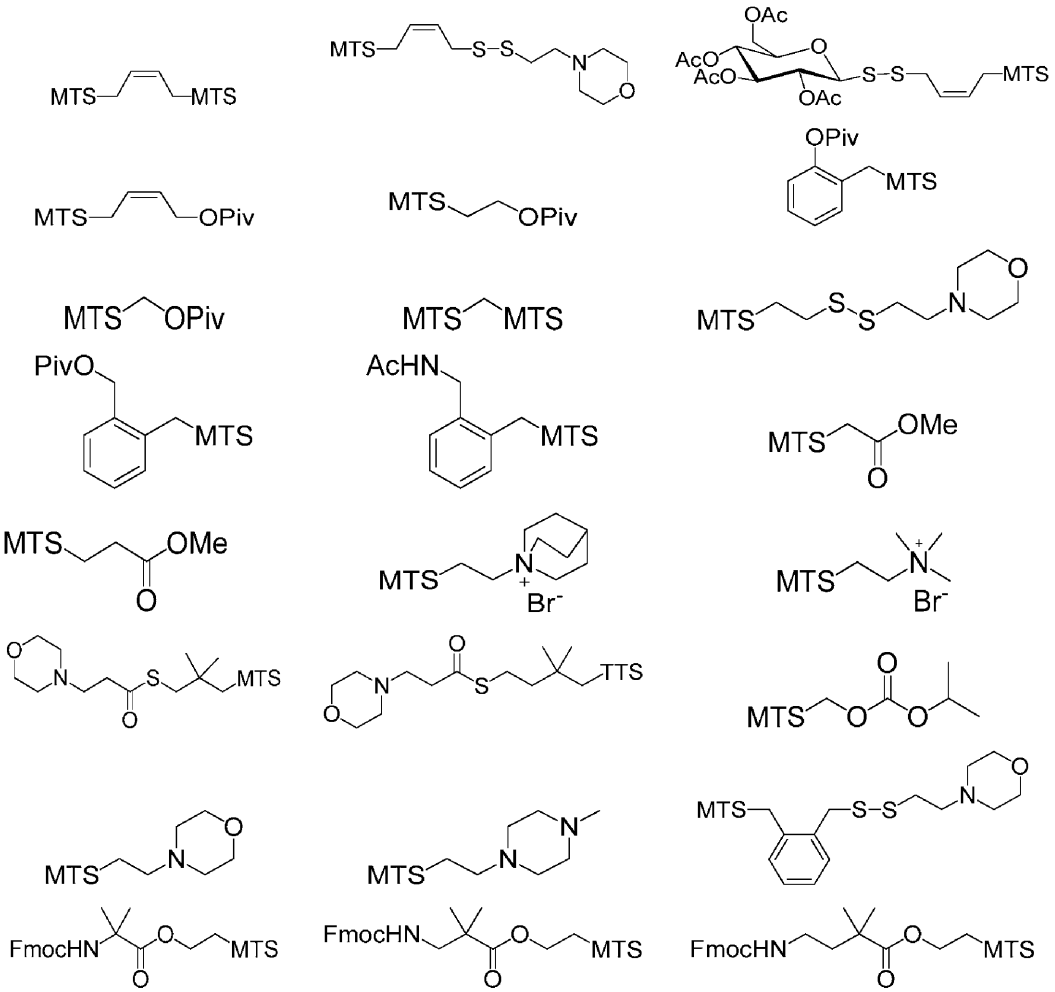


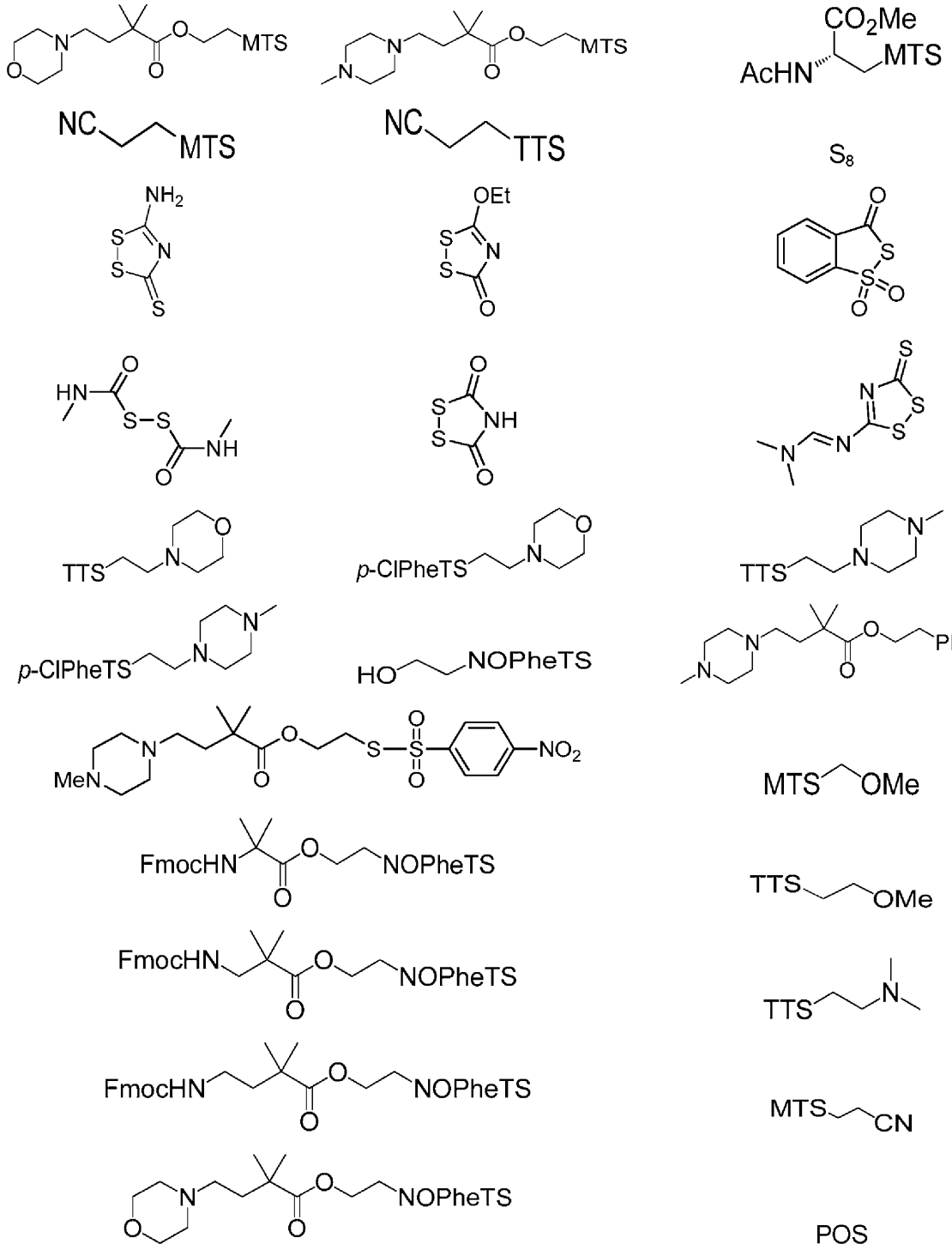
である。

【２７７６】

硫化試薬の例は、以下に示される：

【化６７７】

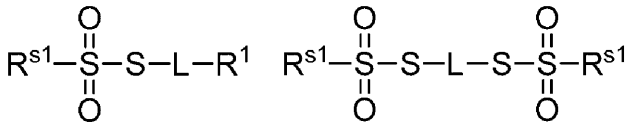




【２７７７】

一部の実施形態では、提供される硫化試薬は、Ｈ－ホスホネートを修飾するために使用される。たとえば、一部の実施形態では、Ｈ－ホスホネートオリゴヌクレオチドは、たとえば、ＷａｄａＩまたはＷａｄａＩＩの方法を使用して合成され、式Ｓ－ＩまたはＳ－ＩＩの硫化試薬を使用して修飾される：

【化６７８】



S-I S-II

、

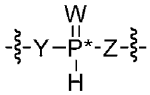
式中、R^{S1}、Ｌ、及びR^{1}の各々は、上記及び本明細書に記載及び定義されるとおりである。

【２７７８】

一部の実施形態では、本開示は、ホスホロチオエートトリエステルを合成するためのプロセスを提供し、当該プロセスは、以下のステップを含有する：

ｉ）以下の構造のＨ－ホスホネート：

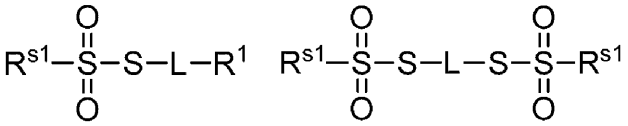
【化６７９】



（式中、Ｗ、Ｙ、及びＺの各々は、上記及び本明細書に記載及び定義されるとおりである）を、シリル化試薬と反応させてシリルオキシホスホネートを提供するステップ；及び

ｉｉ）シリルオキシホスホネートを、Ｓ－ＩまたはＳ－ＩＩの構造の硫化試薬：

【化６８０】



S-I S-II

、

と反応させてホスホロチオトリエステルを提供するステップ。

【２７７９】

一部の実施形態では、硫化試薬の代わりにセレン求電子試薬を使用して、ヌクレオチド間結合に修飾を導入する。一部の実施形態では、セレン求電子試薬は、以下の式のうちの１つを有する化合物である：

Ｓｅ、R^{s2}－Ｓｅ－Ｓｅ－R^{s3}、またはR^{s2}－Ｓｅ－X^{s}－R^{s3}、

式中：

R^{s2}及びR^{s3}の各々は独立して、脂肪族、アミノアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アシル、アミド、イミド、及びチオカルボニルから選択される、任意で置換される基であるか；または

R^{s2}及びR^{s3}は、それらが結合する原子と一緒になって、任意で置換される複素環またはヘテロアリールの環を形成し；

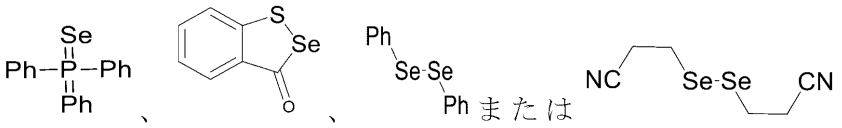
X^{s}は、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｏ－、または－Ｎ（Ｒ’）－であり；及び

Ｒ’は、上記及び本明細書に定義及び記載されるとおりである。

【２７８０】

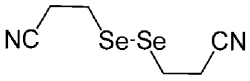
他の実施形態において、セレン求電子試薬は、Ｓｅ、ＫＳｅＣＮ、

【化６８１】



の化合物である。一部の実施形態では、セレン求電子試薬は、Ｓｅまたは

【化６８２】



である。

【２７８１】

様々な硫化試薬及びチオスルホン酸試薬が当分野で公知であり、本開示に従って利用することができる。

【２７８２】

一部の実施形態では、本開示に従って使用される硫化試薬は、硫化中にリンに移動する部分が単一の硫黄原子（たとえば、－Ｓ$^-$または＝Ｓ）ではなく、置換硫黄（たとえば、－ＳＲ）であることを特徴とする。

【２７８３】

一部の実施形態では、本開示に従って使用される硫化試薬は、試薬の活性を、所定の電子吸引基または電子供与基で試薬を修飾することによって調節できることを特徴とする。

【２７８４】

一部の実施形態では、本開示に従って使用される硫化試薬は、結晶性であることを特徴とする。一部の実施形態では、本開示に従って使用される硫化試薬は、高い結晶化度を有することを特徴とする。ある特定の実施形態では、本開示に従って使用される硫化試薬は、たとえば、再結晶を介して、試薬の精製が容易であることを特徴とする。ある特定の実施形態では、本開示に従って使用される硫化試薬は、硫黄含有不純物が実質的にないことを特徴とする。一部の実施形態では、硫黄含有不純物が実質的にない硫化試薬は、効率の向上を示す。

【２７８５】

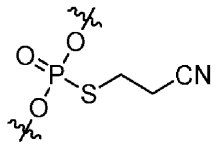
一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、１つ以上のリン酸ジエステル結合を含有する。そのようなキラル制御されたオリゴヌクレオチドを合成するために、１つ以上の修飾化ステップを酸化ステップに任意に置き換えて、対応するリン酸ジエステル結合を導入する。一部の実施形態では、酸化ステップは、通常のオリゴヌクレオチド合成と同様に実施される。一部の実施形態では、酸化ステップは、I_2の使用を含有する。一部の実施形態では、酸化ステップは、I_2及びピリジンの使用を含有する。一部の実施形態では、酸化ステップは、０．０２Ｍ　I_2のＴＨＦ／ピリジン／水（７０：２０：１０－ｖ／ｖ／ｖ）共溶媒系の使用を含有する。サイクルの例をスキームＩ－ｃに示す。

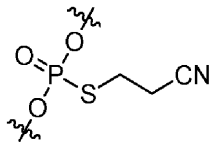
【２７８６】

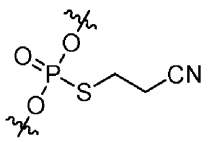
一部の実施形態では、ホスホロチオエートは、硫化試薬、たとえば、３－フェニル－１，２，４－ジチアゾリン－５－オンによる硫化により、直接形成される。一部の実施形態では、ホスホロチオエートの直接導入後、キラル補助基は、ヌクレオチド間リン原子に結合したままとなる。一部の実施形態では、キラル補助基を除去するために、追加の脱保護ステップが必要となる（たとえば、ＴＢＡＦ、ＨＦ－Et_3Nを使用したＤＰＳＥ型キラル補助基など）。

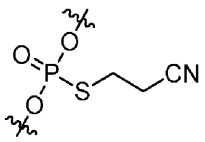
【２７８７】

一部の実施形態では、ホスホロチオエート前駆体を使用して、ホスホロチオエート結合を含有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを合成する。一部の実施形態では、その

ようなホスホロチオエート前駆体は、
【化６８３】


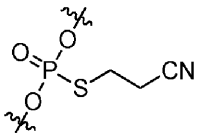
である。一部の実施形態では、
【化６８４】


は、サイクル終了後、標準的な脱保護／放出手順中に、ホスホロチオエートジエステル結合へ変換される。例を更に以下に示す。
【２７８８】
一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、１つ以上のリン酸ジエステル結合及び１つ以上のホスホロチオエートジエステル結合を含有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、１つ以上のリン酸ジエステル結合及び１つ以上のホスホロチオエートジエステル結合を含有し、ここで、少なくとも１つのリン酸ジエステル結合は、３’から５’へ合成される場合、全てのホスホロチオエートジエステル結合の後で導入される。そのようなキラル制御されたオリゴヌクレオチドを合成するために、一部の実施形態では、１つ以上の修飾化ステップを酸化ステップに任意に置き換えて、対応するリン酸ジエステル結合を導入し、ホスホロチオエート前駆体をホスホロチオエートジエステル結合の各々に対して導入する。一部の実施形態では、ホスホロチオエート前駆体は、所望のオリゴヌクレオチド長が達成された後、ホスホロチオエートジエステル結合に変換される。一部の実施形態では、サイクル終了中または終了後の脱保護／放出ステップにより、ホスホロチオエート前駆体をホスホロチオエートジエステル結合に変換する。一部の実施形態では、ホスホロチオエート前駆体は、ベータ脱離経路によって除去できることを特徴とする。一部の実施形態では、ホスホロチオエート前駆体は、
【化６８５】


である。当業者に理解されるように、合成中にホスホロチオエート前駆体、たとえば、
【化６８６】


を使用する利点の１つは、ある特定の条件下では、

【化６８７】



は、ホスホロチオエートよりも安定していることである。

【２７８９】

一部の実施形態では、ホスホロチオエート前駆体は、本明細書に記載されるようなリン保護基、たとえば、２－シアノエチル（ＣＥまたはＣｎｅ）、２－トリメチルシリルエチル、２－ニトロエチル、２－スルホニルエチル、メチル、ベンジル、ｏ－ニトロベンジル、２－（ｐ－ニトロフェニル）エチル（ＮＰＥまたはＮｐｅ）、２－フェニルエチル、３－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルカルボキサミド）－１－プロピル、４－オキソペンチル、４－メチルチオ－１－ブチル、２－シアノ－１，１－ジメチルエチル、４－Ｎ－メチルアミノブチル、３－（２－ピリジル）－１－プロピル、２－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ピリジル）］アミノエチル、２－（Ｎ－ホルミル，Ｎ－メチル）アミノエチル、４－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ブチルである。例を更に以下に示す。

【２７９０】

上記したとおり、一部の実施形態では、硫化は、成長するオリゴヌクレオチドからキラル試薬を切断する条件下で生じる。一部の実施形態では、硫化は、成長するオリゴヌクレオチドからキラル試薬を切断しない条件下で生じる。

【２７９１】

一部の実施形態では、硫化試薬は、好適な溶媒中に溶解し、カラムに送り込む。ある特定の実施形態では、溶媒は、ニトリル溶媒などの極性非プロトン性溶媒である。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリルである。一部の実施形態では、硫化試薬の溶液は、ニトリル溶媒（たとえば、アセトニトリル）中で、硫化試薬（たとえば、本明細書に記載されるようなチオスルホン酸誘導体）をＢＳＴＦＡ（Ｎ，Ｏ－ビス－トリメチルシリル－トリフルオロアセトアミド）と混合することによって調製される。一部の実施形態では、ＢＳＴＦＡは、含まない。たとえば、本発明者らは、一般式R^{s2}－Ｓ－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{s3}の硫化試薬が比較的より反応性であり、ＢＳＴＦＡの非存在下でも硫化反応に問題なく関与できることを見出した。ほんの一例を挙げると、本発明者らは、R^{s2}がｐ－ニトロフェニルであり、R^{s3}がメチルである場合、ＢＳＴＦＡは必要でないことを実証した。本開示を考慮し、当業者は、ＢＳＴＦＡを必要としない他の状況及び／または硫化試薬を決定することが容易にできるであろう。

【２７９２】

一部の実施形態では、硫化ステップは、室温で実施される。一部の実施形態では、硫化ステップは、より低温、たとえば、約０℃、約５℃、約１０℃、または約１５℃などで実施される。一部の実施形態では、硫化ステップは、約２０℃を超える高温で実施される。

【２７９３】

一部の実施形態では、硫化反応は、約１分～約１２０分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約１分～約９０分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約１分～約６０分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約１分～約３０分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約１分～約２５分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約１分～約２０分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約１分～約１５分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約１分～約１０分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約５分～約６０分間行われる。

【２７９４】

一部の実施形態では、硫化反応は、約５分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約１０分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約１５分間行われる。一部

の実施形態では、硫化反応は、約２０分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約２５分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約３０分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約３５分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約４０分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約４５分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約５０分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約５５分間行われる。一部の実施形態では、硫化反応は、約６０分間行われる。

【２７９５】

本開示の方法に従って作製される硫化修飾生成物のいくつかは、予想外に安定であることが期せずして見出された。一部の実施形態では、予想外に安定な生成物は、ホスホロチオエートトリエステルである。一部の実施形態では、予想外に安定な生成物は、式Ｉ－ｃの構造を有する１つ以上のヌクレオチド間結合を含有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドである。

【２７９６】

関連分野の当業者は、本明細書に記載される硫化方法及び本明細書に記載される硫化試薬が、Ｗａｄａ　ＩＩ（ＷＯ２０１０／０６４１４６）に記載されるものなどのＨ－ホスホネートオリゴヌクレオチドの修飾に関しても有用であることを認識するであろう。

【２７９７】

一部の実施形態では、硫化反応は、少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、または９８％の段階的硫化効率を有する。一部の実施形態では、硫化反応は、少なくとも純度９８％の粗ジヌクレオチド生成物組成物を提供する。一部の実施形態では、硫化反応は、少なくとも純度９０％の粗テトラヌクレオチド生成物組成物を提供する。一部の実施形態では、硫化反応は、少なくとも純度７０％の粗ドデカヌクレオチド生成物組成物を提供する。一部の実施形態では、硫化反応は、少なくとも純度５０％の粗イコサヌクレオチド生成物組成物を提供する。

【２７９８】

結合リンを修飾するステップが完了したら、オリゴヌクレオチドは、サイクルの再開に備えて、別の脱ブロッキングステップを経る。一部の実施形態では、キラル補助基は、硫化後、そのまま保持されるので、後続の脱ブロッキングステップ中に脱ブロッキングされる。この脱ブロッキングステップは、サイクル再開前に必ず生じる。脱ブロッキング、カップリング、キャッピング、及び修飾化のプロセスは、成長するオリゴヌクレオチドが所望の長さに達するまで繰り返し、所望の長さに達した時点で、オリゴヌクレオチドを固形支持体から直ぐに切断するか、または精製のためにオリゴヌクレオチドを支持体に結合させたままにして後で切断するかのどちらかが可能である。一部の実施形態では、１つ以上の保護基は、ヌクレオチド塩基の１つ以上に存在し、オリゴヌクレオチドの支持体からの切断及び塩基の脱保護は、単一のステップで生じる。一部の実施形態では、１つ以上の保護基は、ヌクレオチド塩基の１つ以上に存在し、オリゴヌクレオチドの支持体からの切断及び塩基の脱保護は、２つ以上のステップで生じる。一部の実施形態では、脱保護及び支持体からの切断は、たとえば、１つ以上のアミン塩基を使用して、塩基性条件下で生じる。ある特定の実施形態では、１つ以上のアミン塩基は、プロピルアミンを含有する。ある特定の実施形態では、１つ以上のアミン塩基は、ピリジンを含有する。

【２７９９】

一部の実施形態では、支持体からの切断及び／または脱保護は、約３０℃～約９０℃の高温で生じる。一部の実施形態では、支持体からの切断及び／または脱保護は、約４０℃～約８０℃の高温で生じる。一部の実施形態では、支持体からの切断及び／または脱保護は、約５０℃～約７０℃の高温で生じる。一部の実施形態では、支持体からの切断及び／または脱保護は、約６０℃の高温で生じる。一部の実施形態では、支持体からの切断及び／または脱保護は、周囲温度で生じる。

【２８００】

精製手順の例は、本明細書に記載され、及び／または関連分野で一般に公知である。

【２８０１】

注目すべきは、各サイクル中に、成長するオリゴヌクレオチドからキラル補助基を除去することは、少なくとも、（１）潜在的に敏感な官能基がリン上に導入される場合、オリゴヌクレオチド合成の最後に、補助基を別個のステップで除去する必要がないこと；ならびに（２）副反応を起こしやすく、及び／または後続の化学反応を妨害する傾向のある不安定なリン－補助基中間体が回避されるという理由から有利である。したがって、各サイクル中にキラル補助基を除去すると、合成全体がより効率的になる。

【２８０２】

サイクルとの関係で脱ブロッキングのステップを上記したが、追加の一般的方法は、以下に記載される。

【２８０３】

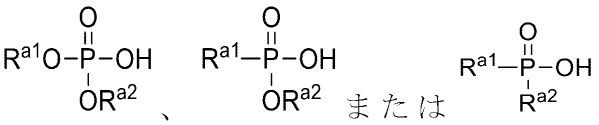
脱ブロッキングステップ

一部の実施形態では、カップリングのステップの前に、脱ブロッキングのステップを行う。たとえば、一部の実施形態では、成長するオリゴヌクレオチドの５’ヒドロキシル基をブロッキング（すなわち、保護）し、その後それをヌクレオシドカップリングパートナーと反応させるために脱ブロッキングしなければならない。

【２８０４】

一部の実施形態では、酸性化を使用してブロッキング基を除去する。一部の実施形態では、酸は、ブレンステッド酸またはルイス酸である。有用なブレンステッド酸は、有機溶媒または水（８０％酢酸の場合）中で－０．６（トリフルオロ酢酸）～４．７６（酢酸）のｐＫａ（水中２５℃）値を有する、カルボン酸、アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸、リン酸及びその誘導体、ホスホン酸及びその誘導体、アルキルホスホン酸及びその誘導体、アリールホスホン酸及びその誘導体、ホスフィン酸、ジアルキルホスフィン酸、ならびにジアリールホスフィン酸である。酸性化ステップに使用される酸の濃度（１～８０％）は、酸の酸性度に依存する。強酸条件では脱プリン／脱ピリミジンが生じ、プリニル塩基またはピリミジニル塩基がリボース環及びまたは他の糖環から切断されるので、酸の強さを考慮に入れなければならない。一部の実施形態では、酸は、$R^{a1}COOH$、$R^{a1}SO_3H$、$R^{a3}SO_3H$、

【化６８８】



から選択され、式中、R^{a1}及びR^{a2}の各々は独立して、水素であるか、または任意で置換されるアルキルもしくはアリールであり、R^{a3}は、任意で置換されるアルキルまたはアリールである。

【２８０５】

一部の実施形態では、酸性化は、有機溶媒中のルイス酸によって達成される。そのような有用なルイス酸の例は、$Zn(X^a)_2$であり、式中、X^aは、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、またはCF_3SO_3である。

【２８０６】

一部の実施形態では、酸性化のステップは、縮合中間体からプリン部分を除去することなくブロッキング基を除去するのに有効な量のブレンステッド酸またはルイス酸を添加することを含有する。

【２８０７】

酸性化ステップに有用な酸にはまた、有機溶媒中の１０％リン酸、有機溶媒中の１０％塩酸、有機溶媒中の１％トリフルオロ酢酸、有機溶媒中の３％ジクロロ酢酸もしくはトリクロロ酢酸、または水中の８０％酢酸が挙げられるが、これらに限定されない。このステップに使用されるあらゆるブレンステッド酸またはルイス酸の濃度は、その酸の濃度が、核酸塩基の糖部分からの切断を起こす濃度を超えないように選択される。

【２８０８】
一部の実施形態では、酸性化は、有機溶媒中の１％トリフルオロ酢酸を添加することを含有する。一部の実施形態では、酸性化は、有機溶媒中の約０．１％～約８％トリフルオロ酢酸を添加することを含有する。一部の実施形態では、酸性化は、有機溶媒中の３％ジクロロ酢酸またはトリクロロ酢酸を添加することを含有する。一部の実施形態では、酸性化は、有機溶媒中の約０．１％～約１０％ジクロロ酢酸またはトリクロロ酢酸を添加することを含有する。一部の実施形態では、酸性化は、有機溶媒中の３％のトリクロロ酢酸を添加することを含有する。一部の実施形態では、酸性化は、有機溶媒中の約０．１％～約１０％トリクロロ酢酸を添加することを含有する。一部の実施形態では、酸性化は、水中の８０％酢酸を添加することを含有する。一部の実施形態では、酸性化は、水中の約５０％～約９０％、または約５０％～約８０％、約５０％～約７０％、約５０％～約６０％、約７０％～約９０％酢酸を添加することを含有する。一部の実施形態では、酸性化は、酸性溶媒へのカチオンスカベンジャーの更なる添加を含有する。ある特定の実施形態では、カチオンスカベンジャーは、トリエチルシランまたはトリイソプロピルシランであり得る。一部の実施形態では、ブロッキング基は、有機溶媒中の１％トリフルオロ酢酸を添加することを含有する酸性化によって脱ブロッキングされる。一部の実施形態では、ブロッキング基は、有機溶媒中の３％ジクロロ酢酸を添加することを含有する酸性化によって脱ブロッキングされる。一部の実施形態では、ブロッキング基は、有機溶媒中の３％トリクロロ酢酸を添加することを含有する酸性化によって脱ブロッキングされる。一部の実施形態では、ブロッキング基は、ジクロロメタン中の３％トリクロロ酢酸を添加することを含有する酸性化によって脱ブロッキングされる。

【２８０９】
ある特定の実施形態では、本開示の方法は、合成装置で完了し、成長するオリゴヌクレオチドのヒドロキシル基を脱ブロッキングするステップは、ある量の溶媒を合成装置カラムに送り込むことを含有し、カラムは、オリゴヌクレオチドが結合している固形支持体を含有する。一部の実施形態では、溶媒は、ハロゲン化溶媒（たとえば、ジクロロメタン）である。ある特定の実施形態では、溶媒は、ある量の酸を含有する。一部の実施形態では、溶媒は、ある量の有機酸、たとえば、トリクロロ酢酸などを含有する。ある特定の実施形態では、酸は、約１％～約２０％ｗ／ｖの量で存在する。ある特定の実施形態では、酸は、約１％～約１０％ｗ／ｖの量で存在する。ある特定の実施形態では、酸は、約１％～約５％ｗ／ｖの量で存在する。ある特定の実施形態では、酸は、約１％～約３％ｗ／ｖの量で存在する。ある特定の実施形態では、酸は、約３％ｗ／ｖの量で存在する。ヒドロキシル基を脱ブロッキングするための方法は、本明細書に更に記載される。一部の実施形態では、酸は、３％ｗ／ｖで存在し、ジクロロメタンである。

【２８１０】
一部の実施形態では、キラル補助基は、脱ブロッキングステップの前に除去される。一部の実施形態では、キラル補助基は、脱ブロッキングステップ中に除去される。

【２８１１】
一部の実施形態では、サイクル終了は、脱ブロッキングステップの前に実施される。一部の実施形態では、サイクル終了は、脱ブロッキングステップの後に実施される。

【２８１２】
ブロッキング基／保護基の除去の一般条件
核酸塩基または糖部分上に位置するヒドロキシルまたはアミノ部分などの官能基は、合成中、ブロッキング（保護）基（部分）で通常ブロッキングされ、後に脱ブロッキングされる。一般に、ブロッキング基は、分子の化学官能基を特定の反応条件に対して不活性にし、後に、分子の残り部分を実質的に損傷することなく、分子のかかる官能基から除去することができる。（たとえば、Ｇｒｅｅｎ ａｎｄ Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１を参照のこと）。たとえば、アミノ基は、フタルイミド、９－フルドレニルメトキシカルボニル（ＦＭＯＣ）、トリフェニ

ルメチルスルフェニル、ｔ－ＢＯＣ、４，４’－ジメトキシトリチル（ＤＭＴｒ）、４－メトキシトリチル（ＭＭＴｒ）、９－フェニルキサンチン－９－イル（Ｐｉｘｙｌ）、トリチル（Ｔｒ）、または９－（ｐ－メトキシフェニル）キサンチン－９－イル（ＭＯＸ）などの窒素ブロッキング基によりブロッキングすることができる。カルボキシル基は、アセチル基として保護することができる。ヒドロキシ基は、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（Ｃｔｍｐ）、１－（２－フルオロフェニル）－４－メトキシピペリジン－４－イル（Ｆｐｍｐ）、１－（２－クロロエトキシ）エチル、３－メトキシ－１，５－ジカルボメトキシペンタン－３－イル（ＭＤＰ）、ビス（２－アセトキシエトキシ）メチル（ＡＣＥ）、トリイソプロピルシリルオキシメチル（ＴＯＭ）、１－（２－シアノエトキシ）エチル（ＣＥＥ）、２－シアノエトキシメチル（ＣＥＭ）、［４－（Ｎ－ジクロロアセチル－Ｎ－メチルアミノ）ベンジルオキシ］メチル、２－シアノエチル（ＣＮ）、ピバロイルオキシメチル（ＰｉｖＯＭ）、レヴュニルオキシメチル（ＡＬＥ）などとして保護することができる。他の代表的なヒドロキシルブロッキング基については、記載されている（たとえば、Ｂｅａｕｃａｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９９２，４６，２２２３を参照のこと）。一部の実施形態では、ヒドロキシルブロッキング基は、トリチル、モノメトキシトリチル、ジメトキシトリチル、トリメトキシトリチル、９－フェニルキサンチン－９－イル（ピキシル）及び９－（ｐ－メトキシフェニル）キサンチン－９－イル（ＭＯＸ）などの酸に不安定な基である。化学官能基はまた、それを前駆体形態で含むことによって、ブロッキングすることができる。したがって、アジド基はアミンに容易に変換されることから、アジド基をアミンのブロッキング形態とみなすことができる。核酸合成に利用される更なる代表的な保護基は、公知である（たとえば、Ａｇｒａｗａｌ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｆｏｒ Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ，Ｅｄｓ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ，１９９４，Ｖｏｌ．２６，ｐｐ．１－７２を参照のこと）。

【２８１３】

核酸からブロッキング基を除去する様々な方法が公知であり、使用される。一部の実施形態では、全てのブロッキング基が除去される。一部の実施形態では、ブロッキング基の一部が除去される。一部の実施形態では、反応条件は、特定のブロッキング基を選択的に除去するために調整することができる。

【２８１４】

一部の実施形態では、核酸塩基のブロッキング基は、存在する場合、提供されるオリゴヌクレオチドの組み立て後、酸性試薬で切断可能である。一部の実施形態では、核酸塩基のブロッキング基は、存在する場合、酸性条件下でも塩基性条件下でも切断されず、たとえば、フッ化物塩またはフッ化水素酸複合体で切断可能である。一部の実施形態では、核酸塩基のブロッキング基は、存在する場合、提供されるオリゴヌクレオチドの組み立て後、塩基または塩基性溶媒の存在下で切断可能である。ある特定の実施形態では、核酸塩基のブロッキング基の１つ以上は、提供されるオリゴヌクレオチドの組み立て後、塩基または塩基性溶媒の存在下で切断可能であるが、提供されるオリゴヌクレオチドの組み立て中に生じるそれより前の１つ以上の脱保護ステップの特定の条件に対して安定であることを特徴とする。

【２８１５】

一部の実施形態では、核酸塩基にブロッキング基は必要でない。一部の実施形態では、核酸塩基にブロッキング基が必要である。一部の実施形態では、特定の核酸塩基は、１つ以上のブロッキング基を必要とするが、他の核酸塩基は、１つ以上のブロッキング基を必要としない。

【２８１６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、合成後、固形支持体から切断される。一部の実施形態では、固形支持体からの切断は、プロピルアミンの使用を含有する。一部の

実施形態では、固形支持体からの切断は、ピリジン中のプロピルアミンの使用を含有する。一部の実施形態では、固形支持体からの切断は、ピリジン中の２０％プロピルアミンの使用を含有する。一部の実施形態では、固形支持体からの切断は、無水ピリジン中のプロピルアミンの使用を含有する。一部の実施形態では、固形支持体からの切断は、無水ピリジン中の２０％プロピルアミンの使用を含有する。一部の実施形態では、固形支持体からの切断は、アセトニトリル、ＮＭＰ、ＤＭＳＯ、スルホン、及び／またはルチジンなどの極性非プロトン性溶媒の使用を含有する。一部の実施形態では、固形支持体からの切断は、溶媒、たとえば、極性非プロトン性溶媒、及び１つ以上の一級アミン（たとえば、C_{1-10}アミン）、及び／またはメトキシルアミン、ヒドラジン、及び純無水アンモニアのうちの１つ以上の使用を含有する。

【２８１７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの脱保護は、プロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの脱保護は、ピリジン中のプロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの脱保護は、ピリジン中の２０％プロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの脱保護は、無水ピリジン中のプロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの脱保護は、無水ピリジン中の２０％プロピルアミンの使用を含む。

【２８１８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、切断中に脱保護される。

【２８１９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、ほぼ室温で実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、高温で実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約３０℃、４０℃、５０℃、６０℃、７０℃、８０℃　９０℃または１００℃より高い温度で実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約３０℃、４０℃、５０℃、６０℃、７０℃、８０℃　９０℃または１００℃で実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約４０～８０℃で実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約５０～７０℃で実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約６０℃で実施される。

【２８２０】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、０．１時間、１時間、２時間、５時間、１０時間、１５時間、２０時間、２４時間、３０時間、または４０時間を超えて実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約０．１～５時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約３～１０時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約５～１５時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約１０～２０時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約１５～２５時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約２０～４０時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約２時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約５時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリ

ゴヌクレオチドの脱保護は、約１０時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約１５時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約１８時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約２４時間実施される。

【２８２１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、室温で、０．１時間、１時間、２時間、５時間、１０時間、１５時間、２０時間、２４時間、３０時間、または４０時間を超えて実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、室温で、約５～４８時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、室温で、約１０～２４時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、室温で、約１８時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、高温で、０．１時間、１時間、２時間、５時間、１０時間、１５時間、２０時間、２４時間、３０時間、または４０時間を超えて実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、高温で、約０．５～５時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約６０℃で、約０．５～５時間実施される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、約６０℃で、約２時間実施される。

【２８２２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの固形支持体からの切断、またはオリゴヌクレオチドの脱保護は、プロピルアミンの使用を含み、室温または高温で、０．１時間、１時間、２時間、５時間、１０時間、１５時間、２０時間、２４時間、３０時間、または４０時間を超えて実施される。条件の例は、ピリジン中の２０％プロピルアミンで、室温、約１８時間、及びピリジン中の２０％プロピルアミンで、６０℃、約１８時間である。

【２８２３】

一部の実施形態では、固形支持体からの切断の前に、キラル補助基がヌクレオチド間リン原子にまだ結合している場合は、キラル補助基を除去するステップが実施される。一部の実施形態では、例えば、１つ以上のＤＰＳＥ型キラル補助基が、オリゴヌクレオチド合成サイクル中に、ヌクレオチド間リン原子に結合したままである。残りのキラル補助基を除去するのに好適な条件は、当分野に広く公知であり、例えば、Ｗａｄａ　Ｉ、Ｗａｄａ　ＩＩ、Ｗａｄａ　ＩＩＩ、キラル制御などに記載されているものである。一部の実施形態では、残りのＤＰＳＥ型キラル補助基のための条件は、ＴＢＡＦまたはＨＦ－Et_3N、例えば、ＭｅＣＮ中０．１Ｍ　ＴＢＡＦ、ＴＨＦまたはＭｅＣＮ中０．５Ｍ　ＨＦ－Et_3Nなどである。一部の実施形態では、本開示は、キラル補助基を除去するプロセス中に、リンカーが切断され得ることを認識する。一部の実施形態では、本開示は、キラル補助基の除去中に良好な安定性を提供する、ＳＰリンカーなどのリンカーを提供する。とりわけ、本開示によって提供されるある特定のリンカーは、収率及び／または純度の改善をもたらした。

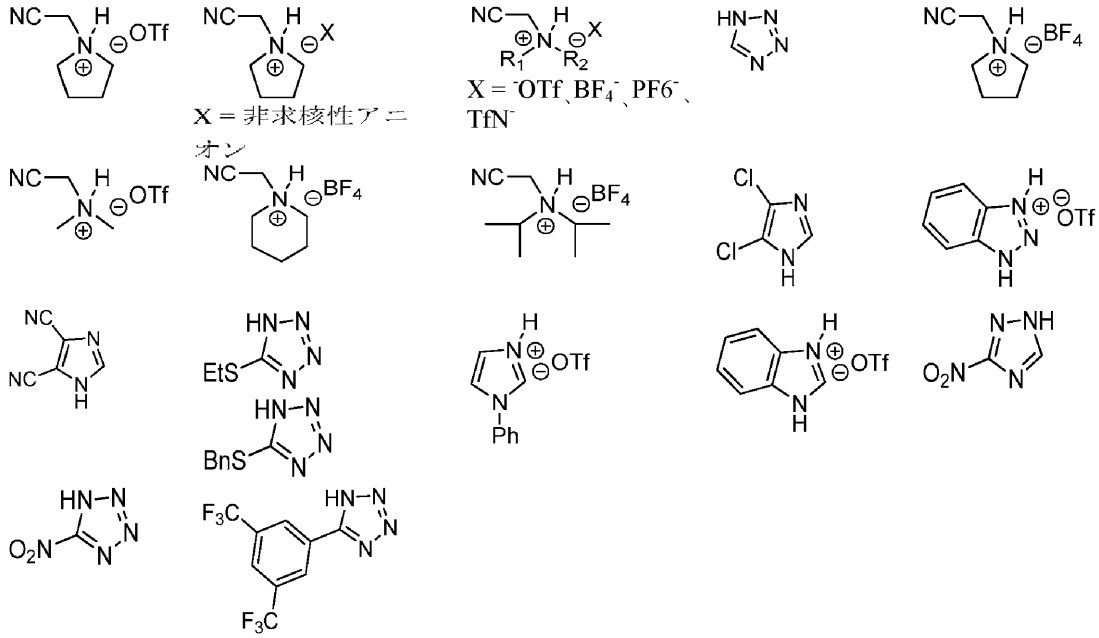
【２８２４】

一部の実施形態では、活性化剤は「Ｗａｄａ」活性化剤であり、すなわち、活性化剤は、上に引用されるＷａｄａ　Ｉ、ＩＩ、またはＩＩＩ文書のいずれか１つに由来する。

【２８２５】

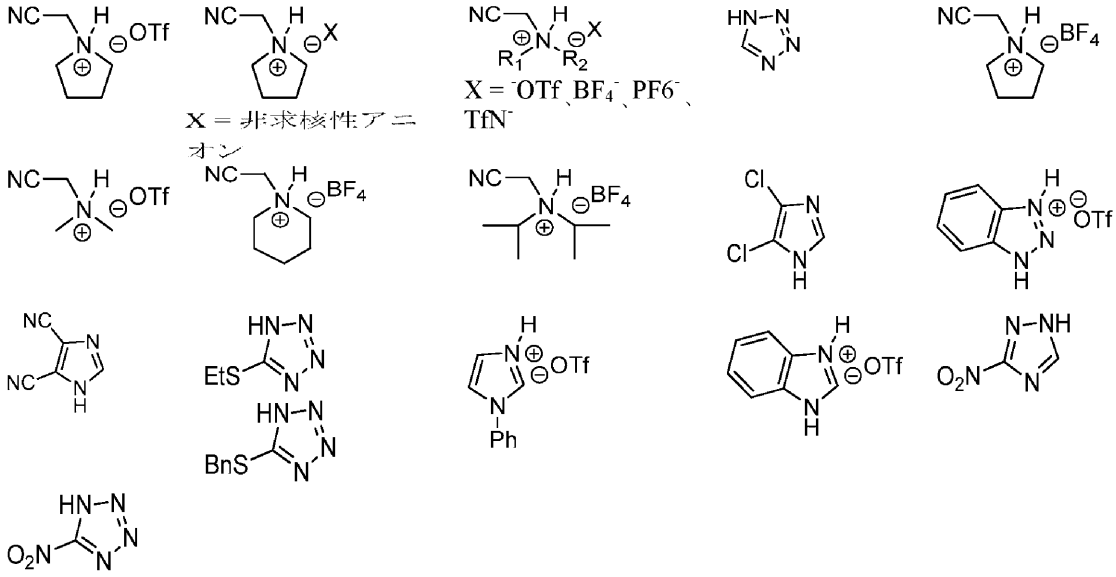
活性化基の例が、以下に示される：

【化６８９】



一部の実施形態では、活性化試薬は、以下から選択される。

【化６９０】

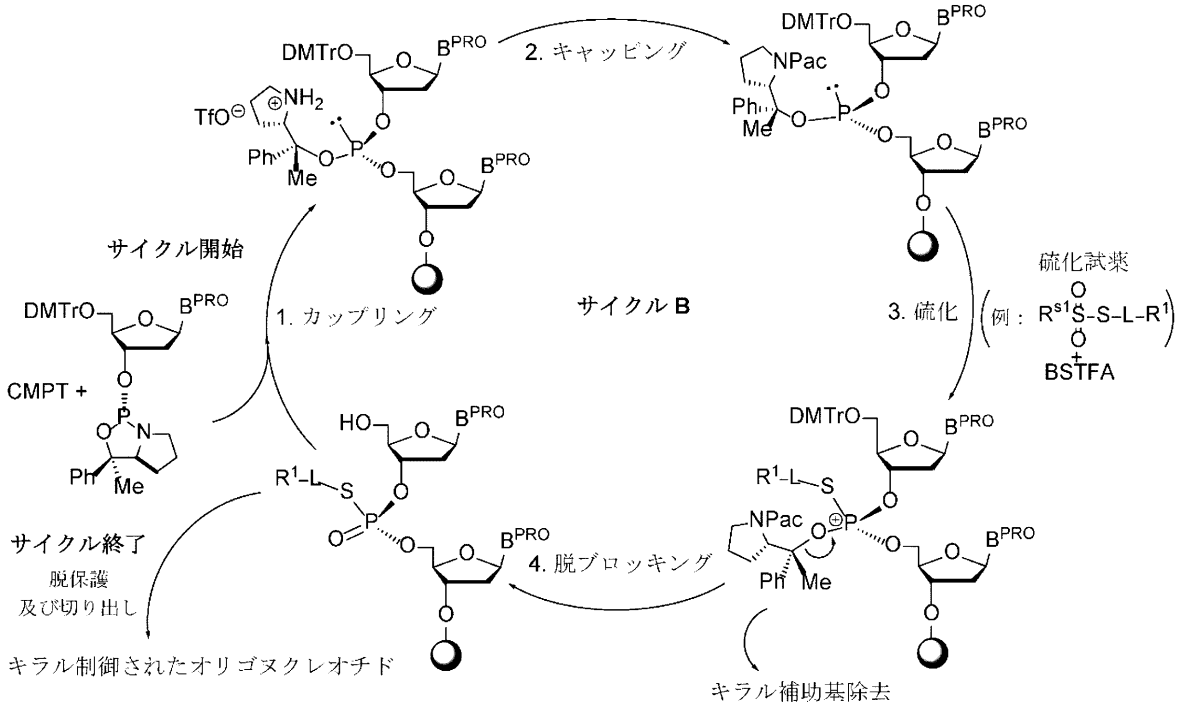


【２８２６】

一部の実施形態では、サイクルの例は、スキームＩ－ｂに示される。

スキームＩ－ｂ．ホスホロチオエート結合の導入。

【化６９１】

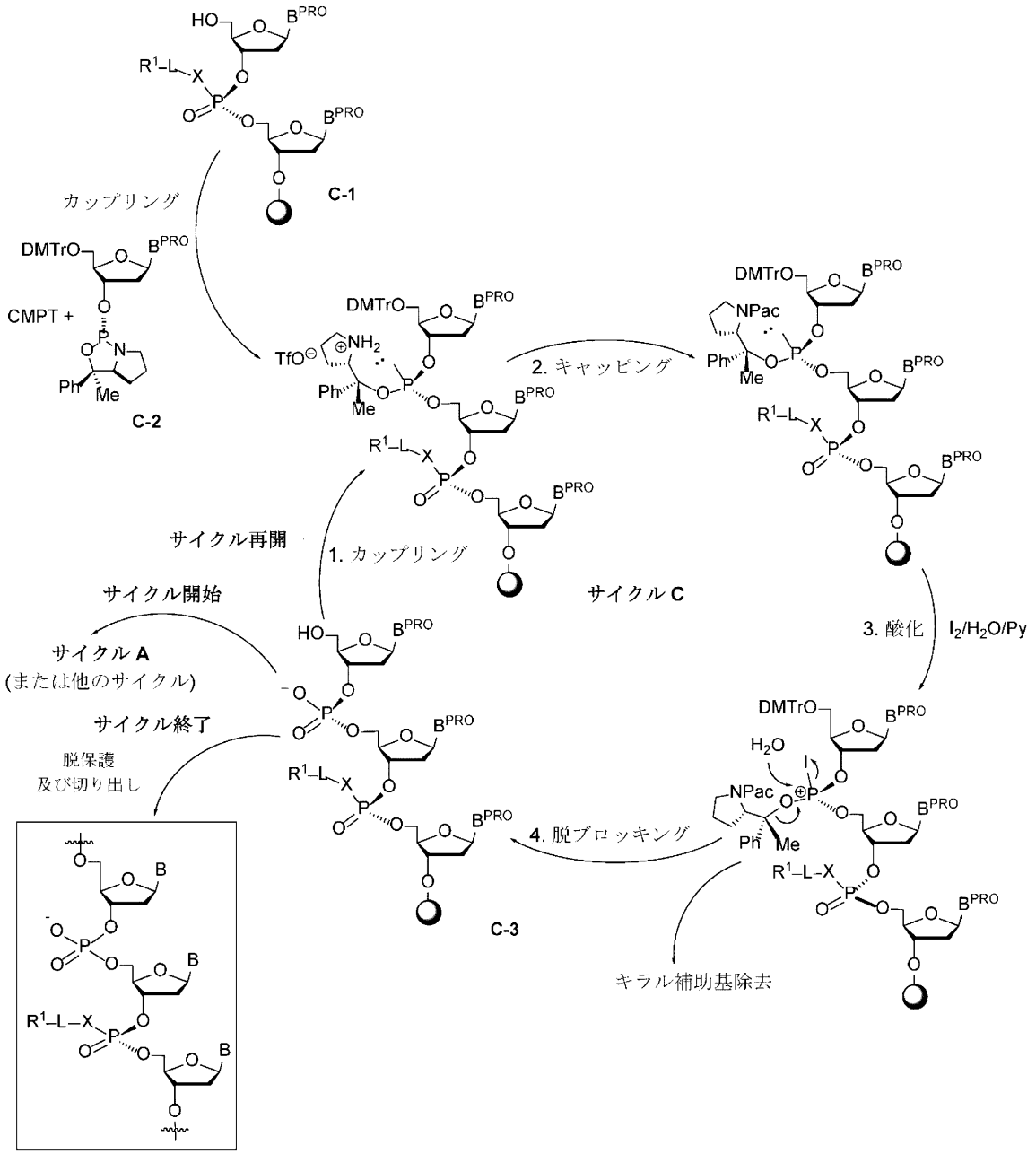


【２８２７】

一部の実施形態では、サイクルの例は、スキームＩ－ｃに例示される。

スキームＩ－ｃ．キラル制御されたオリゴヌクレオチドへのリン酸ジエステルと修飾ヌクレオチド間結合の両方の導入。

【化６９２】



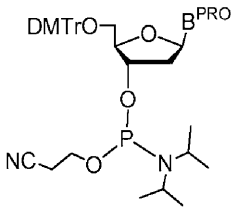
【２８２８】

スキームＩ－ｃでは、固形支持体上のオリゴヌクレオチド（またはヌクレオチド、または修飾ヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチド）（Ｃ－１）がホスホラミダイトＣ－２とカップリングされる。カップリング及びキャッピングの後、酸化ステップが実施される。脱ブロッキング後、リン酸ジエステル結合が形成される。サイクル生成物Ｃ－３は、サイクルＣを再開して更にリン酸ジエステル結合を導入するか、または他のサイクルを開始して他の型のヌクレオチド間結合を導入するか、またはサイクル終了に進むかのいずれかとなる。

【２８２９】

一部の実施形態では、スキームＩ－ｃのＣ－２の代わりに、キラル的に純粋でないホスホラミダイトを使用することができる。一部の実施形態では、ＤＭＴｒで保護されたβ－シアノエチルホスホラミダイトが使用される。一部の実施形態では、使用されるホスホラミダイトは、

【化６９３】



の構造を有する。

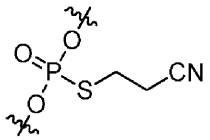
【２８３０】

一部の実施形態では、ホスホロチオエートジエステル前駆体の使用は、合成中のオリゴヌクレオチドの安定性を増加させる。一部の実施形態では、ホスホロチオエートジエステル前駆体の使用は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド合成の効率を改善する。一部の実施形態では、ホスホロチオエートジエステル前駆体の使用は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド合成の収率を改善する。一部の実施形態では、ホスホロチオエートジエステル前駆体の使用は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド合成の生成物純度を改善する。

【２８３１】

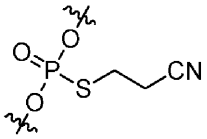
一部の実施形態では、上記方法におけるホスホロチオエートジエステル前駆体は、

【化６９４】



である。一部の実施形態では、

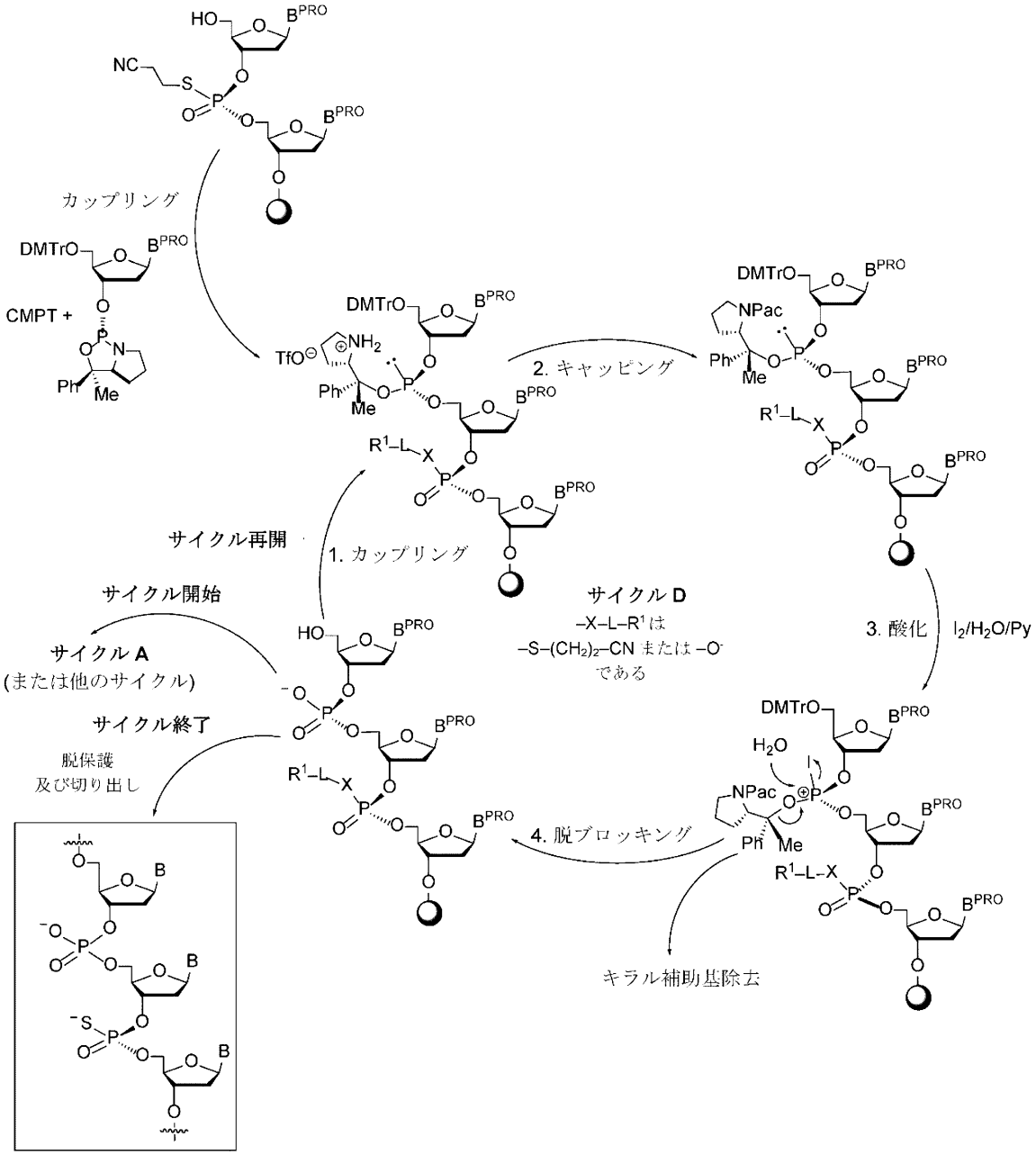
【化６９５】



は、脱保護／放出中に、ホスホロチオエートジエステル結合に変換される。一部の実施形態では、サイクルの例は、スキームＩ－ｄに示される。更なる例を以下に示す。

スキームＩ－ｄ．キラル制御されたオリゴヌクレオチド合成におけるホスホロチオエートジエステル前駆体。

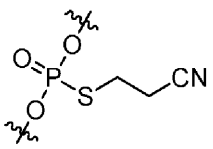
【化６９６】



【２８３２】

スキームＩ－ｄに例示するように、ホスホロチオエートとリン酸ジエステル結合の両方を同じキラル制御されたオリゴヌクレオチドに組み込むことができる。当業者によって理解されるように、提供される方法は、ホスホロチオエートジエステルとリン酸ジエステルが連続していることを必要とせず、それらの間に、上記のサイクルを使用して他のヌクレオチド間結合を形成することができる。スキームＩ－ｄでは、ホスホロチオエートジエステル結合の代わりに、ホスホロチオエートジエステル前駆体である

【化６９７】



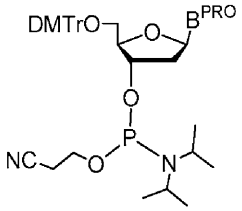
が導入される。一部の実施形態では、かかる置き換えにより、ある特定のステップ、例えば、酸化ステップ中の合成効率が増加した。一部の実施形態では、ホスホロチオエートジ

エステル前駆体の使用は、一般に、合成及び／または保管中におけるキラル制御されたオリゴヌクレオチドの安定性を改善する。サイクル終了後、脱保護／放出中に、ホスホロチオエートジエステル前駆体は、ホスホロチオエートジエステル結合に変換される。一部の実施形態では、ホスホロチオエートジエステル前駆体の使用は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド中にリン酸ジエステル結合が存在しない場合であっても、または酸化ステップが合成中に必要とされない場合でも、有益である。

【２８３３】

スキームＩ－ｃのとおり、一部の実施形態では、酸化ステップを含むサイクルに、キラル的に純粋でないホスホラミダイトを使用することができる。一部の実施形態では、ＤＭＴｒで保護されたβ－シアノエチルホスホラミダイトが使用される。一部の実施形態では、使用されるホスホラミダイトは、

【化６９８】



の構造を有する。

【２８３４】

一部の実施形態では、本開示の方法は、特定のオリゴヌクレオチド型に富化されているキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【２８３５】

一部の実施形態では、提供される粗組成物の少なくとも約１０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される粗組成物の少なくとも約２０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される粗組成物の少なくとも約３０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される粗組成物の少なくとも約４０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される粗組成物の少なくとも約５０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される粗組成物の少なくとも約６０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される粗組成物の少なくとも約７０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される粗組成物の少なくとも約８０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される粗組成物の少なくとも約９０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される粗組成物の少なくとも約９５％が特定のオリゴヌクレオチド型である。

【２８３６】

一部の実施形態では、提供される組成物の少なくとも約１％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される組成物の少なくとも約２％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される組成物の少なくとも約３％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される組成物の少なくとも約４％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される組成物の少なくとも約５％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される組成物の少なくとも約１０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される組成物の少なくとも約２０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される組成物の少なくとも約３０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される組成物の少なくとも約４０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される組成物の少なくとも約５０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される組成物の少なくとも約６０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される組成物

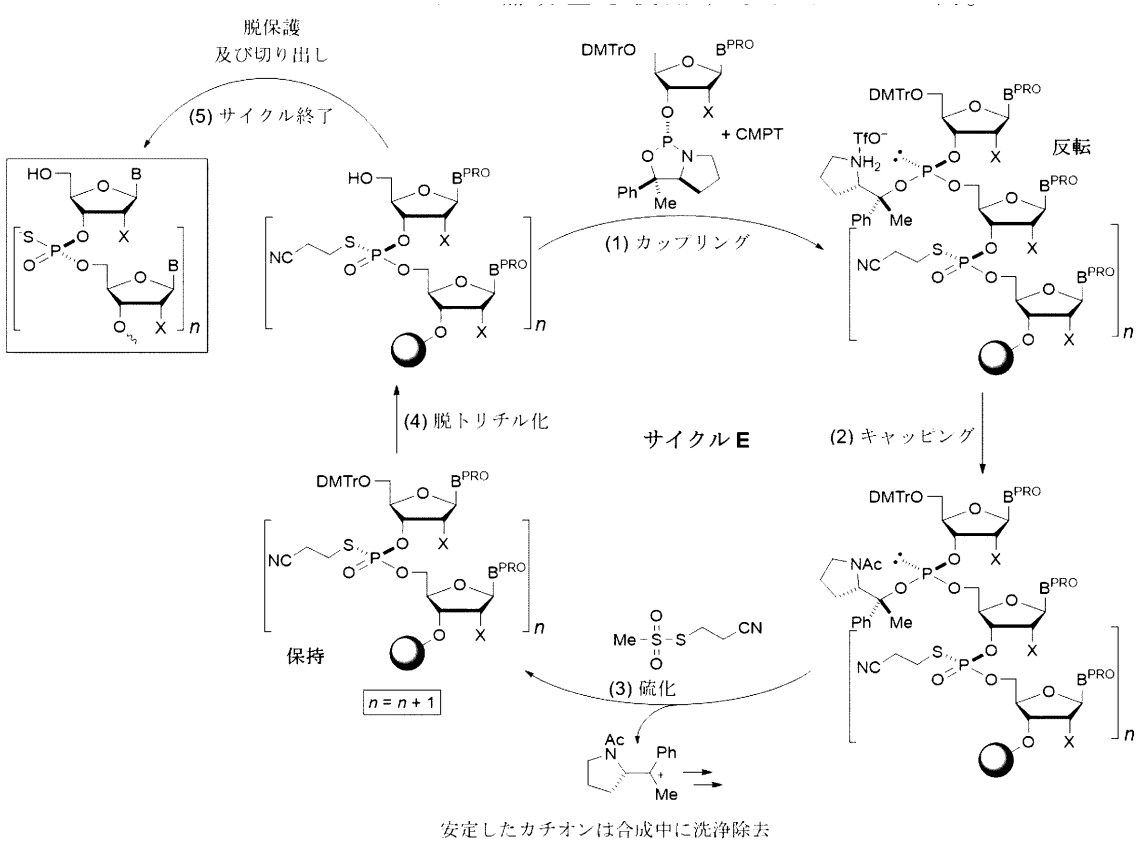
の少なくとも約７０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される組成物の少なくとも約８０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される組成物の少なくとも約９０％が特定のオリゴヌクレオチド型である。一部の実施形態では、提供される組成物の少なくとも約９５％が特定のオリゴヌクレオチド型である。

【２８３７】

一部の実施形態では、サイクルの例は、以下のスキームＩ－ｅに示される。

スキームＩ－ｅ．ＰｈＭｅキラル補助基を使用するサイクルの例。

【化６９９】



【２８３８】

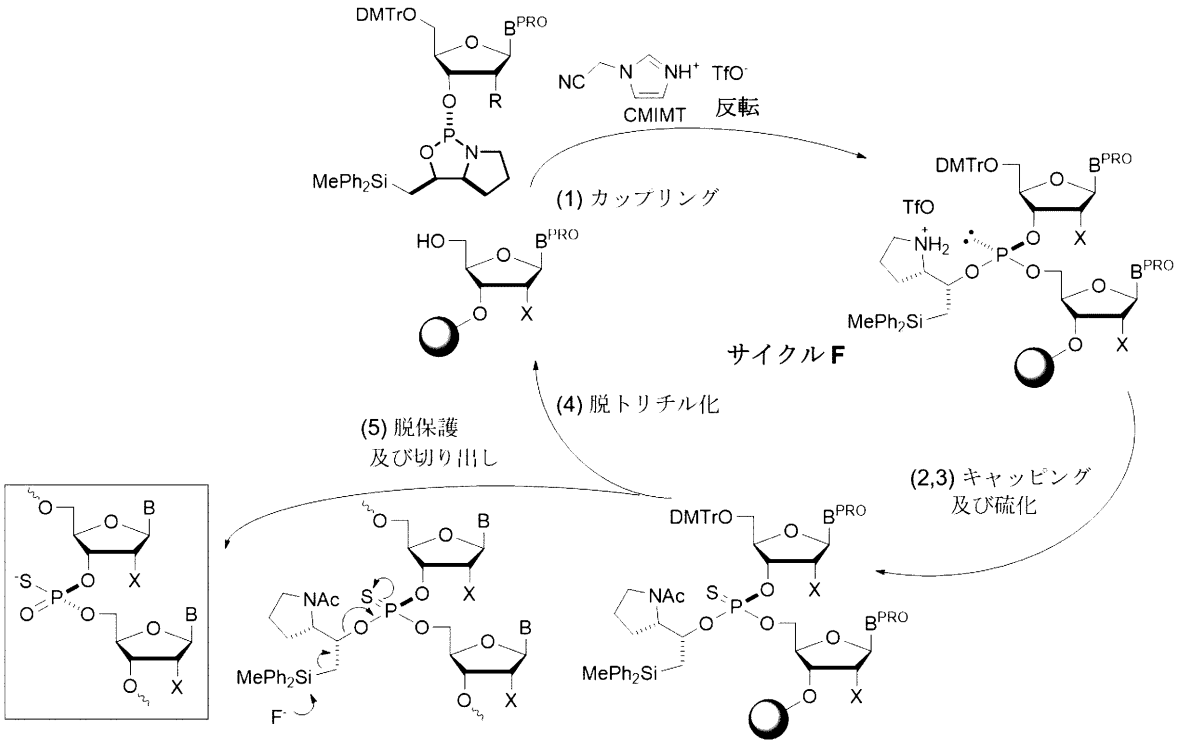
一部の実施形態では、Ｘは、Ｈまたは２’－修飾である。一部の実施形態では、Ｘは、Ｈまたは－ＯＲ^{1}であり、式中、Ｒ^{1}は、水素ではない。一部の実施形態では、Ｘは、Ｈまたは－ＯＲ^{1}であり、式中、Ｒ^{1}は、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｘは、Ｈである。一部の実施形態では、Ｘは、－ＯＭｅである。一部の実施形態では、Ｘは、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｆである。

【２８３９】

一部の実施形態では、サイクルの例は、スキームＩ－ｆに示される。

スキームＩ－ｆ．ＤＰＳＥキラル補助基を使用するサイクルの例。

【化７００】



立体定義されたホスホロチオエートオリゴヌクレオチド

【２８４０】

一部の実施形態では、Ｘは、Ｈまたは２’－修飾である。一部の実施形態では、Ｘは、Ｈまたは－ＯＲ^{1}であり、式中、Ｒ^{1}は、水素ではない。一部の実施形態では、Ｘは、Ｈまたは－ＯＲ^{1}であり、式中、Ｒ^{1}は、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｘは、Ｈである。一部の実施形態では、Ｘは、－ＯＭｅである。一部の実施形態では、Ｘは、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$である。一部の実施形態では、Ｘは、－Ｆである。

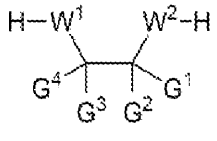
【２８４１】

異なるタイプのサイクルを組み合わせて、オリゴヌクレオチドの化学修飾及び立体化学の完全な制御を提供することができることは、当業者により理解される。一部の実施形態では、例えば、オリゴヌクレオチド合成プロセスは、１つ以上のサイクルＡ～Ｆを含み得る。一部の実施形態では、提供される方法は、ＤＰＳＥ型キラル補助基を使用する、少なくとも１つのサイクルを含む。

【２８４２】

一部の実施形態では、本開示は、提供されるオリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物を調製するための方法を提供する。一部の実施形態では、提供される方法は、

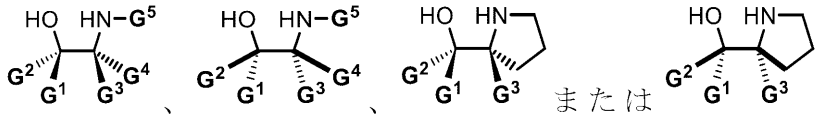
【化７０１】



の構造を有する、提供されるキラル試薬を提供するステップを含み、式中、Ｗ^{1}は、－ＮＧ^{5}であり、Ｗ^{2}は、Ｏであり、Ｇ^{1}及びＧ^{3}の各々は独立して、水素であるか、またはＣ$_{1-10}$脂肪族、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びアリールから選択される、任意で置換される基であり、Ｇ^{2}は、－Ｃ（Ｒ）$_{2}$Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$であり、Ｇ^{4}及びＧ^{5}は、一緒になって、単環式または多環式、縮合環または非縮合環である、任意で置換される、最大約２０個の環原子の飽和、部分不飽和または不飽和のヘテロ原子含有環を形成し、各Ｒ

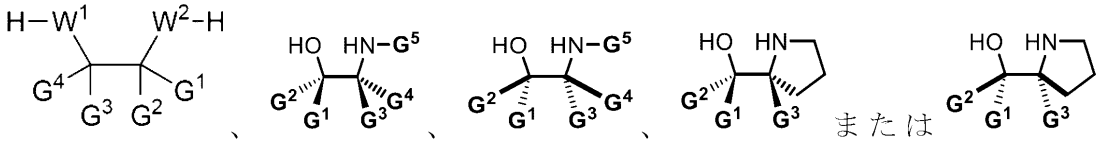
は独立して、水素であるか、またはC_1－C_6の脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、提供されるキラル試薬は、

【化７０２】



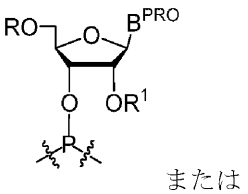
の構造を有する。一部の実施形態では、提供される方法は、

【化７０３】

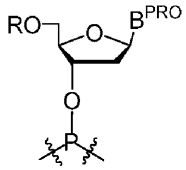


の構造を有するキラル試薬（式中、－W^1Ｈ及び－W^2Ｈ、またはヒドロキシル及びアミノ基は、ホスホラミダイトのリン原子と結合を形成する）の部分を含むホスホラミダイトを提供することを含む。一部の実施形態では、－W^1Ｈ及び－W^2Ｈ、またはヒドロキシル及びアミノ基は、ホスホラミダイト、例えば、

【化７０４】

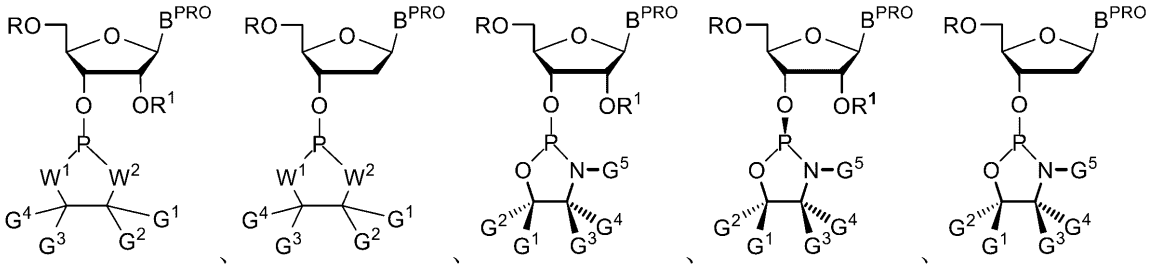


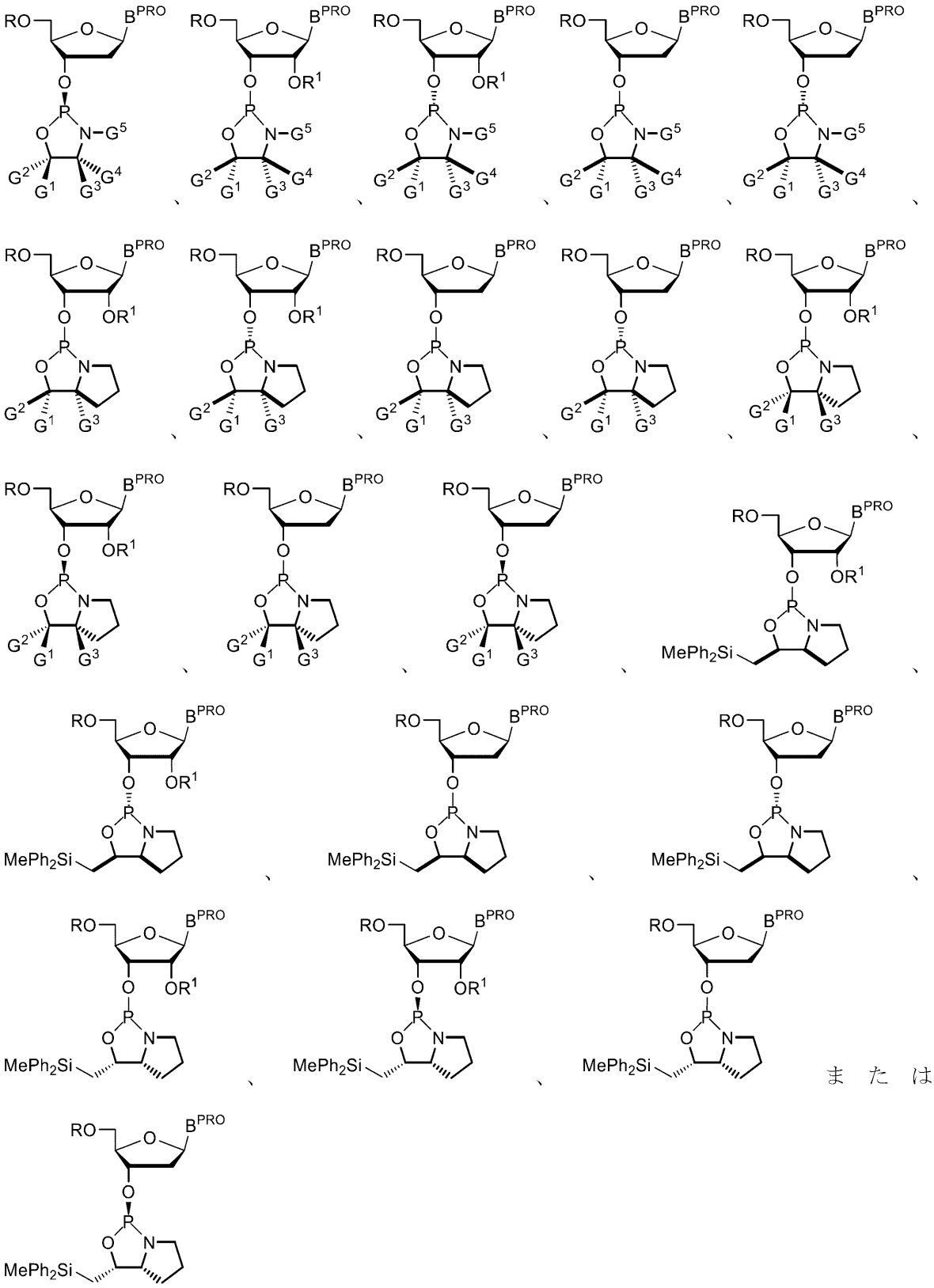
または



のリン原子と結合を形成する。一部の実施形態では、ホスホラミダイトは、

【化７０５】





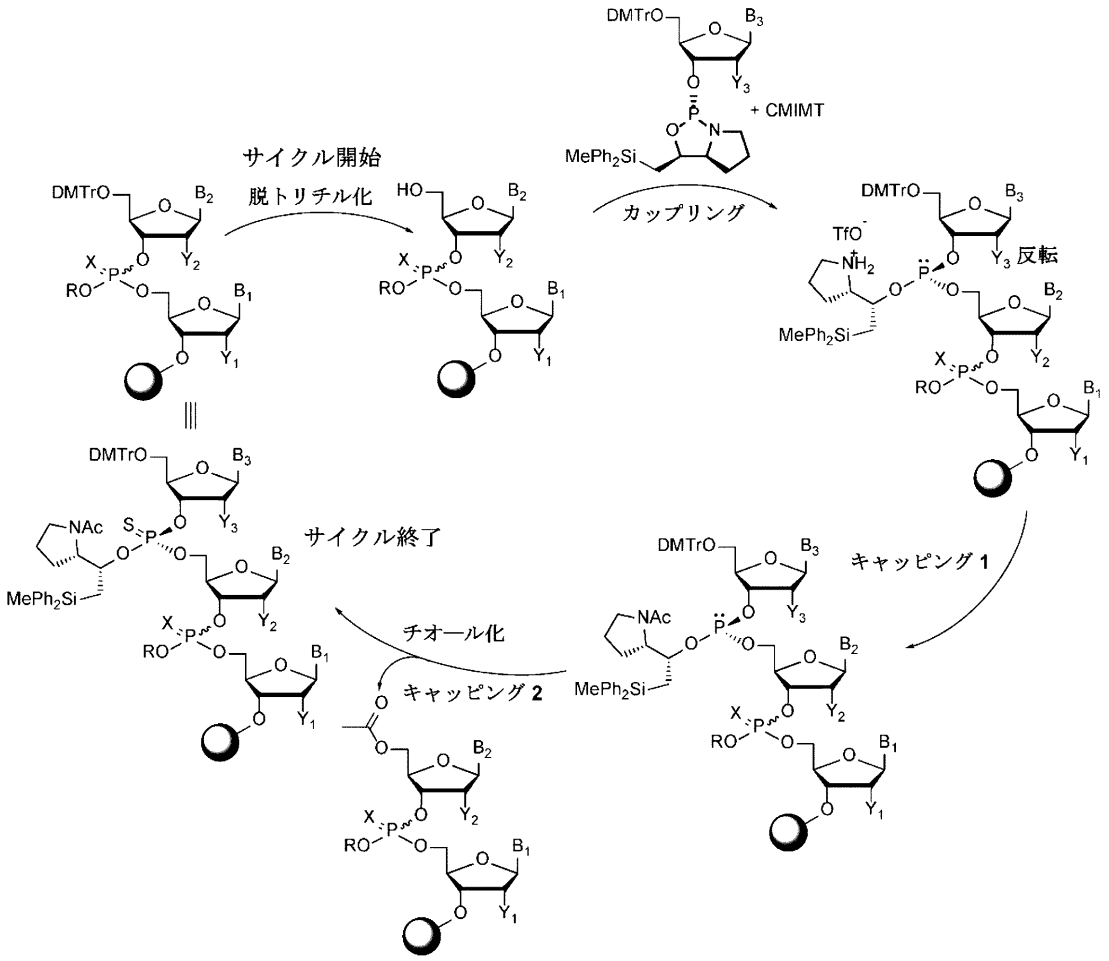
の構造を有する。一部の実施形態では、Ｒは、保護基である。一部の実施形態では、Ｒは、ＤＭＴｒである。一部の実施形態では、G^2は、－Ｃ（Ｒ）$_2$Ｓｉ（Ｒ）$_3$であり、式中、－Ｃ（Ｒ）$_2$－は、任意で置換される－ＣＨ$_2$－であり、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$の各Ｒは独立して、Ｃ$_{1-10}$脂肪族、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びアリールから選択される、任意で置換される基である。一部の実施形態では、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$の少なくとも１つのＲは独立して、任意で置換されるＣ$_{1-10}$アルキルである。一部の実施形態では、－

Ｓｉ（Ｒ）$_3$の少なくとも１つのＲは独立して、任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$の１つのＲは独立して、任意で置換されるフェニルであり、他の２つのＲの各々は独立して、任意で置換されるＣ$_{1-10}$アルキルである。一部の実施形態では、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$の１つのＲは独立して、任意で置換されるＣ$_{1-10}$アルキルであり、他の２つのＲの各々は独立して、任意で置換されるフェニルである。一部の実施形態では、Ｇ^{2}は、任意で置換される－ＣＨ$_2$Ｓｉ（Ｐｈ）（Ｍｅ）$_2$である。一部の実施形態では、Ｇ^{2}は、任意で置換される－ＣＨ$_2$Ｓｉ（Ｍｅ）（Ｐｈ）$_2$である。一部の実施形態では、Ｇ^{2}は、－ＣＨ$_2$Ｓｉ（Ｍｅ）（Ｐｈ）$_2$である。一部の実施形態では、Ｇ^{4}及びＧ^{5}は、一緒になって、任意で置換される、１個の窒素原子（Ｇ^{5}が結合しているもの）を含む飽和５～６員環を形成する。一部の実施形態では、Ｇ^{4}及びＧ^{5}は、一緒になって、任意で置換される、１個の窒素原子を含む飽和５員環を形成する。一部の実施形態では、Ｇ^{1}は、水素である。一部の実施形態では、Ｇ^{3}は、水素である。一部の実施形態では、Ｇ^{1}及びＧ^{3}は両方とも水素である。一部の実施形態では、Ｇ^{1}及びＧ^{3}は両方とも水素であり、Ｇ^{2}は、－Ｃ（Ｒ）$_2$Ｓｉ（Ｒ）$_3$であり、式中、－Ｃ（Ｒ）$_2$－は、任意で置換される－ＣＨ$_2$－であり、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$の各Ｒは独立して、Ｃ$_{1-10}$脂肪族、ヘテロシクリル、ヘテロアリール及びアリールから選択される、任意で置換される基であり、Ｇ^{4}及びＧ^{5}は、一緒になって、任意で置換される、１個の窒素原子を含む飽和５員環を形成する。一部の実施形態では、提供される方法は、フルオロ含有試薬を提供することを更に含む。一部の実施形態では、提供されるフルオロ含有試薬は、合成後のオリゴヌクレオチドから、キラル試薬、またはキラル試薬から形成される生成物を除去する。－ＳｉＲ$_3$基を除去するためのＦ$^-$源を含む、様々な公知のフルオロ含有試薬、例えば、ＴＢＡＦ、ＨＦ$_3$－Ｅｔ$_3$Ｎなどを本開示に従って利用することができる。一部の実施形態では、フルオロ含有試薬は、良好な結果、例えば、高濃度アンモニアなどの従来の方法と比較して、より短い処理時間、より低い温度、より少ない脱硫化などを提供する。一部の実施形態では、ある特定のフルオロ含有試薬について、本開示は、改善した結果、例えば、キラル試薬（またはオリゴヌクレオチド合成中にキラル試薬から形成された生成物）の除去中に、支持体からのオリゴヌクレオチドの切断が少ないリンカーを提供する。一部の実施形態では、提供されるリンカーは、ＳＰリンカーである。一部の実施形態では、本開示は、ＨＦ－ＮＲ$_3$などのＨＦ系錯体を利用して、キラル試薬（またはオリゴヌクレオチド合成中にキラル試薬から形成された生成物）の除去中の切断を制御できることを実証した。一部の実施形態では、ＨＦ－ＮＲ$_3$は、ＨＦ－ＮＥｔ$_3$である。一部の実施形態では、ＨＦ－ＮＲ$_3$は、従来のリンカー、例えば、スクシニルリンカーの使用を可能にする。

【２８４３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドの生成方法は、以下の非限定的な例に示されるものなどのＤＰＳＥ型キラル補助基を使用する、少なくとも１つのサイクルを含む：

【化７０６】



【２８４４】

脱トリチル化：

オリゴヌクレオチドの合成は、２’－Ｆ－Ｕ－ＤＭＴｒをロードしたＣＰＧ固形支持体から始め、（トルエン中３％ジクロロ酢酸（ＤＣＡ）を使用して固形支持体上に結合している最初の核酸塩基からジメトキシトリチル基（ＤＭＴｒ）を除去し、４３６ｎｍの波長でのＵＶ観察コマンドモードを続けた。脱トリチル化には４２４ｃｍ／時の線形流量を使用した。

【２８４５】

カップリング：

カップリングステップについて、全てのアミダイトを、０．２Ｍの濃度で、アセトニトリル（ＡＣＮ）または２０％イソブチロニトリル（ＩＢＮ）／ＡＣＮのいずれかに溶解し、溶液を、使用する４時間前に、モレキュラーシーブ（３Å）ＮＬＴで乾燥させた（１０％、ｖ／ｖ）。二重活性化剤（ＣＭＩＭＴ及びＥＴＴ）カップリング法をオリゴヌクレオチドの製造に利用した。両方の活性化剤を０．６Ｍの濃度でＡＣＮ中に溶解させた。ＣＭＩＭＴは、立体定義されたヌクレオチドの効率的なカップリングに使用されており、ＥＴＴは、ランダム／標準アミダイト／ヌクレオチドのカップリングに使用されている活性化剤である。立体定義されたヌクレオチドのカップリングのために、１０分間のリサイクル時間（線形リサイクルモード、２１２ｃｍ／時）で、２．５当量のアミダイトを使用した。カップリングステップにおいて、ＣＭＩＭＴ活性化剤と立体定義されたアミダイトとのモル比は、６．１：１（ＣＭＩＭＴ／アミダイト＝６．１／１）に維持した。全てのランダムアミダイトをＥＴＴ活性化剤とともに８分間カップリングした。ＥＴＴとランダム／標準アミダイトのモル比は、４．５：１であった。

【２８４６】
キャップ１：
キャップ１は、チオール化前に実施されるステップである。ＤＰＳＥ上の補助基アミンのキャッピングのために、１～１．５　ＣＶキャップＢ溶液を４分の接触時間で使用する。キャップＢ溶液によるＤＰＳＥキラル補助基のキャッピングは、初段階での失敗及びＦＬＰ後不純物の含有量を減らすのに役立つ。
【２８４７】
チオール化：
キャップ１のステップに続いて、リントリエステル結合Ｐ（ＩＩＩ）を、チオール化試薬のピリジン中０．２Ｍキサンタンヒドリド（ＸＨ）（０．６ＣＶ）により６分の接触時間で安定化させ、安定したＰ（Ｖ）結合を形成した。
【２８４８】
酸化：
ここで、キャップ１のステップは、標準的なヌクレオチドサイクルには必要ないことに留意されたい。そのため、固形支持体上での標準ヌクレオチドのカップリング後、リントリエステル結合Ｐ（ＩＩＩ）を、０．０５Ｍのヨウ素／水／ピリジン溶液（３．５当量）により２分の接触時間で酸化し、安定したＰ（Ｖ）結合を形成した。
【２８４９】
キャップ２（チオ後／酸素キャッピング）：
概して、ＤＭＴｒ放出カチオンに基づいたカップリングステップでは、９７～１００％のカップリング効率が観察された。欠失配列の形成を防ぐために、固形支持体上のカップリングしていない残存ヒドロキシル基（デトリットモニターによると典型的に１～３％）を、キャップＡ及びキャップＢ溶液を０．４ＣＶで使用して０．８分かけてブロッキングした。場合により、前キャッピングステップでキャッピングされずに残った任意の補助基アミンもこのステップでキャッピングされる。
【２８５０】
サイクルの繰り返し
所望の長さのオリゴヌクレオチドが固形支持体上に合成されるまで、合成サイクル（ＤＰＳＥサイクル＝脱トリチル化→カップリング→キャップ１→チオール化→キャップ２及び標準サイクル＝脱トリチル化→カップリング→酸化→キャップ２）を繰り返した。
【２８５１】
一部の実施形態では、本開示は、選択された標的配列を指向するオリゴヌクレオチド組成物を製造するための方法を含み、当該方法は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含み、その各々が標的配列に相補的な塩基配列を有する、提供されるオリゴヌクレオチド組成物を製造することを含む。一部の実施形態では、提供される方法は、薬学的許容可能な担体を提供することを更に含む。
【２８５２】
当業者により認識されるように、提供されるオリゴヌクレオチドはまた、本開示に従って提供される試薬及び方法を使用して、公知の液相合成により調製することもできる。
【２８５３】
非限定的な例として、提供されるオリゴヌクレオチドはまた、当分野に公知の任意のプロセス、例えば、限定されないが、以下に記載のものにより調製することができる：ＪＰ４３４８０４４、ＷＯ２００５０９２９０９、ＵＳＰＮ９３９４３３３、ＷＯ２０１１００５７６１、ＵＳＰＮ８４７０９８７、ＵＳＰＮ８８５９７５５、ＵＳＰＮ８８２２６７１、ＷＯ２０１３０１２７５８、ＥＰ１３８１７３８６、ＷＯ２０１４０１２０８１、ＷＯ２０１５１０７４２５、ＷＯ２０１７０１５５５５、及びＷＯ２０１７０６２８６２。
【２８５４】
本明細書に開示される一本鎖オリゴヌクレオチドを含む二本鎖オリゴヌクレオチド
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖オリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示されるような一本鎖オリゴヌク

レオチドと、それに対して少なくとも部分的に相補的な別のオリゴヌクレオチドとを含む、二本鎖オリゴヌクレオチドまたは分子を包含する。一部の実施形態では、本開示は、そのような二本鎖オリゴヌクレオチドを含む組成物に関する。

【２８５５】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示されるような一本鎖オリゴヌクレオチドと、それに対して少なくとも部分的に相補的な別のオリゴヌクレオチドとを含む、二本鎖分子を包含し、例えば、当該分子の一方または両方の末端は、３’または５’オーバーハングを有する。

【２８５６】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示されるような一本鎖オリゴヌクレオチドと、それに対して完全に相補的な別のオリゴヌクレオチドとを含む、二本鎖分子を包含する。

【２８５７】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示されるような一本鎖オリゴヌクレオチドと、それに対して少なくとも部分的に相補的な別のオリゴヌクレオチドとを含み、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、二本鎖分子を包含する。

【２８５８】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示されるような一本鎖オリゴヌクレオチドと、それに対して少なくとも部分的に相補的な別のオリゴヌクレオチドとを含み、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、二本鎖分子を包含し、例えば、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する当該分子の一方または両方の末端は、３’または５’オーバーハングを有する。

【２８５９】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示されるような一本鎖オリゴヌクレオチドと、それに対して完全に相補的な別のオリゴヌクレオチドとを含み、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、二本鎖分子を包含する。

【２８６０】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示されるような一本鎖オリゴヌクレオチドと、それに対して少なくとも部分的に相補的な別のオリゴヌクレオチドとを含み、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する、二本鎖分子を包含する。

【２８６１】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示されるような一本鎖オリゴヌクレオチドと、それに対して少なくとも部分的に相補的な別のオリゴヌクレオチドとを含み、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する、二本鎖分子を包含し、例えば、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する当該分子の一方または両方の末端は、３’または５’オーバーハングを有する。

【２８６２】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書に開示されるような一本鎖オリゴヌクレオチドと、それに対して完全に相補的な別のオリゴヌクレオチドとを含み、ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する、二本鎖分子を包含する。

【２８６３】

提供される第１のオリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの任意の形式、構造的要素または塩基配列を有し得、第１のオリゴヌクレオチドに少なくとも部分的に相補的な第２のオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド鎖を更に含むことができる。一部の実施形態では、第１及び／または第２のオリゴヌクレオチドは、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの任意の形式、構造的要素または塩基配列（またはオリゴヌクレオチドの塩基配列に対して少なくとも相補的な塩基配列）を含むことができる。一部の実施形態では、構造的要素は、５’末端構造、５’末端領域、５’ヌクレオチド、シード領域、ポストシード領域、３’末

端領域、３’末端ジヌクレオチド、３’末端キャップ、もしくはこれらの構造のいずれかの任意の部分、ＧＣ含量、長いＧＣストレッチ、及び／または任意の修飾、化学、立体化学、修飾、化学もしくは立体化学のパターン、または追加の化学的部分（例えば、限定されないが、標的化部分、脂質部分、ＧａｌＮＡｃ部分、炭水化物部分などを含む）、任意の構成要素、または上記のいずれかの任意の組み合わせである。

【２８６４】

生物学的用途

本明細書に記載される場合、提供される組成物及び方法は、転写産物の一本鎖ＲＮＡ干渉を含む、ノックダウンを改善する能力を有する。一部の実施形態では、提供される組成物及び方法は、組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件からのパターンである参照パターンと比較し、転写産物の一本鎖ＲＮＡ干渉を改善する。改善は、任意の所望される生物学的機能の改善であり得る。

【２８６５】

一部の実施形態では、本開示は、標的転写産物の一本鎖ＲＮＡ干渉を改善する方法を提供し、当該方法は、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を投与することを含み、この場合において標的転写産物の一本鎖ＲＮＡ干渉は、組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件と比較し、改善する。

【２８６６】

一部の実施形態では、本開示は、標的の一本鎖ＲＮＡ干渉を介在する方法を提供するものであり、当該方法は、以下のステップを含む：

組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で生成されたセットとは異なる一本鎖ＲＮＡ干渉産物のセットが生成されるために充分な条件下で、標的転写産物を含む一本鎖ＲＮＡ干渉系と、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を、ある期間、ある量で接触させる。

【２８６７】

一部の実施形態では、本開示は、限定されないが、本開示に引用される参照文献中に記載される疾患を含む、疾患を治療または予防するための組成物及び方法を提供する。

【２８６８】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド組成物を対象に投与することを含む、疾患を治療または予防するための方法を提供する。

【２８６９】

一部の実施形態では、本開示は、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を対象に投与することを含む、疾患を治療または予防するための方法を提供するものであり、当該オリゴヌクレオチドは：

１）転写産物中の標的配列に対し相補的な共通塩基配列を有し、及び

２）１個以上の修飾糖部分及び修飾ヌクレオチド間結合を含み、

当該オリゴヌクレオチド組成物は、一本鎖ＲＮＡ干渉系において転写産物と接触したときに、組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較し、転写産物のＲＮＡｉ媒介性ノックダウンを改善させる点で特徴付けられる。

【２８７０】

一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を対象に投与することを含む、疾患を治療または予防するための方法を提供するものであり、当該オリゴヌクレオチドは、以下により定義される特定のオリゴヌクレオチド型のものであり：

１）塩基配列、

２）骨格結合のパターン、

３）骨格キラル中心のパターン、及び

４）骨格リン修飾のパターン、

その組成物は、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ塩基配

列を有するオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して富化されているという点でキラル制御されており、この場合において：
当該オリゴヌクレオチド組成物は、一本鎖ＲＮＡ干渉系において転写産物と接触したときに、組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較し、転写産物のＲＮＡｉ媒介性ノックダウンを改善させる点で特徴付けられる。
【２８７１】
一部の実施形態では、疾患は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する提供される組成物を投与することにより、修復、回復、または新たな有益な機能が導入され得る疾患である。
【２８７２】
一部の実施形態では、疾患は、提供される組成物が投与された後、遺伝子転写産物の一本鎖ＲＮＡ干渉系が改善されることにより当該遺伝子が効果的にノックダウンされる疾患である。
【２８７３】
一部の実施形態では、疾患は、がんである。
【２８７４】
一部の実施形態では、本開示は、共通塩基配列を含む共通塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を投与することによる、疾患の治療方法を提供するものであり、そのヌクレオチド配列は、標的転写産物中の標的配列に対し相補的であり、立体制御されたオリゴヌクレオチド組成物をオリゴヌクレオチド組成物として使用することを含む改善を提供するものであり、当該立体制御オリゴヌクレオチド組成物は、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡ干渉系において転写産物と接触されたとき、転写産物のＲＮＡｉ媒介性ノックダウンを、組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較し、改善させる、という点で特徴付けられる。
【２８７５】
一部の実施形態では、疾患は、がんである。
【２８７６】
一部の実施形態では、疾患治療は、一本鎖ＲＮＡ干渉系を改善することにより遺伝子機能のノックダウンを含む。
【２８７７】
一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、標的ｍＲＮＡ転写産物を標的とする。
【２８７８】
一部の実施形態では、共通塩基配列は、細胞内の転写産物とハイブリダイズする能力を有する。一部の実施形態では、共通塩基配列は、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意の遺伝子の転写産物とハイブリダイズする。
【２８７９】
障害の治療
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンまたは立体障害を含む）を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供され

るオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョン、によって、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。

【２８８０】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＡＣＶＲ２ＢまたはＭＳＴＮ－Ｒを標的とする。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＢを標的とする。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３を標的とする。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＦＸＩ（第ＸＩ因子）を標的とする。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＫＲＴ１４を標的とする。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＭＳＴＮを標的とする。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９を標的とする。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３を標的とする。

【２８８１】

一部の実施形態では、ＡＣＶＲ２Ｂは、遺伝子、またはその遺伝子産物（限定されないが、転写産物またはタンパク質を含む）であり、以下としても知られている：ＡＣＶＲ２Ｂ、ＡＣＴＲＩＩＢ、ＡｃｔＲ－ＩＩＢ、ＨＴＸ４、アクチビンＡ２Ｂ型受容体、ＭＳＴＮ－Ｒ、ミオスタチン受容体、及びＭＳＴＮ受容体；外部ＩＤ：ＯＭＩＭ：６０２７３０　ＭＧＩ：８７９１２　ＨｏｍｏｌｏＧｅｎｅ：８６３　ＧｅｎｅＣａｒｄｓ：ＡＣＶＲ２Ｂ；種：ヒト；Ｅｎｔｒｅｚ：９３；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＧ００００００１１４７３９；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｑ１３７０５；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿００１１０６；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）：ＮＰ＿００１０９７；位置（ＵＣＳＣ）：Ｃｈｒ　３：３８．４５－３８．４９Ｍｂ；種：マウス；Ｅｎｔｒｅｚ：１１４８１；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＭＵＳＧ００００００６１３９３；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ２７０４０；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿００７３９７　ＮＭ＿００１３１３７５７；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）：ＮＰ＿０３１４２３．１　ＮＰ＿００１３００６８６．１　ＮＰ＿００１３００６８６　ＮＰ＿０３１４２３；位置（ＵＣＳＣ）：Ｃｈｒ　９：１１９．４－１１９．４３Ｍｂ。ＡＣＶＲ２Ｂは、報告によれば、ミオスタチンの受容体である。ミオスタチンとこの受容体との間の相互作用は、報告によれば、Ｓｍａｄ依存性経路を介して、骨格筋分化の抑制を制御する。したがって、報告によれば、ＡｃｔＲＩＩＢに対するミオスタチンの結合を抑制または妨害すると、骨格筋の形成を誘導することができる。Ｓｍａｄの活性化を抑制するために、ＡｃｔＲＩＩＢの機能を抑制、低下またはそれに拮抗する組成物は、報告によれば、骨格筋分化を誘導することができるので、例えば、当該組成物は、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害などの病理学的障害の治療に潜在的に有用である。Ｈｉｌｄｅｎ　ｅｔ　ａｌ．１９９４　Ｂｌｏｏｄ．８３（８）：２１６３－７０、Ｉｓｈｉｋａｗａ　ｅｔ　ａｌ．１９９８　Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．４３（２）：１３２－４、Ａｔｔｉｓａｎｏ　ｅｔ　ａｌ．１９９６　Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１６（３）：１０６６－７３、Ｄｅ　Ｗｉｎｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．１９９６　Ｅｘｐ．Ｃｅｌｌ　Ｒｅｓ．２２４（２）：３２３－３４、Ｍａｔｓｕｚａｋｉ　ｅｔ　ａｌ．２００２　Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７７（２１）：１９００８－１８。

【２８８２】

一部の実施形態では、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害は、ＡＣＶＲ２Ｂ遺伝子またはその遺伝子産物の異常もしくは過剰な活性、レベル及び／または発現、有害な突然変異、または異常な組織もしくは細胞内もしくは細胞間分布に関連、起因及び／または附随する障害である。ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：筋骨格疾患もしくは障害；筋萎縮もしくはジストロフィー；コルチゾール、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、もしくはプレドニゾロンなどのグルココルチコイドによる治療、神経外傷による除神経、もしくは変性、代謝性もしくは炎症性ニューロパチー（例えば、ギラン・バレー症候群、末梢神経障害、または環境毒素もしくは薬物への暴露）の結果、もしくはミオトニーなどのミオパチーのいずれかの結果もしくはそれに

関連する筋萎縮；ネマリンミオパチー、マルチ／ミニコアミオパチー及び筋細管（中心核）ミオパチーを含む先天性ミオパチー；ミトコンドリアミオパチー；家族性周期性麻痺；炎症性ミオパチー；グリコーゲンもしくは脂質蓄積症によって引き起こされるもののような代謝性ミオパチー；皮膚筋炎；多発性筋炎；封入体筋炎；骨化性筋炎；横紋筋融解症及びミオグロビン尿症；デュシェンヌ型、ベッカー型、筋強直性、顔面肩甲上腕型、エメリー・ドライフス型、眼咽頭筋型、肢帯型、肢帯型、福山型、先天性筋ジストロフィー、もしくは遺伝性遠位型ミオパチーなどの筋ジストロフィー症候群；骨粗鬆症、骨折、低身長、もしくは小人症；成人運動ニューロン疾患、乳児期脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、若年性脊髄性筋萎縮症、多巣性伝導ブロックを伴う自己免疫性運動ニューロパチー、脳卒中もしくは脊髄損傷に起因する麻痺、外傷、長期ベッド療養、随意不活動、不随意不活動に起因する骨格固定、代謝ストレスもしくは栄養不足、がん、ＡＩＤＳ、断食、甲状腺障害、糖尿病、良性先天性筋緊張低下症、中心コア病、火傷、慢性閉塞性肺疾患、肝疾患（線維症、肝硬変などの例）、敗血症、腎不全、うっ血性心不全、加齢、宇宙旅行もしくは無重力環境での時間消費の結果またはそれに関連する筋萎縮；サルコペニア、皮膚萎縮、筋肉消耗、脳萎縮、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、肺気腫、骨粗鬆症、変形性関節症、免疫不全、高血圧、認知症、ハンチントン病、アルツハイマー病、白内障、加齢黄斑変性、前立腺癌、脳卒中、余命の減少、フレイル、記憶喪失、しわ、腎機能障害、及び加齢に伴う聴力損失；ＩＩ型糖尿病、メタボリックシンドローム、高血糖症、及び肥満症を含む代謝障害；または急性及び／または慢性の腎疾患もしくは腎不全、肝線維症もしくは肝硬変、乳癌などのがん、パーキンソン病；悪液質、リウマチ様関節炎に伴う悪液質及びがんに伴う悪液質；ＡＬＳ、脳萎縮、もしくは認知症及び貧血などの神経細胞死に関連する状態；または筋萎縮を引き起こす障害もしくは筋萎縮に関連する障害。

【２８８３】

一部の実施形態では、ＡＰＯＢは、遺伝子、またはその遺伝子産物（限定されないが、転写産物またはタンパク質を含む）であり、ＡＰＯＢ、ＡｐｏＢ、ＦＬＤＢ、ＬＤＬＣＱ４、ａｐｏＢ－１００、ａｐｏＢ－４８、またはアポリポタンパク質Ｂ；ＯＭＩＭ：１０７７３０；ＭＧＩ：８８０５２；ＨｏｍｏｌｏＧｅｎｅ：３２８；ＧｅｎｅＣａｒｄｓ：３３８；またはヒトＡＰＯＢ：Ｅｎｔｒｅｚ ３３８；Ｅｎｓｅｍｂｌ ＥＮＳＧ０００００００８４６７４；ＵｎｉＰｒｏｔ Ｐ０４１１４；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿０００３８４；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）：ＮＰ＿０００３７５．２；位置（ＵＣＳＣ）：Ｃｈｒ ２：２１－２１．０４Ｍｂ；マウス：Ｅｎｔｒｅｚ ２３８０５５；Ｅｎｓｅｍｂｌ ＥＮＳＭＵＳＧ００００００２０６０９；ＵｎｉＰｒｏｔ Ｅ９Ｑ４１４；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿００９６９３；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）：ＮＰ＿０３３８２３．２；位置（ＵＣＳＣ）：Ｃｈｒ １２：７．９８－８．０２Ｍｂとしても知られている。一部の実施形態では、アポリポタンパク質Ｂは、報告によれば、カイロミクロン、ＶＬＤＬ（超低密度リポタンパク質）、ＩＤＬ（中間密度リポタンパク質）、及びＬＤＬ（低密度リポタンパク質）粒子の主要なアポリポタンパク質である。ＡＰＯＢは、報告によれば、コレステロールを含む脂質を全身から全組織内の全細胞へ運搬する役割を担う。ＡＰＯＢは、報告によれば、これらの粒子の主要な組織化タンパク質成分であり、粒子の形成に必要である。ＬＤＬ粒子のＡＰＯＢは、報告によれば、様々な細胞のＬＤＬ受容体のリガンドとして機能する。Ｌｉｍ ｅｔ ａｌ．２０１１ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｌｉｐｉｄｏｌｏｇｙ．５（４）：２６４－２７２、Ｊａｃｏｂｓｏｎ ２０１１ Ｍａｙｏ Ｃｌｉｎｉｃ Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ．８６（８）：７６２－７８０、Ｃａｒｍｅｎａ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ．１０９（２３）：ＩＩＩ－２、ＭｃＣｏｒｍｉｃｋ ｅｔ ａｌ．１９９６ Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．２７１（２０）：１１９６３－７０、Ｆａｒｅｓｅ ｅｔ ａｌ．１９９５ Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ．９２（５）：１７７４－８、Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．１９８６ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉ

stry. 261（28）：12918－12921、Peterson et al. 2008 Cell Host&Microbe. 4（6）：507－9、Su et al. 2009 Hepatology. 50（1）：77－84、McQueen et al. 2008 Lancet. 372（9634）：224－33、Benn et al. 2007 Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 27（3）：661－70、Valdivielso et al. 2009 Cardiovasc Diabetol. 8：1、Malaguarnera et al. 2013 Biomed Research International. 2013（650989）：650989、Zhang et al. 2003 J. Biol. Chem. 278（9）：7459－68、Linnik et al. 1998 J. Biol. Chem. 273（33）：21368－73、Khalil et al. 2004 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 24（12）：2211－2218、Tabas et al. 2007 Circulation. 116（16）：1832－1844、Pontrelli et al. 2004 Biochemistry. 43（21）：6734－6744、Powell et al. 1987 Cell. 50（6）：831－40、Fujino et al. 1999 Nucleic Acids Res. 27（13）：2662－71、及びLau et al. 1991 J. Biol. Chem. 266（30）：20550－4。

【2884】

一部の実施形態では、ＡＰＯＢ関連障害は、ＡＰＯＢ遺伝子またはその遺伝子産物の異常もしくは過剰な活性、レベル及び／または発現、有害な突然変異、または異常な組織もしくは細胞内もしくは細胞間分布に関連、起因及び／または附随する障害である。ＡＰＯＢ関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：アテローム性動脈硬化症、心疾患、無ベータリポタンパク血症、家族性高コレステロール血症、代謝障害、心血管疾患、脳卒中、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、脂質異常症、ＨＤＬ／ＬＤＬコレステロールの不均衡、高脂血症、家族性高脂血症（ＦＣＨＬ）、後天性高脂血症、スタチン抵抗性高コレステロール血症、低ベータリポタンパク質血症、高コレステロール血症、脂質誘導性小胞体ストレス、糖尿病及びインスリン抵抗性。高レベルのＡＰＯＢは、報告によれば、心疾患、脳卒中及び他の多くの機能障害の症状である血管疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症）を引き起こすプラークの主な原因である。高レベルのＡＰＯＢは、報告によれば、心疾患に関係する。低ベータリポタンパク質血症は、報告によれば、ＡＰＯＢ遺伝子の突然変異によって引き起こされ得る遺伝子障害である。無ベータリポタンパク血症は、報告によれば、通常、ＭＴＰ遺伝子ＭＴＰの突然変異によって生じる。この遺伝子の突然変異は、報告によれば、代謝障害の高コレステロール血症の遺伝（常染色体優性）形式である家族性高コレステロール血症も引き起こすことがある。ＡＰＯＢの過剰産生は、報告によれば、肝臓における脂質誘導性小胞体ストレス及びインスリン抵抗性を引き起こす可能性がある。

【2885】

一部の実施形態では、ＡＰＯＣ３は、遺伝子、またはその遺伝子産物（限定されないが、転写産物またはタンパク質を含む）であり、ＡＰＯＣＩＩＩ、ＡｐｏｃＩＩＩ、ＨＡＬＰ２、アポリポタンパク質Ｃ３；ＯＭＩＭ：１０７７２０；ＭＧＩ：８８０５５；ＨｏｍｏｌｏＧｅｎｅ：８１６１５；またはＧｅｎｅＣａｒｄｓ：３４５；またはヒトＡＰＯＣ３：Ｅｎｔｒｅｚ　３４５；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＧ００００００１１０２４５；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０２６５６；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿０００４０；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）：ＮＰ＿０００３１．１；位置（ＵＣＳＣ）：Ｃｈｒ　１１：１１６．８３－１１６．８３Ｍｂ；マウスＥｎｔｒｅｚ　１１８１４；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＭＵＳＧ００００００３２０８１；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ３３６２２；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿０２３１１４　ＮＭ＿００１２８９７５５　ＮＭ＿００１２８９７５６　ＮＭ＿００１２８９８３３；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）：ＮＰ＿００１２７６６８５．

１ＮＰ＿０７５６０３．１；位置（ＵＣＳＣ）：Ｃｈｒ ９：４６．２３－４６．２４Ｍｂとしても知られている。ＡＰＯＣ３は、報告によれば、リポタンパク質リパーゼ及び肝性リパーゼを抑制し、トリグリセリドに富む粒子の肝臓への取り込みを阻害することが報告されている。ＡＰＯＣ３レベルの上昇は、報告によれば、高トリグリセリド血症の発症を誘導する。科学論文では、報告によれば、脂質が豊富な条件下における、トリグリセリドに富むＶＬＤＬ粒子の肝細胞からの組み立て及び分泌の促進におけるＡＰＯＣ３の細胞内での役割が示唆されている。一方、ヒトＡＰＯＣ３コード配列に天然に生じる２つの点突然変異、すなわちＡｌａ２３Ｔｈｒ及びＬｙｓ５８Ｇｌｕは、報告によれば、トリグリセリドに富むＶＬＤＬ粒子の肝細胞からの細胞内組み立て及び分泌を消失させる。報告によれば、２つの新規感受性ハプロタイプ（特に、Ｐ２－Ｓ２－Ｘ１及びＰ１－Ｓ２－Ｘ１）が染色体１１ｑ２３のＡｐｏＡＩ－ＣＩＩＩ－ＡＩＶ遺伝子クラスターで発見されており、これらは、報告によれば、正常及び非インスリン真性糖尿病における冠状動脈性心疾患のリスクを約３倍高める。ＡＰＯＣ３は、トリグリセリドに富む粒子異化作用を遅らせる。遺伝子変化研究で確認されたＡＰＯＣ３の上昇は、患者を非アルコール性脂肪性肝疾患に罹りやすくする可能性がある。ＡＰＯＣ３発現は、報告によれば、限定されないが、アテローム性動脈硬化症または脂質異常症、トリグリセリド値の上昇、コレステロール値の上昇、遊離脂肪酸の上昇、及び糖尿病を含む様々な障害に関連している。Ｖａｉｔｈ ｅｔ ａｌ．１９７８ Ｂｉｏｃｈｉｍｉｃａ ｅｔ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａ Ａｃｔａ．５４１（２）：２３４－４０、Ｎｉｃｏｌａｒｄｉ ｅｔ ａｌ．２０１３ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｏｍｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ．１２（５）：２２６０－８、Ｍｅｎｄｉｖｉｌ ｅｔ ａｌ．２０１０ Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ，Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ，ａｎｄ Ｖａｓｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ．３０（２）：２３９－４５、Ｓｕｎｄａｒａｍ ｅｔ ａｌ．２０１０ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｌｉｐｉｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ．５１（１）：１５０－１６１、Ｓｕｎｄａｒａｍ ｅｔ ａｌ．２０１０ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｌｉｐｉｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ．５１（６）：１５２４－１５３４、Ｑｉｎ ｅｔ ａｌ．Ａｕｇ ２０１１ Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．２８６（３１）：２７７６９－２７７８０、Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．Ｎｏｖ ２００８ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｒｄｉｏｌｏｇｙ．１３０（３）：ｅ９３－５、Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．Ｊｕｎ ２００７ Ｄｉａｂｅｔｅｓ＆Ｖａｓｃｕｌａｒ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ．４（２）：１２４－２９。

【２８８６】

一部の実施形態では、ＡＰＯＣ３関連障害は、ＡＰＯＣ３遺伝子またはその遺伝子産物の異常もしくは過剰な活性、レベル及び／または発現、有害な突然変異、または異常な組織もしくは細胞内もしくは細胞間分布に関連、起因及び／または附随する障害である。一部の実施形態では、ＡＰＯＣ３関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：心疾患、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、トリグリセリド値の上昇（高トリグリセリド血症）、コレステロール値の上昇（高コレステロール血症）、心血管疾患、メタボリックシンドローム、肥満症及び糖尿病、早期慢性心疾患（ＣＨＤ）、発疹状黄色腫、肝脾腫、膵炎、動脈瘤、狭心症、不整脈、アテローム性動脈硬化症、脳血管疾患（脳卒中）、高血圧、ならびに高脂血症。一部の実施形態では、ＡＰＯＣ３関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：高脂血症、Ｉ型糖尿病、ＩＩ型真性糖尿病、特発性Ｉ型糖尿病（Ｉｂ型）、成人潜在性自己免疫性糖尿病（ＬＡＤＡ）、早期発症性２型糖尿病（ＥＯＤ）、若年発症性非定型糖尿病（ＹＯＡＤ）、若年発症成人型糖尿病（ＭＯＤＹ）、栄養不良に関連する糖尿病、妊娠糖尿病、冠状動脈性心疾患、虚血性脳卒中、血管形成術後の再狭窄、末梢血管疾患、間欠性跛行、心筋梗塞、脂質異常症、食後脂肪血症、耐糖能異常（ＩＧＴ）の状態、空腹時血漿グルコース障害の状態、代謝性アシドーシス、ケトン症、関節炎、肥満症、骨粗鬆症、高血圧、うっ血性心不全、左心室肥大、末梢性動脈疾患、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糖尿病性腎症、糸球体硬化症、慢性腎不全、糖尿病性ニューロパシー、メタボリックシンドローム、Ｘ症候群、月経前症候群、狭心症、血栓症

、アテローム性動脈硬化症、一過性脳虚血発作、脳卒中、血管再狭窄、高血糖症、高インスリン血症、高トリグリセリド血症、インスリン抵抗性、グルコース代謝障害、勃起不全、皮膚及び結合組織障害、足部潰瘍及び潰瘍性大腸炎、内皮機能不全及び血管コンプライアンス低下、高アポＢリポタンパク血症、アルツハイマー、統合失調症、認知障害、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、及び過敏性腸症候群、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、または非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）。門脈圧亢進症、肝タンパク質合成能力、高ビリルビン血症、または脳障害。脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症を伴う非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変を伴う非アルコール性脂肪性肝炎、または肝硬変及び肝細胞癌を伴う非アルコール性脂肪性肝炎。

【２８８７】

一部の実施形態では、ＡＰＯＣ３関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：高脂血症、Ｉ型糖尿病、ＩＩ型真性糖尿病、特発性Ｉ型糖尿病（Ｉｂ型）、成人潜在性自己免疫性糖尿病（ＬＡＤＡ）、早期発症性２型糖尿病（ＥＯＤ）、若年発症性非定型糖尿病（ＹＯＡＤ）、若年発症成人型糖尿病（ＭＯＤＹ）、栄養不良に関連する糖尿病、妊娠糖尿病、冠状動脈性心疾患、虚血性脳卒中、血管形成術後の再狭窄、末梢血管疾患、間欠性跛行、心筋梗塞、脂質異常症、食後脂肪血症、耐糖能異常（ＩＧＴ）の状態、空腹時血漿グルコース障害の状態、代謝性アシドーシス、ケトン症、関節炎、肥満症、骨粗鬆症、高血圧、うっ血性心不全、左心室肥大、末梢性動脈疾患、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糖尿病性腎症、糸球体硬化症、慢性腎不全、糖尿病性ニューロパシー、メタボリックシンドローム、Ｘ症候群、月経前症候群、狭心症、血栓症、アテローム性動脈硬化症、一過性脳虚血発作、脳卒中、血管再狭窄、高血糖症、高インスリン血症、高トリグリセリド血症、インスリン抵抗性、グルコース代謝障害、勃起不全、皮膚及び結合組織障害、足部潰瘍及び潰瘍性大腸炎、内皮機能不全及び血管コンプライアンス低下、高アポＢリポタンパク血症、アルツハイマー、統合失調症、認知障害、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、及び過敏性腸症候群、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、または非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）。

【２８８８】

一部の実施形態では、ＡＰＯＣ３関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症を伴う非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変を伴う非アルコール性脂肪性肝炎、または肝硬変及び肝細胞癌を伴う非アルコール性脂肪性肝炎。

【２８８９】

一部の実施形態では、第ＸＩ因子は、遺伝子、またはその遺伝子産物（限定されないが、転写産物またはタンパク質を含む）であり、以下としても知られている：Ｆ１１、ＦＸＩ、凝固第ＸＩ因子；外部ＩＤ：ＯＭＩＭ：２６４９００　ＭＧＩ：９９４８１；ＨｏｍｏｌｏＧｅｎｅ：８６６５４；ＧｅｎｅＣａｒｄｓ：Ｆ１１；種：ヒト；Ｅｎｔｒｅｚ：２１６０；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＧ００００００８８９２６；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０３９５１；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿０００１２８　ＮＭ＿０１９５５９；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）：ＮＰ＿０００１１９；位置（ＵＣＳＣ）：Ｃｈｒ　４：１８６．２７－１８６．２９Ｍｂ；種：マウス；Ｅｎｔｒｅｚ：１０９８２１；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＭＵＳＧ００００００３１６４５；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｑ９１Ｙ４７；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿０２８０６６；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）：ＮＰ＿０８２３４２．１　ＮＰ＿０８２３４２；位置（ＵＣＳＣ）：Ｃｈｒ　８：４５．２４－４５．２６Ｍｂ。第ＸＩ因子または血漿トロンボプラスチン前駆物質は、報告によれば、第ＸＩａ因子の酵素原形態であり、凝固カスケードの酵素の１つである。多くの他の凝固因子と同様に、報告によれば、セリンプロテアーゼである。第ＸＩ因子の欠乏は、報告によれば、まれな血友病Ｃを引き起こし、これは、主にアシュケナージ系ユダヤ人に発症し、その集団の約８％が罹患すると考えられている。あまり一般的ではないが、血友病Ｃは、報告によれば、イラク系ユダヤ人及びイスラエル系アラブ人で確認された。この状態は、報告によれ

ば、他集団が症例の約１％であると記載されている。血友病Ｃは、報告によれば、常染色体劣性障害である。報告によれば、特発性出血はほとんどないが、外科的処置は過剰な失血をもたらすことがあり、予防が必要である。低レベルの第ＸＩ因子はまた、報告によれば、ヌーナン症候群を含む、他の多くの疾患状態を引き起こす。高レベルの第ＸＩ因子は、報告によれば、血栓症に関連する。Ａｓａｋａｉ ｅｔ ａｌ．１９８７ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．２６（２３）：７２２１－８、Ｋａｔｏ ｅｔ ａｌ．１９８９ Ｃｙｔｏｇｅｎｅｔｉｃｓ ａｎｄ Ｃｅｌｌ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ．５２（１－２）：７７－８、Ｆｕｊｉｋａｗａ ｅｔ ａｌ．１９８６ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．２５（９）：２４１７－２４、Ｂｏｌｔｏｎ－Ｍａｇｇｓ １９９６ Ｂａｉｌｌｉｅｒｅ'ｓ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｙ．９（２）：３５５－６８、Ｂｕｅｔｏｗ ｅｔ ａｌ．１９９１ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ．４８（５）：９１１－２５、Ｅｍｓｌｅｙ ｅｔ ａｌ．２０１０ Ｂｌｏｏｄ．１１５（１３）：２５６９－７７、Ｗａｌｓｈ ２００１ Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ ａｎｄ Ｈａｅｍｏｓｔａｓｉｓ．８６（１）：７５－８２、及びＷｕ ｅｔ ａｌ．２００８ Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．２８３（２７）：１８６５５－６４。

【２８９０】

一部の実施形態では、第ＸＩ因子関連障害は、第ＸＩ因子遺伝子またはその遺伝子産物の異常もしくは過剰な活性、レベル及び／または発現、有害な突然変異、または異常な組織もしくは細胞内もしくは細胞間分布に関連、起因及び／または附随する障害である。第ＸＩ因子の過剰な活性、レベル及び／または発現もしくは異常分布に関連する第ＸＩ因子関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：血栓症、心筋梗塞、虚血性脳卒中、心房細動に起因する心原性脳塞栓症、血管アクセス血栓症、深部静脈血栓症、動脈血栓症、冠動脈血栓症、アテローム性動脈硬化症、関節炎、脈管炎、呼吸窮迫症候群、虚血性心疾患、虚血性脳疾患、肺塞栓症、手術または固定化による静脈血栓塞栓症、合成移植片、ステントまたは動静脈瘻、人工心臓弁、広汎性血管内凝固、血液透析、心房細動の血栓症及び閉塞症、敗血症、敗血症性ショック、臓器不全、腎不全、治療用タンパク質のｉｎｖｉｖｏ投与によって誘発された毒性、多発性外傷、望ましくない局所的フィブリン沈着または虚血再灌流、成人呼吸窮迫時における肺胞のフィブリン沈着；心房細動、不安定狭心症、静脈血栓塞栓症、人工心臓弁、虚血性心疾患、虚血性脳疾患、人工血管、広汎性血管内凝固、敗血症、前立腺または整形外科手術。

【２８９１】

一部の実施形態では、ケラチン１４は、遺伝子、またはその遺伝子産物（限定されないが、転写産物またはタンパク質を含む）であり、以下としても知られている：ＫＲＴ、ＫＲＴ１４、ＣＫ１４、ＥＢＳ３、ＥＢＳ４、Ｋ１４、ＮＦＪ、ケラチン１４、サイトケラチン－１４（ＣＫ－１４）またはケラチン－１４（ＫＲＴ１４）；外部ＩＤ：ＯＭＩＭ：１４８０６６；ＭＧＩ：９６６８８；ＨｏｍｏｌｏＧｅｎｅ：１１０４３９；ＧｅｎｅＣａｒｄｓ：ＫＲＴ１４；種：ヒト；Ｅｎｔｒｅｚ：３８６１；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＧ００００００１８６８４７；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ０２５３３；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿０００５２６；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）：ＮＰ＿０００５１７；位置（ＵＣＳＣ）：Ｃｈｒ １７：４１．５８－４１．５９Ｍｂ；種：マウス；Ｅｎｔｒｅｚ：１６６６４；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＭＵＳＧ００００００４５５４５；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｑ６１７８１；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿０１６９５８ ＮＭ＿００１３１３９５６ ＮＭ＿００１３１３９５７；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）：ＮＰ＿００１３００８８６．１ ＮＰ＿０５８６５４．１ ＮＰ＿００１３００８８５ ＮＰ＿００１３００８８６ ＮＰ＿０５８６５４；位置（ＵＣＳＣ）：Ｃｈｒ １１：１００．２－１００．２１Ｍｂ。ケラチン１４は、報告によれば、中間体フィラメントタンパク質のＩ型ケラチンファミリーのメンバーである。ケラチン１４は、初めて決定されたＩ型ケラチン配列であった。ケラチン１４は、報告によれば、通常、ＩＩ型ケラチン５とのヘテロ二量体として認められ、上皮細胞の細胞骨格を形成する。これらのケラチンの遺伝子における突然変異は、

報告によれば、単純型表皮水疱症及び網状色素性皮膚症に関連し、これらは、いずれも常染色体優性突然変異である。Coulombe et al. 1991 Cell. 66（6）：1301－11、Hanukoglu et al. 1982 Cell. 31（1）：243－52、Lugassy et al. 2006 American Journal of Human Genetics. 79（4）：724－30、Schweizer et al. 2006 The Journal of Cell Biology. 174（2）：169－74。

【2892】

一部の実施形態では、ケラチン14関連障害は、ケラチン14遺伝子またはその遺伝子産物の異常もしくは過剰な活性、レベル及び／または発現、または異常な組織もしくは細胞内もしくは細胞間分布に関連、起因及び／または附随する障害である。ケラチン14関連障害の非限定的な例としては、単純型表皮水疱症及び網状色素性皮膚症が挙げられる。

【2893】

一部の実施形態では、ミオスタチンまたはMSTNは、遺伝子、またはその遺伝子産物（限定されないが、転写産物またはタンパク質を含む）であり、MSTN、増殖分化因子8、GDF8、MSLHP、ミオスタチン；外部ID OMIM：601788 MGI：95691 HomoloGene：3850 GeneCards：MSTN. 種：ヒト；Entrez：2660；Ensembl：ENSG00000138379；UniProt：O14793；RefSeq（mRNA）：NM_005259；RefSeq（タンパク質）：NP_005250；位置（UCSC）：Chr 2：190.06－190.06Mb；種：マウス；Entrez：17700；Ensembl：ENSMUSG00000026100；UniProt：O08689；RefSeq（mRNA）：NM_010834；RefSeq（タンパク質）：NP_034964.1 NP_034964；位置（UCSC）：Chr 1：53.06－53.07Mbとしても知られている。ミオスタチンは、報告によれば、筋細胞によって産生及び放出されるミオカインであり、筋細胞のオートクライン機能に作用して筋発生または筋細胞の成長及び分化を阻害する。ミオスタチンは、報告によれば、TGFベータタンパク質ファミリーのメンバーの分泌型成長分化因子である。ミオスタチンを欠乏する動物またはミオスタチンの活性を遮断する物質で処置した動物はいずれも、報告によれば、筋肉量が有意に多い。更に、ミオスタチン遺伝子の両コピーに突然変異を有する個体は、報告によれば、筋肉量が有意に多く、正常よりも強い。ミオスタチンを減少または阻害するオリゴヌクレオチドなどの組成物は、報告によれば、限定されないが、筋ジストロフィーまたは筋萎縮などの筋消耗疾患を含む、ミオスタチン関連障害の治療に治療適用があり得る。Gonzalez－Cadavid et al. 1998 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 95（25）：14938－43、Carnac et al. 2006 Mini Reviews in Medicinal Chemistry. 6（7）：765－70、Joulia－Ekaza et al. 2007 Current Opinion in Pharmacology. 7（3）：310－5、Tsuchida 2008 Current Opinion in Drug Discovery&Development. 11（4）：487－94、McPherron et al. 1997 Nature. 387（6628）：83－90、Kambadur et al. 1997 Genome Research. 7（9）：910－16、Clop et al. 2006 Nature Genetics. 38（7）：813－18、Mosher et al. 2007 PLoS Genetics. 3（5）：e79。

【2894】

一部の実施形態では、ミオスタチン関連障害またはミオスタチン（MSTN）関連障害は、ACVR2B遺伝子またはその遺伝子産物の異常もしくは過剰な活性、レベル及び／または発現、有害な突然変異、または異常な組織もしくは細胞内もしくは細胞間分布に関

連、起因及び／または附随する障害である。ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：筋骨格疾患もしくは障害；筋萎縮もしくはジストロフィー；コルチゾール、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、もしくはプレドニゾロンなどのグルココルチコイドによる治療、神経外傷による除神経、もしくは変性、代謝性もしくは炎症性ニューロパチー（例えば、ギラン・バレー症候群、末梢神経障害、または環境毒素もしくは薬物への暴露）の結果、もしくはミオトニーなどのミオパチーのいずれかの結果もしくはそれに関連する筋萎縮；ネマリンミオパチー、マルチ／ミニコアミオパチー及び筋細管（中心核）ミオパチーを含む先天性ミオパチー；ミトコンドリアミオパチー；家族性周期性麻痺；炎症性ミオパチー；グリコーゲンもしくは脂質蓄積症によって引き起こされるもののような代謝性ミオパチー；皮膚筋炎；多発性筋炎；封入体筋炎；骨化性筋炎；横紋筋融解症及びミオグロビン尿症；デュシェンヌ型、ベッカー型、筋強直性、顔面肩甲上腕型、エメリー・ドライフス型、眼咽頭筋型、肢帯型、肢帯型、福山型、先天性筋ジストロフィー、もしくは遺伝性遠位型ミオパチーなどの筋ジストロフィー症候群；骨粗鬆症、骨折、低身長、もしくは小人症；成人運動ニューロン疾患、乳児期脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、若年性脊髄性筋萎縮症、多巣性伝導ブロックを伴う自己免疫性運動ニューロパチー、脳卒中もしくは脊髄損傷に起因する麻痺、外傷、長期ベッド療養、随意不活動、不随意不活動に起因する骨格固定、代謝ストレスもしくは栄養不足、がん、ＡＩＤＳ、断食、甲状腺障害、糖尿病、良性先天性筋緊張低下症、中心コア病、火傷、慢性閉塞性肺疾患、肝疾患（線維症、肝硬変などの例）、敗血症、腎不全、うっ血性心不全、加齢、宇宙旅行もしくは無重力環境での時間消費の結果またはそれに関連する筋萎縮；サルコペニア、皮膚萎縮、筋肉消耗、脳萎縮、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、肺気腫、骨粗鬆症、変形性関節症、免疫不全、高血圧、認知症、ハンチントン病、アルツハイマー病、白内障、加齢黄斑変性、前立腺癌、脳卒中、余命の減少、フレイル、記憶喪失、しわ、腎機能障害、及び加齢に伴う聴力損失；ＩＩ型糖尿病、メタボリックシンドローム、高血糖症、及び肥満症を含む代謝障害；または急性及び／または慢性の腎疾患もしくは腎不全、肝線維症もしくは肝硬変、乳癌などのがん、パーキンソン病；悪液質、リウマチ様関節炎に伴う悪液質及びがんに伴う悪液質；ＡＬＳ、脳萎縮、もしくは認知症及び貧血などの神経細胞死に関連する状態；または筋萎縮を引き起こす障害もしくは筋萎縮に関連する障害。

【２８９５】

一部の実施形態では、ＰＣＳＫ９は、遺伝子、またはその遺伝子産物（限定されないが、転写産物またはタンパク質を含む）であり、以下としても知られている：ＰＣＳＫ９、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型ＦＨ３、ＨＣＨＯＬＡ３、ＬＤＬＣＱ１、ＮＡＲＣ－１、ＮＡＲＣ１、ＰＣ９；外部ＩＤ：ＭＧＩ：２１４０２６０；ＨｏｍｏｌｏＧｅｎｅ：１７７９０；ＧｅｎｅＣａｒｄｓ：ＰＣＳＫ９；種：ヒト；Ｅｎｔｒｅｚ：２５５７３８；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＧ００００００１６９１７４；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｑ８ＮＢＰ７；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿１７４９３６；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）：ＮＰ＿７７７５９６；位置（ＵＣＳＣ）：Ｃｈｒ　１：５５．０４－５５．０６Ｍｂ；種：マウス；Ｅｎｔｒｅｚ：１００１０２；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＭＵＳＧ００００００４４２５４；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｑ８０Ｗ６５；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿１５３５６５；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）：ＮＰ＿７０５７９３．１　ＮＰ＿７０５７９３；位置（ＵＣＳＣ）：Ｃｈｒ　４：１０６．４４－１０６．４６Ｍｂ。プロタンパク転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９）は、報告によれば、ヒトでは、染色体１のＰＣＳＫ９遺伝子によってコードされている酵素である。ＰＣＳＫ９は、多くの組織及び細胞種に遍在的に発現している。ＰＣＳＫ９は、報告によれば、典型的に１粒子当たり３，０００～６，０００個の脂肪分子（コレステロールを含む）を細胞外液内で輸送する低密度リポタンパク質粒子（ＬＤＬ）の受容体に結合する。肝臓及び他の細胞膜上のＬＤＬ受容体（ＬＤＬＲ）は、報告によれば、ＬＤＬ粒子に結合して、細胞外液から細胞へのＬＤＬ粒子の摂取を開始し、これにより、ＬＤＬ粒子濃度が低下する。一方、報告によれば、ＰＣＳＫ９がＬＤＬＲに結合している場合、ＬＤＬＲ及びＬＤＬ粒子の組み

合わせの摂取後、受容体は、分解され、細胞膜表面にリサイクリングされず、ＬＤＬ粒子に結合し、これを摂取することがなくなる。ＰＣＳＫ９が遮断されると、報告によれば、より多くのＬＤＬＲがリサイクリングされ、細胞表面上に存在することになり、ＬＤＬ粒子を細胞外液から除去する。したがって、ＰＣＳＫ９の遮断は、血中ＬＤＬ粒子濃度を低くすることができる。ＰＣＳＫ９は、報告によれば、ペプチド鎖の一部がその活性を遮断するため、最初に合成されたときには不活性であるとされ、プロタンパク転換酵素がその部分を除去して酵素を活性化させる。ＰＣＳＫ９は、報告によれば、リポタンパク質の恒常性に作用するため、医学的に重要である。ＰＣＳＫ９を遮断する薬剤は、報告によれば、ＬＤＬ粒子濃度を下げる可能性を持つ。Ｋａｚｉ ｅｔ ａｌ．２０１６ ＪＡＭＡ．３１６（７）：７４３－７５３、Ｍｅｇａ ｅｔ ａｌ．２０１５ Ｌａｎｃｅｔ．３８５（９９８４）：２２６４－７１、Ｂｏｔｔｏｍｌｅｙ ｅｔ ａｌ．２００９ Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．２８４（２）：１３１３－２３、Ｄｏｇｇｒｅｌｌ ｅｔ ａｌ．２０１５ Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｏｎ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｔｈｅｒａｐｙ．１５（１２）：１６７１－５、Ｅｖｅｒｅｔｔ ｅｔ ａｌ．２０１５ Ｔｈｅ Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ．３７３（１７）：１５８８－９１、Ｇｕｓｔａｆｓｅｎ ｅｔ ａｌ．２０１４ Ｃｅｌｌ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ．１９（２）：３１０－８、Ｊｏｓｅｐｈ ｅｔ ａｌ．２０１５ Ｐｒｏｇｒｅｓｓ ｉｎ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｄｉｓｅａｓｅｓ．５８（１）：１９－３１、Ｋｗｏｎ ｅｔ ａｌ．２００８ Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ．１０５（６）：１８２０－５、Ｌｅ Ｍａｙ ｅｔ ａｌ．２００９ Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ，Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ，ａｎｄ Ｖａｓｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ．２９（５）：６８４－９０、Ｌｏ Ｓｕｒｄｏ ｅｔ ａｌ．２０１１ ＥＭＢＯ Ｒｅｐｏｒｔｓ．１２（１２）：１３００－５、Ｐｉｐｅｒ ｅｔ ａｌ．２００７ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ．１５（５）：５４５－５２、Ｒａｓｈｉｄ ｅｔ ａｌ．２０１４ Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ．１３０（５）：４３１－４１、Ｗｅｉｎｒｅｉｃｈ ｅｔ ａｌ．２０１４ Ｃａｒｄｉｏｌｏｇｙ ｉｎ Ｒｅｖｉｅｗ．２２（３）：１４０－６、Ｓｅｉｄａｈ ｅｔ ａｌ．２００３ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．１００（３）：９２８－３３、Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．２００７ Ｊ Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８２：１８６０２－１８６１２、Ｄｕ ｅｔ ａｌ．２０１１ Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．２８６（５０）：４３０５４－６１、Ｎｏｒａｔａ ｅｔ ａｌ．２０１４ Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ．５４：２７３－９３、Ｌａｇａｃｅ ２０１４ Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｌｉｐｉｄｏｌｏｇｙ．２５（５）：３８７－９３、Ｂｅｒｇｅｒｏｎ ｅｔ ａｌ．２０１５ Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ．１３２（１７）：１６４８－６６。

【２８９６】

一部の実施形態では、ＰＣＳＫ９関連障害は、ＰＣＳＫ９遺伝子またはその遺伝子産物の異常もしくは過剰な活性、レベル及び／または発現、または異常な組織もしくは細胞内もしくは細胞間分布に関連、起因及び／または附随する障害である。ＰＣＳＫ９関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：アテローム性動脈硬化症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、心血管疾患、肥満症、高血圧、総コレステロールレベルの上昇、非高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）コレステロールレベルの上昇、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ－Ｃ）レベルの上昇、アポリポタンパク質Ｂ１００（ＡＰＯＢ１００）レベルの上昇、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、原発性高コレステロール血症、家族性非家族性高コレステロール血症、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（ｈｅＦＨ）、スタチンによって制御されない高コレステロール血症、及びスタチンに抵抗性のある高コレステロール血症。

【２８９７】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３は、遺伝子、またはその遺伝子産物（限定されないが、転写産物またはタンパク質を含む）であり、以下としても知られている：ＰＮＰＬＡ３、アディポヌトリン、ＡＤＰＮ、Ｃ２２ｏｒｆ２０、アシルグリセロールＯ－アシルトランスフェラーゼまたはカルシウム非依存性ホスホリパーゼＡ２－イプシロン、ｉＰＬＡ（２）イプシロン、パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有３；外部ＩＤ：ＭＧＩ：２１５１７９６；ＨｏｍｏｌｏＧｅｎｅ：１１８８３；ＧｅｎｅＣａｒｄｓ：ＰＮＰＬＡ３；種；ヒト：Ｅｎｔｒｅｚ；８０３３９；Ｅｎｓｅｍｂｌ；ＥＮＳＧ００００００１００３４４；ＵｎｉＰｒｏｔ；Ｑ９ＮＳＴ１；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）；ＮＭ＿０２５２２５；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）；ＮＰ＿０７９５０１；位置（ＵＣＳＣ）；Ｃｈｒ　２２：４３．９２－４３．９６Ｍｂ；種；マウス：Ｅｎｔｒｅｚ；１１６９３９；Ｅｎｓｅｍｂｌ；ＥＮＳＭＵＳＧ００００００４１６５３；ＵｎｉＰｒｏｔ；Ｑ９１ＷＷ７；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）；ＮＭ＿０５４０８８；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）；ＮＰ＿４７３４２９．２　ＮＰ＿４７３４２９；位置（ＵＣＳＣ）；Ｃｈｒ　１５：８４．１７－８４．１９Ｍｂ。アディポヌトリン（ＡＤＰＮ）、アシルグリセロールＯ－アシルトランスフェラーゼまたはカルシウム非依存性ホスホリパーゼＡ２－イプシロン（ｉＰＬＡ２－イプシロン）としても知られるパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有タンパク質３（ＰＮＰＬＡ３）は、報告によれば、ヒトでは、ＰＮＰＬＡ３遺伝子によってコードされる酵素である。ＰＮＰＬＡ３は、パタチン様ホスホリパーゼファミリーに属する４８１アミノ酸のタンパク質である。このファミリーの前駆物質であるパタチンは、報告によれば、バレイショ塊茎の主なタンパク質であり、非特異的な脂質アシル加水分解酵素活性を有する。ＰＮＰＬＡ３（パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有３）のバリアント（Ｉ１４８Ｍ）は、報告によれば、肝臓の脂肪レベルの増加及び肝臓炎症に強い関連があった。ＰＮＰＬＡ３－１１４８Ｍのマーカーは、報告によれば、ＳＮＰｒｓ７３８４０９である。ＰＮＰＬＡ３－Ｉ１４８Ｍと肝臓脂肪量との関連は、報告によれば、ＢＭＩ、糖尿病状態、エタノールの使用、ならびに世界及び地域の系統について調整した後でも、有意に高いままであり、３つの全民族群における肝臓ＴＧ量の有意な上昇に関連した。ＰＮＰＬＡ３－Ｉ１４８Ｍアレルの頻度は、報告によれば、３つの民族群におけるＮＡＦＬＤの相対罹患率を反映しており、最も高い頻度はヒスパニック系（０．４９）であり、欧米人（０．２３）及びアフリカ系アメリカ人（０．１７）で観察された頻度は低かった。Ｃｏｌｌｉｎｓ　ｅｔ　ａｌ．２００３　Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓ．１３（１）：２７－３６、Ｃｏｌｌｉｎｓ　ｅｔ　ａｌ．２００５　Ｇｅｎｏｍｅ　Ｂｉｏｌ．５（１０）：Ｒ８４、Ｄｕｎｈａｍ　ｅｔ　ａｌ．１９９９　Ｎａｔｕｒｅ．４０２（６７６１）：４８９－９５、Ｇｅｒｈａｒｄ　ｅｔ　ａｌ．２００４　Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓ．１４（１０Ｂ）：２１２１－７、Ｊｅｎｋｉｎｓ　ｅｔ　ａｌ．２００５　Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７９（４７）：４８９６８－７５、Ｋｉｅｎｅｓｂｅｒｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．２００９　Ｊ．Ｌｉｐｉｄ　Ｒｅｓ．５０　Ｓｕｐｐｌ．：Ｓ６３－８、Ｌａｋｅ　ｅｔ　ａｌ．２００６　Ｊ．Ｌｉｐｉｄ　Ｒｅｓ．４６（１１）：２４７７－８７、Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．２００４　Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．８９（６）：２６８４－９、Ｓｔｒａｕｓｂｅｒｇ　ｅｔ　ａｌ．２００３　Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９９（２６）：１６８９９－９０３、Ｗｉｌｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．２００６　Ｊ　Ｌｉｐｉｄ　Ｒｅｓ．４７（９）：１９４０－９。

【２８９８】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３関連障害は、ＰＮＰＬＡ３遺伝子またはその遺伝子産物の異常もしくは過剰な活性、レベル及び／または発現、または異常な組織もしくは細胞内もしくは細胞間分布に関連、起因及び／または附随する障害である。ＰＮＰＬＡ３関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：肝疾患、脂肪肝（例えば、肝臓における脂肪の蓄積、または肝臓脂肪の増加もしくは過剰）、肝臓脂肪症（例えば、単純脂肪肝）、脂肪性肝炎、肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患（例えば、ＮＡＦＬＤ）、及び／または肝疾患に関連または続発する１つ以上の疾患及び／または１つ以上の症状もしくは状態、例えば、限定されないが、炎症、肝細胞の破壊（例えば、肝細胞の壊死）、肝臓の

瘢痕化（例えば、線維症）、肝臓の不可逆的な進行性瘢痕化（例えば、肝硬変）、インスリン抵抗性、糖尿病、脂質異常症、ヘッジホッグ（Ｈｈ）シグナル伝達経路のタンパク質活性増大、疲労、虚弱、悪心、腹痛、クモ様血管、黄疸、掻痒、浮腫、腹水、精神錯乱、肥満症、肝細胞癌。

【２８９９】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：高脂血症、Ｉ型糖尿病、ＩＩ型真性糖尿病、特発性Ｉ型糖尿病（Ｉｂ型）、成人潜在性自己免疫性糖尿病（ＬＡＤＡ）、早期発症性２型糖尿病（ＥＯＤ）、若年発症性非定型糖尿病（ＹＯＡＤ）、若年発症成人型糖尿病（ＭＯＤＹ）、栄養不良に関連する糖尿病、妊娠糖尿病、冠状動脈性心疾患、虚血性脳卒中、血管形成術後の再狭窄、末梢血管疾患、間欠性跛行、心筋梗塞、脂質異常症、食後脂肪血症、耐糖能異常（ＩＧＴ）の状態、空腹時血漿グルコース障害の状態、代謝性アシドーシス、ケトン症、関節炎、肥満症、骨粗鬆症、高血圧、うっ血性心不全、左心室肥大、末梢性動脈疾患、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糖尿病性腎症、糸球体硬化症、慢性腎不全、糖尿病性ニューロパシー、メタボリックシンドローム、Ｘ症候群、月経前症候群、狭心症、血栓症、アテローム性動脈硬化症、一過性脳虚血発作、脳卒中、血管再狭窄、高血糖症、高インスリン血症、高トリグリセリド血症、インスリン抵抗性、グルコース代謝障害、勃起不全、皮膚及び結合組織障害、足部潰瘍及び潰瘍性大腸炎、内皮機能不全及び血管コンプライアンス低下、高アポＢリポタンパク血症、アルツハイマー、統合失調症、認知障害、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、及び過敏性腸症候群、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、または非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）。

【２９００】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３関連障害の非限定的な例としては、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症を伴う非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変を伴う非アルコール性脂肪性肝炎、または肝硬変及び肝細胞癌を伴う非アルコール性脂肪性肝炎が挙げられる。

【２９０１】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、特定の遺伝子または遺伝子産物に関連する障害を治療するために使用することができ、またはその薬剤を製造するために使用することができる。本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とする能力を有し、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害の治療及び／またはその治療薬の製造に有用である、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。本開示は、ＡＰＯＢを標的とする能力を有し、ＡＰＯＢ関連障害の治療及び／またはその治療薬の製造に有用である、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。本開示は、ＡＰＯＣ３を標的とする能力を有し、ＡＰＯＣ３関連障害の治療及び／またはその治療薬の製造に有用である、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。本開示は、ＦＸＩ（第ＸＩ因子）を標的とする能力を有し、ＦＸＩ（第ＸＩ因子）関連障害の治療及び／またはその治療薬の製造に有用である、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。本開示は、ＫＲＴまたはＫＲＴ１４を標的とする能力を有し、ＫＲＴまたはＫＲＴ１４関連障害の治療及び／またはその治療薬の製造に有用である、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。本開示は、ミオスタチン（ＭＳＴＮ）を標的とする能力を有し、ミオスタチン（ＭＳＴＮ）関連障害の治療及び／またはその治療薬の製造に有用である、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。本開示は、ＰＣＳＫ９を標的とする能力を有し、ＰＣＳＫ９関連障害の治療及び／またはその治療薬の製造に有用である、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。本開示は、ＰＮＰＬＡ３を標的とする能力を有し、ＰＮＰＬＡ３関連障害の治療及び／またはその治療薬の製造に有用である、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の塩基配列は、特定の塩基配列を基準として特定の最大数のミスマッチを有する塩基配列を含み得るか、またはそれらからなり得る。

【２９０２】
ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害の治療
一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とするオリゴヌクレオチド（例えば、ＡＣＶＲ２Ｂ標的配列またはＡＣＶＲ２Ｂ標的配列に相補的な配列を含むオリゴヌクレオチド）に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂの標的特異的ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態では、本開示は、ＲＮａｓｅ　Ｈ及び／またはＲＮＡ干渉によって介在される、ＡＣＶＲ２Ｂの標的特異的ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチドに関する。ＡＣＶＲ２Ｂを標的とする能力を有するそのような様々なオリゴヌクレオチドが本明細書に開示される。
【２９０３】
一部の実施形態では、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：筋骨格疾患もしくは障害；筋萎縮もしくはジストロフィー；コルチゾール、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、もしくはプレドニゾロンなどのグルココルチコイドによる治療、神経外傷による除神経、もしくは変性、代謝性もしくは炎症性ニューロパチー（例えば、ギラン・バレー症候群、末梢神経障害、または環境毒素もしくは薬物への暴露）の結果、もしくはミオトニーなどのミオパチーのいずれかの結果もしくはそれに関連する筋萎縮；ネマリンミオパチー、マルチ／ミニコアミオパチー及び筋細管（中心核）ミオパチーを含む先天性ミオパチー；ミトコンドリアミオパチー；家族性周期性麻痺；炎症性ミオパチー；グリコーゲンもしくは脂質蓄積症によって引き起こされるもののような代謝性ミオパチー；皮膚筋炎；多発性筋炎；封入体筋炎；骨化性筋炎；横紋筋融解症及びミオグロビン尿症；デュシェンヌ型、ベッカー型、筋強直性、顔面肩甲上腕型、エメリー・ドライフス型、眼咽頭筋型、肢帯型、肢帯型、福山型、先天性筋ジストロフィー、もしくは遺伝性遠位型ミオパチーなどの筋ジストロフィー症候群；骨粗鬆症、骨折、低身長、もしくは小人症；成人運動ニューロン疾患、乳児期脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、若年性脊髄性筋萎縮症、多巣性伝導ブロックを伴う自己免疫性運動ニューロパチー、脳卒中もしくは脊髄損傷に起因する麻痺、外傷、長期ベッド療養、随意不活動、不随意不活動に起因する骨格固定、代謝ストレスもしくは栄養不足、がん、ＡＩＤＳ、断食、甲状腺障害、糖尿病、良性先天性筋緊張低下症、中心コア病、火傷、慢性閉塞性肺疾患、肝疾患（線維症、肝硬変などの例）、敗血症、腎不全、うっ血性心不全、加齢、宇宙旅行もしくは無重力環境での時間消費の結果またはそれに関連する筋萎縮；サルコペニア、皮膚萎縮、筋肉消耗、脳萎縮、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、肺気腫、骨粗鬆症、変形性関節症、免疫不全、高血圧、認知症、ハンチントン病、アルツハイマー病、白内障、加齢黄斑変性、前立腺癌、脳卒中、余命の減少、フレイル、記憶喪失、しわ、腎機能障害、及び加齢に伴う聴力損失；ＩＩ型糖尿病、メタボリックシンドローム、高血糖症、及び肥満症を含む代謝障害；または急性及び／または慢性の腎疾患もしくは腎不全、肝線維症もしくは肝硬変、乳癌などのがん、パーキンソン病；悪液質、リウマチ様関節炎に伴う悪液質及がんに伴う悪液質；ＡＬＳ、脳萎縮、もしくは認知症及び貧血などの神経細胞死に関連する状態；または筋萎縮を引き起こす障害もしくは筋萎縮に関連する障害。
【２９０４】
一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害の患者の障害を治療または改善する方法であって、当該患者に、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与するステップを含む、方法に関する。
【２９０５】
一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害の患者の障害を治療または改善する方法であって、当該患者に、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与するステップを含む、方法に関する。
【２９０６】
一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂ遺伝子発現を低下させるオリゴヌクレオチドを細胞に導入するための方法であって、当該細胞をオリゴヌクレオチドに接触させる

ことを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【２９０７】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂ遺伝子発現を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【２９０８】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂ遺伝子発現を標的とするオリゴヌクレオチドのｉｎ　ｖｉｖｏ送達のための方法であって、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とするオリゴヌクレオチドを哺乳類に投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、哺乳類は、ヒトである。一部の実施形態では、哺乳類は、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害を患っている、及び／または罹患している。

【２９０９】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害に伴う１つ以上の症状を治療及び／または改善することを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害に対する感受性を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害の発生を予防または遅延させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害に伴う１つ以上の症状を治療及び／または改善することを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害に対する感受性を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害の発生を予防または遅延させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、哺乳類は、ヒトである。一部の実施形態では、哺乳類は、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害を患っている、及び／または罹患している。

【２９１０】

一部の実施形態では、本開示は、細胞におけるＡＣＶＲ２Ｂ発現を阻害する方法であって、（ａ）当該細胞を、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とするオリゴヌクレオチドと接触させること、及び（ｂ）ステップ（ａ）で生成された細胞を、ＡＣＶＲ２Ｂ遺伝子のｍＲＮＡ転写産物の分解を得るのに十分な時間維持することを含み、それにより、当該細胞におけるＡＣＶＲ２Ｂ遺伝子の発現を阻害する、方法に関する。一部の実施形態では、ＡＣＶＲ２Ｂ発現は、少なくとも３０％阻害される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【２９１１】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂ発現によって介在される障害の治療を必要とするヒトに、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与

することを含む、治療方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【２９１２】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害を治療するために対象において使用するための、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とするオリゴヌクレオチドを含む化合物に関する。

【２９１３】

一部の実施形態では、対象は、第２の薬剤の投与を受ける。一部の実施形態では、第２の薬剤は、オリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とする。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【２９１４】

ＡＰＯＢ関連障害の治療

一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に関する。ＡＰＯＢに対する様々な一本鎖ＲＮＡｉ剤が本明細書に開示される。

【２９１５】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＢ関連障害の治療に関する。一部の実施形態では、ＡＰＯＢ関連障害は、代謝障害、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、心疾患、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、脂質異常症、ＨＤＬ／ＬＤＬコレステロールの不均衡、高脂血症、家族性高脂血症（ＦＣＨＬ）、後天性高脂血症、スタチン抵抗性高コレステロール血症、低ベータリポタンパク質血症、高コレステロール血症、脂質誘導性小胞体ストレス、糖尿病及びインスリン抵抗性から選択される。

【２９１６】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＢ遺伝子発現を低下させるオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を細胞に導入するための方法であって、当該細胞をオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に接触させることを含む、方法に関する。

【２９１７】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＢ遺伝子発現を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む核酸脂質粒子を投与することを含む、方法に関する。

【２９１８】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＢ遺伝子発現を標的とするオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤のｉｎ　ｖｉｖｏ送達のための方法であって、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を哺乳類に投与することを含む、方法に関する。

【２９１９】

一部の実施形態では、本開示は、アテローム性動脈硬化症または脂質異常症に伴う１つ以上の症状を治療及び／または改善することを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。

【２９２０】

一部の実施形態では、本開示は、アテローム性動脈硬化症または脂質異常症に対する感受性を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。

【２９２１】

一部の実施形態では、本開示は、アテローム性動脈硬化症または脂質異常症の発生を予防または遅延させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。

【２９２２】
一部の実施形態では、本開示は、トリグリセリドレベルを低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。
【２９２３】
一部の実施形態では、本開示は、アテローム性動脈硬化症または脂質異常症に伴う１つ以上の症状を治療及び／または改善することを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。
【２９２４】
一部の実施形態では、本開示は、アテローム性動脈硬化症または脂質異常症に対する感受性を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。
【２９２５】
一部の実施形態では、本開示は、アテローム性動脈硬化症または脂質異常症の発生を予防または遅延させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。
【２９２６】
一部の実施形態では、本開示は、トリグリセリドレベルを低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。
【２９２７】
一部の実施形態では、本開示は、コレステロールレベルを低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。
【２９２８】
一部の実施形態では、本開示は、コレステロールレベルを低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。
【２９２９】
一部の実施形態では、本開示は、細胞におけるＡＰＯＢ発現を阻害する方法であって、（ａ）当該細胞を、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤と接触させること、及び（ｂ）ステップ（ａ）で生成された細胞を、ＡＰＯＢ遺伝子のｍＲＮＡ転写産物の分解を得るのに十分な時間維持することを含み、それにより、当該細胞におけるＡＰＯＢ遺伝子の発現を阻害する、方法に関する。
【２９３０】
一部の実施形態では、ＡＰＯＢ発現は、少なくとも３０％阻害される。
【２９３１】
一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＢ発現によって介在される障害の治療を必要とするヒトに、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の治療上有効な量を投与することを含む、治療方法に関する。
【２９３２】
一部の実施形態では、障害は、トリグリセリドレベルの上昇である。
【２９３３】

一部の実施形態では、障害は、トリグリセリドレベルが１５０ｍｇ／ｄＬ超または５００ｍｇ／ｄＬ超である。

【２９３４】

一部の実施形態では、投与は、リポタンパク質リパーゼ及び／または肝性リパーゼの活性の増大をもたらす。

【２９３５】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を糖尿病患者に投与することを含み、それにより、末梢インスリン感受性を改善する、末梢インスリン感受性を改善する方法に関する。

【２９３６】

一部の実施形態では、本開示は、中等度に管理されたＩＩ型糖尿病の対象に投与すること、及びＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を投与することを含み、それにより、末梢インスリン感受性を改善する、末梢インスリン感受性を改善する方法に関する。

【２９３７】

一部の実施形態では、本開示は、糖尿病の対象に投与すること、及びＡＰＯＢオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を投与することを含み、それにより、遊離脂肪酸を減少させる、遊離脂肪酸を減少させる方法に関する。

【２９３８】

一部の実施形態では、本開示は、中等度に管理された糖尿病の対象に投与すること、及びＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を投与することを含み、それにより、遊離脂肪酸を減少させる、遊離脂肪酸を減少させる方法に関する。

【２９３９】

一部の実施形態では、本開示は、糖尿病の対象に投与すること、及びＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を投与することを含み、それにより、筋細胞内のトリグリセリド蓄積を減少させる、筋細胞内のトリグリセリド蓄積を減少させる方法に関する。

【２９４０】

一部の実施形態では、本開示は、中等度に管理された糖尿病の対象に投与すること、及びＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を投与することを含み、それにより、筋細胞内のトリグリセリド蓄積を減少させる、筋細胞内のトリグリセリド蓄積を減少させる方法に関する。

【２９４１】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を対象に投与することを含み、それにより、対象の脂質プロファイルを改善する、対象の脂質プロファイルを改善する方法に関し、ここで、遊離脂肪酸、トリグリセリド、非ＨＤＬ－Ｃ、ＶＬＤＬ－Ｃ、ＶＬＤＬ、ＬＤＬ、ＩＤＬ及びＬＤＬ－Ｃ及び／またはＨＤＬ－Ｃのレベルに乱れがある。

【２９４２】

一部の実施形態では、対象は、一定用量のメトホルミンを服用している。

【２９４３】

一部の実施形態では、本開示は、末梢インスリン感受性の改善、遊離脂肪酸の減少、筋細胞内のトリグリセリド蓄積の減少、脂質プロファイルの改善、及び／または糖尿病プロファイルの改善を行うために対象において使用される、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む化合物に関する。

【２９４４】

一部の実施形態では、対象は、第２の薬剤の投与を受ける。

【２９４５】

一部の実施形態では、第２の薬剤は、ＡＰＯＢ低下剤、コレステロール低下剤、非ＨＤＬ脂質低下剤、ＬＤＬ低下剤、ＴＧ低下剤、コレステロール低下剤、ＨＤＬ上昇剤、魚油

、ナイアシン、フィブラート、スタチン、ＤＣＣＲ（ジアゾキシドの塩）、グルコース低下剤または抗糖尿病剤から選択される。

【２９４６】

ＡＰＯＣ３関連障害の治療

一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に関する。ＡＰＯＣ３に対する様々な一本鎖ＲＮＡｉ剤が本明細書に開示される。

【２９４７】

ＡＰＯＣ３発現は、報告によれば、限定されないが、以下を含む様々な障害に関連している：アテローム性動脈硬化症または脂質異常症、トリグリセリド値の上昇、コレステロール値の上昇、遊離脂肪酸の上昇、及び糖尿病。一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＣ３関連障害の患者の障害を治療または改善する方法であって、当該患者に、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の治療上有効な量を投与するステップを含む、方法に関する。

【２９４８】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＣ３遺伝子発現を低下させるオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を細胞に導入するための方法であって、当該細胞をオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤に接触させることを含む、方法に関する。

【２９４９】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＣ３遺伝子発現を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む核酸脂質粒子を投与することを含む、方法に関する。

【２９５０】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＣ３遺伝子発現を標的とするオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤のｉｎ　ｖｉｖｏ送達のための方法であって、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を哺乳類に投与することを含む、方法に関する。

【２９５１】

一部の実施形態では、本開示は、アテローム性動脈硬化症または脂質異常症に伴う１つ以上の症状を治療及び／または改善することを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。

【２９５２】

一部の実施形態では、本開示は、アテローム性動脈硬化症または脂質異常症に対する感受性を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。

【２９５３】

一部の実施形態では、本開示は、アテローム性動脈硬化症または脂質異常症の発生を予防または遅延させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。

【２９５４】

一部の実施形態では、本開示は、トリグリセリドレベルを低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。

【２９５５】

一部の実施形態では、本開示の方法は、高脂血症、Ｉ型糖尿病、ＩＩ型真性糖尿病、特

発性Ｉ型糖尿病（Ｉｂ型）、成人潜在性自己免疫性糖尿病（ＬＡＤＡ）、早期発症性２型糖尿病（ＥＯＤ）、若年発症性非定型糖尿病（ＹＯＡＤ）、若年発症成人型糖尿病（ＭＯＤＹ）、栄養不良に関連する糖尿病、妊娠糖尿病、冠状動脈性心疾患、虚血性脳卒中、血管形成術後の再狭窄、末梢血管疾患、間欠性跛行、心筋梗塞、脂質異常症、食後脂肪血症、耐糖能異常（ＩＧＴ）の状態、空腹時血漿グルコース障害の状態、代謝性アシドーシス、ケトン症、関節炎、肥満症、骨粗鬆症、高血圧、うっ血性心不全、左心室肥大、末梢性動脈疾患、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糖尿病性腎症、糸球体硬化症、慢性腎不全、糖尿病性ニューロパシー、メタボリックシンドローム、Ｘ症候群、月経前症候群、狭心症、血栓症、アテローム性動脈硬化症、一過性脳虚血発作、脳卒中、血管再狭窄、高血糖症、高インスリン血症、高トリグリセリド血症、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）コレステロールレベルの上昇（高コレステロール血症）、インスリン抵抗性、グルコース代謝障害、勃起不全、皮膚及び結合組織障害、足部潰瘍及び潰瘍性大腸炎、内皮機能不全及び血管コンプライアンス低下、高アポＢリポタンパク血症、アルツハイマー、統合失調症、認知障害、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、及び過敏性腸症候群、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、または非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）のヒトにおける治療用であり、ここで、方法は、本開示のオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を対象に投与することを含む。

【２９５６】

一部の実施形態では、方法は、門脈圧亢進症、肝タンパク質合成能力、高ビリルビン血症、または脳障害を低減し、ここで、方法は、本開示のオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を対象に投与することを含む。

【２９５７】

本開示はまた、本開示のオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を対象に投与するヒトにおける、非アルコール性脂肪性肝疾患もしくは非アルコール性脂肪性肝炎の評価スコアリングシステムの重症度の少なくとも１点の減点、非アルコール性脂肪性肝炎活性の血清マーカーレベルの低下、非アルコール性脂肪性肝炎疾患活性の低下、または非アルコール性脂肪性肝炎の医学的結果の低減の治療のための方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、アテローム性動脈硬化症または脂質異常症に伴う１つ以上の症状を治療及び／または改善することを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。

【２９５８】

一部の実施形態では、本開示は、アテローム性動脈硬化症または脂質異常症に対する感受性を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。

【２９５９】

一部の実施形態では、本開示は、アテローム性動脈硬化症または脂質異常症の発生を予防または遅延させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。

【２９６０】

一部の実施形態では、本開示は、トリグリセリドレベルを低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。

【２９６１】

一部の実施形態では、本開示は、コレステロールレベルを低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の治療上有効な量を投与することを含む、方法

に関する。
【２９６２】
一部の実施形態では、本開示は、コレステロールレベルを低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。
【２９６３】
一部の実施形態では、本開示は、細胞におけるＡＰＯＣ３発現を阻害する方法であって、（ａ）当該細胞を、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤と接触させること、及び（ｂ）ステップ（ａ）で生成された細胞を、ＡＰＯＣ３遺伝子のｍＲＮＡ転写産物の分解を得るのに十分な時間維持することを含み、それにより、当該細胞におけるＡＰＯＣ３遺伝子の発現を阻害する、方法に関する。
【２９６４】
一部の実施形態では、ＡＰＯＣ３発現は、少なくとも３０％阻害される。
【２９６５】
一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＣ３発現によって介在される障害の治療を必要とするヒトに、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の治療上有効な量を投与することを含む、治療方法に関する。
【２９６６】
一部の実施形態では、障害は、トリグリセリドレベルの上昇である。
【２９６７】
一部の実施形態では、障害は、トリグリセリドレベルが１５０ｍｇ／ｄＬ超または５００ｍｇ／ｄＬ超である。
【２９６８】
一部の実施形態では、投与は、リポタンパク質リパーゼ及び／または肝性リパーゼの活性の増大をもたらす。
【２９６９】
一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を糖尿病患者に投与することを含み、それにより、末梢インスリン感受性を改善する、末梢インスリン感受性を改善する方法に関する。
【２９７０】
一部の実施形態では、本開示は、中等度に管理されたＩＩ型糖尿病の対象に投与すること、及びＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を投与することを含み、それにより、末梢インスリン感受性を改善する、末梢インスリン感受性を改善する方法に関する。
【２９７１】
一部の実施形態では、本開示は、糖尿病の対象に投与すること、及びＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を投与することを含み、それにより、遊離脂肪酸を減少させる、遊離脂肪酸を減少させる方法に関する。
【２９７２】
一部の実施形態では、本開示は、中等度に管理された糖尿病の対象に投与すること、及びＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を投与することを含み、それにより、遊離脂肪酸を減少させる、遊離脂肪酸を減少させる方法に関する。
【２９７３】
一部の実施形態では、本開示は、糖尿病の対象に投与すること、及びＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を投与することを含み、それにより、筋細胞内のトリグリセリド蓄積を減少させる、筋細胞内のトリグリセリド蓄積を減少させる方法に関する。
【２９７４】
一部の実施形態では、本開示は、中等度に管理された糖尿病の対象に投与すること、及

びＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を投与することを含み、それにより、筋細胞内のトリグリセリド蓄積を減少させる、筋細胞内のトリグリセリド蓄積を減少させる方法に関する。

【２９７５】

一部の実施形態では、本開示は、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を対象に投与することを含む、対象の糖尿病プロファイルを改善する方法に関し、ここで、インスリン感受性指数、グルコース処理速度、グルコースＭＣＲ、グルコース代謝：インスリン比が改善し、遊離脂肪酸、トリグリセリド、非ＨＤＬ－Ｃ、ＶＬＤＬ－Ｃ、ＡＰＯＣ３含有ＶＬＤＬ、ＡＰＯＢ及びＬＤＬ－Ｃが減少し、ＨＤＬ－Ｃが増加し、それにより、対象の糖尿病プロファイルを改善する。

【２９７６】

一部の実施形態では、対象は、一定用量のメトホルミンを服用している。

【２９７７】

一部の実施形態では、本開示は、末梢インスリン感受性の改善、遊離脂肪酸の減少、筋細胞内のトリグリセリド蓄積の減少、脂質プロファイルの改善、及び／または糖尿病プロファイルの改善を行うために対象において使用される、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む化合物に関する。

【２９７８】

一部の実施形態では、対象は、第２の薬剤（例えば、追加の治療薬）の投与を受ける。

【２９７９】

一部の実施形態では、第２の薬剤は、ＡＰＯＣ３低下剤、コレステロール低下剤、非ＨＤＬ脂質低下剤、ＬＤＬ低下剤、ＴＧ低下剤、コレステロール低下剤、ＨＤＬ上昇剤、魚油、ナイアシン、フィブラート、スタチン、ＤＣＣＲ（ジアゾキシドの塩）、グルコース低下剤または抗糖尿病剤から選択される。

【２９８０】

本開示のオリゴヌクレオチドは、単独で、または１つ以上の追加の治療薬と組み合わせて投与することができる。「組み合わせて投与される」または「併用療法」とは、本開示のオリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療薬が、治療される哺乳類に同時投与されることを意味する。組み合わせて投与される場合、各構成要素は、同時に投与されてもよいし、異なる時点で任意の順序で逐次投与されてもよい。したがって、各構成要素は、別々に投与されてもよいが、所望の治療効果が得られるように十分に近い時間内に投与され得る。そのため、本明細書に記載される組成物ならびに予防及び治療の方法は、組み合わせ剤の使用を含む。

【２９８１】

組み合わせ剤は、治療上有効な量で哺乳類に投与される。「治療上有効な量」とは、単独または追加の治療薬と組み合わせて哺乳類に投与した場合、所望の疾患／状態（例えば、肥満症、糖尿病、及び心血管病態）を治療するのに十分な本開示のオリゴヌクレオチドの量を意味する。

【２９８２】

一部の実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、抗炎症性剤、抗糖尿病剤、及びコレステロール／脂質調整剤から選択される追加の医薬品と組み合わせて投与され得る。

【２９８３】

一部の実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、以下から選択される追加の医薬品と組み合わせて投与され得る：アセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼ－（ＡＣＣ）阻害剤、ジアシルグリセロールＯ－アシルトランスフェラーゼ１（ＤＧＡＴ－１）阻害剤、ジアシルグリセロールＯ－アシルトランスフェラーゼ２（ＤＧＡＴ－２）阻害剤、モノアシルグリセロールＯ－アシルトランスフェラーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）－１０阻害剤、ＡＭＰＫ活性化剤、スルホニル尿素、メグリチニド、α－アミラーゼ阻害剤、α－グルコシドヒドロラーゼ阻害剤、α－グルコシダーゼ阻害剤、ＰＰＡＲγアゴニスト、ＰＰＡＲα／γアゴニスト、ビグアニド、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）調

節剤、リラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、アルビグルチド、リキシセナチド、デュラグルチド、セマグルチド、タンパク質チロシンホスファターゼ－１Ｂ（ＰＴＰ－１Ｂ）阻害剤、ＳＩＲＴ－１活性化剤、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ－ＩＶ）阻害剤、インスリン分泌促進剤、脂肪酸酸化阻害剤、Ａ２アンタゴニスト、ｃ－ｊｕｎアミノ末端キナーゼ（ＪＮＫ）阻害剤、グルコキナーゼ活性化剤（ＧＫａ）、インスリン、インスリン模倣剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、ＶＰＡＣ２受容体アゴニスト、ＳＧＬＴ２阻害剤、グルカゴン受容体調節剤、ＧＰＲ１１９調節剤，ＦＧＦ２１誘導体もしくはアナログ、ＴＧＲ５受容体調節剤、ＧＰＢＡＲ１受容体調節剤、ＧＰＲ４０アゴニスト、ＧＰＲ１２０調節剤、高親和性ニコチン酸受容体（ＨＭ７４Ａ）活性化剤、ＳＧＬＴ１阻害剤、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ酵素の阻害剤もしくは調節剤、フルクトース１，６－ジホスファターゼの阻害剤、アルドースレダクターゼの阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体阻害剤、ＴＯＲＣ２の阻害剤、ＣＣＲ２及び／またはＣＣＲ５の阻害剤、ＰＫＣアイソフォーム（例えば、ＰＫＣα、ＰＫＣβ、ＰＫＣγ）の阻害剤、脂肪酸シンテターゼの阻害剤、セリンパルミトイルトランスフェラーゼの阻害剤、ＧＰＲ８１、ＧＰＲ３９、ＧＰＲ４３、ＧＰＲ４１、ＧＰＲ１０５、Ｋｖ１．３、レチノール結合タンパク質４、グルココルチコイド受容体、ソマトスタイン受容体の調節剤、ＰＤＨＫ２もしくはＰＤＨＫ４の阻害剤もしくは調節剤、ＭＡＰ４Ｋ４の阻害剤、ＩＬ１ベータを含むＩＬ１ファミリーの調節剤、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、フィブラート、胆汁酸隔離剤、ＡＣＡＴ阻害剤、ＭＴＰ阻害剤、リポオキシゲナーゼ阻害剤、コエステロール吸収阻害剤、ＰＣＳＫ９調節剤、コレステリルエステル転移タンパク質阻害剤ならびにＲＸＲアルファの調節剤。

【２９８４】

一部の実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、以下から選択される追加の医薬品と組み合わせて投与され得る：システアミンもしくはその薬学的許容可能な塩、シスタミンもしくはその薬学的許容可能な塩、抗酸化化合物、レシチン、ビタミンＢ複合体、胆汁塩製剤、カンナビノイド－１（ＣＢ１）受容体のアンタゴニスト、カンナビノイド－１（ＣＢ１）受容体のインバースアゴニスト、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体）活性制御剤、ベンゾチアゼピンもしくはベンゾチエピン化合物、タンパク質チロシンホスファターゼＰＴＰＲＵを阻害するＲＮＡアンチセンス構築物、ヘテロ原子様置換ピペリジン及びその誘導体、ステアロイル補酵素アルファデルタ－９デサチュラーゼを阻害する能力を有するアザシクロペンタン誘導体、アディポネクチンの分泌促進活性もしくは誘導活性を有するアシルアミド化合物、第四級アンモニウム化合物、グラチラマー酢酸塩、ペントラキシンタンパク質、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、ｎ－アセチルシステイン、イソフラボン化合物、マクロライド抗生物質、ガレクチン阻害剤、抗体、またはそれらの任意の組み合わせ。

【２９８５】

一部の実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）及び／または非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）の治療薬（すなわち、抗ＮＡＳＨ剤及び抗ＮＡＦＬＤ剤）、例えば、オルリスタット、ＴＺＤ及び他のインスリン抵抗性改善剤、ＦＧＦ２１アナログ、メトホルミン、オメガ３酸エチルエステル（例えば、Ｌｏｖａｚａ）、フィブラート、ＨＭＧ　ＣｏＡ－レダクターゼ阻害剤、エジチムブ、プロブコール、ウルソデオキシコール酸、ＴＧＲ５アゴニスト、ＦＸＲアゴニスト、ビタミンＥ、ベタイン、ペントキシフィリン、ＣＢ１アンタゴニスト、カルニチン、Ｎ－アセチルシステイン、還元型グルタチオン、ロルカセリン、ナルトレキソンとブプロプリオンの組み合わせ、ＳＧＬＴ２阻害剤、フェンテルミン、トピラマート、インクレチン（ＧＬＰ及びＧＩＰ）アナログ及びアンギオテンシン受容体遮断剤などと組み合わせて投与され得る。非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）及び／または非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）の治療に好ましい薬剤（すなわち、抗ＮＡＳＨ剤及び抗ＮＡＦＬＤ剤）は、アセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼ（ＡＣＣ）阻害剤、ケトヘキソキナーゼ（ＫＨＫ）阻害剤、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト、ＦＸＲアゴニスト、ＣＢ１アンタゴニスト、Ａ

ＳＫ１阻害剤、ＣＣＲ２及び／またはＣＣＲ５の阻害剤、ＰＮＰＬＡ３阻害剤、ＤＧＡＴ１阻害剤、ＤＧＡＴ２阻害剤、ＦＧＦ２１アナログ、ＦＧＦ１９アナログ、ＳＧＬＴ２阻害剤、ＰＰＡＲアゴニスト、ＡＭＰＫ活性化剤、ＳＣＤ１阻害剤またはＭＰＯ阻害剤である。同一の出願人による２０１７／１２／０１に出願の特許出願第ＰＣＴ／ＩＢ２０１７／０５７５７７号は、ＧＬＰ－１受容体アゴニストに関する。最も好ましいのは、ＦＸＲアゴニスト、アポトーシスシグナル調節キナーゼ１（ＡＳＫ１）阻害剤、ＰＰＡＲアゴニスト、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト、ＳＧＬＴ阻害剤、ＡＣＣ阻害剤及びＫＨＫ阻害剤である。

【２９８６】

一部の実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、以下のいずれかを含む抗糖尿病剤と組み合わせて投与され得る：インスリン、メトホミン、ＤＰＰＩＶ阻害剤（例えば、シタグリプチン）、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト、アナログ及び模倣物、ＳＧＬＴ１及びＳＧＬＴ２阻害剤（例えば、エルツグリホジン））。好ましい薬剤は、メタホルミン、シタグリプチンリン及びエルツグリホジンである。好適な抗糖尿病剤としては、ＷＯ２００９１４４５５４、ＷＯ２００３０７２１９７、ＷＯ２００９１４４５５５、及びＷＯ２００８０６５５０８に記載のものなどのアセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼ－（ＡＣＣ）阻害剤、ＷＯ０９０１６４６２またはＷＯ２０１００８６８２０に記載のものなどのジアシルグリセロールＯ－アシルトランスフェラーゼ１（ＤＧＡＴ－１）阻害剤、ＡＺＤ７６８７またはＬＣＱ９０８、ＷＯ２０１５／１４０６５８に記載のものなどのジアシルグリセロールＯ－アシルトランスフェラーゼ２（ＤＧＡＴ－２）阻害剤、モノアシルグリセロールＯ－アシルトランスフェラーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）－１０阻害剤、ＡＭＰＫ活性化剤、スルホニル尿素（例えば、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ジアビネーゼ、グリベンクラミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド、グリペンチド、グリキドン、グリソラミド、トラザミド、及びトルブタミド）、メグリチニド、α－アミラーゼ阻害剤（例えば、テンダミスタット、トレスタチン及びＡＬ－３６８８）、α－グルコシドヒドロラーゼ阻害剤（例えば、アカルボース）、α－グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アディポシン、カミグリボース、エミグリテート、ミグリトール、ボグリボース、プラディマイシン－Ｑ、及びサルボスタチン）、ＰＰＡＲγアゴニスト（例えば、バラグリタゾン、シグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、イサグリタゾン、ピオグリタゾン及びロシグリタゾン）、ＰＰＡＲα／γアゴニスト（例えば、ＣＬＸ－０９４０、ＧＷ－１５３６、ＧＷ－１９２９、ＧＷ－２４３３、ＫＲＰ－２９７、Ｌ－７９６４４９、ＬＲ－９０、ＭＫ－０７６７及びＳＢ－２１９９９４）、ビグアニド（例えば、メトホルミン）、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体アゴニスト（例えば、エキセンジン－３及びエキセンジン－４）、リラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド（Ｂｙｅｔｔａ（登録商標））、アルビグルチド、リキシセナチド、デュラグルチド、セマグルチド、ＮＮ－９９２４、ＴＴＰ－０５４．ＴＴＰ－２７３、タンパク質チロシンホスファターゼ－１Ｂ（ＰＴＰ－１Ｂ）阻害剤（例えば、トロズスクエミン、ヒルチオサール抽出物、及びＺｈａｎｇ，Ｓ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ｔｏｄａｙ，１２（９／１０），３７３－３８１（２００７）に開示されている化合物）、ＳＩＲＴ－１活性化剤（例えば、レスベラトロール、ＧＳＫ２２４５８４０またはＧＳＫ１８４０７２）、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ－ＩＶ）阻害剤（例えば、ＷＯ２００５１１６０１４のもの、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、デュトグリプチン、リナグリプチン及びサクサグリプチン）、インスリン分泌促進剤、脂肪酸酸化阻害剤、Ａ２アンタゴニスト、ｃ－ｊｕｎアミノ末端キナーゼ（ＪＮＫ）阻害剤、ＷＯ２０１０１０３４３７、ＷＯ２０１０１０３４３８、ＷＯ２０１００１３１６１、ＷＯ２００７１２２４８２に記載のものなどのグルコキナーゼ活性化剤（ＧＫａ）、ＴＴＰ－３９９、ＴＴＰ－３５５、ＴＴＰ－５４７、ＡＺＤ１６５６、ＡＲＲＹ４０３、ＭＫ－０５９９、ＴＡＫ－３２９、ＡＺＤ５６５８またはＧＫＭ－００１、インスリン、インスリン模倣物、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤（例えば、ＧＳＫ１３６２８８５）、ＶＰＡＣ２受容体アゴニスト、Ｅ．Ｃ．Ｃｈａｏ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ

Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ９，５５１－５５９（Ｊｕｌｙ ２０１０）に記載のものなどのＳＧＬＴ２阻害剤、例えば、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジン、トホグリフロジン（ＣＳＧ４５２）、エルツグリフロジン、ＡＳＰ－１９４１、ＴＨＲ１４７４、ＴＳ－０７１、ＩＳＩＳ３８８６２６及びＬＸ４２１１ならびにＷＯ２０１００２３５９４に記載のもの、Ｄｅｍｏｎｇ，Ｄ．Ｅ．ｅｔ ａｌ．Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２００８，４３，１１９－１３７に記載のものなどのグルカゴン受容体調節剤、ＧＰＲ１１９調節剤、特に、ＷＯ２０１０１４００９２、ＷＯ２０１０１２８４２５、ＷＯ２０１０１２８４１４、ＷＯ２０１０１０６４５７、Ｊｏｎｅｓ，Ｒ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２００９，４４，１４９－１７０に記載のものなどのアゴニスト（例えば、ＭＢＸ－２９８２、ＧＳＫ１２９２２６３、ＡＰＤ５９７及びＰＳＮ８２１）、Ｋｈａｒｉｔｏｎｅｎｋｏｖ，Ａ．ｅｔ ａｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎａｌ Ｄｒｕｇｓ ２００９，１０（４）３５９－３６４に記載のものなどのＦＧＦ２１誘導体またはアナログ、ＴＧＲ５（ＧＰＢＡＲ１とも称される）受容体調節剤、特に、Ｚｈｏｎｇ，Ｍ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｔｏｐｉｃｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１０，１０（４），３８６－３９６に記載のもの及びＩＮＴ７７７などのアゴニスト、Ｍｅｄｉｎａ，Ｊ．Ｃ．，Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００８，４３，７５－８５に記載のものなどのＧＰＲ４０アゴニスト、例えば、限定するものではないが、ＴＡＫ－８７５、ＧＰＲ１２０調節剤、特にアゴニスト、高親和性ニコチン酸受容体（ＨＭ７４Ａ）活性化剤、及びＧＳＫ１６１４２３５などのＳＧＬＴ１阻害剤が含まれる。本開示のオリゴヌクレオチドと組み合わせることができる抗糖尿病剤の更なる代表的な一覧は、例えば、ＷＯ２０１１００５６１１の２８頁３５行から３０頁１９行に見出すことができる。好ましい抗糖尿病剤は、メトホルミン及びＤＰＰ－ＩＶ阻害剤（例えば、シタグリプチンリン、ビルダグリプチン、アログリプチン、デュトグリプチン、リナグリプチン及びサクサグリプチン）である。他の抗糖尿病剤としては、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ酵素の阻害剤もしくは調節剤、フルクトース１，６－ジホスファターゼの阻害剤、アルドースレダクターゼの阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体阻害剤、ＴＯＲＣ２の阻害剤、ＣＣＲ２及び／またはＣＣＲ５の阻害剤、ＰＫＣアイソフォーム（例えば、ＰＫＣα、ＰＫＣβ、ＰＫＣγ）の阻害剤、脂肪酸シンテターゼの阻害剤、セリンパルミトイルトランスフェラーゼの阻害剤、ＧＰＲ８１、ＧＰＲ３９、ＧＰＲ４３、ＧＰＲ４１、ＧＰＲ１０５、Ｋｖ１．３、レチノール結合タンパク質４、グルココルチコイド受容体、ソマトスタイン受容体（例えば、ＳＳＴＲ１、ＳＳＴＲ２、ＳＳＴＲ３及びＳＳＴＲ５）の調節剤、ＰＤＨＫ２もしくはＰＤＨＫ４の阻害剤もしくは調節剤、ＭＡＰ４Ｋ４の阻害剤、ＩＬ１ベータを含むＩＬ１ファミリーの調節剤、ＲＸＲアルファの調節剤が含まれ得る。加えて、好適な抗糖尿病剤には、Ｃａｒｐｉｎｏ，Ｐ．Ａ．，Ｇｏｏｄｗｉｎ，Ｂ．Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔ，２０１０，２０（１２），１６２７－５１に列記される機序が含まれる。

【２９８７】

好適な抗肥満剤としては、１１β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ－１（１１β－ＨＳＤ１型）阻害剤、ステアロイル－ＣｏＡデサチュラーゼ－１（ＳＣＤ－１）阻害剤、ＭＣＲ－４アゴニスト、コレシストキニン－Ａ（ＣＣＫ－Ａ）アゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤（シブトラミンなど）、交感神経様作用剤、β３アドレナリン作動性アゴニスト、ドーパミンアゴニスト（ブロモクリプチンなど）、メラノサイト刺激ホルモンアナログ、５ＨＴ２ｃアゴニスト、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、レプチン（ＯＢタンパク質）、レプチンアナログ、レプチンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、リパーゼ阻害剤（テトラヒドロリプスタチン、すなわち、オルリスタットなど）、食欲抑制剤（ボンベシンアゴニストなど）、神経ペプチドＹアンタゴニスト（例えば、ＮＰＹ５アンタゴニスト）、ＰＹＹ３－３６（そのアナログを含む）、甲状腺ホルモン剤、デヒドロエピアンドロステロンまたはそのアナログ、グルココルチコイドアゴニストまた

はアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、毛様体神経栄養因子（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．（Ｔａｒｒｙｔｏｗｎ，ＮＹ）及びＰｒｏｃｔｅｒ＆Ｇａｍｂｌｅ　Ｃｏｍｐａｎｙ（Ｃｉｎｃｉｎｎａｔｉ，ＯＨ）から入手可能なＡｘｏｋｉｎｅ（商標）など）、ヒトアグーチ関連タンパク質（ＡＧＲＰ）阻害剤、グレリンアンタゴニスト、ヒスタミン３アンタゴニストまたはインバースアゴニスト、ニューロメジンＵアゴニスト、ＭＴＰ／ＡｐｏＢ阻害剤（例えば、ジルロタピドなどの小腸選択的ＭＴＰ阻害剤）、オピオイドアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、ナルトレキソンとブプロプリオンの組み合わせなどが含まれる。

【２９８８】

本開示の組み合わせ態様における使用に好ましい抗肥満剤としては、小腸選択的ＭＴＰ阻害剤（例えば、ジルロタピド、ミトラタピド及びインプリタピド、Ｒ５６９１８（ＣＡＳ番号４０３９８７）及びＣＡＳ番号９１３５４１－４７－６）、ＣＣＫａアゴニスト（例えば、ＰＣＴ国際公開第ＷＯ２００５／１１６０３４号または米国特許出願公開第２００５－０２６７１００Ａ１号に記載のＮ－ベンジル－２－［４－（１Ｈ－インドール－３－イルメチル）－５－オキソ－１－フェニル－４，５－ジヒドロ－２，３，６，１０ｂ－テトラアザ－ベンゾ［ｅ］アズレン－６－イル］－Ｎ－イソプロピル－アセトアミド）、５ＨＴ２ｃアゴニスト（例えば、ロルカセリン）、ＭＣＲ４アゴニスト（例えば、ＵＳ６，８１８，６５８に記載の化合物）、リパーゼ阻害剤（例えば、Ｃｅｔｉｌｉｓｔａｔ）、ＰＹＹ３－３６（本明細書で使用されるとき、「ＰＹＹ３－３６」は、ペグ化ＰＹＹ３－３６、例えば、米国特許出願公開第２００６／０１７８５０１号に記載のものなどのアナログを含む）、オピオイド拮抗薬（例えば、ナルトレキソン）、ナルトレキソンとブプロプリオンの組み合わせ、オレオイル－エストロン（ＣＡＳ番号１８０００３－１７－２）、オビネピチド（ＴＭ３０３３８）、プラムリンタイド（Ｓｙｍｌｉｎ（登録商標））、テソフェンシン（ＮＳ２３３０）、レプチン、リラグルチド、ブロモクリプチン、オルリスタット、エキセナチド（Ｂｙｅｔｔａ（登録商標））、ＡＯＤ－９６０４（ＣＡＳ番号２２１２３１－１０－３）、フェンテルミン及びトピラマート（商品名：Ｑｓｙｍｉａ）、ならびにシブトラミンが含まれる。好ましくは、本開示のオリゴヌクレオチド及び併用療法は、運動及びしっかりとした食生活とともに行われる。

【２９８９】

当分野の当業者であれば、本開示のオリゴヌクレオチドが以下の段落に記載されるような心血管または脳血管の治療とともに使用されてもよいことを認識するだろう。本開示のオリゴヌクレオチドはまた、ＰＣＩ、ステント術、薬剤溶出性ステント、幹細胞療法を含む心血管療法、及び埋め込み型のペースメーカー、除細動器、または心臓再同期療法などの医療装置とともに使用されてもよい。

【２９９０】

本開示のオリゴヌクレオチドは、以下のいずれかと組み合わせ使用され得る：コレステロール調節剤（コレステロール低下剤を含む）、例えば、リパーゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡシンターゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ遺伝子発現阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡシンターゼ遺伝子発現阻害剤、ＭＴＰ／Ａｐｏ　Ｂ分泌阻害剤、ＣＥＴＰ阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール合成阻害剤、スクアレンシンテターゼ阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤、スクアレンシクラーゼ阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ／スクアレンシクラーゼ組み合わせ阻害剤、フィブラート、ナイアシン、イオン交換樹脂、抗酸化剤、ＡＣＡＴ阻害剤または胆汁酸隔離剤またはミポメルセンなどの薬剤。

【２９９１】

好適なコレステロール／脂質低下剤及び脂質プロファイル治療法の例としては、以下が挙げられる：ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤（例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、フルバスタチン、ＮＫ－１０４（別名イタバスタチン、またはニスヴァスタチンまたはニスバスタチン）及びＺＤ－４５２２（別名ロス

バスタチン、またはアタバスタチンまたはビサスタチン）；スクアレンシンテターゼ阻害剤；フィブラート；胆汁酸隔離剤（クエストランなど）；ＡＣＡＴ阻害剤；ＭＴＰ阻害剤；リポオキシゲナーゼ阻害剤；コエステロール吸収阻害剤；及びコレステリルエステル転移タンパク質阻害剤。他のアテローム性動脈硬化剤には、ＰＣＳＫ９調整剤が含まれる。

【２９９２】

ＫＲＴ１４関連障害の治療

一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４を標的とするオリゴヌクレオチド（例えば、ＫＲＴ１４標的配列またはＫＲＴ１４標的配列に相補的な配列を含むオリゴヌクレオチド）に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４の標的特異的ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態では、本開示は、ＲＮａｓｅ Ｈ及び／またはＲＮＡ干渉によって介在される、ＫＲＴ１４の標的特異的ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチドに関する。ＫＲＴ１４を標的とする能力を有するそのような様々なオリゴヌクレオチドが本明細書に開示される。

【２９９３】

一部の実施形態では、ＫＲＴ１４関連障害の非限定的な例としては、単純型表皮水疱症及び網状色素性皮膚症が挙げられる。

【２９９４】

一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４関連障害の患者の障害を治療または改善する方法であって、当該患者に、ＫＲＴ１４を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与するステップを含む、方法に関する。

【２９９５】

一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４関連障害の患者の障害を治療または改善する方法であって、当該患者に、ＫＲＴ１４を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与するステップを含み、ＫＲＴ１４関連障害は、単純型表皮水疱症及び網状色素性皮膚症から選択される、方法に関する。

【２９９６】

一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４遺伝子発現を低下させるオリゴヌクレオチドを細胞に導入するための方法であって、当該細胞をオリゴヌクレオチドに接触させることを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【２９９７】

一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４遺伝子発現を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＫＲＴ１４を標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【２９９８】

一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４遺伝子発現を標的とするオリゴヌクレオチドのｉｎ ｖｉｖｏ送達のための方法であって、ＫＲＴ１４を標的とするオリゴヌクレオチドを哺乳類に投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、哺乳類は、ヒトである。一部の実施形態では、哺乳類は、ＫＲＴ１４関連障害を患っている、及び／または罹患している。一部の実施形態では、哺乳類は、単純型表皮水疱症及び網状色素性皮膚症から選択されるＫＲＴ１４関連障害を患っている、及び／または罹患している。

【２９９９】

一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４関連障害に伴う１つ以上の症状を治療及び／または改善することを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＫＲＴ１４を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４関連障害に対する

感受性を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＫＲＴ１４を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４関連障害の発生を予防または遅延させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＫＲＴ１４を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４関連障害に伴う１つ以上の症状を治療及び／または改善することを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＫＲＴ１４を標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４関連障害に対する感受性を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＫＲＴ１４を標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４関連障害の発生を予防または遅延させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＫＲＴ１４を標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、哺乳類は、ヒトである。一部の実施形態では、哺乳類は、ＫＲＴ１４関連障害を患っている、及び／または罹患している。一部の実施形態では、哺乳類は、単純型表皮水疱症及び網状色素性皮膚症から選択されるＫＲＴ１４関連障害を患っている、及び／または罹患している。

【３０００】

一部の実施形態では、本開示は、細胞におけるＫＲＴ１４発現を阻害する方法であって、（ａ）当該細胞を、ＫＲＴ１４を標的とするオリゴヌクレオチドと接触させること、及び（ｂ）ステップ（ａ）で生成された細胞を、ＫＲＴ１４遺伝子のｍＲＮＡ転写産物の分解を得るのに十分な時間維持することを含み、それにより、当該細胞におけるＫＲＴ１４遺伝子の発現を阻害する、方法に関する。一部の実施形態では、ＫＲＴ１４発現は、少なくとも３０％阻害される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【３００１】

一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４発現によって介在される障害の治療を必要とするヒトに、ＫＲＴ１４を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、治療方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【３００２】

一部の実施形態では、本開示は、ＫＲＴ１４関連障害を治療するために対象において使用するための、ＫＲＴ１４を標的とするオリゴヌクレオチドを含む化合物に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、ＫＲＴ１４関連障害は、単純型表皮水疱症及び網状色素性皮膚症から選択される。

【３００３】

一部の実施形態では、対象は、第２の薬剤の投与を受ける。一部の実施形態では、第２の薬剤は、オリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＫＲＴ１４を標的とする。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【３００４】

ミオスタチン関連障害の治療

一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチンを標的とするオリゴヌクレオチド（例えば、ミオスタチン標的配列またはミオスタチン標的配列に相補的な配列を含むオリゴヌクレオチド）に関する。一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチンの標的特異的ノック

ダウンを誘導するオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態では、本開示は、ＲＮａｓｅ　Ｈ及び／またはＲＮＡ干渉によって介在される、ミオスタチンの標的特異的ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチドに関する。ミオスタチンを標的とする能力を有するそのような様々なオリゴヌクレオチドが本明細書に開示される。

【３００５】

一部の実施形態では、ミオスタチン関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：筋骨格疾患もしくは障害；筋萎縮もしくはジストロフィー；コルチゾール、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、もしくはプレドニゾロンなどのグルココルチコイドによる治療、神経外傷による除神経、もしくは変性、代謝性もしくは炎症性ニューロパチー（例えば、ギラン・バレー症候群、末梢神経障害、または環境毒素もしくは薬物への暴露）の結果、もしくはミオトニーなどのミオパチーのいずれかの結果もしくはそれに関連する筋萎縮；ネマリンミオパチー、マルチ／ミニコアミオパチー及び筋細管（中心核）ミオパチーを含む先天性ミオパチー；ミトコンドリアミオパチー；家族性周期性麻痺；炎症性ミオパチー；グリコーゲンもしくは脂質蓄積症によって引き起こされるもののような代謝性ミオパチー；皮膚筋炎；多発性筋炎；封入体筋炎；骨化性筋炎；横紋筋融解症及びミオグロビン尿症；デュシェンヌ型、ベッカー型、筋強直性、顔面肩甲上腕型、エメリー・ドライフス型、眼咽頭筋型、肢帯型、肢帯型、福山型、先天性筋ジストロフィー、もしくは遺伝性遠位型ミオパチーなどの筋ジストロフィー症候群；骨粗鬆症、骨折、低身長、もしくは小人症；成人運動ニューロン疾患、乳児期脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、若年性脊髄性筋萎縮症、多巣性伝導ブロックを伴う自己免疫性運動ニューロパチー、脳卒中もしくは脊髄損傷に起因する麻痺、外傷、長期ベッド療養、随意不活動、不随意不活動に起因する骨格固定、代謝ストレスもしくは栄養不足、癌、ＡＩＤＳ、断食、甲状腺障害、糖尿病、良性先天性筋緊張低下症、中心コア病、火傷、慢性閉塞性肺疾患、肝疾患（線維症、肝硬変などの例）、敗血症、腎不全、うっ血性心不全、加齢、宇宙旅行もしくは無重力環境での時間消費の結果またはそれに関連する筋萎縮；サルコペニア、皮膚萎縮、筋肉消耗、脳萎縮、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、肺気腫、骨粗鬆症、変形性関節症、免疫不全、高血圧、認知症、ハンチントン病、アルツハイマー病、白内障、加齢黄斑変性、前立腺癌、脳卒中、余命の減少、フレイル、記憶喪失、しわ、腎機能障害、及び加齢に伴う聴力損失；ＩＩ型糖尿病、メタボリックシンドローム、高血糖症、及び肥満症を含む代謝障害；または急性及び／または慢性の腎疾患もしくは腎不全、肝線維症もしくは肝硬変、乳癌などのがん、パーキンソン病；悪液質、リウマチ様関節炎に伴う悪液質及びがんに伴う悪液質；ＡＬＳ、脳萎縮、もしくは認知症及び貧血などの神経細胞死に関連する状態；または筋萎縮を引き起こす障害もしくは筋萎縮に関連する障害。

【３００６】

一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチン関連障害の患者の障害を治療または改善する方法であって、当該患者に、ミオスタチンを標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与するステップを含む、方法に関する。

【３００７】

一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチン関連障害の患者の障害を治療または改善する方法であって、当該患者に、ミオスタチンを標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与するステップを含む、方法に関する。

【３００８】

一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチン遺伝子発現を低下させるオリゴヌクレオチドを細胞に導入するための方法であって、当該細胞をオリゴヌクレオチドに接触させることを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【３００９】

一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチン遺伝子発現を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ミオスタチンを標的

とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【３０１０】

一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチン遺伝子発現を標的とするオリゴヌクレオチドのｉｎ　ｖｉｖｏ送達のための方法であって、ミオスタチンを標的とするオリゴヌクレオチドを哺乳類に投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、哺乳類は、ヒトである。一部の実施形態では、哺乳類は、ミオスタチン関連障害を患っている、及び／または罹患している。

【３０１１】

一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチン関連障害に伴う１つ以上の症状を治療及び／または改善することを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ミオスタチンを標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチン関連障害に対する感受性を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ミオスタチンを標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチン関連障害の発生を予防または遅延させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ミオスタチンを標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチン関連障害に伴う１つ以上の症状を治療及び／または改善することを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ミオスタチンを標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチン関連障害に対する感受性を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ミオスタチンを標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチン関連障害の発生を予防または遅延させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ミオスタチンを標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、哺乳類は、ヒトである。一部の実施形態では、哺乳類は、ミオスタチン関連障害を患っている、及び／または罹患している。

【３０１２】

一部の実施形態では、本開示は、細胞におけるミオスタチン発現を阻害する方法であって、（ａ）当該細胞を、ミオスタチンを標的とするオリゴヌクレオチドと接触させること、及び（ｂ）ステップ（ａ）で生成された細胞を、ミオスタチン遺伝子のｍＲＮＡ転写産物の分解を得るのに十分な時間維持することを含み、それにより、当該細胞におけるミオスタチン遺伝子の発現を阻害する、方法に関する。一部の実施形態では、ミオスタチン発現は、少なくとも３０％阻害される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【３０１３】

一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチン発現によって介在される障害の治療を必要とするヒトに、ミオスタチンを標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、治療方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【３０１４】

一部の実施形態では、本開示は、ミオスタチン関連障害を治療するために対象において使用するための、ミオスタチンを標的とするオリゴヌクレオチドを含む化合物に関する。

【３０１５】
一部の実施形態では、対象は、第２の薬剤の投与を受ける。一部の実施形態では、第２の薬剤は、オリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ミオスタチンを標的とする。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。
【３０１６】
ＰＣＳＫ９関連障害の治療
一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９を標的とするオリゴヌクレオチド（例えば、ＰＣＳＫ９標的配列またはＰＣＳＫ９標的配列に相補的な配列を含むオリゴヌクレオチド）に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９の標的特異的ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態では、本開示は、ＲＮａｓｅ　Ｈ及び／またはＲＮＡ干渉によって介在される、ＰＣＳＫ９の標的特異的ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチドに関する。ＰＣＳＫ９を標的とする能力を有するそのような様々なオリゴヌクレオチドが本明細書に開示される。
【３０１７】
一部の実施形態では、ＰＣＳＫ９関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：アテローム性動脈硬化症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、心血管疾患、肥満症、高血圧、総コレステロールレベルの上昇、非高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）コレステロールレベルの上昇、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ－Ｃ）レベルの上昇、アポリポタンパク質Ｂ１００（ＡＰＯＢ１００）レベルの上昇、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、原発性高コレステロール血症、家族性非家族性高コレステロール血症、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（ｈｅＦＨ）、スタチンによって制御されない高コレステロール血症、及びスタチンに抵抗性のある高コレステロール血症。
【３０１８】
一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９関連障害の患者の障害を治療または改善する方法であって、当該患者に、ＰＣＳＫ９を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与するステップを含む、方法に関する。
【３０１９】
一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９関連障害の患者の障害を治療または改善する方法であって、当該患者に、ＰＣＳＫ９を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与するステップを含む、方法に関し、ここで、ＰＣＳＫ９関連障害は、以下から選択される：アテローム性動脈硬化症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、心血管疾患、肥満症、高血圧、総コレステロールレベルの上昇、非高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）コレステロールレベルの上昇、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ－Ｃ）レベルの上昇、アポリポタンパク質Ｂ１００（ＡＰＯＢ１００）レベルの上昇、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、原発性高コレステロール血症、家族性非家族性高コレステロール血症、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（ｈｅＦＨ）、スタチンによって制御されない高コレステロール血症、及びスタチンに抵抗性のある高コレステロール血症。
【３０２０】
一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９遺伝子発現を低下させるオリゴヌクレオチドを細胞に導入するための方法であって、当該細胞をオリゴヌクレオチドに接触させることを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。
【３０２１】
一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９遺伝子発現を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＰＣＳＫ９を標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖Ｒ

ＮＡｉ剤である。
【３０２２】
一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９遺伝子発現を標的とするオリゴヌクレオチドのｉｎ　ｖｉｖｏ送達のための方法であって、ＰＣＳＫ９を標的とするオリゴヌクレオチドを哺乳類に投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、哺乳類は、ヒトである。一部の実施形態では、哺乳類は、ＰＣＳＫ９関連障害を患っている、及び／または罹患している。一部の実施形態では、哺乳類は、以下から選択される、ＰＣＳＫ９関連障害を患っている、及び／または罹患している：アテローム性動脈硬化症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、心血管疾患、肥満症、高血圧、総コレステロールレベルの上昇、非高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）コレステロールレベルの上昇、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ－Ｃ）レベルの上昇、アポリポタンパク質Ｂ１００（ＡＰＯＢ１００）レベルの上昇、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、原発性高コレステロール血症、家族性非家族性高コレステロール血症、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（ｈｅＦＨ）、スタチンによって制御されない高コレステロール血症、及びスタチンに抵抗性のある高コレステロール血症。
【３０２３】
一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９関連障害に伴う１つ以上の症状を治療及び／または改善することを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＰＣＳＫ９を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９関連障害に対する感受性を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＰＣＳＫ９を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９関連障害の発生を予防または遅延させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＰＣＳＫ９を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９関連障害に伴う１つ以上の症状を治療及び／または改善することを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＰＣＳＫ９を標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９関連障害に対する感受性を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＰＣＳＫ９を標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９関連障害の発生を予防または遅延させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＰＣＳＫ９を標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、哺乳類は、ヒトである。一部の実施形態では、哺乳類は、ＰＣＳＫ９関連障害を患っている、及び／または罹患している。一部の実施形態では、哺乳類は、以下から選択される、ＰＣＳＫ９関連障害を患っている、及び／または罹患している：アテローム性動脈硬化症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、心血管疾患、肥満症、高血圧、総コレステロールレベルの上昇、非高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）コレステロールレベルの上昇、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ－Ｃ）レベルの上昇、アポリポタンパク質Ｂ１００（ＡＰＯＢ１００）レベルの上昇、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、原発性高コレステロール血症、家族性非家族性高コレステロール血症、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（ｈｅＦＨ）、スタチンによって制御されない高コレステロール血症、及びスタチンに抵抗性のある高コレステロール血症。

【３０２４】
一部の実施形態では、本開示は、細胞におけるＰＣＳＫ９発現を阻害する方法であって、（ａ）当該細胞を、ＰＣＳＫ９を標的とするオリゴヌクレオチドと接触させること、及び（ｂ）ステップ（ａ）で生成された細胞を、ＰＣＳＫ９遺伝子のｍＲＮＡ転写産物の分解を得るのに十分な時間維持することを含み、それにより、当該細胞におけるＰＣＳＫ９遺伝子の発現を阻害する、方法に関する。一部の実施形態では、ＰＣＳＫ９発現は、少なくとも３０％阻害される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。
【３０２５】
一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９発現によって介在される障害の治療を必要とするヒトに、ＰＣＳＫ９を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、治療方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。
【３０２６】
一部の実施形態では、本開示は、ＰＣＳＫ９関連障害を治療するために対象において使用するための、ＰＣＳＫ９を標的とするオリゴヌクレオチドを含む化合物に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、ＰＣＳＫ９関連障害は、以下から選択される：アテローム性動脈硬化症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、心血管疾患、肥満症、高血圧、総コレステロールレベルの上昇、非高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）コレステロールレベルの上昇、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ－Ｃ）レベルの上昇、アポリポタンパク質Ｂ１００（ＡＰＯＢ１００）レベルの上昇、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、原発性高コレステロール血症、家族性非家族性高コレステロール血症、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（ｈｅＦＨ）、スタチンによって制御されない高コレステロール血症、及びスタチンに抵抗性のある高コレステロール血症。
【３０２７】
一部の実施形態では、対象は、第２の薬剤の投与を受ける。一部の実施形態では、第２の薬剤は、オリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＰＣＳＫ９を標的とする。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。
【３０２８】
ＰＮＰＬＡ３関連障害の治療
一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３を標的とするオリゴヌクレオチド（例えば、ＰＮＰＬＡ３標的配列またはＰＮＰＬＡ３標的配列に相補的な配列を含むオリゴヌクレオチド）に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３の標的特異的ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態では、本開示は、ＲＮａｓｅ　Ｈ及び／またはＲＮＡ干渉によって介在される、ＰＮＰＬＡ３の標的特異的ノックダウンを誘導するオリゴヌクレオチドに関する。ＰＮＰＬＡ３を標的とする能力を有するそのような様々なオリゴヌクレオチドが本明細書に開示される。
【３０２９】
一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３関連障害の非限定的な例としては、以下が挙げられる：肝疾患、脂肪肝（例えば、肝臓における脂肪の蓄積、または肝臓脂肪の増加もしくは過剰）、肝臓脂肪症（例えば、単純脂肪肝）、脂肪性肝炎、肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患（例えば、ＮＡＦＬＤ）、及び／または肝疾患に関連または続発する１つ以上の疾患及び／または１つ以上の症状もしくは状態、例えば、限定されないが、炎症、肝細胞の破壊（例えば、肝細胞の壊死）、肝臓の瘢痕化（例えば、線維症）、肝臓の不可逆的な進行性瘢痕化（例えば、肝硬変）、インスリン抵抗性、糖尿病、脂質異常症、ヘッジホッグ（Ｈｈ）シグナル伝達経路のタンパク質活性増大、疲労、虚弱、悪心、腹痛、クモ様血管、黄疸、掻痒、浮腫、腹水、精神錯乱、肥満症、肝細胞癌。

【３０３０】
一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３関連障害の患者の障害を治療または改善する方法であって、当該患者に、ＰＮＰＬＡ３を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与するステップを含む、方法に関する。
【３０３１】
一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３関連障害の患者の障害を治療または改善する方法であって、当該患者に、ＰＮＰＬＡ３を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与するステップを含む、方法に関し、ここで、ＰＮＰＬＡ３関連障害は、肝疾患、脂肪肝、脂肪症、脂肪性肝炎、肝炎、及び非アルコール性脂肪性肝疾患から選択される。
【３０３２】
一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３遺伝子発現を低下させるオリゴヌクレオチドを細胞に導入するための方法であって、当該細胞をオリゴヌクレオチドに接触させることを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。
【３０３３】
一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３遺伝子発現を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＰＮＰＬＡ３を標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。
【３０３４】
一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３遺伝子発現を標的とするオリゴヌクレオチドのｉｎ　ｖｉｖｏ送達のための方法であって、ＰＮＰＬＡ３を標的とするオリゴヌクレオチドを哺乳類に投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、哺乳類は、ヒトである。一部の実施形態では、哺乳類は、ＰＮＰＬＡ３関連障害を患っている、及び／または罹患している。一部の実施形態では、哺乳類は、肝疾患、脂肪肝、脂肪症、脂肪性肝炎、肝炎、及び非アルコール性脂肪性肝疾患から選択されるＰＮＰＬＡ３関連障害を患っている、及び／または罹患している。
【３０３５】
一部の実施形態では、本開示の方法は、高脂血症、Ｉ型糖尿病、ＩＩ型真性糖尿病、特発性Ｉ型糖尿病（Ｉｂ型）、成人潜在性自己免疫性糖尿病（ＬＡＤＡ）、早期発症性２型糖尿病（ＥＯＤ）、若年発症性非定型糖尿病（ＹＯＡＤ）、若年発症成人型糖尿病（ＭＯＤＹ）、栄養不良に関連する糖尿病、妊娠糖尿病、冠状動脈性心疾患、虚血性脳卒中、血管形成術後の再狭窄、末梢血管疾患、間欠性跛行、心筋梗塞、脂質異常症、食後脂肪血症、耐糖能異常（ＩＧＴ）の状態、空腹時血漿グルコース障害の状態、代謝性アシドーシス、ケトン症、関節炎、肥満症、骨粗鬆症、高血圧、うっ血性心不全、左心室肥大、末梢性動脈疾患、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糖尿病性腎症、糸球体硬化症、慢性腎不全、糖尿病性ニューロパシー、メタボリックシンドローム、Ｘ症候群、月経前症候群、狭心症、血栓症、アテローム性動脈硬化症、一過性脳虚血発作、脳卒中、血管再狭窄、高血糖症、高インスリン血症、高トリグリセリド血症、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）コレステロールレベルの上昇（高コレステロール血症）、インスリン抵抗性、グルコース代謝障害、勃起不全、皮膚及び結合組織障害、足部潰瘍及び潰瘍性大腸炎、内皮機能不全及び血管コンプライアンス低下、高アポＢリポタンパク血症、アルツハイマー、統合失調症、認知障害、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、及び過敏性腸症候群、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、または非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）のヒトにおける治療用であり、ここで、方法は、本開示のオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を対象に投与することを含む。
【３０３６】

一部の実施形態では、方法は、門脈圧亢進症、肝タンパク質合成能力、高ビリルビン血症、または脳障害を低減し、ここで、方法は、本開示のオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を対象に投与することを含む。

【３０３７】

本開示はまた、本開示のオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を対象に投与するヒトにおける、非アルコール性脂肪性肝疾患もしくは非アルコール性脂肪性肝炎の評価スコアリングシステムの重症度の少なくとも１点の減点、非アルコール性脂肪性肝炎活性の血清マーカーレベルの低下、非アルコール性脂肪性肝炎疾患活性の低下、または非アルコール性脂肪性肝炎の医学的結果の低減の治療のための方法に関する。

【３０３８】

一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３関連障害に伴う１つ以上の症状を治療及び／または改善することを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＰＮＰＬＡ３を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３関連障害に対する感受性を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＰＮＰＬＡ３を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３関連障害の発生を予防または遅延させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＰＮＰＬＡ３を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３関連障害に伴う１つ以上の症状を治療及び／または改善することを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＰＮＰＬＡ３を標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３関連障害に対する感受性を低下させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＰＮＰＬＡ３を標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３関連障害の発生を予防または遅延させることを、それを必要とする哺乳類において行うための方法であって、当該哺乳類に、ＰＮＰＬＡ３を標的とするオリゴヌクレオチドを含む核酸脂質粒子の治療上有効な量を投与することを含む、方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、哺乳類は、ヒトである。一部の実施形態では、哺乳類は、ＰＮＰＬＡ３関連障害を患っている、及び／または罹患している。一部の実施形態では、哺乳類は、肝疾患、脂肪肝、脂肪症、脂肪性肝炎、肝炎、及び非アルコール性脂肪性肝疾患から選択されるＰＮＰＬＡ３関連障害を患っている、及び／または罹患している。

【３０３９】

一部の実施形態では、本開示は、細胞におけるＰＮＰＬＡ３発現を阻害する方法であって、（ａ）当該細胞を、ＰＮＰＬＡ３を標的とするオリゴヌクレオチドと接触させること、及び（ｂ）ステップ（ａ）で生成された細胞を、ＰＮＰＬＡ３遺伝子のｍＲＮＡ転写産物の分解を得るのに十分な時間維持することを含み、それにより、当該細胞におけるＰＮＰＬＡ３遺伝子の発現を阻害する、方法に関する。一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３発現は、少なくとも３０％阻害される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【３０４０】

一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３発現によって介在される障害の治療を必要とするヒトに、ＰＮＰＬＡ３を標的とするオリゴヌクレオチドの治療上有効な量を投与することを含む、治療方法に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【３０４１】

一部の実施形態では、本開示は、ＰＮＰＬＡ３関連障害を治療するために対象において

使用するための、ＰＮＰＬＡ３を標的とするオリゴヌクレオチドを含む化合物に関する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３関連障害は、肝疾患、脂肪肝、脂肪症、脂肪性肝炎、肝炎、または非アルコール性脂肪性肝疾患から選択される。

【３０４２】

一部の実施形態では、対象は、第２の薬剤（例えば、追加の治療薬）の投与を受ける。一部の実施形態では、第２の薬剤は、オリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド　は、ＰＮＰＬＡ３を標的とする。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【３０４３】

本開示のオリゴヌクレオチドは、単独で、または１つ以上の追加の治療薬と組み合わせて投与することができる。「組み合わせて投与される」または「併用療法」とは、本開示のオリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療薬が、治療される哺乳類に同時投与されることを意味する。組み合わせて投与される場合、各構成要素は、同時に投与されてもよいし、異なる時点で任意の順序で逐次投与されてもよい。したがって、各構成要素は、別々に投与されてもよいが、所望の治療効果が得られるように十分に近い時間内に投与され得る。そのため、本明細書に記載される組成物ならびに予防及び治療の方法は、組み合わせ剤の使用を含む。

【３０４４】

組み合わせ剤は、治療上有効な量で哺乳類に投与される。「治療上有効な量」とは、単独または追加の治療薬と組み合わせて哺乳類に投与した場合、所望の疾患／状態（例えば、肥満症、糖尿病、及び心血管病態）を治療するのに十分な本開示のオリゴヌクレオチドの量を意味する。

【３０４５】

したがって、本開示のオリゴヌクレオチドが、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）及び／または非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）の治療のための薬剤（すなわち、抗ＮＡＳＨ剤及び抗ＮＡＦＬＤ剤）、例えば、オルリスタット、ＴＺＤ及び他のインスリン抵抗性改善剤、ＦＧＦ２１アナログ、メトホルミン、オメガ３酸エチルエステル（例えば、Ｌｏｖａｚａ）、フィブラート、ＨＭＧ　ＣｏＡ－レダクターゼ阻害剤、エジチムブ、プロブコール、ウルソデオキシコール酸、ＴＧＲ５アゴニスト、ＦＸＲアゴニスト、ビタミンＥ、ベタイン、ペントキシフィリン、ＣＢ１アンタゴニスト、カルニチン、Ｎ－アセチルシステイン、還元型グルタチオン、ロルカセリン、ナルトレキソンとブプロプリオンの組み合わせ、ＳＧＬＴ２阻害剤、フェンテルミン、トピラマート、インクレチン（ＧＬＰ及びＧＩＰ）アナログ及びアンギオテンシン受容体遮断剤などと同時投与され得る。非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）及び／または非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）の治療に好ましい薬剤（すなわち、抗ＮＡＳＨ剤及び抗ＮＡＦＬＤ剤）は、アセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼ（ＡＣＣ）阻害剤、ケトヘキソキナーゼ（ＫＨＫ）阻害剤、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト、ＦＸＲアゴニスト、ＣＢ１アンタゴニスト、ＡＳＫ１阻害剤、ＣＣＲ２及び／またはＣＣＲ５の阻害剤、ＰＮＰＬＡ３阻害剤、ＤＧＡＴ１阻害剤、ＤＧＡＴ２阻害剤、ＦＧＦ２１アナログ、ＦＧＦ１９アナログ、ＳＧＬＴ２阻害剤、ＰＰＡＲアゴニスト、ＡＭＰＫ活性化剤、ＳＣＤ１阻害剤またはＭＰＯ阻害剤である。本発明の譲受人に譲渡された２０１７／１２／０１に出願の特許出願第ＰＣＴ／ＩＢ２０１７／０５７５７７号は、ＧＬＰ－１受容体アゴニストに関する。最も好ましいのは、ＦＸＲアゴニスト、アポトーシスシグナル調節キナーゼ１（ＡＳＫ１）阻害剤、ＰＰＡＲアゴニスト、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト、ＳＧＬＴ阻害剤、ＡＣＣ阻害剤及びＫＨＫ阻害剤である。

【３０４６】

更に、本開示のオリゴヌクレオチドは、抗糖尿病剤（例えば、インスリン、メトホミン、ＤＰＰＩＶ阻害剤（例えば、シタグリプチン）、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト、アナログ及び模倣物、ＳＧＬＴ１及びＳＧＬＴ２阻害剤（例えば、エルツグリホジン））と同時

投与され得る。好ましい薬剤は、メタホルミン、シタグリプチンリン及びエルツグリホジンである。好適な抗糖尿病剤としては、ＷＯ２００９１４４５５４、ＷＯ２００３０７２１９７、ＷＯ２００９１４４５５５、及びＷＯ２００８０６５５０８に記載のものなどのアセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼ－（ＡＣＣ）阻害剤、ＷＯ０９０１６４６２またはＷＯ２０１００８６８２０に記載のものなどのジアシルグリセロールＯ－アシルトランスフェラーゼ１（ＤＧＡＴ－１）阻害剤、ＡＺＤ７６８７またはＬＣＱ９０８、ＷＯ２０１５／１４０６５８に記載のものなどのジアシルグリセロールＯ－アシルトランスフェラーゼ２（ＤＧＡＴ－２）阻害剤、モノアシルグリセロールＯ－アシルトランスフェラーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）－１０阻害剤、ＡＭＰＫ活性化剤、スルホニル尿素（例えば、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ジアビネーゼ、グリベンクラミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド、グリペンチド、グリキドン、グリソラミド、トラザミド、及びトルブタミド）、メグリチニド、α－アミラーゼ阻害剤（例えば、テンダミスタット、トレスタチン及びＡＬ－３６８８）、α－グルコシドヒドロラーゼ阻害剤（例えば、アカルボース）、α－グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アディポシン、カミグリボース、エミグリテート、ミグリトール、ボグリボース、プラディマイシン－Ｑ、及びサルボスタチン）、ＰＰＡＲγアゴニスト（例えば、バラグリタゾン、シグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、イサグリタゾン、ピオグリタゾン及びロシグリタゾン）、ＰＰＡＲα／γアゴニスト（例えば、ＣＬＸ－０９４０、ＧＷ－１５３６、ＧＷ－１９２９、ＧＷ－２４３３、ＫＲＰ－２９７、Ｌ－７９６４４９、ＬＲ－９０、ＭＫ－０７６７及びＳＢ－２１９９９４）、ビグアニド（例えば、メトホルミン）、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体アゴニスト（例えば、エキセンジン－３及びエキセンジン－４）、リラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド（Ｂｙｅｔｔａ（登録商標））、アルビグルチド、リキシセナチド、デュラグルチド、セマグルチド、ＮＮ－９９２４、ＴＴＰ－０５４．ＴＴＰ－２７３、タンパク質チロシンホスファターゼ－１Ｂ（ＰＴＰ－１Ｂ）阻害剤（例えば、トロズスクエミン，海綿（ｈｙｒｔｉｏｓａｌ）抽出物、及びＺｈａｎｇ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｏｄａｙ，１２（９／１０），３７３－３８１（２００７）に開示されている化合物）、ＳＩＲＴ－１活性化剤（例えば、レスベラトロール、ＧＳＫ２２４５８４０またはＧＳＫ１８４０７２）、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ－ＩＶ）阻害剤（例えば、ＷＯ２００５１１６０１４のもの、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、デュトグリプチン、リナグリプチン及びサクサグリプチン）、インスリン分泌促進剤、脂肪酸酸化阻害剤、Ａ２アンタゴニスト、ｃ－ｊｕｎアミノ末端キナーゼ（ＪＮＫ）阻害剤、ＷＯ２０１０１０３４３７、ＷＯ２０１０１０３４３８、ＷＯ２０１００１３１６１、ＷＯ２００７１２２４８２に記載のものなどのグルコキナーゼ活性化剤（ＧＫａ）、ＴＴＰ－３９９、ＴＴＰ－３５５、ＴＴＰ－５４７、ＡＺＤ１６５６、ＡＲＲＹ４０３、ＭＫ－０５９９、ＴＡＫ－３２９、ＡＺＤ５６５８またはＧＫＭ－００１、インスリン、インスリン模倣物、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤（例えば、ＧＳＫ１３６２８８５）、ＶＰＡＣ２受容体アゴニスト、Ｅ．Ｃ．Ｃｈａｏ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ９，５５１－５５９（Ｊｕｌｙ ２０１０）に記載のものなどのＳＧＬＴ２阻害剤、例えば、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジン、トホグリフロジン（ＣＳＧ４５２）、エルツグリフロジン、ＡＳＰ－１９４１、ＴＨＲ１４７４、ＴＳ－０７１、ＩＳＩＳ３８８６２６及びＬＸ４２１１ならびにＷＯ２０１００２３５９４に記載のもの、Ｄｅｍｏｎｇ，Ｄ．Ｅ．ｅｔ ａｌ．Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２００８，４３，１１９－１３７に記載のものなどのグルカゴン受容体調節剤、ＧＰＲ１１９調節剤、特に、ＷＯ２０１０１４００９２、ＷＯ２０１０１２８４２５、ＷＯ２０１０１２８４１４、ＷＯ２０１０１０６４５７、Ｊｏｎｅｓ，Ｒ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２００９，４４，１４９－１７０に記載のものなどのアゴニスト（例えば、ＭＢＸ－２９８２、ＧＳＫ１２９２２６３、ＡＰＤ５９７及びＰＳＮ８２１）、Ｋｈａｒｉｔｏｎｅｎｋｏｖ，Ａ．ｅｔ ａｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎ

ｉｏｎ ｉｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎａｌ Ｄｒｕｇｓ ２００９，１０（４）３５９－３６４に記載のものなどのＦＧＦ２１誘導体またはアナログ、ＴＧＲ５（ＧＰＢＡＲ１とも称される）受容体調節剤、特に、Ｚｈｏｎｇ，Ｍ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｔｏｐｉｃｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１０，１０（４），３８６－３９６に記載のもの及びＩＮＴ７７７などのアゴニスト、Ｍｅｄｉｎａ，Ｊ．Ｃ．，Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００８，４３，７５－８５に記載のものなどのＧＰＲ４０アゴニスト、例えば、限定するものではないが、ＴＡＫ－８７５、特にアゴニスト、高親和性ニコチン酸受容体（ＨＭ７４Ａ）活性化剤、及びＧＳＫ１６１４２３５などのＳＧＬＴ１阻害剤が含まれる。本開示のオリゴヌクレオチドと組み合わせることができる抗糖尿病剤の更なる代表的な一覧は、例えば、ＷＯ２０１１００５６１１の２８頁３５行から３０頁１９行に見出すことができる。好ましい抗糖尿病剤は、メトホルミン及びＤＰＰ－ＩＶ阻害剤（例えば、シタグリプチンリン、ビルダグリプチン、アログリプチン、デュトグリプチン、リナグリプチン及びサクサグリプチン）である。他の抗糖尿病剤としては、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ酵素の阻害剤もしくは調節剤、フルクトース１，６－ジホスファターゼの阻害剤、アルドースレダクターゼの阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体阻害剤、ＴＯＲＣ２の阻害剤、ＣＣＲ２及び／またはＣＣＲ５の阻害剤、ＰＫＣアイソフォーム（例えば、ＰＫＣα、ＰＫＣβ、ＰＫＣγ）の阻害剤、脂肪酸シンテターゼの阻害剤、セリンパルミトイルトランスフェラーゼの阻害剤、ＧＰＲ８１、ＧＰＲ３９、ＧＰＲ４３、ＧＰＲ４１、ＧＰＲ１０５、Ｋｖ１．３、レチノール結合タンパク質４、グルココルチコイド受容体、ソマトスタイン受容体（例えば、ＳＳＴＲ１、ＳＳＴＲ２、ＳＳＴＲ３及びＳＳＴＲ５）の調節剤、ＰＤＨＫ２もしくはＰＤＨＫ４の阻害剤もしくは調節剤、ＭＡＰ４Ｋ４の阻害剤、ＩＬ１ベータを含むＩＬ１ファミリーの調節剤、ＲＸＲアルファの調節剤が含まれ得る。加えて、好適な抗糖尿病剤には、Ｃａｒｐｉｎｏ，Ｐ．Ａ．，Ｇｏｏｄｗｉｎ，Ｂ．Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔ，２０１０，２０（１２），１６２７－５１に列記される機序が含まれる。

【３０４７】

好適な抗肥満剤としては、１１β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ－１（１１β－ＨＳＤ１型）阻害剤、ステアロイル－ＣｏＡデサチュラーゼ－１（ＳＣＤ－１）阻害剤、ＭＣＲ－４アゴニスト、コレシストキニン－Ａ（ＣＣＫ－Ａ）アゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤（シブトラミンなど）、交感神経様作用剤、β３アドレナリン作動性アゴニスト、ドーパミンアゴニスト（ブロモクリプチンなど）、メラノサイト刺激ホルモンアナログ、５ＨＴ２ｃアゴニスト、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、レプチン（ＯＢタンパク質）、レプチンアナログ、レプチンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、リパーゼ阻害剤（テトラヒドロリプスタチン、すなわち、オルリスタットなど）、食欲抑制剤（ボンベシンアゴニストなど）、神経ペプチド－Ｙアンタゴニスト（例えば、ＮＰＹ５アンタゴニスト）、ＰＹＹ３－３６（そのアナログを含む）、甲状腺ホルモン剤、デヒドロエピアンドロステロンまたはそのアナログ、グルココルチコイドアゴニストまたはアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド－１アゴニスト、毛様体神経栄養因子（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．（Ｔａｒｒｙｔｏｗｎ，ＮＹ）及びＰｒｏｃｔｅｒ＆Ｇａｍｂｌｅ Ｃｏｍｐａｎｙ（Ｃｉｎｃｉｎｎａｔｉ，ＯＨ）から入手可能なＡｘｏｋｉｎｅ（商標）など）、ヒトアグーチ関連タンパク質（ＡＧＲＰ）阻害剤、グレリンアンタゴニスト、ヒスタミン３アンタゴニストまたはインバースアゴニスト、ニューロメジンＵアゴニスト、ＭＴＰ／ＡｐｏＢ阻害剤（例えば、ジルロタピドなどの小腸選択的ＭＴＰ阻害剤）、オピオイドアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、ナルトレキソンとブプロプリオンの組み合わせなどが含まれる。

【３０４８】

本開示の組み合わせ態様における使用に好ましい抗肥満剤としては、小腸選択的ＭＴＰ阻害剤（例えば、ジルロタピド、ミトラタピド及びインプリタピド、Ｒ５６９１８（ＣＡ

Ｓ番号４０３９８７）及びＣＡＳ番号９１３５４１－４７－６）、ＣＣＫａアゴニスト（例えば、ＰＣＴ国際公開第ＷＯ２００５／１１６０３４号または米国特許出願公開第２００５－０２６７１００Ａ１号）に記載のＮ－ベンジル－２－［４－（１Ｈ－インドール－３－イルメチル）－５－オキソ－１－フェニル－４，５－ジヒドロ－２，３，６，１０ｂ－テトラアザ－ベンゾ［ｅ］アズレン－６－イル］－Ｎ－イソプロピル－アセトアミド、５ＨＴ２ｃアゴニスト（例えば、ロルカセリン）、ＭＣＲ４アゴニスト（例えば、ＵＳ６，８１８，６５８に記載の化合物）、リパーゼ阻害剤（例えば、Ｃｅｔｉｌｉｓｔａｔ）、ＰＹＹ３－３６（本明細書で使用されるとき、「ＰＹＹ３－３６」は、ペグ化ＰＹＹ３－３６、例えば、米国特許出願公開第２００６／０１７８５０１号に記載のものなどのアナログを含む）、オピオイド拮抗薬（例えば、ナルトレキソン）、ナルトレキソンとブプロプリオンの組み合わせ、オレオイル－エストロン（ＣＡＳ番号１８０００３－１７－２）、オビネピチド（ＴＭ３０３３８）、プラムリンタイド（Ｓｙｍｌｉｎ（登録商標））、テソフェンシン（ＮＳ２３３０）、レプチン、リラグルチド、ブロモクリプチン、オルリスタット、エキセナチド（Ｂｙｅｔｔａ（登録商標））、ＡＯＤ－９６０４（ＣＡＳ番号２２１２３１－１０－３）、フェンテルミン及びトピラマート（商品名：Ｑｓｙｍｉａ）、ならびにシブトラミンが含まれる。好ましくは、本開示のオリゴヌクレオチド及び併用療法は、運動及びしっかりとした食生活とともに行われる。

【３０４９】

当分野の当業者であれば、本開示のオリゴヌクレオチドが以下の段落に記載されるような心血管または脳血管の治療とともに使用されてもよいことを認識するだろう。本開示のオリゴヌクレオチドはまた、ＰＣＩ、ステント術、薬剤溶出性ステント、幹細胞療法を含む心血管療法、及び埋め込み型のペースメーカー、除細動器、または心臓再同期療法などの医療装置とともに使用されてもよい。

【３０５０】

本開示のオリゴヌクレオチドは、コレステロール調節剤（コレステロール低下剤を含む）、例えば、リパーゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡシンターゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ遺伝子発現阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡシンターゼ遺伝子発現阻害剤、ＭＴＰ／Ａｐｏ　Ｂ分泌阻害剤、ＣＥＴＰ阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール合成阻害剤、スクアレンシンテターゼ阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤、スクアレンシクラーゼ阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ／スクアレンシクラーゼ組み合わせ阻害剤、フィブラート、ナイアシン、イオン交換樹脂、抗酸化剤、ＡＣＡＴ阻害剤または胆汁酸隔離剤またはミポメルセンなどの薬剤と組み合わせて使用され得る。

【３０５１】

好適なコレステロール／脂質低下剤及び脂質プロファイル治療法の例としては、以下が挙げられる：ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤（例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、フルバスタチン、ＮＫ－１０４（別名イタバスタチン、またはニスヴァスタチンまたはニスバスタチン）及びＺＤ－４５２２（別名ロスバスタチン、またはアタバスタチンまたはビサスタチン）；スクアレンシンテターゼ阻害剤；フィブラート；胆汁酸隔離剤（クエストランなど）；ＡＣＡＴ阻害剤；ＭＴＰ阻害剤；リポオキシゲナーゼ阻害剤；コエステロール吸収阻害剤；及びコレステリルエステル転移タンパク質阻害剤。他のアテローム性動脈硬化剤には、ＰＣＳＫ９調整剤が含まれる。

【３０５２】

オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の投与

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉を介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉またはＲＩＳＣが関与しない生化学的機序（限定されないが、遺伝子発現のＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンまたは立体障害を含む）を

介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉及び／またはＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを介して、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子ｍＲＮＡへのアニーリング後の翻訳の立体的な遮断、及び／またはｍＲＮＡスプライシングの改変もしくは妨害、及び／またはエクソンインクルージョンもしくはエクソンエクスクルージョンによって、標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現及び／またはレベルの低下を誘導する能力を有する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるまたは当分野に公知の任意のビヒクルとともに、任意の投与レジメン及び任意の方法で、投与される。

【３０５３】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、標的転写産物のノックダウンの改善において同等に有効な別手段による同等参照オリゴヌクレオチド組成物よりも低い投与量及び／または頻度で投与される。一部の実施形態では、立体制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、標的転写産物のノックダウンの改善において同等に有効な別手段による立体不規則的同等参照オリゴヌクレオチド組成物よりも低い投与量及び／または頻度で投与される。

【３０５４】

一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物の特性、例えば、改善された一本鎖ＲＮＡ干渉活性などが、化学修飾及び／または立体化学によって最適化され得ることを認識する。一部の実施形態において、本開示は、化学修飾及び立体化学によってオリゴヌクレオチドの特性を最適化するための方法を提供する。

【３０５５】

化学修飾及び／または立体化学を制御することによって、本開示は、改善されたオリゴヌクレオチド組成物及び方法を提供する。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する提供されるオリゴヌクレオチドは、化学修飾を含む。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾、またはそれらの任意の組み合わせを含む。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基修飾を含む。一部の実施形態では、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する提供されるオリゴヌクレオチドは、糖修飾を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、糖部分上に２’－修飾を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾ヌクレオチド間結合と１個以上の天然リン酸結合を含む。天然リン酸結合を、オリゴヌクレオチドのさまざまな位置に組み込む能力を有する。一部の実施形態では、天然リン酸結合は、５’－末端領域内に組み込まれる。一部の実施形態では、天然リン酸結合は、オリゴヌクレオチドの中央に組み込まれる。一部の実施形態では、本開示は、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を投与することを含む方法を提供し、その組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含む参照組成物と比較して改善された送達を呈し、複数のオリゴヌクレオチドの各々は共通の塩基配列も有するが、以下の点で第１の複数のオリゴヌクレオチドと構造的に異なる：

参照の複数のオリゴヌクレオチド内の個々のオリゴヌクレオチドは、立体化学構造において互いに異なる、及び／または

参照の複数のオリゴヌクレオチド内の少なくとも一部のオリゴヌクレオチドは、組成物の複数のオリゴヌクレオチドにより表される構造とは異なる構造を有する。

【３０５６】

一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、共通ヌクレオチド配列を有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を投与する方法を提供し、以下の改善を含む：

同じ共通ヌクレオチド配列の参照オリゴヌクレオチド組成物と比較して改善された送達を特徴とする、第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドを投与すること

。
【３０５７】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物、及び方法は、全身送達の改善を提供する。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物、及び方法は、細胞質送達の改善を提供する。一部の実施形態では、送達の改善は、細胞集合への送達である。一部の実施形態では、送達の改善は、組織への送達である。一部の実施形態では、送達の改善は、臓器への送達である。一部の実施形態では、送達の改善は、生物体への送達である。送達の改善をもたらす、構造的要素（例えば、化学修飾、立体化学、その組み合わせなど）、オリゴヌクレオチド、組成物及び方法の例は、本開示に広く記載されている。
【３０５８】
一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物を特定及び／または特徴付けする方法を提供し、方法は、次のステップを含む：
第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む少なくとも１つの組成物を提供すること、及び
参照組成物を基準として送達を評価すること。
【３０５９】
一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物を特定及び／または特徴付けする方法を提供し、方法は、次のステップを含む：
第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む少なくとも１つの組成物を提供すること、及び
参照組成物を基準として細胞取り込みを評価すること。
【３０６０】
一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の特性は、参照オリゴヌクレオチド組成物と比較される。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む。
【３０６１】
一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、立体不規則的なオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、すべてのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートであるオリゴヌクレオチドの立体不規則的な組成物である。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、すべてリン酸結合のＤＮＡオリゴヌクレオチド組成物である。
【３０６２】
一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列と同じ化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列と同じ化学修飾パターンを有するオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列と化学修飾を有するオリゴヌクレオチドのキラル制御されていない（または立体不規則的な）組成物である。
【３０６３】
一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列を有するが、化学修飾は異なるオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列、塩基修飾、ヌクレオチド間結合修飾を有するが、糖修飾は異なるオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、より少ない２’－修飾された糖修飾を有する。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列、塩基修飾、糖修飾を有するが、ヌクレオチド間結合修飾は異なるオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、より多くのヌクレオチド間結合修飾を有する。一部の実施形態では、参照組成物は、より少ない天然リン酸結合を有する。一部の実施形態では、参照組成物は、天然リン酸結合を有さないオリゴヌクレオチドを含む。
【３０６４】
一部の実施形態では、参照組成物は、参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であり、当該参照の複数のオリゴヌクレオチド内の個々のオリゴヌクレオチドは、立体化学構造において互いに異なっている。一部の実施形態では、参照組成物は、参照の複数のオ

リゴヌクレオチドを含む組成物であり、当該参照の複数のオリゴヌクレオチド内の少なくとも一部のオリゴヌクレオチドは、参照組成物と比較して、組成物の複数のオリゴヌクレオチドにより表される構造とは異なる構造を有する。

【３０６５】

一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、同じ共通ヌクレオチド配列を有するが、参照組成物と比較してオリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドにおいて１個以上の修飾糖部分のうちの少なくとも１個の糖修飾部分を欠く参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、同じ共通ヌクレオチド配列を有するが、修飾糖部分は有さない参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、同じ共通ヌクレオチド配列を有するが、天然リン酸結合は含有しない参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ化学修飾パターンを有する、オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドの一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、参照組成物は、別の立体異性体のオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【３０６６】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の参照オリゴヌクレオチド組成物は、提供される組成物中に脂質が存在しない同等の組成物である。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、立体不規則的なオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、すべてのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートであるオリゴヌクレオチドの立体不規則的な組成物である。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、すべてリン酸結合のＤＮＡオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列と同じ化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列と同じ化学修飾パターンを有するオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列と化学修飾を有するオリゴヌクレオチドのキラル制御されていない（または立体不規則的な）組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列を有するが、化学修飾は異なるオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列、塩基修飾、ヌクレオチド間結合修飾を有するが、糖修飾は異なるオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、より少ない２’－修飾された糖修飾を有する。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ塩基配列、塩基修飾、糖修飾を有するが、ヌクレオチド間結合修飾は異なるオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態では、参照組成物は、より多くのヌクレオチド間結合修飾を有する。一部の実施形態では、参照組成物は、より少ない天然リン酸結合を有する。一部の実施形態では、参照組成物は、天然リン酸結合を有さないオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、参照組成物は、参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であり、当該参照の複数のオリゴヌクレオチド内の個々のオリゴヌクレオチドは、立体化学構造において互いに異なっている。一部の実施形態では、参照組成物は、参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であり、当該参照の複数のオリゴヌクレオチド内の少なくとも一部のオリゴヌクレオチドは、参照組成物と比較して、組成物の複数のオリゴヌクレオチドにより表される構造とは異なる構造を有する。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、同じ共通ヌクレオチド配列を有するが、参照組成物と比較してオリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドにおいて１個以上の修飾糖部分のうちの少なくとも１個の糖修飾部分を欠く参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、同じ共通ヌクレオチド配列を有するが、修飾糖部分は有さない参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、一本鎖ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、同じ共通ヌクレオチド配列を有するが、天然リン酸結合は含有しない参照の複数

のオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、参照組成物は、同じ化学修飾パターンを有する、オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドの一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、参照組成物は、別の立体異性体のオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

【３０６７】

一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、１個以上の構造的要素（例えば修飾、立体化学、パターンなど）を含み、参照の複数のオリゴヌクレオチドはすべて、当該構造的要素を有さない。このような構造的要素は、本開示に記載される任意のものであってもよい。

【３０６８】

一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、５’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、３’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのＳｐキラルヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのＳｐホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、５’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのＳｐホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、３’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのＳｐホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くの修飾塩基を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのメチル化塩基を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、５’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのメチル化塩基を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、３’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのメチル化塩基を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない２’－ＭＯＥ修飾を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない２’－ＭＯＥ修飾を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、５’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない２’－ＭＯＥ修飾を含む。一部の実施形態では、第１の複数のオリゴヌクレオチドは、３’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない２’－ＭＯＥ修飾を含む。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチド内の個々のオリゴヌクレオチドは、立体化学構造において互いに異なる。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチド内の少なくとも一部のオリゴヌクレオチドは、組成物の複数のオリゴヌクレオチドにより表される構造とは異なる構造を有する。一部の実施形態では、参照組成物は実質的に、塩基配列を共有するオリゴヌクレオチドのラセミ調製物である。一部の実施形態では、参照組成物は、別のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より多くのホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート結合のみを含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ない修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ない修飾糖部分を含み、この場合において当該修飾は、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より多くの修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より多くの修飾糖部分を含み、当該修飾は、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ないホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、よ

り少ないメチル化塩基を含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より多くの２’－ＭＯＥ修飾を含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ない天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、５’末端及び／または３’末端領域で、より少ない天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない２’－ＭＯＥ修飾を含む。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない２’－ＭＯＥ修飾を含む。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、５’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない２’－ＭＯＥ修飾を含む。一部の実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、３’末端領域で、参照組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない２’－ＭＯＥ修飾を含む。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチド内の個々のオリゴヌクレオチドは、立体化学構造において互いに異なる。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチド内の少なくとも一部のオリゴヌクレオチドは、組成物の複数のオリゴヌクレオチドにより表される構造とは異なる構造を有する。一部の実施形態では、参照組成物は実質的に、塩基配列を共有するオリゴヌクレオチドのラセミ調製物である。一部の実施形態では、参照組成物は、別のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より多くのホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート結合のみを含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ない修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ない修飾糖部分を含み、この場合において当該修飾は、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より多くの修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より多くの修飾糖部分を含み、当該修飾は、２’－ＯＲ^{1}である。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ないホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ないメチル化塩基を含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より多くの２’－ＭＯＥ修飾を含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、より少ない天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、参照組成物のオリゴヌクレオチドは、５’末端及び／または３’末端領域で、より少ない天然リン酸結合を含む。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、より少ない、－Ｆを含むヌクレオチド単位を含む。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、より少ない２’－Ｆ修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、参照の複数のオリゴヌクレオチドは、より少ないキラル制御された修飾ヌクレオチド間結合を含む。

【３０６９】

一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、１つのオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ただ１つのオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ただ１つのオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを有する。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、２個以上のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、かかる組成物を使用して、提供される方法は、２個以上の標的を標的化することができる。一部の実施形態では、２個以上のオリゴヌクレオチド型を含むオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、２個以上の標的を標的化する。一部の実施形態では、２個以上のオリゴヌクレオチド型を含むオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、２個以上のミスマッチを標的化する。一部の実施形態では、単一のオリゴヌクレオチド型が２個以上の標的、例えば突然変異などを標的化する。一部の実施形態では、１つのオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドの標的領域は、例えば２個の突然変異またはＳＮＰなど、２個以上の「標的部位」を含む。

【３０７０】
一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドは、任意で修飾塩基または修飾糖を含む。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、いずれの修飾塩基も修飾糖も有さない。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、いずれの修飾塩基も有さない。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドは、修飾塩基と修飾糖を含む。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドは、修飾塩基を含む。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドは、修飾糖を含む。オリゴヌクレオチドに対する、修飾塩基及び修飾糖は当分野に広く公知であり、限定されないが、本開示に記載されるものが挙げられる。一部の実施形態では、修飾塩基は、５－ｍＣである。一部の実施形態では、修飾糖は、２’－修飾糖である。オリゴヌクレオチド糖の適した２’－修飾は、当業者に広く知られている。一部の実施形態では、２’－修飾としては、限定されないが、２’－ＯＲ^{1}が挙げられ、式中、Ｒ^{1}は水素ではない。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲ^{1}であり、式中、Ｒ^{1}は任意で置換されるＣ$_{1-6}$の脂肪族である。一部の実施形態では、２’－修飾は、２’－ＭＯＥである。一部の実施形態では、修飾は、２’－ハロゲンである。一部の実施形態では、修飾は、２’－Ｆである。一部の実施形態では、修飾塩基または修飾糖は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の活性、安定性、及び／または選択性をさらに強化することができ、その骨格キラル中心の共通パターンは、予想外の活性、安定性、及び／または選択性を提供する。
【３０７１】
一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、いずれの修飾糖も有さない。一部の実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、いずれの２’－修飾糖も有さない。一部の実施形態では、本開示は驚くべきことに、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を使用することにより、安定性、活性、及び／または切断パターンの制御に修飾糖は必須ではないことを明らかとした。さらに一部の実施形態では、本開示は驚くべきことに、修飾糖を有さないオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、安定性、活性、ターンオーバー、及び／または切断パターンの制御という観点で、より優れた特性をもたらすことを明らかとした。例えば一部の実施形態では驚くべきことに、修飾糖を有さないオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、修飾糖を有するオリゴヌクレオチドの組成物よりも、より迅速に切断産物から解離し、大幅に高いターンオーバーをもたらすことが明らかとなった。
【３０７２】
本明細書に詳細に考察されるように、本開示はとくに、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、つまり少なくとも１つの型のオリゴヌクレオチドを複数含む組成物を提供する。特定の「型」の各オリゴヌクレオチド分子は、以下の点に関し、前もって選択された（例えば所定の）構造要素から構成される：（１）塩基配列、（２）骨格結合パターン、（３）骨格キラル中心のパターン、及び（４）骨格Ｐ－修飾部分のパターン。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、単一の合成プロセスで調製されるオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、提供される組成物は、単一のオリゴヌクレオチド分子内に２個以上のキラル立体配置を有するオリゴヌクレオチドを含む（例えば、オリゴヌクレオチドに沿って異なる残基が異なる立体化学を有する）。一部のかかる実施形態では、かかるオリゴヌクレオチドは、単一の合成プロセスで取得することができ、２個以上のキラル立体配置を有する個々のオリゴヌクレオチド分子を生成するための第２の複合体化ステップは必要ない。
【３０７３】
本明細書に提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、一本鎖ＲＮＡｉ剤として使用することができる。加えて、本明細書に提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、研究目的及

び／または診断目的の試薬として使用することができる。当業者であれば、本明細書の本開示が、特定の用途に限定されず、合成オリゴヌクレオチドの使用が望ましい任意の状況に応用可能であることを容易に認識するであろう。とくに提供される組成物は、様々な治療応用、診断応用、農学的応用、及び／または研究応用に有用である。

【３０７４】

一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、本明細書に詳述される１個以上の構造的修飾を含むオリゴヌクレオチド組成物及び／またはその残基を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１個以上の修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１個以上の人工の核酸または残基を含むオリゴヌクレオチドを含み、人工の核酸または残基としては、限定されないが、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、モルホリノ及びロックド核酸（ＬＮＡ）、グリコン核酸（ＧＮＡ）、トレオース核酸（ＴＮＡ）、ゼノ核酸（ＸＮＡ）、マニトール核酸（ＭＮＡ）、アニトール核酸（ＡＮＡ）、及びＦ－ＨＮＡ、ならびにそれらの任意の組み合わせが挙げられる。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｂｒａａｓｃｈ　ｅｔ　ａｌ．２００２Ｂｉｏｃｈｅｍ．４１：４５０３－４５１０、または米国特許第５，６９８，６８５号、同第５，１６６，３１５号、同第５，１８５，４４４号、もしくは同第５，０３４，５０６号に記載されているもののようなモルホリノを含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、米国特許第８，０８８，９０４号、同第８，４４０，８０３号、もしくは同第８，７９６，４３７号、またはＷＯ２０１７／０１１２７６に記載されているもののようなＦ－ＨＮＡを含む。修飾糖を含む様々な修飾ヌクレオチドは、例えば、ＷＯ２０１６／１５４０９６及びＷＯ２０１６／１４１２３６に記載されている。

【３０７５】

いずれの実施形態においても、本開示は、遺伝子発現、免疫反応等のオリゴヌクレオチドに基づく調節に有用である。したがって、本開示の立体的に規定されるオリゴヌクレオチド組成物は、所定の型の（即ち、キラル制御されており、任意でキラル的に純粋である）オリゴヌクレオチドを含むものであり、従来の立体不規則的またはキラル的に不純な相当物の代わりに使用され得る。一部の実施形態では、提供される組成物は、目的の効果の強化及び／または望ましくない副作用の低減を示す。本開示の生物学的用途及び臨床的／治療的な応用のある特定の実施形態を、以下に明示的に検討する。

【３０７６】

様々な投与計画を利用して、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を投与してもよい。一部の実施形態では、複数単位用量が、時間の間隔をあけて投与される。一部の実施形態では、所与の組成物は推奨される投与計画を有しており、当該計画には１回以上の投与が含まれ得る。一部の実施形態では、投与計画は複数の投与を含み、その各々が、同じ長さの期間により互いに分離される。一部の実施形態では、投与計画は、複数の投与と、個々の投与を分ける少なくとも２つの異なる期間を含む。一部の実施形態では、投与計画内のすべての投与量は、同じ単位用量である。一部の実施形態では、投与計画内の異なる投与量は、異なる量である。一部の実施形態では、投与計画は、１番目の投与量で１回目の投与、その後に１番目の投与量とは異なる２番目の投与量で、１回以上の追加の投与が行われる。一部の実施形態では、投与計画は、１番目の投与量で１回目の投与、その後に１番目の投与量（または別の前投与量）と同じ、または異なる２番目の投与量（または継続投与量）で、１回以上の追加の投与が行われる。一部の実施形態では、投与計画は、少なくとも１日間、少なくとも１つの単位用量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、少なくとも１日、場合により２日以上の期間にわたり、２以上の投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、少なくとも週の期間にわたり、複数用量を投与することを含む。一部の実施形態では、期間は、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３　２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０以上（例えば、約４５、５

０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００以上）週である。一部の実施形態では、投与計画は、１週を越える期間、１週当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３　２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０以上（例えば、約４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００以上）週の間、１週当たり、１つの投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、２週間を越える間、２週ごとに１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３　２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０以上（例えば、約４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００以上）週の期間にわたり、２週ごとに１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、１カ月間、１月当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、１カ月を越える間、１月当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２カ月以上の間、１月当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、約１０週間、１週当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、約２０週間、１週当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、約３０週間、１週当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与計画は、約２６週間、１週当たり１投与量を投与することを含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、投与計画に従って投与され、当該投与計画は、同じ配列のキラル制御されていない（例えば、立体不規則的な）オリゴヌクレオチド組成物、及び／または同じ配列の異なるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物に対し利用されるものとは異なる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、投与計画に従って投与され、当該投与計画は、所与の単位時間にわたる総暴露レベルの低下を達成させた点、１つ以上のより少ない単位用量を含む点、及び／または所与の単位時間にわたる投与回数がより少ないという点で、同じ配列のキラル制御されていない（例えば、立体不規則的な）オリゴヌクレオチド組成物と比較して減少している。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、投与計画に従って投与され、当該投与計画は、同じ配列のキラル制御されていない（例えば、立体不規則的な）オリゴヌクレオチド組成物よりも長い期間に延長されている。学説に拘束されることは望まないが、出願人は、一部の実施形態において、短い投与計画、及び／または投与間隔がより長期間であることは、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の安定性、生体利用効率、及び／または有効性の改善に起因し得ると注記する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、対応するキラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物と比較し、長い投与計画を有する。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、対応するキラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物と比較して、少なくとも２回の投与の間隔が短い。学説により限定されることは望まないが、一部の実施形態では、長い投与計画、及び／または投与間隔が短期間であることは、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の安全性の改善に起因し得ると出願人は注記する。

【３０７７】

一部の実施形態では、送達（及びその他の特性）の改善に伴い、提供される組成物は、例えば臨床効果などの生物学的効果を達成するために低い用量で、及び／または低い頻度で投与され得る。

【３０７８】

単回投与は、様々な量のオリゴヌクレオチドを含み得る。一部の実施形態では、単回投与は、ある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を、用途に適し、望ましい場合には、様々な量で含み得る。一部の実施形態では、単回投与は、約１、５、１０、２０

、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００以上（例えば、約３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００以上）ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約１ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約５ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約１０ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約１５ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約２０ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約５０ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約１００ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約１５０ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約２００ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約２５０ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、単回投与は、約３００ｍｇのある型のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、キラル制御されていないオリゴヌクレオチドよりも少量の単回投与で、及び／または少量の総投与で、投与される。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、キラル制御されていないオリゴヌクレオチドよりも有効性が改善されたことによって少量の単回投与で、及び／または少量の総投与で、投与される。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、キラル制御されていないオリゴヌクレオチドよりも多い量の単回投与で、及び／または多い量の総投与で、投与される。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、キラル制御されていないオリゴヌクレオチドよりも安全性が改善されたことによって多い量の単回投与で、及び／または多い量の総投与で、投与される。

【３０７９】

生物活性オリゴヌクレオチド

一部の実施形態では、本開示は、一本鎖ＲＮＡｉ剤として機能する能力を有するオリゴヌクレオチドを包含する。

【３０８０】

一部の実施形態では、提供される組成物は、構造遺伝子、遺伝子制御領域及び／もしくは遺伝子末端領域、ならびに／または例えばウイルスもしくはプラスミドＤＮＡなどの自己複製系の鎖に対して、完全または部分的に相補的なオリゴヌクレオチドを１個以上含む。一部の実施形態では、提供される組成物は、ＲＮＡｉ剤または他のＲＮＡ干渉試薬（ＲＮＡｉ剤またはｉＲＮＡ剤）、ｓｈＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、自己開裂ＲＮＡ、リボザイム、その断片及び／またはそのバリアント（例えば、ペプチジルトランスフェラーゼ２３Ｓ　ｒＲＮＡ、ＲＮａｓｅ　Ｐ、グループＩ及びグループＩＩイントロン、ＧＩＲ１分岐リボザイム、レッドザイム、ヘアピンリボザイム、ハンマーヘッド型リボザイム、ＨＤＶリボザイム、哺乳類ＣＰＥＢ３リボザイム、ＶＳリボザイム、ｇｌｍＳリボザイム、ＣｏＴＣリボザイム等）、マイクロＲＮＡ、マイクロＲＮＡ模倣物、スーパーマイクロＲＮＡ、アプタマー、抗マイクロＲＮＡ、アンタゴマイクロＲＮＡ、Ｕｌアダプター、三重鎖形成オリゴヌクレオチド、ＲＮＡアクチベーター、長鎖非コーディングＲＮＡ、短鎖非コーディング（例えば、ｐｉＲＮＡｓ）、免疫調節性オリゴヌクレオチド（例えば免疫刺激性オリゴヌクレオチド、免疫阻害性オリゴヌクレオチド）、ＧＮＡ、ＬＮＡ、ＥＮＡ、ＰＮＡ、ＴＮＡ、モルホルノ、Ｇ－四重鎖（ＲＮＡ及びＤＮＡ）、抗ウイルスオリゴヌクレオチド、ならびにデコイオリゴヌクレオチドである、またはそのようなものとして作用する、１個以上のオリゴヌクレオチドを含む。

【３０８１】

一部の実施形態では、提供される組成物は、１個以上のハイブリッド（例えばキメラ）オリゴヌクレオチドを含む。本開示の文脈において、「ハイブリッド」という用語は広く、オリゴヌクレオチドの混合された構造構成要素を指す。ハイブリッドオリゴヌクレオチドとは、例えば（１）ヌクレオチドの混合クラスを有するオリゴヌクレオチド分子、例えば単一分子内の部分ＤＮＡ及び部分ＲＮＡ（例えばＤＮＡ－ＲＮＡ）、（２）異なるクラスの核酸の相補的ペアであり、それにより例えば分子内または分子間またはその両方でＤＮＡ：ＲＮＡ塩基対形成が発生する、（３）２種以上の骨格結合またはヌクレオチド間結合を伴うオリゴヌクレオチドを指す場合がある。

【３０８２】

一部の実施形態では、提供される組成物は、単一分子内に２以上のクラスの核酸残基を含むオリゴヌクレオチドを１個以上含む。例えば本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、オリゴヌクレオチドは、ＤＮＡ部分とＲＮＡ部分を含有してもよい。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、非修飾部分と修飾部分を含有してもよい。

【３０８３】

提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、例えば本明細書に記載されるものなどの様々な修飾のうちのいずれかを含むオリゴヌクレオチドを含んでもよい。一部の実施形態では、例えば意図される用途の点から、特定の修飾が選択される。一部の実施形態では、二本鎖オリゴヌクレオチド（または一本鎖オリゴヌクレオチドの二本鎖部分）の１つの鎖または両方の鎖が修飾されることが望ましい。一部の実施形態では、当該２つの鎖（または部分）は、異なる修飾を含む。一部の実施形態では、当該２つの鎖は、同じ修飾を含む。当業者は、本発明の方法によって可能となる修飾の程度及び種類により、修飾の多数の再配置が実行可能であることを認識するであろう。かかる修飾の例を本明細書に記載するが、限定を意味しない。

【３０８４】

本明細書において使用される場合、「アンチセンス鎖」という表現は、対象の標的配列に対し実質的に、または１００％相補的なオリゴヌクレオチドを指す。「アンチセンス鎖」という表現は、２つの別々の鎖から形成されるオリゴヌクレオチドの両方のアンチセンス領域、及びヘアピンまたはダンベル型構造を形成する能力を有する単分子オリゴヌクレオチドを含む。ｓｉＲＮＡなどの二本鎖ＲＮＡｉ剤に関して、アンチセンス鎖は、ＲＩＳＣに優先的に組み込まれる鎖であり、ＲＮＡ標的のＲＩＳＣ介在性ノックダウンを標的とする。二本鎖ＲＮＡｉ剤に関して、「アンチセンス」及び「ガイド鎖」という用語は本明細書において相互交換可能に使用され、「センス鎖」または「パッセンジャー鎖」という用語は、アンチセンス鎖ではない鎖に関して、本明細書において相互交換可能に使用される。

【３０８５】

「センス鎖」という用語は、例えばメッセンジャーＲＮＡまたはＤＮＡ配列などの標的配列と、全体的または部分的に同じヌクレオチド配列を有するオリゴヌクレオチドを指す。

【３０８６】

「標的配列」とは、その発現または活性が調節される任意の核酸配列を意味する。標的核酸は、ＤＮＡまたはＲＮＡ、例えば、内因性ＤＮＡもしくはＲＮＡ、ウイルスＤＮＡもしくはウイルスＲＮＡ、または遺伝子、ウイルス、細菌、真菌、哺乳類、もしくは植物によってコードされる他のＲＮＡであり得る。一部の実施形態では、標的配列は、疾患または障害と関連する。ＲＮＡ干渉及びＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンに関して、標的配列は、一般に、ＲＮＡ標的配列である。

【３０８７】

「特異的にバイブリダイズすることができる」及び「相補的」とは、核酸が、古典的なワトソンクリックまたは他の非古典的な型のいずれかによって、別の核酸配列と水素結合を形成することができることを意味する。本開示の核酸分子と関連して、核酸分子とその相補性配列の結合自由エネルギーは、核酸の関連機能、例えばＲＮＡｉ活性などを進行さ

せるために充分である。核酸分子の結合自由エネルギーの決定は当分野において公知である（例えば、Ｔｕｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ，１９８７，ＣＳＨ Ｓｙｍｐ．Ｑｕａｎｔ．Ｂｉｏｌ．ＬＩＴ ｐｐ．１２３－１３３、Ｆｒｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９８６，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８３：９３７３－９３７７、Ｔｕｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９８７，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１０９：３７８３－３７８５を参照のこと）。

【３０８８】

相補性のパーセントは、第２の核酸配列との水素結合（例えば、ワトソンクリック塩基対）を形成することができる核酸分子中の連続する残基のパーセンテージを示す（例えば、１０個のうち５、６、７、８、９、１０個であれば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、及び１００％相補性である）。「完全に相補的」または１００％相補的とは、核酸配列のすべての連続残基が、第２の核酸配列中の同数の連続残基と水素結合を形成するであろうことを意味する。完全相補的未満とは、２つの鎖のヌクレオシド単位の一部、但しすべてではない、が互いに水素結合を形成できる状態を意味する。「実質的に相補的」とは、非相補的であるように選択される、例えばオーバーハングのようなポリヌクレオチド鎖の領域を除いて、９０％以上の相補性を示すポリヌクレオチド鎖を指す。特異的結合は、特異的結合が望ましい条件下、例えばｉｎ ｖｉｖｏアッセイまたは治療的処置の場合、またはｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイの場合などの生理学的条件下、アッセイが行われる条件下で、オリゴマー化合物の非標的配列への非特異的結合を避けるために十分な程度の相補性を必要とする。一部の実施形態では、非標的配列は、対応する標的配列と少なくとも５個のヌクレオチドが異なる。

【３０８９】

治療として使用されるとき、提供されるオリゴヌクレオチドは、医薬組成物として投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、提供されるオリゴヌクレオチドまたはその薬学的許容可能な塩の治療有効量と、薬学的に許容可能な希釈剤、薬学的に許容可能な賦形剤、及び薬学的に許容可能な担体から選択される薬学的に許容可能な不活性成分を少なくとも１つ含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、静脈注射、経口投与、口腔投与、吸入、鼻腔内投与、局所投与、眼投与または耳投与に対し、製剤化される。さらなる実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、吸入剤、点鼻液剤、坐剤、懸濁剤、ゲル剤、コロイド剤、分散剤、懸濁剤、溶液、乳剤、軟膏、ローション、点眼剤または点耳剤である。

【３０９０】

医薬組成物

治療として使用されるとき、本明細書に記載の提供されるオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物は、医薬組成物として投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、提供されるオリゴヌクレオチドまたはその薬学的許容可能な塩の治療有効量と、薬学的に許容可能な希釈剤、薬学的に許容可能な賦形剤、及び薬学的に許容可能な担体から選択される薬学的に許容可能な不活性成分を少なくとも１つ含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、静脈注射、経口投与、口腔投与、吸入、鼻腔内投与、局所投与、眼投与または耳投与に対し、製剤化される。一部の実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、吸入剤、点鼻液剤、坐剤、懸濁剤、ゲル剤、コロイド剤、分散剤、懸濁剤、溶液、乳剤、軟膏、ローション、点眼剤または点耳剤である。

【３０９１】

一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド、または薬学的に許容可能な賦形剤と混合したその組成物を含む医薬組成物を提供する。当業者であれば、医薬組成物は、上記の該キラル制御されたオリゴヌクレオチドの薬学的に許容可能な塩、またはその組成物を含むことを認識するだろう。

【３０９２】

様々な超分子ナノ担体を使用して、核酸を送達することができる。ナノ担体の例としては、リポソーム、カチオン性ポリマー複合体及び様々な高分子が挙げられるが、これらに

限定されない。様々なポリカチオンと核酸の複合体形成は、細胞内送達のための別のアプローチ法である。これには、ＰＥＧ化ポリカチオン、ポリエチレンアミン（ＰＥＩ）複合体、カチオン性ブロックコポリマー、及びデンドリマーの使用が挙げられる。ＰＥＩ及びポリアミドアミンデンドリマーを含むいくつかのカチオン性ナノ担体は、エンドソームからの内容物の放出を助ける。他の手法には、ポリマーナノ粒子、ミクロスフェア、リポソーム、デンドリマー、生分解性ポリマー、複合体、プロドラッグ、硫黄または鉄などの無機コロイド、抗体、インプラント、生分解性インプラント、生分解性ミクロスフェア、浸透圧制御インプラント、脂質ナノ粒子、エマルジョン、油性溶液、水溶液、生分解性ポリマー、ポリ（ラクチド－コグリコール酸）、ポリ（乳酸）、液体デポー、ポリマーミセル、量子ドット及びリポプレックスの使用が含まれる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、別の分子と複合体化される。

【３０９３】

本明細書に記載の例示的送達戦略に加え、さらなる核酸送達戦略が公知である。

【３０９４】

治療及び／または診断応用において、本開示化合物は、全身投与及び局所投与または局在的投与を含む様々な投与方法用途で製剤化され得る。技術及び製剤は概して、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ，Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，（２０ｔｈ　ｅｄ．２０００）に見出すことができる。

【３０９５】

提供されるオリゴヌクレオチド、及びその組成物は、広い用量範囲に渡って有効である。例えば成人の治療においては、１日当たり約０．０１～約１０００ｍｇ、約０．５～約１００ｍｇ、約１～約５０ｍｇ、及び１日当たり約５～約１００ｍｇの用量が、使用され得る用量例である。正確な用量は、投与経路、化合物が投与される形態、被治療対象、被治療対象の体重、ならびに主治医の選好及び経験に依存するだろう。

【３０９６】

薬学的に許容可能な塩は概して当業者に公知であり、例えば、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベシル酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カルンシレート（ｃａｒｎｓｙｌａｔｅ）、炭酸塩、クエン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩化水素酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクツロ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、またはテオクル酸塩が挙げられるが、これに限定されない。他の薬学的に許容可能な塩は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ，Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ　（２０ｔｈ　ｅｄ．２０００）に見出され得る。好ましい薬学的に許容可能な塩としては、例えば、酢酸塩、安息香酸塩、臭化物、炭酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、臭化水素酸塩、塩化水素酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、ナプシル酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、リン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、または酒石酸塩が挙げられる。

【３０９７】

一部の実施形態では、提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤は、米国特許出願第６１／７７４７５９号、２０１３年１２月１９日に出願された同第６１／９１８，１７５号、同第６１／９１８，９２７号、同第６１／９１８，１８２号、同第６１／９１８９４１号、同第６２／０２５２２４号、同第６２／０４６４８７号、または国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ０４／０４２９１１号、同第ＰＣＴ／ＥＰ２０１０／０７０４１２号、もしくは同第ＰＣＴ／ＩＢ２０１４／０５９５０３号に記載されている医薬組成物に製剤化される。

【３０９８】

治療される特定の状態に依存して、かかる剤は、液または固形の剤形で製剤化され、全

身的にまたは局所的に投与され得る。剤は、例えば、当業者に公知の時限的または持続的な低放出形態で送達され得る。製剤及び投与の技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ，Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（２０ｔｈ ｅｄ．２０００）に見出される。適切な経路としては、経口、口腔、吸入スプレー、舌下、直腸内、経皮、経膣、経粘膜、経鼻または経腸投与が挙げられ、筋肉内、皮下、髄内注射、ならびにくも膜下腔内、直接的脳（心）室内、静脈内、関節内、胸骨内、髄液包内、肝内、病巣内、頭蓋内、腹腔内、鼻腔内、もしくは眼内注射を含む非経口送達、または他の送達方法が挙げられ得る。

【３０９９】

注射用では、本発明の剤は、例えばハンクス液、リンゲル溶液、または生理食塩水などの生理的に適合した緩衝液中などの水溶液中に製剤化及び希釈され得る。かかる経粘膜投与用では、浸透される関門に適切な浸透剤が、製剤に使用される。かかる浸透剤は概して、当分野で公知である。

【３１００】

全身投与に適切な剤型内に、本発明の実施のために本明細書に開示された化合物を製剤化するための薬学的に許容可能な不活性担体の使用は、本発明の範囲内である。担体の適切な選択及び適切な製造を実施することで、本発明の組成物、特に溶液として製剤化された組成物は、例えば静脈内注射などの非経口投与が可能となる。

【３１０１】

化合物は、当技術分野に公知の薬学的に許容可能な担体を使用して、経口投与用途に適した剤型内に容易に製剤化される能力を有する。かかる担体は、本開示化合物を、被治療対象（例えば、患者）の経口摂取用途の錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとしての処方を可能にする。

【３１０２】

経鼻または吸入送達用途では、本開示の剤は、当業者に公知の方法により製剤化することもでき、例えば、生理食塩水などの可溶化、希釈、または分散物質、ベンジルアルコールなどの保存剤、吸収促進剤、及びフッ化炭素の例が挙げられるが、これらに限定されない。

【３１０３】

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物は、ＣＮＳに送達される。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物は、脳脊髄液に送達される。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物は、脳実質に投与される。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物は、髄腔内投与または脳室内投与によって動物／対象に送達される。中枢神経系内における、本明細書に記述されるオリゴヌクレオチド及び組成物の広汎な分布は、実質内投与、髄腔内投与または脳室内投与により実現されてもよい。

【３１０４】

ある特定の実施形態では、非経口投与は、例えば、シリンジ、ポンプなどによる注入による。ある特定の実施形態では、注入はボーラス注入である。ある特定の実施形態では、注入剤は、例えば線条体、尾状核、皮質、海馬及び小脳などの組織に直接投与される。

【３１０５】

ある特定の実施形態では、ボーラス注入によるなど、医薬品を特異的に局在させる方法は、半数効果濃度（ＥＣ５０）を２０分の１、２５分の１、３０分の１、３５分の１、４０分の１、４５分の１または５０分の１にまで低下させる。ある特定の実施形態では、本明細書にさらに記述されるアンチセンス化合物中の医薬品。ある特定の実施形態において、標的組織は脳組織である。ある特定の実施形態において、標的組織は線条体組織である。ある特定の実施形態では、ＥＣ５０を低下させることが望ましいが、その理由は、それを必要とする患者において薬理学的な結果を得るのに必要な投与量を減少させるからである。

【３１０６】

ある特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、１カ月毎、２カ月毎、９０日毎、３カ月毎、６カ月毎に１回、１年に２回または１年に１回注入または点滴することにより送達される。

【３１０７】

本発明の使用に適切な医薬組成物としては、活性成分がその意図される目的を達成するために有効な量で含有される組成物が挙げられる。有効な量の決定は、特に、本明細書で提供される詳細な開示に照らすことで、当分野の当業者の能力の範囲内にある。

【３１０８】

活性成分に加えて、これらの医薬組成物は、薬学的に使用され得る調製物中に、活性化合物のプロセッシングを促進する賦形剤及び助剤を含む適切な薬学的に許容可能な担体を含み得る。経口投与用途に製剤化された調製物は、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、または溶液の形態であってもよい。

【３１０９】

経口使用のための医薬調製物は、活性剤と固形賦形剤を混合し、任意で得られた混合物を粉砕し、及び当該顆粒混合物を処理して、適切な助剤を添加後、望ましい場合には、錠剤または糖衣剤コアを得ることで取得可能である。適切な賦形剤は、特に、ラクトース、ショ糖、マンニトール、またはソルビトールを含む糖類；セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）ナトリウム、及び／またはポリビニルピロリドン（ＰＶＰ：ポビドン）などの充填剤である。望ましい場合には、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくは例えばアルギン酸ナトリウムなどのその塩など、崩壊剤が添加され得る。

【３１１０】

糖衣剤コアは、適切なコーティングと一緒に提供される。この目的に対し、高濃度糖溶液が使用され得、これは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、及び／または二酸化チタン、ラッカー液、ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物を任意で含有してもよい。色素または顔料が、異なる組み合わせの活性化合物投与を識別または特徴付けするために、錠剤または糖衣剤コーティングに添加され得る。

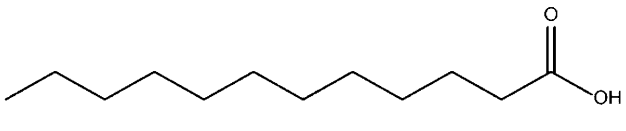
【３１１１】

経口的に使用され得る医薬調製物としては、ゼラチン、及び例えばグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤で製造される密封軟カプセル剤、ならびにゼラチンで製造されたプッシュフィットカプセル剤が挙げられる。プッシュフィットカプセル剤は、例えばラクトースなどの充填剤、例えばデンプンなどの結合剤、及び／または例えばタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、及び任意で安定剤との混合物中で、活性成分を含み得る。軟カプセル剤中、活性化合物は、例えば脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの適切な液体中に溶解または懸濁され得る。加えて、安定剤が添加され得る。

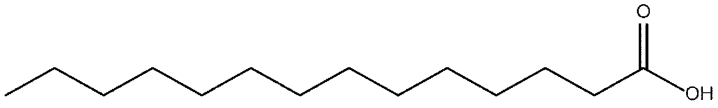
【３１１２】

組成物は、活性化合物を脂質と組み合わせることによって得ることができる。一部の実施形態では、脂質は、活性化合物に複合体化される。一部の実施形態では、脂質は、活性化合物に複合体化されない。一部の実施形態では、脂質は、C_{10}－C_{40}の直鎖状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含む。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上のC_{1-4}脂肪族基で任意で置換される、C_{10}－C_{40}の直鎖状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含む。一部の実施形態では、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸及びジリノレイルからなる群から選択される。一部の実施形態では、脂質は、以下のいずれかの構造を有する：

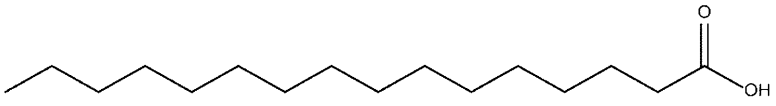
【化７０７】



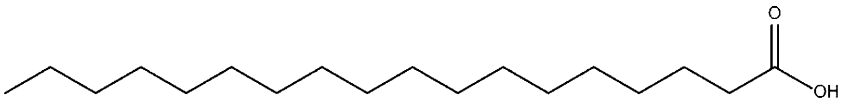
ラウリン酸



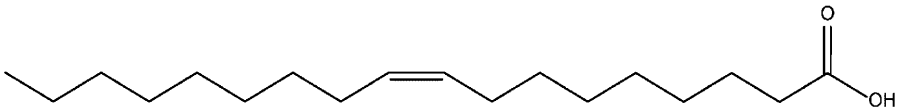
ミリスチン酸



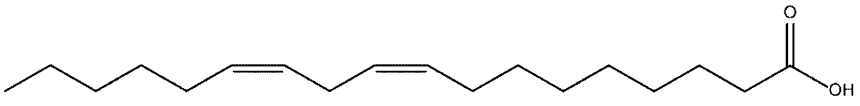
パルミチン酸



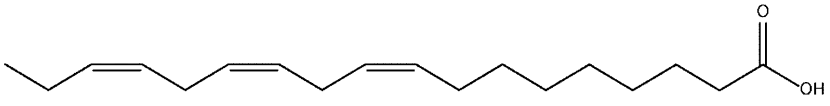
ステアリン酸



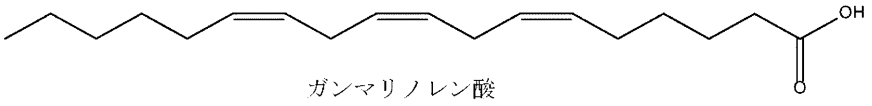
オレイン酸



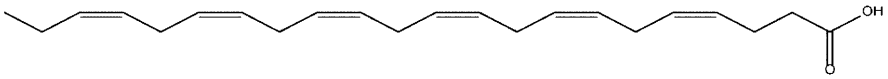
リノール酸



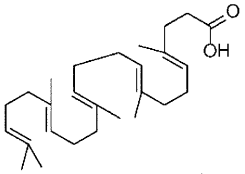
アルファリノレン酸



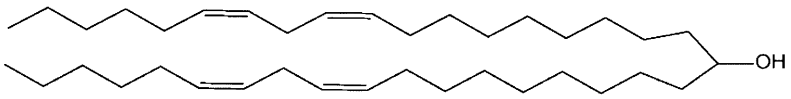
ガンマリノレン酸



ドコサヘキサンエン酸



ツルビナル酸



ジリノレイルアルコール

一部の実施形態では、活性化合物は、本明細書に記載される任意のオリゴヌクレオチドまたは他の核酸である。一部の実施形態では、活性化合物は、表１Ａに列記される任意の核酸の任意の配列を含むか、またはそれからなる配列の核酸である。一部の実施形態では、組成物は、脂質及び活性化合物を含み、別の脂質、及び標的化化合物または部分から選択される別の構成成分を更に含む。一部の実施形態では、脂質には、限定するものではないが、以下が含まれる：アミノ脂質、両親媒性脂質、アニオン性脂質、アポリポタンパク質

、カチオン性脂質、低分子量カチオン性脂質、ＣＬｉｎＤＭＡ及びＤＬｉｎＤＭＡなどのカチオン性脂質、イオン化可能なカチオン性脂質、クローキング構成成分、ヘルパー脂質、リポペプチド、中性脂質、中性双性イオン脂質、疎水性小分子、疎水性ビタミン、ＰＥＧ脂質、１つ以上の親水性ポリマーで修飾された非電荷脂質、リン脂質、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミンなどのリン脂質、ステルス脂質、ステロール、コレステロール、及び標的化脂質、ならびに本明細書に記載されるまたは当分野で報告されている任意の他の脂質。一部の実施形態では、組成物は、脂質と、別の脂質の少なくとも１つの機能を介在する能力を有する別の脂質の一部とを含む。一部の実施形態では、標的化化合物または部分は、化合物（例えば、脂質及び活性化合物を含む組成物）を特定の細胞もしくは組織または細胞もしくは組織のサブセットに標的化する能力を有する。一部の実施形態では、標的化部分は、特定の標的、受容体、タンパク質、または他の細胞内構成要素の細胞特異的発現または組織特異的発現の利点を利用するように設計される。一部の実施形態では、標的化部分は、組成物を細胞もしくは組織に標的化し、及び／または標的、受容体、タンパク質、もしくは他の細胞内構成要素に結合する、リガンド（例えば、小分子、抗体、ペプチド、タンパク質、炭水化物、アプタマーなど）である。

【３１１３】

活性化合物の送達のための組成物の調製に使用されるある特定の例示的な脂質は、活性化合物の機能を可能にする（例えば、妨害したり干渉したりしない）。脂質の非限定的な例としては、以下が挙げられる：ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸及びジリノレイル。

【３１１４】

本開示に記載されるように、脂質複合体化、例えば脂肪酸との複合体化は、オリゴヌクレオチドの１つ以上の特性を改善し得る。

【３１１５】

一部の実施形態では、活性化合物の送達のための組成物は、所望に応じて、活性化合物を特定の細胞または組織に標的化する能力を有する。一部の実施形態では、活性化合物の送達のための組成物は、活性化合物を筋細胞または筋組織に標的化する能力を有する。一部の実施形態では、本開示は、活性化合物の送達に関連する組成物及び方法に関し、ここで、組成物は、活性化合物　脂質を含む。筋細胞または筋組織に対する様々な実施形態では、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸及びジリノレイルからなる群から選択される。使用される脂質の例としては、ステアリン酸、オレイン酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、シス－ＤＨＡ、ツルビナル酸及びジリノレイル酸が挙げられる。これらの表において、「ＴＢＤ」は、特定の組成物が送達に効果的であるが、数値結果が標準範囲外であったため、最終結果は未定のままであることを示す。しかしながら、表で「ＴＢＤ」と示される組成物は、活性化合物の送達に有効であった。

【３１１６】

活性化合物と、ステアリン酸、オレイン酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、シス－ＤＨＡまたはツルビナル酸のいずれかとを含む組成物は、活性化合物を腓腹筋組織に送達することができた。活性化合物と、ステアリン酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、シス－ＤＨＡまたはツルビナル酸のいずれかとを含む組成物は、活性化合物を心筋組織に送達することができた。活性化合物と、ステアリン酸、オレイン酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、シス－ＤＨＡまたはツルビナル酸のいずれかとを含む組成物は、活性化合物を大腿四頭筋組織に送達することができた。活性化合物と、ステアリン酸、オレイン酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、シス－ＤＨＡまたはツルビナル酸のいずれかとを含む組成物は、活性化合物を腓腹筋組織に送達することができた。活性化合物と、ステアリン酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレ

ン酸、シス－ＤＨＡまたはツルビナル酸のいずれかとを含む組成物は、活性化合物を心筋組織に送達することができた。活性化合物と、ジリノレイル、ステアリン酸、オレイン酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、シス－ＤＨＡまたはツルビナル酸のいずれかとを含む組成物は、活性化合物を隔壁膜筋組織に送達することができた。

【３１１７】

したがって：ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸及びジリノレイルから選択される脂質と、活性化合物とを含む組成物は、活性化合物を肝臓以外の細胞及び組織、例えば、筋細胞及び組織に送達する能力を有する。

【３１１８】

治療または予防される特定の状態または疾患状態に依存して、当該状態を治療または予防するために通常に投与される追加の治療剤を、本開示のオリゴヌクレオチドと一緒に投与してもよい。例えば、化学療法剤または他の抗増殖剤を本開示のオリゴヌクレオチドと組み合わせて、増殖性疾患及びがんを治療してもよい。公知の化学療法剤の例としては、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロン類、及び白金誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【３１１９】

使用例

一部の実施形態では、本開示は、脂質とオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を含む組成物の使用を包含する。一部の実施形態では、本開示は、提供される組成物を投与することを含む、標的位置にオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を送達するための方法を提供する。一部の実施形態では、提供される方法は、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を細胞に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を筋細胞に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を組織内の細胞に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を臓器内の細胞に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、対象内の細胞中にオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を送達し、当該対象に提供される組成物を投与することを含む。一部の実施形態では、提供される方法は、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を細胞質内に送達する。一部の実施形態では、提供される方法は、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を核内に送達する。

【３１２０】

一部の実施形態では、本開示は、細胞もしくは組織、または哺乳類（例えば、ヒト対象）内の細胞もしくは組織へのオリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤の送達に関係する方法に関し、当該方法は、生物活性剤及び脂質、以下から選択される１つ以上の追加の構成要素を含む組成物の使用に関する：ポリヌクレオチド、染料、挿入剤（例えばアクリジン）、架橋剤（例えばソラレンまたはマイトマイシンＣ）、ポルフィリン（例えばＴＰＰＣ４、テキサフィリンまたはサフィリン）、多環芳香族炭化水素（例えばフェナジンまたはジヒドロフェナジン）、人工エンドヌクレアーゼ、キレート剤、ＥＤＴＡ、アルキル化剤、リン酸塩、アミノ、メルカプト、ＰＥＧ（例えばＰＥＧ－４０Ｋ）、ＭＰＥＧ、［ＭＰＥＧ］$_2$、ポリアミノ、アルキル、置換アルキル、放射性標識マーカー、酵素、ハプテン（例えばビオチン）、輸送／吸収促進剤（例えばアスピリン、ビタミンＥ、または葉酸）、合成リボヌクレアーゼ、タンパク質、例えば糖タンパク質、もしくはペプチド、例えば共リガンドに対する特異的アフィニティを有する分子、もしくは抗体、例えば抗体、ホルモン、ホルモン受容体、非ペプチド種、脂質、レクチン、炭水化物、ビタミン、補因子、または薬剤。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤と、C_{10}－C_{60}直鎖状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含む脂質とを含む組成物に関連する、組成物または方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、

オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤と、１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で任意で置換される、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{60}$直鎖状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含む脂質とを含む組成物に関連する、組成物または方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸及びジリノレイルからなる群から選択される脂質とを提供し、ここで、組成物は、哺乳類（例えば、ヒト対象）の筋細胞もしくは筋組織、または筋細胞もしくは筋組織へのオリゴヌクレオチドの送達に好適である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドであり、及び提供される組成物は、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドであり、提供される組成物は、オリゴヌクレオチドの非キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【３１２１】

一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を細胞または組織に送達する方法に関し、ここで、方法は、以下のステップを含む：オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤と脂質とを含む組成物を提供すること、及び細胞または組織を組成物と接触させること。一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤を対象に投与する方法に関し、ここで、方法は、以下のステップを含む：オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤と脂質とを含む組成物を提供すること、及び組成物を対象に投与すること。一部の実施形態では、脂質は、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直鎖状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含む。一部の実施形態では、脂質は、１つ以上のＣ$_{1-4}$脂肪族基で任意で置換される、Ｃ$_{10}$－Ｃ$_{60}$の直鎖状の飽和脂肪族鎖または部分不飽和脂肪族鎖を含む。一部の実施形態では、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ－リノレン酸、ガンマ－リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸及びジリノレイルからなる群から選択される。

【３１２２】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドまたは一本鎖ＲＮＡｉ剤は、その配列が細胞核酸中の標的要素に対し実質的に相補的な要素であるか、またはそれを含む、オリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、標的要素は、筋肉の疾患、障害、または状態に関連する配列要素であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、筋肉の疾患、障害また状態は、ＤＭＤである。一部の実施形態では、細胞核酸は、転写産物であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、細胞核酸は、一次転写産物であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、細胞核酸は、ゲノム核酸あるか、またはそれを含む。本開示は、ある特定の脂質及び他の化合物が、例えば、哺乳類またはヒト対象内の細胞及び組織への一本鎖ＲＮＡｉ剤の送達に有用であるという認識を包含する。そのような剤を送達するための多くの技術には、望ましい細胞または組織に標的化することができないという難点があり得る。

【３１２３】

肝臓外の組織に一本鎖ＲＮＡｉ剤を送達することは、未だ困難である。Ｊｕｌｉａｎｏは、臨床レベルでの進化にもかかわらず、ｉｎ ｖｉｖｏで、特に肝臓部位外でオリゴヌクレオチドを効率的に送達するのは未だ大きな課題であると報告している。Ｊｕｌｉａｎｏ ２０１６ Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．Ｄｏｉ：１０．１０９３／ｎａｒ／ｇｋｗ２３６。Ｌｏｕも、肝臓外の臓器にＲＮＡｉ剤を送達することは、疾患宿主に対する技術を使用することの未だ最も大きなハードルであると報告している。Ｌｏｕ ２０１４ ＳｃｉＢＸ ７（４８）、ｄｏｉ：１０．１０３８／ｓｃｉｂｘ．２０１４．１３９４。

【３１２４】

本開示は、ある特定の脂質及び他の化合物が、非限定的な例で筋細胞及び筋組織を含む

、肝臓外の細胞及び組織を含む、特定の細胞及び組織への、オリゴヌクレオチドを含む一本鎖ＲＮＡｉ剤の送達に特に有効であるということを含む、いくつかの驚くべき発見を包含するものである。

【３１２５】

一部の実施形態では、提供される組成物は、望ましくない標的及び／または生物学的機能が抑制されるように、一本鎖ＲＮＡ干渉系を変更する。一部の実施形態では、そのような例では、提供される組成物は、ハイブリダイゼーション後の転写産物の切断を誘導することもできる。

【３１２６】

一部の実施形態では、提供される組成物は、所望される標的及び／または生物学的機能が強化されるように、一本鎖ＲＮＡ干渉系を変更する。一部の実施形態では、提供される組成物は、化学修飾、立体化学及び／またはその組み合わせを組み込むことにより、接触後の標的転写産物の切断を効果的に抑制または妨害する。

【３１２７】

一部の実施形態では、複数の各オリゴヌクレオチドは、１個以上の修飾糖部分及び修飾ヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、複数の各オリゴヌクレオチドは、２個以上の修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、複数の各オリゴヌクレオチドは、３個以上の修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、複数の各オリゴヌクレオチドは、４個以上の修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、複数の各オリゴヌクレオチドは、５個以上の修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、複数の各オリゴヌクレオチドは、１０個以上の修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、複数の各オリゴヌクレオチドは、１５個以上の修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、複数の各オリゴヌクレオチドは、２０個以上の修飾糖部分を含む。一部の実施形態では、複数の各オリゴヌクレオチドは、２５個以上の修飾糖部分を含む。

【３１２８】

立体的に純粋なＡＰＯＣ３　ＡＳＯは、立体化学の正確な制御を可能にする独自技術を使用して生成された。立体不規則的ＡＰＯＣ３　ＡＳＯ及び立体的に純粋なＡＰＯＣ３　ＡＳＯが、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ及びｉｎ　ｖｉｖｏで試験された。ＡＰＯＣ３　ＡＳＯのｉｎ　ｖｉｔｒｏ効力は、Ｈｅｐ３Ｂヒト肝細胞を使用して測定された。ＧａｌＮＡｃに複合体化されたＡＰＯＣ３　ＡＳＯのｉｎ　ｖｉｖｏ活性は、ヒトＡＰＯＣ３導入遺伝子を有するマウスを使用して測定された。マウスにＡＰＯＣ３　ＡＳＯを皮下投与し、肝臓ＡＰＯＣ３のｍＲＮＡレベルをｑＰＣＲによって測定し、血清中ｈＡｐｏＣ－ＩＩＩタンパク質レベルをＥＬＩＳＡによって測定した。ＡＳＯの肝臓暴露は、ハイブリダイゼーションＥＬＩＳＡによって測定された。

【３１２９】

結果：

立体的に純粋なＡＳＯ及び立体不規則的なＡＳＯは、同様のｉｎ　ｖｉｔｒｏ効力を有した。立体不規則的及び立体的に純粋なＧａｌＮＡｃに複合体化されたＡＰＯＣ３　ＡＳＯはいずれも、ヒトＡＰＯＣ３トランスジェニックマウスでの処置後１週間で、ｉｎ　ｖｉｖｏで９０％を超える血清中ｈＡｐｏＣ－ＩＩＩのノックダウンを示した。しかしながら、立体的に純粋なＡＳＯでの処置は、立体不規則的ＡＳＯでの処置と比較して、効果持続期間を４週間延長した。ヒトＡＰＯＣ３トランスジェニックマウスにおけるこれらのＡＳＯの用量反応試験は、３つ全てのＡＳＯについて、用量反応関係を示した。立体的に純粋なＡＳＯは、用量１ｍｇ／ｋｇで、立体不規則的ＡＳＯよりも有意に活性が高かった。この用量で、立体不規則的ＡＳＯは、約４５％の肝臓ｍＲＮＡの減少及び７０％の血清中ｈＡｐｏＣ－ＩＩＩタンパク質の減少を示したのに対し、立体的に純粋なＡＳＯは、７５％のｍＲＮＡの減少及び９０％の血清中ｈＡｐｏＣ－ＩＩＩタンパク質の減少を示した。ＡＳＯの肝臓暴露は、立体不規則的なＡＳＯ及び立体的に純粋なＡＳＯについて、ＰＫ／ＰＤ相関関係を示した。更に、立体的に純粋なＡＳＯの肝臓暴露は、立体不規則的ＡＳＯよりも最大４．５倍大きかった。

【３１３０】
ホスホロチオエート骨格の立体化学が正確に制御された立体的に純粋なＡＰＯＣ３　ＡＳＯを生成した。立体不規則的ＡＰＯＣ３　ＡＳＯ及び立体的に純粋なＡＰＯＣ３　ＡＳＯを、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ及びｉｎ　ｖｉｖｏで試験した。ＡＰＯＣ３　ＡＳＯのｉｎ　ｖｉｔｒｏ効力は、Ｈｅｐ３Ｂヒト肝細胞を使用して測定した。結果により、立体的に純粋な設計原則によって最適化された立体的に純粋なＡＳＯは、化学的に一致する立体不規則的ＡＳＯと同様のｉｎ　ｖｉｔｒｏ効力を有することが示された。ＧａｌＮＡｃに複合体化されたＡＰＯＣ３　ＡＳＯのｉｎ　ｖｉｖｏ活性を、ヒトＡＰＯＣ３（ｈＡＰＯＣ３）導入遺伝子を有するマウスを使用して測定した。マウスにＡＰＯＣ３　ＡＳＯを皮下投与し、肝臓ＡＰＯＣ３のｍＲＮＡレベルをｑＰＣＲによって測定し、血清中ｈＡｐｏＣ－ＩＩタンパク質レベルをＥＬＩＳＡによって測定した。ＡＳＯの肝臓暴露は、ハイブリダイゼーションＥＬＩＳＡによって測定した。立体的に純粋な及び立体不規則的なＧａｌＮＡｃに複合体化されたＡＰＯＣ３　ＡＳＯはいずれも、ヒトＡＰＯＣ３トランスジェニックマウスでの処置後１週間で、ｉｎ　ｖｉｖｏで９０％を超える血清中ｈＡｐｏＣ－ＩＩＩのノックダウンを示した。しかしながら、最適化された立体的に純粋なＡＳＯでの処置は、立体不規則的ＡＳＯと比較して、効果持続期間を４週間延長した。ヒトＡＰＯＣ３トランスジェニックマウスにおけるこれらのＡＳＯの用量反応試験は、３つ全てのＡＳＯについて、用量反応関係を示した。立体的に純粋なＡＳＯは、用量１ｍｇ／ｋｇで、立体不規則的ＡＳＯよりも有意に活性が高かった。この用量で、立体不規則的ＡＳＯは、約４５％の肝臓ｍＲＮＡの減少及び７０％の血清中ｈＡｐｏＣ－ＩＩＩタンパク質の減少を示したのに対し、立体的に純粋なＡＳＯは、７５％のｍＲＮＡの減少及び９０％の血清中ｈＡｐｏＣ－ＩＩＩタンパク質の減少を示した。ＡＳＯの肝臓暴露は、立体不規則的なＡＳＯ及び立体的に純粋なＡＳＯについて、ＰＫ／ＰＤ相関関係を示した。更に、立体的に純粋なＡＳＯの肝臓暴露は、立体不規則的ＡＳＯよりも最大４．５倍大きかった。

【３１３１】
これらの研究結果は、立体化学の制御が、ＡＰＯＣ３　ＡＳＯの持続期間及び効力の両方を増大させ、それにより、臨床でＡＰＯＣ３を標的化するＡＳＯの薬理学的特性が潜在的に向上することを示唆している。

【３１３２】
オリゴヌクレオチド治療薬は、特定の遺伝子標的を調節するのに十分な量で目的の組織に到達する必要がある。オリゴヌクレオチドの立体化学の正確な設計及び制御が可能であるＷａｖｅの独自化学プラットフォームを用いて、本発明者らは、ＲＮａｓｅ　Ｈ活性、安定性、免疫活性化、及び組織分布に及ぶアンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）特性の範囲にキラリティーがどのように影響するのかを評価した。ジムノシス（すなわち、トランスフェクション剤を用いない、細胞による自由な取り込み）によって介在される関連ヒト細胞モデルでの表現型アッセイを使用して、標的調節を有する立体的に純粋なＡＳＯ化合物をスクリーニングした。最適化された化学及び立体化学制御により、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでＡＳＯの効力及び有効性を改善することができた。次いで、これらのリード分子を、ヒト遺伝子標的を発現する適切な動物モデルで評価した。肝細胞中のＡＰＯＣ３を標的とする発見プログラムからデータを得た。新たに明らかになった証拠は、ジムノシスアッセイ条件を基準にして選択された立体的に純粋なＡＳＯが、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいても、より良好な標的有効性を有し、このアプローチが、臨床候補に対して、より厳しい発見基準フィルターを提供し得ることを示唆している。

【３１３３】
実施形態の例
とりわけ、本開示は、下記の実施形態例を提供する。
実施形態１
一本鎖ＲＮＡｉ剤であるオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、前記一本鎖ＲＮＡｉ剤が、標的ＲＮＡ配列に相補的または実質的に相補的であり、
約１５～約４９ヌクレオチドの長さを有し、

標的特異的なＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、
前記一本鎖ＲＮＡｉ剤が、少なくとも１つの非天然の塩基、糖、および／またはヌクレオチド間結合を含む、前記組成物。
【３１３４】
実施形態２
前記一本鎖ＲＮＡｉ剤が、１５～４９ヌクレオチドの長さを有する、実施形態１に記載の組成物。
【３１３５】
実施形態３
前記一本鎖ＲＮＡｉ剤が、１７～２５ヌクレオチドの長さを有する、実施形態１に記載の組成物。
【３１３６】
実施形態４
前記一本鎖ＲＮＡｉ剤が、１９～２３ヌクレオチドの長さを有する、実施形態１に記載の組成物。
【３１３７】
実施形態５
一本鎖オリゴヌクレオチドを含む組成物であって、前記オリゴヌクレオチドが、
ａ）連続ヌクレオチドの要素
を含み、前記連続ヌクレオチドのそれぞれが、２’置換基を独立して含む、前記組成物。
【３１３８】
実施形態６
前記一本鎖オリゴヌクレオチドが、１５～４９ヌクレオチドの長さを有する、実施形態５に記載の組成物。
【３１３９】
実施形態７
前記一本鎖オリゴヌクレオチドが、１７～２５ヌクレオチドの長さを有する、実施形態５に記載の組成物。
【３１４０】
実施形態８
前記一本鎖オリゴヌクレオチドが、１９～２３ヌクレオチドの長さを有する、実施形態５に記載の組成物。
【３１４１】
実施形態９
特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、前記特定のオリゴヌクレオチド型が、
ａ）共通の塩基配列および長さ（前記塩基配列は、標的遺伝子に相補的である）
ｂ）骨格結合の共通パターン
ｃ）骨格キラル中心の共通パターン
によって特徴付けられ、
前記組成物が、前記特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列および長さを有するオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して前記組成物が富化されるという点においてキラル制御され、
前記オリゴヌクレオチドが、連続ヌクレオチドの要素を含み、前記連続ヌクレオチドのそれぞれが、２’置換基を独立して含む、前記キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
【３１４２】
実施形態１０
特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、前記特定のオリゴヌクレオチド型が、

ａ）共通の塩基配列および長さ、
ｂ）骨格結合の共通パターン、
ｃ）骨格キラル中心の共通パターン
によって特徴付けられ、
前記組成物が、前記特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列および長さを有するオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して前記組成物が富化されるという点においてキラル制御され、
前記オリゴヌクレオチドが、標的ＲＮＡ配列に相補的または実質的に相補的であり、
約１５～約４９ヌクレオチドの長さを有し、
標的特異的なＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、前記キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

【３１４３】
実施形態１１
前記オリゴヌクレオチドが、１５～４９ヌクレオチドの長さを有する、実施形態１０に記載の組成物。

【３１４４】
実施形態１２
前記オリゴヌクレオチドが、１７～２５ヌクレオチドの長さを有する、実施形態１０に記載の組成物。

【３１４５】
実施形態１３
前記オリゴヌクレオチドが、１９～２３ヌクレオチドの長さを有する、実施形態１０に記載の組成物。

【３１４６】
実施形態１４
一本鎖ＲＮＡｉ剤であるオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、
前記一本鎖ＲＮＡｉ剤が、標的ＲＮＡ配列に相補的または実質的に相補的であり、
約１５～約４９ヌクレオチドの長さを有し、
前記長さが、ａｂａｂａｂａｂａｂという２’－修飾パターンを有する少なくとも約１０個の連続ヌクレオチドの区間を含み、式中、ａが、第１の型の２’－修飾を示し、ｂが、第２の型の２’－修飾を示し、第１の型がそれぞれ、同じか、または異なり得、第２の型がそれぞれ、同じか、または異なり得、それぞれの第１の型が、それぞれの第２の型と異なり、
前記一本鎖ＲＮＡｉ剤が、標的特異的なＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、前記組成物。

【３１４７】
実施形態１５
前記一本鎖ＲＮＡｉ剤が、１５～４９ヌクレオチドの長さを有する、実施形態１４に記載の組成物。

【３１４８】
実施形態１６
前記一本鎖ＲＮＡｉ剤が、１７～２５ヌクレオチドの長さを有する、実施形態１４に記載の組成物。

【３１４９】
実施形態１７
前記一本鎖ＲＮＡｉ剤が、１９～２３ヌクレオチドの長さを有する、実施形態１４に記載の組成物。

【３１５０】
実施形態１８
前記長さが、ａｂａｂａｂａｂａｂａｂという２’修飾パターンを有する少なくとも約

１２個の連続ヌクレオチドの区間を含み、式中、ａが、第１の型の２’－修飾を示し、ｂが、第２の型の２’－修飾を示し、第１の型がそれぞれ、同じか、または異なり得、第２の型がそれぞれ、同じか、または異なり得、それぞれの第１の型が、それぞれの第２の型と異なる、実施形態１４～１７のいずれかに記載の組成物。

【３１５１】

実施形態１９

前記長さが、ａｂａｂａｂａｂａｂａｂという２’修飾パターンを有する少なくとも約１４個の連続ヌクレオチドの区間を含み、式中、ａが、第１の型の２’－修飾を示し、ｂが、第２の型の２’－修飾を示し、第１の型がそれぞれ、同じか、または異なり得、第２の型がそれぞれ、同じか、または異なり得、それぞれの第１の型が、それぞれの第２の型と異なる、実施形態１４～１８のいずれかに記載の組成物。

【３１５２】

実施形態２０

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含み、結合リンがＳｐ配置をとる、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１５３】

実施形態２１

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含み、結合リンがＲｐ配置をとる、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１５４】

実施形態２２

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１つのホスホロチオエートを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１５５】

実施形態２３

前記オリゴヌクレオチドが、Ｓｐ配置のホスホロチオエートを少なくとも１つ含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１５６】

実施形態２４

前記オリゴヌクレオチドが、Ｒｐ配置のホスホロチオエートを少なくとも１つ含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１５７】

実施形態２５

任意で置換されるピリミジン核酸塩基を含む、前記オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて第１のヌクレオチドが、前記第１のヌクレオチドを次のヌクレオチドと連結するキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１５８】

実施形態２６

ピリミジン核酸塩基を含む、前記オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて第１のヌクレオチドが、前記第１のヌクレオチドを次のヌクレオチドと連結するＳｐキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１５９】

実施形態２７

ピリミジン核酸塩基を含む、前記オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて第１のヌクレオチドが、前記第１のヌクレオチドを次のヌクレオチドと連結するＲｐキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１６０】

実施形態２８

ピリミジン核酸塩基を含む、前記オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて第１のヌクレオチドが、前記第１のヌクレオチドを次のヌクレオチドと連結するホスホロチオエート

を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。前記次のヌクレオチドが、ピリミジン核酸塩基を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１６１】

実施形態２９

前記オリゴヌクレオチドが、ピリミジン核酸塩基を含むヌクレオチドの直ぐ５’側に位置する少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１６２】

実施形態３０

前記オリゴヌクレオチドが、ピリミジン核酸塩基を含むヌクレオチドの直ぐ５’側に位置する少なくとも１つのＳｐキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１６３】

実施形態３１

前記オリゴヌクレオチドが、ピリミジン核酸塩基を含むヌクレオチドの直ぐ５’側に位置する少なくとも１つのＲｐキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１６４】

実施形態３２

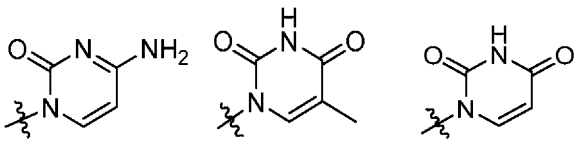
前記オリゴヌクレオチドが、ピリミジン核酸塩基を含むヌクレオチドの直ぐ５’側に位置する少なくとも１つのホスホロチオエートを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１６５】

実施形態３３

ピリミジン核酸塩基が、任意で置換される

【化７０８】



、　　または

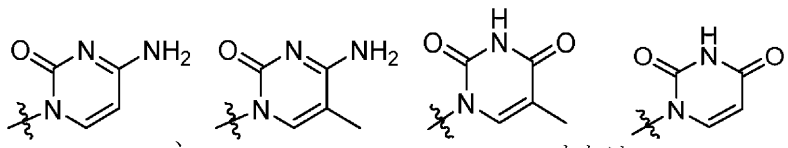
である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１６６】

実施形態３４

ピリミジン核酸塩基が、

【化７０９】



、　　、　　または

である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１６７】

実施形態３５

前記オリゴヌクレオチドの５’ヌクレオチド間結合が、キラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１６８】

実施形態３６

前記オリゴヌクレオチドの５’ヌクレオチド間結合が、Ｓｐ結合リンを含むヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１６９】

実施形態３７

前記オリゴヌクレオチドの５’ヌクレオチド間結合が、Ｒｐ結合リンを含むヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１７０】

実施形態３８

前記５’ヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１７１】

実施形態３９

前記オリゴヌクレオチドの３’ヌクレオチド間結合が、キラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。前記オリゴヌクレオチドの３’ヌクレオチド間結合が、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１７２】

実施形態４０

前記オリゴヌクレオチドの３’ヌクレオチド間結合が、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１７３】

実施形態４１

前記オリゴヌクレオチドの３’ヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１７４】

実施形態４２

骨格キラル中心の前記パターンが、$S_L S_L S_L S_L S_L S_L$を含み、式中、S_Lがそれぞれ、Ｓ配置のキラル中心を含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１７５】

実施形態４３

骨格キラル中心の前記パターンが、$S_L S_L S_L S_L S_L S_L S_L$を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１７６】

実施形態４４

骨格キラル中心の前記パターンが、$S_L S_L S_L S_L S_L S_L S_L S_L$を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１７７】

実施形態４５

骨格キラル中心の前記パターンが、$S_L S_L S_L S_L S_L S_L S_L S_L S_L$を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１７８】

実施形態４６

骨格キラル中心の前記パターンが、$S_L A_L S_L A_L$を含み、式中、A_Lがそれぞれ、アキラルなヌクレオチド間結合を独立して示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１７９】

実施形態４７

骨格キラル中心の前記パターンが、$S_L A_L S_L A_L S_L$を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３１８０】
実施形態４８
骨格キラル中心の前記パターンが、$S_L S_L S_L A_L S_L A_L S_L S_L S_L$を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１８１】
実施形態４９
骨格キラル中心の前記パターンが、$S_L S_L S_L S_L A_L S_L A_L S_L S_L S_L S_L$を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１８２】
実施形態５０
骨格キラル中心の前記パターンが、$A_L S_L A_L S_L A_L$を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１８３】
実施形態５１
骨格キラル中心の前記パターンが、$S_L A_L S_L A_L S_L A_L$を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１８４】
実施形態５２
骨格キラル中心の前記パターンが、$S_L A_L S_L A_L S_L A_L S_L A_L$を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１８５】
実施形態５３
骨格キラル中心の前記パターンが、$A_L S_L S_L S_L A_L$を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１８６】
実施形態５４
骨格キラル中心の前記パターンが、$S_L A_L S_L S_L S_L A_L$を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１８７】
実施形態５５
骨格キラル中心の前記パターンが、$A_L S_L S_L S_L A_L S_L$を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１８８】
実施形態５６
骨格キラル中心の前記パターンが、$S_L S_L A_L S_L S_L S_L A_L S_L S_L$を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１８９】
実施形態５７
骨格キラル中心の前記パターンが、R_Lを含み、式中、R_Lがそれぞれ、R配置のキラル中心を含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１９０】
実施形態５８
骨格キラル中心の前記パターンが、$R_L R_L R_L$を含み、式中、R_Lがそれぞれ、R配置のキラル中心を含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１９１】
実施形態５９
骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示す、先行実施形態のいず

れかに記載の組成物。
【３１９２】
実施形態６０
骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１９３】
実施形態６１
骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１９４】
実施形態６２
骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１９５】
実施形態６３
骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐＳｐを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１９６】
実施形態６４
骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＯＳｐＯを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示し、Ｏが、天然のホスホジエステル結合を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１９７】
実施形態６５
骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＯＳｐＯＳｐを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示し、Ｏが、天然のホスホジエステル結合を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１９８】
実施形態６６
骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＳｐＳｐＯＳｐＯＳｐＳｐＳｐを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示し、Ｏが、天然のホスホジエステル結合を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＳｐＳｐＳｐＯＳｐＯＳｐＳｐＳｐＳｐを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示し、Ｏが、天然のホスホジエステル結合を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３１９９】
実施形態６７
骨格キラル中心の前記パターンが、ＯＳｐＯＳｐＯを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示し、Ｏが、天然のホスホジエステル結合を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３２００】
実施形態６８
骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＯＳｐＯＳｐＯを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示し、Ｏが、天然のホスホジエステル結合を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３２０１】

実施形態６９
骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＯＳｐＯＳｐＯＳｐＯを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示し、Ｏが、天然のホスホジエステル結合を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３２０２】
実施形態７０
骨格キラル中心の前記パターンが、ＯＳｐＳｐＳｐＯを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示し、Ｏが、天然のホスホジエステル結合を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３２０３】
実施形態７１
骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＯＳｐＳｐＳｐＯを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示し、Ｏが、天然のホスホジエステル結合を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３２０４】
実施形態７２
骨格キラル中心の前記パターンが、ＯＳｐＳｐＳｐＯＳｐを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示し、Ｏが、天然のホスホジエステル結合を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３２０５】
実施形態７３
骨格キラル中心の前記パターンが、ＳｐＳｐＯＳｐＳｐＳｐＯＳｐＳｐを含み、式中、Ｓｐがそれぞれ、Ｓｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示し、Ｏが、天然のホスホジエステル結合を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３２０６】
実施形態７４
骨格キラル中心の前記パターンが、Ｒｐを含み、式中、Ｒｐがそれぞれ、Ｒｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３２０７】
実施形態７５
骨格キラル中心の前記パターンが、ＲｐＲｐＲｐを含み、式中、Ｒｐがそれぞれ、Ｒｐ結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合を独立して示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３２０８】
実施形態７６
キラルヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートジエステル結合である、実施形態５９～７５のいずれか１つに記載の組成物。
【３２０９】
実施形態７７
オリゴヌクレオチドを含む組成物であって、前記オリゴヌクレオチドが、連続ヌクレオチド単位の要素を含み、前記要素の前記ヌクレオチド単位の少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、２’－置換を独立して含む、前記組成物。
【３２１０】
実施形態７８
第１の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、前記第１の複数のオリゴヌクレオチドが、
１）共通の塩基配列、

２）骨格結合の共通パターン、
３）１つ以上のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）に独立して共通する立体化学
を共有し、
前記組成物が、前記組成物における前記第１の複数のオリゴヌクレオチドのレベルが所定のものであるという点においてキラル制御される、前記組成物。
【３２１１】
実施形態７９
前記オリゴヌクレオチドが、連続ヌクレオチド単位の要素を含み、前記要素の前記ヌクレオチド単位の１０％～１００％が、２’－置換を独立して含む、実施形態７８に記載の組成物。
【３２１２】
実施形態８０
所定レベルが、前記組成物における全てのオリゴヌクレオチドの１％～１００％の割合である、実施形態７８に記載の組成物。
【３２１３】
実施形態８１
所定レベルが、前記共通の塩基配列を共有する、前記組成物における全てのオリゴヌクレオチドの１％～１００％という割合である、実施形態７８～７９のいずれか１つに記載の組成物。
【３２１４】
実施形態８２
所定レベルが、前記共通の塩基配列、塩基修飾の前記共通パターン、糖修飾の前記共通パターン、および修飾ヌクレオチド間結合の前記共通パターンを共有する、前記組成物における全てのオリゴヌクレオチドの１％～１００％という割合である、実施形態７８～８０のいずれか１つに記載の組成物。
【３２１５】
実施形態８３
前記割合が、少なくとも１％である、実施形態７８～８２のいずれか１つに記載の組成物。
【３２１６】
実施形態８４
前記割合が、少なくとも５％である、実施形態７８～８２のいずれか１つに記載の組成物。
【３２１７】
実施形態８５
前記割合が、少なくとも１０％である、実施形態７８～８２のいずれか１つに記載の組成物。
【３２１８】
実施形態８６
前記割合が、$(90\%)^n$～１００％であり、式中、ｎが、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である、実施形態７８～８２のいずれか１つに記載の組成物。
【３２１９】
実施形態８７
前記割合が、少なくとも$(91\%)^n$、少なくとも$(92\%)^n$、少なくとも$(93\%)^n$、少なくとも$(94\%)^n$、少なくとも$(95\%)^n$、少なくとも$(96\%)^n$、少なくとも$(97\%)^n$、少なくとも$(98\%)^n$、または少なくとも$(99\%)^n$である、実施形態７８～８６のいずれか１つに記載の組成物。
【３２２０】
実施形態８８

前記割合が、少なくとも（９２％）^{n}である、実施形態７８～８６のいずれか１つに記載の組成物。
【３２２１】
実施形態８９
前記割合が、少なくとも（９５％）^{n}である、実施形態７８～８６のいずれか１つに記載の組成物。
【３２２２】
実施形態９０
前記割合が、少なくとも（９７％）^{n}である、実施形態７８～８６のいずれか１つに記載の組成物。
【３２２３】
実施形態９１
前記割合が、少なくとも（９８％）^{n}である、実施形態７８～８６のいずれか１つに記載の組成物。
【３２２４】
実施形態９２
ｎが、少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または少なくとも２０である、実施形態８６～９１のいずれか１つに記載の組成物。
【３２２５】
実施形態９３
ｎが、２５以下、３０以下、４０以下、または５０以下である、実施形態９２に記載の組成物。
【３２２６】
実施形態９４
ｎが、少なくとも５である、実施形態９２または実施形態９３に記載の組成物。
【３２２７】
実施形態９５
ｎが、少なくとも１０である、実施形態９２または実施形態９３に記載の組成物。
【３２２８】
実施形態９６
ｎが、少なくとも１５である、実施形態９２または実施形態９３に記載の組成物。
【３２２９】
実施形態９７
ｎが、少なくとも１８である、実施形態９２または実施形態９３に記載の組成物。
【３２３０】
実施形態９８
前記キラル制御されたヌクレオチド間結合のそれぞれのジアステレオ純度の積が、前記レベルとして利用され、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合のジアステレオ純度が、同じヌクレオチド間結合と、前記ヌクレオチド間結合に隣接する５’ヌクレオシドおよび３’ヌクレオシドと、を含む二量体であって、前記オリゴヌクレオチドと同等の方法の下で調製された前記二量体のジアステレオ純度によって示され、前記同等の方法が、前記オリゴヌクレオチドにおける前記キラル制御されたヌクレオチド間結合のものと、前記二量体のための試薬および反応条件を同一にした同じオリゴヌクレオチド調製サイクルを含む、実施形態８７～９７のいずれか１つに記載の組成物。
【３２３１】
実施形態９９
共通の塩基配列、塩基修飾の共通パターン、糖修飾の共通パターン、および／または修

飾ヌクレオチド間結合の共通パターンを共有する、前記組成物における全てのオリゴヌクレオチドが、前記組成物における全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％である、実施形態７８～９８のいずれか１つに記載の組成物。

【３２３２】

実施形態１００

共通の塩基配列、塩基修飾の共通パターン、糖修飾の共通パターン、および／または修飾ヌクレオチド間結合の共通パターンを共有する、前記組成物における全てのオリゴヌクレオチドが、前記組成物における全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも９０％である、実施形態７８～９９のいずれか１つに記載の組成物。

【３２３３】

実施形態１０１

共通の塩基配列、塩基修飾の共通パターン、糖修飾の共通パターン、および／または修飾ヌクレオチド間結合の共通パターンを共有する、前記組成物における全てのオリゴヌクレオチドが、前記組成物における全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％である、実施形態７８～９９のいずれか１つに記載の組成物。

【３２３４】

実施形態１０２

共通の塩基配列、塩基修飾の共通パターン、糖修飾の共通パターン、および／または修飾ヌクレオチド間結合の共通パターンを共有する、前記組成物における全てのオリゴヌクレオチドが、前記組成物における全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも９０％である、実施形態７８～１０１のいずれか１つに記載の組成物。

【３２３５】

実施形態１０３

オリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、前記オリゴヌクレオチドが、

ａ）共通の塩基配列および長さ、

ｂ）キラル結合リンを含む少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合を含む共通の骨格結合パターン

を有し、

ａ）前記共通の塩基配列および長さ、ｂ）前記共通の骨格結合パターン、ならびにｃ）前記少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）のキラル結合リンにおける、ＲｐおよびＳｐから選択される特定の立体化学的配置、を有するオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列および長さ、ならびに同じ共通の骨格結合パターンを有するオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して前記組成物が富化されるという点において、前記組成物がキラル制御され、

前記オリゴヌクレオチドが、連続ヌクレオチド単位の要素を含み、前記要素の前記ヌクレオチド単位の少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少

なくとも９０％、または少なくとも９５％が、２’－置換を独立して含む、前記キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

【３２３６】

実施形態１０４

前記要素の前記ヌクレオチド単位の少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、２’－置換を独立して含む、実施形態７７～１０３に記載の組成物。

【３２３７】

実施形態１０５

前記要素の前記ヌクレオチド単位の少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、２’－置換を独立して含む、実施形態７７～１０３に記載の組成物。

【３２３８】

実施形態１０６

前記要素の前記ヌクレオチド単位の少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、２’－置換を独立して含む、実施形態７７～１０３に記載の組成物。

【３２３９】

実施形態１０７

前記要素の前記ヌクレオチド単位の少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、２’－置換を独立して含む、実施形態７７～１０３に記載の組成物。

【３２４０】

実施形態１０８

前記要素の前記ヌクレオチド単位の少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、２’－置換を独立して含む、実施形態７７～１０３に記載の組成物。

【３２４１】

実施形態１０９

前記要素の前記ヌクレオチド単位の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、２’－置換を独立して含む、実施形態７７～１０３に記載の組成物。

【３２４２】

実施形態１１０

前記要素の前記ヌクレオチド単位の少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、２’－置換を独立して含む、実施形態７７～１０３に記載の組成物。

【３２４３】

実施形態１１１

前記要素の前記ヌクレオチド単位の少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、２’－置換を独立して含む、実施形態７７～１０３に記載の組成物。

【３２４４】

実施形態１１２

前記要素の前記ヌクレオチド単位の少なくとも９５％が、２’－置換を独立して含む、実施形態７７～１０３に記載の組成物。

【３２４５】

実施形態１１３

オリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、前記オリゴヌクレオチドが、

ａ）共通の塩基配列および長さ、
ｂ）キラル結合リンを含む少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合を含む共通の骨格結合パターン
を有し、
ａ）前記共通の塩基配列および長さ、ｂ）前記共通の骨格結合パターン、ならびにｃ）前記少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）のキラル結合リンにおける、ＲｐおよびＳｐから選択される特定の立体化学的配置、を有するオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列および長さ、ならびに同じ共通の骨格結合パターンを有するオリゴヌクレオチドの実質的なラセミ調製物と比較して前記組成物が富化されるという点において、前記組成物がキラル制御され、
前記オリゴヌクレオチドが、連続ヌクレオチド単位の要素を含み、前記連続ヌクレオチド単位のそれぞれが、２’置換基を独立して含む、前記キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

【３２４６】
実施形態１１４
オリゴヌクレオチドを含む組成物であって、前記オリゴヌクレオチドが、連続ヌクレオチド単位の要素を含み、前記要素のヌクレオチド単位がそれぞれ、２’－置換を独立して含む、前記組成物。

【３２４７】
実施形態１１５
前記要素が、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。

【３２４８】
実施形態１１６
前記要素が、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。

【３２４９】
実施形態１１７
前記要素が、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。

【３２５０】
実施形態１１８
前記要素が、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。

【３２５１】
実施形態１１９

前記要素が、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。

【３２５２】

実施形態１２０

前記要素が、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。

【３２５３】

実施形態１２１

前記要素が、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。

【３２５４】

実施形態１２２

前記要素が、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。

【３２５５】

実施形態１２３

前記要素が、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。

【３２５６】

実施形態１２４

前記要素が、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。

【３２５７】

実施形態１２５

前記要素が、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。

【３２５８】

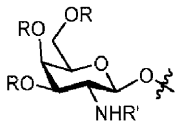
実施形態１２６

前記要素が、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。

【３２５９】

実施形態１２７
前記要素が、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。
【３２６０】
実施形態１２８
前記要素が、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。
【３２６１】
実施形態１２９
前記要素が、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。
【３２６２】
実施形態１３０
前記要素が、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。
【３２６３】
実施形態１３１
前記要素が、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。
【３２６４】
実施形態１３２
前記要素が、少なくとも２０個または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。
【３２６５】
実施形態１３３
前記要素が、少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位を含む、実施形態７７～１１４のいずれか１つに記載の組成物。
【３２６６】
実施形態１３４
前記オリゴヌクレオチドが、炭水化物部分を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３２６７】
実施形態１３５
オリゴヌクレオチドを含む組成物であって、前記オリゴヌクレオチドが、リンカーを任意で介して前記オリゴヌクレオチドの核酸塩基に連結された炭水化物部分を含む、前記組成物。
【３２６８】
実施形態１３６
炭水化物部分が、R^{CD}である、実施形態１３４～１３５のいずれか１つに記載の組成物。
【３２６９】
実施形態１３７
R^{CD}が、任意で置換された

【化７１０】



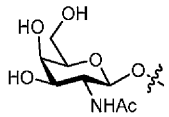
である、実施形態１３６に記載の組成物。

【３２７０】

実施形態１３８

R^{CD}が、

【化７１１】



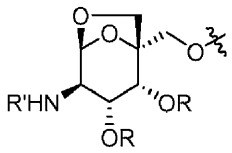
である、実施形態１３６に記載の組成物。

【３２７１】

実施形態１３９

R^{CD}が、任意で置換された

【化７１２】



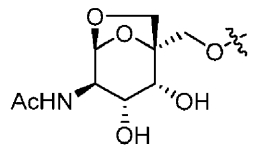
である、実施形態１３６に記載の組成物。

【３２７２】

実施形態１４０

R^{CD}が、

【化７１３】



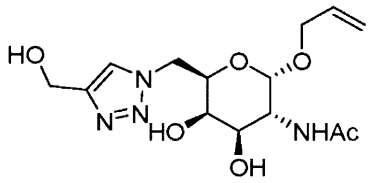
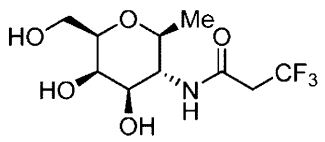
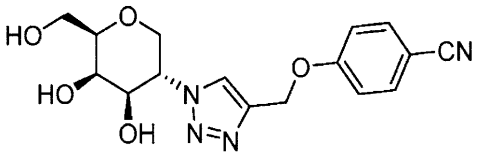
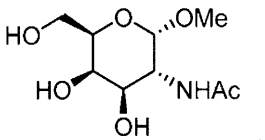
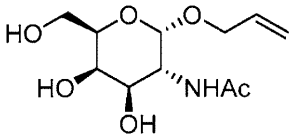
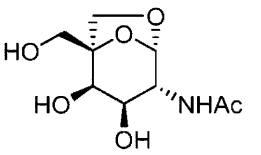
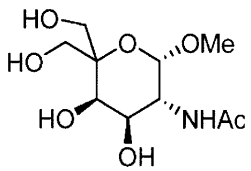
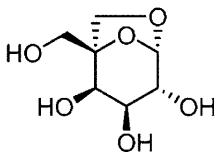
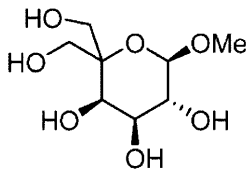
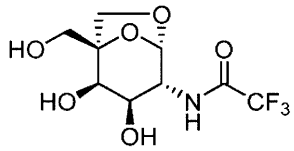
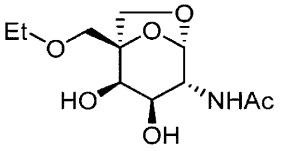
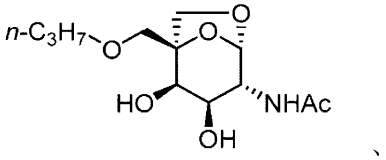
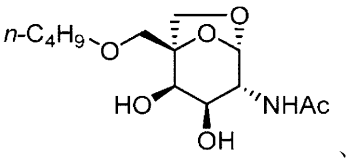
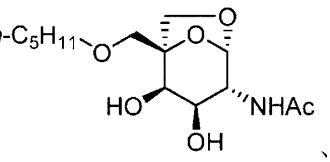
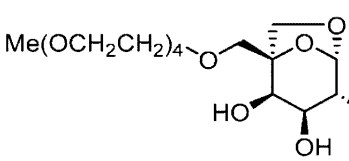
である、実施形態１３６に記載の組成物。

【３２７３】

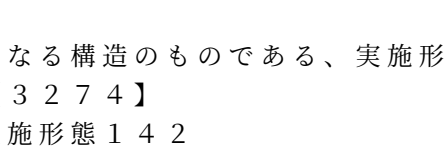
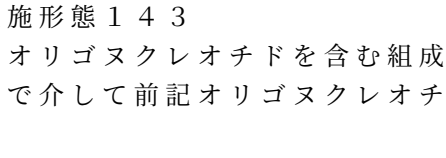
実施形態１４１

R^{CD}が、R^{CD}－Ｈが

【化７１４】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

または


となる構造のものである、実施形態１３６に記載の組成物。

【３２７４】

実施形態１４２

前記オリゴヌクレオチドが、脂質部分を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３２７５】

実施形態１４３

オリゴヌクレオチドを含む組成物であって、前記オリゴヌクレオチドが、リンカーを任意で介して前記オリゴヌクレオチドの核酸塩基に連結された脂質部分を含む、前記組成物。

【３２７６】

実施形態１４４

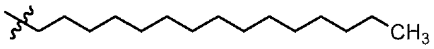
脂質部分が、R^{LD}である、実施形態１４２または実施形態１４３に記載の組成物。

【３２７７】

実施形態１４５

R^{LD}が、

【化７１５】



である、実施形態１４４に記載の組成物。

【３２７８】

実施形態１４６

前記オリゴヌクレオチドが、標的部分を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３２７９】

実施形態１４７

オリゴヌクレオチドを含む組成物であって、前記オリゴヌクレオチドが、リンカーを任意で介して前記オリゴヌクレオチドの核酸塩基に連結された標的部分を含む、前記組成物。

【３２８０】

実施形態１４８

前記標的部分が、R^{TD}である、実施形態１４２または実施形態１４３に記載の組成物。

【３２８１】

実施形態１４９

前記部分が、核酸塩基Ｔに連結される、実施形態１３４～１４８のいずれか１つに記載の組成物。

【３２８２】

実施形態１５０

前記部分が、前記リンカーと任意で一緒になって、Ｔのメチル基を置き換える、実施形態１４９に記載の組成物。

【３２８３】

実施形態１５１

前記部分が、リンカーを介して連結される、実施形態１３４～１４９のいずれか１つに記載の組成物。

【３２８４】

実施形態１５２

前記リンカーが、L^{M}である、実施形態１５１に記載の組成物。

【３２８５】

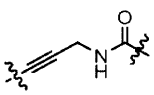
実施形態１５３

前記リンカーが、

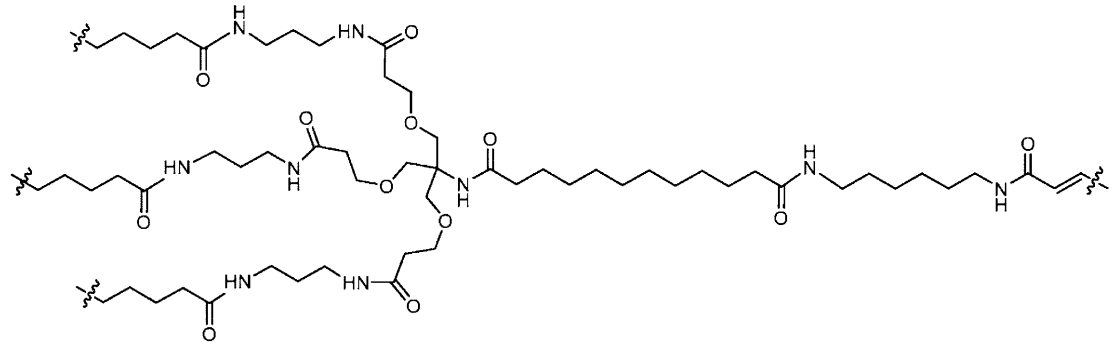
【化７１６】

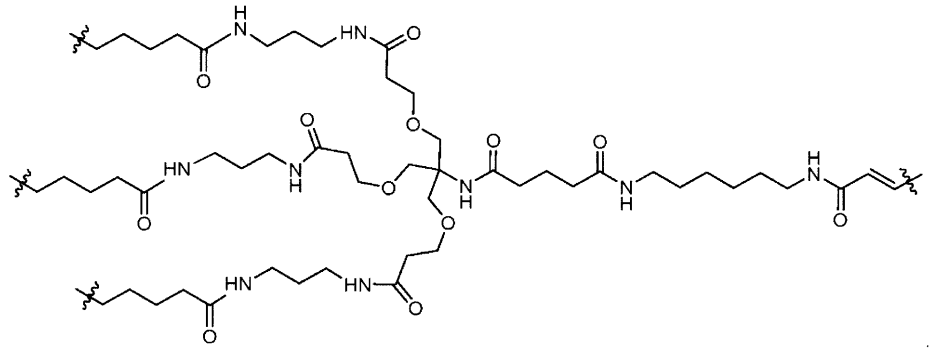


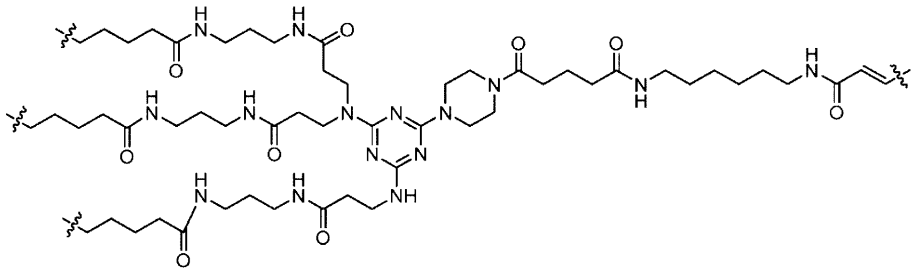
、

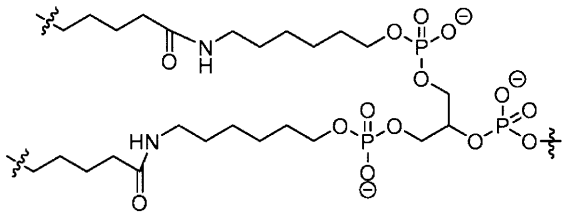


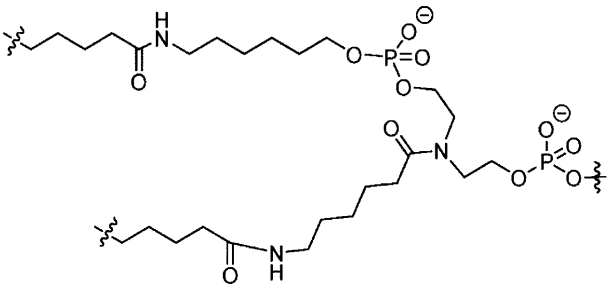
、


、


、


、


、



の構造を有する、実施形態１５２に記載の組成物。

【３２８６】

実施形態１５４

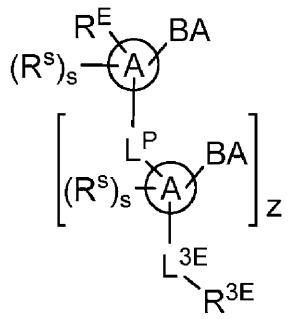
５’末端基であるR^Eを含むオリゴヌクレオチドである化合物を含む、組成物。

【３２８７】

実施形態１５５

式Ｏ－Ｉ：

【化７１７】



O-I

の構造を有する化合物またはその塩であって、式中：

R^Eが、５’末端基であり、

ＢＡがそれぞれ、独立して、C_{1-30}脂環式、C_{6-30}アリール、１～１０個のヘテロ原子を有するC_{5-30}ヘテロアリール、１～１０個のヘテロ原子を有するC_{3-30}ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、および修飾核酸塩基部分、から選択される任意で置換される基であり、

R^sがそれぞれ、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、$-N_3$、－ＮＯ、$-NO_2$、－Ｌ－Ｒ’、－Ｌ－ＯＲ’、－Ｌ－ＳＲ’、－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｏ－Ｌ－ＯＲ’、－Ｏ－Ｌ－ＳＲ’、または－Ｏ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、

ｓが、０～２０であり、

Ｌがそれぞれ、独立して、共有結合であるか、またはC_{1-30}脂肪族基、および１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族基、から選択される任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価の基であり、前記基では、１つ以上のメチレン単位が、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子が、Cy^Lで任意かつ独立して置き換えられ、

Cy^Lがそれぞれ、独立して、C_{3-20}脂環式環、C_{6-20}アリール環、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環、から選択される任意で置換される四価の基であり、

Ａ環がそれぞれ、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員の単環式環、二環式環、または多環式環であり、

L^Pがそれぞれ、独立してヌクレオチド間結合であり、

ｚが、１～１０００であり、

L^{3E}が、－Ｌ－または－Ｌ－Ｌ－であり、

R^{3E}が、－Ｒ’、－Ｌ－Ｒ’、－ＯＲ’、または固形支持体であり、

Ｒ’がそれぞれ、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、

Ｒがそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、もしくはC_{1-30}脂肪族、１～１０個のヘ

テロ原子を有するC1－30ヘテロ脂肪族、C6－30アリール、C6－30アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するC6－30アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基であり、または

２つのＲ基が、任意かつ独立して一緒になって共有結合を形成し、または

同じ原子上の２つ以上のＲ基が、前記原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成し、または

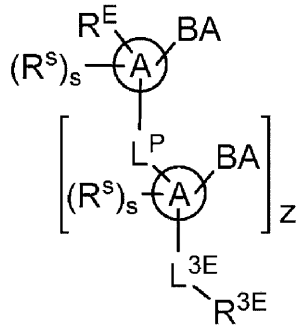
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、それらの間の介在原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成する、前記化合物またはその塩。

【３２８８】

実施形態１５６

式Ｏ－Ｉ：

【化７１８】



O-I

の構造を有する化合物またはその塩であって、式中：

R^Eが、５’末端基であり、

ＢＡがそれぞれ、独立して、C1－30脂環式、C6－30アリール、１～１０個のヘテロ原子を有するC5－30ヘテロアリール、１～１０個のヘテロ原子を有するC3－30ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、および修飾核酸塩基部分、から選択される任意で置換される基であり、

R^Sがそれぞれ、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、－N_3、－ＮＯ、－NO_2、－Ｌ－Ｒ’、－Ｌ－ＯＲ’、－Ｌ－ＳＲ’、－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｏ－Ｌ－ＯＲ’、－Ｏ－Ｌ－ＳＲ’、または－Ｏ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、

ｓが、０～２０であり、

Ｌがそれぞれ、独立して、共有結合であるか、またはC1－30脂肪族基、および１～１０個のヘテロ原子を有するC1－30ヘテロ脂肪族基、から選択される任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価の基であり、前記基では、１つ以上のメチレン単位が、C1－6アルキレン、C1－6アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、

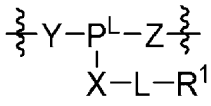
－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子が、Ｃｙ^{L}で任意かつ独立して置き換えられ、

Ｃｙ^{L}がそれぞれ、独立して、Ｃ$_{3-20}$脂環式環、Ｃ$_{6-20}$アリール環、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環、から選択される任意で置換される四価の基であり、

Ａ環がそれぞれ、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員の単環式環、二環式環、または多環式環であり、

Ｌ^{P}がそれぞれ、式Ｉ：

【化７１９】



Ｉ

の構造またはその塩形態を独立して有し、式中：

Ｐ^{L}が、Ｐ（＝Ｗ）、Ｐ、またはＰ→Ｂ（Ｒ’）$_3$であり、

Ｗが、Ｏ、Ｓ、またはＳｅであり、

Ｒ^{1}が、－Ｌ－Ｒ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$、－ＯＲ、－ＳＲ、または－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、

Ｘ、Ｙ、およびＺがそれぞれ、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^1）－、またはＬであり、

ｚが、１～１０００であり、

Ｌ^{3E}が、－Ｌ－または－Ｌ－Ｌ－であり、

Ｒ^{3E}が、－Ｒ’、－Ｌ－Ｒ’、－ＯＲ’、３’末端キャップ、または固形支持体であり、

Ｒ’がそれぞれ、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、

Ｒがそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、もしくはＣ$_{1-30}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6-30}$アリール、Ｃ$_{6-30}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6-30}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基であり、または

２つのＲ基が、任意かつ独立して一緒になって共有結合を形成し、または

同じ原子上の２つ以上のＲ基が、前記原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成し、または

２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、それらの間の介在原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成する、前記化合物またはその塩。

【３２８９】

実施形態１５７

ｚが、少なくとも１０である、実施形態１５５～１５６のいずれか１つに記載の化合物。

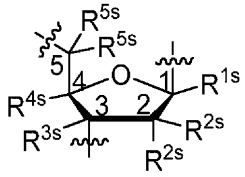
【３２９０】

実施形態１５８

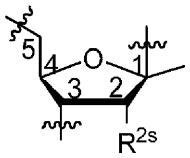
ｚが、少なくとも１５である、実施形態１５５～１５６のいずれか１つに記載の化合物。

【３２９１】

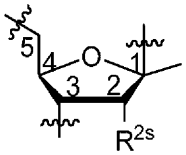
実施形態１５９
Ａ環がそれぞれ、独立して
【化７２０】



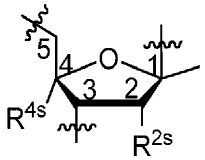
であり、式中：
ＢＡが、Ｃ１で連結され、
Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}、およびＲ^{5s}がそれぞれ、独立してＲ^{s}である、実施形態１５５～１５８のいずれか１つに記載の化合物。
【３２９２】
実施形態１６０
Ａ環がそれぞれ、独立して
【化７２１】



である、実施形態１５９に記載の化合物。
【３２９３】
実施形態１６１
Ａ環がそれぞれ、独立して
【化７２２】



であり、式中、Ｒ^{2s}が、－ＯＨではない、実施形態１５９に記載の化合物。
【３２９４】
実施形態１６２
Ａ環がそれぞれ、独立して
【化７２３】



であり、式中、Ｒ^{2s}およびＲ^{4s}が、Ｒであり、前記２つのＲ基が、それらの間の介在原子と一緒になって環を形成する、実施形態１５９に記載の化合物。
【３２９５】
実施形態１６３
ＢＡがそれぞれ、独立して、Ｃ$_{1-30}$脂環式、Ｃ$_{6-30}$アリール、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{5-30}$ヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有するＣ

$_{3-30}$ヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基である、実施形態１５５～１６２のいずれか１つに記載の化合物。

【３２９６】

実施形態１６４

ＢＡがそれぞれ、独立して、C_{6-30}アリール、１～１０個のヘテロ原子を有するC_{5-30}ヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有するC_{3-30}ヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基である、実施形態１５５～１６２のいずれか１つに記載の化合物。

【３２９７】

実施形態１６５

ＢＡがそれぞれ、独立して、１～１０個のヘテロ原子を有するヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有するC_{3-30}ヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基である、実施形態１５５～１６２のいずれか１つに記載の化合物。

【３２９８】

実施形態１６６

ＢＡがそれぞれ、独立して、１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換されるC_{5-30}ヘテロアリール基である、実施形態１５５～１６２のいずれか１つに記載の化合物。

【３２９９】

実施形態１６７

ＢＡがそれぞれ、独立して、任意で置換または保護されるアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルである、実施形態１５５～１６６のいずれか１つに記載の化合物。

【３３００】

実施形態１６８

ＢＡがそれぞれ、独立して、任意で置換されるアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルである、実施形態１５５～１６６のいずれか１つに記載の化合物。

【３３０１】

実施形態１６９

R^{3E}が、－Ｈである、実施形態１５５～１６８のいずれか１つに記載の化合物。

【３３０２】

実施形態１７０

R^{3E}が、－ＯＨである、実施形態１５５～１６８のいずれか１つに記載の化合物。

【３３０３】

実施形態１７１

R^{3E}が、オリゴヌクレオチド合成のための固形支持体である、実施形態１５５～１６８のいずれか１つに記載の化合物。

【３３０４】

実施形態１７２

L^{3E}が、－Ｌ－である、実施形態１５５～１７１のいずれか１つに記載の化合物。

【３３０５】

実施形態１７３

L^{3E}が、共有結合である、実施形態１５５～１７１のいずれか１つに記載の化合物。

【３３０６】

実施形態１７４

L^{3E}が、－Ｏ－である、実施形態１５５～１７１のいずれか１つに記載の化合物。

【３３０７】

実施形態１７５

ｚが、２００以下である、実施形態１５５～１７４のいずれか１つに記載の化合物。

【３３０８】

実施形態１７６

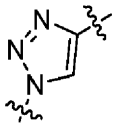
ｚが、１００以下である、実施形態１５５～１７５のいずれか１つに記載の化合物。
【３３０９】
実施形態１７７
ｚが、５０以下である、実施形態１５５～１７６のいずれか１つに記載の化合物。
【３３１０】
実施形態１７８
R^Eが、－Ｃ（R^{5s}）$_3$、－Ｌ－P^{DB}、－Ｃ（R^{5s}）$_2$ＯＨ、－Ｌ－R^{5s}、もしくは－Ｌ－P^{5s}－Ｌ－R^{5s}であるか、またはその塩形態であり、式中、P^{DB}が、リン酸基であるか、またはその誘導体もしくは生物学的等価体である、実施形態１５４～１７７のいずれか１つに記載の化合物。
【３３１１】
実施形態１７９
R^Eが、－（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－P^{DB}であり、式中、P^{DB}が、リン酸基であるか、またはその誘導体もしくは生物学的等価体である、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３１２】
実施形態１８０
P^{DB}が、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）（Ｈ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）（ＳＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）（ＯＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）（ＯＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＨ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＨ）（ＸＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）（Ｒ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＨ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＨ）（Ｒ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＨ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＨ）（Ｈ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）（Ｒ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）（ＸＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＸＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＯＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＳＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｒ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｈ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）（ＸＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＸＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＯＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＳＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｒ）、または－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｈ）である、実施形態１５４～１７９のいずれか１つに記載の化合物。
【３３１３】
実施形態１８１
P^{DB}におけるＸがそれぞれ、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、または共有結合である、実施形態１８０に記載の化合物。
【３３１４】
実施形態１８２
P^{DB}におけるＬがそれぞれ、独立して、共有結合であるか、または任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価のＣ$_{1-6}$脂肪族であり、前記Ｃ$_{1-6}$脂肪族では、１つ以上のメチレン単位が、－Ｏ－、－Ｓ－、または－Ｎ（Ｒ’）－で任意かつ独立して置き換えられる、実施形態１８０～１８１のいずれか１つに記載の化合物。
【３３１５】
実施形態１８３
R^Eが、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$またはその塩形態である、実施形態１５４～１７８

のいずれか１つに記載の化合物。
【３３１６】
実施形態１８４
R^Eが、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、Ｘがそれぞれ、独立して－Ｏ－、－Ｓ－、または共有結合である、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３１７】
実施形態１８５
R^Eが、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$またはその塩形態である、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３１８】
実施形態１８６
R^Eが、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）（ＳＲ）またはその塩形態である、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３１９】
実施形態１８７
R^Eが、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）（Ｒ）またはその塩形態である、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３２０】
実施形態１８８
R^EにおけるＬが、共有結合であるか、または任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価のC_{1-6}脂肪族であり、前記C_{1-6}脂肪族では、１つ以上のメチレン単位が、－Ｏ－、－Ｓ－、または－Ｎ（Ｒ’）－で任意かつ独立して置き換えられる、実施形態１８１～１８７のいずれか１つに記載の化合物。
【３３２１】
実施形態１８９
R^EにおけるＲが、Ｈである、実施形態１８１～１８８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３２２】
実施形態１９０
R^Eが、－（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$またはその塩形態である、実施形態１５４～１８８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３２３】
実施形態１９１
R^Eが、－Ｌ－R^{5s}である、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３２４】
実施形態１９２
R^Eが、－Ｘ－Ｌ－Ｒである、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３２５】
実施形態１９３
R^EにおけるＬが、任意で置換される二価または多価の
【化７２４】

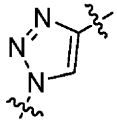


基を含む、実施形態１９１または実施形態１９２に記載の化合物。
【３３２６】

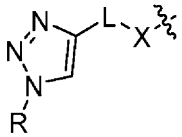
実施形態１９４
　R^EにおけるＬが、任意で置換される
【化７２５】



基を含む、実施形態１９１または実施形態１９２に記載の化合物。
【３３２７】
実施形態１９５
　R^EにおけるＬが、
【化７２６】



基を含む、実施形態１９１または実施形態１９２に記載の化合物。
【３３２８】
実施形態１９６
　R^Eが、
【化７２７】



である、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３２９】
実施形態１９７
　R^EにおけるＸが、－Ｃ（Ｒ）$_2$－である、実施形態１９６に記載の化合物。
【３３３０】
実施形態１９８
　R^EにおけるＸが、－Ｏ－である、実施形態１９６に記載の化合物。
【３３３１】
実施形態１９９
　R^EにおけるＸが、－Ｓ－である、実施形態１９６に記載の化合物。
【３３３２】
実施形態２００
　R^EにおけるＸが、－Ｎ（Ｒ）－である、実施形態１９６に記載の化合物。
【３３３３】
実施形態２０１
　R^EにおけるＲがそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、またはC_{1-10}アルキル、C_{1-10}アリル、およびC_{6-14}アリールから選択される任意で置換される基である、実施形態１７８～２００のいずれか１つに記載の化合物。
【３３３４】
実施形態２０２
　R^Eが、－CH_2OHである、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。

【３３３５】
実施形態２０３
R^Eが、－$CH_2OP(O)(OH)_2$またはその塩形態である、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３３６】
実施形態２０４
R^Eが、－$CH_2OP(O)(OH)H$またはその塩形態である、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３３７】
実施形態２０５
R^Eが、－$CH_2OP(O)(OH)(SH)$またはその塩形態である、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３３８】
実施形態２０６
R^Eが、－$CH_2OP(O)(OH)(OCH_2CH_2CH_3)$またはその塩形態である、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３３９】
実施形態２０７
R^Eが、－$CH_2OP(O)(SH)OCH_2C(CH_3)_2CH_2OP(O)(OH)_2$またはその塩形態である、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３４０】
実施形態２０８
R^Eが、－$CH_2OP(O)(SH)OCH_2C(CH_3)_2CH_2OP(O)(OH)(SH)$またはその塩形態である、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３４１】
実施形態２０９
R^Eが、－$CH_2OP(O)(SH)OCH_2C(CH_3)_2CH_2OP(O)(OH)(H)$またはその塩形態である、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３４２】
実施形態２１０
R^EにおけるＬが、－$C(R)_2$－Ｏ－であり、式中、Ｒがそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、または任意で置換されるC_{1-4}脂肪族である、実施形態１７８～１８９のいずれか１つに記載の化合物。
【３３４３】
実施形態２１１
R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、Ｒが、－Ｈであるか、または任意で置換されるC_{1-4}脂肪族である、実施形態１７８～１８９のいずれか１つに記載の化合物。
【３３４４】
実施形態２１２
R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、Ｒが、任意で置換されるC_{1-4}脂肪族である、実施形態１７８～１８９のいずれか１つに記載の化合物。
【３３４５】
実施形態２１３
R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、Ｒが、C_{1-4}脂肪族またはハロ脂肪族である、実施形態２１０～２１２のいずれか１つに記載の化合物。
【３３４６】
実施形態２１４

R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、Ｒが、C_{1-3}脂肪族またはハロ脂肪族である、実施形態２１０～２１２のいずれか１つに記載の化合物。

【３３４７】

実施形態２１５

R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、Ｒが、C_{1-2}脂肪族またはハロ脂肪族である、実施形態２１０～２１２のいずれか１つに記載の化合物。

【３３４８】

実施形態２１６

R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、Ｒが、メチルである、実施形態２１０～２１５のいずれか１つに記載の化合物。

【３３４９】

実施形態２１７

R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、Ｒが、１つ以上のハロゲンで置換されたメチルである、実施形態２１０～２１５のいずれか１つに記載の化合物。

【３３５０】

実施形態２１８

Ｌについて、－Ｏ－がＰに連結される、実施形態２１０～２１７のいずれか１つに記載の化合物。

【３３５１】

実施形態２１９

R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、－ＣＨＲ－が、Ｒ配置を有する、実施形態２１０～２１８のいずれか１つに記載の化合物。

【３３５２】

実施形態２２０

R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、－ＣＨＲ－が、Ｓ配置を有する、実施形態２１０～２１８のいずれか１つに記載の化合物。

【３３５３】

実施形態２２１

R^Eが、－（Ｒ）－ＣＨ（Ｍｅ）－ＯＨである、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。

【３３５４】

実施形態２２２

R^Eが、－（Ｓ）－ＣＨ（Ｍｅ）－ＯＨである、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。

【３３５５】

実施形態２２３

R^Eが、－（Ｒ）－ＣＨ（Ｍｅ）－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$またはその塩形態である、実施形態１５４～１７８および実施形態２１０～２２０のいずれか１つに記載の化合物。

【３３５６】

実施形態２２４

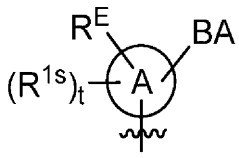
R^Eが、－（Ｓ）－ＣＨ（Ｍｅ）－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$またはその塩形態である、実施形態１５４～１７８および実施形態２１０～２２０のいずれか１つに記載の化合物。

【３３５７】

実施形態２２５

R^Eを含む５’ヌクレオシドが、

【化７２８】



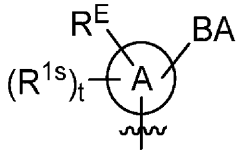
の構造を有する、実施形態１５４～２２４のいずれか１つに記載の化合物。

【３３５８】

実施形態２２６

ＲＥを含む５’ヌクレオシドが、

【化７２９】



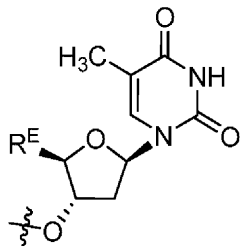
の構造を有し、式中、ＢＡが、Ｔである、実施形態１５４～２２５のいずれか１つに記載の化合物。

【３３５９】

実施形態２２７

ＲＥを含む５’ヌクレオシドが、

【化７３０】



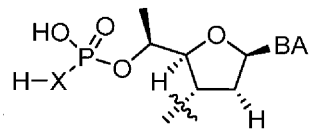
の構造を有する、実施形態２２６に記載の化合物。

【３３６０】

実施形態２２８

ＲＥを含む５’ヌクレオシドが、

【化７３１】



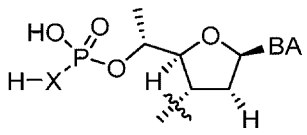
の構造またはその塩形態を有する、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。

【３３６１】

実施形態２２９

ＲＥを含む５’ヌクレオシドが、

【化７３２】



の構造またはその塩形態を有する、実施形態１５４～１７８のいずれか１つに記載の化合物。

【３３６２】

実施形態２３０

Ｘが、Ｏである、実施形態２２８～２２９のいずれか１つに記載の化合物。

【３３６３】

実施形態２３１

ＢＡが、Ｔである、実施形態２２８～２３３のいずれか１つに記載の化合物。

【３３６４】

実施形態２３２

ヘテロ原子が、酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素、およびケイ素から独立して選択される、実施形態１５５～２３１のいずれか１つに記載の化合物。

【３３６５】

実施形態２３３

ヘテロ原子が、酸素、窒素、硫黄、およびリンから独立して選択される、実施形態１５５～２３１のいずれか１つに記載の化合物。

【３３６６】

実施形態２３４

ヘテロ原子が、酸素、窒素、および硫黄から独立して選択される、実施形態１５５～２３１のいずれか１つに記載の化合物。

【３３６７】

実施形態２３５

オリゴヌクレオチドの多量体である化合物であって、オリゴヌクレオチドがそれぞれ、独立して、先行実施形態のいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチドまたは化合物である、前記化合物。

【３３６８】

実施形態２３６

前記多量体のオリゴヌクレオチドモノマーがそれぞれ、独立して、実施形態１５５～２３４のいずれか１つに記載の化合物である、実施形態２３５に記載の化合物。

【３３６９】

実施形態２３７

オリゴヌクレオチドモノマーがそれぞれ、同じである、実施形態２３５～２３６のいずれか１つに記載の化合物。

【３３７０】

実施形態２３８

少なくとも１つのオリゴヌクレオチドモノマーが、その他のオリゴヌクレオチドモノマーの少なくとも１つと異なる、実施形態２３５～２３６のいずれか１つに記載の化合物。

【３３７１】

実施形態２３９

$A^{c}-[-L^{M}-(R^{D})_{a}]_{b}$の構造を有する、化合物またはその塩。

【３３７２】

実施形態２４０

$[(A^{c})_{a}-L^{M}]_{b}-R^{D}$の構造を有する、化合物またはその塩。

【３３７３】

実施形態２４１
（A^c）$_a$－L^M－（A^c）$_b$の構造を有する、化合物またはその塩。
【３３７４】
実施形態２４２
前記化合物が、実施形態２４１に記載の化合物である、実施形態２３５～２３８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３７５】
実施形態２４３
（A^c）$_a$－L^M－（R^D）$_b$の構造を有する、化合物またはその塩。
【３３７６】
実施形態２４４
A^cがそれぞれ、独立してオリゴヌクレオチド部分であり（例えば、［H］$_a$－A^cまたは［H］$_b$－A^cは、オリゴヌクレオチドである）、
ａが、１～１０００であり、
ｂが、１～１０００であり、
L^Mが、多価リンカーであり、
R^Dがそれぞれ、独立して、脂質部分、炭水化物部分、または標的化部分である、実施形態２３９～２４３のいずれか１つに記載の化合物。
【３３７７】
実施形態２４５
A^cがそれぞれ、独立してオリゴヌクレオチド部分であり（例えば、［H］$_a$－A^cまたは［H］$_b$－A^cは、オリゴヌクレオチドである）、
ａが、１～１０００であり、
ｂが、１～１０００であり、
R^Dがそれぞれ、独立して、R^{LD}、R^{CD}、またはR^{TD}であり、
R^{CD}が、C_{1-100}脂肪族基、および１～３０個のヘテロ原子を有するC_{1-100}ヘテロ脂肪族基、から選択される任意で置換される直線状または分枝状の基であり、前記基では、１つ以上のメチレン単位が、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子が、Cy^Lで任意かつ独立して置き換えられ、
R^{LD}が、C_{1-100}脂肪族基から選択される任意で置換される直線状または分枝状の基であり、前記基では、１つ以上のメチレン単位が、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｓ

Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子が、Ｃｙ^{L}で任意かつ独立して置き換えられ、

Ｒ^{TD}が、標的化部分であり、

Ｌ^{M}がそれぞれ、独立して、共有結合であるか、またはＣ$_{1-100}$脂肪族基、および１～３０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-100}$ヘテロ脂肪族基、から選択される任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価もしくは多価の基であり、前記基では、１つ以上のメチレン単位が、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子が、Ｃｙ^{L}で任意かつ独立して置き換えられ、

Ｃｙ^{L}がそれぞれ、独立して、Ｃ$_{3-20}$脂環式環、Ｃ$_{6-20}$アリール環、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、および３～２０員のヘテロシクリル環、から選択される任意で置換される四価の基であり、

Ｒ’がそれぞれ、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、

Ｒがそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、もしくはＣ$_{1-30}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6-30}$アリール、Ｃ$_{6-30}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6-30}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基であり、または

２つのＲ基が、任意かつ独立して一緒になって共有結合を形成し、または

同じ原子上の２つ以上のＲ基が、前記原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成し、または

２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、それらの間の介在原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成する、実施形態２３９～２４３のいずれか１つに記載の化合物。

【３３７８】

実施形態２４６

Ｒ^{D}が、独立して、Ｒ^{LD}またはＲ^{CD}である、実施形態２３９～２４５のいずれか１つに記載の化合物。

【３３７９】

実施形態２４７

少なくとも１つのＬ^{M}が、－Ｓ－Ｓ－を含む、実施形態２３９～２４６のいずれか１つに記載の化合物。

【３３８０】

実施形態２４８

少なくとも１つのＬ^{M}が、Ｃｙ^{L}を含む、実施形態２３９～２４７のいずれか１つに記

載の化合物。
【３３８１】
実施形態２４９
ＣｙＬが、
【化７３３】

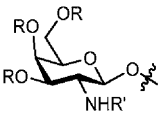


基であるか、または前記基を含み、前記基が、二価または多価である、実施形態２４８に記載の化合物。
【３３８２】
実施形態２５０
少なくとも１つのＬＭが、任意で置換される二価の
【化７３４】

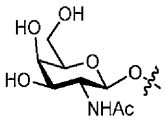


基を含む、実施形態２３９～２４６のいずれか１つに記載の化合物。
【３３８３】
実施形態２５１
ａが、１～１００であり、ｂが、１～１００である、実施形態２３９～２５０のいずれか１つに記載の化合物。
【３３８４】
実施形態２５２
ａが、１である、実施形態２３９～２５１のいずれか１つに記載の化合物。
【３３８５】
実施形態２５３
ｂが、１である、実施形態２３９～２５２のいずれか１つに記載の化合物。
【３３８６】
実施形態２５４
ＡＣが、実施形態１５４～２３４のいずれか１つに記載の化合物の一部分である（［Ｈ］ａ－ＡＣまたは［Ｈ］ｂ－ＡＣは、オリゴヌクレオチドである）、実施形態２３９～２５３のいずれか１つに記載の化合物。
【３３８７】
実施形態２５５
実施形態１５５～２３８のいずれか１つに記載の化合物であって、前記化合物が、リンカーを任意で介して１つ以上の炭水化物部分、脂質部分、および／または標的化部分に連結される、前記化合物。
【３３８８】
実施形態２５６
前記リンカーが、ＬＭの構造を有し、前記部分がそれぞれ、独立してＲＤである、実施形態２５５に記載の化合物。
【３３８９】
実施形態２５７
前記化合物が、実施形態２３９～２５４のいずれか１つに記載の化合物である、実施形態２５５～２５６に記載の化合物。
【３３９０】
実施形態２５８
前記化合物が、ＲＣＤ基を含む、実施形態２３９～２５７のいずれか１つに記載の化合

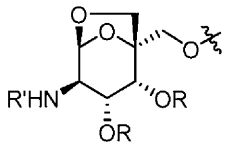
物。
【３３９１】
実施形態２５９
前記化合物が、リンカーを任意で介して核酸塩基に連結されたＲ^{CD}基を含む、実施形態２３９～２５７のいずれか１つに記載の化合物。
【３３９２】
実施形態２６０
任意で置換された
【化７３５】



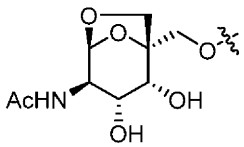
であるＲ^{CD}基を含む、実施形態２３９～２５７のいずれか１つに記載の化合物。
【３３９３】
実施形態２６１
【化７３６】



であるＲ^{CD}基を含む、実施形態２３９～２５７のいずれか１つに記載の化合物。
【３３９４】
実施形態２６２
任意で置換された
【化７３７】

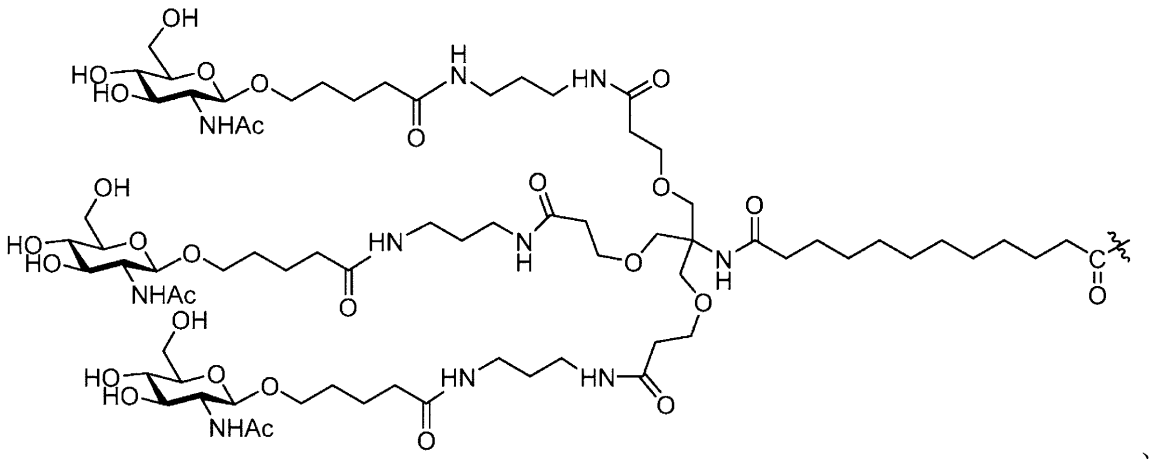


であるＲ^{CD}基を含む、実施形態２３９～２５７のいずれか１つに記載の化合物。
【３３９５】
実施形態２６３
【化７３８】

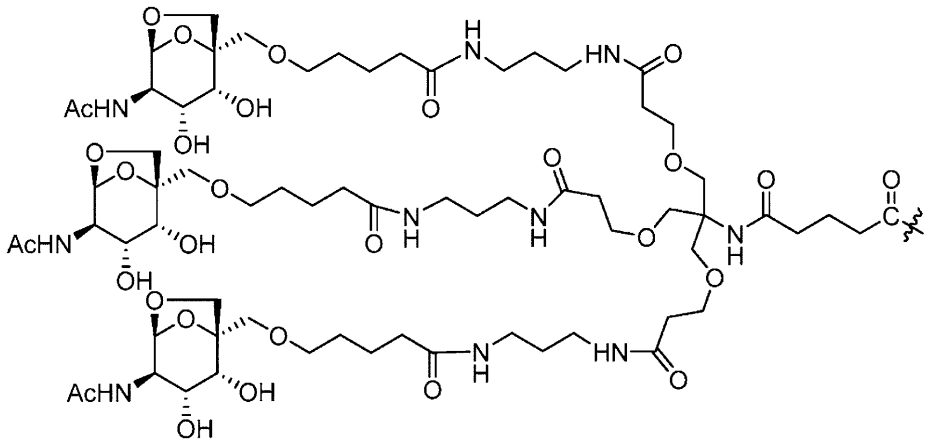


であるＲ^{CD}基を含む、実施形態２３９～２５７のいずれか１つに記載の化合物。
【３３９６】
実施形態２６４

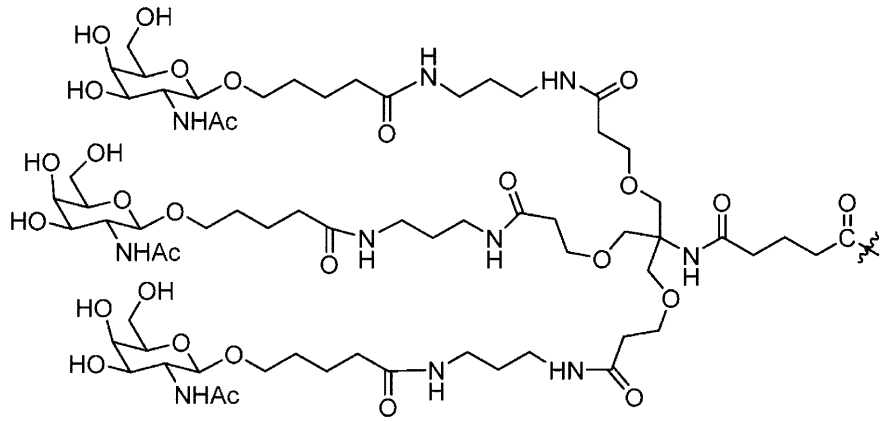
【化７３９】



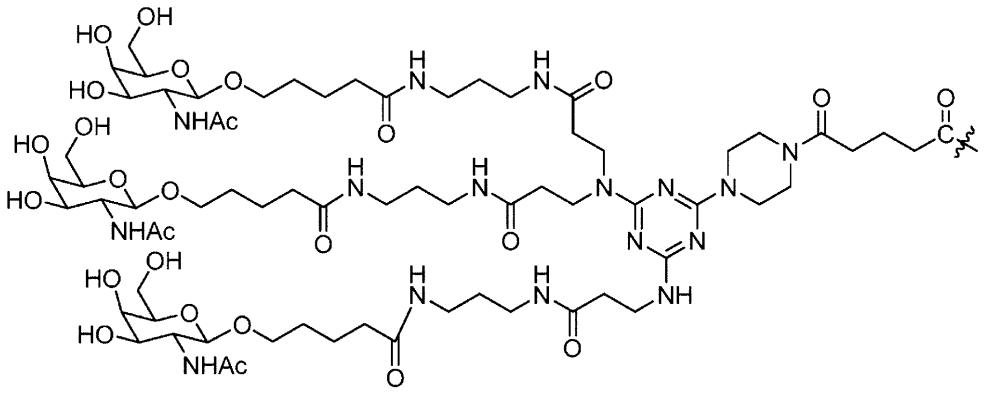
、



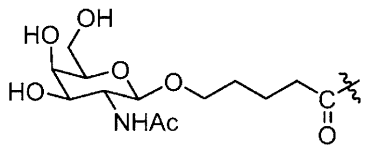
、



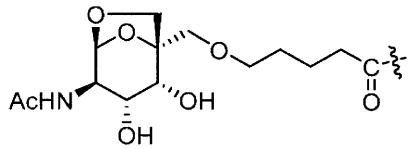
、



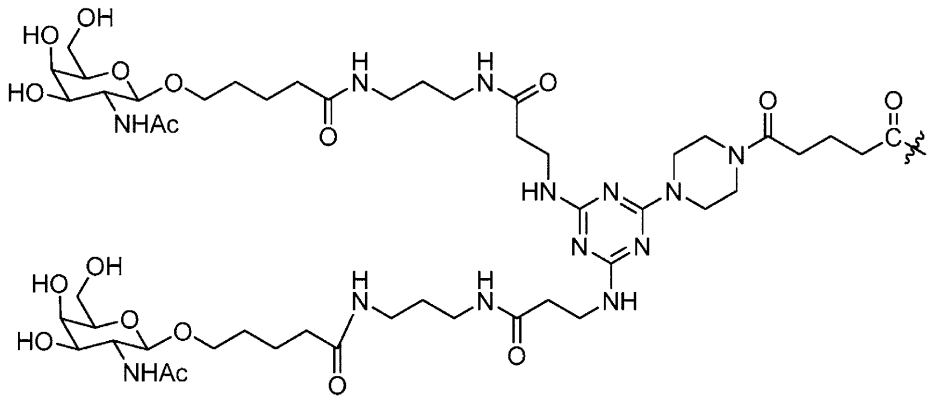
、



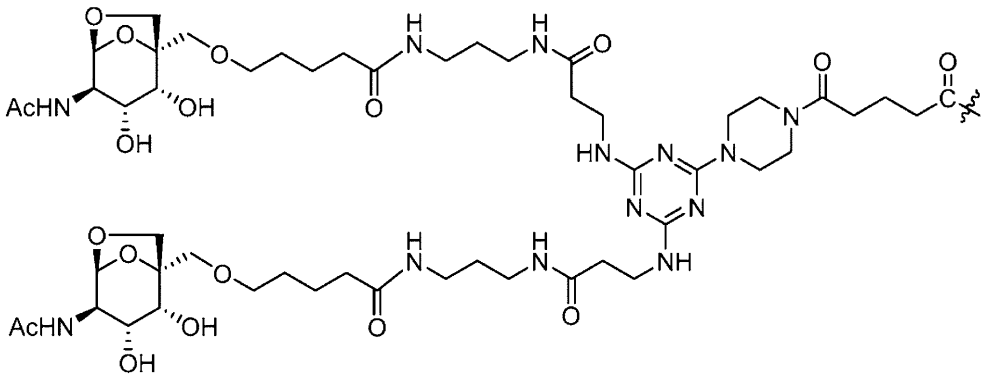
、



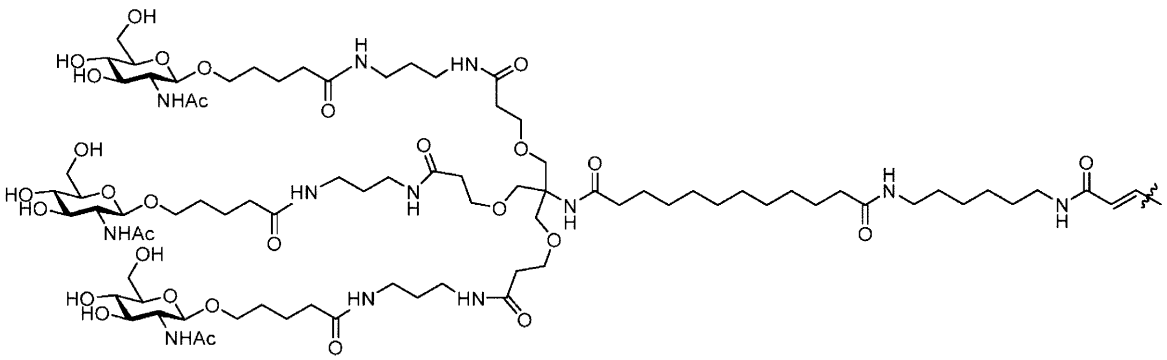
、



、



、



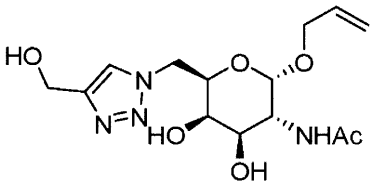
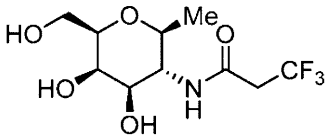
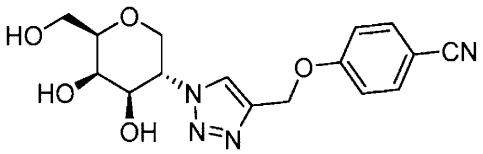
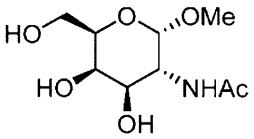
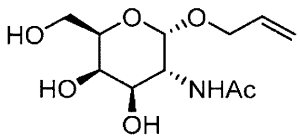
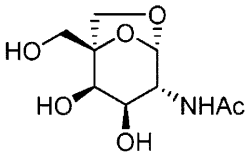
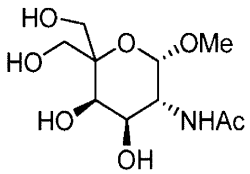
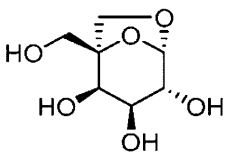
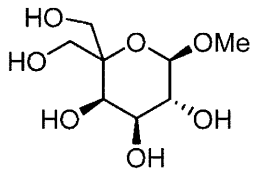
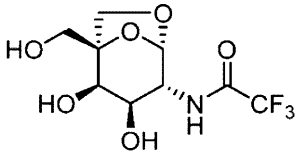
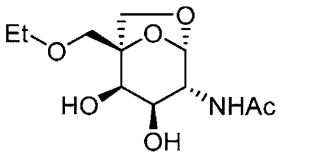
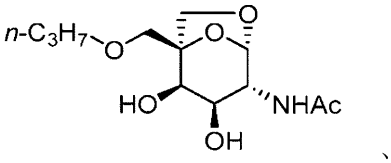
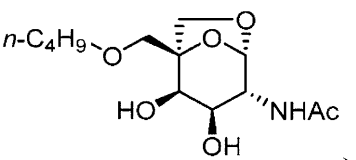
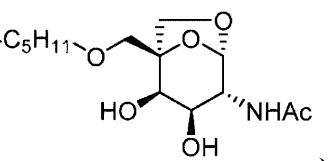
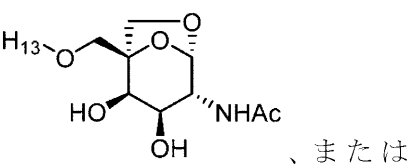
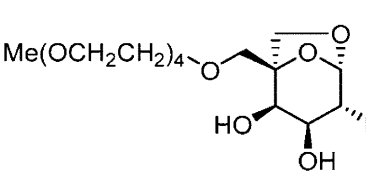
から選択されるR^{CD}基を含む、実施形態２３９～２５７のいずれか１つに記載の化合物。

【３３９７】

実施形態２６５

R^{CD}－Ｈが、

【化７４０】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、または

となる構造のものであるR^{CD}基を含む、実施形態２３９～２５７のいずれか１つに記載の化合物。

【３３９８】

実施形態２６６

前記化合物が、脂質部分を含む、実施形態２３９～２６５のいずれか１つに記載の化合物。

【３３９９】

実施形態２６７

前記化合物が、リンカーを任意で介して前記オリゴヌクレオチドの核酸塩基に連結された脂質部分を含む、実施形態２３９～２６６のいずれか１つに記載の化合物。

【３４００】

実施形態２６８

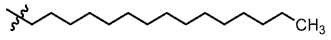
脂質部分が、R^{LD}である、実施形態２３９～２６６のいずれか１つに記載の化合物。

【３４０１】

実施形態２６９

R^{LD}が、

【化７４１】



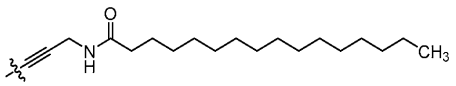
である、実施形態２６８に記載の化合物。

【３４０２】

実施形態２７０

R^{LD}が、

【化７４２】



である、実施形態２６８に記載の化合物。

【３４０３】

実施形態２７１

前記化合物が、標的部分を含む、実施形態２３９～２７０のいずれか１つに記載の化合物。

【３４０４】

実施形態２７２

前記化合物が、リンカーを任意で介して核酸塩基に連結された標的部分を含む、実施形態２３９～２７０のいずれか１つに記載の化合物。

【３４０５】

実施形態２７３

前記標的部分が、R^{TD}である、実施形態２７１または実施形態２７２に記載の化合物。

【３４０６】

実施形態２７４

前記標的部分が、R^{TD}であり、式中、R^{TD}が、R^{CD}またはR^{LD}である、実施形態２７１または実施形態２７２に記載の化合物。

【３４０７】

実施形態２７５

前記部分が、リンカーを任意で介して核酸塩基Ｔに連結される、実施形態２３９～２７３のいずれか１つに記載の化合物。

【３４０８】

実施形態２７６

前記部分が、前記リンカーと任意で一緒になって、Ｔのメチル基を置き換える、実施形態２７５に記載の化合物。

【３４０９】

実施形態２７７

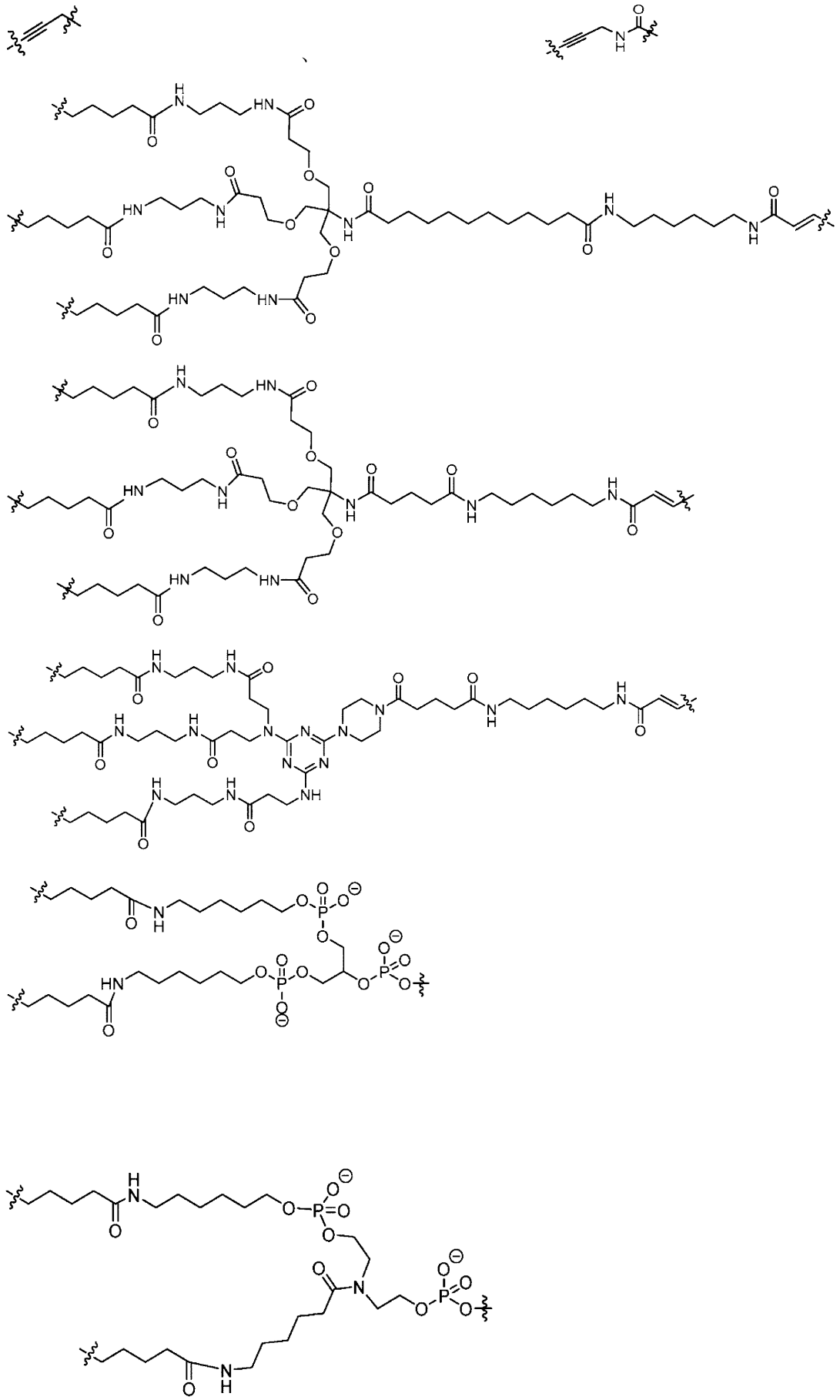
前記リンカーが、L^{M}である、実施形態２５５～２７６のいずれか１つに記載の化合物。

【３４１０】

実施形態２７８

前記リンカーが、共有結合であるか、または

【化７４３】



の構造を有する、実施形態２７７に記載の化合物。

【３４１１】
実施形態２７９
前記オリゴヌクレオチドが、実施形態１５５～２７８のいずれか１つに記載の化合物である、実施形態１～１５４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４１２】
実施形態２８０
R^Eが、－Ｃ（R^{5s}）$_3$、－Ｌ－P^{DB}、－Ｃ（R^{5s}）$_2$ＯＨ、－Ｌ－R^{5s}、もしくは－Ｌ－P^{5s}－Ｌ－R^{5s}であるか、またはその塩形態である、実施形態２７９に記載の組成物。
【３４１３】
実施形態２８１
５’末端ヌクレオチド間結合が、非天然のヌクレオチド間結合である、実施形態７７～２５４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４１４】
実施形態２８２
３’末端ヌクレオチド間結合が、非天然のヌクレオチド間結合である、実施形態７７～２８１のいずれか１つに記載の組成物。
【３４１５】
実施形態２８３
ピリミジン核酸塩基を含むヌクレオシド単位の直ぐ３’側に位置するヌクレオチド間結合が、非天然のヌクレオチド間結合である、実施形態７７～２８２のいずれか１つに記載の組成物。
【３４１６】
実施形態２８４
ピリミジン核酸塩基を含むヌクレオシド単位の直ぐ３’側に位置するヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、非天然のヌクレオチド間結合である、実施形態７７～２８３のいずれか１つに記載の組成物。
【３４１７】
実施形態２８５
ピリミジン核酸塩基を含むヌクレオシド単位の直ぐ５’側に位置するヌクレオチド間結合が、非天然のヌクレオチド間結合である、実施形態７７～２８４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４１８】
実施形態２８６
ピリミジン核酸塩基を含むヌクレオシド単位の直ぐ５’側に位置するヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、非天然のヌクレオチド間結合である、実施形態７７～２８５のいずれか１つに記載の組成物。
【３４１９】
実施形態２８７
ピリミジン核酸塩基をそれぞれが独立して含む２つのヌクレオチド単位を連結するヌクレオチド間結合が、非天然のヌクレオチド間結合である、実施形態７７～２８６のいずれか１つに記載の組成物。
【３４２０】
実施形態２８８
ピリミジン核酸塩基をそれぞれが独立して含む２つのヌクレオチド単位を連結するヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、非天然のヌクレオチド間結合である、実施形態７７～２８７のいずれか１つに記載の組成物。
【３４２１】
実施形態２８９
ピリミジン核酸塩基が、シトシン、チミン、およびウラシルから選択される任意で置換

される核酸塩基である、実施形態２８３～２８８のいずれか１つに記載の組成物。
【３４２２】
実施形態２９０
ピリミジン核酸塩基が、シトシン、チミン、およびウラシルから選択される、実施形態２８３～２８９のいずれか１つに記載の組成物。
【３４２３】
実施形態２９１
ピリミジン核酸塩基をそれぞれが独立して含む前記２つのヌクレオチド単位が、５’－ＵＵ－３’、５’－ＴＵ－３’、５’－ＣＵ－３’、５’－ＵＴ－３’、５’－ＴＴ－３’、５’－ＣＴ－３’、５’－ＵＣ－３’、５’－ＴＣ－３’、および５’－ＣＣ－３’から選択される、実施形態２８７または実施形態２８８に記載の組成物。
【３４２４】
実施形態２９２
５’末端から数えて第２、第３、第４、第５、第６、第７、または第８のヌクレオシド単位の直ぐ３’側に位置するヌクレオチド間結合が、非天然のヌクレオチド間結合である、実施形態７７～２９１のいずれか１つに記載の組成物。
【３４２５】
実施形態２９３
５’末端から数えて第２、第３、第４、第５、第６、第７、および第８のヌクレオシド単位の直ぐ３’側に位置するヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、非天然のヌクレオチド間結合である、実施形態７７～２９２のいずれか１つに記載の組成物。
【３４２６】
実施形態２９４
５’末端から数えて第９のヌクレオシド単位～最後から数えて第３のヌクレオシド単位のいずれか１つの直ぐ３’側に位置するヌクレオチド間結合が、非天然のヌクレオチド間結合である、実施形態７７～２９３のいずれか１つに記載の組成物。
【３４２７】
実施形態２９５
５’末端から数えて第９のヌクレオシド単位～最後から数えて第３のヌクレオシド単位のいずれか１つの直ぐ３’側に位置するヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、非天然のヌクレオチド間結合である、実施形態７７～２９４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４２８】
実施形態２９６
非天然のヌクレオチド間結合が、任意でキラル制御されるキラルヌクレオチド間結合である、実施形態２８１～２９５のいずれか１つに記載の組成物。
【３４２９】
実施形態２９７
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４３０】
実施形態２９８
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結

合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４３１】
実施形態２９９
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４３２】
実施形態３００
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４３３】
実施形態３０１
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４３４】
実施形態３０２
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４３５】
実施形態３０３
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４３６】
実施形態３０４
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４３７】
実施形態３０５
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくと

も１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４３８】

実施形態３０６

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４３９】

実施形態３０７

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４４０】

実施形態３０８

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４４１】

実施形態３０９

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４４２】

実施形態３１０

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４４３】

実施形態３１１

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４４４】

実施形態３１２

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４４５】

実施形態３１３

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４４６】

実施形態３１４

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４４７】

実施形態３１５

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも２０個または少なくとも２１個のキラルヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４４８】

実施形態３１６

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４４９】

実施形態３１７

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４５０】

実施形態３１８

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４５１】

実施形態３１９

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４５２】

実施形態３２０

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４５３】

実施形態３２１

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なく

とも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４５４】

実施形態３２２

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４５５】

実施形態３２３

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４５６】

実施形態３２４

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４５７】

実施形態３２５

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４５８】

実施形態３２６

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４５９】

実施形態３２７

前記オリゴヌクレオチドが、キラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも１つ含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４６０】

実施形態３２８

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４６１】

実施形態３２９

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成

物。
【３４６２】
実施形態３３０
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４６３】
実施形態３３１
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４６４】
実施形態３３２
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４６５】
実施形態３３３
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４６６】
実施形態３３４
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の少なくとも９５％が、独立してキラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４６７】
実施形態３３５
少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４６８】
実施形態３３６
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４６９】
実施形態３３７
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも１０％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４７０】
実施形態３３８
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも１５％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４７１】
実施形態３３９
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも２０％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４７２】
実施形態３４０
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも２５％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４７３】

実施形態３４１
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも３０％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４７４】
実施形態３４２
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも３５％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４７５】
実施形態３４３
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも４０％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４７６】
実施形態３４４
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも４５％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４７７】
実施形態３４５
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも５０％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４７８】
実施形態３４６
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも５５％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４７９】
実施形態３４７
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも６０％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４８０】
実施形態３４８
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも６５％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４８１】
実施形態３４９
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも６０％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４８２】
実施形態３５０
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも７０％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４８３】
実施形態３５１
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも７５％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４８４】
実施形態３５２
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも８０％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４８５】
実施形態３５３
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも８５％が、独立して、キラル制御されたヌ

クレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４８６】
実施形態３５４
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも９０％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４８７】
実施形態３５５
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも９５％が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４８８】
実施形態３５６
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも５個が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４８９】
実施形態３５７
前記キラルヌクレオチド間結合の少なくとも１０個が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４９０】
実施形態３５８
キラルヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３３４のいずれか１つに記載の組成物。
【３４９１】
実施形態３５９
前記オリゴヌクレオチドが、キラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、または２１個含み、前記キラル制御されたヌクレオチド間結合がそれぞれ、Ｓｐ結合リンキラル中心を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４９２】
実施形態３６０
前記オリゴヌクレオチドが、キラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも２つ含み、前記キラル制御されたヌクレオチド間結合がそれぞれ、Ｓｐ結合リンキラル中心を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４９３】
実施形態３６１
前記オリゴヌクレオチドが、キラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも３つ含み、前記キラル制御されたヌクレオチド間結合がそれぞれ、Ｓｐ結合リンキラル中心を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４９４】
実施形態３６２
前記オリゴヌクレオチドが、キラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも４つ含み、前記キラル制御されたヌクレオチド間結合がそれぞれ、Ｓｐ結合リンキラル中心を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４９５】
実施形態３６３
前記オリゴヌクレオチドが、キラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも５つ含み、前記キラル制御されたヌクレオチド間結合がそれぞれ、Ｓｐ結合リンキラル中心を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３４９６】
実施形態３６４

前記オリゴヌクレオチドが、キラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも６つ含み、前記キラル制御されたヌクレオチド間結合がそれぞれ、Ｓｐ結合リンキラル中心を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４９７】

実施形態３６５

前記オリゴヌクレオチドが、キラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも７つ含み、前記キラル制御されたヌクレオチド間結合がそれぞれ、Ｓｐ結合リンキラル中心を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４９８】

実施形態３６６

前記オリゴヌクレオチドが、キラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも８つ含み、前記キラル制御されたヌクレオチド間結合がそれぞれ、Ｓｐ結合リンキラル中心を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３４９９】

実施形態３６７

前記オリゴヌクレオチドが、キラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも９つ含み、前記キラル制御されたヌクレオチド間結合がそれぞれ、Ｓｐ結合リンキラル中心を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３５００】

実施形態３６８

前記オリゴヌクレオチドが、キラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも１０個含み、前記キラル制御されたヌクレオチド間結合がそれぞれ、Ｓｐ結合リンキラル中心を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３５０１】

実施形態３６９

キラル制御されたヌクレオチド間結合の少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、Ｓｐ結合リンキラル中心を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３５０２】

実施形態３７０

キラル制御されたヌクレオチド間結合の少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、Ｓｐ結合リンキラル中心を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３５０３】

実施形態３７１

キラル制御されたヌクレオチド間結合の少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、Ｓｐ結合リンキラル中心を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３５０４】

実施形態３７２

キラル制御されたヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、Ｓｐ結合リンキラル中心を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３５０５】

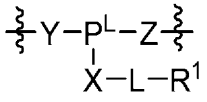
実施形態３７３

前記オリゴヌクレオチドが、Ｒｐ結合リンキラル中心を含むキラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも１つ含む、実施形態１～３７１のいずれか１つに記載の組成物。

【３５０６】
実施形態３７４
キラル制御されたヌクレオチド間結合の少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が、独立してＲｐ結合リンキラル中心を含む、実施形態１～３７１のいずれか１つに記載の組成物。
【３５０７】
実施形態３７５
５’末端ヌクレオチド間結合が、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３７４のいずれか１つに記載の組成物。
【３５０８】
実施形態３７６
３’末端ヌクレオチド間結合が、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３７５のいずれか１つに記載の組成物。
【３５０９】
実施形態３７７
ピリミジン核酸塩基を含むヌクレオシド単位の直ぐ３’側に位置するヌクレオチド間結合が、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３７５のいずれか１つに記載の組成物。
【３５１０】
実施形態３７８
ピリミジン核酸塩基を含むヌクレオシド単位の直ぐ３’側に位置するヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３７５のいずれか１つに記載の組成物。
【３５１１】
実施形態３７９
ピリミジン核酸塩基を含むヌクレオシド単位の直ぐ５’側に位置するヌクレオチド間結合が、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３７８のいずれか１つに記載の組成物。
【３５１２】
実施形態３８０
ピリミジン核酸塩基を含むヌクレオシド単位の直ぐ５’側に位置するヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３７８のいずれか１つに記載の組成物。
【３５１３】
実施形態３８１
ピリミジン核酸塩基をそれぞれが独立して含む２つのヌクレオチド単位を連結するヌクレオチド間結合が、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３８０のいずれか１つに記載の組成物。
【３５１４】
実施形態３８２
ピリミジン核酸塩基をそれぞれが独立して含む２つのヌクレオチド単位を連結するヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３８０のいずれか１つに記載の組成物。
【３５１５】
実施形態３８３
ピリミジン核酸塩基が、シトシン、チミン、およびウラシルから選択される任意で置換される核酸塩基である、実施形態３７７～３８２のいずれか１つに記載の組成物。

【３５１６】
実施形態３８４
ピリミジン核酸塩基が、シトシン、チミン、およびウラシルから選択される、実施形態３７７～３８２のいずれか１つに記載の組成物。
【３５１７】
実施形態３８５
ピリミジン核酸塩基をそれぞれが独立して含む前記２つのヌクレオチド単位が、５’－ＵＵ－３’、５’－ＴＵ－３’、５’－ＣＵ－３’、５’－ＵＴ－３’、５’－ＴＴ－３’、５’－ＣＴ－３’、５’－ＵＣ－３’、５’－ＴＣ－３’、および５’－ＣＣ－３’から選択される、実施形態３８１または実施形態３８２に記載の組成物。
【３５１８】
実施形態３８６
５’末端から数えて第２、第３、第４、第５、第６、第７、または第８のヌクレオシド単位の直ぐ３’側に位置するヌクレオチド間結合が、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３８５のいずれか１つに記載の組成物。
【３５１９】
実施形態３８７
５’末端から数えて第２、第３、第４、第５、第６、第７、および第８のヌクレオシド単位の直ぐ３’側に位置するヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３８５のいずれか１つに記載の組成物。
【３５２０】
実施形態３８８
５’末端から数えて第９のヌクレオシド単位～最後から数えて第３のヌクレオシド単位のいずれか１つの直ぐ３’側に位置するヌクレオチド間結合が、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３８７のいずれか１つに記載の組成物。
【３５２１】
実施形態３８９
５’末端から数えて第９のヌクレオシド単位～最後から数えて第３のヌクレオシド単位のいずれか１つの直ぐ３’側に位置するヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態２９７～３８８のいずれか１つに記載の組成物。
【３５２２】
実施形態３９０
前記キラル制御されたヌクレオチド間結合が、Ｓｐ結合リンキラル中心を含む、実施形態３７５～３８９のいずれか１つに記載の組成物。
【３５２３】
実施形態３９１
前記結合リンキラル中心が、前記組成物内で、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または少なくとも９９．５％のジアステレオ純度を有する、実施形態３５９～３９１のいずれか１つに記載の組成物。
【３５２４】
実施形態３９２
前記結合リンキラル中心が、前記組成物内で、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または少なくとも９９．５％のジアステレオ純度を有する、実施形態３５９～３９１のいずれか１つに記載の組成物。

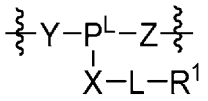
【３５２５】
実施形態３９３
前記結合リンキラル中心が、前記組成物内で、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または少なくとも９９．５％のジアステレオ純度を有する、実施形態３５９～３９１のいずれか１つに記載の組成物。
【３５２６】
実施形態３９４
前記結合リンキラル中心が、前記組成物内で、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または少なくとも９９．５％のジアステレオ純度を有する、実施形態３５９～３９１のいずれか１つに記載の組成物。
【３５２７】
実施形態３９５
ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式Ｉ
【化７４４】



Ｉ

の構造またはその塩形態を独立して有し、式中：
P^Lが、Ｐ（＝Ｗ）、Ｐ、またはＰ→Ｂ（Ｒ’）$_3$であり、
Ｗが、Ｏ、Ｓ、またはＳｅであり、
R^1が、－Ｌ－Ｒ、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$、－ＯＲ、－ＳＲ、または－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、
Ｘ、Ｙ、およびＺがそれぞれ、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－R^1）－、またはＬであり、
Ｌが、共有結合であるか、またはC_{1-30}脂肪族基、および１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族基から選択される任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価の基であり、前記基では、１つ以上のメチレン単位が、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、１～５つのヘテロ原子を有する二価のC_1－C_6ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｓｉ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－から選択される任意で置換される基で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子が、Cy^Lで任意かつ独立して置き換えられ、
Cy^Lが、C_{3-20}脂環式環、C_{6-20}アリール環、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環、から選択される任意で置換される四価の基であり、
Ｒ’がそれぞれ、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）

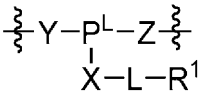
$_{2}$Ｒであり、
Ｒがそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、もしくはＣ$_{1-20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-20}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6-20}$アリール、Ｃ$_{6-20}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6-20}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基であり、または
異なる原子上の２つのＲ基が、任意かつ独立して一緒になって共有結合を形成し、または
同じ原子上の２つ以上のＲ基が、前記原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成し、または
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、それらの間の介在原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３５２８】
実施形態３９６
前記オリゴヌクレオチドが、１つ以上の非天然のヌクレオチド間結合を含み、非天然のヌクレオチド間結合がそれぞれ、式Ｉ：
【化７４５】



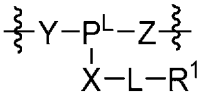
Ｉ

の構造またはその塩形態を独立して有し、式中：
Ｐ^{L}が、Ｐ（＝Ｗ）、Ｐ、またはＰ→Ｂ（Ｒ’）$_{3}$であり、
Ｗが、Ｏ、Ｓ、またはＳｅであり、
Ｒ^{1}が、－Ｌ－Ｒ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$、－ＯＲ、－ＳＲ、または－Ｎ（Ｒ）$_{2}$であり、
Ｘ、Ｙ、およびＺがそれぞれ、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^{1}）－、またはＬであり、
Ｌが、共有結合であるか、またはＣ$_{1-30}$脂肪族基、および１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族基から選択される任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価の基であり、前記基では、１つ以上のメチレン単位が、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、１～５つのヘテロ原子を有する二価のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｓｉ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_{3}$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_{3}$］Ｏ－から選択される任意で置換される基で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子が、Ｃｙ^{L}で任意かつ独立して置き換えられ、
Ｃｙ^{L}が、Ｃ$_{3-20}$脂環式環、Ｃ$_{6-20}$アリール環、１～１０個のヘテロ原子を有

する５～２０員のヘテロアリール環、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環、から選択される任意で置換される四価の基であり、
Ｒ’がそれぞれ、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、
Ｒがそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、もしくはＣ$_{1-20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-20}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6-20}$アリール、Ｃ$_{6-20}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6-20}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基であり、または
２つのＲ基が、任意かつ独立して一緒になって共有結合を形成し、または
同じ原子上の２つ以上のＲ基が、前記原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成し、または
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、それらの間の介在原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成し、
【化７４６】



が、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－またはその塩形態ではない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３５２９】
実施形態３９７
前記オリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を含み、キラルヌクレオチド間結合がそれぞれ、式Ｉ：
【化７４７】



Ｉ
の構造またはその塩形態を独立して有し、式中：
Ｐ^{L}が、Ｐ（＝Ｗ）、Ｐ、またはＰ→Ｂ（Ｒ’）$_3$であり、前記Ｐ原子が、キラルであり、
Ｗが、Ｏ、Ｓ、またはＳｅであり、
Ｒ^{1}が、－Ｌ－Ｒ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$、－ＯＲ、－ＳＲ、または－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、
Ｘ、Ｙ、およびＺがそれぞれ、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^{1}）－、またはＬであり、
Ｌが、共有結合であるか、またはＣ$_{1-30}$脂肪族基、および１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族基から選択される任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価の基であり、前記基では、１つ以上のメチレン単位が、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、１～５つのヘテロ原子を有する二価のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｓｉ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’

）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－から選択される任意で置換される基で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子が、Ｃｙ^{L}で任意かつ独立して置き換えられ、

Ｃｙ^{L}が、Ｃ$_{3-20}$脂環式環、Ｃ$_{6-20}$アリール環、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環、から選択される任意で置換される四価の基であり、

Ｒ’がそれぞれ、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、

Ｒがそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、もしくはＣ$_{1-20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-20}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6-20}$アリール、Ｃ$_{6-20}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6-20}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基であり、または

２つのＲ基が、任意かつ独立して一緒になって共有結合を形成し、または

同じ原子上の２つ以上のＲ基が、前記原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成し、または

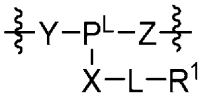
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、それらの間の介在原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３５３０】

実施形態３９８

前記オリゴヌクレオチドが、キラル制御されたヌクレオチド間結合を１つ以上含み、キラル制御されたヌクレオチド間結合がそれぞれ、式Ｉ：

【化７４８】



Ｉ

の構造またはその塩形態を独立して有し、式中：

Ｐ^{L}が、Ｐ（＝Ｗ）、Ｐ、またはＰ→Ｂ（Ｒ’）$_3$であり、前記Ｐ原子が、キラルであり、

Ｗが、Ｏ、Ｓ、またはＳｅであり、

Ｒ^{1}が、－Ｌ－Ｒ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$、－ＯＲ、－ＳＲ、または－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、

Ｘ、Ｙ、およびＺがそれぞれ、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－Ｒ^1）－、またはＬであり、

Ｌが、共有結合であるか、またはＣ$_{1-30}$脂肪族基、および１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-30}$ヘテロ脂肪族基から選択される任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価の基であり、前記基では、１つ以上のメチレン単位が、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、１～５つのヘテロ原子を有する二価のＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｓｉ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）

－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－から選択される任意で置換される基で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子が、Ｃｙ^{L}で任意かつ独立して置き換えられ、

Ｃｙ^{L}が、Ｃ$_{3-20}$脂環式環、Ｃ$_{6-20}$アリール環、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環、から選択される任意で置換される四価の基であり、

Ｒ’がそれぞれ、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、

Ｒがそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、もしくはＣ$_{1-20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1-20}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6-20}$アリール、Ｃ$_{6-20}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6-20}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基であり、または

２つのＲ基が、任意かつ独立して一緒になって共有結合を形成し、または

同じ原子上の２つ以上のＲ基が、前記原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成し、または

２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、それらの間の介在原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～２０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３５３１】

実施形態３９９

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｐ^{L}が、Ｐ（＝Ｗ）であり、式中、Ｗが、Ｏである、実施形態３９５～３９８のいずれか１つに記載の組成物。

【３５３２】

実施形態４００

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｐ^{L}が、Ｐ（＝Ｗ）であり、式中、Ｗが、Ｓである、実施形態３９５～３９９のいずれか１つに記載の組成物。

【３５３３】

実施形態４０１

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｐ^{L}が、Ｐである、実施形態３９５～４００のいずれか１つに記載の組成物。

【３５３４】

実施形態４０２

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｐ^{L}が、Ｐ→Ｂ（Ｒ’）$_3$である、実施形態３９５～４０１のいずれか１つに記載の組成物。

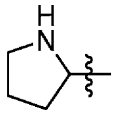
【３５３５】

実施形態４０３

式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｐ^{L}が、Ｐ（＝Ｗ）であ

り、式中、Ｗが、Ｏである、実施形態３９５～３９８のいずれか１つに記載の組成物。
【３５３６】
実施形態４０４
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、P^{L}が、Ｐ（＝Ｗ）であり、式中、Ｗが、Ｓである、実施形態３９５～３９８のいずれか１つに記載の組成物。
【３５３７】
実施形態４０５
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、P^{L}が、Ｐである、実施形態３９５～３９８のいずれか１つに記載の組成物。
【３５３８】
実施形態４０６
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、P^{L}が、独立してＰ→Ｂ（Ｒ’）$_{3}$である、実施形態３９５～３９８のいずれか１つに記載の組成物。
【３５３９】
実施形態４０７
式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、R^{1}が、１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員のヘテロシクリルである、実施形態３９５～４０６のいずれか１つに記載の組成物。
【３５４０】
実施形態４０８
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、R^{1}が、１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員のヘテロシクリルである、実施形態３９５～４０６のいずれか１つに記載の組成物。
【３５４１】
実施形態４０９
R^{1}が、１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員のヘテロシクリルであり、少なくとも１つのヘテロ原子が、窒素である、実施形態４０７または実施形態４０８に記載の組成物。
【３５４２】
実施形態４１０
R^{1}が、１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～６員のヘテロシクリルであり、少なくとも１つのヘテロ原子が、窒素である、実施形態４０７または実施形態４０８に記載の組成物。
【３５４３】
実施形態４１１
R^{1}が、ヘテロ原子の含有数が１以下である任意で置換される３～６員のヘテロシクリルであり、前記ヘテロ原子が、窒素である、実施形態４０７または実施形態４０８に記載の組成物。
【３５４４】
実施形態４１２
R^{1}が、ヘテロ原子の含有数が１以下である任意で置換される５員のヘテロシクリルであり、前記ヘテロ原子が、窒素である、実施形態４０７または実施形態４０８に記載の組成物。
【３５４５】
実施形態４１３
R^{1}が、任意で置換される

【化７４９】



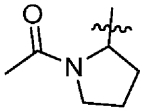
である、実施形態４１２に記載の組成物。

【３５４６】

実施形態４１４

Ｒ^{1}が、

【化７５０】



である、実施形態４１２に記載の組成物。

【３５４７】

実施形態４１５

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｒ^{1}が、－Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$である、実施形態３９５～４０６のいずれか１つに記載の組成物。

【３５４８】

実施形態４１６

式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｒ^{1}が、－Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$である、実施形態３９５～４０６のいずれか１つに記載の組成物。

【３５４９】

実施形態４１７

－Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$が、－ＳｉＭｅ（Ｐｈ）$_{2}$である、実施形態４１５または実施形態４１６に記載の組成物。

【３５５０】

実施形態４１８

Ｒ^{1}が、Ｒである、実施形態３９５～４０６のいずれか１つに記載の組成物。

【３５５１】

実施形態４１９

Ｒ^{1}が、Ｈである、実施形態３９５～４０６のいずれか１つに記載の組成物。

【３５５２】

実施形態４２０

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｙが、Ｏである、実施形態３９５～４１７のいずれか１つに記載の組成物。

【３５５３】

実施形態４２１

式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｙが、Ｏである、実施形態３９５～４１７のいずれか１つに記載の組成物。

【３５５４】

実施形態４２２

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｚが、Ｏである、実施形態３９５～４２１のいずれか１つに記載の組成物。

【３５５５】

実施形態４２３

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｚが、Ｏであり、Ｙが、Ｏである、実施形態３９５～４２１のいずれか１つに記載の組成物。

【３５５６】

実施形態４２４
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｚが、Ｏである、実施形態３９５～４２２のいずれか１つに記載の組成物。
【３５５７】
実施形態４２５
式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｘが、Ｏである、実施形態３９５～４２４のいずれか１つに記載の組成物。
【３５５８】
実施形態４２６
式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｘが、Ｓである、実施形態３９５～４２５のいずれか１つに記載の組成物。
【３５５９】
実施形態４２７
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｘが、Ｏである、実施形態３９５～４２４のいずれか１つに記載の組成物。
【３５６０】
実施形態４２８
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｘが、Ｓである、実施形態３９５～４２４のいずれか１つに記載の組成物。
【３５６１】
実施形態４２９
式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のC_{1-30}脂肪族基であり、Ｌのメチレン単位の少なくとも１つが、－Ｎ（Ｒ’）－で置き換えられる、実施形態３９５～４２８のいずれか１つに記載の組成物。
【３５６２】
実施形態４３０
Ｒ’が、－Ｃ（Ｏ）Ｒである、実施形態４２９に記載の組成物。
【３５６３】
実施形態４３１
Ｒ’が、－Ｃ（Ｏ）Ｍｅである、実施形態４２９に記載の組成物。
【３５６４】
実施形態４３２
Ｒ’が、－Ｈである、実施形態４２９に記載の組成物。
【３５６５】
実施形態４３３
式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のC_{1-30}脂肪族基であり、Ｌの炭素原子の少なくとも１つが、Cy^{L}で置き換えられる、実施形態４２９～４３２のいずれか１つに記載の組成物。
【３５６６】
実施形態４３４
Cy^{L}が、１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員のヘテロシクリル環である、実施形態４３３に記載の組成物。
【３５６７】
実施形態４３５
Cy^{L}が、ヘテロ原子の含有数が１以下である任意で置換される４～６員のヘテロシクリル環であり、前記ヘテロ原子が、窒素である、実施形態４３３に記載の組成物。
【３５６８】
実施形態４３６

Cy^Lが、ヘテロ原子の含有数が１以下である任意で置換される５員のヘテロシクリル環であり、前記ヘテロ原子が、窒素である、実施形態４３３に記載の組成物。

【３５６９】

実施形態４３７

前記ヘテロシクリル環が、飽和したものである、実施形態４３３～４３６のいずれか１つに記載の組成物。

【３５７０】

実施形態４３８

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のC_{1-30}脂肪族基であり、前記C_{1-30}脂肪族基では、少なくとも１つのメチレン単位が、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－で置き換えられ、式中、１つのＲ’が、任意で置換されるフェニルである、実施形態３９５～４３７のいずれか１つに記載の組成物。

【３５７１】

実施形態４３９

Ｒ’が、フェニルである、実施形態４３８に記載の組成物。

【３５７２】

実施形態４４０

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のC_{1-30}脂肪族基であり、前記C_{1-30}脂肪族基では、少なくとも１つのメチレン単位が、－Ｓｉ（Ｒ’）$_2$－で置き換えられ、式中、１つのＲ’が、任意で置換されるフェニルである、実施形態３９５～４３９のいずれか１つに記載の組成物。

【３５７３】

実施形態４４１

Ｒ’が、フェニルである、実施形態４４０に記載の組成物。

【３５７４】

実施形態４４２

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のC_{1-30}脂肪族基であり、前記C_{1-30}脂肪族基では、少なくとも１つのメチレン単位が、－Ｓｉ（Ｒ’）$_2$－で置き換えられ、式中、Ｒ’がそれぞれ、独立して、任意で置換されるフェニルである、実施形態３９５～４４０のいずれか１つに記載の組成物。

【３５７５】

実施形態４４３

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のC_{1-30}脂肪族基であり、前記C_{1-30}脂肪族基では、少なくとも１つのメチレン単位が、－Ｓｉ（Ｒ’）$_2$－で置き換えられ、式中、Ｒ’がそれぞれ、フェニルである、実施形態３９５～４４０のいずれか１つに記載の組成物。

【３５７６】

実施形態４４４

式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のC_{1-30}脂肪族基であり、Ｌのメチレン単位の少なくとも１つが、－Ｎ（Ｒ’）－で置き換えられる、実施形態３９５～４４３のいずれか１つに記載の組成物。

【３５７７】

実施形態４４５

Ｒ’が、－Ｃ（Ｏ）Ｒである、実施形態４４４に記載の組成物。

【３５７８】

実施形態４４６
Ｒ’が、－Ｃ（Ｏ）Ｍｅである、実施形態４４４に記載の組成物。
【３５７９】
実施形態４４７
Ｒ’が、－Ｈである、実施形態４４４に記載の組成物。
【３５８０】
実施形態４４８
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のＣ$_{1-30}$脂肪族基であり、Ｌの炭素原子の少なくとも１つが、Ｃｙ^{L}で置き換えられる、実施形態３９５～４４７のいずれか１つに記載の組成物。
【３５８１】
実施形態４４９
Ｃｙ^{L}が、１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員のヘテロシクリル環である、実施形態４４８に記載の組成物。
【３５８２】
実施形態４５０
Ｃｙ^{L}が、ヘテロ原子の含有数が１以下である任意で置換される４～６員のヘテロシクリル環であり、前記ヘテロ原子が、窒素である、実施形態４４８に記載の組成物。
【３５８３】
実施形態４５１
Ｃｙ^{L}が、ヘテロ原子の含有数が１以下である任意で置換される５員のヘテロシクリル環であり、前記ヘテロ原子が、窒素である、実施形態４４８に記載の組成物。
【３５８４】
実施形態４５２
前記ヘテロシクリル環が、飽和したものである、実施形態４４８～４５１のいずれか１つに記載の組成物。
【３５８５】
実施形態４５３
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のＣ$_{1-30}$脂肪族基であり、前記Ｃ$_{1-30}$脂肪族基では、少なくとも１つのメチレン単位が、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－で置き換えられ、式中、１つのＲ’が、任意で置換されるフェニルである、実施形態３９５～４５２のいずれか１つに記載の組成物。
【３５８６】
実施形態４５４
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のＣ$_{1-30}$脂肪族基であり、前記Ｃ$_{1-30}$脂肪族基では、少なくとも１つのメチレン単位が、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－で置き換えられ、式中、１つのＲ’が、フェニルである、実施形態４５３に記載の組成物。
【３５８７】
実施形態４５５
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のＣ$_{1-30}$脂肪族基であり、前記Ｃ$_{1-30}$脂肪族基では、少なくとも１つのメチレン単位が、－Ｓｉ（Ｒ’）$_{2}$－で置き換えられ、式中、１つのＲ’が、任意で置換されるフェニルである、実施形態３９５～４５４のいずれか１つに記載の組成物。
【３５８８】
実施形態４５６
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のＣ$_{1-30}$脂肪族基であり、前記Ｃ$_{1-30}$脂肪族基では、

少なくとも１つのメチレン単位が、－Ｓｉ（Ｒ’）$_2$－で置き換えられ、式中、１つのＲ’が、フェニルである、実施形態４５５に記載の組成物。

【３５８９】

実施形態４５７

式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のＣ$_{1-30}$脂肪族基であり、前記Ｃ$_{1-30}$脂肪族基では、少なくとも１つのメチレン単位が、－Ｓｉ（Ｒ’）$_2$－で任意で置き換えられ、式中、Ｒ’がそれぞれ、独立して、任意で置換されるフェニルである、実施形態４５５に記載の組成物。

【３５９０】

実施形態４５８

式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のＣ$_{1-30}$脂肪族基であり、前記Ｃ$_{1-30}$脂肪族基では、少なくとも１つのメチレン単位が、－Ｓｉ（Ｒ’）$_2$－で任意で置き換えられ、式中、Ｒ’がそれぞれ、独立してフェニルである、実施形態４５５に記載の組成物。

【３５９１】

実施形態４５９

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｌが、共有結合である、実施形態３９５～４４３のいずれか１つに記載の組成物。

【３５９２】

実施形態４６０

式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｌが、共有結合である、実施形態３９５～４２８のいずれか１つに記載の組成物。

【３５９３】

実施形態４６１

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のＣ$_{1-30}$脂肪族基である、実施形態３９５～４４３のいずれか１つに記載の組成物。

【３５９４】

実施形態４６２

式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、Ｌが、任意で置換される直線状または分枝状の二価のＣ$_{1-30}$脂肪族基である、実施形態３９５～４２８のいずれか１つに記載の組成物。

【３５９５】

実施形態４６３

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}が、－ＳＨである、実施形態３９５～４０６のいずれか１つに記載の組成物。

【３５９６】

実施形態４６４

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}が、－ＳＲ^{1}であり、式中、Ｒが、水素ではない、実施形態３９５～４６３のいずれか１つに記載の組成物。

【３５９７】

実施形態４６５

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}が、－ＯＨである、実施形態３９５～４０６および実施形態４６３～４６４のいずれか１つに記載の組成物。

【３５９８】

実施形態４６６

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}が

、－Ｏ－Ｃ（Ｒ’）$_2$－Ｃｙ^L－（Ｈ）$_3$である、実施形態３９５～４０６および実施形態４６３～４６５のいずれか１つに記載の組成物。

【３５９９】

実施形態４６７

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}が、－Ｏ－Ｃ（Ｒ’）$_2$－Ｃｙ^L－（Ｈ）$_3$であり、式中、Ｃｙ^{L}が、１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員のヘテロシクリルである、実施形態３９５～４０６および実施形態４６３～４６５のいずれか１つに記載の組成物。

【３６００】

実施形態４６８

Ｃｙ^{L}が、ヘテロ原子の含有数が１以下である任意で置換される３～６員の飽和ヘテロシクリルであり、前記ヘテロ原子が、窒素である、実施形態４６７に記載の組成物。

【３６０１】

実施形態４６９

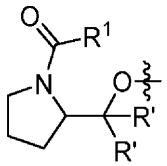
Ｃｙ^{L}が、ヘテロ原子の含有数が１以下である任意で置換される５員の四価の飽和ヘテロシクリルであり、前記ヘテロ原子が、窒素である、実施形態４６７に記載の組成物。

【３６０２】

実施形態４７０

式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}が、

【化７５１】



である、実施形態３９５～４０６および実施形態４６３～４６９のいずれか１つに記載の組成物。

【３６０３】

実施形態４７１

Ｒ^{1}が、Ｒである、実施形態４７０に記載の組成物。

【３６０４】

実施形態４７２

Ｒ^{1}が、－ＣＨ$_3$である、実施形態４７０に記載の組成物。

【３６０５】

実施形態４７３

１つのＲ’が、－Ｈである、実施形態４７０～４７２のいずれか１つに記載の組成物。

【３６０６】

実施形態４７４

その他のＲ’が、任意で置換されるフェニルである、実施形態４７３に記載の組成物。

【３６０７】

実施形態４７５

その他のＲ’が、フェニルである、実施形態４７３に記載の組成物。

【３６０８】

実施形態４７６

その他のＲ’が、－ＣＨ$_2$ＳｉＰｈ$_2$Ｍｅである、実施形態４７３に記載の組成物。

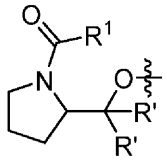
【３６０９】

実施形態４７７

１つのＲ’が、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである、実施形態４７０～４７２のいずれか１つに記載の組成物。

【３６１０】
実施形態４７８
１つのＲ’が、メチルである、実施形態４７０～４７２のいずれか１つに記載の組成物。
【３６１１】
実施形態４７９
その他のＲ’が、任意で置換されるフェニルである、実施形態４７７または実施形態４７８に記載の組成物。
【３６１２】
実施形態４８０
その他のＲ’が、フェニルである、実施形態４７９に記載の組成物。
【３６１３】
実施形態４８１
式Ｉの構造を有する少なくとも１つのヌクレオチド間結合について、－Ｘ－Ｌ－$Ｒ^{1}$が、－Ｏ－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$である、実施形態３９５～４０６および実施形態４６３～４８０のいずれか１つに記載の組成物。
【３６１４】
実施形態４８２
－Ｘ－Ｌ－$Ｒ^{1}$が、－Ｏ－ＣＨＲ’－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$である、実施形態４８１に記載の組成物。
【３６１５】
実施形態４８３
－Ｘ－Ｌ－$Ｒ^{1}$が、－Ｏ－ＣＨＲ’－$ＣＨ_{2}$－Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$である、実施形態４８１に記載の組成物。
【３６１６】
実施形態４８４
－Ｏ－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－のＲ’の１つが、１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員のヘテロシクリルである、実施形態４８１～４８３のいずれか１つに記載の組成物。
【３６１７】
実施形態４８５
－Ｏ－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－のＲ’の１つが、１～２つのヘテロ原子を有する任意で置換される４～６員のヘテロシクリルである、実施形態４８４に記載の組成物。
【３６１８】
実施形態４８６
－Ｏ－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－のＲ’の１つが、ヘテロ原子の含有数が１以下である任意で置換される５員のヘテロシクリルであり、前記ヘテロ原子が、窒素である、実施形態４８４に記載の組成物。
【３６１９】
実施形態４８７
－Ｏ－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－のＲ’の１つが、任意で置換される２’－ピロリジニルである、実施形態４８４に記載の組成物。
【３６２０】
実施形態４８８
－Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$のＲがそれぞれ、独立して、$Ｃ_{1-6}$脂肪族およびフェニルから選択される任意で置換される基である、実施形態４８１～４８７のいずれか１つに記載の組成物。
【３６２１】
実施形態４８９
－Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$が、－$ＳｉＰｈ_{2}$Ｍｅである、実施形態４８８に記載の組成物。

【３６２２】
実施形態４９０
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}が、－ＳＨである、実施形態３９５～４０６のいずれか１つに記載の組成物。
【３６２３】
実施形態４９１
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}が、－ＳＲ^{1}であり、式中、Ｒ$^{-1}$が、水素ではない、実施形態３９５～４０６のいずれか１つに記載の組成物。
【３６２４】
実施形態４９２
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}が、－ＯＨである、実施形態３９５～４０６のいずれか１つに記載の組成物。
【３６２５】
実施形態４９３
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}が、－Ｏ－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－Ｃｙ^{L}－（Ｈ）$_{3}$である、実施形態３９５～４０６のいずれか１つに記載の組成物。
【３６２６】
実施形態４９４
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}が、－Ｏ－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－Ｃｙ^{L}－（Ｈ）$_{3}$であり、式中、Ｃｙ^{L}が、１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員のヘテロシクリルである、実施形態３９５～４０６のいずれか１つに記載の組成物。
【３６２７】
実施形態４９５
Ｃｙ^{L}が、ヘテロ原子の含有数が１以下である任意で置換される３～６員の飽和ヘテロシクリルであり、前記ヘテロ原子が、窒素である、実施形態４９４に記載の組成物。
【３６２８】
実施形態４９６
Ｃｙ^{L}が、ヘテロ原子の含有数が１以下である任意で置換される５員の飽和ヘテロシクリルであり、前記ヘテロ原子が、窒素である、実施形態４９４に記載の組成物。
【３６２９】
実施形態４９７
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}が、
【化７５２】



である、実施形態３９５～４０６のいずれか１つに記載の組成物。
【３６３０】
実施形態４９８
Ｒ^{1}が、Ｒである、実施形態４９７に記載の組成物。
【３６３１】
実施形態４９９
Ｒ^{1}が、－ＣＨ$_{3}$である、実施形態４９７に記載の組成物。
【３６３２】
実施形態５００

１つのＲ’が、－Ｈである、実施形態４９７～４９９のいずれか１つに記載の組成物。
【３６３３】
実施形態５０１
その他のＲ’が、任意で置換されるフェニルである、実施形態５００に記載の組成物。
【３６３４】
実施形態５０２
その他のＲ’が、フェニルである、実施形態５００に記載の組成物。
【３６３５】
実施形態５０３
その他のＲ’が、－CH_2SiPh_2Meである、実施形態５００に記載の組成物。
【３６３６】
実施形態５０４
１つのＲ’が、任意で置換されるC_{1-6}アルキルである、実施形態４７０～４９９のいずれか１つに記載の組成物。
【３６３７】
実施形態５０５
１つのＲ’が、メチルである、実施形態４７０～４９９のいずれか１つに記載の組成物。
【３６３８】
実施形態５０６
その他のＲ’が、任意で置換されるフェニルである、実施形態５０４または実施形態５０５に記載の組成物。
【３６３９】
実施形態５０７
その他のＲ’が、フェニルである、実施形態５０６に記載の組成物。
【３６４０】
実施形態５０８
式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合のそれぞれについて、－Ｘ－Ｌ－R^1が、－Ｏ－Ｃ（Ｒ’）$_2$－Ｃ（Ｒ’）$_2$－Ｓｉ（Ｒ）$_3$である、実施形態３９５～４０６のいずれか１つに記載の組成物。
【３６４１】
実施形態５０９
－Ｘ－Ｌ－R^1が、－Ｏ－ＣＨＲ’－Ｃ（Ｒ’）$_2$－Ｓｉ（Ｒ）$_3$である、実施形態５０８に記載の組成物。
【３６４２】
実施形態５１０
－Ｘ－Ｌ－R^1が、－Ｏ－ＣＨＲ’－CH_2－Ｓｉ（Ｒ）$_3$である、実施形態５０８に記載の組成物。
【３６４３】
実施形態５１１
－Ｏ－Ｃ（Ｒ’）$_2$－のＲ’の１つが、１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員のヘテロシクリルである、実施形態５０８～５１０のいずれか１つに記載の組成物。
【３６４４】
実施形態５１２
－Ｏ－Ｃ（Ｒ’）$_2$－のＲ’の１つが、１～２つのヘテロ原子を有する任意で置換される４～６員のヘテロシクリルである、実施形態５１１に記載の組成物。
【３６４５】
実施形態５１３
－Ｏ－Ｃ（Ｒ’）$_2$－のＲ’の１つが、ヘテロ原子の含有数が１以下である任意で置換

される５員のヘテロシクリルであり、前記ヘテロ原子が、窒素である、実施形態５１１に記載の組成物。
【３６４６】
実施形態５１４
－Ｏ－Ｃ（Ｒ’）$_2$－のＲ’の１つが、任意で置換される２’－ピロリジニルである、実施形態５１１に記載の組成物。
【３６４７】
実施形態５１５
－Ｓｉ（Ｒ）$_3$のＲがそれぞれ、独立して、Ｃ$_{1-6}$脂肪族およびフェニルから選択される任意で置換される基である、実施形態５０８～５１４のいずれか１つに記載の組成物。
【３６４８】
実施形態５１６
－Ｓｉ（Ｒ）$_3$が、－ＳｉＰｈ$_2$Ｍｅである、実施形態５１５に記載の組成物。
【３６４９】
実施形態５１７
式Ｉの構造が、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－またはその塩形態である、実施形態３９５～３９８のいずれか１つに記載の組成物。
【３６５０】
実施形態５１８
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、非天然のヌクレオチド間結合である、実施形態３９５～５１７のいずれか１つに記載の組成物。
【３６５１】
実施形態５１９
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立してキラルヌクレオチド間結合である、実施形態３９７～５１７のいずれか１つに記載の組成物。
【３６５２】
実施形態５２０
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、実施形態３９８～５１７のいずれか１つに記載の組成物。
【３６５３】
実施形態５２１
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態７７～５１７のいずれか１つに記載の組成物。
【３６５４】
実施形態５２２
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６５５】
実施形態５２３
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。

【３６５６】
実施形態５２４
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６５７】
実施形態５２５
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６５８】
実施形態５２６
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６５９】
実施形態５２７
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６６０】
実施形態５２８
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６６１】
実施形態５２９
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６６２】
実施形態５３０
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６６３】
実施形態５３１
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６６４】
実施形態５３２
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６６５】

実施形態５３３
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６６６】
実施形態５３４
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６６７】
実施形態５３５
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１５個の天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６６８】
実施形態５３６
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の連続する天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６６９】
実施形態５３７
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の連続する天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６７０】
実施形態５３８
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の連続する天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６７１】
実施形態５３９
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の連続する天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６７２】
実施形態５４０
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の連続する天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６７３】
実施形態５４１
前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の連続する天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。
【３６７４】
実施形態５４２

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の連続する天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。

【３６７５】

実施形態５４３

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の連続する天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。

【３６７６】

実施形態５４４

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の連続する天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。

【３６７７】

実施形態５４５

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の連続する天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。

【３６７８】

実施形態５４６

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の連続する天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。

【３６７９】

実施形態５４７

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１３個、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の連続する天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。

【３６８０】

実施形態５４８

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１４個、または少なくとも１５個の連続する天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。

【３６８１】

実施形態５４９

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１５個の連続する天然リン酸結合をさらに含む、実施形態５２１に記載の組成物。

【３６８２】

実施形態５５０

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２１個、少なくとも２２個、少なくとも２３個、少なくとも２４個、または少なくとも２５個が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６８３】

実施形態５５１

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも２つが、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６８４】

実施形態５５２

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも３つが、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６８５】

実施形態５５３

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも４つが、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６８６】

実施形態５５４

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも５つが、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６８７】

実施形態５５５

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも６つが、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６８８】

実施形態５５６

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも７つが、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６８９】

実施形態５５７

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも８つが、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６９０】

実施形態５５８

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも９つが、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６９１】

実施形態５５９

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１０個が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６９２】

実施形態５６０

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１１個が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６９３】

実施形態５６１

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１２個が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６９４】

実施形態５６２

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１３個が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６９５】

実施形態５６３

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１４個が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６９６】

実施形態５６４

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１５個が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３６９７】
実施形態５６５
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１６個が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３６９８】
実施形態５６６
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１７個が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３６９９】
実施形態５６７
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１８個が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７００】
実施形態５６８
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１９個が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７０１】
実施形態５６９
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも２０個が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７０２】
実施形態５７０
前記オリゴヌクレオチドの少なくとも３％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９７％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７０３】
実施形態５７１
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１０％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７０４】
実施形態５７２
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１５％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７０５】
実施形態５７３
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも２０％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７０６】
実施形態５７４
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも２５％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７０７】
実施形態５７５
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも３０％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７０８】
実施形態５７６

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも３５％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７０９】

実施形態５７７

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも４０％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７１０】

実施形態５７８

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも４５％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７１１】

実施形態５７９

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも５０％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７１２】

実施形態５８０

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも５５％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７１３】

実施形態５８１

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも６０％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７１４】

実施形態５８２

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも６５％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７１５】

実施形態５８３

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも７０％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７１６】

実施形態５８４

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも７５％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７１７】

実施形態５８５

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも８０％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７１８】

実施形態５８６

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも８５％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７１９】

実施形態５８７

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも９０％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７２０】

実施形態５８８

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも９５％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７２１】
実施形態５８９
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも９７％が、２’－置換を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７２２】
実施形態５９０
前記オリゴヌクレオチドの２’－置換が、２’－Ｒ^{1}である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７２３】
実施形態５９１
前記オリゴヌクレオチドの２’－置換が、２’－Ｆである、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７２４】
実施形態５９２
前記オリゴヌクレオチドの２’－置換が、２’－ＯＲ^{1}である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７２５】
実施形態５９３
前記オリゴヌクレオチドの２’－置換が、２’－ＯＲ^{1}であり、式中、Ｒ^{1}が、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７２６】
実施形態５９４
前記オリゴヌクレオチドの２’－置換が、２’－ＯＲ^{1}であり、Ｒ^{1}が、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７２７】
実施形態５９５
前記オリゴヌクレオチドの２’－置換が、２’－ＯＲ^{1}であり、式中、Ｒ^{1}が、Ｍｅである、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７２８】
実施形態５９６
前記オリゴヌクレオチドの２’－置換が、２’－ＯＲ^{1}であり、式中、Ｒ^{1}が、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＭｅである、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７２９】
実施形態５９７
前記オリゴヌクレオチドの２’－置換が、－Ｌ－であり、Ｃ２とその糖単位の別の炭素とがＬによって連結される、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７３０】
実施形態５９８
前記オリゴヌクレオチドの２’－置換が、－Ｌ－であり、糖単位のＣ２とＣ４とがＬによって連結される、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７３１】
実施形態５９９
－Ｌ－が、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキレンである、実施形態５９７または実施形態５９８に記載の組成物。
【３７３２】
実施形態６００
－Ｌ－が、任意で置換される－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－である、実施形態５９７または実施形態５９８に記載の組成物。
【３７３３】
実施形態６０１

－Ｌ－が、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である、実施形態５９７または実施形態５９８に記載の組成物。

【３７３４】

実施形態６０２

－Ｌ－が、－ＣＨ（Ｍｅ）ＣＨ$_2$－である、実施形態５９７または実施形態５９８に記載の組成物。

【３７３５】

実施形態６０３

－Ｌ－が、－（Ｓ）－ＣＨ（Ｍｅ）ＣＨ$_2$－である、実施形態５９７または実施形態５９８に記載の組成物。

【３７３６】

実施形態６０４

－Ｌ－が、－（Ｒ）－ＣＨ（Ｍｅ）ＣＨ$_2$－である、実施形態５９７または実施形態５９８に記載の組成物。

【３７３７】

実施形態６０５

前記オリゴヌクレオチドが、２つ以上の型の２’－置換を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７３８】

実施形態６０６

前記オリゴヌクレオチドが含む２’－置換の型の数が２であり、２を超えることはない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７３９】

実施形態６０７

前記オリゴヌクレオチドが含む２’－置換の型の数が２であり、２を超えることはなく、一方の型が２’－Ｆであり、もう一方の型が２’－ＯＲ^{1}であり、式中、Ｒ^{1}が、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７４０】

実施形態６０８

前記オリゴヌクレオチドが含む２’－置換の型の数が２であり、２を超えることはなく一方の型が２’－Ｆであり、もう一方の型が２’－ＯＲ^{1}であり、式中、Ｒ^{1}が、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７４１】

実施形態６０９

前記オリゴヌクレオチドが含む２’－置換の型の数が２であり、２を超えることはなく、一方の型が２’－Ｆであり、もう一方の型が２’－ＯＭｅである、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７４２】

実施形態６１０

前記オリゴヌクレオチドが、２つ以上のヌクレオチド単位を含み、ヌクレオチド単位がそれぞれ、独立して、異なる型の２’－置換を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７４３】

実施形態６１１

２’－置換を含む前記ヌクレオチド単位が連続する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７４４】

実施形態６１２

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少な

くとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２１個、少なくとも２２個、少なくとも２３個、少なくとも２４個、または少なくとも２５個が、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７４５】

実施形態６１３

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも２つが、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７４６】

実施形態６１４

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも３つが、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７４７】

実施形態６１５

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも４つが、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７４８】

実施形態６１６

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも５つが、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７４９】

実施形態６１７

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも６つが、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７５０】

実施形態６１８

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも７つが、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７５１】

実施形態６１９

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも８つが、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７５２】

実施形態６２０

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも９つが、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７５３】

実施形態６２１

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１０個が、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７５４】

実施形態６２２

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１１個が、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７５５】

実施形態６２３

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１２個が、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７５６】

実施形態６２４
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１３個が、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７５７】
実施形態６２５
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１４個が、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７５８】
実施形態６２６
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１５個が、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７５９】
実施形態６２７
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１６個が、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７６０】
実施形態６２８
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１７個が、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７６１】
実施形態６２９
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１８個が、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７６２】
実施形態６３０
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも１９個が、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７６３】
実施形態６３１
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも２０個が、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７６４】
実施形態６３２
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の少なくとも３％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９７％が、２’－置換を含まない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７６５】
実施形態６３３
２’－置換を含まない前記ヌクレオチド単位が連続する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７６６】
実施形態６３４
２’－置換を含まないヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有する修飾ヌクレオチド間結合を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３７６７】
実施形態６３５

２’－置換を含まないヌクレオチド単位がそれぞれ、式Ｉの構造を有する修飾ヌクレオチド間結合を独立して含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３７６８】

実施形態６３６

式Ｉの構造を有する修飾ヌクレオチド間結合が、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－またはその塩形態である、実施形態６３４または実施形態６３５に記載の組成物。

【３７６９】

実施形態６３７

式Ｉの構造を有する修飾ヌクレオチド間結合がそれぞれ、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－またはその塩形態である、実施形態６３４または実施形態６３５に記載の組成物。

【３７７０】

実施形態６３８

前記オリゴヌクレオチドの骨格キラル中心の前記パターンが、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｍ（Ｓｐ）ｎを含み、ｔ、ｍ、およびｎがそれぞれ、独立して１～５０である、実施形態６３３～６３７のいずれか１つに記載の組成物。

【３７７１】

実施形態６３９

２’－置換を含まない前記連続ヌクレオチド単位の骨格キラル中心の前記パターンが、（Ｓｐ）ｔ（Ｒｐ）ｍ（Ｓｐ）ｎを含み、ｔ、ｍ、およびｎがそれぞれ、独立して１～５０である、実施形態６３３～６３７のいずれか１つに記載の組成物。

【３７７２】

実施形態６４０

ｍが、１である、実施形態６３８または実施形態６３９に記載の組成物。

【３７７３】

実施形態６４１

ｔが、少なくとも２であり、ｍが、少なくとも２である、実施形態６３８、実施形態６３９、または実施形態６４０に記載の組成物。

【３７７４】

実施形態６４２

ｔが、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である、実施形態６３８～６４１のいずれか１つに記載の組成物。

【３７７５】

実施形態６４３

ｔが、２である、実施形態６３８～６４１のいずれか１つに記載の組成物。

【３７７６】

実施形態６４４

ｔが、３である、実施形態６３８～６４１のいずれか１つに記載の組成物。

【３７７７】

実施形態６４５

ｔが、４である、実施形態６３８～６４１のいずれか１つに記載の組成物。

【３７７８】

実施形態６４６

ｔが、５である、実施形態６３８～６４１のいずれか１つに記載の組成物。

【３７７９】

実施形態６４７

ｎが、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である、実施形態６３８～６４６のいずれか１つに記載の組成物。

【３７８０】

実施形態６４８

ｎが、２である、実施形態６３８～６４６のいずれか１つに記載の組成物。

【３７８１】
実施形態６４９
ｎが、３である、実施形態６３８～６４６のいずれか１つに記載の組成物。
【３７８２】
実施形態６５０
ｎが、４である、実施形態６３８～６４６のいずれか１つに記載の組成物。
【３７８３】
実施形態６５１
ｎが、５である、実施形態６３８～６４６のいずれか１つに記載の組成物。
【３７８４】
実施形態６５２
ｔ＋ｍ＋ｎが、少なくとも８である、実施形態６４１に記載の組成物。
【３７８５】
実施形態６５３
ｔ＋ｍ＋ｎが、少なくとも９である、実施形態６４１に記載の組成物。
【３７８６】
実施形態６５４
ｔ＋ｍ＋ｎが、少なくとも１０である、実施形態６４１に記載の組成物。
【３７８７】
実施形態６５５
２’－置換を含まない前記連続ヌクレオチド単位が、２’－置換をそれぞれが独立して含む連続ヌクレオチド単位の５’末端ブロックに隣接する、実施形態６３３～６５４のいずれか１つに記載の組成物。
【３７８８】
実施形態６５６
前記５’末端ブロックが、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または少なくとも７つのヌクレオチド単位を含む、実施形態６５５に記載の組成物。
【３７８９】
実施形態６５７
前記５’末端ブロックが、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または少なくとも７つのヌクレオチド単位を含む、実施形態６５５に記載の組成物。
【３７９０】
実施形態６５８
前記５’末端ブロックが、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または少なくとも７つのヌクレオチド単位を含む、実施形態６５５に記載の組成物。
【３７９１】
実施形態６５９
前記５’末端ブロックが、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または少なくとも７つのヌクレオチド単位を含む、実施形態６５５に記載の組成物。
【３７９２】
実施形態６６０
前記５’末端ブロックが含むヌクレオチド単位の数が５であり、５を超えることはない、実施形態６５５に記載の組成物。
【３７９３】
実施形態６６１
前記５’末端のヌクレオチド単位がそれぞれ、２’－ＯＲ^{1}を独立して含む、実施形態６５５～６６０のいずれか１つに記載の組成物。
【３７９４】

実施形態６６２
Ｒ[1]が、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である、実施形態６６０に記載の組成物。
【３７９５】
実施形態６６３
Ｒ[1]が、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである、実施形態６６０に記載の組成物。
【３７９６】
実施形態６６４
Ｒ[1]が、メチルである、実施形態６６０に記載の組成物。
【３７９７】
実施形態６６５
前記５’末端ブロックが、式Ｉの構造を有する少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合を含む、実施形態６５５～６６４のいずれか１つに記載の組成物。
【３７９８】
実施形態６６６
前記５’末端ブロックが、式Ｉの構造を有する少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合を含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６５５～６６４のいずれか１つに記載の組成物。
【３７９９】
実施形態６６７
前記５’末端ブロックの５’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラルヌクレオチド間結合を含む、実施形態６５５～６６６のいずれか１つに記載の組成物。
【３８００】
実施形態６６８
前記５’末端ブロックの５’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラルヌクレオチド間結合を含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６５５～６６６のいずれか１つに記載の組成物。
【３８０１】
実施形態６６９
前記５’末端ブロックの３’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラルヌクレオチド間結合を含む、実施形態６５５～６６８のいずれか１つに記載の組成物。
【３８０２】
実施形態６７０
前記５’末端ブロックの３’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラルヌクレオチド間結合を含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６５５～６６８のいずれか１つに記載の組成物。
【３８０３】
実施形態６７１
前記５’末端ブロックが、式Ｉの構造を有するキラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも１つ含む、実施形態６５５～６７０のいずれか１つに記載の組成物。
【３８０４】
実施形態６７２
前記５’末端ブロックが、式Ｉの構造を有するキラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも１つ含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６５５～６７０のいずれか１つに記載の組成物。
【３８０５】
実施形態６７３
前記５’末端ブロックの５’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む、実施形態６５５～６７２のいずれか１つに記載の組成物。
【３８０６】
実施形態６７４

前記５’末端ブロックの５’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたヌクレオチド間結合を含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６５５～６７２のいずれか１つに記載の組成物。

【３８０７】

実施形態６７５

前記５’末端ブロックの３’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む、実施形態６５５～６７４のいずれか１つに記載の組成物。

【３８０８】

実施形態６７６

前記５’末端ブロックの３’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたヌクレオチド間結合を含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６５５～６７４のいずれか１つに記載の組成物。

【３８０９】

実施形態６７７

前記５’末端ブロックが、式Ｉの構造を有するキラル制御されたＳｐヌクレオチド間結合を少なくとも１つ含む、実施形態６５５～６７６のいずれか１つに記載の組成物。

【３８１０】

実施形態６７８

前記５’末端ブロックが、式Ｉの構造を有するキラル制御されたＳｐヌクレオチド間結合を少なくとも１つ含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６５５～６７６のいずれか１つに記載の組成物。

【３８１１】

実施形態６７９

前記５’末端ブロックの５’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたＳｐヌクレオチド間結合を含む、実施形態６５５～６７８のいずれか１つに記載の組成物。

【３８１２】

実施形態６８０

前記５’末端ブロックの５’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたＳｐヌクレオチド間結合を含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６５５～６７８のいずれか１つに記載の組成物。

【３８１３】

実施形態６８１

前記５’末端ブロックの３’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたＳｐヌクレオチド間結合を含む、実施形態６５５～６８０のいずれか１つに記載の組成物。

【３８１４】

実施形態６８２

前記５’末端ブロックの３’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたＳｐヌクレオチド間結合を含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６５５～６８０のいずれか１つに記載の組成物。

【３８１５】

実施形態６８３

式Ｉの構造を有する前記ヌクレオチド間結合が、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－またはその塩形態である、実施形態６６５～６８２のいずれか１つに記載の組成物。

【３８１６】

実施形態６８４

前記５’末端ブロックが、１つ以上の天然リン酸結合を含む、実施形態６５５～６８３のいずれか１つに記載の組成物。

【３８１７】

実施形態６８５
前記５’末端ブロックが、２つ以上の天然リン酸結合を含む、実施形態６５５～６８３のいずれか１つに記載の組成物。
【３８１８】
実施形態６８６
前記５’ブロックの中で、５’ヌクレオチド単位ではないヌクレオチド単位または３’ヌクレオチド単位ではないヌクレオチド単位がそれぞれ、天然リン酸結合を含む、実施形態６５５～６８５のいずれか１つに記載の組成物。
【３８１９】
実施形態６８７
２’－置換を含まない前記連続ヌクレオチド単位が、２’－置換をそれぞれが独立して含む連続ヌクレオチド単位の３’末端ブロックに隣接する、実施形態６３３～６８６のいずれか１つに記載の組成物。
【３８２０】
実施形態６８８
前記３’末端ブロックが、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または少なくとも７つのヌクレオチド単位を含む、実施形態６８７に記載の組成物。
【３８２１】
実施形態６８９
前記３’末端ブロックが、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または少なくとも７つのヌクレオチド単位を含む、実施形態６８７に記載の組成物。
【３８２２】
実施形態６９０
前記３’末端ブロックが、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または少なくとも７つのヌクレオチド単位を含む、実施形態６８７に記載の組成物。
【３８２３】
実施形態６９１
前記３’末端ブロックが、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または少なくとも７つのヌクレオチド単位を含む、実施形態６８７に記載の組成物。
【３８２４】
実施形態６９２
前記３’末端ブロックが含むヌクレオチド単位の数が５であり、５を超えることはない、実施形態６８７に記載の組成物。
【３８２５】
実施形態６９３
前記３’末端のヌクレオチド単位がそれぞれ、２’－ＯＲ^{1}を独立して含む、実施形態６８７～６９２のいずれか１つに記載の組成物。
【３８２６】
実施形態６９４
Ｒ^{1}が、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である、実施形態６９２に記載の組成物。
【３８２７】
実施形態６９５
Ｒ^{1}が、任意で置換されるＣ$_{1-6}$アルキルである、実施形態６９２に記載の組成物。
【３８２８】
実施形態６９６
Ｒ^{1}が、メチルである、実施形態６９２に記載の組成物。
【３８２９】
実施形態６９７

前記３’末端ブロックが、式Ｉの構造を有する少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合を含む、実施形態６８７～６９６のいずれか１つに記載の組成物。

【３８３０】

実施形態６９８

前記３’末端ブロックが、式Ｉの構造を有する少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合を含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６８７～６９６のいずれか１つに記載の組成物。

【３８３１】

実施形態６９９

前記３’末端ブロックの５’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラルヌクレオチド間結合を含む、実施形態６８７～６９８のいずれか１つに記載の組成物。

【３８３２】

実施形態７００

前記３’末端ブロックの５’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラルヌクレオチド間結合を含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６８７～６９８のいずれか１つに記載の組成物。

【３８３３】

実施形態７０１

前記３’末端ブロックの最後のヌクレオチド間結合が、式Ｉの構造を有するキラルヌクレオチド間結合を含む、実施形態６８７～７００のいずれか１つに記載の組成物。

【３８３４】

実施形態７０２

前記３’末端ブロックの最後のヌクレオチド間結合が、式Ｉの構造を有するキラルヌクレオチド間結合を含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６８７～７００のいずれか１つに記載の組成物。

【３８３５】

実施形態７０３

前記３’末端ブロックが、式Ｉの構造を有するキラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも１つ含む、実施形態６８７～７０２のいずれか１つに記載の組成物。

【３８３６】

実施形態７０４

前記３’末端ブロックが、式Ｉの構造を有するキラル制御されたヌクレオチド間結合を少なくとも１つ含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６８７～７０２のいずれか１つに記載の組成物。

【３８３７】

実施形態７０５

前記３’末端ブロックの３’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む、実施形態６８７～７０４のいずれか１つに記載の組成物。

【３８３８】

実施形態７０６

前記３’末端ブロックの３’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたヌクレオチド間結合を含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６８７～７０４のいずれか１つに記載の組成物。

【３８３９】

実施形態７０７

前記３’末端ブロックの最後のヌクレオチド間結合が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む、実施形態６８７～７０６のいずれか１つに記載の組成物。

【３８４０】

実施形態７０８

前記３’末端ブロックの最後のヌクレオチド間結合が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたヌクレオチド間結合を含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６８７～７０６のいずれか１つに記載の組成物。

【３８４１】

実施形態７０９

前記３’末端ブロックが、式Ｉの構造を有するキラル制御されたＳｐヌクレオチド間結合を少なくとも１つ含む、実施形態６８７～７０８のいずれか１つに記載の組成物。

【３８４２】

実施形態７１０

前記３’末端ブロックが、式Ｉの構造を有するキラル制御されたＳｐヌクレオチド間結合を少なくとも１つ含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６８７～７０８のいずれか１つに記載の組成物。

【３８４３】

実施形態７１１

前記３’末端ブロックの５’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたＳｐヌクレオチド間結合を含む、実施形態６８７～７１０のいずれか１つに記載の組成物。

【３８４４】

実施形態７１２

前記３’末端ブロックの５’ヌクレオチド単位が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたＳｐヌクレオチド間結合を含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６８７～７１０のいずれか１つに記載の組成物。

【３８４５】

実施形態７１３

前記３’末端ブロックの最後のヌクレオチド間結合が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたＳｐヌクレオチド間結合を含む、実施形態６８７～７１２のいずれか１つに記載の組成物。

【３８４６】

実施形態７１４

前記３’末端ブロックの最後のヌクレオチド間結合が、式Ｉの構造を有するキラル制御されたＳｐヌクレオチド間結合を含み、式中、Ｘが、Ｓである、実施形態６８７～７１２のいずれか１つに記載の組成物。

【３８４７】

実施形態７１５

式Ｉの構造を有する前記ヌクレオチド間結合が、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－またはその塩形態である、実施形態６８７～７１４のいずれか１つに記載の組成物。

【３８４８】

実施形態７１６

前記５’末端ブロックが、１つ以上の天然リン酸結合を含む、実施形態６８７～７１５のいずれか１つに記載の組成物。

【３８４９】

実施形態７１７

前記５’末端ブロックが、２つ以上の天然リン酸結合を含む、実施形態６８７～７１５のいずれか１つに記載の組成物。

【３８５０】

実施形態７１８

前記３’末端ブロックの中で、前記３’末端ブロックの第１のヌクレオチド間結合または最後のヌクレオチド間結合ではないヌクレオチド間結合がそれぞれ、天然リン酸結合である、実施形態６８７～７１７のいずれか１つに記載の組成物。

【３８５１】

実施形態７１９
前記オリゴヌクレオチドが、固形支持体に連結される、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８５２】
実施形態７２０
前記オリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチド合成に適した固形支持体に連結される、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８５３】
実施形態７２１
前記オリゴヌクレオチドが、固形支持体に連結されない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８５４】
実施形態７２２
前記オリゴヌクレオチドが、一本鎖オリゴヌクレオチドである、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８５５】
実施形態７２３
前記オリゴヌクレオチドが、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０個、またはそれ以上の連続ヌクレオチド単位の要素を含有せず、前記連続ヌクレオチド単位のそれぞれが、２’置換基を含まない、実施形態７７～６３２のいずれか１つに記載の組成物。
【３８５６】
実施形態７２４
前記オリゴヌクレオチドが、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０個、またはそれ以上の連続ヌクレオチド単位の第１の要素（前記連続ヌクレオチド単位のそれぞれが、２’置換基を独立して含む）と、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０個、またはそれ以上の連続ヌクレオチド単位の第２の要素（前記連続ヌクレオチド単位のそれぞれが、２’置換基を含まない）と、を含有する、実施形態７７～６３２のいずれか１つに記載の組成物。
【３８５７】
実施形態７２５
前記オリゴヌクレオチドが、８つ、９つ、または１０個、またはそれ以上の連続ヌクレオチド単位の第１の要素（前記連続ヌクレオチド単位のそれぞれが、２’置換基を独立して含む）と、８つ、９つ、または１０個、またはそれ以上の連続ヌクレオチド単位の第２の要素（前記連続ヌクレオチド単位のそれぞれが、２’置換基を含まない）と、含有する、実施形態７７～６３２のいずれか１つに記載の組成物。
【３８５８】
実施形態７２６
前記オリゴヌクレオチドが、標的ＲＮＡおよびＡｇｏ２酵素を含む系と接触すると、前記オリゴヌクレオチドが存在するときに、前記オリゴヌクレオチドが存在しないときと比較して標的ＲＮＡまたはそのコードタンパク質のレベルが顕著に低下する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８５９】
実施形態７２７
前記オリゴヌクレオチドが、標的ＲＮＡおよびＲＩＳＣを含む系と接触すると、前記オリゴヌクレオチドが存在するときに、前記オリゴヌクレオチドが存在しないときと比較して標的ＲＮＡまたはそのコードタンパク質のレベルが顕著に低下する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８６０】
実施形態７２８

前記系が、ｉｎ　ｖｉｔｒｏのＡｇｏ２　ＲＮＡｉアッセイである、実施形態７２６に記載の組成物。

【３８６１】

実施形態７２９

前記系が、細胞である、実施形態７２６に記載の組成物。

【３８６２】

実施形態７３０

前記系が、組織である、実施形態７２６に記載の組成物。

【３８６３】

実施形態７３１

前記系が、臓器である、実施形態７２６に記載の組成物。

【３８６４】

実施形態７３２

前記系が、対象である、実施形態７２６に記載の組成物。

【３８６５】

実施形態７３３

標的ＲＮＡまたはそのコードタンパク質のレベルが、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％低下する、実施形態７２６～７３２のいずれか１つに記載の組成物。

【３８６６】

実施形態７３４

前記オリゴヌクレオチドが、前記標的ＲＮＡとハイブリダイズする、実施形態７２６～７３３のいずれか１つに記載の組成物。

【３８６７】

実施形態７３５

前記オリゴヌクレオチドの塩基配列が、前記標的ＲＮＡにおける塩基配列に対して少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％相補的である、実施形態７２６～７３３のいずれか１つに記載の組成物。

【３８６８】

実施形態７３６

前記オリゴヌクレオチドの５’核酸塩基が、ミスマッチである、実施形態７３５に記載の組成物。

【３８６９】

実施形態７３７

前記オリゴヌクレオチドの３’末端に位置する最後の２つの核酸塩基のうちの１つまたは両方が、ミスマッチである、実施形態７３５または実施形態７３６に記載の組成物。

【３８７０】

実施形態７３８

少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、または少なくとも２１個の連続ヌクレオチド単位の要素の塩基配列が、前記標的ＲＮＡにおける塩基配列に１００％相補的である、実施形態７３３～７３７のいずれか１つに記載の組成物。

【３８７１】

実施形態７３９

前記オリゴヌクレオチドが、標的ＲＮＡおよびＲＮａｓｅ　Ｈ酵素を含む系と接触すると、前記オリゴヌクレオチドが存在するときに、前記オリゴヌクレオチドが存在しないときと比較して標的ＲＮＡまたはそのコードタンパク質のレベルが顕著に低下するという点

において前記オリゴヌクレオチドが特徴付けられる、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３８７２】

実施形態７４０

前記系が、ｉｎ　ｖｉｔｒｏのＲＮａｓｅ　Ｈアッセイである、実施形態７３９に記載の組成物。

【３８７３】

実施形態７４１

前記系が、細胞である、実施形態７３９に記載の組成物。

【３８７４】

実施形態７４２

前記系が、組織である、実施形態７３９に記載の組成物。

【３８７５】

実施形態７４３

前記系が、臓器である、実施形態７３９に記載の組成物。

【３８７６】

実施形態７４４

前記系が、対象である、実施形態７３９に記載の組成物。

【３８７７】

実施形態７４５

標的ＲＮＡまたはそのコードタンパク質のレベルが、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％低下する、実施形態７３９～７４４のいずれか１つに記載の組成物。

【３８７８】

実施形態７４６

前記オリゴヌクレオチドが、前記標的ＲＮＡとハイブリダイズする、実施形態７３９～７４５のいずれか１つに記載の組成物。

【３８７９】

実施形態７４７

前記オリゴヌクレオチドの塩基配列が、前記標的ＲＮＡにおける塩基配列に対して少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％相補的である、実施形態７２６～７４５のいずれか１つに記載の組成物。

【３８８０】

実施形態７４８

前記オリゴヌクレオチドの塩基配列が、前記標的ＲＮＡにおける塩基配列に１００％相補的である、実施形態７２６～７４５のいずれか１つに記載の組成物。

【３８８１】

実施形態７４９

前記オリゴヌクレオチドのＧＣ含量が、約５０％超、約５５％超、約６０％超、約６５％超、約７０％超、約７５％超、または約８０％超である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３８８２】

実施形態７５０

ヌクレオチド単位がそれぞれ、核酸塩基を独立して含み、前記核酸塩基が、任意で置換または保護されるアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【３８８３】

実施形態７５１

前記オリゴヌクレオチドが、標的配列に完全に相補的な標的結合配列を含む、先行実施

形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８８４】
実施形態７５２
前記オリゴヌクレオチドが、標的配列に完全に相補的な標的結合配列を含み、前記標的結合配列が、表１Ａに示される配列もしくは配列の一部であるか、または前記配列もしくは配列の一部を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８８５】
実施形態７５３
前記オリゴヌクレオチドが、標的配列に完全に相補的な標的結合配列を含み、前記標的配列が、ＡｐｏＣ３のｍＲＮＡ前駆体（ｐｒｅ－ｍＲＮＡ）またはＲＮＡにおける配列である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８８６】
実施形態７５４
前記オリゴヌクレオチドが、標的配列に完全に相補的な標的結合配列を含み、前記標的配列が、ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ前駆体（ｐｒｅ－ｍＲＮＡ）またはＲＮＡにおける配列である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８８７】
実施形態７５５
前記標的結合配列が、１～２０個の核酸塩基の長さを有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８８８】
実施形態７５６
前記標的結合配列が、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、または２０個の塩基の長さを有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８８９】
実施形態７５７
前記標的結合配列が、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、または２０個の塩基の長さを有し、塩基がそれぞれ、任意で置換されるアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８９０】
実施形態７５８
前記標的結合配列が、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、または２０個の塩基の長さを有し、塩基がそれぞれ、任意で置換されるアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８９１】
実施形態７５９
前記標的配列が、１つ以上のアレル部位を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８９２】
実施形態７６０
アレル部位が、ＳＮＰである、実施形態７５９に記載の組成物。

【３８９３】
実施形態７６１
アレル部位が、ＳＮＰ　ｒｓ７３８４０９である、実施形態７５９に記載の組成物。
【３８９４】
実施形態７６２
アレル部位が、変異である、実施形態７５９に記載の組成物。
【３８９５】
実施形態７６３
前記標的配列が、２つのＳＮＰを含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８９６】
実施形態７６４
前記標的配列が、アレル部位を含み、前記標的結合配列が、疾患関連アレルの前記標的配列に完全に相補的であるが、前記疾患との関連性が低いアレルのものには完全に相補的ではない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８９７】
実施形態７６５
前記オリゴヌクレオチドが、複数のアレルが集団内に存在する標的核酸配列の転写産物と結合するオリゴヌクレオチドであり、前記複数のアレルのそれぞれが、同じ標的核酸配列の他のアレルに対して前記アレルを定義する特定の特徴的なヌクレオチド配列要素を含有し、
前記オリゴヌクレオチドの塩基配列が、特定のアレルを定義する前記特徴的な配列要素に相補的な配列であるか、または前記配列を含み、
前記オリゴヌクレオチドが、標的核酸配列の転写産物を含む系と接触すると、前記特定のアレルの転写産物、またはそれによりコードされるタンパク質を、同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較して高いレベルで抑制するという点において、前記オリゴヌクレオチドが特徴付けられる、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３８９８】
実施形態７６６
前記オリゴヌクレオチドが、標的核酸配列の転写産物を含む系と接触すると、前記特定のアレルの転写産物を、同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較して高いレベルで抑制するという点において、前記オリゴヌクレオチドが特徴付けられる、実施形態７６４に記載の組成物。
【３８９９】
実施形態７６７
前記オリゴヌクレオチドが、複数のアレルが集団内に存在する標的核酸配列の転写産物と結合するオリゴヌクレオチドであり、前記複数のアレルのそれぞれが、同じ標的核酸配列の他のアレルに対してそのアレルを定義する特定の特徴的なヌクレオチド配列要素を含有し、
前記オリゴヌクレオチドの塩基配列が、特定のアレルを定義する前記特徴的な配列要素を含む転写産物の標的配列に完全に相補的な標的結合配列であるか、または前記標的結合配列を含み、
前記オリゴヌクレオチドが、前記標的核酸配列の転写産物を含む系と接触すると、前記オリゴヌクレオチドが、前記特定のアレルまたはそのコードタンパク質の転写産物を、同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較して高いレベルで抑制する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３９００】
実施形態７６８
系が、細胞である、実施形態７６４～７６７のいずれか１つに記載の組成物。
【３９０１】
実施形態７６９

系が、組織である、実施形態７６４～７６７のいずれか１つに記載の組成物。
【３９０２】
実施形態７７０
系が、臓器である、実施形態７６４～７６７のいずれか１つに記載の組成物。
【３９０３】
実施形態７７１
系が、生物体である、実施形態７６４～７６７のいずれか１つに記載の組成物。
【３９０４】
実施形態７７２
前記系が、Ａｇｏ２を含む、実施形態７６４～７７１のいずれか１つに記載の組成物。
【３９０５】
実施形態７７３
前記系が、ＲＮａｓｅ　Ｈを含む、実施形態７６４～７７２のいずれか１つに記載の組成物。
【３９０６】
実施形態７７４
前記特徴的な配列要素が、１つ以上のＳＮＰおよび／または変異を含む、実施形態７６４～７７３のいずれか１つに記載の組成物。
【３９０７】
実施形態７７５
前記特徴的な配列要素が、１つ以上のＳＮＰを含む、実施形態７６４～７７３のいずれか１つに記載の組成物。
【３９０８】
実施形態７７６
前記特徴的な配列要素が、２つのＳＮＰを含む、実施形態７６４～７７３のいずれか１つに記載の組成物。
【３９０９】
実施形態７７７
前記特徴的な配列要素が、ＳＮＰ　ｒｓ７３８４０９を含む、実施形態７６４～７７３のいずれか１つに記載の組成物。
【３９１０】
実施形態７７８
前記オリゴヌクレオチドの塩基配列が、本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチド（例えば、表１Ａにおけるもの）の配列であるか、または前記配列を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３９１１】
実施形態７７９
前記オリゴヌクレオチドが、本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチド（例えば、表１Ａにおけるもの）の配列の標的配列と特異的にハイブリダイズする、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【３９１２】
実施形態７８０
ミスマッチの存在数が、１以下、２以下、３以下、４以下、５以下、６以下、７以下、８以下、９以下、または１０以下である、実施形態７７９に記載の組成物。
【３９１３】
実施形態７８１
本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチド（例えば、表１Ａにおけるもの）の配列内のミスマッチの存在数が、１以下、２以下、３以下、４以下、５以下、６以下、７以下、８以下、９以下、または１０以下である、実施形態７７９または実施形態７８０に記載の組成物。

【３９１４】
実施形態７８２
本明細書に開示の任意のオリゴヌクレオチド（例えば、表１Ａにおけるもの）の配列内のミスマッチの存在数が、１以下である、実施形態７７９または実施形態７８０に記載の組成物。
【３９１５】
実施形態７８３
転写産物またはそれによってコードされるタンパク質のレベルおよび／または活性を低減するための方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチドまたは組成物と前記転写産物を接触させることを含み、前記オリゴヌクレオチドまたは前記組成物のオリゴヌクレオチドが、前記転写産物の標的配列に完全に相補的な標的結合配列を含む、前記方法。
【３９１６】
実施形態７８４
核酸配列のレベルまたは活性を低減するための方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチドまたは組成物を、前記核酸配列を含む系に投与することを含み、前記オリゴヌクレオチドまたは前記組成物のオリゴヌクレオチドが、前記核酸配列における標的配列と同一の標的結合配列、または前記標的配列に完全に相補的な標的結合配列を含む、前記方法。
【３９１７】
実施形態７８５
転写産物またはそのコードタンパク質のレベルおよび／または活性を低減するための方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチドまたは組成物を、前記転写産物を発現する系に投与することを含み、前記オリゴヌクレオチドまたは前記組成物のオリゴヌクレオチドが、前記転写産物における標的配列に完全に相補的な標的結合配列を含む、前記方法。
【３９１８】
実施形態７８６
複数のアレルが集団内に存在する核酸配列に由来する転写産物をアレル特異的に抑制するための方法であって、前記複数のアレルのそれぞれが、同じ標的核酸配列の他のアレルに対してそのアレルを定義する特定の特徴的なヌクレオチド配列要素を含有し、前記方法が、
前記標的核酸配列の転写産物を含む試料を、先行実施形態のいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチドまたは組成物と接触させるステップ
を含み、
前記オリゴヌクレオチドまたは前記組成物のオリゴヌクレオチドが、前記核酸配列における標的配列と同一の標的結合配列、または前記標的配列に完全に相補的な標的結合配列を含み、前記標的配列が、特定のアレルを定義する特徴的な配列要素を含み、
前記オリゴヌクレオチドまたは前記組成物のオリゴヌクレオチドが、前記標的アレルと、同じ核酸配列の別のアレルと、の両方の転写産物を含む系と接触すると、前記特定のアレルの転写産物が、同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較して高いレベルで抑制される、前記方法。
【３９１９】
実施形態７８７
複数のアレルが集団内に存在する核酸配列に由来する転写産物をアレル特異的に抑制するための方法であって、前記複数のアレルのそれぞれが、同じ標的核酸配列の他のアレルに対してそのアレルを定義する特定の特徴的なヌクレオチド配列要素を含有し、前記方法が、
先行実施形態のいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチドまたは組成物を、前記標的核酸配列の転写産物を含む対象に投与するステップ

を含み、
前記オリゴヌクレオチドまたは前記組成物のオリゴヌクレオチドが、前記核酸配列における標的配列と同一の標的結合配列、または前記標的配列に完全に相補的な標的結合配列を含み、前記標的配列が、特定のアレルを定義する特徴的な配列要素を含み、
前記オリゴヌクレオチドまたは前記組成物のオリゴヌクレオチドが、前記標的アレルと、同じ核酸配列の別のアレルと、の両方の転写産物を含む系と接触すると、前記特定のアレルの転写産物が、同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較して高いレベルで抑制される、前記方法。
【３９２０】
実施形態７８８
前記接触が、前記特定のアレルの転写産物を前記組成物が抑制可能であると決定された条件の下で実施される、実施形態７８６～７８７のいずれか１つに記載の方法。
【３９２１】
実施形態７８９
前記オリゴヌクレオチドまたは前記組成物のオリゴヌクレオチドが、前記標的アレルと、同じ核酸配列の別のアレルと、の両方の転写産物を含む系と接触すると、前記特定のアレルの転写産物を、あるレベルで抑制し、前記あるレベルが、
ａ）前記組成物が存在しないときと比較して高いレベル、
ｂ）同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較して高いレベル、または
ｃ）前記組成物が存在しないときと比較しても高く、同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較しても高いレベル
である、実施形態７８６～７８８のいずれか１つに記載の方法。
【３９２２】
実施形態７９０
前記特定のアレルの転写産物の抑制が、前記組成物が存在しないときと比較しても高く、同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較しても高いレベルで生じる、実施形態７８６～７８９のいずれか１つに記載の方法。
【３９２３】
実施形態７９１
前記特定のアレルの転写産物の抑制が、前記組成物が存在しないときと比較しても高く、同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較しても少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、または少なくとも１０倍高いレベルで生じる、実施形態７８６～７９０のいずれか１つに記載の方法。
【３９２４】
実施形態７９２
前記特定のアレルの転写産物の抑制が、前記組成物が存在しないときと比較しても高く、同じ核酸配列の別のアレルで観察される抑制のレベルと比較しても少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、または少なくとも１０倍高いレベルで生じる、実施形態７８６～７９１のいずれか１つに記載の方法。
【３９２５】
実施形態７９３
前記オリゴヌクレオチドが、
５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－Ｐ

Ｘ２５）ｗｚ－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ－（ＣＡＰ）ｚｚ－３’の構造を有するか、または前記構造を含み、

前記オリゴヌクレオチドが、複数のヌクレオシド（それぞれ、Ｎ１～Ｎ２７のいずれかによって独立して示される）および複数のヌクレオチド間結合（それぞれ、ＰＸ０～ＰＸ１２のいずれかによって独立して示される）を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９２６】

実施形態７９４

前記オリゴヌクレオチドが、

５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚ－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ－（ＣＡＰ）ｚｚ－３’の構造もしくはその塩の構造を有するか、または前記構造もしくはその塩の構造を含み、

式中：

Ｎ１～Ｎ２７がそれぞれ、独立してヌクレオシド残基であり、

ＰＸ１～ＰＸ２６がそれぞれ、独立してヌクレオチド間結合であり、

ＰＸ０が、－Ｈ、－ＯＨ、－$Ｌ^{ＰＸ}$－Ｈ、または－Ｌ－Ｈであり、

$Ｌ^{ＰＸ}$が、ヌクレオチド間結合の構造を有し、

Ｌが、本開示に記載のものであり、

ｚｚが０のとき、ＰＸ２７が、－Ｈ、－ＯＨ、－$Ｌ^{ＰＸ}$－Ｈ、または－Ｌ－Ｈであり、ｚｚが０でないとき、ＰＸ２７が、－Ｏ－、－$Ｌ^{ＰＸ}$－、または－Ｌ－であり、

ｍｚ、ｎｚ、ｐｚ、ｒｚ、ｓｚ、ｔｚ、ｖｚ、およびｗｚが、独立して０～１０であり、

Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７が、３’末端ジヌクレオチドであり、

ＣＡＰが、３’末端キャップであり、

ｙｚおよびｚｚが、独立して、０または１である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９２７】

実施形態７９５

一本鎖ＲＮＡｉ剤の構造のシード領域が、Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－、－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－、またはＮ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－によって示される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９２８】

実施形態７９６

－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚ－、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚ－、または－Ｎ９－Ｐ

Ｘ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚ－が、ポストシード領域を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９２９】

実施形態７９７

前記ヌクレオチド間結合が、修飾ヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９３０】

実施形態７９８

前記提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤が、３’末端ジヌクレオチド（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚを含み、３’末端キャップを含まず、式中、ｙｚ＝１かつｚｚ＝０である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９３１】

実施形態７９９

前記提供される一本鎖ＲＮＡｉ剤が、３’末端キャップ（ＣＡＰ）ｚｚを含み、３’末端ジヌクレオチド（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚを含まず、ｙｚ＝０かつｚｚ＝１である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９３２】

実施形態８００

５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－が、５’末端領域を示し、－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－が、シード領域を示し、－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚ－が、ポストシード領域を示し、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ－（ＣＡＰ）ｚｚ－３’が、３’末端（または３’末端領域）を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９３３】

実施形態８０１

５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－が、５’末端領域を示し、－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－が、シード領域を示し、－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚが、ポストシード領域を示し、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ－（ＣＡＰ）ｚｚ－３’が、３’末端（または３’末端領域）を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９３４】

実施形態８０２

５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－が、５’末端領域を示し、－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－が、シード領域を示し、－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ

２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚが、ポストシード領域を示し、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ－（ＣＡＰ）ｚｚ－３’が、３’末端（または３’末端領域）を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９３５】

実施形態８０３

５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－が、５’末端領域を示し、－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－が、シード領域を示し、－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚが、ポストシード領域を示し、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ－（ＣＡＰ）ｚｚ－３’が、３’末端（または３’末端領域）を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９３６】

実施形態８０４

５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－が、５’末端領域を示し、－Ｎ２－ＰＸ２－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－が、シード領域を示し、－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚが、ポストシード領域を示し、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ－（ＣＡＰ）ｚｚ－３’が、３’末端（または３’末端領域）を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９３７】

実施形態８０５

５’－ＰＸ０－Ｎ１－ＰＸ１－Ｎ２－ＰＸ２－が、５’末端領域を示し、－Ｎ３－ＰＸ３－Ｎ４－ＰＸ４－Ｎ５－ＰＸ５－Ｎ６－ＰＸ６－が、シード領域を示し、－Ｎ７－ＰＸ７－Ｎ８－ＰＸ８－Ｎ９－ＰＸ９－Ｎ１０－ＰＸ１０－Ｎ１１－ＰＸ１１－Ｎ１２－ＰＸ１２－Ｎ１３－ＰＸ１３－Ｎ１４－ＰＸ１４－Ｎ１５－ＰＸ１５－Ｎ１６－ＰＸ１６－Ｎ１７－ＰＸ１７－（Ｎ１８－ＰＸ１８）ｍｚ－（Ｎ１９－ＰＸ１９）ｎｚ－（Ｎ２０－ＰＸ２０）ｐｚ－（Ｎ２１－ＰＸ２１）ｒｚ－（Ｎ２２－ＰＸ２２）ｓｚ－（Ｎ２３－ＰＸ２３）ｔｚ－（Ｎ２４－ＰＸ２４）ｖｚ－（Ｎ２５－ＰＸ２５）ｗｚが、ポストシード領域を示し、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚ－（ＣＡＰ）ｚｚ－３’が、３’末端（または３’末端領域）を示す、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９３８】

実施形態８０６

ｍｚ＋ｎｚ＋ｐｚの合計が、８～２０の整数である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９３９】

実施形態８０７

ポストシード領域が、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｆｍｆｍ、ｍｆｍ、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｆｍｆｍｆｍｆｍ、ｆｍｆｍｆｍ、およびｆｍｆｍのいずれかの修飾パターンを有する糖の区間を含み、式中、ｍが、２’－ＯＭｅであり、ｆが、２’－Ｆである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９４０】

実施形態８０８

ポストシード領域が、ｄｄｄｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｄｄｄｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｄｄｄ

ｆｄｆｄｆｄ、ｄｄｄｆｄｆｄ、ｄｄｄｆｄ、ｄｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｆｄｆｄｆｄｆｄｆｄ、ｆｄｆｄｆｄ、およびｆｄｆｄのいずれかの修飾パターンを有する糖の区間を含み、式中、ｄが、２’－デオキシであり、ｆが、２’－Ｆである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９４１】

実施形態８０９

前記ポストシード領域が、ＯＯＯ、ＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯＯＯ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＸ、ＯＯＯＯＯＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＯＸ、ＯＯＯＯＸＸＸ、ＯＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＯＸＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＸ、ＯＯＯＸＯ、ＯＯＯＸＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＸＯＸＯ、ＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＯＯＸＸＸ、ＯＯＯＸＸＸＸ、ＯＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＯＸＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＸＯＯＯＸＯＸＯＸ、ＯＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、ＯＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＸＯＯＸＸＸＸＸ、ＯＸＯＸＯＯＯ、ＯＸＯＸＯＯＯＯ、ＯＸＯＸＯＸＯ、ＯＸＯＸＯＸＯＯＯＯ、ＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＯＸＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＸＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＸＸＸＸＸＸ、ＯＸＸＸＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯ、ＸＯＯＯＸＯＯ、ＸＯＯＯＸＯＯＸ、ＸＯＯＯＸＯＯＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＯＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＯＸＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＯＸＸＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＸ、ＸＯＯＯＸＯＸＯ、ＸＯＯＯＸＯＸＯＸ、ＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸＸ、ＸＯＯＸＸＸＸＸ、ＸＯＸＯＯＯ、ＸＯＸＯＯＯＯＸ、ＸＯＸＯＯＯＯＸＯ、ＸＯＸＯＯＯＯＸＯＸ、ＸＯＸＯＯＯＯＸＯＸＯ、ＸＯＸＯＯＯＯＸＯＸＯＸ、ＸＯＸＯＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＯＯ、ＸＯＸＯＸＯＯＯＯＯ、ＸＯＸＯＸＯＸ、ＸＯＸＯＸＯＸＯＯ、ＸＯＸＯＸＯＯＯＯ、ＸＯＸＯＸＯＸＯＯＯＯ、ＸＯＸＯＸＯＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＸＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＸＸＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＯＸＸＸＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＯＸＯＸＸＸＸＸＸ、ＸＯＸＸＸＸＸＸＸ、ＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸ、ＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、ＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸ、ＸＸＸＯＯＯＸＯ、ＸＸＸＯＯＯＸＯＸ、ＸＸＯＯＯＸＯＸＯ、ＸＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸ、ＸＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸ、およびＸＸＸＯＯＯＸＯＸＯＸＸＸのいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含み、式中、Ｏが、ホスホジエステルであり、Ｘが、立体不規則的ホスホロチオエートである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９４２】

実施形態８１０

前記ポストシード領域が、ＯＯＯＯＯＯＳ、ＯＯＯＯＯＳＯ、ＯＯＯＯＳＯＯ、ＯＯＯＳＯＯＯ、ＯＯＳＯＯＯＯ、ＯＳＯＯＯＯＯ、ＯＳＯＯＯＯＯＯＳ、ＯＳＯＳＯＯＯＯＯＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＯＳ、ＯＳＯＳＯＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯ、ＯＳＳＳＯＳ、ＯＳＳＳＯＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＳＳ、ＯＳＳＳＳＳＯ、ＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＯＯＯＯＯ、ＳＯＳＯＯＯＯＯＯＳ、ＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＯＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＯ、ＳＯＳＯＳＯＳＯＯＯＯＯＯＯＯＳ、ＳＯＳＯ

ＳＯＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＯＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＯＳＳＳＳＳＳＳＳＳ、ＳＳ、ＳＳＳ、ＳＳＳＯ、ＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＯ、ＳＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＳＯ、ＳＳＳＳＳＳ、ＳＳＳＳＳＳＳ、およびＳＳＳＳＳＳＳＳＳのいずれかのパターンを有するヌクレオチド間結合の区間を含み、式中、Ｏが、ホスホジエステルであり、Ｓが、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９４３】

実施形態８１１

前記ポストシード領域が、少なくとも１つの２’－デオキシを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９４４】

実施形態８１２

前記ポストシード領域が、少なくとも１つの２’－デオキシを含み、少なくとも１つの２’－デオキシが、ポストシード領域の最も３’側に位置する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９４５】

実施形態８１３

前記ポストシード領域が、少なくとも１つの２’－デオキシを含み、少なくとも１つの２’－デオキシが、ポストシード領域の最も３’側の位置し、前記２’－デオキシが、ＧａｌＮＡｃ部分である追加の化学的部分を含むようにさらに修飾され得る、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９４６】

実施形態８１４

前記ポストシード領域が、少なくとも１つの２’－デオキシを含み、少なくとも１つの２’－デオキシが、ポストシード領域の最も３’側に位置し、前記２’－デオキシが、リンカーを含むようにさらに修飾され得る、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９４７】

実施形態８１５

前記ポストシード領域が、少なくとも１つの２’－デオキシを含み、少なくとも１つの２’－デオキシが、ポストシード領域の最も３’側に位置し、前記２’－デオキシが、リンカーと、ＧａｌＮＡｃ部分である追加の化学的部分と、を含むようにさらに修飾され得る、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９４８】

実施形態８１６

前記ポストシード領域が、ＧａｌＮＡｃ部分である追加の化学的部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９４９】

実施形態８１７

前記ポストシード領域が、標的化部分、炭水化物、ＧａｌＮＡｃ部分、および脂質から選択される、ＧａｌＮＡｃ部分である追加の化学的部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９５０】

実施形態８１８

前記ポストシード領域が、ＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９５１】

実施形態８１９

前記オリゴヌクレオチドが、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ジヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、前記ＲＮＡｉ剤が、３

’末端キャップを含まない、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９５２】
実施形態８２０
前記オリゴヌクレオチドが、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ジヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、前記ＲＮＡｉ剤が、３’末端キャップを含まず、式中、Ｎ２６が、２’－ＯＭｅである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９５３】
実施形態８２１
前記オリゴヌクレオチドが、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ジヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、前記ＲＮＡｉ剤が、３’末端キャップを含まず、式中、Ｎ２７が、２’－ＯＭｅである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９５４】
実施形態８２２
前記オリゴヌクレオチドが、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ジヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、前記ＲＮＡｉ剤が、３’末端キャップを含まず、式中、Ｎ２６およびＮ２７がそれぞれ、２’－ＯＭｅである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９５５】
実施形態８２３
前記オリゴヌクレオチドが、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ジヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、前記ＲＮＡｉ剤が、３’末端キャップを含まず、式中、Ｎ２６が、２’－デオキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９５６】
実施形態８２４
前記オリゴヌクレオチドが、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ジヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、前記ＲＮＡｉ剤が、３’末端キャップを含まず、式中、Ｎ２６が、２’－デオキシＴである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９５７】
実施形態８２５
前記オリゴヌクレオチドが、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ジヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、前記ＲＮＡｉ剤が、３’末端キャップを含まず、式中、Ｎ２６が、リンカー、ＧａｌＮＡｃ部分、またはリンカーおよびＧａｌＮＡｃ部分をさらに含む２’－デオキシＴである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９５８】
実施形態８２６
前記オリゴヌクレオチドが、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ジヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、前記ＲＮＡｉ剤が、３’末端キャップを含まず、式中、Ｎ２６が、切断不可能なリンカー、ＧａｌＮＡｃ部分、または切断不可能なリンカーおよびＧａｌＮＡｃ部分をさらに含む２’－デオキシＴである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９５９】
実施形態８２７
前記オリゴヌクレオチドの中で５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、リンカー、ＧａｌＮＡｃ部分、またはリンカーおよびＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９６０】
実施形態８２８
前記オリゴヌクレオチドの中で５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、前記ヌクレオチドの塩基に複合体化されたリンカー、前記塩基に複合体化されたＧａｌＮＡｃ部分、または前記塩基に複合体化されたリンカーおよびＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９６１】
実施形態８２９
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチドが、前記ヌクレオチドの塩基に複合体化されたリンカー、前記塩基に複合体化されたＧａｌＮＡｃ部分、または前記塩基に複合体化されたリンカーおよびＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９６２】
実施形態８３０
前記オリゴヌクレオチドの中で５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、前記ヌクレオチドの塩基に複合体化された切断不可能なリンカー、前記塩基に複合体化されたＧａｌＮＡｃ部分、または前記塩基に複合体化された切断不可能なリンカーおよびＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９６３】
実施形態８３１
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチドが、前記ヌクレオチドの塩基に複合体化された切断不可能なリンカー、前記塩基に複合体化されたＧａｌＮＡｃ部分、または前記塩基に複合体化された切断不可能なリンカーおよびＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９６４】
実施形態８３２
前記オリゴヌクレオチドが、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ジヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、前記ＲＮＡｉ剤が、３’末端キャップを含まず、式中、Ｎ２６が、リンカー、炭水化物、またはリンカーおよび炭水化物をさらに含む２’－デオキシＴである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９６５】
実施形態８３３
前記オリゴヌクレオチドが、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ジヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、前記ＲＮＡｉ剤が、３’末端キャップを含まず、式中、Ｎ２６が、切断不可能なリンカー、炭水化物、または切断不可能なリンカーおよび炭水化物をさらに含む２’－デオキシＴである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９６６】
実施形態８３４
前記オリゴヌクレオチドの中で５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、リンカー、炭水化物、またはリンカーおよび炭水化物を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９６７】
実施形態８３５
前記オリゴヌクレオチドの中で５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、前記ヌクレオチドの塩基に複合体化されたリンカー、前記塩基に複合体化された炭水化物、または前記塩基に複合体化されたリンカーおよび炭水化物を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９６８】
実施形態８３６

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチドが、前記ヌクレオチドの塩基に複合体化されたリンカー、前記塩基に複合体化された炭水化物、または前記塩基に複合体化されたリンカーおよび炭水化物を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９６９】

実施形態８３７

前記オリゴヌクレオチドの中で５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、前記ヌクレオチドの塩基に複合体化された切断不可能なリンカー、前記塩基に複合体化された炭水化物、または前記塩基に複合体化された切断不可能なリンカーおよび炭水化物を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９７０】

実施形態８３８

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチドが、前記ヌクレオチドの塩基に複合体化された切断不可能なリンカー、前記塩基に複合体化された炭水化物、または前記塩基に複合体化された切断不可能なリンカーおよび炭水化物を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９７１】

実施形態８３９

前記オリゴヌクレオチドが、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ジヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、前記ＲＮＡｉ剤が、３’末端キャップを含まず、式中、Ｎ２６が、リンカー、炭水化物、またはリンカーおよび炭水化物をさらに含む２’－デオキシＴである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９７２】

実施形態８４０

前記オリゴヌクレオチドが、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ジヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、前記ＲＮＡｉ剤が、３’末端キャップを含まず、式中、Ｎ２６が、切断不可能なリンカー、炭水化物、または切断不可能なリンカーおよび炭水化物をさらに含む２’－デオキシＴである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９７３】

実施形態８４１

前記オリゴヌクレオチドの中で５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、リンカー、炭水化物、またはリンカーおよび炭水化物を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９７４】

実施形態８４２

前記オリゴヌクレオチドの中で５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、前記ヌクレオチドのヌクレオチド間結合に複合体化されたリンカー、ヌクレオチド間結合に複合体化された炭水化物、またはヌクレオチド間結合に複合体化されたリンカーおよび炭水化物を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９７５】

実施形態８４３

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチドが、前記ヌクレオチドのヌクレオチド間結合に複合体化されたリンカー、ヌクレオチド間結合に複合体化された炭水化物、またはヌクレオチド間結合に複合体化されたリンカーおよび炭水化物を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９７６】

実施形態８４４

前記オリゴヌクレオチドの中で５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、前記ヌクレオチドのヌクレオチド間結合に複合体化された切断不可能な

リンカー、ヌクレオチド間結合に複合体化された炭水化物、またはヌクレオチド間結合に複合体化された切断不可能なリンカーおよび炭水化物を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９７７】

実施形態８４５

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチドが、前記ヌクレオチドのヌクレオチド間結合に複合体化された切断不可能なリンカー、ヌクレオチド間結合に複合体化された炭水化物、またはヌクレオチド間結合に複合体化された切断不可能なリンカーおよび炭水化物を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９７８】

実施形態８４６

前記オリゴヌクレオチドの中で５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、前記ヌクレオチドのヌクレオチド間結合に複合体化されたリンカー、ヌクレオチド間結合に複合体化された炭水化物、またはヌクレオチド間結合に複合体化されたリンカーおよび炭水化物を含み、前記ヌクレオチド間結合が、ホスホジエステルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９７９】

実施形態８４７

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチドが、前記ヌクレオチドのヌクレオチド間結合に複合体化されたリンカー、ヌクレオチド間結合に複合体化された炭水化物、またはヌクレオチド間結合に複合体化されたリンカーおよび炭水化物を含み、前記ヌクレオチド間結合が、ホスホジエステルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９８０】

実施形態８４８

前記オリゴヌクレオチドの中で５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、前記ヌクレオチドのヌクレオチド間結合に複合体化された切断不可能なリンカー、ヌクレオチド間結合に複合体化された炭水化物、またはヌクレオチド間結合に複合体化された切断不可能なリンカーおよび炭水化物を含み、前記ヌクレオチド間結合が、ホスホジエステルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９８１】

実施形態８４９

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチドが、前記ヌクレオチドのヌクレオチド間結合に複合体化された切断不可能なリンカー、ヌクレオチド間結合に複合体化された炭水化物、またはヌクレオチド間結合に複合体化された切断不可能なリンカーおよび炭水化物を含み、前記ヌクレオチド間結合が、ホスホジエステルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９８２】

実施形態８５０

前記オリゴヌクレオチドの中で５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、前記ヌクレオチドのヌクレオチド間結合に複合体化されたリンカー、ヌクレオチド間結合に複合体化された炭水化物、またはヌクレオチド間結合に複合体化されたリンカーおよび炭水化物を含み、前記ヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９８３】

実施形態８５１

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチドが、前記ヌクレオチドのヌクレオチド間結合に複合体化されたリンカー、ヌクレオチド間結合に複合体化された炭水化物、またはヌクレオチド間結合に複合体化されたリンカーおよび炭水化物を含み、前記ヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【３９８４】

実施形態８５２
前記オリゴヌクレオチドの中で５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、前記ヌクレオチドのヌクレオチド間結合に複合体化された切断不可能なリンカー、ヌクレオチド間結合に複合体化された炭水化物、またはヌクレオチド間結合に複合体化された切断不可能なリンカーおよび炭水化物を含み、前記ヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９８５】
実施形態８５３
前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチドが、前記ヌクレオチドのヌクレオチド間結合に複合体化された切断不可能なリンカー、ヌクレオチド間結合に複合体化された炭水化物、またはヌクレオチド間結合に複合体化された切断不可能なリンカーおよび炭水化物を含み、前記ヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９８６】
実施形態８５４
前記オリゴヌクレオチドが、ＧａＮＣ６Ｔを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９８７】
実施形態８５５
５’末端から３’末端の方向に数えて最後から２番目のヌクレオチドが、ＧａＮＣ６Ｔを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９８８】
実施形態８５６
前記オリゴヌクレオチドが、脂質をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９８９】
実施形態８５７
前記オリゴヌクレオチドが、直接的に塩基に複合体化された脂質、またはリンカーを介して塩基に複合体化された脂質をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９９０】
実施形態８５８
前記オリゴヌクレオチドが、直接的に塩基に複合体化された脂質、またはリンカーを介して塩基に複合体化された脂質をさらに含み、前記塩基が、Ｔである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９９１】
実施形態８５９
前記オリゴヌクレオチドが、直接的に塩基に複合体化された脂質をさらに含み、前記塩基が、Ｔである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９９２】
実施形態８６０
前記オリゴヌクレオチドが、リンカーを介して塩基に複合体化された脂質をさらに含み、前記塩基が、Ｔである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９９３】
実施形態８６１
前記オリゴヌクレオチドが、ｌｍＵを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９９４】
実施形態８６２
前記オリゴヌクレオチドが、ＧａｌＮＡｃ部分および脂質をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９９５】

実施形態８６３
前記オリゴヌクレオチドが、ＧａｌＮＡｃ部分およびｌｍＵをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９９６】
実施形態８６４
前記オリゴヌクレオチドが、ＧａＮＣ６ＴおよびｌｍＵをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９９７】
実施形態８６５
前記オリゴヌクレオチドが、－（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ジヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、前記ＲＮＡｉ剤が、３’末端キャップを含まず、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚが、式ＶＩ－ａまたは式ＶＩ－ｂの構造によって示され、式中、ｙｚ＝１であり、ＴｈおよびＵｒ＝チミン核酸塩基またはウラシル核酸塩基である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９９８】
実施形態８６６
前記オリゴヌクレオチドが、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、Ｎ２６が、２’－ＯＭｅであり、Ｎ２７が、２’－ＯＭｅである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【３９９９】
実施形態８６７
前記オリゴヌクレオチドが、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、Ｎ２６が、２’－デオキシであり、Ｎ２７が、２’－ＯＭｅである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０００】
実施形態８６８
前記オリゴヌクレオチドが、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、Ｎ２６が、２’－デオキシであり、Ｎ２７が、２’－ＯＭｅであり、Ｎ２６が、リンカーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４００１】
実施形態８６９
前記オリゴヌクレオチドが、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、Ｎ２６が、リンカーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４００２】
実施形態８７０
前記オリゴヌクレオチドが、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、Ｎ２６が、２’－デオキシであり、Ｎ２７が、２’－ＯＭｅであり、Ｎ２６が、追加の化学的部分に複合体化されたリンカーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４００３】
実施形態８７１
前記オリゴヌクレオチドが、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、Ｎ２６が、２’－デオキシＴであり、Ｎ２７が、２’－ＯＭｅ　Ｕであり、Ｎ２６が、追加の化学的部分に複合体化されたリンカーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４００４】
実施形態８７２
前記オリゴヌクレオチドが、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示

される３’末端ヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、Ｎ２６が、標的化部分、脂質、炭水化物、およびＧａｌＮＡｃ部分から選択される追加の化学的部分に複合体化されたリンカーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４００５】

実施形態８７３

前記オリゴヌクレオチドが、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、Ｎ２６が、２’－デオキシであり、Ｎ２７が、２’－ＯＭｅであり、Ｎ２６が、標的化部分、脂質、炭水化物、およびＧａｌＮＡｃ部分から選択される追加の化学的部分に複合体化されたリンカーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４００６】

実施形態８７４

前記オリゴヌクレオチドが、（Ｎ２６－ＰＸ２６－Ｎ２７－ＰＸ２７）ｙｚによって示される３’末端ヌクレオチドを含み、式中、ｙｚ＝１であり、Ｎ２６が、２’－デオキシＴであり、Ｎ２７が、２’－ＯＭｅ　Ｕであり、Ｎ２６が、標的化部分、脂質、炭水化物、およびＧａｌＮＡｃ部分から選択される追加の化学的部分に複合体化されたリンカーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４００７】

実施形態８７５

少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【４００８】

実施形態８７６

前記組成物が、非経口投与のために製剤化される、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【４００９】

実施形態８７７

前記組成物が、液体である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【４０１０】

実施形態８７８

前記組成物が、約５～８のｐＨを有する液体である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【４０１１】

実施形態８７９

前記組成物が、対象への送達に適した液体である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【４０１２】

実施形態８８０

前記組成物が、固体である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【４０１３】

実施形態８８１

前記組成物が、粉末である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【４０１４】

実施形態８８２

前記組成物が、ケーキである、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【４０１５】

実施形態８８３

前記組成物が、凍結乾燥保護剤をさらに含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【４０１６】

実施形態８８４
前記組成物が、容器内に入れられる、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。
【４０１７】
実施形態８８５
前記オリゴヌクレオチドが、塩基に連結されたＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０１８】
実施形態８８６
前記オリゴヌクレオチドが、リンカーを介して塩基に連結されたＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０１９】
実施形態８８７
前記オリゴヌクレオチドが、切断不可能なリンカーを介して塩基に連結されたＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０２０】
実施形態８８８
前記オリゴヌクレオチドが、アミノ修飾リンカーを介して塩基に連結されたＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０２１】
実施形態８８９
前記オリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドの最後から２番目のヌクレオチド（５から３’の方向に数えたときのもの）の塩基にリンカーを介して連結されたＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０２２】
実施形態８９０
前記オリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドの最後から２番目のヌクレオチド（５から３’の方向に数えたときのもの）の塩基に切断不可能なリンカーを介して連結されたＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０２３】
実施形態８９１
前記オリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドの最後から２番目のヌクレオチド（５から３’の方向に数えたときのもの）の塩基にアミノ修飾リンカーを介して連結されたＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０２４】
実施形態８９２
前記オリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドの最後から３番目のヌクレオチド（５から３’の方向に数えたときのもの）の塩基にリンカーを介して連結されたＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０２５】
実施形態８９３
前記オリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドの最後から３番目のヌクレオチド（５から３’の方向に数えたときのもの）の塩基に切断不可能なリンカーを介して連結されたＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０２６】
実施形態８９４
前記オリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドの最後から３番目のヌクレオチド（５から３’の方向に数えたときのもの）の塩基にアミノ修飾リンカーを介して連結されたＧａｌＮＡｃ部分を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０２７】
実施形態８９５

前記オリゴヌクレオチドが、第２のオリゴヌクレオチドに複合体化される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０２８】

実施形態８９６

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、第２のオリゴヌクレオチドに複合体化され、前記第２のオリゴヌクレオチドもまた、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０２９】

実施形態８９７

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、第２のオリゴヌクレオチドに複合体化され、前記第２のオリゴヌクレオチドが、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０３０】

実施形態８９８

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導する能力を有し、第２のオリゴヌクレオチドに複合体化され、前記第２のオリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０３１】

実施形態８９９

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンおよび／またはＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、第２のオリゴヌクレオチドに複合体化され、前記第２のオリゴヌクレオチドが、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンおよび／またはＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０３２】

実施形態９００

前記オリゴヌクレオチドが、リンカーを介して第２のオリゴヌクレオチドに複合体化される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０３３】

実施形態９０１

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、リンカーを介して第２のオリゴヌクレオチドに複合体化され、前記第２のオリゴヌクレオチドもまた、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０３４】

実施形態９０２

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、リンカーを介して第２のオリゴヌクレオチドに複合体化され、前記第２のオリゴヌクレオチドが、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導する能力を有する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０３５】

実施形態９０３

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンを誘導する能力を有し、リンカーを介して第２のオリゴヌクレオチドに複合体化され、前記第２のオリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０３６】

実施形態９０４

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンおよび／またはＲＮＡ干渉を誘導する能力を有し、リンカーを介して第２のオリゴヌクレオチドに複合体化され、前記第２のオリゴヌクレオチドが、ＲＮａｓｅ　Ｈ介在性ノックダウンおよび／またはＲＮＡ干渉を誘導する能力を有する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０３７】
実施形態９０５
前記オリゴヌクレオチドが、５’－Ｍｅ　ＯＨ、５’－Ｍｅ　ＰＯ、５’－Ｍｅ　ＰＳ、または５’－Ｍｅ　ＰＨを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０３８】
実施形態９０６
前記オリゴヌクレオチドが、５’－Ｍｅ　ＯＨ、５’－Ｍｅ　ＰＯ、５’－Ｍｅ　ＰＳ、または５’－Ｍｅ　ＰＨを含む５’末端領域を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０３９】
実施形態９０７
前記オリゴヌクレオチドが、５’－Ｍｅ　ＯＨ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－Ｍｅ　ＰＯ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－Ｍｅ　ＰＳ　ＤＮＡ　Ｔ、または５’－Ｍｅ　ＰＨ　ＤＮＡ　Ｔを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０４０】
実施形態９０８
前記オリゴヌクレオチドが、５’－Ｍｅ　ＯＨ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－Ｍｅ　ＰＯ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－Ｍｅ　ＰＳ　ＤＮＡ　Ｔ、または５’－Ｍｅ　ＰＨ　ＤＮＡ　Ｔを含む５’末端領域を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０４１】
実施形態９０９
ＰＸ０－Ｎ１－が、５’－Ｍｅ　ＯＨ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－Ｍｅ　ＰＯ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－Ｍｅ　ＰＳ　ＤＮＡ　Ｔ、または５’－Ｍｅ　ＰＨ　ＤＮＡ　Ｔのいずれかである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０４２】
実施形態９１０
前記オリゴヌクレオチドが、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＯＨ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＯ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＳ、または５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＨを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０４３】
実施形態９１１
前記オリゴヌクレオチドが、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＯＨ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＯ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＳ、または５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＨを含む５’末端領域を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０４４】
実施形態９１２
前記オリゴヌクレオチドが、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＯＨ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＯ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＳ　ＤＮＡ　Ｔ、または５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＨ　ＤＮＡ　Ｔを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０４５】
実施形態９１３
前記オリゴヌクレオチドが、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＯＨ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＯ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＳ　ＤＮＡ　Ｔ、または５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＨ　ＤＮＡ　Ｔを含む５’末端領域を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０４６】
実施形態９１４
ＰＸ０－Ｎ１－が、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＯＨ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＯ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＳ　ＤＮＡ　Ｔ、または５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＨ　ＤＮＡ　Ｔのいずれかである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０４７】
実施形態９１５
前記オリゴヌクレオチドが、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＯＨ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＯ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＳ、または５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＨを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０４８】
実施形態９１６
前記オリゴヌクレオチドが、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＯＨ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＯ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＳ、または５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＨを含む５’末端領域を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０４９】
実施形態９１７
前記オリゴヌクレオチドが、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＯＨ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＯ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＳ　ＤＮＡ　Ｔ、または５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＨ　ＤＮＡ　Ｔを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０５０】
実施形態９１８
前記オリゴヌクレオチドが、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＯＨ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＯ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＳ　ＤＮＡ　Ｔ、または５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＨ　ＤＮＡ　Ｔを含む５’末端領域を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０５１】
実施形態９１９
ＰＸ０－Ｎ１－が、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＯＨ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＯ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＳ　ＤＮＡ　Ｔ、または５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＨ　ＤＮＡ　Ｔのいずれかである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０５２】
実施形態９２０
前記オリゴヌクレオチドが、Ｃ３ＰＯ、Ｍｏｄ０２２、ＰＯＭｏｄ０２３、ＰＸＭｏｄ０２３、ＰＨＭｏｄ０２３、Ｖ－ａ～Ｖ－ｅのいずれか、ＩＩ－ａ～ＩＩ－ｌのいずれか、またはＩＩＩ－ａ～ＩＩＩ－ｌのいずれか、のうちのいずれかである構造を含む５’末端領域を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０５３】
実施形態９２１
前記オリゴヌクレオチドが、Ｃ３ＰＯ、Ｍｏｄ０２２、ＰＯＭｏｄ０２３、ＰＸＭｏｄ０２３、ＰＨＭｏｄ０２３、Ｖ－ａ～Ｖ－ｅのいずれか、ＩＩ－ａ～ＩＩ－ｌのいずれか、またはＩＩＩ－ａ～ＩＩＩ－ｌのいずれか、のうちのいずれかである構造を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０５４】
実施形態９２２
前記オリゴヌクレオチドが、Ｃ３ＰＯ、Ｍｏｄ０２２、ＰＯＭｏｄ０２３、ＰＸＭｏｄ０２３、ＰＨＭｏｄ０２３、Ｖ－ａ～Ｖ－ｅのいずれか、ＩＩ－ａ～ＩＩ－ｌのいずれか、またはＩＩＩ－ａ～ＩＩＩ－ｌのいずれか、のうちのいずれかである構造を含む５’末端領域を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０５５】
実施形態９２３
ＰＸ０－Ｎ１－が、Ｃ３ＰＯ、Ｍｏｄ０２２、ＰＯＭｏｄ０２３、ＰＸＭｏｄ０２３、ＰＨＭｏｄ０２３、Ｖ－ａ～Ｖ－ｅのいずれか、ＩＩ－ａ～ＩＩ－ｌのいずれか、またはＩＩＩ－ａ～ＩＩＩ－ｌのいずれか、のうちのいずれかである構造のいずれかである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０５６】
実施形態９２４
前記オリゴヌクレオチドの５’末端ヌクレオチド（５’末端に位置するヌクレオチド）が、ＤＮＡである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０５７】
実施形態９２５
前記オリゴヌクレオチドの５’末端ヌクレオチド（５’末端に位置するヌクレオチド）が、ＤＮＡ　Ｔである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０５８】
実施形態９２６
前記オリゴヌクレオチドの５’末端ヌクレオチド（５’末端に位置するヌクレオチド）が、２’－ＯＭｅである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０５９】
実施形態９２７
前記オリゴヌクレオチドの５’末端ヌクレオチド（５’末端に位置するヌクレオチド）が、２’－Ｆである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０６０】
実施形態９２８
前記オリゴヌクレオチドが、５’－ＯＨ　ＤＮＡ、５’－ＯＨ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－ＰＯ　ＤＮＡ、５’－ＰＯ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－ＰＯ　２’ＯＭｅ、５’ＯＨ　２’－ＯＭｅ、５’－ＯＨ　２’－Ｆ、５’－ＰＯ　２’－Ｆのいずれかである構造を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０６１】
実施形態９２９
前記オリゴヌクレオチドが、５’－ＯＨ　ＤＮＡ、５’－ＯＨ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－ＰＯ　ＤＮＡ、５’－ＰＯ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－ＰＯ　２’ＯＭｅ、５’ＯＨ　２’－ＯＭｅ、５’－ＯＨ　２’－Ｆ、５’－ＰＯ　２’－Ｆのいずれかである構造を含む５’末端領域を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０６２】
実施形態９３０
ＰＸ０－Ｎ１－が、５’－ＯＨ　ＤＮＡ、５’－ＯＨ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－ＰＯ　ＤＮＡ、５’－ＰＯ　ＤＮＡ　Ｔ、５’－ＰＯ　２’ＯＭｅ、５’ＯＨ　２’－ＯＭｅ、５’－ＯＨ　２’－Ｆ、５’－ＰＯ　２’－Ｆのいずれかである構造のいずれかである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０６３】
実施形態９３１
前記オリゴヌクレオチドが、２つの２’－Ｆを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０６４】
実施形態９３２
前記オリゴヌクレオチドが、５’末端から数えて２番目の位置に２’－Ｆを含み、５’末端から数えて１４番目の位置に２’－Ｆを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０６５】
実施形態９３３
前記オリゴヌクレオチドが、脂質を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０６６】
実施形態９３４
前記オリゴヌクレオチドが、塩基に複合体化された脂質を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０６７】
実施形態９３５
前記オリゴヌクレオチドが、リンカーを介して塩基に複合体化された脂質を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０６８】
実施形態９３６
前記オリゴヌクレオチドが、５’末端から数えて９番目の位置および／または１１番目の位置でリンカーを介して塩基に複合体化された脂質を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０６９】
実施形態９３７
前記オリゴヌクレオチドが、アレル特異的な抑制を媒介する能力を有する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０７０】
実施形態９３８
前記オリゴヌクレオチドが、アレル特異的な抑制を媒介する能力を有し、障害と関係または関連する変異配列とマッチする位置を含む塩基配列を有し、前記位置が、前記障害と関係または関連しない野生型配列とはマッチしない、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０７１】
実施形態９３９
前記オリゴヌクレオチドが、アレル特異的な抑制を媒介する能力を有し、障害と関係または関連する変異配列とマッチする位置を含む塩基配列を有し、前記位置が、前記障害と関係または関連しない野生型配列とはマッチせず、前記位置が、５’末端から数えて１４番目または１７番目の位置である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０７２】
実施形態９４０
前記オリゴヌクレオチドが、アレル特異的な抑制を媒介する能力を有し、障害と関係または関連する変異配列とマッチする２つの位置を含む塩基配列を有し、前記２つの位置が、前記障害と関係または関連しない野生型配列とはマッチせず、前記位置が、５’末端から数えて１４番目または１７番目の位置である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０７３】
実施形態９４１
前記オリゴヌクレオチドが、ＰＮＰＬＡ３のアレル特異的な抑制を媒介する能力を有する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０７４】
実施形態９４２
前記オリゴヌクレオチドのＧＣ含量が、約７４％以下である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０７５】
実施形態９４３
前記オリゴヌクレオチドのＧＣ含量が、約５２％～約７４％である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０７６】
実施形態９４４
前記オリゴヌクレオチドのＧＣ含量が、約５５％～約７４％である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０７７】
実施形態９４５

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１０ヌクレオチドの連続ＧＣ区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０７８】

実施形態９４６

前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１１ヌクレオチドの連続ＧＣ区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０７９】

実施形態９４７

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０８０】

実施形態９４８

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有し、前記オリゴヌクレオチドが、２’－デオキシヌクレオチドが連続する区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０８１】

実施形態９４９

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有し、前記オリゴヌクレオチドが、２’－デオキシヌクレオチドが少なくとも５つ連続する区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０８２】

実施形態９５０

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有し、前記オリゴヌクレオチドが、２’－デオキシヌクレオチドが少なくとも６つ連続する区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０８３】

実施形態９５１

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有し、前記オリゴヌクレオチドが、２’－デオキシヌクレオチドが少なくとも７つ連続する区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０８４】

実施形態９５２

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有し、前記オリゴヌクレオチドが、２’－デオキシヌクレオチドが少なくとも８つ連続する区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０８５】

実施形態９５３

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有し、前記オリゴヌクレオチドが、２’－デオキシヌクレオチドが少なくとも９つ連続する区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０８６】

実施形態９５４

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有し、前記オリゴヌクレオチドが、２’－デオキシヌクレオチドが少なくとも１０個連続する区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０８７】

実施形態９５５

前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有し、前記ポストシード領域が、２’－デオキシヌクレオチドが連続する区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４０８８】
実施形態９５６
前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有し、前記ポストシード領域が、２’－デオキシヌクレオチドが少なくとも５つ連続する区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０８９】
実施形態９５７
前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有し、前記ポストシード領域が、２’－デオキシヌクレオチドが少なくとも６つ連続する区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０９０】
実施形態９５８
前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有し、前記ポストシード領域が、２’－デオキシヌクレオチドが少なくとも７つ連続する区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０９１】
実施形態９５９
前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有し、前記ポストシード領域が、２’－デオキシヌクレオチドが少なくとも８つ連続する区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０９２】
実施形態９６０
前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有し、前記ポストシード領域が、２’－デオキシヌクレオチドが少なくとも９つ連続する区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０９３】
実施形態９６１
前記オリゴヌクレオチドが、ＲＮＡ干渉とＲＮａｓｅＨ介在性ノックダウンとの両方を誘導する能力を有し、前記ポストシード領域が、２’－デオキシヌクレオチドが少なくとも１０個連続する区間を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０９４】
実施形態９６２
前記オリゴヌクレオチドが、ＬＮＡを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０９５】
実施形態９６３
前記オリゴヌクレオチドが、ＬＮＡと、キラル制御されたヌクレオチド間結合と、を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０９６】
実施形態９６４
前記オリゴヌクレオチドが、ＬＮＡと、Ｓｐ配置のホスホロチオエートと、を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０９７】
実施形態９６５
前記オリゴヌクレオチドが、ＬＮＡと、Ｒｐ配置のホスホロチオエートと、を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０９８】
実施形態９６６
前記オリゴヌクレオチドが、ＬＮＡと、Ｒｐ配置のホスホロチオエートと、Ｓｐ配置のホスホロチオエートと、を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４０９９】

実施形態９６７
前記組成物のオリゴヌクレオチドまたは前記化合物が、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、またはそれ以上の非負荷電ヌクレオチド間結合を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１００】
実施形態９６８
中性のヌクレオチド間結合が、キラルヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１０１】
実施形態９６９
中性のヌクレオチド間結合が、キラル制御されたヌクレオチド間結合であり、前記キラル制御されたヌクレオチド間結合の結合リンの配置がＲｐであるか、またはＳｐであるかは問われない、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１０２】
実施形態９７０
非負荷電ヌクレオチド間結合が、ホスホロアミダート結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１０３】
実施形態９７１
非負荷電ヌクレオチド間結合が、グアニジン部分を含む、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１０４】
実施形態９７２
非負荷電ヌクレオチド間結合が、式Ｉの構造またはその塩形態を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１０５】
実施形態９７３
非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式Ｉの構造またはその塩形態を独立して有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１０６】
実施形態９７４
非負荷電ヌクレオチド間結合が、式Ｉ－ｎ－１の構造またはその塩形態を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１０７】
実施形態９７５
非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式Ｉ－ｎ－１の構造またはその塩形態を独立して有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１０８】
実施形態９７６
非負荷電ヌクレオチド間結合が、式Ｉ－ｎ－２の構造またはその塩形態を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１０９】
実施形態９７７
非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式Ｉ－ｎ－２の構造またはその塩形態を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１１０】
実施形態９７８
非負荷電ヌクレオチド間結合が、式Ｉ－ｎ－３の構造またはその塩形態を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１１１】

実施形態９７９
非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式Ｉ－ｎ－３の構造またはその塩形態を独立して有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１１２】
実施形態９８０
非負荷電ヌクレオチド間結合が、式Ｉ－ｎ－３の構造またはその塩形態を有し、式中、一方の－Ｎ（Ｒ’）$_2$に由来する１つのＲ’と、もう一方の－Ｎ（Ｒ’）$_2$に由来する１つのＲ’と、がそれらの間の介在原子と一緒になることで、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、または多環式環を形成する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１１３】
実施形態９８１
非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式Ｉ－ｎ－３の構造またはその塩形態を独立して有し、式中、一方の－Ｎ（Ｒ’）$_2$に由来する１つのＲ’と、もう一方の－Ｎ（Ｒ’）$_2$に由来する１つのＲ’と、がそれらの間の介在原子と一緒になることで、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、または多環式環を形成する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１１４】
実施形態９８２
非負荷電ヌクレオチド間結合が、式Ｉ－ｎ－３の構造またはその塩形態を有し、式中、一方の－Ｎ（Ｒ’）$_2$に由来する１つのＲ’と、もう一方の－Ｎ（Ｒ’）$_2$に由来する１つのＲ’と、がそれらの間の介在原子と一緒になることで、窒素原子の含有数が２以下である任意で置換される５員の単環式環を形成する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１１５】
実施形態９８３
非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式Ｉ－ｎ－３の構造またはその塩形態を独立して有し、式中、一方の－Ｎ（Ｒ’）$_2$に由来する１つのＲ’と、もう一方の－Ｎ（Ｒ’）$_2$に由来する１つのＲ’と、がそれらの間の介在原子と一緒になることで、窒素原子の含有数が２以下である任意で置換される５員の単環式環を形成する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１１６】
実施形態９８４
形成される前記環が、飽和環である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１１７】
実施形態９８５
形成される前記環が、部分不飽和の環である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１１８】
実施形態９８６
非負荷電ヌクレオチド間結合が、式ＩＩの構造またはその塩形態を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１１９】
実施形態９８７
非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式ＩＩの構造またはその塩形態を独立して有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１２０】
実施形態９８８

非負荷電ヌクレオチド間結合が、式ＩＩ－ａ－１の構造またはその塩形態を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１２１】

実施形態９８９

非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式ＩＩ－ａ－１の構造またはその塩形態を独立して有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１２２】

実施形態９９０

非負荷電ヌクレオチド間結合が、式ＩＩ－ａ－２の構造またはその塩形態を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１２３】

実施形態９９１

非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式ＩＩ－ａ－２の構造またはその塩形態を独立して有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１２４】

実施形態９９２

非負荷電ヌクレオチド間結合が、式ＩＩ－ｂ－１の構造またはその塩形態を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１２５】

実施形態９９３

非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式ＩＩ－ｂ－１の構造またはその塩形態を独立して有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１２６】

実施形態９９４

非負荷電ヌクレオチド間結合が、式ＩＩ－ｂ－２の構造またはその塩形態を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１２７】

実施形態９９５

非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式ＩＩ－ｂ－２の構造またはその塩形態を独立して有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１２８】

実施形態９９６

非負荷電ヌクレオチド間結合が、式ＩＩ－ｃ－１の構造またはその塩形態を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１２９】

実施形態９９７

非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式ＩＩ－ｃ－１の構造またはその塩形態を独立して有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１３０】

実施形態９９８

非負荷電ヌクレオチド間結合が、式ＩＩ－ｃ－２の構造またはその塩形態を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１３１】

実施形態９９９

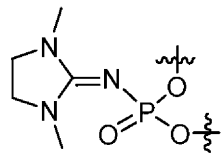
非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式ＩＩ－ｃ－２の構造またはその塩形態を独立して有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１３２】

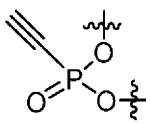
実施形態１０００

非負荷電ヌクレオチド間結合が、式ＩＩ－ｄ－１の構造またはその塩形態を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１３３】
実施形態１００１
非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式ＩＩ－ｄ－１の構造またはその塩形態を独立して有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１３４】
実施形態１００２
非負荷電ヌクレオチド間結合が、式ＩＩ－ｄ－２の構造またはその塩形態を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１３５】
実施形態１００３
非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、式ＩＩ－ｄ－２の構造またはその塩形態を独立して有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１３６】
実施形態１００４
非負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、同じ構造を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１３７】
実施形態１００５
適用可能な場合、前記複数のオリゴヌクレオチドにおける、非負荷電ヌクレオチド間結合ではないヌクレオチド間結合がそれぞれ、式Ｉの構造を独立して有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１３８】
実施形態１００６
前記複数のオリゴヌクレオチドにおけるヌクレオチド間結合がそれぞれ、式Ｉの構造を独立して有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１３９】
実施形態１００７
非負荷電ヌクレオチド間結合が、
【化７５３】

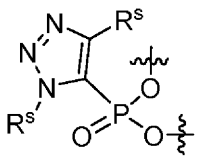


の構造を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１４０】
実施形態１００８
非負荷電ヌクレオチド間結合が、
【化７５４】



の構造を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１４１】
実施形態１００９
非負荷電ヌクレオチド間結合が、

【化７５５】



の構造を有する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１４２】

実施形態１０１０

非負荷電ヌクレオチド間結合ではない式Ｉのヌクレオチド間結合またはその塩形態のそれぞれについて、Ｘが、独立して、ＯまたはＳであり、－Ｌ^{s}－Ｒ^{5}が、－Ｈである（それぞれ、天然リン酸結合またはホスホロチオエート結合）、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１４３】

実施形態１０１１

前記複数のオリゴヌクレオチドにホスホロチオエート結合が存在するのであれば、そのそれぞれが、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１４４】

実施形態１０１２

少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合が、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１４５】

実施形態１０１３

少なくとも１つの非負荷電ヌクレオチド間結合が、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１４６】

実施形態１０１４

前記複数のオリゴヌクレオチドが、塩として存在し、前記組成物の状態において１つ以上の非中性ヌクレオチド間結合が、塩形態として独立して存在する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１４７】

実施形態１０１５

前記複数のオリゴヌクレオチドが、塩として存在し、前記組成物の状態において１つ以上の負荷電ヌクレオチド間結合が、塩形態として独立して存在する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１４８】

実施形態１０１６

前記複数のオリゴヌクレオチドが、塩として存在し、前記組成物の状態において１つ以上の負荷電ヌクレオチド間結合が、金属塩として独立して存在する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１４９】

実施形態１０１７

前記複数のオリゴヌクレオチドが、塩として存在し、前記組成物の状態において負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、金属塩として独立して存在する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。

【４１５０】

実施形態１０１８

前記複数のオリゴヌクレオチドが、塩として存在し、前記組成物の状態において負荷電

ヌクレオチド間結合がそれぞれ、ナトリウム塩として独立して存在する、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１５１】
実施形態１０１９
前記複数のオリゴヌクレオチドが、塩として存在し、負荷電ヌクレオチド間結合がそれぞれ、独立して、天然リン酸結合（その中性形態は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏである）またはホスホロチオエートヌクレオチド間結合（その中性形態は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏである）である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１５２】
実施形態１０２０
Ｚが、－Ｌ^{3}－Ｇ－である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１５３】
実施形態１０２１
Ｇが、Ｐ^{L}に連結される、実施形態１０２０に記載の組成物または化合物。
【４１５４】
実施形態１０２２
Ｇが、－Ｏ－である、実施形態１０２０～１０２１のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１５５】
実施形態１０２３
Ｇが、－Ｓ－である、実施形態１０２０～１０２１のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１５６】
実施形態１０２４
Ｇが、－Ｎ（Ｒ’）－である、実施形態１０２０～１０２１のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１５７】
実施形態１０２５
Ｇが、－ＮＨ－である、実施形態１０２０～１０２１のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１５８】
実施形態１０２６
Ｌ^{3}が、任意で置換されるメチレンである、実施形態１０２０～１０２５のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１５９】
実施形態１０２７
Ｌ^{3}が、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－である、実施形態１０２０～１０２５のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１６０】
実施形態１０２８
Ｌ^{3}が、－ＣＨ$_{2}$－である、実施形態１０２０～１０２５のいずれか１つに記載の組成物または化合物。
【４１６１】
実施形態１０２９
前記オリゴヌクレオチドが、本明細書の開示の任意の配列、構造、もしくは形式（またはその一部）を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【４１６２】
実施形態１０３０
前記オリゴヌクレオチドが、本明細書の開示の任意の配列、構造、もしくは形式（また

はその一部）を含み、構造が、本明細書に開示の任意の５’末端構造、５’末端領域、第１の領域、第２の領域、ならびに３’末端領域（３’末端ジヌクレオチドおよび／または３’末端キャップであり得る）、任意選択の追加の化学的部分（限定されないが、標的化部分、炭水化物、ＧａｌＮＡｃ部分、および脂質が挙げられる）、立体化学または立体化学パターン、修飾または修飾パターン、ヌクレオチド間結合またはヌクレオチド間結合のパターン、糖（複数可）の修飾または糖の修飾パターン、塩基（複数可）の修飾または塩基の修飾パターンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４１６３】

実施形態１０３１

前記オリゴヌクレオチドが、本明細書に開示の任意の構造を２つ以上含み、構造が、本明細書に開示の任意の５’末端構造、５’末端領域、第１の領域、第２の領域、ならびに３’末端領域（３’末端ジヌクレオチドおよび／または３’末端キャップであり得る）、任意選択の追加の化学的部分（限定されないが、標的化部分、炭水化物、ＧａｌＮＡｃ部分、および脂質が挙げられる）、立体化学または立体化学パターン、修飾または修飾パターン、ヌクレオチド間結合またはヌクレオチド間結合のパターン、糖（複数可）の修飾または糖の修飾パターン、塩基（複数可）の修飾または塩基の修飾パターンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４１６４】

実施形態１０３２

前記オリゴヌクレオチドが、本明細書に開示の任意の構造を３つ以上含み、構造が、本明細書に開示の任意の５’末端構造、５’末端領域、第１の領域、第２の領域、ならびに３’末端領域（３’末端ジヌクレオチドおよび／または３’末端キャップであり得る）、任意選択の追加の化学的部分（限定されないが、標的化部分、炭水化物、ＧａｌＮＡｃ部分、および脂質が挙げられる）、立体化学または立体化学パターン、修飾または修飾パターン、ヌクレオチド間結合またはヌクレオチド間結合のパターン、糖（複数可）の修飾または糖の修飾パターン、塩基（複数可）の修飾または塩基の修飾パターンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４１６５】

実施形態１０３３

前記オリゴヌクレオチドが、本明細書に開示の任意の構造を４つ以上含み、構造が、本明細書に開示の任意の５’末端構造、５’末端領域、第１の領域、第２の領域、ならびに３’末端領域（３’末端ジヌクレオチドおよび／または３’末端キャップであり得る）、任意選択の追加の化学的部分（限定されないが、標的化部分、炭水化物、ＧａｌＮＡｃ部分、および脂質が挙げられる）、立体化学または立体化学パターン、修飾または修飾パターン、ヌクレオチド間結合またはヌクレオチド間結合のパターン、糖（複数可）の修飾または糖の修飾パターン、塩基（複数可）の修飾または塩基の修飾パターンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４１６６】

実施形態１０３４

前記オリゴヌクレオチドが、本明細書に開示の任意の構造を５つ以上含み、構造が、本明細書に開示の任意の５’末端構造、５’末端領域、第１の領域、第２の領域、ならびに３’末端領域（３’末端ジヌクレオチドおよび／または３’末端キャップであり得る）、任意選択の追加の化学的部分（限定されないが、標的化部分、炭水化物、ＧａｌＮＡｃ部分、および脂質が挙げられる）、立体化学または立体化学パターン、修飾または修飾パターン、ヌクレオチド間結合またはヌクレオチド間結合のパターン、糖（複数可）の修飾または糖の修飾パターン、塩基（複数可）の修飾または塩基の修飾パターンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４１６７】

実施形態１０３５

前記オリゴヌクレオチドが、本明細書に開示の任意の配列、および本明細書に開示の任

意の構造を含み、構造が、本明細書に開示の任意の５’末端構造、５’末端領域、第１の領域、第２の領域、ならびに３’末端領域（３’末端ジヌクレオチドおよび／または３’末端キャップであり得る）、任意選択の追加の化学的部分（限定されないが、標的化部分、炭水化物、ＧａｌＮＡｃ部分、および脂質が挙げられる）、立体化学または立体化学パターン、修飾または修飾パターン、ヌクレオチド間結合またはヌクレオチド間結合のパターン、糖（複数可）の修飾または糖の修飾パターン、塩基（複数可）の修飾または塩基の修飾パターンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４１６８】

実施形態１０３６

前記オリゴヌクレオチドが、本明細書に開示の任意の配列を含み、本明細書に開示の任意の構造を２つ以上含み、構造が、本明細書に開示の任意の５’末端構造、５’末端領域、第１の領域、第２の領域、ならびに３’末端領域（３’末端ジヌクレオチドおよび／または３’末端キャップであり得る）、任意選択の追加の化学的部分（限定されないが、標的化部分、炭水化物、ＧａｌＮＡｃ部分、および脂質が挙げられる）、立体化学または立体化学パターン、修飾または修飾パターン、ヌクレオチド間結合またはヌクレオチド間結合のパターン、糖（複数可）の修飾または糖の修飾パターン、塩基（複数可）の修飾または塩基の修飾パターンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４１６９】

実施形態１０３７

前記オリゴヌクレオチドが、本明細書に開示の任意の配列を含み、本明細書に開示の任意の構造を３つ以上含み、構造が、本明細書に開示の任意の５’末端構造、５’末端領域、第１の領域、第２の領域、ならびに３’末端領域（３’末端ジヌクレオチドおよび／または３’末端キャップであり得る）、任意選択の追加の化学的部分（限定されないが、標的化部分、炭水化物、ＧａｌＮＡｃ部分、および脂質が挙げられる）、立体化学または立体化学パターン、修飾または修飾パターン、ヌクレオチド間結合またはヌクレオチド間結合のパターン、糖（複数可）の修飾または糖の修飾パターン、塩基（複数可）の修飾または塩基の修飾パターンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４１７０】

実施形態１０３８

前記オリゴヌクレオチドが、本明細書に開示の任意の配列を含み、本明細書に開示の任意の構造を４つ以上含み、構造が、本明細書に開示の任意の５’末端構造、５’末端領域、第１の領域、第２の領域、ならびに３’末端領域（３’末端ジヌクレオチドおよび／または３’末端キャップであり得る）、任意選択の追加の化学的部分（限定されないが、標的化部分、炭水化物、ＧａｌＮＡｃ部分、および脂質が挙げられる）、立体化学または立体化学パターン、修飾または修飾パターン、ヌクレオチド間結合またはヌクレオチド間結合のパターン、糖（複数可）の修飾または糖の修飾パターン、塩基（複数可）の修飾または塩基の修飾パターンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４１７１】

実施形態１０３９

前記オリゴヌクレオチドが、本明細書に開示の任意の配列を含み、本明細書に開示の任意の構造を５つ以上含み、構造が、本明細書に開示の任意の５’末端構造、５’末端領域、第１の領域、第２の領域、ならびに３’末端領域（３’末端ジヌクレオチドおよび／または３’末端キャップであり得る）、任意選択の追加の化学的部分（限定されないが、標的化部分、炭水化物、ＧａｌＮＡｃ部分、および脂質が挙げられる）、立体化学または立体化学パターン、修飾または修飾パターン、ヌクレオチド間結合またはヌクレオチド間結合のパターン、糖（複数可）の修飾または糖の修飾パターン、塩基（複数可）の修飾または塩基の修飾パターンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４１７２】

実施形態１０４０

前記オリゴヌクレオチドが、前記組成物に追加で含まれる第２のオリゴヌクレオチドに

少なくとも部分的に相補的であり、前記オリゴヌクレオチドと前記第２のオリゴヌクレオチドとが、少なくとも部分的に二重鎖を形成する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４１７３】

実施形態１０４１

前記オリゴヌクレオチドが、前記組成物に追加で含まれる第２のオリゴヌクレオチドに少なくとも部分的に相補的であり、前記オリゴヌクレオチドと前記第２のオリゴヌクレオチドが、少なくとも部分的に二本鎖オリゴヌクレオチドを形成する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４１７４】

実施形態１０４２

前記オリゴヌクレオチドが、前記組成物に追加で含まれる第２のオリゴヌクレオチドに相補的であり、前記オリゴヌクレオチドと前記第２のオリゴヌクレオチドとが、二重鎖を形成する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４１７５】

実施形態１０４３

前記オリゴヌクレオチドが、前記組成物に追加で含まれる第２のオリゴヌクレオチドに相補的であり、前記オリゴヌクレオチドと前記第２のオリゴヌクレオチドとが、二本鎖オリゴヌクレオチドを形成する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４１７６】

実施形態１０４４

前記組成物が、容器内に入れられ、前記容器が、バイアルである、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【４１７７】

実施形態１０４５

前記組成物が、容器内に入れられ、前記容器が、シリンジである、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【４１７８】

実施形態１０４６

先行実施形態のいずれか１つに記載の、オリゴヌクレオチド。

【４１７９】

実施形態１０４７

対象におけるＡＣＶＲ２Ｂ関連障害を治療するための方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を治療有効量で前記対象に投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ＡＣＶＲ２Ｂを特異的に標的とする、前記方法。

【４１８０】

実施形態１０４８

前記ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害が、筋骨格疾患または筋骨格障害と、筋萎縮または筋ジストロフィーと、糖質コルチコイド（コルチゾール、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、またはプレドニゾロンなど）での治療、神経の外傷に起因する脱神経、あるいは変性性神経障害、代謝性神経障害、または炎症性神経障害（例えば、ギラン・バレー症候群、末梢神経障害、または環境毒素もしくは薬剤に対する曝露）の結果、あるいはミオパチー（ミオトニーなど）、のいれずれかの結果としての筋萎縮、またはそれと関連する筋萎縮と、先天性ミオパチー（ネマレン（ｎｅｍａｌｅｎｅ）ミオパチー、マルチ／ミニコアミオパチー、および筋細管（中心核）ミオパチーが挙げられる）と、ミトコンドリアミオパチーと、家族性周期性四肢麻痺と、炎症性ミオパチーと、代謝性ミオパチー（糖原病または脂質蓄積症によって引き起こされるものなど）と、皮膚筋炎と、多発性筋炎と、封入体筋炎と、骨化性筋炎と、横紋筋融解症およびミオグロビン尿症と、筋ジストロフィー症候群（デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフ

ュス型筋ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、肩甲上腕型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、福山型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、または遺伝性遠位型ミオパチーなど）と、骨粗鬆症、骨折、低身長、または小人症と、成人運動ニューロン疾患、乳児脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、若年性脊髄性筋萎縮症、多源性伝導ブロックを伴う自己免疫性運動神経障害、脳卒中または脊髄損傷に起因する四肢麻痺、外傷に起因する骨格不動化、臥床の長期化、随意的不活動、不随意的不活動、代謝ストレスまたは栄養不足、がん、ＡＩＤＳ、絶食、甲状腺障害、糖尿病、良性先天性筋緊張低下、セントラルコア病、熱傷、慢性閉塞性肺疾患、肝疾患（線維症、硬変などが例として挙げられる）、敗血症、腎不全、鬱血性心不全、加齢、宇宙旅行または無重力環境で過ごした時間、の結果としての筋萎縮、またはそれと関連する筋萎縮と、筋肉減弱症、皮膚萎縮、筋肉消耗、脳萎縮、アテローム性動脈硬化、動脈硬化、肺気腫、骨粗鬆症、変形性関節症、免疫不全、高血圧、認知症、ハンチントン病、アルツハイマー病、白内障、加齢性黄斑変性、前立腺癌、脳卒中、余命の減少、フレイル、記憶喪失、しわ、腎機能障害、および加齢性難聴と、代謝障害（ＩＩ型糖尿病、メタボリックシンドローム、高血糖、および肥満が挙げられる）、あるいは急性および／または慢性の腎疾患または腎不全、肝線維症または肝硬変、がん（乳癌など）、パーキンソン病と、悪液質、リウマチ性関節炎と関連する悪液質、およびがんと関連する悪液質と、神経細胞死と関連する状態（ＡＬＳ、脳萎縮、または認知症など）、および貧血と、筋萎縮を引き起こす障害、または筋萎縮と関連する障害と、から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４１８１】

実施形態１０４９

前記組成物が、薬学的に許容可能な担体をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４１８２】

実施形態１０５０

前記方法が、前記ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害を治療するために第２の剤を投与するステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４１８３】

実施形態１０５１

前記第２の剤が、ＡＣＶＲ２Ｂを特異的に標的とするオリゴヌクレオチドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４１８４】

実施形態１０５２

前記組成物を投与するステップと、前記第２の剤を投与するステップとが、同時に、同時発生的に、別々に、または逐次行われるものである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４１８５】

実施形態１０５３

対象における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現および／またはレベルを低減する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を治療有効量で前記対象に投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ＡＣＶＲ２Ｂを特異的に標的とする、前記方法。

【４１８６】

実施形態１０５４

前記ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害が、筋骨格疾患または筋骨格障害と、筋萎縮または筋ジストロフィーと、糖質コルチコイド（コルチゾール、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、またはプレドニゾロンなど）での治療、神経の外傷に起因する脱神経、あるいは変性性神経障害、代謝性神経障害、または炎症性神経障害（例えば、ギラン・バレー症候群、末梢神経障害、または環境毒素もしくは薬剤に対する曝露）の結果、あるいはミオパチー（ミオトニーなど）、のいれずれかの結果としての筋萎縮、

またはそれと関連する筋萎縮と、先天性ミオパチー（ネマレン（ｎｅｍａｌｅｎｅ）ミオパチー、マルチ／ミニコアミオパチー、および筋細管（中心核）ミオパチーが挙げられる）と、ミトコンドリアミオパチーと、家族性周期性四肢麻痺と、炎症性ミオパチーと、代謝性ミオパチー（糖原病または脂質蓄積症によって引き起こされるものなど）と、皮膚筋炎と、多発性筋炎と、封入体筋炎と、骨化性筋炎と、横紋筋融解症およびミオグロビン尿症と、筋ジストロフィー症候群（デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、肩甲上腕型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、福山型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、または遺伝性遠位型ミオパチーなど）と、骨粗鬆症、骨折、低身長、または小人症と、成人運動ニューロン疾患、乳児脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、若年性脊髄性筋萎縮症、多源性伝導ブロックを伴う自己免疫性運動神経障害、脳卒中または脊髄損傷に起因する四肢麻痺、外傷に起因する骨格不動化、臥床の長期化、随意的不活動、不随意的不活動、代謝ストレスまたは栄養不足、がん、ＡＩＤＳ、絶食、甲状腺障害、糖尿病、良性先天性筋緊張低下、セントラルコア病、熱傷、慢性閉塞性肺疾患、肝疾患（線維症、硬変などが例として挙げられる）、敗血症、腎不全、鬱血性心不全、加齢、宇宙旅行または無重力環境で過ごした時間、の結果としての筋萎縮、またはそれと関連する筋萎縮と、筋肉減弱症、皮膚萎縮、筋肉消耗、脳萎縮、アテローム性動脈硬化、動脈硬化、肺気腫、骨粗鬆症、変形性関節症、免疫不全、高血圧、認知症、ハンチントン病、アルツハイマー病、白内障、加齢性黄斑変性、前立腺癌、脳卒中、平均余命の減少、フレイル、記憶喪失、しわ、腎機能障害、および加齢性難聴と、代謝障害（ＩＩ型糖尿病、メタボリックシンドローム、高血糖、および肥満が挙げられる）、あるいは急性および／または慢性の腎疾患または腎不全、肝線維症または肝硬変、がん（乳癌など）、パーキンソン病と、悪液質、リウマチ性関節炎と関連する悪液質、およびがんと関連する悪液質と、神経細胞死と関連する状態（ＡＬＳ、脳萎縮、または認知症など）、および貧血と、筋萎縮を引き起こす障害、または筋萎縮と関連する障害と、から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４１８７】

実施形態１０５５

前記組成物が、薬学的に許容可能な担体をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４１８８】

実施形態１０５６

前記方法が、前記ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害を治療するために第２の剤を投与するステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４１８９】

実施形態１０５７

前記第２の剤が、ＡＣＶＲ２Ｂを特異的に標的とするオリゴヌクレオチドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４１９０】

実施形態１０５８

前記組成物を投与するステップと、前記第２の剤を投与するステップとが、同時に、同時発生的に、別々に、または逐次行われるものである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４１９１】

実施形態１０５９

細胞における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現および／またはレベルを低減する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を前記細胞に投与するステップを含み、前記標的遺伝子が、ＡＣＶＲ２Ｂであり、前記オリゴヌクレオチドが、ＡＣＶＲ２Ｂを特異的に標的とする、前記方法。

【４１９２】

実施形態１０６０
ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害を治療するための医薬組成物を調製するための、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。
【４１９３】
実施形態１０６１
ＡＣＶＲ２Ｂ関連障害を治療するための医薬組成物または薬剤を調製または製造するための、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。
【４１９４】
実施形態１０６２
対象におけるＡＰＯＢ関連障害を治療するための方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を治療有効量で前記対象に投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ＡＰＯＢを特異的に標的とする、前記方法。
【４１９５】
実施形態１０６３
前記ＡＰＯＢ関連障害が、代謝障害、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、脳卒中、心疾患、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、冠動脈心疾患（ＣＨＤ）、脂質異常症、ＨＤＬ／ＬＤＬコレステロールの不均衡、高脂血症、家族性高脂血症（ＦＣＨＬ）、後天性高脂血症、スタチン抵抗性高コレステロール血症、低βリポタンパク質血症、高コレステロール血症、脂質誘導性の小胞体ストレス、糖尿病、およびインスリン抵抗性から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４１９６】
実施形態１０６４
前記組成物が、薬学的に許容可能な担体をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４１９７】
実施形態１０６５
前記方法が、前記ＡＰＯＢ関連障害を治療するために第２の剤を投与するステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４１９８】
実施形態１０６６
前記第２の剤が、ＡＰＯＢを特異的に標的とするオリゴヌクレオチドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４１９９】
実施形態１０６７
前記組成物を投与するステップと、前記第２の剤を投与するステップとが、同時に、同時発生的に、別々に、または逐次行われるものである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２００】
実施形態１０６８
対象における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現および／またはレベルを低減する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を治療有効量で前記対象に投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ＡＰＯＢを特異的に標的とする、前記方法。
【４２０１】
実施形態１０６９
前記ＡＰＯＢ関連障害が、代謝障害、心血管疾患、アテローム性動脈硬化、脳卒中、心疾患、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、冠動脈心疾患（ＣＨＤ）、脂質異常症、ＨＤＬ／ＬＤＬコレステロールの不均衡、高脂血症、家族性高脂血症（ＦＣＨＬ）、後天性高脂血症、スタチン抵抗性高コレステロール血症、低βリポタンパク質血症、高コレステロール血症、脂質誘導性の小胞体ストレス、糖尿病、およびインスリン抵抗性から選択される、先行実施

形態のいずれかに記載の方法。
【４２０２】
実施形態１０７０
前記組成物が、薬学的に許容可能な担体をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２０３】
実施形態１０７１
前記方法が、前記ＡＰＯＢ関連障害を治療するために第２の剤を投与するステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２０４】
実施形態１０７２
前記第２の剤が、ＡＰＯＢを特異的に標的とするオリゴヌクレオチドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２０５】
実施形態１０７３
前記組成物を投与するステップと、前記第２の剤を投与するステップとが、同時に、同時発生的に、別々に、または逐次行われるものである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２０６】
実施形態１０７４
細胞における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現および／またはレベルを低減する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を前記細胞に投与するステップを含み、前記標的遺伝子が、ＡＰＯＢであり、前記オリゴヌクレオチドが、ＡＰＯＢを特異的に標的とする、前記方法。
【４２０７】
実施形態１０７５
ＡＰＯＢ関連障害を治療するための医薬組成物を調製するための、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。
【４２０８】
実施形態１０７６
ＡＰＯＢ関連障害を治療するための医薬組成物または薬剤を調製または製造するための、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。
【４２０９】
実施形態１０７７
対象におけるＡＰＯＣ３関連障害を治療するための方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を治療有効量で前記対象に投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ＡＰＯＣ３を特異的に標的とする、前記方法。
【４２１０】
実施形態１０７８
前記ＡＰＯＣ３関連障害が、アテローム性動脈硬化または脂質異常症、トリグリセリドレベルの上昇、コレステロールレベルの上昇、遊離脂肪酸の上昇、および糖尿病、から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２１１】
実施形態１０７９
前記組成物が、薬学的に許容可能な担体をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２１２】
実施形態１０８０
前記方法が、前記ＡＰＯＣ３関連障害を治療するために第２の剤を投与するステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２１３】
実施形態１０８１
前記第２の剤が、ＡＰＯＣ３を特異的に標的とするオリゴヌクレオチドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２１４】
実施形態１０８２
前記組成物を投与するステップと、前記第２の剤を投与するステップとが、同時に、同時発生的に、別々に、または逐次行われるものである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２１５】
実施形態１０８３
対象における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現および／またはレベルを低減する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を治療有効量で前記対象に投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ＡＰＯＣ３を特異的に標的とする、前記方法。
【４２１６】
実施形態１０８４
前記ＡＰＯＣ３関連障害が、アテローム性動脈硬化または脂質異常症、トリグリセリドレベルの上昇、コレステロールレベルの上昇、遊離脂肪酸の上昇、および糖尿病、から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２１７】
実施形態１０８５
前記組成物が、薬学的に許容可能な担体をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２１８】
実施形態１０８６
前記方法が、前記ＡＰＯＣ３関連障害を治療するために第２の剤を投与するステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２１９】
実施形態１０８７
前記第２の剤が、ＡＰＯＣ３を特異的に標的とするオリゴヌクレオチドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２２０】
実施形態１０８８
前記組成物を投与するステップと、前記第２の剤を投与するステップとが、同時に、同時発生的に、別々に、または逐次行われるものである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２２１】
実施形態１０８９
細胞における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現および／またはレベルを低減する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を前記細胞に投与するステップを含み、前記標的遺伝子が、ＡＰＯＣ３であり、前記オリゴヌクレオチドが、ＡＰＯＣ３を特異的に標的とする、前記方法。
【４２２２】
実施形態１０９０
ＡＰＯＣ３関連障害を治療するための医薬組成物を調製するための、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。
【４２２３】
実施形態１０９１
ＡＰＯＣ３関連障害を治療するための医薬組成物または薬剤を調製または製造するため

の、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。
【４２２４】
実施形態１０９２
対象におけるＫＲＴ１４関連障害を治療するための方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を治療有効量で前記対象に投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ＫＲＴを特異的に標的とする、前記方法。
【４２２５】
実施形態１０９３
前記ＫＲＴ１４関連障害が、単純型表皮水疱症および網状色素性皮膚症から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２２６】
実施形態１０９４
前記組成物が、薬学的に許容可能な担体をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２２７】
実施形態１０９５
前記方法が、前記ＫＲＴ１４関連障害を治療するために第２の剤を投与するステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２２８】
実施形態１０９６
前記第２の剤が、ＫＲＴを特異的に標的とするオリゴヌクレオチドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２２９】
実施形態１０９７
前記組成物を投与するステップと、前記第２の剤を投与するステップとが、同時に、同時発生的に、別々に、または逐次行われるものである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２３０】
実施形態１０９８
対象における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現および／またはレベルを低減する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を治療有効量で前記対象に投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ＫＲＴを特異的に標的とする、前記方法。
【４２３１】
実施形態１０９９
前記ＫＲＴ１４関連障害が、単純型表皮水疱症および網状色素性皮膚症から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２３２】
実施形態１１００
前記組成物が、薬学的に許容可能な担体をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２３３】
実施形態１１０１
前記方法が、前記ＫＲＴ１４関連障害を治療するために第２の剤を投与するステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２３４】
実施形態１１０２
前記第２の剤が、ＫＲＴを特異的に標的とするオリゴヌクレオチドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２３５】

実施形態１１０３
前記組成物を投与するステップと、前記第２の剤を投与するステップとが、同時に、同時発生的に、別々に、または逐次行われるものである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２３６】
実施形態１１０４
細胞における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現および／またはレベルを低減する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を前記細胞に投与するステップを含み、前記標的遺伝子が、ＫＲＴ１４であり、前記オリゴヌクレオチドが、ＫＲＴを特異的に標的とする、前記方法。
【４２３７】
実施形態１１０５
ＫＲＴ１４関連障害を治療するための医薬組成物を調製するための、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。
【４２３８】
実施形態１１０６
ＫＲＴ１４関連障害を治療するための医薬組成物または薬剤を調製または製造するための、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。
【４２３９】
実施形態１１０７
対象におけるミオスタチン関連障害を治療するための方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を治療有効量で前記対象に投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ミオスタチンを特異的に標的とする、前記方法。
【４２４０】
実施形態１１０８
前記ミオスタチン関連障害が、筋骨格疾患または筋骨格障害と、筋萎縮または筋ジストロフィーと、糖質コルチコイド（コルチゾール、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、またはプレドニゾロンなど）での治療、神経の外傷に起因する脱神経、あるいは変性性神経障害、代謝性神経障害、または炎症性神経障害（例えば、ギラン・バレー症候群、末梢神経障害、または環境毒素もしくは薬剤に対する曝露）の結果、あるいはミオパチー（ミオトニーなど）、のいれずれかの結果としての筋萎縮、またはそれと関連する筋萎縮と、先天性ミオパチー（ネマレン（ｎｅｍａｌｅｎｅ）ミオパチー、マルチ／ミニコアミオパチー、および筋細管（中心核）ミオパチーが挙げられる）と、ミトコンドリアミオパチーと、家族性周期性四肢麻痺と、炎症性ミオパチーと、代謝性ミオパチー（糖原病または脂質蓄積症によって引き起こされるものなど）と、皮膚筋炎と、多発性筋炎と、封入体筋炎と、骨化性筋炎と、横紋筋融解症およびミオグロビン尿症と、筋ジストロフィー症候群（デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、肩甲上腕型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、福山型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、または遺伝性遠位型ミオパチーなど）と、骨粗鬆症、骨折、低身長、または小人症と、成人運動ニューロン疾患、乳児脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、若年性脊髄性筋萎縮症、多源性伝導ブロックを伴う自己免疫性運動神経障害、脳卒中または脊髄損傷に起因する四肢麻痺、外傷に起因する骨格不動化、臥床の長期化、随意的不活動、不随意的不活動、代謝ストレスまたは栄養不足、がん、ＡＩＤＳ、絶食、甲状腺障害、糖尿病、良性先天性筋緊張低下、セントラルコア病、熱傷、慢性閉塞性肺疾患、肝疾患（線維症、硬変などが例として挙げられる）、敗血症、腎不全、鬱血性心不全、加齢、宇宙旅行または無重力環境で過ごした時間、の結果としての筋萎縮、またはそれと関連する筋萎縮と、筋肉減弱症、皮膚萎縮、筋肉消耗、脳萎縮、アテローム性動脈硬化、動脈硬化、肺気腫、骨粗鬆症、変形性関節症、免疫不全、高血圧、認知症、ハンチントン病、アルツハイマー病、白内障、加齢性

黄斑変性、前立腺癌、脳卒中、平均余命の減少、フレイル、記憶喪失、しわ、腎機能障害、および加齢性難聴と、代謝障害（ＩＩ型糖尿病、メタボリックシンドローム、高血糖、および肥満が挙げられる）、あるいは急性および／または慢性の腎疾患または腎不全、肝線維症または肝硬変、がん（乳癌など）、パーキンソン病と、悪液質、リウマチ性関節炎と関連する悪液質、およびがんと関連する悪液質と、神経細胞死と関連する状態（ＡＬＳ、脳萎縮、または認知症など）、および貧血と、筋萎縮を引き起こす障害、または筋萎縮と関連する障害と、から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２４１】

実施形態１１０９

前記組成物が、薬学的に許容可能な担体をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２４２】

実施形態１１１０

前記方法が、前記ミオスタチン関連障害を治療するために第２の剤を投与するステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２４３】

実施形態１１１１

前記第２の剤が、ミオスタチンを特異的に標的とするオリゴヌクレオチドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２４４】

実施形態１１１２

前記組成物を投与するステップと、前記第２の剤を投与するステップとが、同時に、同時発生的に、別々に、または逐次行われるものである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２４５】

実施形態１１１３

対象における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現および／またはレベルを低減する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を治療有効量で前記対象に投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ミオスタチンを特異的に標的とする、前記方法。

【４２４６】

実施形態１１１４

前記ミオスタチン関連障害が、筋骨格疾患または筋骨格障害と、筋萎縮または筋ジストロフィーと、糖質コルチコイド（コルチゾール、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、またはプレドニゾロンなど）での治療、神経の外傷に起因する脱神経、あるいは変性性神経障害、代謝性神経障害、または炎症性神経障害（例えば、ギラン・バレー症候群、末梢神経障害、または環境毒素もしくは薬剤に対する曝露）の結果、あるいはミオパチー（ミオトニーなど）、のいれずれかの結果としての筋萎縮、またはそれと関連する筋萎縮と、先天性ミオパチー（ネマレン（ｎｅｍａｌｅｎｅ）ミオパチー、マルチ／ミニコアミオパチー、および筋細管（中心核）ミオパチーが挙げられる）と、ミトコンドリアミオパチーと、家族性周期性四肢麻痺と、炎症性ミオパチーと、代謝性ミオパチー（糖原病または脂質蓄積症によって引き起こされるものなど）と、皮膚筋炎と、多発性筋炎と、封入体筋炎と、骨化性筋炎と、横紋筋融解症およびミオグロビン尿症と、筋ジストロフィー症候群（デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、肩甲上腕型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、福山型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、または遺伝性遠位型ミオパチーなど）と、骨粗鬆症、骨折、低身長、または小人症と、成人運動ニューロン疾患、乳児脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、若年性脊髄性筋萎縮症、多源性伝導ブロックを伴う自己免疫性運動神経障害、脳卒中または脊髄損傷に起因する四肢麻痺

、外傷に起因する骨格不動化、臥床の長期化、随意的不活動、不随意的不活動、代謝ストレスまたは栄養不足、がん、ＡＩＤＳ、絶食、甲状腺障害、糖尿病、良性先天性筋緊張低下、セントラルコア病、熱傷、慢性閉塞性肺疾患、肝疾患（線維症、硬変などが例として挙げられる）、敗血症、腎不全、鬱血性心不全、加齢、宇宙旅行または無重力環境で過ごした時間、の結果としての筋萎縮、またはそれと関連する筋萎縮と、筋肉減弱症、皮膚萎縮、筋肉消耗、脳萎縮、アテローム性動脈硬化、動脈硬化、肺気腫、骨粗鬆症、変形性関節症、免疫不全、高血圧、認知症、ハンチントン病、アルツハイマー病、白内障、加齢性黄斑変性、前立腺癌、脳卒中、平均余命の減少、フレイル、記憶喪失、しわ、腎機能障害、および加齢性難聴と、代謝障害（ＩＩ型糖尿病、メタボリックシンドローム、高血糖、および肥満が挙げられる）、あるいは急性および／または慢性の腎疾患または腎不全、肝線維症または肝硬変、がん（乳癌など）、パーキンソン病と、悪液質、リウマチ性関節炎と関連する悪液質、およびがんと関連する悪液質と、神経細胞死と関連する状態（ＡＬＳ、脳萎縮、または認知症など）、および貧血と、筋萎縮を引き起こす障害、または筋萎縮と関連する障害と、から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２４７】

実施形態１１１５

前記組成物が、薬学的に許容可能な担体をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２４８】

実施形態１１１６

前記方法が、前記ミオスタチン関連障害を治療するために第２の剤を投与するステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２４９】

実施形態１１１７

前記第２の剤が、ミオスタチンを特異的に標的とするオリゴヌクレオチドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２５０】

実施形態１１１８

前記組成物を投与するステップと、前記第２の剤を投与するステップとが、同時に、同時発生的に、別々に、または逐次行われるものである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２５１】

実施形態１１１９

細胞における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現および／またはレベルを低減する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を前記細胞に投与するステップを含み、前記標的遺伝子が、ミオスタチンであり、前記オリゴヌクレオチドが、ミオスタチンを特異的に標的とする、前記方法。

【４２５２】

実施形態１１２０

ミオスタチン関連障害を治療するための医薬組成物を調製するための、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【４２５３】

実施形態１１２１

ミオスタチン関連障害を治療するための医薬組成物または薬剤を調製または製造するための、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【４２５４】

実施形態１１２２

対象におけるＰＣＳＫ９関連障害を治療するための方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を治療有効量で前記対象に投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ＰＣＳＫ９を特異的に標的とする、前記方法。

【４２５５】
実施形態１１２３
前記ＰＣＳＫ９関連障害が、アテローム性動脈硬化、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、心血管疾患、肥満、高血圧、総コレステロールレベルの上昇、非高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）コレステロールレベルの上昇、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ－Ｃ）レベルの上昇、アポリポタンパク質Ｂ１００（ＡＰＯＢ１００）レベルの上昇、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化、心血管疾患、冠動脈心疾患（ＣＨＤ）、原発性高コレステロール血症、家族性の非家族性高コレステロール血症、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（ｈｅＦＨ）、スタチンによって制御されない高コレステロール血症、およびスタチンに抵抗性の高コレステロール血症、から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２５６】
実施形態１１２４
前記組成物が、薬学的に許容可能な担体をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２５７】
実施形態１１２５
前記方法が、前記ＰＣＳＫ９関連障害を治療するために第２の剤を投与するステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２５８】
実施形態１１２６
前記第２の剤が、ＰＣＳＫ９を特異的に標的とするオリゴヌクレオチドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２５９】
実施形態１１２７
前記組成物を投与するステップと、前記第２の剤を投与するステップとが、同時に、同時発生的に、別々に、または逐次行われるものである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２６０】
実施形態１１２８
対象における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現および／またはレベルを低減する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を治療有効量で前記対象に投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ＰＣＳＫ９を特異的に標的とする、前記方法。
【４２６１】
実施形態１１２９
前記ＰＣＳＫ９関連障害が、アテローム性動脈硬化、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、心血管疾患、肥満、高血圧、総コレステロールレベルの上昇、非高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）コレステロールレベルの上昇、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ－Ｃ）レベルの上昇、アポリポタンパク質Ｂ１００（ＡＰＯＢ１００）レベルの上昇、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化、心血管疾患、冠動脈心疾患（ＣＨＤ）、原発性高コレステロール血症、家族性の非家族性高コレステロール血症、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（ｈｅＦＨ）、スタチンによって制御されない高コレステロール血症、およびスタチンに抵抗性の高コレステロール血症、から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２６２】
実施形態１１３０
前記組成物が、薬学的に許容可能な担体をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２６３】

実施形態１１３１
前記方法が、前記ＰＣＳＫ９関連障害を治療するために第２の剤を投与するステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２６４】
実施形態１１３２
前記第２の剤が、ＰＣＳＫ９を特異的に標的とするオリゴヌクレオチドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２６５】
実施形態１１３３
前記組成物を投与するステップと、前記第２の剤を投与するステップとが、同時に、同時発生的に、別々に、または逐次行われるものである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２６６】
実施形態１１３４
細胞における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現および／またはレベルを低減する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を前記細胞に投与するステップを含み、前記標的遺伝子が、ＰＣＳＫ９であり、前記オリゴヌクレオチドが、ＰＣＳＫ９を特異的に標的とする、前記方法。
【４２６７】
実施形態１１３５
ＰＣＳＫ９関連障害を治療するための医薬組成物を調製するための、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。
【４２６８】
実施形態１１３６
ＰＣＳＫ９関連障害を治療するための医薬組成物または薬剤を調製または製造するための、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。
【４２６９】
実施形態１１３７
対象におけるＰＮＰＬＡ３関連障害を治療するための方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を治療有効量で前記対象に投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ＰＮＰＬＡ３を特異的に標的とする、前記方法。
【４２７０】
実施形態１１３８
前記ＰＮＰＬＡ３関連障害が、肝疾患、脂肪肝、脂肪症、脂肪性肝炎、肝炎、および非アルコール性脂肪肝疾患から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２７１】
実施形態１１３９
前記組成物が、薬学的に許容可能な担体をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２７２】
実施形態１１４０
前記方法が、前記ＰＮＰＬＡ３関連障害を治療するために第２の剤を投与するステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２７３】
実施形態１１４１
前記第２の剤が、ＰＮＰＬＡ３を特異的に標的とするオリゴヌクレオチドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【４２７４】
実施形態１１４２
前記組成物を投与するステップと、前記第２の剤を投与するステップとが、同時に、同

時発生的に、別々に、または逐次行われるものである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２７５】

実施形態１１４３

対象における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現および／またはレベルを低減する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を治療有効量で前記対象に投与するステップを含み、前記オリゴヌクレオチドが、ＰＮＰＬＡ３を特異的に標的とする、前記方法。

【４２７６】

実施形態１１４４

前記ＰＮＰＬＡ３関連障害が、肝疾患、脂肪肝、脂肪症、脂肪性肝炎、肝炎、および非アルコール性脂肪肝疾患から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２７７】

実施形態１１４５

前記組成物が、薬学的に許容可能な担体をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２７８】

実施形態１１４６

前記方法が、前記ＰＮＰＬＡ３関連障害を治療するために第２の剤を投与するステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２７９】

実施形態１１４７

前記第２の剤が、ＰＮＰＬＡ３を特異的に標的とするオリゴヌクレオチドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２８０】

実施形態１１４８

前記組成物を投与するステップと、前記第２の剤を投与するステップとが、同時に、同時発生的に、別々に、または逐次行われるものである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【４２８１】

実施形態１１４９

細胞における標的遺伝子またはその遺伝子産物の発現および／またはレベルを低減する方法であって、前記方法が、先行実施形態のいずれかに記載の組成物を前記細胞に投与するステップを含み、前記標的遺伝子が、ＰＮＰＬＡ３であり、前記オリゴヌクレオチドが、ＰＮＰＬＡ３を特異的に標的とする、前記方法。

【４２８２】

実施形態１１５０

ＰＮＰＬＡ３関連障害を治療するための医薬組成物を調製するための、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【４２８３】

実施形態１１５１

ＰＮＰＬＡ３関連障害を治療するための医薬組成物または薬剤を調製または製造するための、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【４２８４】

実施形態１１５２

障害を治療するための医薬組成物または薬剤を調製または製造するための、先行実施形態のいずれかに記載の組成物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【４２８５】

実施形態１１５３

前記標的遺伝子の野生型配列とはマッチしないが、疾患または障害と関連する、前記標

的遺伝子の変異配列とはマッチする塩基を、前記オリゴヌクレオチドの配列が含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４２８６】

実施形態１１５４

前記標的遺伝子の野生型配列とはマッチしないが、疾患または障害と関連する、前記標的遺伝子の変異配列とはマッチする塩基を、前記オリゴヌクレオチドの配列が含み、前記塩基が、前記シード領域または前記ポストシード領域に存在する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４２８７】

実施形態１１５５

前記標的遺伝子の野生型配列とはマッチしないが、疾患または障害と関連する、前記標的遺伝子の変異配列とはマッチする塩基を、前記オリゴヌクレオチドの配列が含み、前記塩基が、前記シード領域に存在する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４２８８】

実施形態１１５６

前記標的遺伝子の野生型配列とはマッチしないが、疾患または障害と関連する、前記標的遺伝子の変異配列とはマッチする塩基を、前記オリゴヌクレオチドの配列が含み、前記塩基が、前記ポストシード領域に存在する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４２８９】

実施形態１１５７

前記標的遺伝子の野生型配列とはマッチしないが、疾患または障害と関連する、前記標的遺伝子の変異配列とはマッチする塩基を、前記オリゴヌクレオチドの配列が含み、前記塩基が、前記オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて９番目、１０番目、１１番目、１２番目、１３番目、１４番目、１５番目、１６番目、１７番目、１８番目、１９番目、または２０番目のいずれかに位置する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４２９０】

実施形態１１５８

前記標的遺伝子の野生型配列とはマッチしないが、疾患または障害と関連する、前記標的遺伝子の変異配列とはマッチする塩基を、前記オリゴヌクレオチドの配列が含み、前記塩基が、前記オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて１４番目に位置する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４２９１】

実施形態１１５９

前記標的遺伝子の野生型配列とはそれぞれがマッチしないが、疾患または障害と関連する、前記標的遺伝子の変異配列とはそれぞれがマッチする２つ以上の塩基を、前記オリゴヌクレオチドの配列が含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４２９２】

実施形態１１６０

前記標的遺伝子の野生型配列とはそれぞれがマッチしないが、疾患または障害と関連する、前記標的遺伝子の変異配列とはそれぞれがマッチする２つ以上の塩基を、前記オリゴヌクレオチドの配列が含み、前記塩基の少なくとも１つが、前記シード領域または前記ポストシード領域に存在する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４２９３】

実施形態１１６１

前記標的遺伝子の野生型配列とはそれぞれがマッチしないが、疾患または障害と関連する、前記標的遺伝子の変異配列とはそれぞれがマッチする２つ以上の塩基を、前記オリゴヌクレオチドの配列が含み、前記塩基の少なくとも１つが、前記シード領域に存在する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４２９４】

実施形態１１６２

前記標的遺伝子の野生型配列とはそれぞれがマッチしないが、疾患または障害と関連する、前記標的遺伝子の変異配列とはそれぞれがマッチする２つ以上の塩基を、前記オリゴヌクレオチドの配列が含み、前記塩基の少なくとも１つが、前記ポストシード領域に存在する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４２９５】

実施形態１１６３

前記標的遺伝子の野生型配列とはそれぞれがマッチしないが、疾患または障害と関連する、前記標的遺伝子の変異配列とはそれぞれがマッチする２つ以上の塩基を、前記オリゴヌクレオチドの配列が含み、前記塩基の少なくとも１つが、前記オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて９番目、１０番目、１１番目、１２番目、１３番目、１４番目、１５番目、１６番目、１７番目、１８番目、１９番目、または２０番目のいずれかに位置する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【４２９６】

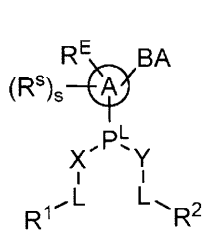
実施形態１１６４

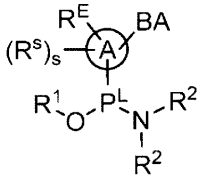
前記標的遺伝子の野生型配列とはそれぞれがマッチしないが、疾患または障害と関連する、前記標的遺伝子の変異配列とはそれぞれがマッチする２つ以上の塩基を、前記オリゴヌクレオチドの配列が含み、前記塩基のうちの１つが、前記オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて１４番目に位置する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

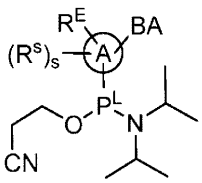
【４２９７】

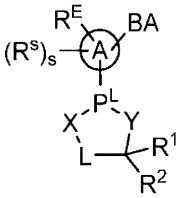
実施形態１１６５

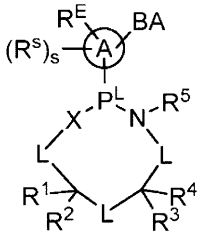
【化７５６】

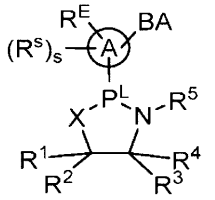

P-I、

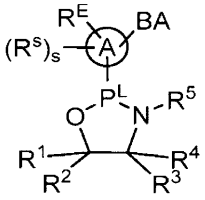

P-II、


P-III、


P-IV、


P-V、


P-VI、および


P-VII

から選択される式の構造を有する化合物またはその塩であって、式中：

R^Eが、５’末端基であり、

ＢＡがそれぞれ、独立して、C_{1-30}脂環式、C_{6-30}アリール、１～１０個のヘテロ原子を有するC_{5-30}ヘテロアリール、１～１０個のヘテロ原子を有するC_{3-30}ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、および修飾核酸塩基部分、から選択される任意で置換される基であり、

R^Sがそれぞれ、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、$-N_3$、－ＮＯ、$-NO_2$、－Ｌ－Ｒ’、－Ｌ－ＯＲ’、－Ｌ－ＳＲ’、－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｏ－Ｌ－ＯＲ’、－Ｏ－Ｌ－ＳＲ’、または－Ｏ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、

R^1、R^2、R^3、R^4、およびR^5がそれぞれ、独立してR^Sであり、

ｓが、０～２０であり、

Ｌがそれぞれ、独立して、共有結合であるか、またはC_{1-30}脂肪族基、および１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族基、から選択される任意で置換され

る直線状もしくは分枝状の二価の基であり、前記基では、１つ以上のメチレン単位が、C_{1-6}アルキレン、C_{1-6}アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、または－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－で任意かつ独立して置き換えられ、１つ以上の炭素原子が、Cy^Lで任意かつ独立して置き換えられ、

Cy^Lがそれぞれ、独立して、C_{3-20}脂環式環、C_{6-20}アリール環、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール環、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員のヘテロシクリル環、から選択される任意で置換される四価の基であり、

Ａ環がそれぞれ、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換される３～２０員の単環式環、二環式環、または多環式環であり、

P^Lが、Ｐ（＝Ｗ）、Ｐ、またはＰ→Ｂ（Ｒ’）$_3$であり、

Ｗが、Ｏ、Ｓ、またはＳｅであり、

ＸおよびＹがそれぞれ、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（－Ｌ－R^1）－、またはＬであり、

Ｒ’がそれぞれ、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、

Ｒがそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、もしくはC_{1-30}脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するC_{1-30}ヘテロ脂肪族、C_{6-30}アリール、C_{6-30}アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するC_{6-30}アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員のヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員のヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基であり、または

２つのＲ基が、任意かつ独立して一緒になって共有結合を形成し、または

同じ原子上の２つ以上のＲ基が、前記原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成し、または

２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、それらの間の介在原子と任意かつ独立して一緒になることで、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意で置換される３～３０員の単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成する、前記化合物またはその塩。

【４２９８】

実施形態１１６６

前記化合物が、式Ｐ－Ｉの構造を有する、実施形態１１６５に記載の化合物。

【４２９９】

実施形態１１６７

前記化合物が、式Ｐ－ＩＩの構造を有する、実施形態１１６５に記載の化合物。

【４３００】

実施形態１１６８

前記化合物が、式Ｐ－ＩＩＩの構造を有する、実施形態１１６５に記載の化合物。

【４３０１】

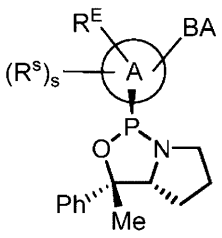
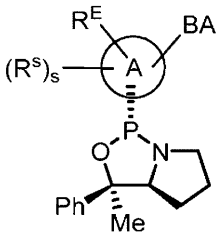
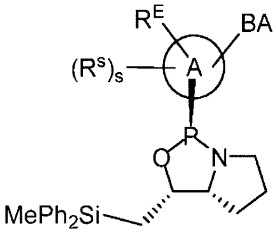
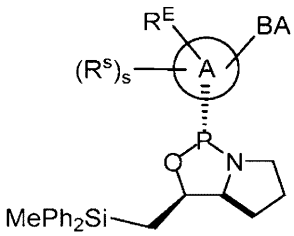
実施形態１１６９

前記化合物が、式Ｐ－ＩＶの構造を有する、実施形態１１６５に記載の化合物。

【４３０２】
実施形態１１７０
前記化合物が、式Ｐ－Ｖの構造を有する、実施形態１１６５に記載の化合物。
【４３０３】
実施形態１１７１
前記化合物が、式Ｐ－ＶＩの構造を有する、実施形態１１６５に記載の化合物。
【４３０４】
実施形態１１７２
前記化合物が、式Ｐ－ＶＩＩの構造を有する、実施形態１１６５に記載の化合物。
【４３０５】
実施形態１１７３
P^Lが、Ｐ＝Ｏである、実施形態１１６５～１１７２のいずれか１つに記載の化合物。
【４３０６】
実施形態１１７４
P^Lが、Ｐ＝Ｓである、実施形態１１６５～１１７２のいずれか１つに記載の化合物。
【４３０７】
実施形態１１７５
P^Lが、Ｐである、実施形態１１６５～１１７２のいずれか１つに記載の化合物。
【４３０８】
実施形態１１７６
ヘテロ原子がそれぞれ、酸素、硫黄、窒素、ケイ素、ホウ素、およびリンから独立して選択される、実施形態１１６５～１１７５のいずれか１つに記載の化合物。
【４３０９】
実施形態１１７７
R^1およびR^2がそれぞれ、独立して、水素であるか、またはC_{1-6}脂肪族およびC_{6-14}アリールから選択される任意で置換される基である、実施形態１１６５～１１７６のいずれか１つに記載の化合物。
【４３１０】
実施形態１１７８
R^1およびR^2がそれぞれ、独立して、C_{1-6}脂肪族およびC_{6-14}アリールから選択される任意で置換される基である、実施形態１１６５～１１７６のいずれか１つに記載の化合物。
【４３１１】
実施形態１１７９
R^1およびR^2の一方が、任意で置換されるC_{1-6}脂肪族であり、もう一方が、任意で置換されるC_{6-14}アリールである、実施形態１１６５～１１７６のいずれか１つに記載の化合物。
【４３１２】
実施形態１１８０
R^1およびR^2の一方が、任意で置換されるメチルであり、もう一方が、任意で置換されるフェニルである、実施形態１１６５～１１７６のいずれか１つに記載の化合物。
【４３１３】
実施形態１１８１
R^1およびR^2の一方が、水素であり、もう一方が、C_{1-6}脂肪族およびC_{6-14}アリールから選択される任意で置換される基である、実施形態１１６５～１１７６のいずれか１つに記載の化合物。
【４３１４】
実施形態１１８２
R^1およびR^2の一方が、水素であり、もう一方が、任意で置換されるフェニルである、実施形態１１８１に記載の化合物。

【４３１５】
実施形態１１８３
Ｒ^{1}およびＲ^{2}の一方が、水素であり、もう一方が、フェニルである、実施形態１１８１に記載の化合物。
【４３１６】
実施形態１１８４
Ｒ^{1}およびＲ^{2}の一方が、水素であり、もう一方が、任意で置換されるＣ$_{1-6}$脂肪族である、実施形態１１８１に記載の化合物。
【４３１７】
実施形態１１８５
Ｒ^{1}およびＲ^{2}の一方が、水素であり、もう一方が、－ＣＨ$_{2}$Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$であり、式中、－ＣＨ$_{2}$－が、任意で置換される、実施形態１１８１に記載の化合物。
【４３１８】
実施形態１１８６
Ｒ^{1}およびＲ^{2}の一方が、水素であり、もう一方が、－ＣＨ$_{2}$ＳｉＭｅ（Ｐｈ）$_{2}$である、実施形態１１８１に記載の化合物。
【４３１９】
実施形態１１８７
Ｒ^{3}およびＲ^{4}の一方が、水素であり、もう一方が、Ｒ^{5}と一緒になることで、Ｒ^{5}が結合している窒素に加えて０～５つのヘテロ原子を有する任意で置換される飽和または部分飽和の３～１０員の単環式環、二環式環、または多環式環を形成する、実施形態１１６５～１１８０のいずれか１つに記載の化合物。
【４３２０】
実施形態１１８８
Ｒ^{3}およびＲ^{4}の一方が、水素であり、もう一方が、Ｒ^{5}と一緒になることで、Ｒ^{5}が結合している窒素以外にヘテロ原子を有さない任意で置換される３～７員の飽和単環式環を形成する、実施形態１１６５～１１８０のいずれか１つに記載の化合物。
【４３２１】
実施形態１１８９
Ｒ^{3}およびＲ^{4}の一方が、水素であり、もう一方が、Ｒ^{5}と一緒になることで、Ｒ^{5}が結合している窒素以外にヘテロ原子を有さない任意で置換される５～６員の飽和単環式環を形成する、実施形態１１６５～１１８０のいずれか１つに記載の化合物。
【４３２２】
実施形態１１９０
Ｒ^{3}およびＲ^{4}の一方が、水素であり、もう一方が、Ｒ^{5}と一緒になることで、Ｒ^{5}が結合している窒素以外にヘテロ原子を有さない任意で置換される５員の飽和単環式環を形成する、実施形態１１６５～１１８０のいずれか１つに記載の化合物。
【４３２３】
実施形態１１９１
Ｒ^{3}およびＲ^{4}の一方が、水素であり、もう一方が、Ｒ^{5}と一緒になることで、Ｒ^{5}が結合している窒素以外にヘテロ原子を有さない５員の飽和単環式環を形成する、実施形態１１６５～１１８０のいずれか１つに記載の化合物。
【４３２４】
実施形態１１９２
Ｒ^{1}およびＲ^{2}のうち１つが水素であり、Ｒ^{3}およびＲ^{4}のうちの１つが水素であり、これらの水素がシン配置をとる、実施形態１１８１～１１９１のいずれか１つに記載の化合物。
【４３２５】
実施形態１１９３
前記化合物が、

【化７５７】


、

、

、または


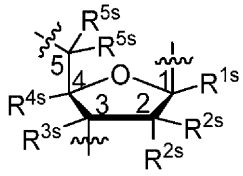
の構造を有する、実施形態１１６５～１１７７のいずれか１つに記載の化合物。

【４３２６】

実施形態１１９４

Ａ環が、

【化７５８】



であり、式中：

ＢＡが、Ｃ１で連結され、

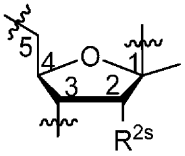
Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}、およびＲ^{5s}がそれぞれ、独立してＲ^{s}である、実施形態１１６５～１１９３のいずれか１つに記載の化合物。

【４３２７】

実施形態１１９５

Ａ環が、

【化７５９】



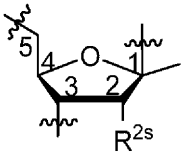
である、実施形態１１９４に記載の化合物。

【４３２８】

実施形態１１９６

Ａ環が、

【化７６０】



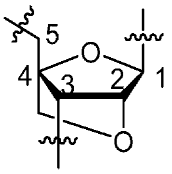
であり、式中、Ｒ^{2s}が、－ＯＨではない、実施形態１１９４に記載の化合物。

【４３２９】

実施形態１１９７

Ａ環が、任意で置換される

【化７６１】



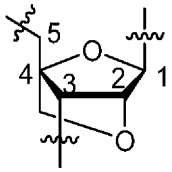
である、実施形態１１９４に記載の化合物。

【４３３０】

実施形態１１９８

Ａ環が、

【化７６２】



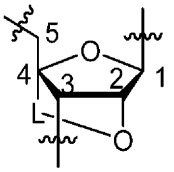
である、実施形態１１９４に記載の化合物。

【４３３１】

実施形態１１９９

Ａ環が、

【化７６３】



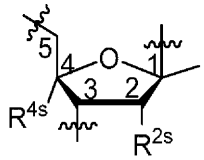
である、実施形態１１９４に記載の化合物。

【４３３２】

実施形態１２００

Ａ環が、

【化７６４】



であり、式中、R^{2s}およびR^{4s}が、Ｒであり、前記２つのＲ基が、それらの間の介在原子と一緒になって環を形成する、実施形態１１９４に記載の化合物。

【４３３３】

実施形態１２０１

ＢＡが、C_{1-30}脂環式、C_{6-30}アリール、１～１０個のヘテロ原子を有するC_{5-30}ヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有するC_{3-30}ヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基である、実施形態１１６５～１２００のいずれか１つに記載の化合物。

【４３３４】

実施形態１２０２

ＢＡが、C_{6-30}アリール、１～１０個のヘテロ原子を有するC_{5-30}ヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有するC_{3-30}ヘテロシクリル、から選択され

る任意で置換される基である、実施形態１１６５～１２００のいずれか１つに記載の化合物。

【４３３５】

実施形態１２０３

ＢＡが、１～１０個のヘテロ原子を有するヘテロアリール、および１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{3-30}$ヘテロシクリル、から選択される任意で置換される基である、実施形態１１６５～１２００のいずれか１つに記載の化合物。

【４３３６】

実施形態１２０４

ＢＡが、１～１０個のヘテロ原子を有する任意で置換されるＣ$_{5-30}$ヘテロアリール基である、実施形態１１６５～１２００のいずれか１つに記載の化合物。

【４３３７】

実施形態１２０５

ＢＡが、任意で置換または保護されるアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルである、実施形態１１６５～１２０４のいずれか１つに記載の化合物。

【４３３８】

実施形態１２０６

ＢＡが、保護されたアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルである、実施形態１１６５～１２０４のいずれか１つに記載の化合物。

【４３３９】

実施形態１２０７

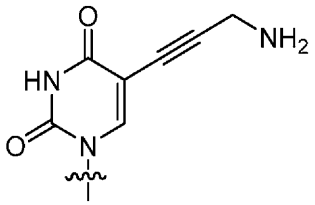
ＢＡが、任意で置換されるアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルである、実施形態１１６５～１２０４のいずれか１つに記載の化合物。

【４３４０】

実施形態１２０８

ＢＡが、

【化７６５】



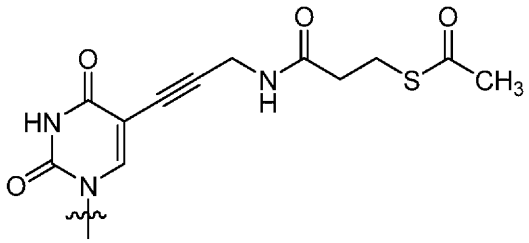
である、実施形態１１６５～１２０４のいずれか１つに記載の化合物。

【４３４１】

実施形態１２０９

ＢＡが、

【化７６６】



である、実施形態１１６５～１２０４のいずれか１つに記載の化合物。

【４３４２】

実施形態１２１０

Ｒ^{E}が、－Ｌ－Ｐ^{DB}であり、式中、Ｐ^{DB}が、リン酸基であるか、またはその誘導体もしくは生物学的等価体である、実施形態１１６５～１２０９のいずれか１つに記載の化

合物。
【４３４３】
実施形態１２１１
R^Eが、－（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－P^{DB}であり、式中、P^{DB}が、リン酸基であるか、またはその誘導体もしくは生物学的等価体である、実施形態１２１０のいずれか１つに記載の化合物。
【４３４４】
実施形態１２１２
P^{DB}が、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）（Ｈ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）（ＳＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）（ＯＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）（ＯＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＨ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＨ）（ＸＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）（Ｒ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＨ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＨ）（Ｒ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＨ）－Ｘ－Ｌ－Ｘ－Ｐ（Ｏ）（ＸＨ）（Ｈ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）（Ｒ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＸＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）（ＸＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＸＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＯＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＳＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｒ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｈ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）（ＸＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＸＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＯＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＳＲ）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｒ）、または－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（Ｈ）である、実施形態１２１０～１２１１のいずれか１つに記載の化合物。
【４３４５】
実施形態１２１３
P^{DB}におけるＸがそれぞれ、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、または共有結合である、実施形態１２１２に記載の化合物。
【４３４６】
実施形態１２１４
P^{DB}におけるＬがそれぞれ、独立して、共有結合であるか、または任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価のC_{1-6}脂肪族であり、前記C_{1-6}脂肪族では、１つ以上のメチレン単位が、－Ｏ－、－Ｓ－、または－Ｎ（Ｒ’）－で任意かつ独立して置き換えられる、実施形態１２１２～１２１３のいずれか１つに記載の化合物。
【４３４７】
実施形態１２１５
R^Eが、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$またはその塩形態である、実施形態１１６５～１２１０のいずれか１つに記載の化合物。
【４３４８】
実施形態１２１６
R^Eが、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＸＲ）$_2$またはその塩形態であり、式中、Ｘがそれぞれ、独立して－Ｏ－、－Ｓ－、または共有結合である、実施形態１１６５～１２１０のいずれか１つに記載の化合物。
【４３４９】
実施形態１２１７

R^Eが、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$またはその塩形態である、実施形態１１６５～１２１０のいずれか１つに記載の化合物。

【４３５０】

実施形態１２１８

R^Eが、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）（ＳＲ）またはその塩形態である、実施形態１１６５～１２１０のいずれか１つに記載の化合物。

【４３５１】

実施形態１２１９

R^Eが、－Ｌ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）（Ｒ）またはその塩形態である、実施形態１１６５～１２１０のいずれか１つに記載の化合物。

【４３５２】

実施形態１２２０

R^EにおけるＬが、共有結合であるか、または任意で置換される直線状もしくは分枝状の二価のC_{1-6}脂肪族であり、前記C_{1-6}脂肪族では、１つ以上のメチレン単位が、－Ｏ－、－Ｓ－、または－Ｎ（Ｒ’）－で任意かつ独立して置き換えられる、実施形態１２１５～１２１９のいずれか１つに記載の化合物。

【４３５３】

実施形態１２２１

R^EにおけるＲが、Ｈである、実施形態１２１５～１２２０のいずれか１つに記載の化合物。

【４３５４】

実施形態１２２２

R^EにおけるＲが、任意で置換されるC_{1-6}脂肪族である、実施形態１２１５～１２２０のいずれか１つに記載の化合物。

【４３５５】

実施形態１２２３

R^Eが、－Ｘ－Ｌ－Ｒである、実施形態１１６５～１２１０のいずれか１つに記載の化合物。

【４３５６】

実施形態１２２４

R^EにおけるＬが、任意で置換される二価または多価の

【化７６７】



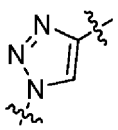
基を含む、実施形態１２２３または実施形態１２２４に記載の化合物。

【４３５７】

実施形態１２２５

R^EにおけるＬが、任意で置換される

【化７６８】



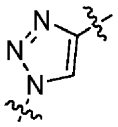
基を含む、実施形態１２２３または実施形態１２２４に記載の化合物。

【４３５８】

実施形態１２２６

R^EにおけるＬが、

【化７６９】



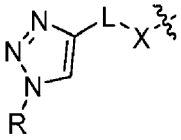
基を含む、実施形態１２２３または実施形態１２２４に記載の化合物。

【４３５９】

実施形態１２２７

R^Eが、

【化７７０】



である、実施形態１１６５～１１４２のいずれか１つに記載の化合物。

【４３６０】

実施形態１２２８

R^EにおけるＸが、－Ｃ（Ｒ）$_2$－である、実施形態１１５５～１１５９に記載の化合物。

【４３６１】

実施形態１２２９

R^EにおけるＸが、－Ｏ－である、実施形態１１５５～１１５９に記載の化合物。

【４３６２】

実施形態１２３０

R^EにおけるＸが、－Ｓ－である、実施形態１１５５～１１５９に記載の化合物。

【４３６３】

実施形態１２３１

R^EにおけるＸが、－Ｎ（Ｒ）－である、実施形態１１５５～１１５９に記載の化合物。

【４３６４】

実施形態１２３２

R^EにおけるＲがそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、またはC_{1-10}アルキル、C_{1-10}アリル、およびC_{6-14}アリールから選択される任意で置換される基である、実施形態１１５５～１１６３に記載の化合物。

【４３６５】

実施形態１２３３

R^Eが、－CH_2ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$であり、式中、Ｒが、水素ではない、実施形態１１６５～１１４２のいずれか１つに記載の化合物。

【４３６６】

実施形態１２３４

R^Eが、－CH_2ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）Ｈまたはその塩形態である、実施形態１１６５～１１４２のいずれか１つに記載の化合物。

【４３６７】

実施形態１２３５

R^Eが、－CH_2ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）（ＳＲ）またはその塩形態である、実施形態１１６５～１１４２のいずれか１つに記載の化合物。

【４３６８】

実施形態１２３６

R^Eが、－Ｌ－OR^Sである、実施形態１１６５～１２０９のいずれか１つに記載の化

合物。
【４３６９】
実施形態１２３７
R^Eが、－Ｌ－OR^Sであり、式中、R^Sが、水素ではない、実施形態１１６５～１２０９のいずれか１つに記載の化合物。
【４３７０】
実施形態１２３８
R^Eが、－Ｌ－OR^Sであり、式中、R^Sが、ヒドロキシル保護基である、実施形態１１６５～１２０９のいずれか１つに記載の化合物。
【４３７１】
実施形態１２３９
R^Eが、－Ｌ－OR^Sであり、式中、R^Sが、ＤＭＴｒである、実施形態１１６５～１２０９のいずれか１つに記載の化合物。
【４３７２】
実施形態１２４０
R^EにおけるＬが、－Ｃ（Ｒ）$_2$－Ｏ－であり、式中、－Ｃ（Ｒ）$_2$－のＲがそれぞれ、独立して、－Ｈであるか、または任意で置換されるC_{1-4}脂肪族である、実施形態１２３６～１２３９のいずれか１つに記載の化合物。
【４３７３】
実施形態１２４１
R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、－ＣＨＲ－のＲが、－Ｈであるか、または任意で置換されるC_{1-4}脂肪族である、実施形態１２３６～１２３９のいずれか１つに記載の化合物。
【４３７４】
実施形態１２４２
R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、－ＣＨＲ－のＲが、任意で置換されるC_{1-4}脂肪族である、実施形態１２３６～１２３９のいずれか１つに記載の化合物。
【４３７５】
実施形態１２４３
R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、－ＣＨＲ－のＲが、C_{1-4}脂肪族またはハロ脂肪族である、実施形態１２３６～１２３９のいずれか１つに記載の化合物。
【４３７６】
実施形態１２４４
R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、－ＣＨＲ－のＲが、C_{1-3}脂肪族またはハロ脂肪族である、実施形態１２３６～１２３９のいずれか１つに記載の化合物。
【４３７７】
実施形態１２４５
R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、－ＣＨＲ－のＲが、C_{1-2}脂肪族またはハロ脂肪族である、実施形態１２３６～１２３９のいずれか１つに記載の化合物。
【４３７８】
実施形態１２４６
R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、－ＣＨＲ－のＲが、メチルである、実施形態１２３６～１２３９のいずれか１つに記載の化合物。
【４３７９】
実施形態１２４７
R^EにおけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、－ＣＨＲ－のＲが、１つ以上のハロゲンで置換されたメチルである、実施形態１２３６～１２３９のいずれか１つに記載の化合物。
【４３８０】
実施形態１２４８

Ｌについて、－Ｏ－が、Ｒ^{S}に連結される、実施形態１２３６～１２４７のいずれか１つに記載の化合物。

【４３８１】

実施形態１２４９

Ｒ^{E}におけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、－ＣＨＲ－が、Ｒ配置を有する、実施形態１２３６～１２４８のいずれか１つに記載の化合物。

【４３８２】

実施形態１２５０

Ｒ^{E}におけるＬが、－ＣＨＲ－Ｏ－であり、式中、－ＣＨＲ－が、Ｓ配置を有する、実施形態１２３６～１２４８のいずれか１つに記載の化合物。

【４３８３】

実施形態１２５１

Ｒ^{E}が、－（Ｒ）－ＣＨ（Ｍｅ）－ＯＤＭＴｒである、実施形態１２３６～１２４８のいずれか１つに記載の化合物。

【４３８４】

実施形態１２５２

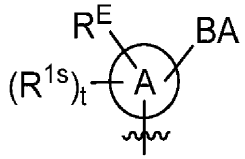
Ｒ^{E}が、－（Ｓ）－ＣＨ（Ｍｅ）－ＯＤＭＴｒである、実施形態１２３６～１２４８のいずれか１つに記載の化合物。

【４３８５】

実施形態１２５３

Ｒ^{E}を含む５’ヌクレオシドが、

【化７７１】



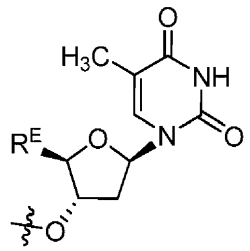
の構造を有し、式中、ＢＡが、Ｔである、実施形態１１６５～１２５２のいずれか１つに記載の化合物。

【４３８６】

実施形態１２５４

Ｒ^{E}を含む５’ヌクレオシドが、

【化７７２】



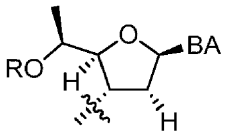
の構造を有する、実施形態１２５３に記載の化合物。

【４３８７】

実施形態１２５５

Ｒ^{E}を含む５’ヌクレオシドが、

【化７７３】



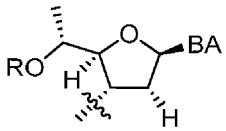
の構造またはその塩形態を有する、実施形態１１６５～１２０９のいずれか１つに記載の化合物。

【４３８８】

実施形態１２５６

R^Eを含む５’ヌクレオシドが、

【化７７４】



の構造またはその塩形態を有する、実施形態１１６５～１２０９のいずれか１つに記載の化合物。

【４３８９】

実施形態１２５７

－ＯＲが、－ＯＨではない、実施形態１２５５～１２５６のいずれか１つに記載の化合物。

【４３９０】

実施形態１２５８

－ＯＲが、保護されたヒドロキシル基である、実施形態１２５５～１２５６のいずれか１つに記載の化合物。

【４３９１】

実施形態１２５９

－ＯＲが、－ＯＤＭＴｒであり、実施形態１２５５～１２５６のいずれか１つに記載の化合物。

【４３９２】

実施形態１２６０

ＢＡが、任意で保護されるアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルである、実施形態１２５５～１２５９のいずれか１つに記載の化合物。

【４３９３】

実施形態１２６１

ＢＡが、任意で置換されるアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルである、実施形態１２５５～１２５９のいずれか１つに記載の化合物。

【４３９４】

実施形態１２６２

ＢＡが、チミンである、実施形態１２５５～１２５９のいずれか１つに記載の化合物。

【４３９５】

実施形態１２６３

前記化合物が、８０％～１００％の純度を有する、実施形態１１６５～１２６２のいずれか１つに記載の化合物。

【４３９６】

実施形態１２６４

前記化合物が、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の純

度を有する、実施形態１１６５～１２６３のいずれか１つに記載の化合物。
【４３９７】
実施形態１２６５
前記化合物が、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の純度を有する、実施形態１１６５～１２６３のいずれか１つに記載の化合物。
【４３９８】
実施形態１２６６
前記化合物が、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の純度を有する、実施形態１１６５～１２６３のいずれか１つに記載の化合物。
【４３９９】
実施形態１２６７
前記化合物が、８０％～１００％のジアステレオ純度を有する、実施形態１１６５～１２６６のいずれか１つに記載の化合物。
【４４００】
実施形態１２６８
前記化合物が、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％のジアステレオ純度を有する、実施形態１１６５～１２６６のいずれか１つに記載の化合物。
【４４０１】
実施形態１２６９
前記化合物が、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％のジアステレオ純度を有する、実施形態１１６５～１２６６のいずれか１つに記載の化合物。
【４４０２】
実施形態１２７０
前記化合物が、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％のジアステレオ純度を有する、実施形態１１６５～１２６６のいずれか１つに記載の化合物。
【実施例】
【４４０３】
前述したものは、本開示のある特定の非限定的な実施形態に関する記載である。したがって、本明細書に記載される本開示の実施形態は、本開示の原理の適用を単に例示するものであると理解されるべきである。例示した実施形態の詳細に関する本明細書での言及は、特許請求の範囲の限定を意図するものではない。
【４４０４】
オリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチド組成物を調製するある特定の方法は、当該技術分野において広く知られていて、本開示において利用され得、ＷＯ／２０１０／０６４１４６、ＷＯ／２０１１／００５７６１、ＷＯ／２０１３／０１２７５８、ＷＯ／２０１４／０１０２５０、ＵＳ２０１３／０１７８６１２、ＷＯ／２０１４／０１２０８１、ＷＯ／２０１５／１０７４２５、ＷＯ／２０１７／０１５５５５、およびＷＯ／２０１７／０６２８６２に記載されるものを含むが、これらに限定されず、その方法および試薬の各々が、参照により本明細書に組み込まれる。
【４４０５】
出願人は、提供されるオリゴヌクレオチドおよびその組成物、ならびにある特定の提供されるオリゴヌクレオチドおよびその組成物を調製する方法、評価する方法、アッセイす

る方法、および使用する方法などの、ある特定の実施例について本明細書で記載する。

【４４０６】

実施例１．オリゴヌクレオチドを評価するためのプロトコール例。

当業者が十分に理解するように、多くの技術（例えば、試薬、方法など）を利用して、提供するオリゴヌクレオチドの活性および特性を評価し得る。以下は、細胞中のオリゴヌクレオチド活性を評価するための、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用する９６ウェルプレート形式でのオリゴヌクレオチド（例として、ｓｓＲＮＡｉとして機能し得るある特定のオリゴヌクレオチドを使用する）のリバーストランスフェクションについて記載している１つのプロトコール例である：

１．各ｓｓＲＮＡｉを、好ましくは複数回（例えば、８回）の用量で、例えば、２５ｕＬの最終体積で調製する。初期濃度の例は１５０ｎＭであり得、例えば、無血清Ｏｐｔｉ－ＭＥＭ（登録商標）培地中で通常は４倍の段階希釈。

２．Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００を望ましくは使用前に穏やかに混合し、次いで別個の容器中で２５μｌの無血清Ｏｐｔｉ－ＭＥＭ（登録商標）培地中に０．２５μｌのＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００を希釈する。さらに穏やかに混合し、続いてインキュベーションを、例えば、室温で５分間行うことができる。

３．インキュベーション後、希釈したＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００（例えば、２５ｕＬ）を、（希釈した）ｓｓＲＮＡｉ分子（通常は同等の体積、例えば、２５ｕＬ）に添加し得る。組み合わせたものを望ましくは穏やかに混合し、例えば、室温で１５分間インキュベートして、複合体を形成させてよい。

４．次いで、例えば、１５，０００個のＨｅｐ３Ｂ細胞を含有する抗生物質を含まない１００μｌの完全増殖培地を、各ｓｓＲＮＡｉ分子－Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００複合体に添加することによって複合体を細胞と接触させる。これによって１５０μｌの最終体積となり、最終オリゴ濃度は、２５、６．２５、１．５６、０．３９、０．０９７、０．０２４、０．００６１、および０．００１５ｎＭである。プレートを前後に揺動させることによって、穏やかに混合する。

５．細胞を、例えば、３７℃でCO_2インキュベーター中において４８時間インキュベートする。

６．細胞を採取して、例えば、ＴｕｒｂｏＣａｐｔｕｒｅ ｍＲＮＡ ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を使用し、ベンダーが提供するプロトコールに従ってｍＲＮＡを単離する。

７．例えば、Ｒｏｃｈｅ ｃＤＮＡ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ Ｋｉｔ（Ｒｏｃｈｅ）を使用し、ベンダーが提供するプロトコールに従ってｃＤＮＡを調製する。

８．例えば、ＬｉｇｈｔＣｙｃｌｅｒ（登録商標）４８０ Ｐｒｏｂｅｓ Ｍａｓｔｅｒ ｍｉｘ（Ｒｏｃｈｅ）中において、ＨＰＲＴ１プローブと多重化した遺伝子特異的Ｔａｑｍａｎプローブを使用するＴａｑｍａｎアッセイにより、ベンダーが提供するプロトコールに従って標的ノックダウンを定量する。通常は、例えば、ＨＰＲＴ１（ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ１）などのハウスキーピング遺伝子に対してデータを正規化する。

９．複数回用量の強度／濃度を利用した場合、用量反応曲線を、例えば、Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用して各ｓｓＲＮＡｉ剤について作成し得る。所望により、IC_{50}を決定し得る。

【４４０７】

類似したプロトコールを、他の遺伝子を標的とする異なるオリゴヌクレオチドに使用することができ、このプロトコールは異なる細胞を使用し得る。

【４４０８】

あるいはまたはさらに、オリゴヌクレオチドの１つ以上の活性および特性を、本開示においては他の技術（例えば、試薬、キット、方法など）を使用して評価し得る。様々な種類のアッセイから生成した、ある特定のデータを表に提供し、例えば、本明細書で提供する技術の予想外に高い活性、安定性、選択性などを示す。

【４４０９】

様々なモデルが、対象中において提供する技術を評価するために利用可能である。一部の実施形態では、提供する技術は、動物に投与する場合に高い活性、安定性、および／または選択性を示す。当業者は、本明細書に記載されるようなオリゴヌクレオチド療法から恩恵を受ける可能性があるある特定の関連ヒト疾患、障害および／または状態に適切な、および／またはそれについて予測すると見なされる動物系を認識している。

【４４１０】

実施例２．ある特定の提供するオリゴヌクレオチドのＩＣ５０例。

実施例１に提示したものなどのプロトコールを使用して測定した、ある特定のオリゴヌクレオチド（ＡＰＯＣ３に対して一本鎖ＲＮＡｉ剤として機能し得る）のＩＣ５０を以下の表に提供する。

【表１５】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)
WV-5291	0.372
WV-6411	0.121
WV-6412	0.129
WV-6413	0.089
WV-6414	0.144
WV-6415	0.169
WV-6416	0.206
WV-6417	0.158
WV-6418	0.164
WV-6419	0.121
WV-6420	0.230
WV-6421	0.216
WV-6422	0.301
WV-6423	0.616
WV-6424	0.226
WV-6425	0.412
WV-6426	0.325
WV-6427	0.170
WV-6428	0.249
WV-6429	0.237
WV-6430	0.204
WV-6764	0.609
WV-6765	0.709

【４４１１】

実施例１に提示したものなどのプロトコールを使用して測定した、ある特定のオリゴヌクレオチド（ＰＮＰＬＡ３に対してアンチセンスオリゴヌクレオチドとして機能し得る）のＩＣ５０を以下の表に提供する。

【表１６】

Wave ID	IC 50 (nM)	位置	オリゴヌクレオチド開始位置
WV-3380	1.5	CDS	1508
WV-3393	1.1	CDS	1510
WV-3402	1.7	CDS	1511
WV-3421	1.4	3'UTR	1721
WV-3399	0.77	3'UTR	1853
WV-3404	1.6	3'UTR	1862
WV-3443	1.6	3'UTR	1863
WV-3391	0.65	3'UTR	2129
WV-3394	1.4	3'UTR	2130
WV-3408	0.92	3'UTR	2135
WV-3387	1.2	3'UTR	2136
WV-3381	1.4	3'UTR	2656

【４４１２】

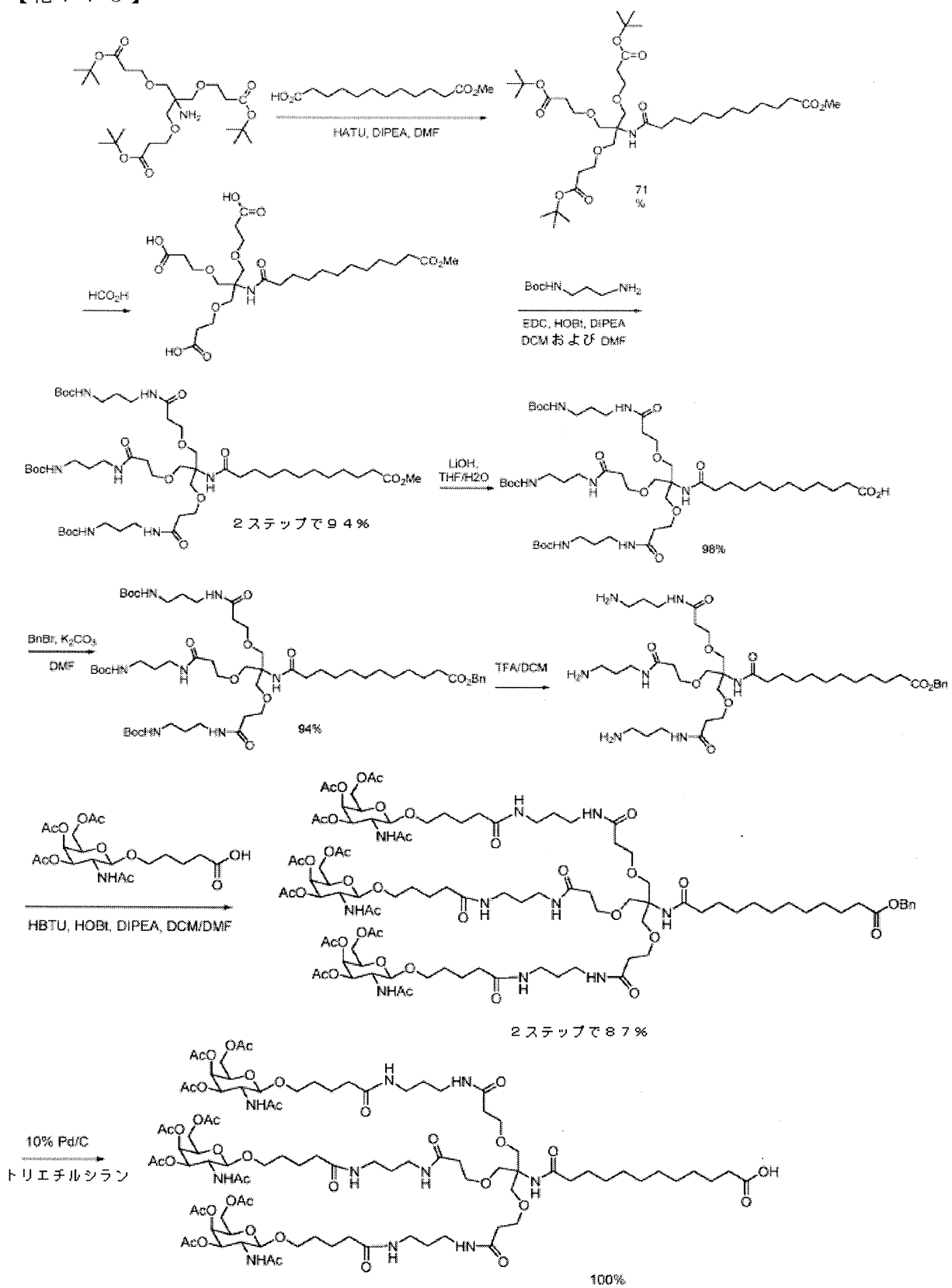
実施例３．部分を組み込むための化合物例－トリアンテナ型ＧａｌＮＡｃ（Ｃ１２、Ｃ５、またはトリアジンリンカーを有する）の合成。

一部の実施形態では、本開示は、提供するオリゴヌクレオチド中に様々な部分（例えば、炭水化物部分、脂質部分、標的化部分など）を組み込むための技術（例えば、試薬、方法、複合体など）を提供する。本明細書に記載されるのは、炭水化物部分を組み込むための、ある特定の実施例である。一部の実施形態では、炭水化物部分は、標的化部分として機能してよい。

【４４１３】

実施例３－１．１－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－１６，１６－ビス（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１１，１８－トリオキソ－１４－オキサ－６，１０，１７－トリアザノナコサン－２９－酸の合成。

【化７７５】



【４４１４】

ステップ１：３，３’－（（２－アミノ－２－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５．０ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）および１２－メトキシ－１２－オキソドデカン酸（２．４１６ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４５ｍＬ）溶液に、ＨＡＴＵ（３．７６ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．５８ｍｌ、１４．８３ｍ

ｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で５時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、ブラインで希釈してＥｔＯＡｃで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮して残渣を得て、これを１０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液～４０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液で溶出するＩＳＣＯ（１２０ｇ金シリカゲルカートリッジ）によって精製し、３，３’－（（２－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－２－（１２－メトキシ－１２－オキソドデカンアミド）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５．１３ｇ、７．０１ｍｍｏｌ、収率７０．９％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ６．０３ （ｓ，１Ｈ），３．７４ － ３．６１ （ｍ，１５Ｈ），２．４５ （ｔ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，６Ｈ），２．３１ （ｔｄ，Ｊ ＝ ７．５，３．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．１９ － ２．１０ （ｍ，２Ｈ），１．６４ － １．５９ （ｍ，４Ｈ），１．４６ （ｓ，２７Ｈ），１．３２ － １．２４ （ｍ，１２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳＩ），７３２．６ （Ｍ＋Ｈ）＋。

【４４１５】

ステップ２：３，３’－（（２－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－２－（１２－メトキシ－１２－オキソドデカンアミド）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５．０ｇ、６．８３ｍｍｏｌ）のギ酸（５０ｍＬ）溶液を、室温で４８時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、トルエン（３×）と共蒸発させて白色固体を得て、これを高真空下で２日間乾燥させた。ＬＣ－ＭＳおよびＨ ＮＭＲは、反応が完了していないことを示した。粗生成物をギ酸（５０ｍＬ）中に再溶解させた。反応混合物を室温で２４時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で蒸発させ、トルエン（３×）と共蒸発させて高真空中で乾燥し、３，３’－（（２－（（２－カルボキシエトキシ）メチル）－２－（１２－メトキシ－１２－オキソドデカンアミド）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸（４．００ｇ）を白色固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：５６２．４ （Ｍ－Ｈ）$^{-}$。

【４４１６】

ステップ３：０℃の３，３’－（（２－（（２－カルボキシエトキシ）メチル）－２－（１２－メトキシ－１２－オキソドデカンアミド）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸（３．８５ｇ、６．８３ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（３．８８ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６０ｍＬ）およびＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、（３－アミノプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．７６ｇ、２７．３ｍｍｏｌ）、ＥＤＡＣ ＨＣｌ塩（５．２４ｇ、２７．３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（８．３３ｍｌ、４７．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１５分間攪拌し、室温で２０時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了しなかったことを示した。（３－アミノプロピル）カルバミン酸ｔ－ブチル（１．５９ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ ＨＣｌ塩（１．７５ｇ、９．１３ｍｏｌ）を、反応混合物中に添加した。反応混合物を室温で４時間、絶えず攪拌した。溶媒を蒸発させて残渣を得て、これをＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）中に溶解し、水（１×）、飽和重炭酸ナトリウム（２×）、１０％クエン酸（２×）および水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをＤＣＭ～３０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（８０ｇ金カートリッジ）によって精製し、１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザオクタコサン－２８－酸メチル（６．６１ｇ、６．４０ｍｍｏｌ、２ステップで収率９４％）を白色固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：１０３３．５ （Ｍ＋Ｈ）＋。

【４４１７】

ステップ４：１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザオクタコサン－２８－酸メチ

ル（６．５６ｇ、６．３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７５ｍＬ）溶液に、ＬｉＯＨ（０．４５７ｇ、１９．０６ｍｍｏｌ）の水（２５ｍＬ）溶液を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を蒸発させ、１ＮのＨＣｌ（４５ｍＬ）を使用して酸性化し、ＤＣＭ（３×）で抽出して無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザオクタコサン－２８－酸（６．３１ｇ、６．２０ｍｍｏｌ、収率９８％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：１０１９．６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４１８】

ステップ５：１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザオクタコサン－２８－酸（６．３１ｇ、６．２０ｍｍｏｌ）および（ブロモメチル）ベンゼン（１．２７２ｇ、７．４４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液に、K_2CO_3（２．５７ｇ、１８．５９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４０℃で４時間攪拌し、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、これをＤＣＭ～３０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（８０ｇカートリッジ）によって精製し、１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザオクタコサン－２８－酸ベンジル（６．４１ｇ、５．７８ｍｍｏｌ、収率９３％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．８０（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，３Ｈ），７．３９－７．３０（ｍ，５Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，３Ｈ），５．０７（ｓ，２Ｈ），３．５３（Ｊ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，６Ｈ），３．５１（ｓ，６Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，６Ｈ），２．９４－２．８５（ｍ，６Ｈ），２．２９（ｄｔ，Ｊ＝２６．１，６．９ Ｈｚ，８Ｈ），２．０２（ｑ，Ｊ＝９．７，８．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．５６－１．３９（ｍ，１０Ｈ），１．３５（ｓ，２７Ｈ），１．２０（ｂｒｓ，１４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）：１０１９．６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４１９】

ステップ６：１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザオクタコサン－２８－酸ベンジル（２．４２ｇ、２．１８３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）溶液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（８ｍｌ、１０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、トルエン（２×）と共蒸発させてエーテルで粉砕し、高真空下で一晩乾燥させた。次のステップにＴＦＡ塩を直接使用する。

【４４２０】

ステップ７：５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタン酸（３．９１ｇ、８．７３ｍｍｏｌ）、ＨＢＴＵ（３．４８ｇ、９．１７ｍｍｏｌ）およびＨＯＢＴ（１．２３９ｇ、９．１７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（６．０８ｍｌ、３４．９ｍｍｏｌ）、続いて１２－（（１，１９－ジアミノ－１０－（（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１５－ジオキソ－８，１２－ジオキサ－４，１６－ジアザノナデカン－１０－イル）アミノ）－１２－オキソドデカン酸ベンジル（１．７６４ｇ、２．１８３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４．０ｍＬ）溶液を添加した。混合物を室温で５時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これを５カラム量の５％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出して

ＨＯＢｔを除去し、続いて５％～３０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（４０ｇ金カラム）によって精製し、１－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－１６，１６－ビス（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１１，１８－トリオキソ－１４－オキサ－６，１０，１７－トリアザノナコサン－２９－ベンジルエステル（３．９８ｇ、収率８７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．８２ － ７．７４ （ｍ，６Ｈ），７．６９ （ｔ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，３Ｈ），７．３３－７．２７ （ｍ，５Ｈ），６．９４ （ｓ，１Ｈ），５．１６ （ｄ，Ｊ ＝ ３．４ Ｈｚ，３Ｈ），５．０３ （ｓ，２Ｈ），４．９２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １１．２，３．４ Ｈｚ，３Ｈ），４．４３ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，３Ｈ），４．０２ － ３．９５ （ｍ，９Ｈ），３．８２ （ｄｔ，Ｊ ＝ １１．２，８．８ Ｈｚ，３Ｈ），３．６５ （ｄｔ，Ｊ ＝ １０．５，５．６ Ｈｚ，３Ｈ），３．５１ － ３．４４ （ｍ，１２ Ｈ），３．３６ （ｄｔ，Ｊ ＝ ９．６，６．０ Ｈｚ，３Ｈ），３．０１ － ２．９５ （ｍ，１２Ｈ），２．２９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．２３ （ｔ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，６Ｈ），２．０５ （ｓ，９Ｈ），１．９９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，８Ｈ），１．９４ （ｓ，９Ｈ），１．８４ （ｓ，９Ｈ），１．７２ （ｓ，９Ｈ），１．５０ － １．１４ （ｍ，３４Ｈ）；ＭＳ （ＥＳＩ）：１０４９．０ （Ｍ／２＋Ｈ）$^{+}$。

【４４２１】

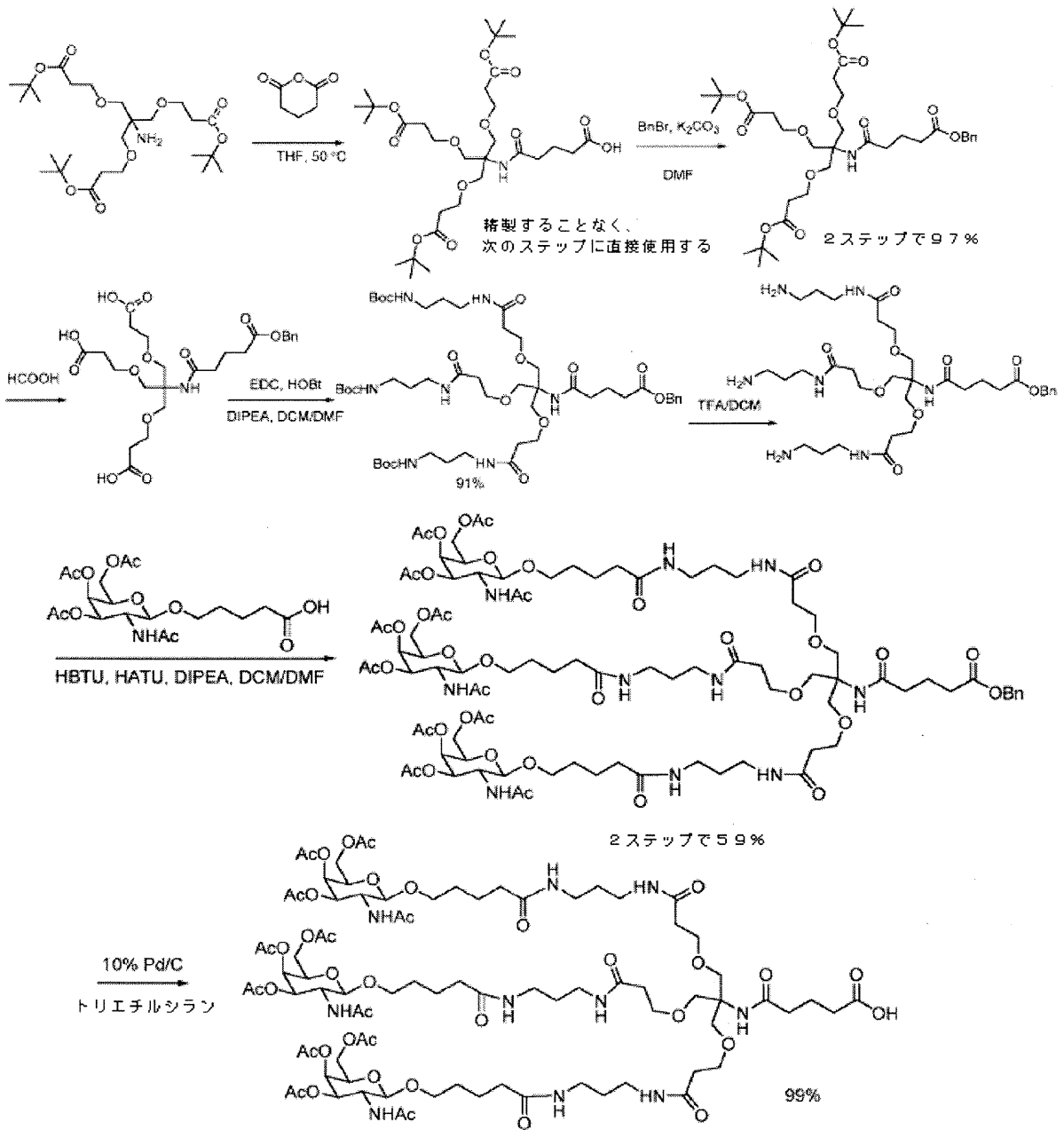
ステップ８：Ａｒでフラッシュした丸底フラスコに、１０％Ｐｄ／Ｃ（１６５ｍｇ、０．８３５ｍｍｏｌ）およびＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）を添加した。ベンジル保護トリスＧａｌＮＡｃ（１．７５ｇ、０．８３５ｍｍｏｌ）のメタノール（１５ｍＬ）溶液を添加し、続いてトリエチルシラン（２．６７ｍｌ、１６．７０ｍｍｏｌ）を滴下して添加した。混合物を室温で３時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは反応が完了したことを示し、反応物をＥｔＯＡｃで希釈してセライトに通して濾過し、２０％ＭｅＯＨのＥｔＯＡｃ溶液で洗浄して、減圧下で濃縮し、１－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－１６，１６－ビス（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１１，１８－トリオキソ－１４－オキサ－６，１０，１７－トリアザノナコサン－２９－酸（１．６７ｇ、０．８３２ｍｍｏｌ、収率１００％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １１．９５ （ｓ，１Ｈ），７．８３ － ７．７４ （ｍ，６Ｈ），７．６９ （ｔ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，３Ｈ），６．９３ （ｓ，１Ｈ），５．１６ （ｄ，Ｊ ＝ ３．４ Ｈｚ，３Ｈ），４．９２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １１．２，３．４ Ｈｚ，３Ｈ），４．４３ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，３Ｈ），４．０１ － ３．９４ （ｍ，９Ｈ），３．８２ （ｄｔ，Ｊ ＝ １１．３，８．８ Ｈｚ，３Ｈ），３．６６ （ｄｔ，Ｊ ＝ １０．７，５．６ Ｈｚ，３Ｈ），３．５４ － ３．４３ （ｍ，１２Ｈ），３．４１ － ３．３３ （ｍ，３Ｈ），３．０３ － ２．９４ （ｍ，１２Ｈ），２．２４ （ｔ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，１０Ｈ），２．１４ （ｔ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．０６ （ｓ，９Ｈ），２．００ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，８Ｈ），１．９５ （ｓ，９Ｈ），１．８４ （ｓ，９Ｈ），１．７３ （ｓ，９Ｈ），１．５１ － １．１４ （ｍ，３４Ｈ）。ＭＳ （ＥＳＩ）：１００３．８ （Ｍ／２＋Ｈ）$^{+}$。

【４４２２】

実施例３－２．２２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル

）オキシ）－７，７－ビス（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１２，１８－トリオキソ－９－オキサ－６，１３，１７－トリアザドコサン酸の合成。

【化７７６】



【４４２３】

ステップ１：３，３’－（（２－アミノ－２－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４．０ｇ、７．９１ｍｍｏｌ）およびジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２，６（３Ｈ）－ジオン（０．９０３ｇ、７．９１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液を５０℃で３時間攪拌し、室温で３時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の生成物を示した。溶媒を蒸発させて酸を得て、それを精製することなく次のステップに直接使用した。

【４４２４】

ステップ２：５－（（９－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－２，２，１６，１６－テトラメチル－４，１４－ジオキソ－３，７，１１，１

５－テトラオキサヘプタデカン－９－イル）アミノ）－５－オキソペンタン酸（４．９０ｇ、７．９１ｍｍｏｌ）および（ブロモメチル）ベンゼン（１．６２３ｇ、９．４９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液に、無水K_2CO_3（３．２７ｇ、２３．７３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４０℃で４時間撹拌し、室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、これを１０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液～５０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液で溶出するＩＳＣＯによって精製し、３，３’－（（２－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタンアミド）－２－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５．４３ｇ、７．６５ｍｍｏｌ、収率９７％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．３６ － ７．２８ （ｍ，５Ｈ），６．１０ （ｓ，１Ｈ），５．１２ （ｓ，２Ｈ），３．７０ （ｓ，６Ｈ），３．６４ （ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，６Ｈ），２．５０ － ２．３８ （ｍ，８Ｈ），２．２２ （ｔ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，２Ｈ），１．９５ （ｐ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，２Ｈ），１．４５ （ｓ，２７Ｈ）；ＭＳ，７１０．５ （Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【４４２５】

ステップ３：３，３’－（（２－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタンアミド）－２－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５．４３ｇ、７．６５ｍｍｏｌ）のギ酸（５０ｍＬ）溶液を、室温で４８時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了しなかったことを示した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物をギ酸（５０ｍＬ）中に再溶解させ、室温で６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で蒸発させ、減圧下でトルエン（３×）と共蒸発させ、真空下で乾燥し、３，３’－（（２－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタンアミド）－２－（（２－カルボキシエトキシ）メチル）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸（４．２２ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、収率１０２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．１１ （ｓ，３Ｈ），７．４１ － ７．２７ （ｍ，５Ｈ），６．９７ （ｓ，１Ｈ），５．０７ （ｓ，２Ｈ），３．５５ （ｔ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，６Ｈ），３．５３ （ｓ，６ Ｈ），２．４０ （ｔ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，６Ｈ），２．３７ － ２．２６ （ｍ，２Ｈ），２．０８ （ｔ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，２Ｈ），１．７０ （ｐ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，２Ｈ）；ＭＳ，５４２．３ （Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【４４２６】

ステップ４：０℃の３，３’－（（２－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタンアミド）－２－（（２－カルボキシエトキシ）メチル）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸（４．１０ｇ、７．５７ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（４．６０ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６０ｍＬ）およびＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、（３－アミノプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．９４ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）、ＥＤＡＣ ＨＣｌ塩（６．５３ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１０．５５ｍｌ、６０．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１５分間撹拌し、室温で２０時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了しなかったことを示した。ＥＤＡＣ ＨＣｌ塩（２．０ｇ）および（３－アミノプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ）を、反応混合物中に添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。溶媒を蒸発させて残渣を得て、これをＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）中に溶解し、水（１×）、飽和重炭酸ナトリウム（２×）、１０％クエン酸（２×）および水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをＤＣＭ～３０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（８０ｇ金カートリッジ）によって精製し、１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザヘニコサン－２１－酸ベンジル（６．９９ｇ、６．９２ｍｍｏｌ、収率９１％）を白色固体

として得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．３８－７．３３（ｍ，５Ｈ），６．８９（ｂｒｓ，３Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），５．２３（ｂｒｓ，３Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），３．７１－３．６２（ｍ，１２Ｈ），３．２９（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ），３．１４（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，６Ｈ），２．４３（ｄｔ，Ｊ＝２７．０，６．７Ｈｚ，８Ｈ），２．２４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９６（ｐ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６４－１．５９（ｍ，６Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２７Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）：１０１１．５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４２７】

ステップ５：１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザヘニコサン－２１－酸ベンジル（０．９５ｇ、０．９４０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（５ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で４時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で蒸発させて、５－（（１，１９－ジアミノ－１０－（（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１５－ジオキソ－８，１２－ジオキサ－４，１６－ジアザノナデカン－１０－イル）アミノ）－５－オキソペンタン酸ベンジルを無色の油として得た。精製することなく次のステップに直接使用する。

【４４２８】

ステップ６：５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタン酸（１．６８４ｇ、３．７６ｍｍｏｌ）、ＨＢＴＵ（１．２４６ｇ、３．２９ｍｍｏｌ）およびＨＯＢＴ（０．０５２ｇ、０．３７６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）溶液に、続いて１０－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタンアミド）－Ｎ１，Ｎ１９－ジクロロ－１０－（（３－（（３－（クロロアンモニオ）プロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１５－ジオキソ－８，１２－ジオキサ－４，１６－ジアザノナデカン－１，１９－ジアミニウム（０．７６７ｇ、０．９４０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．０ｍＬ）溶液。混合物を室温で５時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これをＤＣＭ～３０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（４０ｇ金カラム）によって精製し、２２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－７，７－ビス（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１２，１８－トリオキソ－９－オキサ－６，１３，１７－トリアザドコサンベンジルエステル（１．１１ｇ、０．５５６ｍｍｏｌ、収率５９％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：１０００．０（Ｍ／２＋Ｈ）$^{+}$。

【４４２９】

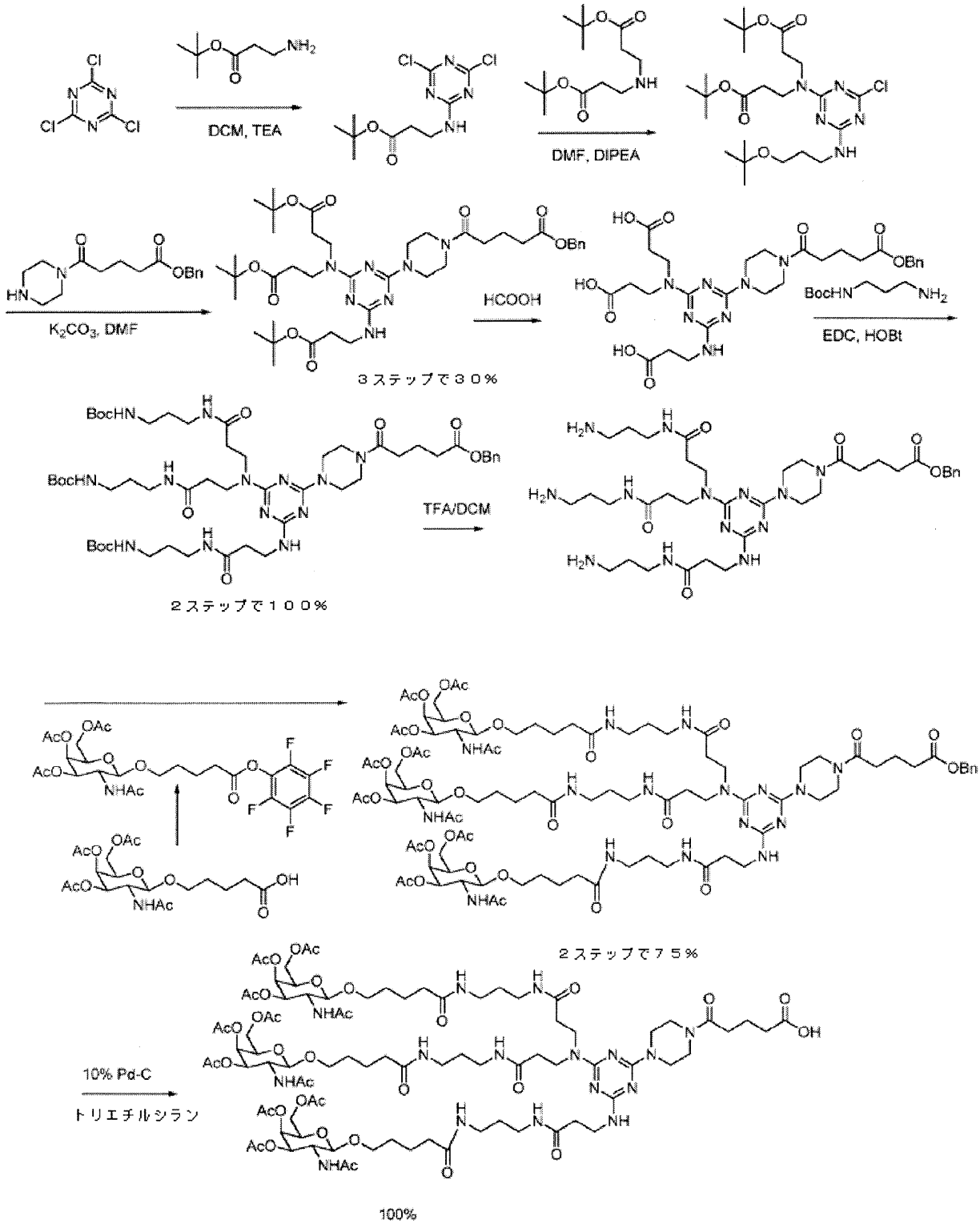
ステップ７：Ａｒでフラッシュした丸底フラスコに、１０％Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）およびＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を添加した。２２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－７，７－ビス（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１２，１８－トリオキソ－９－オキサ－６，１３，１７－トリアザドコサンベンジルエステル（１．００ｇ、０．５００ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）溶液を添加し、続いてトリエチルシラン（１．５９９ｍｌ、１０．０１ｍｍｏｌ）を滴下して添加した。混合物を室温で３時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは反応が完了したことを示し、反応物をＥｔＯＡｃで希釈して

セライトに通して濾過し、２０％ＭｅＯＨのＥｔＯＡｃ溶液で洗浄して、減圧下で濃縮し、２２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－７，７－ビス（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１２，１８－トリオキソ－９－オキサ－６，１３，１７－トリアザドコサン－１－酸（０．９４３３ｇ、０．４９４ｍｍｏｌ、収率９９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．８５ － ７．７８（ｍ，６Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，３Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），５．２０（ｄ，Ｊ ＝ ３．４ Ｈｚ，３Ｈ），４．９５（ｄｄ，Ｊ ＝ １１．２，３．５ Ｈｚ，３Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，３Ｈ），４．０５－３．９９（ｍ，９Ｈ），３．８５（ｄｔ，Ｊ ＝ １１．０，８．８ Ｈｚ，３Ｈ），３．６９（ｄｔ，Ｊ ＝ １０．６，５．８ Ｈｚ，３Ｈ），３．５２（ｄｄ，Ｊ ＝ １２．３，５．６ Ｈｚ，１２Ｈ），３．３９（ｄｔ，Ｊ ＝ １１．２，６．３ Ｈｚ，３Ｈ），３．０２（ｐ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，１２Ｈ），２．２６（ｔ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，６Ｈ），２．１７（ｔ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．１１ － ２．０７（ｍ，１１Ｈ），２．０３（ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，６Ｈ），１．９８（ｓ，９Ｈ），１．８７（ｓ，９Ｈ），１．７６（ｓ，９Ｈ），１．５３ － １．１８（ｍ，２０Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）：１９０９．４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４３０】

実施例３－３．５－（４－（４－（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－６－（ビス（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸の合成。

【化７７７】



【４４３１】

ステップ１～３：０℃の固体試薬２，４，６－トリクロロ－１，３，５－トリアジン（０．７００ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）溶液に、３－アミノプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルＨＣｌ塩（０．６９０ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．６３５ｍｌ、４．５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは所望の生成物を示した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これを次のステップに直接使用した。３－（（４，６－ジクロロ－１，３，５－トリアジン－２－イル）アミノ）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１１４ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、３，３’－アザンジイルジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．０３９ｇ

、３．８０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．３２４ｍｌ、７．６０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の生成物を示した。上記反応混合物に、５－オキソ－５－（ピペラジン－１－イル）ペンタン酸ベンジル（１．１０３ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１．５７６ｇ、１１．４０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＥｔＯＡｃで希釈し、濾過して減圧下で濃縮して残渣を得て、これを１０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液～５０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液で溶出するＩＳＣＯ（４０ｇ金）によって精製し、３，３’－（（４－（４－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタノイル）ピペラジン－１－イル）－６－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）アザンジイル）ジプロピオン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．９０ｇ、３０％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．４３ － ７．３１ （ｍ，５Ｈ），５．１２ （ｓ，２Ｈ），３．８１ － ３．６６ （ｍ，８Ｈ），３．６０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．６，４．８ Ｈｚ，４Ｈ），３．４０ （ｔ，Ｊ ＝ ５．１ Ｈｚ，２Ｈ），２．５７ － ２．４４ （ｍ，８Ｈ），２．３９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．０６ － １．９５ （ｍ，２Ｈ），１．４５ （ｓ，９Ｈ），１．４３ （ｓ，１８Ｈ）；ＭＳ （ＥＳＩ）：７８４．７ （Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【４４３２】

ステップ４：３，３’－（（４－（４－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタノイル）ピペラジン－１－イル）－６－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）アザンジイル）ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．９０ｇ、１．１４８ｍｍｏｌ）のギ酸（２０ｍＬ）溶液を、室温で一晩撹拌した。ＬＣ－ＭＳは反応が完了しなかったことを示し、溶媒を蒸発させた。ギ酸（２０ｍＬ）を反応混合物に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を濃縮し、トルエン（２×）と共蒸発させて真空下で一晩乾燥し、３，３’－（（４－（４－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタノイル）ピペラジン－１－イル）－６－（（２－カルボキシエチル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）アザンジイル）ジプロパン酸（０．７５ｇ、１．２１８ｍｍｏｌ、収率１０６％）を白色固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ），６１６．５ （Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【４４３３】

ステップ５：０℃の３，３’－（（４－（４－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタノイル）ピペラジン－１－イル）－６－（（２－カルボキシエチル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）アザンジイル）ジプロパン酸（０．７０７ｇ、１．１４８ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（０．６５１ｇ、４．８２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６０ｍＬ）およびＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、（３－アミノプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．８４０ｇ、４．８２ｍｍｏｌ）、ＥＤＡＣ ＨＣｌ塩（０．９２４ｇ、４．８２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．４００ｍｌ、８．０４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１５分間撹拌し、室温で２０時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了しなかったことを示した。（３－アミノプロピル）カルバミン酸ｔ－ブチル（０．２８ｇ）およびＥＤＣ ＨＣｌ塩（０．４６ｇ）を、反応混合物中に添加した。反応混合物を室温で４時間、絶えず撹拌した。溶媒を蒸発させて残渣を得て、これをＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）中に溶解し、水（１×）、飽和重炭酸ナトリウム（２×）、１０％クエン酸（２×）および水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをＤＣＭ～３０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（８０ｇ金カートリッジ）によって精製し、５－（４－（４－（ビス（３－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－６－（（３－（（３－（（ｔｅｒｔブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸ベンジル（１．２４ｇ、１．１４４ｍｍｏｌ、収率１００％）を白色固体として得た。Ｍ

Ｓ（ＥＳＩ）：１０８４．８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４３４】

ステップ６：５－（４－（４－（ビス（３－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－６－（（３－（（３－（（ｔｅｒｔブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸ベンジル（３２８．３ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（３．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で３時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、精製することなく次のステップに直接使用する。ＭＳ（ＥＳＩ）：７８４．６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４３５】

ステップ７：５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタン酸（０．５７０ｇ、１．２７３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．４０ｍＬ、２．２９６ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロ酢酸パーフルオロフェニル（０．５３５ｇ、１．９１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、次のステップに直接使用する。ＭＳ（ＥＳＩ）：６１４．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。５－（４－（４－（（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－６－（ビス（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸ベンジル（０．２３８ｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）およびＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．６３３ｍｌ、３．６４ｍｍｏｌ）、および（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－５－アセトアミド－２－（アセトキシメチル）－６－（（５－オキソ－５－（パーフルオロフェノキシ）ペンチル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４－ジイルジアセテート（０．７８１ｇ、１．２７３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で４時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これをＤＣＭ～４０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（４０ｇ金）によって精製し、５－（４－（４－（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－６－（ビス（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタンベンジルエステル（０．４７ｇ、０．２２７ｍｍｏｌ、収率７４．９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．８２－７．７８（ｍ，６Ｈ），７．７０（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，３Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，５Ｈ），６．６３（ｂｒｓ，１Ｈ），５．２０（ｄ，Ｊ＝３．３ Ｈｚ，３Ｈ），５．０８（ｓ，２Ｈ），４．９５（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．４ Ｈｚ，３Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，３Ｈ），４．０５－３．９６（ｍ，９Ｈ），３．８５（ｄｔ，Ｊ＝１１．１，８．８ Ｈｚ，３Ｈ），３．７２－３．５３（ｍ，１２Ｈ），３．４３－３．３６（ｍ，６Ｈ），３．０５－２．９７（ｍ，１２Ｈ），２．４１－２．２７（ｍ，１０Ｈ），２．０８（ｓ，９Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，６Ｈ），１．９８（ｓ，９Ｈ），１．８７（ｓ，９Ｈ），１．７５（ｓ，９Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．５３－１．１９（ｍ，１３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）：１０３７．０（Ｍ＋Ｈ）／２$^{+}$。

【４４３６】

ステップ８：５－（４－（４－（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ

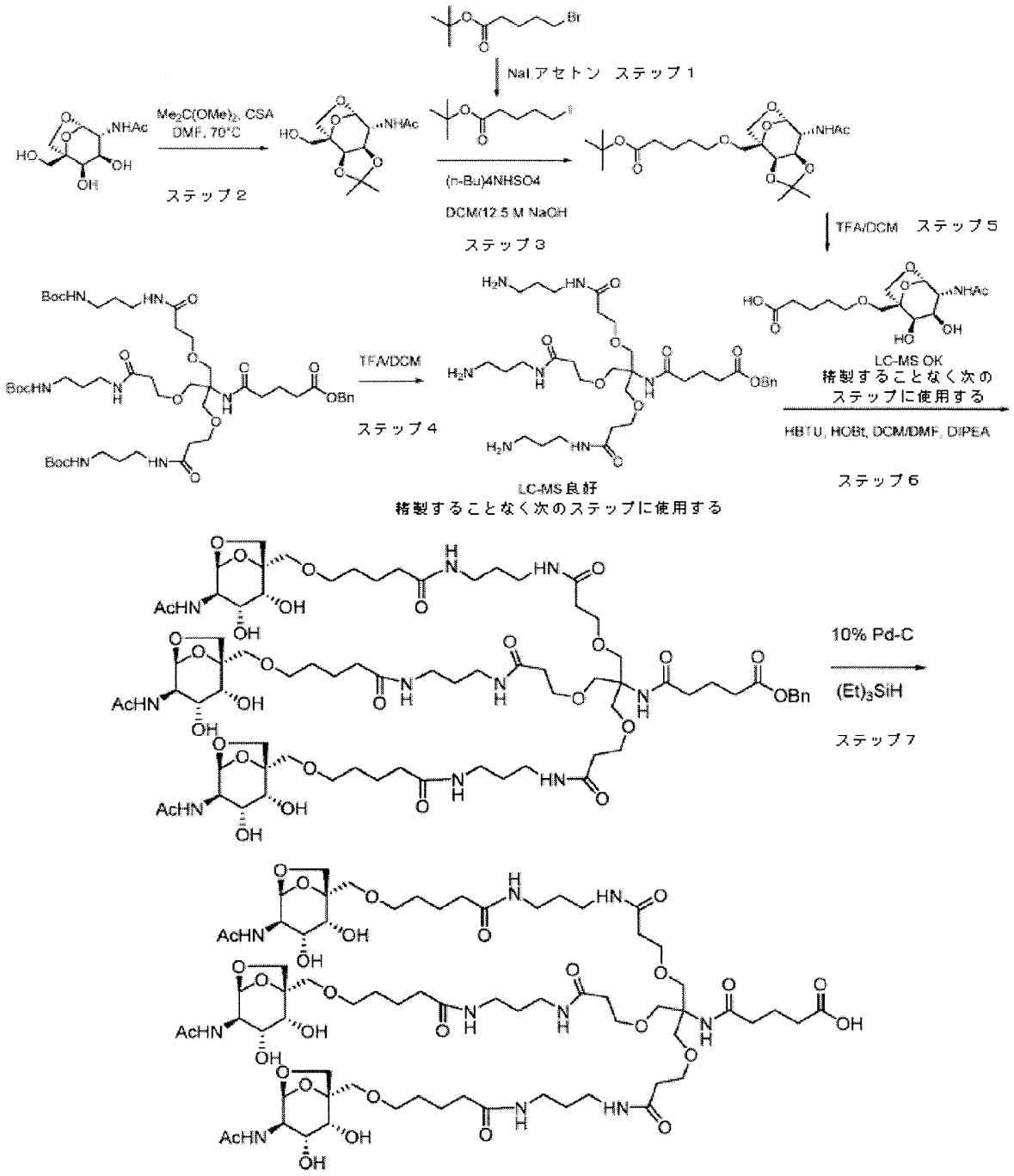
，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－６－（ビス（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタンベンジルエステル（０．３９ｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）溶液に、１０％Ｐｄ－Ｃ（５０ｍｇ）、続いてＡｒ下で１０ｍＬのＭｅＯＨを添加した。トリエチルシラン（０．６０１ｍｌ、３．７６ｍｍｏｌ）を、反応混合物にゆっくりと添加した。反応混合物を室温で２時間攪拌した。セライトに通して濾過し、５０％ＭｅＯＨのＥｔＯＡｃ溶液で洗浄して溶媒を減圧下で蒸発させ、５－（４－（４－（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－６－（ビス（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸（０．３７３ｇ、収率１００％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．８２ － ７．７８ （ｍ， ６Ｈ）， ７．７１ （ｔ， Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， ３Ｈ）， ６．６４ （ｓ， １Ｈ）， ５．２０ （ｄ， Ｊ ＝ ３．３ Ｈｚ， ３Ｈ）， ４．９５ （ｄｄ， Ｊ ＝ １１．２， ３．４ Ｈｚ， ３Ｈ）， ４．４７ （ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， ３Ｈ）， ４．０６ － ３．９６ （ｍ， ９Ｈ）， ３．８５ （ｄｔ， Ｊ ＝ １１．１， ８．８ Ｈｚ， ３Ｈ）， ３．７３ － ３．５６ （ｍ， １１Ｈ）， ３．４５ － ３．３５ （ｍ， ５Ｈ）， ３．０９ － ２．９８ （ｍ， １３Ｈ）， ２．３７ － ２．２８ （ｍ， １０Ｈ）， ２．２５ （ｔ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．０９ （ｓ， ９Ｈ）， ２．０３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ６Ｈ）， １．９８ （ｓ， ９Ｈ）， １．８８ （ｓ， ９Ｈ）， １．７６ （ｓ， ９Ｈ），１．７４ － １．６７ （ｍ， ２Ｈ）， １．５５ － １．４０ （ｍ， １５Ｈ）；ＭＳ （ＥＳＩ）：１９８３．４ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４３７】

実施例４Ａ．部分を組み込むための化合物例。

１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザテトラコサン－２４－酸の合成。

【化７７８】



【４４３８】

ステップ１：５－ブロモペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．０ｇ、１６．８７ｍｍｏｌ）のアセトン（８０ｍＬ）溶液に、ＮａＩ（７．５９ｇ、５０．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５７℃で２時間攪拌し、濾過してＥｔＯＡｃで洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これをＥｔＯＡｃ中に溶解し、水、ブラインで洗浄してNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これを２０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液～５０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液で溶出するＩＳＣＯ（４０ｇカラム）によって精製し、５－ヨードペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．５４ｇ、１５．９８ｍｍｏｌ、収率９５％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ３．１９（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．２４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８６（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７０（ｐ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）。

【４４３９】

ステップ２：Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－４－イル）アセトアミド（６００ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、２，２－ジメトキシプロパン（２０８７μｌ、１７．０３ｍｍｏｌ）、続いて（＋／－）－カンファー－１０－スルホン酸（２６４ｍｇ、１．１３５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で２４時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いでメタノール（２．５ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間攪拌し、ＴＥＡ（０．１０ｍＬ）で中和した。溶媒を蒸発させ、残渣をトルエンと共蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃ～１０％ＭｅＯＨのＥｔＯＡｃ溶液で溶出するＩＳＣＯ（２４ｇ金）によって精製し、Ｎ－（（３ａＲ，４Ｓ，７Ｓ，８Ｒ，８ａＲ）－４－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルヘキサヒドロ－４，７－エポキシ［１，３］ジオキソロ［４，５－ｄ］オキセピン－８－イル）アセトアミド（６６６ｍｇ、２．４３７ｍｍｏｌ、収率９５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．０９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－５．０５（ｍ，２Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝７．３，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－３．６０（ｍ，５Ｈ），１．８３（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ，２７４．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４４０】

ステップ３：５－ヨードペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３１０ｍｇ、４．６１ｍｍｏｌ）およびＮ－（（３ａＲ，４Ｓ，７Ｓ，８Ｒ，８ａＲ）－４－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルヘキサヒドロ－４，７－エポキシ［１，３］ジオキソロ［４，５－ｄ］オキセピン－８－イル）アセトアミド７（４２０ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．５ｍＬ）溶液に、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（７８３ｍｇ、２．３０５ｍｍｏｌ）、続いて１２．５Ｍの水酸化ナトリウム溶液（７ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２４時間攪拌した。反応混合物をＤＣＭおよび水で希釈し、ＤＣＭ（２×）で抽出した。有機層を１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で濃縮して、残渣を得た。得られた粗物質を酢酸エチル（３０ｍＬ）に添加し、５分間超音波処理した。得られた沈殿物を濾過し、酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で洗浄した。ＬＣ－ＭＳは、フィルターが所望の生成物を含有しないことを示し、これはテトラブチルアンモニウム塩であった。濾液を減圧下で濃縮して残渣を得て、これを５０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液～ＥｔＯＡｃで溶出するＩＳＣＯ（４０ｇシリカゲル金カートリッジ）によって精製し、５－（（（３ａＲ，４Ｓ，７Ｓ，８Ｒ，８ａＲ）－８－アセトアミド－２，２－ジメチルヘキサヒドロ－４，７－エポキシ［１，３］ジオキソロ［４，５－ｄ］オキセピン－４－イル）メトキシ）ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．４７０ｇ、１．０９４ｍｍｏｌ、収率７１．２％）を帯黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ５．５６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄｔｄ，Ｊ＝７．７，３．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｄｄｔ，Ｊ＝３０．５，９．２，５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，３Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，７Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ，４５２．４（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$。

【４４４１】

ステップ４：１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザヘニコサン－２１－酸ベンジル（０．１６８ｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で３時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを

示した。溶媒を減圧下で蒸発させて、５－（（１，１９－ジアミノ－１０－（（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１５－ジオキソ－８，１２－ジオキサ－４，１６－ジアザノナデカン－１０－イル）アミノ）－５－オキソペンタン酸ベンジルを無色の油として得た。ＭＳ，７１０．５（Ｍ＋Ｈ）＋。精製することなく次のステップに直接使用する。

【４４４２】

ステップ５：５－（（（３ａＲ，４Ｓ，７Ｓ，８Ｒ，８ａＲ）－８－アセトアミド－２，２－ジメチルヘキサヒドロ－４，７－エポキシ［１，３］ジオキソロ［４，５－ｄ］オキセピン－４－イル）メトキシ）ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８５ｍｇ、０．６６４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（５ｍＬ）を添加して室温で４時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を蒸発させて、５－（（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）メトキシ）ペンタン酸を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：３３４．３（Ｍ＋Ｈ）＋。精製することなく次のステップに直接使用する。

【４４４３】

ステップ６：５－（（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）メトキシ）ペンタン酸（２２１ｍｇ、０．６６４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（２３１３μｌ、１３．２８ｍｍｏｌ）、ＨＢＴＵ（２０８ｍｇ、０．５４８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（６７．３ｍｇ、０．４９８ｍｍｏｌ）、５－（（１，１９－ジアミノ－１０－（（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１５－ジオキソ－８，１２－ジオキサ－４，１６－ジアザノナデカン－１０－イル）アミノ）－５－オキソペンタン酸ベンジル（１１８ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）（ＧＬ０８－０２）のＤＭＦ（３．０ｍＬ）およびＤＣＭ（５．０ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ＬＣ－ＭＳは所望の生成物を示した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これをＤＣＭ～８０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（２４ｇ金カートリッジ）によって精製し、１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザテトラコサン－２４－酸ベンジル（２７２ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ、収率９９％）を得た（管３０～４２の生成物（４０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液～６０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液））。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．８９（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，３Ｈ），７．８１（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，３Ｈ），７．７５（ｓ，３Ｈ），７．３４（ｑ，Ｊ＝７．５，６．９ Ｈｚ，５Ｈ），７．０５（ｓ，１ Ｈ），５．０７（ｓ，５Ｈ），４．８３（ｄ，Ｊ＝５．３ Ｈｚ，３Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ），３．７３（ｄｄ，Ｊ＝２３．３，９．２ Ｈｚ，６Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，６Ｈ），３．５８－３．３５（ｍ，２７Ｈ），３．０２（ｐ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，１２Ｈ），２．３３（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，６Ｈ），２．１０（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２ Ｈ），２．０４（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，６ Ｈ），１．８２（ｓ，９Ｈ），１．７２（ｑ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，１８ Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ），１６５６．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４４４】

ステップ７：１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシ

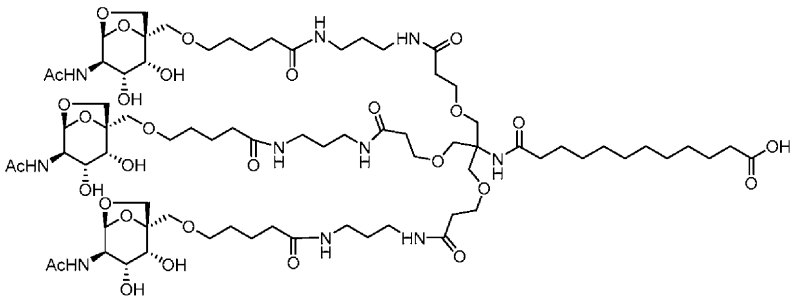
ル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザテトラコサン－２４－酸ベンジル（２７０ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）溶液に、１０％Ｐｄ－Ｃ（５０ｍｇ）、およびＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）、およびトリエチルシラン（１０４２μｌ、６．５２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間攪拌し、濾過して濃縮し、１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザテトラコサン－２４－酸（２４６ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ、収率９６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．９９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，３Ｈ），７．８２（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，３Ｈ），７．７５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，３Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），５．０７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，３Ｈ），４．８３（ｂｒｓ，３Ｈ），４．５６（ｂｒｓ，３Ｈ），３．７９－３．６８（ｍ，６Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ），３．５８－３．３４（ｍ，２７Ｈ），３．０２（ｐ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１２Ｈ），２．２７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ），２．１７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，６Ｈ），１．８２（ｓ，９Ｈ），１．６５（ｐ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．５４－１．４０（ｍ，１８Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ），１５６６．３（Ｍ＋Ｈ）＋。

【４４４５】

実施例４Ｂ．

１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザヘントリアコンタン－３１－酸の合成

【化７７９】



【４４４６】

１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザヘントリアコンタン－３１－酸を、１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，

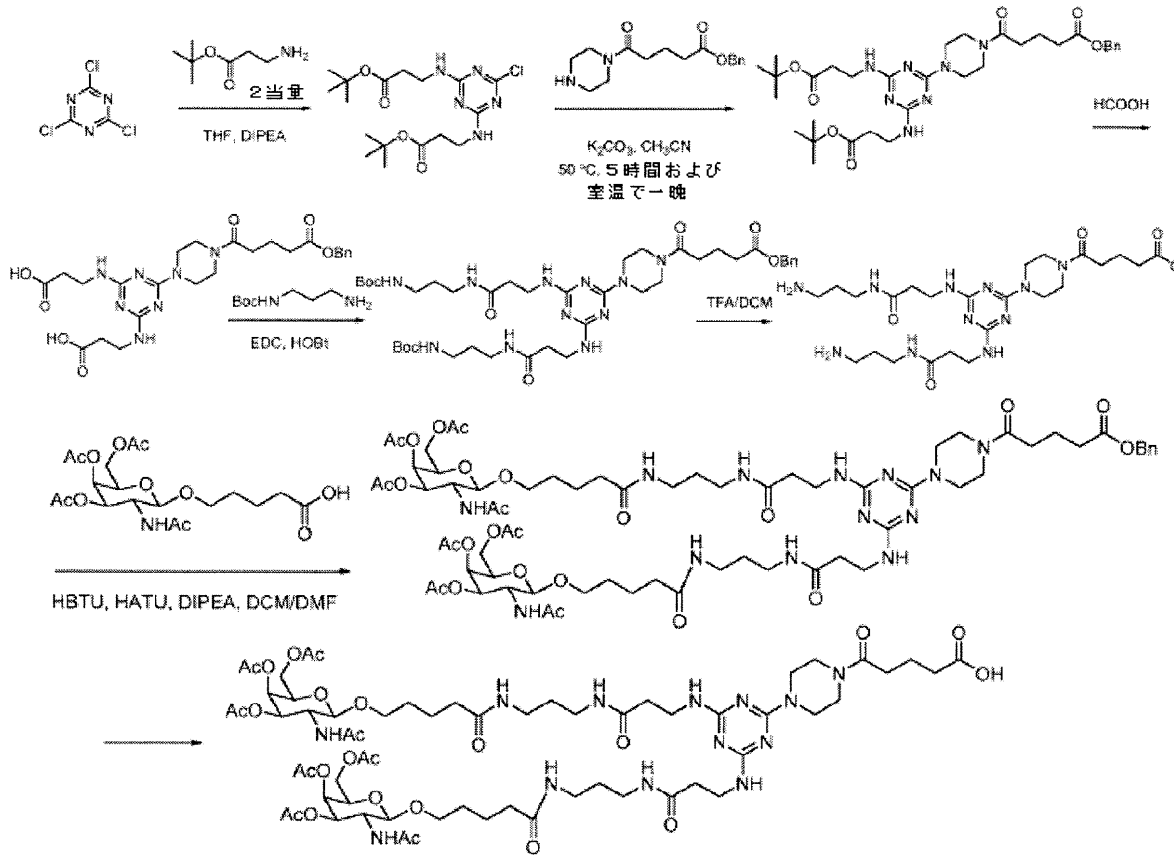
３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザテトラコサン－２４－酸と同じ手順を使用して合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．９０ （ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， ３Ｈ）， ７．８３ （ｔ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， ３Ｈ）， ７．７６ （ｔ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， ３Ｈ）， ６．９８ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， １Ｈ），５．０９ （ｓ，３Ｈ），３．８１ － ３．６９ （ｍ，６Ｈ），３．６９ － ３．６２ （ｍ，６Ｈ），３．６２ － ３．４０ （ｍ，２４Ｈ），３．０４ （ｐ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， ９Ｈ），２．２８ （ｔ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，４Ｈ），２．１８ （ｔ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．０６ （ｔ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，６Ｈ），１．８４ （ｓ，６Ｈ），１．４８ （ｔｑ，Ｊ ＝ １４．９，７．４ Ｈｚ，１６Ｈ），１．２３ （ｓ，８Ｈ）。ＭＳ（ＥＳＩ），１６６４．０ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４４７】

実施例５．部分を組み込むための化合物例。

５－（４－（４，６－ビス（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸の合成。

【化７８０】



【４４４８】

ステップ１～２：固体試薬２，４，６－トリクロロ－１，３，５－トリアジン（０．５００ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、３－アミノプロパン酸ｔｅｒｔ－ブチルＨＣｌ塩（０．９８５ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．３６ｍｌ、１３．５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で５時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳ

は所望の生成物を示した、ＭＳ（ＥＳＩ）：４０２．４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これを次のステップに直接使用した。３，３’－（（６－クロロ－１，３，５－トリアジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル））ジプロピオン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．０５２ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５０ｍＬ）溶液に、５－オキソ－５－（ピペラジン－１－イル）ペンタン酸ベンジル（１．１０３ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（２．２４８ｇ、１６．２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、５０℃で攪拌した。ＥｔＯＡｃで希釈し、濾過して減圧下で濃縮して残渣を得て、これを２０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液～５０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液で溶出するＩＳＣＯ（４０ｇ金）によって精製し、３，３’－（（６－（４－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタノイル）ピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル））ジプロピオン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．１３ｇ、６４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４３－７．３０（ｍ，５Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｂｒｓ，４Ｈ），３．６３（ｂｒｓ，６Ｈ），３．４３（ｂｒｓ，２Ｈ），２．５１（ｑ，Ｊ＝７．０，６．５Ｈｚ，６Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０９－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，１８Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）：６５６．６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４４９】

ステップ３：３，３’－（（６－（４－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタノイル）ピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル））ジプロピオン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．１０ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）のギ酸（２０ｍＬ）溶液を室温で一晩攪拌した。ＬＣ－ＭＳは反応が完了しなかったことを示し、溶媒を蒸発させた。ギ酸（２０ｍＬ）を反応混合物に添加し、反応混合物を室温で５時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を濃縮し、トルエン（２×）と共蒸発させて真空下で一晩乾燥し、３，３’－（（６－（４－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタノイル）ピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル））ジプロピオン酸（０．９１ｇ、収率１００％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ），５４４．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４５０】

ステップ４：０℃の３，３’－（（６－（４－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタノイル）ピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル））ジプロピオン酸（０．９１ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（０．７６ｇ、４．３６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）およびＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、（３－アミノプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．８４０ｇ、４．３６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ ＨＣｌ塩（０．８３６ｇ、４．３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．４６０ｍｌ、８．３９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１５分間攪拌し、室温で２０時間攪拌した。溶媒を蒸発させて残渣を得て、これをＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）中に溶解し、水（１×）、飽和重炭酸ナトリウム（２×）、１０％クエン酸（２×）および水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをＤＣＭ～３０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（８０ｇ金カートリッジ）によって精製し、５－（４－（４，６－ビス（（３－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸ベンジル（１．１１ｇ、収率７７％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：８５７．５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４５１】

ステップ５：５－（４－（４，６－ビス（（３－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸ベンジル（２１２．３ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（３．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で３時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、精製するこ

となく次のステップに直接使用する。ＭＳ （ＥＳＩ）： ６５６．３ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４５２】

ステップ６：５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタン酸（３３３ｍｇ、０．７４０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（２．１６ｍｌ、１２．４ｍｍｏｌ）、ＨＢＴＵ（２３５ｍｇ、０．６２０ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（６７ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、５－（４－（４，６－ビス（（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸ベンジル（１６３ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．０ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で３時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは所望の生成物を示した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これをＤＣＭ～５０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（２４ｇ金カートリッジ）によって精製し、若干ＨＯＢｔを含有する（２Ｒ，２’Ｒ，３Ｒ，３’Ｒ，４Ｒ，４’Ｒ，５Ｒ，５’Ｒ，６Ｒ，６’Ｒ）－（（（（（（３，３’－（（６－（４－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタノイル）ピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル））ビス（プロパノイル））ビス（アザンジイル））ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザンジイル））ビス（５－オキソペンタン－５，１－ジイル））ビス（オキシ））ビス（５－アセトアミド－２－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－６，３，４－トリイル）テトラアセテート（４６０ｍｇ）を得た。ＭＳ （ＥＳＩ），１５１５．７ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４５３】

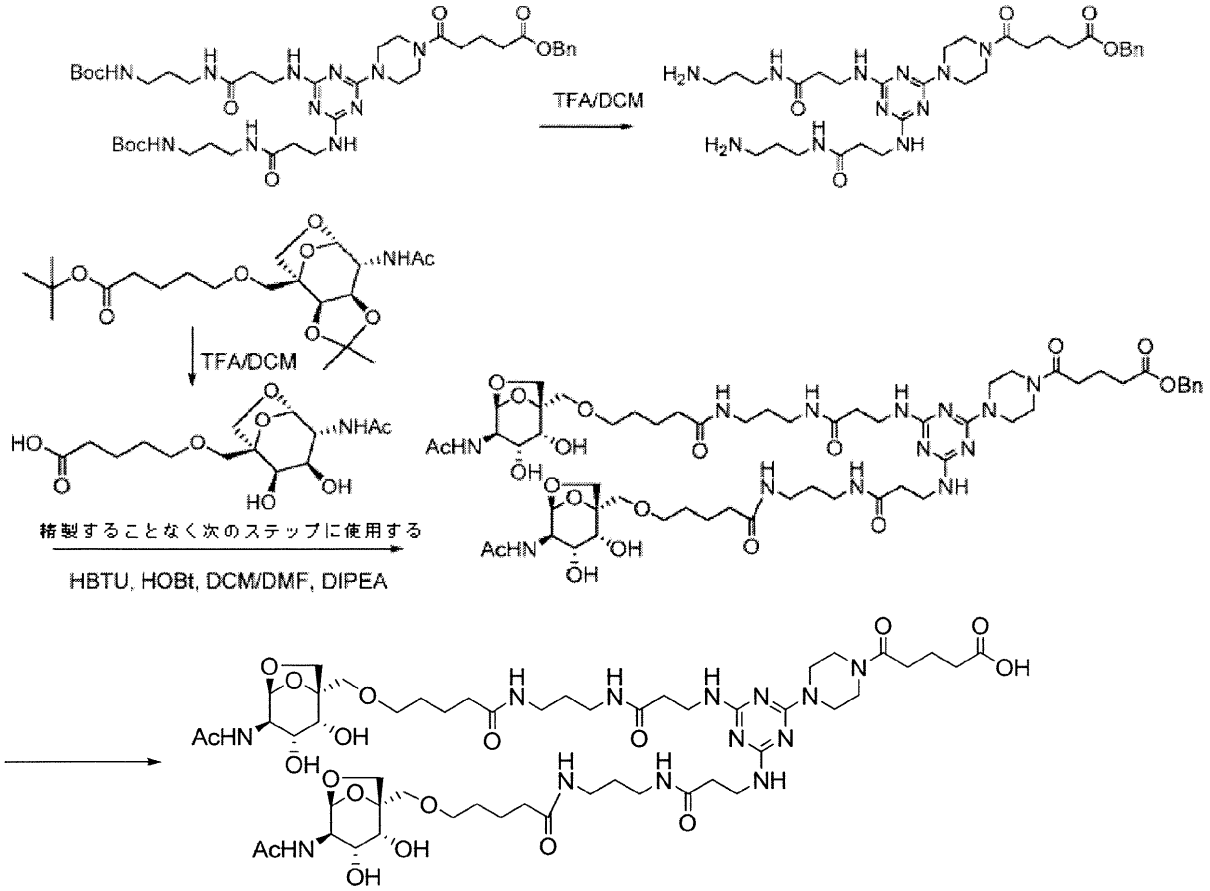
ステップ７：（２Ｒ，２’Ｒ，３Ｒ，３’Ｒ，４Ｒ，４’Ｒ，５Ｒ，５’Ｒ，６Ｒ，６’Ｒ）－（（（（（（３，３’－（（６－（４－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタノイル）ピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル））ビス（プロパノイル））ビス（アザンジイル））ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（アザンジイル））ビス（５－オキソペンタン－５，１－ジイル））ビス（オキシ））ビス（５－アセトアミド－２－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－６，３，４－トリイル）テトラアセテート（０．４４ｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）溶液に、１０％Ｐｄ－Ｃ（４０ｍｇ）、続いてＡｒ下で２．０ｍＬのＭｅＯＨを添加した。トリエチルシラン（２．７８４ｍｌ、１７．４３ｍｍｏｌ）を、反応混合物にゆっくりと添加した。反応混合物を室温で２時間攪拌し、セライトに通して濾過して、５０％ＭｅＯＨのＥｔＯＡｃ溶液で洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させて、５－（４－（４，６－ビス（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸（０．４３ｇ、収率１００％）を白色固体で得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： １４２５．０ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４５４】

実施例６．部分を組み込むための化合物例。

５－（４－（４，６－ビス（（３－（（３－（５－（（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）メトキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸の合成。

【化７８１】



【４４５５】

ステップ１：５－（４－（４，６－ビス（（３－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸ベンジル（２１２．３ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（３．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で３時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、精製することなく次のステップに直接使用する。ＭＳ（ＥＳＩ）：６５６．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４５６】

ステップ２：５－（（（３ａＲ，４Ｓ，７Ｓ，８Ｒ，８ａＲ）－８－アセトアミド－２，２－ジメチルヘキサヒドロ－４，７－エポキシ［１，３］ジオキソロ［４，５－ｄ］オキセピン－４－イル）メトキシ）ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３７３ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（５ｍＬ）を添加して室温で４時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を蒸発させて、５－（（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）メトキシ）ペンタン酸を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：３３４．３（Ｍ＋Ｈ）＋。精製することなく次のステップに直接使用する。

【４４５７】

ステップ３：５５－（（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）メトキシ）ペンタン酸（２８９ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（２．１６ｍｌ、１２．４ｍｍｏｌ）、ＨＢＴＵ（３３０ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（６７ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、５－（４－（４，６－ビス（（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸ベンジル（１６３ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．０ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で３

時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは所望の生成物を示した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これをＤＣＭ～５０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（２４ｇ金カートリッジ）によって精製し、５－（４－（４，６－ビス（（３－（（３－（５－（（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）メトキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸ベンジル（２２７ｍｇ、７１％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ），１２８７．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４５８】

ステップ４：５－（４－（４，６－ビス（（３－（（３－（５－（（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）メトキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸ベンジル（０．１６７ｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）溶液に、１０％Ｐｄ－Ｃ（５０ｍｇ）、続いてＡｒ下で２．０ｍＬのＭｅＯＨを添加した。トリエチルシラン（１．６６ｍｌ、１０．３９ｍｍｏｌ）を、反応混合物にゆっくりと添加した。反応混合物を室温で２時間攪拌し、セライトに通して濾過して、５０％ＭｅＯＨのＥｔＯＡｃ溶液で洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させて、５－（４－（４，６－ビス（（３－（（３－（５－（（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）メトキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸（３２ｍｇ、収率２１％）を白色固体で得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：１１９６．７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４４５９】

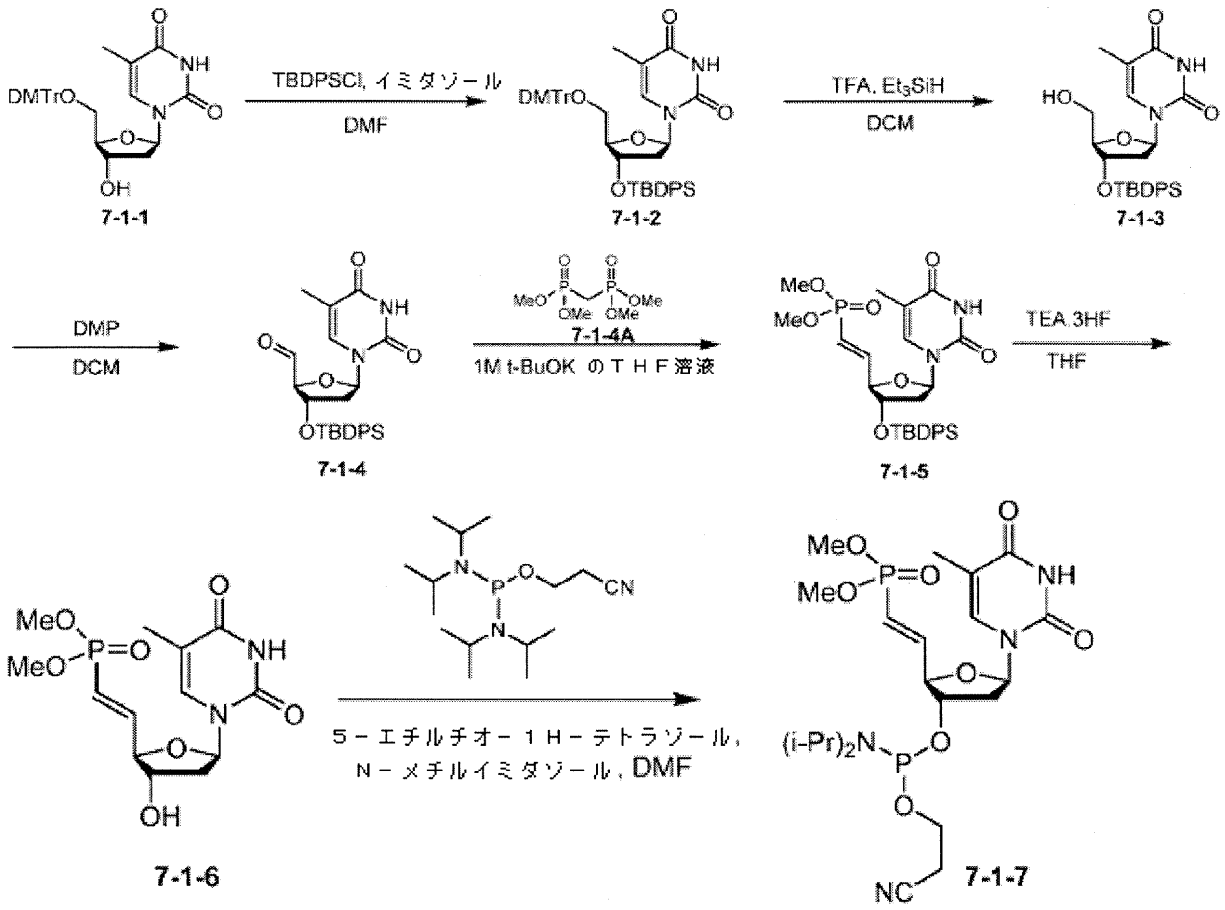
実施例７．ある特定のホスホラミダイトの調製例。

一部の実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド調製のためのモノマー（ホスホラミダイト）およびその方法を提供する。一部の実施形態では、提供するホスホラミダイトは、特有のおよび／または大幅に改善された活性および／または特性を提供する５’末端構造を含む。一部の実施形態では、提供するホスホラミダイトは、オリゴヌクレオチド中への組込みのために所望の化学的部分、例えば、炭水化物部分、脂質部分などを含む。一部の実施形態では、提供するホスホラミダイトは、所望の化学的部分、例えば、炭水化物部分、脂質部分などの組込みのためにリンカー／ハンドルを含む。本開示においては多くの技術を利用してホスホラミダイトを調製することができ、ＷＯ／２０１０／０６４１４６、ＷＯ／２０１１／００５７６１、ＷＯ／２０１３／０１２７５８、ＷＯ／２０１４／０１０２５０、ＵＳ２０１３／０１７８６１２、ＷＯ／２０１４／０１２０８１、ＷＯ／２０１５／１０７４２５、ＷＯ／２０１７／０１５５５５、およびＷＯ／２０１７／０６２８６２に記載されるものを含むが、これらに限定されず、その方法および試薬の各々が、参照によって本明細書に組み込まれる。例として以下に提供するのは、ある特定のホスホラミダイトの調製である。

【４４６０】

実施例７－１．チミジン－５’－ジメチルビニルホスホネート－２’－デオキシ－３’－ＣＮＥホスホラミダイト。

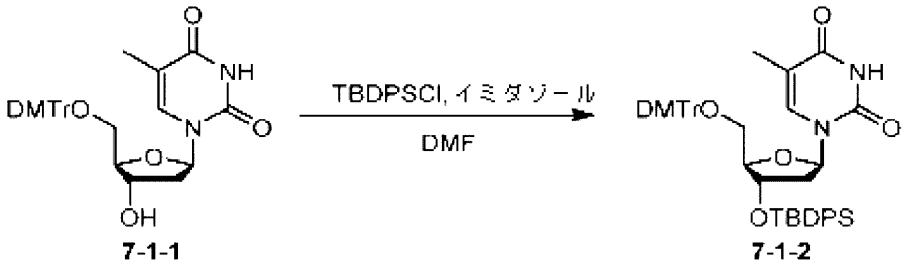
【化７８２】



【４４６１】

化合物７－１－２の調製。

【化７８３】



【４４６２】

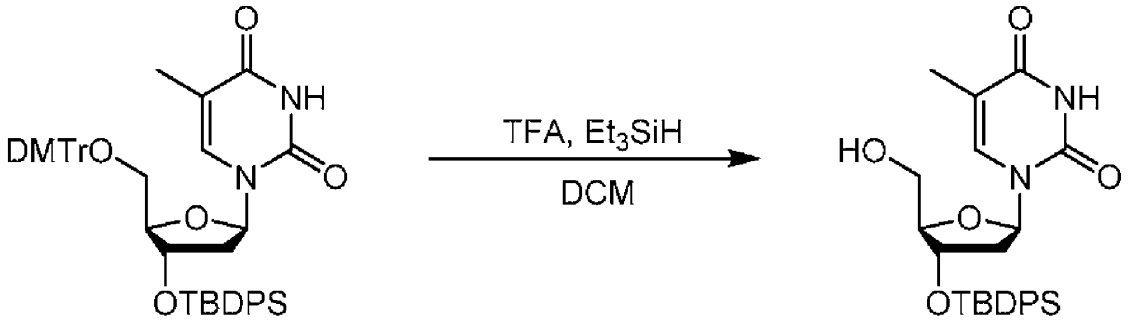
化合物７－１－１（２０．００ｇ、３６．７２ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＭＦ（１００．００ｍＬ）溶液に、イミダゾール（２５．００ｇ、３６７．２０ｍｍｏｌ、１０．００当量）、続いてＴＢＤＰＳＣｌ（５０．４７ｇ、１８３．６０ｍｍｏｌ、４７．１７ｍＬ、５．００当量）を添加した。反応混合物を２５℃で１６時間攪拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１：１）は、化合物７－１－１が完全に消費されたことを示した。ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）を添加し、混合物を水（６０ｍＬ＊３）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１、１：１、１：４）によって精製した。化合物７－１－２（３０．００ｇ）を白色泡状固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）δ＝８．１６５（ｓ，１Ｈ），７．５７５－７．０８０（ｍ，２１Ｈ），６．７１８－６．７４１（ｍ，４Ｈ），６．４７３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２０－４．５３４（ｍ，１Ｈ），４．０３７－

４．０４３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７５８（ｓ，６Ｈ），３．１８４－３．２１７（ｍ，１Ｈ），２．８４１－２．８７４（ｍ，１Ｈ），２．３１９－２．３３８（ｍ，１Ｈ），２．０２５－２．０７８（ｍ，１Ｈ），１．３２１（ｓ，３Ｈ），１．０２１（ｓ，９Ｈ）。

【４４６３】

化合物７－１－３の調製。

【化７８４】



7-1-2 **7-1-3**

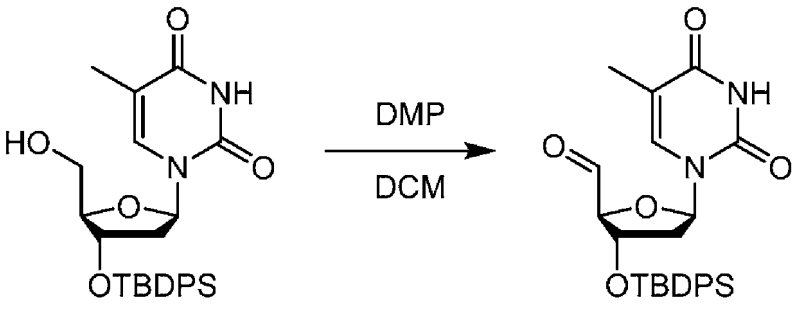
【４４６４】

化合物７－１－２（２５．００ｇ、３１．９３ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（２５０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（８．３７ｇ、７３．４４ｍｍｏｌ、５．４４ｍＬ、２．３０当量）を添加した。溶液の色が赤色に変化した。Et_3SiH（８．１７ｇ、７０．２４ｍｍｏｌ、１１．１９ｍＬ、２．２０当量）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で２時間攪拌すると、赤色の溶液は無色になった。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）は、化合物７－１－２が完全に消費されたことを示した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解させた。有機相を$NaHCO_3$（４０ｍＬ）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させて、濾過して濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１、１：１）によって精製した。化合物７－１－３（９．８０ｇ、収率５６．２０％、純度８８％）を白色固体として得た。^1H ＮＭＲ：（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）δ＝８．１０８（ｓ，１Ｈ），７．６４３（ｓ，１Ｈ），７．４０３－７．４１２（ｍ，６Ｈ），７．２６９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），６．２１７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４５１（ｓ，１Ｈ），３．９７５（ｓ，１Ｈ），３．６３１（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ），３．２５５（ｓ，１Ｈ），２．２６４－２．２９６（ｍ，１Ｈ），２．１３６－２．１８４（ｍ，１Ｈ），１．９５７（ｓ，１Ｈ），１．８５９（ｓ，３Ｈ），１．０９０（ｓ，９Ｈ）。

【４４６５】

化合物７－１－４の調製。

【化７８５】

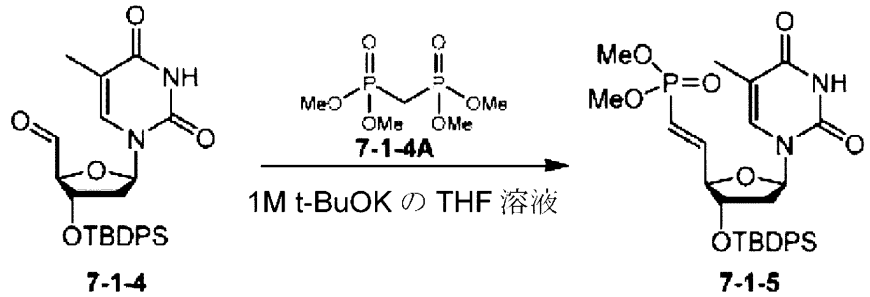


7-1-3 **7-1-4**

【４４６６】
化合物７－１－３（１８．００ｇ、３７．４５ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（５００ｍＬ）溶液に、ＤＭＰ（１７．４７ｇ、４１．２０ｍｍｏｌ、１２．７５ｍＬ、１．１０当量）を０℃で添加した。反応混合物を２５℃で３時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）は、反応が完了したことを示した。Na_2SO_3（飽和、１００ｍＬ）および$NaHCO_3$（飽和１００ｍＬ）を順次添加した。混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させて濃縮した。化合物７－１－４（１７．９２ｇ、粗）を黄色油として得た。

【４４６７】
化合物７－１－５の調製。

【化７８６】

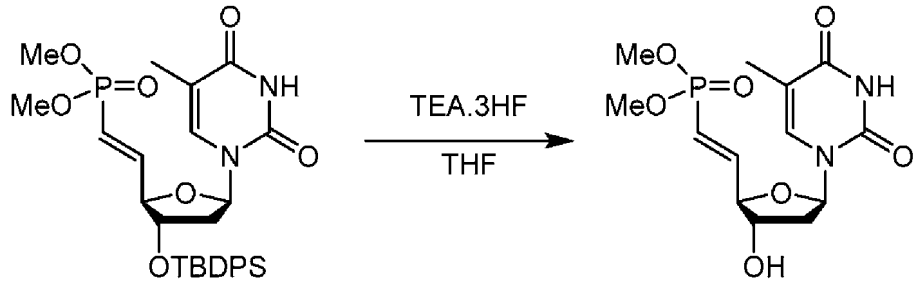


7-1-4　　7-1-5

【４４６８】
化合物７－１－４Ａ（１６．０８ｇ、６９．２６ｍｍｏｌ、１．８５当量）のＴＨＦ（２９ｍＬ）溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ、６９．２６ｍＬ、１．８５当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で１０分間攪拌し、次いで最高２５℃まで３０分間加温した。上記の混合物を、化合物７－１－４（１７．９２ｇ、３７．４４ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ（３６ｍＬ）溶液に０℃で添加した。反応混合物を０℃で１時間攪拌し、次いで最高２５℃まで８０分加温した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）は、反応が完了したことを示した。反応混合物に水（２００ｍＬ）を添加し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ＊４）で抽出した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過して濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ（１０％ＤＣＭ）：ＥＡ＝１０：１、１：８）によって精製した。化合物７－１－５（１５．００ｇ）を黄色固体として得た。

【４４６９】
化合物７－１－６の調製。

【化７８７】



7-1-5　　7-1-6

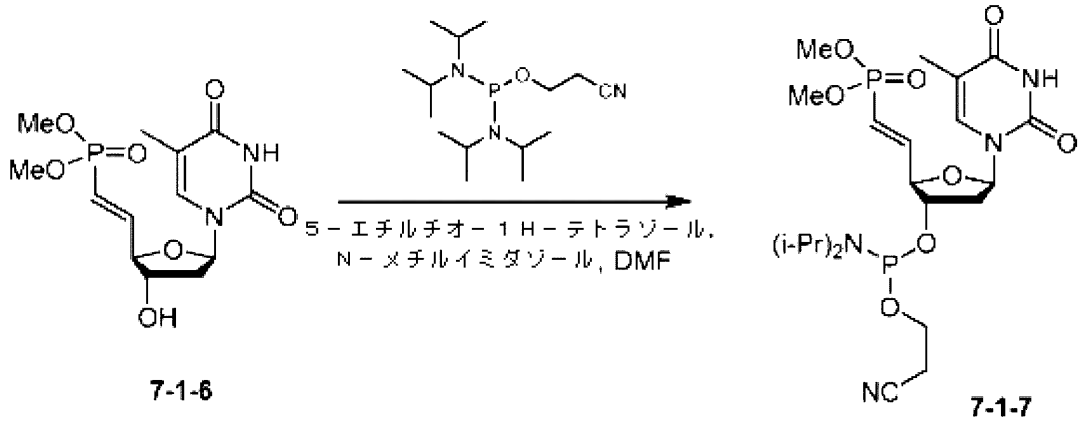
【４４７０】
化合物７－１－５（２１．００ｇ、３５．９２ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン、三フッ化水素酸塩（２８．９５ｇ、１７９．５９ｍｍｏｌ、２９．２４ｍＬ、５．００当量）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で２０時間攪拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）は、反

応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、混合物をｐＨ＝７までNa_2CO_3（水溶液、飽和）で中和した。水相を凍結乾燥した。凍結乾燥固体を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１（３００ｍＬ＊２）で洗浄した。有機相を濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１００：１、１００：８）によって精製した。化合物７－１－６（５．２０ｇ、１５．０２ｍｍｏｌ、収率４１．８１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）δ＝９．５２１（ｓ，１Ｈ），７．１２０（ｓ，１Ｈ），６．９７４－７．０７４（ｍ，１Ｈ），６．３７２－６．４０５（ｍ，１Ｈ），５．９６１－６．０５０（ｍ，１Ｈ），４．６８４（ｓ，１Ｈ），４．５０４－４．５１８（ｍ，１Ｈ），４．３９３－４．４０９（ｍ，１Ｈ），３．７２６－３．７７５（ｍ，６Ｈ），３．１５１－３．１８０（ｍ，２Ｈ），２．４１１－２．４２７（ｍ，１Ｈ），１．９３０－２．２１８（ｍ，１Ｈ），１．９２７（ｓ，３Ｈ）。

【４４７１】

化合物７－１－７の調製。

【化７８８】



7-1-6　　7-1-7

【４４７２】

化合物７－１－６（３．８０ｇ、１０．９７ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＭＦ（２３ｍＬ）溶液に、５－エチルスルファニル－２Ｈ－テトラゾール（１．４３ｇ、１０．９７ｍｍｏｌ、１．００当量）、１－メチルイミダゾール（１．８０ｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１．７５ｍＬ、２．００当量）および３－ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスファニルオキシプロパンニトリル（４．９６ｇ、１６．４６ｍｍｏｌ、５．２２ｍＬ、１．５０当量）を添加した。反応混合物を２５℃でN_2下において３時間攪拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）は、反応が完了したことを示した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ＊４）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。カラムを、ＭｅＯＨ（２０分）、ＥＡ（２０分）、石油エーテル（２０分）、および石油エーテル／酢酸エチル（２０分）で溶出した。このように得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１、１：１、次いでＥｔＯＡｃ／アセトニトリル＝１０００：１、１００：２、１００：４で溶出）によって精製した。化合物７－１－７（４．８０ｇ、８．７８ｍｍｏｌ、収率８０．０４％）を黄色固体として得た。ＭＳ：ＬＣＭＳ，計算値$C_{22}H_{36}N_4O_8P_2$，５４６．２００８；＋Ｖｅモードでの実測値５６８．９５；５６９．４３［Ｍ＋Ｎａ］。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）δ＝９．４８９（ｓ，１Ｈ），７．２３３（ｓ，１Ｈ），６．８３５－７．０３５（ｍ，１Ｈ），６．３０３－６．３３７（ｍ，１Ｈ），５．９３１－５．９８３（ｍ，１Ｈ），４．３８８－４．５０４（ｍ，１Ｈ），３．７０３－３．８４６（ｍ，１Ｈ），３．６６６－３．６９４（ｍ，６Ｈ），３．５３３－３．５５９（ｍ，２Ｈ），２．５９４－２．７０２（ｍ，２Ｈ），２．１６２－２．５７

８（ｍ，２Ｈ），１．８６３（ｓ，３Ｈ），１．１１－１．１８９（ｍ，１２Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１６３．６６，１６２．５４，１５０．４７，１５０．４０，１４８．６８，１４８．６１，１４８．４１，１４８．３５，１３５．１０，１３５．０１，１１８．７３，１１８．２５，１１７．７６，１１７．６１，１１６．９１，１１６．８５，１１６．３８，１１１．７４，８４．８３，８４．７９，８４．７５，８４．７２，８４．６２，８４．５６，８４．５３，８４．５０，８４．４０，８４．３３，７７．４０，７７．２９，７７．０９，７６．７７，７６．０３，７５．８７，７５．４９，７５．４８，７５．３４，７５．３２，５８．２１，５８．１９，５８．１６，５８．１２，５８．００，５７．９２，５２．５９，５２．５５，５２．５４，５２．５２，５２．４９，５２．４６，４５．３３，４５．２７，４３．４３，４３．４０，４３．３０，４３．２７，３８．４５，３８．４０，３８．３７，３６．４５，２４．６２，２４．５７，２４．５４，２４．４９，２４．４６，２２．９６，２２．９４，２２．８８，２２．８５，２０．４７，２０．３９，２０．３７，２０．３０，２０．１１，２０．０４，１２．５０，１２．４８。^{31}ＰＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１４９．４０，１４９．３８，１９．９９，１９．６４，１４．１０。

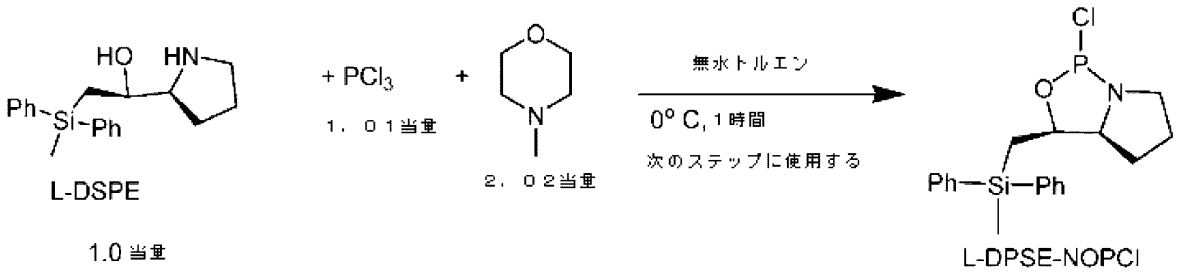
【４４７３】

実施例７－２．立体的に純粋なＬ－ＤＰＳＥ－５’－ＤＭＴ－５’ＶＰ－ｄＴアミダイト、７－２－８。

【４４７４】

Ｌ－ＤＰＳＥ－ＮＯＰＣｌの調製。

【化７８９】



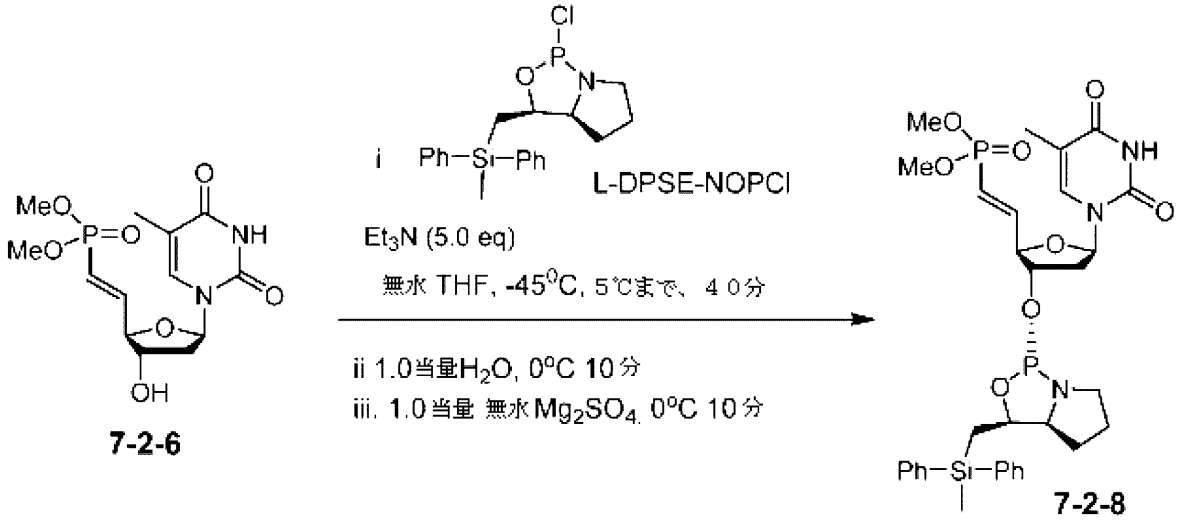
【４４７５】

Ｌ－ＤＰＳＥ（８．８２ｇ、２８．５ｍｍｏｌ）を、ロータリーエバポレーター中において３５℃で無水トルエン（６０ｍｌ）との共沸蒸発によって乾燥させ、さらに高真空中で一晩乾燥させた。この乾燥させたＬ－ＤＰＳＥおよび４－メチルモルホリン（５．８２ｇ、６．３３ｍＬ、５７．５ｍｍｏｌ）を無水トルエン（５０ｍｌ）中に溶解させた溶液を、２５０ｍＬの三口丸底フラスコ内に置いたＰＣｌ$_3$（４．０ｇ、２．５ｍＬ、２９．０ｍｍｏｌ）の無水トルエン（２５ｍｌ）溶液に添加し、これをアルゴン下で－５℃に冷却し（開始温度：－２℃、最高温度：５℃、１０分追加）、反応混合物を０℃でさらに４０分間攪拌した。その後、沈殿した白色固体を、特別なフィルター管（Ｃｈｅｍｇｌａｓｓ：Ｍｅｄｉｕｍ　Ｆｒｉｔ、Ａｉｒｆｒｅｅ、Ｓｃｈｌｅｎｋ）を使用してアルゴン下において真空で濾過した。溶媒を、浴温（２５℃）でアルゴン下においてロータリーエバポレーターによって除去して油性の粗混合物を得て、真空下で一晩（約１５時間）乾燥させ、次のステップに使用した。

【４４７６】

Ｌ－ＤＰＳＥ－５’－ＤＭＴ－５’ＶＰ－ｄＴアミダイトの調製。

【化７９０】



【４４７７】

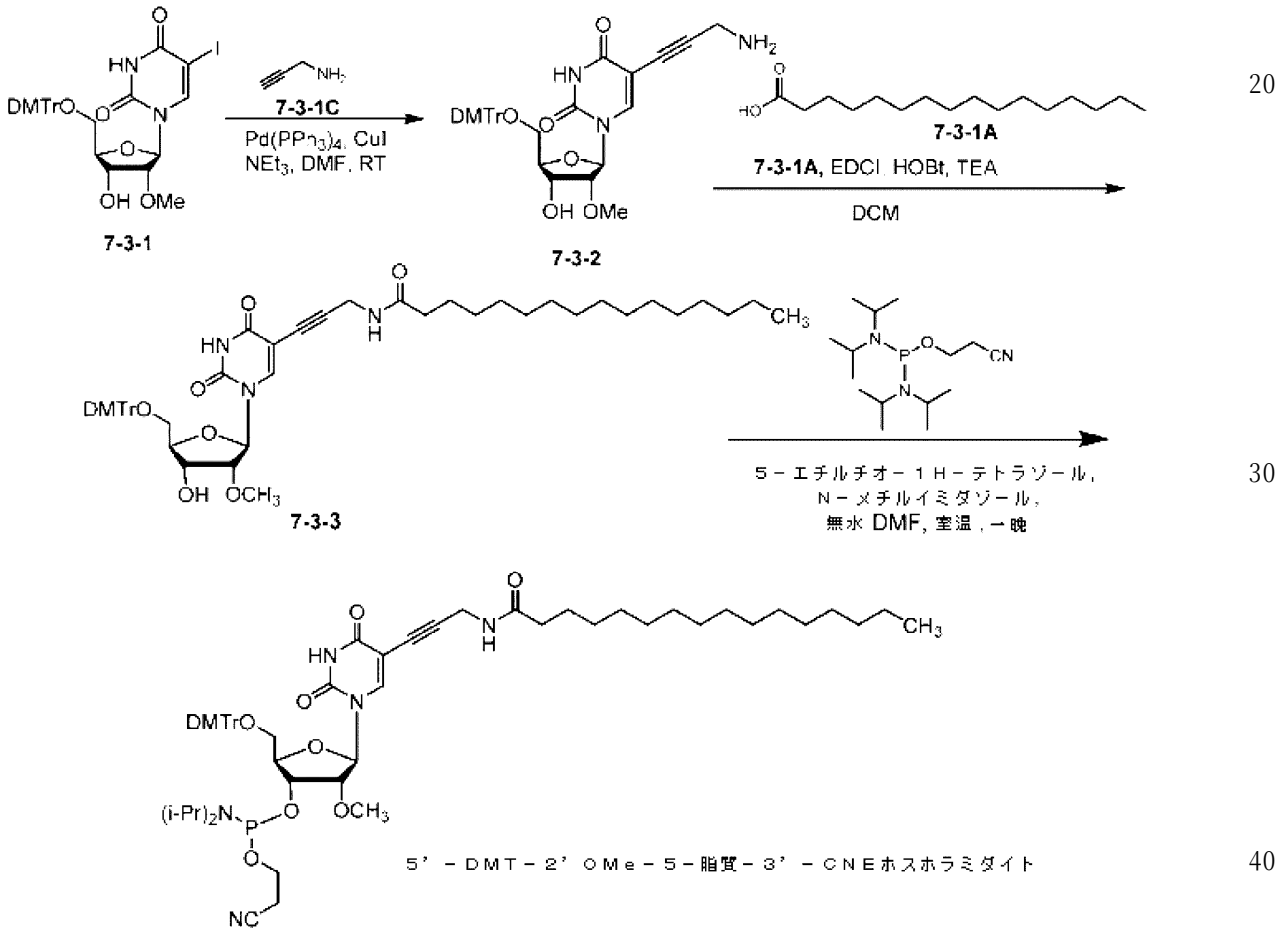
化合物７－２－６（７．０ｇ、２０．２ｍｍｏｌ）を、４５℃で７５ｍＬの無水トルエンとの共蒸発によって２回乾燥させ、高真空で一晩維持した。次いで、乾燥した化合物７－２－６を、アルゴン下で２５０ｍＬの三口フラスコ中において脱水ＴＨＦ（７０ｍＬ）中に溶解し、続いてトリエチルアミン（１４ｍＬ、１０１ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を－４５℃まで冷却した。この冷却した反応混合物に、前ステップからの粗Ｌ－ＤＰＳＥ－ＮＯＰＣｌ（ＴＨＦ５０ｍＬ中、２８．５ｍｍｏｌ、１．４当量）の溶液をシリンジによって滴下して添加した（約１０分、内部温度を－４０～－３５℃に維持する）。次いで、反応混合物を徐々に５℃まで加温した。５℃になってから３０分後、ＴＬＣおよびＬＣ－ＭＳ分析は、ＳＭから生成物への完全転化（全反応時間２時間）を示した。反応混合物を氷浴中で冷却し、水（０．３６ｍＬ、２０．２ｍｍｏｌ）の添加によってクエンチして１０分間攪拌し、続いて無水Mg_2SO_4（３．０ｇ、２０．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をＡｉｒｆｒｅｅ、Ｓｃｈｌｅｎｋフィルター管に通して濾過し、脱水ＴＨＦ（５０ｍＬ）で洗浄して２８℃の回転蒸発下で蒸発させ、粗生成物の淡黄色固体を得て、これを高真空下で一晩乾燥させた。乾燥した粗生成物を、溶媒として５％ＴＥＡを含む酢酸エチル／ヘキサン混合物を使用して、１２０シリカカラム（これを、５％ＴＥＡを含む3カラム体積の酢酸エチルで予め不活性化した）によって精製した。カラム精製後、画分をＴＬＣおよびＬＣ－ＭＳによって分析し、一緒にプールした。溶媒をロータリーエバポレーター中において２８℃で蒸発させ、残渣を高真空下で乾燥させて生成物を白色固体として得た。収量：１１．８ｇ（８７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．４６（ｄｄｔ，Ｊ ＝ １６．５，７．６，２．７ Ｈｚ，４Ｈ），７．３３ － ７．１７（ｍ，６Ｈ），６．９３ － ６．８８（ｍ，１Ｈ），６．７５（ｄｄｄ，Ｊ ＝ ２２．６，１７．２，４．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．１６（ｄｄ，Ｊ ＝ ７．５，６．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．８５（ｄｄｄ，Ｊ ＝ １９．２，１７．１，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｄｔ，Ｊ ＝ ８．７，５．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄｐ，Ｊ ＝ １０．７，３．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｔｔ，Ｊ ＝ ５．６，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄｄ，Ｊ ＝ １１．１，３．７ Ｈｚ，６Ｈ），３．５５ － ３．２９（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｔｄｄ，Ｊ ＝ １０．８，８．８，４．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｄｄｄ，Ｊ ＝ １３．９，６．３，３．３ Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｓ，１Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．８５ － １．７３（ｍ，２Ｈ），１．７０ － １．４９（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｄｄｄ，Ｊ ＝ １５．９，１０．４，６．３ Ｈｚ，２Ｈ），１．２６ － １．１１（ｍ，２Ｈ），０．６０（ｓ，３Ｈ）。^{31}Ｐ ＮＭＲ（１６２ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ １５２．４１，１９．９５。^{13}Ｃ ＮＭ

R（１０１ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１７１．０７，１６３．６２，１６３．５９，１５０．２１，１５０．１９，１４８．４９，１４８．４３，１３６．６１，１３５．８４，１３５．１５，１３４．５７，１３４．３３，１２９．４８，１２９．４２，１２７．９７，１２７．９３，１２７．８１，１１８．３８，１１６．５０，１１１．５２，８５．０２，８４．７２，８４．７０，８４．５１，８４．４８，７９．２５，７９．１６，７７．４０，７７．２８，７７．０８，７６．７６，７４．９３，７４．９１，７４．８３，７４．８１，６８．０１，６７．９８，６０．３５，５２．６０，５２．５５，５２．４７，５２．４２，４７．０３，４６．６７，３８．１２，３８．０８，２７．１８，２５．８５，２５．８２，２１．０１，１７．５８，１７．５４，１４．１９，１２．５８，－３．００，－３．２７。ＭＳ：ＬＣＭＳ，計算値Ｃ３２Ｈ４１Ｎ３Ｏ８Ｐ２Ｓｉ，６８５．７２５５：＋Ｖｅモードでの実測値：６８６．２１［Ｍ＋Ｈ］，７０８．１４［Ｍ＋Ｎａ］。

【４４７８】

実施例７－３．５’－ＤＭＴ－２’ＯＭｅ－５－脂質－３’－ＣＮＥホスホラミダイトの合成－核酸塩基による所望の部分の組込み。

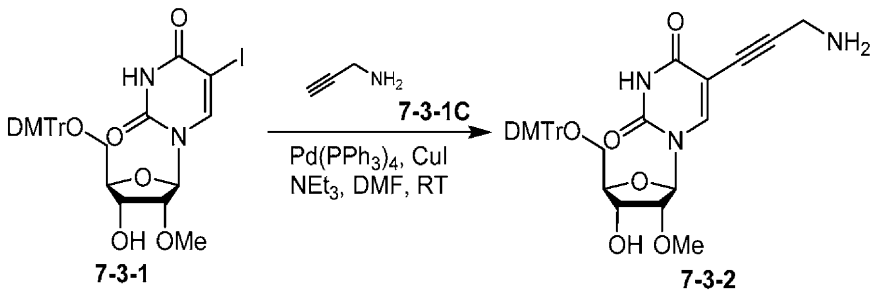
【化７９１】



【４４７９】

化合物７－３－２の調製。

【化７９２】



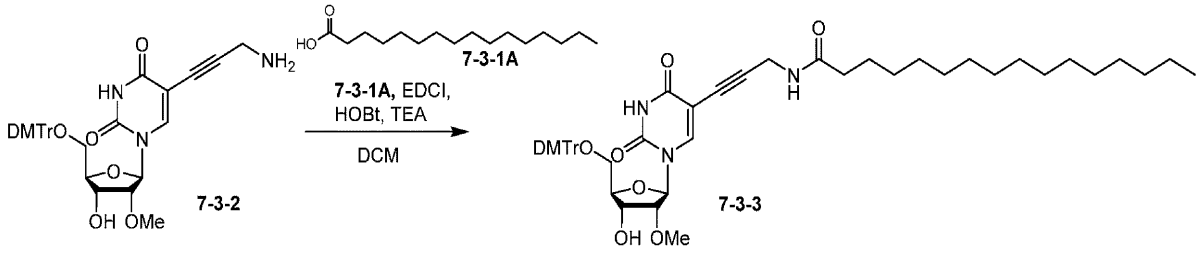
【４４８０】

化合物７－３－１（１３．００ｇ、１８．９４ｍｍｏｌ）、プロパ－２－イン－１－アミン（２．０９ｇ、３７．８７ｍｍｏｌ、２．４３ｍＬ）、ＣｕＩ（９０１．６３ｍｇ、４．７３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２．１９ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３．８３ｇ、３７．８７ｍｍｏｌ、５．２５ｍＬ）のＤＭＦ（１３０ｍＬ）溶液混合物を脱気してＮ$_2$で３回パージし、次いで混合物を２５℃で１２時間、Ｎ$_2$雰囲気下かつ暗所において撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物７－３－１が完全に消費され、所望のＭＳを有する１つのメインピークを検出したことを示した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ジクロロメタン／メタノール＝１００／１～０：１）によって精製した。化合物７－３－２（１１．００ｇ、粗）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝８．２３（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．１４（ｍ，１３Ｈ），６．８３（ｂｒｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，５Ｈ），５．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），４．４８（ｂｒｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｂｒｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｂｒｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．７０（ｍ，８Ｈ），３．６２（ｓ，４Ｈ），３．５２（ｂｒｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｂｒｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：６１４．２。ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール＝１０：１）Ｒｆ＝０．１９。

【４４８１】

化合物７－３－３の調製。

【化７９３】



【４４８２】

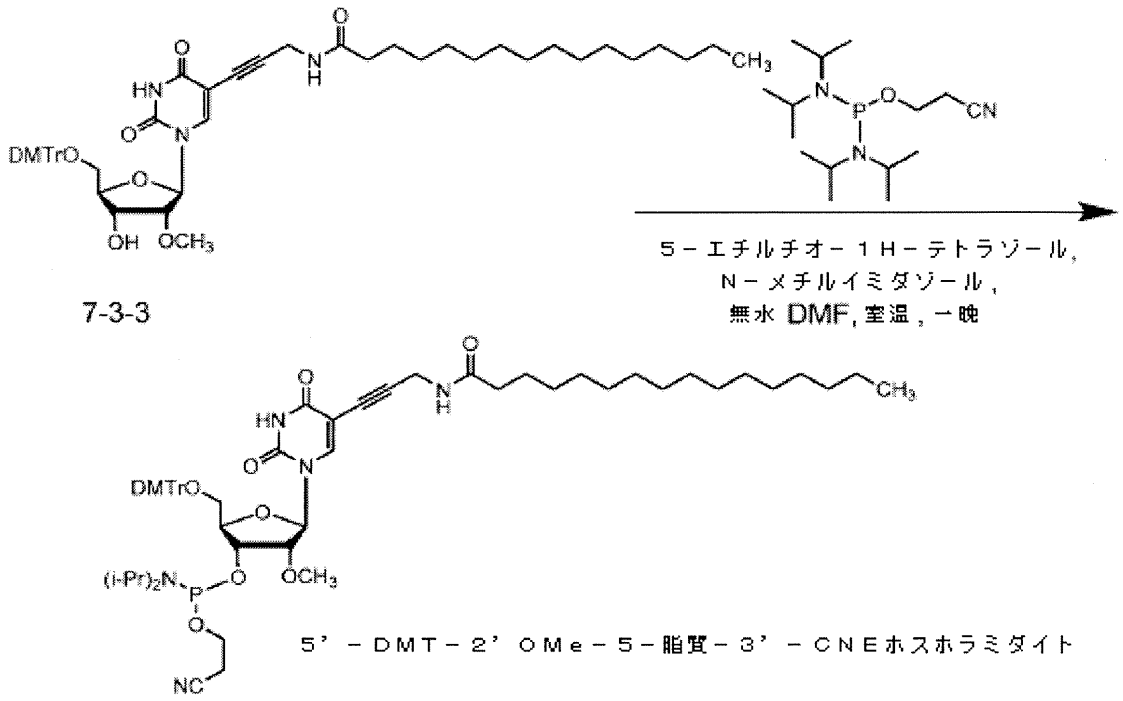
パルミチン酸（５．０６ｇ、１９．７２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１３０ｍＬ）溶液に、ＴＥＡ（３．６３ｇ、３５．８５ｍｍｏｌ、４．９７ｍＬ）、ＥＤＣＩ（５．１５ｇ、２６．８９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３．６３ｇ、２６．８９ｍｍｏｌ）、および化合物７－３－３（１１．００ｇ、１７．９３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物７－３－３が完全に消費され、所望のＭＳを有する１つのメインピークを検出したことを示した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ジクロロメタン：酢酸エチル＝１０／１～０：１、ジクロロメタン：酢酸エチル＝１００／１～０：１）によって精製した。化合物７－３－３（６．２０ｇ、収率４０．５８％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝８．２５（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．１４（ｍ，１０Ｈ），

６．９０－６．７７（ｍ，４Ｈ），５．９３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｂｒｓ，１Ｈ），４．５３－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｂｒｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７３（ｍ，９Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．５５－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝２．５，１１．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｂｒｓ，２２Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝１７２．３７，１６２．３２，１５８．６６，１５８．５８，１５８．５５，１４９．５８，１４４．６３，１４２．４９，１３５．５５，１３５．４４，１３０．１４，１３０．００，１２９．９４，１２８．０８，１２７．８６，１２６．９１，１１３．５１，１１３．３５，９９．６２，８９．５６，８７．５６，８６．８５，８３．７７，８３．６８，７４．１４，６８．４９，６１．７７，５８．８２，５５．２４，４５．３０，３６．１０，３１．８９，２９．８４，２９．６７，２９．６３，２９．４９，２９．３７，２９．３３，２５．４２，２２．６６，１４．７９，１４．１１，９．７４。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８５０．４。

【４４８３】

５’－ＤＭＴ－２’ＯＭｅ－５－脂質－３’－ＣＮＥホスホラミダイトの調製。

【化７９４】



【４４８４】

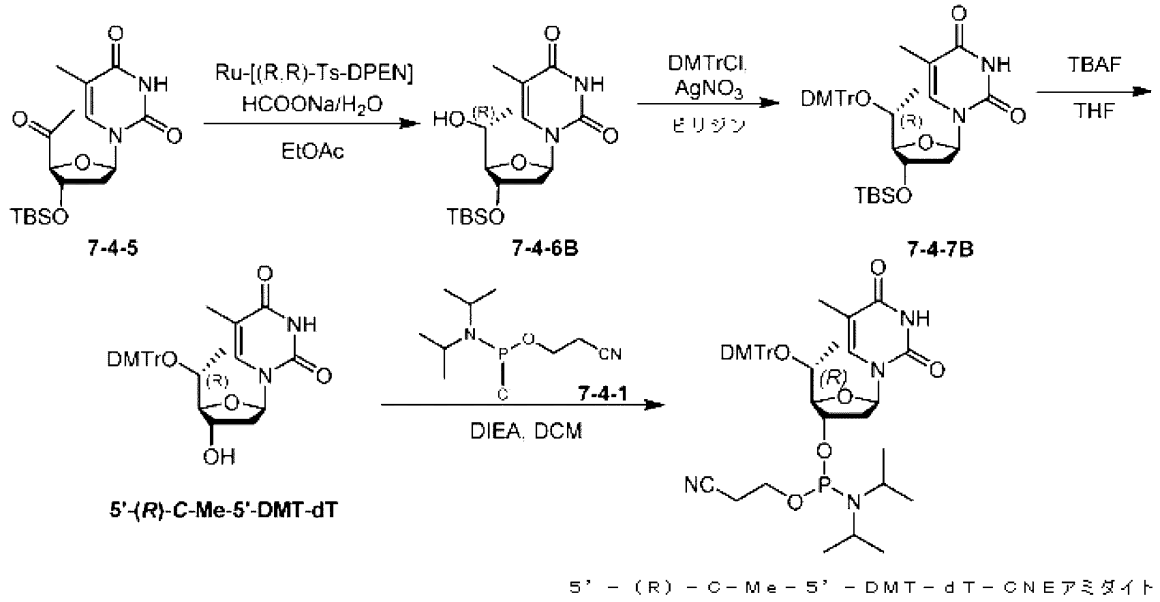
化合物７－３－３（２．８ｇ、３．２９ｍｍｏｌ）を無水トルエンと２回（２５ｍＬ×２）共蒸発させて、高真空下で一晩乾燥させた。乾燥した泡状固体を無水ＤＭＦ（５ｍｌ）中に溶解し、５－エチルチオ－１Ｈ－テトラゾール（０．４３ｇ、３．２９ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチルイミダゾール（０．０５２ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）、続いて２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトライソプロピルホスホロジアミダイト（１．４９ｇ、４．９３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温でアルゴン雰囲気下において一晩攪拌した。ＴＬＣが完了を示した後、反応物をＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ）で希釈して飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｍｇ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、高真空中で夜間に乾燥させた。乾燥した粗生成物を、溶出液として５％ＴＥＡを含有するヘキサン／酢酸エチル／アセトニトリルを含む８０ｇシリカカラム（これを、５％

ＴＥＡを含む３カラム体積の酢酸エチルで予め不活性化した）を使用して、Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈ　Ｒｆ（Ｔｅｌｅｄｙｎｅ　ＩＳＣＯ）によって精製し、５’－ＤＭＴ－２’ＯＭｅ－５－脂質－３’ＣＮＥホスホラミダイトを泡状固体として得た。収量３．１ｇ（９０％）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１５０．５８（ｓ）１５０．２６（ｓ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１７２．２０，１７２．１８，１６１．７８，１６１．６６，１５８．７０，１５８．６８，１４９．４５，１４９．３５，１４４．７１，１４４．５７，１４２．６９，１４２．６２，１３７．９１，１３５．６３，１３５．５３，１３５．４９，１３５．４０，１３０．１６，１３０．１１，１２８．０８，１２８．０６，１２８．０１，１２７．００，１２６．９７，１１７．７１，１１７．５１，１１３．３９，１１３．３６，１１３．３２，９９．７５，９９．４６，８９．３０，８９．２６，８８．４９，８８．００，８７．０５，８６．８４，８３．８６，８３．０４，８２．９８，８２．９３，８２．６６，７７．３９，７７．２７，７７．０７，７６．７５，７４．４５，７４．３０，６９．８８，６９．７７，６９．６４，６２．１０，６１．２４，５８．９４，５８．９２，５８．６５，５８．４７，５８．４４，５７．９７，５７．７６，５５．３０，５５．２７，４３．３５，４３．３２，４３．２３，４３．１９，３６．１１，３６．０９，３３．２６，３１．９０，２９．８８，２９．６７，２９．６５，２９．６３，２９．５８，２９．５０，２９．３７，２９．３３，２５．４１，２４．７０，２４．６４，２４．６１，２４．５７，２４．５４，２４．５０，２２．６６，２０．４７，２０．４０，２０．３４，２０．２７，１４．８２，１４．０９。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．４０（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，７．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．１２（ｍ，７Ｈ），６．７８（ｄｄｄ，Ｊ＝９．０，４．２，２．７　Ｈｚ，４Ｈ），４．８２（ｄｔ，Ｊ＝２２．１，４．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．６７（ｍ，７Ｈ），３．６７－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．３９（ｍ，６Ｈ），３．２５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．５，１１．３，２．８　Ｈｚ，１Ｈ），２．５５（ｔ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝６．２　Ｈｚ，１Ｈ），１．７１（ｑｄ，Ｊ＝７．４，７．０，１．４　Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｄｔｔ，Ｊ＝１０．５，７．７，２．８　Ｈｚ，２Ｈ），１．０９（ｄｄ，Ｊ＝６．７，５．１　Ｈｚ，１７Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，３Ｈ），０．８０（ｔ，Ｊ＝６．６　Ｈｚ，３Ｈ）。ＭＳ：ＬＣＭＳ：計算値，Ｃ５９Ｈ８２Ｎ５Ｏ１０Ｐ；１０５１．５７３０；実測値　＋Ｖｅモード：ｍ／ｚ：１１５３．６９［Ｍ＋Ｅｔ$_3$Ｎ］。

【４４８５】

実施例７－４．５’－（Ｒ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴ－ＣＮＥアミダイトの合成。

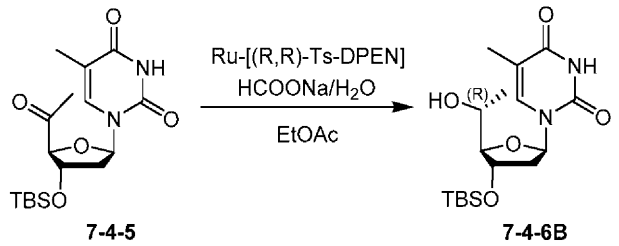
【化７９５】



【４４８６】

化合物７－４－６Ｂの調製。

【化７９６】



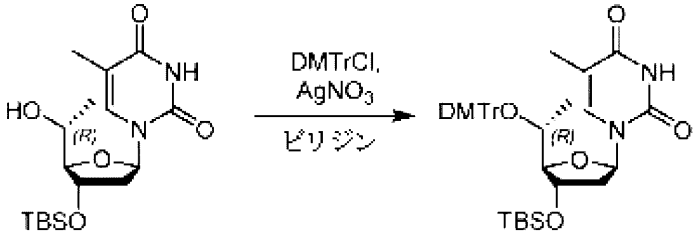
【４４８７】

化合物７－４－５（４６．００ｇ、１２４．８３ｍｍｏｌ）の、水（１．８４Ｌ）中に溶解させたＥｔＯＡｃ（４６０．００ｍＬ）およびギ酸ナトリウム（３５３．１７ｇ、５．１９ｍｏｌ）の混合物溶液に、次いで［［（１Ｒ，２Ｒ）－２－アミノ－１，２－ジフェニル－エチル］－（ｐ－トリルスルホニル）アミノ］－クロロ－ルテニウム、１－イソプロピル－４－メチル－ベンゼン（１．５９ｇ、２．５０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた２相混合物を、１２時間２５℃でN_2下において攪拌した。ＴＬＣは、出発物質が消費されたことを示した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮して粗物質を得た。残渣を石油エーテル／酢酸エチル＝５：１からの再結晶によって精製し、化合物７－４－６Ｂ（３６．００ｇ、収率７７．８３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１１．３１（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），６．１６（ｄｄ，Ｊ＝５．５，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｂｒｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｂｒｄｄ，Ｊ＝５．７，１３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７７（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．８７（ｓ，９Ｈ），０．０９（ｓ，６Ｈ）。ＨＰＬＣ：ＨＰＬＣ純度：９７．７％。ＳＦＣ：ＳＦＣ純度：９９．１％。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）Ｒｆ＝０．３７。

【４４８８】

化合物７－４－７Ｂの調製。

【化７９７】



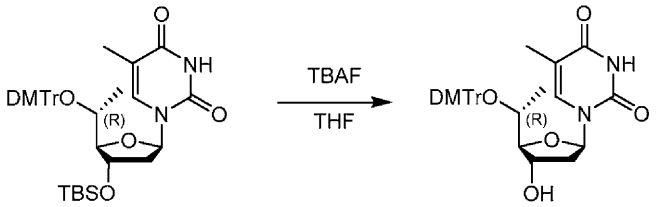
【４４８９】

化合物７－４－６Ｂ（１８．００ｇ、４８．５８ｍｍｏｌ）を、ピリジン（１００ｍＬ）およびトルエン（１００ｍＬ＊２）と共にロータリーエバポレータ上での共沸蒸留によって乾燥させた。化合物７－４－６Ｂ（１８．００ｇ、４８．５８ｍｍｏｌ）およびＤＭＴＣｌ（１．８９ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）のピリジン（１８０．００ｍＬ）およびＴＨＦ（７２０．００ｍＬ）混合物溶液を脱気して$Ｎ_2$で３回パージし、次いで$ＡｇＮＯ_3$（１４．１９ｇ、８３．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１５時間攪拌した。ＴＬＣは、出発物質が消費されたことを示した。ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を添加して１５分間攪拌し、次いで混合物を濾過してケーキをトルエン（３００ｍＬ＊３）で洗浄した。濾液を濃縮し、化合物７－４－７Ｂを黄色油として得た（６５．３８ｇ、粗）。混合物を一切精製することなく次のステップに直接使用した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル）Ｒｆ＝０．６３。

【４４９０】

５’－（Ｒ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴｒ－ｄＴの調製。

【化７９８】



【４４９１】

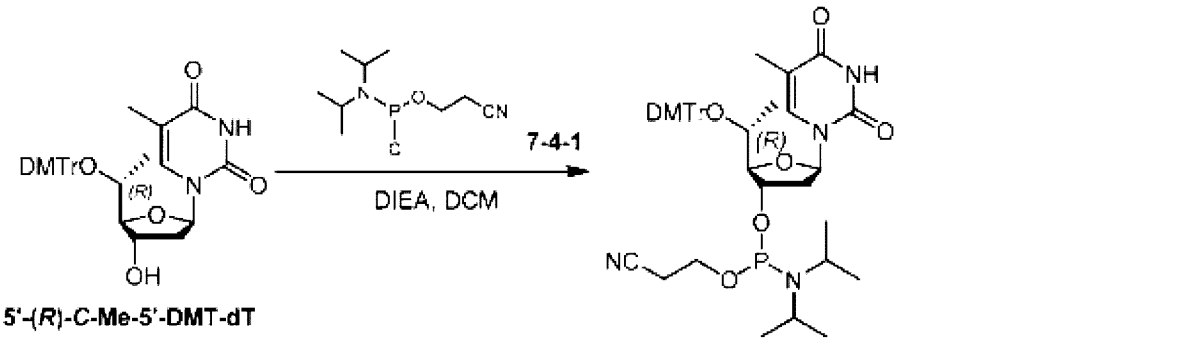
化合物７－４－７Ｂ（６５．３８ｇ、９７．１６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６５０．００ｍＬ）溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ、１８４．６０ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＴＬＣは、出発物質が消費されたことを示した。混合物を濃縮して粗物質を得て、次いで飽和ＮａＣｌ（５％水溶液、２００ｍＬ＊２）を添加して、混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ＊３）で抽出した。組み合わせた有機相を$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗生成物を得て、これをＭＰＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル５：１、１：１、１：４、５％ＴＥＡ）によって精製し、５’－（Ｒ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴｒ－ｄＴを白色固体として得た（４７．５０ｇ、８５．０３ｍｍｏｌ、収率８７．５２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１１．３２（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．２５（ｍ，６Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝４．６，８．５ Ｈｚ，４Ｈ），６．１２（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝４．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，６Ｈ），３．６２（ｔ，Ｊ＝２．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３４（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，３Ｈ），０．７７（ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ）。^{1}^{3}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１６３．９８，１５８．５

８，１５０．８１，１４６．９５，１３７．１１，１３６．７９，１３５．７６，１３０．４９，１３０．４１，１２８．２０，１２８．１５，１２７．０４，１１３．５４，１１３．５２，１１０．１６，８９．８７，８６．２４，８３．３５，７０．２８，７０．０５，６０．２０，５５．４７，５５．３５，２１．２０，１７．８２，１４．５２，１２．０８。ＨＰＬＣ：ＨＰＬＣ純度：９８．７％。ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ－Ｈ$^{+}$）＝５５７．２；．ＬＣＭＳ純度：９８．９％。ＳＦＣ：ＳＦＣ純度：１００．０％。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１，５％ＴＥＡ）Ｒｆ＝０．０２。

【４４９２】

５’－（Ｒ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴ－ＣＮＥ－アミダイトの調製。

【化７９９】



５’－（Ｒ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴ－ＣＮＥ－アミダイト

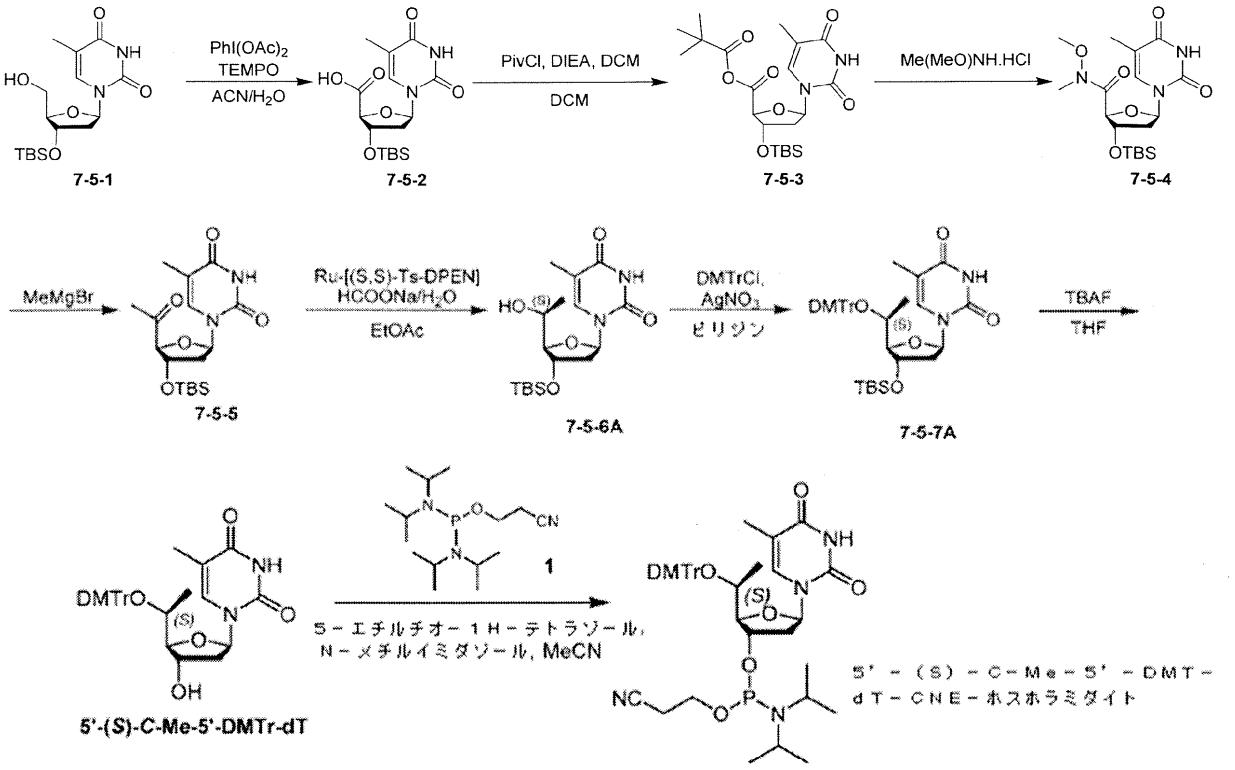
【４４９３】

５’－（Ｒ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＯＭＴ－ｄＴ（５ｇ、８．９５ｍｍｏｌ）をトルエン（５０ｍＬ）と共に乾燥させた。ＤＩＥＡ（１．３９ｇ、１０．７４ｍｍｏｌ、１．８７ｍＬ）および５’－（Ｒ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴ（５ｇ、８．９５ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液に、化合物７－４－１（２．７６ｇ、９．４０ｍｍｏｌ）を$Ｎ_{2}$下において０℃で添加した。混合物を１５℃で２時間攪拌した。ＴＬＣは出発物質が消費されたことを示し、２つの新しいスポットを見出した。混合物を飽和$ＮａＨＣＯ_{3}$水溶液（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ＊３）で抽出した。組み合わせた有機相を$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗生成物を得て、これをＴｅｌｅｄｙｎｅ製のＣｏｍｂｉｆｌａｓｈ機器上で精製した。４０ｇシリカゲルカートリッジカラムを、５％$Ｅｔ_{3}Ｎ$（３００ｍＬ）を含有する１０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテルで溶出することによって最初に前処理した。粗生成物を、５％$Ｅｔ_{3}Ｎ$を含有する２：１体積：体積の塩化メチレン：石油エーテルの混合物中に溶解し、カラム上に負荷した。負荷後、精製プロセスを次の勾配：５％$Ｅｔ_{3}Ｎ$を含有する１０～５０％のＥｔＯＡｃ／石油エーテルを使用して実行した。画分を収集した。溶媒の蒸発後、５’－（Ｒ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴ－ＣＮＥ－アミダイトを白色固体として得た（３．６ｇ、収率５３％）。$^{1}Ｈ$ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．１１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５３（ｂｒｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，３Ｈ），７．４２（ｂｒｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，４Ｈ），７．３２－７．１７（ｍ，４Ｈ），７．０７－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｂｒｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，４Ｈ），６．３１（ｂｒｄｄ，Ｊ＝５．５，８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），３．９６－３．７３（ｍ，１０Ｈ），３．７２－３．４１（ｍ，４Ｈ），２．６５（ｔｄ，Ｊ＝６．１，１８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５３－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｂｒｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４７（ｂｒｓ，４Ｈ），１．３３－１．１６（ｍ，１５Ｈ），１．００－０．９０（ｍ，３Ｈ）。$^{31}Ｐ$ ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝１４８．８１（ｓ，１Ｐ），１４８．３５（ｓ，１Ｐ）。

【４４９４】

実施例７－５．５’－（Ｓ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴ－ＣＮＥアミダイトの合成。

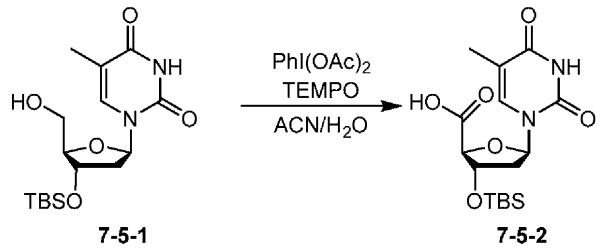
【化８００】



【４４９５】

化合物７－５－２の調製。

【化８０１】



【４４９６】

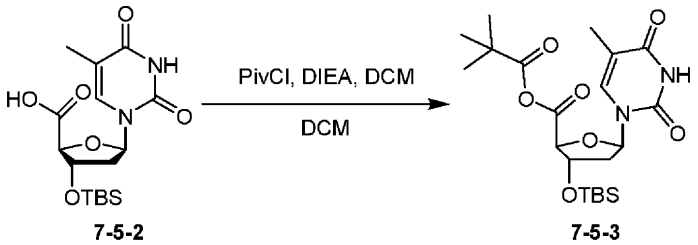
化合物７－５－１（６３．００ｇ、１７６．７２ｍｍｏｌ）のH_2O（２５０．００ｍＬ）およびＭｅＣＮ（２５０．００ｍＬ）混合物溶液に、$PhI(OAc)_2$（１２５．２３ｇ、３８８．７９ｍｍｏｌ）およびＴＥＭＰＯ（５．５６ｇ、３５．３４ｍｍｏｌ）を１０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１、Ｒｆ＝０）は、出発材料が消費されたことを示した。混合物を濃縮し、ＭＴＢＥ（１Ｌ）を添加した。混合物を０．５時間攪拌し、次いで濾過した。ケーキをＭＴＢＥ（１Ｌ＊２）で洗浄して乾燥させ、化合物７－５－２を白色固体として得た（１２６ｇ、収率９６．２３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ＝１１．２１（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｄｄ，Ｊ＝５．９，８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６１－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），２．５１－２．２６（ｍ，３Ｈ），２．０９－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．５８（ｍ，３Ｈ），０．９０－０．５８（ｍ，１０Ｈ），０．００（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３７１．１。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）Ｒｆ

＝ ０。

【４４９７】

化合物７－５－３の調製。

【化８０２】



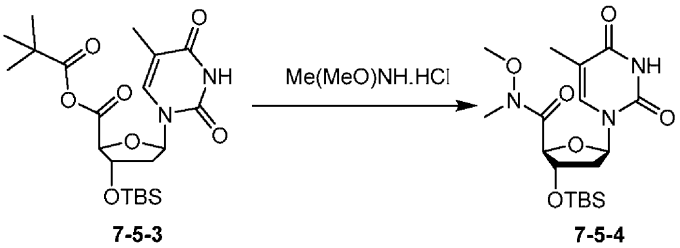
【４４９８】

化合物７－５－２（５０．００ｇ、１３４．９６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５００．００ｍＬ）溶液に、ＤＩＥＡ（３４．８９ｇ、２６９．９２ｍｍｏｌ、４７．１５ｍＬ）および２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（２１．１６ｇ、１７５．４５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－１０～０℃で１．５時間攪拌した。ＴＬＣは、出発物質が消費されたことを示した。ＤＣＭ中の混合物を次のステップに直接使用した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）Ｒｆ＝０．１５。

【４４９９】

化合物７－５－４の調製。

【化８０３】



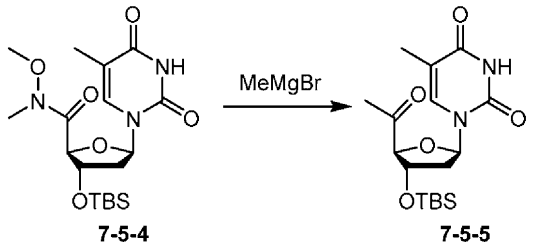
【４５００】

化合物７－５－３のＤＣＭ溶液に、ＴＥＡ（４０．９４ｇ、４０４．５５ｍｍｏｌ、５６．０８ｍＬ）およびＮ－メトキシメタンアミン塩酸塩（１９．７３ｇ、２０２．２７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１時間攪拌した。ＴＬＣは、出発物質が消費されたことを示した。混合物をＨＣｌ（１Ｎ、１００ｍＬ）で、次いで$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３０／１、０／１）によって精製し、化合物７－５－４を白色固体として得た（９５．５ｇ、収率８５．６３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ＝８．２９（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｂｒｓ，１Ｈ），６．４６（ｄｄ，Ｊ＝５．１，９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，３Ｈ），０．８８－０．７４（ｍ，１０Ｈ），０．００（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，６Ｈ）。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）Ｒｆ＝０．４３。

【４５０１】

化合物７－５－５の調製。

【化８０４】



7-5-4 7-5-5

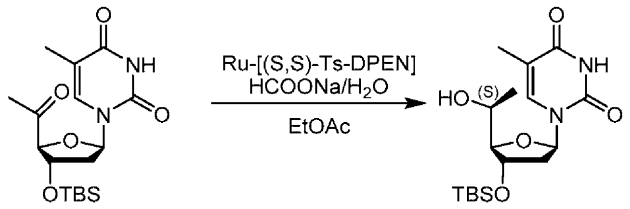
【４５０２】

化合物７－５－４（１１５．００ｇ、２７８．０９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．２０Ｌ）溶液に、ＭｅＭｇＢｒ（３Ｍ、１８５．３９ｍＬ）を０℃で添加した。混合物を０℃で２時間攪拌した。ＴＬＣは、出発物質が消費されたことを示した。混合物に水（１Ｌ）を０℃で添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ＊２）で抽出した。組み合わせた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮し、化合物７－５－５を白色固体として得た（１００．００ｇ、収率９７．５８％）。混合物をさらに精製することなく直接使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝８．８１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６０－４．４０（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．１６（ｍ，４Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ），１．０２－０．８３（ｍ，１０Ｈ），０．１４（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，６Ｈ），０．２０－０．００（ｍ，１Ｈ）。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）Ｒｆ＝０．６８。

【４５０３】

化合物７－５－６Ａの調製。

【化８０５】



7-5-5 7-5-6A

【４５０４】

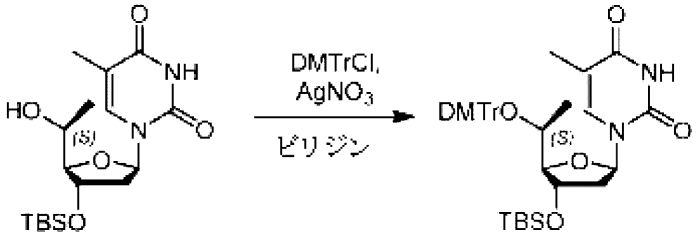
化合物７－５－５（４６．００ｇ、１２４．８３ｍｍｏｌ）の、水（１．８４Ｌ）中に溶解させたＥｔＯＡｃ（４６０．００ｍＬ）およびギ酸ナトリウム（３５３．１７ｇ、５．１９ｍｏｌ）の混合物溶液に、Ｎ－［（１Ｓ，２Ｓ）－２－アミノ－１，２－ジフェニル－エチル］－４－メチル－ベンゼンスルホンアミドクロロルテニウム、１－イソプロピル－４－メチル－ベンゼン（１．５９ｇ、２．５０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた２相混合物を、１２時間２５℃でN_2下において攪拌した。ＴＬＣは、出発物質が消費されたことを示した。混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ＊３）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮して粗生成物を得た。混合物をＭＰＬＣ（石油エーテル：ＭＴＢＥ＝１０：１～１：１）によって７回精製し、化合物７－５－６Ａを黄色油として得た（２５．６ｇ、収率５７．５３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１１．２８（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），６．１６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｂｒｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｂｒｓ，１Ｈ），３．３２（ｓ，１Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ），１．１７－１．０８（ｍ，４Ｈ），０．９１－０．８１（ｍ，１０Ｈ），０．０８（ｓ，６Ｈ）。ＳＦＣ：ＳＦＣ純度：９

８．６％。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）Ｒｆ＝０．３８。

【４５０５】

化合物７－５－７Ａの調製。

【化８０６】



7-5-6A　　7-5-7A

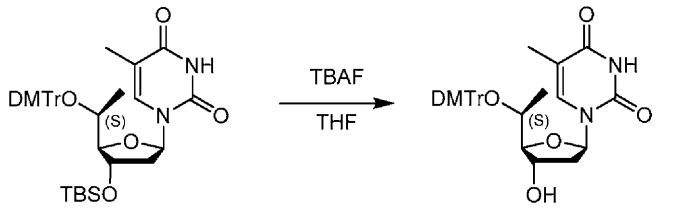
【４５０６】

化合物７－５－６Ａ（１２．８０ｇ、３４．５５ｍｍｏｌ）を、ピリジン（１００ｍＬ）およびトルエン（１００ｍＬ＊２）と共にロータリーエバポレータ上での共沸蒸留によって乾燥させた。化合物７－５－６Ａ（１２．８０ｇ、３４．５５ｍｍｏｌ）およびＤＭＴＣｌ（１．８９ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）のピリジン（１２０．００ｍＬ）およびＴＨＦ（４００．００ｍＬ）混合物溶液を脱気して$Ｎ_2$で３回パージし、次いで$ＡｇＮＯ_3$（１０．０９ｇ、５９．４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１５時間攪拌した。ＴＬＣは、出発物質が消費されたことを示した。ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を添加して１５分間攪拌し、次いで混合物を濾過してケーキをトルエン（３００ｍＬ＊３）で洗浄した。濾液を濃縮し、化合物７－７－７Ａを黄色油として得た（４６．５０ｇ、粗）。混合物を一切精製することなく次のステップに直接使用した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル）Ｒｆ＝０．６３。

【４５０７】

５’－（Ｓ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴの調製。

【化８０７】



7-5-7A　　5'-(S)-C-Me-5'-DMT-dT

【４５０８】

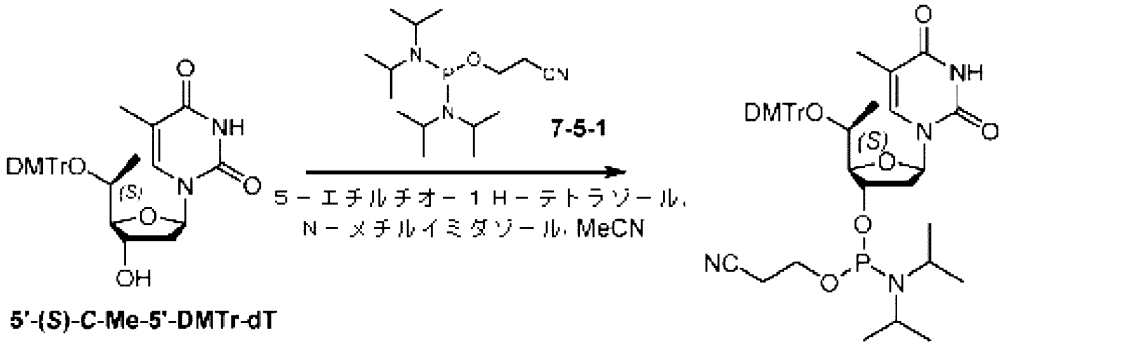
化合物７－５－７Ａ（４６．５０ｇ、６９．１１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４６０．００ｍＬ）溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ、１３１．３１ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で５時間攪拌した。ＴＬＣは、出発物質が消費されたことを示した。混合物を濃縮し、次いで飽和ＮａＣｌ（５％水溶液、２００ｍＬ）を添加して、水相をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ＊３）で抽出した。組み合わせた有機層を$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗生成物を得て、これをＭＰＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル５：１、１：１、１：４、５％ＴＥＡ）によって精製し、５’－（Ｓ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴを白色固体として得た（２９．０ｇ、収率７５．１２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１１．３５（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．２４（ｍ，６Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，４Ｈ），６．１３（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｂｒｓ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，６Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３

．４６（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｓ，３Ｈ），１．７０－１．６５（ｍ，１Ｈ），０．７１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ＝１７０．７８，１６４．１６，１５８．６４，１５８．５９，１５０．８６，１４６．７１，１３７．００，１３６．７５，１３５．９７，１３０．６５，１３０．５２，１２８．３８，１２８．０７，１２７．１１，１１３．４８，１１０．１１，８９．７８，８６．４１，８３．８７，７０．５８，７０．２２，６０．２１，５５．４８，２１．２０，１８．０８，１４．５３，１２．５４。ＨＰＬＣ：ＨＰＬＣ純度：９８．４％。ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ＋）＝５５７．２；ＬＣＭＳ純度：９９．０％。ＳＦＣ：ＳＦＣ純度：９９．４％。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１，５％ＴＥＡ）Ｒｆ＝０．０１。

【４５０９】

５’－（Ｓ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴ－ＣＮＥ－アミダイトの調製。

【化８０８】



5'-(S)-C-Me-5'-DMTr-dT

５’－（Ｓ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴ－ＣＮＥ－アミダイト

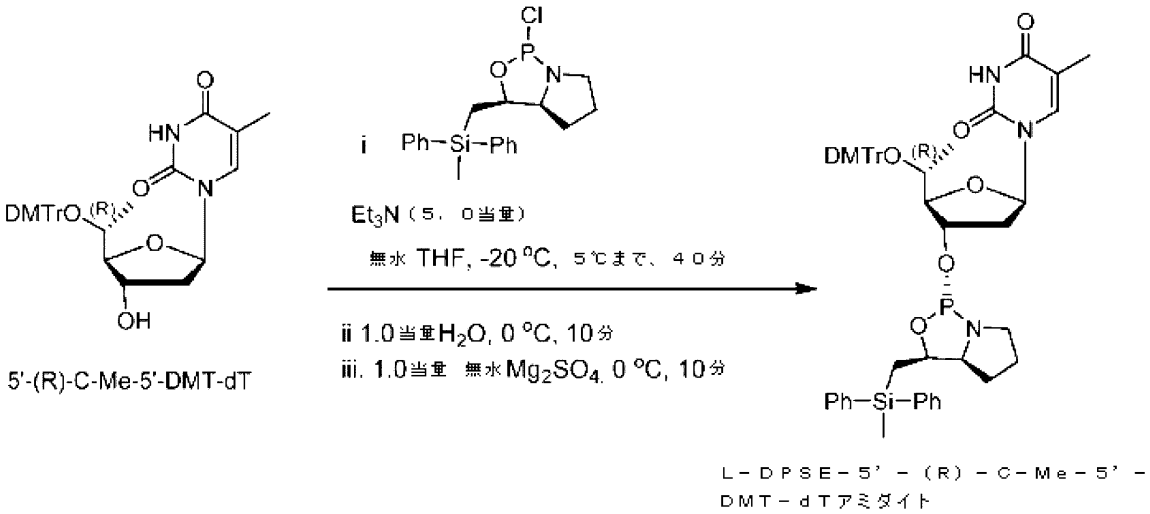
【４５１０】

５’－（Ｓ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴ（５．００ｇ、８．９５ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５０．００ｍＬ）溶液に、５－エチルスルファニル－２Ｈ－テトラゾール（１．１７ｇ、８．９５ｍｍｏｌ）、１－メチルイミダゾール（１．４７ｇ、１７．９０ｍｍｏｌ、１．４３ｍＬ）および化合物７－５－１（４．０５ｇ、１３．４３ｍｍｏｌ、４．２６ｍＬ）を添加した。反応混合物を２０℃で$Ｎ_2$下において２時間攪拌した。ＴＬＣおよびＬＣ－ＭＳは、一部の出発物質が消費されて、所望の物質を形成したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。反応混合物を飽和$ＮａＨＣＯ_3$水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過して濃縮して粗生成物を得て、これをＭＰＬＣ（石油エーテル５％ＴＥＡ：酢酸エチル１０：１～１：１）によって精製し、５’－（Ｓ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴ－ＣＮＥ－アミダイトを白色固体として得た（４．３ｇ、収率６３．３１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．１９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６９－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．０７（ｍ，８Ｈ），６．７３（ｄｄｄ，Ｊ＝３．７，５．８，９．０Ｈｚ，４Ｈ），６．２７－６．１５（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．３７（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．６５（ｍ，８Ｈ），３．６３－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．３９（ｍ，３Ｈ），２．５０（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ），１．２０－１．００（ｍ，１３Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９２－０．７４（ｍ，４Ｈ）。^{31}Ｐ ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝１４９．１１（ｓ，１Ｐ），１４８．９９（ｓ，１Ｐ）。

【４５１１】

実施例７－６．Ｌ－ＤＰＳＥ－５’－（Ｒ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴアミダイトの合成。

【化８０９】



【４５１２】

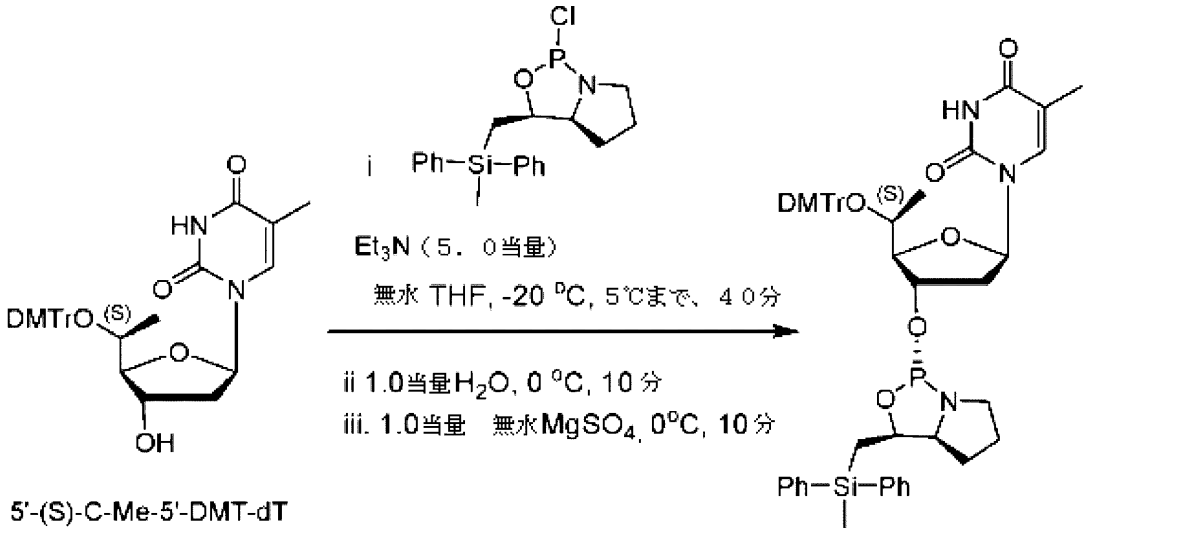
５’－（Ｒ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＯＭＴ－ｄＴ（１１．１７ｇ、２０ｍｍｏｌ）を、４５℃で８０ｍＬの無水トルエンとの共蒸発によって２回乾燥させ、高真空で一晩維持した。次いで、乾燥した５’－（Ｒ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＯＭＴ－ｄＴを、アルゴン下で５００ｍＬの三口フラスコ中において脱水ＴＨＦ（８０ｍＬ）中に溶解し、続いてトリエチルアミン（１３．９３ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を－４０℃まで冷却した。この冷却した反応混合物に、ストックからの粗Ｌ－ＤＰＳＥ－ＮＯＰＣｌ（ＴＨＦ４０ｍＬ中、３０ｍｍｏｌ、１．４当量）の溶液をシリンジによって滴下して添加した（約１５分、内部温度を－４０～－３５℃に維持する）。次いで、混合物を徐々に５℃まで加温した。５℃になってから３０分後、ＴＬＣおよびＬＣ－ＭＳ分析は、ＳＭから生成物への完全転化（全反応時間２時間）を示した。反応混合物を氷浴中で冷却し、反応物を水（０．３６ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）の添加によってクエンチした。混合物を１０分間攪拌し、続いて無水Mg_2SO_4（３．０ｇ、２０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をＡｉｒｆｒｅｅ、Ｓｃｈｌｅｎｋフィルター管に通して濾過し、脱水ＴＨＦ（６０ｍＬ）で洗浄して溶媒を２８℃の回転蒸発下で蒸発させ、粗生成物をオフホワイト固体として得て、これを高真空下で一晩乾燥させた。乾燥した粗生成物を、溶媒として５％ＴＥＡを含有する酢酸エチル／ヘキサン混合物を含む２２０シリカカラム（これを、５％ＴＥＡを含む３カラム体積の酢酸エチルで予め不活性化した）を使用して、Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈ　Ｒｆ（Ｔｅｌｅｄｙｎｅ　ＩＳＣＯ）によって精製した。画分をＴＬＣおよびＬＣ－ＭＳによって分析し、一緒にプールした。溶媒をロータリーエバポレーター中において２８℃で蒸発させ、残渣を高真空下で乾燥させて生成物を白色固体として得た。収量：１６．３ｇ（９１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．５０ － ７．３６（ｍ，６Ｈ），７．３５ － ７．０６（ｍ，１３Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄｑ，Ｊ ＝ ８．７，３．２ Ｈｚ，４Ｈ），６．１３（ｄｄ，Ｊ ＝ ９．３，５．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｔｄ，Ｊ ＝ ７．８，７．１，３．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｄｔ，Ｊ ＝ ８．６，５．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｑ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ ＝ ２．３ Ｈｚ，６Ｈ），３．５７ － ３．３６（ｍ，３Ｈ），３．２９ － ３．０５（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｄｄ，Ｊ ＝ １３．６，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｓ，２Ｈ），１．７３ － １．５０（ｍ，３Ｈ），１．４７ － １．３２（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，２Ｈ），０．７５（ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，３Ｈ），０．６０（

ｓ，３Ｈ）。^{31}ＰＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１５１．３４（ｓ）。ＭＳ：ＬＣＭＳ：計算値，Ｃ５１Ｈ５６Ｎ３Ｏ８ＰＳｉ，８９７．３５７４；実測値＋Ｖｅモード：ｍ／ｚ：８９８．５２［Ｍ＋Ｈ］；９９９．９５［Ｍ＋Ｅｔ３Ｎ］。^{13}ＣＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１７１．１２，１６３．８３，１５８．６５，１５８．６１，１５０．２１，１４６．５０，１３６．９６，１３６．７１，１３６．５９，１３５．９４，１３５．５４，１３４．６０，１３４．３４，１３０．２４，１３０．１５，１２９．４５，１２９．３９，１２８．０２，１２７．９６，１２７．９４，１２７．８８，１２７．７９，１２６．８６，１１３．１７，１１３．１１，１１０．９３，８９．２７，８９．２５，８６．４８，８３．６８，７９．０９，７８．９９，７７．４２，７７．３０，７７．１０，７６．７８，７１．７８，７１．７０，７０．２６，６８．３９，６８．３６，６０．３９，５５．２４，４７．１９，４６．８３，４６．０９，３９．４８，３９．４４，２７．３５，２５．９７，２５．９３，２１．０５，１８．３３，１７．８５，１７．８１，１４．２３，１１．７３，１１．４５。

【４５１３】

実施例７－７．Ｌ－ＤＰＳＥ－５’－（Ｓ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴアミダイトの合成。

【化８１０】



【４５１４】

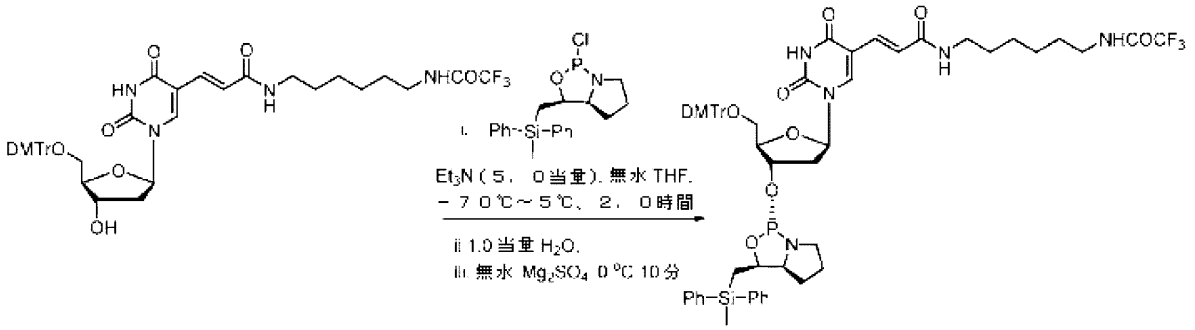
５’－（Ｓ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＯＭＴ－ｄＴ（１．２０ｇ、２ｍｍｏｌ）を、４５℃で２０ｍＬの無水トルエンとの共蒸発によって２回乾燥させ、高真空で一晩維持した。次いで、乾燥した５’－（Ｓ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＯＭＴ－ｄＴを、アルゴン下で１００ｍＬの三口フラスコ中において脱水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中に溶解し、続いてトリエチルアミン（１．４ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を－４０℃まで冷却した。この冷却した反応混合物に、ストックからの粗Ｌ－ＤＰＳＥ－ＮＯＰＣｌ（ＴＨＦ３．０ｍＬ中、３ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液をシリンジによって約５分滴下して添加した（内部温度を－４０℃に維持し、次いで徐々に５℃まで加温した）。５℃になってから３０分後、ＴＬＣおよびＬＣ－ＭＳ分析は、ＳＭから生成物への完全転化（全反応時間１．５時間）を示した。反応混合物を氷浴中で冷却し、反応物を水（０．０３６ｍＬ、２ｍｍｏｌ）の添加によってクエンチした。混合物を１０分間攪拌し、続いて無水ＭｇＳＯ$_4$（０．３ｇ、２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をＡｉｒｆｒｅｅ、Ｓｃｈｌｅｎｋフィルター管に通して濾過し、脱水ＴＨＦ（２０ｍＬ）で洗浄した。溶媒を２８℃の回転蒸発下で蒸発させ、オフホワイト固体を得て、これを高真空下で一晩乾燥させた。乾燥した粗生成物を、溶媒

として５％ＴＥＡを含有する酢酸エチル／ヘキサン混合物を含む４０ｇシリカカラム（これを、５％ＴＥＡを含む3カラム体積の酢酸エチルで予め不活性化した）を使用して、Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈ　Ｒｆ（Ｔｅｌｅｄｙｎｅ　ＩＳＣＯ）によって精製した。カラム精製後、画分をＴＬＣおよびＬＣ－ＭＳによって分析して一緒にプールし、ロータリーエバポレーター中において２８℃で蒸発させた。残渣を高真空下で乾燥させ、Ｌ－ＤＰＳＥ－５’－（Ｓ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴアミダイトを白色固体として得た。収量：１．２７ｇ（７０％）。^{31}Ｐ ＮＭＲ（１６２ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １４９．７３（ｓ）。ＭＳ：ＬＣ－ＭＳ；計算値：Ｃ$_{51}$Ｈ$_{56}$Ｎ$_3$Ｏ$_8$ＰＳｉ，８９７．３５７４；実測値 ＋Ｖｅモード：ｍ／ｚ：８９８．５６［Ｍ＋Ｈ］。

【４５１５】

実施例７－８．Ｌ－ＤＰＳＥ－５’－ＤＭＴ－５－Ｃ６－アミノリンカーアミダイトの合成－核酸塩基による所望の部分の組込み。

【化８１１】



【４５１６】

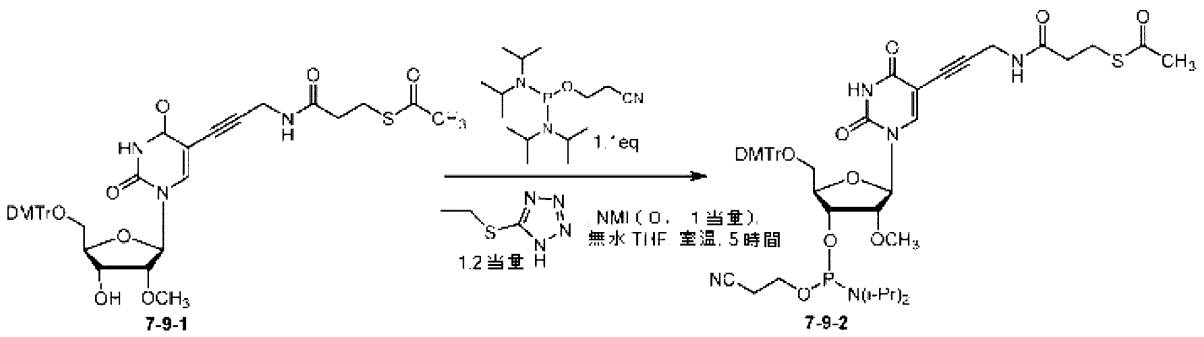
５’－ＤＭＴ－５－Ｃ６アミノＴＦＡ－ｄＴ（２５ｇ、３１．５ｍｍｏｌ、Ｂｅｒｒｙ＆Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ　Ｉｎｃ製）を、４５℃で１００ｍＬの無水トルエンとの共蒸発によって2回乾燥させ、高真空で一晩維持した。次いで、乾燥した物質を、アルゴン下で５００ｍＬの三口フラスコ中において脱水ＴＨＦ（１００ｍＬ）中に溶解し、続いてトリエチルアミン（２１．９２ｍＬ、１５７ｍｍｏｌ）を添加して、次いで－７０℃まで冷却した。この冷却した反応混合物に、ストックからの粗Ｌ－ＤＰＳＥ－ＮＯＰＣｌ（ＴＨＦ４４ｍＬ中、４４ｍｍｏｌ、１．４当量）の溶液をシリンジによって滴下して添加した（約１５分、内部温度を－６０～－５０℃に維持する）。混合物を徐々に５℃まで加温した。５℃になってから３０分後、ＴＬＣおよびＬＣ－ＭＳ分析は、ＳＭから生成物への完全転化（全反応時間2時間）を示した。反応混合物を氷浴中で冷却し、水（０．５６ｍＬ、３１．５ｍｍｏｌ）の添加によってクエンチして１０分間攪拌し、続いて無水Ｍｇ$_2$ＳＯ$_4$（３．８ｇ、３１．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をＡｉｒｆｒｅｅ、Ｓｃｈｌｅｎｋフィルター管に通して濾過し、脱水ＴＨＦ（８０ｍＬ）で洗浄して２８℃の回転蒸発下で蒸発させ、粗生成物をオフホワイト固体として得て、これを高真空下で一晩乾燥させた。乾燥した粗生成物を、溶媒として５％ＴＥＡを含有する酢酸エチル／ヘキサン混合物を含む２２０シリカカラム（これを、５％ＴＥＡを含む3カラム体積の酢酸エチルで予め不活性化した）を使用して、Ｃｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈ　Ｒｆ（Ｔｅｌｅｄｙｎｅ　ＩＳＣＯ）によって精製した。カラム精製後、画分をＴＬＣおよびＬＣ－ＭＳによって分析し、一緒にプールした。溶媒をロータリーエバポレーター中において２８℃で蒸発させ、残渣を高真空下で乾燥させて生成物を白色固体として得た。収量：３０ｇ（８８％）。ＭＳ：ＬＣ－ＭＳ；計算値：Ｃ$_{60}$Ｈ$_{67}$Ｆ$_3$Ｎ$_5$Ｏ$_{10}$ＰＳｉ，１１３３．４３４７；＋Ｖｅモードでの実測値：１２３５．５５（Ｍ＋Ｅｔ３Ｎ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．７８（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄｄｄ，Ｊ＝９．８，６．５，２．２ Ｈｚ，５Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．０９（ｍ，１５Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝１５．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．７ Ｈｚ，４Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝１５．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｔ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，１Ｈ），４

．６６－４．４９（ｍ，２Ｈ），４．０４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｓ，６Ｈ），３．４１（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．８，１０．２，７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１３（ｍ，４Ｈ），３．１２－２．９１（ｍ，４Ｈ），１．９６（ｓ，２Ｈ），１．９２－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｄｄｔ，Ｊ＝１５．１，１１．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５０－１．２９（ｍ，５Ｈ），１．１８（ｔｑ，Ｊ＝１５．８，８．８，８．０Ｈｚ，９Ｈ），０．５２（ｓ，３Ｈ）。^{31}ＰＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１５０．８８（ｓ）。^{13}ＣＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１７１．１８，１６５．７７，１６１．８９，１５８．７６，１５８．７４，１５７．８５，１５７．４９，１５７．１２，１５６．７６，１４９．１７，１４４．５２，１３９．６９，１３６．６８，１３５．８６，１３５．５３，１３５．４４，１３４．５４，１３４．３０，１３１．１５，１２９．９７，１２９．８９，１２９．４４，１２９．３８，１２８．０９，１２７．９３，１２７．９１，１２７．１８，１２２．３６，１２０．３１，１１７．４４，１１４．５８，１１３．４２，１１３．３９，１１１．７２，１１０．５３，８６．６５，８６．０４，８６．０２，８５．６７，７９．２８，７９．１９，７７．４２，７７．３１，７７．１１，７６．７９，７３．２０，７３．１２，６８．０５，６８．０２，６３．０９，６０．４１，５５．２７，４６．９６，４６．６０，４５．８１，４０．４８，３９．５６，３８．８８，２９．３３，２８．５２，２７．２３，２５．８３，２１．０４，１７．５５，１７．５２，１４．２０。

【４５１７】

実施例７－９．５－アルキニルチオアセテート－５’－ＤＭＴ－３’ＣＮＥ－２’ＯＭｅ－Ｕアミダイトの合成。

【化８１２】



【４５１８】

化合物７－９－１（５．０ｇ、６．７２ｍｍｏｌ）を無水トルエンと２回（４０ｍＬ×２）共蒸発させて、高真空下で一晩乾燥させた。乾燥した黄色固体を無水ＴＨＦ（１４ｍｌ、約０．５ｍｍｏｌ／ｍＬ）中にアルゴン下で溶解し、溶液に５－エチルチオ－１Ｈ－テトラゾール（１．０５ｇ、８．０７ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチルイミダゾール（０．０４５ｇ、０．０４４ｍＬ、０．６７ｍｍｏｌ）、続いて２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトライソプロピルホスホロジアミダイト（２．２３ｇ、２．３４ｍＬ、７．３９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温でアルゴン下において５時間攪拌した。ＴＬＣ（溶媒系：４０％ＣＨ$_3$ＣＮ／ＥｔＯＡＣ／５％ＴＥＡ）を上記溶媒系で予め平衡化し、これが５時間で反応の完了を示して、これをＬＣ－ＭＳでも確認した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、溶液を分液ロートに移して飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｍｇ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。乾燥した溶液を浴温２８℃の回転蒸発下で蒸発させ、粗生成物をオフイエロー固体として得て、これをさらに高真空下で一晩乾燥させた。乾燥した粗生成物を、８０ｇフラッシュシリカカラムを使用してＣｏｍｂｉ－Ｆｌａｓｈ　Ｒｆ（Ｔｅｌｅｄｙｎｅ　ＩＳＣＯ）中で精製し、このカラムは５％Ｔ

ＥＡを含む２カラム体積（ＣＶ１２５ｍＬ、６０ｍＬ／分）の酢酸エチルで予め不活性化し、続いて２カラム体積の２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで平衡化しておいた。化合物を、溶媒系として５％ＴＥＡを含有するヘキサン／ＥｔＯＡｃ／CH_3CN混合物を使用して精製した。精製カラム後、画分をＴＬＣおよびＬＣ－ＭＳによって分析した。所望の画分を一緒にプールし、ロータリーエバポレーター中において２８℃で蒸発させて高真空下で乾燥させ、７－９－２－ＣＮＥアミダイトを白色固体として得た。収量：４．８ｇ（７６％）。ＭＳ：ＬＣ－ＭＳ；計算値：$C_{48}H_{58}N_5O_{11}PS$，９４３．３５；＋Ｖｅモードでの実測値：ｍ／ｚ １０４５．９２（Ｍ＋Ｅｔ３Ｎ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．３６ － ８．０７（ｍ，１Ｈ），７．４７ － ７．０９（ｍ，１０Ｈ），６．７８（ｄｔ，Ｊ ＝ ９．１，３．８ Ｈｚ，４Ｈ），５．８７（ｄｄ，Ｊ ＝ ２６．６，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ ＝ １４．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．５７ － ４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２１ － ４．００（ｍ，２Ｈ），３．８６ － ３．３２（ｍ，１７Ｈ），３．２３（ｄｄｄ，Ｊ ＝ １３．０，１１．２，２．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．９１（ｔｄ，Ｊ ＝ ７．０，２．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｑ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ ＝ ２４．２ Ｈｚ，４Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，３Ｈ），１．２１ － ０．８２（ｍ，１４Ｈ）。^{31}Ｐ ＮＭＲ（１６２ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ １５０．６０（ｓ），１５０．２４（ｓ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ １９５．８０，１６９．６１，１６１．４５，１５８．７０，１５８．６８，１４９．０６，１４４．７５，１４４．６１，１４２．８２，１３５．６７，１３５．５８，１３５．４８，１３５．３８，１３０．１８，１３０．１６，１３０．１２，１２８．１４，１２８．１１，１２８．０９，１２８．０２，１２７．０１，１１７．６９，１１７．５３，１１３．４２，１１３．３８，１１３．３４，９９．６０，９９．３３，８８．９８，８８．９５，８８．５０，８８．０６，８７．０６，８６．８５，８３．８９，８２．９９，８２．６２，７７．３４，７７．２２，７７．０２，７６．７０，７４．５５，７４．４０，６９．７４，６９．６２，６２．０４，６１．２６，６０．３８，５８．９７，５８．５９，５８．４７，５８．４５，５７．８９，５７．６８，５５．３４，５５．３１，４３．３３，４３．２１，３５．４４，３５．４１，３０．５４，２９．９５，２４．７１，２４．６５，２４．６３，２４．５８，２４．５６，２４．４９，２１．０４，２０．５０，２０．４３，２０．３８，２０．３１，１４．２０。

【４５１９】

当業者には容易に十分理解される通り、化合物７－９－２を、本開示においてはホスホラミダイトとしてオリゴヌクレオチド合成に利用し、それによってオリゴヌクレオチド中に保護チオール基を組み込むことができる。脱保護後、遊離チオール基を利用して、本開示においては１つ以上のジスルフィド結合を形成することによって、オリゴヌクレオチドモノマーを連結して多量体を形成し得る。

【４５２０】

当業者には十分に理解される通り、本開示においては多くの技術（例えば、化学、試薬、リンカー、方法など）を利用して、オリゴヌクレオチド（様々な５’末端構造を有するものを含む）を調製し、かつ様々な化学的部分、例えば、炭水化物部分、脂質部分、標的化部分などをオリゴヌクレオチド中に組み込むことができ、例えば、ＷＯ／２０１０／０６４１４６、ＷＯ／２０１１／００５７６１、ＷＯ／２０１３／０１２７５８、ＷＯ／２０１４／０１０２５０、ＵＳ２０１３／０１７８６１２、ＷＯ／２０１４／０１２０８１、ＷＯ／２０１５／１０７４２５、ＷＯ／２０１７／０１５５５５、およびＷＯ／２０１７／０６２８６２に記載されるものであるが、これらに限定されない。本明細書に記載されるのは、様々な部分を含むものを含む、オリゴヌクレオチドを調製するための技術例である。

【４５２１】

実施例８．ＷＶ－２６５２の調製。
ＣＰＧ（１２０ｍｇ、７１ｕｍｏｌ／ｇ負荷）に付加した対応するオリゴヌクレオチド（５’－Ｔ＊ｆＡ＊ｍＧｆＣ＊ｍＵｆＵ＊ｍＣｆＵ＊ｍＵｆＧ＊ｍＵｆＣ＊ｍＣｆＡ＊ｍＧ＊ｆＣ＊ｍＵ＊ｆＵ＊ｍＵ＊ｍＵｍＵ－３’）に、１Ｍ亜リン酸ジフェニルの脱水ピリジン（５ｍＬ）溶液を添加し、次いで室温で３０分間混合した。支持体を脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×３）で洗浄し、続いて真空下で乾燥させた。次いで、乾燥した支持体をピリジン－H_2O（１：１、ｖ／ｖ）（５ｍＬ）でシリンジを用いて処理し、室温で２時間混合して、続いて脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×５）で洗浄し、真空下で乾燥させた。ＣＰＧのアリコート（１ｕｍｏｌ、１４．１ｍｇ）を、ＡＭＡ（４００ｕＬ）を用いて３５℃で２時間処理した。混合物をＩＥＸ精製によって単離し、ＷＶ－２６５２を得た（分子量：６９６８．９；ＭＳ 実測値 ６９６６．７）。

【４５２２】
実施例９．ＷＶ－２６５３の調製。
ＣＰＧ（１２０ｍｇ、７１ｕｍｏｌ／ｇ負荷）に付加した対応するオリゴヌクレオチド（５’－Ｔ＊ｆＡ＊ｍＧｆＣ＊ｍＵｆＵ＊ｍＣｆＵ＊ｍＵｆＧ＊ｍＵｆＣ＊ｍＣｆＡ＊ｍＧ＊ｆＣ＊ｍＵ＊ｆＵ＊ｍＵ＊ｍＵｍＵ－３’）に、１Ｍ亜リン酸ジフェニルの脱水ピリジン（５ｍＬ）溶液を添加し、次いで室温で３０分間混合した。支持体を脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×３）で洗浄し、続いて真空下で乾燥させた。次いで、乾燥した支持体をピリジン－H_2O（１：１、ｖ／ｖ）（５ｍＬ）でシリンジを用いて処理し、室温で２時間混合して、続いて脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×５）で洗浄し、真空下で乾燥させた。ＣＰＧのアリコート（１ｕｍｏｌ、１４．１ｍｇ）を、０．１５Ｍの３－フェニル－１，２，４－ジチアゾリン－５－オンのＢＳＡ－ＡＣＮ（１：９、ｖ／ｖ）溶液で１時間処理した。支持体をＡＭＡ（４００ｕＬ）と３５℃で２時間混合した。混合物をＩＥＸ精製によって単離し、ＷＶ－２６５３を得た（分子量：７０００．９；ＭＳ 実測値 ６９９７．３）。

【４５２３】
実施例１０．ＷＶ－２６５４の調製。
ＣＰＧ（１ｕｍｏｌ、１４．１ｍｇ）に付加した対応するオリゴヌクレオチド（５’－Ｔ＊ｆＡ＊ｍＧｆＣ＊ｍＵｆＵ＊ｍＣｆＵ＊ｍＵｆＧ＊ｍＵｆＣ＊ｍＣｆＡ＊ｍＧ＊ｆＣ＊ｍＵ＊ｆＵ＊ｍＵ＊ｍＵｍＵ－３’）を、０．１Ｍのｎ－Ｐｒホスホラミダイト（ホスホラミダス酸、Ｎ，Ｎ－ビス（１－メチルエチル）－、プロピル２－シアノエチルエステル）および０．５ＭのＥＴＴのＡＣＮ溶液で１５分間処理し、続いて１．１ＭのＴＢＨＰのデカン－ＤＣＭ（１：４、ｖ／ｖ）溶液で１５分間処理した。支持体をＡＭＡ（４００ｕＬ）と３５℃で２時間混合した。混合物をＩＥＸ精製によって単離し、ＷＶ－２６５４を得た（分子量：７０２６．９；ＭＳ 実測値 ７０２２．０）。

【４５２４】
実施例１１．ＷＶ－２６５５の調製。
ＣＰＧ（１ｕｍｏｌ、１４．１ｍｇ）に付加した対応するオリゴヌクレオチド（５’－Ｔ＊ｆＡ＊ｍＧｆＣ＊ｍＵｆＵ＊ｍＣｆＵ＊ｍＵｆＧ＊ｍＵｆＣ＊ｍＣｆＡ＊ｍＧ＊ｆＣ＊ｍＵ＊ｆＵ＊ｍＵ＊ｍＵｍＵ－３’）を、０．１Ｍのｎ－Ｐｒホスホラミダイト（ホスホラミダス酸、Ｎ，Ｎ－ビス（１－メチルエチル）－、プロピル２－シアノエチルエステル）および０．５ＭのＥＴＴのＡＣＮ溶液で１５分間処理し、続いて０．１５Ｍの３－フェニル－１，２，４－ジチアゾリン－５－オンのＡＣＮ溶液で１５分間処理した。支持体をＡＭＡ（４００ｕＬ）と３５℃で２時間混合した。混合物をＩＥＸ精製によって単離し、ＷＶ－２６５５を得た（分子量：７０４３．０；実測値 ７０４０．９）。

【４５２５】
実施例１２．ＷＶ－２６５６の調製。
ＣＰＧ（１２０ｍｇ、７１ｕｍｏｌ／ｇ負荷）に付加した対応するオリゴヌクレオチド（５’－ｆＡ＊ｍＧｆＣ＊ｍＵｆＵ＊ｍＣｆＵ＊ｍＵｆＧ＊ｍＵｆＣ＊ｍＣｆＡ＊ｍＧ＊ｆＣ＊ｍＵ＊ｆＵ＊ｍＵ＊ｍＵｍＵ－３’）に、０．１ＭのジメチルＣ３ホスホロアミダイト（ホスホラミダス酸、Ｎ，Ｎ－ビス（１－メチルエチル）－、３－［ビス（４－メト

キシフェニル）フェニルメトキシ］－２，２－ジメチルプロピル２－シアノエチルエステル）および０．５ＭのＥＴＴの脱水ＡＣＮ（５ｍＬ）溶液を添加し、室温で１５分間混合した。支持体を脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×３）で洗浄した。支持体に、０．１Ｍの１，２，４－ジチアゾール－５－チオンの脱水ピリジン（５ｍＬ）溶液を添加し、次いで室温で１５分間混合した。支持体を脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×３）で洗浄した。支持体に、３％ＴＣＡのＤＣＭ（５ｍＬ）溶液を連続した流れの中で室温で２分間添加した。支持体を脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×３）で洗浄した。ＣＰＧのアリコート（２ｕｍｏｌ、２８．１ｍｇ）に、１Ｍ亜リン酸ジフェニルの脱水ピリジン（１ｍＬ）溶液を添加し、次いで室温で３０分間混合した。支持体を脱水ＡＣＮ（２ｍＬ×３）で洗浄し、続いて真空下で乾燥させた。次いで、乾燥した支持体をピリジン－H_2O（１：１、ｖ／ｖ）（１ｍＬ）でシリンジを用いて処理し、室温で２時間混合して、続いて脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×５）で洗浄し、真空下で乾燥させた。支持体をＡＭＡ（４００ｕＬ）と３５℃で２時間混合した。混合物をＩＥＸ精製によって単離し、ＷＶ－２６５６を得た（分子量：６８３０．８；ＭＳ 実測値 ６８３１．１）。

【４５２６】

実施例１３．ＷＶ－２６５７の調製。

ＣＰＧ（１２０ｍｇ、７１ｕｍｏｌ／ｇ負荷）に付加した対応するオリゴヌクレオチド（５’－ｆＡ＊ｍＧｆＣ＊ｍＵｆＵ＊ｍＣｆＵ＊ｍＵｆＧ＊ｍＵｆＣ＊ｍＣｆＡ＊ｍＧ＊ｆＣ＊ｍＵ＊ｆＵ＊ｍＵ＊ｍＵｍＵ－３’）に、０．１Ｍのジメチル Ｃ３ホスホロアミダイト（ホスホラミダス酸、Ｎ，Ｎ－ビス（１－メチルエチル）－、３－［ビス（４－メトキシフェニル）フェニルメトキシ］－２，２－ジメチルプロピル２－シアノエチルエステル）および０．５ＭのＥＴＴの脱水ＡＣＮ（５ｍＬ）溶液を添加し、室温で１５分間混合した。支持体を脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×３）で洗浄した。支持体に、０．１Ｍの１，２，４－ジチアゾール－５－チオンの脱水ピリジン（５ｍＬ）溶液を添加し、次いで室温で１５分間混合した。支持体を脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×３）で洗浄した。支持体に、３％ＴＣＡのＤＣＭ（５ｍＬ）溶液を連続した流れの中で室温で２分間添加した。支持体を脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×３）で洗浄した。ＣＰＧのアリコート（２ｕｍｏｌ、２８．１ｍｇ）に、１Ｍ亜リン酸ジフェニルの脱水ピリジン（１ｍＬ）溶液を添加し、次いで室温で３０分間混合した。支持体を脱水ＡＣＮ（２ｍＬ×３）で洗浄し、続いて真空下で乾燥させた。次いで、乾燥した支持体をピリジン－H_2O（１：１、ｖ／ｖ）（１ｍＬ）でシリンジを用いて処理し、室温で２時間混合して、続いて脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×５）で洗浄し、真空下で乾燥させた。支持体を、０．１５Ｍの（１Ｓ）－（＋）－（１０－カンファースルホニル）－オキサジリジンのＢＳＡ－ＡＣＮ（１：９、ｖ／ｖ）溶液で１時間処理した。支持体をＡＭＡ（４００ｕＬ）と３５℃で２時間混合した。混合物をＩＥＸ精製によって単離し、ＷＶ－２６５７を得た（分子量：６８４６．８；ＭＳ 実測値 ６８４４．７）。

【４５２７】

実施例１４．ＷＶ－２６５８の調製。

ＣＰＧ（１２０ｍｇ、７１ｕｍｏｌ／ｇ負荷）に付加した対応するオリゴヌクレオチド（５’－ｆＡ＊ｍＧｆＣ＊ｍＵｆＵ＊ｍＣｆＵ＊ｍＵｆＧ＊ｍＵｆＣ＊ｍＣｆＡ＊ｍＧ＊ｆＣ＊ｍＵ＊ｆＵ＊ｍＵ＊ｍＵｍＵ－３’）に、０．１Ｍのジメチル Ｃ３ホスホロアミダイト（ホスホラミダス酸、Ｎ，Ｎ－ビス（１－メチルエチル）－、３－［ビス（４－メトキシフェニル）フェニルメトキシ］－２，２－ジメチルプロピル２－シアノエチルエステル）および０．５ＭのＥＴＴの脱水ＡＣＮ（５ｍＬ）溶液を添加し、室温で１５分間混合した。支持体を脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×３）で洗浄した。支持体に、０．１Ｍの１，２，４－ジチアゾール－５－チオンの脱水ピリジン（５ｍＬ）溶液を添加し、次いで室温で１５分間混合した。支持体を脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×３）で洗浄した。支持体に、３％ＴＣＡのＤＣＭ（５ｍＬ）溶液を連続した流れの中で室温で２分間添加した。支持体を脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×３）で洗浄した。ＣＰＧのアリコート（２ｕｍｏｌ、２８．１ｍｇ）に、１Ｍ亜リン酸ジフェニルの脱水ピリジン（１ｍＬ）溶液を添加し、次いで室温で３０分間混合した。支持体を脱水ＡＣＮ（２ｍＬ×３）で洗浄し、続いて真空下で乾燥させた。次いで

、乾燥した支持体をピリジン－H_2O（１：１、ｖ／ｖ）（１ｍＬ）でシリンジを用いて処理し、室温で２時間混合して、続いて脱水ＡＣＮ（５ｍＬ×５）で洗浄し、真空下で乾燥させた。支持体を、０．１５Ｍの３－フェニル－１，２，４－ジチアゾリン－５－オンのＢＳＡ－ＡＣＮ（１：９、ｖ／ｖ）溶液で１５分間処理した。支持体をＡＭＡ（４００ｕＬ）と３５℃で２時間混合した。混合物をＩＥＸ精製によって単離し、ＷＶ－２６５８を得た（ＭＷ ６８６２．９；ＭＳ 実測値 ６８６０．７）。

【４５２８】

実施例１５．ＷＶ－３１２２の調製。

オリゴヌクレオチドＷＶ－３１２２を、５０ｕｍｏｌの規模で標準的なシアノエチルホスホラミダイト化学を使用し、最後のＴ塩基に至るまで合成すると、（５’－Ｔ＊ｆＧ＊ｍＵｆＣ＊ｍＣｆＡ＊ｍＧｆＣ＊ｍＵｆＵ＊ｍＵｆＡ＊ｍＵｆＵ＊ｍＧｆＧｍＧｆＡｍＧ＊Ｔ＊ｍＵ－３’）上にＤＭＴ保護基を有する状態でＣＰＧ支持体上に残った。次いで、最後のリン酸（ＰＯ）を合成装置上でオリゴヌクレオチドの５’末端に付加した。簡潔に述べると、ＤＭＴ保護基を、３％トリクロロ酢酸のジクロロメタン溶液を使用して除去した。カップリングステップの間に、等体積のビス－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルＣＥＤホスホラミダイト（アセトニトリル中で０．１Ｍ、ＣｈｅｍＧｅｎｅｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎカタログ番号ＣＬＰ－１４５４）および５－エチルチオテトラゾール（アセトニトリル中で０．５Ｍ）を、５分の接触時間で添加した。カップリングステップを繰り返した。酸化を、テトラヒドロフラン／ピリジン／水中において０．０２Ｍのヨウ素を使用して実施した。オリゴヌクレオチドを、最初に支持体上で２０％ジエチルアミンのアセトニトリル溶液を用いて１５分間洗浄することによって脱保護した。支持体をアセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。次いで、オリゴヌクレオチドを切断し、水酸化アンモニウム／エタノール（３：１ｖ／ｖ）を使用して５０℃で一晩さらに脱保護した。目標質量 ７０６２．０；実測値 ７０６２．４。

【４５２９】

実施例１６．ＷＶ－７６４５の調製。

オリゴヌクレオチドＷＶ－７６４５を、５０ｕｍｏｌの規模で標準的なシアノエチルホスホラミダイト化学を使用し、最後から２番目の塩基（ｆＧ）に至るまで合成すると、（５’－ｆＧ＊ｍＵｆＣ＊ｍＣｆＡ＊ｍＧｆＣ＊ｍＵｆＵ＊ｍＵｆＡ＊ｍＵｆＵ＊ｍＧ＊ｆＧ＊ｍＧ＊ｆＡ＊ｍＧ＊ｆＧ＊ｍＣ＊Ｔ＊ｍＵ－３’）上にＤＭＴ保護基を有する状態でＣＰＧ支持体上に残った。次いで、最後の塩基（５ＭＲｄＴ）を、標準的なカップリング条件を使用して合成装置上でオリゴヌクレオチドの５’末端に付加した。簡潔に述べると、ＤＭＴ保護基を、３％トリクロロ酢酸のジクロロメタン溶液を使用して除去した。カップリングステップの間に、等体積の５’－（Ｒ）－Ｃ－Ｍｅ－５’－ＤＭＴ－ｄＴ－ＣＮＥホスホラミダイト（アセトニトリル中で０．１Ｍ）および５－エチルチオテトラゾール（アセトニトリル中で０．５Ｍ）を、５分の接触時間で添加した。カップリングステップを繰り返した。硫化を、０．１Ｍ ＤＤＴＴのピリジン溶液を使用して実施した。次いで、最後のリン酸（ＰＯ）を合成装置上でオリゴの５’末端に付加した。ＤＭＴ保護基を、３％トリクロロ酢酸のジクロロメタン溶液を使用して除去した。カップリングステップの間に、等体積のビス－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルＣＥＤホスホラミダイト（アセトニトリル中で０．１Ｍ、ＣｈｅｍＧｅｎｅｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎカタログ番号ＣＬＰ－１４５４）および５－エチルチオテトラゾール（アセトニトリル中で０．５Ｍ）を、５分の接触時間で添加した。カップリングステップを繰り返した。酸化を、テトラヒドロフラン／ピリジン／水中において０．０２Ｍのヨウ素を使用して実施した。オリゴヌクレオチドを、最初に支持体上で２０％ジエチルアミンのアセトニトリル溶液を用いて１０分間洗浄することによって脱保護した。支持体をアセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。次いで、オリゴヌクレオチドを切断し、水酸化アンモニウムを使用して４０℃で一晩さらに脱保護し、およそ３１ｍｇの粗物質を６８％純度で得た。粗生成物をさらに精製し、最終生成物を得た。分子量：７８３９．６。ＭＳ 実測値： ７８３８．６。

【４５３０】

実施例１７．アミノリンカーを組み込むための手順例。

オリゴヌクレオチドＷＶ－３９７３を、５０ｕｍｏｌの規模で標準的なシアノエチルホスホラミダイト化学を使用して最後のＡｅｏ塩基に至るまで合成すると、（５’－Ａｅｏ＊Ｇｅｏ＊ｍ５Ｃｅｏ＊Ｔｅｏ＊Ｔｅｏ＊Ｃ＊Ｔ＊Ｔ＊Ｇ＊Ｔ＊Ｃ＊Ｃ＊Ａ＊Ｇ＊Ｃ＊Ｔｅｏ＊Ｔｅｏ＊Ｔｅｏ＊Ａｅｏ＊Ｔｅｏ－３’）上にＤＭＴ保護基を残した。次いで、アミンリンカーを合成装置上でオリゴの５’末端に付加した。簡潔に述べると、ＤＭＴ保護基を、３％トリクロロ酢酸のジクロロメタン溶液を使用して除去した。カップリングステップの間に、等体積のＴＦＡ－アミノＣ６　ＣＥＤホスホラミダイト（０．１５Ｍ、ＣｈｅｍＧｅｎｅｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎカタログ番号ＣＬＰ－１５５３またはＧｌｅｎ　Ｒｅｓｅａｒｃｈカタログ番号１０－１９１６）および５－エチルチオテトラゾール（アセトニトリル中で０．５Ｍ）を、５分の接触時間で添加した。カップリングステップを繰り返した。酸化を、テトラヒドロフラン／ピリジン／水中において０．０２Ｍのヨウ素を使用して実施した。オリゴヌクレオチドを、最初に支持体上で２０％ジエチルアミンのアセトニトリル溶液を用いて１５分間洗浄することによって脱保護した。支持体をアセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。次いでオリゴを切断し、水酸化アンモニウムを使用して５０℃で一晩さらに脱保護した。目標質量：　７２８８．０。実測値：　７２８６．３。

【４５３１】

実施例１８．溶液相中に炭水化物部分を組み込むための手順例－ＷＶ－５２８７の調製。

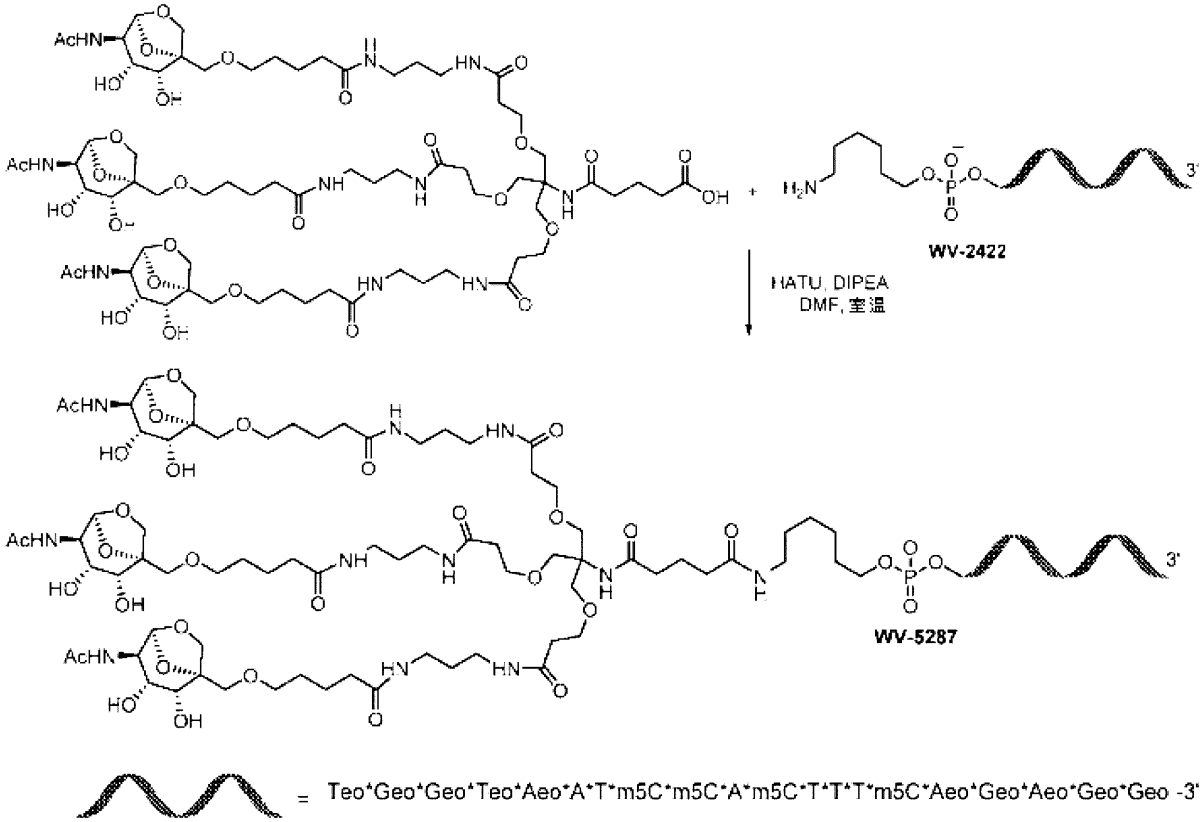
炭水化物含有カルボン酸化合物（２当量）、ＨＡＴＵ（１．８当量）およびジイソプロピルエチルアミン（８当量）の脱水アセトニトリル（または脱水ＤＭＦ）溶液を２分間ボルテックスした。この溶液に、オリゴヌクレオチド（１当量）の水溶液を添加した。反応混合物を２分間ボルテックスし、６０分間維持した。この時間までに、反応は通常完了に至った。溶媒を真空下で除去し、水で適切に希釈して、ＲＰカラムクロマトグラフィーまたはＩＥＸクロマトグラフィーによって精製した。炭水化物（例えば、ＧａｌＮＡｃ）部分がアセテートとして保護されていた場合、精製前にNH_3処理を実施した。一例を以下に記載する。

【４５３２】

ＷＶ－５２８７の調製－ＷＶ－２４２２との複合化による炭水化物部分の組込み例。

３つの炭水化物部分を含有するカルボン酸（以下のスキームを参照のこと、１７ｍｇ、１０．８ｕｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３．７ｍｇ、９．７２ｕｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（８ｕｌ、４３．２ｕｍｏｌ）の溶液を、３ｍＬの脱水ＤＭＦ中において２分間完全にボルテックスした。この溶液に、ＷＶ－２４２２（４０．６ｍｇ、５．４ｕｍｏｌ）の１．５ｍＬ水溶液を添加し、混合物を６０分間振盪した。反応の完了をＬＣ－ＭＳによってモニターした（約１時間）。反応が完了した後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をＩＥＸによって精製した。算出した分子量：　８９６１。デコンボリューション質量：　８９６２。

【化８１３】

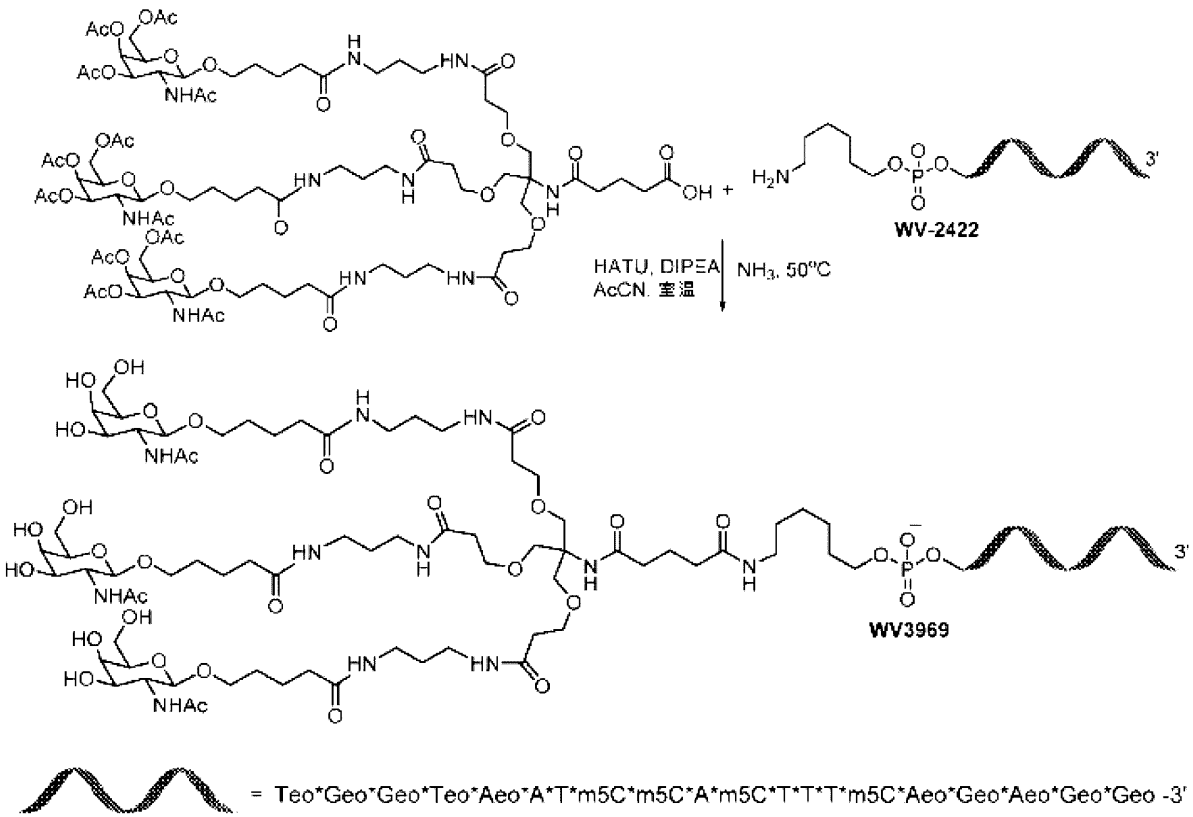


【４５３３】

実施例１９．溶液相中に炭水化物部分を組み込むための手順例－ＷＶ－３９６９の調製。

ＧａｌＮａｃ部分を含有するカルボン酸（３８ｍｇ、２０ｕｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７ｍｇ、１７．９ｕｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（１５ｕｌ、８０ｕｍｏｌ）の溶液を、４ｍｌの脱水ＡｃＣＮ中において２分間完全にボルテックスした。この溶液に、ＷＶ－２４２２（５０ｍｇ、６．７ｕｍｏｌ）の２ｍｌ水溶液を添加し、混合物を６０分間振盪した。反応の完了をＬＣ－ＭＳによってモニターした（約１時間）。反応が完了した後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を３０％アンモニア溶液中に溶解し、５０℃で３時間加熱して、溶媒を真空下で除去した。得られた粗生成物をＩＥＸによって精製した。算出した分子量：９０２５。デコンボリューション質量：９０２４。

【化８１４】



【４５３４】

実施例２０．ＷＶ－８０９５の調製。

ＷＶ－８０９５の合成を、２５０ｕｍｏｌ規模で１２－ｍＬステンレス鋼カラムリアクターを使用し、ＮｉｔｔｏＰｈａｓｅ　ＨＬ（負荷１９０ｕｍｏｌ／ｇ、Ｋｉｎｏｖａｔｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用してＡＫＴＡ　ＯＰ１００合成装置（ＧＥ　ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）上で反復して実施した。合成の間、鎖伸長は４つのステップ、すなわち、脱トリチル、カップリング、酸化／チオール化およびキャッピングからなった。脱トリチルを、３％ＤＣＡのトルエン溶液を使用して、４３６ｎｍに設定したＵＶウォッチコマンドを用いて実施した。脱トリチル後、４ＣＶのＡＣＮを使用して脱トリチル試薬を洗浄した。カップリングを、０．１７５Ｍアミダイト溶液のＡＣＮ溶液および立体規定モノマー用に０．６Ｍ　ＣＭＩＭＴのＡＣＮ溶液および標準的なアミダイト用に０．６Ｍ　ＥＴＴを使用して実施した。全てのホスホラミダイトおよびＥＴＴ溶液を調製し、３Åモレキュラーシーブ上で合成前に少なくとも3時間乾燥させた。ＣＭＩＭＴ溶液を、Ｔｒａｐ　Ｐａｋシーブ（Ｂｉｏａｕｔｏｍａｔｉｏｎ）上で使用前に９０分間乾燥させた。カップリングを、４０％（体積）のアミダイト溶液と６０％の活性化剤とをカラムに添加する前にインラインで混合することによって実施した。次いで、カップリング混合物を最低でも８分間再循環し、カップリング効率を向上させた。カップリング後、カラムを２ＣＶ以上のＡＣＮで洗浄した。次いで、カラムを２ＣＶのキャッピングＢ溶液（無水酢酸、ルチジン、ＡＣＮ）混合物で処理し、立体規定カップリングのためにキラル補助アミンをアセチル化した。このステップ後、カラムを少なくとも２ＣＶのＡＣＮで洗浄した。次いで、チオール化を２ＣＶの０．１Ｍ　ＰＯＳのＡＣＮ溶液を用いて６分の接触時間で実施した。ＡＣＮを使用した２ＣＶのチオ洗浄ステップ後、キャッピングを、０．５ＣＶのキャッピングＡ（２０％Ｎ－メチルイミダゾールのアセトニトリル（ＡＣＮ）溶液）およびキャッピングＢ試薬のインライン混合物（１：１）を使用して実施し、続いて２ＣＶのＡＣＮで洗浄した。天然リン酸結合を形成するサイクル間に、酸化を、１．１Ｍ　ＴＢＨＰ溶液（ＤＣＭおよびデカン中）を使用して２分間７７当量で実施した。

【４５３５】

ＷＶ－８０９５の切断および脱保護：ＷＶ－８０９５上のＤＰＳＥ補助基を、ＴＥＡ．３ＨＦ、ＴＥＡ、ＤＭＦ、および水を１０：９：６１：２０のｖ／ｖ比で混合することによって作製した１ＭのＴＥＡ．ＨＦ溶液でオリゴヌクレオチド結合固体支持体を処理することによって除去した。次いで、混合物を５０℃で９０分間加熱した。混合物を冷却（氷浴）し、次いで濾過した（１０ミクロン）。ケーキをＡＣＮおよび水で洗浄し、真空下で乾燥させた。次いで、乾燥ケーキをアンモニア：メチルアミン混合物（１：１、２０ｍＬ）に取り込み、混合物を室温で３．０時間振盪させた。次いで、混合物を濾過し（１０ミクロン）、ケーキを水（３×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を得て、ＵＰＬＣによって分析し、２３．６９％ＦＬＰの純度を見出した。次いで、混合物を酢酸でｐＨ値６．１まで中和した。定量を、Ｎａｎｏ　Ｄｒｏｐ　ｏｎｅ分光光度計（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して実施し、約２１，０００ＯＤの収量を得た。

【４５３６】

ＷＶ－８０９５の精製：粗ＷＶ－８０９５を、伝導度が３ｍＳｃｍ$^{-1}$以下になるまで２Ｋ生成セルロース膜上で脱塩した。次いで、脱塩物質（１４２ｍＬ）を２０ｍＭ　ＮａＯＨで２５０ｍＬまで希釈し、ＴＳＫｇｅｌ　ＳｕｐｅｒＱ　５ＰＷ（Ｔｏｓｏｈ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を充填したＷａｔｅｒｓ　ＡＰ２カラム（２ｃｍ×２０ｃｍ）上に負荷した。精製を、２０ｍＭ　ＮａＯＨおよび２．５Ｍ　ＮａＣｌを溶出液として使用し、ＡＫＴＡ　１００　Ｅｘｐｌｏｒｅｒ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）上で実施した。画分の純度について分析した。一部の実施形態では、この初回精製後の精製は、高度でなくともよい（例えば、約６５％の純度を有するプールした画分）。所望により、さらに精製を実施して純度を高めることができる。例えば、プールした画分（１６２ｍＬ、７７８５ＯＤ）を１５００ｍＬに希釈し、上に記載した条件を使用してＳｏｕｒｃｅ　１５Ｑ上で再精製し、２３８５ＯＤの収量で約６５％～≧８３％の純度に高めた。

【４５３７】

ＷＶ－８０９５の脱塩：次いで、精製したＷＶ－８０９５試料（２３８５ＯＤ）を、材料損失が全くない状態で２Ｋ生成セルロース膜上で脱塩した。次いで、脱塩物質を凍結乾燥し、７５ｍｇのＷＶ－８０９５を白色粉末として得た。分子量（計算値）：７９５３．９５；ＭＳ（実測値）：７９５３．２。

【４５３８】

実施例２１．ＷＶ－８０６１の調製。

トリアンテナ型ＧａｌＮＡｃ（３０．４ｍｇ、１．６当量）、およびＨＡＴＵ（５．４４ｍｇ、１．５当量）を５０ｍＬプラスチック管中に移した。次いで、無水アセトニトリル（１．５ｍＬ）を管中に添加し、混合物を溶解させた。これに続いて、ＤＩＰＥＡ（ｄ＝０．７４２、１６．８６ｕＬ、１０当量）を管中に添加した。次いで、混合物を１０分間室温で振盪した。次いで本混合物を、水（３．０ｍＬ）中に溶解させたＷＶ－８０９５（７５ｍｇ）に添加し、混合物を６０分間３７℃で振盪した。反応の進行をＵＰＬＣによってモニターした。１時間後に反応が完了したことを見出した。反応混合物を真空下で（ｓｐｅｅｄ　ｖａｃによって）濃縮し、アセトニトリルを除去した。次いで、得られたＧａｌＮＡｃ複合化オリゴＷＶ－８０６１を、濃縮水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を用いて１時間３７℃で処理した。最終生成物の形成をＵＰＬＣによってモニターした。試料中の水酸化アンモニアを真空下で（ｓｐｅｅｄ　ｖａｃによって）一晩蒸発させた。複合化試料を水中に溶解し、逆相ＨＰＬＣによって精製した。精製後、物質を脱塩して凍結乾燥し、１４００ＯＤの収量でＷＶ－８０６１を得た。分子量（計算値）：９５６２．８；ＭＳ（実測値）：９５６１．７。

【４５３９】

実施例２２．ＷＶ－８０９４の調製－ビニルホスホネートの脱保護例。

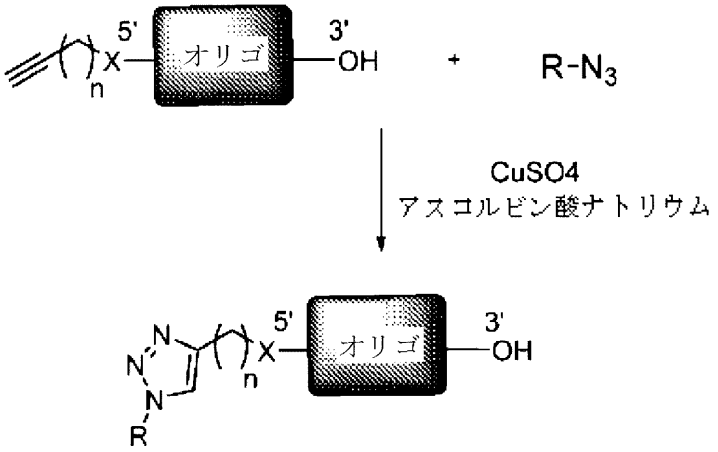
ＤＭＴ－５’－ＶＰ－ｄＴアミダイトを利用して、５’－ＶＰ－ｄＴを組み込んだ。５’－ＶＰ基を脱保護するために、オリゴヌクレオチド鎖の調製後、オリゴヌクレオチド結合支持体（２５０ｕｍｏｌ）を含むプラスチック容器中に、ＴＭＳＩ、ＤＣＭおよびピリジンの鮮黄色混合物（１２５ｍＬ）を３：９６：２のｖ／ｖ比で添加し、混合物を室温で

３０分間振盪した。次いでＴＭＳＩ溶液をデカントし、固体支持体を、２－ドデカンチオール、ＴＥＡおよびＡＣＮの混合物（１２５ｍＬ×３）を２４：３８：３８のｖ／ｖ比で用いて処理した。２－ドデカン混合物の最後の分量を添加し、４５分間静置させた。次いで混合物を濾過し、支持体をＡＣＮ（５０ｍＬ×３）で洗浄し、次いで標準的な切断および塩基脱保護を、ＷＶ－８０９５について記載したように実施した。 分子量（計算値）：８０２８．９；ＭＳ （実測値）：８０３０．２。

【４５４０】

実施例２３．５’－トリアゾールの調製。

【化８１５】



X = CR^1R^2, O, S, NR

R, R^1, R^2 = H、アルキル、アリルまたはアリール

【４５４１】

対応するアジド（１．５μｍｏｌ）、５’－アルキニルオリゴヌクレオチド（１μｍｏｌ）、$CuSO_4$（１０μｍｏｌ）アスコルビン酸ナトリウム（１００μｍｏｌ）およびトリスヒドロキシプロピルトリアゾール（７０μｍｏｌ）混合物の０．２Ｍ ＮａＣｌ溶液を、１時間攪拌する。反応の完了後、粗生成物の精製をＲＰ－ＨＰＬＣまたはＩＥＸ－ＨＰＬＣによって行う。ＨＰＬＣ精製後、純粋な画分を組み合わせ、溶媒を真空下で除去する。残渣を水中に溶解し、脱塩して凍結乾燥し、生成物を得る。

【４５４２】

一部の実施形態では、ｎは０～１０である。一部の実施形態では、ｎは１～１０である。一部の実施形態では、Ｘは－Ｃ（R^1）（R^2）－であり、ここでR^1およびR^2の各々は独立してＲである。一部の実施形態では、Ｘは－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｘは－Ｓ－である。一部の実施形態では、Ｘは－ＮＲ－である。一部の実施形態では、Ｒ、R^1およびR^2の各々は、独立して－Ｈ、またはアルキル、アリルおよびアリールから選択される任意で置換される基である。一部の実施形態では、Ｒ、R^1およびR^2の各々は、独立して－Ｈ、または$C_{1\sim10}$アルキル、$C_{3\sim10}$アリールおよび$C_{6\sim10}$アリールから選択される任意で置換される基である。一部の実施形態では、Ｒは－Ｈである。一部の実施形態では、R^1は－Ｈである。一部の実施形態では、R^2は－Ｈである。

【４５４３】

実施例２４．提供される技術は、高活性を提供する。

ｓｓＲＮＡｉについて、５’－リン酸化が活性に必要であることが本開示に先立って広く受け入れられてきた。一部の実施形態では、本開示は、驚くべきことに、本開示で提供した特徴と共に、５’－リン酸化を伴わないオリゴヌクレオチドが、５’－リン酸化を行った従来のｓｓＲＮＡｉ設計によるオリゴヌクレオチドと同等の、またはそれよりも高い活性を送達し得ることを示した。例えば、表に提供したデータを参照のこと。

【４５４４】
実施例２５．提供される５’末端構造は、高活性を提供する。
一部の実施形態では、本開示は、様々な５’末端構造を提供する。とりわけ、本開示は、提供する５’末端修飾を含むオリゴヌクレオチドが、例えば、ｓｓＲＮＡｉ試薬として使用した場合に、高い活性および／または安定性があり得ることを示した。例えば、表４６に示す通り、提供するオリゴヌクレオチドＷＶ－７６４５は、ＩＣ５０が７ｐＭほどの低さの、驚くほど高い活性を示した。
【４５４５】
実施例２６．提供する技術は、高い活性および／または選択性／特異性を提供する。
とりわけ、本開示は、高い活性および／または選択性／特異性を達成し得る技術を提供し、標的遺伝子発現（例えば、ｍＲＮＡレベル）および／または標的タンパク質レベルのノックダウンを含む。限定されないが、以下の表中におけるデータを含み、本明細書で示した通り、提供される技術は、あるｍＲＮＡのレベルを選択的に減少させることができるが、それとは１つの塩基のみが異なる相同ｍＲＮＡを減少させることはない。したがって、一部の実施形態では、本開示は、正常なアレルの転写物／産物レベルを維持しながら、疾患関連アレルの転写物／産物レベルのアレル特異的減少を達成し得る技術を提供し、例えば、表６１を参照のこと。オリゴヌクレオチドを、表１Ａに詳細に記載している。
【４５４６】
表２および表３は、ＡＰＯＢに対するオリゴヌクレオチドの活性を示す。いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、一部のオリゴヌクレオチドが、ＲＮａｓｅ　Ｈ媒介機序（例えば、ＯＮＴ－４１）またはＲＩＳＣ媒介ｓｓＲＮＡｉ（一本鎖ＲＮＡ干渉）機序（例えば、ＷＶ－２１１２、ＷＶ－２１４６、およびＷＶ－２１４７）を介するノックダウンを媒介する能力を有し得、一部のオリゴヌクレオチドは、ハイブリッド型を有し（例えば、ＷＶ－２１１３、ＷＶ－２１４８およびＷＶ－２１４９）、ハイブリッド型が、ＲＮａｓｅ　Ｈ媒介ノックダウンおよびＲＩＳＣ媒介一本鎖ＲＮＡ干渉の両方と関連する構造を含むことを示唆している。
【４５４７】
表２．表２は、ＡＰＯＢを標的とする、一本鎖ＲＮＡｉ剤のＷＶ－２１１２に関するＩＣ$_{50}$および９５％ＣＩ（信頼区間）（ｎＭ）を示す。参照オリゴヌクレオチドはＯＮＴ－４１であって、これはミポメルセンと同等であり、一本鎖ＲＮＡ干渉ではなくＲＮａｓｅ　Ｈ機序を介して作用する。使用した細胞はＨｅｐ３Ｂであって、ＡＰＯＢアッセイ用のオリゴヌクレオチドを、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００トランスフェクション試薬（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ，Ｇｒａｎｄ　Ｉｓｌａｎｄ，ＮＹ）を使用して送達した。
【４５４８】
表２．ＡＰＯＢオリゴヌクレオチドの活性。
【表１７】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)	95 % CI (nM)
ONT-41	1.0	0.52 ~ 1.93
WV-2112	1.73	0.92 ~ 3.22

【４５４９】
表３．表３は、Ｈｅｐ３Ｂ（または３ｂもしくは３Ｂ）細胞中における（４８時間で試験した）ＡＰＯＢを標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力（表３Ａ、３Ｂおよび３Ｃ）ならびにＩＣ$_{50}$（表３Ｄ）を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＯＮＴ－４１、ＷＶ－２１１２、ＷＶ－２１１３、ＷＶ－２１４６、ＷＶ－２１４７、ＷＶ－２１１３、ＷＶ－２１４８、およびＷＶ－２１４９である。ＯＮＴ－４１は、ＲＮａｓ

ｅ　Ｈノックダウンを介して標的転写物をノックダウンするアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、他の試験したオリゴヌクレオチドは一本鎖ＲＮＡｉ剤である。使用した細胞はＨｅｐ３Ｂであって、オリゴヌクレオチドを、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００トランスフェクション試薬（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ，Ｇｒａｎｄ　Ｉｓｌａｎｄ，ＮＹ）を使用して送達した。表３Ｄは、様々なオリゴヌクレオチドのＩＣ５０を提示する。本明細書に記載した一部の実験では、オリゴヌクレオチドの名称の後に３ｂ、－３ｂ、－Ｈｕｈ、＿Ｈｕｈなどの接頭辞が続き、これはオリゴヌクレオチドを、それぞれＨｅｐ３Ｂ、またはＨｕｈ７細胞中で試験したことを示している。

表３Ａ．ＡＰＯＢオリゴヌクレオチドの活性。

濃度を（ｅｘｐ　１０）として示している表３Ａ、表３Ｂおよび表３Ｃならびに他の表においては、濃度を１０の指数（ｅｘｐ）として提示し、例えば、１．３９８は$10^{1.398}$ｎＭを示している。個々の列には、反復実験のデータを示す。活性レベルがおよそ１の高い数値を有する表３Ａ、表３Ｂおよび表３Ｃならびに他の表において、数値は残存ｍＲＮＡレベルを示していて、１は１００％ｍＲＮＡレベルまたはノックダウン無しを表し、０は０％ｍＲＮＡレベルまたは１００％ノックダウンを表す（例えば、２列目２行目の０．０２０は、対照と比較して２．０％残存ｍＲＮＡレベル、または９８．０％ノックダウンを表している）。

【表１８】

濃度 (exp 10) (nM)	ONT-41		WV-2112		WV-2113	
1.398	0.020	0.021	0.111	0.105	0.028	0.025
0.792	0.063	0.101	0.263	0.245	0.152	0.139
0.204	0.296	0.407	0.537	0.694	0.436	0.458
-0.398	0.842	0.738	0.803	0.928	0.713	0.754
-1.000	0.903	0.819	1.066	1.112	0.872	0.884
-1.602	0.825	1.052	0.974	1.183	0.819	0.988
-2.204	1.135	0.988	1.052	1.208	0.916	1.135
-2.824	1.037	1.143	1.096	1.081	0.988	1.225

表３Ｂ．ＡＰＯＢオリゴヌクレオチドの活性。

【表１９】

濃度 (exp 10) (nM)	WV-2112		WV-2146		WV-2147	
1.398	0.111	0.105	0.127	0.088	0.180	0.162
0.792	0.263	0.245	0.308	0.245	0.436	0.313
0.204	0.537	0.694	0.600	0.579	0.579	0.564
-0.398	0.803	0.928	0.825	0.733	0.903	0.749
-1.000	1.066	1.112	1.052	0.808	1.016	0.759
-1.602	0.974	1.183	0.884	1.183	0.854	1.096
-2.204	1.052	1.208	0.988	0.954	0.797	0.941
-2.824	1.096	1.081	0.995	0.922	1.052	0.922

表３Ｃ．ＡＰＯＢオリゴヌクレオチドの活性。

【表２０】

濃度 (exp 10) (nM)	WV-2113		WV-2148		WV-2149	
1.398	0.028	0.025	0.006	0.005	0.021	0.016
0.792	0.152	0.139	0.037	0.019	0.072	0.037
0.204	0.436	0.458	0.278	0.224	0.335	0.298
-0.398	0.713	0.754	0.537	0.508	0.708	0.529
-1.000	0.872	0.884	0.781	0.625	0.754	0.583
-1.602	0.819	0.988	0.675	1.089	0.786	0.928
-2.204	0.916	1.135	0.831	0.713	0.825	0.759
-2.824	0.988	1.225	1.023	0.872	0.890	0.775

表３Ｄ．ＡＰＯＢオリゴヌクレオチドの活性。
ＩＣ５０をｎＭで表す。

【表２１】

オリゴヌクレオチド	IC 50 (nM)
ONT-41	1.00
WV-2112	1.70
WV-2113	1.60

【４５５０】
表４～表１１に示す通り、様々なオリゴヌクレオチドを構築し、インビトロでＡＣＶＲ２ｂのノックダウンを媒介するそれらの能力について試験した。いずれの理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、表４～表１１中におけるオリゴヌクレオチドの少なくともいくつかが、ＲＩＳＣ媒介ｓｓＲＮＡｉ活性を媒介する能力を有し得ることを示唆している。
【４５５１】
表４．表４Ａ～表４Ｄは、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、表４ＡがＷＶ－３７５５～ＷＶ－３７６４、表４ＢがＷＶ－３９８１～ＷＶ－３９８５およびＷＶ－４００７～ＷＶ－４０１１、表４ＣがＷＶ－４０１２～ＷＶ－４０１７およびＷＶ－４２６４～ＷＶ－４２６７、ならびに表４ＤがＷＶ－４２６８～ＷＶ－４２７７である。使用した細胞は横紋筋肉腫ＲＤ細胞であって、ＡＣＶＲ２Ｂアッセイ用のオリゴヌクレオチドを、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００トランスフェクション試薬（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ，Ｇｒａｎｄ　Ｉｓｌａｎｄ，ＮＹ）を使用して送達した。
表４Ａ．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。
表４～表１１の様々な部分（例えば、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄなど）を含む、それらの表において、オリゴヌクレオチドを１、５ｎＭおよび２５ｎＭで試験した。反復実験のデータを示す。数値は、残存ｍＲＮＡレベルを示している（例えば、２列目２行目の１．１３５は、対照と比較して１１３．５％残存ｍＲＮＡレベル、またはノックダウン無しを表している）。

【表２２】

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-3755	1.135	0.948	1.477	1.584	1.112	1.477
WV-3756	1.225	0.837	1.782	1.045	1.457	1.269
WV-3757	0.854	0.719	1.151	0.714	0.854	0.765
WV-3758	0.652	0.891	0.749	0.719	1.016	1.112
WV-3759	0.719	0.770	0.948	1.135	0.843	1.260
WV-3760	1.128	0.825		0.734	0.916	1.059
WV-3761	1.277	1.135	0.849	0.935	0.600	0.326
WV-3762	1.350	0.942	0.961	0.481	0.481	0.269
WV-3763	1.379	0.814	0.754	0.885	0.781	0.596
WV-3764	1.089	0.849	1.082	0.849	1.009	0.744

表４Ｂ．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。

【表２３】

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-3981	1.488	1.341	0.982	1.269	1.794	1.286
WV-3982	1.045	1.002	1.260	0.909	1.128	0.968
WV-3983	0.903	0.916	0.754	1.112	0.530	0.922
WV-3984	1.408	0.885	1.135	0.442	1.059	0.825
WV-3985	0.729	1.175	1.360	0.982	1.398	0.995
WV-4007	1.573	0.471	0.572	0.604		0.427
WV-4008	0.849	0.948	1.159	0.975	0.786	0.600
WV-4009	0.739	0.808	0.592	0.621	0.685	0.396
WV-4010	0.369		0.288			
WV-4011	0.410	0.278	0.433	0.165		0.152

表４Ｃ．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。

【表２４】

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-4012	0.613	0.421	0.235	0.245	0.087	0.098

WV-4013	0.626	0.530	0.385	0.407	0.111	0.117
WV-4014	0.526	0.879	0.349	0.522	0.410	0.232
WV-4015	0.564	1.045	0.352	0.445	0.396	0.217
WV-4016	1.089	0.760	0.825	0.639	0.247	0.382
WV-4017	0.803	0.724	0.541	0.639	0.302	0.235
WV-4264		1.617		1.857	2.757	1.651
WV-4265	1.217	1.217	1.135	1.234	1.067	1.097
WV-4266	0.390	0.471	0.639	0.866	0.808	0.515
WV-4267	1.023	0.860	0.843	0.639	0.643	0.604

表４Ｄ．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。

【表２５】

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-4268	0.719	1.030	1.089	0.955	1.128	1.225
WV-4269	0.897	0.820	0.724	0.626	0.342	0.522
WV-4270	0.714	0.729	0.484	0.382	0.234	0.132
WV-4271	1.628	0.442	0.572	0.270		0.177
WV-4272	1.104	0.404	0.468	0.245	0.090	0.347
WV-4273	1.617	0.552	0.359	0.251	0.300	0.749
WV-4274	0.885	0.452	0.354	0.352	0.214	0.464
WV-4275	1.447	0.714	1.120	0.471	0.477	0.342
WV-4276	1.437	0.961	0.909	0.765	0.872	0.458
WV-4277	0.572	0.792	0.424	0.652	0.626	0.501

【４５５２】

表５．表５Ａおよび表５Ｂは、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、表５ＡがＷＶ－４０１０、ＷＶ－４２７０、ＷＶ－４０１１、およびＷＶ－４２７１、ならびに表５ＢがＷＶ－４０１２、ＷＶ－４２７２、ＷＶ－４０１３、およびＷＶ－４２７３である。

表５Ａ．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。

【表２６】

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-4010	0.369		0.288			
WV-4270	0.714	0.729	0.484	0.382	0.234	0.132
WV-4011	0.410	0.278	0.433	0.165		0.152
WV-4271	1.628	0.442	0.572	0.270		0.177

表５Ｂ．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。

【表２７】

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-4012	0.613	0.421	0.235	0.245	0.087	0.098
WV-4272	1.104	0.404	0.468	0.245	0.090	0.347
WV-4013	0.626	0.530	0.385	0.407	0.111	0.117
WV-4273	1.617	0.552	0.359	0.251	0.300	0.749

【４５５３】

表６．表６Ａ～表６Ｃは、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、表６ＡがＷＶ－３７５５、ＷＶ－３７５６、ＷＶ－３９８１、およびＷＶ－４２６４、表６ＢがＷＶ－３７５７、ＷＶ－３７５８、ＷＶ－３９８２、およびＷＶ－４２６５、ならびに表６ＣがＷＶ－３７５９、ＷＶ－３７６０、ＷＶ－３９８３、およびＷＶ－４２６６である。

表６Ａ．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。

【表２８】

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-3755	1.135	0.948	1.477	1.584	1.112	1.477
WV-3756	1.225	0.837	1.782	1.045	1.457	1.269
WV-3981	1.488	1.341	0.982	1.269	1.794	1.286
WV-4264		1.617		1.857	2.757	1.651

表６Ｂ．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。

【表２９】

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-3757	0.854	0.719	1.151	0.714	0.854	0.765
WV-3758	0.652	0.891	0.749	0.719	1.016	1.112
WV-3982	1.045	1.002	1.260	0.909	1.128	0.968
WV-4265	1.217	1.217	1.135	1.234	1.067	1.097

表６Ｃ．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。

【表３０】

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-3759	0.719	0.770	0.948	1.135	0.843	1.260
WV-3760	1.128	0.825		0.734	0.916	1.059
WV-3983	0.903	0.916	0.754	1.112	0.530	0.922
WV-4266	0.390	0.471	0.639	0.866	0.808	0.515

【４５５４】

表７．表７Ａおよび表７Ｂは、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、表７ＡがＷＶ－４０１４、ＷＶ－４２７４、ＷＶ－４０１５、およびＷＶ－４２７５、ならびに表７ＢがＷＶ－４０１６、ＷＶ－４２７６、ＷＶ－４０１７、およびＷＶ－４２７７である。

表７Ａ．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。

【表３１】

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-4014	0.526	0.879	0.349	0.522	0.410	0.232
WV-4274	0.885	0.452	0.354	0.352	0.214	0.464
WV-4015	0.564	1.045	0.352	0.445	0.396	0.217
WV-4275	1.447	0.714	1.120	0.471	0.477	0.342

表７Ｂ．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。

【表３２】

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-4016	1.089	0.760	0.825	0.639	0.247	0.382
WV-4276	1.437	0.961	0.909	0.765	0.872	0.458
WV-4017	0.803	0.724	0.541	0.639	0.302	0.235
WV-4277	0.572	0.792	0.424	0.652	0.626	0.501

【４５５５】

表８．表８は、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－３７６１、ＷＶ－３７６２、ＷＶ－３９８４、およびＷＶ－４２６７である。

表８．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。

【表３３】

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-3761	1.277	1.135	0.849	0.935	0.600	0.326
WV-3762	1.350	0.942	0.961	0.481	0.481	0.269
WV-3984	1.408	0.885	1.135	0.442	1.059	0.825
WV-4267	1.023	0.860	0.843	0.639	0.643	0.604

【４５５６】

表９．表９は、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４００７、ＷＶ－４００９、ＷＶ－４００８、およびＷＶ－４２６９である。

表９．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。

【表３４】

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-4007	1.573	0.471	0.572	0.604		0.427
WV-4009	0.739	0.808	0.592	0.621	0.685	0.396
WV-4008	0.849	0.948	1.159	0.975	0.786	0.600
WV-4269	0.897	0.820	0.724	0.626	0.342	0.522

【４５５７】

表１０．表１０は、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－３７６３、ＷＶ－３７６４、ＷＶ－３９８５、およびＷＶ－４２６８である。

表１０．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。

【表３５】

	1 nM		5 nM		25 nM	
WV-3763	1.379	0.814	0.754	0.885	0.781	0.596
WV-3764	1.089	0.849	1.082	0.849	1.009	0.744
WV-3985	0.729	1.175	1.360	0.982	1.398	0.995
WV-4268	0.719	1.030	1.089	0.955	1.128	1.225

【４５５８】

表１１．表１１は、ＡＣＶＲ２Ｂを標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４０１０、ＷＶ－４０１２、ＷＶ－４０１４、ＷＶ－４０１６、ＷＶ－３７５５、ＷＶ－３７５７、ＷＶ－３７５９、ＷＶ－３７６１、ＷＶ－４００７、およびＷＶ－３７６３である。オリゴヌクレオチドＷＶ－３７５５、ＷＶ－３７５７、ＷＶ－３７５９、ＷＶ－３７６１、ＷＶ－４００７、およびＷＶ－３７６３は、交差反応性である。

表１１．ＡＣＶＲ２Ｂオリゴヌクレオチドの活性。

【表３６】

	25 nM		5 nM		1 nM	
WV-4010			0.288		0.369	
WV-4012	0.087	0.098	0.235	0.245	0.613	0.421
WV-4014	0.410	0.232	0.349	0.522	0.526	0.879
WV-4016	0.247	0.382	0.825	0.639	1.089	0.760
WV-3755	1.112	1.477	1.477	1.584	1.135	0.948
WV-3757	0.854	0.765	1.151	0.714	0.854	0.719
WV-3759	0.843	1.260	0.948	1.135	0.719	0.770
WV-3761	0.600	0.326	0.849	0.935	1.277	1.135
WV-4007		0.427	0.572	0.604	1.573	0.471
WV-3763	0.781	0.596	0.754	0.885	1.379	0.814

【４５５９】

表１２～表４７に示す通り、様々なオリゴヌクレオチドを構築し、インビトロを含む、ＡＰＯＣ３のノックダウンを媒介するそれらの能力について試験した。いずれの理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、表１２～表４７中におけるオリゴヌクレオチドの少なくともいくつかが、ＲＩＳＣ媒介ｓｓＲＮＡｉ活性を媒介する能力を有し得ることを示唆している。加えて、これらの表におけるオリゴヌクレオチドのいくつかは、ハイブリッド型を有する。

【４５６０】

表１２．表１２は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のIC_{50}を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１２７５、ＷＶ－１２７７、ＷＶ－１８２８、ＷＶ－１８２９、ＷＶ－１８３０およびＷＶ－１８３１である。ＣＩは信頼区間。使用した細胞はＨｅｐ３Ｂであって、ＡＰＯＣ３に対するオリゴヌクレオチドを、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００トランスフェクション試薬（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ，Ｇｒａｎｄ　Ｉｓｌａｎｄ，ＮＹ）を使用して送達した。

表１２．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表３７】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)
WV-1275	1.35
WV-1277	1.94
WV-1828	0.43
WV-1829	0.67
WV-1830	0.689
WV-1831	0.986

【４５６１】

表１３．表１３は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－３０６８、ＷＶ－２８１７、ＷＶ－２８１８、ＷＶ－２７２０、ＷＶ－２７２１、およびＷＶ－３０２１である。

表１３．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

表１３、表１４、表２０および他の表において、最初の列の濃度を１０の指数（ｅｘｐ）として提示し、例えば、１．３９８は、$10^{1.398}$ｎＭを示している。個々の列には、反復実験のデータを示す。数値は、残存ｍＲＮＡレベルを示している（例えば、２列目２行目の０．２５４は、対照と比較して２５．４％残存ｍＲＮＡレベル、または７４．６％ノックダウンを表している）。

【表３８】

濃度 (exp 10) (nM)	WV-2110		WV-3068		WV-2817		WV-2818	
1.398	0.254	0.263	0.085	0.089	0.276	0.224	0.176	0.219
0.792	0.308	0.288	0.094	0.084	0.219	0.187	0.155	0.121
0.204	0.563	0.587	0.203	0.179	0.280	0.390	0.171	0.181
-0.398	0.797	0.848	0.382	0.387	0.515	0.508	0.409	0.374
-1.000	0.988	1.037	0.595	0.629	0.791	0.713	0.595	0.634
-1.602	1.008	1.015	0.884	0.830	0.994	1.001	0.921	0.896
-2.204	0.909	0.884	0.934	0.890	1.015	1.022	0.941	0.988
-2.824	0.941	1.081	0.842	0.954	0.842	0.902	0.836	0.902

濃度 (exp 10) (nM)	WV-2720		WV-2721		WV-3021	
1.398	0.328	0.330	0.328	0.272	0.265	0.205
0.792	0.356	0.304	0.337	0.298	0.199	0.144
0.204	0.490	0.508	0.571	0.522	0.245	0.229
-0.398	0.890	0.842	0.842	0.769	0.424	0.415
-1.000	0.921	0.947	0.915	0.915	0.718	0.661
-1.602	1.051	1.015	1.073	0.974	0.941	0.866
-2.204	1.066	1.073	1.066	0.915	1.051	0.902
-2.824	0.915	1.022	0.830	0.981	0.860	0.988

【４５６２】

表１４．表１４は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２８１７およびＷＶ－３０２１である。

表１４．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表３９】

濃度 (exp 10) (nM)	WV-2817		WV-3021	
1.398	0.276	0.224	0.265	0.205
0.792	0.219	0.187	0.199	0.144
0.204	0.280	0.390	0.245	0.229
-0.398	0.515	0.508	0.424	0.415
-1.000	0.791	0.713	0.718	0.661
-1.602	0.994	1.001	0.941	0.866
-2.204	1.015	1.022	1.051	0.902

-2.824	0.842	0.902	0.860	0.988

【４５６３】

表１５．表１５は、２つの一本鎖ＲＮＡｉ剤：ＷＶ－１８６８およびＷＶ－２１１０について、ＡＰＯＣ３のｍＲＮＡ（表１５Ａ）およびタンパク質レベル（表１５Ｂ）のノックダウンを含む、インビトロ効力を示す。

表１５Ａ．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

表１５および他の表において、最初の列の濃度をｎＭで提示する。個々の列には、反復実験のデータを示す。最高活性数値がおよそ１００である表１５および他の表において、数値は残存ｍＲＮＡレベルを示し、例えば、２列目２行目の１００．０００は、対照と比較して１００．０００％残存ｍＲＮＡレベル、または０％ノックダウンを表し、０．０００は、０％残存ｍＲＮＡレベルまたは１００％ノックダウンを示すことになる。

【表４０】

濃度 (nM)	WV-1868		WV-2110	
0	100.000	100.000	100.000	100.000
0.1	101.965	112.356	91.261	78.899
0.4	97.136	81.117	64.086	66.807
1.6	62.767	64.531	33.173	32.043
6.2	32.043	29.282	19.725	19.053
25	15.692	11.810	19.862	20.279

表１５Ａ．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表４１】

濃度 (nM)	WV-1868		WV-2110	
0	96.73199783	103.268	104.7948	95.2052
0.1	98.21632145	85.76992	82.96123	82.66324
0.4	65.44366917	64.85707	41.62211	43.6669
1.6	24.87594999	23.73695	12.00211	12.84661
6.2	0.022395917	0.022396	0.242648	1.803896
25	0.022396	0.022396	0.242648	2.337392

【４５６４】

表１６．表１６は、Ｈｅｐ３Ｂ細胞中における、全てがＡＰＯＣ３中の同じ配列を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－３０６８、ＷＶ－２８１８、ＷＶ－２８１７、ＷＶ－２７２１、ＷＶ－２７２０、ＷＶ－２１１０、およびＷＶ－３０２１である。２つの実験の結果を示す。

表１６．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表４２】

オリゴヌクレオチド	実験 1: IC50 (nM)	実験 2: IC50 (nM)
WV-1868	1.90	0.578
WV-2110	0.583	0.172
WV-3068	0.318	0.051
WV-2817	0.182	0.039
WV-2818	0.317	0.059
WV-2720	0.555	0.173
WV-2721	1.15	0.432
WV-3021	0.115	0.021

【４５６５】

表１７．表１７は、両方ともＡＰＯＣ３中の同じ配列を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のＩＣ$_{50}$および９５％ＣＩ（信頼区間）（ｐＭ）を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１３０７およびＷＶ－１３０８である。

表１７．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表４３】

オリゴヌクレオチド	IC 50 (pM)	95% CI (pM)
WV-1307	1581	634～ 3941
WV-1308	235	192～ 288

【４５６６】

表１８．表１８は、ＡＰＯＣ３中の同じ配列を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のＩＣ$_{50}$および９５％ＣＩ（ｐＭ）を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２１３４、ＷＶ－１３０８、およびＷＶ－２４２０である。ＷＶ－２１３４は、ＲＮａｓｅＨ媒介ノックダウンを介して標的をノックダウンするアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、ＷＶ－１３０８およびＷＶ－２４２０は一本鎖ＲＮＡｉ剤である。

表１８．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表４４】

オリゴヌクレオチド	IC 50 (pM)	95% CI (pM)
WV-2134	815	521～2798
WV-1308	197	353～ 1716
WV-2420	51	90～233

【４５６７】
表１９．表１９は、Ｈｅｐ３Ｂ細胞中における（４８時間で試験した）、ＡＰＯＣ３中の同じ配列を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－２７１６、ＷＶ－２７１７、ＷＶ－２７１８、およびＷＶ－２７１９である。
表１９．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。
【表４５】

オリゴヌクレオチド	IC 50 (pM)
WV-2110	160
WV-2716	1456
WV-2717	1841
WV-2718	4585
WV-2719	5645

【４５６８】
表２０．表２０は、Ｈｅｐ３Ｂ細胞中における（４８時間で試験した）、ＡＰＯＣ３中の同じ配列を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－２７１２、ＷＶ－２７１３、ＷＶ－２７１４、およびＷＶ－２７１５である。様々なオリゴヌクレオチドのＩＣ５０：ＷＶ－２１１０、１６０ｐＭ、ＷＶ－２７１２、１７４３ｐＭ、およびＷＶ－２７１３、９５０ｐＭ。
表２０．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。
【表４６】

濃度 (exp 10) (nM)	WV-2110		WV-2712		WV-2713	
1.398	0.260	0.269	0.136	0.171	0.097	0.166
0.792	0.262	0.228	0.202	0.310	0.203	0.224
0.204	0.241	0.248	0.579	0.684	0.480	0.442
-0.398	0.459	0.453	0.848	0.961	0.890	0.808
-1.000		0.711	1.150	1.008	0.759	
-1.602	0.900	1.077		1.175		1.119
-2.204	0.978	1.077	0.981	1.008	1.285	1.303
-2.824	1.005	1.005	1.119	0.961	0.884	1.088

濃度 (exp 10) (nM)	WV-2714		WV-2715	
1.398	0.903	0.842	0.981	0.764
0.792	1.066	1.081	0.988	1.066
0.204		1.166	1.008	1.166
-0.398	1.088	1.285	1.208	1.233
-1.000	1.023	1.119	1.368	1.259
-1.602	0.967	1.378	1.030	1.191
-2.204	0.988	1.135	1.015	1.191
-2.824	0.974	1.023	0.866	0.941

【４５６９】
表２１．表２１は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のＩＣ$_{50}$および９５％ＣＩを示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１８６８、ＷＶ－２１１０、およびＷＶ－２１１１である。ＷＶ－１８６８は、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＲＮａｓｅ　Ｈ媒介ノックダウンを介して作用する）であるが、他の試験したオリゴヌク

レオチドはＲＮＡｉ剤である。

表２１．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表４７】

オリゴヌクレオチド	IC 50 (pM)	95% CI (pM)
WV-1868	266	176 ～ 403
WV-2110	64	37 ～110
WV-2111	163	64 ～412

【４５７０】

表２２．表２２は、Ｈｅｐ３Ｂ細胞中における（４８時間で試験した）、ＡＰＯＣ３中の重複配列を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のＩＣ$_{50}$および９５％ＣＩ（ｐＭ）を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－２６９３、ＷＶ－２６９６、ＷＶ－２６９７、ＷＶ－２６９８、およびＷＶ－２６９９である。

表２２．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表４８】

濃度 (exp 10) (nM)	WV-2110		WV-2693		WV-2696		WV-2697	
1.398	0.313	0.336	0.345	0.318	0.368	0.309	0.542	0.375
0.792	0.301	0.296	0.286	0.348	0.307	0.307	0.370	0.282
0.204	0.322	0.311	0.341	0.394	0.413	0.311	0.440	0.419
-0.398	0.499	0.520	0.437	0.581	0.495	0.492	0.710	0.735
-1.000	0.756	0.782	0.788	0.740	0.662	0.695	0.886	0.788
-1.602	1.011		0.799	0.997	0.924	0.844	1.011	1.145
-2.204		1.047	0.911	1.122	0.977	0.821	1.061	1.186
-2.824	0.970	0.983	0.886	0.937	1.069	0.893		0.997

濃度 (exp 10) (nM)	WV-2697		WV-2698		WV-2699	
1.398	0.542	0.375	0.305	0.256	0.373	0.282
0.792	0.370	0.282	0.275	0.239	0.305	0.249
0.204	0.440	0.419	0.391	0.341	0.428	0.368
-0.398	0.710	0.735	0.585	0.506	0.667	0.662
-1.000	0.886	0.788		0.761		0.788
-1.602	1.011	1.145	0.827	0.893	0.905	0.844
-2.204	1.061	1.186	1.069	0.804	1.054	
-2.824		0.997	0.963	0.821	0.950	0.839

表２３．表２３は、Ｈｅｐ３Ｂ細胞中における（４８時間で試験した）、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のＩＣ$_{50}$および９５％ＣＩ（ｐＭ）を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－２１５４、およびＷＶ－２１５５である。後者の２つのオリゴヌクレオチドは、最後から２番目（後ろから２番目）または最後から３番目（後ろから３番目）のヌクレオチド（ｗｚ＝１の場合、Ｎ２６またはＮ２５）に２’－デオキシＴを含む。

表２３．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表４９】

オリゴヌクレオチド	IC 50 (pM)	95% CI (pM)
WV-2110	64	37 ～ 110
WV-2154	120	71 ～ 202
WV-2155	74	22 ～ 255

【４５７１】

表２４．表２４は、Ｈｅｐ３Ｂ細胞中における（４８時間で試験した）、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のＩＣ$_{50}$および９５％ＣＩを示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２１１１、ＷＶ－２１５６、およびＷＶ－２１５７である。

表２４．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表５０】

オリゴヌクレオチド	IC 50 (pM)	95% CI (pM)
WV-2111	163	63 ～416
WV-2156	118	43 ～325
WV-2157	245	111～ 540

【４５７２】

表２５．表２５は、ＰＣＨ（初代カニクイザル肝細胞）中において、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１８６８、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－３０６８およびＷＶ－３０６９である。ＷＶ－１８６８は、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＲＮａｓｅ　Ｈ媒介ノックダウンを介して作用する）であるが、他の試験したオリゴヌクレオチドはＲＮＡｉ剤である。ＷＶ－３０６８（ヌクレオチド２０）またはＷＶ－３０６９（ヌクレオチド２４）の最後から２番目のヌクレオチド（例えば、Ｎ２６位の）は、ＡＭＣ６Ｔ（ＧａｌＮＡｃ）を含む。Ｇｙｍは、オリゴヌクレオチドがジムノティック送達によって送達されたことを示す。様々なオリゴヌクレオチドのＩＣ５０：ＷＶ－１８６８、４．０６ｎＭ、ＷＶ－２１１０、１．５８ｎＭ、およびＷＶ－３０６８、０．２４ｎＭ。

表２５．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表５１】

濃度 (exp 10) (nM)	WV-1868		WV-2110		WV-3068	
1.398	0.120	0.107	0.210	0.225	0.071	0.062
0.792	0.384	0.366	0.262	0.247	0.065	0.071
0.204	0.763	0.732	0.578	0.532	0.177	0.152
-0.398	0.882	0.966	0.835	0.801	0.341	0.328
-1.000	0.966	0.946	0.895	0.959	0.574	0.637
-1.602	1.094	1.014		0.986	0.858	0.784
-2.204	0.870	0.858	0.858	0.835	0.823	0.763
-2.824	0.914	0.939	0.933	0.823	0.818	0.829

濃度 (exp 10) (nM)	WV-3068-Gym		WV-3069
1.398	0.594	0.590	0.170
0.792	0.642	0.655	0.179
0.204	0.752	0.747	0.381
-0.398	0.768	0.707	0.737
-1.000	0.702	0.790	0.742
-1.602	0.806	0.841	0.889
-2.204	0.823	0.784	1.000
-2.824	0.707	0.758	0.876

【４５７３】

表２６．表２６は、Ｈｅｐ３Ｂ細胞中における（４８時間で試験した）、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１８６８、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－３０６８、ＷＶ－２８１８、ＷＶ－２８１７、ＷＶ－２７２１、ＷＶ－２７２０、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－３０２１である。

表２６．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表５２】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)
WV-1868	1.90
WV-2110	0.583
WV-3068	0.318
WV-2817	0.182
WV-2818	0.317
WV-2720	0.555
WV-2721	1.15
WV-3021	0.115

【４５７４】

表２７．表２７は、ＰＣＨ（初代カニクイザル肝細胞）中において、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２１１０およびＷＶ－３０６８、ならびにＷＶ－２４２０およびＷＶ－２３８６である。

表２７．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表５３】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)
WV-2110	1.29
WV-3068	0.20
WV-2386	1.60
WV-2420	0.13

【４５７５】

表２８．表２８は、Ｈｅｐ３Ｂ細胞中における（４８時間で試験した）、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２４２０、ＷＶ－２６５２、ＷＶ－２６５３、およびＷＶ－２６５４である。個々のオリゴヌクレオチドは、５’末端にＰＯ（ＷＶ－２４２０）、ＰＨもしくはＨ－ホスホネート（ＷＶ－２６５２）、ＰＳもしくはホスホロチオエート（ＷＶ－２６５３）、または表１Ａの説明で定義されるようなＣ３　ＰＯ（Ｍｏｄ０２２）（ＷＶ－２６５４）を含む。

表２８．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表５４】

オリゴヌクレオチド	IC 50 (pM)
WV-2420	50
WV-2652	300
WV-2653	104
WV-2654	1000

【４５７６】

表２９．表２９Ａおよび表２９Ｂは、Ｈｅｐ３Ｂ細胞中における（４８時間で試験した）、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１３０８、ＷＶ－２１１４、ＷＶ－２１５０、ＷＶ－２１５１、ＷＶ－２１１４、ＷＶ－２１５２、およびＷＶ－２１５３である。

表２９Ａ．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表５５】

濃度 (exp 10) (nM)	WV-1308		WV-2114	
0.792	0.133	0.124	0.092	0.087
0.204	0.184	0.164	0.265	0.256
-0.398	0.329	0.326	0.557	0.538
-1.000	0.584	0.622	0.809	0.826
-1.602	0.685	0.867	0.714	0.936
-2.204	0.892	0.844	0.879	0.826
-2.807	0.956	0.936	0.809	0.962

表２９Ｂ．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表５６】

オリゴヌクレオチド	IC 50 (pM)	95% CI (pM)
WV-1308	144	88 ～ 235
WV-2114	628	333 ～ 1183

加えて、１つの実験において、ＷＶ－２１５０およびＷＶ－２１５１は、ＷＶ－１３０８に類似したインビトロ活性を示し（データは示さず）、別の実験において、ＷＶ－２１５２およびＷＶ－２１５３は、ＷＶ－２１１４の活性よりもわずかに良好なインビトロ活性を示した（データは示さず）。

【４５７７】

表３０．表３０は、ＡＰＯＣ３に対する一本鎖ＲＮＡｉ剤：ＷＶ－１２７５、ＷＶ－１８２８、およびＷＶ－１３０８のインビトロ効力を示す。

表３０．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表５７】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)
WV-1275	1.5
WV-1828	0.44
WV-1308	0.067

【４５７８】

表３１．表３１は、Ｈｅｐ３Ｂ細胞中における（４８時間で試験した）、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２４２０、ＷＶ－２６５５、ＷＶ－２６５６、ＷＶ－２６５７、およびＷＶ－２６５８である。個々のオリゴヌクレオチドは、５’末端にＰＯ（ＷＶ－２４２０）、Ｃ３　ＰＳ（Ｍｏｄ０２２＊）（ＷＶ－２６５５）、Ｃ３ジメチルＰＨ（ＷＶ－２６５６）、Ｃ３ジメチルＰＯ（ＷＶ－２６５７）、またはＣ３ジメチルＰＳ（ＷＶ－２６５８）を含む。

表３１．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表５８】

濃度 (exp 10) (nM)	WV-2420		WV-2655	
0.792	0.208	0.119	0.561	0.568
0.204	0.211	0.186	0.832	0.782
-0.398	0.318	0.282	1.090	0.886
-1.000	0.481	0.458	0.956	0.923
-1.602	0.850	0.798	0.880	0.787
-2.204	0.936	0.949	1.121	0.923
-2.806	1.244	0.949	0.943	0.911

濃度 (exp 10) (nM)	WV-2656		WV-2567		WV-2658	
0.792	0.917	0.695	0.667	0.667	0.541	0.468
0.204	0.969	0.776	0.793	0.740	0.776	0.735
-0.398	1.032	0.917	0.956	0.868	0.793	0.826
-1.000	1.083	0.898	1.025	0.856	0.930	0.892
-1.602	1.400	1.261	1.553	1.553	1.699	1.288
-2.204	0.862	0.838	0.874	0.729	0.880	0.793
-2.806	0.963	0.838	0.917	0.923	1.003	0.904

【４５７９】

表３２．表３２は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤：ＷＶ－２１１

０、ＷＶ－３１２２、ＷＶ－３１２４～ＷＶ－３１２７、およびＷＶ－３１３３～ＷＶ－３１３７のＩＣ$_{50}$を示す。

表３２．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表５９】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)
WV-2110	0.8185
WV-3122	0.3884
WV-3124	0.9753
WV-3125	~ 1.709
WV-3126	1.469
WV-3127	3.466
WV-3133	2.44
WV-3134	6.81
WV-3135	1.473
WV-3136	1.176
WV-3137	13.9

【４５８０】

表３３．表３３は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤：ＷＶ－１８６８、ＷＶ－２１１０、およびＷＶ－３０６８のインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。反復実験のデータを示す。ＷＶ－３０６８の最後から２番目のヌクレオチドは、ＴＧａＮＣ６Ｔを含む。

表３３．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表６０】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)	IC50 (nM)
WV-1868	4.06	3.36
WV-2110	1.58	1.29
WV-3068	0.24	0.20

【４５８１】

表３４．表３４は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤：ＷＶ－１８６８、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－３０６８、ＷＶ－２８１７、ＷＶ－２８１８、ＷＶ－２７２０、ＷＶ－２７２１、およびＷＶ－３０２１のインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。個々のオリゴヌクレオチドにおける最後から２番目のヌクレオチドは、２’－デオキシＴ（ＷＶ－３０２１およびＷＶ－２８１７）、アミノ修飾因子（ＷＶ－２８１８）、またはＴＧａＮＣ６Ｔ（ＷＶ－３０６８）である、またはそれを含む。

表３４．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表６１】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)
WV-1868	3.36
WV-2110	1.29
WV-3068	0.20
WV-2817	0.25
WV-2818	0.17
WV-2720	0.9
WV-2721	1.06
WV-3021	0.17

【４５８２】

表３５．表３５は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤：ＷＶ－２１１０、ＷＶ－３０６８、ＷＶ－２４２０、およびＷＶ－２３８６のインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。

表３５．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表６２】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)
WV-2110	0.583
WV-3068	0.318
WV-2386	2.80
WV-2420	0.27

【４５８３】

追加の試験を、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤：ＷＶ－３２４２、ＷＶ－５２８９、ＷＶ－５２９１、ＷＶ－５２９３、ＷＶ－５２９５、ＷＶ－５２９７、ＷＶ－５２９９、およびＷＶ－５３０１のインビトロ効力について実施した。

【４５８４】

１つの実験において、ＷＶ－２１１０、ＷＶ－２１５４およびＷＶ－２１５５は全て、実質的かつ実質的に同様のインビトロ活性を有した（データは示さず）。ＷＶ－２１５５は、最後から３番目のヌクレオチドに２’－デオキシＴを含み、ＷＶ－２１５４は、最後から２番目のヌクレオチドに２’－デオキシＴを含み、ＷＶ－２１１０は、最後から２番目および最後から３番目のヌクレオチドの両方に２’－ＯＭｅを含む。

【４５８５】

１つの実験において、ＷＶ－３２４２、ＷＶ－５２８９、ＷＶ－５２９１、ＷＶ－５２９３、ＷＶ－５２９５、ＷＶ－５２９７、およびＷＶ－５２９９は全て、実質的かつ実質的に同一のインビトロ活性を示し、これらの個々のオリゴヌクレオチドは全て、２’－デオキシＴを含む最後から２番目のヌクレオチド含み、様々な異なる長さを有する（データは示さず）。ＷＶ－５３０１は、ある程度のインビトロ活性を示したが、その実験で試験した他方のオリゴヌクレオチドよりも低かった。

【４５８６】

表３７．表３７は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤：ＷＶ－２８１７、ＷＶ－５２８８、ＷＶ－５２９０、ＷＶ－５２９２、ＷＶ－５２９４、およびＷＶ－５２９６のインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。これらの個々のオリゴヌクレオチドは、最後から２番目のヌクレオチドに２’－デオキシＴを含み、様々な長さを有する。

表３７．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表６３】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)
WV-2817	0.066
WV-5288	0.032
WV-5290	0.003
WV-5292	0.053
WV-5294	0.012
WV-5296	0.013
WV-5298	0.015

【４５８７】

表３８．表３８は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤：ＷＶ－５２９０、ＷＶ－５２９１、ＷＶ－６４３１～ＷＶ－６４３８、ＷＶ－６７６３、およびＷＶ－２４７７のインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。個々のオリゴヌクレオチドにおいて、シード後領域は、ｍｆｍｆ、ｍｆｍｆｍｆｍ、ｍｍｍｍｍｍｍｍ、またはＭＭＭＭＭＭＭの修飾パターンを有するヌクレオチドのストレッチを含み、ここでｍは２’－ＯＭｅ、ｆは２’－Ｆ、Ｍは２’－ＭＯＥである。一部のオリゴヌクレオチドにおいて、最後から２番目のヌクレオチドは２’－デオキシＴである。

表３８．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表６４】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)	95% CI (nM)
VW-5290	0.106	0.074-0.151
WV-5291	0.318	0.214-0.473
WV-6431	0.112	0.063-0.202
WV-6432	0.105	0.056-0.195
WV-6433	0.145	0.092-0.228
WV-6434	0.293	0.165-0.520
WV-6435	0.136	0.091-0.204
WV-6436	0.124	0.088-0.174
WV-6437	0.209	0.156-0.281
WV-6438	0.212	0.158-0.285
WV-6763	0.079	0.062-0.100

【４５８８】

表３９．表３９は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤：ＷＶ－５２９１、ＷＶ－６４１１～６４３０、ＷＶ－６７６４、ＷＶ－６７６５、およびＷＶ－２４７７のインビトロ効力を示す。個々のオリゴヌクレオチドは、異なる塩基配列ならびに２’－Ｆ、２’－ＯＭｅおよび２’－ＭＯＥの異なるパターンを有する。一部のオリゴヌクレオチドは、最後から２番目のヌクレオチドに２’－デオキシＴを含む。

表３９．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表６５】

nM	WV-5291		WV-6411		WV-6412		WV-6413		WV-6414		WV-6415	
30.0	8.1	6.2	25.5	27.5	25.0	28.3	23.8	28.8	27.6	26.1	27.3	23.3
10.0	19.6	16.5	39.6	32.1	38.9	38.0	38.5	41.1	41.9	40.9	39.3	37.8
3.3	20.7	24.6	26.2	26.8	27.2	27.9	29.5	32.2	31.9	28.4	27.9	30.4
1.1	27.8	33.1	27.6	25.9	26.5	25.8	24.6	27.3	29.6	28.6	27.7	31.0
0.4	45.9	48.9	39.0	39.1	38.0	38.3	37.7	38.0	45.6	44.6	39.4	42.0
0.1	81.3	92.7	75.0	77.5	64.4	70.6	64.9	63.4		76.5	81.1	77.1
0.0	100.3	93.2	87.3	95.2	102.5	91.7	84.8	80.4	92.6	92.8	100.0	93.4
0.0	102.1	82.7	97.9	106.3	104.0	106.0	91.7	100.5	103.3	97.0	107.5	96.5
0.0	97.0	101.6	111.5	107.4	108.9	106.9	97.6	107.6	107.8	96.4	102.8	97.4
0.0	103.5	100.8	116.3	110.0	102.8	97.6	97.9	104.5	102.7	100.6	100.9	103.0
0.0	87.6	101.8	109.5	109.7	99.2	101.2	100.2	111.5	108.9	97.5	103.7	101.8

nM	WV-6416		WV-6417		WV-6418		WV-6419		WV-6420	
30.0	29.1	31.1	26.4	21.9	30.5	26.0	35.5	33.7	17.4	13.9
10.0	47.5	45.3	43.7	41.2	49.4	47.4	52.9	50.9	22.9	22.5
3.3	31.2	36.6	31.9	30.2	38.5	35.3	43.3	37.7	23.4	22.6
1.1	33.9	38.4	30.7	31.2	38.9	31.0	36.7	34.8	31.9	26.5

0.4	54.3	54.1	44.4	45.0	52.9	42.4	48.1	48.2	45.8	44.5
0.1	83.0	92.1	77.1	79.1	93.2	71.6	74.7	75.0	75.3	79.0
0.0	97.4	101.2	102.0	99.5	102.4	87.7	96.5	92.9	94.7	107.4
0.0	107.5	108.4	109.9	98.7	111.2	106.5	106.9	96.9	96.1	95.9
0.0	103.9	108.7	110.8	106.0	118.1	85.0	99.8	113.2	93.6	102.2
0.0	102.5	108.3	109.5	107.2	114.1	104.7	104.9	99.3	101.0	113.9
0.0	108.4	103.5	111.6	98.3	102.6	96.7	104.3	104.2	101.3	108.5

nM	WV-6421		WV-6422		WV-6423		WV-6424		WV-6425	
30.0	24.1	17.4	17.5	11.4	18.6	13.3	18.1	10.7	32.0	14.5
10.0	27.4	25.7	24.3	20.6	22.7	20.3	23.0	19.8	30.8	23.1
3.3	27.8	25.1	29.2	24.9	30.7	24.0	24.7	20.2	33.8	23.7
1.1	34.8	33.4	39.0	34.0	44.0	43.2	29.2	31.2	44.6	32.3
0.4			56.7	53.3	72.3	67.6	48.8	42.2	71.5	52.6
0.1	76.4	73.7	88.7	82.2	95.7	85.9	86.4	65.6	102.5	79.1
0.0	99.3	85.6	102.7	93.7	99.9	89.2	97.5	81.0	117.7	96.3
0.0	112.1	92.3	109.1	94.9	101.5	100.4	106.3	94.7	115.4	96.0
0.0	102.1	110.0	111.0	112.5	107.5	101.5	111.7	96.5	105.8	101.5
0.0	105.6	97.4	99.7	100.6	106.2	105.2	101.3	105.2	102.5	98.4
0.0	113.5	96.3	123.0	105.0	90.2	98.5	96.4	99.1	98.2	96.1

nM	WV-6426		WV-6427		WV-6428		WV-6429		WV-6430	
30.0	10.5	10.8	9.3	8.3	12.5	12.5	13.5	12.6	14.2	15.7
10.0	17.9	15.6	16.6	15.7	16.7	21.9	18.2	20.0	19.6	17.5
3.3	22.7	19.1	20.2	15.7	20.0	21.3	22.9	19.1	25.0	23.2
1.1	31.9	26.4	26.8	23.4	33.5	26.7	34.1	27.0	33.4	30.8
0.4	55.1	44.6	41.5	37.9	48.5	47.2	52.9	39.9	49.2	39.1
0.1	96.5	85.7	70.7	62.0	82.6	71.3	81.1	63.1	67.9	60.3
0.0	104.1	93.5	81.4	85.9	91.2	91.2	88.7	81.5	95.3	80.3
0.0	116.2	115.7	105.0	93.9	98.2	88.1	94.8	89.1	88.9	91.3
0.0	120.4	97.5	109.9	97.6	101.5	98.3	98.2	97.4	100.2	90.8
0.0	109.0	94.1	106.2	100.8	102.8	97.6	104.9	97.8	96.8	91.6
0.0	109.3	98.0	108.5	92.8	112.4	108.9	99.4	96.0	96.0	99.7

nM	WV-6764		WV-6765		WV-2477	
30.0	16.2	20.4	15.8	12.5	96.7	84.3
10.0	29.7	32.1	24.5	25.0	97.4	101.1
3.3	31.2	31.9	33.1	28.8	100.1	103.7
1.1	46.9	36.7	43.6	42.9	112.0	104.5
0.4	79.7	65.9	77.0	68.1	115.1	110.4
0.1	93.1	90.4	90.1	87.7	110.1	103.6
0.0	100.2	99.0	108.1	105.5	98.5	105.1
0.0	107.7	98.1	110.5	96.4	106.7	108.2

0.0	105.2	98.4	96.8	105.4	101.7	103.6
0.0	98.1	99.0	88.3	97.9	95.4	101.5
0.0	96.0	92.9	91.8	98.7	93.1	99.9

【４５８９】

表４０．表４０は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤：ＷＶ－４１６１、ＷＶ－３１２２、ＷＶ－６７６６、およびＷＶ－３２４７のインビボ効力を示す。オリゴヌクレオチドを、ＬＮＰ（脂質ナノ粒子）中で調製した。

表４０．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

数値は、残存するＡＰＯＣ３　ｍＲＮＡ（ｈＡＰＯＣ３／ｍＨＰＲＴ）％を示し、１列目２行目の５９．４４は、５９．４４％の残存するｍＲＮＡを示す。動物を２×１０ｍｐｋで処理した。オリゴヌクレオチドは、５’末端にＯＨ（ＷＶ－４１６１）、５’－リン酸（ＰＯ）（ＷＶ－３１２２）、または５’－ビニルホスホネート（ＷＶ－６７６６およびＷＶ－３２４７）を含む。個々のオリゴヌクレオチドは、シード後領域にＰＯまたはＰＳの異なるパターン、および最後から２番目のヌクレオチドに２’－デオキシＴを含む。

【表６６】

PBS	LNP-4161	LNP-3122	LNP-6766	LNP-3247
59.44	102.24	31.05	30.68	9.78
149.41	79.13	150.39	27.9	7.44
128.09	46.99	52.1	17.64	45.69
109.48	71.57	97.15	56.76	15.48
53.59	55.19	33.26	18.76	21.88

【４５９０】

表４１．表４１は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なるＬＮＰ製剤化一本鎖ＲＮＡｉ剤：ＷＶ－４１６１、ＷＶ－３１２２、ＷＶ－６７６６、およびＷＶ－３２４７のインビボ効力を示す。

用量：１日目および４日目にＩＶ　２×１０ｍｐｋ。

表４１．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

血清ｈＡｐｏＣ３タンパク質。

【表６７】

日	PBS									
1	12.92	14.05	10	9.94	7.03	6.87	6.95	7.08	9.71	12
8	11.5	11.57	7.43	7.54	6.57	8.28	5.21	4.69	10.45	10.44
15	9.53	12.67	8.22	6.62	6.9	8.81	2.29	2.29	6.95	9.15

日	LNP-4161									
1	5.35	5.81	7.35	9.29	9.75	11.5	9.82	6.01	12.54	11.65
8	1.8	2.22	0.25	0.32	2.48	2.55	0.98	1.02	5.27	4.48
15	1.12	1.44	0.08	0.08	0.91	1.21	4.54	4.52	5.77	4.69

日	LNP-3122									
1	4.59	4.3	7.22	7.02	6.56	8.9	8.57	9.56	8.4	12.04
8	2.78	2.64	3.23	3.17	2.64	2.7	5.46	4.99	5.79	5.69
15	0.27	0.23	3.5	2.97	0.88	0.91	3.26	3.58	0.74	0.86

日	LNP-6766									
1	6.75	9.24	7.22	8.83	5.47	5.19	10.39	11.88	9.07	11.14
8	3.98	0.14	3.14	3.05	0.48	0.5	6.15	4.91	3.96	3.07
15	1.62	1.89	1.43	1.48	0.63	0.59	4.17	3.42	1.6	1.62

日	LNP-3247									
1	9.35	9.46	9.7	11.82	10.27	11.21	8.4	9.58	10.07	7.91
8	4.32	3.37	5.38	5.35	5.09	6.11	4.39	4.67	7.3	5.85
15	0.88	0.85	0.43	0.48	1.11	1.17	0.34	0.38	3.75	3.22

【４５９１】

表４２．表４２は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なるＬＮＰ製剤化一本鎖ＲＮＡｉ剤：ＷＶ－４１６１、ＷＶ－３１２２、ＷＶ－６７６６、およびＷＶ－３２４７の、トリグリセリドレベルの変化によって測定したインビボ効力を示す。

表４２．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

血清トリグリセリド。

【表６８】

	PBS					LNP-4161				
1	150.15	103.35	93.6	100.1	114.4	39	78	134.55	59.8	160.55
8	18.85	95.55	81.9	76.05	89.05	22.1	-2.6	78	3.25	82.55
15	124.15	78	195.65	37.05	118.3	11.05	-8.45	48.1	34.45	40.95

	LNP-3122					LNP-6766				
1	53.95	74.1	104.65	83.85	81.9	118.3	78.65	42.25	130.65	94.9
8	29.25	49.4	71.5	56.55	63.7	98.8	34.45	-1.3	74.1	68.9
15	17.55	45.5	-1.95	30.55	3.9	92.3	22.1	-1.3	61.1	37.7

	LNP-3247				
1	102.05	68.9	48.1	124.15	39
8	53.3	79.3	58.5	133.25	66.95
15	13.65	-6.5	1.3	28.6	94.9

【４５９２】

追加の実験は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ活性を示した。１つの実験において、オリゴヌクレオチドＷＶ－５２９１、ＷＶ－６７６４、およびＷＶ－６７６５は全て、実質的かつ実質的に同一のインビトロ活性を示した（データは示さず）。別の実験において、オリゴヌクレオチドＷＶ－５２９０、ＷＶ－６４３１、およびＷＶ－６７６３は全て、実質的かつ実質的に同一のインビトロ活性を示した（データは示さず）。

【４５９３】

表４５．表４５は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤：ＷＶ－２８１７、ＷＶ－５２８８、ＷＶ－５２９０、ＷＶ－６７６３、ＷＶ－６４３１、ＷＶ－３２４２、ＷＶ－５２８９、ＷＶ－５２９１、ＷＶ－６７６５、およびＷＶ－６７６４、ならびに表４５ＢのＷＶ－１３０７、ＷＶ－１３０８のラット肝臓ホモジネート中におけるインキュベーション（２４時間）後の安定性を示す。個々のオリゴヌクレオチドは、長さおよび立体化学が異なり、一部のオリゴヌクレオチドでは、いくつかのヌクレオチド間結合が立体不規則的なホスホロチオエートであり、個々のオリゴヌクレオチドでは、立体不規則的なホスホロチオエートおよび／またはホスホジエステルが、Ｓｐ立体配置でホスホロチオエートによって置き換えられている。

表４５．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの安定性。

数値は概算である（＋２％）。

【表６９】

オリゴヌクレオチド	ラット肝臓ホモジネート中における２４時間での全長オリゴヌクレオチドのパーセンテージ（概数）
WV-2817	4
WV-5288	11
WV-5290	16
WV-6763	43
WV-6431	73
WV-3242	3
WV-5289	8
WV-5291	9
WV-6765	26
WV-6764	61

【４５９４】

１つの実験において、オリゴヌクレオチドＷＶ－１３０７および１３０８の両方を、インビトロでＡＰＯＣ３　ｍＲＮＡレベルをノックダウンするそれらの能力について試験し、両方ともインビトロでＡＰＯＣ３　ｍＲＮＡレベルのノックダウンを媒介する能力を有した。ＷＶ－１３０７およびＷＶ－１３０８は、２’－Ｆおよび２’－ＯＭｅ修飾のそれらのパターンが異なる。

【４５９５】

表４６．表４６Ａ～表４６Ｎは、様々なオリゴヌクレオチドのインビトロ効力を示す。

【４５９６】

表４６Ａは、一本鎖ＲＮＡｉ剤アッセイにおける様々なオリゴヌクレオチドのインビトロ効力を示し、オリゴヌクレオチドを、強ＡＳＯ、中等度ＡＳＯ、弱ＡＳＯ、ｄｓＲＮＡｉ剤、またはｓｓＲＮＡから得た。

表４６Ａ．オリゴヌクレオチドの活性。

数値は、強、中等度および弱ＡＳＯ（一般にＲＮａｓｅ　Ｈ機序から作用する）から得た、またはｄｓＲＮＡもしくはｓｓＲＮＡ（一般にＲＩＳＣ媒介機序から作用する）から得た様々なＡＰＯＣ３　ｓｓＲＮＡｉ剤のＩＣ５０（ｎＭ）を表す。

【表７０】

	ＡＰＯＣ３　ｓｓＲＮＡｉ剤のＩＣ５０											
以下から得たｓｓＲＮＡ：	化学＃２				化学＃４				化学＃６			
強ＡＳＯ	25	15	6.2	4	4	6.2	1.3	1.6	15	15.5	15.9	1.6
中等度ＡＳＯ	6.2	6.8	4	15	1.6	1.2	4	15	1.6	4	4.8	15
弱ＡＳＯ	100	102	25	103	110	15	12	95	120	95	15	110
dsRNA	100				101				102			
ssRNA	25	100			1.6	30			15	20		

化学＃２は、５’ＰＯおよびｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｍ（ここでｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである）の２’修飾パターン、ならびに全てＯ（ここでＯはＰＯである）である骨格パターンを有する。

化学＃４は、５’ＰＯおよびｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｍ（ここでｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである）の２’修飾パターン、ならびにＸＯＸＯＸＯＸＯＸＯＸＯＸＯＸＯＸＯ（ここでＸは立体不規則的なＰＳであり、ＯはＰＯである）である骨格パターンを有する。

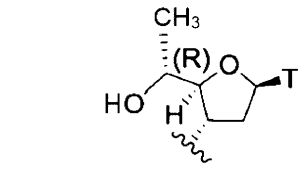
化学＃６は、５’ＰＯおよびｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｆｍｍ（ここでｆは２’－Ｆであり、ｍは２’－ＯＭｅである）の２’修飾パターン、ならびにＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＯＸＸＸＸＸＸＸ（ここでＸは立体不規則的なＰＳであり、ＯはＰＯである）である骨格パターンを有する。

データは、二本鎖ＲＮＡｉ剤から得た一本鎖ＲＮＡｉ剤が一般に有効ではなく、ＲＮａｓｅ　Ｈ媒介機序を介してノックダウンを媒介する強ＡＳＯから得たｓｓＲＮＡｉ剤（例えば、ＷＶ－１２７５およびＷＶ－１２７７）よりも一般に低い活性を有したをことを示している。

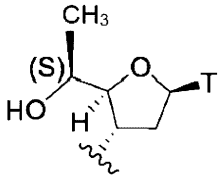
【４５９７】

ＡＰＯＣ３に対する様々なｓｓＲＮＡｉ剤を、様々な５’末端を有して構築した。これらの５’末端は、以下を含む：

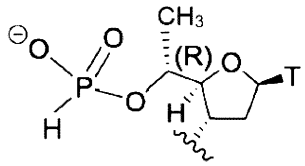
【化８１６】



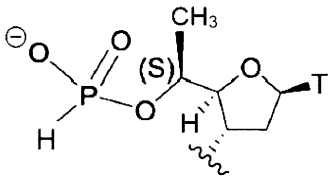
5′-(*R*)-Me OH T



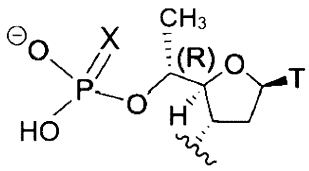
5′-(*S*)-Me OH T



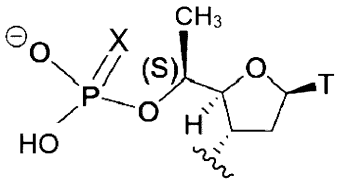
5′-(*R*)-Me PH T



5′-(*S*)-Me PH T



X = O 5′-(*R*)-Me PO T
X = S 5′-(*R*)-Me PS T



X = O 5′-(*S*)-Me PO T
X = S 5′-(*S*)-Me PS T

５’－Ｍｅという用語は、５’－（Ｓ）－Ｍｅ［または５ＭＳもしくはＳ（ｃ）］および５’－（Ｒ）－Ｍｅ［または５ＭＲもしくはＲ（ｃ）］を含む総称である。５ＭＳｄＴは、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＯＨ　Ｔと同じである。ＰＯ５ＭＳｄＴは、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＯ　Ｔと同じである。ＰＨ５ＭＳｄＴは、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＨ　Ｔと同じである。ＰＳ５ＭＳｄＴは、５’－（Ｓ）－Ｍｅ　ＰＳ　Ｔと同じである。５ＭＲｄＴは、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＯＨ　Ｔと同じである。ＰＯ５ＭＲｄＴは、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＯ　Ｔと同じである。ＰＨ５ＭＲｄＴは、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＨ　Ｔと同じである。ＰＳ５ＭＲｄＴは、５’－（Ｒ）－Ｍｅ　ＰＳ　Ｔと同じである。５－Ｍｅは、５’－（Ｒ）－Ｍｅ、５’－（Ｓ）－Ｍｅまたは立体不規則的な５’－Ｍｅである部分を示す。

【４５９８】

これらの様々な５’末端のいずれかを有する試験したオリゴヌクレオチドとしては、ＷＶ－７６３５、ＷＶ－７６３７、ＷＶ－７６３９、ＷＶ－７６４１、ＷＶ－７６４３、ＷＶ－７６４５、ＷＶ－７６４７、ＷＶ－７６４９、ＷＶ－６４３９、ＷＶ－７６３６、ＷＶ－７６３８、ＷＶ－７６４０、ＷＶ－７６４２、ＷＶ－７５４２、ＷＶ－７６４４、ＷＶ－７６４６、ＷＶ－７６４８、ＷＶ－７６５０、およびＷＶ－７５４２が挙げられ、これらのオリゴヌクレオチドの詳細な説明は、表１Ａに見出され得る。

【４５９９】

これらの様々なｓｓＲＮＡｉ剤の活性を、表２Ａ、表２Ｂ、表２Ｃおよび表２Ｄに示す。

【４６００】

様々なハイブリッドオリゴヌクレオチドを構築した。いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、少なくともいくつかの場合において、ハイブリッドオリゴヌクレオチドが、ＲＮａｓｅ　Ｈ媒介機序を介して作用するオリゴヌクレオチドに好適な構造、例えば、２’－デオキシであるヌクレオチドの連続ストレッチ、およびシード領域などの、ＲＩＳＣ媒介機序を介して作用するオリゴヌクレオチドに好適な構造も含むことを示唆し、本開示は、少なくともいくつかの場合において、ハイブリッドオリゴヌクレオチドが、ＲＮａｓｅ　Ｈ媒介および／またはＲＩＳＣ媒介機序を介して遺伝子発現をノックダウンする能力を有することを示唆している。構築したハイブリッド

オリゴヌクレオチドとしては、ＷＶ－７５２３、ＷＶ－７５２５、ＷＶ－７５２７、ＷＶ－７５２４、ＷＶ－７５２６、およびＷＶ－７５２８が挙げられる。これらのオリゴヌクレオチドを、ＷＶ－７６７２、ＷＶ－７５２１、ＷＶ－６７６３、ＷＶ－６４３１、ＷＶ－６４３９、ＷＶ－７６７３、ＷＶ－７５２２、ＷＶ－６７６５、ＷＶ－６７６４、およびＷＶ－６４３９を含むオリゴヌクレオチドと比較して、遺伝子発現をノックダウンする能力についてインビトロで試験した。結果を以下の表４６Ｈおよび表４６Ｉに示す。

表４６Ｈ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表７１】

濃度 (exp 10) (nM)	WV-7672		WV-7521		WV-7523		WV-7525	
1.000	0.243	0.150	0.231	0.230	0.214	0.208	0.267	0.227
0.523	0.204	0.173	0.315	0.254	0.293	0.278	0.336	0.227
0.046	0.273	0.237	0.495	0.382	0.511	0.477	0.497	0.383
-0.431	0.580	0.347	0.769	0.656	0.773	0.629	0.583	0.539
-0.908	0.782	0.790	1.054	0.926	1.305	1.151	0.908	0.852
-1.386	1.042	1.093	0.925	1.451	1.258	1.191	1.100	1.057
-1.863	1.141	1.144	1.057	1.096	1.046	1.382	1.346	1.172
-2.340	1.040	1.120	1.025	1.405	1.119	1.218	1.208	1.305
-2.817	1.023	0.937	1.022	1.028	0.882	1.114	1.080	1.071
-3.294	1.045	1.266	1.062	1.199	1.050	1.187	0.980	1.072
-3.771	1.072	0.984	0.928	1.026	1.023	1.005	0.941	1.079

濃度 (exp 10) (nM)	WV-7527		WV-6763		WV-6431		WV-6439 (対照)	
1.000	0.379	0.373	0.225	0.250	0.288	0.255	0.224	0.209
0.523	0.500	0.428	0.269	0.218	0.209	0.207	0.207	0.148
0.046	0.736	0.617	0.221	0.164	0.224	0.183	0.226	0.217
-0.431	1.018	0.958	0.247	0.178	0.269	0.224	0.504	0.402
-0.908	0.938	1.231	0.351	0.269	0.472	0.406	0.642	0.653
-1.386	1.231	1.326	0.531	0.489	0.719	0.768	0.937	0.959
-1.863	1.208	1.383	0.790	0.649	0.838	0.961	1.148	1.205
-2.340	1.136	1.162	0.873	0.881	1.321	1.136	1.127	1.035
-2.817	1.106	1.084	1.080	0.962	1.119	1.311	1.141	1.035
-3.294	0.961	1.132	1.124	1.101	0.985	1.270	0.984	0.972
-3.771	1.073	1.203	1.164	0.936	1.059	1.309	0.968	0.871

表４６Ｉ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表７２】

濃度(exp 10) (nM)	WV-7673		WV-7522		WV-7524		WV-7526	
1.000	0.126	0.091	0.276	0.194	0.206	0.176	0.268	0.173
0.523	0.191	0.105	0.352	0.256	0.383	0.315	0.381	0.250
0.046	0.283	0.193	0.620	0.435	0.643	0.505	0.588	0.474
-0.431	0.484	0.382	0.846	0.608	0.910	0.558	0.648	0.626
-0.908	0.804	0.717	1.041	1.143	1.085	0.992	1.154	0.951
-1.386	1.169	0.965	1.196	1.176	1.169	1.074	1.199	1.263
-1.863	1.136	1.120	1.217	1.116	1.173	1.336	1.242	1.312
-2.340	1.136	1.475	1.224	1.565	1.140	1.716	1.162	1.095
-2.817	0.901	0.962	1.060	1.074	1.151	1.120	1.136	1.104
-3.294	1.023	1.255	1.035	1.367	1.137	1.228	1.148	1.036
-3.771	1.022	1.017	0.925	0.984	1.094	0.963	0.993	0.947

濃度(exp 10) (nM)	WV-7528		WV-6765		WV-6764		WV-6439 (対照)	
1.000	0.349	0.281	0.156	0.086	0.088	0.061	0.220	0.194
0.523	0.473	0.372	0.220	0.143	0.186	0.119	0.225	0.149
0.046	0.697	0.550	0.303	0.143	0.304	0.168	0.276	0.193
-0.431	0.862	0.836	0.488	0.396	0.400	0.293	0.440	0.310
-0.908	1.083	1.087	0.776	0.566	0.812	0.601	0.735	0.585
-1.386	1.401	1.156	1.197	0.851	1.100	0.911	0.990	0.876
-1.863	1.262	1.242	1.121	1.196	1.233	1.129	1.211	1.047
-2.340	1.786	1.213	1.221	1.027	1.301	1.303	1.226	1.082
-2.817	1.183	1.042	1.059	1.132	1.220	1.010	1.191	1.021
-3.294	1.073	1.190	1.024	1.315	1.048	1.247	1.123	1.066
-3.771	0.943	1.065	1.094	1.033	1.146	1.042	0.968	0.880

【４６０１】

表４６Ｊおよび表４６Ｋは、Ｈｅｐ３Ｂ細胞中の様々なオリゴヌクレオチドのインビトロ有効性を示す。個々のオリゴヌクレオチドは、立体不規則的なホスホロチオエートまたは立体制御されたホスホロチオエートを含む。

表４６Ｊ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表７３】

濃度 (exp 10) (nM)	WV-7672		WV-7521		WV-7523		WV-7525	
1.000	0.243	0.150	0.231	0.230	0.214	0.208	0.267	0.227
0.523	0.204	0.173	0.315	0.254	0.293	0.278	0.336	0.227
0.046	0.273	0.237	0.495	0.382	0.511	0.477	0.497	0.383
-0.431	0.580	0.347	0.769	0.656	0.773	0.629	0.583	0.539
-0.908	0.782	0.790	1.054	0.926	1.305	1.151	0.908	0.852
-1.386	1.042	1.093	0.925	1.451	1.258	1.191	1.100	1.057
-1.863	1.141	1.144	1.057	1.096	1.046	1.382	1.346	1.172
-2.340	1.040	1.120	1.025	1.405	1.119	1.218	1.208	1.305
-2.817	1.023	0.937	1.022	1.028	0.882	1.114	1.080	1.071
-3.294	1.045	1.266	1.062	1.199	1.050	1.187	0.980	1.072
-3.771	1.072	0.984	0.928	1.026	1.023	1.005	0.941	1.079

濃度(exp 10) (nM)	WV-7527		WV-6763		WV-6431		WV-6439 (対照)	
1.000	0.379	0.373	0.225	0.250	0.288	0.255	0.224	0.209
0.523	0.500	0.428	0.269	0.218	0.209	0.207	0.207	0.148
0.046	0.736	0.617	0.221	0.164	0.224	0.183	0.226	0.217
-0.431	1.018	0.958	0.247	0.178	0.269	0.224	0.504	0.402
-0.908	0.938	1.231	0.351	0.269	0.472	0.406	0.642	0.653
-1.386	1.231	1.326	0.531	0.489	0.719	0.768	0.937	0.959
-1.863	1.208	1.383	0.790	0.649	0.838	0.961	1.148	1.205
-2.340	1.136	1.162	0.873	0.881	1.321	1.136	1.127	1.035
-2.817	1.106	1.084	1.080	0.962	1.119	1.311	1.141	1.035
-3.294	0.961	1.132	1.124	1.101	0.985	1.270	0.984	0.972
-3.771	1.073	1.203	1.164	0.936	1.059	1.309	0.968	0.871

表４６Ｋ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表７４】

濃度 (exp 10) (nM)	WV-7673		WV-7522		WV-7524		WV-7526	
1.000	0.126	0.091	0.276	0.194	0.206	0.176	0.268	0.173
0.523	0.191	0.105	0.352	0.256	0.383	0.315	0.381	0.250
0.046	0.283	0.193	0.620	0.435	0.643	0.505	0.588	0.474
-0.431	0.484	0.382	0.846	0.608	0.910	0.558	0.648	0.626
-0.908	0.804	0.717	1.041	1.143	1.085	0.992	1.154	0.951
-1.386	1.169	0.965	1.196	1.176	1.169	1.074	1.199	1.263
-1.863	1.136	1.120	1.217	1.116	1.173	1.336	1.242	1.312
-2.340	1.136	1.475	1.224	1.565	1.140	1.716	1.162	1.095
-2.817	0.901	0.962	1.060	1.074	1.151	1.120	1.136	1.104
-3.294	1.023	1.255	1.035	1.367	1.137	1.228	1.148	1.036
-3.771	1.022	1.017	0.925	0.984	1.094	0.963	0.993	0.947

濃度(exp 10) (nM)	WV-7528		WV-6765		WV-6764		WV-6439 (対照)	
1.000	0.349	0.281	0.156	0.086	0.088	0.061	0.220	0.194
0.523	0.473	0.372	0.220	0.143	0.186	0.119	0.225	0.149
0.046	0.697	0.550	0.303	0.143	0.304	0.168	0.276	0.193
-0.431	0.862	0.836	0.488	0.396	0.400	0.293	0.440	0.310
-0.908	1.083	1.087	0.776	0.566	0.812	0.601	0.735	0.585
-1.386	1.401	1.156	1.197	0.851	1.100	0.911	0.990	0.876
-1.863	1.262	1.242	1.121	1.196	1.233	1.129	1.211	1.047
-2.340	1.786	1.213	1.221	1.027	1.301	1.303	1.226	1.082
-2.817	1.183	1.042	1.059	1.132	1.220	1.010	1.191	1.021
-3.294	1.073	1.190	1.024	1.315	1.048	1.247	1.123	1.066
-3.771	0.943	1.065	1.094	1.033	1.146	1.042	0.968	0.880

【４６０２】

表４６Ｍおよび表４６Ｎは、Ｈｅｐ３Ｂ細胞中の様々なオリゴヌクレオチドのインビトロ有効性を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－６４３９、ＷＶ－７５４０、ＷＶ－７５４１、ＷＶ－７５４２、ＷＶ－７５４３、およびＷＶ－７５４４である。個々のオリゴヌクレオチドは、２’－Ｆおよび２’－ＯＭｅが交互に並ぶ２’－修飾パターン、最初の２’－Ｆに続いて２’－ＯＭＥを有するパターン、または全て２’－ＯＭｅのパターンを有するシード領域を含む。

表４６Ｍ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表７５】

濃度(exp 10) (nM)	WV-6439		WV-7540		WV-7541	
1	0.173	0.264	0.144	0.254	0.266	0.352
0.523	0.124	0.169	0.192	0.235	0.42	0.558
0.046	0.171	0.234	0.245	0.37	0.613	0.785
-0.431	0.379	0.346	0.436	0.488	0.785	0.997
-0.908	0.658	0.507	0.772	0.943	0.941	1.233
-1.386	0.791	0.823	1.196	0.982	1.119	1.043
-1.863	0.901	0.903	1.053	1.073	1.099	1.165
-2.34	0.956	0.949	1.031	1.197	0.975	1.296
-2.817	1.006	0.983	1.099	1.123	1.112	0.966
-3.294	1.034	0.959	1.014	0.969	0.994	1.045

表４６Ｎ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表７６】

濃度 (exp 10) (nM)	WV-7542		WV-7543		WV-7544	
1	0.043	0.104	0.090	0.150	0.128	0.188
0.523	0.082	0.156	0.143	0.249	0.236	0.417
0.046	0.168	0.257	0.223	0.365	0.402	0.756
-0.431	0.367	0.462	0.368	0.797	0.697	1.024
-0.908	0.552	0.854	0.601	0.968	0.858	1.094
-1.386	0.959	1.046	0.879	1.327	0.975	1.121
-1.863	0.919	1.233	1.021	1.341	1.003	1.101
-2.34	1.157		1.185	1.150	1.054	1.351
-2.817	1.064	1.297	1.136	1.064	1.104	0.956
-3.294	1.013	0.993	0.975	0.946	0.914	0.919

【４６０３】

表４７に示す通り、ＡＰＯＣ３に対する追加の一本鎖ＲＮＡｉ剤を試験した。

表４７Ａ．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

数値は、オリゴヌクレオチド処理（４００ｐＭ）後の相対的な残存ＡＰＯＣ３　ｍＲＮＡレベルを表す。数値１は、１００％ＡＰＯＣ３　ｍＲＮＡレベル（対照と比較して）を表すことになり、０は、０％ＡＰＯＣ３　ｍＲＮＡレベルまたは１００％ノックダウンを表すことになる。ＷＶ－２１１１およびＷＶ－２３８９は、ハイブリッド型を有する。

【表７７】

対照		WV-1868		WV-2110		WV-2388		WV-2111		WV-2389	
0.99	1.02	0.52	0.57	0.33	0.39	0.43	0.49	0.55	0.43	0.59	0.62

表４７Ｂ．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表７８】

濃度 (nM) (exp10)	WV-2113		WV-2148		WV-2149	
1.398	0.03	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02
0.792	0.15	0.14	0.04	0.02	0.07	0.04
0.204	0.44	0.46	0.28	0.22	0.34	0.30
-0.398	0.71	0.75	0.54	0.51	0.71	0.53
-1.000	0.87	0.88	0.78	0.63	0.75	0.58
-1.602	0.82	0.99	0.67	1.09	0.79	0.93
-2.204	0.92	1.13	0.83	0.71	0.83	0.76
-2.824	0.99	1.22	1.02	0.87	0.89	0.78

表４７Ｃ．様々なＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドのＩＣ５０。

ＷＶ－２１１４、ＷＶ－２１５２、およびＷＶ－２１５３は、ハイブリッド型を有する

。異なる数値で反復しているオリゴヌクレオチドは、異なる複製物または実験を示している。

【表７９】

オリゴヌクレオチド	IC 50 (pM)
WV-1308	102
WV-1308	144
WV-1868	266
WV-2110	64
WV-2110	64
WV-2111	163
WV-2111	163
WV-2114	705
WV-2114	628
WV-2150	70
WV-2151	87
WV-2152	427
WV-2153	371
WV-2154	120
WV-2155	74
WV-2156	118
WV-2157	245

表４７Ｄ．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

オリゴヌクレオチドの濃度が負の数であるこの表および様々な他の表において、負の数（例えば、－３．７７）は、１０の指数（ｅｘｐ１０）または対数を示す。

【表８０】

濃度（exp 10）nM	WV-7540		WV-8427		WV-8429	
1.00	0.13	0.15	0.20	0.17	0.14	0.15
0.52	0.16	0.25	0.22	0.26	0.15	0.19
0.05	0.27	0.32	0.37	0.35	0.26	0.22
-0.43	0.40	0.47	0.40	0.54	0.28	0.30
-0.91	0.56	0.64	0.63	0.71	0.45	0.49
-1.39	0.69	0.80	0.80	0.92	0.61	0.71
-1.86	0.73	0.92	0.91	0.97	0.79	0.96
-2.34	0.69	0.84	1.00	0.98	1.01	0.95
-2.82	0.72	0.92	1.00	1.04	0.95	1.01
-3.29	0.77	1.34	0.91	1.60	0.97	0.95
-3.77	0.64	1.05	0.88	1.25	1.31	0.96
1.00	WV-8431		WV-6439		WV-6439	
0.52	0.17	0.17	0.21	0.21	0.19	0.19
0.05	0.21	0.21	0.17	0.17	0.18	0.18
-0.43	0.23	0.23	0.22	0.22	0.19	0.19
-0.91	0.29	0.29	0.23	0.23	0.27	0.27
-1.39	0.49	0.49	0.52	0.52	0.40	0.40

-1.86	0.75	0.75	0.74	0.74	0.57	0.57
-2.34	0.90	0.90	0.91	0.91	0.70	0.70
-2.82	1.00	1.00	0.99	0.99	0.80	0.80
-3.29	1.06	1.06	1.05	1.05	0.94	0.94
-3.77	1.12	1.12	0.95	0.95	0.98	0.98
1.00	WV-6431		WV-6439 プレート対照			
0.52	0.21	0.21	0.20	0.20		
0.05	0.28	0.28	0.21	0.21		
-0.43	0.18	0.18	0.23	0.23		
-0.91	0.23	0.23	0.29	0.29		
-1.39	0.41	0.41	0.54	0.54		
-1.86	0.67	0.67	0.67	0.67		
-2.34	0.73	0.73	0.75	0.75		
-2.82	0.85	0.85	0.85	0.85		
-3.29	1.05	1.05	0.77	0.77		
-3.77	0.90	0.90	0.86	0.86		

表４７Ｅ．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表８１】

濃度（exp 10）nM	7543		8428		8430	
1.00	0.18	0.18	0.18	0.19	0.24	0.21
0.52	0.24	0.25	0.20	0.23	0.33	0.33
0.05	0.39	0.39	0.37	0.37	0.46	0.40
-0.43	0.57	0.53	0.49	0.50	0.65	0.56
-0.91	0.68	0.69	0.76	0.78	0.84	0.66
-1.39	0.88	0.82	0.88	0.93	0.91	0.84
-1.86	0.93	0.87	0.94	1.06	1.13	0.95
-2.34	0.94	0.83	0.99	1.13	1.18	0.93
-2.82	0.99	0.87	1.00	1.00	1.01	0.92
-3.29	0.95	0.83	1.01	1.06	1.16	1.02
-3.77	1.11	0.80	1.00	1.02	1.03	0.99
濃度（exp 10）	8432		7542		6765	
1.00	0.21	0.20	0.09	0.14	0.16	0.17
0.52	0.24	0.25	0.14	0.15	0.21	0.21
0.05	0.33	0.36	0.23	0.27	0.26	0.25
-0.43	0.47	0.55	0.37	0.40	0.46	0.38

-0.91	0.73	0.71	0.59	0.63	0.66	0.66
-1.39	0.85	0.86	0.82	0.85	0.94	0.82
-1.86	0.97	0.95	0.96	1.09	0.95	1.04
-2.34	1.08	1.06	1.13	1.53	0.98	1.02
-2.82	0.95	1.10	1.02	0.92	0.99	1.11
-3.29	1.00	0.99	1.05	1.46	0.96	1.07
-3.77	0.97	1.08	1.01	1.20	0.91	1.02

濃度（exp 10）	6764		6439 プレート対照	
1.00	0.12	0.13	0.22	0.20
0.52	0.19	0.23	0.18	0.16
0.05	0.30	0.32	0.22	0.22
-0.43	0.41	0.47	0.33	0.41
-0.91	0.70	0.83	0.54	0.69
-1.39	0.83	0.87	0.84	0.85
-1.86	0.90	1.08	1.02	1.04
-2.34	1.01	1.06	0.89	1.00
-2.82	1.03	1.02	1.09	1.08
-3.29	0.98	1.46	0.99	1.17
-3.77	1.10	1.06	1.09	1.04

表４７Ｆ．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

オリゴヌクレオチドを、０．４１ｎＭおよび１ｎＭならびに２５ｐＭおよび６．２ｐＭでも試験し、この濃度で、オリゴヌクレオチドは、より高い濃度と比較してＡＰＯＣ３をノックダウンする能力の低減を示した（データは示さず）。

【表８２】

	100nM		25nM		6.2nM	
WV-1307	0.99619	0.7816	0.51566	0.47781	0.48785	0.46474
WV-1308	0.72926	0.91035	0.32635	0.28411	0.21984	0.21984
WV-1238	0.42765	0.63927	0.25962	0.21088	0.34978	0.25078
WV-1240	0.3241	0.21531	0.1798	0.20229	0.36463	0.26325
WV-1800	0.30239	0.31306	0.28019	0.18231	0.24392	0.31306
WV-1801	0.50856	0.51925	0.73944	0.41596	0.35466	0.2389
WV-1802	0.3109	0.23237	0.54506	0.45203	0.25962	0.22137
WV-1803	0.3109	0.21531	0.30875	0.24057	0.14809	0.13346
WV-1270	0.69472	0.8553	0.44891	0.34736	0.43663	0.45203
WV-1272	0.64819	0.58015	0.40179	0.43663	0.66181	0.6175

	100nM		25nM		6.2nM	
WV-1824	0.41885	0.57614	0.37488	0.37749	0.32862	0.54506
WV-1825	0.48785	0.48785	0.40458	0.40179	0.38542	0.40179
WV-1826	0.43062	0.38542	0.24905	0.33786	0.38011	0.36211
WV-1827	0.69955	0.70932	0.37749	0.56039	0.48113	0.4981
WV-1275	0.24	0.4	0.22	0.16	0.24	0.29
WV-1277	0.1	0.11	0.15	0.1	0.19	0.24
WV-1828	0.19405	0.26692	0.16431	0.14107	0.18874	0.17011
WV-1829	0.23237	0.26325	0.2229	0.15762	0.23237	0.20511
WV-1830	0.16318	0.19271	0.20654	0.12196	0.18874	0.16545
WV-1831	0.13346	0.16431	0.12539	0.08505	0.15982	0.15225
	100nM		25nM		6.2nM	
WV-1307	0.43	0.46	0.36	0.34	0.37	0.35
WV-1308	0.28	0.27	0.11	0.12	0.16	0.16
D73	0.04	0.03	0.04	0.03	0.06	0.06
D74	0.02	0.02	0.02	0.02	0.07	0.05
WV-1238	0.55	0.14	0.1	0.14	0.32	0.39
WV-1240	0.18	0.18	0.28	0.24	0.55	0.5
WV-1800	0.27	0.18	0.2	0.08	0.14	0.18
WV-1801	0.58	0.38	0.34	0.59	0.25	0.23
WV-1802	0.23	0.3	0.16	0.63	0.2	0.22
WV-1803	0.15	0.19	0.17	0.14	0.11	0.13
WV-1270	0.61	0.61	0.51	0.26	0.29	0.32
WV-1272	0.49	0.51	0.42	0.36	0.51	0.73
WV-1824	0.38	0.43	0.22	0.25	0.31	0.38
WV-1825	0.4	0.33	0.15	0.4	0.29	0.32
WV-1826	0.29	0.3	0.2	0.2	0.26	0.31
WV-1827	0.97	0.53	0.46	0.39	0.44	0.48
WV-1275	0.42	0.27	0.17	0.16	0.26	0.35
WV-1277	0.1	0.08	0.09	0.09	0.26	0.28
WV-1828	0.14	0.14	0.22	0.36	0.22	0.13
WV-1829	0.2	0.2	0.14	0.23	0.14	0.19
WV-1830	0.17	0.12	0.34	0.17	0.15	0.17
WV-1831	0.1	0.11	0.11	0.07	0.12	0.14

表４７Ｇ．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表８３】

Log 濃度 (nM)	H_2O		WV-4186		WV-4255	
25	1.13	0.87	0.03	0.03	0.04	0.04
6.25	1.13	0.59	0.1	0.04	0.31	0.21
1.5625	0.99	0.71	0.13	0.08	0.46	0.4
0.390625	0.86	0.94	0.25	0.33	0.73	0.82
0.097656	0.68	0.94	0.7	0.48	0.92	1.22
0.024414	0.77	0.9	0.6	0.58	0.9	1.08
0.006104	0.7	1.28	0.64	1.6	0.73	1.39
0.001526	0.76	0.94	0.9	0.91	0.76	1.03
Log 濃度 (nM)	WV-4245		WV-4260		WV-4250	
25	0.08	0.07		0.04		0.08
6.25	0.31	0.17	0.3	0.19	0.24	0.14
1.5625	0.41	0.56	0.52	0.39	0.38	0.37
0.390625	0.74	0.84	0.69	0.79	0.66	0.6
0.097656	0.73	0.96	0.9	1	0.99	0.98
0.024414	0.71	0.8	0.84	1.05	0.89	0.98
0.006104	0.77	1.75	0.72	1.4	0.72	1.26
0.001526	0.74	1.05	1.15	1.08	0.74	1.32
Log 濃度 (nM)	WV-4145		WV-4178		WV-4156	
25		0.02		0.02	0.02	
6.25	0.18	0.12	0.33	0.23	0.2	0.15
1.5625	0.36	0.32	0.63	0.47	0.36	0.32
0.390625	0.74	0.7	0.99	0.89	0.74	0.85
0.097656	0.84	1.08	0.87	1.11	0.92	0.97
0.024414	0.66	1.11	0.83	0.99	0.86	1.43
0.006104	0.82	1.3	0.86	1.47	0.93	1.51
0.001526	0.89	1.23	0.78	1.2	0.9	1.08
Log 濃度 (nM)	WV-4172		WV-4149			
25		0.07	0.17	0.1		
6.25	0.68	0.39	0.56	0.49		
1.5625	0.77	0.78	0.84	0.76		
0.390625	1.19	1.05	0.81	0.88		
0.097656	0.93	1.16	0.85	0.9		

0.024414	1.11	1.2	0.84	1.19		
0.006104	1.17	1.47	1.91	1.08		
0.001526	0.78	1.14	0.79	1.33		

表４７Ｈ．ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドの活性。

【表８４】

Log 濃度(nM)	25	6.25	1.562	0.390	0.0976	0.0244	0.00610	0.0015
	0.74	0.83	1.09	0.9	1.35	1.25	0.93	1.13
H_2O	1.25	0.92	0.89	1.1	0.84	0.96	1.2	0.84
	0.08	0.05	0.13	0.24	0.42	0.67	0.96	1.23
WV-4186	0.03	0.05	0.1	0.25	0.38	0.7	1.04	0.7
	0.1	0.51	0.79	1.14	1.32	1.36	1.42	1.16
WV-4182	0.1	0.49	0.61	0.51	0.96	0.96	1	0.86
	0.12	0.55	0.82	1.19	1.22	1.39	1.18	1.44
WV-4160	0.19	0.52	0.71	1.04	1.11	1.15	1.02	1.08
	0.2	0.77	1.17	1.5	1.3	1.5	1.34	1.63
WV-4256	0.19	0.67	0.84	1.02	1.15	1.6	0.99	0.87
	0.18	0.98	1.47	1.44	1.48	1.38	1.23	1.38
WV-4246	0.18	0.55	0.71	0.51	1.06	1.21	1.1	1.18
	0.13	0.84	1.05	1.19	0.96	1.82	1.62	1.61
WV-4261	0.15	0.55	0.79	0.51	1.1	1.2	1.08	0.96
	0.09	0.72	1.06	1.25	1.31	1.44	1.51	1.63
WV-4251	0.1	0.37	0.75	0.51	1.08	1.41	0.98	1.32
	0.13	0.77	0.95	1.56	1.54	1.19	1.69	1.8
WV-4257	0.21	0.64	0.86	0.51	1.02	1.32	0.9	0.83
	0.05	0.46	0.78	1.23	1.32	1.55	1.3	1.43
WV-4247	0.06	0.39	0.66	1.13	0.97	1.28	1.04	0.94
	0.13	0.62	1.07	1.34	1.05	1.3	1.36	1.65
WV-4262	0.19	0.58	0.9	0.51	0.87	1.11	0.89	1.04
	0.04	0.3	0.5	1.02	1.02	1.11	1.04	1.22
WV-4252	0.06	0.26	0.59	0.84	0.87	1.05	0.76	0.8

濃度(nM)	25	6.25	1.56	0.3906	0.0976	0.0244	0.00610	0.00152
	0.73	0.68	0.72		1.13		0.75	0.91
H_2O		0.52		1.22	0.83	0.97	0.76	0.87
	0.27	0.65	0.98		1.03	0.87	0.91	0.98
WV-4248	0.18	0.78		1.19		0.91	1.09	1.15
	0.14	0.08	0.29		1.03	0.76	0.93	0.88
WV-4162	0.07	0.08	0.29	0.83	0.87	1.14	1.09	1.04
WV-4139	0.08	0.08	0.19		1.02	1	1.15	1.16

濃度 (nM)	25	6.25	1.56	0.3906	0.0976	0.0244	0.00610	0.00152
	0.07	0.08	0.25	0.63	0.94	1.1	1.21	
	0.08	0.08	0.21		0.94	0.8	0.95	1.3
WV-4173	0.08	0.08	0.19	0.56	0.97	0.92	1.09	1.28
	0.05	0.08	0.15		0.93	1.13	1.29	1.06
WV-4150	0.05	0.1	0.21	0.31	0.8	1.31		
	0.07	0.23	0.74		0.85	1.13	1.09	1.13
WV-4167	0.12	0.32	0.77	0.69	1.31		1.19	1.41
	0.06	0.14	0.27		0.91	0.91	0.72	1.05
WV-4144	0.08	0.19	0.53	0.97	1.36	1.06	1.2	1.08
	0.07	0.25	0.42	1.02	1.18	0.95	0.92	0.86
WV-3137	0.07	0.25	0.66	1.11	1.04	1.1	0.95	1.06
	0.07	0.1	0.16	0.67	0.77	0.75	0.87	0.81
WV-4155	0.16	0.1	0.4	0.95		1.02	0.68	1.06
	0.16	0.23	0.16	0.84	0.66	0.77	0.77	0.88
WV-4166	0.15	0.27	0.68	0.76	1.06	0.79	0.79	0.88
	0.05	0.17	0.16		0.7	0.74	0.86	0.97
WV-4143	0.05	0.2	0.47	1.09	1.05	0.69	0.55	0.85

Log 濃度 (nM)	25	6.25	1.5625	0.3906	0.0976	0.0244	0.0061	0.00152
	0.78	0.75	0.78	0.95	0.7	0.84	1.01	1.06
H_2O	0.68	0.79	0.84	0.98	0.56		0.57	0.68
	0.06	0.09	0.12	0.15	0.61	0.77	0.82	0.98
WV-4186	0.05	0.12	0.14	0.23	0.38	0.69	1.17	0.83
	0.29	0.56	0.71	0.75	0.81	0.98	1.01	1.25
WV-4258	0.34	0.45	0.87		0.88	0.82		0.92
	0.79	0.69	0.82	0.77	0.83	0.86	0.87	1.01
WV-4248	0.93	0.87	0.77		0.8	1.07	0.97	1.02
	0.72	0.64	0.85	0.93	0.95	1.01	1.03	0.91
WV-4263	0.81	0.73		0.9		0.86	0.27	1
	0.75	0.84	0.88	0.85	0.83	0.71	0.65	0.98
WV-4253	0.92	0.82	0.73	0.85	1.02	0.98	1.03	1.04
	0.22	0.22	0.39	0.65	1.03	0.99	0.71	1.08
WV-4161	0.17	0.22	0.35	0.56	0.93	0.96	0.94	1
	0.2	0.23	0.34	1.26	0.79	0.82	1.05	1.12
WV-2817	0.19	0.24	0.33	0.64	0.68		0.94	1
	0.19	0.16	0.31		0.79	0.78	1.08	0.96
WV-3122	0.11	0.18	0.36	0.44	0.54	0.81	0.82	0.88
WV-3021	0.28		0.28	0.45	0.61	0.94	1.07	1.06

Log 濃度(nM)	25	6.25	1.5625	0.3906	0.0976	0.0244	0.0061	0.00152
		0.17	0.31	0.47	0.64	0.86	0.9	1.08
	0.32	0.62	0.86		1	0.61	1.01	1.08
WV-4171	0.23	0.69	1.08		1.12	1.05	0.91	0.93
	0.32	0.52	0.92	0.83	1.26	0.73		1.01
WV-4148	0.22	0.59	1.16	1.1	0.86	1.12		1.13

Log 濃度(nM)	25	6.25	1.5625	0.3906	0.0976	0.0244	0.00610	0.00152
	0.78	0.86	0.71	0.67	0.9	0.65	0.73	0.92
H_2O	0.62	0.73	0.93	0.94		0.87	0.72	0.78
		0.07	0.18	0.2	0.32	0.68	0.69	0.7
WV-4186	0.21	0.11	0.12	0.24	0.36	0.61	0.87	0.89
	0.24	0.85	0.75	0.74	0.96	0.81	0.82	1.05
WV-4181	0.18	0.46	0.9	0.9		0.76	1.09	0.85
	0.26	0.45		0.75	0.8	0.98	0.91	0.92
WV-4159	0.17	0.27		0.76	0.75	0.87	0.92	0.98
	0.38	0.96	0.73	0.88	0.35	1.08	1.15	1.1
WV-4170	0.3	0.6	0.88	0.94	0.85	1.09	0.84	1
	0.22	0.46	0.61	0.19	0.81	1.12	0.95	1.12
WV-4147	0.2	0.34			0.8	0.58	0.76	1.03
	0.43	0.77	0.29	0.44	1	1.01	1.21	1.36
WV-4180	0.41	0.46	0.65	0.32	0.91	0.44	1.01	0.93
	0.3	0.44		0.91	0.54	0.93	0.82	1.22
WV-4158	0.17	0.42	0.72	0.98		1.07	1.11	1.01
	0.46	0.86	0.92	0.69	0.98	0.91	1.11	1.17
WV-4169	0.34	0.63	0.96	1.12	0.78	1.09		0.95
	0.27	0.56	0.72	0.83	0.84	0.86		1.01
WV-4146	0.16	0.45		1.15	0.76	0.98	0.87	0.98
	0.56	0.75	1.12	1.15			0.75	1.04
WV-4179	0.19	0.64	0.8	0.84	0.87	1.12	1.01	0.8
	0.2	0.33	0.72	0.85	1.25	0.87	1.03	0.99
WV-4157	0.1	0.31	0.55	1.04	0.74	1.48	0.77	1.15

Log 濃度(nM)	25	6.25	1.5625	0.390625	0.097656	0.024414	0.006104	0.001526
	0.78	0.75	0.78	0.95	0.7	0.84	1.01	1.06
H_2O	0.68	0.79	0.84	0.98	0.56		0.57	0.68
	0.06	0.09	0.12	0.15	0.61	0.77	0.82	0.98
WV-4186	0.05	0.12	0.14	0.23	0.38	0.69	1.17	0.83

Log 濃度(nM)	25	6.25	1.5625	0.390625	0.097656	0.024414	0.006104	0.001526
	0.29	0.56	0.71	0.75	0.81	0.98	1.01	1.25
WV-4258	0.34	0.45	0.87		0.88	0.82		0.92
	0.79	0.69	0.82	0.77	0.83	0.86	0.87	1.01
WV-4248	0.93	0.87	0.77		0.8	1.07	0.97	1.02
	0.72	0.64	0.85	0.93	0.95	1.01	1.03	0.91
WV-4263	0.81	0.73		0.9		0.86	0.27	1
	0.75	0.84	0.88	0.85	0.83	0.71	0.65	0.98
WV-4253	0.92	0.82	0.73	0.85	1.02	0.98	1.03	1.04
	0.22	0.22	0.39	0.65	1.03	0.99	0.71	1.08
WV-4161	0.17	0.22	0.35	0.56	0.93	0.96	0.94	1
	0.2	0.23	0.34	1.26	0.79	0.82	1.05	1.12
WV-2817	0.19	0.24	0.33	0.64	0.68		0.94	1
	0.19	0.16	0.31		0.79	0.78	1.08	0.96
WV-3122	0.11	0.18	0.36	0.44	0.54	0.81	0.82	0.88
	0.28		0.28	0.45	0.61	0.94	1.07	1.06
WV-3021		0.17	0.31	0.47	0.64	0.86	0.9	1.08
	0.32	0.62	0.86		1	0.61	1.01	1.08
WV-4171	0.23	0.69	1.08		1.12	1.05	0.91	0.93
	0.32	0.52	0.92	0.83	1.26	0.73		1.01
WV-4148	0.22	0.59	1.16	1.1	0.86	1.12		1.13

【４６０４】

表４８～表６０に示す通り、様々なオリゴヌクレオチドを構築し、インビトロを含む、ＡＰＯＣ３のノックダウンを媒介するそれらの能力について試験した。いずれの理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、表４８～表６０中におけるオリゴヌクレオチドの少なくともいくつかが、ＲＮａｓｅ　Ｈ媒介機序を介してノックダウンを媒介する能力を有し得ることを示唆している。図２は、オリゴヌクレオチドの型例を示す。一部の実施形態では、これらの型例のオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ－Ｈ依存的アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）であり得る。加えて、これらの表におけるオリゴヌクレオチドのいくつかは、ハイブリッド型を有する。

【４６０５】

表４８．ＡＰＯＣ３を標的とする異なるＡＳＯのインビトロ有効性。

オリゴヌクレオチドＩＤ（識別）およびＡＰＯＣ３位置が示される。例えば、ＷＶ－７５３　３３２は、ＡＰＯＣ３遺伝子の３３２位のオリゴヌクレオチドＷＶ－７５３を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－６９２～ＷＶ－７７７である。この表および様々な他の表において、数値は、未処理対照と比較したＡＰＯＣ３／ＧＡＰＤＨのｍＲＮＡレベルを示し、１はＡＰＯＣ３　ｍＲＮＡのノックダウン無しを表すことになり、０は１００％ノックダウンを表すことになる。一部のオリゴヌクレオチドは、ＡＰＯＣ３のイントロンを標的とするものではない。

【表８５】

	3nM	30nM	オリゴヌクレオチド	3nM	30nM
WV-753 332	0.690	0.075	WV-747 151	0.773	0.464
WV-744 499	0.634	0.111	WV-705 210	0.803	0.467
WV-754 333	0.581	0.112	WV-759 142	0.775	0.469
WV-742 225	0.576	0.125	WV-772 149	0.905	0.473
WV-755 334	0.568	0.150	WV-703 159	0.823	0.480
WV-743 226	0.607	0.161	WV-706 81	0.831	0.480
WV-737 193	0.744	0.161	WV-704 160	0.774	0.483
WV-769 168	0.695	0.176	WV-709 109	0.769	0.488
WV-722 267	0.842	0.179	WV-774 115	0.734	0.490
WV-738 221	0.634	0.182	WV-702 158	0.771	0.491
WV-715 330	0.601	0.182	WV-765 319	0.889	0.493
WV-721 230	0.766	0.190	WV-713 153	0.825	0.512
WV-741 224	0.685	0.200	WV-762 310	0.859	0.528
WV-723 501	0.542	0.204	WV-711 111	0.897	0.533
WV-750 186	0.758	0.210	WV-710 110	0.801	0.536
WV-749 183	0.691	0.217	WV-776 2126イントロン	0.834	0.539
WV-720 229	0.687	0.232	WV-764 318	0.899	0.542
WV-752 188	0.759	0.233	WV-763 312	0.905	0.558
WV-739 222	0.725	0.236	WV-708 108	0.889	0.559
WV-714 155	0.789	0.240	WV-696 162	1.043	0.561
WV-767 321	0.767	0.246	WV-712 112	0.736	0.570
WV-717 165	0.716	0.258	WV-693 13	0.748	0.588
WV-751 187	0.782	0.260	WV-775 314	0.856	0.600
WV-736 190	0.743	0.261	WV-778 557イントロン	0.757	0.603
WV-698 164	0.526	0.264	WV-716 484	0.874	0.626
WV-740 223	0.697	0.292	WV-733 100	0.821	0.634
WV-718 166	0.705	0.302	WV-692 12	0.946	0.634
WV-735 172	0.731	0.308	WV-746 106	0.841	0.657
WV-757 396	0.698	0.341	WV-773 143	0.862	0.676
WV-701 157	0.734	0.346	WV-770 5	0.857	0.715
WV-766 320	0.832	0.348	WV-724 4	0.943	0.729
WV-697 163	0.780	0.353	WV-777 2593イントロン	0.801	0.762
WV-760 306	0.773	0.367	WV-730 97	0.967	0.764
WV-699 206	0.814	0.369	WV-771 105	0.922	0.784
WV-768 152	0.857	0.369	WV-745 103	1.064	0.789

	3nM	30nM	オリゴヌクレオチド	3nM	30nM
WV-758 73	0.867	0.384	WV-694 19	0.782	0.792
WV-695 161	0.720	0.400	WV-707 107	0.951	0.805
WV-756 394	0.780	0.406	WV-734 101	0.898	0.818
WV-748 177	0.734	0.411	WV-732 99	0.819	0.871
WV-700 156	0.884	0.423	WV-731 98	0.856	0.952
WV-726 36	0.728	0.425	WV-729 95	1.045	1.210
WV-725 33	0.736	0.436	WV-728 94	0.898	1.281
WV-761 307	0.962	0.458	WV-727 93	0.842	1.541
WV-719 201	0.673	0.460			

表４９．ＡＰＯＣ３を標的とする、異なるＡＳＯのインビトロ有効性。

オリゴヌクレオチドＩＤ（識別）およびＡＰＯＣ３位置が示される。例えば、ＷＶ－８４０　４９９は、ＡＰＯＣ３遺伝子の４９９位のオリゴヌクレオチドＷＶ－８４０を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－７８８～ＷＶ－８７３である。

【表８６】

オリゴヌクレオチド	3nM	30nM	オリゴヌクレオチド	3nM	30nM
WV-840 499	0.387	0.099	WV-794 164	0.613	0.379
WV-849 332	0.448	0.109	WV-851 334	0.477	0.387
WV-853 396	0.668	0.123	WV-871 314	0.628	0.394
WV-838 225	0.356	0.146	WV-807 111	0.795	0.400
WV-852 394	0.650	0.166	WV-809 153	0.768	0.405
WV-839 226	0.455	0.167	WV-822 36	0.593	0.418
WV-837 224	0.466	0.172	WV-806 110	0.741	0.428
WV-833 193	0.681	0.174	WV-868 149	0.871	0.442
WV-831 172	0.570	0.181	WV-805 109	0.761	0.442
WV-819 501	0.319	0.189	WV-870 115	0.741	0.442
WV-847 187	0.553	0.204	WV-855 142	0.687	0.453
WV-848 188	0.620	0.210	WV-810 155	0.729	0.454
WV-845 183	0.586	0.225	WV-796 156	0.677	0.454
WV-863 321	0.632	0.227	WV-802 81	0.901	0.469
WV-791 161	0.843	0.229	WV-798 158	0.799	0.475
WV-811 330	0.576	0.244	WV-808 112	0.754	0.475
WV-836 223	0.379	0.245	WV-858 310	0.712	0.480
WV-801 210	0.826	0.246	WV-789 13	0.826	0.494
WV-832 190	0.695	0.250	WV-821 33	0.652	0.501
WV-818 267	0.730	0.251	WV-788 12	0.763	0.520
WV-813 165	0.707	0.251	WV-804 108	0.692	0.534
WV-834 211	0.525	0.256	WV-820 4	0.774	0.553

オリゴヌクレオチド	3nM	30nM	オリゴヌクレオチド	3nM	30nM
WV-816 229	0.549	0.256	WV-872 2126イントロン	0.674	0.558
WV-850 333	0.508	0.257	WV-874 557イントロン	0.634	0.560
WV-864 152	0.714	0.265	WV-829 100	0.909	0.586
WV-817 230	0.613	0.267	WV-795 206	0.876	0.600
WV-856 306	0.566	0.279	WV-842 1076	0.752	0.617
WV-862 320	0.647	0.280	WV-866 5	0.767	0.622
WV-861 319	0.751	0.288	WV-830 101	0.809	0.636
WV-854 73	0.605	0.289	WV-843 151	0.705	0.657
WV-844 177	0.777	0.299	WV-873 2593イントロン	0.883	0.672
WV-865 168	0.552	0.304	WV-869 143	0.647	0.680
WV-799 159	0.802	0.307	WV-841 103	0.974	0.708
WV-857 307	0.681	0.315	WV-803 107	0.815	0.716
WV-792 162	0.917	0.320	WV-790 19	0.942	0.784
WV-815 201	0.679	0.330	WV-859 312	0.729	0.785
WV-846 186	0.576	0.330	WV-867 105	0.756	0.838
WV-800 160	0.940	0.331	WV-826 97	0.757	0.876
WV-812 484	0.684	0.335	WV-828 99	0.630	0.885
WV-835 222	0.455	0.336	WV-827 98	0.719	1.015
WV-793 163	0.906	0.349	WV-825 95	1.070	1.121
WV-814 166	0.714	0.350	WV-823 93	1.013	1.289
WV-860 318	0.690	0.370	WV-824 94	0.846	1.331
WV-797 157	0.841	0.372			

表５０．ＡＰＯＣ３を標的とする異なるＡＳＯのインビトロ有効性。

オリゴヌクレオチドＩＤ（識別）およびＡＰＯＣ３の位置を提供する。例えば、ＷＶ－１４３４　１７２は、ＡＰＯＣ３遺伝子の１７２位のオリゴヌクレオチドＷＶ－１４３４を示す（表中、オリゴヌクレオチドの名称および位置を、“によって区切る）。

【表８７】

	30nM	3nM		30nM	3nM
WV-1434″172	0.125	0.683	WV-1407″108	0.441	0.669
WV-1443″499	0.169	0.419	WV-1415″484	0.442	0.703
WV-1437″221	0.171	0.620	WV-1462″312	0.446	0.833
WV-1453″333	0.174	0.539	WV-1463″318	0.458	1.022
WV-1414″330	0.178	0.515	WV-1471″149	0.468	0.963
WV-1456″396	0.178	0.655	WV-1445″106	0.473	0.884
WV-1435″190	0.182	0.646	WV-1469″5	0.490	0.817

	30nM	3nM		30nM	3nM
WV-1419″229	0.195	0.664	WV-1479“792イントロン	0.514	0.981
WV-1448″183	0.195	0.619	WV-1391 ″12	0.530	0.833
WV-840 5-15 499	0.198	0.482	WV-1392 ″13	0.534	0.758
WV-1442″226	0.208	0.615	WV-1480“793イントロン	0.546	0.982
WV-1455″394	0.213	0.671	WV-1406″107	0.559	0.966
WV-1440″224	0.219	0.523	WV-1432″100	0.560	0.745
WV-1451″188	0.224	0.626	WV-1423″4	0.571	0.805
WV-1439″223	0.228	0.539	WV-1449″186	0.578	0.717
WV-1459″306	0.229	0.697	WV-1427″94	0.619	0.872
WV-1454″334	0.231	0.641	WV-1452″332	0.628	0.876
WV-1421″267	0.233	0.627	WV-1425″36	0.629	0.865
WV-1395″162	0.237	0.797	WV-1465″320	0.630	0.762
WV-1466″321	0.238	0.598	WV-1404″210	0.643	0.770
WV-1450″187	0.241	0.769	WV-1393″19	0.645	0.879
WV-1422″501	0.243	0.525	WV-1441″225	0.648	0.720
WV-1402″159	0.258	0.658	WV-1401″158	0.652	0.770
WV-1405″81	0.261	0.714	WV-1431″99	0.662	0.796
WV-1416″165	0.268	0.549	WV-1417″166	0.664	0.720
WV-1418″201	0.275	0.658	WV-1409″110	0.668	0.838
WV-1438″222	0.277	0.501	WV-1446″151	0.669	0.928
ＷＶ－７４４ＤＮＡ全て ４９９	0.288	0.896	WV-1444″103	0.669	0.823
WV-1458″142	0.290	0.588	WV-1429″97	0.675	0.894
WV-1394″161	0.292	0.581	WV-1428″95	0.690	0.874
WV-1424″33	0.296	0.519	WV-1412″153	0.693	0.803
WV-1474″314	0.300	0.584	WV-1473″115	0.696	0.668
WV-1461″310	0.310	0.718	WV-1476 “2593イントロン	0.697	1.073
WV-1397″164	0.313	0.767	WV-1420″230	0.711	0.525
WV-1411″112	0.314	0.584	WV-1396″163	0.718	0.880
WV-1403″160	0.321	0.591	WV-1436″193	0.719	0.970
WV-1467″152	0.325	0.926	WV-1433″101	0.724	0.395
WV-1464″319	0.326	0.524	WV-1457″73	0.729	1.001
WV-1410″111	0.329	0.426	WV-1426″93	0.760	0.832
WV-1413″155	0.337	0.714	WV-1468″168	0.769	0.971
WV-1408″109	0.364	0.753	WV-1430″98	0.782	0.829

	30nM	3nM		30nM	3nM
WV-1447″177	0.365	0.759	WV-1470″105	0.800	0.618
WV-1400″157	0.371	0.604	WV-1460″307	0.804	0.880
ＷＶ－１４７７“５５７イントロン	0.386	0.790	WV-1481“796イントロン	0.810	1.319
WV-1398″206	0.397	0.619	TRのみ“	0.974	0.961
WV-1399″156	0.410	0.753	WV-1478“780イントロン	0.992	1.403
WV-1472″143	0.418	0.776	ＴＲのみ“	1.026	1.039
ＷＶ－１４７５“２１２６イントロン	0.419	0.881			

【４６０６】

表５１．ＡＰＯＣ３を標的とする、異なるＡＳＯのインビトロ有効性。

オリゴヌクレオチドＩＤ（識別）およびＡＰＯＣ３の位置を提供する。ＦＯＸＯ１　ＡＳＯも試験した（データは示さず）。

【表８８】

	3nM	30nM	3nM	30nM
WV-779 780	0.981	0.695	0.113	0.013
WV-780 792	0.921	0.623	0.096	0.003
WV-781 793	0.877	0.568	0.061	0.049
WV-782 796	0.818	0.546	0.071	0.060
WV-783 1130	0.886	0.709	0.086	0.057
WV-784 2649	0.872	0.419	0.139	0.022
WV-785 2734	0.876	0.756	0.115	0.056
WV-786 2771	0.871	0.770	0.017	0.017
WV-787 2803	0.896	0.681	0.003	0.042
WV-875	0.922	0.559	0.139	0.014
WV-876	0.782	0.493	0.052	0.007
WV-877	0.865	0.510	0.014	0.024
WV-878	0.717	0.462	0.232	0.025
WV-879	0.887	0.795	0.027	0.020
WV-880	0.719	0.361	0.152	0.020
WV-881	0.888	0.790	0.053	0.084
WV-882	0.909	0.665	0.197	0.060
WV-883	0.900	0.630	0.100	0.079

表５２．ＡＰＯＣ３を標的とする、異なるＡＳＯのインビトロ有効性。

オリゴヌクレオチドＩＤ（識別）およびＡＰＯＣ３の位置を提供する。

【表８９】

濃度(exp 10) (nM)	WV-744 499	WV-753 332	WV-742 225

1.778	0.11	-0.01	-0.07	-0.06	-0.08	-0.01
1.301	0.18	0.17	0.07	0.02	0.06	0.01
0.824	0.47	0.32	0.32	0.27	0.24	0.15
0.347	0.76	0.59	0.64	0.59	0.66	0.57
-0.130	1.01	0.90	0.88	0.73	0.91	0.65
-0.607	1.26	0.99	0.95	0.81	0.97	0.80
-1.085	1.02	1.02	1.03	0.85	0.90	0.94
-1.562						

濃度(exp 10) (nM)	WV-737 193		WV-840 499		WV-849 332	
1.778	-0.01	-0.06	-0.04	-0.03	-0.05	-0.08
1.301	0.09	0.09	0.01	0.01	0.05	0.05
0.824	0.57	0.38	0.18	0.11	0.16	0.16
0.347	0.82	0.76	0.37	0.32	0.44	0.41
-0.130	0.91	0.85	0.65	0.57	0.73	0.68
-0.607	1.07	1.06	1.04	0.76	1.09	0.89
-1.085	1.02	1.07	0.92	0.97	1.00	0.83
-1.562						

濃度(exp 10) (nM)	WV-838 225		WV-833 193		WV-1443 499	
1.778	-0.07	-0.07	0.01	0.00	0.10	0.19
1.301	0.04	-0.01	0.09	0.06	0.32	0.21
0.824	0.13	0.09	0.34	0.27	0.30	0.26
0.347	0.40	0.30	0.68	0.61	0.43	0.45
-0.130	0.71	0.74	0.94	0.98	0.81	0.64
-0.607	1.00	0.95	1.16	0.95	0.95	0.71
-1.085	1.08	1.06	1.09	0.99	0.88	0.92
-1.562					1.04	1.19

濃度(exp 10) (nM)	WV-1452 332		WV-1441 225		WV-1436 193	
1.778	0.02	0.01	0.13	0.05	0.07	0.09
1.301	0.10	0.10	0.18	0.15	0.28	0.26
0.824	0.27	0.34	0.37	0.31	0.57	0.68
0.347	0.63	0.44	0.73	0.55	0.78	0.82
-0.130	0.86	0.80	0.89	0.82	0.84	0.97
-0.607	1.11	0.88	1.07	1.00	1.12	0.95
-1.085	0.92	0.93	0.94	0.95	0.72	1.05
-1.562	1.43	0.89	1.27	0.96	0.83	1.03

濃度(exp 10) (nM)	WV-437	
1.778	1.37	1.43

1.301	1.21	1.18
0.824	0.99	1.03
0.347	1.25	1.25
-0.130	1.14	1.06
-0.607	1.49	1.20
-1.085	1.46	1.44
-1.562		

	WV-744 499	WV-753 332	WV-742 225	WV-737 193	WV-840 499	WV-849 332
1.778	0.08	0.01	0.05	0.04	0.00	0.02
1.301	0.01	0.04	0.03	0.00	0.01	0.00
0.824	0.11	0.03	0.06	0.14	0.05	0.00
0.347	0.12	0.03	0.06	0.04	0.03	0.02
-0.130	0.08	0.11	0.19	0.04	0.06	0.04
-0.607	0.19	0.09	0.12	0.01	0.20	0.14
-1.085	0.00	0.13	0.03	0.04	0.04	0.12

	WV-838 225	WV-833 193	WV-1443 499	WV-1452 332	WV-1441 225	WV-1436 193	WV- 437
1.778	0.00	0.01	0.07	0.01	0.05	0.02	0.04
1.301	0.04	0.02	0.08	0.01	0.02	0.02	0.02
0.824	0.03	0.05	0.03	0.05	0.04	0.08	0.02
0.347	0.07	0.05	0.01	0.13	0.13	0.03	0.00
-0.130	0.02	0.03	0.12	0.05	0.05	0.10	0.05
-0.607	0.04	0.15	0.17	0.16	0.05	0.12	0.20
-1.085	0.02	0.07	0.03	0.01	0.01	0.24	0.01
-1.562			0.10	0.39	0.22	0.14	

表５３．ＡＰＯＣ３を標的とする異なるＡＳＯのインビトロ有効性スクリーニング。オリゴヌクレオチドＩＤ（識別）およびＡＰＯＣ３の位置を提供する。

【表９０】

	30nM	10nM	3nM				
WV-1863 330	0.068	0.128	0.303	WV-1874 223	0.190	0.215	0.362
WV-1878 499	0.072	0.122	0.204	WV-1875 224	0.197	0.257	0.326
WV-1864	0.076	0.219	0.566	WV-1852	0.202	0.272	0.659

	30nM	10nM	3nM				
165				164			
WV-1886 394	0.079	0.184	0.360	WV-1856 159	0.209	0.489	0.732
WV-1870 172	0.083	0.120	0.236	WV-1851 162	0.233	0.537	0.846
WV-1887 396	0.086	0.287	0.587	WV-1858 81	0.247	0.296	0.667
WV-1868 501	0.094	0.091	0.141	WV-1888 142	0.248	0.522	0.716
WV-1883 332	0.104	0.182	0.271	WV-1865 201	0.248	0.342	0.724
WV-1885 334	0.109	0.255	0.325	WV-1890 310	0.252	0.645	0.626
WV-1884 333	0.118	0.223	0.352	WV-1869 33	0.258	0.380	0.578
WV-1876 225	0.126	0.257	0.343	WV-1850 161	0.258	0.444	0.781
WV-1880 183	0.135	0.354	0.541	WV-1893 152	0.267	0.695	0.630
WV-1867 267	0.135	0.315	0.464	WV-1891 319	0.284	0.553	0.632
WV-1871 190	0.138	0.164	0.410	WV-1857 160	0.285	0.525	1.059
WV-1873 222	0.147	0.251	0.383	WV-1862 155	0.294	0.635	0.645
WV-1872 221	0.149	0.237	0.367	WV-1855 157	0.308	0.611	0.743
WV-1889 306	0.160	0.284	0.550	WV-1853 206	0.328	0.405	0.875
WV-1879 177	0.168	0.370	0.596	WV-1860 111	0.337	0.727	0.652
WV-1892 321	0.169	0.485	0.618	WV-1854 156	0.337	0.628	0.685
WV-1881 187	0.174	0.218	0.390	WV-1861 112	0.373	0.568	0.603
WV-1882 188	0.182	0.350	0.586	WV-1859 109	0.456	0.627	0.644
WV-1866 229	0.186	0.261	0.415	対照	1.013	1.191	0.806
				WV-744	0.070	0.207	0.381

	30nM	10nM	3nM				
				WV-840	0.051	0.115	0.169
				WV-1443	0.205	0.246	0.194

【４６０７】

表５４は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なるＡＳＯのインビトロ有効性を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１８６８、ＷＶ－１８７８、ＷＶ－１８８７、ＷＶ－１８８６、ＷＶ－１８８５、ＷＶ－１８８４、ＷＶ－１８８３、ＷＶ－１８６３、ＷＶ－１８７６、ＷＶ－１８７１、ＷＶ－１８７０およびＷＶ－１８６４である。

表５４．オリゴヌクレオチドの活性。

【表９１】

濃度(exp 10)(nM)	WV-1868		WV-1878		WV-1887		WV-1886	
1.477	0.114	0.072	0.138	0.100	0.098	0.123	0.182	0.123
1.000	0.150	0.102	0.119	0.142	0.321	0.405	0.175	0.357
0.523	0.208	0.222	0.191	0.264	0.556	1.242	0.448	0.860
0.046	0.307	0.372	0.521	0.539	0.735	0.986	0.785	1.236
-0.431	0.386	0.441	0.536	0.784	0.770	1.003	0.714	0.734
-0.908	0.578	0.817	0.747	0.793	0.808	1.253	0.996	0.898
-1.386	0.715	0.808	0.742	1.476	0.888	0.851	0.869	1.028

濃度(exp 10)(nM)	WV-1885		WV-1884		WV-1883		WV-1863	
1.477	0.156	0.148	0.200	0.150	0.138	0.085	0.097	0.074
1.000	0.254	0.358	0.294	0.293	0.261	0.198	0.180	0.207
0.523	0.353	0.553	0.391	0.554	0.413	0.399	0.277	0.430
0.046	0.590	0.776	0.548	0.748	0.531	0.611	0.553	0.731
-0.431	0.703	0.939	0.582	0.795	0.794	0.635	0.575	0.731
-0.908	0.797	0.846	0.769	0.702	0.910	0.694	0.846	0.921
-1.386	0.747	1.063	0.787	0.828	0.831	0.797	0.725	1.137

濃度(exp 10)(nM)	WV-1876		WV-1871		WV-1870		WV-1864	
1.477	0.168	0.115	0.103	0.109	0.131	0.112	0.104	0.121
1.000	0.275	0.375	0.217	0.277	0.132	0.223	0.267	0.379
0.523	0.304	0.564	0.315	0.844	0.333	0.536	0.671	0.669
0.046	0.461	0.883	0.590	1.093	0.630	0.924	0.819	0.817
-0.431	0.613	0.763	0.662	0.825	0.710	0.916	0.916	1.008
-0.908	0.551	0.783	0.844	0.914	0.866	0.964	1.005	0.758
-1.386	0.903	1.188	0.816	1.542	0.759	0.924	0.906	0.946

【４６０８】

表５５．表５５は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なるＡＳＯのＩＣ５０を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－７２３、ＷＶ－８１９、ＷＶ－１４２２、およびＷＶ－

１８６８である。

表５５．オリゴヌクレオチドの活性。

【表９２】

オリゴヌクレオチド	IC50（nM）
WV-723	1.5
WV-819	0.5
WV-1422	0.9
WV-1868	1.4

【４６０９】

表５６．表５６は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なるＡＳＯのインビトロ有効性を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２１１５～ＷＶ－２１２４、ＷＶ－２１２６、およびＷＶ－１４２２である。オリゴヌクレオチドは、異なる塩基配列を有するが、重複する塩基配列は有しない。

表５６．オリゴヌクレオチドの活性。

【表９３】

濃度（exp 10）（nM）	WV-2115		WV-2116		WV-2117	
1.477	0.169	0.160	0.165	0.191	0.150	0.271
1.000	0.164	0.320	0.219	0.194	0.404	0.264
0.523	0.298	0.477	0.258	0.419	0.879	0.549
0.046	0.495	0.562	0.615	0.662	1.078	0.724
-0.431	0.589	0.699	0.394	0.706	1.176	0.685
-0.908	0.732	0.784	0.708	0.793	0.929	0.886
-1.386	0.972	0.832	0.958	0.812	1.292	0.871
-1.863	0.887	0.924	1.051	1.019	1.014	1.126

濃度（exp 10）（nM）	WV-2118		WV-2119		WV-2120	
1.477	0.350	0.242	0.285	0.254	0.442	0.323
1.000	0.521	0.310	0.358	0.297	0.651	0.246
0.523	0.936	0.534	0.877	0.811	0.548	0.477
0.046	1.808	0.629	1.252	1.005	1.096	0.706
-0.431	1.296	0.777	1.204	0.900	1.033	0.722
-0.908	0.869	1.080	0.737	0.761	0.951	0.735
-1.386	0.865	0.830	0.910	1.009	0.946	0.809
-1.863	0.968	1.029	1.318	1.071	1.094	0.864

濃度（exp 10）(nM)	WV-2121		WV-2122		WV-2123	
1.477	0.528	0.355	0.316	0.267	0.257	0.260
1.000	0.339	0.228	0.415	0.212	0.377	0.298
0.523	0.622	0.349	0.553	0.439	0.310	0.347
0.046	0.808	0.687	1.331	0.564	0.508	0.730
-0.431	1.008	0.706	0.960	0.714	0.716	0.643
-0.908	0.700	0.797	1.011	1.014	0.742	0.730
-1.386	1.124	0.835	1.158	0.883	0.728	0.774
-1.863	1.148	1.026	0.898	0.926	0.835	1.142

濃度（exp 10）(nM)	WV-2124		WV-2126		WV-1422 IC50=0.29nM	
1.477	0.333	0.314	0.258	0.294	0.100	0.131
1.000	0.408	0.260	0.210	0.248	0.182	0.170
0.523	0.390	0.283	0.355	0.342	0.245	0.230
0.046	0.492	0.439	0.572	0.520	0.293	0.353
-0.431	1.139	0.533	0.754	0.636	0.451	0.528
-0.908	0.713	0.683	0.796	0.692	0.600	0.591
-1.386	1.054	0.915	1.240	0.736	0.756	0.693
-1.863	0.902	0.987	0.886	0.885		

【４６１０】

表５７．表５７は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なるＡＳＯのインビトロ有効性を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２１２８～ＷＶ－２１３９、およびＷＶ－１８６８である。オリゴヌクレオチドは、異なる塩基配列を有するが、重複する塩基配列は有しない。

表５７．オリゴヌクレオチドの活性。

【表９４】

濃度（exp 10）(nM)	WV-2128		WV-2129		WV-2130	
1.477	0.224	0.270	0.214	0.239	0.231	0.227
1.000	0.246	0.210	0.201	0.194	0.385	0.303
0.523	0.405	0.480	0.318	0.326	0.540	0.447
0.046	0.550	0.564	0.547	0.534	0.751	0.862
-0.431	0.968	0.865	0.742	0.835	0.910	1.249
-0.908	0.955	0.948	0.909	0.812	1.003	1.267
-1.386	0.907	1.074	0.964	0.990	1.007	1.031
-1.863	1.007	1.026	1.118	1.016	1.114	0.965

濃度（exp 10）(nM)	WV-2131	WV-2132	WV-2133

1.477	0.329	0.339	0.300	0.279	0.433	0.287
1.000	0.430	0.329	0.367	0.404	0.434	0.355
0.523	0.652	1.132	0.727	0.918	0.450	0.565
0.046	0.836	0.829	1.075	0.958	0.747	0.687
-0.431	1.251	1.341	0.990	1.231	1.004	1.313
-0.908	0.982	0.990	0.914	1.438	0.989	0.917
-1.386	1.011	1.033	1.049	1.095	1.100	1.013
-1.863	1.058	0.894	0.973	1.010	0.937	0.927

濃度（exp 10）（nM）	WV-2134		WV-2135		WV-2136	
1.477	0.379	0.389	0.346	0.358	0.455	0.483
1.000	0.264	0.225	0.261	0.301	0.324	0.300
0.523	0.402	0.372	0.355	0.408	0.337	0.342
0.046	0.574	0.573	0.564	0.582	0.444	0.442
-0.431	0.756	0.480	0.874	0.975	0.647	0.957
-0.908	0.887	0.817	0.923	1.070	0.764	0.833
-1.386	1.038	1.405	1.033	0.909	0.941	0.889
-1.863	1.127	0.933	0.880	1.062	1.008	0.959

濃度(exp 10) (nM)	WV-2137		WV-2139		WV-1868 IC50=0.62nM	
1.477	0.425	0.494	0.377	0.395	0.119	0.153
1.000	0.292	0.419	0.302	0.255	0.121	0.188
0.523	0.308	0.320	0.328	0.326	0.291	0.276
0.046	0.432	0.466	0.658	0.605	0.389	0.353
-0.431	0.615	0.842	0.958	0.954	0.618	0.735
-0.908	0.957	0.792	0.847	0.859	0.797	0.786
-1.386	0.940	0.930	0.941	0.923	0.955	0.859
-1.863	0.894	1.164	0.886	1.041		

【４６１１】

表５８．表５８は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なるＡＳＯのインビトロ有効性を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２５４９～ＷＶ－２５５４、ＷＶ－１４２２、およびＷＶ－１８６８である。オリゴヌクレオチドは全長が、ならびにウィングおよびコアの長さが、ならびに立体化学が異なる。

表５８．オリゴヌクレオチドの活性。

個々のオリゴヌクレオチドのＩＣ５０を、オリゴヌクレオチドの名称後の丸括弧中に提示する。

【表９５】

濃度（exp 10）（nM）	WV-2549（IC50 = 4.5nM）	WV-2550（5.2nM）	WV-2551（5.0nM）

1.477	0.280	0.246	0.442	0.463	0.323	0.332
1.079	0.383	0.439	0.666	0.489	0.545	0.446
0.681	0.544	0.538	0.810	0.745	0.699	0.580
0.283	0.718	0.814	0.937	0.973	0.914	0.894
-0.115	0.826	0.817	1.075	1.272	0.802	0.997
-0.513	0.830	1.212	1.106	1.262	1.057	1.160
-0.911	0.840	1.030	0.949	1.370	1.024	1.264
-1.308	0.859	1.103	1.014	1.113	0.993	1.218
-1.706	0.987	1.016	1.177	0.984	0.966	1.049
-2.104	0.942	0.948	0.835	1.054	1.022	1.110
-2.502	1.182	1.022	0.982	0.949	0.942	0.935

濃 度 (exp 10) (nM)	WV-2552 (3.3nM)		WV-2553 (4.2nM)		WV-2554 (2.9nM)	
1.477	0.306	0.366	0.245	0.248	0.288	0.212
1.079	0.496	0.464	0.441	0.423	0.369	0.216
0.681	0.504	0.492	0.527	0.650	0.583	0.433
0.283	1.017	0.768	0.720	0.889	0.769	0.703
-0.115	0.811	0.865	0.809	1.058	0.800	0.788
-0.513	1.030	0.920	1.307	1.148	1.015	1.047
-0.911	1.027	1.132	1.021	1.215	1.064	1.243
-1.308	0.787	1.188	0.928	0.943	0.955	0.951
-1.706	1.123	1.146	1.002	1.199	1.009	0.938
-2.104	0.892	1.032	1.005	0.883	0.976	0.909
-2.502	1.054	0.906	0.977	0.955	0.986	0.994

濃度(exp 10) (nM)	WV-1868 (1.4nM)		WV-1422 (1nM)	
1.477	0.219	0.185	0.251	0.226
1.079	0.272	0.189	0.352	0.322
0.681	0.435	0.323	0.446	0.461
0.283	0.603	0.492	0.535	0.713
-0.115	0.633	0.771	0.689	0.815
-0.513	0.808	0.979	0.951	0.999
-0.911	0.934	1.216	0.931	1.054
-1.308	1.045	1.209	0.921	0.915
-1.706	1.196	0.963	1.128	1.053
-2.104	0.912	0.947	0.927	0.993
-2.502	0.904	0.948	0.945	0.955

【４６１２】

表５９．表５９は、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なるＡＳＯのインビトロ有効性を示す。オリゴヌクレオチドは全長が、ならびにウィングおよびコアの長さが、ならびに立体化学が異なる。

【４６１３】

表５９．オリゴヌクレオチドの活性。

ＩＣ５０を、オリゴヌクレオチドの名称後に提示する。

【表９６】

濃　度　(exp　10)　(nM)	WV-2549 1.76nM		WV-2550 3.1nM		WV-2551 1.8nM	
1.477	0.368	0.473	0.435	0.499	0.444	0.446
1.079	0.482	0.479	0.472	0.550	0.390	0.365
0.681	0.614	0.558	0.656	0.685	0.432	0.421
0.283	0.759	0.613	0.812	0.842	0.742	0.672
-0.115	0.843	0.927	0.995	0.977	0.847	0.842
-0.513	0.858	1.102	1.094	1.096	0.869	0.948
-0.911	0.972	1.262	1.044	1.109	0.941	1.035
-1.308	1.025	1.047	1.015	1.085	1.047	1.016
-1.706	1.086	1.098	0.969	1.041	0.976	0.909
-2.104	0.889	0.856	1.017	0.908	0.978	0.881

濃　度　(exp　10)　(nM)	WV-2552 1.8nM		WV-2553 1.4nM		WV-2554 1.3nM	
1.477	0.643	0.438	0.303	0.303	0.227	0.262
1.079	0.497	0.376	0.349	0.238	0.215	0.199
0.681	0.519	0.454	0.441	0.394	0.326	0.295
0.283	0.755	0.694	0.627	0.509	0.543	0.477
-0.115	1.022	0.868	0.807	0.610	0.710	0.641
-0.513	1.093	0.958	0.962	0.811	0.836	0.847
-0.911	0.989	1.142	0.997	0.964	0.856	0.986
-1.308	1.037	1.109	1.045	1.006	1.021	0.935
-1.706	1.031	0.873	0.922	0.809	1.019	0.821
-2.104	0.932	0.795	1.033	0.836	0.960	0.869

濃度(exp 10)　(nM)	WV-2677 1.5nM		WV-2678 1.8nM		WV-1422 1.1nM	
1.477	0.214	0.151	0.293	0.240	0.404	0.369
1.079	0.214	0.148	0.321	0.240	0.416	0.436
0.681	0.388	0.265	0.456	0.386	0.490	0.496
0.283	0.538	0.406	0.616	0.535	0.794	0.650
-0.115	0.779	0.592	0.959	0.748	0.716	0.851
-0.513	0.836	0.920	0.883	1.006	0.809	0.987
-0.911	0.926	1.043	1.016	1.135	1.070	1.107
-1.308	1.037	0.816	1.045	0.930	1.176	0.996
-1.706	1.071	0.766	1.178	0.873		

濃度(exp 10) (nM)	WV-2677 1.5nM		WV-2678 1.8nM		WV-1422 1.1nM	
-2.104	0.892	0.742	0.778	0.839		

濃度(exp 10) (nM)	WV-1868 1.65nM	
1.477	0.262	0.332
1.079	0.358	0.308
0.681	0.378	0.520
0.283	0.498	0.659
-0.115	0.813	0.809
-0.513	1.120	0.947
-0.911	0.824	0.964
-1.308		
-1.706		
-2.104		

【４６１４】

表６０．表６０Ａ～表６０Ｈは、ＡＰＯＣ３を標的とする、異なるＡＳＯの有効性および安定性を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、表６０ＡがＷＶ－２５５１、ＷＶ－２５５３、ＷＶ－２５５４、ＷＶ－２６７８、ＷＶ－２６７７、およびＷＶ－１８６８である。オリゴヌクレオチドは、ウィングおよびコアの長さが、ならびに立体化学が異なる。

表６０Ａ．オリゴヌクレオチドの活性。

ＩＣ５０を、オリゴヌクレオチドの名称後に提示する。

【表９７】

濃度(exp 10) (nM)	WV-2549 1.76nM		WV-2550 3.1nM		WV-2551 1.8nM	
1.477	0.368	0.473	0.435	0.499	0.444	0.446
1.079	0.482	0.479	0.472	0.550	0.390	0.365
0.681	0.614	0.558	0.656	0.685	0.432	0.421
0.283	0.759	0.613	0.812	0.842	0.742	0.672
-0.115	0.843	0.927	0.995	0.977	0.847	0.842
-0.513	0.858	1.102	1.094	1.096	0.869	0.948
-0.911	0.972	1.262	1.044	1.109	0.941	1.035
-1.308	1.025	1.047	1.015	1.085	1.047	1.016
-1.706	1.086	1.098	0.969	1.041	0.976	0.909
-2.104	0.889	0.856	1.017	0.908	0.978	0.881
濃度(exp 10) (nM)	WV-2552 1.8nM		WV-2553 1.4nM		WV-2554 1.3nM	
1.477	0.643	0.438	0.303	0.303	0.227	0.262
1.079	0.497	0.376	0.349	0.238	0.215	0.199
0.681	0.519	0.454	0.441	0.394	0.326	0.295
0.283	0.755	0.694	0.627	0.509	0.543	0.477

-0.115	1.022	0.868	0.807	0.610	0.710	0.641
-0.513	1.093	0.958	0.962	0.811	0.836	0.847
-0.911	0.989	1.142	0.997	0.964	0.856	0.986
-1.308	1.037	1.109	1.045	1.006	1.021	0.935
-1.706	1.031	0.873	0.922	0.809	1.019	0.821
-2.104	0.932	0.795	1.033	0.836	0.960	0.869
濃度(exp 10) (nM)	WV-2677 1.5nM		WV-2678 1.8nM		WV-1422 全てPS 1.1nM	
1.477	0.214	0.151	0.293	0.240	0.404	0.369
1.079	0.214	0.148	0.321	0.240	0.416	0.436
0.681	0.388	0.265	0.456	0.386	0.490	0.496
0.283	0.538	0.406	0.616	0.535	0.794	0.650
-0.115	0.779	0.592	0.959	0.748	0.716	0.851
-0.513	0.836	0.920	0.883	1.006	0.809	0.987
-0.911	0.926	1.043	1.016	1.135	1.070	1.107
-1.308	1.037	0.816	1.045	0.930	1.176	0.996
-1.706	1.071	0.766	1.178	0.873		
-2.104	0.892	0.742	0.778	0.839		

濃度(exp 10) (nM)	WV-1868 PS/PO 1.65nM	
1.477	0.262	0.332
1.079	0.358	0.308
0.681	0.378	0.520
0.283	0.498	0.659
-0.115	0.813	0.809
-0.513	1.120	0.947
-0.911	0.824	0.964
-1.308		
-1.706		
-2.104		

【４６１５】

表６０Ｂに示す通り、ＷＶ－１８７８、ＷＶ－１８６８、およびＷＶ－１８７１をインビトロで試験した。オリゴヌクレオチドは、ウィングおよびコアの長さが、ならびに塩基配列が異なる。

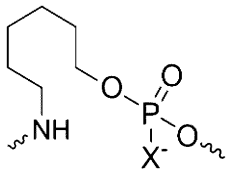
表６０Ｂ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表９８】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)
WV-1878	2.1
WV-1868	0.76

WV-1871	2.7

【４６１６】
表６０Ｃに示す通り、ＷＶ－２１４１およびＷＶ－３９６８をインビトロで試験した。
表６０Ｃ．オリゴヌクレオチドの活性。
数値は、残存する％ＡＰＯＣ３　ｍＲＮＡ（ＡＯＣ３／ＨＰＲＴ１）を示す。ＷＶ－３９６８の５’末端は、Ｍｏｄ００１部分（表１Ａの説明で定義した通り）およびリンカーＬ００１：
【化８１７】



を含む。
【表９９】

濃度(uM)	WV-2141		WV-3968	
0	87.9	93.1	87.9	93.1
1	97.9	80.6	32.7	45.6
5	56.6	67.4	42.6	29.6
10	47.7	68.1	41.3	59.5

【４６１７】
表６０Ｄに示す通り、ＷＶ－２６４７、ＷＶ－２６４７、ＷＶ－２５５２、ＷＶ－２５５１、ＷＶ－２５４９、ＷＶ－２５５０、ＷＶ－２５５４、ＷＶ－２５５３、ＷＶ－２６４６、ＷＶ－２６４５、ＷＶ－１４２２、ＷＶ－２６７７、ＷＶ－７２３、ＷＶ－２６７８、ＷＶ－１８６８、ＷＶ－８１９、およびＷＶ－２６４４をインビトロで安定性について試験した。
表６０Ｄ．オリゴヌクレオチドの安定性。
オリゴヌクレオチドを、ラット肝臓ホモジネート中において２０ｕＭで、０ｄ（０日間）、８ｈ（８時間）、１６ｈ、１ｄ、２ｄ、３ｄ、４ｄ、または５ｄの間インキュベートし、残存していた全長オリゴヌクレオチドをパーセンテージでプロットした。数値は、残存する全長オリゴヌクレオチドのパーセンテージを示す。例えば、２列目２行目の１００は、１００％の残存する全長オリゴヌクレオチドを示す。反復実験（例えば、－１、－２など）のデータを示す。

【表１００】

日数	WV723-1	WV723-2	WV723-3
0	100	100	100
0.333	49.09815078	50.75705	46.66902
0.666	42.56045519	44.04259	40.76915
1	39.58463727	38.01295	36.69628
2	28.35277383	26.27468	27.87928
3	19.93172119	23.00572	22.19643
4	16.17638691	15.66529	16.07449
5	14.685633	13.81414	12.93025

日数	WV819-1	WV819-2	WV819-3
0	100	100	100
0.333	43.51021872	46.65438	44.26357
0.666	38.36052349	39.37896	36.76867
1	32.56095375	37.27138	30.99551
2	21.00215131	23.34067	22.01958
3	15.66869846	16.55507	16.09547
4	13.55324489	18.68961	12.27254
5	10.54141269	12.78929	9.277846

日数	WV1422-1	WV1422-2	WV1422-3
0	100	100	100
0.333	70.51666845	67.40684	62.96961
0.666	59.69557294	53.65779	52.61469
1	50.13399078	49.47022	46.16292
2	34.19980705	32.08112	31.21106
3	25.71551077	23.65526	22.862
4	22.55332833	20.25856	19.36473
5	17.25801265	14.45374	15.72116

日数	WV1868-1	WV1868-2	WV1422-3
0	100	100	100
0.333	67.74587087	69.0377	65.87368
0.666	51.09797297	51.80944	51.05068
1	40.01814314	40.39831	40.40356
2	22.76338839	22.60573	20.85249
3	14.17042042	14.52475	13.57829
4	10.12575075	8.851996	9.154677
5	6.969469469	6.791561	6.716017

日数	WV2549-1	WV2549-2	WV2549-3
0	100	100	100
0.333	93.91357898	92.79193	93.26989
0.666	92.45612234	88.80706	91.78848
1	86.59550446	86.70366	85.23006
2	74.17119984	76.55485	74.57078
3	67.43816073	67.03657	66.13362
4	59.98665709	57.77554	56.80859
5	48.6246536	46.3657	47.62092

日数	WV2550-1	WV2550-2	WV2550-3

0	100	100	100
0.333	95.48114142	93.89125	89.39343
0.666	93.0236745	86.26168	86.79865
1	85.48024125	81.28292	82.89806
2	72.32874246	69.37978	67.81803
3	57.33189306	55.57349	55.64448
4	50.21154019	47.66355	47.21146
5	38.4463048	36.25319	38.91323

日数	WV2551-1	WV2551-2	WV2551-3
0	100	100	100
0.333	92.39859107	94.76026	95.3919
0.666	90.27383252	92.22383	88.72739
1	87.85365299	88.97541	86.35874
2	78.17293489	79.9644	73.86951
3	66.67424156	66.80387	68.57235
4	60.27724122	59.30582	58.3441
5	49.80115896	49.6162	50.49526

日数	WV2552-1	WV2552-2	WV2552-3
0	100	100	100
0.333	90.98589239	97.80328	99.99086
0.666	88.69750656	96.01004	96.23538
1	84.4488189	88.01219	95.87902
2	70.97276903	80.59715	84.91411
3	63.32841207	64.88837	74.57968
4	57.58694226	60.21698	64.41886
5	46.05479003	53.39371	55.2723

日数	WV2553-1	WV2553-2	WV2553-3
0	100	100	100
0.333	92.2305438	97.18409	90.91079
0.666	90.83034842	84.13727	84.48244
1	77.52523608	77.0109	80.18029
2	65.01465321	65.03528	62.86602
3	55.49332465	53.52149	54.65962
4	45.88733312	42.96985	41.46099
5	33.82611527	34.58627	33.76438

日数	WV2554-1	WV2554-2	WV2554-3
0	100	100	100

日数	WV2554-1	WV2554-2	WV2554-3
0.333	94.79862111	97.72837	95.30518
0.666	98.32002444	90.65912	90.90406
1	138.9448881	85.30018	83.4213
2	66.28267225	69.27597	69.07721
3	55.59191866	56.75569	56.33779
4	45.70406249	44.59501	44.68801
5	32.78352315	34.10078	34.8472

日数	WV2644-1	WV2644-2	WV2644-3
0	100	100	100
0.333	0.059184568	0.088216	0.068567
0.666	0.026304253	0.050724	0.063293
1	0.026304253	0.02867	0.031646

日数	WV2645-1	WV2645-2	WV2645-3
0	100	100	100
0.333	73.70322969	80.76862	79.76236
0.666	68.32793797	72.95462	70.16434
1	59.60249944	61.37744	59.47844
2	38.09380411	42.64941	40.05864
3	24.79861477	25.3116	25.41471
4	15.38056162	16.08341	15.97871
5	10.11066777	10.11505	10.07638

日数	WV2646-1	WV2646-2	WV2646-3
0	100	100	100
0.333	70.8897207	71.01162	68.12728
0.666	64.49035416	60.79626	59.61305
1	53.49841635	53.76877	49.8854
2	32.93982148	33.63559	34.01645
3	23.74748056	23.42732	23.40569
4	15.99481716	16.70445	16.24646
5	17.77281889	11.52593	12.8219

日数	WV2647-1	WV2647-2	WV2647-3
0	100	100	100
0.333	91.14885115	91.36755	88.88889
0.666	94.40559441	87.56281	88.5921
1	88.15184815	83.3094	85.51289
2	84.31568432	78.24838	80.50454

3	79.000999	71.30294	74.23484
4	74.64535465	67.13927	69.24504
5	72.76723277	63.87294	65.7021

日数	WV2677-2	WV2677-2	WV2677-3
0	100	100	100
0.333	74.16923604	68.33221	79.12078
0.666	56.90733128	54.40283	60.87654
1	46.88677629	45.06097	51.94168
2	31.20075368	28.98677	36.2923
3	24.36193902	22.31004	26.17147
4	17.72439192	17.54776	20.2684
5	15.74169236	14.89057	15.422

日数	WV2678-1	WV2678-2	WV2678-3
0	100	100	100
0.333	66.0880372	64.71483	59.23107
0.666	45.11706222	45.80369	46.8807
1	36.52581783	38.74748	36.68648
2	23.66500962	24.55282	25.08918
3	17.4390635	17.61997	17.87951
4	12.93296985	12.52519	13.1193
5	9.878127004	10.02508	10.09116

【４６１８】

表６０Ｅに示す通り、ＷＶ－２７２５、ＷＶ－２７２６、ＷＶ－２７２７、ＷＶ－２７２２、ＷＶ－２７２３、およびＷＶ－２７２４をインビボで安定性について試験した。

表６０Ｅ．肝臓中でのオリゴヌクレオチドの安定性。

数値は、試験動物への注入後の日数における肝臓でのＡＳＯのｕｇ／ｇを示す。数値は概算であり、エラーバーは示していない。およそ７５ｕｇ／ｇは、注入用量の約９０％を表し、約１３ｕｇ／ｇは注入用量の約１６％を表す。オリゴヌクレオチドは、立体化学パターンおよび２’－修飾が異なる。

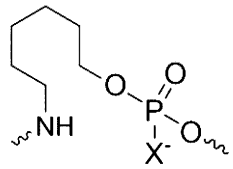
【表１０１】

日数	PBS	WV-2725	WV-2726	WV-2727	WV-2722	WV-2723	WV-2724
1	2	36	75	51	35	49	39
5		26	43	33	19	26	15
15	2	7	13	11	4	7	4

【４６１９】

表６０Ｆおよび表６０Ｇに示す通り、ＷＶ－３９６８およびＷＶ－６００３を試験した。ＷＶ－３９６８の５’末端およびＷＶ－６００３の５’末端は、Ｍｏｄ００１部分（表１Ａの説明で定義した通り）およびリンカーＬ００１：

【化８１８】



を含む。

表６０Ｆ．パートＩ．オリゴヌクレオチドの活性。

データは、ｈＡＰＯＣ３タンパク質の相対レベル（ＰＢＳと比較）を表す。

【表１０２】

日	立体不規則的な WV-3968				
8	0.062	0.013	0.018	0.016	0.035
15	0.017	0.009	0.01	0.012	0.014
22	0.039	0.027	0.019	0.023	0.023
29	0.153	0.043	0.021	0.06	0.072
35	0.096	0.172	0.088	0.172	0.09
42	0.304	0.228	0.209	0.317	0.402
50	0.396	0.459	0.02	0.351	0.165
57	1.038	1.223	0.623	0.792	0.654
64	1.011	0.92	0.458	0.621	0.551

日	立体的に純粋な WV-6003				
8	0.016	0.043	0.032	0.039	0.016
15	0.015	0.016	0.021	0.024	0.021
22	0.033	0.039	0.051	0.047	0.027
29	0.023	0.031	0.046	0.096	0.048
35	0.266	0.159	0.067	0.176	0.239
42	0.104	0.084	0.069	0.084	0.067
50	0.072	0.193	0.065	0.133	0.064
57	0.334	0.782	0.381	0.519	0.21
64	0.397	0.754	0.543	0.699	0.239

表６０Ｆ．パートＩＩ．オリゴヌクレオチドの活性。

データは、ｈＡＰＯＣ３タンパク質の相対レベル（ＰＢＳと比較して）を表す。

【表１０３】

日	立体不規則的な WV-3968				
8	0.062	0.013	0.018	0.016	0.035
15	0.017	0.009	0.01	0.012	0.014
22	0.039	0.027	0.019	0.023	0.023
29	0.153	0.043	0.021	0.06	0.072
35	0.096	0.172	0.088	0.172	0.09

50	0.396	0.459	0.02	0.351	0.165
64	0.873	1.34	0.407	0.613	0.492
78	0.904	1.971	1.292	1.611	0.638

日	立体的に純粋な WV-6003				
8	0.016	0.043	0.032	0.039	0.016
15	0.015	0.016	0.021	0.024	0.021
22	0.033	0.039	0.051	0.047	0.027
29	0.023	0.031	0.046	0.096	0.048
35	0.266	0.159	0.067	0.176	0.239
50	0.072	0.193	0.065	0.133	0.064
64	0.43	0.591	0.401	0.235	0.12
78	0.399	0.669	0.557	1.358	0.442

一部の実験では、モノ、ビスまたはトリアンテナ型ＧａｌＮＡｃ（Ｒｅｆ．ＧａｌＮＡｃもしくは参照ＧａｌＮＡｃとも称する）またはＰＦＥリガンド（ＰＦＥ　ＡＳＰＧＲリガンド、ＰＦＥ　ＧａｌＮＡｃ、架橋二環式ケタールもしくは二環式リガンドとも記載する）と複合化したＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチド（ＷＶ－７１０７）を含む化合物を構築した。

試験したオリゴヌクレオチドを、表６０Ｇ、パートＩに列挙する。

表６０Ｇ．パートＩ．オリゴヌクレオチドの一覧

【表１０４】

オリゴヌクレオチド	リガンド	リガンドおよびリンカーの別名(L001はリンカーである)	リガンドを有するオリゴヌクレオチドの合成例について記載している実施例
WV-8877	無	-	-
WV-7107	無	-	37A
WV-6558	Ref.GalNAc トリアンテナ型	Mod001L001	37A,37B
WV-9542	PFEリガンドトリアンテナ型	Mod083L001	37C
WV-9543	Ref.GalNAc ビスアンテナ型	Mod079L001	37D
WV-9544	PFEリガンドビスアンテナ型	Mod080L001	37E
WV-9545	Ref.GalNAc モノアンテナ型	Mod081L001	37F
WV-9546	PFEリガンドモノアンテナ型	Mod082L001	37G

Ｒｅｆ．ＧａｌＮＡｃトリアンテナ型はトリＧａｌＮＡｃとも称され、ＰＦＥリガンドトリアンテナ型はトリＰＦＥリガンドとも称され、Ｒｅｆ．ＧａｌＮＡｃビスアンテナ型はビスＧａｌＮＡｃとも称され、ＰＦＥリガンドビスアンテナ型はビスＰＦＥリガンドと

も称され、Ｒｅｆ．ＧａｌＮＡｃモノアンテナ型はモノＧａｌＮＡｃとも称され、ＰＦＥリガンドモノアンテナ型はモノＰＦＥリガンドとも称される。Ｍｏｄ００１、Ｍｏｄ０７９、Ｍｏｄ０８０、Ｍｏｄ０８１、Ｍｏｄ０８２、Ｍｏｄ０８３およびＬ００１の構造を表１Ａの説明に、および本明細書の他の本文中に提供する。リガンドを、実施例２７にも記載する。Ｍｏｄ０８３を、実施例４Ａおよび４Ｂにも記載する。

実施例２９、３５、および３６のＧａｌＮＡｃ構造は、それらが－ＯＡｃ（－Ｏ－アセテート基）を含む場合、保護型を表す。列挙したオリゴヌクレオチドを構築する際に、Ａｃ基を、化合物とオリゴヌクレオチドとの複合化後の脱保護中に除去する。脱保護を、例えば、濃縮水酸化アンモニウムを用いて、例えば、実施例３７Ｂに記載した通りに実施する。これらの構造の脱保護型において、－ＯＡｃは－ＯＨによって置き換えられる。

ＷＶ－８８７７（陰性対照）は、異なる遺伝子を標的とし、遺伝子はＡＰＯＣ３またはＰＮＰＬＡ３ではない。

ＧａｌＮＡｃまたはＰＦＥリガンドと、異なる結合価（モノ、ビスまたはトリアンテナ型）で複合化したＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドのＷＶ－７１０７および陰性対照を別々に、ヒトＡＰＯＣ３導入遺伝子を持つＴｇ（トランスジェニック）マウス（Ｂ６．Ｃｇ－Ｔｇ（ＡＰＯＣ３）２Ｂｒｅｓ／Ｊ）に１日目に投与し、ＡＰＯＣ３ノックダウンを血清ｈＡＰＯＣ３タンパク質の減少によってモニターした。

表６０Ｇ．パートＩＩ．オリゴヌクレオチドの活性

この実験においては、全てのオリゴヌクレオチドを、動物に３ｍｇ／ｋｇ単回用量（皮下）で１日目に投与した。加えて、ＷＶ－６５５８およびＷＶ－９５４２も、動物に１ｍｇ／ｋｇ単回用量（皮下）で１日目に投与した。血清を、０日目、８日目、１５日目、２２日目、２９日目、３６日目、４３日目、および５０日目に収集した。各群は５匹の動物を含有していた。ＰＢＳおよびＷＶ－８８７７（ＡＰＯＣ３ではない遺伝子を標的とする）は、陰性対照であった。

数値はＡＰＯＣ３タンパク質の相対レベルを示し、１．００はＰＢＳと比較して１００％を表す。

この試験を含む、様々なインビボ試験において、試験した動物は、ヒトＡＰＯＣ３遺伝子を発現するトランスジェニックマウスであった。

【表１０５】

日	0	8	15	22	29	36	43	50
	1.52	0.95	1.50	0.56	0.96	1.07	1.57	1.74
	0.59	0.73	0.74	0.87	0.90	0.90	0.73	0.71
	1.21	0.99	1.10	1.34	0.89	0.82	0.62	0.78
	0.67	1.14	0.89	0.99	0.89	0.86	0.95	0.86
PBS	1.01	1.20	0.76	1.24	1.35	1.36	1.13	0.91
WV-	1.56	1.24	1.67	1.59	2.37	1.56	1.47	2.27
8877	0.78	0.73	0.85	0.80	1.15	0.61	0.75	1.19

日	0	8	15	22	29	36	43	50
	1.08	0.81	1.42		1.84	1.21	1.73	3.05
	0.71	1.21	0.74	0.62	1.02	1.07	0.95	1.48
	1.28	1.21	0.60	0.80	1.13	1.50	0.86	
	2.74	0.06	0.05	0.06	0.11	0.38	0.69	1.43
	1.15	0.17	0.05	0.04	0.09	0.27	0.01	0.81
	0.38	0.04	0.05	0.10	0.18	0.45	0.53	1.07
WV-	0.44							
6558	0.41	0.04	0.04	0.08	0.09	0.11	0.13	0.22
	1.10	0.23	0.05	0.07	0.13	0.23	0.32	0.78
	0.71	0.03	0.02	0.04	0.06	0.09	0.20	0.28
	0.59	0.05	0.04	0.08	0.16	0.72	0.90	0.80
WV-	0.32	0.03	0.02	0.04	0.09	0.37	0.54	0.55
9542	0.40	0.03	0.03	0.06	0.21	0.39	0.49	0.58
	0.48	0.03	0.05	0.09	0.08	0.21	0.27	0.49
	1.19	0.06	0.06	0.09	0.06	0.09	0.57	0.96
	0.79	0.05	0.04	0.17	0.06	0.15	0.42	0.80
WV-	0.79	0.09	0.03	0.28	0.20	0.17	0.28	0.59
9543	0.48	0.04	0.02	0.08	0.06	0.12	0.17	0.32
	0.91		0.04	0.06	0.06	0.19	0.26	0.67
	0.94	0.10	0.03	0.08	0.09	0.15	0.34	0.76
	1.72	0.19	0.04	0.07	0.09	0.25	0.60	0.83
WV-	1.92	0.28	0.07	0.10	0.11	0.13	0.26	0.56
9544	0.81	0.04	0.05	0.11	0.12	0.20	0.32	0.73
	0.49	0.03	0.07	0.16	0.21	0.32	0.66	0.60
	1.14	0.22	0.04	0.10	0.15	0.58	0.76	0.97
	0.58	0.03	0.04	0.15	0.27	0.67	1.16	0.97
WV-	0.64	0.03	0.04	0.19	0.42	0.98	1.38	0.96
9545	0.60	0.05	0.03	0.08				
	3.33	0.20	0.06	0.27	0.24	0.49	1.13	1.31
	1.03	0.11	0.04	0.09	0.14	0.46	0.55	0.68
	1.20	0.28	0.12	0.20	0.31	0.95	1.75	1.39
WV-	0.71	0.15	0.04	0.19	0.39	0.26	0.75	0.36
9546	0.18	0.04	0.02	0.20	0.28	0.21	0.56	0.56

表６０Ｈ．パートＩ．肝臓中におけるオリゴヌクレオチドの蓄積

肝臓中におけるオリゴヌクレオチドの蓄積も、単回３ｍｇ／ｋｇ用量の３０分後に分析した。数値は、μｇオリゴヌクレオチド／ｇ組織を示す。試験した動物は、ヒトＡＰＯＣ３遺伝子を発現するトランスジェニックマウスであった。

【表１０６】

PBS	WV-6558	WV-9542	WV-9543	WV-9544	WV-9545	WV-9546
0	2.95	1.73	3.52	3.82	2.02	4.27
0	2.46	1.69	2.49	4.19	1.99	1.37
0	2.48	0.45	1.14	2.74	1.30	1.29
0	1.85	1.09	2.12	2.26	1.14	1.25
0	1.79	1.43	4.26	1.88	1.07	0.82

同じ実験において：肝臓中におけるオリゴヌクレオチドの蓄積を、単回１ｍｇ／ｋｇ用量の３０分後にもＷＶ－６５５８およびＷＶ－９５４２について分析した。数値は、μｇオリゴヌクレオチド／ｇ組織を示す。

【表１０７】

PBS	WV-6558 1mpk	WV-9542 1mpk
0	1.92	0.46
0	1.77	1.08
0	1.43	0.56
0	0.68	0.30
0	0.18	0.67

表６０Ｈ．パートＩＩ．肝臓中におけるオリゴヌクレオチドの蓄積

肝臓中におけるオリゴヌクレオチドの蓄積を、単回３ｍｇ／ｋｇ用量の８日後にも分析した。数値は、μｇオリゴヌクレオチド／ｇ組織を示す。試験した動物は、ヒトＡＰＯＣ３遺伝子を発現するトランスジェニックマウスであった。

【表１０８】

PBS	WV-6558	WV-9542	WV-9543	WV-9544	WV-9545	WV-9546
0	3.30	2.93	6.83	4.56	3.55	3.83
0	3.49	2.20	6.56	4.45	2.23	4.05
0	3.18	1.34	4.58	2.72	1.94	2.28
0	2.41	1.61	3.87	2.31	3.03	2.12
0	1.43	2.90	4.10	2.36	1.85	3.50

同じ実験において：肝臓中におけるオリゴヌクレオチドの蓄積を、単回１ｍｇ／ｋｇ（１ｍｐｋ）用量の８日後にもＷＶ－６５５８およびＷＶ－９５４２について分析した。数値は、μｇオリゴヌクレオチド／ｇ組織を示す。

【表１０９】

PBS	WV-6558 1mpk	WV-9542 1mpk
0	0.72	1.08
0	0.74	1.20
0	0.60	0.75
0	0.55	0.57
0	0.63	0.63

【４６２０】

表６０Ｉに示す通り、１日目および５日目に１０ｍｐｋ（ｍｇ／ｋｇ動物体重）のオリゴヌクレオチドを動物の皮下に投薬し、試料を－２日目、５日目、８日目および２８日目に試験のために得た。血清ＡＰＯＣ３のレベルを示す。

表６０Ｉ．オリゴヌクレオチドの活性

【表１１０】

	-2	5	8	14	21	28
PBS	0.85	0.77	0.77	0.87	0.70	0.59
	0.82	0.80	0.85	0.78	0.62	0.67
	1.21	1.23	1.22	1.22	1.32	1.33
	1.12	1.20	1.16	1.13	1.36	1.41
WV-2722	0.89	0.71	0.53	0.70	0.86	0.95
	0.95	0.52	0.27	0.64	0.72	0.79
	1.12	0.89	0.44	0.84	1.03	1.36
	1.10	1.08	0.71	0.82	1.06	1.46
WV-4204	0.78	0.75	0.42	0.61	0.70	0.68
	0.81	0.70	0.35	0.43	0.50	0.52
	1.13	1.10	0.73	0.71	0.63	1.21
	1.09	0.87	0.36	0.10	0.27	0.65
WV-4205	0.94	0.78	0.73	0.28	0.86	0.90
	0.64	0.45	0.26	0.20	0.73	0.71
	1.07	0.74	0.35	0.16	0.74	0.96
	1.14	1.07	0.93	0.42	1.37	1.42
WV-4206	1.10	1.10	1.08	0.57	1.22	1.21
	1.06	0.98	0.88	0.39	0.84	1.06
	0.72	0.63	0.43	0.19	0.56	0.45
	0.85	0.81	0.86	0.37	0.87	0.93
WV-4207	0.79	0.92	0.76	0.31	0.71	0.68
	0.77	0.96	0.89	0.35	0.94	0.91
	1.01	1.01	0.99	0.78	1.17	1.40
	1.05	0.93	1.03	0.65	1.33	1.34
WV-4208	0.87	0.96	0.78	0.83	0.80	0.61
	0.82	0.71	0.45	0.31	0.41	0.52
	1.08	0.89	0.64	0.64	0.70	
	1.07	1.05	0.85	0.92	1.08	1.17
WV-4209	1.07	0.91	0.92	0.96	1.13	1.18
	1.00	0.71	0.82	0.86	1.02	1.11
	1.05	1.12	0.94	1.03	1.18	1.28
	1.01	1.08	0.94	0.99	1.28	1.42
WV-4210	0.95	0.73	0.74	0.72	0.88	0.80
	0.88	0.71	0.54	0.50	0.67	0.66

	-2	5	8	14	21	28
	1.00	0.99	0.95	0.98	1.06	1.13
	1.13	1.10	0.95	1.01	0.96	1.32
WV-4211	1.01	0.81	0.43	0.15		
	0.70	0.78	0.46	0.17	0.63	0.55
	1.08	1.06	0.89	0.33	1.10	1.23
	1.02	1.11	0.89	0.41	0.94	1.31
WV-4212	1.01	0.95	0.93	0.39		
	0.95	0.90	0.84	0.36	0.94	0.95
	0.91	0.97	0.88	0.35	1.01	0.96
	1.07	1.06	0.92	0.41	0.87	0.96
WV-4213	1.00	1.00	0.91	0.49	1.11	1.14
	0.82	0.77	0.68	0.26	0.74	0.67
	1.11	1.03	1.00	0.48	1.03	0.92
	1.07	1.11	1.03	0.56	1.36	1.40
WV-4214	0.36	0.23	0.19	0.22	0.82	0.82
	0.27	0.17	0.14	0.20	0.52	0.58
	0.71	0.52	0.39	0.52	1.41	1.33
	0.71	0.32	0.07	0.14	0.93	1.17
WV-4215	0.58	0.45	0.47	0.62	1.38	1.21
	0.39	0.39	0.34	0.55	1.31	1.36
	0.29	0.12	0.11	0.15	0.51	0.54
	0.22	0.19	0.11	0.16	0.57	0.70
WV-4216	0.33	0.11	0.09	0.23	0.81	0.71
	0.38	0.12	0.10	0.17	0.67	1.18
	0.68	0.45	0.34	0.42	1.41	1.41
	0.56	0.25	0.12	0.24	1.17	1.27

【４６２１】

表６０Ｊに示す通り、１日目および５日目に１０ｍｐｋ（ｍｇ／ｋｇ動物体重）のオリゴヌクレオチドを動物の皮下に投薬し、試料を－２日目、１日目、５日目、８日目、１４日目、２１日目、および２８日目に試験のために得た。ＡＰＯＣ３タンパク質およびＴＧ（トリグリセリド）のレベルを示す。

表６０Ｊ．オリゴヌクレオチドの活性

ＰＢＳと比較して。

【表１１１】

	日	-2	5	8	14
PBS	ApoC3	0.89	0.74	0.71	0.63
		0.75	0.72	0.47	0.60
		1.26	1.20	1.07	1.38
		1.57	0.93	1.08	1.17
	TG	0.61	0.58	0.56	0.48

	日	-2	5	8	14
		0.62	0.76	0.51	0.52
		0.99	1.44	1.42	1.88
		1.50	1.09	1.38	1.66
WV-3534	ApoC3	0.83	0.09	0.10	0.10
		1.14	0.17	0.12	0.09
		1.17	0.22	0.51	0.13
		1.15	0.17	0.36	0.21
	TG	0.91	0.13	0.17	0.13
		1.34	0.24	0.18	0.14
		0.82	0.25	0.61	0.16
		0.93	0.18	0.44	0.23
WV-2816	ApoC3	1.10	0.35	0.21	0.31
		1.09	0.53	0.35	0.52
		0.92	0.65	0.33	0.27
		0.79	0.96	0.67	0.61
	TG	1.04	0.44	0.26	0.35
		1.01	0.54	0.37	0.47
		0.63	1.15	0.50	0.40
		0.70	1.43	0.96	0.69
WV-4125	ApoC3	0.47	0.32	0.27	0.32
		0.86	0.23	0.17	0.36
		1.22	0.99	0.82	0.96
		1.33	0.88	0.98	0.94
	TG	0.54	0.36	0.40	0.36
		1.05	0.24	0.23	0.31
		1.01	1.51	1.31	1.30
		0.88	0.78	1.03	0.92
WV-4127	ApoC3	1.06	1.00	0.51	0.75
		0.46	0.26	0.18	0.41
		1.42	0.94	0.82	1.07
		1.23	1.11	1.25	0.72
	TG	1.29	1.74	0.61	0.85
		0.59	0.20	0.23	0.46
		1.37	1.03	1.47	1.06
		1.37	1.34	1.31	1.04
WV-4128	ApoC3	0.84	0.40	0.35	0.63
		0.62	0.38	0.38	0.32
		1.54	1.25	1.04	1.47
		1.03	1.45	1.39	1.46
	TG	0.90	0.43	0.45	0.59

	日	-2	5	8	14
		0.50	0.32	0.30	0.25
		1.69	1.69	1.60	1.51
		0.90	1.30	1.35	1.37
WV-4129	ApoC3	0.92	0.73	0.35	0.30
		1.02	0.36	0.28	0.52
		1.23	1.01	0.56	0.37
		1.60	1.04	0.25	0.16
	TG	0.82	0.82	0.40	0.30
		1.07	0.41	0.29	0.55
		1.51	1.38	1.15	0.48
		1.74	1.56	0.51	0.25
WV-4132	ApoC3	0.75	0.33	0.32	0.27
		0.90	0.46	0.37	0.41
		1.33	1.04	0.80	0.85
		1.05	0.79	0.44	0.53
	TG	0.89	0.33	0.38	0.28
		1.01	0.65	0.43	0.51
		1.36	1.29	1.14	1.14
		1.39	0.94	0.70	0.53
WV-4133	ApoC3	0.88	0.44	0.41	0.66
		0.42	0.22	0.16	0.32
		1.16	0.63	0.41	0.25
		0.98	1.04	0.61	0.50
	TG	1.03	0.52	0.53	0.66
		0.46	0.22	0.25	0.40
		1.30	0.93	0.61	0.23
		0.90	1.38	0.90	0.59
WV-4134	ApoC3	0.48	0.27	0.24	0.31
		0.43	0.22	0.18	0.27
		1.10	0.97	0.67	0.82
		1.82	1.12	0.57	0.69
	TG	0.54	0.29	0.23	0.26
		0.48	0.24	0.23	0.30
		1.46	1.57	1.17	1.19
		1.30	0.90	0.70	0.22

		-2	5	8	14
PBS		0.622	0.747	0.784	0.661
		0.407	0.439	0.464	0.532
	ApoC3	2.096	1.034	1.411	1.373

		-2	5	8	14
		1.852	0.96	1.111	1.506
		0.631758	0.60746	0.546714	0.473818
		0.461669	0.473818	0.413073	0.461669
		1.627992	1.34856	1.688738	1.433605
	TG	2.10181	0.971935	1.457903	1.299964
WV-3534		0.581	0.096	0.129	0.116
		0.709	0.167	0.117	0.146
		2.935	0.993	0.518	0.148
	ApoC3	1.537	0.799	0.319	0.194
		0.741101	0.085044	0.14579	0.085044
		0.959786	0.218685	0.14579	0.109343
		1.385008	1.117726	0.619609	0.109343
	TG	1.166322	0.984085	0.388774	0.182238
WV-2816		0.869	0.365	0.246	0.278
		0.737	0.411	0.298	0.441
		1.953	0.828	0.353	0.369
	ApoC3	1.354	1.361	0.739	0.734
		0.75325	0.400923	0.242984	0.255133
		0.959786	0.437371	0.315879	0.388774
		1.142024	1.069129	0.425222	0.291581
	TG	0.984085	1.336411	0.850443	0.571012
WV-4126		1.681	0.681	0.348	0.48
		1.343	0.435	0.17	0.249
		0.807	0.489	0.195	0.421
	ApoC3	1.148	0.749	0.523	0.477
		1.34856	0.862593	0.59531	0.388774
		1.312113	0.425222	0.218685	0.182238
		1.044831	0.510266	0.242984	0.400923
	TG	1.737334	0.59531	1.154173	0.388774
WV-4130		1.128	0.852	0.782	1.798
		0.424	0.753	0.301	0.445
		2.74	0.6	0.084	0.281
	ApoC3	0.192	0.084	0.12	0.165
		0.631758	0.328028	0.315879	0.242984
		0.583161	0.218685	0.157939	0.085044
		1.154173	0.279431	0.218685	0.352327
	TG	1.190621	0.291581	0.170089	0.194387
WV-4131		0.311	0.223	0.175	0.344
		0.128	0.09	0.05	0.139
	ApoC3	1.13	2.182	0.271	0.09

		-2	5	8	14
		1.334	1.01	0.631	0.458
		0.388774	0.157939	0.230835	0.218685
		0.206536	0.14579	0.097194	0.109343
		1.105576	1.008383	0.315879	0.230835
	TG	0.668206	0.376625	0.072895	0.109343
WV-4135		2.181	1.22	0.526	0.575
		1.996	1.102	0.691	0.812
		1.418	0.379	0.187	0.271
	ApoC3	2.081	0.594	0.213	0.088
		0.692504	0.255133	0.182238	0.267282
		0.75325	0.352327	0.206536	0.255133
		1.117726	0.60746	0.352327	0.255133
	TG	0.935488	0.704653	0.30373	0.255133
WV-4136		1.013	0.132	0.067	0.049
		0.663	0.211	0.171	0.271
		0.527	1.451	0.817	0.232
	ApoC3	1.748	1.263	0.511	0.453
		0.911189	0.267282	0.121492	0.109343
		0.182238*	0.072895*	0.072895*	0.060746*
		0.947637	0.546714	0.388774	0.109343
	TG	0.534564	0.364476	0.206536	0.085044

表６０Ｋ．オリゴヌクレオチドの活性

１日目および４日目に１０ｍｐｋで動物の皮下に２回投薬した。試験した試料を２日目、４日目、７日目、１４日目、２１日目、２８日目および３９日目に採取した。

【表１１２】

	-2	4	7	14	21	28	39
WV-2141	1.49	0.67	0.37	0.56	0.80	0.79	0.75
	0.64	0.32	0.17	0.32		0.55	0.91
	1.21	0.76	0.60	0.87	1.11	1.13	1.24
	0.88	0.81	0.57	0.33	0.99	0.85	0.83
WV-3968	0.80	0.13	0.11	0.16	0.33	0.36	
	0.77	0.09	0.08	0.11	0.27	0.37	0.73
	2.00	0.32	0.13	0.11		0.26	0.79
	0.81	0.06	0.03	0.07	0.17	0.29	0.43
WV-3534	1.11	0.15	0.11	0.13	0.43	0.58	0.74
	1.08	0.14	0.11	0.11	0.38	0.45	0.66
	1.61	0.41	0.21	0.18	0.43	0.67	1.14
	0.00	0.25	0.18	0.15	0.48	0.78	1.11
	1.00	0.65	0.08	0.09	0.32	0.52	1.01

表６０Ｌ．
濃度をｎＭ、ｅｘｐ１０で提供する。
【表１１３】

濃度	1	0.522	0.045	−0.43	−0.90	−1.38	−1.86	−2.33	−2.81	−3.29	−3.77
WV-7540	0.133	0.158	0.269	0.395	0.559	0.688	0.726	0.693	0.720	0.774	0.637
	0.153	0.251	0.325	0.470	0.644	0.798	0.921	0.839	0.923	1.343	1.046
WV-8427	0.202	0.225	0.372	0.400	0.634	0.802	0.913	1.000	1.004	0.910	0.880
	0.168	0.258	0.354	0.543	0.714	0.923	0.972	0.982	1.038	1.596	1.252
WV-8429	0.140	0.150	0.255	0.276	0.455	0.609	0.788	1.011	0.948	0.968	1.307
	0.148	0.187	0.218	0.297	0.491	0.708	0.964	0.948	1.006	0.954	0.959
WV-8431	0.167	0.205	0.234	0.288	0.494	0.755	0.896	1.000	1.055	1.117	0.953
	0.209	0.234	0.275	0.338	0.504	0.713	0.913	1.078	0.972	1.023	0.914
WV-6439	0.206	0.172	0.217	0.232	0.521	0.740	0.909	0.993	1.052	0.948	0.952
	0.198	0.301	0.239	0.552	0.567	0.747	1.010	1.254	1.038	1.334	1.212
WV-6439	0.190	0.176	0.189	0.265	0.400	0.566	0.703	0.797	0.940	0.985	0.864
	0.209	0.217	0.226	0.226	0.398	0.635	0.915	1.040	1.025	1.142	1.019
WV-6431	0.209	0.283	0.185	0.227	0.415	0.668	0.728	0.850	1.053	0.899	0.927
	0.220	0.191	0.202	0.206	0.388	0.622	0.807	0.944	0.891	0.950	1.032
WV-6439	0.198	0.208	0.229	0.285	0.542	0.670	0.749	0.852	0.775	0.855	0.863
プレート対照	0.206	0.183	0.232	0.454	0.520	0.736	0.935	0.986	0.998	1.099	0.890

表６０Ｍ．オリゴヌクレオチドの活性
単回ＩＶ投与。数値は、１５日目のＡＰＯＣ３　ｍＲＮＡレベルである。ＡＰＯＣ３レベルも、８日間で減少した（データは示さず）。

【表１１４】

	PBS	WV-6544	WV-6558	WV-6559
	1.269	1.314	0.252	0.387
	1.144	0.529	0.085	0.302
	0.865	0.554	0.077	0.219
	0.914	0.374	0.108	0.299
1mpk	0.808	0.416	0.206	0.402
		0.199	0.106	0.194
		0.25	0.189	0.257
		0.182	0.091	0.388
		0.102	0.064	0.232
3mpk		0.146	0.044	0.065
		0.066	0.058	0.088
		0.091	0.058	0.065
		0.067	0.061	0.067
		0.151	0.094	0.075
10mpk		0.099	0.103	0.09

表６０Ｎ.

ｈＡＰＯＣ３　Ｔｇ（トランスジェニック）マウスに、１日目および３日目に５ｍｐｋのオリゴヌクレオチドを投薬し、試料を１日目、８日目、１５日目、２２日目、２９日目、４３日目、５０日目、５７日目および６３日目に収集した。ＰＢＳと比較したｈＡＰＯＣ３タンパク質レベルのレベルを示す。

【表１１５】

	1	8	15	22	29	36	43	50	57	63
	0.53	0.27	0.88	0.89	1.55	1.66	0.68	1.21	0.87	1.29
	1.23	1.49	1.42	1.19	1.13	1.19	1.12	0.96	1.31	1.09
	0.65	0.83	1.06	0.86	0.88	0.59	0.67	1.46	1.19	0.73
	1.26	0.98	1.15	1.94	1.21	1.23	1.99	0.82	1.26	1.36
PBS	1.34	1.42	0.50	0.12	0.24	0.33	0.54	0.54	0.38	0.53
	2.60	0.13	0.04	0.06	0.43	0.47	1.76	1.29	1.51	1.37
	2.18	0.12	0.10	0.52	0.68	1.46	1.88	0.71	1.51	1.78
	1.67	0.01	0.05	0.07	0.29	0.57	1.83	0.91	0.68	1.43
WV-	1.14	0.01	0.03	0.03	0.26	0.56	1.05	1.23	0.88	0.70
3968	1.11	0.02	0.02	0.03	0.19	0.55	0.81	1.27	1.56	1.30
	1.60	0.04	0.06	0.12	0.12	0.31	0.45	0.54	0.94	1.52
	0.40	0.04	0.06	0.08	0.14	0.16	0.45	0.23	0.68	1.04
	1.30	0.03	0.05	0.08	0.25	0.12	0.33	0.24	0.44	0.58
WV-	1.33	0.04	0.05	0.13	0.34	0.09	0.43	0.34	0.73	1.56
6003	1.11	0.04	0.06	0.00	0.15	0.09	0.31	0.19	0.70	0.87
	0.95	0.07	0.05	0.24	0.57	0.37	1.05	0.46	0.54	1.07
WV-	0.14	0.03	0.04	0.04	0.17	0.09	0.35	0.39	0.27	0.42
6555	1.70	0.09	0.06	0.11	0.25	0.87	0.84	1.69	1.07	2.46

	1	8	15	22	29	36	43	50	57	63
	0.29	0.02	0.04	0.08	0.27	0.34	0.61	0.47	0.29	0.97
	0.75	0.05	0.09	0.19	0.67	0.77	0.94	0.79	0.85	1.18
	1.08	0.04	0.06	0.10	0.43	0.24	0.39	0.27	0.22	0.42
	0.72	0.04	0.04	0.07	0.18	0.13	0.44	0.26	0.29	0.35
	0.79	0.02	0.00	0.37	0.12	0.13	0.32	0.34	0.37	0.81
WV-	2.78	0.25	0.20	0.36	0.49	1.05	1.13	0.87	0.48	1.67
6757	0.81	0.08	0.06	0.07	0.44	0.42	0.96	0.53	0.68	1.01
	0.88	0.04	0.03	0.02	0.05	0.51	0.96	1.28	1.88	1.90
	0.55	0.02	0.05	0.04	0.17	0.32	1.50	1.15	1.19	2.47
	0.71	0.02	0.03	0.04	0.08	0.82	0.82	1.46	1.54	1.49
WV-	0.78	0.03	0.00	0.01	0.14	0.18	0.60	0.33	0.24	0.49
6544	1.38	0.13	0.03	0.02	0.35	0.37	1.05	0.75	0.92	1.64
	0.94	0.01	0.01	0.01	0.02	0.05	0.22	0.06	0.16	0.56
	1.00	0.01	0.05	0.04	0.27	0.19	0.58	0.69	0.75	1.29
	0.59	0.03	0.03	0.02	0.04	0.04	0.23	0.11	0.13	0.16
WV-	1.39	0.02	0.03	0.02	0.04	0.14	0.27	0.25	0.46	1.15
6558	0.93	0.05	0.05	1.50	0.05	0.05	0.28	0.29	0.49	1.22
	0.70	0.02	0.04	0.06	0.05	0.08	0.25	0.28	0.51	1.33
	1.64	0.06	0.01	0.05	0.08	0.05	0.22	0.29	0.12	0.50
	1.06	0.01	0.00	0.04	0.03	0.04	0.24	0.00	0.02	0.01
WV-	1.53	0.21	0.02	0.05	0.13	0.17	0.32	0.71	0.69	1.92
6559	0.60	0.01	0.03	0.02	0.05	0.07	0.30	0.36	0.18	0.40

表６００．

ｈＡＰＯＣ３　Ｔｇ（トランスジェニック）マウスに、１日目および３日目に５ｍｐｋのオリゴヌクレオチドを投薬し、試料を１日目、８日目、１５日目、２２日目、２９日目、４３日目、５０日目、５７日目および６３日目に収集した。ＰＢＳと比較したｈＡＰＯＣ３タンパク質レベルのレベルを示す。

【表１１６】

	1	8	15	22	29	36	43	50	57	63
	0.53	0.27	0.88	0.89	1.55	1.66	0.68	1.21	0.87	1.29
	1.23	1.49	1.42	1.19	1.13	1.19	1.12	0.96	1.31	1.09
	0.65	0.83	1.06	0.86	0.88	0.59	0.67	1.46	1.19	0.73
	1.26	0.98	1.15	1.94	1.21	1.23	1.99	0.82	1.26	1.36
PBS	1.34	1.42	0.50	0.12	0.24	0.33	0.54	0.54	0.38	0.53
	2.60	0.13	0.04	0.06	0.43	0.47	1.76	1.29	1.51	1.37
	2.18	0.12	0.10	0.52	0.68	1.46	1.88	0.71	1.51	1.78
	1.67	0.01	0.05	0.07	0.29	0.57	1.83	0.91	0.68	1.43
WV-	1.14	0.01	0.03	0.03	0.26	0.56	1.05	1.23	0.88	0.70
3968	1.11	0.02	0.02	0.03	0.19	0.55	0.81	1.27	1.56	1.30
WV-	1.60	0.04	0.06	0.12	0.12	0.31	0.45	0.54	0.94	1.52

	1	8	15	22	29	36	43	50	57	63
6003	0.40	0.04	0.06	0.08	0.14	0.16	0.45	0.23	0.68	1.04
	1.30	0.03	0.05	0.08	0.25	0.12	0.33	0.24	0.44	0.58
	1.33	0.04	0.05	0.13	0.34	0.09	0.43	0.34	0.73	1.56
	1.11	0.04	0.06	0.00	0.15	0.09	0.31	0.19	0.70	0.87
	0.95	0.07	0.05	0.24	0.57	0.37	1.05	0.46	0.54	1.07
	0.14	0.03	0.04	0.04	0.17	0.09	0.35	0.39	0.27	0.42
	1.70	0.09	0.06	0.11	0.25	0.87	0.84	1.69	1.07	2.46
WV-6555	0.29	0.02	0.04	0.08	0.27	0.34	0.61	0.47	0.29	0.97
	0.75	0.05	0.09	0.19	0.67	0.77	0.94	0.79	0.85	1.18
	1.08	0.04	0.06	0.10	0.43	0.24	0.39	0.27	0.22	0.42
	0.72	0.04	0.04	0.07	0.18	0.13	0.44	0.26	0.29	0.35
	0.79	0.02	0.00	0.37	0.12	0.13	0.32	0.34	0.37	0.81
WV-6757	2.78	0.25	0.20	0.36	0.49	1.05	1.13	0.87	0.48	1.67
	0.81	0.08	0.06	0.07	0.44	0.42	0.96	0.53	0.68	1.01
	0.88	0.04	0.03	0.02	0.05	0.51	0.96	1.28	1.88	1.90
	0.55	0.02	0.05	0.04	0.17	0.32	1.50	1.15	1.19	2.47
	0.71	0.02	0.03	0.04	0.08	0.82	0.82	1.46	1.54	1.49
WV-6544	0.78	0.03	0.00	0.01	0.14	0.18	0.60	0.33	0.24	0.49
	1.38	0.13	0.03	0.02	0.35	0.37	1.05	0.75	0.92	1.64
	0.94	0.01	0.01	0.01	0.02	0.05	0.22	0.06	0.16	0.56
	1.00	0.01	0.05	0.04	0.27	0.19	0.58	0.69	0.75	1.29
	0.59	0.03	0.03	0.02	0.04	0.04	0.23	0.11	0.13	0.16
WV-6558	1.39	0.02	0.03	0.02	0.04	0.14	0.27	0.25	0.46	1.15
	0.93	0.05	0.05	1.50	0.05	0.05	0.28	0.29	0.49	1.22
	0.70	0.02	0.04	0.06	0.05	0.08	0.25	0.28	0.51	1.33
	1.64	0.06	0.01	0.05	0.08	0.05	0.22	0.29	0.12	0.50
	1.06	0.01	0.00	0.04	0.03	0.04	0.24	0.00	0.02	0.01
WV-6559	1.53	0.21	0.02	0.05	0.13	0.17	0.32	0.71	0.69	1.92
	0.60	0.01	0.03	0.02	0.05	0.07	0.30	0.36	0.18	0.40

表６０Ｐ、パートＩ．オリゴヌクレオチド

いくつかのオリゴヌクレオチドも調製し、これらは異なる遺伝子、第ＸＩ因子（ＦＸＩ）のマウスホモログを標的とし、ＧａｌＮＡｃまたはＰＦＥリガンドのいずれかのトリ、バイまたはモノアンテナ型リガンドであった追加成分を含んでいた。

【表１１７】

オリゴヌクレオチド	配列	裸の配列	立体化学
WV-7297	Mod038L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-7298	Mod039L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-7299	Mod040L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-7300	Mod041L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-5287	Mod034L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX

本表の様々な成分（例えば、＊、Ｍｏｄ０３８など）は、表１Ａのものと同じである。これらのオリゴヌクレオチドの全ては一本鎖であるが、配列は書式設定のために複数行に分割している。

表６０Ｐ、パートＩＩ．オリゴヌクレオチドの活性。

表６０Ｐ、パートＩに列挙したオリゴヌクレオチドを、０．３、１または３ｍｐＫ　ＱＤ×３でマウスに投与した。以下の数値は、対照と比較した３ｍｐｋでのｍＦＸＩ／ｍＨＰＲＴ１　ｍＲＮＡレベルを表す。マウスにはまた、０．３および１ｍｐｋでオリゴヌクレオチドを投与した（データは示さず）。

【表１１８】

ｍＦＸＩオリゴヌクレオチド	リガンド	mFX1/mHPRT1
WV-3969	トリＧａｌＮＡｃ	23
WV-5287	トリＰＦＥリガンド	22
WV-7299	ビスＧａｌＮＡｃ	22
WV-7300	ビスＰＦＥリガンド	20
WV-7297	モノＧａｌＮＡｃ	74
WV-7298	モノＰＦＥリガンド	43

【４６２２】

表６１～表７３に示す通り、様々なオリゴヌクレオチドを構築し、インビトロを含む、ＰＮＰＬＡ３のノックダウンを媒介するそれらの能力について試験した。いずれの理論に

よっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、表６１～表７３中におけるオリゴヌクレオチドの少なくともいくつかが、ＲＩＳＣ媒介ｓｓＲＮＡｉ機序を介してノックダウンを媒介する能力を有し得ることを示唆している。加えて、これらの表におけるオリゴヌクレオチドのいくつかは、ハイブリッド型を有する。加えて、本明細書に記載したオリゴヌクレオチドの少なくともいくつかは、アレル特異的手法でＰＮＰＬＡ３のノックダウンを媒介できる。

【４６２３】

表６１．表６１は、ＰＮＰＬＡ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ有効性を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４０５４およびＷＶ－４０９８である。オリゴヌクレオチドを、ホモ接合野生型（ＰＮＰＬＡ３のＩ／Ｉ　ａａ）であるＨｅｐ３Ｂ（Ｉ／Ｉ）細胞中で、およびホモ接合変異体（ＰＮＰＬＡ３のＭ／Ｍ　ａａ）であるＨｕｈ７細胞中で試験した。Ｈｕｈ７細胞中のＷＶ－４０５４のＩＣ５０は、０．２３９ｎＭであって、Ｈｕｈ７細胞中のＷＶ－４０９８のＩＣ５０は、０．１５８ｎＭであった。オリゴヌクレオチドＷＶ－４０５４およびＷＶ－４０９８は長さが異なるが、両方ともＰＮＰＬＡ３のアレル特異的ノックダウンを媒介する能力を有する。ＲＮＡ干渉機序を介してノックダウンを媒介するＷＶ－４０９８の能力は、ＡＧＯ－２（ＲＮＡ干渉に必要である）のＣＲＩＳＰＲノックアウトが、遺伝子発現をノックダウンするＷＶ－４０９８の能力を妨げたが、ＡＧＯ－１、ＡＧＯ－３およびＡＧＯ－４（ＲＮＡ干渉に必要ではない）のノックアウトは妨げなかった（データは示さず）という知見によって支持される。

表６１Ａ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１１９】

濃度(exp 10) (nM)	WV-4054-Hep3b		WV-4054-Huh7	
0.796	1.226	1.121	0.280	0.449
0.495	0.910	1.010	0.478	0.402
0.194	1.068	1.024	0.419	0.367
-0.107	0.843	1.160	0.405	0.449
-0.408	0.976	0.942	0.422	0.584
-0.709	0.798	0.917	0.750	0.601
-1.010	0.832	1.038	0.798	0.755
-1.612	1.053	0.923	0.969	0.792
-2.214	0.956	0.929	0.809	0.798

【４６２４】

表６２．表６２は、ＰＮＰＬＡ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２４７７（陽性対照）、ＷＶ－３３８０（陽性対照）、ＷＶ－４０１８、ＷＶ－４０１９、ＷＶ－４０２０、ＷＶ－４０２１、ＷＶ－４０２２、ＷＶ－４０２３、ＷＶ－４０２４、およびＷＶ－４０２５であり、各々をＨｅｐ３Ｂ（Ｈｅｐ）およびＨｕｈ７（Ｈｕｈ）細胞中で試験した。ＰＮＰＬＡ３アッセイ用のオリゴヌクレオチドを、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００トランスフェクション試薬（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ，Ｇｒａｎｄ　Ｉｓｌａｎｄ，ＮＹ）を使用して送達した。この表および他の表において、オリゴヌクレオチドを、２、８．２５および３３ｎＭの濃度で試験した。

表６２．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１２０】

	2 nM		8.25 nM		33 nM	
対照		94.6	103.5	102.8	102.1	108.7
WV-2477-Hep		91.4	110.2	103.5	101.4	102.1
WV-2477_Huh		86.2	90.5	96.4	84.5	98.4
WV-3380-Hep	51.1	46.3	30.8	26.4	4.9	8.8
WV-3380-Huh		59.7	53.5	58.9	10.3	
WV-4018-Hep	61.1	47.0		94.0	72.7	65.5
WV-4018-Huh	43.4	46.9	61.8	51.6	63.6	66.7
WV-4019-Hep	75.3	88.3	117.3	119.7	84.7	79.6
WV-4019-Huh	67.7	68.1	77.7	77.2	67.7	74.0
WV-4020-Hep	74.7	68.8	87.1	92.7	52.1	59.5
WV-4020-Huh	70.0	81.6	71.0	91.2	54.6	77.2
WV-4021-Hep	64.6	81.2	76.8	85.9	45.4	56.6
WV-4021-Huh	68.6	64.0	69.1	69.6	64.0	68.1
WV-4022-Hep	66.0	75.3		97.3	56.3	62.9
WV-4022-Huh	49.5	62.7	63.6	58.9	58.1	77.2
WV-4023-Hep	62.9	90.8	76.3	79.6	46.7	47.6
WV-4023-Huh	70.5	66.7	71.5	75.1	64.0	67.7
WV-4024-Hep	74.7	77.4	99.3	100.7	54.7	75.8
WV-4024-Huh	70.0	63.1	104.0	91.2	79.9	88.7
WV-4025-Hep	61.1	65.5	65.5		83.5	55.1
WV-4025-Huh	58.9	71.5	69.1	66.3	79.9	63.6

【４６２５】

表６３．表６３は、ＰＮＰＬＡ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力およびIC_{50}を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２４７７（陽性対照）、ＷＶ－３３８０（陽性対照）、ＷＶ－４０２６、ＷＶ－４０２７、ＷＶ－４０２８、ＷＶ－４０２９、ＷＶ－４０３０、ＷＶ－４０３１、ＷＶ－４０３２、およびＷＶ－４０３３であり、各々をＨｅｐ３Ｂ（Ｈｅｐ）およびＨｕｈ７（Ｈｕｈ）細胞中で試験した。

表６３．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１２１】

	2 nM		8.25 nM		33 nM	
対照		94.6	103.5	102.8	102.1	108.7
WV-2477-Hep		91.4	110.2	103.5	101.4	102.1
WV-2477_Huh		86.2	90.5	96.4	84.5	98.4

	2 nM		8.25 nM		33 nM	
WV-3380-Hep	51.1	46.3	30.8	26.4	4.9	8.8
WV-3380-Huh		59.7	53.5	58.9	10.3	
WV-4026-Hep		104.2	115.7	105.7	103.5	86.5
WV-4026-Huh	74.0	76.1	84.5	70.5	71.5	68.1
WV-4027-Hep	64.6	76.3	71.2	77.4	39.0	51.1
WV-4027-Huh	69.1	75.1	55.7	69.1	60.1	61.4
WV-4028-Hep	79.0	71.2	102.8	107.2	70.2	53.6
WV-4028-Huh	74.0	70.0	64.5	65.4	83.9	76.7
WV-4029-Hep	79.6	87.7	81.8	100.0	57.8	79.6
WV-4029-Huh		74.0	74.6	79.4	116.2	102.6
WV-4030-Hep		85.9	93.3	105.0	68.8	80.1
WV-4030-Huh	51.6	67.7	75.1	69.1	71.5	
WV-4031-Hep	85.9	101.4	104.2	122.3	51.1	56.3
WV-4031-Huh	73.5	72.0	100.4	91.2	95.7	95.0
WV-4032-Hep	78.5	73.7		121.4	51.8	62.0
WV-4032-Huh	81.0	82.2	100.4	105.4	107.7	124.5
WV-4033-Hep	84.1	85.3	100.0		83.5	83.5
WV-4033-Huh	52.4	38.9	57.3	59.7	107.7	81.0

【４６２６】

表６４．表６４は、ＰＮＰＬＡ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２４７７（陽性対照）、ＷＶ－３３８０（陽性対照）、ＷＶ－４０３４、ＷＶ－４０３５、ＷＶ－４０３６、ＷＶ－４０３７、ＷＶ－４０３８、ＷＶ－４０３９、ＷＶ－４０４０、ＷＶ－４０４１であり、各々をＨｅｐ３Ｂ（Ｈｅｐ）およびＨｕｈ７（Ｈｕｈ）細胞中で試験した。

表６４．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１２２】

	2 nM		8.25 nM		33 nM	
対照		94.6	103.5	102.8	102.1	108.7
WV-2477-Hep		91.4	110.2	103.5	101.4	102.1
WV-2477_Huh		86.2	90.5	96.4	84.5	98.4
WV-3380-Hep	51.1	46.3	30.8	26.4	4.9	8.8
WV-3380-Huh		59.7	53.5	58.9	10.3	
WV-4034-Hep	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
WV-4034-Huh	73.0	76.7	91.2	78.8	101.1	119.4
WV-4035-Hep	81.8	77.4	92.7	104.2	57.8	84.7
WV-4035-Huh	75.1	81.6	82.2	63.1	101.1	115.4
WV-4036-Hep	76.3	77.4	82.9	77.4	49.7	54.0
WV-4036-Huh	74.6	75.1	72.5	67.2	75.6	87.4
WV-4037-Hep	79.6	68.3	75.8	97.3	80.7	72.7

WV-4037-Huh	69.6	82.7	76.7	87.4	94.4	81.0
WV-4038-Hep	64.2	71.2	74.2	97.9	83.5	83.5
WV-4038-Huh	69.1	85.1	78.3	67.2	86.8	69.6
WV-4039-Hep	69.3	70.2	46.0	77.9	48.6	45.7
WV-4039-Huh	63.1	79.9	64.0	58.9	61.0	50.6
WV-4040-Hep	74.2	67.8	92.7	75.8	50.0	59.9
WV-4040-Huh	88.0	70.0	73.5	78.3	71.0	66.3
WV-4041-Hep	77.4	75.8	82.9	95.9	61.1	60.7
WV-4041-Huh	99.1	93.7	83.9	82.7	67.2	61.0

【４６２７】

表６５．表６５は、ＰＮＰＬＡ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－３３８０（陽性対照）、ＷＶ－２４７７（陽性対照）、ＷＶ－４０４２、ＷＶ－４０４３、ＷＶ－４０４４、ＷＶ－４０４５、ＷＶ－４０４６、ＷＶ－４０４７、ＷＶ－４０４８、およびＷＶ－４０４９であり、各々をＨｅｐ３Ｂ（Ｈｅｐ）およびＨｕｈ７（Ｈｕｈ）細胞中で試験した。

表６５．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１２３】

	2 nM		8.25 nM		33 nM	
対照	111.9	113.4	113.4	119.1	100.1	111.9
WV-2477-Hep	99.4	100.1	115.8	107.3	103.7	119.1
WV-2477-Huh	96.9	91.6	89.7	109.7	96.9	91.0
WV-3380-Hep	39.8	52.6	35.7	26.3	5.9	
WV-3380-Huh	54.5	60.5		46.8	22.7	
WV-4042-Hep	63.8	67.5	86.6	72.8	49.0	49.4
WV-4042-Huh		66.2		48.4	25.4	28.2
WV-4043-Hep	64.3	60.8	83.6	68.4	52.9	41.8
WV-4043-Huh	48.4	64.8	48.4	56.8	47.1	52.6
WV-4044-Hep	70.8	66.5	83.0	73.3	20.6	33.7
WV-4044-Huh	86.7	109.0	72.9	81.4	38.5	33.3
WV-4045-Hep	86.0	80.2	100.8	103.0	44.8	42.1
WV-4045-Huh	81.4	79.2	80.9	76.5	45.2	62.6
WV-4046-Hep	117.4	96.7	92.1	82.5	24.9	22.9
WV-4046-Huh	83.7	73.9	71.9	56.4	44.6	41.9
WV-4047-Hep	86.0	76.4	98.8	111.1	53.3	51.8
WV-4047-Huh	63.5	94.2	78.7	71.9	56.0	38.0
WV-4048-Hep	79.1	70.3	95.4	98.8	37.4	27.2
WV-4048-Huh	93.6	76.5	81.4	81.4	46.5	44.9
WV-4049-Hep		107.3	107.3	111.9	36.1	55.9
WV-4049-Huh	87.3	98.2	88.5	89.7	62.6	62.2

【４６２８】

表６６．表６６は、ＰＮＰＬＡ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２４７７（陽性対照）、ＷＶ－３３８０（陽性対照）、ＷＶ－４０５０、ＷＶ－４０５１、ＷＶ－４０５２、

ＷＶ－４０５３、ＷＶ－４０５４、ＷＶ－４０５５、ＷＶ－４０５６、ＷＶ－４０５７であり、各々をＨｅｐ３Ｂ（Ｈｅｐ）およびＨｕｈ７（Ｈｕｈ）細胞中で試験した。

表６６．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１２４】

	2 nM		8.25 nM		33 nM	
対照	111.9	113.4	113.4	119.1	100.1	111.9
WV-2477-Hep	99.4	100.1	115.8	107.3	103.7	119.1
WV-2477-Huh	96.9	91.6	89.7	109.7	96.9	91.0
WV-3380-Hep	39.8	52.6	35.7	26.3	5.9	
WV-3380-Huh	54.5	60.5		46.8	22.7	
WV-4050-Hep	71.8	75.9	98.8	75.9	54.8	55.2
WV-4050-Huh	69.0	80.9	63.0	57.6	46.8	57.6
WV-4051-Hep	73.8	80.8	92.8	69.4	40.4	59.1
WV-4051-Huh	67.1	74.9	54.9	58.8	47.4	37.5
WV-4052-Hep	79.1	77.0	113.4	97.4	51.5	44.8
WV-4052-Huh	67.1	67.1	84.9	80.3	75.5	52.6
WV-4053-Hep	89.0	69.8	100.0		63.4	57.1
WV-4053-Huh	56.0	64.3	76.0	68.0	84.3	59.2
WV-4054-Hep	100.0	100.0	100.0	100.0	106.6	111.9
WV-4054-Huh	30.6	31.7		38.8	53.0	47.8
WV-4055-Hep	92.1	105.8	100.0		58.7	72.3
WV-4055-Huh	69.9	80.9	95.5	81.4	77.6	71.9
WV-4056-Hep	86.6	81.3		116.6	54.0	65.6
WV-4056-Huh	84.9		78.7	101.0	62.2	76.5
WV-4057-Hep	105.8	95.4	110.3	105.1	46.1	50.8
WV-4057-Huh	87.9	79.8	107.5	92.3	72.9	50.5

【４６２９】

表６７．表６７は、ＰＮＰＬＡ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２４７７（陽性対照）、ＷＶ－３３８０（陽性対照）、ＷＶ－４０５８、ＷＶ－４０５９、ＷＶ－４０６０、ＷＶ－４０６１、ＷＶ－４０６２、ＷＶ－４０６３、ＷＶ－４０６４、およびＷＶ－４０６５である。オリゴヌクレオチドを、Ｈｅｐ３Ｂ（Ｈｅｐ）およびＨｕｈ７（Ｈｕｈ－７またはＨｕｈまたはＰ－Ｈｕｈ７またはＰ－Ｈｕｈ－７）細胞中で試験した。

表６７．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１２５】

	2 nM	8.25 nM	33 nM

対照	111.9	113.4	113.4	119.1	100.1	111.9
WV-2477-Hep	99.4	100.1	115.8	107.3	103.7	119.1
WV-2477-Huh	96.9	91.6	89.7	109.7	96.9	91.0
WV-3380-Hep	39.8	52.6	35.7	26.3	5.9	
WV-3380-Huh	54.5	60.5		46.8	22.7	
WV-4058-Hep	67.0	78.0	73.3	62.5	67.0	56.3
WV-4058-Huh	73.9	79.8	86.7	70.9	55.6	59.6
WV-4059-Hep	64.7	70.3	74.8	53.7	74.3	63.4
WV-4059-Huh	74.4	63.0	65.7	74.4	44.3	43.9
WV-4060-Hep	80.8	68.9		107.3	43.0	63.4
WV-4060-Huh	77.6	39.9	72.9	66.2	66.6	79.2
WV-4061-Hep	115.8	93.4		108.8	57.5	66.1
WV-4061-Huh	70.9	60.0	87.9	68.0	61.7	70.4
WV-4062-Hep	97.4	91.5	111.9		78.0	59.5
WV-4062-Huh		81.4	94.2	83.2	101.7	82.6
WV-4063-Hep	86.6	82.5	98.1	119.9	47.0	54.0
WV-4063-Huh		79.2	76.5	77.6	58.8	75.5
WV-4064-Hep	72.8	83.6	111.1	91.5	61.2	56.3
WV-4064-Huh	71.4	59.2	53.4	52.6	50.1	66.2
WV-4065-Hep	109.6	107.3	87.2	101.5	33.7	68.4
WV-4065-Huh	92.3	86.1	89.1	97.5	67.1	76.0

【４６３０】

表６８．表６８は、ＰＮＰＬＡ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４０９８、ＷＶ－７４６２、ＷＶ－７４６４、ＷＶ－７４６７、およびＷＶ－７４６９である。

表６８．オリゴヌクレオチドの活性。

オリゴヌクレオチドの濃度を提供する。使用した細胞および使用したオリゴヌクレオチドも提供する。数値はＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベル（ＰＮＰＬＡ３／ＨＰＲＴ１）を表し、１００は１００％ｍＲＮＡレベル（ノックダウン無し）を表すことになり、０は０％ｍＲＮＡレベル（または１００％ノックダウン）を表すことになる。反復のデータを示す。

パート１．Ｈｅｐ３Ｂ細胞中での活性。

【表１２６】

濃度	WV-4098		WV-7462		WV-7464	
0.006	97.9	94.5	112.3	100.9	106.4	107.3
0.025	134.1	100.9	96.2	87.9	155.5	99.2
0.01	99.5	97.9	92.5	95.0	108.9	109.4
0.4	84.4	94.2	74.2	90.5	96.5	105.6
1.6	88.3	84.4	99.6	82.4	80.8	97.0
6.25	131.4	137.0	120.3	142.1	81.2	121.1

濃度	WV-7467		WV-7469	
0.006	103.9	105.9	93.9	100.7
0.025	99.9	108.8	97.4	84.9
0.01	91.0	106.0	90.8	107.1
0.4	100.5	100.1	75.8	81.1
1.6	83.8	82.0	76.0	72.5
6.25	100.0	100.3	77.0	82.8

パート２．Ｈｕｈ７（Ｐ－Ｈｕｈ７）細胞中での活性。

【表１２７】

濃度	WV-4098		WV-7462		WV-7464	
0.006	105.8	115.7	129.8	116.1	110.5	131.0
0.025	102.1	105.0	110.0	94.3	116.6	127.3
0.01	77.2	95.8	93.3	72.8	79.1	104.5
0.4	83.8	65.4	66.2	66.4	93.8	54.2
1.6	40.8	54.7	50.9	46.1	58.1	45.0
6.25	43.0	34.2	49.8	32.9	48.9	34.3

濃度	WV-7467		WV-7469	
0.006	109.2	129.2	86.0	87.3
0.025	99.9	107.2	90.5	102.1
0.01	73.3	63.7	72.0	65.6
0.4	88.0	66.7	54.0	46.2
1.6	49.1	33.4	41.2	28.6
6.25	48.5	38.8	32.0	28.5

【４６３１】

表６９．表６９Ａおよび表６９Ｂは、ＰＮＰＬＡ３を標的とする、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、表６９ＡがＷＶ－４０９８、ＷＶ－４０７５、ＷＶ－７４６５、ＷＶ－７４６６、およびＷＶ－７４６８、ならびに表６９ＢがＷＶ－３３８０、ＷＶ－４０９８、およびＷＶ－７４６９である。

表６９Ａ．オリゴヌクレオチドの活性。

オリゴヌクレオチドの濃度を提供する。使用した細胞および使用したオリゴヌクレオチドも提供する。数値はＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベル（ＰＮＰＬＡ３／ＨＰＲＴ１）を表し、１００は１００％ｍＲＮＡレベル（ノックダウン無し）を表すことになり、０は０％ｍＲＮＡレベル（または１００％ノックダウン）を表すことになる。反復のデータを示す。

パート１．Ｈｅｐ３Ｂ細胞中での活性。

【表１２８】

濃度	WV-4098		WV-4075		WV-7463	
0.006	97.9	94.5	77.4	80.1	90.8	106.9

濃度	WV-4098		WV-4075		WV-7463	
0.025	134.1	100.9	91.1	109.1	119.9	97.2
0.01	99.5	97.9	85.3	86.6	106.7	90.9
0.4	84.4	94.2	83.1	95.8	79.4	86.3
1.6	88.3	84.4	110.5	112.5	127.0	112.5
6.25	131.4	137.0	115.8	135.8	148.7	164.1

濃度	WV-7465		WV-7466		WV-7468	
0.006	101.1	102.2	124.3	98.9	97.9	97.0
0.025	118.5	116.3	140.4	121.2	118.1	112.1
0.01	102.0	110.0	126.4	113.2	100.2	88.8
0.4	131.3	132.4	112.0	139.2	92.7	96.6
1.6	108.2	95.5	102.5	98.1	83.9	97.7
6.25	98.1	107.2	126.6	128.5	120.7	134.7

パート２．Ｈｕｈ７細胞中での活性。

濃度	WV-4098		WV-4075		WV-7463	
0.006	105.8	115.7	111.3	119.4	116.9	131.9
0.025	102.1	105.0	101.8	95.8	116.9	119.4
0.01	77.2	95.8	96.5	94.1	95.3	77.9
0.4	83.8	65.4	85.9	81.0	62.6	50.7
1.6	40.8	54.7	58.6	67.8	50.1	45.6
6.25	43.0	34.2	70.8	57.7	60.0	67.1

濃度	WV-7465		WV-7466		WV-7468	
0.006	119.6	126.5	100.1	124.8	69.3	95.2
0.025	114.8	111.8	95.0	106.6	69.8	84.9
0.01	104.9	101.4	50.1	61.3	54.2	48.5
0.4	84.5	64.3	64.1	43.3	55.5	38.1
1.6	55.3	55.2	40.2	35.3	37.4	33.5
6.25	79.4	57.3	50.2	46.5	60.3	41.4

表６９Ｂ．オリゴヌクレオチドの活性。

オリゴヌクレオチドの濃度を提供する。使用した細胞および使用したオリゴヌクレオチドも提供する。数値はＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベル（ＰＮＰＬＡ３／ＨＰＲＴ１）を表し、１００は１００％ｍＲＮＡレベル（ノックダウン無し）を表すことになり、０は０％ｍＲＮＡレベル（または１００％ノックダウン）を表すことになる。反復のデータを示す。

【表１２９】

濃度	Hep3B-WV3380		Huh7-WV-3380	
0.006	83.9	88.2	87.5	101.8
0.025	92.3	88.7	90.1	105.4
0.01	75.3	70.6	75.5	

0.4	40.2	49.4	79.1	69.3
1.6	22.6	20.8	52.2	52.2
6.25	5.3	4.4	18.6	15.5

濃度	Hep3B-WV-4098		Huh7-WV-4098	
0.006	97.9	94.5	105.8	115.7
0.025	134.1	100.9	102.1	105.0
0.01	99.5	97.9	77.2	95.8
0.4	84.4	94.2	83.8	65.4
1.6	88.3	84.4	40.8	54.7
6.25	131.4	137.0	43.0	34.2

濃度	Hep3B-WV-7469		Huh-WV-7469	
0.006	93.9	100.7	86.0	87.3
0.025	97.4	84.9	90.5	102.1
0.01	90.8	107.1	72.0	65.6
0.4	75.8	81.1	54.0	46.2
1.6	76.0	72.5	41.2	28.6
6.25	77.0	82.8	32.0	28.5

【４６３２】

表６９Ｃは、ラット肝臓ホモジネート安定性アッセイ（２４時間）を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－４０９８、ＷＶ－７４６３、ＷＶ－７４６２、ＷＶ－７３１６、ＷＶ－４０７５、ＷＶ－７４６９、ＷＶ－７４６４、ＷＶ－７４６８、ＷＶ－７４６７、ＷＶ－７４６６、ＷＶ－７４６５であった。

表６９Ｃ．オリゴヌクレオチドの安定性。

数値は、ラット肝臓ホモジネートで２４時間処理した後の、残存する全長オリゴヌクレオチドのパーセンテージを示す。１００は、残存する全長オリゴヌクレオチドが１００％であることを表すことになり、０は、残存する全長オリゴヌクレオチドが０％であることを表すことになる。オリゴヌクレオチドは、異なる数の立体制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合を有する。反復のデータを示す。

【表１３０】

WV-4075			WV-4098			WV-7316		
23.5	23.5	24.3	19.2	18.3	17.4	16.8	18.7	18.3

WV-7462			WV-7463			WV-7464		
21.1	20.7	21.4	15.0	16.2	15.4	45.7	43.6	45.8
WV-7465			WV-7466			WV-7467		
85.6	86.1	87.6	65.2	69.6	69.8	54.7	57.1	56.0

WV-7468			WV-7469		
55.7	55.6	50.0	43.0	45.0	41.8

【４６３３】

表７０．表７０は、異なる一本鎖ＲＮＡｉ剤のＩＣ５０を示す。試験したオリゴヌクレ

オチドは、Ｈｕｈ７およびＨｅｐ３Ｂ細胞中のＷＶ－２４７７、ＷＶ－４０５４、およびＷＶ－３３８７である。ＷＶ－２４７７は、どちらの細胞中でもＰＮＰＬＡ３を有意にノックダウンしなかった。ＷＶ－４０５４は、ＳＮＰの対、ｒｓ７３８４０８Ｔおよびｒｓ７３８４０９Ｇに相補的な配列を有し、これらの２つのＳＮＰを含む細胞（Ｈｕｈ７）に対してアレル特異的ＲＮＡ干渉を媒介することができる。このオリゴヌクレオチドは、これらのＳＮＰを含まず、代わりにｒｓ７３８４０８Ｃおよびｒｓ７３８４０９Ｃを有する異なる細胞（Ｈｅｐ３Ｂ）中において試験濃度で有意なＲＮＡｉ干渉を媒介しない。加えて、一本鎖ＲＮＡｉ剤のＷＶ－４０９８はまた、試験濃度で相補的配列（Ｈｕｈ７細胞中においてＳＮＰのｒｓ７３８４０８Ｔおよびｒｓ７３８４０９Ｇを有する）をノックダウンすることができるが、非相補的配列（Ｈｅｐ３Ｂ細胞中においてＳＮＰのｒｓ７３８４０８Ｃおよびｒｓ７３８４０９Ｃを有する）をノックダウンすることができない。

表７０．オリゴヌクレオチドのＩＣ５０。

【表１３１】

試験したオリゴヌクレオチド－細胞	IC50 (nM)	95 % CI
WV-4054-Hep3b	NA	---
WV-4054-Huh7	0.239	0.15～0.38
WV-4098-Hep3b	NA	----
WV-4098-Huh7	0.158	0.10～0.22

【４６３４】

表７１．表７１Ａ～表７１Ｄは、立体制御された（例えば、キラル制御された）オリゴヌクレオチド（例えば、一本鎖ＲＮＡｉ剤）の型の非限定的な例を示す。

【４６３５】

表７２．表７２は、ｓｓＲＮＡｉ　ＷＶ－４０５４の初代カニクイザル肝細胞中におけるインビトロ効力を示す。

【４６３６】

表７４．表７４は、Ｈｅｐ３Ｂの２４時間アッセイでの、ＲＮａｓｅ　Ｈによって媒介されるＰＮＰＬＡ３のノックダウンにおけるアンチセンスオリゴヌクレオチドの有効性を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１８６８（陰性対照）、ＷＶ－３３６７、ＷＶ－３３６８、ＷＶ－３３６９、ＷＶ－３３７０、ＷＶ－３３７１、ＷＶ－３３７２、ＷＶ－３３７３、ＷＶ－３３７４、ＷＶ－３３７５、ＷＶ－３３７６、ＷＶ－３３７７、ＷＶ－３３７８、ＷＶ－３３７９、およびＷＶ－３３８０である。ＷＶ－１８６８は、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＲＮａｓｅ　Ｈ媒介ノックダウンを介して作用する）であるが、他の試験したオリゴヌクレオチドはＲＮＡｉ剤である。使用した細胞は、ＰＣＨ細胞であった。

【４６３７】

表７３．表７３は、ＰＮＰＬＡ３　ｓｓＲＮＡｉ剤のＷＶ－７４６７、ＷＶ－７４６９、ＷＶ－７４６６、およびＷＶ－７４６８、ならびにＡＳＯ　ＷＶ－６８２５の構造を示す。

【４６３８】

表７４～表９０に示す通り、様々なオリゴヌクレオチドを構築し、インビトロを含む、ＰＮＰＬＡ３のノックダウンを媒介するそれらの能力について試験した。いずれの理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、表７４～表９０中におけるオリゴヌクレオチドの少なくともいくつかが、ＲＮａｓｅ　Ｈ媒介機序を介してノックダウンを媒介する能力を有し得ることを示唆している。加えて、これらの表におけるオリゴヌクレオチドのいくつかは、ハイブリッド型を有する。

【４６３９】

表７４．表７４は、ＰＮＰＬＡ３に対するＡＳＯのインビトロ効力を示す。試験したオ

リゴヌクレオチドは、ＷＶ－１８６８、およびＷＶ－３３６７～ＷＶ－３３８０である。使用した細胞は、Ｈｅｐ３Ｂ細胞であった。

表７４．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１３２】

Wave ID	2.0 nM	8.2 nM	33 nM
対照	.96	1.08	1.13
WV-1868	1.18	1.06	.85
WV-3367	1.07	1.04	.77
WV-3368	1.17	.96	.58
WV-3369	1.12	.98	1.03
WV-3370	1.23	.88	.67
WV-3371	1.24	1.19	.65
WV-3372	1.08	1.17	1.05
WV-3373	1.22	1.14	1.15
WV-3374	1.19	.99	.76
WV-3375	1.14	1.0	.63
WV-3376	1.14	.72	.39
WV-3377	.92	.52	.12
WV-3378	1.07	.48	.15
WV-3379	1.18	.45	.16
WV-3380	.31	.12	.06

【４６４０】

表７５．表７５は、ＰＮＰＬＡ３に対するＡＳＯのインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１８６８、およびＷＶ－３３８１～ＷＶ－３３９４である。

表７５．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１３３】

Wave ID	2.0 nM	8.2 nM	33 nM

対照	.95	1.07	1.12
WV-1868	1.18	1.07	.85
WV-3381	.48	.11	.18
WV-3382	.99	.33	.18
WV-3383	1.02	.55	.31
WV-3384	1.16	.42	.13
WV-3385	1.03	.42	.18
WV-3386	.57	.22	.23
WV-3387	.23	.08	.11
WV-3388	1.08	.95	1.03
WV-3389	1.07	1.15	.79
WV-3390	.63	.25	.05
WV-3391	.46	.18	.14
WV-3392	.42	.13	.08
WV-3393	.33	.11	.05
WV-3394	.46	.20	.10

【４６４１】

表７６．表７６Ａおよび表７６Ｂは、ＰＮＰＬＡ３に対するＡＳＯのインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、表７６ＡがＷＶ－１８６８、およびＷＶ－３３９５～ＷＶ－３４０８、表７６ＢがＷＶ－１８６８、およびＷＶ－３４０９～ＷＶ－３４２２である。

表７６Ａ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１３４】

Wave ID	2.0 nM	8.2 nM	33 nM
対照	.96	1.07	1.12
WV-1868	1.18	1.06	.85
WV-3395	.33	.28	.33
WV-3396	1.02	.51	.23
WV-3397	.83	.37	.14
WV-3398	1.07	.22	.06
WV-3399	.4	.22	.26
WV-3400	.87	.52	.18
WV-3401	1.09	.43	.12
WV-3402	.37	.12	.06
WV-3403	1.2	1.08	.92
WV-3404	.29	.15	.25
WV-3405	.86	.33	.21
WV-3406	1.18	1.26	1.14
WV-3407	.95	.56	.23
WV-3408	.31	.15	.21

表７６Ｂ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１３５】

Wave ID	2.0 nM	8.2 nM	33 nM
対照	.96	1.07	1.12
WV-1868	1.17	1.06	.85
WV-3409	.6	.31	.45
WV-3410	.89	.23	.19
WV-3411	.63	.12	.07
WV-3412	.87	.34	.08
WV-3413	.85	.31	.05
WV-3414	1.07	.75	.32
WV-3415	1.02	.25	.44
WV-3416	.55	.28	.25
WV-3417	.68	.23	.31
WV-3418	.55	.15	.28
WV-3419	.81	.63	.38
WV-3420	1.12	.87	.27
WV-3421	.48	.17	.23
WV-3422	1.01	.6	.38

【４６４２】

表７７．表７７は、ＰＮＰＬＡ３に対するＡＳＯのインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１８６８、およびＷＶ－３４２３～ＷＶ－３４３６である。

表７７．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１３６】

Wave ID	2.0 nM	8.2 nM	33 nM
対照	1.05	1.15	1.03
WV-1868	1.07	1.07	1.03
WV-3423	.62	.42	.3
WV-3424	.69	.4	.2
WV-3425	1.02	.68	.35
WV-3426	.92	.46	.37
WV-3427	.87	.74	.6
WV-3428	1.08	.88	.97
WV-3429	1.02	.6	.37
WV-3430	1.13	.94	.48
WV-3431	.63	.38	.23
WV-3432	.97	.63	.31
WV-3433	.63	.26	.18
WV-3434	.81	.31	.2
WV-3435	.58	.33	.28
WV-3436	.93	.71	.5

【４６４３】

表７８．表７８は、ＰＮＰＬＡ３に対するＡＳＯのインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１８６８、およびＷＶ－３４３７～ＷＶ－３４５０である。

表７８．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１３７】

Wave ID	2.0 nM	8.2 nM	33 nM
対照	1.05	1.15	1.03
WV-1868	1.06	1.06	1.03
WV-3437	1.06	.54	.22
WV-3438	.93	.85	1
WV-3439	1.01	.75	.56
WV-3440	1.04	1.03	.67
WV-3441	1.16	.8	.38
WV-3442	1.03	.57	.29
WV-3443	.45	.25	.2
WV-3444	.65	.38	.23
WV-3445	1.18	.78	.42
WV-3446	.8	.45	.25
WV-3447	.86	.59	.25
WV-3448	.81	.52	.22
WV-3449	.74	.43	.2
WV-3450	.96	.95	.92

【４６４４】

表７９．表７９は、Ｈｅｐ３Ｂの２４時間アッセイでの、ＲＮａｓｅ　Ｈによって媒介されるＰＮＰＬＡ３のノックダウンにおけるアンチセンスオリゴヌクレオチドの有効性を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１８６８（対照）、ＷＶ－３４５１、ＷＶ－３４５２、ＷＶ－３４５３、ＷＶ－３４５４、ＷＶ－３４５５、ＷＶ－３４５６、ＷＶ－３４５７、ＷＶ－３４５８、ＷＶ－３４５９、ＷＶ－３４６０、ＷＶ－３４６１、およびＷＶ－３４６２である。ＷＶ－１８６８は、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＲＮａｓｅ　Ｈ媒介ノックダウンを介して作用する）であるが、他の試験したオリゴヌクレオチドはＲＮＡｉ剤である。

表７９．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１３８】

Wave ID	2.0 nM	8.2 nM	33 nM
対照	1.05	1.15	1.04
WV-1868	1.06	1.06	1.02
WV-3451	.97	.55	.24
WV-3452	1.01	.52	.18
WV-3453	.43	.19	.19

Wave ID	2.0 nM	8.2 nM	33 nM
WV-3454	.51	.22	.1
WV-3455	.62	.35	.18
WV-3456	.78	.52	.22
WV-3457	.74	.37	.11
WV-3458	.64	.28	.22
WV-3459	1.15	1.09	.9
WV-3460	.77	.4	.43
WV-3461	1.13	.54	.23
WV-3462	.93	.42	.2

【４６４５】

表８１．表８１は、ＰＮＰＬＡ３を標的とする、異なるオリゴヌクレオチドのインビトロ効力およびＩＣ$_{50}$を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－２４７７（ＲＮＡ干渉媒介機序を介して標的をノックダウンする）およびＷＶ－３３８７（ＲＮａｓｅ　Ｈ媒介ノックダウンを介して標的をノックダウンする）である。

表８１．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１３９】

濃　度 (nM) (exp 10)	WV-2477-Hep3b		WV-2447-Huh7		WV-3387-Hep3b		WV-3387-Huh7	
0.796	1.031		1.029	0.928	0.148	0.095	0.154	0.186
0.495		0.982		0.884	0.143	0.092	0.163	0.218
0.194	1.144	0.989	1.103	0.994	0.221	0.162	0.183	
−0.107	1.068	1.201	1.259	1.008	0.273	0.254	0.321	0.361
−0.408	1.193	1.075	0.947	1.111	0.350	0.385	0.515	0.490
−0.709	1.113	1.003		0.974	0.560	0.534	0.537	0.708
−1.010	1.193	1.010	0.866	0.902	0.644	0.704	0.652	0.974
−1.612		0.989	1.044	1.051	0.861	0.820	1.029	0.825
−2.214	1.185	0.976	0.954	1.051	0.929	0.956	0.947	0.866

	IC50 (nM)	95 % CI
WV-2477-Hep3b	NA	---
WV-2477-Huh7	NA	---

WV-3387-Hep3b	0.205	0.16～0.254
WV-3387-Huh7	0.311	0.186～0.602

【４６４６】
表８２．表８２は、Ｈｅｐ３Ｂアッセイでの、ＲＮａｓｅ　Ｈによって媒介されるＰＮＰＬＡ３のノックダウンにおけるアンチセンスオリゴヌクレオチドの有効性を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－３３８０（陽性対照）ＷＶ－３３８７、ＷＶ－３３９１、ＷＶ－３３９３、ＷＶ－３４０２、ＷＶ－３４１１、ＷＶ－３４１６、ＷＶ－３４４３、およびＷＶ－３４５４である。
表８２．オリゴヌクレオチドの活性。
【表１４０】

Wave ID	IC50 (nM)
WV-3380	4.28
WV-3387	1.29
WV-3391	2.31
WV-3393	2.21
WV-3402	1.55
WV-3411	5.32
WV-3416	4.68
WV-3443	1.22
WV-3454	3.39

【４６４７】
表８３．表８３は、Ｈｕｈ７細胞中のＰＮＰＬＡ３に対するＡＳＯのＩＣ５０を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－３３８０、ＷＶ－３３８７、ＷＶ－３３９１、ＷＶ－３３９３、ＷＶ－３４０２、ＷＶ－３４１１、ＷＶ－３４１６、ＷＶ－３４４３、およびＷＶ－３４５４である。
表８３．オリゴヌクレオチドの活性。
【表１４１】

Wave ID	HEP3B IC50 (nM)	Huh7 IC50 (nM)
WV-3380	4.28	3.86
WV-3387	1.29	1.91
WV-3391	2.31	2.96
WV-3393	2.21	5.5
WV-3402	1.55	2.85
WV-3411	5.32	8.27
WV-3416	4.68	9.0
WV-3443	1.22	2.55
WV-3454	3.39	4.30

【４６４８】
表８４．表８４は、ＰＮＰＬＡ３に対するＡＳＯのインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－３３８０、ＷＶ－３３９３、ＷＶ－３４０２、ＷＶ－３４２１、ＷＶ－３３９０、ＷＶ－３３９９、ＷＶ－３４０４、ＷＶ－３４４３、ＷＶ－３３９１、ＷＶ－３３９４、ＷＶ－３４０８、ＷＶ－３３８７、およびＷＶ－３３８１である。

表８４．オリゴヌクレオチドのＩＣ５０。
【表１４２】

Wave ID	IC 50 nM
WV-3380	1.5
WV-3393	1.1
WV-3402	1.7
WV-3421	1.4
WV-3399	0.77
WV-3404	1.6
WV-3443	1.6
WV-3391	0.65
WV-3394	1.4
WV-3408	0.92
WV-3387	1.2
WV-3381	1.4

【４６４９】
表８５．表８５は、ＰＮＰＬＡ３に対するＡＳＯのＩＣ５０を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－３３８０、ＷＶ－３３８１、ＷＶ－３３８７、ＷＶ－３３９１、ＷＶ－３３９３、ＷＶ－３３９４、ＷＶ－３３９９、ＷＶ－３４０２、ＷＶ－３４０４、ＷＶ－３４０８、ＷＶ－３４２１、およびＷＶ－３４４３である。
表８５．オリゴヌクレオチドのＩＣ５０。
オリゴヌクレオチドは様々な配列を有していて、ＰＮＰＬＡ３のコードセグメント（ＣＤＳ）または３’非翻訳領域（３’ＵＴＲ）中に存在した。
【表１４３】

Wave ID	IC 50 nM	位置
WV-3380	1.5	CDS
WV-3393	1.1	CDS
WV-3402	1.7	CDS
WV-3421	1.4	3’UTR
WV-3399	0.77	3’UTR
WV-3404	1.6	3’UTR
WV-3443	1.6	3’UTR
WV-3391	0.65	3’UTR
WV-3394	1.4	3’UTR
WV-3408	0.92	3’UTR
WV-3387	1.2	3’UTR
WV-3381	1.4	3’UTR

【４６５０】
表８６．表８６は、ＰＮＰＬＡ３に対するＡＳＯのインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－３４２１、ＷＶ－３３９３、ＷＶ－３３８０、およびＷＶ－３４０２である。表８６および表８７に示すデータでは、ヒト配列を有するオリゴヌクレオチドをカニクイザル細胞中で試験した。楕円はミスマッチを示し、オリゴ配列はヒト配列と一致するが、カニクイザル配列を含むミスマッチを有する。

表８６．オリゴヌクレオチドの活性。
数値は、ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡの相対レベル（ＰＮＰＬＡ３／ＧＡＰＤＨ）を表す。１．０は、１００％ｍＲＮＡレベルまたは０％ノックダウンを表すことになり、０．０は、０．０％ｍＲＮＡレベルまたは１００％ノックダウンを表すことになる。数値は概算であり、エラーバーは含まれていない。カニクイザル細胞をインビトロで処理した。
【表１４４】

オリゴヌクレオチド	0 nM	0.01 nM	1 nM	8 nM	25 nM
WV-3421	.99	.78	.52	.18	.12
WV-3380	1.01	1.12	.99	.55	.29
WV-3393	.99	1.02	.94	.48	.37
WV-3402	.96	1.01	.82	.56	.39

【４６５１】
表８７．表８７は、ＰＮＰＬＡ３に対するＡＳＯのインビトロ効力を示す。試験したオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－３４０４、ＷＶ－３３９９、ＷＶ－３４４３、およびＷＶ－３４２１である。
表８７．オリゴヌクレオチドの活性。
数値は、ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡの相対レベル（ＰＮＰＬＡ３／ＧＡＰＤＨ）を表す。１．０は、１００％ｍＲＮＡレベルまたは０％ノックダウンを表すことになり、０．０は、０．０％ｍＲＮＡレベルまたは１００％ノックダウンを表すことになる。数値は概算であり、エラーバーは含まれていない。カニクイザル細胞をインビトロで処理した。
【表１４５】

オリゴヌクレオチド	0 nM	0.01 nM	1 nM	8 nM	25 nM
WV-3404	1.01	.95	.81	.33	.36
WV-3443	1.01	1.07	1.14	.52	.39
WV-3399	1.04	.97	.83	.84	.80

【４６５２】
いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、さらなる実験から、様々な推定一本鎖ＲＮＡｉ剤が実際にＲＮＡ干渉を媒介する能力を有したという結論、およびＲＮａｓｅ　Ｈ媒介機序を介してノックダウンを媒介する能力を有するように設計した様々なオリゴヌクレオチドが、実際にＲＮａｓｅ　Ｈ媒介機序を介してノックダウンを媒介したという結論を支持する追加のデータも提供したことについて注記する。異なる標的に対するオリゴヌクレオチドが、ＲＮａｓｅ　Ｈ媒介機序を介してノックダウンを行ったという知見は、同じまたは類似した型であるが、ＰＮＰＬＡ３を有し、ＰＮＰＬＡ３をノックダウンする能力を有する別のオリゴヌクレオチドが、同様にＲＮａｓｅ　Ｈ媒介機序を介してもノックダウンを行う可能性が高くあり得るという考えを支持している。
【４６５３】
１つの実験において、インビトロＲＮａｓｅ　Ｈアッセイを、陽性対照としてＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドＷＶ－１８６８（ＡＳＯ、ＡＰＯＣ３のＲＮａｓｅ　Ｈノックダウン機序を媒介する）、および陰性対照としてＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドＷＶ－２１１０（一本鎖ＲＮＡｉ剤）を用いて実施した。ＲＮＡ分子ＷＶ－２３７２を、試験基質として使用する。ＲＮａｓｅ　Ｈアッセイにおいて、二重機序のＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドＷＶ－２１１１は、ＲＮａｓｅ　Ｈノックダウンを媒介した（データは示さず）。
【４６５４】

別の実験において、インビトロＡｇｏ－２アッセイ（一本鎖ＲＮＡ干渉について）を実施した。このアッセイを、別の遺伝子ＡＰＯＣ３に対するものであるが、ＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドについて記載した様々な型に類似した、またはそれらと同一の型を有する一本鎖ＲＮＡｉ剤を用いて実施した。異なる標的に対するオリゴヌクレオチドがＲＮＡ干渉を行ったという知見は、同じまたは類似した型であるが、ＰＮＰＬＡ３を有し、ＰＮＰＬＡ３をノックダウンする能力を有する別のオリゴヌクレオチドが、同様にＲＮＡ干渉の実施を介しても行う可能性があるという考えを支持している。

【４６５５】

ＲＮＡ試験基質は、ＷＶ－２３７２（ＡＰＯＣ３）であった。結果において、ＲＮＡ試験基質を表わすバンドは、ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドＷＶ－１３０８およびＷＶ－２４２０の存在下では存在せず、このことは、これらのオリゴヌクレオチドがＲＮＡ干渉を媒介する能力を有する一本鎖ＲＮＡｉ剤であることを示している。様々な対照を使用した：陰性対照ＡＳＯ　ＷＶ－２１３４の不存在下での基質、ＲＮＡ干渉を媒介しない陰性対照ＡＳＯ　ＷＶ－２１３４の存在下での基質、試験オリゴヌクレオチドＷＶ－１３０８の不存在下での基質、試験オリゴヌクレオチドＷＶ－２４２０の不存在下での基質、基質のみ、ＷＶ－２１３４を添加して基質は無し、およびＷＶ－１３０８を添加して基質は無し（データは示さず）。

【４６５６】

別の実験において、インビトロＡｇｏ－２アッセイ（一本鎖ＲＮＡ干渉について）を、Ｈｅｐ３Ｂ細胞中において３’ＲＡＣＥアッセイでの試験基質としてＡＰＯＣ３　ｍＲＮＡを使用して実施した。試験オリゴヌクレオチドＷＶ－３０２１の存在下でＡＰＯＣ３ｍＲＮＡの切断産物を検出し、これはＷＶ－３０２１の１０位と１１位との間の切断に対応する部位でのｍＲＮＡ切断に対応し（データは示さず）、その結果、ＲＮＡ干渉と一致する。人工切断産物も検出した。

【４６５７】

他の実験において、二重機序（ハイブリッド型）のＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドＷＶ－２１１１は、ＲＮａｓｅ　Ｈおよびｒｎａ干渉の両方によってノックダウンを媒介する能力を有することが分かった。ＷＶ－２１１１に対するＲＮＡ基質は、ＧＣＵＧＧＣＣＵＣＣＣＡＡＵＡＡＡＧＣＵＧＧＡＣＡの配列を含み、ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドＷＶ－２１１１の配列に相補的であり、これはＷＶ－２１１１の存在下において以下の位置で切断されることを見出した：ＧＣ／ＵＧＧＣ／Ｃ／Ｕ／ＣＣ／ＣＡＡＵＡ／／ＡＡＧＣＵＧＧＡＣＡ（ここで、／は、ＲＮａｓｅ　Ｈ活性に特有の位置での切断部位を示し、／／は、Ａｇｏ－２（ＲＮＡ干渉）活性に特有の位置での切断部位を示す）。これらのデータは、ＷＶ－２１１１がＲＮａｓｅ　ＨおよびＲＮＡ干渉機序の両方を介してノックダウンを媒介するという考えを支持している。

【４６５８】

いくつかのオリゴヌクレオチドも、Ａｇｏ－２インビトロアッセイにおいてＲＮＡ干渉を媒介できることを見出した。ＲＮＡ試験基質がＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドＷＶ－２３７２であって、この基質は、ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドＷＶ－１３０８、ＷＶ－２１１４、ＷＶ－２３８６、またはＷＶ－２３８７（各々別個に試験した）の存在下で消失し、このことは、これらのオリゴヌクレオチドの各々がＲＮＡ干渉を媒介する一本鎖ＲＮＡｉ剤として作用する能力を有することを示している。

【４６５９】

いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、本明細書では一本鎖ＲＮＡｉ剤と称するオリゴヌクレオチドの少なくともいくつかが、ＲＩＳＣ（ＲＮＡ干渉サイレンシング複合体）を介してノックダウンを媒介するが、少なくとも一部の実験では、本明細書で一本鎖ＲＮＡｉ剤と称するオリゴヌクレオチドが、標的タンパク質レベルの観察したノックダウンを、対応するｍＲＮＡレベルの観察したノックダウンを超えて媒介できたことを示唆し、いずれの特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、この観察結果が、標的遺伝子またはタンパク質をノックダ

ウンする能力を有する、本明細書で一本鎖ＲＮＡｉ剤と称する一部のオリゴヌクレオチドが、ＲＩＳＣ媒介機序および／または立体障害を介してノックダウンでき得るという推測と一致することを示唆している。

【４６６０】

本開示は、様々な配列、型、修飾、５’末端領域、シード領域、シード後領域、および３’末端領域のいずれかを有するオリゴヌクレオチドの多くの非限定的な例を提示し、これらは一本鎖ＲＮＡ干渉を媒介する能力を有する（例えば、一本鎖ＲＮＡｉ剤）。

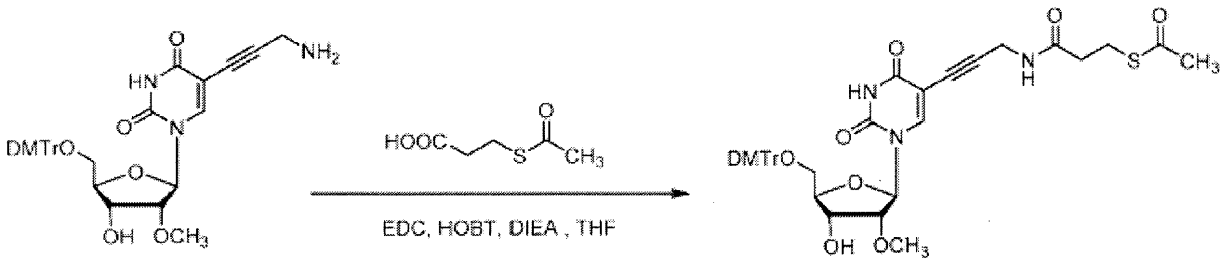
【４６６１】

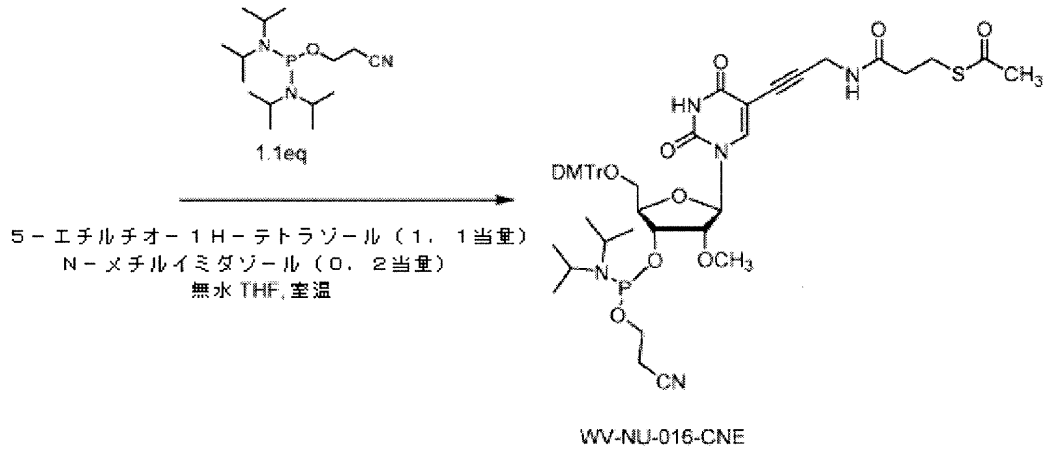
図３．図３Ａおよび図３Ｂは、多量体型の例を示す。オリゴヌクレオチドは、直接および／またはリンカーを介して結合され得る。図示される通り、多量体は、同じまたは異なる構造／種類のオリゴヌクレオチドモノマーを含み得る。一部の実施形態では、多量体のモノマーはｓｓＲＮＡｉ剤である。一部の実施形態では、多量体のモノマーは、ＲＮａｓｅ　Ｈ依存的アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）である。モノマーは、様々な位置、例えば、５’末端、３’末端、またはその間の位置を介して結合され得る。

【４６６２】

すぐ以下に示すのは、ジスルフィドリンカーの形成によってオリゴヌクレオチドモノマーを連結するのに有用なホスホラミダイトである。オリゴヌクレオチドモノマー中への組込み後、チオエステルを加水分解して遊離チオールを放出し得、それが別のオリゴヌクレオチドモノマーのチオールと反応してジスルフィド結合を形成し、それによってオリゴヌクレオチドモノマーを互いに連結し得る。複数のチオール基を、様々な数のモノマーの多量体を形成できるようにオリゴヌクレオチド中に組み込んでよい。

【化８１９】





【４６６３】

表９０は、ＰＮＰＬＡ３を標的とする、異なるオリゴヌクレオチドのインビトロアレル特異的抑制を示す。オリゴヌクレオチドの例は、１つのアレルの標的配列に完全に相補的であり、その標的配列は、１つまたは２つのＳＮＰ部位を含む。１つのＳＮＰ部位は、タンパク質配列のＩ１４８Ｍの変化と関連する。両方のＳＮＰを含む標的配列に完全に相補的な標的結合配列を含むオリゴヌクレオチドを、Ｈｅｐ３Ｂ細胞（野生型、ＣおよびＣ、

Ｉ１４８）ならびにＨｕｈ７細胞（二重変異を有する、ＴおよびＧ、Ｍ１４８）中で評価した。二重変異を、様々な位置（８位および１１位、９位および１２位、１０位および１３位など）で、ならびに様々な修飾を用いて試験し、ＰＮＰＬＡ３のアレル特異的ノックダウンの能力を有するオリゴヌクレオチドを特定した。

【４６６４】

表９０Ｂに示す通り、ＷＶ－７７７８～ＷＶ－７７９３およびＷＶ－３８５８～ＷＶ－３８６４を試験した。これらのオリゴヌクレオチドでは、ウィングの先頭および最後のヌクレオチド間結合は、立体不規則的なＰＳであり、その他はＰＯであり、５’ウィングおよび３’ウィングは２’－ＯＭｅを含む。いくつかのオリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３のアレル特異的ノックダウンを示した。

表９０Ｂ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１４６】

	Hep3B		Huh7	
mock	100	100	100	100
WV-7778	92.8	86.9	63.6	52.7
WV-7779	92.6	85.8	59.2	48.0
WV-7780	102.3	97.1	36.4	34.8
WV-7781	111.8	102.4	46.1	38.9
WV-7782	108.5	94.7	43.3	35.0
WV-7783	110.2	97.5	36.6	33.7
WV-7784	105.0	95.9	41.2	41.9
WV-7785	108.7	107.4	73.8	57.5
WV-3858	103.3	103.6	55.1	52.3
WV-3859	94.7	96.1	41.8	41.2
WV-3860	104.2	94.1	46.7	45.6
WV-3861	101.8	99.2	47.1	45.2
WV-3862	97.1	96.5	44.0	42.3
WV-3863	99.7	86.0	42.0	51.5
WV-3864	97.8	96.8	53.5	38.9
WV-7786	99.1	104.3	37.0	38.0
WV-7787	84.2	87.5	23.0	25.1
WV-7788	80.4	88.0	35.5	28.5
WV-7789	82.7	85.7	25.4	25.5
WV-7790	80.8	85.1	27.4	29.8
WV-7791	87.1	80.1	40.8	42.1
WV-7792	78.1	73.1	42.5	46.5
WV-7793	68.3	65.1	49.9	44.9

【４６６５】

表９０Ｃに示す通り、ＷＶ－７７９４～ＷＶ－７８１６を試験した。これらのオリゴヌクレオチドでは、ウィングの先頭および最後のヌクレオチド間結合は、立体不規則的なＰＳであり、その他はＰＯであり、５’ウィングおよび３’ウィングは２’－ＭＯＥを含む。いくつかのオリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３のアレル特異的ノックダウンを示した。

表９０Ｃ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１４７】

	Hep3B		Huh7	
mock	100	100	100	100

	Hep3B		Huh7	
WV-7794	47.6	44.5	25.0	20.6
WV-7795	58.5	52.8	14.3	14.8
WV-7796	54.6	56.4	16.3	15.5
WV-7797	75.1	74.2	13.5	12.8
WV-7798	78.4	79.8	11.9	13.7
WV-7799	89.9	92.4	23.5	25.7
WV-7800	93.6	92.2	34.1	29.9
WV-7801	90.3	90.3	38.4	29.3
WV-7802	101.1	101.3	25.1	29.6
WV-7803	102.0	103.2	24.8	25.8
WV-7804	95.9	97.2	27.8	32.7
WV-7805	100.5	95.5	21.9	22.0
WV-7806	110.6	105.4	22.0	21.2
WV-7807	96.2	101.5	21.1	23.8
WV-7808	95.5	101.0	21.5	18.8
WV-7809	85.3	84.2	17.1	15.7
WV-7810	92.0	95.9	25.2	21.6
WV-7811	100.1	100.0	26.6	27.1
WV-7812	79.5	82.1	22.3	21.1
WV-7813	83.7	76.2	23.7	18.2
WV-7814	87.8	82.8	44.3	39.2
WV-7815	78.1	74.8	45.3	37.1
WV-7816	59.5	52.4	24.5	20.5

【４６６６】

表９０Ｄに示す通り、ＷＶ－７８１７～ＷＶ－７８３９を試験した。これらのオリゴヌクレオチドでは、先頭および最後のヌクレオチドはＬＮＡであり、５’ウィングは、オリゴヌクレオチドの５’末端にＬＮＡ、続いていくつかの２’－ＯＭｅを有し、３’ウィングは、いくつかの２’－ＯＭｅに続いてオリゴヌクレオチドの３’末端にＬＮＡを有する。いくつかのオリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３のアレル特異的ノックダウンを示した。

表９０Ｄ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１４８】

	Hep3B		Huh7	
mock	100	100	100	100
WV-7817	71.4	60.1	34.0	30.2
WV-7818	68.1	75.8	44.0	30.0
WV-7819	68.5	76.6	20.7	20.7
WV-7820	87.7	86.0	24.0	22.4
WV-7821	90.1	89.3	17.7	15.3
WV-7822	101.2	87.2	19.6	11.7
WV-7823	83.3	87.7	22.9	17.8
WV-7824	99.0	101.9	31.1	31.6
WV-7825	94.0	89.5	28.7	22.6
WV-7826	95.6	87.5	21.2	17.6
WV-7827	113.3	104.4	22.1	19.3
WV-7828	108.1	102.8	25.7	23.6
WV-7829	99.8	97.9	20.5	21.7
WV-7830	95.9	87.8	18.5	19.2
WV-7831	89.8	89.2	21.3	23.4
WV-7832	76.2	71.7	9.4	11.8
WV-7833	68.2	76.8	14.1	10.4
WV-7834	69.5	71.2	17.4	16.5
WV-7835	69.6	68.7	11.0	9.4
WV-7836	59.8	67.8	18.3	21.0
WV-7837	60.8	63.7	25.6	28.4
WV-7838	48.2	50.5	16.8	13.5
WV-7839	35.0	39.1	10.5	11.8

【４６６７】

表９０Ｅに示す通り、ＷＶ－７８４０～ＷＶ－７８６２を試験した。これらのオリゴヌクレオチドでは、先頭および最後のヌクレオチドはＬＮＡであり、５’ウィングは、オリゴヌクレオチドの５’末端にＬＮＡ、続いていくつかの２’－ＭＯＥを有し、３’ウィングは、いくつかの２’－ＭＯＥ（または５－メチル２’－ＭＯＥ）に続いてオリゴヌクレオチドの３’末端にＬＮＡを有する。いくつかのオリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３のアレル特異的ノックダウンを示した。

表９０Ｅ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１４９】

	Hep3B		Huh7	
mock	100	100	100	100
WV-7840	32.7	37.7	12.8	14.8
WV-7841	45.9	49.8	8.1	10.6
WV-7842	43.2	50.4	7.6	7.0
WV-7843	53.7	61.0	8.7	10.6

	Hep3B		Huh7	
WV-7844	69.2	69.0	14.3	14.9
WV-7845	80.8	83.7	15.0	13.7
WV-7846	77.1	86.3	16.5	15.7
WV-7847	85.2	96.4	18.5	15.6
WV-7848	87.2	89.4	21.7	18.0
WV-7849	65.0	74.2	17.2	16.7
WV-7850	98.8	107.4	15.3	18.7
WV-7851	105.0	95.8	11.4	15.9
WV-7852	113.7	86.9	14.2	14.2
WV-7853	108.5	90.7	10.1	14.3
WV-7854	109.6	94.9	11.3	12.4
WV-7855	81.9	82.8	7.4	5.4
WV-7856	86.3	82.0	11.5	11.2
WV-7857	95.3	78.1	14.6	15.6
WV-7858	63.0	66.3	8.6	9.8
WV-7859	65.4	61.5	12.9	15.9
WV-7860	69.4	70.0	30.4	34.2
WV-7861	51.9	49.0	14.8	26.8
WV-7862	37.4	41.3	10.4	11.2

【４６６８】

表９０Ｆに示す通り、ＷＶ－９９３、ＷＶ－３３９０、およびＷＶ－４０５４を試験した。

表９０Ｆ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１５０】

	Hep3B		Huh7	
モック	100.0	100.0	100.0	100.0
ＵＴ（未処理）	92.4	98.7	93.1	107.0
WV-993 10nM	108.0	117.8	115.8	137.6
WV-3390 2nM	84.5	84.1	46.5	57.6
WV-3390 10nM	50.0	53.9	15.7	24.4
WV-4054 2nM	95.8	95.1	30.0	35.7
WV-4054 10nM	85.5	91.8	30.2	37.5

【４６６９】

表９０Ｇに示す通り、ＷＶ－３８６０～ＷＶ－３８６４を試験した。オリゴヌクレオチドは、８位および１１位（ＷＶ－３８６０）、９位および１２位（ＷＶ－３８６１）、１

０位および１３位（ＷＶ－３８６２）、１１位および１４位（ＷＶ－３８６３）、ならびに１２位および１５位（ＷＶ－３８６４）にミスマッチ（野生型と変異体アレルとの間の）を有した。いくつかのオリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３のアレル特異的ノックダウンを、特に８ｎＭの濃度で示した。

表９０Ｇ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１５１】

nM	WV-3860 Hep3B		WV-3861 Hep3B		WV-3862 Hep3B		WV-3863 Hep3B	
50	37.7	44.4	44.3	47.7	21.9	32.3	32.0	32.8
20	83.9	89.7	87.7	93.9	64.7	72.1	81.7	87.3
8	95.8	95.4	101.9	103.4	90.8	92.0	84.3	93.9
3.2	105.9	93.0	94.3	90.7	98.1	98.3	88.3	86.8
1.28	100.9	93.4	81.0	95.4	91.0	92.7	90.9	87.4
0.512	90.5	96.6	94.9	88.3	92.5	93.3	87.1	88.7
0.205	110.1	99.0	93.2	95.4	95.7	89.5	89.7	92.5
0.082	96.6	95.6	94.8	96.2	95.3	97.8	86.7	93.9
0.033	98.5	88.1	98.0	95.3	103.7	93.2	93.3	87.8
0.013	97.1	95.6	91.1	92.4	100.9	90.9	91.7	90.9

nM	WV-3864 Hep3B		WV-3860 Huh7		WV-3861 Huh7		WV-3862 Huh7	
50	31.8	43.9	11.4	9.3	12.4	8.4	6.8	8.4
20	98.4	99.4	23.7	25.9	25.9	24.4	16.8	14.0
8	100.7	107.4	47.9	51.3	46.0	44.0	40.7	42.6
3.2	94.9	102.7	84.1	67.6	63.7	68.7	56.9	77.6
1.28	96.3	95.6	100.5	83.9	80.4	83.7	77.3	81.0
0.512	89.7	102.4	100.5	97.3	85.9	87.5	78.0	85.6
0.205	96.3	93.8	101.6	99.9	83.7	76.6	73.4	85.7
0.082	89.5	92.1	81.4	87.3	85.3	84.1	78.9	89.3
0.033	92.7	94.2	114.4	90.6	100.4	87.6	87.5	84.6
0.013	91.7	106.0	107.0	93.7	82.3	88.1	78.3	91.6

nM	WV-3863 Huh7		WV-3864 Huh7	
50	5.6	10.6	8.4	8.3
20	20.0	13.4	16.5	13.9
8	37.4	40.8	47.9	43.3
3.2	67.5	60.5	75.6	65.5
1.28	84.9	82.5	86.2	87.0
0.512	79.4	81.1	95.6	91.0

nM	WV-3863 Huh7		WV-3864 Huh7	
0.205	83.0	86.3	89.1	96.1
0.082	79.5	92.5	89.4	77.9
0.033	79.7	102.1	104.6	86.4
0.013	94.6	96.8	93.0	104.9

【４６７０】

表９０Ｈに示す通り、ＷＶ－７８０４～ＷＶ－７８０８を試験した。オリゴヌクレオチドは、８位および１１位（ＷＶ－７８０４）、９位および１２位（ＷＶ－７８０５）、１０位および１３位（ＷＶ－７８０６）、１１位および１４位（ＷＶ－７８０７）、ならびに１２位および１５位（ＷＶ－７８０８）にミスマッチを有した。一部のオリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３のアレル特異的ノックダウンを、特に３．２ｎＭおよび８ｎＭの濃度で示した。

表９０Ｈ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１５２】

nM	WV-7804 Hep3B		WV-7805 Hep3B		WV-7806 Hep3B		WV-7807 Hep3B	
50	63.3	69.5	60.3	62.7	69.6	65.1	75.0	75.5
20	84.6	98.4	81.8	86.1	90.1	89.4	95.3	95.4
8	101.1	102.9	96.9	98.5	100.8	94.7	101.2	95.5
3.2	92.9	95.1	90.7	98.1	98.9	92.1		88.8
1.28	95.5	98.6	91.3	97.0	95.9	90.9	97.3	103.6
0.512	96.2	110.4	95.5	97.9	95.9	94.8	100.9	92.7
0.205	92.0	99.5	90.5	100.7	99.3	94.7	96.4	99.8
0.082	97.6	93.6	92.2	107.6	92.3	93.8	93.4	103.7
0.033	98.4	101.4	98.5	104.0	99.6	90.1	89.2	93.3
0.013	96.7	100.4	95.0	105.8	90.1	97.5	90.6	87.5

nM	WV-7808 Hep3B	WV-7804 Huh7		WV-7805 Huh7		WV-7806 Huh7	
50	72.2	4.4	7.5	1.7	8.4	9.8	3.8
20	98.9	3.5	11.1	7.1	11.9	2.8	7.2
8	117.8	25.1	23.3	19.6	11.6	13.8	12.5
3.2	109.5	45.3	48.0	36.1	38.4	28.8	39.7
1.28	116.3	68.9	77.1	59.2	76.2	68.7	68.5
0.512	110.9	74.6	76.0	75.3	78.4	66.6	82.4
0.205	109.3	73.6	86.5	69.8	81.1	69.7	80.3
0.082	116.8	82.9	89.4	75.0	86.9	78.6	79.7
0.033	111.1	81.8	96.1	78.0	95.8	89.4	87.3
0.013	104.6	86.7	90.4	79.6	95.0	88.6	98.0

nM	WV-7807 Huh7		WV-7808 Huh7	
50	3.0	3.9	1.8	1.4
20	12.6	9.1	1.9	5.2
8	25.1	14.9	14.2	9.1
3.2	46.9	41.5	37.1	33.2
1.28	78.0	70.4	63.6	65.2
0.512	85.3	73.7	71.0	77.4
0.205	98.8	68.5	79.2	92.3
0.082	92.6	75.3	88.0	71.2
0.033	85.6	81.9	84.1	83.5
0.013	85.5	94.7	95.3	78.1

【４６７１】

表９０Ｉに示す通り、ＷＶ－７８２７～ＷＶ－７８３１を試験した。オリゴヌクレオチドは、８位および１１位（ＷＶ－７８２７）、９位および１２位（ＷＶ－７８２８）、１０位および１３位（ＷＶ－７８２９）、１１位および１４位（ＷＶ－７８３０）、ならびに１２位および１５位（ＷＶ－７８３１）にミスマッチを有した。いくつかのオリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３のアレル特異的ノックダウンを、特に３．２ｎＭおよび８ｎＭの濃度で示した。

表９０Ｉ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１５３】

nM	WV-7827 Hep3B		WV-7828 Hep3B		WV-7829 Hep3B		WV-7830 Hep3B	
50	37.01	34.29	36.95	32.75	25.05	33.48	36.76	54.22
20	79.06	85.05	85.88	77.16	82.21	79.79	79.33	87.62
8	97.28	89.87	93.46	91.76	99.65	98.83	97.94	97.83
3.2	94.15	89.12	97.63	90.63	92.57	92.37		104.59
1.28	97.02	95.4	94.2	88.81	93.55	94.13	100.19	113.12
0.512	105.31	93.06	97.26	96.7	95.81	104.04	107.33	109.89
0.205	107.16	97.39	92	91.65	103.76	102.33	104.56	100.78
0.082	100.92	101.71	94.43	88.97	93.95	105.59	94.95	110.09
0.033	98.82	95.76	92.83	92.84	91.46	103.11	97.7	93.54
0.013	96.78	93.38	92.91	90.28	86.25	104.33	96.73	98.6

nM	WV-7831 Hep3B		WV-7827 Huh7		WV-7828 Huh7		WV-7829 Huh7	
50	53.44	62.49	3.75	3.01	2.29	1.48	5.61	7.19
20	97.35	92.9	6.33	5.79	16.31	9.08	16.41	9.26
8	103.88	103.69	13.45	13.44	9.77	24.96	31.07	18.62
3.2	104.8	99.48	34.11	44.07	31.43	31.51	54.15	31.49
1.28	99.77	102.88	57.91	67.23	63.32	69.34	78.28	65.69
0.512	102.56	99.81	80.58	87.32	83.18	75.78	94.09	75.96
0.205	111.83	98.89	71.87	84.73	74.94	76.52	87.05	90.6
0.082	102.02	93.55	74.43	76.07	82.31	87.03	97.43	87.48

nM	WV-7831 Hep3B		WV-7827 Huh7		WV-7828 Huh7		WV-7829 Huh7	
0.033	93.54	101.84	77.64	80.62	89.1	89.96	108.41	81.93
0.013	101.47	100.78	77.47	74.02	83.14	79.83	100.58	88.97

nM	WV-7830 Huh7		WV-7831 Huh7	
50	4.11	5.5	3.5	5.45
20	6.32	5.86	5.62	10.22
8	12.5	16.99	15.15	23.97
3.2	35.34	40.2	35	40.3
1.28	56.82	76.27	73.64	73.96
0.512	86.38	77.53	83.87	88.08
0.205	80.08	79.81	85.02	86.98
0.082	95.69	98.61	82.31	111.77
0.033	86.65	93.2	85.86	85.82
0.013	94.2	85.75	81.84	93.28

【４６７２】

表９０Ｊに示す通り、ＷＶ－９９３（陰性対照）、ＷＶ－３３９０（陽性対照）、ＷＶ－４０５４、ＷＶ－７８５０～ＷＶ－７８５４を試験した。オリゴヌクレオチドは、８位および１１位（ＷＶ－７８５０）、９位および１２位（ＷＶ－７８５１）、１０位および１３位（ＷＶ－７８５２）、１１位および１４位（ＷＶ－７８５３）、ならびに１２位および１５位（ＷＶ－７８５４）にミスマッチを有した。いくつかのオリゴヌクレオチドは、ＰＮＰＬＡ３の強いアレル特異的ノックダウンを、特に３．２ｎＭおよび８ｎＭの濃度で示した。

表９０Ｊ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１５４】

nM	WV-7850 Hep3B		WV-7851 Hep3B		WV-7852 Hep3B		WV-7853 Hep3B	
50	38.95	43.11	38.2	54.32	34.89	44.6	28.33	29.79
20	65.77	72.48	80.99	84.09	69.74	74.87	66.38	50.49
8	92.95	82.91	93.58	96.06	89.54	101.29	85.15	81.31
3.2	91.26	86.61	90.46	94.37	97.29	91.77		96.08
1.28	111.06	94.39	98.64	92.99	89.98	111.31	96.26	97.11
0.512	106.14	87.28	94.61	94.09	96.79	95.82	109.19	105.33
0.205	84.62	87.72	100.09	99.5	111.54	99.81	95.06	94.02
0.082	97.3	89.13	90.19	87.13	92.11	100.64	95.93	104.77
0.033	88.83	89.09	96.09	101.92	96.1	95.83	95.56	95.83
0.013	91.98	92.51	100.59	92.81	98.94	109.53	99.05	97.36

nM	WV-7854 Hep3B		WV-7850 Huh7		WV-7851 Huh7		WV-7852 Huh7	
50	16.7	18.84	2.74	4.3	2.13	1.26	8.39	7.43
20	63.04	59.9	5.33	5.88	6.09	4.64	7.76	5.84

nM	WV-7854 Hep3B		WV-7850 Huh7		WV-7851 Huh7		WV-7852 Huh7	
8	82.27	80.67	11.67	9.74	1.12	14.86	9.96	10.6
3.2	92.77	89.43	25.14	13.84	31.45	25.89	28.6	25.4
1.28	90.63	83.96	57.25	62.49	55.19	52.3	49.96	56.13
0.512	88.27	86.56	75.21	73.3	81.73	81.67	72.77	87.64
0.205	89.69	88.92	71.16	74.28	91.84	94.95	82.61	85.11
0.082	95.16	89.43	84.71	75.77	91	79.62	96.22	83.67
0.033	99.41	94.3	80.67	93.66	84.27	79.5	72.16	70.12
0.013	88	96.49	96.84	104.2	86.94	81.37	94.13	88.49

nM	WV-7853 Huh7		WV-7854 Huh7	
50	2.91	3.83	0.56	5.35
20	5.38	4.3	2.43	7.48
8	6.36	8.51	9.91	10.31
3.2	27.05	23.79	23.52	22.24
1.28	47.78	62.17	47.66	45.94
0.512	70.13	93.78	76.63	66.5
0.205	96.01	74.6	84.06	72.69
0.082	82.68	90.37	79.33	82.72
0.033	89.38	93.35	89.39	83.68
0.013	86.29	95.77	98.79	96.55

【４６７３】

表９０Ｋおよび表９０Ｌに示す通り、ＷＶ－３８６０～ＷＶ－３８６４、ＷＶ－７８０４～ＷＶ－７８０８、ＷＶ－７８２７～ＷＶ－７８３１、およびＷＶ－７８５０～ＷＶ－７８５４を試験した。ＷＶ－４０５４は、高いアレル特異的活性を示した。

表９０Ｋ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１５５】

nM	WV-3390 Hep3B		WV-3390 Huh7	
50	8.21	7.25	8.29	8.93
20	6.38	7.65	8.38	6.55
8	12.25	18.67	14.29	10.45
3.2	45.11	53.94	44.3	57.9
1.28	77.33	87.7	75.75	79.58
0.512	89.66	91.59	75.55	114.48
0.205	88.47	99.01	77.44	93.14
0.082	90.52	101.67	81.19	91
0.033	100.47	102.34	78.08	106.05
0.013	111.98	101.98	93.49	92.23

nM	WV-4054 Hep3B		WV-4054 Huh7	
8	77.1	75.46	25.4	28.99
3.2	64.83	77.36	19.76	30.45
1.28	75.7	80.58	20.26	28
0.512	83.19	91.18	27.99	30.12
0.205	96.79	100.8	48.79	51.24
0.082	96.97	105.15	51.71	65.92
0.033	98.21	96.76	82.73	90.69
0.013	100.71	110.73	89.25	101.52

nM	WV-993 Hep3B		WV-993 Huh7	
50	46.96	63.05	64.33	84.69
20	85.99	93.33	85.91	92.58
8	94.55	112.34	108.31	90.19
3.2	94.42	101.21	98.4	102.07
1.28	90.96	98.52	104.92	108.34
0.512	87.71	95.84	96.98	87.06
0.205	91.78	93.62	114.92	90.64
0.082	86.49	96.33	109.17	101.77
0.033	87.45	104.34	102.65	92.43
0.013	90.55	100.97	114.84	108.07

表９０Ｌ．Ｈｕｈ７細胞中の様々なオリゴヌクレオチドのＩＣ５０（変異体アレル）。

【表１５６】

ミスマッチ位置	オリゴヌクレオチド 2’ OMe	IC_{50} (nM)	オリゴヌクレオチド 2’ MOE	IC_{50} (nM)
8, 11	WV-3860	10.6	WV-7804	4.0
9, 12	WV-3861	10.4	WV-7805	3.0
10, 13	WV-3862	10.6	WV-7806	2.6
11, 14	WV-3863	7.8	WV-7807	4.0
12, 15	WV-3864	9.5	WV-7808	2.9

ミスマッチ位置	オリゴヌクレオチド2’－ＭＯＥＬＮＡ	IC_{50} (nM)	オリゴヌクレオチド２’－ＯＭｅＬＮＡ	IC_{50} (nM)
8,11	WV-7850	1.6	WV-7827	3.8
9, 12	WV-7851	2.2	WV-7828	2.8
10, 13	WV-7852	1.9	WV-7829	3.0
11, 14	WV-7853	1.8	WV-7830	2.6
12, 15	WV-7854	1.3	WV-7831	3.3

表９１．オリゴヌクレオチドの活性。
ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベル
（ＰＮＰＬＡ３／ＨＰＲＴ１）
【表１５７】

濃度 (nM) exp 10	1.477	1.079	0.681	0.283	−0.114	−0.512	−0.910	−1.308
WV-7808	0.200	0.366	0.424	0.576	0.803	0.910	1.217	1.131
	0.081	0.221	0.374	0.613	0.987	1.050	1.314	1.080
WV-8690	0.199	0.388	0.503	0.808	0.897	1.000	1.148	1.068
	0.208	0.313	0.754	0.932	1.058	1.236	1.286	1.138
WV-8858	0.233	0.446	0.595	0.838	0.911	0.916	0.965	1.213
	0.240	0.340	0.727	1.036	1.039	1.403	0.874	
WV-8859	0.086	0.292	0.279	0.710	0.850	1.071	0.956	1.091
	0.083	0.217	0.505	0.754	0.981	1.258	1.131	1.454
WV-8860	0.234	0.386	0.385	0.751	0.867	0.947	1.358	1.057
	0.162	0.321	0.503	1.002	1.100	1.075	1.250	1.241

表９２．オリゴヌクレオチドの活性。
【表１５８】

	1.477	1.079	0.681	0.283	−0.115	−0.513	−0.911	−1.308
WV-7807	0.102	0.331	0.588	0.790	1.037	0.989	1.271	1.147
	0.137	0.397	0.453	0.814	1.160	1.099	1.257	1.027
WV-8854	0.117	0.375	0.678	0.831	0.962	1.021	1.258	1.277
	0.112	0.363	0.559	0.793	1.134	1.237	1.226	1.186
WV-8855	0.174	0.553	0.745	0.873	0.890	0.968	0.954	1.088
	0.181	0.462	0.690	0.737	1.102	1.168	0.930	1.006
WV-	0.055	0.239	0.496	0.779	0.815	0.937	1.029	1.027

8856	0.069	0.288	0.654	0.884	1.172	1.146	0.937	1.222
WV-8857	0.237	0.445	0.967	0.928	0.976	0.790	0.992	1.119
	0.188	0.504	0.783	0.932	1.031	1.046	1.086	1.067

表９３．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１５９】

	1.477	1.079	0.681	0.283	−0.114	−0.512	−0.910	−1.308
WV-7806	0.15	0.24	0.29	0.71	0.92	1.03	1.02	1.10
	0.14	0.16	0.30	0.56	0.67	0.84	1.02	0.89
WV-8850	0.57	0.61	0.59	1.09	1.08	1.04	1.11	1.29
	0.44	0.52	0.60	0.65	0.81	0.76	0.96	0.93
WV-8851	0.18	0.41	0.43	0.95	0.93	1.00	1.08	1.05
	0.17	0.27	0.63	0.71	0.70	1.01	0.90	0.85
WV-8852	0.55	0.29	0.32	0.83	1.04	1.23	0.90	1.28
	0.14	0.18	0.26	0.49	0.77	0.83	1.09	0.92
WV-8853	0.21	0.38	0.41	0.76	1.24	0.92	1.08	0.93
	0.13	0.20	0.44	0.61	0.94	0.64	0.87	0.95

表９４．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１６０】

	1.477	1.079	0.681	0.283	−0.114	−0.512	−0.910	−1.308
WV-7805	0.29	0.33	0.44	0.72	0.95	0.96	0.93	0.99
	0.15	0.27	0.41	0.73	1.12	1.19	0.78	0.87
WV-8609	0.33	0.37	0.48	0.90	0.84	0.81	1.02	1.04
	0.13	0.29	0.56	0.76	0.89	1.15	1.07	0.91
WV-8847	0.24	0.37	0.58	0.78	0.89	1.20	0.91	0.97
	0.14	0.23	0.64	0.79	0.90	1.16	0.94	1.19
WV-8848	0.19	0.32	0.47	0.69	0.93	0.88	0.92	0.92
	0.19	0.16	0.46	0.74	0.88	0.79	1.03	1.09
WV-8849	0.24	0.39	0.55	0.79	1.17	0.97	1.16	0.95
	0.28	0.29	0.54	0.82	1.05	1.13	1.17	1.05

表９５．

【表１６１】

	1.477	1.079	0.681	0.283	−0.114	−0.512	−0.910	−1.308
WV-7804	0.29	0.37	0.51	0.81	0.85	1.16	0.87	0.89
	0.19	0.22	0.47	0.82	0.85	0.94	1.05	1.06
WV-8843	0.53	0.72	0.62	1.00	0.98	0.85	0.92	0.98
	0.45	0.51	0.61	0.93	0.93	1.01	0.90	1.01
WV-8844	0.25	0.44	0.58	0.78	0.71	0.86	0.86	1.00
	0.22	0.21	0.48	0.76	1.02	1.06	0.74	1.16

	1.477	1.079	0.681	0.283	−0.114	−0.512	−0.910	−1.308
WV-8845	0.23	0.42	0.52	0.82	0.99	0.87	0.77	1.11
	0.17	0.25	0.44	0.76	0.90	0.97	0.99	0.88
WV-8846	0.20	0.38	0.55	0.60	0.90	0.76	0.88	0.98
	0.17	0.25	0.39	0.71	1.11	0.92	0.83	1.04

表９８．オリゴヌクレオチドの活性。
１０ｎＭ。

【表１６２】

	Hep3B		Huh7	
mock	100	100	100	100
WV-7794	47.6	44.5	25.0	20.6
WV-7795	58.5	52.8	14.3	14.8
WV-7796	54.6	56.4	16.3	15.5
WV-7797	75.1	74.2	13.5	12.8
WV-7798	78.4	79.8	11.9	13.7
WV-7799	89.9	92.4	23.5	25.7
WV-7800	93.6	92.2	34.1	29.9
WV-7801	90.3	90.3	38.4	29.3
WV-7802	101.1	101.3	25.1	29.6
WV-7803	102.0	103.2	24.8	25.8
WV-7804	95.9	97.2	27.8	32.7
WV-7805	100.5	95.5	21.9	22.0
WV-7806	110.6	105.4	22.0	21.2
WV-7807	96.2	101.5	21.1	23.8
WV-7808	95.5	101.0	21.5	18.8
WV-7809	85.3	84.2	17.1	15.7
WV-7810	92.0	95.9	25.2	21.6
WV-7811	100.1	100.0	26.6	27.1
WV-7812	79.5	82.1	22.3	21.1
WV-7813	83.7	76.2	23.7	18.2
WV-7814	87.8	82.8	44.3	39.2
WV-7815	78.1	74.8	45.3	37.1
WV-7816	59.5	52.4	24.5	20.5

表９９．オリゴヌクレオチドの活性。
１０ｎＭ。

【表１６３】

	Hep3B		Huh7	
mock	100	100	100	100
WV-7778	92.8	86.9	63.6	52.7
WV-7779	92.6	85.8	59.2	48.0

	Hep3B		Huh7	
WV-7780	102.3	97.1	36.4	34.8
WV-7781	111.8	102.4	46.1	38.9
WV-7782	108.5	94.7	43.3	35.0
WV-7783	110.2	97.5	36.6	33.7
WV-7784	105.0	95.9	41.2	41.9
WV-7785	108.7	107.4	73.8	57.5
WV-3858	103.3	103.6	55.1	52.3
WV-3859	94.7	96.1	41.8	41.2
WV-3860	104.2	94.1	46.7	45.6
WV-3861	101.8	99.2	47.1	45.2
WV-3862	97.1	96.5	44.0	42.3
WV-3863	99.7	86.0	42.0	51.5
WV-3864	97.8	96.8	53.5	38.9
WV-7786	99.1	104.3	37.0	38.0
WV-7787	84.2	87.5	23.0	25.1
WV-7788	80.4	88.0	35.5	28.5
WV-7789	82.7	85.7	25.4	25.5
WV-7790	80.8	85.1	27.4	29.8
WV-7791	87.1	80.1	40.8	42.1
WV-7792	78.1	73.1	42.5	46.5
WV-7793	68.3	65.1	49.9	44.9

表１００．オリゴヌクレオチドの活性。
残存するｍＲＮＡ％
（ＲｈＰＮＰＬＡ３／ｈＳＦＲＳ９）
４８時間でのサル肝細胞。

【表１６４】

	10nM		3nM		1nM	
モック	100	100	100	100	100	100
WV-3421	28.7	35.4	44.6	31.8	61.3	53.8
WV-7794	64.1	74.4	104.3	96.2	115.5	121.3
WV-7795	80.8	88.4	130.2	115.9	109.0	130.0
WV-7796	51.3	53.4	83.8	95.5	106.9	103.3
WV-7797	51.4	48.5	97.3	81.4	115.1	126.7
WV-7798	65.2	56.8	84.8	86.8	106.8	104.0
WV-7799	96.5	102.5	104.7	117.6	108.9	129.6
WV-7800	66.1	78.8	113.3	111.3	114.9	128.1
WV-7801	113.1	117.7	116.0	112.7	113.3	118.5
WV-7802	101.6	110.7	105.8	120.3	113.3	123.9
WV-7803	52.5	59.6	73.6	79.4	106.5	129.4
WV-7804	95.5	91.3	111.3	137.4	116.5	122.1

	10nM		3nM		1nM	
WV-7805	84.7	97.8	111.7	111.1	114.3	118.7
WV-7806	91.2	87.2	129.7	121.3	124.8	121.8
WV-7807	64.5	89.2	108.5	119.7	108.6	123.7
WV-7808	39.4	48.1	94.7	105.8	105.1	125.5
WV-7809	46.5	36.8	77.0	64.9	85.1	101.2
WV-7810	46.7	46.5	62.1	78.5	75.8	94.7
WV-7811	70.4	78.7	88.2	84.0	101.1	96.6
WV-7812	47.2	53.3	74.5	80.7	97.7	77.8
WV-7813	43.0	38.3	76.5	71.2	97.0	89.7
WV-7814	49.8	51.2	102.8	96.1	105.9	131.8
WV-7815	56.0	52.5	88.3	83.8	83.4	94.9
WV-7816	29.3	19.7	51.5	57.5	84.4	68.4

表１０１．オリゴヌクレオチドの活性。
ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベル
（ＰＮＰＬＡ３／ＧＡＰＤＨ）

【表１６５】

	0.12 nM	0.4 nM	1.1. nM
WV-993	99.8	77.9	74.5
WV-3421	74.9	44.6	24.0
WV-7805	105.4	99.2	83.8
WV-9890	108.6	78.4	78.3
WV-12100	104.6	102.7	93.2
WV-9893	93.7	103.8	79.8
WV-12101	124.1	67.6	36.6

表１０２Ａ．オリゴヌクレオチドの活性。
初代カニクイザル肝細胞。

【表１６６】

濃度(nM)	WV-9893		WV-3421		WV-12101	
1.079181	116.7	90.2	13.6	6.5	20.1	27.6
0.681241	135.5	98.9	13.9	5.4	20.1	
0.283301	86.5	126.1	32.9	23.7	11.0	37.7
-0.11464	105.3	108.9	70.7	46.7	40.7	
-0.51258	121.9	114.1	89.3	81.5	70.0	97.1
-0.91052	112.7	137.8	124.2	113.7	81.7	114.1
-1.30846	116.0	110.1	134.7	80.5	81.0	72.6
-1.7064	120.5	106.7	105.7	140.0	82.5	77.1
-2.10434	120.5	108.0	131.0	95.2	98.4	88.2
-2.50228	94.8	99.6	89.2	85.4	106.7	89.7

表１０２Ｂ．オリゴヌクレオチドのＴｍ。

様々なオリゴヌクレオチドのＴｍを、完全に相補的であった、または２つのミスマッチ（変異体アレルを表す）を除いて完全に相補的であったＲＮＡとの二本鎖状態で測定した。使用した条件は、１×ＰＢＳ（ｐＨ７．２）中で１μＭの二本鎖、温度範囲：１５℃～９０℃、温度率：０．５℃／分、測定間隔：０．５℃であった。

【表１６７】

ASO	長さ	二本鎖Tm(℃) WV-12420 完全一致	二本鎖Tm(℃) WV-12421 ２つのミスマッチ	Δ差 完全一致対２つのミスマッチ
WV-7805	20-mer	63.52	47.62	15.9
WV-9891	20-mer	61.62	44.77	16.9
WV-9890	20-mer	61.57	46.67	14.9
WV-9893	20-mer	58.67	43.52	15.2
WV-12106	24-mer	71.52	59.72	11.8
WV-12107	24-mer	69.57	57.77	11.8
WV-12100	24-mer	70.77	59.57	11.2
WV-12101	24-mer	67.52	56.62	10.9

表１０３．オリゴヌクレオチドの活性。

Ｈｕｈ７細胞。

【表１６８】

濃度(nM)	1	0.52288	0.04576	-0.4314	-0.9085	-1.3856	-1.8627
WV-7805	7.0	23.5	64.7	80.4	88.2	92.5	99.5
	5.1	24.7	78.9	74.1	86.7		
WV-9890	1.6	35.0		90.4	90.3	92.6	104.6
	13.1	29.2	73.7	88.5	87.1	95.8	105.5
WV-12100	12.4	33.8	63.6	90.6		102.3	101.5
	10.2	27.6	76.6	80.0	83.6	80.7	85.0
WV-9893	10.4	28.7	74.3	86.3	87.7	116.1	93.8
	4.3	36.4	80.4	91.5	110.3	108.6	106.5
WV-12101		4.6	19.8	60.3	85.8	92.0	108.3
		6.8	19.2	60.0	81.1	81.0	85.6

表１０４．オリゴヌクレオチドの活性。

ｎＭ

【表１６９】

濃度(nM)	50	20	8	3.2	1.28	0.51	0.20	0.081	0.032	0.013
WV-7850 Hep3B	39.0	65.8	93.0	91.3	111.1	106.1	84.6	97.3	88.8	92.0
	43.1	72.5	82.9	86.6	94.4	87.3	87.7	89.1	89.1	92.5

濃度(nM)	50	20	8	3.2	1.28	0.51	0.20	0.081	0.032	0.013
WV-7851 Hep3B	38.2	81.0	93.6	90.5	98.6	94.6	100.1	90.2	96.1	100.6
	54.3	84.1	96.1	94.4	93.0	94.1	99.5	87.1	101.9	92.8
WV-7852 Hep3B	34.9	69.7	89.5	97.3	90.0	96.8	111.5	92.1	96.1	98.9
	44.6	74.9	101.3	91.8	111.3	95.8	99.8	100.6	95.8	109.5
WV-7853 Hep3B	28.3	66.4	85.2		96.3	109.2	95.1	95.9	95.6	99.1
	29.8	50.5	81.3	96.1	97.1	105.3	94.0	104.8	95.8	97.4
WV-7854 Hep3B	16.7	63.0	82.3	92.8	90.6	88.3	89.7	95.2	99.4	88.0
	18.8	59.9	80.7	89.4	84.0	86.6	88.9	89.4	94.3	96.5
WV-7850 Huh7	2.7	5.3	11.7	25.1	57.3	75.2	71.2	84.7	80.7	96.8
	4.3	5.9	9.7	13.8	62.5	73.3	74.3	75.8	93.7	104.2
WV-7851 Huh7	2.1	6.1	1.1	31.5	55.2	81.7	91.8	91.0	84.3	86.9
	1.3	4.6	14.9	25.9	52.3	81.7	95.0	79.6	79.5	81.4
WV-7852 Huh7	8.4	7.8	10.0	28.6	50.0	72.8	82.6	96.2	72.2	94.1
	7.4	5.8	10.6	25.4	56.1	87.6	85.1	83.7	70.1	88.5
WV-7853 Huh7	2.9	5.4	6.4	27.1	47.8	70.1	96.0	82.7	89.4	86.3
	3.8	4.3	8.5	23.8	62.2	93.8	74.6	90.4	93.4	95.8
WV-7854 Huh7	0.6	2.4	9.9	23.5	47.7	76.6	84.1	79.3	89.4	98.8
	5.4	7.5	10.3	22.2	45.9	66.5	72.7	82.7	83.7	96.6

表１０５．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１７０】

nM	50	20	8	3.2	1.28	0.51	0.204	0.081	0.032	0.013
	37.0	79.1	97.3	94.2	97.0	105.3	107.2	100.9	98.8	96.8
WV-7827 Hep3B	34.3	85.1	89.9	89.1	95.4	93.1	97.4	101.7	95.8	93.4
	37.0	85.9	93.5	97.6	94.2	97.3	92.0	94.4	92.8	92.9
WV-7828 Hep3B	32.8	77.2	91.8	90.6	88.8	96.7	91.7	89.0	92.8	90.3
	25.1	82.2	99.7	92.6	93.6	95.8	103.8	94.0	91.5	86.3
WV-7829 Hep3B	33.5	79.8	98.8	92.4	94.1	104.0	102.3	105.6	103.1	104.3
	36.8	79.3	97.9		100.2	107.3	104.6	95.0	97.7	96.7
WV-7830 Hep3B	54.2	87.6	97.8	104.6	113.1	109.9	100.8	110.1	93.5	98.6
	53.4	97.4	103.9	104.8	99.8	102.6	111.8	102.0	93.5	101.5
WV-7831 Hep3B	62.5	92.9	103.7	99.5	102.9	99.8	98.9	93.6	101.8	100.8
	3.8	6.3	13.5	34.1	57.9	80.6	71.9	74.4	77.6	77.5
WV-7827 Huh7	3.0	5.8	13.4	44.1	67.2	87.3	84.7	76.1	80.6	74.0
	2.3	16.3	9.8	31.4	63.3	83.2	74.9	82.3	89.1	83.1
WV-7828 Huh7	1.5	9.1	25.0	31.5	69.3	75.8	76.5	87.0	90.0	79.8
	5.6	16.4	31.1	54.2	78.3	94.1	87.1	97.4	108.4	100.6
WV-7829 Huh7	7.2	9.3	18.6	31.5	65.7	76.0	90.6	87.5	81.9	89.0
	4.1	6.3	12.5	35.3	56.8	86.4	80.1	95.7	86.7	94.2
WV-7830 Huh7	5.5	5.9	17.0	40.2	76.3	77.5	79.8	98.6	93.2	85.8
	3.5	5.6	15.2	35.0	73.6	83.9	85.0	82.3	85.9	81.8
WV-7831 Huh7	5.5	10.2	24.0	40.3	74.0	88.1	87.0	111.8	85.8	93.3

表１０６．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１７１】

nM	50	20	8	3.2	1.28	0.51	0.204	0.081	0.032	0.013
	63.3	84.6	101.1	92.9	95.5	96.2	92.0	97.6	98.4	96.7
WV-7804 Hep3B	69.5	98.4	102.9	95.1	98.6	110.4	99.5	93.6	101.4	100.4
	60.3	81.8	96.9	90.7	91.3	95.5	90.5	92.2	98.5	95.0
WV-7805 Hep3B	62.7	86.1	98.5	98.1	97.0	97.9	100.7	107.6	104.0	105.8
	69.6	90.1	100.8	98.9	95.9	95.9	99.3	92.3	99.6	90.1
WV-7806 Hep3B	65.1	89.4	94.7	92.1	90.9	94.8	94.7	93.8	90.1	97.5
	75.0	95.3	101.2		97.3	100.9	96.4	93.4	89.2	90.6
WV-7807 Hep3B	75.5	95.4	95.5	88.8	103.6	92.7	99.8	103.7	93.3	87.5
WV-7808 Hep3B	72.2	98.9	117.8	109.5	116.3	110.9	109.3	116.8	111.1	104.6
WV-7804 Huh7	4.4	3.5	25.1	45.3	68.9	74.6	73.6	82.9	81.8	86.7
	7.5	11.1	23.3	48.0	77.1	76.0	86.5	89.4	96.1	90.4
WV-7805 Huh7	1.7	7.1	19.6	36.1	59.2	75.3	69.8	75.0	78.0	79.6
	8.4	11.9	11.6	38.4	76.2	78.4	81.1	86.9	95.8	95.0
WV-7806 Huh7	9.8	2.8	13.8	28.8	68.7	66.6	69.7	78.6	89.4	88.6
	3.8	7.2	12.5	39.7	68.5	82.4	80.3	79.7	87.3	98.0
WV-7807 Huh7	3.0	12.6	25.1	46.9	78.0	85.3	98.8	92.6	85.6	85.5
	3.9	9.1	14.9	41.5	70.4	73.7	68.5	75.3	81.9	94.7
WV-7808 Huh7	1.8	1.9	14.2	37.1	63.6	71.0	79.2	88.0	84.1	95.3
	1.4	5.2	9.1	33.2	65.2	77.4	92.3	71.2	83.5	78.1

表１０７．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１７２】

nM	WV-7805 Hep3B		WV-7805 Huh7	
20	81.8	86.1	7.1	11.9
8	96.9	98.5	19.6	11.6
3.2	90.7	98.1	36.1	38.4
1.28	91.3	97.0	59.2	76.2
0.512	95.5	97.9	75.3	78.4
0.2048	90.5	100.7	69.8	81.1

nM	WV-7805 Hep3B		WV-7805 Huh7	
0.08192	92.2	107.6	75.0	86.9
0.032768	98.5	104.0	78.0	95.8
0.013107	95.0	105.8	79.6	95.0

表１０８．オリゴヌクレオチドの活性。

ＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドの一部の試験において、ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドＷＶ－１８６８（ＡＰＯＣ３を標的とし、ＰＮＰＬＡ２と異なる遺伝子）を陰性対照として使用する。

【表１７３】

nM	2		8.25		33	
対照	1.002	1.082	1.192	1.105	1.031	1.038
WV-1868	1.105	1.016	1.120	0.995	1.023	1.023
WV-3451	0.962	0.975	0.484	0.617	0.218	0.256
WV-3452	1.060	0.948	0.526	0.505	0.189	0.172
WV-3453	0.388	0.487	0.181	0.197	0.217	0.156
WV-3454	0.509	0.502	0.260	0.186	0.138	0.064
WV-3455	0.613	0.617	0.342	0.347	0.197	0.155
WV-3456	0.724	0.843	0.468	0.545	0.218	0.223
WV-3457	0.714	0.776	0.367	0.362	0.132	0.096
WV-3458	0.672	0.618	0.251	0.309	0.256	0.180
WV-3459	1.184	1.105	1.097	1.067	0.820	0.975
WV-3460	0.849	0.689	0.436	0.367	0.461	0.382
WV-3461	0.989	1.243	0.471	0.600	0.261	0.198
WV-3462	0.833	1.040	0.417	0.446	0.286	0.120

	2		8.25		33	
対照	1.002	1.082	1.192	1.105	1.031	1.038
WV-1868	1.105	1.016	1.120	0.995	1.023	1.023
WV-3437	1.045	1.067	0.564	0.501	0.256	0.181
WV-3438	0.861	0.989	0.935	0.760	1.009	0.982
WV-3439	1.009	1.016	0.770	0.734	0.576	0.530
WV-3440		1.038	1.060	0.982	0.729	0.613
WV-3441	1.082	1.234	0.680	0.903	0.313	0.433
WV-3442	1.120	0.935	0.477	0.643	0.223	0.347
WV-3443	0.477	0.410	0.278	0.204	0.229	0.171
WV-3444	0.714	0.592	0.350	0.396	0.234	0.209
WV-3445	1.304	1.060	0.776	0.760	0.439	0.388
WV-3446	0.849	0.729	0.455	0.430	0.247	0.235
WV-3447	0.786	0.929	0.568	0.604	0.201	0.292
WV-3448	0.776	0.837	0.458	0.568	0.218	0.226

	2		8.25		33	
WV-3449	0.776	0.704	0.404	0.449	0.252	0.130
WV-3450	1.084	0.851	1.077	0.839	0.924	0.905

	2		8.25		33	
対照	1.002	1.082	1.192	1.105	1.031	1.038
WV-1868	1.105	1.016	1.120	0.995	1.023	1.023
WV-3423	0.634	0.600	0.407	0.419	0.315	0.280
WV-3424	0.634	0.754	0.350	0.445	0.124	0.286
WV-3425	1.002	1.023	0.729	0.643	0.347	0.345
WV-3426	1.023	0.797	0.487	0.427	0.364	0.367
WV-3427	0.849	0.897	0.709	0.781	0.621	0.572
WV-3428	1.052	1.089	0.831	0.922	0.942	1.002
WV-3429	1.060	0.982	0.588	0.604	0.401	0.340
WV-3430	1.074	1.184	0.935	0.942	0.505	0.449
WV-3431	0.600	0.675	0.391	0.364	0.208	0.237
WV-3432	0.975	0.955	0.630	0.639	0.276	0.326
WV-3433	0.596	0.685	0.240	0.270	0.215	0.146
WV-3434	0.885	0.714	0.261	0.342	0.206	0.193
WV-3435	0.584	0.584	0.350	0.311	0.288	0.261
WV-3436	1.074	0.797	0.760	0.661	0.515	0.477

	2		8.25		33	
対照	0.910	1.000	0.996	1.136	1.105	1.136
WV-1868	1.278	1.075	0.936	1.176	0.809	0.879
WV-3409	0.690	0.498	0.329	0.274	0.488	0.405
WV-3410	0.832	0.936	0.217	0.231	0.241	0.134
WV-3411	0.685	0.588	0.114	0.116	0.037	0.108
WV-3412		0.873	0.383	0.286	0.089	0.070
WV-3413	0.855	0.838	0.336	0.263	0.030	0.071
WV-3414	1.105	1.024	0.798	0.709	0.290	0.333
WV-3415	1.024		0.298	0.185	0.484	0.393
WV-3416	0.541	0.568	0.273	0.260	0.246	0.241
WV-3417	0.734	0.622	0.331	0.137	0.298	0.300
WV-3418	0.530	0.568	0.185	0.114	0.258	0.298
WV-3419	0.962	0.639	0.680	0.588	0.377	0.362
WV-3420		1.113	0.956	0.771	0.375	0.159
WV-3421	0.502	0.443	0.169	0.148	0.218	0.228
WV-3422	0.923	1.083	0.680	0.516	0.365	0.372

	2		8.25		33	
対照	0.910	1.000	0.996	1.136	1.105	1.136
WV-1868	1.278	1.075	0.936	1.176	0.809	0.879
WV-3395	0.419	0.247	0.336	0.198	0.338	0.331
WV-3396	1.024	0.982	0.452	0.553	0.249	0.195
WV-3397	0.685	0.976	0.365		0.182	0.096
WV-3398	1.053		0.159	0.273	0.061	0.052
WV-3399	0.357	0.440	0.284	0.141	0.221	0.282
WV-3400	0.867	0.861	0.553	0.458	0.184	0.160
WV-3401	1.252	0.904	0.481	0.383	0.133	0.093
WV-3402	0.437	0.302	0.122	0.096	0.070	0.046
WV-3403	1.176	1.218	1.003	1.144	0.879	0.929
WV-3404	0.195	0.367	0.155	0.135	0.269	0.215
WV-3405	1.024	0.695	0.377	0.258	0.194	0.208
WV-3406	1.287	1.075	1.314	1.201	1.314	0.969
WV-3407	0.949	0.917	0.609	0.498	0.326	0.125
WV-3408	0.239	0.360	0.107	0.187	0.265	0.161

	2		8.25		33	
対照	0.910	1.000	0.996	1.136	1.105	1.136
WV-1868	1.278	1.075	0.936	1.176	0.809	0.879
WV-3381	0.560	0.391	0.103	0.108	0.146	0.199
WV-3382	0.949	1.024	0.393	0.271	0.132	0.211
WV-3383	1.031	0.996	0.617	0.458	0.455	0.133
WV-3384	1.252	1.060	0.402	0.416	0.136	0.133
WV-3385	0.962	1.098	0.407	0.410	0.221	0.123
WV-3386	0.680	0.440	0.186	0.246	0.265	0.176
WV-3387	0.269	0.191	0.100	0.067	0.081	0.141
WV-3388	1.168	0.982	0.849	1.053	1.168	0.892
WV-3389	1.083	1.031	1.399	0.879	0.771	0.804
WV-3390	0.676	0.580	0.226	0.265	0.035	0.051
WV-3391	0.505	0.396	0.187	0.153	0.107	0.176
WV-3392	0.462	0.362	0.139	0.116	0.093	0.070
WV-3393	0.273	0.391	0.102	0.111	0.060	0.044
WV-3394	0.509	0.405	0.263	0.133	0.109	0.097

表１０９Ａ．オリゴヌクレオチドの活性。

【表１７４】

濃　度 (nM)	20	8	3.2	1.28	0.512	0.205	0.0819	0.0328	0.0131	0.0052
WV-8148	111.7	111.5	102.6	105.8	102.9	103.1	92	96.5	99.6	118.7

濃度(nM)	20	8	3.2	1.28	0.512	0.205	0.0819	0.0328	0.0131	0.0052
Hep3B	97.3	114.3	107.8	106.6	105.8	106.6	90.9	100.8	95.3	105.5
WV-8149	128.4	118	104.2	99.8	104.8	103.2	97.1	102.1	104.6	96.5
Hep3B	135.8	131.3	108.8	108.5	94.5	106.1	107.8	99.3	103.3	102.4
WV-8150	120.7	123.7	115	99.8	98.6	100.9	88.5	92.3	103.1	102
Hep3B	113	111.8	98.4	102.1	102.3	100	103	100.8	104	107.9
WV-8151	112.3	147	108.4	103.4	104.6	104.6	111.1	100.1	102.4	100
Hep3B	119.6	124.3	106.6	101.6	110.1	104.1	113.7	100.3	100.3	104.7
WV-8152	119.1	139.2	113	107	112.7	121	112.4	111.7	88.5	114.7
Hep3B	133.7	149	118.1	103.2	101.7	101.8	102.5	94.6	98.3	104.2
WV-8148	26.6	41.6	64.4	90.6	91.8	86.5	98.2	90.5	99.6	94.1
Huh7	35.5	54	65.7	87.4	85.8	87.5	86.8	100.9	99.3	90.2
WV-8149	23.2	33.1	64.6	83.6	87.2	94.4	82.9	94.8	79.1	92.5
Huh7	27.5	44.3	65.5	89.5	84.5	87.9	82.9	92	94.6	85.1
WV-8150	26.3	26.6	55	80.4	86.7	91.5	86.9	90.1	88.4	84.7
Huh7	20	29.6	52.7	92.1	83.4	91.9	97	84	86.9	93.5
WV-8151	13.4	28.7	59.7	82	90.6	92.4	90.2	84.4	78.1	85.7
Huh7	23.6	32.8	63.6	77.7	101.1	92.6	91.6	100.9	83.4	90.2
WV-8152	13.2	36.7	58.3	90.9	94.4	95.7	76.1	84.3	90.3	85.2
Huh7	18.1	47.5	61	84.7	93.9	86.2	96	92.6	84	90.1

nM	20	8	3.2	1.28	0.512	0.205	0.0819	0.0328	0.0131	0.0052
WV-8194	102.9	103.8	85.5	90.8	90.8	102.3	96.8	101.1	95.8	95.5
Hep3B	93.3	95.7	87.8	90	78.5	77.4	86.4	78.1	81	88.2

nM	20	8	3.2	1.28	0.512	0.205	0.0819	0.0328	0.0131	0.0052
WV-8195	107.9	103.7	96.6	91.5	91.7	92.1	94.1	105.6	107.4	95.7
Hep3B	123	101.5	92.9	89.4	92	86	88.3	101.9	104.3	99.3
WV-8196	86.5	108.1	106	90.1	96.1	87.3	93.3	87.9	100.1	103.5
Hep3B	112.8	126.8	98.2	86.9	83.2	82.4	88.8	95.5	92.8	101.9
WV-8197	140.8	123.5	108.9	87	91.5	92.8	106.1	98.1	107.7	94.5
Hep3B	143.8	132.1	98.1	85.6	85.3	80.7	84.6	88	95.2	93.5
WV-8198	99.5	101	89.4	85.4	88.6	94.9	88.4	95.8	95	97.2
Hep3B	119.8	90.9	85.3	95.8	93.3	80.1	82.9	82.4	86.9	88
WV-8194	8.1	13.3	32.2	69.5	91.6	100.4	89.2	91.8	90.4	81.5
Huh7	7.4	31.2	38	76	86.9	93.6	92.5	92	87.5	104.3
WV-8195	7.3	27	41.1	64.1	83.2	96.5	95.1	84.7	89.8	87.3
Huh7	14	20	37.1	57.8	95	94.3	85.4	90.7	97.6	85.8
WV-8196	8.9	19.5	26.7	64.4	78.5	88.3	83.2	88.1	81.1	81.1
Huh7	14.3	19.9	37.1	57.3	91.7	91.8	88.5	84.5	84	91.9
WV-8197	4.1	27.3	40.8	65.6	88.8	91.7	95.6	96	90.6	93.3
Huh7	14.8	26.8	44	62.4	83.9	96.5	89.1	97.9	92.9	81.8
WV-8198	7.9	19.9	36.5	68.6	94.6	90.6	90	94	90.9	89.9
Huh7	6.9	26.7	47.9	63.8	83.1	99.5	97.2	97.1	88.1	97.8

濃度 (nM)	20	8	3.2	1.28	0.512	0.205	0.0819	0.0328	0.0131	0.0052
WV-8171 Hep3B	102.4	98.1	108.8	104.7	111.4	107.4	102.2	112	95.9	92.4

濃度 (nM)	20	8	3.2	1.28	0.512	0.205	0.0819	0.0328	0.0131	0.0052
	94.9	94.6	89.8	102.6	97.2	101.8	96.4	98.9	97.7	90.6
WV-8172	105	105.3	116.3	108.9	120	105.5	101.4	100.9	94.3	99.9
Hep3B	92.8	90.5	92.7	90.1	96.8	90.6	97.9	92.5	96.7	84.7
	96.9	90.2	99.1	108.6	107.1	103.6	105.9	100.6	95.6	100.2
WV-8173	104.3	96.4	99	98.2	99.9	103.3	95.7	96.4	97.7	95.1
Hep3B										
	98	85.2	93.3	96.1	83.8	84.7	83	86.3	93.7	105.9
WV-8174	115.5	112.5	95.7	98.7	86.6	97.4	93.6	82.7	90.4	99.2
Hep3B										
	98.2	91	90.6	88	95.9	94.2	86.7	96	106.2	91.3
WV-8175	102.6	91.1	89.4	87.1	93.7	98.8	102.7	83.9	95.7	88.1
Hep3B										
WV-8171	22.1	39.4	56.7	76.8	76	87.5	75.8	95.2	83.1	77.8
Huh7	19.2	58.8	66.5	77.9	89.6	88.9	93.8	91	90.8	97.2
	13.9	30	54.5	80.4	88.1	87.6	79.8	85.4	82	98.4
WV-8172	20.6	43.1	54.6	78.4	89.4	92.4	93.6	99.8	109.4	105.5
Huh7										
	37.2	44.1	78.6	106.3	113.7	106.6	105.3	103.7	97.6	93.3
WV-8173	41	75.8	85.6	100.6	111.3	103.2	114.4	117.5	107.3	107.7
Huh7										
WV-8174	30.2	47.6	66.3	69.3	92.1	85.6	85.6	76.1	87.3	89.8
Huh7	19	40.9	52.4	77.2	92.2	96.6	88.8	92	92.1	91.8
	11.5	26.5	45.9	69.1	86.1	85.6	82.6	92.9	97	83.7
WV-8175	12.5	26.7	45.2	77.6	86.4	94.5	102.9	91.7	92	85.9
Huh7										
nM	20	8	3.2	1.28	0.512	0.205	0.0819	0.0328	0.0131	0.0052
WV-8217	88.4	85.5	87.5	86.9	89.2	90	98.6	98.5	97.1	86.5
Hep3B	93.3	83.5	76.7	80.1	78	77.9	77.6	74.8	79.8	86.6
	100.6	94.9	92	93.1	99.6	96	98.2	95.5	92.9	87.4
WV-8218	99.3	96.4	99.2	96.3	95.5	100.8	100.5	93.6	96.7	96.3
Hep3B										

濃度 (nM)	20	8	3.2	1.28	0.512	0.205	0.0819	0.0328	0.0131	0.0052
WV-8219 Hep3B	147.3	128.9	107.6	106.1	104.8	106.8	98.6	101.5	96.5	110.7
	126.8	103.2	94.8	93.5	94.2	96	100.6	103.3	96.7	102.9
WV-8220 Hep3B	104.2	115.4	103.9	97	106.9	102.2	99.4	105.1	99.1	95.3
	100	89.8	96.8	95.5	107.4	106.4	104.3	95.9	117	101
WV-8221Hep3B	110.2	104.7	97.7	102.6	104.1	106.4	102.6	100.3	102	98.4
	94.5	98.5	101.6	99.7	99.4	108.4	103	107.1	100.3	103.3
WV-8217 Huh7	26.8	37.9	58.2	81.9	94	101.3	112	105.2	97.8	28.2
	27.7	41	57.6	90.7	109.2	102.4	110.5	109.9	105.5	105.2
WV-8218 Huh7	21.6	45.8	56.1	77.7	86.9	97.3	82.6	88.5	86.1	73.9
	20.9	28.8	55.3	78.1	106.9	107.3	107.6	95.6	104.1	82.8
WV-8219 Huh7	31.5	31	42.7	62.7	92	91.7	85.7	75.7	77.2	85.7
	26	31.8	47.9	75	85.5	92.1	83.6	89.7	93.1	91.3
WV-8220 Huh7	4.8	16.3	31.8	66.1	78.6	77.8	79.7	71.7	81.1	80.3
	11.8	30.1	54.4	77.4	105.6	98.6	90.5	85.7	93.9	85.5
WV-8221 Huh7	6.2	21.4	31.8	48.6	78.3	85.8	75.5	83.8	85.3	93
	4.6	19.1	35.2	59.6	104.8	105.8	99.2	100.1	93.2	88.7

表１０９Ｂ．オリゴヌクレオチドの活性。

Ｈｕｈ７細胞中でのＩＣ５０（変異体アレル）：

【表１７５】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)	オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)
WV-8148	7.3	WV-8197	3.2
WV-8149	9.2	WV-8198	3.5
WV-8150	5.5	WV-8217	5.4
WV-8151	7.9	WV-8218	5.9
WV-8152	12.6	WV-8219	3.1
WV-8171	11.2	WV-8220	5.5
WV-8172	5.2	WV-8221	2.6
WV-8173	12	WV-8194	3.5

WV-8174	6.6	WV-8195	3
WV-8175	4.2	WV-8196	2.8

表１１０．オリゴヌクレオチドの活性。
Ｈｕｈ７細胞:

【表１７６】

	50	20	8	3.2	1.28	0.512	0.204	0.081	0.032	0.013
	23.1	43.8	72.8	101.4	102.4	103.3	85.5	91.9	93.7	92.0
WV-3861	30.1	52.2	89.3	103.4	95.9	93.4	99.4	104.5	89.7	104.8
	8.0	13.3	32.7	65.4	87.0	83.1	91.2	84.1	76.1	85.3
WV-7805	10.1	22.7	49.1	82.1	87.8	81.8	82.5	77.8	87.9	79.1
	5.3	15.3	26.8	60.5	88.1	85.0	92.1	85.8	84.2	90.3
WV-7828	4.3	10.0	41.1	54.4	79.6	90.2	89.0	90.2	99.3	83.6
	4.1	4.4	20.0	42.9	63.8	85.3	77.7	79.3	84.6	93.4
WV-7851	6.7	6.6	20.3	47.5	86.7	79.7	97.4	97.4	85.0	89.4
	18.4	29.4	35.5	71.2	88.8	91.2	75.3	84.9	86.5	90.6
WV-8149	46.2	21.9	47.2	80.7	86.5	93.9	83.9	90.5	101.4	95.3
	20.5	13.7	30.4	53.8	73.3	85.2	74.8	80.7	87.0	84.4
WV-8172	20.3	21.9	41.3	59.0	78.7	83.5	91.1	92.5	91.8	104.3
	23.2	11.4	15.4	64.8	71.9	74.1	82.8	87.0	88.5	76.4
WV-8195	22.7	14.6	23.5	62.1	80.2	85.0	99.0	99.6	104.0	100.4
	6.6	13.1	13.4	53.7	73.0	93.6	94.6	93.8	88.0	92.3
WV-8218	20.2	14.0	30.6	57.7	97.4	117.6	99.8	101.2	114.2	109.0
	50	20	8	3.2	1.28	0.512	0.204	0.081	0.032	0.013

	50	20	8	3.2	1.28	0.512	0.204	0.081	0.032	0.013
	3.7	22.4	60.6	94.6	92.3	99.2	88.2	97.2	92.0	104.1
WV-3864	18.9	27.5	68.5	114.8	95.1	113.1	100.1	117.6	110.2	118.9
	6.6	12.6	34.8	66.1	73.0	88.8	93.9	90.6	91.2	94.2
WV-7808	6.4	14.2	32.3	80.2	106.0	106.7	107.6	89.2	103.4	97.6
	4.8	7.9	27.1	62.1	80.6	82.5	91.4	92.8	93.6	93.7
WV-7831	8.0	13.1	29.4	62.2	90.7	122.5	105.5	120.7	115.5	97.9
	2.0	7.1	21.5	49.2	74.1	83.3	116.8	75.8	83.4	95.0
WV-7854	5.0	5.3	17.0	50.4	100.7	99.7	103.2	99.8	101.7	90.1
		14.4	33.7	80.7	82.8	80.8	84.3	86.5	89.7	88.2
WV-8152		23.4	40.1	77.3	106.3	96.3	97.7	99.9	97.1	79.5
	17.6	13.5	18.2	48.5	69.7	87.0	72.8	91.4	86.5	81.6
WV-8175	22.4	16.5	19.2	51.1	108.5	89.7	87.4	102.0	91.2	95.4
	16.6	8.3	15.1	43.7	78.0	81.9	82.7	75.3	91.5	88.2
WV-8198	7.1	5.1	23.9	46.3	93.6	103.2	103.6	93.8	125.9	96.0
	16.0	9.6	12.4	31.8	73.1	101.6	96.7	77.9	86.7	94.3
WV-8221	13.0	10.9	16.2	44.1	85.5	102.0	110.9	123.8	101.9	102.9

表１１１．オリゴヌクレオチドの活性。

脱塩基部位、特に（ホスファニル）オキシ）プロパン－１－オール（ＰＳ）または３’－（ホスファニル）オキシ）テトラヒドロフランを有する、いくつかのＰＮＰＬＡ３　ｓｓＲＮＡｉ剤も調製して試験した。２ｎＭでのオリゴヌクレオチド投与の結果を示し、オリゴヌクレオチドを、０、０ｎＭ．０５ｎＭ、０．１２８ｎＭ、０．３２ｎＭ、および０．８ｎＭでも試験した（データは示さず）。数値は概算であり、残存ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベル（ＰＮＰＬＡ３／ＨＰＲＴ１）を表し、１００は、１００％残存ｍＲＮＡレベル（０％ノッ

クダウン）を表すことになり、０は、０％残存ｍＲＮＡレベル（１００％ノックダウン）を表すことになる。本明細書における様々な表において、別段の注記がない限り、ｍＲＮＡのレベルを測定する。

オリゴヌクレオチド	2 nM	オリゴヌクレオチド	2 nM
WV-4098	30	WV-9277	44
WV-9273	72	WV-9278	55
WV-9274	73	WV-9279	39
WV-9275	74	WV-9280	82
WV-9276	52	WV-9281	68

表１１２．オリゴヌクレオチドの活性。

Ｃ３修飾を有する、いくつかのＡＰＯＣ３　ｓｓＲＮＡｉ剤も調製して試験した。２ｎＭでのオリゴヌクレオチド投与の結果を示し、オリゴヌクレオチドを、０、０ｎＭ．０５ｎＭ、０．１２８ｎＭ、０．３２ｎＭ、および０．８ｎＭでも試験した（データは示さず）。数値は概算であり、残存ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベル（ＰＮＰＬＡ３／ＨＰＲＴ１）を表し、１００は、１００％残存ｍＲＮＡレベル（０％ノックダウン）を表すことになり、０は、０％残存ｍＲＮＡレベル（１００％ノックダウン）を表すことになる。本明細書における様々な表において、別段の注記がない限り、ｍＲＮＡのレベルを測定する。

【表１７７】

オリゴヌクレオチド	2 nM	オリゴヌクレオチド	2 nM
WV-4098	31	WV-4098	31
WV-9261	62	WV-9272	81
WV-9262	69	WV-9284	75
WV-9263	72		
WV-9264	62		
WV-9265	56		
WV-9266	64		
WV-9267	43		
WV-9268	69		
WV-9269	71		

表１１３．オリゴヌクレオチドの活性。

２５ｎＭでのデータを示し、オリゴヌクレオチドを、０ｎＭ、１．６ｎＭ、および６．２ｎＭでも試験した（データは示さず）。オリゴヌクレオチドを、初代カニクイザル肝細胞中においてインビトロで試験した。

【表１７８】

オリゴヌクレオチド	25 nM
WV-3421	13
WV-9434	63

オリゴヌクレオチド	25 nM
WV-9439	55
WV-9444	37
WV-3421	12
WV-9435	62
WV-9440	37
WV-9445	34
WV-3421	17
WV-9431	92
WV-9436	70
WV-9441	73
WV-9432	53
WV-9437	36
WV-9442	54
WV-9433	77
WV-9438	44
WV-9443	69

表１１４．オリゴヌクレオチドの活性。

初代カニクイザル肝細胞。４ｎＭでのデータを示す。オリゴヌクレオチドを、０ｎＭ、０．１ｎＭ、０．２５ｎＭ、０．６６ｎＭ、１．６ｎＭ、および１０ｎＭでも試験した（データは示さず）。数値は、残存ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベル（ＰＮＰＬＡ３／ＨＰＲＴ１）を表し、数値は概算である。

【表１７９】

	Hep3b（野生型）	Huh7（変異体）
WV-9890	88	37
WV-12100	103	27
WV-9893	67	10
WV-12101	69	8

ＷＶ－９８９３およびＷＶ－１２１０１は、非対称型を有する。

非対称型を有するが、立体不規則的である追加のオリゴヌクレオチドを試験して、これはＰ９／Ｐ１２（９位および１２位）に二重変異を有する。ＷＶ－８６０９、ＷＶ－８８４７、ＷＶ－８８４８、ＷＶ－８８４９は全て、およそ４～５ｎＭのＩＣ５０を有した。

表１１５Ａ．オリゴヌクレオチドの活性。

いくつかのＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドは、その一部が非対称構造を有し、それらをラット肝臓ホモジネート中において安定性について２日目に試験した。数値は、残存する全長オリゴヌクレオチドの％を表し、数値は概算である。

【表１８０】

WV-7805	58
WV-8603	46
WV-8608	73
WV-9889	69
WV-9890	76
WV-8609	26
WV-8601	61
WV-8605	65
WV-8606	105
WV-9891	43
WV-9892	52
WV-9893	115

表１１５Ｂ．オリゴヌクレオチドの活性。

いくつかのオリゴヌクレオチドも調製し、これらは異なる遺伝子、第ＸＩ因子（ＦＸＩまたはＦ１１）のマウスホモログを標的とし、ＧａｌＮＡｃまたはＰＦＥリガンドのいずれかのトリ、バイまたはモノアンテナ型リガンドであった追加成分を含んでいた。これらを、０．３、１または３ｍｐＫ　ＱＤ×３でマウスに投与した。以下の数値は、対照と比較した３ｍｐｋでのｍＦＸＩ／ｍＨＰＲＴ１　ｍＲＮＡレベルを表す。マウスにはまた、０．３ｍｐｋおよび１ｍｐｋでオリゴヌクレオチドを投与した（データは示さず）。

【表１８１】

オリゴヌクレオチド	リガンド	mFX1/mHPRT1
WV-3969	トリＧａｌＮＡｃ	23
WV-5287	トリＰＦＥリガンド	22
WV-7299	バイＧａｌＮＡｃ	22
WV-7300	バイＰＦＥリガンド	20
WV-7297	モノＧａｌＮＡｃ	74
WV-7298	モノＰＦＥリガンド	43

表１１５Ｃ．オリゴヌクレオチド。

【表１８２】

オリゴヌクレオチド	配列	裸の配列	立体化学
WV-7297	Mod038L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo * A * T * m5C * m5C * A * m5C * T * T * T * m5C * Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo	TGGTAA TCCACTT TCAGAGG	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-	Mod039L001Teo * Geo * Geo * Teo * Aeo	TGGTAA	OXXXXXXXXXX

オリゴヌクレオチド	配列	裸の配列	立体化学
7298	＊A＊T＊m5C＊m5C＊A＊m5C＊T＊T＊T＊m5C＊Aeo＊Geo＊Aeo＊Geo＊Geo	TCCACTTTCAGAGG	XXXXXXXXX
WV-7299	Mod040L001Teo＊Geo＊Geo＊Teo＊Aeo＊A＊T＊m5C＊m5C＊A＊m5C＊T＊T＊T＊m5C＊Aeo＊Geo＊Aeo＊Geo＊Geo	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-7300	Mod041L001Teo＊Geo＊Geo＊Teo＊Aeo＊A＊T＊m5C＊m5C＊A＊m5C＊T＊T＊T＊m5C＊Aeo＊Geo＊Aeo＊Geo＊Geo	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-5287	Mod034L001Teo＊Geo＊Geo＊Teo＊Aeo＊A＊T＊m5C＊m5C＊A＊m5C＊T＊T＊T＊m5C＊Aeo＊Geo＊Aeo＊Geo＊Geo	TGGTAATCCACTTTCAGAGG	OXXXXXXXXXXXXXXXXXX

本表の様々な成分（例えば、＊、Ｍｏｄ０３８など）は、表１Ａのものと同じである。これらのオリゴヌクレオチドの全ては一本鎖であるが、配列は書式設定のために複数行に分割している。

ＰＦＥリガンドまたはＧａｌＮＡｃのいずれかのトリ、ビスまたはモノアンテナ型リガンドを含む、様々なＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドを構築した。そのようなオリゴヌクレオチドは、以下を含む:

表１１５Ｄ．オリゴヌクレオチド。

【表１８３】

オリゴヌクレオチド	リガンド
WV-6558	トリＧａｌＮＡｃ
WV-9542	トリＰＦＥ
WV-9543	ビスＧａｌＮＡｃ
WV-9544	ビスＰＦＥ
WV-9545	モノＧａｌＮＡｃ
WV-9546	モノＰＦＥ

WAVE ID	配列	裸の配列	立体化学
WV-6558	Mod001L001Aeo＊SGeom5CeoTeoTeo＊RC＊ST＊ST＊SG＊RT＊SC＊SC＊RA＊SG＊SC＊RTeoTeoTeoAeo＊STeo	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-9542	Mod083L001Aeo＊SGeom5CeoTeoTeo＊RC＊ST＊ST＊SG＊RT＊SC＊SC＊RA＊SG＊SC＊RTeoTeoTeoAeo＊STeo	AGCTTCTTGTCCAGCTTTAT	OSOOORSSSRSSRSSROOOS
WV-	Mod079L001Aeo＊SGeom5CeoTeoTeo＊RC	AGCTTCTTGTC	OSOOORSSSRS

WAVE ID	配列	裸の配列	立体化学
9543	* ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	CAGCTTTAT	SRSSROOOS
WV-9544	Mod080L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	AGCTTCTTGTC CAGCTTTAT	OSOOORSSSRS SRSSROOOS
WV-9545	Mod081L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	AGCTTCTTGTC CAGCTTTAT	OSOOORSSSRS SRSSROOOS
WV-9546	Mod082L001Aeo * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeoTeoTeoAeo * STeo	AGCTTCTTGTC CAGCTTTAT	OSOOORSSSRS SRSSROOOS

本表の様々な成分（例えば、＊、Ｍｏｄ０８３など）は、表１Ａのものと同じである。これらのオリゴヌクレオチドの全ては一本鎖であるが、配列は書式設定のために複数行に分割している。

表１１５Ｅ．オリゴヌクレオチドの活性

全てのオリゴヌクレオチドを、動物に３ｍｇ／ｋｇ単回用量（皮下）で１日目に投与した。加えて、ＷＶ－６５５８およびＷＶ－９５４２も、動物に１ｍｇ／ｋｇ単回用量（皮下）で１日目に投与した。血清を、０日目、８日目、１５日目、２２日目、２９日目、３６日目、４３日目、および５０日目に収集した。各群は５匹の動物を含有していた。ＰＢＳおよびＷＶ－８８７７（ＡＰＯＣ３ではない遺伝子を標的とする）は、陰性対照であった。

数値はＡＰＯＣ３タンパク質の相対レベルを示し、１．００はＰＢＳと比較して１００％を表す。

この試験を含む、様々なインビボ試験において、試験した動物は、ヒトＡＰＯＣ３遺伝子を発現するトランスジェニックマウスであった。

【表１８４】

日	0	8	15	22	29	36	43	50
	1.52	0.95	1.50	0.56	0.96	1.07	1.57	1.74
	0.59	0.73	0.74	0.87	0.90	0.90	0.73	0.71
	1.21	0.99	1.10	1.34	0.89	0.82	0.62	0.78
	0.67	1.14	0.89	0.99	0.89	0.86	0.95	0.86
PBS	1.01	1.20	0.76	1.24	1.35	1.36	1.13	0.91
	1.56	1.24	1.67	1.59	2.37	1.56	1.47	2.27
	0.78	0.73	0.85	0.80	1.15	0.61	0.75	1.19
	1.08	0.81	1.42		1.84	1.21	1.73	3.05
WV-8877	0.71	1.21	0.74	0.62	1.02	1.07	0.95	1.48
	1.28	1.21	0.60	0.80	1.13	1.50	0.86	
WV-6558	2.74	0.06	0.05	0.06	0.11	0.38	0.69	1.43
	1.15	0.17	0.05	0.04	0.09	0.27	0.01	0.81

日	0	8	15	22	29	36	43	50
	0.38	0.04	0.05	0.10	0.18	0.45	0.53	1.07
	0.44							
	0.41	0.04	0.04	0.08	0.09	0.11	0.13	0.22
	1.10	0.23	0.05	0.07	0.13	0.23	0.32	0.78
	0.71	0.03	0.02	0.04	0.06	0.09	0.20	0.28
	0.59	0.05	0.04	0.08	0.16	0.72	0.90	0.80
WV-	0.32	0.03	0.02	0.04	0.09	0.37	0.54	0.55
9542	0.40	0.03	0.03	0.06	0.21	0.39	0.49	0.58
	0.48	0.03	0.05	0.09	0.08	0.21	0.27	0.49
	1.19	0.06	0.06	0.09	0.06	0.09	0.57	0.96
	0.79	0.05	0.04	0.17	0.06	0.15	0.42	0.80
WV-	0.79	0.09	0.03	0.28	0.20	0.17	0.28	0.59
9543	0.48	0.04	0.02	0.08	0.06	0.12	0.17	0.32
	0.91		0.04	0.06	0.06	0.19	0.26	0.67
	0.94	0.10	0.03	0.08	0.09	0.15	0.34	0.76
	1.72	0.19	0.04	0.07	0.09	0.25	0.60	0.83
WV-	1.92	0.28	0.07	0.10	0.11	0.13	0.26	0.56
9544	0.81	0.04	0.05	0.11	0.12	0.20	0.32	0.73
	0.49	0.03	0.07	0.16	0.21	0.32	0.66	0.60
	1.14	0.22	0.04	0.10	0.15	0.58	0.76	0.97
	0.58	0.03	0.04	0.15	0.27	0.67	1.16	0.97
WV-	0.64	0.03	0.04	0.19	0.42	0.98	1.38	0.96
9545	0.60	0.05	0.03	0.08				
	3.33	0.20	0.06	0.27	0.24	0.49	1.13	1.31
	1.03	0.11	0.04	0.09	0.14	0.46	0.55	0.68
	1.20	0.28	0.12	0.20	0.31	0.95	1.75	1.39
WV-	0.71	0.15	0.04	0.19	0.39	0.26	0.75	0.36
9546	0.18	0.04	0.02	0.20	0.28	0.21	0.56	0.56

表１１５Ｆ．パートＩ．肝臓中におけるオリゴヌクレオチドの蓄積

肝臓中におけるオリゴヌクレオチドの蓄積も、単回３ｍｇ／ｋｇ用量の３０分後に分析した。数値は、μｇオリゴヌクレオチド／ｇ組織を示す。試験した動物は、ヒトＡＰＯＣ３遺伝子を発現するトランスジェニックマウスであった。

【表１８５】

PBS	WV-6558	WV-9542	WV-9543	WV-9544	WV-9545	WV-9546
0	2.95	1.73	3.52	3.82	2.02	4.27
0	2.46	1.69	2.49	4.19	1.99	1.37
0	2.48	0.45	1.14	2.74	1.30	1.29
0	1.85	1.09	2.12	2.26	1.14	1.25
0	1.79	1.43	4.26	1.88	1.07	0.82

同じ実験において：肝臓中におけるオリゴヌクレオチドの蓄積を、単回１ｍｇ／ｋｇ用量の３０分後にＷＶ－６５５８およびＷＶ－９５４２についても分析した。数値は、μｇオリゴヌクレオチド／ｇ組織を示す。

【表１８６】

PBS	WV-6558 1mpk	WV-9542 1mpk
0	1.92	0.46
0	1.77	1.08
0	1.43	0.56
0	0.68	0.30
0	0.18	0.67

表１１５Ｆ．パートＩＩ．肝臓中におけるオリゴヌクレオチドの蓄積

肝臓中におけるオリゴヌクレオチドの蓄積を、単回３ｍｇ／ｋｇ用量の８日後にも分析した。数値は、μｇオリゴヌクレオチド／ｇ組織を示す。試験した動物は、ヒトＡＰＯＣ３遺伝子を発現するトランスジェニックマウスであった。

【表１８７】

PBS	WV-6558	WV-9542	WV-9543	WV-9544	WV-9545	WV-9546
0	3.30	2.93	6.83	4.56	3.55	3.83
0	3.49	2.20	6.56	4.45	2.23	4.05
0	3.18	1.34	4.58	2.72	1.94	2.28
0	2.41	1.61	3.87	2.31	3.03	2.12
0	1.43	2.90	4.10	2.36	1.85	3.50

同じ実験において：肝臓中におけるオリゴヌクレオチドの蓄積を、単回１ｍｇ／ｋｇ（１ｍｐｋ）用量の８日後にＷＶ－６５５８およびＷＶ－９５４２についても分析した。数値は、μｇオリゴヌクレオチド／ｇ組織を示す。

【表１８８】

PBS	WV-6558 1mpk	WV-9542 1mpk
0	0.72	1.08
0	0.74	1.20
0	0.60	0.75
0	0.55	0.57
0	0.63	0.63

データは、ＡＰＯＣ３オリゴヌクレオチドと複合化した様々なリガンドの有効性を示し、これらの同じリガンドを、ＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチド上にも複合化し得る。

表１１６．オリゴヌクレオチドの活性。

様々なＰＮＰＬＡ３　ＲＮＡｉ剤を、ラット肝臓ホモジネート中で安定性について試験した。数値は、５日目の残存する全長オリゴヌクレオチドのパーセントを表し、オリゴヌクレオチドを２日目でも試験して（データは示さず）、数値は概算である。一部のオリゴヌクレオチドは５’－ＤＮＡ－Ｔを含み、一部のオリゴヌクレオチドは５’－Ｒｃ－Ｍｅ－Ｔを含む。

【表１８９】

WV-8095	62
WV-9495	61
WV-9499	86
WV-8701	49
WV-9496	71
WV-9500	99

表１１７．オリゴヌクレオチドの活性。

トリアンテナ型ＧａｌＮＡｃ複合体である追加成分を有する、様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドも有効性について試験した。オリゴヌクレオチドを、インビトロでＨｕｈ７－１４８ＯＥ細胞（ＰＮＰＬＡ３の変異体アレルを含む）上において１０ｎＭで試験した。数値は、ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベル（ＰＮＰＬＡ３／ＨＰＲＴ１）を表し、数値は概算である。多くの場合、オリゴヌクレオチドは、カニクイザル（非ヒト霊長類またはＮＨＰ）肝細胞中における野生型ＰＮＰＬＡ３の有意なノックダウンを示さなかった。例えば、ＷＶ－８１３２、ＷＶ－８６００、ＷＶ－９８６８およびＷＶ－９８６０は、最高１０ｎＭで試験した場合に、カニクイザル（非ヒト霊長類またはＮＨＰ）肝細胞中における野生型ＰＮＰＬＡ３の有意なノックダウンを示さなかった（データは示さず）。

表１１８．オリゴヌクレオチドの活性。

様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の細胞中においてインビトロで試験した。本表において、１００．００は、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡを表すことになる。

【表１９０】

陰性対照	100	陰性対照	100
WV-993	117	WV-993	117
WV-7805	20	WV-8600	47
WV-8132	54	WV-8564	47
WV-8566	67	WV-8596	62
WV-8599	82	WV-8597	38
WV-9859	56		
WV-9670	57		

陰性対照	100	陰性対照	100
WV-993	117	WV-993	117
WV-9868	48	WV-9860	65
WV-9869	50	WV-9861	58
WV-9870	53	WV-9862	62

表１１９．オリゴヌクレオチドの活性。

様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、ＲＮａｓｅ　Ｈアッセイにおいてインビトロで試験した。

ＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、野生型アレル（ＷＶ－８８０８）または１４８アレル（ＷＶ－８８０７）であった標的ＲＮＡの存在下でインキュベートした。数値は、残存する標的ＲＮＡ（ＷＶ－８８０８またはＷＶ－８８０７）のパーセンテージを表す。本

表において、１００．００は、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡを表すことになる。

【表１９１】

時間（分）	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-7805+WV-8807	100.0	94.1	93.4	88.6	90.6	82.8	74.5	73.4
WV-8603+WV-8807	100.0	93.1	89.7	84.4	91.0	82.4	73.0	66.4
WV-8608+WV-8807	100.0	95.4	92.2	89.8	87.4	81.4	79.7	72.1
WV-9889+WV-8807	100.0	90.9	87.7	81.9	85.7	74.4	72.9	66.4
WV-9890+WV-8807	100.0	92.7	89.6	85.4	88.7	77.0	75.8	66.8
WV-7805+WV-8808	100.0	99.5	97.7	98.1	96.9	96.2	95.6	93.4
WV-8603+WV-8808	100.0	102.2	99.4	100.3	99.1	98.5	99.2	95.6
WV-8608+WV-8808	100.0	98.8	97.5	96.9	95.9	96.9	95.5	94.1
WV-9889+WV-8808	100.0	99.9	99.2	99.5	98.6	97.8	97.2	96.3
WV-9890+WV-8808	100.0	107.5	100.7	100.8	99.1	104.2	98.3	97.5
時間（分）	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-8601+WV-8807	100.0	93.1	90.9	90.4	91.4	88.2	85.6	80.1
WV-8605+WV-8807	100.0	98.3	96.0	96.4	96.0	96.0	87.1	86.7
WV-8606+WV-8807	100.0	90.1	91.6	90.7	90.9	86.6	82.4	79.1
WV-8609+WV-8807	100.0	92.1	89.0	83.8	85.5	75.6	75.7	69.0
WV-8601+WV-	100.0	99.0	100.2	100.2	97.8	97.6	97.2	94.1

時間（分）	0	5	10	15	20	30	45	60
8808								
WV-8605+WV-8808	100.0	100.7	99.7	100.9	98.4	99.1	98.5	94.6
WV-8606+WV-8808	100.0	101.2	97.6	98.1	96.3	97.0	96.5	93.9
WV-8609+WV-8808	100.0	96.7	93.7	98.6	96.8	95.6	96.2	94.5
時間（分）	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-9891+WV-8807	100.0	91.6	88.3	86.1	87.9	79.8	75.6	75.2
WV-9892+WV-8807	100.0	93.2	86.9	83.5	84.3	74.2	64.2	58.6
WV-9893+WV-8807	100.0	94.6	88.6	86.6	88.6	77.4	69.0	65.6
WV-9891+WV-8808	100.0	98.3	98.6	96.9	95.0	94.2	92.8	89.8
WV-9892+WV-8808	100.0	100.7	101.8	100.7	99.3	97.9	97.4	95.7
WV-9893+WV-8808	100.0	100.1	100.3	100.2	99.3	96.3	96.1	93.5
時間（分）	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-9894+WV-8807	100.0	96.2	90.1	85.1	84.7	79.5	76.8	74.9
WV-9895+WV-8807	100.0	97.0	92.5	87.1	84.3	77.0	71.8	70.7
WV-9896+WV-8807	100.0	98.2	93.2	86.0	81.8	74.8	69.2	70.0
WV-9894+WV-8808	100.0	98.8	97.1	97.4	96.1	94.0	95.4	91.4
WV-9895+WV-8808	100.0	99.9	97.1	98.5	99.3	96.1	96.4	93.6
WV-9896+WV-8808	100.0	99.2	99.0	98.3	96.4	95.6	93.8	90.6

ＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドＷＶ－９８０、ＷＶ－９８９３、ＷＶ－８６０６およびＷＶ－７８０５はまた、ＰＮＬＡ３　１４８変異を有するＨｕｈ７細胞中でＰＮＰＬＡ３　１４８変異体ｍＲＮＡレベルを有意に減少させた（ＨＰＲＴ１と比較して、１２．５ｎＭで約２５～５５％残存変異体ＰＮＰＬＡ３まで）が、これらのオリゴヌクレオチドは、野生型ＰＮＰＬＡ３を有するＨｕｈ７細胞中では野生型ＰＮＰＬＡ３レベルを有意に減少させなかった（１２．５ｎＭで約９０％またはそれを超える残存野生型ＰＮＰＬＡ３レベル）。

表１２０．オリゴヌクレオチドの活性。

様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、オリゴヌクレオチドを用いた処理から４８時間後のＨｅｐ３Ｂ細胞中においてインビトロで試験した。本表において、１．００は、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡを表すことになる。

【表１９２】

濃　度(nM)(exp10)	1.398	0.796	0.194	-0.408	-1.010	-1.612	-2.214	-2.816
WV-3380	0.059	0.193	0.568	0.809	0.809	0.917	1.032	0.983
	0.092	0.365	0.720	0.862		1.004	1.121	
WV-3986	0.379	0.444	0.673	0.790	0.870	0.870	0.993	0.933
	0.486	0.551	0.752	0.901	1.007	0.939	0.876	1.140
WV-3987	0.400	0.521	0.742	0.870	0.959	0.889	0.986	0.952
	0.451	0.594	0.914	0.966	1.086	0.972	1.021	1.072
WV-3988	0.496	0.521	0.742	1.021	0.946	1.079	0.907	0.959
	0.328	0.615	0.920	1.057	1.064	0.979	0.901	1.133

濃　度(nM)(exp10)	1.398	0.796	0.194	-0.408	-1.010	-1.612	-2.214	-2.816
WV-3393	0.115	0.165	0.438	0.795	0.882	1.028	1.086	0.986
	0.080	0.218	0.555	0.835	0.952	1.064	0.933	1.057
WV-3989	0.316	0.279	0.547	0.790	0.852	0.993	0.966	1.000
	0.295	0.412	0.651	0.889	1.049	1.140	0.986	1.173
WV-3990	0.259	0.444	0.624	0.979	1.109	1.021	1.007	0.993
	0.274	0.559	0.779	0.959	1.079	1.042	1.049	1.164

表１２１．オリゴヌクレオチドの活性。

様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、オリゴヌクレオチドを用いた処理から４８時間後のＨｅｐ３Ｂ細胞中においてインビトロで試験した。本表において、１．００は、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡを表すことになる。

【表１９３】

濃　度(nM)(exp10)	1.398	0.796	0.194	-0.408	-1.010	-1.612	-2.214	-2.816
WV-3402	0.146	0.207	0.457	0.907	0.933	0.959	0.939	0.952
	0.104	0.319	0.697	0.914	0.926	1.028	1.094	1.102

WV-3991	0.216	0.423	0.582	0.858	0.907	0.966	0.870	0.966
	0.303	0.500	0.722	1.049	0.895	0.979	1.042	1.035
WV-3992	0.303	0.384	0.594	0.823	0.818	0.907	0.847	0.852
	0.321	0.423	0.673	0.914	0.933	0.907	0.959	1.057

表１２２．オリゴヌクレオチドの活性。

様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、オリゴヌクレオチドを用いた処理から４８時間後のＨｅｐ３Ｂ細胞中においてインビトロで試験した。本表において、１．００は、

オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡを表すことになる。

【表１９４】

濃　度(nM)(exp 10)	1.398	0.796	0.194	-0.408	-1.010	-1.612	-2.214	-2.816
WV-3387	0.091	0.205	0.527	0.811	1.070	0.881	0.977	0.971
	0.081	0.135	0.391	0.851	1.033	0.964	0.944	1.070
WV-3993	0.998	0.912	1.026	1.062	1.308	1.019	1.019	0.957
	0.869	0.912	1.123	1.077	1.084	1.048	1.055	1.100
WV-3994	0.944	0.991	1.195	1.040	1.107	1.012	1.123	0.971
	0.857	0.991	1.146	1.077	1.092	1.138	1.033	1.154

表１２３．オリゴヌクレオチドの活性。

様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、オリゴヌクレオチドを用いた処理から４８時間後のＨｅｐ３Ｂ細胞中においてインビトロで試験した。本表において、１．００は、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡを表すことになる。

【表１９５】

濃　度(nM)(exp 10)	1.398	0.796	0.194	-0.408	-1.010	-1.612	-2.214	-2.816
WV-3391	0.176	0.264	0.502	0.912	0.944	1.170	1.077	0.887
	0.141	0.230	0.531	0.788	1.040	1.146	1.005	1.005
WV-3995	0.925	1.026	0.977	1.131	1.162	0.984	1.123	0.811
	0.751	0.957		1.123		1.162	1.062	0.971
WV-3996	0.893	0.899	0.833	0.991	1.203	1.146	1.138	0.964
	0.875	0.899	0.851	1.187		1.123	1.040	1.131

表１２４．オリゴヌクレオチドの活性。

様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の細胞中においてインビトロで試験した。本表において、１００．００は、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡを表すことになる。

【表１９６】

	0.312 nM		1.25 nM		5 nM	
対照	76.5	84.9	111.7	106.6	113.9	99.1
WV-3380	86.7	79.0	58.4	60.3	27.2	28.6
wv-4054	60.3	49.1	67.6	53.4	65.5	45.5
wv-4098	62.0	43.3	57.7	50.9	38.5	52.8
WV-6585	58.8	56.9	71.3	90.8	89.4	79.0
WV-6586	82.1	53.7	82.5	79.5	89.0	66.2
WV-6587	49.9	45.3	103.1	56.0	74.7	77.9
WV-6588	58.6	60.9	82.1	84.9	86.5	85.3
WV-6589	61.8	51.3	92.2	94.4	77.8	83.5
WV-6590	63.7	64.3	62.9	83.9	85.5	60.8
WV-6591	83.3	71.4	74.7	75.2	76.3	94.2
WV-6592	49.7	39.8	51.4	40.4	54.3	39.4
WV-6593	68.1	77.7	58.3	89.3	64.6	70.7
WV-6594	82.1	53.7	58.7	59.1	61.6	62.2
WV-4054	58.7	35.6	55.3	49.8	66.0	60.3
WV-6595	40.9	52.4	58.0	54.5	60.5	56.2
WV-6596	48.6	40.2	57.2	49.4	46.9	49.2
WV-6597	27.7	31.4	41.8	52.7	61.3	45.0
WV-6598	40.1	35.4	59.1	53.6	44.5	42.3
WV-6599	37.3	54.3	73.0	61.8	76.6	69.6
WV-6600	64.7	67.5	88.7	105.6	95.3	115.7
WV-6601	74.2	48.0	64.4	51.4	97.0	81.9
WV-6602	64.7	51.6	64.0	63.3	95.8	64.1
WV-6603	57.8	40.4	85.7	73.9	67.1	71.1
WV-6604	50.7	50.5	57.8	47.0	72.0	47.1
WV-6605	52.1	52.5	58.2	57.8	58.9	57.8
WV-6606	27.1	56.6	52.4	51.1	77.7	53.9
WV-6607	35.7	41.6	44.0	37.0	76.2	53.7

表１２５．オリゴヌクレオチドの活性。

様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の細胞中においてインビトロで試験した。本表において、１００．００は、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡを表すことになる。

【表１９７】

	0.312 nM		1.25 nM		5 nM	
対照	76.5	84.9	111.7	106.6	113.9	99.1

	0.312 nM		1.25 nM		5 nM	
WV-3380	86.7	79.0	58.4	60.3	27.2	28.6
wv-4054	60.3	49.1	67.6	53.4	65.5	45.5
wv-4098	62.0	43.3	57.7	50.9	38.5	52.8
WV-6608	74.0	71.3	64.3	80.2	90.8	81.4
WV-6609	88.6	51.9	71.6	57.7	66.3	61.2
WV-6610	51.1	59.5	65.1	51.7	61.2	60.6
WV-6611	40.9	47.5	61.7	57.3	63.2	75.1
WV-6612	50.9	59.8	50.6	53.3	75.4	54.3
WV-6613	39.0	49.1	49.5	35.6	53.8	43.5
WV-6614	51.6	65.2	43.6	59.6	47.8	67.1
WV-6615	45.7	70.0	40.0	41.6	44.1	53.2
WV-5305	61.4	82.3	73.1	100.3	83.3	101.0
WV-6616	63.6	49.3	67.0	74.3	62.0	70.1
WV-6617	67.5	45.2	44.0	54.6	54.9	59.2
WV-6618	53.4	44.2	45.4	46.4	66.5	32.9
WV-6619	56.7	28.9	64.4	50.3	49.7	42.9
WV-6620	61.8	55.6	57.8	90.1	37.8	52.5
WV-6621	63.3	51.1	55.0	73.3	31.4	54.7
WV-6622	67.5	34.7	55.2	48.0	27.4	61.7
WV-6623	57.1	56.5	73.3	88.7	78.4	95.9

表１２６．オリゴヌクレオチドの活性。

様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の細胞中においてインビトロで試験した。本表において、１００．００は、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡを表すことになる。

【表１９８】

	0.312 nM		1.25 nM		5 nM	
対照	76.5	84.9	111.7	106.6	113.9	99.1
WV-3380	86.7	79.0	58.4	60.3	27.2	28.6
wv-4054	60.3	49.1	67.6	53.4	65.5	45.5
wv-4098	62.0	43.3	57.7	50.9	38.5	52.8
WV-6624	59.2	71.5	52.2	78.3	64.7	59.0
WV-6625	53.7	50.7	49.4	41.9	53.1	51.1
WV-6626	62.3	58.2	65.0	70.4	39.7	53.9
WV-6627	57.5	51.1	66.9	59.1	49.2	52.9
WV-6628	44.8	48.6	61.5	59.8	50.4	63.3
WV-6629	61.4	54.4	59.5	86.7	52.5	58.3
WV-6630	40.8	54.1	44.5	46.3	56.3	54.3
WV-6631	61.0	61.4	47.6	111.2	75.1	70.1

	0.312 nM		1.25 nM		5 nM	
WV-6632	67.5	96.3	93.1	79.0	84.8	86.5
WV-6633	61.1	56.4	51.8	37.1	40.6	46.0
WV-6634	66.7	65.7	52.8	51.9	39.1	39.0
WV-6635	90.3	63.6	72.6	68.6	66.7	70.6
WV-6636	68.0	40.3	57.7	55.9	45.1	50.6
WV-6637	68.0	46.2	46.9	60.4	40.2	69.4
WV-6638	46.2	38.0	64.8	41.3	40.3	32.9

表１２７．オリゴヌクレオチドの活性。

様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の細胞中においてインビトロで試験した。本表において、１００．００は、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡを表すことになる。

【表１９９】

	0.312 nM		1.25 nM		5 nM	
対照	76.5	84.9	111.7	106.6	113.9	99.1
WV-3380	86.7	79.0	58.4	60.3	27.2	28.6
wv-4054	60.3	49.1	67.6	53.4	65.5	45.5
wv-4098	62.0	43.3	57.7	50.9	38.5	52.8
WV-6639	94.8	81.0	113.1	90.2	68.5	69.4
WV-6640	91.3	78.0	60.4	87.5	87.7	61.7
WV-6641	76.4	113.6	83.1	87.6	59.6	65.0
WV-6642	95.0	104.3	90.6	98.5	74.8	73.5
WV-6643	126.6	90.1	96.8	77.1	60.0	75.3
WV-6644	125.8	94.5	89.9	85.1	81.4	63.5
WV-6645	93.1	74.3	97.7	66.4	68.9	40.8
WV-6646	83.5	80.4	85.1	60.9	56.7	33.7
WV-6647	92.9	77.8	91.8	79.8	125.9	62.3
WV-6648	104.4	88.7	92.0	111.5	67.3	73.3
WV-6649	106.9	85.8	79.7	85.5	78.4	74.5
WV-6650	94.6	79.2	87.4	91.5	66.5	97.9
WV-6651	116.4	74.8	92.2	96.8	58.0	57.3
WV-6652	114.1	70.2	110.9	94.0	88.6	66.4
WV-6653	116.1	89.1	90.0	100.0	77.3	72.9
WV-6654	84.9	99.0	101.1	128.1	67.4	70.9
WV-6655	102.0	99.5	116.9	83.8	114.7	85.6
WV-6656	115.3	119.9	114.7	85.2	101.0	108.4
WV-6657	88.6	94.1	114.1	109.7	94.6	100.4
WV-6658	114.4	92.2	131.2	134.7	133.3	90.6
WV-6659	116.9	104.2	122.1	96.6	99.8	122.3

	0.312 nM		1.25 nM		5 nM	
WV-6660	104.7	79.5	124.1	100.2	79.7	88.5

表１２９．オリゴヌクレオチドの活性。
様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の細胞中においてインビトロで試験した。本表において、１００．００は、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡを表すことになる。
【表２００】

	0	0.1nM	0.4 nM	3.0 nM	12.5 nM
WV-4098	96.1	76.8	61.7	58.2	53.6
	105.7	73.2	58.3	47.9	57.9
WV-7776	107.4	92.5	117.0	85.0	74.7
	85.4	93.1	102.7	73.4	62.5
WV-7777	107.4	107.4	88.2	63.2	71.7
	90.9	90.9	73.4	73.1	59.8

表１３０．オリゴヌクレオチドの活性。
様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、Ｈｕｈ７細胞中においてインビトロで試験した。ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡの残存レベルを示し、ＰＮＰＬＡ３はＨＰＲＴ１に対する相対値である。本表において、１００．００は、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡを表すことになる。
【表２０１】

	WV-4098	WV-7465	WV-8076
	103.4	112.5	101.0
0	86.2	95.5	109.7
0.02 nM	82.5	62.8	67.2
	91.2	61.6	79.1
0.1 nM	54.4	39.5	46.5
	56.3	48.4	72.2
0.4 nM	49.6	31.2	46.6
	48.1	42.7	43.9
3.125 nM	21.9	39.2	82.0
	33.7	37.1	79.7

表１３１．オリゴヌクレオチドの活性。
様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、Ｈｕｈ７細胞中においてインビトロで試験した。ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡの残存レベルを示し、ＰＮＰＬＡ３はＨＰＲＴ１に対する相対値である。本表において、１００．００は、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡを表すことになる。

【表２０２】

	WV-4098	WV-8080	WV-8081
	103.4	83.3	79.2
0	86.2	109.8	89.9
0.02	82.5	58.1	97.2
nM	91.2	89.1	92.4
0.1	54.4	71.2	91.7
nM	56.3	72.1	95.5
0.4	49.6	79.8	94.4
nM	48.1	97.9	108.2
3.125	21.9	59.3	115.6
nM	33.7	62.0	122.4

表１３２．オリゴヌクレオチドの活性。

様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、Ｈｕｈ７細胞中においてインビトロで試験した。ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡの残存レベルを示し、ＰＮＰＬＡ３はＨＰＲＴ１に対する相対値である。本表において、１００．００は、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３ｍＲＮＡを表すことになる。

【表２０３】

	WV-4098	WV-8077	WV-8078	WV-8079
	103.4	108.4	94.0	80.9
0	86.2	107.6	98.3	87.7
0.02	82.5	102.1	96.4	71.1
nM	91.2		99.8	69.3
0.1	54.4	87.6	93.9	75.6
nM	56.3	87.9	118.3	97.5
0.4	49.6	83.4	91.0	88.6
nM	48.1	97.1	116.6	120.6
3.125	21.9	79.8	73.7	105.4
nM	33.7	74.8	87.7	

表１３３．オリゴヌクレオチドの活性。

様々なＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、Ｈｕｈ７細胞中で試験した。ＰＮＰＬＡ３ｍＲＮＡの残存レベルを示し、ＰＮＰＬＡ３はＨＰＲＴ１に対する相対値である。本表において、１００．００は、オリゴヌクレオチドを用いた処理後の１００％ＰＮＰＬＡ３ｍＲＮＡレベルを表すことになり、０．００は、０％ＰＮＰＬＡ３　ｍＲＮＡを表すことになる。

【表２０４】

	WV-4098	WV-7465
	103.4	112.5
0	86.2	95.5
0.02	82.5	62.8
nM	91.2	61.6

	WV-4098	WV-7465
0.1	54.4	39.5
nM	56.3	48.4
0.4	49.6	31.2
nM	48.1	42.7
3.125	21.9	39.2
nM	33.7	37.1

ＷＶ－８０６１、ＷＶ－８２９１、ＷＶ－８６９８、およびＷＶ－８７００を含む、いくつかのＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドをまた、サイトカイン放出についてインビトロで試験した。４つのＰＮＰＬＡ３　ｓｓＲＮＡｉ剤のうち、ドナー試料のいずれにおいてもサイトカイン放出（ＩＬ－１β、ＩＬ－６、ＭＣＰ－１、ＩＬ－１２ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１α、ＭＩＰ－１α、ＭＩＰ－１β、ＴＮＦα）を誘導したものは一切なかった。対照的に、陽性対照は、低濃度（０．７８ｕｇ／ｍｌ）でさえもサイトカイン活性化を誘導した。

【４６７４】

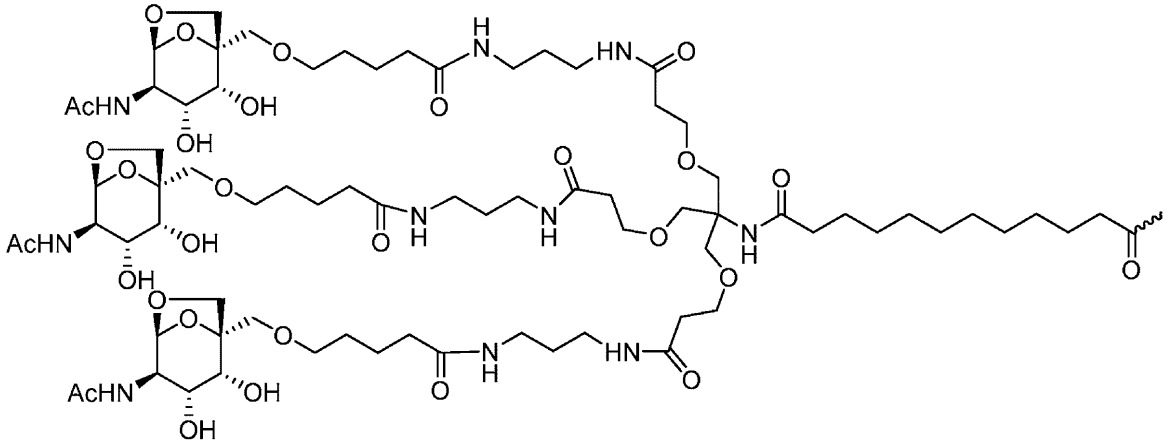
実施例２７．オリゴヌクレオチドの追加成分の例。

様々な追加成分を含む、様々なオリゴヌクレオチドを設計して構築した。本明細書に記載した様々な追加のＰＮＰＬＡ３オリゴヌクレオチドを、これらの追加成分と複合化することもできる。

これらの追加成分としては、本明細書に列挙したものが挙げられる：

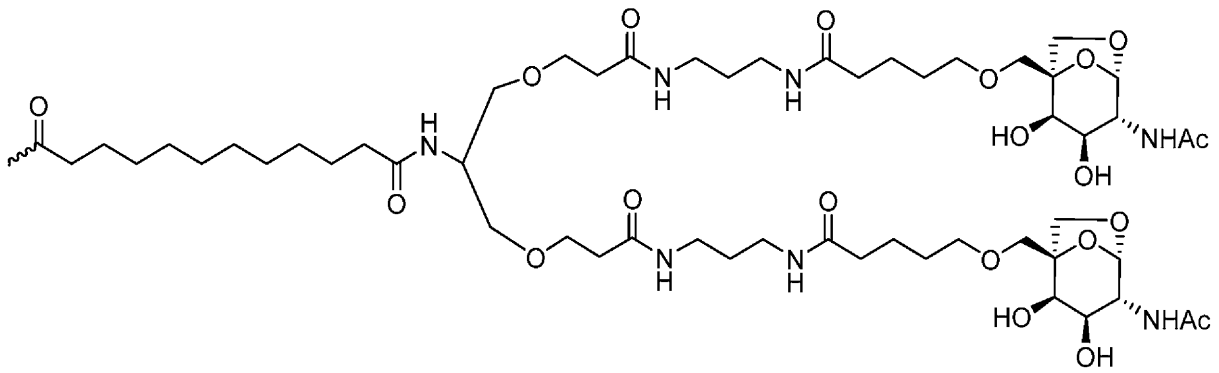
トリアンテナ型リガンドは、トリＰＦＥ　ＡＳＰＧＲリガンドまたはトリＰＦＥリガンドまたはトリＰＦＥとしても知られる：

【化８２０】



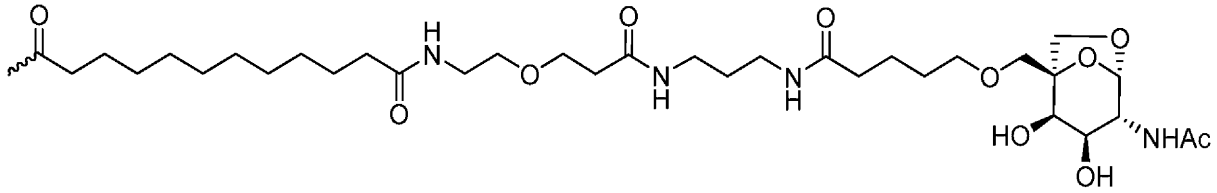
ビスアンテナ型（またはバイアンテナ型）リガンドは、ビス（もしくはバイ）アンテナ型ＰＦＥリガンドまたはビス（もしくはバイ）アンテナ型ＰＦＥ　ＡＳＰＧＲリガンドまたはビスＰＦＥとしても知られる：

【化８２１】



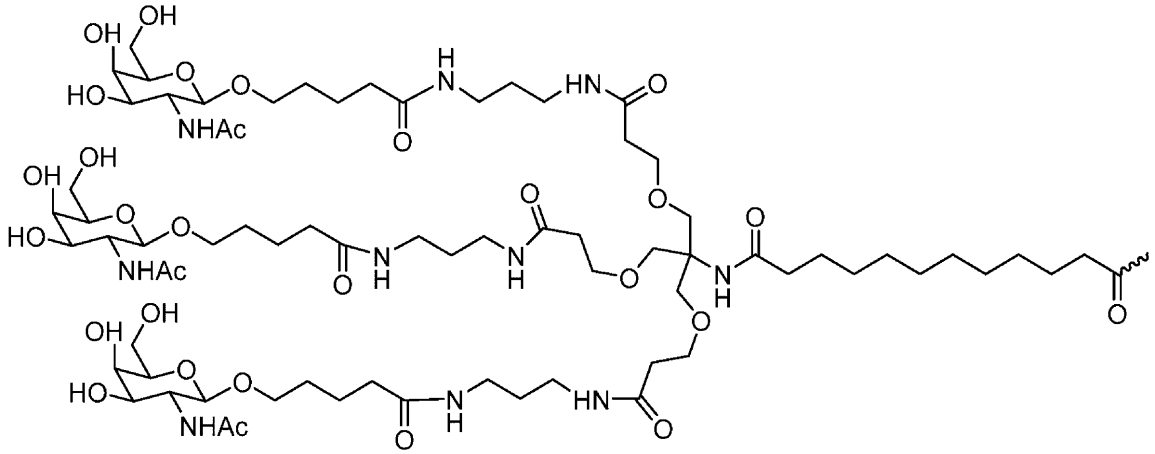
モノアンテナ型リガンドは、モノアンテナ型ＰＦＥリガンドまたはモノアンテナ型ＰＦＥ　ＡＳＰＧＲリガンドまたはモノＰＦＥとしても知られる：

【化８２２】



トリアンテナ型ＧａｌＮＡｃまたはトリＧａｌＮＡｃ：

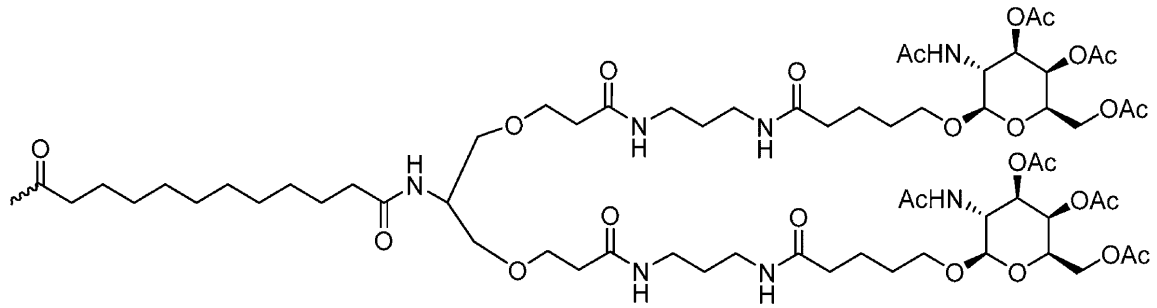
【化８２３】



以下の保護型：

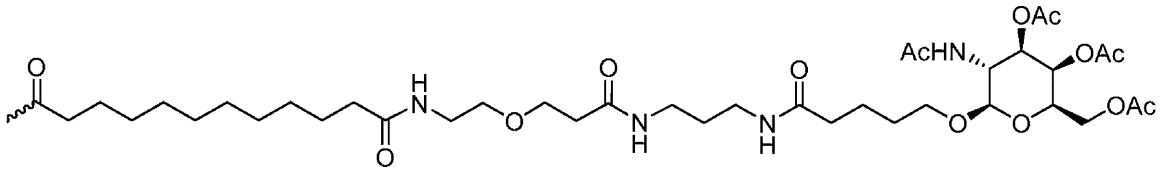
ビスアンテナ型（バイアンテナ型）ＧａｌＮＡｃまたはビスＧａｌＮＡｃ：

【化８２４】



モノアンテナ型ＧａｌＮＡｃまたはモノＧａｌＮＡｃ：

【化８２５】



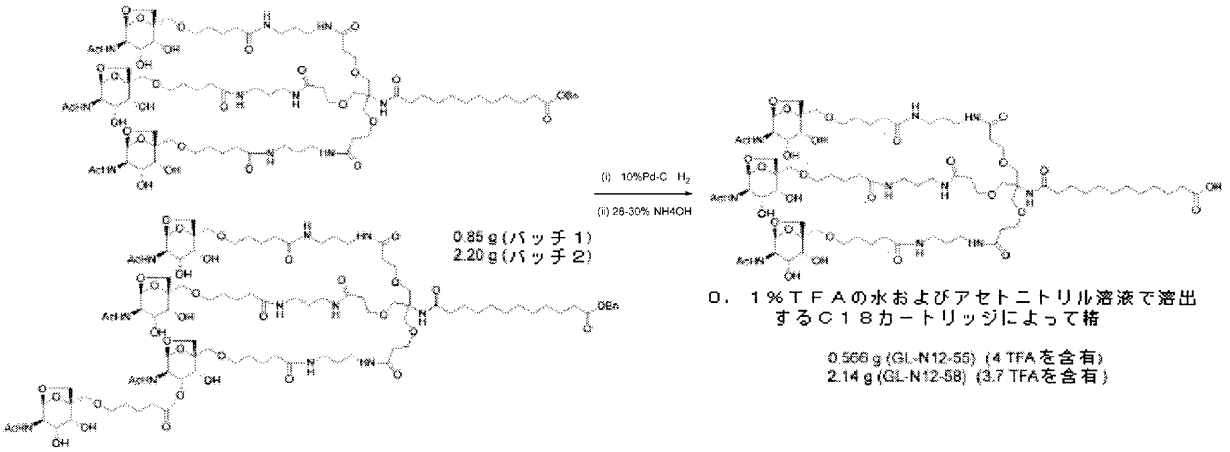
【４６７５】

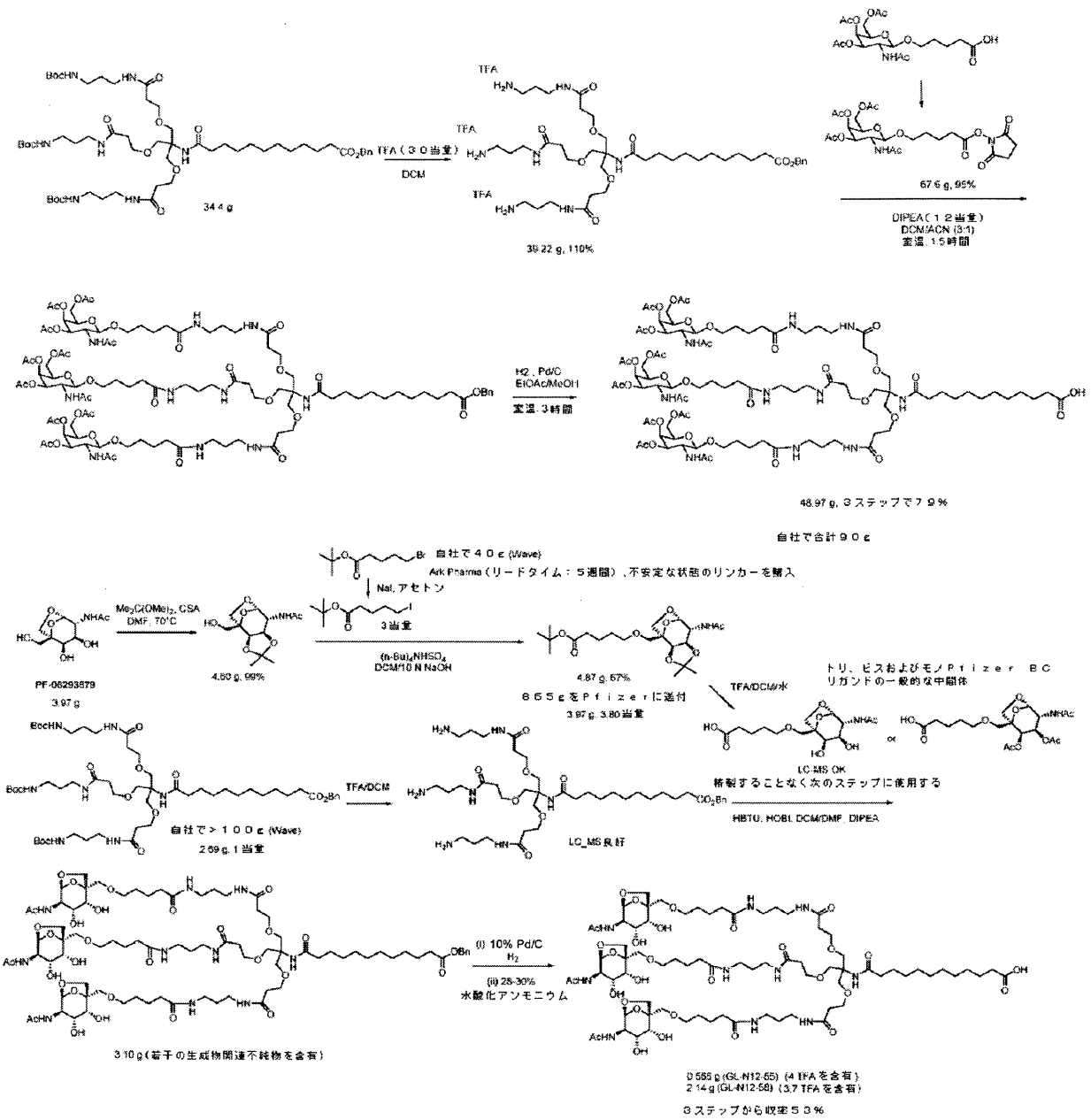
これらの構造は、それらが－ＯＡｃ（－Ｏ－アセテート基）を含む場合、保護型を表す。一部の実施形態では、Ａｃ基を、化合物とオリゴヌクレオチドとの複合化後の脱保護中に除去する。一部の実施形態では、脱保護を、濃縮水酸化アンモニウムを用いて、例えば、実施例３７Ｂに記載した通りに実施する。これらの構造の脱保護型において、－ＯＡｃは－ＯＨによって置き換えられる。

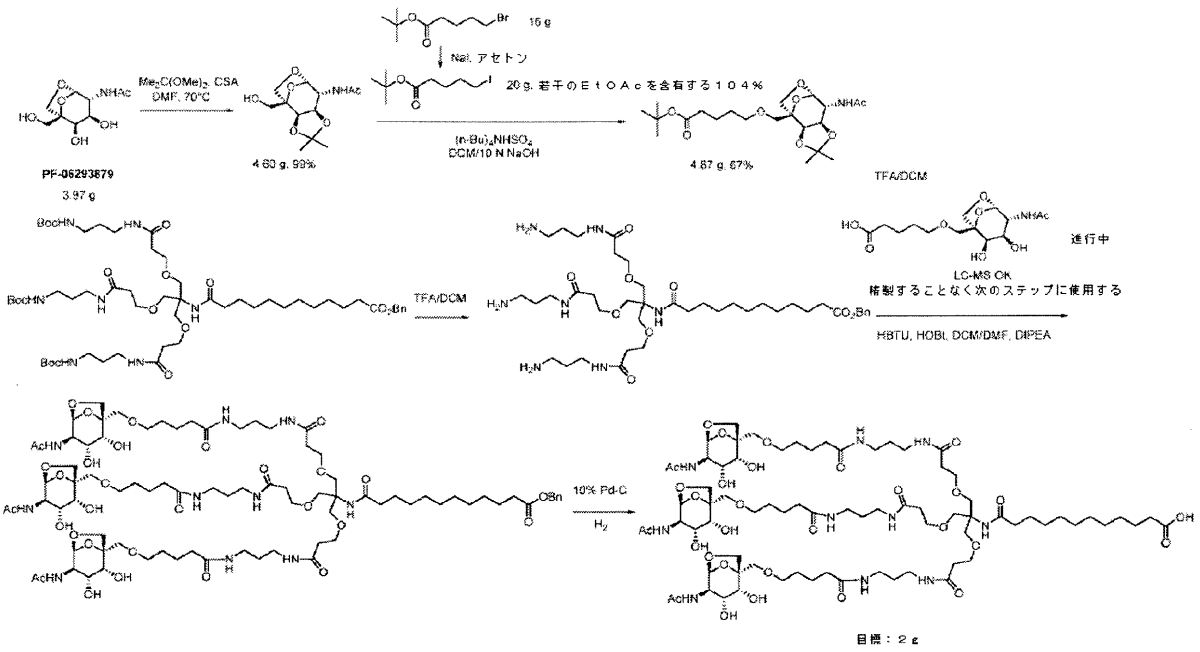
【４６７６】

様々な追加成分を生成するためのプロセスに関する、非限定的な例のいくつかを以下に記載する：

【化８２６】




TFA（３０当量）
DCM
34.4 g
39.22 g, 110%
67.6 g, 95%
DIPEA（１２当量）
DCM/ACN (3:1)
室温, 15時間
H2, Pd/C
EtOAc/MeOH
室温, 3時間
48.97 g, ３ステップで７９％
自社で合計９０ｇ
自社で４０ｇ (Wave)
Ark Pharma（リードタイム：５週間）, 不安定な状態のリンカーを購入
NaI, アセトン
3当量
(n-Bu)4NHSO4
DCM/10 N NaOH
Me2C(OMe)2, CSA
DMF, 70°C
PF-06293879
3.97 g
4.60 g, 99%
4.87 g, 67%
８６５ｇをＰｆｉｚｅｒに送付
3.97 g, 3.80当量
TFA/DCM/水
トリ、ビスおよびモノＰｆｉｚｅｒ ＢＣ
リガンドの一般的な中間体
LC-MS OK
精製することなく次のステップに使用する
HBTU, HOBt, DCM/DMF, DIPEA
TFA/DCM
自社で＞１００ｇ (Wave)
2.69 g, 1当量
LC_MS 良好
(i) 10% Pd/C
H2
(ii) 28-30%
水酸化アンモニウム
3.10 g（若干の生成物関連不純物を含有）
0.585 g (GL-N12-55) (4 TFA を含有)
2.14 g (GL-N12-56) (3.7 TFA を含有)
３ステップから収率５３％



本明細書に記載した様々な追加成分を、記載した様々なオリゴヌクレオチドと複合化し得る。

【４６７７】

実施例３７．オリゴヌクレオチドの合成

様々なオリゴヌクレオチドの合成を本明細書に記載する。ＷＶオリゴヌクレオチドの名称後の、１０進数に続く２桁の数字は、バッチ番号を示す。例えば、ＷＶ－７１０７．０３は、ＷＶ－７１０７のバッチ０３を示す。

【４６７８】

実施例３７Ａ．ＷＶ－７１０７およびＷＶ－６５５８の合成。

配列５’－Ｍｏｄ００１Ｌ００１Ａｅｏ＊ＳＧｅｏｍ５ＣｅｏＴｅｏＴｅｏ＊ＲＣ＊ＳＴ＊ＳＴ＊ＳＧ＊ＲＴ＊ＳＣ＊ＳＣ＊ＲＡ＊ＳＧ＊ＳＣ＊ＲＴｅｏＴｅｏＴｅｏＡｅｏ＊ＳＴｅｏ－３’を有するＷＶ－６５５８は、配列５’－Ｌ００１Ａｅｏ＊ＳＧｅｏｍ５ＣｅｏＴｅｏＴｅｏ＊ＲＣ＊ＳＴ＊ＳＴ＊ＳＧ＊ＲＴ＊ＳＣ＊ＳＣ＊ＲＡ＊ＳＧ＊ＳＣ＊ＲＴｅｏＴｅｏＴｅｏＡｅｏ＊ＳＴｅｏ－３’を有するＷＶ－７１０７のＧａｌＮＡｃ複合体である。ＧａｌＮＡｃ複合化ステップをＷＶ－７１０７上で実施し、ＷＶ－６５５８を作製する。

【４６７９】

ＷＶ－７１０７の固相合成：

ＷＶ－７１０７の合成を、３３００μｍｏｌ規模で６．０ｃｍ径ステンレス鋼カラムリアクターを使用し、ＣＰＧ支持体（負荷７２ｕｍｏｌ／ｇ）を使用してＡＫＴＡ　ＯＰ１００合成装置（ＧＥ　ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）上で実施した。プロセスは５つのステップ、すなわち、脱トリチル、カップリング、キャッピング１、酸化／チオール化およびキャッピング２からなる。

脱トリチルを、３％ＤＣＡのトルエン溶液を使用して、４３６ｎｍに設定したＵＶウォッチコマンドを用いて実施した。脱トリチル後、少なくとも４カラム体積（ＣＶ）のＡＣＮを使用して脱トリチル試薬を洗浄した。

全てのホスホラミダイトならびに活性化剤溶液（ＣＭＩＭＴおよびＥＴＴ）を調製し、３Åモレキュラーシーブ上で合成前に少なくとも４時間乾燥させた。

立体規定的アミダイトカップリングを、０．２Ｍアミダイト溶液および０．６Ｍ　ＣＭＩＭＴを使用して実施した。イソブチロニトリル（ＩＢＮ）中に溶解させたｄＣ－ＬおよびｄＣ－Ｄアミダイトを除いて、全てのアミダイトをＡＣＮ中に溶解させた。立体規定ＭＯＥアミダイトを、２０％ＩＢＮ／ＡＣＮｖ／ｖ中に溶解させた。ＣＭＩＭＴをＡＣＮ中

に溶解させた。４当量を使用して、カップリングを、４０％（体積）の各々のアミダイト溶液と６７％のＣＭＩＭＴ活性化剤とをカラムに添加する前にインラインで混合することによって実施した。次いで、カップリング混合物を最低でも１０分間再循環し、カップリング効率を最大化した。

標準的な立体不規則的アミダイトカップリングを、０．２Ｍアミダイト溶液および０．６Ｍ　ＥＴＴのＡＣＮ溶液を使用して実施した。ＭＯＥ－Ｔアミダイトを、２０％ＩＢＮ／ＡＣＮｖ／ｖで溶解させた。４当量を使用して、カップリングを、４０％（体積）の各々のアミダイト溶液と６０％のＥＴＴ活性化剤とをカラムに添加する前にインラインで混合することによって実施した。次いで、カップリング混合物を最低でも６分間再循環し、カップリング効率を最大化した。

両方の場合のカップリング後、カラムを２ＣＶのＡＣＮで洗浄した。

立体規定カップリングのために、次いでカラムを１ＣＶのキャッピング１溶液（無水酢酸、ルチジン、ＡＣＮ）混合物で処理し、キラル補助アミンを４分でアセチル化した。このステップ後、カラムを少なくとも２ＣＶのＡＣＮで洗浄した。次いでチオール化を、２ＣＶの０．２Ｍキサンタンヒドリドのピリジン溶液を用いて６分の接触時間で実施した。ＡＣＮを使用した２ＣＶのチオール化洗浄ステップ後、キャッピング２を、０．５ＣＶのキャッピングＡおよびキャッピングＢ試薬のインライン混合物（１：１）を使用して実施し、続いて２ＣＶのＡＣＮで洗浄した。

立体不規則的カップリングサイクルについては、キャッピング１ステップはない。酸化を、５０ｍＭヨウ素の／ピリジン／Ｈ２Ｏ（９：１）溶液を使用し、２．５分間および３．５当量で実施した。２ＣＶのＡＣＮ洗浄後、キャッピング２を、０．５ＣＶのキャッピングＡおよびキャッピングＢ試薬のインライン混合物（１：１）を使用して実施し、続いて２ＣＶのＡＣＮで洗浄した。

【４６８０】

ＷＶ－７１０７の切断および脱保護：

上で合成した物質の６７％（または２２００μｍｏｌ）をこのステップで使用した。ＷＶ－７１０７上のＤＰＳＥ補助基を、ＤＭＳＯ、水、ＴＥＡおよびＴＥＡ．３ＨＦを３９：８：１：２．５のｖ／ｖ比で混合することにより、オリゴ１ｍｍｏｌ当たり１００ｍＬ溶液となるように作製した１ＭのＴＥＡ．ＨＦ溶液でオリゴ結合固体支持体を処理することによって除去した。次いで、混合物を２５℃で６時間、インキュベーターシェーカー中で振盪した。混合物を冷却（氷浴）し、次いでオリゴ１ｍｍｏｌ当たり２００ｍＬのアンモニア水を添加した。次いで、混合物を４５℃で１６時間振盪した。次いで、混合物を濾過し（０．２～１．２μｍフィルター）、ケーキを水ですすいだ。濾液を得て、ＵＰＬＣによって分析し、３０．８％ＦＬＰの純度を得た。定量を、Ｎａｎｏ　Ｄｒｏｐ　ｏｎｅ分光光度計（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して実施し、約１０１，２００ＯＤ／ｍｍｏｌの収量を得た。

【４６８１】

ＷＶ－７１０７の精製および脱塩：

粗ＷＶ－７１０７を、Ｓｏｕｒｃｅ　１５Ｑ（ＧＥ　ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を充填したＡｇｉｌｅｎｔ　Ｌｏａｄ＆Ｌｏｃｋカラム（５ｃｍ×３２ｃｍ）上に負荷した。精製を、２０ｍＭ　ＮａＯＨおよび２．５Ｍ　ＮａＣｌを溶出液として使用し、ＡＫＴＡ　１５０　Ｐｕｒｅ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）上で実施した。画分を分析してプールし、純度７０％以上の物質を得た。次いで、精製した物質を２Ｋ再生セルロース膜上で脱塩し、続いて凍結乾燥してＷＶ－７１０７を白色粉末として得た。次いで、本物質を複合化実験に使用した。

【４６８２】

実施例３７Ｂ．ＷＶ－６５５８の合成

ＧａｌＮＡｃ複合化のプロトコール

前駆体物質：ＷＶ－７１０７．０３

最終複合化生成物：ＷＶ－６５５８．０３

複合化の試薬
【表２０５】

オリゴヌクレオチド／試薬	分子量	オリゴヌクレオチドに対する当量	mg	μL	μモル
WV-7107.03	7191.7	1	400	-	55.62
トリアンテナ型GalNAc ロット：GL-N12-26	2005	1.6	178.4	-	88.99
HATU P/N Sigma 445460 ロット:MKBV8272V	382	1.4	29.75	-	77.87
DIEA P/N Sigma 387649 ロット:SHBG2052V	129	10.0	-	98.83	556.2
アセトニトリル	-	-	-	4000	-

表２：オリゴヌクレオチド水溶液
【表２０６】

オリゴヌクレオチド／溶媒	濃度(mg/mL)	総体積(mL)	総mg
WV-7107.01の水溶液	50	8	400

【４６８３】
複合化の手順
１－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－１６，１６－ビス（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１１，１８－トリオキソ－１４－オキサ－６，１０，１７－トリアザノナコサン－２９－酸（１．６当量）、およびＨＡＴＵ（１．４当量）を計量し、５０ｍｌのプラスチック管に移した。無水アセトニトリル中に物質を溶解させて、次いでＤＩＥＡ（ｄ＝０．７４２）（１０当量）を管中に添加する。透明な混合物を、２０分間３７℃で攪拌した。凍結乾燥したＷＶ－７１０７試料を８ｍＬの水で再構成し、５０ｍｇ／ｍＬの濃度にした。次いで、ＧａｌＮａｃ混合物を試料ＷＶ－７１０７に添加し、６０分間３７℃で攪拌した。反応の進行をＵＰＬＣによってモニターした。反応は、１時間のインキュベーション後に完了する。溶液を真空下で（ｓｐｅｅｄ　ｖａｃによって）濃縮してアセトニトリルを除去し、得られたＧａｌＮＡｃ複合化オリゴを、濃縮水酸化アンモニウム（５ｍＬ）を用いて脱保護のために１時間３７℃でインキュベートすることによって処理した。最終生成物ＷＶ－６５５８の形成を、ＵＰＬＣおよび質量分析法によって確認した。複合化試料を陰イオン交換クロマトグラフィーによって精製した。実測質量：８８０２．４（デコンボリューションした），目標質量：８８０１．６。
【４６８４】
実施例３７Ｃ．ＷＶ－９５４２の合成
ＰＦＥ複合化のプロトコール
前駆体物質：ＷＶ－７１０７．０２
最終複合化生成物：ＷＶ－９５４２．０１

複合化の試薬
【表２０７】

オリゴヌクレオチド／試薬	分子量	オリゴヌクレオチドに対する当量	mg	μＬ	μモル
WV-7107.02	7191.7	1	1700	-	236.38
トリアンテナ型PFE ASGPRリガンド ロット:GL-N12-58	2065.8	1.6	781.3	-	378.21
HATU P/N Sigma 445460 ロット:MKBV8272V	382	1.2	108.36	-	283.66
DIEA	129	10.0	304.93	420.02	2363.84

オリゴヌクレオチド／試薬	分子量	オリゴヌクレオチドに対する当量	mg	μＬ	μモル
P/N Sigma 387649 ロット:SHBG2052V					
DMF	-	-	-	13000	-

表２：オリゴヌクレオチド水溶液
【表２０８】

オリゴヌクレオチド／溶媒	濃度(mg/mL)	総体積(mL)	総mg
WV-7107.01の水溶液	60	13	1800

【４６８５】
複合化の手順
トリアンテナ型ＰＦＥ ＡＳＧＰＲリガンド（１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザヘントリアコンタン－３１－酸）（１．６当量）、およびＨＡＴＵ（１．２当量）を計量し、５０ｍＬの管に移した。無水ジメチルホルムアミド中に物質を溶解させて、次いでＤＩＥＡ（ｄ＝０．７４２）（１０当量）を管中に添加する。溶液が透明になるまで超音波処理し、それを２０分間３７℃で攪拌した。ＷＶ－７１０７試料を１３ｍＬの水

で再構成した。次いで、トリアンテナ型ＰＦＥリガンド混合物を試料ＷＶ－７１０７に添加し、１時間３７℃で攪拌した。反応の進行をＵＰＬＣによってモニターした。反応は、１時間のインキュベーション後に完了しなかった。トリアンテナ型ＰＦＥリガンド（１．２当量）およびＨＡＴＵ（１当量）の２回目の添加分を量り分けて、ＤＩＥＡ（１５当量）を含む５ｍＬのＤＭＦ中に溶解させた。リガンドを、活性化のために２０分間３７℃でインキュベートした。次いで、活性化したリガンドを反応混合物に添加し、１時間３７℃でインキュベートした。反応が完了し、最終生成物ＷＶ－９５４２の形成を、ＵＰＬＣおよび質量分析法によって確認した。複合化試料を陰イオン交換クロマトグラフィーによって精製した。実測質量：８８３７．６（デコンボリューションした），目標質量：８８３７．６。

【４６８６】

実施例３７Ｄ．ＷＶ－９５４３の合成

ＰＦＥ複合化のプロトコール

前駆体物質：ＷＶ－７１０７．０２

最終複合化生成物：ＷＶ－９５４３．０１

複合化の試薬

【表２０９】

オリゴヌクレオチド／試薬	分子量	オリゴヌクレオチドに対する当量	mg	μL	μモル
WV-7107.02	7191.7	1	90	-	12.51
ビスアンテナ型GalNAc ロット:PF-07075575	1418.59	2	35.5	-	25.03
HATU P/N Sigma 445460 ロット:MKBV8272V	382	1.8	8.6	-	22.53
DIEA P/N Sigma 387649 ロット:SHBG2052V	129	10.0	16.14	22.24	125.14
ジメチルホルムアミド	-	-	-	1500	-

表２：オリゴヌクレオチド水溶液

【表２１０】

オリゴヌクレオチド／溶媒	濃度(mg/mL)	総体積(mL)	総mg
WV-7107.01の水溶液	60	1.5	90

【４６８７】

複合化の手順

ビスアンテナ型ＧａｌＮＡｃ（１－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－１６－（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１１，１８－トリオキソ－１４－オキサ－６，１０，１７－トリアザノナコサン－２９－酸）（２．０当量）、およびＨＡＴＵ（１．８当量）を計量し、５０ｍＬの管に移した。無水ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中に物質を溶解させて、次いでＤＩＥＡ（ｄ＝０．７４２）（１０当量）を管中に添加する。溶液が透明になるまで超音波処理し、それを２０分間３７℃で攪拌した。ＷＶ－７１０７試料を１．５ｍＬの水で再構成した。次いで、ビスアンテナ型ＧａｌＮＡｃ混合物を試料ＷＶ－７１０７に添加し、１時間３７℃で攪拌した。反応の進行をＵＰＬＣによってモニターした。反応は、１時間のインキュベーション後に完了した。混合物を、濃縮水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を用いて、脱保護のために１時間３７℃でインキュベートすることによって処理した。最終生成物ＷＶ－９５４３の形成を、ＵＰＬＣおよび質量分析法によって確認した。複合化試料を陰イオン交換クロマトグラフィーによって精製した。実測質量：８３４２．６（デコンボリューションした），目標質量：８３４０．１。

【４６８８】

実施例３７Ｅ．ＷＶ－９５４４の合成

ＰＦＥ複合化のプロトコール

前駆体物質：ＷＶ－７１０７．０２

最終複合化生成物：ＷＶ－９５４４．０１

複合化の試薬

【表２１１】

オリゴヌクレオチド／試薬	分子量	オリゴヌクレオチドに対する当量	mg	μＬ	μモル
WV-7107.02	7191.7	1	90	-	12.51
ビスアンテナ型PFE ASGPRリガンド ロット:PF-07075667	1190.39	2	29.8	-	25.03
HATU P/N Sigma 445460 ロット:MKBV8272V	382	1.8	8.6	-	22.53
DIEA P/N Sigma 387649 ロット:SHBG2052V	129	10.0	16.14	22.24	125.14
ジメチルホルムアミド	-	-	-	1500	-

表２：オリゴヌクレオチド水溶液

【表２１２】

オリゴヌクレオチド／溶媒	濃度(mg/mL)	総体積（mL）	総mg
WV-7107.01の水溶	60	1.5	90

液			

【４６８９】

複合化の手順

ビスアンテナ型ＰＦＥ　ＡＳＧＰＲリガンド（１８－（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザヘントリアコンタン－３１－酸）（２．０当量）、およびＨＡＴＵ（１．８当量）を計量し、５０ｍＬの管に移した。無水ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中に物質を溶解させて、次いでＤＩＥＡ（ｄ＝０．７４２）（１０当量）を管中に添加する。溶液が透明になるまで超音波処理し、それを２０分間３７℃で攪拌した。ＷＶ－７１０７試料を１．５ｍＬの水で再構成した。次いで、ビスアンテナ型ＰＦＥ　ＡＳＧＰＲリガンド混合物を試料ＷＶ－７１０７に添加し、１時間３７℃で攪拌した。反応の進行をＵＰＬＣによってモニターした。反応は、１時間のインキュベーション後に完了した。最終生成物ＷＶ－９５４４の形成を、ＵＰＬＣおよび質量分析法によって確認した。複合化試料を陰イオン交換クロマトグラフィーによって精製した。実測質量：８３６７．２（デコンボリューションした），目標質量：８３６４．１。

【４６９０】

実施例３７Ｆ．ＷＶ－９５４５の合成

ＰＦＥ複合化のプロトコール

前駆体物質：ＷＶ－７１０７．０２

最終複合化生成物：ＷＶ－９５４５．０１

複合化の試薬

【表２１３】

オリゴヌクレオチド／試薬	分子量	オリゴヌクレオチドに対する当量	mg	μL	μモル
WV-7107.02	7191.7	1	90	-	12.51
モノGalNAc ロット:PF-07075574	830.97	2	20.8	-	25.03
HATU P/N Sigma 445460 ロット:MKBV8272V	382	1.8	8.6	-	22.53
DIEA P/N Sigma 387649 ロット:SHBG2052V	129	10.0	16.14	22.24	125.14
ジメチルホルムアミド	-	-	-	1500	-

表２：オリゴヌクレオチド水溶液

【表２１４】

オリゴヌクレオチド／溶媒	濃度(mg/mL)	総体積(mL)	総mg
WV-7107.01の水溶液	60	1.5	90

【４６９１】

複合化の手順

モノＧａｌＮＡｃ（１－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－５，１１，１８－トリオキソ－１４－オキサ－６，１０，１７－トリアザノナコサン－２９－酸）（２．０当量）、およびＨＡＴＵ（１．８当量）を計量し、５０ｍＬの管に移した。無水ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中に物質を溶解させて、次いでＤＩＥＡ（ｄ＝０．７４２）（１０当量）を管中に添加する。溶液が透明になるまで超音波処理し、それを２０分間３７℃で攪拌した。ＷＶ－７１０７試料を１．５ｍＬの水で再構成した。次いで、モノＧａｌＮＡｃリガンド混合物を試料ＷＶ－７１０７に添加し、１時間３７℃で攪拌した。反応の進行をＵＰＬＣによってモニターした。反応は、１時間のインキュベーション後に完了した。混合物を、濃縮水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を用いて、脱保護のために１時間３７℃でインキュベートすることによって処理した。最終生成物ＷＶ－９５４５の形成を、ＵＰＬＣおよび質量分析法によって確認した。複合化試料を陰イオン交換クロマトグラフィーによって精製した。実測質量：７８８１．３（デコンボリューションした），目標質量：７８７８．６。

【４６９２】

実施例３７Ｇ．ＷＶ－９５４６の合成
ＰＦＥ複合化のプロトコール
前駆体物質：ＷＶ－７１０７．０２
最終複合化生成物：ＷＶ－９５４６．０１
複合化の試薬
【表２１５】

オリゴヌクレオチド／試薬	分子量	オリゴヌクレオチドに対する当量	mg	μL	μモル
WV-7107.02	7191.7	1	90	-	12.51
ﾓﾉPFE ASGPRﾘｶﾞﾝﾄﾞ	716.87	2	17.9	-	25.03
ロット:PF-07075666					
HATU P/N Sigma 445460 ロット:MKBV8272V	382	1.8	8.6	-	22.53
DIEA P/N Sigma 387649 ロット:SHBG2052V	129	10.0	16.14	22.24	125.14
ジメチルホルムアミド	-	-	-	1500	-

表２：オリゴヌクレオチド水溶液
【表２１６】

オリゴヌクレオチド／溶媒	濃度(mg/mL)	総体積(mL)	総mg
WV-7107.01の水溶液	60	1.5	90

【４６９３】
複合化の手順
モノＰＦＥ　ＡＳＧＰＲリガンド（１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザヘントリアコンタン－３１－酸）（２．０当量）、およびＨＡＴＵ（１．８当量）を計量し、５０ｍＬの管に移した。無水ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中に物質を溶解させて、次いでＤＩＥＡ（ｄ＝０．７４２）（１０当量）を管中に添加する。溶液が透明になるまで超音波処理し、それを２０分間３７℃で攪拌した。ＷＶ－７１０７試料を１．５ｍＬの水で再構成した。次いで、モノＧａｌＮＡｃリガンド混合物を試料ＷＶ－７１０７に添加し、１時間３７℃で攪拌した。反応の進行をＵＰＬＣによってモニターした

。反応は、１時間のインキュベーション後に完了した。最終生成物ＷＶ－９５４６の形成を、ＵＰＬＣおよび質量分析法によって確認した。複合化試料を陰イオン交換クロマトグラフィーによって精製した。実測質量：７８９３．１（デコンボリューションした），目標質量：７８９０．６。

【４６９４】

実施例３７Ｈ．ＩＥＸ精製条件

試料ＷＶ－９５４２について

【表２１７】

緩衝液Ａ	２０ｍＭ水酸化ナトリウム
緩衝液Ｂ	２．５Ｎ塩化ナトリウムの２０ｍＭ水

	酸化ナトリウム溶液
カラム	２．５ｃｍ×３３ｃｍ　Ｓｏｕｒｃｅ１５Ｑ
勾配	

%B	カラム体積（１６０ｍＬ）
0	2
0-15	2
15	1
15-90	15
100	1

試料ＷＶ－６５５８、ＷＶ－９５４２～ＷＶ－９５４６について

【表２１８】

緩衝液Ａ	２０ｍＭ水酸化ナトリウム
緩衝液Ｂ	２．５Ｎ塩化ナトリウムの２０ｍＭ水酸化ナトリウム溶液
カラム	２．０ｃｍ×１０ｃｍ　Ｓｏｕｒｃｅ１５Ｑ
勾配	

%B	カラム体積（１６０ｍＬ）
0	2
0-20	5
20	1
20-90	15
100	1

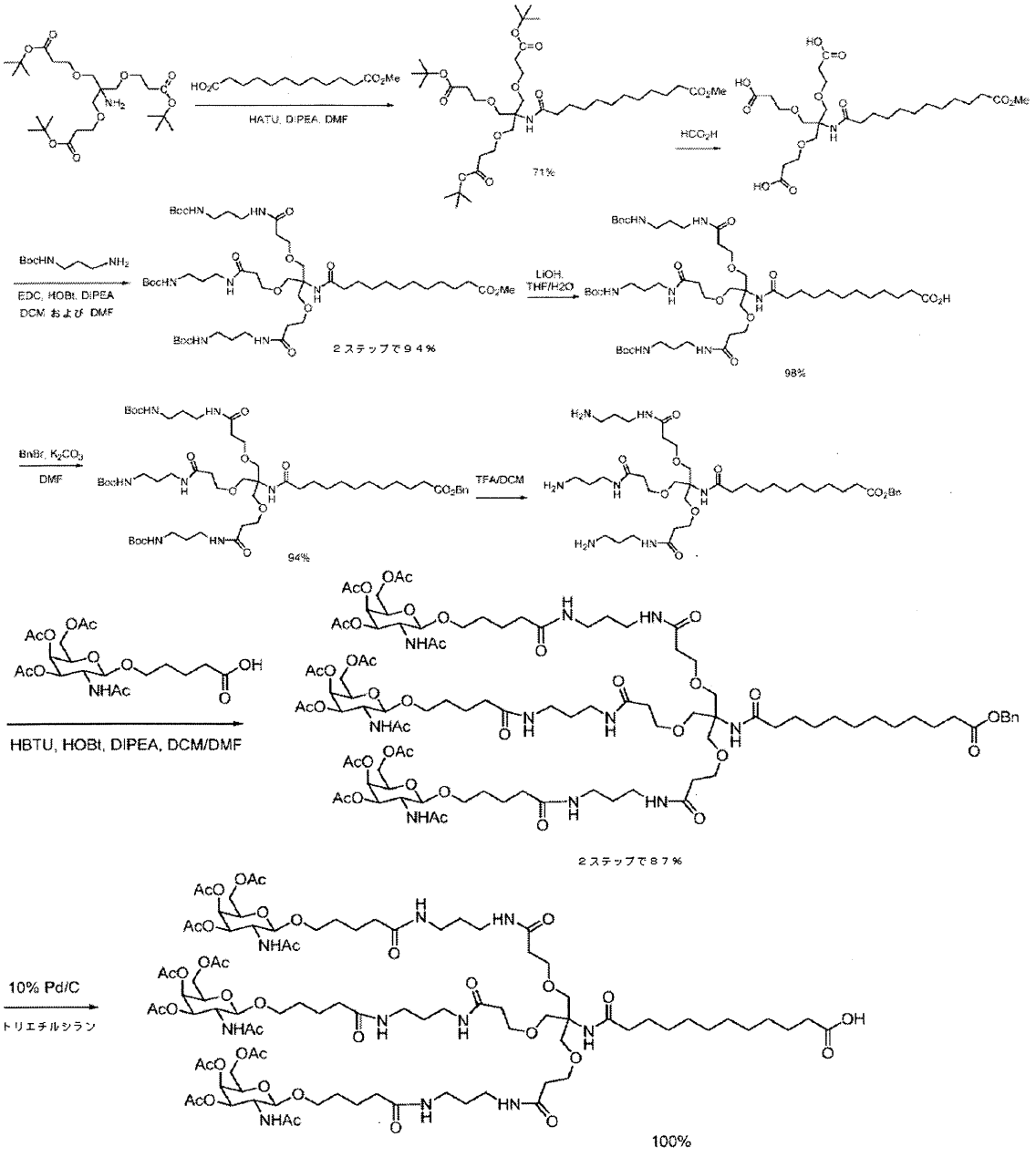
【４６９５】

実施例３８．リガンドの合成。

１－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－１６

，１６－ビス（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１１，１８－トリオキソ－１４－オキサ－６，１０，１７－トリアザノナコサン－２９－酸の合成

【化８２７】



【４６９６】

ステップ１：３，３’－（（２－アミノ－２－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５．０ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）および１２－メトキシ－１２－オキソドデカン酸（２．４１６ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４５ｍＬ）溶液に、ＨＡＴＵ（３．７６ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．５８ｍｌ、１４．８３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で５時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、ブラインで希釈してＥｔＯＡｃで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮して残渣を得て、これを１０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液～４０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液で溶出するＩＳＣＯ（１２０ｇ金シリカゲルカートリッジ）によって精製し、３，３’－（（

２－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－２－（１２－メトキシ－１２－オキソドデカンアミド）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５．１３ｇ、７．０１ｍｍｏｌ、収率７０．９％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ６．０３ （ｓ，１Ｈ），３．７４ － ３．６１ （ｍ，１５Ｈ），２．４５ （ｔ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，６Ｈ），２．３１ （ｔｄ，Ｊ ＝ ７．５，３．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．１９ － ２．１０ （ｍ，２Ｈ），１．６４ － １．５９ （ｍ，４Ｈ），１．４６ （ｓ，２７Ｈ），１．３２ － １．２４ （ｍ，１２Ｈ）；ＭＳ （ＥＳＩ），７３２．６ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４６９７】

ステップ２：３，３’－（（２－（（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－２－（１２－メトキシ－１２－オキソドデカンアミド）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５．０ｇ、６．８３ｍｍｏｌ）のギ酸（５０ｍＬ）溶液を、室温で４８時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、トルエン（３×）と共蒸発させて白色固体を得て、これを高真空下で２日間乾燥させた。ＬＣ－ＭＳおよびＨ ＮＭＲは、反応が完了していないことを示した。粗生成物をギ酸（５０ｍＬ）中に再溶解させた。反応混合物を室温で２４時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で蒸発させ、トルエン（３×）と共蒸発させて高真空中で乾燥し、３，３’－（（２－（（２－カルボキシエトキシ）メチル）－２－（１２－メトキシ－１２－オキソドデカンアミド）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸（４．００ｇ）を白色固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：５６２．４ （Ｍ－Ｈ）$^{-}$。

【４６９８】

ステップ３：０℃の３，３’－（（２－（（２－カルボキシエトキシ）メチル）－２－（１２－メトキシ－１２－オキソドデカンアミド）プロパン－１，３－ジイル）ビス（オキシ））ジプロパン酸（３．８５ｇ、６．８３ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（３．８８ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６０ｍＬ）およびＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、（３－アミノプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．７６ｇ、２７．３ｍｍｏｌ）、ＥＤＡＣ ＨＣｌ塩（５．２４ｇ、２７．３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（８．３３ｍｌ、４７．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１５分間攪拌し、室温で２０時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了しなかったことを示した。（３－アミノプロピル）カルバミン酸ｔ－ブチル（１．５９ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ ＨＣｌ塩（１．７５ｇ、９．１３ｍｏｌ）を、反応混合物中に添加した。反応混合物を室温で４時間、絶えず攪拌した。溶媒を蒸発させて残渣を得て、これをＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）中に溶解し、水（１×）、飽和重炭酸ナトリウム（２×）、１０％クエン酸（２×）および水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをＤＣＭ～３０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（８０ｇ金カートリッジ）によって精製し、１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザオクタコサン－２８－酸メチル（６．６１ｇ、６．４０ｍｍｏｌ、２つのステップから収率９４％）を白色固体として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：１０３３．５ （Ｍ＋Ｈ）＋。

【４６９９】

ステップ４：１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザオクタコサン－２８－酸メチル（６．５６ｇ、６．３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７５ｍＬ）溶液に、ＬｉＯＨ（０．４５７ｇ、１９．０６ｍｍｏｌ）の水（２５ｍＬ）溶液を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を蒸発させ、１ＮのＨＣｌ（４５ｍＬ）を使用して酸性化し、ＤＣＭ（３×）で抽出して無水硫酸ナトリウム上で乾燥さ

せ、濃縮して１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザオクタコサン－２８－酸（６．３１ｇ、６．２０ｍｍｏｌ、収率９８％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：１０１９．６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４７００】

ステップ５：１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザオクタコサン－２８－酸（６．３１ｇ、６．２０ｍｍｏｌ）および（ブロモメチル）ベンゼン（１．２７２ｇ、７．４４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液に、K_2CO_3（２．５７ｇ、１８．５９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４０℃で４時間攪拌し、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、これをＤＣＭ～３０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（８０ｇカートリッジ）によって精製し、１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザオクタコサン－２８－酸ベンジル（６．４１ｇ、５．７８ｍｍｏｌ、収率９３％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．８０（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，３Ｈ），７．３９－７．３０（ｍ，５Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，３Ｈ），５．０７（ｓ，２Ｈ），３．５３（Ｊ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，６Ｈ），３．５１（ｓ，６Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，６Ｈ），２．９４－２．８５（ｍ，６Ｈ），２．２９（ｄｔ，Ｊ＝２６．１，６．９ Ｈｚ，８Ｈ），２．０２（ｑ，Ｊ＝９．７，８．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．５６－１．３９（ｍ，１０Ｈ），１．３５（ｓ，２７Ｈ），１．２０（ｂｒｓ，１４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）：１０１９．６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４７０１】

ステップ６：１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザオクタコサン－２８－酸ベンジル（２．４２ｇ、２．１８３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）溶液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（８ｍｌ、１０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、トルエン（２×）と共蒸発させてエーテルで粉砕し、高真空下で一晩乾燥させた。次のステップにＴＦＡ塩を直接使用する。

【４７０２】

ステップ７：５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタン酸（３．９１ｇ、８．７３ｍｍｏｌ）、ＨＢＴＵ（３．４８ｇ、９．１７ｍｍｏｌ）およびＨＯＢＴ（１．２３９ｇ、９．１７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（６．０８ｍｌ、３４．９ｍｍｏｌ）、続いて１２－（（１，１９－ジアミノ－１０－（（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１５－ジオキソ－８，１２－ジオキサ－４，１６－ジアザノナデカン－１０－イル）アミノ）－１２－オキソドデカン酸ベンジル（１．７６４ｇ、２．１８３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４．０ｍＬ）溶液を添加した。混合物を室温で５時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これを５カラム量の５％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出してＨＯＢｔを除去し、続いて５％～３０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（４０ｇ金カラム）によって精製し、１－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－１６，１６－ビス（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４

Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１１，１８－トリオキソ－１４－オキサ－６，１０，１７－トリアザノナコサン－２９－ベンジルエステル（３．９８ｇ、収率８７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．８２ － ７．７４ （ｍ， ６Ｈ）， ７．６９ （ｔ， Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， ３Ｈ）， ７．３３－７．２７ （ｍ， ５Ｈ）， ６．９４ （ｓ， １Ｈ）， ５．１６ （ｄ， Ｊ ＝ ３．４ Ｈｚ， ３Ｈ）， ５．０３ （ｓ， ２Ｈ）， ４．９２ （ｄｄ， Ｊ ＝ １１．２， ３．４ Ｈｚ， ３Ｈ）， ４．４３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， ３Ｈ）， ４．０２ － ３．９５ （ｍ， ９Ｈ）， ３．８２ （ｄｔ， Ｊ ＝ １１．２， ８．８ Ｈｚ， ３Ｈ）， ３．６５ （ｄｔ， Ｊ ＝ １０．５， ５．６ Ｈｚ， ３Ｈ）， ３．５１ － ３．４４ （ｍ， １２ Ｈ）， ３．３６ （ｄｔ， Ｊ ＝ ９．６， ６．０ Ｈｚ， ３Ｈ）， ３．０１ － ２．９５ （ｍ， １２Ｈ）， ２．２９ （ｔ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．２３ （ｔ， Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ， ６Ｈ）， ２．０５ （ｓ， ９Ｈ）， １．９９ （ｔ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ８Ｈ）， １．９４ （ｓ， ９Ｈ）， １．８４ （ｓ， ９Ｈ）， １．７２ （ｓ， ９Ｈ）， １．５０ － １．１４ （ｍ， ３４Ｈ）；ＭＳ （ＥＳＩ）： １０４９．０ （Ｍ／２＋Ｈ）＋。

【４７０３】

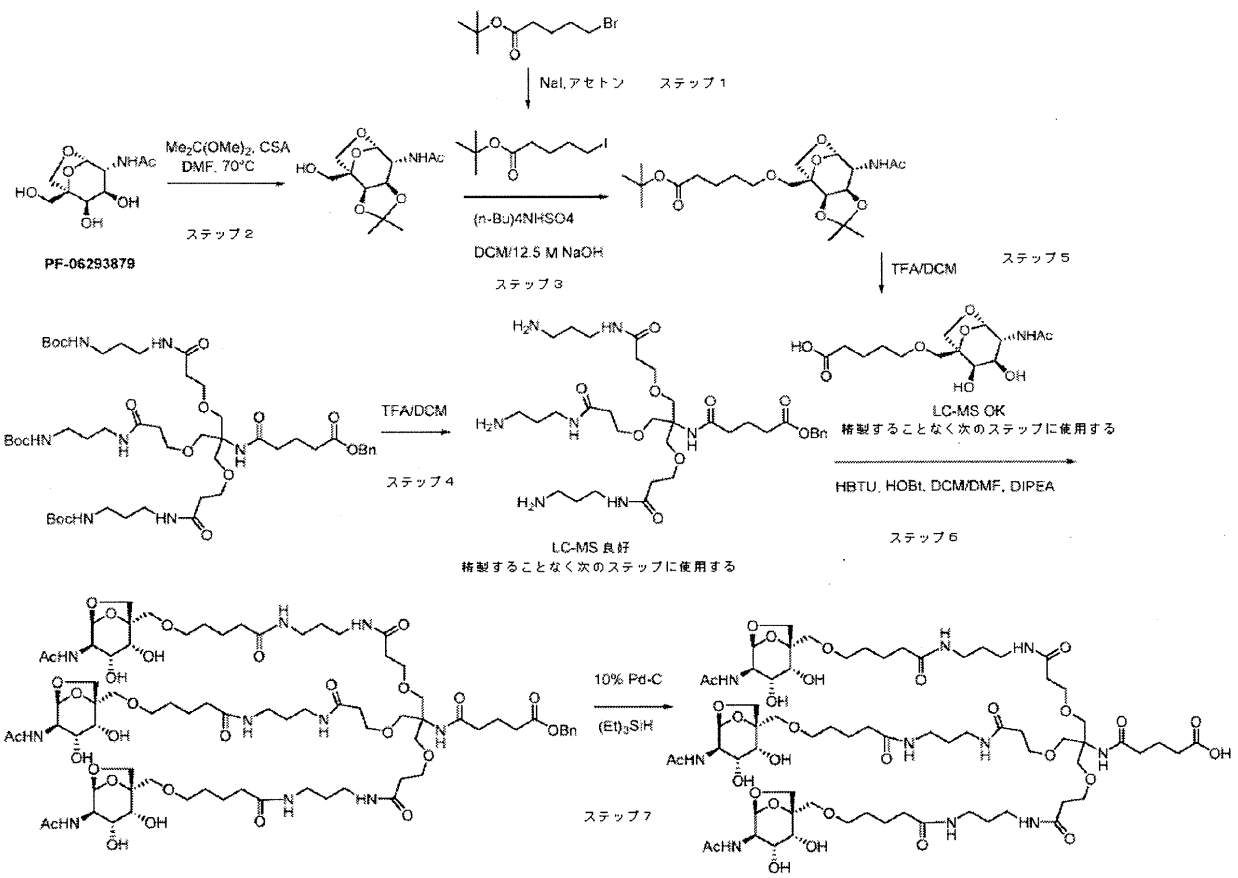
ステップ８：Ａｒでフラッシュした丸底フラスコに、１０％Ｐｄ／Ｃ（１６５ｍｇ、０．８３５ｍｍｏｌ）およびＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）を添加した。ベンジル保護トリスＧａｌＮＡｃ（１．７５ｇ、０．８３５ｍｍｏｌ）のメタノール（１５ｍＬ）溶液を添加し、続いてトリエチルシラン（２．６７ｍｌ、１６．７０ｍｍｏｌ）を滴下して添加した。混合物を室温で３時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは反応が完了したことを示し、これをＥｔＯＡｃで希釈してセライトに通して濾過し、２０％ＭｅＯＨのＥｔＯＡｃ溶液で洗浄して、減圧下で濃縮し、１－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－１６，１６－ビス（（３－（（３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ペンタンアミド）プロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１１，１８－トリオキソ－１４－オキサ－６，１０，１７－トリアザノナコサン－２９－酸（１．６７ｇ、０．８３２ｍｍｏｌ、収率１００％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １１．９５ （ｓ， １Ｈ）， ７．８３ － ７．７４ （ｍ， ６Ｈ）， ７．６９ （ｔ， Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， ３Ｈ）， ６．９３ （ｓ， １Ｈ）， ５．１６ （ｄ， Ｊ ＝ ３．４ Ｈｚ， ３Ｈ）， ４．９２ （ｄｄ， Ｊ ＝ １１．２， ３．４ Ｈｚ， ３Ｈ）， ４．４３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， ３Ｈ）， ４．０１ － ３．９４ （ｍ， ９Ｈ）， ３．８２ （ｄｔ， Ｊ ＝ １１．３， ８．８ Ｈｚ， ３Ｈ）， ３．６６ （ｄｔ， Ｊ ＝ １０．７， ５．６ Ｈｚ， ３Ｈ）， ３．５４ － ３．４３ （ｍ， １２Ｈ）， ３．４１ － ３．３３ （ｍ， ３Ｈ）， ３．０３ － ２．９４ （ｍ， １２Ｈ）， ２．２４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， １０Ｈ）， ２．１４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．０６ （ｓ， ９Ｈ）， ２．００ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ８Ｈ）， １．９５ （ｓ， ９Ｈ）， １．８４ （ｓ， ９Ｈ）， １．７３ （ｓ， ９Ｈ）， １．５１ － １．１４ （ｍ， ３４Ｈ）。ＭＳ （ＥＳＩ）： １００３．８ （Ｍ／２＋Ｈ）＋。

【４７０４】

実施例３９．リガンドの合成。

１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ

－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザテトラコサン－２４－酸の合成
【化８２８】



【４７０５】
ステップ１：５－ブロモペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．０ｇ、１６．８７ｍｍｏｌ）のアセトン（８０ｍＬ）溶液に、ＮａＩ（７．５９ｇ、５０．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５７℃で２時間撹拌し、濾過してＥｔＯＡｃで洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これをＥｔＯＡｃ中に溶解し、水、ブラインで洗浄してNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これを２０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液～５０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液で溶出するＩＳＣＯ（４０ｇカラム）によって精製し、５－ヨードペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル６（４．５４ｇ、１５．９８ｍｍｏｌ、収率９５％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ３．１９ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．２４ （ｔ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，２Ｈ），１．８６ （ｐ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，２Ｈ），１．７０ （ｐ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，２Ｈ），１．４５ （ｓ，９Ｈ）。
【４７０６】
ステップ２：Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２，３－ジヒドロキシ－１－（ヒドロキシメチル）－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－４－イル）アセトアミド（６００ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、２，２－ジメトキシプロパン（２０８７μｌ、１７．０３ｍｍｏｌ）、続いて（＋／－）－カンファー－１０－スルホン酸（２６４ｍｇ、１．１３５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いでメタノール（２．５ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、ＴＥＡ（０．１０ｍＬ）で中和した。溶媒を蒸発させ、残渣をトルエンと共蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃ～１０％ＭｅＯＨのＥｔＯＡｃ溶液で溶出するＩＳＣＯ（２４ｇ金）によって精製し、Ｎ－（（３ａＲ，４Ｓ，７Ｓ，８Ｒ，８ａＲ）－４－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルヘキサヒドロ－４，７－エポキシ［１，３］ジオキソロ［４，５－ｄ］オキセピン－８－イル）アセ

トアミド7（６６６ｍｇ、２．４３７ｍｍｏｌ、収率９５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．０９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ， １Ｈ），５．１５ － ５．０５ （ｍ， ２Ｈ），４．２６ （ｄ， Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ， １Ｈ），４．０９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．３， ５．８ Ｈｚ， １Ｈ），３．８０ － ３．６０ （ｍ， ５Ｈ），１．８３ （ｓ， ３Ｈ），１．３７ （ｓ， ３Ｈ），１．２６ （ｓ， ３Ｈ）；ＭＳ， ２７４．３ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４７０７】

ステップ３：５－ヨードペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３１０ｍｇ、４．６１ｍｍｏｌ）およびＮ－（（３ａＲ，４Ｓ，７Ｓ，８Ｒ，８ａＲ）－４－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルヘキサヒドロ－４，７－エポキシ［１，３］ジオキソロ［４，５－ｄ］オキセピン－８－イル）アセトアミド７（４２０ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．５ｍＬ）溶液に、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（７８３ｍｇ、２．３０５ｍｍｏｌ）、続いて１２．５Ｍの水酸化ナトリウム溶液（７ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２４時間攪拌した。反応混合物をＤＣＭおよび水で希釈し、ＤＣＭ（２×）で抽出した。有機層を１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で濃縮して、残渣を得た。得られた粗物質を酢酸エチル（３０ｍＬ）に添加し、５分間超音波処理した。得られた沈殿物を濾過し、酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で洗浄した。ＬＣ＿ＭＳは、フィルターが所望の生成物を含有しないことを示し、これはテトラブチルアンモニウム塩であった。濾液を減圧下で濃縮して残渣を得て、これを５０％ＥｔＯＡｃのヘキサン溶液～ＥｔＯＡｃで溶出するＩＳＣＯ（４０ｇシリカゲル金カートリッジ）によって精製し、５－（（（３ａＲ，４Ｓ，７Ｓ，８Ｒ，８ａＲ）－８－アセトアミド－２，２－ジメチルヘキサヒドロ－４，７－エポキシ［１，３］ジオキソロ［４，５－ｄ］オキセピン－４－イル）メトキシ）ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．４７０ｇ、１．０９４ｍｍｏｌ、収率７１．２％）を帯黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ５．５６ （ｄ， Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ， １Ｈ），４．２１ （ｄ， Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ， １Ｈ），４．１２ （ｄｔｄ， Ｊ ＝ ７．７， ３．８， １．７ Ｈｚ， １Ｈ），３．９９ （ｔ， Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ， １Ｈ），３．９０ （ｄ， Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ， １Ｈ），３．７７ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， ２Ｈ），３．６７ （ｄ， Ｊ ＝ ９．５ Ｈｚ， １Ｈ），３．５２ （ｄｄｔ， Ｊ ＝ ３０．５， ９．２， ５．８ Ｈｚ， ２Ｈ），２．２３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ），２．０３ （ｄ， Ｊ ＝ １４．５ Ｈｚ， ３Ｈ），１．６５ － １．５５ （ｍ， ７Ｈ），１．４４ （ｓ， ９Ｈ），１．３５ （ｓ， ３Ｈ）；ＭＳ， ４５２．４ （Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$。

【４７０８】

ステップ４：１５，１５－ビス（１３，１３－ジメチル－５，１１－ジオキソ－２，１２－ジオキサ－６，１０－ジアザテトラデシル）－２，２－ジメチル－４，１０，１７－トリオキソ－３，１３－ジオキサ－５，９，１６－トリアザヘニコサン－２１－酸ベンジル（０．１６８ｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で蒸発させて、５－（（１，１９－ジアミノ－１０－（（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１５－ジオキソ－８，１２－ジオキサ－４，１６－ジアザノナデカン－１０－イル）アミノ）－５－オキソペンタン酸ベンジルを無色の油として得た。ＭＳ， ７１０．５ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。精製することなく次のステップに直接使用する。

【４７０９】

ステップ５：５－（（（３ａＲ，４Ｓ，７Ｓ，８Ｒ，８ａＲ）－８－アセトアミド－２，２－ジメチルヘキサヒドロ－４，７－エポキシ［１，３］ジオキソロ［４，５－ｄ］オキセピン－４－イル）メトキシ）ペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８５ｍｇ、０．６６４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（５ｍＬ）を添加して室温で４時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を蒸発させて、５－（（（１Ｓ，

２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）メトキシ）ペンタン酸を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：３３４．３（Ｍ＋Ｈ）＋。精製することなく次のステップに直接使用する。

【４７１０】

ステップ６：５－（（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）メトキシ）ペンタン酸（２２１ｍｇ、０．６６４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（２３１３μｌ、１３．２８ｍｍｏｌ）、ＨＢＴＵ（２０８ｍｇ、０．５４８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（６７．３ｍｇ、０．４９８ｍｍｏｌ）、５－（（１，１９－ジアミノ－１０－（（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）メチル）－５，１５－ジオキソ－８，１２－ジオキサ－４，１６－ジアザノナデカン－１０－イル）アミノ）－５－オキソペンタン酸ベンジル（１１８ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）（ＧＬ０８－０２）のＤＭＦ（３．０ｍＬ）およびＤＣＭ（５．０ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ＬＣ－ＭＳは所望の生成物を示した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これをＤＣＭ～８０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液で溶出するＩＳＣＯ（２４ｇ金カートリッジ）によって精製し、１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザテトラコサン－２４－酸ベンジル（２７２ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ、収率９９％）を得た（管３０～４２の生成物（４０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液～６０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液））。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．８９（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，３Ｈ），７．８１（ｔ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，３Ｈ），７．７５（ｓ，３Ｈ），７．３４（ｑ，Ｊ＝７．５，６．９ Ｈｚ，５Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），５．０７（ｓ，５Ｈ），４．８３（ｄ，Ｊ＝５．３ Ｈｚ，３Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ），３．７３（ｄｄ，Ｊ＝２３．３，９．２ Ｈｚ，６Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，６Ｈ），３．５８－３．３５（ｍ，２７Ｈ），３．０２（ｐ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，１２Ｈ），２．３３（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，６Ｈ），２．１０（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２ Ｈ），２．０４（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，６ Ｈ），１．８２（ｓ，９Ｈ），１．７２（ｑ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，１８ Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ），１６５６．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４７１１】

ステップ７：１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザテトラコサン－２４－酸ベンジル（２７０ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）溶液に、１０％Ｐｄ－Ｃ（５０ｍｇ）、およびＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）、およびトリエチルシラン（１０４２μｌ、６．５２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間攪拌し、濾過して濃縮し、１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリ

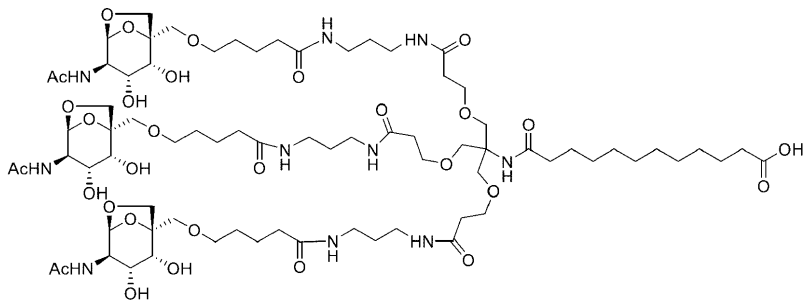
オキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザテトラコサン－２４－酸（２４６ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ、収率９６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．９９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，３Ｈ），７．８２（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，３Ｈ），７．７５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，３Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），５．０７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，３Ｈ），４．８３（ｂｒｓ，３Ｈ），４．５６（ｂｒｓ，３Ｈ），３．７９－３．６８（ｍ，６Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ），３．５８－３．３４（ｍ，２７Ｈ），３．０２（ｐ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１２Ｈ），２．２７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ），２．１７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，６Ｈ），１．８２（ｓ，９Ｈ），１．６５（ｐ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．５４－１．４０（ｍ，１８Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ），１５６６．３（Ｍ＋Ｈ）＋。

【４７１２】

実施例４０．リガンドの合成。

１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザヘントリアコンタン－３１－酸の合成

【化８２９】



１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザヘントリアコンタン－３１－酸を、１８，１８－ビス（１７－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－５，１１－ジオキソ－２，１６－ジオキサ－６，１０－ジアザヘプタデシル）－１－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－アセトアミド－２，３－ジヒドロキシ－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－１－イル）－７，１３，２０－トリオキソ－２，１６－ジオキサ－８，１２，１９－トリアザテトラコサン－２４－酸と同じ手順を使用して合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ），７．８３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，３Ｈ），７．７６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，３Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｓ，３Ｈ），３．８１－３．６９（ｍ，６Ｈ），３．６９－３．６２（ｍ，６Ｈ），３．６２－３．４０（ｍ，２４Ｈ），３．０４（ｐ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，９Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．０６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，６Ｈ

），１．８４（ｓ，６Ｈ），１．４８（ｔｑ，Ｊ＝１４．９，７．４Ｈｚ，１６Ｈ），１．２３（ｓ，８Ｈ）。ＭＳ（ＥＳＩ），１６６４．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【４７１３】

均等論

本開示のいくつかの例示的実施形態が記載されているが、上述は、単なる例示であって限定ではなく、例としてのみ提示されたものであることは、当分野の当業者には明白のはずである。多くの修正および他の例示的実施形態は、当分野の通常の技能のうちの１つの範囲内であり、本開示の範囲内であることが予期される。特に、本明細書中に提示される実施例の多くは、方法行為またはシステム要素の特定の組み合わせを含むが、これらの行為およびこれらの要素が、同じ目的を達成するための他の方法において、併用され得ることを理解すべきである。１つの実施形態に関してのみ検討される行為、要素、および特徴は、他の実施形態における類似の役割から除外されることを意図されない。さらに、もしあれば、例えば、請求される発明中に列挙される１つ以上のミーンズプラスファンクションの限定（ｍｅａｎｓ－ｐｌｕｓ－ｆｕｎｃｔｉｏｎ　ｌｉｍｉｔａｔｉｏｎｓ）に関し、当該手段は、列挙される機能を実施するために、本明細書に開示される手段を限定することを意図せず、当該列挙機能の実施のための現在公知または将来的に開発されるいずれの手段も範囲に含むことが意図される。

【４７１４】

本請求範囲の要素を修飾するための、請求の範囲中の例えば「第１」、「第２」、「第３」などの順序を示す語の使用は、それ自体が、１つの請求の範囲の要素の任意の優先度、先行、または順序が、別の請求の範囲の要素を越えることを暗示するものではなく、または方法のその行為が行われる時間的順序を暗示するものでもないが、特定の名称を有する１つの請求の範囲の要素を、同じ名称を有する（しかし順序を示す語の使用に関し）別の請求の範囲の要素と識別し、当該請求の範囲の要素を識別するための単なる標識として使用される。同様に、ａ）、ｂ）など、またはｉ）、ｉｉ）などの使用は、それ自体は、当該請求の範囲内の任意のステップの優先度、先行、または順序を暗示するものではない。同様に、本明細書におけるこれらの用語の使用は、それ自体は、任意の必要とされる優先度、先行、または順序も暗示するものではない。いかなるそのような用語の使用も、記載される（請求されるものを含む）発明における要素の数を示すものでもない。

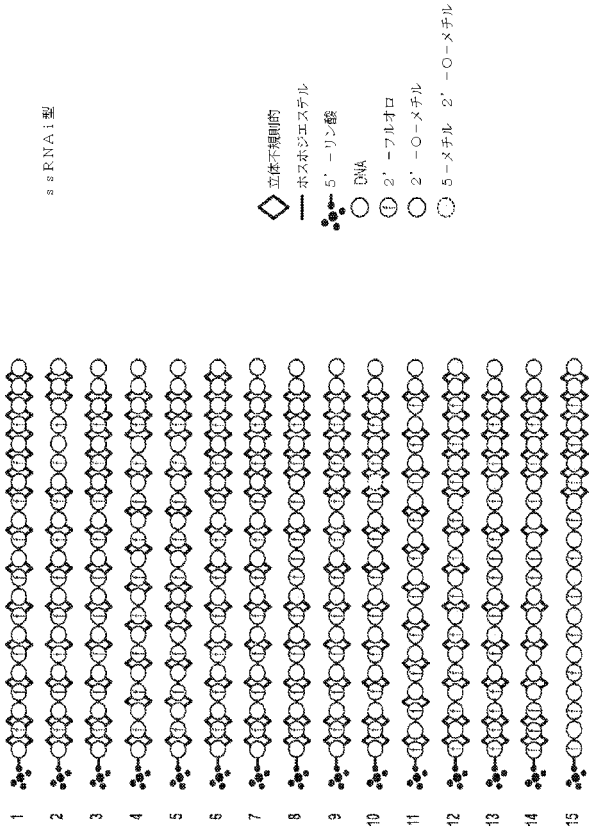
【４７１５】

上記明細書は、当業者が本開示に記載されるいかなる発明の実施も可能にするのに十分である。本開示は、提供される実施例によって範囲が限定されるものではなく、これらは、記載される発明の１つ以上の態様を例証するものとして意図され、他の機能的に均等な実施形態も、記載される発明の範囲内にある。本明細書に示される、かつ記載されるものに加えて、記載される発明の様々な修正が前述の記載から当業者には明らかとなり、それらは記載される発明の範囲内であろう。記載される発明の利益および目的は、記載される発明の各実施形態に必ずしも包含されるものではない。

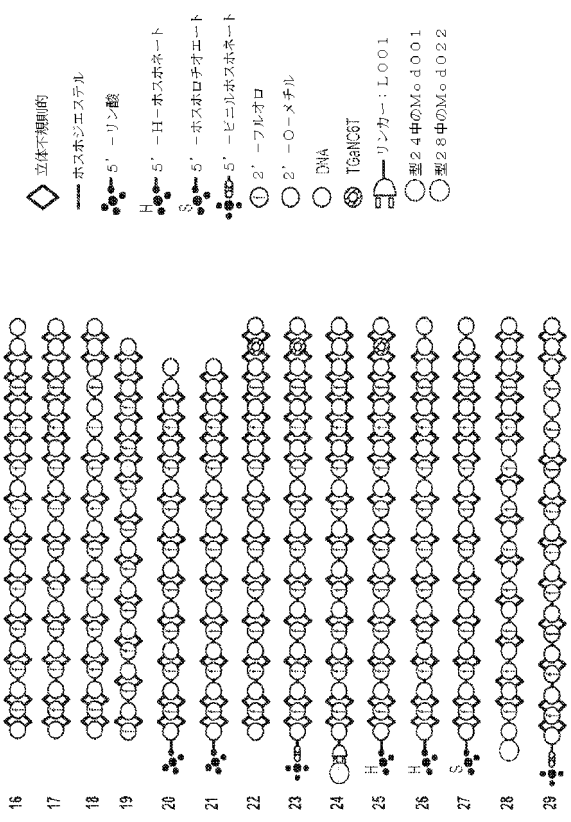
【４７１６】

上記明細書は、当分野の当業者が、本発明の実施を可能にするのに十分であるとみなされる。本開示は、提供される実施例によって範囲が限定されるものではなく、実施例は本発明の一態様の一つの解説と意図されるものであり、他の機能的均等な実施形態も、本発明の範囲内にある。本明細書中で示され、記載されたものに加えて、本発明の様々な修正は、先の明細書から当分野の当業者に明白となり、添付の請求の範囲の範囲内であろう。本発明の利益および目的は、本発明の各実施形態に必ずしも包含されない。

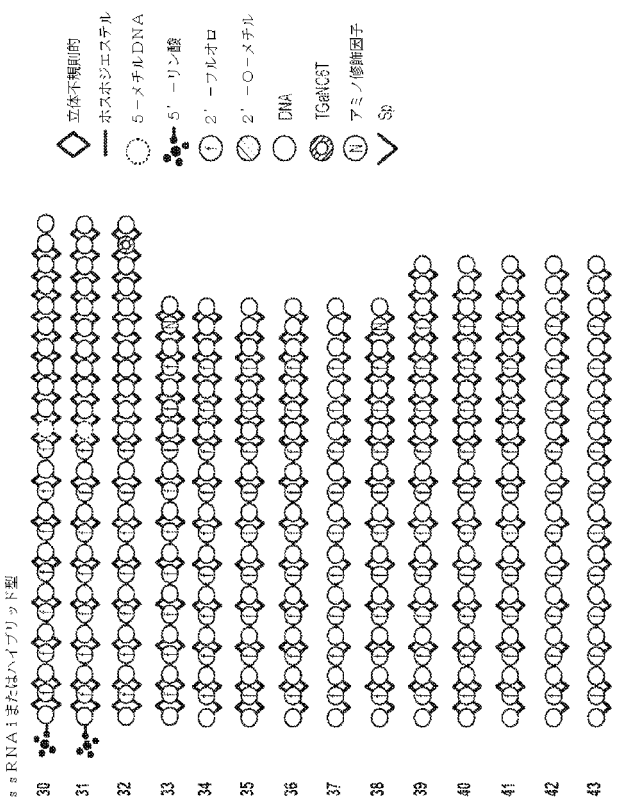
【図１Ａ】



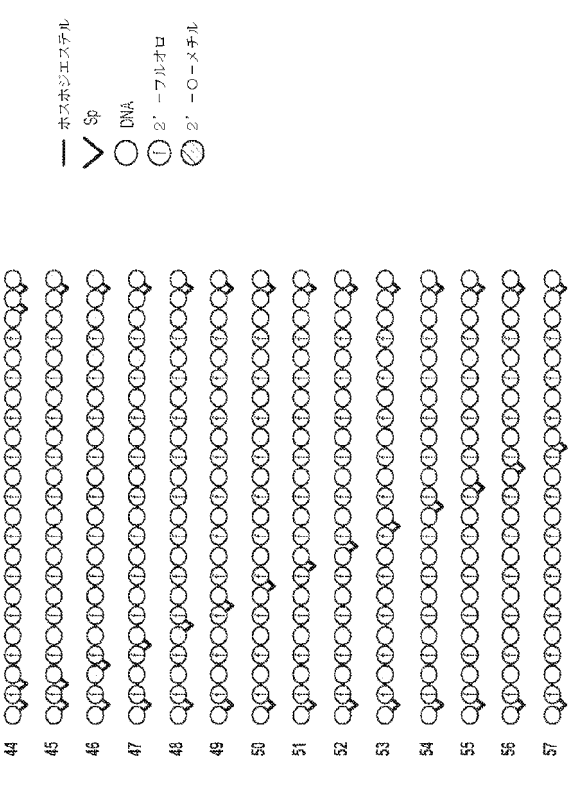
【図１Ｂ】



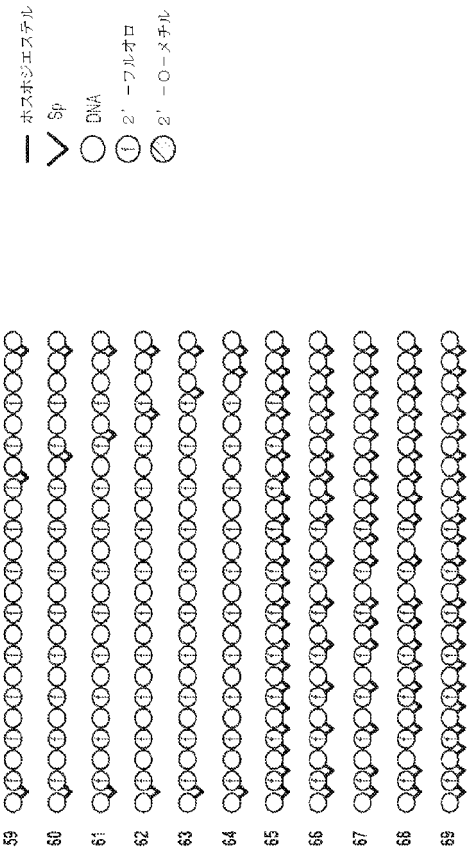
【図１Ｃ】



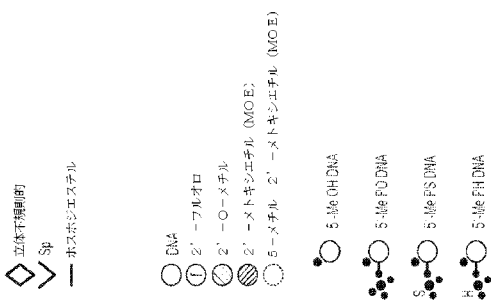
【図１Ｄ】



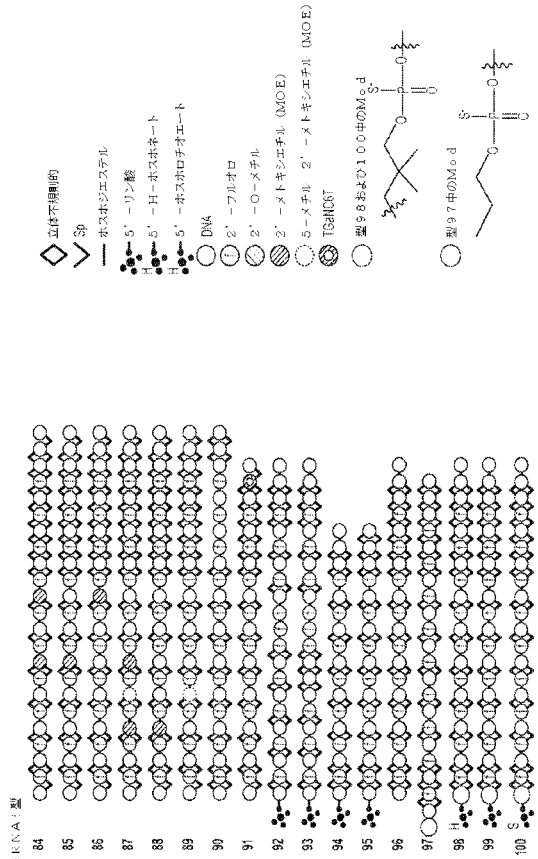
【図１Ｅ】



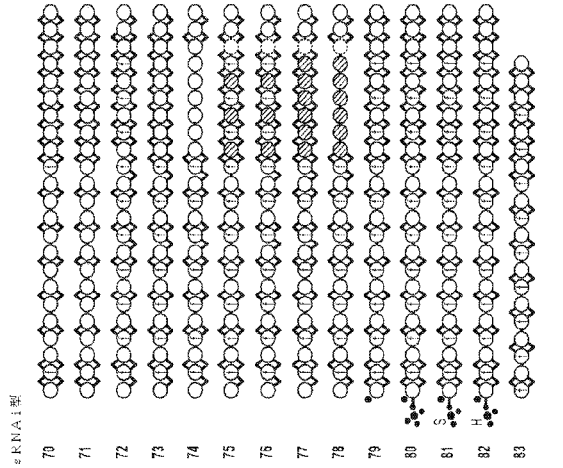
【図１Ｆ】



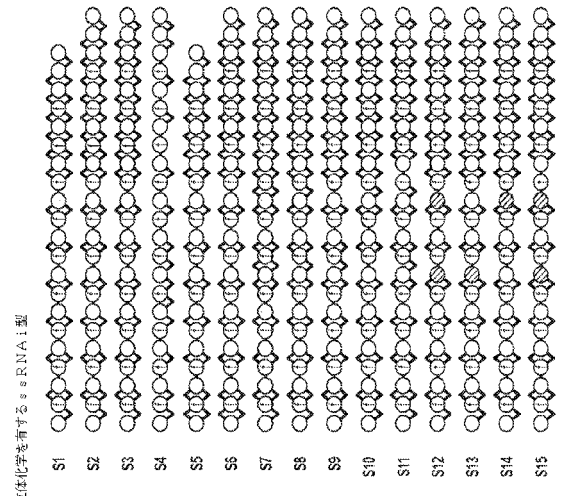
【図１Ｇ】



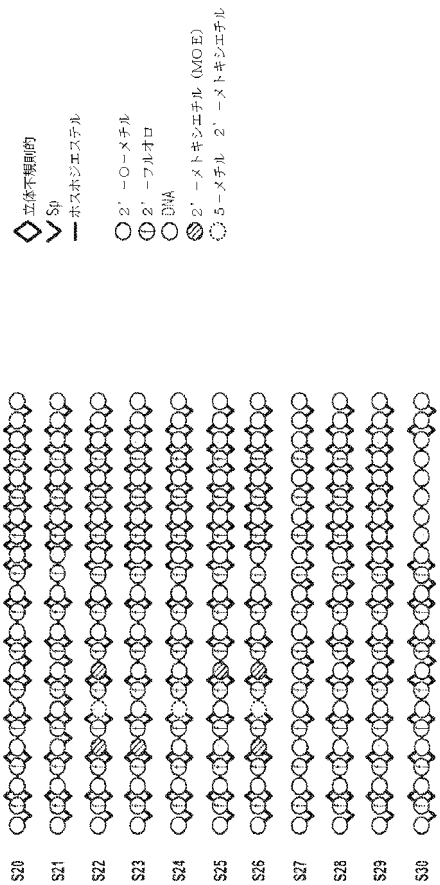
【図１Ｈ】



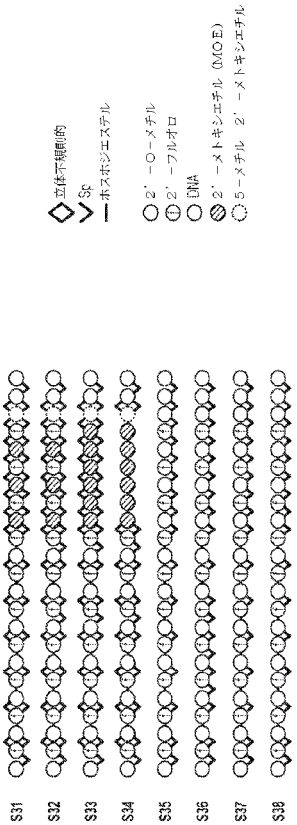
【図１Ｉ】



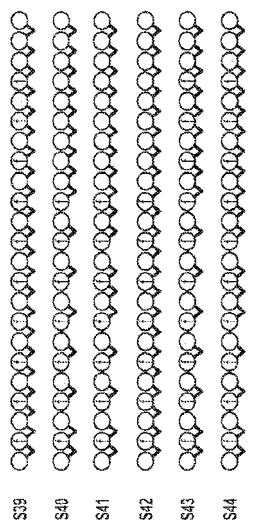
【図１Ｊ】



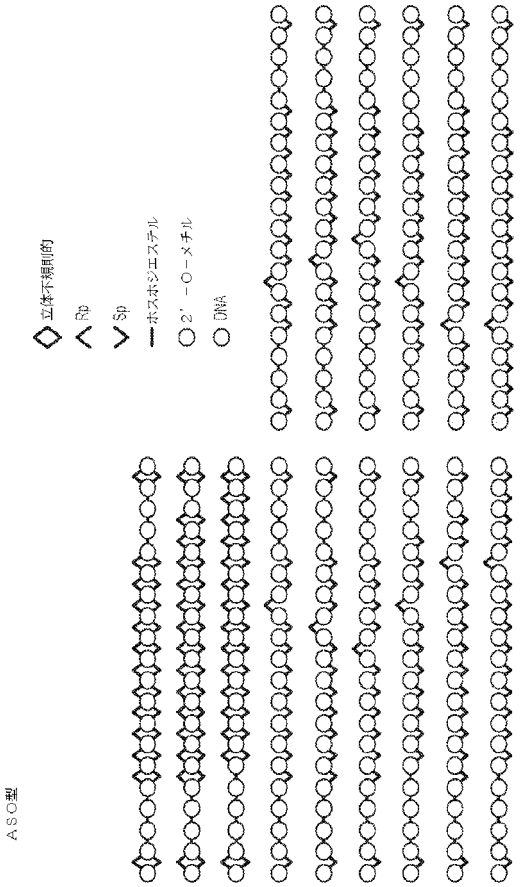
【図１Ｋ】



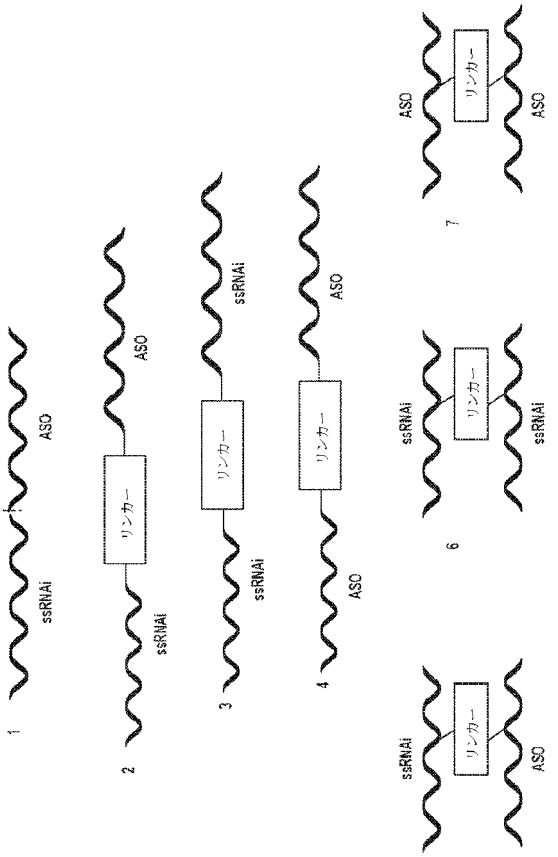
【図１Ｌ】



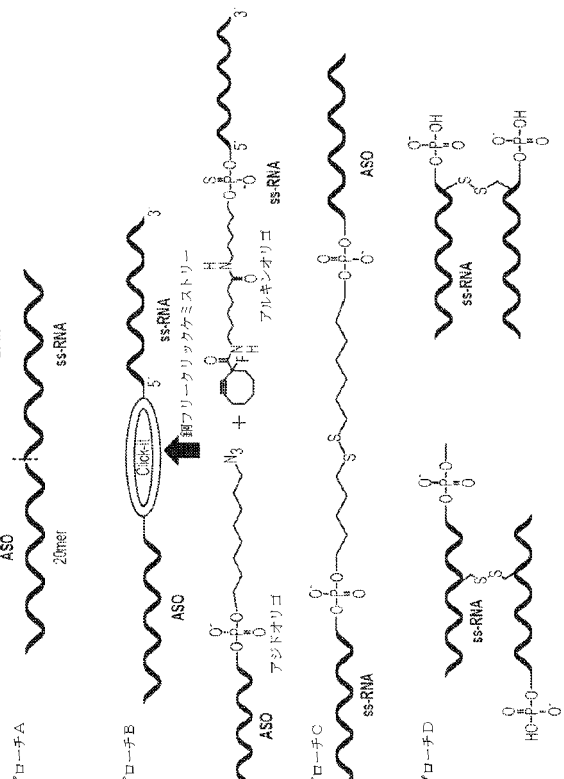
【図２】


ASO型
立体不規則的
Rp
Sp
ホスホロチオエステル
2'－O－メチル
DNA

【図３Ａ】


ASO
ssRNAi
リンカー
1
2
3
4
5
6
7

【図３Ｂ】


アプローチA
20mer
ASO
20mer
ss-RNA
アプローチB
Click
ASO
ss-RNA
銅フリークリックケミストリー
アジドオリゴ
アルキンオリゴ
アプローチC
ASO
ss-RNA
アプローチD
ss-RNA

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US18/35687

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 48/00; C07H 21/00, 21/02 (2018.01)
CPC - A61K 48/00; C07H 21/00, 21/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/062862 A2 (WAVE LIFE SCIENCES LTD.) April 13, 2017; abstract; paragraphs [0009], [0014], [0030], [0048], [0067], [00137], [00233], [00234], [00317], [00327], [00453], [00611], [00863], [00864], [00926], [001217]	1-3, 4/1-3, 10/1, 10/9, 13-15
A	US 5,268,464 A (BRILL) December 7, 1993; abstract	16, 57-58, 59/57-58, 60/59/57-58
A	US 2007/0155854 A1 (BRUNNER et al.) July 5, 2007; abstract; paragraph [0001]	16, 57-58, 59/57-58, 60/59/57-58

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 September 2018 (25.09.2018)	04 OCT 2018
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US18/35687

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-8, 11-12, 17-56, 61
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 62/656,949
(32)優先日 平成30年4月12日(2018.4.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/670,709
(32)優先日 平成30年5月11日(2018.5.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/670,686
(32)優先日 平成30年5月11日(2018.5.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(74)代理人 100191086
弁理士 高橋 香元
(72)発明者 ヴァージェシー，チャンドラ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，７３３ コンコルド アベニュー，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 岩本 直樹
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，７３３ コンコルド アベニュー，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 バトラー，デイビット チャールズ ドネル
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，７３３ コンコルド アベニュー，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 マラッパン，スブラマニアン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，７３３ コンコルド アベニュー，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 ル，ゲンリャン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，７３３ コンコルド アベニュー，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 チャン，ジェイソン ジンシン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，７３３ コンコルド アベニュー，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 ヴァシパディーカル，ヴィノッド
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，７３３ コンコルド アベニュー，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 フランクーカメネットスキー，マリア デイビッド

アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３８，ケンブリッジ，７３３　コンコルド　アベニュー，ウェイブ　ライフ　サイエンシズ　リミテッド内
(72)発明者　アッポニ，ルチアーノ　エンリケ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３８，ケンブリッジ，７３３　コンコルド　アベニュー，ウェイブ　ライフ　サイエンシズ　リミテッド内
(72)発明者　チョ，ヤング　ジン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３８，ケンブリッジ，７３３　コンコルド　アベニュー，ウェイブ　ライフ　サイエンシズ　リミテッド内

Ｆターム(参考) 4C084 AA13　NA05　NA14
4C086 AA01　AA02　EA16　MA01　MA04　NA05　NA14

【要約の続き】
【選択図】図１Ａ