(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7661228号
(P7661228)

(45)発行日　令和7年4月14日(2025.4.14)

(24)登録日　令和7年4月4日(2025.4.4)

(51)国際特許分類

		FI		
C12N	*15/113(2010.01)*	C12N	15/113	ZZNA
A61P	*25/14 (2006.01)*	A61P	25/14	
A61K	*31/7088(2006.01)*	A61K	31/7088	

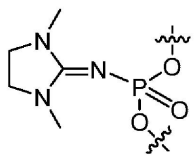
請求項の数　31　（全454頁）

(21)出願番号　特願2021-541152(P2021-541152)
(86)(22)出願日　令和2年1月30日(2020.1.30)
(65)公表番号　特表2022-519019(P2022-519019A)
(43)公表日　令和4年3月18日(2022.3.18)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/015971
(87)国際公開番号　WO2020/160336
(87)国際公開日　令和2年8月6日(2020.8.6)
審査請求日　令和5年1月30日(2023.1.30)
(31)優先権主張番号　62/800,409
(32)優先日　平成31年2月1日(2019.2.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/911,335
(32)優先日　令和1年10月6日(2019.10.6)
最終頁に続く

(73)特許権者　516212924
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド
WAVE LIFE SCIENCES LTD.
シンガポール ０１８９３６ シンガポール，＃１２－００ マリナ ワン イースト タワー，７ ストライツ ビュー
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉 良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫 敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口 昭彦
(74)代理人　100134120
最終頁に続く

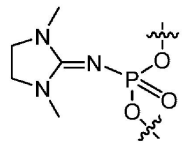
(54)【発明の名称】　オリゴヌクレオチド組成物及びその方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
オリゴヌクレオチドであって、mG * S mUn001R mU mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeoGeon001R m5Ceo * ST eoまたはその塩であり、
ｍは、２’－ＯＭｅであり、
ｅｏは、２’－ＭＯＥ（２’－$OC_2HCH_2OCH_3$）であり、
ｍ５は、Ｃの５位におけるメチル（核酸塩基は５－メチルシトシンである）であり、
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣであり、
ｎ００１は、
【化１】

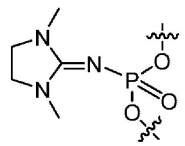


であり、
＊Ｒは、Ｒｐ配座の単一のホスホロチオエート結合を示し、
＊Ｓは、Ｓｐ配座の単一のホスホロチオエート結合を示し、

ｎ００１Ｒは、Ｒｐ配座のｎ００１である、
オリゴヌクレオチド。
【請求項２】
オリゴヌクレオチドであって、mG * S mUn001R mU * S mG mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeoGeon001R m5Ceo * STeo またはその塩であり、
ｍは、２’－ＯＭｅであり、
ｅｏは、２’－ＭＯＥ（２’－$OC_2H_4OCH_3$）であり、
ｍ５は、Ｃの５位におけるメチル（核酸塩基は５－メチルシトシンである）であり、
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチル Ｃであり、
ｎ００１は、
【化２】

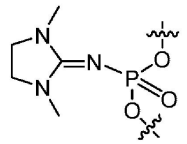


であり、
＊Ｒは、Ｒｐ配座の単一のホスホロチオエート結合を示し、
＊Ｓは、Ｓｐ配座の単一のホスホロチオエート結合を示し、
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ配座のｎ００１である、
オリゴヌクレオチド。
【請求項３】
オリゴヌクレオチドであって、mG * S mUn001R mU * S mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeoGeon001R m5Ceo * STeo またはその塩であり、
ｍは、２’－ＯＭｅであり、
ｅｏは、２’－ＭＯＥ（２’－$OC_2H_4OCH_3$）であり、
ｍ５は、Ｃの５位におけるメチル（核酸塩基は５－メチルシトシンである）であり、
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチル Ｃであり、
ｎ００１は、
【化３】



であり、
＊Ｒは、Ｒｐ配座の単一のホスホロチオエート結合を示し、
＊Ｓは、Ｓｐ配座の単一のホスホロチオエート結合を示し、
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ配座のｎ００１である、
オリゴヌクレオチド。
【請求項４】
オリゴヌクレオチドであって、mG * S mUn001R mU mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeon001R m5Ceo * STeo またはその塩であり、
ｍは、２’－ＯＭｅであり、
ｅｏは、２’－ＭＯＥ（２’－$OC_2H_4OCH_3$）であり、
ｍ５は、Ｃの５位におけるメチル（核酸塩基は５－メチルシトシンである）であり、
ｍ５Ｃｅｏは、５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチル Ｃであり、

ｎ００１は、
【化４】



であり、
＊Ｒは、Ｒｐ配座の単一のホスホロチオエート結合を示し、
＊Ｓは、Ｓｐ配座の単一のホスホロチオエート結合を示し、
ｎ００１Ｒは、Ｒｐ配座のｎ００１である、
オリゴヌクレオチド。
【請求項５】
薬学的に許容可能な塩の形態である、請求項１～４のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６】
ナトリウム塩形態である、請求項１～５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項７】
少なくとも５０％のジアステレオ純度である、請求項１～６のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項８】
請求項１～７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
【請求項９】
各キラル結合リンは独立に少なくとも９５％のジアステレオマー純度を有する、請求項８に記載の組成物。
【請求項１０】
ＧＵＵＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴと同じ塩基配列を共有する前記組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも５０％は、それぞれ独立に、請求項１に記載のオリゴヌクレオチドである、請求項８に記載の組成物。
【請求項１１】
ＧＵＵＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴと同じ塩基配列を共有する前記組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも５０％は、それぞれ独立に、請求項２に記載のオリゴヌクレオチドである、請求項８に記載の組成物。
【請求項１２】
ＧＵＵＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴと同じ塩基配列を共有する前記組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも５０％は、それぞれ独立に、請求項３に記載のオリゴヌクレオチドである、請求項８に記載の組成物。
【請求項１３】
ＧＵＵＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴと同じ塩基配列を共有する前記組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも５０％は、それぞれ独立に、請求項４に記載のオリゴヌクレオチドである、請求項８に記載の組成物。
【請求項１４】
治療有効量のオリゴヌクレオチドと薬学的に許容可能な不活性成分とを含む医薬組成物であって、前記オリゴヌクレオチドは、請求項１～７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドである、医薬組成物。
【請求項１５】
治療有効量のオリゴヌクレオチドと薬学的に許容可能な緩衝液とを含む医薬組成物であって、前記オリゴヌクレオチドは、請求項１～７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドである、医薬組成物。

【請求項１６】
各キラル結合リンは独立に少なくとも９５％のジアステレオマー純度を有する、請求項１４に記載の組成物。
【請求項１７】
ＧＵＵＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴと同じ塩基配列を共有する前記組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも５０％は、それぞれ独立に、請求項１に記載のオリゴヌクレオチドである、請求項１４に記載の組成物。
【請求項１８】
ＧＵＵＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴと同じ塩基配列を共有する前記組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも５０％は、それぞれ独立に、請求項２に記載のオリゴヌクレオチドである、請求項１４に記載の組成物。
【請求項１９】
ＧＵＵＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴと同じ塩基配列を共有する前記組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも５０％は、それぞれ独立に、請求項３に記載のオリゴヌクレオチドである、請求項１４に記載の組成物。
【請求項２０】
ＧＵＵＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴと同じ塩基配列を共有する前記組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも５０％は、それぞれ独立に、請求項４に記載のオリゴヌクレオチドである、請求項１４に記載の組成物。
【請求項２１】
前記オリゴヌクレオチドは、薬学的に許容可能な塩の形態である、請求項８～２０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２２】
前記オリゴヌクレオチドは、ナトリウム塩形態である、請求項８～２０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２３】
対象におけるハンチントン病を治療するための医薬組成物であって、請求項１～７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は請求項８～２２のいずれか一項に記載の組成物を含み、
前記対象は、ＳＮＰ ｒｓ３６２２７３位置がＡであり、３６回以上のＣＡＧリピートを含む、ＨＴＴ核酸を発現する、
医薬組成物。
【請求項２４】
対象におけるハンチントン病の予防に使用するための医薬組成物であって、請求項１～７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は請求項８～２２のいずれか一項に記載の組成物を含み、
前記対象は、ＳＮＰ ｒｓ３６２２７３位置がＡであり、３６回以上のＣＡＧリピートを含むＨＴＴ核酸を発現する、
医薬組成物。
【請求項２５】
対象におけるハンチントン病の発症を遅延させるための医薬組成物であって、請求項１～７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は請求項８～２２のいずれか一項に記載の組成物を含み、
前記対象は、ＳＮＰ ｒｓ３６２２７３位置がＡであり、３６回以上のＣＡＧリピートを含むＨＴＴ核酸を発現する、
医薬組成物。
【請求項２６】
対象におけるハンチントン病の少なくとも1つの症状の重症度を低下させるための医薬組成物であって、請求項１～７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は請求項８～２２のいずれか一項に記載の組成物を含み、

前記対象は、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３位置がＡであり、３６回以上のＣＡＧリピートを含むＨＴＴ核酸を発現する、
医薬組成物。
【請求項２７】
前記オリゴヌクレオチドは、請求項１に記載のオリゴヌクレオチドである、または前記組成物は、請求項１０又は１７に記載の組成物である、請求項２３～２６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
前記オリゴヌクレオチドは、請求項２に記載のオリゴヌクレオチドである、または前記組成物は、請求項１１又は１８に記載の組成物である、請求項２３～２６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２９】
前記オリゴヌクレオチドまたは組成物は、請求項３に記載のオリゴヌクレオチドである、または前記組成物は、請求項１２又は１９に記載の組成物である、請求項２３～２６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
前記オリゴヌクレオチドまたは組成物は、請求項４に記載のオリゴヌクレオチドである、または前記組成物は、請求項１３又は２０に記載の組成物である、請求項２３～２６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
前記対象は、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３位置がＧであり、３５以下のＣＡＧリピートを含むＨＴＴ核酸を発現する、請求項２３～２９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１９年２月１日に出願された米国仮特許出願第６２／８００，４０９号及び２０１９年１０月６日に出願された米国仮特許出願第６２／９１１，３３５号に対する優先権を主張するものであり、これらの各々の全体は、参照により本明細書に援用される。
【背景技術】
【０００２】
背景
特定の遺伝子を標的化するオリゴヌクレオチドは、様々な適用、例えば、限定はされないが、標的遺伝子に関係する様々な障害の治療を含む治療、診断及び／又は研究適用において有用である。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００３】
概要
一部の実施形態において、本開示は、大幅に向上した特性及び／又は活性を有するオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。とりわけ、本開示は、かかるオリゴヌクレオチド及び組成物を設計、製造及び利用する技術を提供する。特に、一部の実施形態において、本開示は、本明細書に記載される１つ以上の他の構造要素、例えば塩基配列（又はその一部分）、核酸塩基修飾（及びそのパターン）、インターヌクレオチド結合修飾（及びそのパターン）、追加の化学的部分などと組み合わせたとき、限定はされないが、ＨＴＴ（ハンチンチン）遺伝子の突然変異アレル（この突然変異アレルは、ハンチントン病に関連する伸長ＣＡＧリピート領域と同じ染色体上にある（それと同相である））のアレル特異的ノックダウンを含めた、高度な活性及び／又は所望の特性をオリゴヌクレオチド及び組成物に付与し得る有用なインターヌクレオチド結合パターン［例えば、タイプ、修飾及

び／又はキラル結合リンの配置（Ｒｐ又はＳｐ）等］及び／又は糖修飾パターン（例えば、タイプ、パターン等）を提供する。

【０００４】

一部の実施形態において、標的ＨＴＴ核酸は、鑑別位置と、ハンチントン病に関連する伸長ＣＡＧリピート領域（例えば、約３６ＣＡＧ超）などの突然変異との両方を含む突然変異体である。一部の実施形態において、参照又は非標的ＨＴＴ核酸は、野生型であり、鑑別位置に関する別のバリアントを含み、伸長ＣＡＧリピート領域を欠いている（例えば、ＣＡＧリピート領域が約３５ＣＡＧ未満であり、ハンチントン病との関連性がない。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド（ＨＴＴ標的ＨＴＴ核酸を標的化するオリゴヌクレオチド）は、標的ＨＴＴ核酸と参照ＨＴＴ核酸とを鑑別する能力を有し、標的ＨＴＴ核酸のアレル特異的ノックダウンの媒介能を有する。一部の実施形態において、鑑別位置は、一塩基多型（ＳＮＰ）部位、点突然変異等である。一部の実施形態において、標的ＨＴＴ核酸配列と参照ＨＴＴ核酸配列とは、ＳＮＰ部位に異なる塩基を含む。一部の実施形態において、標的ＨＴＴ核酸中のある部位は、本開示のオリゴヌクレオチド中のある部位と完全に相補的である一方、参照ＨＴＴ核酸中の対応する部位は、相補的でない。例えば、一部の実施形態において、標的ＨＴＴ核酸配列は、ｒｓ３６２２７３を含み、このＳＮＰ位置がＡであり、そのアレルが伸長ＣＡＧリピート（例えば、３６個以上）を含み、それがハンチントン病に関連し；参照ＨＴＴ核酸配列は、ｒｓ３６２２７３を含み、このＳＮＰ位置がＧであり、そのアレルが含むＣＡＧリピートがより少なく（例えば、３５個以下）、これは、ハンチントン病との関連性が低いか又は全くない。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの配列、例えばＧＵＵＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴは、特定の部位、例えばＳＮＰ部位で標的ＨＴＴ核酸配列と相補的である（例えば、

【化１】

GUUGATCTGTAGCAGCAGCT

について、

【化２】

T

は、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３位置の

【化３】

A

と相補的である）。

【０００５】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、標的突然変異ＨＴＴ核酸と野生型ＨＴＴ核酸とで違いがない塩基配列を有する。一部の実施形態において、かかるオリゴヌクレオチドは、突然変異ＨＴＴ及び野生型ＨＴＴの両方のレベル、発現及び／又は活性をノックダウンする能力を有し；このオリゴヌクレオチドは、汎特異的オリゴヌクレオチド又は非アレル特異的オリゴヌクレオチドとして設計され得る。

【０００６】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、様々な病態、障害又は疾患、特にハンチントン病を含むＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の予防及び／又は治療に有用である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、ハンチントン病に関連するＨＴＴ転写物及び／又はそれによってコードされる産物のレベルを選択的に低下させる。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、伸長ＣＡＧリピート（例えば、３６個以上）を含むＨＴＴ転写物及び／又はそれによってコードされる産物のレベルを選択的に低下させる。

【０００７】
とりわけ、本開示は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造要素を制御すると、ＨＴＴ標的遺伝子（又はその産物）のノックダウン（例えば、活性、発現及び／又はレベルの減少）を含め、オリゴヌクレオチド特性及び／又は活性に大きく影響し得るという認識を包含する。一部の実施形態において、ハンチントン病は、ＣＡＧ伸長（例えば、複数のＣＡＧリピートを含む領域の長さの増加）を含む突然変異ＨＴＴアレルの存在に関連する。一部の実施形態において、ノックダウンは、アレル特異的である（ここで、ＨＴＴの突然変異アレルが野生型と比べて優先的にノックダウンされる）。一部の実施形態において、ノックダウンは、汎特異的である（ここで、ＨＴＴの突然変異アレル及び野生型アレルの両方が有意にノックダウンされる）。一部の実施形態において、ＨＴＴ標的遺伝子のノックダウンは、ＲＮアーゼＨ及び／又は翻訳に影響する立体障害によって媒介される。一部の実施形態において、ＨＴＴ標的遺伝子のノックダウンは、ＲＮＡ干渉が関わる機構によって媒介される。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの制御される構造要素としては、限定はされないが、塩基配列、化学修飾（例えば、糖、塩基及び／又はインターヌクレオチド結合の修飾）又はそのパターン、立体化学（例えば、骨格キラルインターヌクレオチド結合の立体化学）の変化又はそのパターン、第１若しくは第２のウィング又はコアの構造及び／又は追加の化学的部分（例えば、炭水化物部分、ターゲティング部分等）とのコンジュゲーションが挙げられる。特に、一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド設計の他の側面の制御及び／又は炭水化物部分の取込みを任意選択で伴う、骨格キラル中心の立体化学（結合リンの立体化学）の制御により、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性が大幅に向上し得ることを実証する。

【０００８】
一部の実施形態において、本開示は、任意の機構で動作し、且つ本明細書に記載される任意の配列、構造又はフォーマット（又はその一部分）を含む任意のＨＴＴオリゴヌクレオチドであって、塩基、糖又はインターヌクレオチド結合の少なくとも１つの天然に存在しない修飾を含むオリゴヌクレオチドに関する。

【０００９】
一部の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、このオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合［その結合リンがＲｐ若しくはＳｐ配置であるか又はそれについて高純度化されており（例えば、組成物中の同じ化学構成を有する全オリゴヌクレオチドの８０～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、９５％～１００％若しくは８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又はそれを超えるものが結合リンに同じ立体化学を共有している）、ＲｐとＳｐとのランダムな混合物でないインターヌクレオチド結合、かかるインターヌクレオチド結合は、「立体的に定義されたインターヌクレオチド結合」］、例えばその結合リンがＲｐ又はＳｐであるホスホロチオエート結合も含む。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数は、１～１００、１～５０、１～４０、１～３５、１～３０、１～２５、１～２０、５～１００、５～５０、５～４０、５～３５、５～３０、５～２５、５～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個である。一部の実施形態において、少なくとも１つのインターヌクレオチド結合は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合であり、Ｓｐであり、及び／又は少なくとも１つのインターヌクレオチド結合は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合であり、Ｒｐである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド又はその一部分（例えば、コア）の骨格キラル中心のパターンは、$Rp(Sp)_2$であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド又はその一部分（例えば、コア）の骨格キラル中心のパターンは、（Ｎｐ）ｔ［（Ｒｐ）ｎ（Ｓｐ）ｍ］ｙ（式中、ｔ、ｎ、ｍ及びｙの各々は、独立に、本明細書に記載されるとおりである）であるか又はそれを含む。

【００１０】

一部の実施形態において、本開示は、鑑別位置（そこにある塩基又はそこにある相補塩基によって標的突然変異ＨＴＴ核酸と参照野生型ＨＴＴ核酸とを鑑別することができる位置）に対して－１位、＋１位又は＋３位にキラル制御されたＲｐインターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチドは、高い活性及び／又は選択性を付与することができ、一部の実施形態では、疾患関連転写物及び／又はそれによってコードされる産物のレベルを低下させるために特に有用であり得ることを実証する。特に指定されない限り、Ｒｐインターヌクレオチド結合の位置の決め方に関して、「－」は、鑑別位置のヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの５’末端に向かって数え、鑑別位置のヌクレオシドの５’炭素に結合したインターヌクレオチド結合を－１位のインターヌクレオチド結合とし、「＋」は、鑑別位置のヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの３’末端に向かって数え、鑑別位置のヌクレオシドの３’炭素に結合したインターヌクレオチド結合を＋１位のインターヌクレオチド結合とする。一部の実施形態では、－１位のＲｐが活性及び選択性の増加をもたらした。一部の実施形態において、＋１位のＲｐが活性及び選択性の増加をもたらした。一部の実施形態において、＋３位のＲｐが活性の増加をもたらした。例えば、本明細書に示されるとおり、ＨＴＴオリゴヌクレオチドＷＶ－１２２８１（ＳＮＰ位置に対して－１位にあるＲｐ配置の１個のホスホロチオエート）、ＷＶ－１２２８２（＋１）及びＷＶ－１２２８４（＋３）は、突然変異アレルのアレル特異的ノックダウンに利用したとき、高い選択性を付与することができる。

【００１１】

一部の実施形態において、本開示は、キラル制御されていない少なくとも１つのキラルインターヌクレオチド結合をそのＨＴＴオリゴヌクレオチドが含むＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物に関する。

【００１２】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の非負電荷インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の中性インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、非負電荷又は中性インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、ＨＴＴ遺伝子又はその転写物の塩基配列と同一の又は相補的な塩基配列である少なくとも１０個の隣接塩基を含み、このオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの非負電荷インターヌクレオチド結合を含み、及びこのオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ標的遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、発現及び／又は活性を減少させる能力を有する。

【００１３】

一部の実施形態において、本開示は、炭水化物部分、ターゲティング部分などの様々な任意選択の追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチドに取り込まれると、１つ以上の特性及び／又は活性を向上させ得るという認識を包含する。

【００１４】

一部の実施形態において、追加の化学的部分は、ＧａｌＮＡｃ、グルコース、ＧｌｕＮＡｃ（Ｎ－アセチルアミングルコサミン）及びアニスアミド部分並びにその誘導体又は本明細書に記載され、及び／又は当技術分野において公知の任意の追加の化学的部分から選択される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２つ以上の追加の化学的部分を含むことができ、ここで、追加の化学的部分は、同一であるか若しくは同一でないか、又は同じカテゴリー（例えば、炭水化物部分、糖部分、ターゲティング部分等）であるか若しくは同じカテゴリーでない。一部の実施形態において、ある種の追加の化学的部分は、所望の細胞、組織及び／又は器官へのオリゴヌクレオチドの送達を促進し；及び／又はオリゴヌクレオチドのインターナリゼーションを促進し；及び／又はオリゴヌクレオチド安定性を増加させる。

【００１５】

一部の実施形態において、本開示は、

１）共通の塩基配列；
２）共通の骨格結合パターン；及び
３）共通の骨格キラル中心パターン
を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、この組成物は、組成物中のランダムでない又は制御されたレベルのオリゴヌクレオチドが共通の塩基配列、共通の骨格結合パターン及び共通の骨格キラル中心パターンを有する点で単一のオリゴヌクレオチドの実質的に純粋な製剤である。

【００１６】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド組成物は、特定のオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドを複数含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、この組成物は、同じ塩基配列及びキラルインターヌクレオチド結合パターンを有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミ体の製剤と比べて、特定のオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドが高純度化されている点でキラル制御されている。

【００１７】

一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴノックダウンを導く能力を有するオリゴヌクレオチドを複数含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、この複数のうちのオリゴヌクレオチドは、特定のオリゴヌクレオチドタイプであり、この組成物は、同じ塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミ体の製剤と比べて、特定のオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドが高純度化されている点でキラル制御されている。

【００１８】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のブロックを含む。一部の実施形態において、ブロックは、隣のブロックに存在しない共通の化学（例えば、糖、塩基又はインターヌクレオチド結合の少なくとも１つの共通の修飾、又はその組み合わせ若しくはパターン、又は立体化学パターン）を共有する１つ以上の連続するヌクレオシド、及び／又はヌクレオチド、及び／又は糖、又は塩基、及び／又はインターヌクレオチド結合を含むか又は逆も同様である。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、３個以上のブロックを含み、ここで、両末端のブロックは、同じでなく、従って、オリゴヌクレオチドは、非対称である。一部の実施形態において、ブロックは、ウィング又はコアである。一部の実施形態において、コアは、ギャップとも称される。

【００１９】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのウィングと少なくとも１つのコアとを含み、ここで、ウィングは、コアに存在しない構造［例えば、立体化学又は糖、塩基若しくはインターヌクレオチド結合における化学修飾（又はそのパターン）等］をオリゴヌクレオチドのウィングが含む点でコアと構造的に異なるか又は逆も同様である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの構造は、ウィング－コア－ウィング構造を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの構造は、ウィング－コア、コア－ウィング又はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィングは、構造［例えば、立体化学、追加の化学的部分又は糖、塩基若しくはインターヌクレオチド結合における化学修飾（又はそのパターン）］の点で他方のウィング及びコアと異なる（例えば、非対称なオリゴヌクレオチド）。

【００２０】

一部の実施形態において、ウィングは、コアに存在しない糖修飾又はそのパターンを含む。一部の実施形態において、ウィングは、コアに存在しない糖修飾を含む。一部の実施形態において、ウィングの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の糖は、独立に、修飾されている。一部の実施形態において、各ウィング糖は、独立に、修飾されている。一部の実施形態において、ウィングの各糖は、同じである。一部の実施形態において、ウィングの少なくとも１つの糖は、そのウィングの別の糖と異なる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの第１のウィング（例えば、５’－ウィング）における１つ以上の糖修飾及び／又は糖修飾パターンは、オリゴヌクレオチドの第

２のウィング（例えば、３’－ウィング）における１つ以上の糖修飾及び／又は糖修飾パターンと異なる。一部の実施形態において、修飾は、２’－ＯＲ修飾であり、式中、Ｒは、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{1～4}$アルキルである。一部の実施形態において、修飾は、２’－ＯＭｅである。一部の実施形態において、修飾は、２’－ＭＯＥである。一部の実施形態において、修飾糖は、高親和性の糖、例えば二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、２’－ＭＯＥ等である。一部の実施形態において、３’－ウィングの糖は、高親和性の糖である。一部の実施形態において、３’－ウィングは、１つ以上の高親和性の糖を含む。一部の実施形態において、３’－ウィングの各糖は、独立に、高親和性の糖である。一部の実施形態において、高親和性の糖は、２’－ＭＯＥ糖である。一部の実施形態において、高親和性の糖は、非負電荷インターヌクレオチド結合に結合している。

【００２１】

一部の実施形態において、ウィングは、１つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、中性インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、各非負電荷インターヌクレオチド結合は、独立に、中性インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、本明細書で実証されるとおり、１つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合を含むウィングを含むオリゴヌクレオチドは、高い活性及び／又は選択性をもたらすことができる。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合及びそのパターン（立体化学パターンを含む）の説明に際して、ウィングヌクレオシドとコアヌクレオシドとを結合するインターヌクレオチド結合は、コアの一部と見なされる。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、キラル制御されており、Ｒｐ又はＳｐである。

【００２２】

一部の実施形態において、コア糖は、２’位に置換を含まない（２’炭素が２個の－Ｈである）天然ＤＮＡ糖である。一部の実施形態では、各コア糖は、２’位に置換を含まない（２’炭素が２個の－Ｈである）天然ＤＮＡ糖である。

【００２３】

一部の実施形態において、鑑別位置（例えば、野生型標的配列を疾患関連配列又は突然変異配列と鑑別するＳＮＰ局在又は他の突然変異）は、コア領域の５’末端から４、５又は６位にある。一部の実施形態において、コア領域の（コアの５’末端から）４番目、５番目又は６番目の核酸塩基が配列に特徴的であり、ある配列を別の配列と鑑別する（例えば、ＳＮＰ）。一部の実施形態において、鑑別位置は、コア領域の５’末端から４位にある。一部の実施形態において、鑑別位置は、コア領域の５’末端から５位にある。一部の実施形態において、鑑別位置は、コア領域の５’末端から６位にある。一部の実施形態において、鑑別位置は、オリゴヌクレオチドの５’末端から９、１０又は１１位にある。一部の実施形態において、鑑別位置は、オリゴヌクレオチドの５’末端から９位にある。一部の実施形態において、鑑別位置は、オリゴヌクレオチドの５’末端から１０位にある。一部の実施形態において、鑑別位置は、オリゴヌクレオチドの５’末端から１１位にある。

【００２４】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物は、病態、障害又は疾患の予防又は治療に有用である。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド又はＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物は、それを必要としている対象におけるハンチントン病などのＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の治療方法に有用である。

【００２５】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物は、それを必要としている対象におけるハンチントン病などの病態、障害又は疾患の治療用医薬の製造に有用である。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド又はＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物は、それを必要としている対象におけるハンチントン病などのＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の治療用医薬の製造に有用である。

【図面の簡単な説明】

【００２６】
図面の簡単な説明
【図１Ａ】オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドに全体として又は部分的に使用することのできる様々なフォーマットを示す。
【図１Ｂ】オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドに全体として又は部分的に使用することのできる様々なフォーマットを示す。
【図１Ｃ】オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドに全体として又は部分的に使用することのできる様々なフォーマットを示す。
【図１Ｄ】オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドに全体として又は部分的に使用することのできる様々なフォーマットを示す。
【発明を実施するための形態】
【００２７】
特定の実施形態の詳細な説明
本開示の技術は、特定の実施形態についての以下の詳細な説明を参照することにより、更に容易に理解し得る。
【００２８】
定義
本明細書で使用される場合、別に記載のない限り、以下の定義が適用されるものとする。本開示の目的のために、化学元素は、元素周期表、ＣＡＳバージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edに従って同定される。加えて、有機化学の一般的原理は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999並びに“March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. b. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されている。
【００２９】
本開示において本明細書で使用されるとき、文脈上特に明らかでない限り、（ｉ）用語「ある（a）」又は「ある（an）」は、「少なくとも１つ」を意味するものと理解され得；（ｉｉ）用語「又は」は、「及び／又は」を意味するものと理解され得；（ｉｉｉ）用語「含んでいる」、「含む」、「包含している」（「これらに限定されない」と共に使用されるか否かに関わらず）及び「包含する」（「これらに限定されない」と共に使用されるか否かに関わらず）は、単独で提示されているか、それとも１つ以上の追加的な構成要素又はステップと共に提示されているかに関わらず、箇条書きにされている構成要素又はステップを包含するものと理解され得；（ｉｖ）用語「別の」は、少なくとも追加的な／第２の１つ又は複数を意味するものと理解され得；（ｖ）用語「約」及び「近似的に」は、当業者であれば理解するであろうとおりの標準偏差を許容するものと理解され得；及び（ｖｉ）範囲が提供される場合、端点は含まれる。
【００３０】
特に指定されない限り、オリゴヌクレオチド及びその要素（例えば、塩基配列、糖修飾、インターヌクレオチド結合、結合リン立体化学等）の説明は、５’から３’である。特に指定されない限り、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、塩形態、特に薬学的に許容可能な塩形態で提供され、及び／又は利用され得る。当業者が本開示を読み終えると理解し得るとおり、一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは塩、例えばナトリウム塩として提供され得る。当業者は理解し得るとおり、一部の実施形態において、組成物中の個々のオリゴヌクレオチドは、かかる組成物（例えば、液体組成物）の中で特定のかかるオリゴヌクレオチドが特定の瞬間に１つ又は複数の異なる塩形態である可能性があったとしても（及び溶解している可能性があるとしても、オリゴヌクレオチド鎖は、例えば液体組成物中にあるとき、アニオン形態として存在し得る）、同じ化学構成及び／又は構造と見なされ得る。例えば、当業者は、所与のｐＨでオリゴヌクレオチド鎖に沿った個々のインターヌクレオチド結合が酸性（Ｈ）形態であっても、又は複数の可能な塩形態の１つ（例えば、ナトリウム塩、又は製剤若しくは組成物にどのイオンが存在する可能性があるかに応じて、別のカチオンの塩））であり得ることを理解するであろうとともに、その

酸性形態（例えば、存在する場合、全てのカチオンをＨによって置き換える）が同じ化学構成及び／又は構造である限りにおいて、かかる個々のオリゴヌクレオチドが同じ化学構成及び／又は構造であると適切に見なされ得ることを理解するであろう。

【００３１】

脂肪族：本明細書で使用される場合、「脂肪族」は、完全に飽和であるか、又は１つ若しくは複数の不飽和の単位を含む直鎖（即ち非分岐）若しくは分岐、置換若しくは非置換炭化水素鎖或いは完全に飽和であるか又は１つ若しくは複数の不飽和の単位を含むが、芳香族ではない置換若しくは非置換単環式、二環若しくは多環式炭化水素環又はそれらの組み合わせを意味する。一部の実施形態では、脂肪族基は、１～５０個の脂肪族炭素原子を含む。一部の実施形態では、脂肪族基は、１～２０個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、１～１０個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、１～９個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、１～８個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、１～７個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、１～６個の脂肪族炭素原子を含む。更に別の実施形態では、脂肪族基は、１～５個の脂肪族炭素原子を含み、また別の実施形態では、脂肪族基は、１、２、３又は４個の脂肪族炭素原子を含む。好適な脂肪族基として、限定はされないが、直鎖又は分岐状、置換又は非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基並びに（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル又は（シクロアルキル）アルケニルなどのハイブリッドが挙げられる。

【００３２】

アルケニル：本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、本明細書に定義するとおり、１つ又は複数の二重結合を有する脂肪族基を指す。

【００３３】

アルキル：本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語には、当技術分野での通常の意味が付与され、直鎖アルキル基、分岐アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基及びシクロアルキル置換アルキル基をはじめとする飽和脂肪族基が挙げられる。一部の実施形態では、アルキルは、１～１００炭素原子を有する。幾つかの実施形態では、直鎖又は分岐鎖アルキルは、その骨格に約１～２０個の炭素原子（例えば、直鎖の場合にはC_1～C_{20}、分岐鎖の場合にはC_2～C_{20}）或いは約１～１０個を有する。一部の実施形態では、シクロアルキル環は、その環構造に約３～１０個の炭素原子を有し（その場合、こうした環は、単環、二環又は多環式である）或いはその環構造に約５、６又は７個の炭素を有する。一部の実施形態では、アルキル基は、低級アルキル基であり得、ここで、低級アルキル基は、１～４個の炭素原子（例えば、直鎖低級アルキルの場合、C_1～C_4）を含む。

【００３４】

アルキニル：本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、本明細書に定義するとおり、１つ又は複数の三重結合を有する脂肪族基を指す。

【００３５】

類似体：「類似体」という用語は、参照化学部分又は参照クラスの化学部分とは構造的に異なるが、そうした参照化学部分又は参照クラスの化学部分の少なくとも１つの機能を実施することができる任意の化学部分を含む。非限定的な例として、ヌクレオチド類似体は、ヌクレオチドと構造的に異なるが、ヌクレオチドの少なくとも１つの機能を果たす；核酸塩基類似体は、核酸塩基と構造的に異なるが、核酸塩基の少なくとも１つの機能を果たす等である。

【００３６】

動物：本明細書で使用されるとき、用語「動物」は、動物界の任意のメンバーを指す。一部の実施形態において、「動物」は、任意の発育段階にあるヒトを指す。一部の実施形態において、「動物」は、任意の発育段階にある非ヒト動物を指す。特定の実施形態において、非ヒト動物は哺乳類（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類及び／又はブタ）である。一部の実施形態において、動物に

は、限定はされないが、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類及び／又は虫が含まれる。一部の実施形態において、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子操作された動物及び／又はクローンであり得る。

【００３７】

アンチセンス：用語「アンチセンス」は、本明細書で使用されるとき、それがハイブリダイズ能を有する標的ＨＴＴ核酸と相補的又は実質的に相補的な塩基配列を有するオリゴヌクレオチド又は他の核酸の特徴を指す。一部の実施形態において、標的ＨＴＴ核酸は、標的遺伝子ｍＲＮＡである。一部の実施形態において、１回の活性で、例えば、標的ＨＴＴ核酸又はその遺伝子産物のレベル、発現又は活性の減少にはハイブリダイゼーションが必要であり、又はハイブリダイゼーションがそれを生じさせる。用語「アンチセンスオリゴヌクレオチド」は、本明細書で使用されるとき、標的ＨＴＴ核酸と相補的なオリゴヌクレオチドを指す。一部の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的ＨＴＴ核酸又はその産物のレベル、発現又は活性の減少を導く能力を有する。一部の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＲＮアーゼＨ、立体障害及び／又はＲＮＡ干渉が関わる機構を介して標的ＨＴＴ核酸又はその産物のレベル、発現又は活性の減少を導く能力を有する。

【００３８】

アリール：単独で使用されるか、又は「アラルキル」、「アラルコキシ」、又は「アリールオキシアルキル」にあるように、より大きい部分の一部として使用される、本明細書で使用されるとおりの用語「アリール」は、合計５～３０環員を有する単環式、二環式又は多環式の環系を指し、ここで、環系中の少なくとも１つの環は芳香族である。一部の実施形態において、アリール基は、合計５～１４環員を有する単環式、二環式又は多環式の環系であり、ここで、環系中の少なくとも１つの環は芳香族であり、及び環系中の各環が３～７環員を含有する。一部の実施形態において、アリール基はビアリール基である。用語「アリール」は用語「アリール環」と同義的に使用されることもある。本開示の特定の実施形態において、「アリール」は、限定はされないが、フェニル、ビフェニル、ナフチル、ビナフチル、アントラシルなどが含まれる芳香環系であって、１つ以上の置換基を担持し得るものを指す。また、用語「アリール」の範囲内には、それが本明細書で使用されるとき、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロナフチルなど、１つ以上の非芳香環に芳香環が縮合している基も含まれる。

【００３９】

キラル制御：本明細書で使用されるとき、「キラル制御」は、オリゴヌクレオチド内のキラルインターヌクレオチド結合におけるキラルな結合リンの立体化学指定の制御を指す。本明細書で使用されるとき、キラルインターヌクレオチド結合は、結合リンがキラルなインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態では、制御は、オリゴヌクレオチドの糖部分及び塩基部分から非存在のキラル要素を介して達成され、例えば一部の実施形態では、制御は、本開示において記載されるように、オリゴヌクレオチド調製工程中に１つ以上のキラル補助基を介して達成され、このキラル補助剤は、多くの場合、オリゴヌクレオチド調製工程で用いられるキラルホスホロアミダイトの一部である。キラル制御とは対照的に、当業者は、キラル補助剤を使用しない従来のオリゴヌクレオチド合成は、こうした従来のオリゴヌクレオチド合成を用いてキラルインターヌクレオチド結合を形成する場合、キラルインターヌクレオチド結合での立体化学を制御することができないことを理解されよう。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド内の各キラルインターヌクレオチド結合中の各キラル結合リンの立体化学指定が制御される。

【００４０】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物：用語「キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物」、「キラル制御された核酸組成物」などは、本明細書で使用されるとき、１）共通の塩基配列、２）共通の骨格結合のパターン、及び３）共通の骨格リン修飾のパターンを共有する複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）を含む組成物を指し、ここで、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、１つ以上のキラルインターヌクレオチド結合に

同じ結合リン立体化学を共有する（キラル制御された又は立体的に定義されたインターヌクレオチド結合、組成物中においてそのキラル結合リンがＲｐ又はＳｐであり（「立体的に定義された」）、キラル制御されていないインターヌクレオチド結合のようにランダムなＲｐ及びＳｐ混合物ではない）。キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）のレベルは、予め決められている／制御されている（例えば、１つ以上のキラルインターヌクレオチド結合を立体選択的に形成するための、キラル制御されたオリゴヌクレオチド調製を通して）。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％、又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％）が、この複数のうちのオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、共通の塩基配列を共有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約０．１％～１００％（例えば、５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％、又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％）が複数のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、レベルは、共通の塩基配列（例えば、複数のオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドタイプのもの）を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド又は共通の塩基配列、共通の骨格結合のパターン及び共通の骨格リン修飾のパターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド又は共通の塩基配列、共通の塩基修飾パターン、共通の糖修飾パターン、共通のインターヌクレオチド結合タイプパターン及び／又は共通のインターヌクレオチド結合修飾パターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド又は同じ化学構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％、又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％）である。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、約１～５０（例えば、約１～１０、１～２０、５～１０、５～２０、１０～１５、１０～２０、１０～２５、１０～３０又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０又は少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０）のキラルインターヌクレオチド結合で、同じ立体化学を有する。一部の実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、キラルインターヌクレオチド結合の約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０％～１００％、９０％～１００％、９５％～１００％、５０％～９０％又は約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６

５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは１００％又は少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは９９％）で、同じ立体化学を有する。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、同じ化学構成である。一部の実施形態において、この複数のうちのオリゴヌクレオチド（又は核酸）のレベルは、複数のうちのオリゴヌクレオチド（又は核酸）と同じ化学構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド（又は核酸）の約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％、又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％）である。一部の実施形態において、各キラルインターヌクレオチド結合は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合であり、本組成物は、完全にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、構造的に同一である。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％、典型的には少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、少なくとも９５％のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、少なくとも９６％のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、少なくとも９７％のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、少なくとも９８％のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、少なくとも９９％のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態において、レベルのパーセンテージは（ＤＳ）^{nc}であるか、又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、式中、ＤＳは、本開示に記載されるとおりのジアステレオ純度（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％若しくは９９．５％又はそれを超える）であり、及びｎｃは、本開示に記載されるとおりのキラル制御されたインターヌクレオチド結合の数（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５又はそれを超える）である。一部の実施形態において、レベルのパーセンテージは（ＤＳ）^{nc}であるか、又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、式中、ＤＳは９５％～１００％である。例えば、ＤＳが９９％であり、且つｎｃが１０であるとき、パーセンテージは９０％であるか、又は少なくとも９０％である（（９９％）^{10}　０．９０＝９０％）。一部の実施形態において、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、オリゴヌクレオチド中の各キラル制御されたインターヌクレオチド結合のジアステレオ純度の積として表される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド（又は核酸）中の２つのヌクレオシドを連結するインターヌクレオチド結合のジアステレオ純度は、同じ２つのヌクレオシドを連結する二量体のインターヌクレオチド結合のジアステレオ純度によって表され、ここで、二量体は、同等の条件、一部の例では同一の合成サイクル条件を用いて調製される（例えば、オリゴヌクレオチドのＮｘとＮｙとの間の結合．．．．ＮｘＮｙ．．．．．について、二量体はＮｘＮｙである）。一部の実施形態において、全てのキラルインターヌクレオチド結合がキラル制御されたインターヌクレオチド結合というわけではなく、組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオ

チド組成物である。一部の実施形態において、キラル制御されていないインターヌクレオチド結合は、典型的には立体的にランダムなオリゴヌクレオチド組成物（例えば、当業者が理解するとおり、従来のオリゴヌクレオチド合成、例えばホスホロアミダイト法によるもの）に認められるとおり、約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％未満、又は約５０％のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、同じタイプである。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、非ランダムの又は制御されたレベルの個々のオリゴヌクレオチド又は核酸タイプを含む。例えば、一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、１つ又は複数のオリゴヌクレオチドタイプを含む。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、２つ以上のオリゴヌクレオチドタイプを含む。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、多数のオリゴヌクレオチドタイプを含む。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、あるオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドの組成物であり、この組成物は、非ランダムの又は制御されたレベルのそのオリゴヌクレオチドタイプの複数のオリゴヌクレオチドを含む。

【００４１】

同等：用語「同等」は、本明細書では、得られる結果又は観察される現象の比較を可能にするのに十分に互いが類似している２つの（又はそれより多い）条件又は状況集合を表して使用される。一部の実施形態において、同等の条件又は状況集合は、複数の実質的に同一の特徴及び１つ又は少数のばらつきのある特徴によって特徴付けられる。当業者は、異なる条件又は状況集合下で得られる結果又は観察される現象の違いが、そうしたばらつきのある特徴の差異によって引き起こされるか、又は差異を示すものであるという合理的な結論を保証するのに十分な数及び種類の実質的に同一の特徴によって特徴付けられるときに、条件集合が互いに同等であることを理解するであろう。

【００４２】

脂環族：用語「脂環族」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式基」、及び「炭素環式環」は同義的に使用され、本明細書で使用されるとき、特記しない限り３～３０環員を有する、本明細書に記載されるとおりの、飽和又は部分不飽和の、しかし芳香族でない、環状脂肪族の単環式、二環式、又は多環式の環系を指す。脂環族基には、限定なしに、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、ノルボルニル、アダマンチル、及びシクロオクタジエニルが含まれる。一部の実施形態において、脂環族基は３～６個の炭素を有する。一部の実施形態において、脂環族基は飽和であり、シクロアルキルである。用語「脂環族」には、デカヒドロナフチル又はテトラヒドロナフチルなど、１つ以上の芳香環又は非芳香環に縮合している脂肪族環も含まれ得る。一部の実施形態において、脂環族基は二環式である。一部の実施形態において、脂環族基は三環式である。一部の実施形態において、脂環族基は多環式である。一部の実施形態において、「脂環族」は、完全に飽和した、又は１つ以上の不飽和単位を含有する、しかし芳香族ではない、分子の残りの部分との単一の結合点を有するC_3～C_6単環式炭化水素、又はC_8～C_{10}二環式若しくは多環式炭化水素、又は完全に飽和した、又は１つ以上の不飽和単位を含有する、しかし芳香族ではない、分子の残りの部分との単一の結合点を有するC_9～C_{16}多環式炭化水素を指す。

【００４３】

ギャップマー：本明細書で使用されるとき、用語「ギャップマー」は、５’及び３’ウィングが横に位置する隣接するコアを含むことを特徴とするオリゴヌクレオチドを指す。一部の実施形態において、ギャップマーでは、オリゴヌクレオチドの少なくとも１つのインターヌクレオチドリン結合が、天然リン酸結合である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖の２つ以上のインターヌクレオチドリン結合が、天然リン酸結合である。一部の実施形態において、ギャップマーは糖修飾ギャップマーであり、ここで、各ウィング糖が独立に糖修飾を含み、コア糖は、ウィング糖に見られる糖修飾を含まない。一部の

実施形態において、各コア糖は修飾を含まず、２’－非置換である（天然ＤＮＡのように）。一部の実施形態において、各ウィング糖は、独立に、２’－修飾糖である。一部の実施形態において、少なくとも１つのウィング糖は二環式糖である。一部の実施形態において、各ウィング中の糖単位は同じ糖修飾（例えば、２’－ＯＭｅ（２’－ＯＭｅウィング）、２’－ＭＯＥ（２’－ＭＯＥウィング）等）を有する。一部の実施形態において、各ウィング糖は同じ修飾を有する。コア及びウィングは様々な長さであり得る。一部の実施形態において、ウィングは、２、３、４、５、６、７、８、９、１０ヌクレオシド長又はそれを超える（多くの実施形態において、３、４、５、又は６又はそれを超える）ものであり、コアは、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０ヌクレオシド長又はそれを超える（多くの実施形態において、８、９、１０、１１、１２、又はそれを超える）ものである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２－９－６、３－９－３、３－９－４、３－９－５、４－７－４、４－９－４、４－９－５、４－１０－５、４－１１－４、４－１１－５、５－７－５、５－８－６、５－９－３、５－９－５、５－１０－４、５－１０－５、６－７－６、６－８－５、又は６－９－２のウィング－コア－ウィング構造を含むか又はそれからなる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドはギャップマーである。

【００４４】

ヘテロ脂肪族：本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロ脂肪族」には、当技術分野におけるその通常の意味が与えられ、１個以上の炭素原子が独立に１個以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リンなど）によって置き換えられた、本明細書に記載されるとおりの脂肪族基を指す。一部の実施形態において、Ｃ、ＣＨ、$ＣＨ_2$、及び$ＣＨ_3$から選択される１つ以上の単位が、独立に、１個以上のヘテロ原子（その酸化型及び／又は置換型を含む）によって置き換えられている。一部の実施形態において、ヘテロ脂肪族基はヘテロアルキルである。一部の実施形態において、ヘテロ脂肪族基はヘテロアルケニルである。

【００４５】

ヘテロアルキル：本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアルキル」には、当技術分野におけるその通常の意味が与えられ、１個以上の炭素原子が独立に１個以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リンなど）によって置き換えられた、本明細書に記載されるとおりのアルキル基を指す。ヘテロアルキル基の例としては、限定はされないが、アルコキシ、ポリ（エチレングリコール）置換、アルキル置換アミノ、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられる。

【００４６】

ヘテロアリール：本明細書で使用されるとき、単独で使用される、又はより大きい部分、例えば、「ヘテロアラルキル」、又は「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用される用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル－」は、合計５～３０環員を有する単環式、二環式又は多環式の環系を指し、ここで、環系中の少なくとも１つの環は芳香族であり、少なくとも１つの芳香環原子はヘテロ原子である。一部の実施形態において、ヘテロアリール基は、５～１０個の環原子を有する基（即ち、単環式、二環式又は多環式）、一部の実施形態では５、６、９、又は１０個の環原子を有する基である。一部の実施形態において、ヘテロアリール基は、環状配列で共有されている６、１０、又は１４個のπ電子を有し；及び炭素原子に加えて、１～５個のヘテロ原子を有する。ヘテロアリール基としては、限定なしに、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルが挙げられる。一部の実施形態において、ヘテロアリールは、ビピリジルなどのヘテロビアリール基である。本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル－」には、ヘテロ芳香環が１つ以上のアリール環、脂環族環、又はヘテロシクリル環に縮合していて、結合基又は結合点がヘテロ芳香環上にある基も含まれる。非限定的な例としては、インドリル、イ

ソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式、二環式又は多環式であり得る。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、又は「ヘテロ芳香族」と同義的に使用され得、これらの用語のいずれも、任意選択で置換されている環を含む。用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール基によって置換されているアルキル基を指し、ここで、アルキル部分及びヘテロアリール部分は、独立に、任意選択で置換されている。

【００４７】

ヘテロ原子：用語「ヘテロ原子」は、本明細書で使用されるとき、炭素又は水素でない原子を意味する。一部の実施形態において、ヘテロ原子は、ホウ素、酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素（窒素、硫黄、リン、又はケイ素の任意の酸化形態；ヘテロ環式環の任意の塩基性窒素又は置換可能窒素の四級化形態（例えば、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルにあるようなＮ）、ＮＨ（ピロリジニルにあるような）又はNR^+（Ｎ置換ピロリジニルにあるような）等を含む）であり；一部の実施形態において、ヘテロ原子は、酸素、硫黄又は窒素である。

【００４８】

ヘテロ環：本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環式基」、及び「ヘテロ環式環」は、本明細書で使用されるとき、同義的に使用され、飽和又は部分不飽和の、且つ１個以上のヘテロ原子環原子を有する単環式、二環式又は多環式の環部分（例えば、３～３０員環）を指す。一部の実施形態において、ヘテロシクリル基は、飽和又は部分不飽和のいずれかの、且つ炭素原子に加えて１個以上、好ましくは１～４個の上記に定義するとおりのヘテロ原子を有する安定５員～７員単環式又は７員～１０員二環式ヘテロ環式部分である。ヘテロ環の環原子に関連して使用されるとき、用語「窒素」には置換窒素が含まれる。例として、酸素、硫黄及び窒素から選択される０～３個のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和環では、窒素は、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルにあるような）、ＮＨ（ピロリジニルにあるような）、又は$^+$ＮＲ（Ｎ置換ピロリジニルにあるような）であり得る。ヘテロ環式環は、安定構造をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子でそのペンダント基に結合し得、及び環原子のいずれかが任意選択で置換され得る。かかる飽和又は部分不飽和ヘテロ環式基の例としては、限定なしに、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びキヌクリジニルが挙げられる。用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「ヘテロ環式基（heterocyclic group）」、「ヘテロ環式部分」、及び「ヘテロ環式基（heterocyclic radical）」は、本明細書では同義的に使用され、インドリニル、３Ｈ－インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロキノリニルなど、ヘテロシクリル環が１つ以上のアリール環、ヘテロアリール環、又は脂環族環に縮合している基も含まれる。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式又は多環式であり得る。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルによって置換されているアルキル基を指し、ここで、アルキル部分及びヘテロシクリル部分は、独立に、任意選択で置換されている。

【００４９】

相同性：「相同性」又は「同一性」又は「類似性」は、２つの核酸分子間の配列類似性を指す。相同性及び同一性は、各々、比較目的でアラインメントし得る各配列の位置を比較することにより決定し得る。比較下の配列中の等価な位置が同じ塩基によって占められているとき、ひいてはそれらの分子は、その位置において同一であり；等価な部位が同じ

又は類似の核酸残基によって占められているとき（例えば、立体的及び／又は電子的性質が類似している）、ひいてはそれらの分子は、その位置において相同である（類似している）と称することができる。相同性／類似性又は同一性のパーセンテージとしての表現は、比較下の配列が共有する位置における同一又は類似の核酸の数の関数を指す。一部の実施形態において、「無関係」又は「非相同」の配列は、本明細書に記載される配列と４０％未満の同一性、３５％未満の同一性、３０％未満の同一性、又は２５％未満の同一性を共有する。２つの配列の比較において、残基（アミノ酸又は核酸）が存在しないこと、又は余分な残基が存在することによっても同一性及び相同性／類似性が低下する。一部の実施形態において、ポリマー分子（例えば、オリゴヌクレオチド、核酸、タンパク質等）は、それらの配列が少なくとも２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は９９％同一である場合、互いに「相同」と見なされる。一部の実施形態において、ポリマー分子は、それらの配列が少なくとも２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は９９％類似している場合、互いに「相同」と見なされる。

【００５０】

一部の実施形態において、用語「相同性」は、類似の機能又はモチーフを有する遺伝子を同定するために用いられる、数学に基づく配列類似性の比較を表す。本明細書に記載される核酸配列を「問い合わせ配列」として使用して公開データベースの検索を実施することができ、それにより例えば、他のファミリーメンバー、関連性のある配列又は相同体を同定することができる。一部の実施形態において、かかる検索は、Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10のＮＢＬＡＳＴ及びＸＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０）を使用して実施することができる。一部の実施形態において、ＢＬＡＳＴヌクレオチド検索をＮＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝１００、ワード長＝１２で実施すると、本開示の核酸分子と相同のヌクレオチド配列を入手することができる。一部の実施形態において、比較目的でギャップ付きアラインメントを入手するため、Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402に記載されるとおりギャップ付きＢＬＡＳＴを利用することができる。ＢＬＡＳＴ及びギャップ付きＢＬＡＳＴプログラムの利用時には、それぞれのプログラム（例えば、ＸＢＬＡＳＴ及びＢＬＡＳＴ）のデフォルトパラメータを使用することができる（www.ncbi.nlm.nih.gov）。

【００５１】

同一性：本明細書で使用されるとき、用語「同一性」は、ポリマー分子間、例えば、核酸分子（例えば、オリゴヌクレオチド、ＤＮＡ、ＲＮＡ等）の間及び／又はポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。一部の実施形態において、ポリマー分子は、それらの配列が少なくとも２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は９９％同一である場合、互いに「実質的に同一」と見なされる。例えば、２つの核酸又はポリペプチド配列のパーセント同一性の計算は、最適比較を目的として２つの配列をアラインメントすることにより実施し得る（例えば、最適なアラインメントのため第１及び第２の配列の一方又は両方にギャップが導入され得、及び比較目的では、同一でない配列が無視され得る）。特定の実施形態において、比較目的でアラインメントされる配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は実質的に１００％である。次に対応する位置のヌクレオチドが比較される。第１の配列中のある位置が第２の配列中の対応する位置と同じ残基（例えば、ヌクレオチド又はアミノ酸）によって占められているとき、ひいてはそれらの分子は、その位置で同一である。２つの配列間のパーセント同一性は、２つの配列の最適なアラインメントのために導入する必要のあるギャップの数、及び各ギャップの長さを考慮した、それらの配列が共有する同一の位置の数の関数である。配列の比較及び２つの配列間のパーセント同一性の決定は、数学的アルゴリズムを用いて達成することができる。例えば、２つのヌクレオチド配列間のパーセント同一

性は、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれているMeyers and Miller（CABIOS, 1989, 4: 11-17）のアルゴリズムを用いて決定することができる。一部の例示的実施形態において、ＡＬＩＧＮプログラムで行われる核酸配列比較は、ＰＡＭ１２０重み付け残基表、ギャップ長ペナルティ１２及びギャップペナルティ４を使用する。２つのヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、代わりに、ＧＣＧソフトウェアパッケージのＧＡＰプログラムを用いてＮＷＳｇａｐｄｎａ．ＣＭＰ行列を使用して決定され得る。

【００５２】

インターヌクレオチド結合：本明細書で使用されるとき、語句「インターヌクレオチド結合」は、概して、オリゴヌクレオチド又は核酸のヌクレオシド単位をつなぐ結合を指す。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、天然に存在するＤＮＡ及びＲＮＡ分子に広く見られるとおりのリン酸ジエステル結合（天然リン酸結合（－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－）、これは、当業者が理解するとおり、塩形態として存在し得る）である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は修飾インターヌクレオチド結合である（天然リン酸結合ではない）。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は「修飾インターヌクレオチド結合」であり、ここで、リン酸ジエステル結合の少なくとも１つの酸素原子又は－ＯＨが異なる有機又は無機部分に置き換えられている。一部の実施形態において、かかる有機又は無機部分は、＝Ｓ、＝Ｓｅ、＝ＮＲ’、－ＳＲ’、－ＳｅＲ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｂ（Ｒ’）$_3$、－Ｓ－、－Ｓｅ－、及び－Ｎ（Ｒ’）－から選択され、ここで、各Ｒ’は、独立に、本開示に定義及び説明されるとおりである。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、リン酸トリエステル結合、ホスホロチオエート結合（又はホスホロチオエートジエステル結合、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＳＨ）Ｏ－、これらは、当業者が理解するとおり、塩形態として存在し得る）、又はホスホロチオエートトリエステル結合である。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合はホスホロチオエート結合である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、例えば、ＰＮＡ（ペプチド核酸）又はＰＭＯ（ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー）結合の一方である。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は非負電荷インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は中性インターヌクレオチド結合（例えば、ある種の提供されるオリゴヌクレオチドにおけるｎ００１）である。当業者によれば、インターヌクレオチド結合は、結合中の酸又は塩基部分の存在に起因して、所与のｐＨでアニオン又はカチオンとして存在し得ることが理解される。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、国際公開第２０１７／２１０６４７号に記載されるとおりのｓ、ｓ１、ｓ２、ｓ３、ｓ４、ｓ５、ｓ６、ｓ７、ｓ８、ｓ９、ｓ１０、ｓ１１、ｓ１２、ｓ１３、ｓ１４、ｓ１５、ｓ１６、ｓ１７及びｓ１８と指定される修飾インターヌクレオチド結合である。

【００５３】

インビトロ：本明細書で使用されるとき、用語「インビトロ」は、生物（例えば、動物、植物、及び／又は微生物）の体内でなく、むしろ人工環境中、例えば試験管又は反応槽中、細胞培養下等で起こるイベントを指す。

【００５４】

インビボ：本明細書で使用されるとき、用語「インビボ」は、生物（例えば、動物、植物、及び／又は微生物）の体内で起こるイベントを指す。

【００５５】

結合リン：本明細書に定義されるとおり、語句「結合リン」は、言及されている特定のリン原子がインターヌクレオチド結合に存在するリン原子であることを示すために使用され、このリン原子は、天然に存在するＤＮＡ及びＲＮＡに存在するとおりのホスホジエステルインターヌクレオチド結合のリン原子に対応する。一部の実施形態において、結合リン原子は修飾インターヌクレオチド結合中にあり、ここで、ホスホジエステル結合の各酸素原子が、任意選択で、且つ独立に、有機又は無機部分に置き換えられている。一部の実施形態において、結合リン原子は、本明細書に定義されるとおりの式ＩのＰである。一部の実施形態において、結合リン原子はキラルである。一部の実施形態において、結合リン

原子はアキラル（例えば、天然リン酸結合にあるような）である。
【００５６】
リンカー：用語「リンカー」、「結合部分」などは、１つの化学的部分を別の化学的部分に連結する任意の化学的部分を指す。当業者が理解するとおり、リンカーは、リンカーが連結する化学的部分の数に応じて二価又は三価又はそれを超え得る。一部の実施形態において、リンカーは、多量体において１つのオリゴヌクレオチドを別のオリゴヌクレオチドに連結する部分である。一部の実施形態において、リンカーは、任意選択で末端ヌクレオシドと固体支持体との間又は末端ヌクレオシドと別のヌクレオシド、ヌクレオチド、又は核酸との間に位置する部分である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドにおいて、リンカーは化学的部分（例えば、ターゲティング部分、脂質部分、炭水化物部分等）をオリゴヌクレオチド鎖と（例えば、その５’末端、３’末端、核酸塩基、糖、インターヌクレオチド結合等で）連結する。
【００５７】
低級アルキル：用語「低級アルキル」は、Ｃ$_{1～4}$直鎖又は分枝状アルキル基を指す。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、及びｔｅｒｔ－ブチルである。
【００５８】
低級ハロアルキル：用語「低級ハロアルキル」は、１つ以上のハロゲン原子で置換されているＣ$_{1～4}$直鎖又は分枝状アルキル基を指す。
【００５９】
修飾核酸塩基：用語「修飾核酸塩基」、「修飾塩基」などは、核酸塩基と化学的に異なるが、核酸塩基の少なくとも１つの機能を果たす能力を有する化学的部分を指す。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、修飾を含む核酸塩基である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、核酸塩基の少なくとも１つの機能の能力、例えば、少なくとも相補的な塩基配列を含む核酸との塩基対合能を有するポリマーにおいて部分を形成する能力を有する。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの置換されている互変異性体である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの文脈における修飾核酸塩基とは、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵでない核酸塩基を指す。
【００６０】
修飾ヌクレオシド：用語「修飾ヌクレオシド」は、天然ヌクレオシドに由来する又はそれと化学的に類似しているが、それを天然ヌクレオシドと鑑別する化学修飾を含む部分を指す。修飾ヌクレオシドの非限定的な例としては、塩基及び／又は糖に修飾を含むものが挙げられる。修飾ヌクレオシドの非限定的な例としては、糖に２’修飾を有するものが挙げられる。修飾ヌクレオシドの非限定的な例としては、脱塩基ヌクレオシドも挙げられる（これは核酸塩基を欠いている）。一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドは、ヌクレオシドの少なくとも１つの機能の能力、例えば、少なくとも相補的な塩基配列を含む核酸との塩基対合能を有するポリマーにおいて部分を形成する能力を有する。
【００６１】
修飾ヌクレオチド：用語「修飾ヌクレオチド」には、天然ヌクレオチドと構造的に異なるが、天然ヌクレオチドの少なくとも１つの機能を果たす能力を有する任意の化学的部分が含まれる。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、糖、塩基及び／又はインターヌクレオチド結合に修飾を含む。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、修飾糖、修飾核酸塩基及び／又は修飾インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、ヌクレオチドの少なくとも１つの機能の能力、例えば、少なくとも相補的な塩基配列を含む核酸との塩基対合能を有するポリマーにおいてサブユニットを形成する能力を有する。
【００６２】
修飾糖：用語「修飾糖」は、糖を置き換えることのできる部分を指す。修飾糖は、糖の空間配置、電子特性、又は他の何らかの物理化学的特性を模倣する。一部の実施形態にお

いて、本開示に記載されるとおり、修飾糖は置換リボース又はデオキシリボースである。一部の実施形態において、修飾糖は２’－修飾を含む。有用な２’－修飾の例は当技術分野で広く利用されており、及び本明細書に記載される。一部の実施形態において、２’－修飾は２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～$_{10}$脂肪族である。一部の実施形態において、２’－修飾は２’－ＯＭｅである。一部の実施形態において、２’－修飾は２’－ＭＯＥである。一部の実施形態において、修飾糖は二環式糖（例えば、ＬＮＡ、ＢＮＡ等に用いられる糖）である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの文脈で、修飾糖とは、天然ＲＮＡ又はＤＮＡに典型的に見られるとおりのリボース又はデオキシリボースではない糖である。

【００６３】

核酸：本明細書で使用されるとき、用語「核酸」には、任意のヌクレオチド及びそのポリマーが含まれる。用語「ポリヌクレオチド」は、本明細書で使用されるとき、リボヌクレオチド（ＲＮＡ）又はデオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）又はこれらの組み合わせのいずれであれ、任意の長さのポリマー形態のヌクレオチドを指す。これらの用語は分子の一次構造を指し、従って二本鎖及び一本鎖ＤＮＡ並びに二本鎖及び一本鎖ＲＮＡを含む。これらの用語には、限定はされないが、メチル化された、保護された、及び／又はキャッピングされたヌクレオチド又はポリヌクレオチドなど、修飾ヌクレオチド及び／又は修飾ポリヌクレオチドを含むＲＮＡ又はＤＮＡのいずれかの類似体が同義語として含まれる。これらの用語は、ポリ－又はオリゴ－リボヌクレオチド（ＲＮＡ）及びポリ－又はオリゴ－デオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）；核酸塩基及び／又は修飾核酸塩基のＮ－グリコシド又はＣ－グリコシドに由来するＲＮＡ又はＤＮＡ；糖及び／又は修飾糖に由来する核酸；及びリン酸架橋及び／又は修飾インターヌクレオチド結合に由来する核酸を包含する。この用語は、核酸塩基、修飾核酸塩基、糖、修飾糖、リン酸架橋又は修飾インターヌクレオチド結合の任意の組み合わせを含む核酸を包含する。例としては、リボース部分を含む核酸、デオキシリボース部分を含む核酸、リボース部分及びデオキシリボース部分の両方を含む核酸、リボース部分及び修飾リボース部分を含む核酸が挙げられるが、これらに限定されない。特記しない限り、接頭語ポリ－は、２～約１０，０００個のヌクレオチド単量体単位を含む核酸を指し、ここで、接頭語オリゴ－は、２～約２００個のヌクレオチド単量体単位を含む核酸を指す。

【００６４】

核酸塩基：用語「核酸塩基」は、１つの核酸鎖を別の相補鎖に配列特異的に結合する水素結合に関与する核酸のパーツを指す。最も一般的な天然に存在する核酸塩基は、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、ウラシル（Ｕ）、シトシン（Ｃ）、及びチミン（Ｔ）である。一部の実施形態において、天然に存在する核酸塩基は、修飾アデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、又はチミンである。一部の実施形態において、天然に存在する核酸塩基は、メチル化アデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、又はチミンである。一部の実施形態において、核酸塩基は、環原子が窒素であって、ヌクレオシド中にあるとき、その窒素が糖部分に結合しているヘテロアリール環を含む。一部の実施形態において、核酸塩基は、環原子が窒素であって、ヌクレオシド中にあるとき、その窒素が糖部分に結合しているヘテロ環式環を含む。一部の実施形態において、核酸塩基は、「修飾核酸塩基」、つまり、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、ウラシル（Ｕ）、シトシン（Ｃ）、及びチミン（Ｔ）以外の核酸塩基である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵである。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵの置換されている互変異性体である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、メチル化されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、又はチミンである。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、核酸塩基の空間配置、電子特性、又は他の何らかの物理化学的特性を模倣し、１つの核酸鎖を別の核酸鎖に配列特異的に結合する水素結合の特性を保持している。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、融解挙動、細胞内酵素による認識又はオリゴヌクレオチド二重鎖の活性に実質的な影響を及ぼすことなく、５つの天然に存在する塩基（ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、又はグアニン）の全

てと対合することができる。本明細書で使用されるとき、用語「核酸塩基」は、修飾核酸塩基及び核酸塩基類似体など、天然の又は天然に存在するヌクレオチドの代わりに使用される構造的類似体も包含する。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換されている互変異性体である。一部の実施形態において、「核酸塩基」は、オリゴヌクレオチド又は核酸中の核酸塩基単位（例えば、オリゴヌクレオチド又は核酸にあるようなＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵ）を指す。

【００６５】

ヌクレオシド：用語「ヌクレオシド」は、核酸塩基又は修飾核酸塩基が糖又は修飾糖に共有結合的に結合している部分を指す。一部の実施形態において、ヌクレオシドは、天然ヌクレオシド、例えば、アデノシン、デオキシアデノシン、グアノシン、デオキシグアノシン、チミジン、ウリジン、シチジン、又はデオキシシチジンである。一部の実施形態において、ヌクレオシドは、修飾ヌクレオシド、例えば、アデノシン、デオキシアデノシン、グアノシン、デオキシグアノシン、チミジン、ウリジン、シチジン、及びデオキシシチジンから選択される置換されている天然のヌクレオシドである。一部の実施形態において、ヌクレオシドは、修飾ヌクレオシド、例えば、アデノシン、デオキシアデノシン、グアノシン、デオキシグアノシン、チミジン、ウリジン、シチジン、及びデオキシシチジンから選択される天然ヌクレオシドの置換されている互変異性体である。一部の実施形態において、「ヌクレオシド」は、オリゴヌクレオチド又は核酸中のヌクレオシド単位を指す。

【００６６】

ヌクレオシド類似体：用語「ヌクレオシド類似体」は、天然ヌクレオシドと化学的に異なるが、ヌクレオシドの少なくとも１つの機能を果たす能力を有する化学的部分を指す。一部の実施形態において、ヌクレオシド類似体は、糖の類似体及び／又は核酸塩基の類似体を含む。一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドは、ヌクレオシドの少なくとも１つの機能の能力、例えば、相補的な塩基配列を含む核酸との塩基対合能を有するポリマーにおいて部分を形成する能力を有する。

【００６７】

ヌクレオチド：用語「ヌクレオチド」は、本明細書で使用されるとき、核酸塩基、糖、及び１つ以上のインターヌクレオチド結合（例えば、天然ＤＮＡ及びＲＮＡではリン酸結合）からなるポリヌクレオチドの単量体単位を指す。天然に存在する塩基［グアニン、（Ｇ）、アデニン、（Ａ）、シトシン、（Ｃ）、チミン、（Ｔ）、及びウラシル（Ｕ）］はプリン又はピリミジンの誘導体であるが、天然に存在する及び天然に存在しない塩基類似体も含まれることが理解されなければならない。天然に存在する糖はペントース（五炭糖）デオキシリボース（これはＤＮＡを形成する）又はリボース（これはＲＮＡを形成する）であるが、天然に存在する及び天然に存在しない糖類似体も含まれることが理解されなければならない。ヌクレオチドはインターヌクレオチド結合によって結合されて核酸、又はポリヌクレオチドを形成する。多数のインターヌクレオチド結合が当技術分野において公知である（限定はされないが、リン酸、ホスホロチオエート、ボラノリン酸など）。人工核酸には、ＰＮＡ（ペプチド核酸）、リン酸トリエステル、ホスホロチオン酸、Ｈ－ホスホン酸、ホスホロアミド酸、ボラノリン酸、メチルホスホン酸、ホスホノ酢酸、チオホスホノ酢酸及び本明細書に記載されるものなどの、天然核酸のリン酸骨格の他のバリアントが含まれる。一部の実施形態において、天然ヌクレオチドは、天然に存在する塩基、糖及びインターヌクレオチド結合を含む。本明細書で使用されるとき、用語「ヌクレオチド」は、修飾ヌクレオチド及びヌクレオチド類似体など、天然の又は天然に存在するヌクレオチドの代わりに使用される構造類似体も包含する。一部の実施形態において、「ヌクレオチド」は、オリゴヌクレオチド又は核酸中のヌクレオチド単位を指す。

【００６８】

オリゴヌクレオチド：用語「オリゴヌクレオチド」は、ヌクレオチドのポリマー又はオリゴマーを指し、天然及び非天然核酸塩基、糖、及びインターヌクレオチド結合の任意の組み合わせを包含し得る。

【００６９】
オリゴヌクレオチドは一本鎖又は二本鎖であり得る。一本鎖オリゴヌクレオチドは、二本鎖領域（一本鎖オリゴヌクレオチドの２つの部分によって形成される）を有することができ、２つのオリゴヌクレオチド鎖を含む二本鎖オリゴヌクレオチドは、例えば２つのオリゴヌクレオチド鎖が互いに相補的でない領域において、一本鎖領域を有することができる。例示的オリゴヌクレオチドとしては、限定はされないが、構造遺伝子、制御及び終結領域を含む遺伝子、ウイルスＤＮＡ又はプラスミドＤＮＡなどの自己複製系、一本鎖及び二本鎖ＲＮＡｉ薬剤及び他のＲＮＡ干渉試薬（ＲＮＡｉ薬剤又はｉＲＮＡ薬剤）、ｓｈＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、マイクロＲＮＡ、マイクロＲＮＡ模倣体、スーパーｍｉｒ（supermir）、アプタマー、アンチｍｉｒ、アンタゴｍｉｒ、Ｕｌアダプター、三本鎖形成オリゴヌクレオチド、Ｇ四重鎖オリゴヌクレオチド、ＲＮＡアクチベーター、免疫刺激性オリゴヌクレオチド、及びデコイオリゴヌクレオチドが挙げられる。

【００７０】
本開示のオリゴヌクレオチドは、様々な長さであり得る。詳細な実施形態において、オリゴヌクレオチドは約２～約２００ヌクレオシド長の範囲であり得る。様々な関連する実施形態において、一本鎖、二本鎖、又は三本鎖のオリゴヌクレオチドは、長さが約４～約１０ヌクレオシド、約１０～約５０ヌクレオシド、約２０～約５０ヌクレオシド、約１５～約３０ヌクレオシド、約２０～約３０ヌクレオシド長の範囲であり得る。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは約９～約３９ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも４ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも５ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも６ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも７ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも８ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも９ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも１０ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも１１ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも１２ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも１５ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも１５ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも１６ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも１７ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも１８ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも１９ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも２０ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも２５ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも３０ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１８ヌクレオシド長の相補鎖の二重鎖である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２１ヌクレオシド長の相補鎖の二重鎖である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド長に数えられる各ヌクレオシドは、独立に、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ、又は任意選択で置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換されている互変異性体を含む。

【００７１】
オリゴヌクレオチドタイプ：本明細書で使用されるとき、語句「オリゴヌクレオチドタイプ」は、特定の塩基配列、骨格結合のパターン（即ち、インターヌクレオチド結合タイプ、例えば、リン酸、ホスホロチオエート、ホスホロチオエートトリエステル等のパター

ン）、骨格キラル中心のパターン［即ち、結合リン立体化学（Ｒｐ／Ｓｐ）のパターン］、及び骨格リン修飾のパターン（例えば、本明細書に定義されるとおりの式Ｉにおける「－ＸＬＲ^{1}」基のパターン）を有するオリゴヌクレオチドを定義するために使用される。一部の実施形態において、共通の指定された「タイプ」のオリゴヌクレオチドは、互いに構造的に同一である。

【００７２】

当業者は、本開示の合成方法が、結合リンにおける特定の立体化学及び／又は結合リンにおける特定の修飾、及び／又は特定の塩基、及び／又は特定の糖を有するようにオリゴヌクレオチド鎖の各ヌクレオチド単位を予め設計及び／又は選択し得るようなオリゴヌクレオチド鎖合成中におけるある程度の制御を提供することを理解するであろう。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖は、結合リンに特定の組み合わせの立体中心を有するように予め設計及び／又は選択される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖は、結合リンに特定の組み合わせの修飾を有するように設計及び／又は決定される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖は、特定の組み合わせの塩基を有するように設計及び／又は選択される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖は、上記構造特性の１つ以上の特定の組み合わせを有するように設計及び／又は選択される。一部の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチド分子を含む、又はそれからなる組成物（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）を提供する。一部の実施形態において、かかる分子は全てが同じタイプである（即ち、構造的に互いに同一である）。しかしながら、一部の実施形態において、提供される組成物は、異なるタイプの複数のオリゴヌクレオチドを、典型的には所定の相対量で含む。

【００７３】

任意選択で置換されている：本明細書に記載されるとおり、本開示の化合物、例えばオリゴヌクレオチドは、任意選択で置換されている部分及び／又は置換されている部分を含み得る。一般に、用語「置換されている」は、その前に用語「任意選択で」が付くか否かに関わらず、指示部分の１つ以上の水素が好適な置換基で置き換えられていることを意味する。特に指示されない限り、「任意選択で置換されている」基は、その基の各置換可能な位置に好適な置換基を有し得、いずれかの所与の構造における２つ以上の位置が、指定の群から選択される２つ以上の置換基で置換され得るとき、その置換基は各位置で同じであるか又は異なり得る。一部の実施形態において、任意選択で置換されている基は置換されていない。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定した又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。用語「安定した」は、本明細書で使用されるとき、本明細書に開示される目的の１つ以上のため、その生成、検出、及び特定の実施形態では、その回収、精製、及び使用を可能にする条件に供されたときに実質的に変わらない化合物を指す。特定の置換基を以下に記載する。

【００７４】

置換可能な原子、例えば、好適な炭素原子上の好適な一価の置換基は、独立に、ハロゲン；－（CH_2）$_{0\sim4}R^{○}$；－（CH_2）$_{0\sim4}OR^{○}$；－Ｏ（CH_2）$_{0\sim4}R^{○}$、－Ｏ－（CH_2）$_{0\sim4}C$（Ｏ）$OR^{○}$；－（CH_2）$_{0\sim4}CH$（$OR^{○}$）$_2$；$R^{○}$で置換され得る、－（CH_2）$_{0\sim4}$Ｐｈ；$R^{○}$で置換され得る、－（CH_2）$_{0\sim4}O$（CH_2）$_{0\sim1}$Ｐｈ；$R^{○}$で置換され得る、－ＣＨ＝ＣＨＰｈ；$R^{○}$で置換され得る－（CH_2）$_{0\sim4}O$（CH_2）$_{0\sim1}$－ピリジル；－NO_2；－ＣＮ；－N_3；－（CH_2）$_{0\sim4}N$（$R^{○}$）$_2$；－（CH_2）$_{0\sim4}N$（$R^{○}$）Ｃ（Ｏ）$R^{○}$；－Ｎ（$R^{○}$）Ｃ（Ｓ）$R^{○}$；－（CH_2）$_{0\sim4}N$（$R^{○}$）Ｃ（Ｏ）$NR^{○}_2$；－Ｎ（$R^{○}$）Ｃ（Ｓ）$NR^{○}_2$；－（CH_2）$_{0\sim4}N$（$R^{○}$）Ｃ（Ｏ）$OR^{○}$；－Ｎ（$R^{○}$）Ｎ（$R^{○}$）Ｃ（Ｏ）$R^{○}$；－Ｎ（$R^{○}$）Ｎ（$R^{○}$）Ｃ（Ｏ）$NR^{○}_2$；－Ｎ（$R^{○}$）Ｎ（$R^{○}$）Ｃ（Ｏ）$OR^{○}$；－（CH_2）$_{0\sim4}C$（Ｏ）$R^{○}$；－Ｃ（Ｓ）$R^{○}$；－（CH_2）$_{0\sim4}C$（Ｏ）$OR^{○}$；－（CH_2）$_{0\sim4}C$（Ｏ）$SR^{○}$；－（CH_2）$_{0\sim4}C$（Ｏ）$OSiR^{○}_3$；－（CH_2）$_{0\sim4}OC$（Ｏ）$R^{○}$；－ＯＣ（Ｏ）（CH_2）$_{0\sim4}SR^{○}$、－ＳＣ（Ｓ）$SR^{○}$；－（CH_2）$_{0\sim4}SC$（Ｏ）$R^{○}$；－（CH_2）$_{0\sim4}C$（Ｏ）$NR^{○}_2$；－Ｃ（Ｓ）$NR^{○}_2$；－Ｃ（Ｓ）$SR^{○}$；－（CH_2

）$_{0～4}$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ$^{○}_{2}$；－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{○}$）Ｒ$^{○}$；－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ$^{○}$；－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$^{○}$；－Ｃ（ＮＯＲ$^{○}$）Ｒ$^{○}$；－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$ＳＳＲ$^{○}$；－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{○}$；－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＯＲ$^{○}$；－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$ＯＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{○}$；－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ$^{○}_{2}$；－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～4}$Ｓ（Ｏ）Ｒ$^{○}$；－Ｎ（Ｒ$^{○}$）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ$^{○}_{2}$；－Ｎ（Ｒ$^{○}$）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{○}$；－Ｎ（ＯＲ$^{○}$）Ｒ$^{○}$；－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ$^{○}_{2}$；－Ｓｉ（Ｒ$^{○}$）$_{3}$；－ＯＳｉ（Ｒ$^{○}$）$_{3}$；－Ｂ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$；－ＯＢ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$；－ＯＢ（ＯＲ$^{○}$）$_{2}$；－Ｐ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$；－Ｐ（ＯＲ$^{○}$）$_{2}$；－Ｐ（Ｒ$^{○}$）（ＯＲ$^{○}$）；－ＯＰ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$；－ＯＰ（ＯＲ$^{○}$）$_{2}$；－ＯＰ（Ｒ$^{○}$）（ＯＲ$^{○}$）；－Ｐ（Ｏ）（Ｒ$^{○}$）$_{2}$；－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ$^{○}$）$_{2}$；－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ$^{○}$）$_{2}$；－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{○}$）$_{2}$；－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{○}$）（ＳＲ$^{○}$）；－ＳＰ（Ｏ）（Ｒ$^{○}$）$_{2}$；－ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{○}$）$_{2}$；－Ｎ（Ｒ$^{○}$）Ｐ（Ｏ）（Ｒ$^{○}$）$_{2}$；－Ｎ（Ｒ$^{○}$）Ｐ（Ｏ）（ＯＲ$^{○}$）$_{2}$；－Ｐ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$［Ｂ（Ｒ$^{○}$）$_{3}$］；－Ｐ（ＯＲ$^{○}$）$_{2}$［Ｂ（Ｒ$^{○}$）$_{3}$］；－ＯＰ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$［Ｂ（Ｒ$^{○}$）$_{3}$］；－ＯＰ（ＯＲ$^{○}$）$_{2}$［Ｂ（Ｒ$^{○}$）$_{3}$］；－（Ｃ$_{1～4}$直鎖又は分枝状アルキレン）Ｏ－Ｎ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$；又は－（Ｃ$_{1～4}$直鎖又は分枝状アルキレン）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｎ（Ｒ$^{○}$）$_{2}$であり、式中、各Ｒ$^{○}$は、本明細書に定義するとおり置換され得、独立に、水素、Ｃ$_{1～20}$脂肪族、独立に窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから選択される１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～20}$ヘテロ脂肪族、－ＣＨ$_{2}$－（Ｃ$_{6～14}$アリール）、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{0～1}$（Ｃ$_{6～14}$アリール）、－ＣＨ$_{2}$－（５～１４員ヘテロアリール環）、独立に窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから選択される０～５個のヘテロ原子を有する５～２０員単環式、二環式、又は多環式飽和、部分不飽和又はアリール環であるか、又は上記の定義にも関わらず、Ｒ$^{○}$の２つの独立した存在が、それらの１つ又は複数の介在原子と一緒になって、以下に定義するとおり置換され得る、独立に窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから選択される０～５個のヘテロ原子を有する５～２０員単環式、二環式、又は多環式飽和、部分不飽和又はアリール環を形成する。

【００７５】

Ｒ$^{○}$（又はＲ$^{○}$の２つの独立した存在がそれらの介在原子と一緒になることにより形成される環）上の好適な一価の置換基は、独立に、ハロゲン、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$Ｒ$^{●}$、－（ハロＲ$^{●}$）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$ＯＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$ＯＲ$^{●}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$ＣＨ（ＯＲ$^{●}$）$_{2}$；－Ｏ（ハロＲ$^{●}$）、－ＣＮ、－Ｎ$_{3}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ$^{●}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$^{●}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$ＳＲ$^{●}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$ＳＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$ＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$ＮＨＲ$^{●}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$ＮＲ$^{●}_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、－ＳｉＲ$^{●}_{3}$、－ＯＳｉＲ$^{●}_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ$^{●}$、－（Ｃ$_{1～4}$直鎖又は分枝状アルキレン）Ｃ（Ｏ）ＯＲ$^{●}$、又は－ＳＳＲ$^{●}$であり、式中、各Ｒ$^{●}$は非置換であるか、又は「ハロ」が前に付く場合、１つ以上のハロゲンのみで置換されており、独立に、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＨ$_{2}$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{0～1}$Ｐｈ並びに独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和、又はアリール環から選択される。Ｒ$^{○}$の飽和炭素原子上の好適な二価の置換基には、＝Ｏ及び＝Ｓが含まれる。

【００７６】

例えば好適な炭素原子上の好適な二価の置換基は、独立に、以下：＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮＲ$^{＊}_{2}$、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）Ｒ$^{＊}$、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ$^{＊}$、＝ＮＮＨＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{＊}$、＝ＮＲ$^{＊}$、＝ＮＯＲ$^{＊}$、－Ｏ（Ｃ（Ｒ$^{＊}_{2}$））$_{2～3}$Ｏ－、又は－Ｓ（Ｃ（Ｒ$^{＊}_{2}$））$_{2～3}$Ｓ－であり、式中、Ｒ$^{＊}$の各独立した存在は、水素、以下に定義するとおり置換され得るＣ$_{1～6}$脂肪族並びに独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員飽和、部分不飽和、又はアリール環から選択される。「任意選択で置換されている」基のビシナルな置換可能炭素に結合する好適な二価の置換基としては、－Ｏ（ＣＲ$^{＊}_{2}$）$_{2～3}$Ｏ－が挙げられ、式中、Ｒ$^{＊}$の各独立した存在は、水素、以下に定義するとおり置換され得るＣ$_{1～6}$脂肪族並びに独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員飽和、部分不飽和、及びアリール環から選択される。

【００７７】
Ｒ＊の脂肪族基上の好適な置換基は、独立に、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－NH_2、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、又は－NO_2であり、式中、各Ｒ●は、非置換であるか、又は「ハロ」が前に付く場合、１つ以上のハロゲンのみで置換されており、独立に、$C_{1～4}$脂肪族、－CH_2Ph、－Ｏ（CH_2）$_{0～1}$Ｐｈ、又は独立に窒素、酸素、及び硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和、又はアリール環である。
【００７８】
一部の実施形態において、置換可能な窒素上の好適な置換基は、独立に、－Ｒ†、－ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ†、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ†$_2$、－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ†$_2$、又は－Ｎ（Ｒ†）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†であり；式中、各Ｒ†は、独立に、水素、以下に定義するとおり置換され得る$C_{1～6}$脂肪族、非置換－ＯＰｈ、又は独立に窒素、酸素、及び硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員飽和、部分不飽和、又はアリール環であるか、又は上記の定義にも関わらず、Ｒ†の２つの独立した存在が、それらの１つ又は複数の介在原子と一緒になって、独立に窒素、酸素、及び硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換３～１２員飽和、部分不飽和、又はアリール単環式又は二環式環を形成する。
【００７９】
Ｒ†の脂肪族基上の好適な置換基は、独立に、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－NH_2、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、又は－NO_2であり、式中、各Ｒ●は、非置換であるか、又は「ハロ」が前に付く場合、１つ以上のハロゲンのみで置換されており、独立に、$C_{1～4}$脂肪族、－CH_2Ph、－Ｏ（CH_2）$_{0～1}$Ｐｈ、又は独立に窒素、酸素、及び硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和、又はアリール環である。
【００８０】
経口：語句「経口投与」及び「経口的に投与される」は、本明細書で使用されるとき、その当技術分野で理解される意味を有して、化合物又は組成物の口からの投与を指す。
【００８１】
Ｐ修飾：本明細書で使用されるとき、用語「Ｐ修飾」は、結合リンにおける立体化学修飾以外の任意の修飾を指す。一部の実施形態において、Ｐ修飾は、結合リンに共有結合的に結合するペンダント部分の付加、置換、又は除去を含む。一部の実施形態において、「Ｐ修飾」は－Ｘ－Ｌ－R^1であり、式中、Ｘ、Ｌ及びR^1の各々は、独立に、本開示に定義及び記載されるとおりである。
【００８２】
非経口：語句「非経口投与」及び「非経口的に投与される」は、本明細書で使用されるとき、その当技術分野で理解される意味を有して、経腸及び局所投与以外の、通常は注射による投与様式を指し、限定なしに、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、及び胸骨内注射及び注入が含まれる。
【００８３】
部分不飽和：本明細書で使用されるとき、用語「部分不飽和」は、少なくとも１つの二重又は三重結合を含む環部分を指す。用語「部分不飽和」は、複数の不飽和部位を有する環を包含することが意図され、しかし、本明細書に定義されるとおりのアリール又はヘテロアリール部分を含むことは意図されない。
【００８４】
医薬組成物：本明細書で使用されるとき、用語「医薬組成物」は、１つ以上の薬学的に許容可能な担体と共に製剤化された活性薬剤を指す。一部の実施形態において、活性薬剤

は、関連性のある集団に投与したとき所定の治療効果を実現する統計的に有意な確率を示す治療レジメンでの投与に適切な単位用量の分量で存在する。一部の実施形態において、医薬組成物は、以下：経口投与、例えば、飲薬（水性又は非水性溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下、及び全身吸収を目標とするもの、ボーラス、散剤、顆粒、舌への適用向けのペースト；例えば滅菌溶液又は懸濁液、又は徐放性製剤としての、例えば、皮下、筋肉内、静脈内又は硬膜外注射による非経口投与；例えば、皮膚、肺、又は口腔に適用されるクリーム、軟膏、又は制御放出パッチ若しくはスプレーとしての、局所適用；例えば、ペッサリー、クリーム、又は泡としての、膣内又は直腸内；舌下；眼内；経皮；又は鼻腔、肺、及び他の粘膜表面に対して適合されたものを含め、固体又は液体形態での投与用に特別に製剤化され得る。

【００８５】

薬学的に許容可能：本明細書で使用されるとき、語句「薬学的に許容可能」は、妥当な医学的判断の範囲内で、合理的なリスク対効果比に相応の、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症を伴わない、ヒト及び動物の組織と接触した使用に好適な化合物、材料、組成物及び／又は剤形を指す。

【００８６】

薬学的に許容可能な担体：本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容可能な担体」は、ある器官、又は体の一部分から別の器官、又は体の一部分への対象化合物の運搬又は輸送に関わる、材料を封入する液体又は固体充填剤、希釈剤、賦形剤、又は溶媒など、薬学的に許容可能な材料、組成物又は媒体を意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり且つ患者にとって有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体として働き得る材料の幾つかの例としては、ラクトース、グルコース及びスクロースなどの糖類；コーンスターチ及びジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロース並びにカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースなどのその誘導体；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び坐薬ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール類；グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールなどのポリオール類；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル類；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール；ｐＨ緩衝溶液；ポリエステル類、ポリカーボネート類及び／又はポリ無水物類；及び医薬製剤に利用される他の非毒性で適合性のある物質が挙げられる。

【００８７】

薬学的に許容可能な塩：用語「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書で使用されるとき、薬学的コンテクストでの使用に適切なかかる化合物の塩、即ち、妥当な医学的判断の範囲内で、必要以上の毒性、刺激作用、アレルギー反応などを伴わない、ヒト及び下等動物の組織と接触した使用に好適な、且つ合理的なリスク対効果比に相応の塩を指す。薬学的に許容可能な塩は当技術分野において周知である。例えば、S. M. Berge, et al.が、薬学的に許容可能な塩について、J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)に詳細に記載している。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩としては、限定はされないが、非毒性の酸付加塩が挙げられ、これは、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸と共に又は酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸などの有機酸と共に形成されるか、又はイオン交換など、当技術分野において用いられている他の方法を用いることにより形成されるアミノ基の塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩としては、限定はされないが、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプ

タン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。一部の実施形態において、提供される化合物は１つ以上の酸性基を含み、例えばオリゴヌクレオチド、及び薬学的に許容可能な塩は、アルカリ塩、アルカリ土類金属塩、又はアンモニウム塩（例えば、Ｎ（Ｒ）$_3$のアンモニウム塩［式中、各Ｒは独立に、本開示に定義及び記載される］）である。代表的なアルカリ塩又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩はナトリウム塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩はカリウム塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩はカルシウム塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩としては、適切な場合、非毒性アンモニウム、第４級アンモニウム並びにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、１～６個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されるアミンカチオンが挙げられる。一部の実施形態において、提供される化合物は２つ以上の酸性基を含み、例えば、オリゴヌクレオチドは２つ以上の酸性基を（例えば、天然リン酸結合及び／又は修飾インターヌクレオチド結合に）含み得る。一部の実施形態において、かかる化合物の薬学的に許容可能な塩、又は一般的に塩は、同じであるか又は異なり得る２つ以上のカチオンを含む。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩（又は一般的に、塩）において、酸性基中の全てのイオン化可能な水素（例えば、ｐＫａが約１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、又は２以下；一部の実施形態では、約７以下；一部の実施形態では、約６以下；一部の実施形態では、約５以下；一部の実施形態では、約４以下；一部の実施形態では、約３以下の水溶液中にある）がカチオンによって置き換えられている。一部の実施形態において、各ホスホロチオエート及びリン酸基は、独立に、その塩形態で存在する（例えば、ナトリウム塩の場合、それぞれ、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＮａ）－Ｏ－及び－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＮａ）－Ｏ－）。一部の実施形態において、各ホスホロチオエート及びリン酸インターヌクレオチド結合は、独立に、その塩形態で存在する（例えば、ナトリウム塩の場合、それぞれ、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＮａ）－Ｏ－及び－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＮａ）－Ｏ－）。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、オリゴヌクレオチドのナトリウム塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩はオリゴヌクレオチドのナトリウム塩であり、ここで、各酸性リン酸基及び修飾リン酸基（例えば、ホスホロチオエート、リン酸等）は、存在する場合、塩形態（全てナトリウム塩）として存在する。

【００８８】

保護基：用語「保護基」は、本明細書で使用されるとき、当技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999（この全体が参照により本明細書に援用される）に詳細に記載されるものが挙げられる。また、Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, edited by Serge L. Beaucage et al. 06/2012（第２章の全体が参照により本明細書に援用される）に記載されるヌクレオシド及びヌクレオチド化学に特別に適合した保護基も挙げられる。好適なアミノ保護基としては、限定はされないが、本明細書及び／又は国際公開第２０１８／０２２４７３号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、国際公開第２０１８／２２３０７３号、国際公開第２０１８／２２３０８１号、国際公開第２０１８／２３７１９４号、国際公開第２０１９／０３２６０７号、国際公開第２０１９／０５５９５１号、及び／又は国際公開第２０１９／０７５３５７号（これらの各々の保護基の説明は、独立して参照により本明細書に援用される）に記載されるものが挙げられる。

【００８９】
対象：本明細書で使用されるとき、用語「対象」又は「試験対象」は、本開示において、例えば実験、診断、予防及び／又は治療を目的として提供の化合物（例えば、提供のオリゴヌクレオチド）又は組成物が投与される任意の生物を指す。典型的な対象には、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及びヒトなどの哺乳類；昆虫；蠕虫等）及び植物が含まれる。一部の実施形態において、対象はヒトである。一部の実施形態において、対象は、疾患、障害及び／又は病態に罹患しており、及び／又はそれに罹り易いことがあり得る。
【００９０】
実質的に：本明細書で使用されるとき、用語「実質的に」は、目的の特徴又は特性の全面的な又はほぼ全面的な範囲又は程度を呈するという定性的条件を指す。第２の配列と実質的に相補的な塩基配列は、第２の配列と同一ではないが、第２の配列とおおよそ又はほぼ同一である。加えて、生物学分野の当業者は、生物学的及び化学的現象が完了までいく及び／又は完全性に至るまで進む又は絶対的な結果を実現若しくは回避することは、あったとしてもまれであることを理解するであろう。従って、用語「実質的に」は、本明細書では、多くの生物学的及び／又は化学的現象に固有の完全性の潜在的な欠如を捉えて使用される。
【００９１】
糖：用語「糖」は、閉鎖型及び／又は開鎖型の単糖又は多糖を指す。一部の実施形態において、糖は単糖である。一部の実施形態において、糖は多糖である。糖としては、限定はされないが、リボース、デオキシリボース、ペントフラノース、ペントピラノース、及びヘキソピラノース部分が挙げられる。本明細書で使用されるとき、用語「糖」は、そのポリマーが核酸類似体、グリコール核酸（「ＧＮＡ」）等の骨格を形成する、グリコールなどの従来の糖分子の代わりに使用される構造類似体も包含する。本明細書で使用されるとき、用語「糖」は、修飾糖及びヌクレオチド糖など、天然の又は天然に存在するヌクレオチドの代わりに使用される構造類似体も包含する。一部の実施形態において、糖はＲＮＡ又はＤＮＡ糖（リボース又はデオキシリボース）である。一部の実施形態において、糖は修飾リボース又はデオキシリボース糖、例えば、２’－修飾、５’－修飾等である。本明細書に記載されるとおり、一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド及び／又は核酸に使用されるとき、修飾糖は、１つ以上の所望の特性、活性等を提供し得る。一部の実施形態において、糖は、任意選択で置換されているリボース又はデオキシリボースである。一部の実施形態において、「糖」は、オリゴヌクレオチド又は核酸中の糖単位を指す。
【００９２】
～に罹り易い：疾患、障害、及び／又は病態「に罹り易い」個体は、公衆の一員と比べて疾患、障害及び／又は病態を発症するリスクが高い個体である。一部の実施形態において、疾患、障害及び／又は病態に罹り易い個体は、その疾患、障害及び／又は病態に罹り易い素因がある。一部の実施形態において、疾患、障害、及び／又は病態に罹り易い個体は、その疾患、障害及び／又は病態と診断されていないこともある。一部の実施形態において、疾患、障害、及び／又は病態に罹り易い個体は、その疾患、障害及び／又は病態の症状を呈することもある。一部の実施形態において、疾患、障害、及び／又は病態に罹り易い個体は、その疾患、障害及び／又は病態の症状を呈しないこともある。一部の実施形態において、疾患、障害、及び／又は病態に罹り易い個体は、その疾患、障害、及び／又は病態を発症することになる。一部の実施形態において、疾患、障害、及び／又は病態に罹り易い個体は、その疾患、障害、及び／又は病態を発症することにはならない。
【００９３】
治療用薬剤：本明細書で使用されるとき、一般に用語「治療用薬剤」は、対象への投与時に所望の効果（例えば、所望の生物学的、臨床的、又は薬理的効果）を生じさせる任意の薬剤を指す。一部の実施形態において、薬剤は、それが適切な集団で統計的に有意な効果を実証する場合、治療用薬剤と見なされる。一部の実施形態において、適切な集団は、疾患、障害又は病態に罹患している、及び／又はそれに罹り易い対象の集団である。一部

の実施形態において、適切な集団は、モデル生物の集団である。一部の実施形態において、適切な集団は、年齢群、性別、遺伝的背景、先在する臨床状態、療法への曝露歴など、１つ以上の判定基準によって定義され得る。一部の実施形態において、治療用薬剤は、対象に有効量で投与したときに対象の疾患、障害、及び／又は病態の１つ以上の症状又は特徴を緩和し、それを改善し、それを軽減し、それを阻害し、それを予防し、その発症を遅延させ、その重症度を低減し、及び／又はその発生率を低下させる物質である。一部の実施形態において、「治療用薬剤」は、ヒトへの投与のため上市できるようになるまでに政府機関による承認が得られている薬剤又はそれが義務付けられている薬剤である。一部の実施形態において、「治療用薬剤」は、ヒトへの投与に医師の処方箋が必要な薬剤である。一部の実施形態において、治療用薬剤は、提供される化合物、例えば、提供されるオリゴヌクレオチドである。

【００９４】

治療有効量：本明細書で使用されるとき、用語「治療有効量」は、治療レジメンの一部として投与したときに所望の生物学的反応を引き出す物質（例えば、治療用薬剤、組成物、及び／又は製剤）の量を意味する。一部の実施形態において、物質の治療有効量は、疾患、障害、及び／又は病態に罹患しているか又はそれに罹り易い対象に投与したとき、その疾患、障害、及び／又は病態を治療し、診断し、予防し、及び／又はその発生を遅延させるのに十分な量である。当業者は理解するであろうとおり、物質の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達しようとする物質、標的細胞又は組織等といった要因に応じて異なり得る。例えば、疾患、障害、及び／又は病態を治療するための製剤中の化合物の有効量は、その疾患、障害、及び／又は病態の１つ以上の症状又は特徴を緩和し、改善し、軽減し、阻害し、予防し、その発生を遅延させ、その重症度を低減し、及び／又はその発生率を低下させる量である。一部の実施形態において、治療有効量は単回用量で投与され；一部の実施形態において、治療有効量を送達するために複数の単位用量が必要である。

【００９５】

治療する：本明細書で使用されるとき、用語「治療する」、「治療」、又は「治療すること」は、疾患、障害、及び／又は病態の１つ以上の症状又は特徴を部分的に又は完全に緩和し、改善し、軽減し、阻害し、予防し、その発生を遅延させ、その重症度を低減し、及び／又はその発生率を低下させるために用いられる任意の方法を指す。治療は、疾患、障害、及び／又は病態の徴候を呈していない対象に投与され得る。一部の実施形態において、治療は、疾患、障害、及び／又は病態の初期徴候のみを呈する対象に、例えばその疾患、障害、及び／又は病態に関連する病変の発症リスクを低下させる目的で投与され得る。

【００９６】

不飽和：用語「不飽和」は、本明細書で使用されるとき、ある部分が１つ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【００９７】

野生型：本明細書で使用されるとき、用語「野生型」は、天然で「正常な」（突然変異体、罹患している、改変されている等と対照的に）状態又はコンテクストにおいて見られるとおりの構造及び／又は活性を有する実体を指すという、その当技術分野で理解されている意味を有する。当業者は、野生型遺伝子及びポリペプチドが多くの場合に複数の異なる形態で存在する（例えばアレル）ことを理解するであろう。

【００９８】

本開示の目的上、化学元素は、ＣＡＳ方式元素周期表、Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87の内表紙に従い特定される。

【００９９】

当業者は理解し得るとおり、提供される化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）に関して本明細書に記載される方法及び組成物は、かかる化合物の薬学的に許容可能な塩にも適用される。

【０１００】

特定の実施形態の説明

オリゴヌクレオチドは、幅広い種類の適用に有用なツールを提供する。例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ハンチントン病を含む様々なＨＴＴ関連病態、障害及び疾患の治療を含め、治療、診断及び研究適用において有用である。天然に存在する核酸（例えば、非修飾ＤＮＡ又はＲＮＡ）の使用は、例えば、エンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼに対するその脆弱性によって制限される。そのため、こうした欠点を回避し、及び／又は様々な特性及び活性を改良しようと様々な合成の対応物が開発されている。これには、とりわけそうした分子を、分解を受けにくいものにし、且つ他の特性及び／又は活性を改良する化学修飾、例えば、塩基修飾、糖修飾、骨格修飾等を含む合成オリゴヌクレオチドが含まれる。構造上の観点から、インターヌクレオチド結合に対する修飾はキラリティーを導入することができ、ある種の特性は、オリゴヌクレオチドの結合リン原子の立体配置の影響を受け得る。例えば、結合親和性、相補ＲＮＡに対する配列特異的結合、ヌクレアーゼに対する安定性、標的ＨＴＴ核酸の切断、送達、薬物動態等は、とりわけ、骨格結合リン原子のキラリティーの影響を受け得る。とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチドにおいて様々な構造要素、例えば、糖修飾及びそのパターン、核酸塩基修飾及びそのパターン、修飾インターヌクレオチド結合及びそのパターン、結合リン立体化学及びそのパターン、追加の化学的部分（典型的にはオリゴヌクレオチド鎖にない部分）及びそのパターン等、並びにかかる構造要素の１つ以上又は全ての様々な組み合わせを制御及び／又は利用する技術を提供する。

【０１０１】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴを標的化するオリゴヌクレオチドであり、突然変異ＨＴＴ転写物及び／又はそれによってコードされる１つ以上の産物のレベルを低下させることができる。かかるオリゴヌクレオチドは、ハンチントン病を含めたＨＴＴ関連病態、障害及び／又は疾患の予防及び／又は治療に特に有用である。

【０１０２】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴゲノム配列又はそれからの転写物（例えば、プレｍＲＮＡ、ｍＲＮＡ等）の１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個、典型的には１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個又はそれを超える隣接塩基と完全に若しくは実質的に同一の、又はそれと完全に若しくは実質的に相補的な配列を含む。当業者は、「ＨＴＴオリゴヌクレオチド」が、ＨＴＴ塩基配列（例えば、ゲノム配列、転写物配列、ｍＲＮＡ配列等）又はその一部分と同一の（又は実質的に同一の）又は相補的な（又は実質的に相補的な）ヌクレオチド配列を有し得ることを理解するであろう。

【０１０３】

一部の実施形態において、本開示は、本明細書において例えば表に開示されるとおりのＨＴＴオリゴヌクレオチド、又は本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの少なくとも１０個の隣接塩基を含む塩基配列を有するＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供する。

【０１０４】

一部の実施形態において、本開示は、本明細書において例えば表に開示される塩基配列、又は少なくとも１０個の隣接塩基を含むその一部分を有するＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、このＨＴＴオリゴヌクレオチドは立体的にランダムであり、又はキラル制御されていない。

【０１０５】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのインターヌクレオチド結合は、１～５、１～１０、１～１５、１～２０、１～２５、１～３０、１～４０、１～５０、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はそれを超えるキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含むか又はそれからなる。一部の実施形態において、本開示のオリゴヌクレオチド組成物は同じ化学構成のオリゴヌクレオチドを含み、ここで、１つ以上のインターヌクレオチド結合

がキラル制御されていて、且つ１つ以上のインターヌクレオチド結合が立体的にランダムである（キラル制御されていない）。一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドが少なくとも１つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含むＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドが立体的にランダムである、又はキラル制御されていないＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態では、ＨＴＴオリゴヌクレオチドにおいて、少なくとも１つのインターヌクレオチド結合が立体的にランダムであり、且つ少なくとも１つのインターヌクレオチド結合がキラル制御されている。

【０１０６】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのインターヌクレオチド結合は、１つ以上の負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合、天然リン酸結合等）を含むか又はそれからなる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのインターヌクレオチド結合は、１つ以上の負電荷キラルインターヌクレオチド結合（例えば、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合）を含むか又はそれからなる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのインターヌクレオチド結合は、１つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合を含むか又はそれからなる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのインターヌクレオチド結合は、１つ以上の中性キラルインターヌクレオチド結合を含むか又はそれからなる。一部の実施形態において、本開示は、本開示に記載されるとおりの少なくとも１つの中性又は非負電荷インターヌクレオチド結合を含むＨＴＴオリゴヌクレオチドに関する。

【０１０７】

ＨＴＴ

一部の実施形態において、ＨＴＴは、任意の種由来の遺伝子又はその遺伝子産物（限定はされないがＤＮＡ又はＲＮＡを含めた核酸、又はそれによってコードされる野生型若しくは突然変異タンパク質を含むが、これらに限定されない）を指し、ＨＴＴ、ＨＤ、ＩＴ１５、ハンチンチン、ハンチンチン、又はＬＯＭＡＲＳ；外部ＩＤ：ＯＭＩＭ：６１３００４、ＭＧＩ：９６０６７、ＨｏｍｏｌｏＧｅｎｅ：１５９３、ＧｅｎｅＣａｒｄｓ：ＨＴＴ；種：ヒト：Ｅｎｔｒｅｚ：３０６４；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＧ００００００１９７３８６；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ４２８５８；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿００２１１１；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）：ＮＰ＿００２１０２；局在（ＵＣＳＣ）：Ｃｈｒ４：３．０４～３．２４Ｍｂ；種：マウス：Ｅｎｔｒｅｚ：１５１９４；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＭＵＳＧ００００００２９１０４；ＵｎｉＰｒｏｔ：Ｐ４２８５９；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿０１０４１４；ＲｅｆＳｅｑ（タンパク質）：ＮＰ＿０３４５４４；局在（ＵＣＳＣ）：Ｃｈｒ５：３４．７６～３４．９１Ｍｂとしても知られるものであり得る。ヒト、マウス、ラット、サル等由来の更なるＨＴＴ配列についても、そのバリアントを含め、当業者は容易に利用可能である。一部の実施形態において、ＨＴＴは、野生型又は突然変異体のヒト又はマウスＨＴＴである。

【０１０８】

一部の実施形態において、ＨＴＴタンパク質は修飾されていないか、又は修飾されている。一部の実施形態において、ＨＴＴタンパク質は、９　Ｎ６－アセチルリジン；１７６　Ｎ６－アセチルリジン；２３４　Ｎ６－アセチルリジン；３４３　Ｎ６－アセチルリジン；４１１　ホスホセリン；４１７　ホスホセリン；４１９　ホスホセリン；４３２　ホスホセリン；４４２　Ｎ６－アセチルリジン；６４０　ホスホセリン；６４３　ホスホセリン；１１７９　ホスホセリン；１１９９　ホスホセリン；１８７０　ホスホセリン；又は１８７４　ホスホセリンの任意の１つ以上の修飾を有する。

【０１０９】

いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、ＨＴＴの突然変異（例えば、ＣＡＧリピート伸長）が、報告によれば、ハンチントン病などの疾患及び障害の鍵となる要因であることを注記しておく。

【０１１０】

一部の実施形態において、突然変異ＨＴＴは、ｍＨＴＴ、ｍｕＨＴＴ、ｍ　ＨＴＴ、ｍｕＨＴＴ、ＭＵ　ＨＴＴなどと表記され、ここで、ｍ又はｍｕが突然変異体を示している。一部の実施形態において、野生型ＨＴＴは、野生型ＨＴＴ、ｗｔＨＴＴ、ｗｔ　ＨＴＴ、ＷＴ　ＨＴＴ、ＷＴＨＴＴなどと表記され、ここで、ｗｔが野生型を示している。一部の実施形態において、突然変異ＨＴＴは伸長ＣＡＧリピート領域（例えば、３６～１２１、３６～２５０、３７～１２１、４０～１２１個のリピート又はそれを超える）を含む。一部の実施形態において、突然変異ＨＴＴは、１つ以上のＳＮＰの突然変異アレル（伸長ＣＡＧリピートと同じＤＮＡ鎖又は染色体上のアレル）を含む。一部の実施形態において、突然変異ＨＴＴは、伸長ＣＡＧリピート領域及び同じ染色体鎖上の特定のＳＮＰの突然変異アレルの両方を含む。

【０１１１】

一部の実施形態において、ヒトＨＴＴはｈＨＴＴと表記される。一部の実施形態において、突然変異ＨＴＴはｍＨＴＴと表記される。一部の実施形態において、マウスが利用される場合、当業者は理解するであろうとおり、マウスＨＴＴがｍＨＴＴと称されることもあり得る。

【０１１２】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ核酸配列、例えば、ＨＴＴ遺伝子配列、ＨＴＴ　ｍＲＮＡ配列等の一部分と相補的である。一部の実施形態において、かかる一部分の塩基配列は、他のいかなるゲノム配列又は転写物配列もその一部分と同じ配列を有しない点でＨＴＴに特徴的である。一部の実施形態において、遺伝子のうち、オリゴヌクレオチドと相補的な一部分は、オリゴヌクレオチドの標的配列と称される。

【０１１３】

一部の実施形態において、ＨＴＴ遺伝子配列（又は例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドと相補的なその一部分）は、当技術分野において公知の、又は文献に報告されるＨＴＴ遺伝子配列（又はその一部分）である。ヒトＨＴＴの特定のヌクレオチド及びアミノ酸配列は、公開されている情報源、例えば、１つ以上の公開されているデータベース、例えば、GenBank、UniProt、OMEVI等で検索することができる。当業者は、例えば、記載される核酸配列があるゲノム配列であり得るか又はそれを含み得る場合、かかるゲノム配列から転写物、スプライシング産物、及び／又はコードされるタンパク質等が容易に理解され得ることを理解するであろう。

【０１１４】

一部の実施形態において、ＨＴＴ遺伝子（又はＨＴＴオリゴヌクレオチドと相補的な配列を有するその一部分）は、一塩基変異多型又はＳＮＰを含む。数多くのＨＴＴ　ＳＮＰが報告されており、例えば、NCBI dbSNPで検索することができる（例えば、www.ncbi.nlm.nih.gov/snpを参照のこと）。ＨＴＴ遺伝子内にあるＳＮＰの非限定的な例は、NCBI dbSNP受託番号で検索することができ、例えば、本明細書に記載されるものが含まれる。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＣＡＧリピート伸長と同じ染色体上にある（例えば、それと同相の）、且つ野生型アレル（これはＣＡＧリピート伸長を含まない）には存在しないＳＮＰアレルを標的化する。

【０１１５】

ハンチントン病（ＨＤ）は、報告によれば、ＨＴＴ（ハンチンチン）遺伝子の突然変異によって引き起こされる神経変性障害である。報告によれば、広範に発現するこの単一遺伝子の変化が、多数の特徴的症状を伴う進行性の神経変性障害を生じさせる。一部の実施形態において、ＨＤ関連突然変異は、ＨＴＴ遺伝子におけるＣＡＧリピート領域の伸長であり、報告によれば、伸長が大きいほど疾患の重症度が増し、発症年齢が早くなる。報告によれば、この突然変異によって種々の運動、情動及び認知症状が生じ、脳にハンチンチン凝集体が形成されることになる。

【０１１６】

報告によれば、ＣＡＧ伸長は、３５０ｋＤａタンパク質であるハンチンチンタンパク質のポリグルタミン鎖の伸長を生じさせる（Huntington Disease Collaborative Resear

ch Group, 1993. Cell. 72:971-83）。正常な及び伸長したＨＤアレルサイズは、報告によれば、例えば、それぞれＣＡＧ６～３７及びＣＡＧ３５～１２１リピート以上であることが分かっている。報告によれば、配列が長いほど、より早期の疾患発症に関連する。報告によれば、ハンチンチンの一方のコピーが欠失している個体にはＨＤ表現型が存在せず、又は伸長に関してホモ接合体の個体で疾患の重症度が増加することから、この突然変異が機能喪失を生じさせるものではないことが示唆される（Trottier et al., 1995, Nature Med., 10:104-110）。報告によれば、転写コアクチベータータンパク質の転写調節解除及び機能喪失が、ＨＤ発病に関係があるとされている。報告によれば、突然変異体ハンチンチンは、特に、ＨＤ発病の初期にアクチベーター依存的転写を破綻させることが示されている（Dunah et al., 2002. Science 296:2238-2243）。

【０１１７】

ある報告では、ヒト血液の遺伝子プロファイリングにより、正常な又は発症前の個体と比較したときＨＤ血液試料中で発現の有意な変化を示す３２２個のｍＲＮＡが同定された。同様に、ＨＤ尾状核からの死後脳試料でもマーカー遺伝子の発現が実質的に変化していたことから、血液試料中の遺伝子の上方制御が、脳に見られる疾患機構を反映していることが示唆される。遺伝子発現をモニタすることは、動物モデル及びヒト患者の両方で、特に疾患初期における疾患進行をモニタする高感度且つ定量的な方法を提供し得る（Borovecki et al., 2005, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:11023-11028）。

【０１１８】

ハンチントン病は常染色体優性障害であることが報告されており、概して中年期に発症するが、小児期に発症した症例から７０歳を過ぎて発症した症例まで記録されている。報告によれば、早期の発症年齢は父性遺伝に関連し、若年症例の７０％が父親からの遺伝である。

【０１１９】

一部の実施形態において、ハンチントン病の症状には、情動、運動及び認知成分がある。１つの症状、舞踏病は、運動障害の特有の特徴であり、不規則なタイミングで行われる無作為に配分された唐突な過度の自発運動と定義される。これは、辛うじて認められる程度から重症に至るまで様々であり得る。他の高頻度に観察される症状又は異常としては、ジストニー、硬直、動作緩慢、眼球運動機能不全、振戦等が挙げられる。症状としての随意運動障害としては、微細運動協調不能、構音障害及び嚥下障害が挙げられる。情動障害又は症状としては、一般に抑鬱及び易怒性が挙げられ、及び認知成分は皮質下認知症を含む（Mangiarini et al. 1996. Cell 87:493-506）。ＨＤ脳の変化は広範囲にわたり、特に皮質及び線条体における神経細胞脱落及び神経膠症が含まれることが報告されている（Vonsattel and DiFiglia. 1998. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 57:369-384）。

【０１２０】

ＨＴＴ及びＨＴＴ関連病態、障害又は疾患に関するある種の情報については、例えば、Kremer et al. 1994. N. E. J. Med. 330: 1401；Kordasiewicz et al. 2012 Neuron 74: 1031-1044；Carroll et al. 2011 Mol. Ther. 19: 2178-2185；Warby et al. 2009 Am. J. Hum. Genet. 84: 351-366；Pfister et al. 2009 Current Biol. 19: 774-778；Kay et al. 2015 Mol. Ther. 23: 1759-1771；Kay et al. 2014 Clin. Genet. 86: 29-36；Lee et al. 2015. Am. J. Hum. Genet. 97: 435-444；Skotte et al. 2014. PLOS ONE 9: e107434；Southwell et al. 2014. Mol. Ther. 22: 2093-2106；豪国特許出願公開第２０１７２７６２８６号及び同第２００７２１００３８号；欧州特許出願公開第３２７７８１４号及び同第３２１０６３３号；国際公開第２０１８１４５００９号；及び米国特許出願公開第２０１８０２７３９４５号に報告されている。

【０１２１】

一部の実施形態において、ＨＴＴ遺伝子のレベル、活性及び／又は発現を減少させる能力を有するＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患、例えばハンチントン病を予防又は治療する方法、及び／又はハンチントン病の１つ以上の症状の発症及び／又は重症度を遅延させる方法において有用である。

【０１２２】
一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患に罹患しているか又はそれに罹り易い対象に、治療有効量の提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することによる、かかる病態、障害又は疾患の予防又は治療方法を提供する。一部の実施形態において、組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。
【０１２３】
ＨＴＴオリゴヌクレオチド
とりわけ、本開示は、本開示に記載されるとおりの様々な核酸塩基及びそのパターン、糖及びそのパターン、インターヌクレオチド結合及びそのパターン、及び／又は追加の化学的部分及びそのパターンを含む、様々な設計のオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドはＨＴＴオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ遺伝子及び／又はその産物（例えば、転写物、ｍＲＮＡ、タンパク質等）の１つ以上の発現、レベル及び／又は活性の減少を導くことができる。一部の実施形態において、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチドは、対象又は患者の任意の細胞におけるＨＴＴ遺伝子及び／又はその産物の１つ以上の発現、レベル及び／又は活性の減少を導くことができる。一部の実施形態において、細胞は、通常ＨＴＴを発現する又はＨＴＴタンパク質を産生する任意の細胞である。一部の実施形態において、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ標的遺伝子又は遺伝子産物の発現、レベル及び／又は活性の減少を導くことができ、且つ本明細書に開示されるＨＴＴオリゴヌクレオチドの塩基配列からなる、それを含む、又はそれの一部分（例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９個又はそれを超える隣接塩基のスパン）を含む塩基配列を有し、このオリゴヌクレオチドは、塩基、糖及び／又はインターヌクレオチド結合の少なくとも１つの天然に存在しない修飾を含む。
【０１２４】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは１つ以上の炭水化物部分を含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは１つ以上の脂質部分を含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは１つ以上のターゲティング部分を含む。オリゴヌクレオチド鎖にコンジュゲートすることのできるかかる追加の化学的部分の非限定的な例は、本明細書に記載される。
【０１２５】
一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的遺伝子、例えばＨＴＴ標的遺伝子、又はその産物の発現、レベル及び／又は活性の減少を導くことができる。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＲＮアーゼＨ媒介性ノックダウンによってＨＴＴ標的遺伝子又はその産物の発現、レベル及び／又は活性の減少を導くことができる。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ標的遺伝子ｍＲＮＡへの結合後に翻訳を立体的に遮断することにより、及び／又はｍＲＮＡスプライシングを変化させる若しくはそれに干渉することにより、ＨＴＴ標的遺伝子又はその産物の発現、レベル及び／又は活性の減少を導くことができる。しかしながら、それにも関わらず、本開示はいかなる特定の機構にも限定されない。一部の実施形態において、本開示は、二本鎖ＲＮＡ干渉、一本鎖ＲＮＡ干渉、ＲＮアーゼＨ媒介性ノックダウン、翻訳の立体障害、又は２つ以上のかかる機構の組み合わせによって機能する能力を有するオリゴヌクレオチド、組成物、方法等を提供する。
【０１２６】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、それが標的ＨＴＴ配列に対してアンチセンスの（例えば、それに相補的な）塩基配列を有するオリゴヌクレオチドであるという点で、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）である。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは二本鎖ｓｉＲＮＡである。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは一本鎖ｓｉＲＮＡである。提供されるオリゴヌクレオチド及

びその組成物は、数多くの目的に利用され得る。例えば、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチドは、限定はされないが、アプタマー、ｌｎｃＲＮＡ、ｌｎｃＲＮＡ阻害薬、抗体、ペプチド、小分子、ＨＴＴ若しくは他の標的に対する他のオリゴヌクレオチド、及び／又はＨＴＴ転写物の発現を阻害する能力、ＨＴＴ遺伝子産物のレベル及び／又は活性を低下させる能力、及び／又はＨＴＴ転写物若しくはＨＴＴ遺伝子産物、又はＨＴＴ関連障害に関連する遺伝子若しくは遺伝子産物の発現、活性及び／又はレベルを増加させる遺伝子の発現を阻害する能力又はその遺伝子産物を低減する能力を有する他の薬剤を含めた、ハンチントン病又はその症状に対する１つ以上の治療と一緒に共投与するか、又はそれと一緒の治療レジメンの一部として使用することができる。

【０１２７】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、本明細書において例えば表に記載される構造要素又はその一部分を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される塩基配列（又はその一部分）、化学修飾若しくは化学修飾パターン（又はその一部分）、及び／又はフォーマット若しくはその一部分を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、本明細書において例えば表１若しくは図に開示されるか、又は他の形で本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの塩基配列（又はその一部分）、化学修飾パターン（又はその一部分）、及び／又はフォーマットを含む。一部の実施形態において、かかるオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、遺伝子、例えばＨＴＴ遺伝子、又はその遺伝子産物の発現、レベル及び／又は活性を低下させる。

【０１２８】

とりわけ、提供されるオリゴヌクレオチドは、その標的ＨＴＴ核酸（例えば、プレｍＲＮＡ、成熟ｍＲＮＡ等）にハイブリダイズし得る。例えば、一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＤＮＡ鎖（ＨＴＴ遺伝子のいずれか一方の鎖）に由来するＨＴＴ核酸にハイブリダイズすることができる。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドはＨＴＴ転写物にハイブリダイズすることができる。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、限定はされないが、プレｍＲＮＡ又は成熟ｍＲＮＡを含め、ＲＮＡプロセシングの任意の段階にあるＨＴＴ核酸にハイブリダイズすることができる。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、限定はされないが、プロモーター領域、エンハンサー領域、転写終止領域、翻訳開始シグナル、翻訳終止コドン、コード領域、非コード領域、エクソン、イントロン、イントロン／エクソン又はエクソン／イントロンジャンクション、５’ＵＴＲ、又は３’ＵＴＲを含めた、ＨＴＴ核酸又はその相補体の任意のエレメントにハイブリダイズすることができる。

【０１２９】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、センス鎖に由来する転写物の２つ以上のバリアントにハイブリダイズする。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、センス鎖に由来するＨＴＴの２つ以上のバリアントにハイブリダイズする。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、センス鎖に由来するＨＴＴの全てのバリアントにハイブリダイズする。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、アンチセンス鎖に由来するＨＴＴの２つ以上のバリアントにハイブリダイズする。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、アンチセンス鎖に由来するＨＴＴの全てのバリアントにハイブリダイズする。

【０１３０】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドのＨＴＴ標的は、ｍＲＮＡではないＨＴＴ　ＲＮＡである。

【０１３１】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、増加したレベルの１つ以上の同位体を含有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば、１つ以上の元素、例えば、水素、炭素、窒素等の１つ以上の同位体によって標識される

。一部の実施形態において、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチド、例えば、複数の組成のオリゴヌクレオチドは、塩基修飾、糖修飾及び／又はインターヌクレオチド結合修飾を含み、ここで、オリゴヌクレオチドは強化されたレベルの重水素を含有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは１つ以上の位置で重水素によって（$-^{1}$Ｈを$-^{2}$Ｈに置き換えて）標識される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖又はオリゴヌクレオチド鎖にコンジュゲートされた任意の部分（例えば、ターゲティング部分等）の１つ以上の^{1}Ｈが^{2}Ｈに置換される。かかるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の組成物及び方法で使用することができる。

【０１３２】

一部の実施形態において、本開示は、

１）転写物中の標的配列（例えば、ＨＴＴ標的配列）と相補的な共通の塩基配列を有し；及び

２）１つ以上の修飾糖部分及び／又は修飾インターヌクレオチド結合を含む、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【０１３３】

一部の実施形態において、共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、同じパターンのヌクレオシド修飾、例えば、糖修飾、塩基修飾等を有し得る。一部の実施形態において、ヌクレオシド修飾パターンは、位置と修飾との組み合わせによって表され得る。一部の実施形態において、骨格結合パターンは、各インターヌクレオチド結合の位置及びタイプ（例えば、リン酸、ホスホロチオエート、置換ホスホロチオエート等）を含む。

【０１３４】

一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、式Ｉの構造を有する。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、式Ｉ－ａの構造を有する。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、式Ｉ、式Ｉ－ａ、式Ｉ－ｂ、式Ｉ－ｃ、式Ｉ－ｎ－１、式Ｉ－ｎ－２、式Ｉ－ｎ－３、式Ｉ－ｎ－４、式ＩＩ、式ＩＩ－ａ－１、式ＩＩ－ａ－２、式ＩＩ－ｂ－１、式ＩＩ－ｂ－２、式ＩＩ－ｃ－１、式ＩＩ－ｃ－２、式ＩＩ－ｄ－１、又は式ＩＩ－ｄ－２の構造、又はその塩形態を有する。

【０１３５】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは１つ以上のインターヌクレオチド結合を含み、その各々が、独立に、式Ｉ、式Ｉ－ａ、式Ｉ－ｂ、式Ｉ－ｃ、式Ｉ－ｎ－１、式Ｉ－ｎ－２、式Ｉ－ｎ－３、式Ｉ－ｎ－４、式ＩＩ、式ＩＩ－ａ－１、式ＩＩ－ａ－２、式ＩＩ－ｂ－１、式ＩＩ－ｂ－２、式ＩＩ－ｃ－１、式ＩＩ－ｃ－２、式ＩＩ－ｄ－１、又は式ＩＩ－ｄ－２の構造を有する。

【０１３６】

一部の実施形態では、例えば提供される組成物において、複数中のオリゴヌクレオチドは同じオリゴヌクレオチドタイプである。一部の実施形態において、あるオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドは、共通の糖修飾パターンを有する。一部の実施形態において、あるオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドは、共通の塩基修飾パターンを有する。一部の実施形態において、あるオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドは、共通のヌクレオシド修飾パターンを有する。一部の実施形態において、あるオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドは、同じ化学構成を有する。一部の実施形態において、あるオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドは、同一である。一部の実施形態において、複数中のオリゴヌクレオチドは、同一である。一部の実施形態において、複数中のオリゴヌクレオチドは、同じ化学構成を共有する。

【０１３７】

一部の実施形態において、本明細書に例示されるとおり、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１つ以上のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含んでキラル制御されている。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは立体化学的に純粋である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは

、他の立体異性体と実質的に分離されている。
【０１３８】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾核酸塩基、１つ以上の修飾糖、及び／又は１つ以上の修飾インターヌクレオチド結合を含む。
【０１３９】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾糖を含む。一部の実施形態において、本開示のオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾核酸塩基を含む。本開示に係る糖及び／又は核酸塩基には、様々な修飾を導入することができる。例えば、一部の実施形態において、修飾は、米国特許第９００６１９８号に記載される修飾である。一部の実施形態において、修飾は、米国特許第９３９４３３３号、米国特許第９７４４１８３号、米国特許第９６０５０１９号、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、又は国際公開第２０１８／０９８２６４号（これらの各々の糖、塩基、及びインターヌクレオチド結合修飾は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載される修飾である。
【０１４０】
本開示において使用されるとき、一部の実施形態において、１つ以上は１である。一部の実施形態において、１つ以上は２である。一部の実施形態において、１つ以上は３である。一部の実施形態において、１つ以上は４である。一部の実施形態において、１つ以上は５である。一部の実施形態において、１つ以上は６である。一部の実施形態において、１つ以上は７である。一部の実施形態において、１つ以上は８である。一部の実施形態において、１つ以上は９である。一部の実施形態において、１つ以上は１０である。一部の実施形態において、１つ以上は少なくとも１である。一部の実施形態において、１つ以上は少なくとも２である。一部の実施形態において、１つ以上は少なくとも３である。一部の実施形態において、１つ以上は少なくとも４である。一部の実施形態において、１つ以上は少なくとも５である。一部の実施形態において、１つ以上は少なくとも６である。一部の実施形態において、１つ以上は少なくとも７である。一部の実施形態において、１つ以上は少なくとも８である。一部の実施形態において、１つ以上は少なくとも９である。一部の実施形態において、１つ以上は少なくとも１０である。
【０１４１】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、表又は図に記載されるＨＴＴオリゴヌクレオチドであるか又はそれを含む。
【０１４２】
本開示において実証されるとおり、一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチド）は、それがノックダウン系内の転写物と接触したとき、参照条件（例えば、その組成物が存在しない、参照組成物が存在する、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される）の下で観察されるノックダウンと比べてその標的（例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチドのＨＴＴ転写物、伸長ＣＡＧリピートを含む突然変異ＨＴＴ転写物等）のノックダウンが向上することを特徴とする。一部の実施形態において、ノックダウンは、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、又は２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００倍又はそれを超えて増加する。
【０１４３】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは塩形態として提供される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、その塩形態として存在する負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合、天然リン酸結合等）を含む塩として提供される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは薬学的に許容可能な塩として提供される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは金属塩として提供される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドはナトリウム塩として提供される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、金属塩、例えばナトリウム塩として提供され、ここで、各負電荷インターヌクレオチド結合は、独立に、塩形態である（例えば、ナトリウム塩について、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合については－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＮａ）－Ｏ－、天然リン酸結合については－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＮａ）－Ｏ－等）。

【０１４４】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド又はＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物はキラル制御されている（例えば、立体的に純粋である）。

【０１４５】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド又はＨＴＴオリゴヌクレオチドは立体的にランダムである。

【０１４６】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７２、ｒｓ３６２２７３、ｒｓ３６２２７３、ｒｓ３６２３０７、ｒｓ３６２３３１、又はｒｓ３６３０９９を標的化する。

【０１４７】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７２を標的化し、ＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧ、ＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧＣＴ、ＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧ、ＣＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡ、ＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧ、ＧＣＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣ又はＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧＣ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）を含む塩基配列を有する。

【０１４８】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化し、ＡＧＣＴＧＣＴＧＣＴＡＣＡＧＡＴＣＡＡＣ、ＡＧＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＡＧＡＴＣＡＡＣ、ＧＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ又はＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）を含む塩基配列を有する。

【０１４９】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化し、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）を含む塩基配列を有する。

【０１５０】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７を標的化し、ＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴＣＣＡ、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣ、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴ、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴ又はＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴＣ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）を含む塩基配列を有する。

【０１５１】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３３１を標的化し、ＡＧＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧ、ＧＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧＧ又はＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧＧＡ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）を含む塩基配列を有する。

【０１５２】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６３０９９を標的化し、ＡＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣ、ＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴ、ＣＡＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣ、ＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡ、ＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣ、ＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣ又はＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡＡ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）を含む塩基配列を有する。
【０１５３】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７２を標的化し、ＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧ、ＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧＣＴ、ＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧ、ＣＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡ、ＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧ、ＧＣＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣ又はＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧＣ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）である塩基配列を有する。
【０１５４】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化し、ＡＧＣＴＧＣＴＧＣＴＡＣＡＧＡＴＣＡＡＣ、ＡＧＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＡＧＡＴＣＡＡＣ、ＧＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ又はＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）である塩基配列を有する。
【０１５５】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化し、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）である塩基配列を有する。
【０１５６】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７を標的化し、ＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴＣＣＡ、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣ、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴ、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴ又はＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴＣ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）である塩基配列を有する。
【０１５７】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３３１を標的化し、ＡＧＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧ、ＧＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧＧ又はＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧＧＡ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）である塩基配列を有する。
【０１５８】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６３０９９を標的化し、ＡＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣ、ＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴ、ＣＡＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣ、ＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡ、ＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣ、ＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣ又はＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡＡ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）である塩基配列を有する。
【０１５９】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７２を標的化し、ＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧ、ＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧＣＴ、ＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧ、ＣＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡ、ＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧ、ＧＣＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣ又はＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧＣ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）の、ＳＮＰの位置を含む少なくとも１

５個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。
【０１６０】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化し、ＡＧＣＴＧＣＴＧＣＴＡＣＡＧＡＴＣＡＡＣ、ＡＧＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＡＧＡＴＣＡＡＣ、ＧＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ又はＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）の、ＳＮＰの位置を含む少なくとも１５個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。
【０１６１】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化し、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）の、ＳＮＰの位置を含む少なくとも１５個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。
【０１６２】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７を標的化し、ＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴＣＣＡ、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣ、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴ、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴ又はＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴＣ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）の、ＳＮＰの位置を含む少なくとも１５個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。
【０１６３】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３３１を標的化し、ＡＧＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧ、ＧＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧＧ又はＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧＧＡ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）の、ＳＮＰの位置を含む少なくとも１５個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。
【０１６４】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６３０９９を標的化し、ＡＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣ、ＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴ、ＣＡＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣ、ＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡ、ＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣ、ＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣ又はＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡＡ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）の、ＳＮＰの位置を含む少なくとも１５個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。
【０１６５】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７２を標的化し、ＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧ、ＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧＣＴ、ＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧ、ＣＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡ、ＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧ、ＧＣＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣ又はＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧＣ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）の、ＳＮＰの位置を含む少なくとも１０個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。
【０１６６】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化し、ＡＧＣＴＧＣＴＧＣＴＡＣＡＧＡＴＣＡＡＣ、ＡＧＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＡＧＡＴＣＡＡＣ、ＧＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ又はＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）の、ＳＮＰの位置を含む少なくとも１０個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。
【０１６７】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化し、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）の、ＳＮＰの位置を含む少なくとも１０個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。

【０１６８】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７を標的化し、ＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴＣＣＡ、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣ、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴ、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴ又はＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴＣ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）の、ＳＮＰの位置を含む少なくとも１０個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。

【０１６９】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３３１を標的化し、ＡＧＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧ、ＧＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧＧ又はＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧＧＡ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）の、ＳＮＰの位置を含む少なくとも１０個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。

【０１７０】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６３０９９を標的化し、ＡＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣ、ＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴ、ＣＡＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣ、ＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡ、ＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣ、ＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣ又はＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡＡ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕで置換され得るか又は逆も同様である）の、ＳＮＰの位置を含む少なくとも１０個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。

【０１７１】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドはＳＮＰを標的化しない（ここで、各Ｕは、独立に、Ｔに置換され得るか又は逆も同様である）。

【０１７２】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドはＳＮＰを標的化せず、汎特異的である（ここで、各Ｕは、独立に、Ｔに置換され得るか又は逆も同様である）。

【０１７３】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドはＳＮＰを標的化せず、汎特異的であり、ＡＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣ、ＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣ、ＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣＴ、ＣＴＣＡＧＴＡＡＣＡＴＴＧＡＣＡＣＣＡＣ、ＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣＴＧ、ＧＧＣＴＣＴＧＧＧＴＴＧＣＴＧＧＧＴＣＡ、ＧＧＴＧＴＣＣＣＴＣＡＴＧＧＧＣＴＣＴＧ又はＧＴＴＡＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴ（ここで、各Ｕは、独立に、Ｔに置換され得るか又は逆も同様である）を含む、それである、それの少なくとも１５個の隣接塩基を含む、又はそれの少なくとも１０個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。

【０１７４】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＡＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣ、ＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣ、ＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣＴ、ＣＴＣＡＧＴＡＡＣＡＴＴＧＡＣＡＣＣＡＣ、ＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣＴＧ、ＧＧＣＴＣＴＧＧＧＴＴＧＣＴＧＧＧＴＣＡ、ＧＧＴＧＴＣＣＣＴＣＡＴＧＧＧＣＴＣＴＧ又はＧＴＴＡＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴ（ここで、各Ｕは、独立に、Ｔに置換され得るか又は逆も同様である）の配列を含む塩基配列を有する。

【０１７５】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＡＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧ

ＣＣＧＴＡＧＣ、ＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣ、ＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣＴ、ＣＴＣＡＧＴＡＡＣＡＴＴＧＡＣＡＣＣＡＣ、ＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣＴＧ、ＧＧＣＴＣＴＧＧＧＴＴＧＣＴＧＧＧＴＣＡ、ＧＧＴＧＴＣＣＣＴＣＡＴＧＧＧＣＴＣＴＧ又はＧＴＴＡＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴ，（ここで、各Ｕは、独立に、Ｔに置換され得るか又は逆も同様である）の配列である塩基配列を有する。

【０１７６】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＡＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣ、ＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣ、ＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣＴ、ＣＴＣＡＧＴＡＡＣＡＴＴＧＡＣＡＣＣＡＣ、ＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣＴＧ、ＧＧＣＴＣＴＧＧＧＴＴＧＣＴＧＧＧＴＣＡ、ＧＧＴＧＴＣＣＣＴＣＡＴＧＧＧＣＴＣＴＧ又はＧＴＴＡＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴ（ここで、各Ｕは、独立に、Ｔに置換され得るか又は逆も同様である）の配列の少なくとも１５個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。

【０１７７】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＡＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣ、ＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣ、ＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣＴ、ＣＴＣＡＧＴＡＡＣＡＴＴＧＡＣＡＣＣＡＣ、ＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴＡＧＣＣＴＧ、ＧＧＣＴＣＴＧＧＧＴＴＧＣＴＧＧＧＴＣＡ、ＧＧＴＧＴＣＣＣＴＣＡＴＧＧＧＣＴＣＴＧ又はＧＴＴＡＣＣＧＣＣＡＴＣＣＣＣＧＣＣＧＴ（ここで、各Ｕは、独立に、Ｔに置換され得るか又は逆も同様である）の配列の少なくとも１０個の隣接塩基を含む塩基配列を有する。

【０１７８】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、本明細書に開示される任意のＨＴＴオリゴヌクレオチド、又はその塩である。

【０１７９】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１０７８６、ＷＶ－１０７８７、ＷＶ－１０７９０、ＷＶ－１０７９１、ＷＶ－１０８０６、ＷＶ－１０８１０、ＷＶ－１０８１１、ＷＶ－１２２８２、ＷＶ－１２２８３、ＷＶ－１２２８４、ＷＶ－１４９１４、ＷＶ－１５０７８、ＷＶ－１５０８０、ＷＶ－１７７８２、ＷＶ－１９８２４、ＷＶ－１９８２５、ＷＶ－１９８４０、ＷＶ－１９８４１、ＷＶ－２１１７８、ＷＶ－２１１７９、ＷＶ－２１１８０、ＷＶ－２１１８１、ＷＶ－２１２６７、ＷＶ－２１２７１、ＷＶ－２１２７４、ＷＶ－２１４０３、ＷＶ－２１４０４、ＷＶ－２１４０５、ＷＶ－２１４０６、ＷＶ－２１４０９、ＷＶ－２１４１０、ＷＶ－２１４１２、ＷＶ－２１４４７、ＷＶ－２１４４８、ＷＶ－２３６８９、ＷＶ－２３６９０、ＷＶ－２３６９１、ＷＶ－２３６９２、ＷＶ－２８１５２、ＷＶ－２８１５３、ＷＶ－２８１５４、ＷＶ－２８１５５、ＷＶ－２８１５６、ＷＶ－２８１５７、ＷＶ－２８１５８、ＷＶ－２８１５９、ＷＶ－２８１６０、ＷＶ－２８１６１、ＷＶ－２８１６２、ＷＶ－２８１６３、ＷＶ－２８１６４、ＷＶ－２８１６５、ＷＶ－２８１６６、ＷＶ－２８１６７、ＷＶ－２８１６８、又はＷＶ－９６７９のいずれか、又はその塩（ここで、各Ｕは、独立に、Ｔに置換され得るか又は逆も同様である）である。

【０１８０】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１０７８６、ＷＶ－１０７８７、ＷＶ－１０７９０、ＷＶ－１０７９１、ＷＶ－１０８０６、ＷＶ－１０８１０、ＷＶ－１０８１１、ＷＶ－１２２８２、ＷＶ－１２２８３、ＷＶ－１２２８４、ＷＶ－１４９１４、ＷＶ－１５０７８、ＷＶ－１５０８０、ＷＶ－１７７８２、ＷＶ－１９８２４、ＷＶ－１９８２５、ＷＶ－１９８４０、ＷＶ－１９８４１、ＷＶ－２１１７８、ＷＶ－２１１７９、ＷＶ－２１１８０、ＷＶ－２１１８１、ＷＶ－２１２６７、ＷＶ－２１２７１、ＷＶ－２１２７４、ＷＶ－２１４０３、ＷＶ－２１４０４、ＷＶ－２１４０５、ＷＶ－２１４０６、ＷＶ－２１４０９、ＷＶ－２１４１０、ＷＶ－２１４１２、ＷＶ－２１

４４７、ＷＶ－２１４４８、ＷＶ－２３６８９、ＷＶ－２３６９０、ＷＶ－２３６９１、ＷＶ－２３６９２、ＷＶ－２８１５２、ＷＶ－２８１５３、ＷＶ－２８１５４、ＷＶ－２８１５５、ＷＶ－２８１５６、ＷＶ－２８１５７、ＷＶ－２８１５８、ＷＶ－２８１５９、ＷＶ－２８１６０、ＷＶ－２８１６１、ＷＶ－２８１６２、ＷＶ－２８１６３、ＷＶ－２８１６４、ＷＶ－２８１６５、ＷＶ－２８１６６、ＷＶ－２８１６７、ＷＶ－２８１６８、又はＷＶ－９６７９のいずれかの塩基配列を含む立体的に純粋な（キラル制御された）ＨＴＴオリゴヌクレオチドのいずれか、又はその塩（ここで、各Ｕは、独立に、Ｔに置換され得るか又は逆も同様である）である。

【０１８１】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１０７８６、ＷＶ－１０７８７、ＷＶ－１０７９０、ＷＶ－１０７９１、ＷＶ－１０８０６、ＷＶ－１０８１０、ＷＶ－１０８１１、ＷＶ－１２２８２、ＷＶ－１２２８３、ＷＶ－１２２８４、ＷＶ－１４９１４、ＷＶ－１５０７８、ＷＶ－１５０８０、ＷＶ－１７７８２、ＷＶ－１９８２４、ＷＶ－１９８２５、ＷＶ－１９８４０、ＷＶ－１９８４１、ＷＶ－２１１７８、ＷＶ－２１１７９、ＷＶ－２１１８０、ＷＶ－２１１８１、ＷＶ－２１２６７、ＷＶ－２１２７１、ＷＶ－２１２７４、ＷＶ－２１４０３、ＷＶ－２１４０４、ＷＶ－２１４０５、ＷＶ－２１４０６、ＷＶ－２１４０９、ＷＶ－２１４１０、ＷＶ－２１４１２、ＷＶ－２１４４７、ＷＶ－２１４４８、ＷＶ－２３６８９、ＷＶ－２３６９０、ＷＶ－２３６９１、ＷＶ－２３６９２、ＷＶ－２８１５２、ＷＶ－２８１５３、ＷＶ－２８１５４、ＷＶ－２８１５５、ＷＶ－２８１５６、ＷＶ－２８１５７、ＷＶ－２８１５８、ＷＶ－２８１５９、ＷＶ－２８１６０、ＷＶ－２８１６１、ＷＶ－２８１６２、ＷＶ－２８１６３、ＷＶ－２８１６４、ＷＶ－２８１６５、ＷＶ－２８１６６、ＷＶ－２８１６７、ＷＶ－２８１６８、又はＷＶ－９６７９のいずれかの塩基配列を有する立体的に純粋な（キラル制御された）ＨＴＴオリゴヌクレオチドのいずれか、又はその塩（ここで、各Ｕは、独立に、Ｔに置換され得るか又は逆も同様である）である。

【０１８２】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１０７８６、ＷＶ－１０７８７、ＷＶ－１０７９０、ＷＶ－１０７９１、ＷＶ－１０８０６、ＷＶ－１０８１０、ＷＶ－１０８１１、ＷＶ－１２２８２、ＷＶ－１２２８３、ＷＶ－１２２８４、ＷＶ－１４９１４、ＷＶ－１５０７８、ＷＶ－１５０８０、ＷＶ－１７７８２、ＷＶ－１９８２４、ＷＶ－１９８２５、ＷＶ－１９８４０、ＷＶ－１９８４１、ＷＶ－２１１７８、ＷＶ－２１１７９、ＷＶ－２１１８０、ＷＶ－２１１８１、ＷＶ－２１２６７、ＷＶ－２１２７１、ＷＶ－２１２７４、ＷＶ－２１４０３、ＷＶ－２１４０４、ＷＶ－２１４０５、ＷＶ－２１４０６、ＷＶ－２１４０９、ＷＶ－２１４１０、ＷＶ－２１４１２、ＷＶ－２１４４７、ＷＶ－２１４４８、ＷＶ－２３６８９、ＷＶ－２３６９０、ＷＶ－２３６９１、ＷＶ－２３６９２、ＷＶ－２８１５２、ＷＶ－２８１５３、ＷＶ－２８１５４、ＷＶ－２８１５５、ＷＶ－２８１５６、ＷＶ－２８１５７、ＷＶ－２８１５８、ＷＶ－２８１５９、ＷＶ－２８１６０、ＷＶ－２８１６１、ＷＶ－２８１６２、ＷＶ－２８１６３、ＷＶ－２８１６４、ＷＶ－２８１６５、ＷＶ－２８１６６、ＷＶ－２８１６７、ＷＶ－２８１６８、又はＷＶ－９６７９のいずれかの塩基配列の少なくとも１５個の隣接塩基を含む塩基配列を有する立体的に純粋な（キラル制御された）ＨＴＴオリゴヌクレオチドのいずれか、又はその塩（ここで、各Ｕは、独立に、Ｔに置換され得るか又は逆も同様である）である。

【０１８３】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１０７８６、ＷＶ－１０７８７、ＷＶ－１０７９０、ＷＶ－１０７９１、ＷＶ－１０８０６、ＷＶ－１０８１０、ＷＶ－１０８１１、ＷＶ－１２２８２、ＷＶ－１２２８３、ＷＶ－１２２８４、ＷＶ－１４９１４、ＷＶ－１５０７８、ＷＶ－１５０８０、ＷＶ－１７７８２、ＷＶ－１９８２４、ＷＶ－１９８２５、ＷＶ－１９８４０、ＷＶ－１９８４１、ＷＶ－２１１７８、ＷＶ－２１１７９、ＷＶ－２１１８０、ＷＶ－２１１８１、ＷＶ－２１２６７、ＷＶ－２１２

７１、ＷＶ－２１２７４、ＷＶ－２１４０３、ＷＶ－２１４０４、ＷＶ－２１４０５、ＷＶ－２１４０６、ＷＶ－２１４０９、ＷＶ－２１４１０、ＷＶ－２１４１２、ＷＶ－２１４４７、ＷＶ－２１４４８、ＷＶ－２３６８９、ＷＶ－２３６９０、ＷＶ－２３６９１、ＷＶ－２３６９２、ＷＶ－２８１５２、ＷＶ－２８１５３、ＷＶ－２８１５４、ＷＶ－２８１５５、ＷＶ－２８１５６、ＷＶ－２８１５７、ＷＶ－２８１５８、ＷＶ－２８１５９、ＷＶ－２８１６０、ＷＶ－２８１６１、ＷＶ－２８１６２、ＷＶ－２８１６３、ＷＶ－２８１６４、ＷＶ－２８１６５、ＷＶ－２８１６６、ＷＶ－２８１６７、ＷＶ－２８１６８、又はＷＶ－９６７９のいずれかの塩基配列の少なくとも１０個の隣接塩基を含む塩基配列を有する立体的に純粋な（キラル制御された）ＨＴＴオリゴヌクレオチド又はＨＴＴオリゴヌクレオチドのいずれか、又はその塩（ここで、各Ｕは、独立に、Ｔに置換され得るか又は逆も同様である）である。

【０１８４】

一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドと医薬担体とを含む組成物に関する。

【０１８５】

一部の実施形態において、本開示は、ハンチントン病の治療及び／又は予防におけるＨＴＴオリゴヌクレオチドの使用方法に関する。

【０１８６】

一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの使用方法、ハンチントン病の少なくとも１つの症状を治療し、それを予防し、その発症を遅延させ、及び／又はその重症度を低下させる方法に関する。

【０１８７】

一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドを含む医薬の製造方法関する。

【０１８８】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、任意の個別のＨＴＴオリゴヌクレオチド又は本明細書に記載されるＨＴＴオリゴヌクレオチドの属である。

【０１８９】

塩基配列

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される塩基配列又は０～５個（例えば、０、１、２、３、４又は５個）のミスマッチを含むその一部分（例えば、５～５０、５～４０、５～３０、５～２０個、又は５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又は少なくとも１０個、少なくとも１５個の隣接核酸塩基のスパン）を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される塩基配列、又はその一部分を含み、ここで、一部分は、１～５個のミスマッチを含む少なくとも１０個の隣接核酸塩基のスパン、又は少なくとも１５個の隣接核酸塩基のスパンである。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される塩基配列、又はその一部分を含み、ここで、一部分は、少なくとも１０個の隣接核酸塩基のスパン、又は１～５個のミスマッチを含む少なくとも１０個の隣接核酸塩基のスパンである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、ＨＴＴ遺伝子又はその転写物（例えば、ｍＲＮＡ）の塩基配列と同一の又は相補的な塩基配列の１０～５０個（例えば、約又は少なくとも１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、３５、４０、４５個；一部の実施形態において、少なくとも１５個；一部の実施形態において、少なくとも１６個；一部の実施形態において、少なくとも１７個；一部の実施形態において、少なくとも１８個；一部の実施形態において、少なくとも１９個；一部の実施形態において、少なくとも２０個；一部の実施形態において、少なくとも２１個；一部の実施形態において、少なくとも２２個；一部の実施形態において、少なくとも２３個；一部の実施形態において、少なくとも２４個；一部の実施形態において、少なくとも２５個）の隣接塩基

を含むか又はそれからなる。

【０１９０】

提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、当業者が理解するとおり、典型的には、標的特異的ノックダウンを媒介するのに十分な長さ及びその標的、例えばＲＮＡ転写物（例えば、プレｍＲＮＡ、成熟ｍＲＮＡ等）との相補性を有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的特異的ノックダウンを媒介するのに十分な長さ及びＨＴＴ転写物標的との同一性を有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ転写物（ＨＴＴ転写物標的配列）の一部分と相補的である。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの塩基配列は、表に開示されるオリゴヌクレオチドの塩基配列と９０％以上の同一性を有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの塩基配列は、表に開示されるオリゴヌクレオチドの塩基配列と９５％以上の同一性を有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの塩基配列は、表に開示されるオリゴヌクレオチドの１５塩基以上の連続するスパンを含み、但し、そのスパン内の１つ以上の塩基が無塩基である（例えば、ヌクレオチドに核酸塩基が存在しない）場合を除く。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの塩基配列は、本明細書に開示されるＨＴＴオリゴヌクレオチドの１９塩基以上の連続するスパンを含み、但し、そのスパン内の１つ以上の塩基が無塩基である（例えば、ヌクレオチドに核酸塩基が存在しない）場合を除く。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの塩基配列は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの１９塩基以上の連続するスパンを含み、但し、塩基配列の５’末端及び／又は３’末端における１又は２塩基の差異は除く。

【０１９１】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、ＴＣＴＣＣＡＴＴＣＴＡＴＣＴＴＡＴＧＴＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕによって置き換えられ得る）であるか、それを含むか又はその１０～２０個、例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個の隣接塩基を含む。

【０１９２】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＴＡＧＣＡＧＣＴ又はＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕによって置き換えられ得る）であるか、それを含むか又はその１０～２０個、例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個の隣接塩基を含む。

【０１９３】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、ＧＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧＧ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕによって置き換えられ得る）であるか、それを含むか又はその１０～２０個、例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個の隣接塩基を含む。

【０１９４】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、ＧＴＧＣＡＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧＧ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕによって置き換えられ得る）であるか、それを含むか又はその１０～２０個、例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個の隣接塩基を含む。

【０１９５】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴＣ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕによって置き換えられ得る）であるか、それを含むか又はその１０～２０個、例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個の隣接塩基を含む。

【０１９６】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、ＧＧＣＡＣＡＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴＣ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕによって置き換えられ得る）である

か、それを含むか又はその１０～２０個、例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個の隣接塩基を含む。

【０１９７】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、ＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴＣ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕによって置き換えられ得る）であるか、それを含むか又はその１０～２０個、例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個の隣接塩基を含む。

【０１９８】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、ＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴＣ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕによって置き換えられ得る）であるか、それを含むか又はその１０～２０個、例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個の隣接塩基を含む。

【０１９９】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの塩基配列は、ＨＴＴ転写物又はその一部分の塩基配列と相補的である。

【０２００】

一部の実施形態において、ＨＴＴ標的遺伝子はＨＴＴ遺伝子のアレルである。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドはアレル特異的であり、ＨＴＴの特異的アレル（例えば、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患に関連するアレル）を標的化するように設計される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、病態、障害又は疾患に関連するアレルからのＨＴＴ転写物の配列（又はその一部分）と完全に相補的であり、病態、障害又は疾患との関連性が低い又は全くないＨＴＴ転写物の配列（又はその一部分）とは完全には相補的でない。一部の実施形態において、ＨＴＴの障害関連アレルは、ＳＮＰ、突然変異又は他の配列変異を含み、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、この配列と相補性を成すように設計される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列はＳＮＰの一方のアレルと相補性を成し、他方とは成さない。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列はＳＮＰの一方のアレルと相補性を成し、このアレルは伸長ＣＡＧリピートと同じＤＮＡ鎖上にある。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、伸長ＣＡＧリピートを含むアレルからのＨＴＴ転写物の配列（又はその一部分）と完全な相補性を成し、正常なＣＡＧリピートを含むアレルからのＨＴＴ転写物の配列（又はその一部分）とは完全には相補的でない。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは汎特異的であり、ＨＴＴの全てのアレルを標的化するように設計される（例えば、ＨＴＴの既知のアレルの全て又はほとんどが、ＨＴＴオリゴヌクレオチドによって認識される塩基のスパン内に同じ配列を含むか又はそれと相補的な配列を含む）。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、野生型ＨＴＴ及び突然変異ＨＴＴの両方、及び／又はその転写物及び／又は産物の発現、レベル及び／又は活性を低下させる。

【０２０１】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、表に記載される塩基配列又はその一部分、本明細書に記載される糖、核酸塩基、及び／又はインターヌクレオチド結合修飾、及び／又は本明細書に記載される追加の化学的部分（オリゴヌクレオチド鎖に加えて、例えば、標的部分、脂質部分、炭水化物部分等）を含む。

【０２０２】

一部の実施形態において、用語「相補的」、「完全に相補的」及び「実質的に相補的」は、当業者がこれらを使用する文脈から理解するであろうとおり、オリゴヌクレオチド（例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチド）と標的配列（例えば、ＨＴＴ標的配列）との間の塩基の一致に関して使用され得る。非限定的な例として、標的配列が、例えば、５’－ＧＣＡＵＡＧＣＧＡＧＣＧＡＧＧＧＡＡＡＡＣ－３’の塩基配列を有する場合、５’ＧＵＵＵＵＣＣＵＣＧＣＵＣＧＣＵＡＵＧＣ－３’の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドは、かかる標的配列と相補的（完全に相補的）である。ＴによるＵの置換、又はその逆の置換によっては、概して相補性の大きさは変化しないことが注記される。本明細書で使用されるとき

、標的配列と「実質的に相補的」なオリゴヌクレオチドは、概ね又はほぼ相補的であるが、１００％相補的ではない。一部の実施形態において、実質的に相補的な配列（例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチド）は、その標的配列とアラインメントしたとき、１、２、３、４又は５個のミスマッチを有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ標的配列と実質的に相補的な塩基配列を有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、本明細書に開示されるＨＴＴオリゴヌクレオチドの配列の相補体と実質的に相補的な塩基配列を有する。当業者が理解するとおり、一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドがその機能（例えば、標的ＨＴＴ核酸のノックダウンを果たすために、オリゴヌクレオチドの配列がその標的と１００％相補的である必要はない。一部の実施形態において、相同性、配列同一性又は相補性は、６０％～１００％、例えば、約又は少なくとも６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％、又は１００％である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、その標的ＨＴＴ核酸内の標的領域（例えば、標的配列）と７５％～１００％（例えば、約又は少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％、又は１００％）の配列相補性を有する。一部の実施形態において、パーセンテージは約８０％以上である。一部の実施形態において、パーセンテージは約８５％以上である、パーセンテージは約９０％以上である。一部の実施形態において、パーセンテージは約９５％以上である。例えば、２０核酸塩基長である提供されるオリゴヌクレオチドは、その２０個の核酸塩基の１８個が相補的であれば、９０パーセントの相補性を有することになる。典型的には、相補性を決定する際、ＡとＴ（又はＵ）が相補的な核酸塩基であり、ＣとＧが相補的な核酸塩基である。

【０２０３】

一部の実施形態において、本開示は、表に記載されるオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、本開示は、表に記載されるオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、１つ以上のＵは、独立に、及び任意選択で、Ｔによって置き換えられるか又は逆も同様である。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのＴ及び／又は少なくとも１つのＵを含むことができる。一部の実施形態において、本開示は、表に記載されるオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、前記配列は、表に記載されるオリゴヌクレオチドの配列と５０％を超える同一性を有する。一部の実施形態において、本開示は、表に開示されるオリゴヌクレオチドの配列を含むＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、本開示は、その塩基配列が、表に開示されるオリゴヌクレオチドの配列であるＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、本開示は、表中のオリゴヌクレオチドに見られる配列を含むＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは、本明細書における表中の同じオリゴヌクレオチド又は別のオリゴヌクレオチドの骨格結合パターン、骨格キラル中心パターン、及び／又は骨格リン修飾パターンを有する。

【０２０４】

とりわけ、本開示は、表１及び他の部分において、定義された塩基配列を各々が有する様々なオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、本開示、本開示は、本明細書において例えば表、例えば本明細書の表１に開示されるオリゴヌクレオチドの塩基配列である、それを含む、又はそれの一部分を含む塩基配列であるオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、本開示は、本明細書において例えば表に開示されるオリゴヌクレオチドの塩基配列である、それを含む、又はそれの一部分を含む塩基配列を有するオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、このオリゴヌクレオチドは、化学修飾、立体化学、フォーマット、本明細書に記載される追加の化学的部分（例えば、ターゲティング部分、脂質部分、炭水化物部分等）、及び／又は別の構造的特徴を更に含む。

【０２０５】

一部の実施形態において、「一部分」（例えば、塩基配列又は修飾パターンの一部分）は、少なくとも５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０単量体単位長（例えば、塩基配列について、少なくとも５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０塩基長）である。一部の実施形態において、塩基配列の「一部分」は少なくとも５塩基長である。一部の実施形態において、塩基配列の「一部分」は少なくとも１０塩基長である。一部の実施形態において、塩基配列の「一部分」は少なくとも１５塩基長である。一部の実施形態において、塩基配列の「一部分」は少なくとも２０塩基長である。一部の実施形態において、塩基配列の一部分は、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９個又はそれを超える隣接（連続）塩基である。一部の実施形態において、塩基配列の一部分は、１５個以上の隣接（連続）塩基である。

【０２０６】

一部の実施形態において、本開示は、その塩基配列が表中のオリゴヌクレオチドの塩基配列又はその一部分であるオリゴヌクレオチド（例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチド）を提供する。一部の実施形態において、本開示は、表中のオリゴヌクレオチドの配列のＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、このオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ遺伝子又はその遺伝子産物の発現、レベル及び／又は活性の減少を導く能力を有する。当業者が理解するとおり、提供される塩基配列において、各Ｕは、任意選択で、及び独立に、Ｔによって置き換えられ得るか又は逆も同様であり、及び配列は、ＵとＴとが混在したものを含むことができる。一部の実施形態において、Ｃは、任意選択で、及び独立に、５ｍＣによって置き換えられ得る。

【０２０７】

一部の実施形態において、一部分は、少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個の総ヌクレオチドのスパンである。一部の実施形態において、一部分は、０～３個のミスマッチを含む少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個の総ヌクレオチドのスパンである。一部の実施形態において、一部分は、０～３個のミスマッチを含む少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個の総ヌクレオチドのスパンであり、ここで、ミスマッチが０個のスパンは相補的であり、１個以上のミスマッチを含むスパンは実質的な相補性の非限定的な例である。一部の実施形態において、塩基は、その一部分が核酸又はその転写物の一部分と同一又は相補的であって、同じゲノム中の任意の他の核酸（例えば、遺伝子）又はその転写物の一部分とは同一又は相補的でない点で、核酸（例えば、遺伝子）に特徴的な一部分を含む。一部の実施形態において、一部分はヒトＨＴＴに特徴的である。一部の実施形態において、一部分はヒトｍＨＴＴに特徴的である。

【０２０８】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおり、約４９、４５、４０、３０、３５、２５、又は２３個以下の総ヌクレオチドの長さである。一部の実施形態において、本明細書に記載される配列の５’末端がＵ又はＴで始まる場合、Ｕは、欠失させ得、及び／又は別の塩基によって置き換え得る。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、本明細書に開示されるフォーマット又はフォーマットの一部分を備えた、表中のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか、又はそれを含むか、又はその一部分を含む塩基配列を有する。

【０２０９】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは立体的にランダムである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、キラル制御されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、キラル的に純粋（又は「立体的に純粋」、「立体化学的に純粋」）であり、ここで、このオリゴヌクレオチドは単一の立体異性体形態（多くの場合、オリゴヌクレオチド中、例えば結合リン、糖炭素等に複数のキラル中心が

存在し得るため、単一のジアステレオ異性体（又は「ジアステレオマー」）形態）として存在する。当業者が理解するとおり、キラル的に純粋なオリゴヌクレオチドは、その他の立体異性体形態と分離される（化学的及び生物学的過程、選択性及び／又は精製等が絶対的な完全さにまで行き着くことは、皆無ではないにせよ、まれであるため、幾らかの不純物は存在し得る範囲内とする）。キラル的に純粋なオリゴヌクレオチドでは、各キラル中心が、独立に、その配置に関して定義される（立体的に定義される、又はキラル制御される、例えば、キラルインターヌクレオチド結合のキラル結合リンについて、Ｒｐ又はＳｐ（かかるインターヌクレオチド結合は、立体的に定義されたインターヌクレオチド結合又はキラル制御されたインターヌクレオチド結合である））。立体的に定義された結合リンを含むキラル制御された且つキラル的に純粋なオリゴヌクレオチドと対照的に、例えば、従来の硫化（立体的にランダムなホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を作り出す）と組み合わせた、カップリングステップ中に立体化学的制御のない従来のホスホロアミダイトオリゴヌクレオチド合成による、キラル結合リンを含むラセミ体の（又は「立体的にランダムな」、「キラル制御されていない」）オリゴヌクレオチドとは、様々な立体異性体（典型的には、オリゴヌクレオチドに複数のキラル中心があるため、ジアステレオ異性体（又は「ジアステレオマー」））のランダムな混合物を指す。例えば、Ａ＊Ａ＊Ａ［式中、＊はホスホロチオエートインターヌクレオチド結合（これはキラル結合リンを含む）である］について、ラセミ体オリゴヌクレオチド製剤は４つのジアステレオマー［$2^2=4$、２つのキラル結合リンがあり、その各々が２つの配置（Ｓｐ又はＲｐ）のいずれか一方で存在し得ることを考慮する］：Ａ ＊Ｓ Ａ ＊Ｓ Ａ、Ａ ＊Ｓ Ａ ＊Ｒ Ａ、Ａ ＊Ｒ Ａ ＊Ｓ Ａ、及びＡ ＊Ｒ Ａ ＊Ｒ Ａ［式中、＊ＳはＳｐホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を表し、＊ＲはＲｐホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を表す］を含む。キラル的に純粋なオリゴヌクレオチド、例えば、Ａ ＊Ｓ Ａ ＊Ｓ Ａについて、これは単一の立体異性体形態で存在し、他の立体異性体（例えば、ジアステレオマーＡ ＊Ｓ Ａ ＊Ｒ Ａ、Ａ ＊Ｒ Ａ ＊Ｓ Ａ、及びＡ ＊Ｒ Ａ ＊Ｒ Ａ）と分離される。一部の実施形態において、Ｒｐホスホロチオエートは、＊Ｓ又は＊ Ｓと表される。一部の実施形態において、Ｒｐホスホロチオエートは、＊Ｒ又は＊ Ｒと表される。

【０２１０】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個又はそれを超える立体的にランダムなインターヌクレオチド結合（例えば、従来のキラル制御されていないオリゴヌクレオチド合成からの、インターヌクレオチド結合におけるＲｐ及びＳｐ結合リンの混在）を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１つ以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個又はそれを超える）のキラル制御されたインターヌクレオチド結合（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド合成からの、インターヌクレオチド結合におけるＲｐ又はＳｐ結合リン）を含む。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、立体的にランダムなホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。

【０２１１】

とりわけ、本開示は、キラル制御された（一部の実施形態では、立体化学的に純粋な）オリゴヌクレオチドの調製技術を提供する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは立体化学的に純粋である。一部の実施形態において、本開示のオリゴヌクレオチドは、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７

０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％、又は少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は９９％の純度である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのインターヌクレオチド結合は、１つ以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個又はそれを超える）のキラルインターヌクレオチド結合を含むか又はそれからなり、その各々が、独立に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％、典型的には少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態において、本開示のオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、（ＤＳ）^{CIL}のジアステレオ純度を有し、式中、ＤＳは、本開示に記載されるとおりのジアステレオ純度（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％又はそれを超える）であり、ＣＩＬは、キラル制御されているインターヌクレオチド結合の数（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個又はそれを超える）である。一部の実施形態において、ＤＳは９５％～１００％である。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は独立にキラル制御されており、ＣＩＬは、キラル制御されているインターヌクレオチド結合の数である。

【０２１２】

本明細書では、様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドが記載及び／又は参照される。

【０２１３】

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドの塩基配列及び構造が、限定はされないが、ＯＮＴ－４５０、ＯＮＴ－４５１、ＯＮＴ－４５２、ＯＮＴ－４５３、ＯＮＴ－４５４、ＷＶ－９０２、ＷＶ－９０３、ＷＶ－９０４、ＷＶ－９０５、ＷＶ－９０６、ＷＶ－９０７、ＷＶ－９０８、ＷＶ－９０９、ＷＶ－９１０、ＷＶ－９１１、ＷＶ－９１２、ＷＶ－９１３、ＷＶ－９１４、ＷＶ－９１５、ＷＶ－９１６、ＷＶ－９１７、ＷＶ－９１８、ＷＶ－９１９、ＷＶ－９２０、ＷＶ－９２１、ＷＶ－９２２、ＷＶ－９２３、ＷＶ－９２４、ＷＶ－９２５、ＷＶ－９２６、ＷＶ－９２７、ＷＶ－９２８、ＷＶ－９２９、ＷＶ－９３０、ＷＶ－９３１、ＷＶ－９３２、ＷＶ－９３３、ＷＶ－９３４、ＷＶ－９３５、ＷＶ－９３６、ＷＶ－９３７、ＷＶ－９３８、ＷＶ－９３９、ＷＶ－９４０、ＷＶ－９４１、ＷＶ－９４４、ＷＶ－９４５、ＷＶ－９４８、ＷＶ－９４９、ＷＶ－９５０、ＷＶ－９５１、ＷＶ－９５２、ＷＶ－９５３、ＷＶ－９５４、ＷＶ－９５５、ＷＶ－９５６、ＷＶ－９５７、ＷＶ－９５８、ＷＶ－９５９、ＷＶ－９６０、ＷＶ－９６１、ＷＶ－９６２、ＷＶ－９６３、ＷＶ－９６４、ＷＶ－９６５、ＷＶ－９７３、ＷＶ－９７４、ＷＶ－９７５、ＷＶ－９８２、ＷＶ－９８３、ＷＶ－９８４、ＷＶ－９８５、ＷＶ－９８６、ＷＶ－９８７、ＷＶ－１００１、ＷＶ－１００２、ＷＶ－１００３、ＷＶ－１００４、ＷＶ－１００５、ＷＶ－１００６、ＷＶ－１００７、ＷＶ－１００８、ＷＶ－１００９、ＷＶ－１０１０、ＷＶ－１０１１、ＷＶ－１０１２、ＷＶ－１０１３、ＷＶ－１０１４、ＷＶ－１０１５、ＷＶ－１０１６、ＷＶ－１０１７、ＷＶ－１０１８、ＷＶ－１０１９、ＷＶ－１０２０、ＷＶ－１０２１、ＷＶ－１０２２、ＷＶ－１０２３、ＷＶ－１０２４、ＷＶ－１０２５、ＷＶ－１０２６、ＷＶ－１０２７、ＷＶ－１０２８、ＷＶ－１０２９、ＷＶ－１０３０、ＷＶ－１０３１、ＷＶ－１０３２、ＷＶ－１０３３、ＷＶ－１０３４、ＷＶ－１０３５、ＷＶ－１０３６、ＷＶ－１０３７、ＷＶ－１０３８、ＷＶ－１０３９、ＷＶ－１０４０、ＷＶ－１０４１、ＷＶ－１０４２、ＷＶ－１０４３、ＷＶ－１０４４、ＷＶ－１０４５、ＷＶ－１０４６、ＷＶ－１０４７、ＷＶ－１０４８、ＷＶ－１０４９、ＷＶ－１０５０、ＷＶ－１０５１、ＷＶ－１０５２、ＷＶ－１０５３、ＷＶ－１０５４、ＷＶ－１０５５、Ｗ

Ｖ－１０５６、ＷＶ－１０５７、ＷＶ－１０５８、ＷＶ－１０５９、ＷＶ－１０６０、Ｗ
Ｖ－１０６１、ＷＶ－１０６２、ＷＶ－１０６３、ＷＶ－１０６４、ＷＶ－１０６５、Ｗ
Ｖ－１０６６、ＷＶ－１０６７、ＷＶ－１０６８、ＷＶ－１０６９、ＷＶ－１０７０、Ｗ
Ｖ－１０７１、ＷＶ－１０７２、ＷＶ－１０７３、ＷＶ－１０７４、ＷＶ－１０７５、Ｗ
Ｖ－１０７６、ＷＶ－１０７７、ＷＶ－１０７８、ＷＶ－１０７９、ＷＶ－１０８０、Ｗ
Ｖ－１０８１、ＷＶ－１０８２、ＷＶ－１０８３、ＷＶ－１０８４、ＷＶ－１０８５、Ｗ
Ｖ－１０８６、ＷＶ－１０８７、ＷＶ－１０８８、ＷＶ－１０８９、ＷＶ－１０９０、Ｗ
Ｖ－１０９１、ＷＶ－１０９２、ＷＶ－１２３４、ＷＶ－１２３５、ＷＶ－１４９７、Ｗ
Ｖ－１５０８、ＷＶ－１５０９、ＷＶ－１５１０、ＷＶ－１５１１、ＷＶ－１６５４、Ｗ
Ｖ－１６５５、ＷＶ－１７８８、ＷＶ－１７８９、ＷＶ－１７９０、ＷＶ－１７９９、Ｗ
Ｖ－２０２２、ＷＶ－２０２３、ＷＶ－２０２４、ＷＶ－２０２５、ＷＶ－２０２６、Ｗ
Ｖ－２０２７、ＷＶ－２０２８、ＷＶ－２０２９、ＷＶ－２０３０、ＷＶ－２０３１、Ｗ
Ｖ－２０３２、ＷＶ－２０３３、ＷＶ－２０３４、ＷＶ－２０３５、ＷＶ－２０３６、Ｗ
Ｖ－２０３７、ＷＶ－２０３８、ＷＶ－２０３９、ＷＶ－２０４０、ＷＶ－２０４１、Ｗ
Ｖ－２０４２、ＷＶ－２０４３、ＷＶ－２０４４、ＷＶ－２０４５、ＷＶ－２０４６、Ｗ
Ｖ－２０４７、ＷＶ－２０４８、ＷＶ－２０４９、ＷＶ－２０５０、ＷＶ－２０５１、Ｗ
Ｖ－２０５２、ＷＶ－２０５３、ＷＶ－２０５４、ＷＶ－２０５５、ＷＶ－２０５６、Ｗ
Ｖ－２０５７、ＷＶ－２０５８、ＷＶ－２０５９、ＷＶ－２０６０、ＷＶ－２０６１、Ｗ
Ｖ－２０６２、ＷＶ－２０６３、ＷＶ－２０６４、ＷＶ－２０６５、ＷＶ－２０６６、Ｗ
Ｖ－２０６７、ＷＶ－２０６８、ＷＶ－２０６９、ＷＶ－２０７０、ＷＶ－２０７１、Ｗ
Ｖ－２０７２、ＷＶ－２０７３、ＷＶ－２０７４、ＷＶ－２０７５、ＷＶ－２０７６、Ｗ
Ｖ－２０７７、ＷＶ－２０７８、ＷＶ－２０７９、ＷＶ－２０８０、ＷＶ－２０８１、Ｗ
Ｖ－２０８２、ＷＶ－２０８３、ＷＶ－２０８４、ＷＶ－２０８５、ＷＶ－２０８６、Ｗ
Ｖ－２０８７、ＷＶ－２０８８、ＷＶ－２０８９、ＷＶ－２０９０、ＷＶ－２１６３、Ｗ
Ｖ－２１６４、ＷＶ－２２６９、ＷＶ－２２７０、ＷＶ－２２７１、ＷＶ－２２７２、Ｗ
Ｖ－２３７４、ＷＶ－２３７５、ＷＶ－２３７６、ＷＶ－２３７７、ＷＶ－２３７８、Ｗ
Ｖ－２３７９、ＷＶ－２３８０、ＷＶ－２４１６、ＷＶ－２４１７、ＷＶ－２４１８、Ｗ
Ｖ－２４１９、ＷＶ－２４３１、ＷＶ－２５８９、ＷＶ－２５９０、ＷＶ－２５９１、Ｗ
Ｖ－２５９２、ＷＶ－２５９３、ＷＶ－２５９４、ＷＶ－２５９５、ＷＶ－２５９６、Ｗ
Ｖ－２５９７、ＷＶ－２５９８、ＷＶ－２５９９、ＷＶ－２６００、ＷＶ－２６０１、Ｗ
Ｖ－２６０２、ＷＶ－２６０３、ＷＶ－２６０４、ＷＶ－２６０５、ＷＶ－２６０６、Ｗ
Ｖ－２６０７、ＷＶ－２６０８、ＷＶ－２６０９、ＷＶ－２６１０、ＷＶ－２６１１、Ｗ
Ｖ－２６１２、ＷＶ－２６１３、ＷＶ－２６１４、ＷＶ－２６１５、ＷＶ－２６１６、Ｗ
Ｖ－２６１７、ＷＶ－２６１８、ＷＶ－２６１９、ＷＶ－２６２０、ＷＶ－２６２３、Ｗ
Ｖ－２６３８、ＷＶ－２６３９、ＷＶ－２６４０、ＷＶ－２６４１、ＷＶ－２６４２、Ｗ
Ｖ－２６４３、ＷＶ－２６５９、ＷＶ－２６７１、ＷＶ－２６７２、ＷＶ－２６７３、Ｗ
Ｖ－２６７４、ＷＶ－２６７５、ＷＶ－２６７６、ＷＶ－２６８２、ＷＶ－２６８３、Ｗ
Ｖ－２６８４、ＷＶ－２６８５、ＷＶ－２６８６、ＷＶ－２６８７、ＷＶ－２６８８、Ｗ
Ｖ－２６８９、ＷＶ－２６９０、ＷＶ－２６９１、ＷＶ－２６９２、及びＷＶ－２７３２
を含め、国際公開第２０１７／０１５５５５号及び国際公開第２０１７／１９２６６４号
（これらのうち、これらのオリゴヌクレオチドに関する開示が参照によって援用される）
に記載される。本明細書には、更なるＨＴＴオリゴヌクレオチドが記載される。

【０２１４】

例として、特定の例示的な塩基配列、核酸塩基修飾及びそのパターン、糖修飾及びそのパターン、インターヌクレオチド結合及びそのパターン、結合リン立体化学及びそのパターン、リンカー、及び／又は追加の化学的部分を含む特定のＨＴＴオリゴヌクレオチドを以下の表１に提供する。とりわけ、これらのオリゴヌクレオチドは、例えば、ＨＴＴ転写物及び／又はその産物のレベルを低下させるための、ＨＴＴ転写物の標的化に利用され得る。

【０２１５】

【表１】

表1. 例示的HTTオリゴヌクレオチド。

オリゴヌクレオチド	説明	塩基配列	立体化学/結合
WV-3119	mGmAmAmGmU mCmUmGmUmG mCmCmCmUmU mGmUmGmGmCmC	GAAGUCUGUGGCCCUUGUGCC	OOOOO OOOOO OOOOO OOOO
WV-3857	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * SA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSSS OOOS
WV-4241	mC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	CAAGGGCACAGACUUC	SSSSS SSSRS SOOOS
WV-4242	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA	GGCACAAGGGCA	SOOOS SSSSS S
WV-4243	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG	GUGCACACAGTAGATG	SOOOS SSSSS SSRSS
WV-4244	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA	GUGCACACAGTA	SOOOS SSSSS S
WV-4278	mG * SmGmCmA * SmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-4279	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG * SmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS SOOS
WV-5135	T * fA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mG * fG * mC * fU * mC * T * mU	TACAGACUUCCAAAGGCUCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5136	T * fC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfA * mA * fG * mG * fC * mU * T * mU	TCACAGACUUCCAAAGGCUTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5137	T * fG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mA * fA * mG * fG * mC * T * mU	TGCACAGACUUCCAAAGGCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5138	T * fG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mA * fA * mA * fG * mG * T * mU	TGGCACAGACUUCCAAAGGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5139	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mC * fA * mA * fA * mG * T * mU	TGGGCACAGACUUCCAAAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5140	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mC * fC * mA * fA * mA * T * mU	TAGGGCACAGACUUCCAAATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5141	T * fA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mU * fC * mC * fA * mA * T * mU	TAAGGGCACAGACUUCCAATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5142	T * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mU * fU * mC * fC * mA * T * mU	TCAAGGGCACAGACUUCCATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX

【０２１６】

【表２】

WV-5143	T * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mC * fU * mU * fC * mC * T * mU	TACAAGGGCACAGACUUCCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5144	T * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mA * fC * mU * fU * mC * T * mU	TCACAAGGGCACAGACUUCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5145	T * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mG * fA * mC * fU * mU * T * mU	TGCACAAGGGCA CAGACUUTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5146	T * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mA * fG * mA * fC * mU * T * mU	TGGCACAAGGGCA CAGACUTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5147	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mC * fA * mG * fA * mC * T * mU	TGGGCACAAGGGCA CAGACTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5148	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mA * fC * mA * fG * mA * T * mU	TAGGGCACAAGGGCA CAGATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5149	T * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mC * fA * mC * fA * mG * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCA CAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5150	T * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mG * fC * mA * fC * mA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCA CATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5151	T * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mG * fG * mC * fA * mC * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCA CTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5152	T * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mG * fG * mG * fC * mA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCA TU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5153	T * fA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mGfGmCfUmC * T * mU	TACAGACUUCCAAAGGCUCTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5154	T * fC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfA * mAfGmGfCmU * T * mU	TCACAGACUUCCAAAGGCUTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5155	T * fG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfAmGfGmC * T * mU	TGCACAGACUUCCAAAGGCTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5156	T * fG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfAmAfGmG * T * mU	TGGCACAGACUUCCAAAGGTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5157	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfAmAfAmG * T * mU	TGGGCACAGACUUCCAAAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5158	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfCmAfAmA * T * mU	TAGGGCACAGACUUCCAAATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5159	T * fA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfUmCfCmA * T * mU	TAAGGGCACAGACUUCCAATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5160	T * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfUmCfCmA * T * mU	TCAAGGGCACAGACUUCCATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX

【０２１７】

【表３】

WV-5161	T * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfUmUfUfCmC * T * mU	TACAAGGGCACAGACUUCCTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5162	T * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfCmUfUfUmC * T * mU	TCACAAGGGCACAGACUUCTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5163	T * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfAmCfUmU * T * mU	TGCACAAGGGCA CAGACUUTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5164	T * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfGmAfCmU * T * mU	TGGCACAAGGGCA CAGACUTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5165	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfAmGfAmC * T * mU	TGGGCACAAGGGCA CAGACTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5166	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfCmAfGmA * T * mU	TAGGGCACAAGGGCA CAGATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5167	T * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfAmCfAmG * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCA CAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5168	T * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfCmAfCmA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCA CATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5169	T * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfGmCfAmC * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCA CTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5170	T * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfGmGfCmA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCA TU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5171	T * fA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mG * fG * mC * fU * mC * fC * mG * T * mU	TACAGACUUCCAAAGGCUCCGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5172	T * fC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfA * mA * fG * mG * fC * mU * fC * mC * T * mU	TCACAGACUUCCAAAGGCUCCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5173	T * fG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mA * fA * mG * fG * mC * fU * mC * T * mU	TGCACAGACUUCCAAAGGCUCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5174	T * fG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mA * fA * mA * fG * mG * fC * mU * T * mU	TGGCACAGACUUCCAAAGGCUTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5175	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mC * fA * mA * fA * mG * fG * mC * T * mU	TGGGCACAGACUUCCAAAGGCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5176	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mC * fC * mA * fA * mA * fG * mG * T * mU	TAGGGCACAGACUUCCAAAGGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5177	T * fA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mU * fC * mC * fA * mA * fA * mG * T * mU	TAAGGGCACAGACUUCCAAAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5178	T * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mU * fU * mC * fC * mA * fA * mA * T * mU	TCAAGGGCACAGACUUCCAAATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX

【０２１８】

【表４】

WV-5179	T * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mC * fU * mU * fC * mC * fA * mA * T * mU	TACAAGGGCACAGACUUCCAATU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5180	T * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mA * fC * mU * fU * mC * fC * mA * T * mU	TCACAAGGGCACAGACUUCCATU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5181	T * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mG * fA * mC * fU * mU * fC * mC * T * mU	TGCACAAGGGCA CAGACUUCCTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5182	T * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mA * fG * mA * fC * mU * fU * mC * T * mU	TGGCACAAGGGCA CAGACUUCTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5183	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mC * fA * mG * fA * mC * fU * mU * T * mU	TGGGCACAAGGGCA CAGACUUTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5184	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mA * fC * mA * fG * mA * fC * mU * T * mU	TAGGGCACAAGGGCA CAGACUTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5185	T * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mC * fA * mC * fA * mG * fA * mC * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCA CAGACTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5186	T * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mG * fC * mA * fC * mA * fG * mA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCA CAGATU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5187	T * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mG * fG * mC * fA * mC * fA * mG * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCA CAGTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5188	T * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mG * fG * mG * fC * mA * fC * mA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCA CATU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5189	T * fG * mAfG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mA * fG * mG * fG * mC * fA * mC * T * mU	TGAGGCAGGGCACAAGGGCA CTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5190	T * fG * mGfA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mA * fA * mG * fG * mG * fC * mA * T * mU	TGGAGGCAGGGCACAAGGGCA TU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5191	T * fA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mGfGmCfUmCfCmG * T * mU	TACAGACUUCCAAAGGCUCCGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5192	T * fC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfA * mAfGmGfCmUfCmC * T * mU	TCACAGACUUCCAAAGGCUCCTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5193	T * fG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfAmGfGmCfUmC * T * mU	TGCACAGACUUCCAAAGGCUCTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5194	T * fG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfAmAfGmGfCmU * T * mU	TGGCACAGACUUCCAAAGGCUTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5195	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfAmAfAmGfGmC * T * mU	TGGGCACAGACUUCCAAAGGCTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5196	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfCmAfAmAfGmG * T * mU	TAGGGCACAGACUUCCAAAGGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX

【０２１９】

【表５】

WV-5197	T * fA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfCmCfAmAfAmG * T * mU	TAAGGGCACAGACUUCCAAAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5198	T * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfUmCfCmAfAmA * T * mU	TCAAGGGCACAGACUUCCAAAATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5199	T * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfUmUfCmCfAmA * T * mU	TACAAGGGCACAGACUUCCAATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5200	T * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfCmUfUmCfCmA * T * mU	TCACAAGGGCACAGACUUCCATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5201	T * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfAmCfUmUfCmC * T * mU	TGCACAAGGGCA CAGACUUCCTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5202	T * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfGmAfCmUfUmC * T * mU	TGGCACAAGGGCA CAGACUUCTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5203	T * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfAmGfAmCfUmU * T * mU	TGGGCACAAGGGCA CAGACUUTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5204	T * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfCmAfGmAfCmU * T * mU	TAGGGCACAAGGGCA CAGACUTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5205	T * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfAmCfAmGfAmC * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCA CAGACTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5206	T * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfCmAfCmAfGmA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCA CAGATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5207	T * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfGmCfAmCfAmG * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCA CAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5208	T * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfGmGfCmAfCmA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCA CATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5209	T * fG * mAfG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfGmGfGmCfAmC * T * mU	TGAGGCAGGGCACAAGGGCA CTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5210	T * fG * mGfA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfAmGfGmGfCmA * T * mU	TGGAGGCAGGGCACAAGGGCA TU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5211	T * fA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mCfA * mG * fG * mC * fG * mU * T * mU	TAGAUGAGGGAGCAGGCGUTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5212	T * fU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfA * mGfC * mA * fG * mG * fC * mG * T * mU	TUAGAUGAGGGAGCAGGCGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5213	T * fG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mC * fA * mG * fG * mC * T * mU	TGUAGAUGAGGGAGCAGGCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5214	T * fA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfA * mG * fC * mA * fG * mG * T * mU	TAGUAGAUGAGGGAGCAGGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX

【０２２０】

【表６】

WV-5215	T * fC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mA * fG * mC * fA * mG * T * mU	TCAGUAGAUGAGGGAGCAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5216	T * fA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mG * fA * mG * fC * mA * T * mU	TACAGUAGAUGAGGGAGCATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5217	T * fC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mG * fG * mA * fG * mC * T * mU	TCACAGUAGAUGAGGGAGCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5218	T * fA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	TACACAGUAGAUGAGGGAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5219	T * fC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mA * fG * mG * fG * mA * T * mU	TCACACAGUAGAUGAGGGATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5220	T * fG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mG * fA * mG * fG * mG * T * mU	TGCACACAGUAGAUGAGGGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5221	T * fU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mU * fG * mA * fG * mG * T * mU	TUGCACACAGUAGAUGAGGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5222	T * fG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mA * fU * mG * fA * mG * T * mU	TGUGCACACAGUAGAUGAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5223	T * fA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mG * fA * mU * fG * mA * T * mU	TAGUGCACACAGUAGAUGATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5224	T * fA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mA * fG * mA * fU * mG * T * mU	TAAGUGCACACAGUAGAUGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5225	T * fG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mU * fA * mG * fA * mU * T * mU	TGAAGUGCACACAGUAGAUTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5226	T * fU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mG * fU * mA * fG * mA * T * mU	TUGAAGUGCACACAGUAGATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5227	T * fA * mUfG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mA * fG * mU * fA * mG * T * mU	TAUGAAGUGCACACAGUAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5228	T * fG * mAfU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mC * fA * mG * fU * mA * T * mU	TGAUGAAGUGCACACAGUATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX
WV-5229	T * fA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mCfA * mGfGmCfGmU * T * mU	TAGAUGAGGGAGCAGGCGUTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5230	T * fU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfA * mGfC * mAfGmGfCmG * T * mU	TUAGAUGAGGGAGCAGGCGTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5231	T * fG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mCfAmGfGmC * T * mU	TGUAGAUGAGGGAGCAGGCTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX
WV-5232	T * fA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfA * mGfCmAfGmG * T * mU	TAGUAGAUGAGGGAGCAGGTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOXX

【０２２１】

【表７】

WV-5233	T * fC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfGmCfAmG * T * mU	TCAGUAGAUGAGGGAGCAGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 000XX
WV-5234	T * fA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfAmGfCmA * T * mU	TACAGUAGAUGAGGGAGCATU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 000XX
WV-5235	T * fC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfGmAfGmC * T * mU	TCACAGUAGAUGAGGGAGCTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 000XX
WV-5236	T * fA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfGmGfAmG * T * mU	TACACAGUAGAUGAGGGAGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 000XX
WV-5237	T * fC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfGmGfGmA * T * mU	TCACACAGUAGAUGAGGGATU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 000XX
WV-5238	T * fG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfAmGfGmG * T * mU	TGCACACAGUAGAUGAGGGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 000XX
WV-5239	T * fU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfGmAfGmG * T * mU	TUGCACACAGUAGAUGAGGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 000XX
WV-5240	T * fG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfUmGfAmG * T * mU	TGUGCACACAGUAGAUGAGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 000XX
WV-5241	T * fA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfAmUfGmA * T * mU	TAGUGCACACAGUAGAUGATU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 000XX
WV-5242	T * fA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfGmAfUmG * T * mU	TAAGUGCACACAGUAGAUGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 000XX
WV-5243	T * fG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfAmGfAmU * T * mU	TGAAGUGCACACAGUAGAUTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 000XX
WV-5244	T * fU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfUmAfGmA * T * mU	TUGAAGUGCACACAGUAGATU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 000XX
WV-5245	T * fA * mUfG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfGmUfAmG * T * mU	TAUGAAGUGCACACAGUAGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 000XX
WV-5246	T * fG * mAfU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfAmGfUmA * T * mU	TGAUGAAGUGCACACAGUATU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 000XX
WV-5247	T * fA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mCfA * mG * fG * mC * fG * mU * fG * mG * T * mU	TAGAUGAGGGAGCAGGCGUGGTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5248	T * fU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfA * mGfC * mA * fG * mG * fC * mG * fU * mG * T * mU	TUAGAUGAGGGAGCAGGCGUGTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5249	T * fG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mC * fA * mG * fG * mC * fG * mU * T * mU	TGUAGAUGAGGGAGCAGGCGUTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5250	T * fA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfA * mG * fC * mA * fG * mG * fC * mG * T * mU	TAGUAGAUGAGGGAGCAGGCGTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX

【０２２２】

【表８】

WV-5251	T * fC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mA * fG * mC * fA * mG * fG * mC * T * mU	TCAGUAGAUGAGGGAGCAGGCTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5252	T * fA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mG * fA * mG * fC * mA * fG * mG * T * mU	TACAGUAGAUGAGGGAGCAGGTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5253	T * fC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mG * fG * mA * fG * mC * fA * mG * T * mU	TCACAGUAGAUGAGGGAGCAGTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5254	T * fA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mG * fG * mG * fA * mG * fC * mA * T * mU	TACACAGUAGAUGAGGGAGCATU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5255	T * fC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mA * fG * mG * fG * mA * fG * mC * T * mU	TCACACAGUAGAUGAGGGAGCTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5256	T * fG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mG * fA * mG * fG * mG * fA * mG * T * mU	TGCACACAGUAGAUGAGGGAGTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5257	T * fU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mU * fG * mA * fG * mG * fG * mA * T * mU	TUGCACACAGUAGAUGAGGGATU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5258	T * fG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mA * fU * mG * fA * mG * fG * mG * T * mU	TGUGCACACAGUAGAUGAGGGTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5259	T * fA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mG * fA * mU * fG * mA * fG * mG * T * mU	TAGUGCACACAGUAGAUGAGGTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5260	T * fA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mA * fG * mA * fU * mG * fA * mG * T * mU	TAAGUGCACACAGUAGAUGAGTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5261	T * fG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mU * fA * mG * fA * mU * fG * mA * T * mU	TGAAGUGCACACAGUAGAUGATU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5262	T * fU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mG * fU * mA * fG * mA * fU * mG * T * mU	TUGAAGUGCACACAGUAGAUGTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5263	T * fA * mUfG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mA * fG * mU * fA * mG * fA * mU * T * mU	TAUGAAGUGCACACAGUAGAUTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5264	T * fG * mAfU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mC * fA * mG * fU * mA * fG * mA * T * mU	TGAUGAAGUGCACACAGUAGATU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5265	T * fG * mGfA * mUfG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mA * fC * mA * fG * mU * fA * mG * T * mU	TGGAUGAAGUGCACACAGUAGTU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5266	T * fA * mGfG * mAfU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mC * fA * mC * fA * mG * fU * mA * T * mU	TAGGAUGAAGUGCACACAGUATU	XX0X0 X0X0X 0X0XX XXXXX XX
WV-5267	T * fA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mCfA * mGfGmCfGmUfGmG * T * mU	TAGAUGAGGGAGCAGGCGUGGTU	XX0X0 X0X0X 0X0XO OOOOO XX
WV-5268	T * fU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfA * mGfC * mAfGmGfCmGfUmG * T * mU	TUAGAUGAGGGAGCAGGCGUGTU	XX0X0 X0X0X 0X0XO OOOOO XX

【０２２３】

【表９】

WV-5269	T * fG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfG * mCfAmGfGmCfGmU * T * mU	TGUAGAUGAGGGAGCAGGCGUTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5270	T * fA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfA * mGfCmAfGmGfCmG * T * mU	TAGUAGAUGAGGGAGCAGGCGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5271	T * fC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfG * mAfGmCfAmGfGmC * T * mU	TCAGUAGAUGAGGGAGCAGGCTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5272	T * fA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfG * mGfAmGfCmAfGmG * T * mU	TACAGUAGAUGAGGGAGCAGGGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5273	T * fC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfG * mGfGmAfGmCfAmG * T * mU	TCACAGUAGAUGAGGGAGCAGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5274	T * fA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfA * mGfGmGfAmGfCmA * T * mU	TACACAGUAGAUGAGGGAGCATU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5275	T * fC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfG * mAfGmGfGmAfGmC * T * mU	TCACACAGUAGAUGAGGGAGCTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5276	T * fG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfU * mGfAmGfGmGfAmG * T * mU	TGCACACAGUAGAUGAGGGAGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5277	T * fU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfA * mUfGmAfGmGfGmA * T * mU	TUGCACACAGUAGAUGAGGGATU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5278	T * fG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfG * mAfUmGfAmGfGmG * T * mU	TGUGCACACAGUAGAUGAGGGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5279	T * fA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfA * mGfAmUfGmAfGmG * T * mU	TAGUGCACACAGUAGAUGAGGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5280	T * fA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfU * mAfGmAfUmGfAmG * T * mU	TAAGUGCACACAGUAGAUGAGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5281	T * fG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfG * mUfAmGfAmUfGmA * T * mU	TGAAGUGCACACAGUAGAUGATU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5282	T * fU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfA * mGfUmAfGmAfUmG * T * mU	TUGAAGUGCACACAGUAGAUGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5283	T * fA * mUfG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfC * mAfGmUfAmGfAmU * T * mU	TAUGAAGUGCACACAGUAGAUTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5284	T * fG * mAfU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfA * mCfAmGfUmAfGmA * T * mU	TGAUGAAGUGCACACAGUAGATU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5285	T * fG * mGfA * mUfG * mAfA * mGfU * mGfC * mAfC * mAfCmAfGmUfAmG * T * mU	TGGAUGAAGUGCACACAGUAGTU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX
WV-5286	T * fA * mGfG * mAfU * mGfA * mAfG * mUfG * mCfA * mCfAmCfAmGfUmA * T * mU	TAGGAUGAAGUGCACACAGUATU	XX0X0 X0X0X 0X0X0 00000 XX

【０２２４】

【表１０】

WV-6013	mGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUC	OOOSS SSSSS SRSSOOOS
WV-6014	mCmAmC * SA * SA * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	CACAAGGGCACAGACUUC	OOSSS SSSSS RSSOOOS
WV-6015	mUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	UGCACACAGTAGATGAGGG	OOOSS SSSSS SRSSOOOS
WV-6016	mGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GCACACAGTAGATGAGGG	OOSSS SSSSS RSSOOOS
WV-6506	G * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SmAmCmUmU * SC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-8706	mG * SGeom5CeoAeomC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-8707	mG * SGeom5CeoAeomC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-8708	mG * Geom5CeoAeomC * A * A * G * G * G * C * A * C * A * G * mAmCmUmU * mC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	XOOOX XXXXX XXXX OOOX
WV-8709	mG * Geom5CeoAeomC * A * A * G * G * G * C * A * C * A * G * mA * mC * mU * mU * mC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	XOOOX XXXXX XXXX XXXX
WV-8710	mG * STeoGeom5CeomA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-8711	mG * STeoGeom5CeomA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-8712	mG * TeoGeom5CeomA * C * A * C * A * G * T * A * G * A * T * mGmAmGmG * mG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	XOOOX XXXXX XXXX OOOX
WV-8713	mG * TeoGeom5CeomA * C * A * C * A * G * T * A * G * A * T * mG * mA * mG * mG * mG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	XOOOX XXXXX XXXX XXXX
WV-9660	mA * GeoGeoGeomC * G * C * A * G * A * C * T * T * C * C * mA * mA * mA * mG * mG	AGGGCGCAGACTTCCAAAGG	XOOOX XXXXX XXXX XXXX
WV-9661	mA * AeoGeoGeomG * C * G * C * A * G * A * C * T * T * C * mC * mA * mA * mA * mG	AAGGGCGCAGACTTCCAAAG	XOOOX XXXXX XXXX XXXX
WV-9662	mC * AeoAeoGeomG * G * C * G * C * A * G * A * C * T * T * mC * mC * mA * mA * mA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	XOOOX XXXXX XXXX XXXX
WV-9663	mA * m5CeoAeoAeomG * G * G * C * G * C * A * G * A * C * T * T * mU * mC * mC * mA * mA	ACAAGGGCGCAGACTUCCAA	XOOOX XXXXX XXXX XXXX
WV-9664	mC * Aeom5CeoAeomA * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * mU * mU * mC * mC * mA	CACAAGGGCGCAGACUUCCA	XOOOX XXXXX XXXX XXXX

【０２２５】

【表１１】

WV-9665	mG * m5CeoAeom5CeomA * A * G * G * C * G * C * A * G * A * mC * mU * mC * mC	GCACAAGGGCGCAGACUUCC	XOOOX XXXXX XXXX XXXX
WV-9666	mG * Geom5CeoAeomC * A * A * G * G * C * G * C * A * G * mA * mC * mU * mU * mC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	XOOOX XXXXX XXXX XXXX
WV-9667	mG * GeoGeom5CeomA * C * A * A * G * G * C * G * C * A * mG * mA * mC * mU * mU	GGGCACAAGGGCGCAGACUU	XOOOX XXXXX XXXX XXXX
WV-9668	mA * GeoGeoGeomC * A * C * A * A * G * G * C * G * C * mA * mG * mA * mC * mU	AGGGCACAAGGGCGCAGACU	XOOOX XXXXX XXXX XXXX
WV-9669	mC * AeoGeoGeomG * C * A * C * A * A * G * G * C * G * mC * mA * mG * mA * mC	CAGGGCACAAGGGCGCAGAC	XOOOX XXXXX XXXX XXXX
WV-9679	m5Ceo * Teom5CeoAeoGeo * T * A * A * C * A * T * T * G * A * C * Aeom5Ceom5CeoAeo * m5Ceo	CTCAGTAACATTGACACCAC	XOOOX XXXXX XXXX OOOX
WV-9692	mG * mGmCmAmC * A * A * G * G * C * G * C * A * G * mAmCmUmU * mC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	XOOOX XXXXX XXXX OOOX
WV-9693	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-9854	L001mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	OSOOO SSSSS SSSRS SOOOS
WV-9855	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmCL004	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-9856	L001mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	OSOOO SSSSS SSSRS SOOOS
WV-9857	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmGL004	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS

WV-10107	POT * fA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mG * fG * mC * fU * mC * fC * mG * T * mU	TACAGACUUCCAAAGGCUCCGTU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10108	POT * fC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfA * mA * fG * mG * fC * mU * fC * mC * T * mU	TCACAGACUUCCAAAGGCUCCTU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10109	POT * fG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mA * fA * mG * fG * mC * fU * mC * T * mU	TGCACAGACUUCCAAAGGCUCTU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10110	POT * fG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mA * fA * mA * fG * mG * fC * mU * T * mU	TGGCACAGACUUCCAAAGGCUTU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10111	POT * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mC * fA * mA * fA * mG * fG * mC * T * mU	TGGGCACAGACUUCCAAAGGCTU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-	POT * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU *	TAGGGCACAGACUUCCAAAGGTU	XX0XO XOXOX

【０２２６】

【表１２】

10112	mC * fC * mA * fA * mA * fG * mG * T * mU		OX0XX XXXXX XX
WV-10113	POT * fA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mU * fC * mC * fA * mA * fA * mG * T * mU	TAAGGGCACAGACUUCCAAAGTU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10114	POT * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mU * fU * mC * fC * mA * fA * mA * T * mU	TCAAGGGCACAGACUUCCAAAATU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10115	POT * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mC * fU * mU * fC * mC * fA * mA * T * mU	TACAAGGGCACAGACUUCCAATU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10116	POT * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mA * fC * mU * fU * mC * fC * mA * T * mU	TCACAAGGGCACAGACUUCCATU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10117	POT * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mG * fA * mC * fU * mU * fC * mC * T * mU	TGCACAAGGGCA CAGACUUCCTU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10118	POT * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mA * fG * mA * fC * mU * fU * mC * T * mU	TGGCACAAGGGCA CAGACUUCTU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10119	POT * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mC * fA * mG * fA * mC * fU * mU * T * mU	TGGGCACAAGGGCA CAGACUUTU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10120	POT * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mA * fC * mA * fG * mA * fC * mU * T * mU	TAGGGCACAAGGGCA CAGACUTU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10121	POT * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mC * fA * mC * fA * mG * fA * mC * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCA CAGACTU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10122	POT * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mG * fC * mA * fC * mA * fG * mA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCA CAGATU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10123	POT * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mG * fG * mC * fA * mC * fA * mG * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCA CAGTU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10124	POT * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mG * fG * mG * fC * mA * fC * mA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCA CATU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10125	POT * fG * mAfG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mA * fG * mG * fG * mC * fA * mC * T * mU	TGAGGCAGGGCACAAGGGCA CTU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10126	POT * fG * mGfA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mA * fA * mG * fG * mG * fC * mA * T * mU	TGGAGGCAGGGCACAAGGGCA TU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-10127	POT * fA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mGfGmCfUmCfCmG * T * mU	TACAGACUUCCAAAGGCUCCGTU	XX0XO XOXOX OX0XX OOOOO XX
WV-10128	POT * fC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfA * mAfGmGfCmUfCmC * T * mU	TCACAGACUUCCAAAGGCUCCTU	XX0XO XOXOX OX0XX OOOOO XX
WV-10129	POT * fG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfAmGfGmCfUmC * T * mU	TGCACAGACUUCCAAAGGCUCTU	XX0XO XOXOX OX0XX OOOOO XX
WV-	POT * fG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC *	TGGCACAGACUUCCAAAGGCUTU	XX0XO XOXOX

【０２２７】

【表１３】

10130	mAfAmAfGmGfCmU * T * mU		OX0XO OOOOO XX
WV-10131	POT * fG * mGfG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfAmAfAmGfGmC * T * mU	TGGGCACAGACUUCCAAAGGCTU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10132	POT * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfCmAfAmAfGmG * T * mU	TAGGGCACAGACUUCCAAAGGTU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10133	POT * fA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfU * mUfCmCfAmAfAmG * T * mU	TAAGGGCACAGACUUCCAAAGTU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10134	POT * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfC * mUfUmCfCmAfAmA * T * mU	TCAAGGGCACAGACUUCCAAATU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10135	POT * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfA * mCfUmUfCmCfAmA * T * mU	TACAAGGGCACAGACUUCCAATU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10136	POT * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfG * mAfCmUfUmCfCmA * T * mU	TCACAAGGGCACAGACUUCCATU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10137	POT * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mGfAmCfUmUfCmC * T * mU	TGCACAAGGGCA CAGACUUCCTU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10138	POT * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfGmAfCmUfUmC * T * mU	TGGCACAAGGGCA CAGACUUCTU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10139	POT * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfA * mCfAmGfAmCfUmU * T * mU	TGGGCACAAGGGCA CAGACUUTU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10140	POT * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mAfCmAfGmAfCmU * T * mU	TAGGGCACAAGGGCA CAGACUTU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10141	POT * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfAmCfAmGfAmC * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCA CAGACTU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10142	POT * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfCmAfCmAfGmA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCA CAGATU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10143	POT * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfGmCfAmCfAmG * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCA CAGTU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10144	POT * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfGmGfCmAfCmA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCA CATU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10145	POT * fG * mAfG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfGmGfGmCfAmC * T * mU	TGAGGCAGGGCACAAGGGCA CTU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10146	POT * fG * mGfA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfAmGfGmGfCmA * T * mU	TGGAGGCAGGGCACAAGGGCA TU	XX0XO XOXOX OX0XO OOOOO XX
WV-10213	fA*fA*fC*fAfAfGfAfUfGfA fAfG rA rG rC* rA rC rC rA rA rG rU rU rU rA rG rA rG rC rU rA rU*mG*mC*mU	AACAAGAUGA AGAGCACCAA GUUUUAGAGCU AUGCU	XXX0OOOOOO 0OOOXOOOOO OOOOOOOOO

【０２２８】

【表１４】

WV-10483	Mod012L00 lmG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	OXXX OSOOO SSSSS SSSRS SOOOS
WV-10484	Mod085L00 lmG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	OSOOO SSSSS SSSRS SOOOS
WV-10485	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmCL004Mod012	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-10486	Mod086L00 lmG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	OSOOO SSSSS SSSRS SOOOS
WV-10631	Mod012L00 lmG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	OSOOO SSSSS SSSRS SOOOS
WV-10632	Mod085L00 lmG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	OSOOO SSSSS SSSRS SOOOS
WV-10633	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmGL004Mod012	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-10640	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SnAmCmUmU * SmCL004Mod085	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-10641	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmCL004Mod086	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-10642	Mod086L00 lmG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	OSOOO SSSSS SSSRS SOOOS
WV-10643	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmGL004Mod085	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-10644	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmGL004Mod086	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-10765	rG rC rC rU rU rU rG rG rA rA rG rU rC rU rG rC rG rC rC rC rU rU rG rG rC rC rC rU rG rC	GCCUUUGGAAGUCUGCGCCC UUGUGCCCUGC	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO
WV-10766	rG rU rG rG rU rG rU rC rA rA rU rG rU rU rA rC rU rG rA rG	GUGGUGUCAAUGUUACUGAG	OOOOO OOOOO OOOOO OOOO
WV-10767	mA * SGeoGeoGeomC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * SC * SC * SmA * SmA * SmG * SmG	AGGGCGCAGACTTCCAAAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-10768	mA * SAeoGeoGeomG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * SC * SmC * SmA * SmA * SmG	AAGGGCGCAGACTTCCAAAG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-10769	mC * SAeoAeoGeomG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS

【０２２９】

【表１５】

WV-10770	mA * Sm5CeoAeoAeomG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCGCAGACTUCCAA	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-10771	mC * SAeom5CeoAeomA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * SnU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUUCCA	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS
WV-10772	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCGCAGACUUCC	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-10773	mG * SGeom5CeoAeomC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-10774	mG * SGeoGeom5CeomA * SC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SmG * SmA * SmC * SmU * SmU	GGGCACAAGGGCGCAGACUU	SOOOS SSSSS SSSRS SSSS
WV-10775	mA * SGeoGeoGeomC * SA * SC * SA * SA * SG * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RmA * SmG * SmA * SmC * SmU	AGGGCACAAGGGCGCAGACU	SOOOS SSSSS SSSSR SSSS
WV-10776	mC * SAeoGeoGeomG * SC * SA * SC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SmC * RmA * SmG * SmA * SmC	CAGGGCACAAGGGCGCAGAC	SOOOS SSSSS SSSSS RSSS
WV-10783	mC * m5Ceom5CeoGeomC * C * G * T * A * G * C * C * T * G * G * mG * mA * mC * mC * mC	CCCGCCGTAGCCTGGGACCC	XOOOX XXXXX XXXX XXX
WV-10784	mC * m5Ceom5Ceom5CeomG * C * C * G * T * A * G * C * C * T * G * mG * mG * mA * mC * mC	CCCCGCCGTAGCCTGGGACC	XOOOX XXXXX XXXX XXX
WV-10785	mC * AeoTeom5CeomC * C * C * G * C * C * G * T * A * G * C * mC * mU * mG * mG * mG	CATCCCCGCCGTAGCCUGGG	XOOOX XXXXX XXXX XXX
WV-10786	mC * m5CeoGeom5CeomC * A * T * C * C * C * C * G * C * C * G * mU * mA * mG * mC * mC	CCGCCATCCCCGCCGUAGCC	XOOOX XXXXX XXXX XXX
WV-10787	mA * m5Ceom5CeoGeomC * C * A * T * C * C * C * C * G * C * C * mG * mU * mA * mG * mC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	XOOOX XXXXX XXXX XXX
WV-10788	mU * Aeom5Ceom5CeomG * C * C * A * T * C * C * C * C * G * C * mC * mG * mU * mA * mG	UACCGCCATCCCCGCCGUAG	XOOOX XXXXX XXXX XXX
WV-10789	mU * TeoAeom5CeomC * G * C * C * A * T * C * C * C * C * G * mC * mC * mG * mU * mA	UTACCGCCATCCCCGCCGUA	XOOOX XXXXX XXXX XXX
WV-10790	mG * TeoTeoAeomC * C * G * C * C * A * T * C * C * C * C * mG * mC * mC * mG * mU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	XOOOX XXXXX XXXX XXX
WV-10791	mG * GeoTeoTeomA * C * C * G * C * C * A * T * C * C * C * mC * mG * mC * mC * mG	GGTTACCGCCATCCCCGCCG	XOOOX XXXXX XXXX XXX
WV-10792	mA * GeoGeoGeomU * T * A * C * C * G * C * C * A * T * C * mC * mC * mC * mG * mC	AGGGUTACCGCCATCCCCGC	XOOOX XXXXX XXXX XXX
WV-10793	mC * AeoGeoGeomG * T * T * A * C * C * G * C * C * A * T * mC * mC * mC * mC * mG	CAGGGTTACCGCCATCCCCG	XOOOX XXXXX XXXX XXX

【０２３０】

【表１６】

WV-10794	mG * m5CeoAeoGeomG * G * T * T * A * C * C * G * C * C * C * A * mU * mC * mC * mC * mC	GCAGGGTTACCGCCAUCCCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10795	mU * Geom5CeoAeomG * G * G * T * T * A * C * C * G * C * C * A * mU * mC * mC * mC	UGCAGGGTTACCGCCAUCCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10796	mA * Geom5Ceom5CeomG * G * G * G * G * T * T * C * G * T * G * mU * mC * mG * mC * mC	AGCCGGGGGTTCGTGUCGCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10797	mG * AeoGeom5CeomC * G * G * G * G * G * T * T * C * G * T * mG * mU * mC * mG * mC	GAGCCGGGGGGTTCGTGUCGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10798	mG * GeoAcoGeomC * C * G * G * G * G * G * T * T * C * G * mU * mG * mU * mC * mG	GGAGCCGGGGGTTCGUGUCG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10799	mC * GeoGeoAeomG * C * C * G * G * G * G * G * T * T * T * C * mG * mU * mG * mU * mC	CGGAGCCGGGGGTTCGUGUC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10800	mC * m5Ceom5CeoTeomC * A * T * G * G * G * C * T * C * T * G * mG * mG * mU * mU * mG	CCCTCATGGGCTCTGGGUUG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10801	mU * m5Ceom5Ceom5CeomU * C * A * T * G * G * G * C * T * C * T * mG * mG * mU * mU	UCCCUCATGGGCTCTGGGUU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10802	mC * AeoGeoGeomA * G * G * G * G * G * C * G * G * G * G * T * mG * mU * mC * mC * mC	CAGGAGGGGGGCGGGTGUCCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10803	mC * m5CeoAeoGeomG * A * G * G * G * G * G * C * G * G * G * G * mU * mU * mC * mC	CCAGGAGGGGGCGGGUGUCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10804	mC * m5Ceom5CeoAeomA * G * T * G * A * G * G * G * A * G * C * mG * mG * mG * mC	CCCAAGTGAGGGAGCGGGGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10805	mA * GeoGeom5CeomC * C * C * A * A * C * A * A * G * G * C * mU * mC * mU * mG * mC	AGGCCCCAACAAGGCUCUGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10806	mG * Geom5CeoTeomC * T * G * G * G * T * T * G * C * T * G * mG * mU * mC * mA	GGCTCTGGGTTGCTGGGUCA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10807	mG * Teom5Ceom5CeomC * T * C * A * T * G * G * G * C * T * C * mU * mG * mG * mU	GTCCCTCATGGGCTCUGGGU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10808	mG * TeoGeoTeomC * C * C * C * T * C * A * T * G * G * G * C * mU * mC * mU * mG * mG	GTGTCCCTCATGGGCUCUGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10809	mC * m5CeoAeoTeomC * C * C * C * C * G * C * C * C * G * T * A * G * mC * mC * mU * mG * mG	CCATCCCCGCCGTAGCCUGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10810	mG * m5Ceom5CeoAeomU * C * C * C * C * C * G * C * C * C * G * T * A * mG * mC * mC * mU * mG	GCCAUCCCCGCCGTAGCCUG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10811	mC * Geom5Ceom5CeomA * T * C * C * C * C * G * C * C * C * G * T * mA * mG * mC * mC * mU	CGCCATCCCCGCCGTAGCCU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

【０２３１】

【表１７】

WV-10812	mG * GeoGeoTeomU * A * C * C * G * C * C * A * T * C * C * mC * mC * mG * mC * mC	GGGTUACCGCCATCCCCGCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10813	mG * GeoGeom5CeomU * C * T * G * G * T * T * G * C * T * mG * mG * mG * mU * mC	GGGCUCTGGGTTGCTGGGUC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10814	mA * GeoGeoAeomG * G * G * G * C * G * G * G * T * G * mU * mU * mC * mC * mC * mU	AGGAGGGGGCGGGTGUCCCU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10815	mG * GeoTeoGeomU * C * C * C * T * C * A * T * G * G * G * mC * mU * mC * mU * mG	GGTGUCCCTCATGGGCUCUG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10816	mU * GeoTeom5CeomC * C * T * C * A * T * G * G * G * C * T * mC * mU * mG * mG * mG	UGTCCCTCATGGGCTCUGGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10817	mU * GeoGeoGeomC * T * C * T * G * G * G * T * T * G * C * mU * mG * mG * mG * mU	UGGGCTCTGGGTTGCUGGGU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10818	mA * m5CeoAeoGeomU * G * T * T * T * G * G * C * C * C * A * T * G * mC * mC * mC * mA * mG	ACAGUGTTGGCCATGCCCAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10819	mA * m5Ceom5CeoGeomC * G * A * C * C * C * C * T * C * T * T * G * G * mA * mC * mA * mG * mG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10820	mU * Aeom5Ceom5CeomG * C * G * A * C * C * C * C * T * C * T * G * mG * mA * mC * mA * mG	UACCGCGACCCTCTGGACAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10821	mG * TeoAeom5CeomC * G * C * G * A * C * C * C * C * T * C * T * mG * mG * mA * mC * mA	GTACCGCGACCCTCTGGACA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10822	mG * GeoTeoAeomC * C * G * C * G * A * C * C * C * C * T * C * mU * mG * mG * mA * mC	GGTACCGCGACCCTCUGGAC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10823	mA * GeoGeoTeomA * C * C * C * G * C * G * A * C * C * C * C * T * mC * mU * mG * mG * mA	AGGTACCGCGACCCTCUGGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10824	mC * AeoGeoGeomG * A * G * G * T * A * C * C * C * G * C * G * mA * mC * mC * mC * mU	CAGGGAGGTACCGCGACCCU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10825	mU * m5CeoAeoGeomG * G * A * G * G * T * A * C * C * G * C * mG * mA * mC * mC * mC	UCAGGGAGGTACCGCGACCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10826	mC * Teom5CeoAeomG * G * G * A * G * G * T * A * C * C * C * G * mC * mG * mA * mC * mC	CTCAGGGAGGTACCGCGACC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10827	mC * m5CeoTeom5CeomA * G * G * G * A * G * G * T * A * C * C * mC * mG * mC * mG * mA * mC	CCTCAGGGAGGTACCGCGAC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10828	mG * GeoAeoAeomA * G * C * C * T * G * G * C * C * T * C * mA * mA * mG * mG * mG * mA	GGAAAGCCTGGCCTCAGGGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10829	mA * TeoGeom5CeomC * C * A * G * C * C * A * C * G * C * A * G * mG * mC * mC * mA * mG	ATGCCCAGCACGCAGGCCAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX

【０２３２】

【表１８】

WV-10830	mG * m5Ceom5CeoAeomU * G * C * C * C * A * G * C * A * C * G * C * mC * mA * mG * mG * mC	GCCAUGCCCAGCACGCAGGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10831	mC * AeoGeom5CeomA * C * G * C * A * G * G * C * C * A * G * mG * mG * mG * mC * mG	CAGCACGCAGGCCAGGGGCG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10832	mC * AeoTeoGeomC * C * C * C * A * G * C * A * C * G * C * A * mG * mG * mC * mC * mA	CATGCCCAGCACGCAGGCCA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10833	mC * m5CeoAeoTeomG * C * C * C * A * G * C * A * C * C * G * C * mA * mG * mG * mC * mC	CCATGCCCAGCACGCAGGCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10834	mG * m5CcoGeoAeomC * C * C * C * T * C * T * G * G * A * C * C * A * mG * mG * mG * mA * mA	GCGACCCTCTGGACAGGGAA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10835	mU * Geom5Ceom5CeomC * A * G * C * A * C * G * C * A * G * G * C * mC * mC * mA * mG * mG	UGCCCAGCACGCAGGCCAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10836	mA * AeoAeoGeomC * C * T * G * G * C * C * C * T * C * A * G * mG * mG * mA * mG * mG	AAAGCCTGGCCTCAGGGAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10837	mG * m5Ceom5Ceom5CeomA * G * C * A * C * G * C * A * G * G * C * C * mC * mA * mG * mG * mG	GCCCAGCACGCAGGCCAGGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10838	mC * m5Ceom5CeoAeomG * C * A * C * G * C * C * A * G * G * C * C * C * mA * mG * mG * mG	CCCAGCACGCAGGCCAGGGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10839	mG * Geom5Ceom5CeomA * T * G * C * C * C * C * A * G * C * C * A * C * mA * mG * mG	GGCCATGCCCAGCACGCAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10840	mC * Geom5CeoAeomG * G * C * C * A * G * G * G * G * C * G * mC * mG * mG * mG	CGCAGGCCAGGGGCGCGGGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10841	mA * Geom5CeoAeomC * G * C * A * G * G * C * C * C * A * G * G * mG * mG * mC * mG * mC	AGCACGCAGGCCAGGGGCGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10842	mC * m5CeoAeoGeomC * A * C * G * C * A * G * G * C * C * C * A * mG * mG * mG * mC	CCAGCACGCAGGCCAGGGGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10843	mG * m5CeoAeoGeomG * C * C * A * G * G * G * G * C * C * G * C * mG * mG * mG * mC	GCAGGCCAGGGGCGCGGGGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10862	mC * SmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmU	CACAAGGGCGCAGACU	SOSSS SSSSS RSSOS
WV-10863	mA * SmGmG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmAmC * SmU	AGGGCGCAGACU	SOSSS SRSSOS
WV-10864	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTGGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-10865	mG * SmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SmGmA * SmG	GCACACAGTGGATGAG	SOSSS SSSSS RSSOS

【０２３３】

【表１９】

WV-10866	mA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SmGmA * SmG	ACAGTGGATGAG	SSSSS SRSSOS
WV-10867	mA * SmCmA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SmGmA * SmG	ACAGTGGATGAG	SOSSS SRSSOS
WV-10889	mG * mA * mG * mC * mG * T * A * G * A * A * A * C * C * C * T * mC * mC * mA * mA * mA	GAGCGTAGAAACCCTCCAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10890	mU * mG * mA * mG * mC * G * T * A * G * A * A * A * C * C * C * mU * mC * mC * mA * mA	UGAGCGTAGAAACCCUCCAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10891	mC * mU * mG * mA * mG * C * G * T * A * G * A * A * A * C * C * C * mC * mU * mC * mC * mA	CUGAGCGTAGAAACCCUCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10892	mG * mC * mU * mG * mA * G * C * G * T * A * G * A * A * A * A * C * mC * mC * mU * mC * mC	GCUGAGCGTAGAAACCCUCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10893	mG * mG * mC * mU * mG * A * G * C * G * T * A * G * A * A * A * A * mC * mC * mC * mU * mC	GGCUGAGCGTAGAAACCCUC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10894	mA * mG * mG * mC * mU * G * A * G * C * G * T * A * G * A * A * A * mA * mC * mC * mC * mU	AGGCUGAGCGTAGAAACCCU	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10895	mA * mA * mG * mG * mC * T * G * A * G * C * G * T * A * G * A * A * mA * mC * mC * mC	AAGGCTGAGCGTAGAAACCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10896	mC * mA * mA * mG * mG * C * T * G * A * G * C * G * T * A * G * mA * mA * mC * mC	CAAGGCTGAGCGTAGAAACC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10897	mC * mC * mA * mA * mG * G * C * T * G * A * G * C * G * T * A * mG * mA * mA * mC	CCAAGGCTGAGCGTAGAAAC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10898	mU * mC * mC * mA * mA * G * G * C * T * G * A * G * C * G * T * mA * mG * mA * mA	UCCAAGGCTGAGCGTAGAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10899	mG * mAmGmCmG * T * A * G * A * A * A * C * C * C * C * T * mCmCmAmA * mA	GAGCGTAGAAACCCTCCAAA	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10900	mU * mGmAmGmC * G * T * A * G * A * A * A * C * C * C * C * mUmCmCmA * mA	UGAGCGTAGAAACCCUCCAA	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10901	mC * mUmGmAmG * C * G * T * A * G * A * A * A * C * C * C * mCmUmCmC * mA	CUGAGCGTAGAAACCCUCCA	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10902	mG * mCmUmGmA * G * C * G * T * A * G * A * A * A * C * C * mCmCmUmC * mC	GCUGAGCGTAGAAACCCUCC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10903	mG * mGmCmUmG * A * G * C * G * T * A * G * A * A * A * A * mCmCmCmU * mC	GGCUGAGCGTAGAAACCCUC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10904	mA * mGmGmCmU * G * A * G * C * G * T * A * G * A * A * A * mAmCmCmC * mU	AGGCUGAGCGTAGAAACCCU	X000X XXXXX XXXXX 000X

【０２３４】

【表２０】

WV-10905	mA * mAmGmGmC * T * G * A * G * C * G * T * A * G * A * mAmAmCmC * mC	AAGGCTGAGCGTAGAAACCC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10906	mC * mAmAmGmG * C * T * G * A * G * C * G * T * A * G * mAmAmAmC * mC	CAAGGCTGAGCGTAGAAACC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10907	mC * mCmAmAmG * G * C * T * G * A * G * C * G * T * A * mGmAmAmA * mC	CCAAGGCTGAGCGTAGAAAC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10908	mU * mCmCmAmA * G * G * C * T * G * A * G * C * G * T * mAmGmAmA * mA	UCCAAGGCTGAGCGTAGAAA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10909	Geo * Aeo * Geo * m5Ceo * Geo * T * A * G * A * A * A * C * C * C * T * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Aeo * Aeo	GAGCGTAGAAACCCTCCAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10910	Teo * Geo * Aeo * Geo * m5Ceo * G * T * A * G * A * A * A * C * C * C * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Aeo	TGAGCGTAGAAACCCTCCAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10911	m5Ceo * Teo * Geo * Aeo * Geo * C * G * T * A * G * A * A * A * C * C * C * m5Ceo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo	CTGAGCGTAGAAACCCTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10912	Geo * m5Ceo * Teo * Geo * Aeo * G * C * G * T * A * G * A * A * A * C * m5Ceo * m5Ceo * Teo * m5Ceo * m5Ceo	GCTGAGCGTAGAAACCCTCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10913	Geo * Geo * m5Ceo * Teo * Geo * A * G * C * G * T * A * G * A * A * A * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * Teo * m5Ceo	GGCTGAGCGTAGAAACCCTC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10914	Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * Teo * G * A * G * C * G * T * A * G * A * A * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * Teo	AGGCTGAGCGTAGAAACCCT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10915	Aeo * Aeo * Geo * Geo * m5Ceo * T * G * A * G * C * G * T * A * G * A * Aeo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo	AAGGCTGAGCGTAGAAACCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10916	m5Ceo * Aeo * Aeo * Geo * Geo * C * T * G * A * G * C * G * T * A * G * Aeo * Aeo * Aeo * m5Ceo * m5Ceo	CAAGGCTGAGCGTAGAAACC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10917	m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Aeo * Geo * G * C * T * G * A * G * C * G * T * A * Geo * Aeo * Aeo * Aeo * m5Ceo	CCAAGGCTGAGCGTAGAAAC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10918	Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * C * T * G * A * G * C * G * T * Aeo * Geo * Aeo * Aeo * Aeo	TCCAAGGCTGAGCGTAGAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10919	Geo * AeoGeom5CeoGeo * T * A * G * A * A * A * C * C * C * T * m5Ceom5CeoAeoAeo * Aeo	GAGCGTAGAAACCCTCCAAA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10920	Teo * GeoAeoGeom5Ceo * G * T * A * G * A * A * A * C * C * C * Teom5Ceom5CeoAeo * Aeo	TGAGCGTAGAAACCCTCCAA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10921	m5Ceo * TeoGeoAeoGeo * C * G * T * A * G * A * A * A * C * C * m5CeoTeom5Ceom5Ceo * Aeo	CTGAGCGTAGAAACCCTCCA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10922	Geo * m5CeoTeoGeoAeo * G * C * G * T * A * G * A * A * A * C * m5Ceom5CeoTeom5Ceo * m5Ceo	GCTGAGCGTAGAAACCCTCC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX

【０２３５】

【表２１】

WV-10923	Geo * Geom5CeoTeoGeo * A * G * C * G * T * A * G * A * A * A * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * m5Ceo	GGCTGAGCGTAGAAACCCTC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10924	Aeo * GeoGeom5CeoTeo * G * A * G * C * G * T * A * G * A * A * Aeom5Ceom5Ceom5Ceo * Teo	AGGCTGAGCGTAGAAACCCT	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10925	Aeo * AeoGeoGeom5Ceo * T * G * A * G * C * G * T * A * G * A * AeoAeom5Ceom5Ceo * m5Ceo	AAGGCTGAGCGTAGAAACCC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10926	m5Ceo * AeoAeoGeoGeo * C * T * G * A * G * C * G * T * A * G * AeoAeoAeom5Ceo * m5Ceo	CAAGGCTGAGCGTAGAAACC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10927	m5Ceo * m5CeoAeoAcoGeo * G * C * T * G * A * G * C * G * T * A * GeoAeoAeoAeo * m5Ceo	CCAAGGCTGAGCGTAGAAAC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10928	Teo * m5Ceom5CeoAeoAeo * G * G * C * T * G * A * G * C * G * T * AeoGeoAeoAeo * Aeo	TCCAAGGCTGAGCGTAGAAA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10929	mG * AeoGeom5CeomG * T * A * G * A * A * A * C * C * C * T * mC * mC * mA * mA * mA	GAGCGTAGAAACCCTCCAAA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10930	mU * GeoAeoGeomC * G * T * A * G * A * A * A * C * C * C * mU * mC * mC * mA * mA	UGAGCGTAGAAACCCUCCAA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10931	mC * TeoGeoAeomG * C * G * T * A * G * A * A * A * C * C * mC * mU * mC * mC * mA	CTGAGCGTAGAAACCCUCCA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10932	mG * m5CeoTeoGeomA * G * C * G * T * A * G * A * A * A * C * mC * mC * mU * mC * mC	GCTGAGCGTAGAAACCCUCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10933	mG * Geom5CeoTeomG * A * G * C * G * T * A * G * A * A * A * mC * mC * mC * mU * mC	GGCTGAGCGTAGAAACCCUC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10934	mA * GeoGeom5CeomU * G * A * G * C * G * T * A * G * A * A * mA * mC * mC * mC * mU	AGGCUGAGCGTAGAAACCCU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10935	mA * AeoGeoGeomC * T * G * A * G * C * G * T * A * G * A * mA * mA * mC * mC * mC	AAGGCTGAGCGTAGAAACCC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10936	mC * AeoAeoGeomG * C * T * G * A * G * C * G * T * A * G * mA * mA * mC * mC * mC	CAAGGCTGAGCGTAGAAACC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10937	mC * m5CeoAeoAeomG * G * C * T * G * A * G * C * G * T * A * mG * mA * mA * mA * mC	CCAAGGCTGAGCGTAGAAAC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10938	mU * m5Ceom5CeoAeomA * G * G * C * T * G * A * G * C * G * T * mA * mG * mA * mA * mA	UCCAAGGCTGAGCGTAGAAA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10939	mA * mU * mC * mU * mG * A * A * G * C * A * G * C * A * G * C * C * mU * mC * mU * mC	AUCUGAAGCAGCAGCUUCUC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10940	mG * mA * mU * mC * mU * G * A * A * G * C * A * G * G * C * A * G * mC * mU * mU * mC * mU	GAUCUGAAGCAGCAGCUUCU	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

【０２３６】

【表２２】

WV-10941	mU * mG * mA * mU * mC * T * G * A * A * G * C * A * G * C * A * G * mC * mU * mG * mC	UGAUCTGAAGCAGCAGCUUC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10942	mU * mU * mG * mA * mU * C * T * G * A * A * G * C * A * G * C * mA * mC * mA * mG * mC * mU * mU	UUGAUCTGAAGCAGCAGCUU	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10943	mG * mU * mU * mG * mA * T * C * T * G * A * A * G * C * C * mU * mA * mG * mC * mU	GUUGATCTGAAGCAGCAGCU	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10944	mG * mG * mU * mU * mG * A * T * C * T * G * A * A * G * G * C * A * mG * mC * mA * mG * mC	GGUUGATCTGAAGCAGCAGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10945	mG * mG * mG * mU * mU * G * A * T * C * T * G * A * A * A * G * C * mA * mG * mC * mA * mG	GGGUUGATCTGAAGCAGCAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10946	mG * mG * mG * mG * mU * T * G * A * T * C * T * G * A * A * A * G * mC * mA * mG * mC * mA	GGGGUTGATCTGAAGCAGCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10947	mC * mG * mG * mG * mG * T * T * G * A * T * C * T * G * A * A * A * mG * mC * mA * mG * mC	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10948	mU * mC * mG * mG * mG * G * T * T * G * A * T * C * T * G * A * A * mA * mG * mC * mA * mG	UCGGGGTTGATCTGAAGCAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10949	mA * mUmCmUmG * A * A * G * C * A * G * C * A * G * C * A * G * C * mU * mUmUmCmU * mC	AUCUGAAGCAGCAGCUUCUC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10950	mG * mAmUmCmU * G * A * A * G * C * A * G * C * A * G * C * A * G * mCmUmUmC * mU	GAUCUGAAGCAGCAGCUUCU	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10951	mU * mGmAmUmC * T * G * A * A * G * C * A * G * C * A * G * C * A * mGmCmUmU * mC	UGAUCTGAAGCAGCAGCUUC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10952	mU * mUmGmAmU * C * T * G * A * A * G * C * A * G * C * A * G * C * mU * mAmGmCmU * mU	UUGAUCTGAAGCAGCAGCUU	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10953	mG * mUmUmGmA * T * C * T * G * A * A * G * C * A * G * C * A * G * mU * mCmAmGmC * mU	GUUGATCTGAAGCAGCAGCU	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10954	mG * mGmUmUmG * A * T * C * T * G * A * A * G * C * A * G * C * A * mG * mGmCmAmG * mC	GGUUGATCTGAAGCAGCAGC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10955	mG * mGmGmUmU * G * A * T * C * T * G * A * A * A * G * C * A * G * mG * mAmGmCmA * mG	GGGUUGATCTGAAGCAGCAG	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10956	mG * mGmGmGmU * T * G * A * T * C * T * G * A * A * A * G * mC * mCmAmGmC * mA	GGGGUTGATCTGAAGCAGCA	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10957	mC * mGmGmGmG * T * T * G * A * T * C * T * G * A * A * A * mG * mGmCmAmG * mC	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-10958	mU * mCmGmGmG * G * T * T * G * A * T * C * T * G * A * A * mA * mAmGmCmA * mG	UCGGGGTTGATCTGAAGCAG	X000X XXXXX XXXXX 000X

【０２３７】

【表２３】

WV-10959	Aeo * Teo * m5Ceo * Teo * Geo * A * A * G * C * A * G * C * A * G * C * Teo * Teo * m5Ceo * Teo * m5Ceo	ATCTGAAGCAGCAGCTTCTC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10960	Geo * Aeo * Teo * m5Ceo * Teo * G * A * A * G * C * A * G * C * A * G * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo * Teo	GATCTGAAGCAGCAGCTTCT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10961	Teo * Geo * Aeo * Teo * m5Ceo * T * G * A * A * G * C * A * G * C * A * Geo * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo	TGATCTGAAGCAGCAGCTTC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10962	Teo * Teo * Geo * Aeo * Teo * C * T * G * A * A * G * C * A * G * C * Aeo * Geo * m5Ceo * Teo * Teo	TTGATCTGAAGCAGCAGCTT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10963	Geo * Teo * Teo * Geo * Aeo * T * C * T * G * A * A * A * G * C * A * G * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo * Teo	GTTGATCTGAAGCAGCAGCT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10964	Geo * Geo * Teo * Teo * Geo * A * T * C * T * G * A * A * A * G * C * A * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo	GGTTGATCTGAAGCAGCAGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10965	Geo * Geo * Geo * Teo * Teo * G * A * T * C * T * G * A * A * G * C * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo	GGGTTGATCTGAAGCAGCAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10966	Geo * Geo * Geo * Geo * Teo * T * G * A * T * C * T * G * A * A * G * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10967	m5Ceo * Geo * Geo * Geo * Geo * T * T * G * A * T * C * T * G * A * A * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10968	Teo * m5Ceo * Geo * Geo * Geo * G * T * T * G * A * T * C * T * G * A * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo	TCGGGGTTGATCTGAAGCAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10969	Aeo * Teom5CeoTeoGeo * A * A * G * C * A * G * C * A * G * C * TeoTeom5CeoTeo * m5Ceo	ATCTGAAGCAGCAGCTTCTC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10970	Geo * AeoTeom5CeoTeo * G * A * A * G * C * A * G * C * A * G * m5CeoTeoTeom5Ceo * Teo	GATCTGAAGCAGCAGCTTCT	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10971	Teo * GeoAeoTeom5Ceo * T * G * A * A * G * C * A * G * C * A * Geom5CeoTeoTeo * m5Ceo	TGATCTGAAGCAGCAGCTTC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10972	Teo * TeoGeoAeoTeo * C * T * G * A * A * G * C * A * G * C * AeoGeom5CeoTeo * Teo	TTGATCTGAAGCAGCAGCTT	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10973	Geo * TeoTeoGeoAeo * T * C * T * G * A * A * G * C * A * G * m5CeoAeoGeom5Ceo * Teo	GTTGATCTGAAGCAGCAGCT	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10974	Geo * GeoTeoTeoGeo * A * T * C * T * G * A * A * G * C * A * Geom5CeoAeoGeo * m5Ceo	GGTTGATCTGAAGCAGCAGC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10975	Geo * GeoGeoTeoTeo * G * A * T * C * T * G * A * A * G * C * AeoGeom5CeoAeo * Geo	GGGTTGATCTGAAGCAGCAG	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10976	Geo * GeoGeoGeoTeo * T * G * A * T * C * T * G * A * A * G * m5CeoAeoGeom5Ceo * Aeo	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX

【０２３８】

【表２４】

WV-10977	m5Ceo * GeoGeoGeoGeo * T * T * G * A * T * C * T * G * A * A * Geom5CeoAeoGeo * m5Ceo	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10978	Teo * m5CeoGeoGeoGeo * G * T * T * G * A * T * C * T * G * A * AeoGeom5CeoAeo * Geo	TCGGGGTTGATCTGAAGCAG	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-10979	mA * Teom5CeoTeomG * A * A * G * C * A * G * C * A * G * C * mU * mU * mC * mU * mC	ATCTGAAGCAGCAGCUUCUC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10980	mG * AeoTeom5CeomU * G * A * A * G * C * A * G * C * A * G * mC * mU * mU * mC * mU	GATCUGAAGCAGCAGCUUCU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10981	mU * GeoAcoTeomC * T * G * A * A * G * C * A * G * C * A * mG * mC * mU * mU * mC	UGATCTGAAGCAGCAGCUUC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10982	mU * TeoGeoAeomU * C * T * G * A * A * G * C * A * G * C * mA * mG * mC * mU * mU	UTGAUCTGAAGCAGCAGCUU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10983	mG * TeoTeoGeomA * T * C * T * G * A * A * G * C * A * G * mC * mA * mG * mC * mU	GTTGATCTGAAGCAGCAGCU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10984	mG * GeoTeoTeomG * A * T * C * T * G * A * A * G * C * A * mG * mC * mA * mG * mC	GGTTGATCTGAAGCAGCAGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10985	mG * GeoGeoTeomU * G * A * T * C * T * G * A * A * G * C * mA * mG * mC * mA * mG	GGGTUGATCTGAAGCAGCAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10986	mG * GeoGeoGeomU * T * G * A * T * C * T * G * A * A * G * mC * mA * mG * mC * mA	GGGGUTGATCTGAAGCAGCA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10987	mC * GeoGeoGeomG * T * T * G * A * T * C * T * G * A * A * mG * mC * mA * mG * mC	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10988	mU * m5CeoGeoGeomG * G * T * T * G * A * T * C * T * G * A * mA * mG * mC * mA * mG	UCGGGGTTGATCTGAAGCAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10989	mG * mA * mG * mG * mA * G * G * C * C * G * T * G * C * A * G * mG * mC * mU * mC	GAGGAGGCCGTGCAGGGCUC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10990	mA * mG * mA * mG * mG * A * G * G * C * C * G * T * G * C * A * mG * mG * mC * mU	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCU	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10991	mU * mA * mG * mA * mG * G * A * G * G * C * C * G * T * G * C * mA * mG * mG * mC	UAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10992	mA * mU * mA * mG * mA * G * G * A * G * G * C * C * G * T * G * mC * mA * mG * mG	AUAGAGGAGGCCGTGCAGGG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10993	mC * mA * mU * mA * mG * A * G * G * A * G * G * C * C * G * T * mG * mC * mA * mG	CAUAGAGGAGGCCGTGCAGG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10994	mA * mC * mA * mU * mA * G * A * G * G * A * G * G * C * C * G * mU * mG * mC * mA * mG	ACAUAGAGGAGGCCGUGCAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

【０２３９】

【表２５】

WV-10995	mC * mA * mC * mA * mU * A * G * A * G * G * A * G * G * C * C * mG * mU * mG * mC * mA	CACAUAGAGGAGGCCGUGCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10996	mG * mC * mA * mC * mA * T * A * G * A * G * G * A * G * G * C * mC * mG * mU * mG * mC	GCACATAGAGGAGGCCGUGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10997	mA * mG * mC * mA * mC * A * T * A * G * A * G * G * A * G * G * mC * mC * mG * mU * mG	AGCACATAGAGGAGGCCGUG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10998	mC * mA * mG * mC * mA * C * A * T * A * G * A * A * G * G * A * G * mG * mC * mC * mG * mU	CAGCACATAGAGGAGGCCGU	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-10999	mG * mAmGmGmA * G * G * C * C * G * T * G * C * A * G * mGmGmCmU * mC	GAGGAGGCCGTGCAGGGCUC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11000	mA * mGmAmGmG * A * G * G * C * C * G * T * G * C * A * mGmGmGmC * mU	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCU	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11001	mU * mAmGmAmG * G * A * G * G * C * C * G * T * G * C * mAmGmGmG * mC	UAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11002	mA * mUmAmGmA * G * G * A * G * G * C * C * G * T * G * mCmAmGmG * mG	AUAGAGGAGGCCGTGCAGGG	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11003	mC * mAmUmAmG * A * G * G * A * G * G * C * C * G * T * mGmGmCmAmG * mG	CAUAGAGGAGGCCGTGCAGG	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11004	mA * mCmAmUmA * G * A * G * G * A * G * G * C * C * G * mUmGmGmCmA * mG	ACAUAGAGGAGGCCGUGCAG	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11005	mC * mAmCmAmU * A * G * A * G * G * A * G * G * C * C * mGmUmGmC * mA	CACAUAGAGGAGGCCGUGCA	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11006	mG * mCmAmCmA * T * A * G * A * G * G * A * G * G * C * mCmGmUmG * mC	GCACATAGAGGAGGCCGUGC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11007	mA * mGmCmAmC * A * T * A * G * A * G * G * A * G * G * mCmCmGmU * mG	AGCACATAGAGGAGGCCGUG	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11008	mC * mAmGmCmA * C * A * T * A * G * A * G * G * A * G * mGmCmCmG * mU	CAGCACATAGAGGAGGCCGU	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11009	Geo * Aeo * Geo * Geo * Aeo * G * G * C * C * G * T * G * C * A * G * Geo * Geo * m5Ceo * Teo * m5Ceo	GAGGAGGCCGTGCAGGGCTC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11010	Aeo * Geo * Aeo * Geo * Geo * A * G * G * C * C * G * T * G * C * A * Geo * Geo * Geo * m5Ceo * Teo	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11011	Teo * Aeo * Geo * Aeo * Geo * G * A * G * G * C * C * G * T * G * C * Aeo * Geo * Geo * Geo * m5Ceo	TAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11012	Aeo * Teo * Aeo * Geo * Aeo * G * G * A * G * G * C * C * C * G * T * G * m5Ceo * Aeo * Geo * Geo * Geo	ATAGAGGAGGCCGTGCAGGG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

【０２４０】

【表２６】

WV-11013	m5Ceo * Aeo * Teo * Aeo * Geo * A * G * G * A * G * G * C * C * G * T * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo * Geo	CATAGAGGAGGCCGTGCAGG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11014	Aeo * m5Ceo * Aeo * Teo * Aeo * G * A * G * G * A * G * G * C * C * G * Teo * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo	ACATAGAGGAGGCCGTGCAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11015	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Teo * A * G * A * G * G * A * G * C * C * G * Teo * Geo * m5Ceo * Aeo	CACATAGAGGAGGCCGTGCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11016	Geo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * T * A * G * A * G * G * A * G * C * m5Ceo * Geo * Teo * Geo * m5Ceo	GCACATAGAGGAGGCCGTGC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11017	Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * A * T * A * G * A * G * G * A * G * G * m5Ceo * m5Ceo * Geo * Teo * Geo	AGCACATAGAGGAGGCCGTG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11018	m5Ceo * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * C * A * T * A * G * A * G * G * A * G * Geo * m5Ceo * m5Ceo * Geo * Teo	CAGCACATAGAGGAGGCCGT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11019	Geo * AeoGeoGeoAeo * G * G * C * C * G * T * G * C * A * G * GeoGeom5CeoTeo * m5Ceo	GAGGAGGCCGTGCAGGGCTC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11020	Aeo * GeoAeoGeoGeo * A * G * G * C * C * G * T * G * C * A * GeoGeoGeom5Ceo * Teo	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCT	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11021	Teo * AeoGeoAeoGeo * G * A * G * G * C * C * G * T * G * C * AeoGeoGeoGeo * m5Ceo	TAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11022	Aeo * TeoAeoGeoAeo * G * G * A * G * G * C * C * G * T * G * m5CeoAeoGeoGeo * Geo	ATAGAGGAGGCCGTGCAGGG	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11023	m5Ceo * AeoTeoAeoGeo * A * G * G * A * G * G * C * C * G * T * Geom5CeoAeoGeo * Geo	CATAGAGGAGGCCGTGCAGG	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11024	Aeo * m5CeoAeoTeoAeo * G * A * G * G * A * G * G * C * C * G * TeoGeom5CeoAeo * Geo	ACATAGAGGAGGCCGTGCAG	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11025	m5Ceo * Aeom5CeoAeoTeo * A * G * A * G * G * A * G * G * C * C * GeoTeoGeom5Ceo * Aeo	CACATAGAGGAGGCCGTGCA	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11026	Geo * m5CeoAeom5CeoAeo * T * A * G * A * G * G * A * G * G * C * m5CeoGeoTeoGeo * m5Ceo	GCACATAGAGGAGGCCGTGC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11027	Aeo * Geom5CeoAeom5Ceo * A * T * A * G * A * G * G * A * G * G * m5Ceom5CeoGeoTeo * Geo	AGCACATAGAGGAGGCCGTG	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11028	m5Ceo * AeoGeom5CeoAeo * C * A * T * A * G * A * G * G * A * G * Geom5Ceom5CeoGeo * Teo	CAGCACATAGAGGAGGCCGT	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11029	mG * AeoGeoGeomA * G * G * C * C * G * T * G * C * A * G * mG * mG * mC * mU * mC	GAGGAGGCCGTGCAGGGCUC	X000X XXXXX XXXXX XXXX
WV-11030	mA * GeoAeoGeomG * A * G * G * C * C * G * T * G * C * A * mG * mG * mG * mC * mU	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCU	X000X XXXXX XXXXX XXXX

【０２４１】

【表２７】

WV-11031	mU * AeoGeoAeomG * G * A * G * G * C * C * G * T * G * C * mA * mG * mG * mC	UAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11032	mA * TeoAeoGeomA * G * G * A * G * G * C * C * G * T * G * mC * mA * mG * mG * mG	ATAGAGGAGGCCGTGCAGGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11033	mC * AeoTeoAeomG * A * G * G * A * G * G * C * C * G * T * mG * mC * mA * mG * mG	CATAGAGGAGGCCGTGCAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11034	mA * m5CeoAeoTeomA * G * A * G * G * A * G * G * C * C * G * mU * mG * mC * mA * mG	ACATAGAGGAGGCCGUGCAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11035	mC * Aeom5CeoAeomU * A * G * A * G * G * A * G * G * C * C * mG * mU * mG * mC * mA	CACAUAGAGGAGGCCGUGCA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11036	mG * m5CeoAeom5CeomA * T * A * G * A * G * G * A * G * G * C * mC * mG * mU * mG * mC	GCACATAGAGGAGGCCGUGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11037	mA * Geom5CeoAeomC * A * T * A * G * A * G * G * A * G * G * mC * mC * mG * mU * mG	AGCACATAGAGGAGGCCGUG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11038	mC * AeoGeom5CeomA * C * A * T * A * G * A * G * G * G * A * G * mG * mC * mC * mG * mU	CAGCACATAGAGGAGGCCGU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11115	mA * m5CeoAeoGeomU * A * G * A * T * G * A * G * G * G * A * mG * mG * mA * mG * mG	ACAGUAGATGAGGGAGGAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11116	mC * Aeom5CeoAeomG * T * A * G * A * T * G * A * G * G * G * mA * mG * mG * mA * mG	CACAGTAGATGAGGGAGGAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11117	mA * m5CeoAeom5CeomA * G * T * A * G * A * T * G * A * G * mA * mG * mA * mG * mG * mA	ACACAGTAGATGAGGGAGGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11118	mC * Aeom5CeoAeomC * A * G * T * A * G * A * T * G * A * G * mG * mA * mA * mG * mG	CACACAGTAGATGAGGGAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11119	mG * m5CeoAeom5CeomA * C * A * G * T * A * G * A * T * G * A * mG * mG * mA * mA * mG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11120	mU * Geom5CeoAeomC * A * C * A * G * T * A * G * A * T * G * A * mG * mG * mA * mG * mA	UGCACACAGTAGATGAGGGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11121	mA * GeoTeoGeomC * A * C * A * C * A * G * T * A * G * A * mU * mG * mA * mG * mG	AGTGCACACAGTAGATGAGGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11122	mA * AeoGeoTeomG * C * A * C * A * C * A * G * T * A * G * mA * mU * mG * mA * mG	AAGTGCACACAGTAGATGAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11123	mG * AeoAeoGeomU * G * C * A * C * A * C * A * G * T * A * mG * mA * mU * mG * mA	GAAGUGCACACAGTAGATGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11124	mA * Sm5CeoAeoGeomU * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG	ACAGUAGATGAGGGAGGAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS

【０２４２】

【表２８】

WV-11125	mC * SAeom5CeoAeomG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGGAG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-11126	mA * Sm5CeoAeom5CeomA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGGA	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-11127	mC * SAeom5CeoAeomC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG	CACACAGTAGATGAGGGAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-11128	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS
WV-11129	mU * SGeom5CeoAeomC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmG * SmA	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-11130	mA * SGeoTeoGeomC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTAGAUGAGG	SOOOS SSSSS SSSRS SSSS
WV-11131	mA * SAeoGeoTeomG * SC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RmA * SmU * SmG * SmA * SmG	AAGTGCACACAGTAGAUGAG	SOOOS SSSSS SSSSR SSSS
WV-11132	mG * SAeoAeoGeomU * SG * SC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SmG * RmA * SmU * SmG * SmA	GAAGUGCACACAGTAGAUGA	SOOOS SSSSS SSSSS RSSS
WV-11213	T * fU * mAmG * mGmA * mGmG * mCmA * mGmA * mAfG * mC * mA * mG * mA * mC * nG * mU * T * mU	TUAGGAGGCAGAAGCAGACGUTU	XX0XO XOXOX OX0XX XXXXX XX
WV-11534	Aeo * GeoGeoGeom5Ceo * G * C * A * G * A * C * T * T * C * C * AeoAeoAeoGeo * Geo	AGGGCGCAGACTTCCAAAGG	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11535	Aeo * AeoGeoGeoGeo * C * G * C * A * G * A * C * T * T * C * m5CeoAeoAeoAeo * Geo	AAGGGCGCAGACTTCCAAAG	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11536	m5Ceo * AeoAeoGeoGeo * G * C * G * C * A * G * A * C * T * T * m5Ceom5CeoAeoAeo * Aeo	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11537	Aeo * m5CeoAeoAeoGeo * G * G * C * G * C * A * G * A * C * T * Teom5Ceom5CeoAeo * Aeo	ACAAGGGCGCAGACTTCCAA	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11538	m5Ceo * Aeom5CeoAeoAeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * TeoTeom5Ceom5Ceo * Aeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11539	Geo * m5CeoAeom5CeoAeo * A * G * G * C * G * C * A * G * A * m5CeoTeoTeom5Ceo * m5Ceo	GCACAAGGGCGCAGACTTCC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11540	Geo * Geom5CeoAeom5Ceo * A * A * G * G * C * G * C * A * G * Aeom5CeoTeoTeo * m5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11541	Geo * GeoGeom5CeoAeo * C * A * A * G * G * G * C * G * C * A * GeoAeom5CeoTeo * Teo	GGGCACAAGGGCGCAGACTT	X000X XXXXX XXXXX 000X
WV-11542	Aeo * GeoGeoGeom5Ceo * A * C * A * A * G * G * G * C * G * C * AeoGeoAeom5Ceo * Teo	AGGGCACAAGGGCGCAGACT	X000X XXXXX XXXXX 000X

【０２４３】

【表２９】

WV-11543	m5Ceo * AeoGeoGeoGeo * C * A * C * A * A * G * G * G * C * G * m5CeoAeoGeoAeo * m5Ceo	CAGGGCACAAGGGCGCAGAC	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-11548	mA * m5CeoAeoGeomU * G * G * A * T * G * A * G * G * G * A * mG * mA * mG * mG	ACAGUGGATGAGGGAGGGAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11549	mC * Aeom5CeoAeomG * T * G * G * A * T * G * A * G * G * G * mA * mG * mG * mA * mG	CACAGTGGATGAGGGAGGGAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11550	mA * m5CeoAeom5CeomA * G * T * G * G * A * T * G * A * G * G * mG * mA * mG * mG * mA	ACACAGTGGATGAGGGAGGGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11551	mC * Acom5CeoAeomC * A * G * T * G * G * A * T * G * A * G * mG * mA * mG * mG	CACACAGTGGATGAGGGAGGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11552	mG * m5CeoAeom5CeomA * C * A * G * T * G * G * A * T * G * A * mG * mG * mA * mG	GCACACAGTGGATGAGGGAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11553	mU * Geom5CeoAeomC * A * C * A * G * T * G * G * A * T * G * A * mG * mG * mG * mA	UGCACACAGTGGATGAGGGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11554	mG * TeoGeom5CeomA * C * A * C * A * G * T * G * G * A * T * mG * mA * mG * mG * mG	GTGCACACAGTGGATGAGGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11555	mA * GeoTeoGeomC * A * C * A * C * A * G * T * G * G * A * mU * mG * mA * mG * mG	AGTGCACACAGTGGAUGAGG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11556	mA * AeoGeoTeomG * C * A * C * A * C * A * G * T * G * G * mA * mU * mG * mA * mG	AAGTGCACACAGTGGAUGAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11557	mG * AeoAeoGeomU * G * C * A * C * A * C * A * G * T * G * mG * mA * mU * mG * mA	GAAGUGCACACAGTGGAUGA	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11558	mA * Sm5CeoAeoGeomU * SG * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG	ACAGUGGATGAGGGAGGGAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-11559	mC * SAeom5CeoAeomG * ST * SG * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmG * SmA * SmG	CACAGTGGATGAGGGAGGAG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-11560	mA * Sm5CeoAeom5CeomA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmG * SmA	ACACAGTGGATGAGGGAGGA	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-11561	mC * SAeom5CeoAeomC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmG	CACACAGTGGATGAGGGAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-11562	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTGGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS
WV-11563	mU * SGeom5CeoAeomC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmA	UGCACACAGTGGATGAGGGA	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-11564	mG * STeoGeom5CeomA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTGGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS

【０２４４】

【表３０】

WV-11565	mA * SGeoTeoGeomC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTGGAUGAGG	SOOOS SSSSS SSSRS SSSS
WV-11566	mA * SAeoGeoTeomG * SC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RmA * SmU * SmG * SmA * SmG	AAGTGCACACAGTGGAUGAG	SOOOS SSSSS SSSSR SSSS
WV-11567	mG * SAeoAeoGeomU * SG * SC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SmG * RmA * SmU * SmG * SmA	GAAGUGCACACAGTGGAUGA	SOOOS SSSSS SSSSS RSSS
WV-11568	mU * mU * mC * mU * C * T * A * T * T * G * C * A * C * A * mU * mU * mU * mC * mC	UUCUCTATTGCACAUUCC	XXXXX XXXXX XXXXX XX
WV-11569	Mod062L008mU * mU * mC * mU * C * T * A * T * T * G * C * A * C * A * mU * mU * mC * mC	UUCUCTATTGCACAUUCC	OXXXXXXXXX XXXXXXXX
WV-11570	mU * mU * mC * mU * C * T * A * T * T * G * C * A * C * A * mU * mU * mC * mCMod094	UUCUCTATTGCACAUUCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXO
WV-11571	L008mU * mU * mC * mU * C * T * A * T * T * G * C * A * C * A * A * mU * mU * mC * mC	UUCUCTATTGCACAUUCC	OXXXXXXXXX XXXXXXXX

WV-11968	lA * Geo * Geo * Geo * m5Ceo * G * C * A * G * A * C * T * T * C * C * Aeo * Aeo * Aeo * Geo * lG	AGGGCGCAGACTTCCAAAGG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11969	lA * Aeo * Geo * Geo * Geo * C * G * C * A * G * A * C * T * T * C * m5Ceo * Aeo * Aeo * Aeo * lG	AAGGGCGCAGACTTCCAAAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11970	m5lC * Aeo * Aeo * Geo * Geo * G * C * G * C * A * G * A * C * T * T * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Aeo * lA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11971	lA * m5Ceo * Aeo * Aeo * Geo * G * G * C * G * C * A * G * A * C * T * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * lA	ACAAGGGCGCAGACTTCCAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11972	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11973	lG * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * A * G * G * G * C * G * C * C * A * G * A * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC	GCACAAGGGCGCAGACTTCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11974	lG * Geo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * A * A * G * G * G * C * G * C * G * C * A * G * Aeo * m5Ceo * Teo * Teo * m5lC	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11975	lG * Geo * Geo * m5Ceo * Aeo * C * A * A * G * G * G * C * G * G * C * A * Geo * Aeo * m5Ceo * Teo * lT	GGGCACAAGGGCGCAGACTT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11976	lA * Geo * Geo * Geo * m5Ceo * A * C * A * A * G * G * G * G * C * G * C * Aeo * Geo * Aeo * m5Ceo * lT	AGGGCACAAGGGCGCAGACT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11977	m5lC * Aeo * Geo * Geo * Geo * C * A * C * A * A * G * G * G * G * C * G * m5Ceo * Aeo * Geo * Aeo * m5lC	CAGGGCACAAGGGCGCAGAC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-	lA * lG * lG * lG * m5lC * G * C * A * G * A * C * T * T * C * C *	AGGGCGCAGACTTCCAAAGG	XXXXX XXXXX

【０２４５】

【表３１】

11978	lA * lA * lA * lG * lG		XXXXX XXXX
WV-11979	lA * lA * lG * lG * lG * C * G * C * A * G * A * C * T * T * C * m5lC * lA * lA * lA * lG	AAGGGCGCAGACTTCCAAAG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11980	m5lC * lA * lA * lG * lG * lG * C * G * C * A * G * A * C * T * T * m5lC * m5lC * lA * lA * lA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11981	lA * m5lC * lA * lA * lG * lG * G * C * G * C * A * G * A * C * T * lT * m5lC * m5lC * lA * lA	ACAAGGGCGCAGACTTCCAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11982	m5lC * lA * m5lC * lA * lA * lG * G * C * G * C * A * G * A * C * lT * lT * m5lC * m5lC * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11983	lG * m5lC * lA * m5lC * lA * A * G * G * C * G * C * A * G * A * m5lC * lT * lT * m5lC * m5lC	GCACAAGGGCGCAGACTTCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11984	lG * lG * m5lC * lA * m5lC * A * A * G * G * C * G * C * A * G * A * lA * m5lC * lT * lT * m5lC	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11985	lG * lG * lG * m5lC * lA * C * A * A * G * G * C * G * C * A * G * lA * m5lC * lT * lT	GGGCACAAGGGCGCAGACTT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11986	lA * lG * lG * lG * m5lC * A * C * A * A * G * G * C * G * C * G * C * lA * lG * lA * m5lC * lT	AGGGCACAAGGGCGCAGACT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11987	m5lC * lA * lG * lG * lG * C * A * C * A * A * G * G * C * G * C * G * m5lC * lA * lG * lA * m5lC	CAGGGCACAAGGGCGCAGAC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-11988	lA * GeoGeoGeom5Ceo * G * C * A * G * A * C * T * T * C * C * mA * mA * mA * mG * lG	AGGGCGCAGACTTCCAAAGG	X000X XXXXX XXXX
WV-11989	lA * AeoGeoGeoGeo * C * G * C * A * G * A * C * T * T * C * mC * mA * mA * mA * lG	AAGGGCGCAGACTTCCAAAG	X000X XXXXX XXXX
WV-11990	m5lC * AeoAeoGeoGeo * G * C * G * C * A * G * A * C * T * T * mC * mC * mA * mA * lA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	X000X XXXXX XXXX
WV-11991	lA * m5CeoAeoAeoGeo * G * G * C * G * C * A * G * A * C * T * mU * mC * mC * mA * lA	ACAAGGGCGCAGACTUCCAA	X000X XXXXX XXXX
WV-11992	m5lC * Aeom5CeoAeoAeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * mU * mU * mC * mC * lA	CACAAGGGCGCAGACUUCCA	X000X XXXXX XXXX
WV-11993	lG * m5CeoAeom5CeoAeo * A * G * G * G * C * G * C * A * G * A * mC * mU * mU * mC * m5lC	GCACAAGGGCGCAGACUUCC	X000X XXXXX XXXX
WV-11994	lG * Geom5CeoAeom5Ceo * A * A * G * G * G * C * G * C * A * G * mA * mC * mU * mU * m5lC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	X000X XXXXX XXXX
WV-11995	lG * GeoGeom5CeoAeo * C * A * A * G * G * G * C * G * C * A * mG * mA * mC * mU * lT	GGGCACAAGGGCGCAGACUT	X000X XXXXX XXXX
WV-	lA * GeoGeoGeom5Ceo * A * C * A * A * G * G * G * C * G * C *	AGGGCACAAGGGCGCAGACT	X000X XXXXX

【０２４６】

【表３２】

11996	mA * mG * mA * mC * lT		XXXXX XXXX
WV-11997	m5lC * AeoGeoGeoGeo * C * A * C * A * A * G * G * G * C * G * mC * mA * mG * mA * m5lC	CAGGGCACAAGGGCGCAGAC	X000X XXXXX XXXX XXXX
WV-11998	lA * GeoGeoGeom5Ceo * G * C * A * G * A * C * T * T * C * C * Aeo * AeoAeoGeo * lG	AGGGCGCAGACTTCCAAAGG	X000X XXXXX XXXX X00X
WV-11999	lA * AeoGeoGeoGeo * C * G * C * A * G * A * C * T * T * C * m5Ceo * AeoAeoAeo * lG	AAGGGCGCAGACTTCCAAAG	X000X XXXXX XXXX X00X
WV-12000	m5lC * AeoAeoGeoGeo * G * C * G * C * A * G * A * C * T * T * m5Ceo * m5CeoAeoAeo * lA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	X000X XXXXX XXXX X00X
WV-12001	lA * m5CeoAeoAeoGeo * G * G * C * G * C * A * G * A * A * C * T * Teo * m5Ceom5CeoAeo * lA	ACAAGGGCGCAGACTTCCAA	X000X XXXXX XXXX X00X
WV-12002	m5lC * Aeom5CeoAeoAeo * G * G * G * C * G * C * C * A * G * A * A * C * Teo * Teom5Ceom5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	X000X XXXXX XXXX X00X
WV-12003	lG * m5CeoAeom5CeoAeo * A * G * G * G * C * G * C * C * A * G * A * m5Ceo * TeoTeom5Ceo * m5lC	GCACAAGGGCGCAGACTTCC	X000X XXXXX XXXX X00X
WV-12004	lG * Geom5CeoAeom5Ceo * A * A * G * G * G * C * G * C * C * A * G * Aeo * m5CeoTeoTeo * m5lC	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	X000X XXXXX XXXX X00X
WV-12005	lG * GeoGeom5CeoAeo * C * A * A * G * G * G * C * G * C * C * A * Geo * Aeom5CeoTeo * lT	GGGCACAAGGGCGCAGACTT	X000X XXXXX XXXX X00X
WV-12006	lA * GeoGeoGeom5Ceo * A * C * A * A * G * G * G * C * G * C * C * Aeo * GeoAeom5Ceo * lT	AGGGCACAAGGGCGCAGACT	X000X XXXXX XXXX X00X
WV-12007	m5lC * AeoGeoGeoGeo * C * A * C * A * A * G * G * G * C * G * m5Ceo * AeoGeoAeo * m5lC	CAGGGCACAAGGGCGCAGAC	X000X XXXXX XXXX X00X

WV-12008	POT * fG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mG * fG * mC * fU * mC * fC * mG * T * mU	TGCAGACUUCCAAAGGCUCCGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12009	POT * fC * mGfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfA * mA * fG * mG * fC * mU * fC * mC * T * mU	TCGCAGACUUCCAAAGGCUCCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12010	POT * fG * mCfG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mA * fA * mG * fG * mC * fU * mC * T * mU	TGCGCAGACUUCCAAAGGCUCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12011	POT * fG * mGfC * mGfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mA * fA * mA * fG * mG * fC * mU * T * mU	TGGCGCAGACUUCCAAAGGCUTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12012	POT * fG * mGfG * mCfG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mC * fA * mA * fA * mG * fG * mC * T * mU	TGGGCGCAGACUUCCAAAGGCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12013	POT * fA * mGfG * mGfC * mGfC * mAfG * mAfC * mUfU * mC * fC * mA * fA * mA * fG * mG * T * mU	TAGGGCGCAGACUUCCAAAGGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX

【０２４７】

【表３３】

WV-12014	POT * fA * mAfG * mGfG * mCfG * mCfA * mGfA * mCfU * mU * fC * mC * fA * mA * fA * mG * T * mU	TAAGGGCGCAGACUUCCAAAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12015	POT * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mGfC * mAfG * mAfC * mU * fU * mC * fC * mA * fA * mA * T * mU	TCAAGGGCGCAGACUUCCAAATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12016	POT * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfG * mCfA * mGfA * mC * fU * mU * fC * mC * fA * mA * T * mU	TACAAGGGCGCAGACUUCCAATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12017	POT * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mGfC * mAfG * mA * fC * mU * fU * mC * fC * mA * T * mU	TCACAAGGGCGCAGACUUCCATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12018	POT * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfG * mCfA * mG * fA * mC * fU * mU * fC * mC * T * mU	TGCACAAGGGCGCAGACUUCCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12019	POT * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mGfC * mGfC * mA * fG * mA * fC * mU * fU * mC * T * mU	TGGCACAAGGGCGCAGACUUCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12020	POT * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfG * mC * fA * mG * fA * mC * fU * mU * T * mU	TGGGCACAAGGGCGCAGACUUTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12021	POT * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mG * fC * mA * fG * mA * fC * mU * T * mU	TAGGGCACAAGGGCGCAGACUTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12022	POT * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mC * fG * mC * fA * mG * fA * mC * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCGCAGACTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12023	POT * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mG * fC * mG * fC * mA * fG * mA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCGCAGATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12024	POT * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mG * fG * mC * fG * mC * fA * mG * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCGCAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12025	POT * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mG * fG * mG * fC * mG * fC * mA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCGCATU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12026	POT * fG * mAfG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mA * fG * mG * fG * mC * fG * mC * T * mU	TGAGGCAGGGCACAAGGGCGCTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12027	POT * fG * mGfA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mA * fA * mG * fG * mG * fC * mG * T * mU	TGGAGGCAGGGCACAAGGGCGTU	XX0XO XOX0X 0X0XX XXXXX XX
WV-12028	POT * fG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfA * mGfGmCfUmCfCmG * T * mU	TGCAGACUUCCAAAGGCUCCGTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12029	POT * fC * mGfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfA * mAfGmGfCmUfCmC * T * mU	TCGCAGACUUCCAAAGGCUCCTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12030	POT * fG * mCfG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfA * mAfAmGfGmCfUmC * T * mU	TGCGCAGACUUCCAAAGGCUCTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12031	POT * fG * mGfC * mGfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfC * mAfAmAfGmGfCmU * T * mU	TGGCGCAGACUUCCAAAGGCUTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX

【０２４８】

【表３４】

WV-12032	POT * fG * mGfG * mCfG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfC * mCfAmAfAmGfGmC * T * mU	TGGGCGCAGACUUCCAAAGGCTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12033	POT * fA * mGfG * mGfC * mGfC * mAfG * mAfC * mUfU * mCfCmAfAmAfGmG * T * mU	TAGGGCGCAGACUUCCAAAGGTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12034	POT * fA * mAfG * mGfG * mCfG * mCfA * mGfA * mCfU * mUfCmCfAmAfAmG * T * mU	TAAGGGCGCAGACUUCCAAAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12035	POT * fC * mAfA * mGfG * mGfC * mGfC * mAfG * mAfC * mUfUmCfCmAfAmA * T * mU	TCAAGGGCGCAGACUUCCAAATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12036	POT * fA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfG * mCfA * mGfA * mCfUmUfCmCfAmA * T * mU	TACAAGGGCGCAGACUUCCAATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12037	POT * fC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mGfC * mAfG * mAfCmUfUmCfCmA * T * mU	TCACAAGGGCGCAGACUUCCATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12038	POT * fG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfG * mCfA * mGfAmCfUmUfCmC * T * mU	TGCACAAGGGCGCAGACUUCCTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12039	POT * fG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mGfC * mAfGmAfCmUfUmC * T * mU	TGGCACAAGGGCGCAGACUUCTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12040	POT * fG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfG * mCfAmGfAmCfUmU * T * mU	TGGGCACAAGGGCGCAGACUUTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12041	POT * fA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfC * mGfCmAfGmAfCmU * T * mU	TAGGGCACAAGGGCGCAGACUTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12042	POT * fC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfG * mCfGmCfAmGfAmC * T * mU	TCAGGGCACAAGGGCGCAGACTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12043	POT * fG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfG * mGfCmGfCmAfGmA * T * mU	TGCAGGGCACAAGGGCGCAGATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12044	POT * fG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfG * mGfGmCfGmCfAmG * T * mU	TGGCAGGGCACAAGGGCGCAGTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12045	POT * fA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfA * mGfGmGfCmGfCmA * T * mU	TAGGCAGGGCACAAGGGCGCATU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12046	POT * fG * mAfG * mGfC * mAfG * mGfG * mCfA * mCfA * mAfGmGfGmCfGmC * T * mU	TGAGGCAGGGCACAAGGGCGCTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX
WV-12047	POT * fG * mGfA * mGfG * mCfA * mGfG * mGfC * mAfC * mAfAmGfGmGfCmG * T * mU	TGGAGGCAGGGCACAAGGGCGTU	XX0XO XOX0X 0X0XO OOOOO XX

WV-12049	rC rC rC rU rC rA rU rC rU rA rC rU rG rU rG rU rG rC rA rC	CCCUCAUCUACUGUGUGCAC	OOOOO OOOOO OOOOO OOOO
WV-	m5Ceo * m5CeoTeom5CeoAeo * G * G * C * C * C * C * C * A *	CCTCAGGCCCCCAGGTTACC	X0OOX XXXXX

【０２４９】

【表３５】

12213	G * G * TeoTeoAeom5Ceo * m5Ceo		XXXXX OOOX
WV-12258	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * RC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR RSSSS SSSSS SSSS
WV-12259	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * RT * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SRSSS SSSSS SSSS
WV-12260	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * RG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSRSS SSSSS SSSS
WV-12261	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSRS SSSSS SSSS
WV-12262	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSSSS SSSS
WV-12263	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS RSSSS SSSS
WV-12264	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS SRSSS SSSS
WV-12265	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * RA * SG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12266	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * RG * Sm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS SSSRS SSSS
WV-12267	Geo * STeo * STeo * SGeo * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS SSSSR SSSS
WV-12268	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * RC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	SOOOR RSSSS SSSSS SSSS
WV-12269	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * RT * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	SOOOR SRSSS SSSSS SSSS
WV-12270	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * RG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS
WV-12271	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS
WV-12272	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-12273	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-12274	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	SOOOR SSSSS

【０２５０】

【表３６】

12275	* RA * SG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC		SSRSS SSSS
WV-12276	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * RG * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	SOOOR SSSSS SSSRS SSSS
WV-12277	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * RmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GTTGATCTGTAGCAGGCAGC	SOOOR SSSSS SSSSR SSSS

WV-12278	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * RC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS RSSSS SSSSR OOOS
WV-12279	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * RT * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SRSSS SSSSR OOOS
WV-12280	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * RG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSRSS SSSSR OOOS
WV-12281	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSRS SSSSR OOOS
WV-12282	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-12283	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS RSSSR OOOS
WV-12284	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS SRSSR OOOS
WV-12285	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * RA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS SSRSR OOOS
WV-12286	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * RG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS SSSRROOOS
WV-12287	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS SSSSR OOOS

WV-12288	Geo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SAeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	SOOOR SSSSS SSRSS OOOS
WV-12289	mG * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12290	Geo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12291	mG * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SAeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-	mG * SmG * SmC * SmA * SmC * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	SSSSR SSSSS

【０２５１】

【表３７】

12292	* SC * RA * SG * SAeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo		SSRSS OOOS
WV-12293	mG * SmG * SmC * SmA * Sm5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SAeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	SSSSR SSSSS SSRSS OOOS
WV-12294	Geo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SfA * SfC * SfU * SfU * SfC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12295	fG * SfG * SfC * SfA * SfC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SAeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-12296	fG * SfG * SfC * SfA * SfC * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SAeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	SSSSR SSSSS SSRSS OOOS
WV-12297	fG * SfG * SfC * SfA * Sm5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SAeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	SSSSR SSSSS SSRSS OOOS
WV-12298	fG * SfG * SfC * SfA * SfC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SSSSS SSSSS SSRSS SSSS
WV-12299	fG * SfG * SfC * SfA * SfC * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SSSSR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12300	mG * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SfA * SfC * SfU * SfU * SfC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SSSSS SSSSS SSRSS SSSS
WV-12301	mG * SmG * SmC * SmA * SmC * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SfA * SfC * SfU * SfU * SfC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SSSSR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12302	mG * SmG * SmC * SmA * Sm5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SfA * SfC * SfU * SfU * SfC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SSSSR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12425	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SOOOR SSSSS RSSSS OOOS
WV-12426	mG * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-12427	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-12428	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS RSSSS OOOS
WV-12429	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS RSSSS OOOS
WV-12430	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SfC * SfA * SfG * SfC * SfU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-12431	fG * SfU * SfU * SfG * SfA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-	fG * SfU * SfU * SfG * SfA * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS

【０２５２】

【表３８】

12432	* SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	RSSSS OOOS
WV-12433	fG * SfU * SfU * SfG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo		SSSSR SSSSS RSSSS OOOS
WV-12434	fG * SfU * SfU * SfG * SfA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GUUGATCTGTAGCAGCAGCU	SSSSS SSSSS RSSSS SSSS
WV-12435	fG * SfU * SfU * SfG * SfA * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GUUGATCTGTAGCAGCAGCU	SSSSR SSSSS RSSSS SSSS
WV-12436	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SfC * SfA * SfG * SfC * SfU	GUUGATCTGTAGCAGCAGCU	SSSSS SSSSS RSSSS SSSS
WV-12437	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SfC * SfA * SfG * SfC * SfU	GUUGATCTGTAGCAGCAGCU	SSSSR SSSSS RSSSS SSSS
WV-12438	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SfC * SfA * SfG * SfC * SfU	GUUGATCTGTAGCAGCAGCU	SSSSR SSSSS RSSSS SSSS
WV-12509	Geo * SAeoGeom5CeoGeo * RG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * ST * Sm5Ceom5CeoAeoAeo * SAeo	GAGCGGAGAAACCCTCCAAA	SOOOR SRSSS SSSSS OOOS
WV-12510	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * RG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SOOOR SSRSS SSSSS OOOS
WV-12511	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * RC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	SOOOR SSSRS SSSSS OOOS
WV-12512	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * RG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	SOOOR SSSSR SSSSS OOOS
WV-12513	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * RA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	SOOOR SSSSS RSSSS OOOS
WV-12514	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * RG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	SOOOR SSSSS SRSSS OOOS
WV-12515	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * RT * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOOR SSSSS SSRSS OOOS
WV-12516	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * RC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOOR SSSSS SSSRS OOOS
WV-12517	m5Ceo * Sm5CeoAeoAeoGeo * RG * SC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RGeoAeoAeoAeo * Sm5Ceo	CCAAGGCTGAGCGGAGAAAC	SOOOR SSSSS SSSSR OOOS
WV-12518	Teo * Sm5Ceom5CeoAeoAeo * RG * SG * SC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SAeoGeoAeoAeo * SAeo	TCCAAGGCTGAGCGGAGAAA	SOOOR SSSSS SSSSS OOOS
WV-12519	Geo * SAeoGeom5CeoGeo * RG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * ST * SmC * SmC * SmA * SmA	GAGCGGAGAAACCCTCCAAA	SOOOR SRSSS SSSSS SSSS
WV-	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * RG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC	TGAGCGGAGAAACCCUCCAA	SOOOR SSRSS

【０２５３】

【表３９】

12520	* SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA		SSSSS SSSS
WV-12521	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * RC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SmC * SmU * SmC * SmC * SmA	CTGAGCGGAGAAACCCUCCA	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS
WV-12522	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * RG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC	GCTGAGCGGAGAAACCCUCC	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-12523	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * RA * SG * SC * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SmC * SmC * SmC * SmU * SmC	GGCTGAGCGGAGAAACCCUC	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-12524	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * RG * SA * SG * SC * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmC * SmU	AGGCTGAGCGGAGAAACCCU	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-12525	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * RT * SG * SA * SG * SC * SC * SG * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmC	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-12526	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * RC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SmA * SmA * SmA * SmC * SmC	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOOR SSSSS SSSRS SSSS

WV-12527	m5Ceo * Sm5CeoAeoAeoGeo * RG * SC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SA * RmG * SmA * SmA * SmA * SmC	CCAAGGCTGAGCGGAGAAAC	SOOOR SSSSS SSSSR SSSS
WV-12528	Teo * Sm5Ceom5CeoAeoAeo * RG * SG * SC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SmA * SmG * SmA * SmA * SmA	TCCAAGGCTGAGCGGAGAAA	SOOOR SSSSS SSSSS SSSS
WV-12529	mG * SmA * SmG * SmC * SGeo * RG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * ST * Sm5Ceom5CeoAeoAeo * SAeo	GAGCGGAGAAACCCTCCAAA	SSSSR SRSSS SSSSS OOOS
WV-12530	mU * SmG * SmA * SmG * Sm5Ceo * RG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	UGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SSSSR SSRSS SSSSS OOOS
WV-12531	mC * SmU * SmG * SmA * SGeo * RC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CUGAGCGGAGAAACCCTCCA	SSSSR SSSRS SSSSS OOOS
WV-12532	mG * SmC * SmU * SmG * SAeo * RG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCUGAGCGGAGAAACCCTCC	SSSSR SSSSR SSSSS OOOS
WV-12533	mG * SmG * SmC * SmU * SGeo * RA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCUGAGCGGAGAAACCCTC	SSSSR SSSSS RSSSS OOOS
WV-12534	mA * SmG * SmG * SmC * STeo * RG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	SSSSR SSSSS SRSSS OOOS
WV-12535	mA * SmA * SmG * SmG * Sm5Ceo * RT * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SSSSR SSSSS SSRSS OOOS
WV-12536	mC * SmA * SmA * SmG * SGeo * RC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SSSSR SSSSS SSSRS OOOS
WV-12537	mC * SmC * SmA * SmA * SGeo * RG * SC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SA * RGeoAeoAeoAeo * Sm5Ceo	CCAAGGCTGAGCGGAGAAAC	SSSSR SSSSS SSSSR OOOS

【０２５４】

【表４０】

WV-12538	mU * SmC * SmC * SmA * SAeo * RG * SG * SC * ST * SG * SA * SG * SC * SG * SG * SAeoGeoAeoAeo * SAeo	UCCAAGGCTGAGCGGAGAAA	SSSSR SSSSS SSSSS OOOS
WV-12539	mG * STeon001Geon001m5Ceon001mA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOOS
WV-12540	mG * STeoGeom5CeomA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGn001mAn001mGn001mG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-12541	mG * STeon001Geon001m5Ceon001mA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGn001mAn001mGn001mG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-12542	mG * STeon001Geon001m5Ceon001mA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-12543	mG * STeon001Geon001m5Ceon001mA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTGGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-12544	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS

WV-13213	Aeo * Aeom5CeoTeom5Ceo * A * G * G * C * C * C * C * C * T * A * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * Geo	AACTCAGGCCCCCTACCCTG	XOOOX XXXXX XXXXX OOOX
WV-13411	Geo * RAeo * RGeo * RGeo * RAeo * RG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SG * SGeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * Rm5Ceo	GAGGAGGCCGTGCAGGGCTC	RRRRR SRSSS SSSSS RRRR
WV-13412	Aeo * RGeo * RAeo * RGeo * RGeo * RA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SGeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCT	RRRRR SSRSS SSSSS RRRR
WV-13413	Teo * RAeo * RGeo * RAeo * RGeo * RG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SAeo * RGeo * RGeo * Rm5Ceo	TAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	RRRRR SSSRS SSSSS RRRR
WV-13414	Aeo * RTeo * RAeo * RGeo * RAeo * RG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * Sm5Ceo * RAeo * RGeo * RGeo * RGeo	ATAGAGGAGGCCGTGCAGGG	RRRRR SSSSR SSSSS RRRR
WV-13415	m5Ceo * RAeo * RTeo * RAeo * RGeo * RA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SGeo * Rm5Ceo * RAeo * RGeo * RGeo	CATAGAGGAGGCCGTGCAGG	RRRRR SSSSS RSSSS RRRR
WV-13416	Aeo * Rm5Ceo * RAeo * RTeo * RAeo * RG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * STeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * RGeo	ACATAGAGGAGGCCGTGCAG	RRRRR SSSSS SRSSS RRRR
WV-13417	m5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RTeo * RA * SG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SGeo * RTeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo	CACATAGAGGAGGCCGTGCA	RRRRR SSSSS SSRSS RRRR
WV-	Geo * SAeoGeoGeoAeo * RG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC *	GAGGAGGCCGTGCAGGGCTC	SOOOR SRSSS

【０２５５】

【表４１】

13418	SA * SG * SGeoGeom5CeoTeo * Sm5Ceo		SSSSS OOOS
WV-13419	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * RA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCT	SOOOR SSRSS SSSSS OOOS
WV-13420	Teo * SAeoGeoAeoGeo * RG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	TAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	SOOOR SSSRS SSSSS OOOS
WV-13421	Aeo * STeoAeoGeoAeo * RG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	ATAGAGGAGGCCGTGCAGGG	SOOOR SSSSR SSSSS OOOS
WV-13422	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * RA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CATAGAGGAGGCCGTGCAGG	SOOOR SSSSS RSSSS OOOS
WV-13423	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * RG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACATAGAGGAGGCCGTGCAG	SOOOR SSSSS SRSSS OOOS
WV-13424	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * RA * SG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACATAGAGGAGGCCGTGCA	SOOOR SSSSS SSRSS OOOS
WV-13425	Geo * SAeoGeoGeoAeo * RG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SG * SmG * SmC * SmU * SmC	GAGGAGGCCGTGCAGGGCUC	SOOOR SRSSS SSSSS SSSS
WV-13426	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * RA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SmG * SmG * SmC * SmU	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCU	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS
WV-13427	Teo * SAeoGeoAeoGeo * RG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SmA * SmG * SmG * SmC	TAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS
WV-13428	Aeo * STeoAeoGeoAeo * RG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	ATAGAGGAGGCCGTGCAGGG	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-13429	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * RA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CATAGAGGAGGCCGTGCAGG	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-13430	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * RG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * SmU * SmG * SmC * SmA * SmG	ACATAGAGGAGGCCGUGCAG	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-13431	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * RA * SG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SmG * SmU * SmG * SmC * SmA	CACATAGAGGAGGCCGUGCA	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-13432	mG * SmA * SmG * SmG * SmA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SG * SGeoGeom5CeoTeo * Sm5Ceo	GAGGAGGCCGTGCAGGGCTC	SSSSS SRSSS SSSSS OOOS
WV-13433	mA * SmG * SmA * SmG * SmG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGAGGCCGTGCAGGGCT	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-13434	mU * SmA * SmG * SmA * SmG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	UAGAGGAGGCCGTGCAGGGC	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-13435	mA * SmU * SmA * SmG * SmA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	AUAGAGGAGGCCGTGCAGGG	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-	mC * SmA * SmU * SmA * SmG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * SG *	CAUAGAGGAGGCCGTGCAGG	SSSSS SSSSS

【０２５６】

【表４２】

13436	RC * SC * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo		RSSSS OOOS
WV-13437	mA * SmC * SmA * SmU * SmA * SG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACAUAGAGGAGGCCGTGCAG	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-13438	mC * SmA * SmC * SmA * SmU * SA * SG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACAUAGAGGAGGCCGTGCA	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-13625	lG * Geo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Aeo * 1A	GGCACAAGGGCGCAGACTTC CAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX XXX
WV-13626	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * 1A * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * lT * Teo * m5Ceo * m5Ceo * 1A	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13627	m5lC * Aeo * m5Ceo * 1A * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * lT * m5Ceo * m5Ceo * 1A	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13628	m5lC * Aeo * m5lC * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5lC * m5Ceo * 1A	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13629	m5lC * 1A * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * 1A	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXX
WV-13630	m5lC * 1A * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXX
WV-13631	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * 1A	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXX
WV-13632	m5lC * A * m5Ceo * Aeo * Aeo * Geo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo * C * 1A	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXX
WV-13633	m5lC * Aeo * C * Aeo * Aeo * Geo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * m5Ceo * Teo * Teo * C * m5Ceo * 1A	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXX
WV-13634	m5lC * Aeo * m5Ceo * A * Aeo * Geo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * m5Ceo * Teo * T * m5Ceo * m5Ceo * 1A	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXX
WV-13635	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * A * Geo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * m5Ceo * T * Teo * m5Ceo * m5Ceo * 1A	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXX

WV-13636	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * 1A * G * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * lT * Teo * m5Ceo * m5Ceo * 1A	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13637	m5lC * Aeo * m5Ceo * 1A * Aeo * G * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * lT * m5Ceo * m5Ceo * 1A	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13638	m5lC * Aeo * m5lC * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5lC * m5Ceo * 1A	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-	m5lC * 1A * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SG * SC * RA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX SSSSS

【０２５７】

【表４３】

13639	* SG * SA * SC * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * lA		RSSSX XXXX
WV-13640	m5lC * lA * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13641	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13642	m5lC * A * m5Ceo * Aeo * Aeo * Geo * G * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo * C * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSXX XXXX
WV-13643	m5lC * Aeo * C * Aeo * Aeo * Geo * G * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * Teo * Teo * C * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSXX XXXX
WV-13644	m5lC * Aeo * m5Ceo * A * Aeo * Geo * G * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * Teo * T * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSXX XXXX
WV-13645	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * A * Geo * G * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * T * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSXX XXXX
WV-13646	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * A * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13647	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * lA * G * G * G * C * A * C * A * G * A * C * lT * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13648	m5lC * Aeo * m5Ceo * lA * Aeo * G * G * G * C * A * C * A * G * A * C * Teo * lT * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13649	m5lC * Aeo * m5lC * Aeo * Aeo * G * G * G * C * A * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5lC * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13650	m5lC * lA * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * A * C * A * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13651	m5lC * lA * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * A * C * A * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13652	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * A * C * A * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13653	m5lC * A * m5Ceo * Aeo * Aeo * Geo * G * G * G * C * A * C * A * C * A * G * A * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo * C * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13654	m5lC * Aeo * C * Aeo * Aeo * Geo * G * G * C * A * C * A * G * A * m5Ceo * Teo * Teo * C * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13655	m5lC * Aeo * m5Ceo * A * Aeo * Geo * G * G * G * C * A * C * A * G * A * m5Ceo * Teo * T * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-13656	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * A * Geo * G * G * G * C * A * C * A * G * A * m5Ceo * T * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

【０２５８】

【表４４】

WV-13657	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * lA * G * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * lT * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13658	m5lC * Aeo * m5Ceo * lA * Aeo * G * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * lT * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13659	m5lC * Aeo * m5lC * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5lC * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13660	m5lC * lA * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13661	m5lC * lA * m5Cco * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13662	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * Teo * Teo * m5Ceo * m5lC * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX SSSSS RSSSX XXXX
WV-13663	m5lC * A * m5Ceo * Aeo * Aeo * Geo * G * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo * C * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSXX XXXX
WV-13664	m5lC * Aeo * C * Aeo * Aeo * Geo * G * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * Teo * Teo * C * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSXX XXXX
WV-13665	m5lC * Aeo * m5Cco * A * Aeo * Geo * G * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * Teo * T * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSXX XXXX
WV-13666	m5lC * Aeo * m5Ceo * Aeo * A * Geo * G * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * m5Ceo * T * Teo * m5Ceo * m5Ceo * lA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	XXXXX XSSSS RSSXX XXXX
WV-13667	Geo * Geo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo * Aeo * Aeo * Aeo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC CAAA	XXXXX XXXXX XXXXX XXX
WV-13880	mG * STeoTeoAeomC * RC * RG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOR RSSSS SSSSR SSSS
WV-13881	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * RC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOR SRSSS SSSSR SSSS
WV-13882	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * RC * SA * ST * SC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOR SSRSS SSSSR SSSS
WV-13883	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * SC * RA * ST * SC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOR SSSRS SSSSR SSSS
WV-13884	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * SC * SA * RT * SC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-13885	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * SC * SA * ST * RC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOR SSSSS RSSSR SSSS
WV-	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * RC *	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOR SSSSS

【０２５９】

【表４５】

13886	SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU		SRSSR SSSS
WV-13887	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * RC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOR SSSSS SSRSR SSSS
WV-13888	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * RC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOR SSSSS SSSRR SSSS
WV-13889	mG * STeoTeoAeomC * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOR SSSSS SSSSR SSSS
WV-13890	Geo * STeoTeoAeom5Ceo * RC * RG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeoGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	SOOOR RSSSS SSSSR OOOS
WV-13891	Geo * STeoTeoAeom5Ceo * RC * SG * RC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeoGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	SOOOR SRSSS SSSSR OOOS
WV-13892	Geo * STeoTeoAeom5Ceo * RC * SG * SC * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeoGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	SOOOR SSRSS SSSSR OOOS
WV-13893	Geo * STeoTeoAeom5Ceo * RC * SG * SC * SC * RA * ST * SC * SC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeoGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	SOOOR SSSRS SSSSR OOOS
WV-13894	Geo * STeoTeoAeom5Ceo * RC * SG * SC * SC * SA * RT * SC * SC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeoGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	SOOOR SSSSR SSSSR OOOS
WV-13895	Geo * STeoTeoAeom5Ceo * RC * SG * SC * SC * SA * ST * RC * SC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeoGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	SOOOR SSSSS RSSSR OOOS
WV-13896	Geo * STeoTeoAeom5Ceo * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * RC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeoGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	SOOOR SSSSS SRSSR OOOS
WV-13897	Geo * STeoTeoAeom5Ceo * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * RC * SC * RGeom5Ceom5CeoGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	SOOOR SSSSS SSRSR OOOS
WV-13898	Geo * STeoTeoAeom5Ceo * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * RC * RGeom5Ceom5CeoGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	SOOOR SSSSS SSSRR OOOS
WV-13899	Geo * STeoTeoAeom5Ceo * RC * SG * SC * SC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RGeom5Ceom5CeoGeo * STeo	GTTACCGCCATCCCCGCCGT	SOOOR SSSSS SSSSR OOOS
WV-13900	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * RA * ST * SC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOR RSSSS SSSSR SSSS
WV-13901	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * RT * SC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOR SRSSS SSSSR SSSS
WV-13902	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * RC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOR SSRSS SSSSR SSSS
WV-13903	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * RC * SC * SC * SG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOR SSSRS SSSSR SSSS

【０２６０】

【表４６】

WV-13904	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * SC * RC * SC * SG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-13905	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * SC * RC * SG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOR SSSSS RSSSR SSSS
WV-13906	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * SC * SC * RG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOR SSSSS SRSSR SSSS
WV-13907	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SG * RC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOR SSSSS SSRSR SSSS
WV-13908	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SG * SC * RC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOR SSSSS SSSRR SSSS

WV-13909	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOR SSSSS SSSSR SSSS
WV-13910	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * RA * ST * SC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	SOOOR RSSSS SSSSR OOOS
WV-13911	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * RT * SC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	SOOOR SRSSS SSSSR OOOS
WV-13912	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * RC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	SOOOR SSRSS SSSSR OOOS
WV-13913	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * SC * RC * SC * SC * SG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	SOOOR SSSRS SSSSR OOOS
WV-13914	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * SC * SC * RC * SC * SG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	SOOOR SSSSR SSSSR OOOS
WV-13915	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * SC * SC * SC * RC * SG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	SOOOR SSSSS RSSSR OOOS
WV-13916	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * RG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	SOOOR SSSSS SRSSR OOOS
WV-13917	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * SG * RC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	SOOOR SSSSS SSRSR OOOS
WV-13918	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * SG * SC * RC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	SOOOR SSSSS SSSRR OOOS
WV-13919	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RC * SA * ST * SC * SC * SC * SC * SG * SC * SC * RGeoTeoAeoGeo * Sm5Ceo	ACCGCCATCCCCGCCGTAGC	SOOOR SSSSS SSSSR OOOS
WV-13920	m5Ceo * RAeoAeoGeoGeo * RG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * Rm5Ceo * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	ROOOR SSSRS SSSSR SSSS
WV-	Aeo * Rm5CeoAeoAeoGeo * RG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA	ACAAGGGCGCAGACTTCCAA	ROOOR SSSSR

【０２６１】

【表４７】

13921	* SC * ST * RTeo * SmC * SmC * SmA * SmA	CACAAGGGCGCAGACTUCCA	SSSSR SSSS
WV-13922	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * RTeo * SmU * SmC * SmC * SmA		ROOOR SSSSS RSSSR SSSS
WV-13923	Geo * Rm5CeoAeom5CeoAeo * RA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * Rm5Ceo * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCGCAGACUUCC	ROOOR SSSSS SRSSR SSSS
WV-13924	Geo * RGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * RAeo * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	ROOOR SSSSS SSRSR SSSS
WV-13925	m5Ceo * RAeoAeoGeoGeo * RG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * Rm5Ceom5CeoAeoAeo * RAeo	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	ROOOR SSSRS SSSSR OOOR
WV-13926	Aeo * Rm5CeoAeoAeoGeo * RG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * RTeom5Ceom5CeoAeo * RAeo	ACAAGGGCGCAGACTTCCAA	ROOOR SSSSR SSSSR OOOR
WV-13927	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * RTeoTeom5Ceom5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	ROOOR SSSSS RSSSR OOOR
WV-13928	Geo * Rm5CeoAeom5CeoAeo * RA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * Rm5CeoTeoTeom5Ceo * Rm5Ceo	GCACAAGGGCGCAGACTTCC	ROOOR SSSSS SRSSR OOOR
WV-13929	Geo * RGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * RAeom5CeoTeoTeo * Rm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	ROOOR SSSSS SSRSR OOOR
WV-13930	m5Ceo * RAeo * RGeo * RGeo * RG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RAeo	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	RRRRR SSSRS SSSSR RRRR
WV-13931	Aeo * Rm5Ceo * RAeo * RTeo * RAeo * RG * SA * SG * SG * SA * SG * SG * RC * SC * SG * Teo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * RGeo	ACATAGAGGAGGCCGTGCAG	RRRRR SSSSS SRSSX RRRR
WV-13932	m5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	RRRRR SSSSS RSSSR RRRR
WV-13933	Geo * Rm5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo	GCACAAGGGCGCAGACTTCC	RRRRR SSSSS SRSSR RRRR
WV-13934	Geo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * RAeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * Rm5Ceo	GGCACAAGGGCGCAGACTTC	RRRRR SSSSS SSRSR RRRR
WV-13935	m5Ceo * RAeoAeoGeoGeo * RG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * Rm5Ceo * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	ROOOR SSSRS SSSSR SSSS
WV-13936	Aeo * Rm5CeoAeoAeoGeo * RG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * RTeo * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCACAGACTTCCAA	ROOOR SSSSR SSSSR SSSS

WV-13937	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * RTeo * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACTUCCA	ROOOR SSSSS RSSSR SSSS
WV-	Geo * Rm5CeoAeom5CeoAeo * RA * SG * SG * SG * SC * SA * SC *	GCACAAGGGCA CAGACUUCC	ROOOR SSSSS

【０２６２】

【表４８】

13938	RA * SG * SA * Rm5Ceo * SmU * SmU * SmC * SmC		SRSSR SSSS
WV-13939	Geo * RGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * RAeo * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	ROOOR SSSSS SSRSR SSSS
WV-13940	m5Ceo * RAeoAeoGeoGeo * RG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * Rm5Ceom5CeoAeoAeo * RAeo	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	ROOOR SSSRS SSSSR OOOR
WV-13941	Aeo * Rm5CeoAeoAeoGeo * RG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * RTeom5Ceom5CeoAeo * RAeo	ACAAGGGCACAGACTTCCAA	ROOOR SSSSR SSSSR OOOR
WV-13942	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * RTeoTeom5Ceom5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	ROOOR SSSSS RSSSR OOOR
WV-13943	Geo * Rm5CeoAeom5CeoAeo * RA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * Rm5CeoTeoTeom5Ceo * Rm5Ceo	GCACAAGGGCA CAGACTTCC	ROOOR SSSSS SRSSR OOOR
WV-13944	Geo * RGeom5CeoAeom5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * RAeom5CeoTeoTeo * Rm5Ceo	GGCACAAGGGCA CAGACTTC	ROOOR SSSSS SSRSR OOOR
WV-13945	m5Ceo * RAeo * RAeo * RGeo * RGeo * RG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RAeo	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	RRRRR SSSRS SSSSR RRRR
WV-13946	Aeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RGeo * RG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo	ACAAGGGCACAGACTTCCAA	RRRRR SSSSR SSSSR RRRR
WV-13947	m5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RRRRR SSSSS RSSSR RRRR
WV-13948	Geo * Rm5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo	GCACAAGGGCA CAGACTTCC	RRRRR SSSSS SRSSR RRRR
WV-13949	Geo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * RAeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * Rm5Ceo	GGCACAAGGGCA CAGACTTC	RRRRR SSSSS SSRSR RRRR
WV-13950	Aeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RGeo * RG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * ST * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo	ACAAGGGCGCAGACTTCCAA	RRRRR SSSSR SSSSR RRRR
WV-13951	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SG * RC * SA * SG * SA * SC * RTeo * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACTUCCA	ROOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-13952	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * SA * RG * SA * SC * RTeo * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACTUCCA	ROOOR SSSSS SRSSR SSSS
WV-13953	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SA * RC * SA * SG * SA * SC * RTeo * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACTUCCA	ROOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-13954	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SA * SC * RTeo * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACTUCCA	ROOOR SSSSS SRSSR SSSS

WV-	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SG * RC *	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	ROOOR SSSSR SSSSR

【０２６３】

【表４９】

13955	SA * SG * SA * SC * RTeoTeom5Ceom5Ceo * RAeo		OOOR
WV-13956	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * SA * RG * SA * SC * RTeoTeom5Ceom5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	ROOOR SSSSS SRSSR OOOR
WV-13957	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SA * RC * SA * SG * SA * SC * RTeoTeom5Ceom5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	ROOOR SSSSR SSSSR OOOR
WV-13958	m5Ceo * RAeom5CeoAeoAeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SA * SC * RTeoTeom5Ceom5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	ROOOR SSSSS SRSSR OOOR

WV-13959	m5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RG * SG * SG * SC * SG * RC * SA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	RRRRR SSSSR SSSSR RRRR
WV-13960	m5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * SA * RG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RRRRR SSSSS SRSSR RRRR
WV-13961	m5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RG * SG * SG * SC * SA * RC * SA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RRRRR SSSSR SSSSR RRRR
WV-13962	m5Ceo * RAeo * Rm5Ceo * RAeo * RAeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RRRRR SSSSS SRSSR RRRR
WV-14059	Aeo * RTeo * Rm5Ceo * RTeo * RGeo * RT * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * RTeo * Rm5Ceo	ATCTGTAGCAGCAGCTTCTC	RRRRR SRSSS SSSSR RRRR
WV-14061	Teo * RGeo * RAeo * RTeo * Rm5Ceo * RT * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * Rm5Ceo	TGATCTGTAGCAGCAGCTTC	RRRRR SSSRS SSSSR RRRR
WV-14060	Geo * RAeo * RTeo * Rm5Ceo * RTeo * RG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * RTeo	GATCTGTAGCAGCAGCTTCT	RRRRR SSRSS SSSSR RRRR
WV-14062	Teo * RTeo * RGeo * RAeo * RTeo * RC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo * RTeo	TTGATCTGTAGCAGCAGCTT	RRRRR SSSSR SSSSR RRRR
WV-14063	Geo * RTeo * RTeo * RGeo * RAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	RRRRR SSSSS RSSSR RRRR
WV-14064	Geo * RGeo * RTeo * RTeo * RGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * RGeo * Rm5Ceo	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	RRRRR SSSSS SRSSR RRRR
WV-14065	Geo * RGeo * RGeo * RTeo * RTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RAeo * RGeo	GGGTTGATCTGTAGCAGCAG	RRRRR SSSSS SSRSR RRRR

WV-14066	Aeo * RTeom5CeoTeoGeo * RT * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RTeo * RTeom5CeoTeom5Ceo	ATCTGTAGCAGCAGCTTCTC	ROOOR SRSSS SSSSR ROOO
WV-14067	Geo * RAeoTeom5CeoTeo * RG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoTeoTeom5Ceo * RTeo	GATCTGTAGCAGCAGCTTCT	ROOOR SSRSS SSSSR OOOR
WV-	Teo * RGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * ST * SA * RG * SC * SA	TGATCTGTAGCAGCAGCTTC	ROOOR SSSRS SSSSR

【０２６４】

【表５０】

14068	* SG * SC * SA * RGeom5CeoTeoTeo * Rm5Ceo		OOOR
WV-14069	Teo * RTeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * RAeoGeom5CeoTeo * RTeo	TTGATCTGTAGCAGCAGCTT	ROOOR SSSSR SSSSR OOOR
WV-14070	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * RTeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	ROOOR SSSSS RSSSR OOOR
WV-14071	Geo * RGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * RGeom5CeoAeoGeo * Rm5Ceo	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	ROOOR SSSSS SRSSR OOOR
WV-14072	Geo * RGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * RAcoGeom5CeoAeo * RGeo	GGGTTGATCTGTAGCAGCAG	ROOOR SSSSS SSRSR OOOR
WV-14073	Aeo * RTeom5CeoTeoGeo * RT * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RmU * SmU * SmC * SmU * SmC	ATCTGTAGCAGCAGCUUCUC	ROOOR SRSSS SSSSR SSSS
WV-14074	Geo * RAeoTeom5CeoTeo * RG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * RmC * SmU * SmU * SmC * SmU	GATCTGTAGCAGCAGCUUCU	ROOOR SSRSS SSSSR SSSS
WV-14075	Teo * RGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * RmG * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGTAGCAGCAGCUUC	ROOOR SSSRS SSSSR SSSS
WV-14076	Teo * RTeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * RmA * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGTAGCAGCAGCUU	ROOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-14077	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * RmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS RSSSR SSSS
WV-14078	Geo * RGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * RmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	ROOOR SSSSS SRSSR SSSS
WV-14079	Geo * RGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * RmA * SmG * SmC * SmA * SmG	GGGTTGATCTGTAGCAGCAG	ROOOR SSSSS SSRSR SSSS
WV-14080	Aeo * RTeom5CeoTeoGeo * RT * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RTeo * SmU * SmC * SmU * SmC	ATCTGTAGCAGCAGCTUCUC	ROOOR SRSSS SSSSR SSSS
WV-14081	Geo * RAeoTeom5CeoTeo * RG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmU * SmU * SmC * SmU	GATCTGTAGCAGCAGCUUCU	ROOOR SSRSS SSSSR SSSS
WV-14082	Teo * RGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * RGeo * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGTAGCAGCAGCUUC	ROOOR SSSRS SSSSR SSSS
WV-14083	Teo * RTeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGTAGCAGCAGCUU	ROOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-14084	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS RSSSR SSSS
WV-14085	Geo * RGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * RGeo * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	ROOOR SSSSS SRSSR SSSS
WV-	Geo * RGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST *	GGGTTGATCTGTAGCAGCAG	ROOOR SSSSS SSRSR

【０２６５】

【表５１】

14086	SA * RG * SC * RAeo * SmG * SmC * SmA * SmG		SSSS
WV-14092	Geo * RTeo * RTeo * RGeo * RAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	RRRRR SSSSR SSSSR RRRR
WV-14093	Geo * RTeo * RTeo * RGeo * RAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * Rm5Ceo * RAeo * RGeo * Rm5Ceo * RTeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	RRRRR SSSSS SRSSR RRRR
WV-14094	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * RTeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	ROOOR SSSSR SSSSR OOOR
WV-14095	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * RTeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	ROOOR SSSSS SRSSR OOOR
WV-14096	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSR SSSSR SSSS
WV-14097	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS SRSSR SSSS
WV-14098	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSSSR OOOS
WV-14099	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSS SRSSR OOOS
WV-14100	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-14101	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * ST * SC * ST * SG * ST * SA * SG * RC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS SRSSR OOOS
WV-14133	mG * RmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	ROOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-14134	mG * SmGmCmAmC * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOR SSSSS SSRSS OOOS
WV-14135	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * RmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOR
WV-14136	mG * RmGmCmAmC * RA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * RmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	ROOOR SSSSS SSRSS OOOR
WV-14137	mG * RmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	ROOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-	mG * SmUmGmCmA * RC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOR SSSSS SSRSS

【０２６６】

【表５２】

14138	* RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	OOOS
WV-14139	mG * SmUmGmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * RmG		SOOOS SSSSS SSRSS OOOR
WV-14140	mG * RmUmGmGmCmA * RC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * RmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	ROOOR SSSSS SSRSS OOOR
WV-14213	Teo * m5Ceo * m5Ceo * Teo * m5Ceo * C * C * T * T * C * C * C * T * A * T * Geo * Teo * Aeo * m5Ceo * Geo	TCCTCCCTTCCCTATGTACG	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-14712	rG rA rG rA rA rG rC rU rG rC rU rG rC rU rA rC rA rG rA rU rC rA rA rC rC rC rC rG rA	GAGAAGCUGCUGCUACAGAU CAACCCCGA	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOO
WV-14713	rG rA rG rA rA rG rC rU rG rC rU rG rC rU rG rC rA rG rA rU rC rA rA rC rC rC rC rG rA	GAGAAGCUGCUGCUGCAGAU CAACCCCGA	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOO
WV-14759	Aeo * RTeom5CeoTeoGeo * RT * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RTeoTeom5CeoTeo * Rm5Ceo	ATCTGTAGCAGCAGCTTCTC	ROOOR SRSSS SSSSR OOOR
WV-14914	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-14915	mG * SmUn001mUn001mGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnXnXnXS SSSSR SSSSR OOOS
WV-15077	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * RC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SRSSR OOOS
WV-15078	mG * mU * mU * mG * mA * T * C * T * G * T * A * G * C * A * G * m5CeoAeoGeom5Ceo * Teo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-15079	mG * SmUn001mUn001mGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * RC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnXnXnXS SSSSR SRSSR OOOS
WV-15080	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * RC * SA * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SRSSR nXnXnXS
WV-15133	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOR SSSSS SSSSS SSSS
WV-15134	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * RA * SG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS RSSSS SSSSS SSSS
WV-15135	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * RG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS

【０２６７】

【表５３】

WV-15136	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-15137	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-15138	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-15139	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * SA * RT * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-15140	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * SA * ST * RG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-15141	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * RA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS SSSRS SSSS
WV-15142	mG * Sm5CeoAeom5CeomA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * SA * RmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS SSSSR SSSS
WV-15213	m5Ceo * AeoTeoAeoTeo * C * C * C * C * T * C * C * T * C * T * mG * mC * mC * mA * mG	CATATCCCCTCCTCTGCCAG	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-15564	rG rC rC rU rU rU rG rG rA rA rG rU rC rU rG rU rG rC rC rU rG rU rG rC rC rC rU rG rC	GCCUUUGGAAGUCUGUGCCC UUGUGCCCUGC	OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO OOOOO

WV-15630	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * RG * SC * SA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSRS SSSSR RRRR
WV-15631	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SG * RC * SA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSSR SSSSR RRRR
WV-15632	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSSS RSSSR RRRR
WV-15633	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * SA * RG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCGCAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSSS SRSSR RRRR
WV-15634	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * RA * SC * SA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSRS SSSSR RRRR
WV-	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SA	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RnXnXnXR

【０２６８】

【表５４】

15635	* RC * SA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo		SSSSR SSSSR RRRR
WV-15636	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSSS RSSSR RRRR
WV-15637	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SA * SC * RTeo * RTeo * Rm5Ceo * Rm5Ceo * RAeo	CACAAGGGCACAGACTTCCA	RnXnXnXR SSSSS SRSSR RRRR
WV-15638	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * RG * SC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSRS SSSSS SSSS
WV-15639	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SG * RC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSSR SSSSS SSSS
WV-15640	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * RA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSSS RSSSS SSSS
WV-15641	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SG * SC * SA * RG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSSS SRSSS SSSS
WV-15642	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * RA * SC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSRS SSSSS SSSS
WV-15643	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SA * RC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSSR SSSSS SSSS
WV-15644	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSSS RSSSS SSSS
WV-15645	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUUCCA	RnXnXnXR SSSSS SRSSS SSSS
WV-16213	PSmC * RG * RC * RC * RA	CGCCA	RRRR
WV-16214	mG * SmU * SnU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSS nSnSnSS

【０２６９】

【表５５】

WV-16215	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSRS SSSSS nSnSnSS
WV-16216	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * RC * SA * SG * Sm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SRSSS nSnSnSS
WV-16217	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-16218	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS

WV-17213	mC * mC * mU * mU * mC * T * T * C * A * T * T * C * T * T * G * m5Ceom5Ceom5CeoAeo * Aeo	CCUUCTTCATTCTTGCCCAA	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-17776	mG * SmUn001mUn001mGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnXnXnXS SSSSR SSSSR nXnXnXnXS
WV-17777	mG * SmU * SmUn001mG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSnXSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-17778	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeon001Geom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OnXOS
WV-17779	mG * SmU * SmUn001mG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeon001Geom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSnXSS SSSSR SSSSR OnXOS
WV-17780	mG * SmUn001mU * SmGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnXSnXS SSSSR SSSSR OOOS
WV-17781	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001AeoGeon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXOnXS
WV-17782	mG * SmUn001mU * SmGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001AeoGeon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnXSnXS SSSSR SSSSR nXOnXS
WV-17783	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXnXnXR SSSSS RSSSR SSSS
WV-17784	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001mAn001mGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS RSSSR nXnXnXS
WV-17785	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001mAn001mGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXnXnXR SSSSS RSSSR nXnXnXS
WV-17786	Geo * RTeoTeon001GeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROnXOR SSSSS RSSSR SSSS
WV-17787	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmAn001mG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS RSSSR SnXSS
WV-	Geo * RTeoTeon001GeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG *	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROnXOR SSSSS

【０２７０】

【表５６】

17788	SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmAn001mG * SmC * SmU		RSSSR SnXSS
WV-17789	Geo * RTeon001TeoGeon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXOnXR SSSSS RSSSR SSSS
WV-17790	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001mA * SmGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS RSSSR nXSnXS
WV-17791	Geo * RTeon001TeoGeon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001mA * SmGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXOnXR SSSSS RSSSR nXSnXS
WV-17792	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXnXnXR SSSSS RSSSS SSSS
WV-17793	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmCn001mAn001mGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-17794	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmCn001mAn001mGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXnXnXR SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-17795	Geo * RTeoTeon001GeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROnXOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-17796	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmAn001mG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS RSSSS SnXSS
WV-17797	Geo * RTeoTeon001GeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmAn001mG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROnXOR SSSSS RSSSS SnXSS
WV-17798	Geo * RTeon001TeoGeon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXOnXR SSSSS RSSSS SSSS
WV-17799	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmCn001mA * SmGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	ROOOR SSSSS RSSSS nXSnXS
WV-17800	Geo * RTeon001TeoGeon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmCn001mA * SmGn001mC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	RnXOnXR SSSSS RSSSS nXSnXS
WV-17886	mC * SAeon001Aeon001Geon001mG * SG * C * G * C * A * G * A * C * T * T * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	SnXnXnXS XXXXX XXXXS SSSS
WV-17887	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001mA * SG * G * G * C * G * C * A * G * A * C * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUUCCA	SnXnXnXS XXXXX XXXXS SSSS
WV-17888	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * A * G * G * G * C * G * C * A * G * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SnXnXnXS XXXXX XXXXS SSSS
WV-17889	mC * SAeon001Aeon001Geon001Geo * RG * C * G * C * A * G * A * C * T * T * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	SnXnXnXR XXXXX XXXXS SSSS
WV-17890	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * G * G * C * G * C * A * G * A * C * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUUCCA	SnXnXnXR XXXXX XXXXS SSSS
WV-	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * A * G * G * G *	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	SnXnXnXR XXXXX

【０２７１】

【表５７】

17891	C * G * C * A * G * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	CAAGGGCGCAGACTTCCAAA	XXXXS SSSS
WV-17892	m5Ceo * RAeon001Aeon001Geon001Geo * RG * C * G * C * A * G * A * C * T * T * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA		RnXnXnXR XXXXX XXXXS SSSS
WV-17893	m5Ceo * RAeon001m5Ceon001Aeon001Aeo * RG * G * G * C * G * C * A * G * A * C * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCGCAGACUUCCA	RnXnXnXR XXXXX XXXXS SSSS
WV-17894	Geo * RGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * A * G * G * G * C * G * C * A * G * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCGCAGACUUC	RnXnXnXR XXXXX XXXXS SSSS
WV-17895	mC * SAeon001Aeon001Geon001lmG * SG * Sm5C * RA * SC * SA * SG * SA * SC * ST * ST * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-17896	mC * SAeon001Aeon001Geon001lmG * SG * Sm5C * SA * RC * SA * SG * SA * SC * ST * ST * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-17897	mC * SAeon001Aeon001Geon001lmG * SG * Sm5C * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * ST * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-17898	mC * SAeon001Aeon001Geon001lmG * SG * Sm5C * SA * SC * SA * RG * SA * SC * ST * ST * SmC * SmC * SmA * SmA * SmA	CAAGGGCACAGACTTCCAAA	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-17899	mA * Sm5Ceon001Aeon001Aeon001lmG * SG * SG * Rm5C * SA * SC * SA * SG * SA * SC * ST * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCACAGACTUCCAA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-17900	mA * Sm5Ceon001Aeon001Aeon001lmG * SG * SG * Sm5C * RA * SC * SA * SG * SA * SC * ST * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCACAGACTUCCAA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-17901	mA * Sm5Ceon001Aeon001Aeon001lmG * SG * SG * Sm5C * SA * RC * SA * SG * SA * SC * ST * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCACAGACTUCCAA	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-17902	mA * Sm5Ceon001Aeon001Aeon001lmG * SG * SG * Sm5C * SA * SC * RA * SG * SA * SC * ST * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCACAGACTUCCAA	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-17903	mA * Sm5Ceon001Aeon001Aeon001lmG * SG * SG * Sm5C * SA * SC * SA * RG * SA * SC * ST * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	ACAAGGGCACAGACTUCCAA	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-17904	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001lmA * SG * SG * RG * Sm5C * SA * SC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUUCCA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-17905	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001lmA * SG * SG * SG * Rm5C * SA * SC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUUCCA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-17906	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001lmA * SG * SG * SG * Sm5C * RA * SC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUUCCA	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-17907	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001lmA * SG * SG * SG * Sm5C * SA * RC * SA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUUCCA	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS

【０２７２】

【表５８】

WV-17908	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001mA * SG * SG * Sm5C * SA * SC * RA * SG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUUCCA	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-17909	mC * SAeon001m5Ceon001Aeon001mA * SG * SG * Sm5C * SA * SC * SA * RG * SA * SC * SmU * SmU * SmC * SmC * SmA	CACAAGGGCACAGACUUCCA	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-17910	mG * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001mA * SA * SG * SG * RG * Sm5C * SA * SC * SA * SG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUCC	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-17911	mG * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001mA * SA * SG * SG * SG * Rm5C * SA * SC * SA * SG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUCC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-17912	mG * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001mA * SA * SG * SG * SG * Sm5C * RA * SC * SA * SG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUCC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-17913	mG * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001mA * SA * SG * SG * SG * Sm5C * SA * RC * SA * SG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUCC	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-17914	mG * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001mA * SA * SG * SG * SG * Sm5C * SA * SC * RA * SG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUCC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-17915	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * SA * SG * SG * RG * Sm5C * SA * SC * SA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-17916	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * SA * SG * SG * SG * Rm5C * SA * SC * SA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-17917	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * SA * SG * SG * SG * Sm5C * RA * SC * SA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-17918	mG * SGeon001m5Ceon001Aeon001mC * SA * SA * SG * SG * SG * Sm5C * SA * RC * SA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGCA CAGACUUC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS

WV-18213	mG * mU * mC * mC * mU * C * A * A * T * G * C * C * C * C * C * A * GeoGeoGeoTeo * Teo	GUCCUCAATGCCCCAGGGTT	XXXXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-19213	m5Ceo * Aeon001Geon001Teon001Teo * T * G * G * G * C * A * T * T * T * T * GeoTeom5Ceom5Ceo * Geo	CAGTTTGGGCATTTTGTCCG	XnXnXnXX XXXXX XXXXX OOOX
WV-19819	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSSSR OOOR

WV-	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA *	GUUGATCTGTAGCAGGCAGCT	SSSSR SSSSR

【０２７３】

【表５９】

19820	SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001Im5Ceo * RTeo		SSSSR nXnXnXR
WV-19821	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSSSR nRnRnRR
WV-19822	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSSSR nSnSnSR
WV-19823	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001T * SG * ST * RA * SG * SCn001A * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001Im5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnXSSR SSnXSR nXnXnXR
WV-19824	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001T * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001Im5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnXSSR SSSSRnXnXnXR
WV-19825	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001A * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001Im5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSnXSR nXnXnXR
WV-19826	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SCn001RA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnRSSR SSnRSR nRnRnRR
WV-19827	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnRSSR SSSSR nRnRnRR
WV-19828	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001RA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSnRSR nRnRnRR
WV-19829	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001SA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnSSSR SSnSSR nRnRnRR
WV-19830	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnSSSR SSSSR nRnRnRR
WV-19831	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001SA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSnSSR nRnRnRR
WV-19832	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SCn001RA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnRSSR SSnRSR nSnSnSR
WV-19833	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnRSSR SSSSR nSnSnSR
WV-	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR

【０２７４】

【表６０】

19834	* SCn001RA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * RTeo		SSnRSR nSnSnSR
WV-19835	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001ST * SG * ST * RA * SG * SCn001SA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnSSSR SSnSSR nSnSnSR
WV-19836	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SCn001ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SnSSSR SSSSR nSnSnSR
WV-19837	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001SA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSnSSR nSnSnSR

WV-19838	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnXnXnXR SSSSR SSSSR SSSS
WV-19839	Geo * RTeon001RTeon001RGeon001RAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnRnRnRR SSSSR SSSSR SSSS
WV-19840	Geo * RTeon001STeon001SGeon001SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnSnSnSR SSSSR SSSSR SSSS
WV-19841	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SCn001T * SG * ST * RA * SG * SCn001A * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnXnXnXR SnXSSR SSnXSR SSSS
WV-19842	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SCn001T * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnXnXnXR SnXSSR SSSSRSSSS
WV-19843	Geo * RTeon001Teon001Geon001Aeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001A * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnXnXnXR SSSSR SSnXSR SSSS
WV-19844	Geo * RTeon001RTeon001RGeon001RAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SCn001RA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnRnRnRR SnRSSR SSnRSR SSSS
WV-19845	Geo * RTeon001RTeon001RGeon001RAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnRnRnRR SnRSSR SSSSR SSSS
WV-19846	Geo * RTeon001RTeon001RGeon001RAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnRnRnRR SSSSR SnRSSR SSSS
WV-19847	Geo * RTeon001RTeon001RGeon001RAeo * RT * SCn001ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnRnRnRR SnSSSR SSnSSR SSSS
WV-19848	Geo * RTeon001RTeon001RGeon001RAeo * RT * SCn001ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnRnRnRR SnSSSR SSSSR SSSS
WV-19849	Geo * RTeon001RTeon001RGeon001RAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnRnRnRR SSSSR SSnSSR SSSS
WV-19850	Geo * RTeon001STeon001SGeon001SAeo * RT * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SCn001RA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnSnSnSR SnRSSR SSnRSR SSSS
WV-	Geo * RTeon001STeon001SGeon001SAeo * RT * SCn001RT * SG * ST *	GTTGATCTGTA	RnSnSnSR SnRSSR

【０２７５】

【表６１】

19851	RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GCAGCAGCU	SSSSR SSSS
WV-19852	Geo * RTeon001STeon001SGeon001SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001RA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnSnSnSR SSSSR SSnRSR SSSS
WV-19853	Geo * RTeon001STeon001SGeon001SAeo * RT * SCn001ST * SG * ST * RA * SG * SCn001SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnSnSnSR SnSSSR SSnSSR SSSS
WV-19854	Geo * RTeon001STeon001SGeon001SAeo * RT * SCn001ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnSnSnSR SnSSSR SSSSR SSSS
WV-19855	Geo * RTeon001STeon001SGeon001SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SCn001SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	RnSnSnSR SSSSR SSnSSR SSSS

WV-19856	mU * RmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSR SSSRS SSSSR SSSR
WV-19857	mU * RmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSS SSSRS SSSSR SSSR
WV-19858	mU * SmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSR SSSRS SSSSR SSSR
WV-19859	mU * RmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSR SSSRS SSSSR SSSS
WV-19860	mU * SmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSR SSSRS SSSSR SSSS
WV-19861	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSS SSSRS SSSSR SSSR
WV-19862	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSS SSSRS SSSSS SSSS
WV-19863	mU * RmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSR SSSRS SSSSS SSSS
WV-19864	mU * RmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSR SSRSS SSSSR SSSR
WV-19865	mU * RmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSS SSRSS SSSSR SSSR
WV-19866	mU * SmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSR SSRSS SSSSR SSSR
WV-19867	mU * RmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSR SSRSS SSSSR SSSS
WV-19868	mU * SmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSR SSRSS SSSSR SSSS

【０２７６】

【表６２】

WV-19869	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * RTeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSS SSRSS SSSSR SSSR
WV-19870	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSS SSRSS SSSSS SSSS
WV-19871	mU * RmU * SmG * SmA * STeo * RC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * STeo * STeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCTT	RSSSR SSRSS SSSSS SSSS

WV-19872	mG * SGeon00 1m5Ceon001Aeon00 1mC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-19873	mG * Sm5Ceon001Aeon00 1m5Ceon00 1mA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUCC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-19874	mG * SGeon00 1m5Ceon001Aeon00 1mC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * RG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXS SSSSS SSSRS SSSS
WV-19875	mG * Sm5Ceon001Aeon00 1m5Ceon001Aeo * RA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * SmC * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUCC	SnXnXnXR SSSSS SRSSS SSSS
WV-19876	mG * SGeon00 1m5Ceon001Aeon00 1m5Ceo * RA * SA * SG * SG * RG * SC * SA * SC * SA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXR SSSRS SSSSS SSSS
WV-19877	mG * SGeon00 1m5Ceon001Aeon00 1m5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * RC * SA * SC * SA * SG * SmA * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXR SSSSR SSSSS SSSS
WV-19878	mG * Sm5Ceon001Aeon00 1m5Ceon001mA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * Rm5Ceo * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUCC	SnXnXnXS SSSSS SRSSR SSSS
WV-19879	mG * SGeon00 1m5Ceon001Aeon00 1mC * SA * SA * SG * SG * RG * SC * SA * SC * SA * SG * RAeo * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXS SSSRS SSSSR SSSS
WV-19880	mG * SGeon00 1m5Ceon001Aeon00 1mC * SA * SA * SG * SG * SG * RC * SA * SC * SA * SG * RAeo * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXS SSSSR SSSSR SSSS
WV-19881	mG * Sm5Ceon001Aeon00 1m5Ceon001Aeo * RA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SA * Rm5Ceo * SmU * SmU * SmC * SmC	GCACAAGGGCA CAGACUUCC	SnXnXnXR SSSSS SRSSR SSSS
WV-19882	mG * SGeon00 1m5Ceon001Aeon00 1m5Ceo * RA * SA * SG * SG * RG * SC * SA * SC * SA * SG * RAeo * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXR SSSRS SSSSR SSSS
WV-19883	mG * SGeon00 1m5Ceon001Aeon00 1m5Ceo * RA * SA * SG * SG * SG * RC * SA * SC * SA * SG * RAeo * SmC * SmU * SmU * SmC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	SnXnXnXR SSSSR SSSSR SSSS

WV-20213	Mod039L001Geo * SAeom5Ceom5CeoTeo * RC * ST * SG * RT * SG * SA * SA * SA * RG * SC * Sm5CeoAeoAeom5Ceo * SAeo	GACCTCTGTGAAAGCCAACA	OSOOO RSSRS SSSRS SOOOS
WV-20306	mAmC * SA * SA * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	ACAAGGGCACAGACUUC	OSSSSSSSSRSSOOOS

【０２７７】

【表６３】

WV-20307	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU	GGCACAAGGGC ACAGACUU	SOOOS SSSSS SSRSS OOO
WV-20308	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmU	GGCACAAGGGC ACAGACU	SOOOS SSSSS SSRSS OO
WV-20309	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmC	GGCACAAGGGC ACAGAC	SOOOS SSSSS SSRSS O
WV-20310	mCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CACACAGTAGATGAGGG	OSSSS SSSSR SSOOOS
WV-20311	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG	GUGCACACAGTAGATGAGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOO
WV-20312	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmG	GUGCACACAGTAGATGAG	SOOOS SSSSS SSRSS OO
WV-20313	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmA	GUGCACACAGTAGATGA	SOOOS SSSSS SSRSS O
WV-21175	G * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * SA * SG * SmAmCmUmU * SC	GGCACAAGGGC ACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSSSS OOOS
WV-21178	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * RC * SA * ST * SC * RC * SC * Sm5C * RG * SC * Sm5C * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOR SSSRS SRSSR SSSS
WV-21179	mG * STeoTeoAeomC * Rm5C * SG * RC * SC * RA * ST * SC * SC * SC * Sm5C * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOR SRSRS SSSSR SSSS
WV-21180	mG * STeoTeoAeomC * Sm5C * SG * RC * SC * RA * ST * SC * SC * SC * Sm5C * RmG * SmC * SmC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOS SRSRS SSSSR SSSS
WV-21181	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SC * SA * ST * SC * RC * SC * Sm5C * RG * SC * Sm5C * RmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOS SSSRS SRSSR SSSS
WV-21182	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * RA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS RSSSS SSSSR SSSS
WV-21183	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSR SSSS
WV-21184	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSR SSSS
WV-21185	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSR SSSS
WV-21186	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSR SSSS
WV-21187	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * RC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS RSSSR SSSS

【０２７８】

【表６４】

WV-21188	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * RT * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SRSSR SSSS
WV-21189	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSR SSSS
WV-21190	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * RG * SC * SA * SG * SG * SC * SC * SA * SG * RmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGCGCG	SOOOS RSSSS SSSSR SSSS
WV-21191	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * SG * RC * SA * SG * SG * SC * SC * SA * SG * RmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGCGCG	SOOOS SRSSS SSSSR SSSS
WV-21192	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * SG * SC * RA * SG * SG * SC * SC * SA * SG * RmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGCGCG	SOOOS SSRSS SSSSR SSSS
WV-21193	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * SG * SC * SA * RG * SG * SC * SC * SA * SG * RmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGCGCG	SOOOS SSSRS SSSSR SSSS
WV-21194	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * SG * SC * SA * SG * RG * SC * SC * SA * SG * RmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGCGCG	SOOOS SSSSR SSSSR SSSS
WV-21195	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * SG * SC * SA * SG * SG * RC * SC * SA * SG * RmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGCGCG	SOOOS SSSSS RSSSR SSSS
WV-21196	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * SG * SC * SA * SG * SG * SC * RC * SA * SG * RmG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGCGCG	SOOOS SSSSS SRSSR SSSS
WV-21197	mC * SAeoGeom5CeomA * Sm5C * SG * SC * SA * SG * SG * SC * SC * RA * SG * SmG * SmG * SmC * SmG	CAGCACGCAGGCCAGGGCGCG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-21198	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * RG * SC * SA * Sm5C * SG * SC * SA * SG * SG * RmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOOS RSSSS SSSSR SSSS
WV-21199	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * SG * RC * SA * Sm5C * SG * SC * SA * SG * SG * RmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOOS SRSSS SSSSR SSSS
WV-21200	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * SG * SC * RA * Sm5C * SG * SC * SA * SG * SG * RmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOOS SSRSS SSSSR SSSS
WV-21201	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * SG * SC * SA * Rm5C * SG * SC * SA * SG * SG * RmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOOS SSSRS SSSSR SSSS
WV-21202	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * SG * SC * SA * Sm5C * RG * SC * SA * SG * SG * RmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOOS SSSSR SSSSR SSSS
WV-21203	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * SG * SC * SA * Sm5C * SG * RC * SA * SG * SG * RmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOOS SSSSS RSSSR SSSS
WV-21204	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * SG * SC * SA * Sm5C * SG * SC * RA * SG * SG * RmC * SmC * SmA * SmG * SmG	UGCCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOOS SSSSS SRSSR SSSS
WV-	mU * SGeom5Ceom5CeomC * SA * SG * SC * SA * Sm5C * SG	UGCCCAGCACGCAGGCCAGG	SOOOS SSSSS SSRSS

【０２７９】

【表６５】

21205	* SC * SA * RG * SG * SmC * SmC * SmA * SmG * SmG		SSSS
WV-21260	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21261	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21262	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSRO OOOS
WV-21263	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSRO OOOOS
WV-21264	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSRO OOOS
WV-21265	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSRO OOOOS
WV-21266	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSRO OOOOS
WV-21267	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21268	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21269	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSR nXnX nXnXS
WV-21270	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21271	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSR nXnX nXnXnXS
WV-21272	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21273	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21274	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21275	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21276	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXS nXSSSR SSSSR nXOnXS

【０２８０】

【表６６】

WV-21277	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSRO nXOnXS
WV-21278	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS
WV-21279	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRnXOnXOnXS
WV-21280	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSRO nXOnXS
WV-21281	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXSnX SSSRS SSRO nXOnXS
WV-21282	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS
WV-21283	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRnXOnXOnXS
WV-21284	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS
WV-21285	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXSnXSSSRSSRnX OnXOnXS
WV-21286	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21287	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21288	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUUTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21289	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21290	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21291	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OOOS
WV-21292	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSRO OOOS
WV-21293	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * RGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSRO OOOS
WV-21294	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSRO OOOOS

【０２８１】

【表６７】

WV-21295	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSRO OOOOS
WV-21296	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSRO OOOS
WV-21297	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * RGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSRO OOOS
WV-21298	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSRO OOOOS
WV-21299	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSRO OOOOS
WV-21300	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSRO OOOOS
WV-21301	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeoGeo m5CeoAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSRO OOOOS
WV-21302	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21303	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21304	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21305	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21306	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21307	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-21308	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSR nXnX nXnXS
WV-21309	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * RGeon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSR nXnX nXnXS
WV-21310	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21311	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21312	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSR nXnX nXnXS

【０２８２】

【表６８】

WV-21313	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * RGeon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSR nXnX nXnXS
WV-21314	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUTTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21315	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21316	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21317	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeon001Geon001 m5Ceon001Aeon001Geon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSR nXnX nXnXnXS
WV-21318	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21319	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21320	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUTTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21321	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21322	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21323	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-21324	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXSnX SSSR SSSSR nXOnXS
WV-21325	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnXSnX SSSR SSSSR nXOnXS
WV-21326	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSRO nXOnXS
WV-21327	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSRO nXOnXS
WV-21328	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS
WV-21329	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS
WV-21330	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATTTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSRnXOnXOnXS

【０２８３】

【表６９】

WV-21331	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRnXOnXOnXS
WV-21332	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSRO nXOnXS
WV-21333	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSSRO nXOnXS
WV-21334	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXSnX SSSR SSSRO nXOnXS
WV-21335	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * RGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnXSnX SSSR SSSRO nXOnXS
WV-21336	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUTTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS
WV-21337	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS
WV-21338	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * ST * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUTTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRnXOnXOnXS
WV-21339	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRnXOnXOnXS
WV-21340	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS
WV-21341	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mU * S mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeoGeo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnX SSSSS RSSRO OnXOnXS
WV-21342	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mU * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUUTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXSnX SSSRSSR nXOnXOnXS
WV-21343	mG * S mUn001 mU * S mGn001 mA * S mUn001 mC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * RAeon001Geo m5Ceon001AeoGeon001 m5Ceo * STeo	GUUGAUCTGTA GTAGCAGCT	SnXSnXSnX SSSRSSR nXOnXOnXS
WV-21391	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001SAeon001SGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nSnSnSS
WV-21392	mG * S mUn001R mU * S mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001SAeoGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnRSnR SSSSS RSSSSR nSOnSS
WV-21393	mG * S mUn001R mU mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001SAeoGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnROnR SSSSS RSSSSR nSOnSS
WV-21394	mG * S mUn001R mU mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnROnR SSSSS RSSSSR OOnSS
WV-21395	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001SAeon001SGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nSnSnSS

【０２８４】

【表７０】

WV-21396	mG * S mU * S mUn001 mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnX SSSSS SRSSSSR OOnSS
WV-21397	mG * S mU * S mUn001 mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001SAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnX SSSSS SRSSSSR nSOOS
WV-21398	mG * S mU * S mUn001R mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnR SSSSS SRSSSSR OOnSS
WV-21399	mG * S mU * S mUn001R mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001SAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnR SSSSS SRSSSSR nSOOS
WV-21400	mG * S mUn001R mUn001R mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001SAeon001SGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnRnRnR SSSSS RSSSSR nSnSnSS
WV-21401	mG * S mUn001R mUn001R mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001SAeon001SGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SnRnRnR SSSSS RSSSSR nSnSnSS
WV-21402	mG * S mUn001R mU * S mG mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001SAeoGeon001S m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnRSO SSSSS RSSSSR nSOnSS
WV-21403	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeon001RGeon001R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nRnRnRS
WV-21404	mG * S mUn001R mU * S mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeoGeon001R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnRSnR SSSSS RSSSSR nROnRS
WV-21405	mG * S mUn001R mU mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeoGeon001R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnROnR SSSSS RSSSSR nROnRS
WV-21406	mG * S mUn001R mU mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeon001R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnROnR SSSSS RSSSSR OOnRS
WV-21407	mG * S mU * S mU * S mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001RAeon001RGeon001R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nRnRnRS
WV-21408	mG * S mU * S mUn001R mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5CeoAeoGeon001R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnR SSSSS SRSSSSR OOnRS

WV-21409	mG * S mU * S mUn001R mG * S mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeoGeo m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnR SSSSS SRSSSSR nROOS
WV-21410	mG * S mUn001R mUn001R mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeon001RGeon001R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnRnRnR SSSSS RSSSSR nRnRnRS
WV-21411	mG * S mUn001R mUn001R mGn001R mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * R m5Ceon001RAeon001RGeon001R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GTAGCAGCT	SnRnRnR SSSSS RSSSSR nRnRnRS
WV-21412	mG * S mUn001R mU * S mG mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * R m5Ceon001RAeoGeon001R m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnRSO SSSSS RSSSSR nROnRS
WV-	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC	GUUGATCTGTA	SSSSS SSSSR SSSSR

【０２８５】

【表７１】

12282	* SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GCAGCAGCT	OOOS
WV-14914	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXnXnXS
WV-12283	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSS RSSSROOOS
WV-12281	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSRSSSSS ROOOS
WV-15080	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * RC * SA * SG * Rm5Ceon001Aeon001Geon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SRSSRnXnXnXS
WV-17777	mG * SmU * SmUn001mG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnXSSSSS SRSSSSR OOOS
WV-17778	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeon001Geom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR OnXOS
WV-17779	mG * SmU * SmUn001mG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeon001Geom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSnXSSSSS SRSSSSR OnXOS
WV-17780	mG * SmUn001mU * SmGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXSSSSS RSSSSR OOOS
WV-17781	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001AeoGeon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSR nXOnXS
WV-17782	mG * SmUn001mU * SmGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001AeoGeon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SnXSnXSSSSS RSSSSR nXOnXS
WV-14083	Teo * RTeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * RAeo * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGTA GCAGCAGCUU	ROOORSSSSR SSSSR SSSS
WV-14084	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	ROOORSSSSS RSSSRSSSS
WV-14085	Geo * RGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * RGeo * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGTA GCAGCAGC	ROOORSSSSS SRSSRSSSS
WV-14098	mG * SmU * SmU * SmG * SAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGTA GCAGCAGCT	SSSSR SSSSR SSSSR OOOS
WV-14096	Geo * RTeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceo * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTA GCAGCAGCU	ROOORSSSSR SSSSR SSSS
WV-13628	m5lC * Aeo * m5lC * Aeo * Aeo * G * G * G * C * G * C * A * G * A * C * Teo * Teo * m5lC * m5Ceo * lA	CACAAGGGCGC AGACTTCCA	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX

【０２８６】

【表７２】

WV-21447	mG * SmU * SmUmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGT AGCAGCAGCT	SSOSS SSSSR SSSS RnRnRnRS
WV-21448	mG * SmU * SmUmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * Rm5Ceon001RAeon001RGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGT AGTAGCAGCT	SSOSS SSSSR SSSS RnRnRnRS
WV-21449	mG * SmU * SmUmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * STeo	GUUGATCTGT AGCAGCAGCT	SSOSS SSSSR SSSS RnSnSnSS
WV-21450	mG * SmU * SmUmG * SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * ST * SA * SG * Rm5Ceon001SAeon001SGeon001Sm5Ceo * STeo	GUUGATCTGT AGTAGCAGCT	SSOSS SSSSR SSSS RnSnSnSS
WV-21465	mG * SmGmCmAmC * SA * RA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	SOOOS RSSSS SSRSSOOOS
WV-21466	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * RG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	SOOOS SRSSSS SRSSOOOS
WV-21467	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * RG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	SOOOS SSRSSSS RSSOOOS
WV-21468	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * RG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	SOOOS SSSRSSSR SSOOOS
WV-21469	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * RC * SA * SC * RA * SG * SmAmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	SOOOS SSSSR SSRSSOOOS
WV-21470	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * RC * RA * SG * SmAmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	SOOOS SSSSS SR RSSOOOS
WV-21471	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * RG * SmAmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSR RSOOOS
WV-21472	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * RmAmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSR SROOOS
WV-21474	mG * SmUmGmCmA * SC * RA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	SOOOS RSSSS SSRSSOOOS
WV-21475	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	SOOOS SRSSSS SRSSOOOS
WV-21476	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	SOOOS SSRSSSS RSSOOOS
WV-21477	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	SOOOS SSSRSSSR SSOOOS
WV-21478	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * RT * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	SOOOS SSSSR SSRSSOOOS
WV-21479	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	SOOOS SSSSS R SRSSOOOS

【０２８７】

【表７３】

WV-21480	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SR RSSOOOS
WV-21481	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * RT * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSR RSOOOS
WV-21482	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * RmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSR SROOOS
WV-21527	mGmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	OOOOSSSSS SSSR SSOOOS
WV-21528	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAAGG GCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSSR SSOOOS
WV-21529	mGmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAG TAGATGAGGG	OOOOSSSSS SSSR SSOOOS
WV-21530	mG * SmUmGmCmA * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCAACACA GTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSR SSOOOS
WV-21531	A * SA * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	AAGGGCACAG ACUUC	SSSSS SSR SSOOOS
WV-21532	A * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	AGGGCACAGA CUUC	SSSSS SR SSOOOS
WV-21533	G * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGGCACAGAC UUC	SSSSS R SSOOOS
WV-21534	G * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAGACU UC	SSSSR SSOOOS
WV-21535	G * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GCACAGACUU C	SSSRSSOOOS
WV-21536	C * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	CACAGACUUC	SSRSSOOOS
WV-21537	A * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	ACAGACUUC	SRSSOOOS
WV-21538	C * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	CAGACUUC	RSSOOOS
WV-21539	A * SG * SmAmCmUmU * SmC	AGACUUC	SSOOOS
WV-21540	G * SmAmCmUmU * SmC	GACUUC	SOOOS
WV-21541	mC * RA * SA * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	CAAGGGCACAG ACUUC	RSSSS SSSRSSOOOS

【０２８８】

【表７４】

WV-21542	A * RA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	AAGGGCACAG ACUUC	RSSSS SSRSSOOOS
WV-21543	A * RG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	AGGGCACAGA CUUC	RSSSS SRSSOOOS
WV-21544	G * RG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGGCACAGAC UUC	RSSSS RSSOOOS

WV-21545	G * RG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAGACU UC	RSSSR SSOOOS
WV-21546	G * RC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GCACAGACUU C	RSSRS SOOOS
WV-21547	C * RA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	CACAGACUUC	RSRSSOOOS
WV-21548	A * RC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	ACAGACUUC	RRSSOOOS
WV-21549	C * SA * SG * SmAmCmUmU * SmC	CAGACUUC	SSSOOOS
WV-21550	A * RG * SmAmCmUmU * SmC	AGACUUC	RSOOOS
WV-21551	G * RmAmCmUmU * SmC	GACUUC	ROOOS

WV-22213	Teo * Sm5Ceon001Teon001Im5Ceon001Im5Ceo * RA * ST * ST * RC * ST * SA * ST * SC * RT * ST * SAeo * SmU * SmG * SmU * SmU	TCTCCATTCT ATCTTAUGUU	SnXnXnXRS SRS SSS RSSSS SS

WV-22920	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR RSSSS SSSSS OOOS
WV-22921	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR SRSSS SSSSS OOOS
WV-22922	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR SSRSS SSSSS OOOS
WV-22923	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOR SRSSS SSSSS OOOS
WV-22924	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOR SSRSS SSSSS OOOS
WV-22925	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOR SSSRS SSSSS OOOS
WV-22926	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOR SSRSS SSSSS OOOS
WV-22927	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOR SSSRS SSSSS OOOS

【０２８９】

【表７５】

WV-22928	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOR SSSSR SSSSS OOOS
WV-22929	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOR SSSRS SSSSS OOOS
WV-22930	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOR SSSSR SSSSS OOOS
WV-22931	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOR SSSSS RSSSS OOOS
WV-22932	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOR SSSSR SSSSS OOOS
WV-22933	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOR SSSSS RSSSS OOOS
WV-22934	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOR SSSSS SRSSS OOOS
WV-22935	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOR SSSSS RSSSS OOOS
WV-22936	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOR SSSSS SRSSS OOOS
WV-22937	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOR SSSSS SSRSS OOOS
WV-22938	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR RSSSS SSSSS SSSS
WV-22939	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR SRSSS SSSSS SSSS
WV-22940	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS
WV-22941	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOR SRSSS SSSSS SSSS
WV-22942	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS
WV-22943	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS
WV-22944	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS
WV-22945	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS

【０２９０】

【表７６】

WV-22946	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-22947	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS
WV-22948	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-22949	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-22950	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-22951	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-22952	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-22953	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-22954	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-22955	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-22956	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS RSSSS SSSSS OOOS
WV-22957	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS SRSSS SSSSS OOOS
WV-22958	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-22959	mA * SmC * SmA * SmC * SmA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SSSSS SRSSS SSSSS OOOS
WV-22960	mA * SmC * SmA * SmC * SmA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-22961	mA * SmC * SmA * SmC * SmA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-22962	mC * SmA * SmC * SmA * SmC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-22963	mC * SmA * SmC * SmA * SmC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS

【０２９１】

【表７７】

WV-22964	mC * SmA * SmC * SmA * SmC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-22965	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-22966	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-22967	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-22968	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-22969	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-22970	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-22971	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-22972	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-22973	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS

WV-22974	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR RSSSS SSSSS OOOS
WV-22975	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR SRSSS SSSSS OOOS
WV-22976	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR SSRSS SSSSS OOOS
WV-22977	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * RG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXR SRSSS SSSSS OOOS
WV-22978	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXR SSRSS SSSSS OOOS
WV-22979	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXR SSSRS SSSSS OOOS
WV-22980	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXR SSRSS SSSSS OOOS

【０２９２】

【表７８】

WV-22981	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXR SSSRS SSSSS OOOS
WV-22982	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXR SSSSR SSSSS OOOS
WV-22983	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXR SSSRS SSSSS OOOS
WV-22984	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXR SSSSR SSSSS OOOS
WV-22985	Geo * Sm5Ccon001Aeon001m5Ccon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXR SSSSS RSSSS OOOS
WV-22986	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXR SSSSR SSSSS OOOS
WV-22987	Teo * SGeon001m5Ccon001Aeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXR SSSSS RSSSS OOOS
WV-22988	Teo * SGeon001m5Ccon001Aeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXR SSSSS SRSSS OOOS
WV-22989	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXR SSSSS RSSSS OOOS
WV-22990	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXR SSSSS SRSSS OOOS
WV-22991	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXR SSSSS SSRSS OOOS
WV-22992	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR RSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-22993	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-22994	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-22995	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOR SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-22996	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOR SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-22997	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOR SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-22998	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOR SSRSS SSSSS nXnXnXS

【０２９３】

【表７９】

WV-22999	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOR SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-23000	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOR SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-23001	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOR SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-23002	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOR SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-23003	Geo * Sm5CeoAcom5CeoAeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOR SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-23004	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOR SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-23005	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOR SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-23006	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOR SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-23007	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOR SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-23008	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOR SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-23009	Geo * STeoGeom5CeoAeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOR SSSSS SSRSS nXnXnXS

WV-23010	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR RSSSS SSSSS SSSS
WV-23011	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR SRSSS SSSSS SSSS
WV-23012	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR SSRSS SSSSS SSSS
WV-23013	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Im5Ceon001Aeo * RG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXR SRSSS SSSSS SSSS
WV-23014	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Im5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXR SSRSS SSSSS SSSS
WV-23015	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Im5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXR SSSRS SSSSS SSSS

【０２９４】

【表８０】

WV-23016	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXR SSRSS SSSSS SSSS
WV-23017	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXR SSSRS SSSSS SSSS
WV-23018	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXR SSSSR SSSSS SSSS
WV-23019	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXR SSSRS SSSSS SSSS
WV-23020	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXR SSSSR SSSSS SSSS
WV-23021	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXR SSSSS RSSSS SSSS
WV-23022	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXR SSSSR SSSSS SSSS
WV-23023	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXR SSSSS RSSSS SSSS
WV-23024	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXR SSSSS SRSSS SSSS
WV-23025	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXR SSSSS RSSSS SSSS
WV-23026	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXR SSSSS SRSSS SSSS
WV-23027	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXR SSSSS SSRSS SSSS

WV-23028	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS RSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-23029	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-23030	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-23031	mA * SmC * SmA * SmC * SmA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SSSSS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-23032	mA * SmC * SmA * SmC * SmA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS

【０２９５】

【表８１】

WV-23033	mA * SmC * SmA * SmC * SmA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-23034	mC * SmA * SmC * SmA * SmC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-23035	mC * SmA * SmC * SmA * SmC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-23036	mC * SmA * SmC * SmA * SmC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-23037	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-23038	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-23039	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-23040	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-23041	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-23042	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-23043	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-23044	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-23045	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS SSRSS nXnXnXS

【０２９６】

【表８２】

WV-23046	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001Geo * RT * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR RSSSS SSSSS nXOnXS
WV-23047	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001Geo * RT * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR SRSSS SSSSS nXOnXS
WV-23048	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001Geo * RT * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR SSRSS SSSSS nXOnXS
WV-23049	Aeo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * RG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001AeoGeon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXOnXR SRSSS SSSSS nXOnXS
WV-23050	Aeo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001AeoGeon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXOnXR SSRSS SSSSS nXOnXS
WV-23051	Aeo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001AeoGeon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXOnXR SSSRS SSSSS nXOnXS
WV-23052	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001GeoAeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXOnXR SSRSS SSSSS nXOnXS
WV-23053	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001GeoAeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXOnXR SSSRS SSSSS nXOnXS
WV-23054	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeon001GeoAeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXOnXR SSSSR SSSSS nXOnXS
WV-23055	Geo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeon001GeoGeon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXOnXR SSSRS SSSSS nXOnXS
WV-23056	Geo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeon001GeoGeon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXOnXR SSSSR SSSSS nXOnXS
WV-23057	Geo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeon001GeoGeon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXOnXR SSSSS RSSSS nXOnXS

【０２９７】

【表８３】

WV-23058	Teo * SGeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeon001GeoGeon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXOnXR SSSSR SSSSS nXOnXS
WV-23059	Teo * SGeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeon001GeoGeon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXOnXR SSSSS RSSSS nXOnXS
WV-23060	Teo * SGeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeon001GeoGeon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXOnXR SSSSS SRSSS nXOnXS
WV-23061	Geo * STeon001Geom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeon001AeoGeon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXOnXR SSSSS RSSSS nXOnXS
WV-23062	Geo * STeon001Geom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeon001AeoGeon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXOnXR SSSSS SRSSS nXOnXS
WV-23063	Geo * STeon001Geom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001AeoGeon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXOnXR SSSSS SSRSS nXOnXS
WV-23064	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001Geo * RT * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmAn001mG * SmCn001mA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR RSSSS SSSSS nXSnXS
WV-23065	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001Geo * RT * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmAn001mG * SmCn001mA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR SRSSS SSSSS nXSnXS
WV-23066	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001Geo * RT * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmAn001mG * SmCn001mA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR SSRSS SSSSS nXSnXS
WV-23067	Aeo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * RG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmGn001mA * SmGn001mC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXOnXR SRSSS SSSSS nXSnXS
WV-23068	Aeo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmGn001mA * SmGn001mC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXOnXR SSRSS SSSSS nXSnXS
WV-23069	Aeo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmGn001mA * SmGn001mC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXOnXR SSSRS SSSSS nXSnXS

【０２９８】

【表８４】

WV-23070	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SmGn001mG * SmAn001mG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXOnXR SSRSS SSSSS nXSnXS
WV-23071	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SmGn001mG * SmAn001mG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXOnXR SSSRS SSSSS nXSnXS
WV-23072	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmGn001mG * SmAn001mG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXOnXR SSSSR SSSSS nXSnXS
WV-23073	Geo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SmGn001mG * SmGn001mA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXOnXR SSSRS SSSSS nXSnXS
WV-23074	Geo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SmGn001mG * SmGn001mA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXOnXR SSSSR SSSSS nXSnXS
WV-23075	Geo * Sm5Ceon001Aeom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SmGn001mG * SmGn001mA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXOnXR SSSSS RSSSS nXSnXS
WV-23076	Teo * SGeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SmAn001mG * SmGn001mG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXOnXR SSSSR SSSSS nXSnXS
WV-23077	Teo * SGeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SmAn001mG * SmGn001mG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXOnXR SSSSS RSSSS nXSnXS
WV-23078	Teo * SGeon001m5CeoAeon001m5Ceo * RA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SmAn001mG * SmGn001mG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXOnXR SSSSS SRSSS nXSnXS
WV-23079	Geo * STeon001Geom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SmGn001mA * SmGn001mG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXOnXR SSSSS RSSSS nXSnXS
WV-23080	Geo * STeon001Geom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SmGn001mA * SmGn001mG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXOnXR SSSSS SRSSS nXSnXS
WV-23081	Geo * STeon001Geom5Ceon001Aeo * Rm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGn001mA * SmGn001mG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXOnXR SSSSS SSRSS nXSnXS

【０２９９】

【表８５】

WV-23082	mC * SmAn001mC * SmAn001mG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXSnXS RSSSS SSSSS nXOnXS
WV-23083	mC * SmAn001mC * SmAn001mG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXSnXS SRSSS SSSSS nXOnXS
WV-23084	mC * SmAn001mC * SmAn001mG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXSnXS SSRSS SSSSS nXOnXS
WV-23085	mA * SmCn001mA * SmCn001mA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001AeoGeon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXSnXS SRSSS SSSSS nXOnXS
WV-23086	mA * SmCn001mA * SmCn001mA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001AeoGeon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXSnXS SSRSS SSSSS nXOnXS
WV-23087	mA * SmCn001mA * SmCn001mA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001AeoGeon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXSnXS SSSRS SSSSS nXOnXS
WV-23088	mC * SmAn001mC * SmAn001mC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001GeoAeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXSnXS SSRSS SSSSS nXOnXS
WV-23089	mC * SmAn001mC * SmAn001mC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001GeoAeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXSnXS SSSRS SSSSS nXOnXS
WV-23090	mC * SmAn001mC * SmAn001mC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeon001GeoAeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXSnXS SSSSR SSSSS nXOnXS
WV-23091	mG * SmCn001mA * SmCn001mA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeon001GeoGeon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXSnXS SSSRS SSSSS nXOnXS
WV-23092	mG * SmCn001mA * SmCn001mA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeon001GeoGeon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXSnXS SSSSR SSSSS nXOnXS
WV-23093	mG * SmCn001mA * SmCn001mA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeon001GeoGeon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXSnXS SSSSS RSSSS nXOnXS
WV-23094	mU * SmGn001mC * SmAn001mC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeon001GeoGeon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXSnXS SSSSR SSSSS nXOnXS
WV-23095	mU * SmGn001mC * SmAn001mC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeon001GeoGeon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXSnXS SSSSS RSSSS nXOnXS
WV-23096	mU * SmGn001mC * SmAn001mC * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeon001GeoGeon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXSnXS SSSSS SRSSS nXOnXS
WV-23097	mG * SmUn001mG * SmCn001mA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeon001AeoGeon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SnXSnXS SSSSS RSSSS nXOnXS
WV-23098	mG * SmUn001mG * SmCn001mA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeon001AeoGeon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SnXSnXS SSSSS SRSSS nXOnXS

【０３００】

【表８６】

WV-23099	mG * SmUn001mG * SmCn001mA * Sm5C * SA * Sm5C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001AeoGeon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SnXSnXS SSSSS SSRSS nXOnXS
WV-23100	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR SSSSS SSSSS OOOS
WV-23101	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR SSSSS SSSSS SSSS
WV-23102	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS SSSSS SSSSS OOOS
WV-23103	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR SSSSS SSSSS OOOS
WV-23104	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOR SSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-23105	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXR SSSSS SSSSS SSSS
WV-23106	mC * SmA * SmC * SmA * SmG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SSSSS SSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-23107	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001Geo * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR SSSSS SSSSS nXOnXS
WV-23108	m5Ceo * SAeon001m5CeoAeon001Geo * RT * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SmAn001mG * SmCn001mA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXOnXR SSSSS SSSSS nXSnXS
WV-23109	mC * SmAn001mC * SmAn001mG * ST * SA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geom5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXSnXS SSSSS SSSSS nXOnXS
WV-23374	m5Ceo * Teo * m5Ceo * Aeo * Geo * T * A * A * m5C * A * T * T * G * A * m5C * Aeo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo	CTCAGTAACATTGACACCAC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-23375	m5Ceo * Teo * m5Ceo * Geo * Aeo * m5C * T * A * A * A * G * m5C * A * G * G * Aeo * Teo * Teo * m5Ceo	CTCGACTAAAGCAGGATTTC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-23376	Geo * m5Ceo * Aeo * Geo * Geo * G * T * T * A * m5C * m5C * G * m5C * m5C * A * Teo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo	GCAGGGTTACCGCCATCCCC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-23377	m5Ceo * Geo * Aeo * Geo * Aeo * m5C * A * G * T * m5C * G * m5C * T * T * m5C * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * Teo	CGAGACAGTCGCTTCCACTT	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-23463	A * RC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACACAGTAGATGAGGG	RSSSS SSSRS S OOOS

【０３０１】

【表８７】

WV-23464	C * RA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CACAGTAGATGAGGG	RSSSS SSRSS OOOS
WV-23465	A * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACAGTAGATGAGGG	RSSSS SRSS OOOS
WV-23466	C * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CAGTAGATGAGGG	RSSSS RSS OOOS

WV-23467	A * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGTAGATGAGGG	RSSSRSS OOOS
WV-23468	G * RT * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GTAGATGAGGG	RSSRSS OOOS
WV-23469	T * RA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	TAGATGAGGG	RSRSS OOOS
WV-23470	A * RG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGATGAGGG	RRSS OOOS
WV-23471	G * SA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GATGAGGG	SSS OOOS
WV-23472	A * RT * SmGmAmGmG * SmG	ATGAGGG	RS OOOS
WV-23473	T * RmGmAmGmG * SmG	TGAGGG	R OOOS
WV-23474	A * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23475	C * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSRSS OOOS
WV-23476	A * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACAGTAGATGAGGG	SSSSS SRSS OOOS
WV-23477	C * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CAGTAGATGAGGG	SSSSS RSS OOOS
WV-23478	A * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGTAGATGAGGG	SSSSRSS OOOS
WV-23479	G * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GTAGATGAGGG	SSSRSS OOOS
WV-23480	T * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	TAGATGAGGG	SSRSS OOOS
WV-23481	A * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGATGAGGG	SRSS OOOS
WV-23482	G * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GATGAGGG	RSS OOOS
WV-23483	A * ST * SmGmAmGmG * SmG	ATGAGGG	SS OOOS
WV-23484	T * SmGmAmGmG * SmG	TGAGGG	SOOOS

WV-23572	L001m5Ceo * Teom5CeoGeoAeo * m5C * T * A * A * A * G * m5C * A * G * G * AeoTeoTeoTeo * m5Ceo	CTCGACTAAAGCAGGATTTC	OX000 XXXXX XXXXX X000X
WV-23573	Mod001L001m5Ceo * Teom5CeoGeoAeo * m5C * T * A * A * A * G * m5C * A * G * G * AeoTeoTeoTeo * m5Ceo	CTCGACTAAAGCAGGATTTC	OX000 XXXXX XXXXX X000X
WV-23574	L001m5Ceo * Teom5CeoAeoGeo * T * A * A * C * A * T * T * G * A * C * Aeom5Ceom5CeoAeo * m5Ceo	CTCAGTAACATTGACACCAC	OX000 XXXXX XXXXX X000X

【０３０２】

【表８８】

WV-23575	Mod001L001m5Ceo * Teom5CeoAeoGeo * T * A * A * C * A * T * T * G * A * C * Aeom5Ceom5CeoAeo * m5Ceo	CTCAGTAACATTGACACCAC	OXOOO XXXXX XXXXX XOOOX
WV-23689	mG * SmUn001RmU * SmGn001RmA * ST * Sm5C * ST * SG * ST * RA * SG * Sm5C * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnRSnRS SSSSR SSSSR nROnRS
WV-23690	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * Sm5C * ST * SG * ST * RA * SG * Sm5C * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SSSSR SSSSR nROnRS
WV-23691	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * Sm5C * ST * SG * ST * RA * SG * Sm5C * SA * SG * Rm5CeoAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SSSSR SSSSR OOnRS
WV-23692	mG * SmUn001RmU * SmGmA * ST * Sm5C * ST * SG * ST * RA * SG * Sm5C * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnRSOS SSSSR SSSSR nROnRS
WV-23693	mG * SmGmCmAA * SA * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCAAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SRSS OOOS
WV-23694	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmC	GGCACAAGGGCACAGACUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOO
WV-23695	mG * SmGmAmC * SA * SA * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGACAAGGGCACAGACUUC	SOOSS SSSSS SRSS OOOS
WV-23696	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGAUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOS
WV-23697	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SC * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23698	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SC * SA * SC * RC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACCAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRRSS OOOS
WV-23699	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SC * SA * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCAACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23700	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS S OOOS
WV-23701	mG * SmGmCmAmC * SmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * RA * SC * SA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACCAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SRSSS S OOOS
WV-23702	mG * SmGmCmAmCA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOO SSSSS SSRSS OOOS
WV-23703	mG * SmGmCmAmC * SAA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS OSSSS SSRSS OOOS

【０３０３】

【表８９】

WV-23704	mG * SmGmCmAmC * SA * SAG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SOSSS SSRSS OOOS
WV-23705	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SGG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSOSS SSRSS OOOS
WV-23706	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SGG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSOS SSRSS OOOS
WV-23707	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SGC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSO SSRSS OOOS
WV-23708	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SCA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS OSRSS OOOS
WV-23709	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SAC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SORSS OOOS
WV-23710	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SCA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSOSS OOOS
WV-23711	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RAG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSROS OOOS
WV-23712	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SGmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSO OOOS
WV-23713	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmUmC	GGCACAAGGGCACAGACUUC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOO
WV-23714	dmtrmG * RmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	ROOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-23715	dmtrdA * RC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACACAGTAGATGAGGG	RSSSS SSSRS S OOOS
WV-23716	dmtrdC * RA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CACAGTAGATGAGGG	RSSSS SSRSS OOOS
WV-23717	dmtrdA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACAGTAGATGAGGG	RSSSS SRSS OOOS
WV-23718	dmtrdC * RA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CAGTAGATGAGGG	RSSSS RSS OOOS
WV-23719	dmtrdA * RG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGTAGATGAGGG	RSSSRSS OOOS
WV-23720	dmtrdG * RT * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GTAGATGAGGG	RSSRSS OOOS
WV-23721	dmtrdT * RA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	TAGATGAGGG	RSRSS OOOS

【０３０４】

【表９０】

WV-23722	dmtrdA * RG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGATGAGGG	RRSS OOOS
WV-23723	dmtrdG * SA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GATGAGGG	SSS OOOS
WV-23724	dmtrdA * RT * SmGmAmGmG * SmG	ATGAGGG	RS OOOS
WV-23725	dmtrdT * RmGmAmGmG * SmG	TGAGGG	R OOOS
WV-23726	dmtrmG * RmG	GG	R
WV-23727	dmtrmG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-23728	dmtrdA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23729	dmtrdC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSRSS OOOS
WV-23730	dmtrdA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACAGTAGATGAGGG	SSSSS SRSS OOOS
WV-23731	dmtrdC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	CAGTAGATGAGGG	SSSSS RSS OOOS
WV-23732	dmtrdA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGTAGATGAGGG	SSSSR SS OOOS

WV-23733	dmtrdG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GTAGATGAGGG	SSSRS S OOOS
WV-23734	dmtrdT * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	TAGATGAGGG	SSRSS OOOS
WV-23735	dmtrdA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	AGATGAGGG	SRSS OOOS
WV-23736	dmtrdG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GATGAGGG	RSS OOOS
WV-23737	dmtrdA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ATGAGGG	SS OOOS
WV-23738	dmtrdT * SmGmAmGmG * SmG	TGAGGG	SOOOS
WV-23739	dmtrmG * SmG	GG	S

WV-23772	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACAACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23773	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOS

【０３０５】

【表９１】

WV-23774	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23775	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * SA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGAATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS S OOOS
WV-23776	mG * SmUmGmCmA * SC * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACCACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23777	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACCAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23778	mG * SmUmGmCmA * SmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCAACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23779	mG * SmUmGmCC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCCACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SRSSO OOS
WV-23780	mG * SmUmGmCmA * SC * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACCAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SRSSO OOS
WV-23781	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SRSSO OOS
WV-23782	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTGATGAGGG	SOOOS SSSSS SRSSO OOS
WV-23783	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RT * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGTGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSO OOS
WV-23784	mG * SmUmGmCmA * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCAACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SRSSO OOS
WV-23785	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACAAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SRSSO OOS
WV-23786	mA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	ACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSRS S OOOS
WV-23787	mG * SmUmGmCmAC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOO SSSSS SSRSS OOOS
WV-23788	mG * SmUmGmCmA * SCA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS OSSSS SSRSS OOOS
WV-23789	mG * SmUmGmCmA * SC * SAC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SOSSS SSRSS OOOS
WV-23790	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SCA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSOSS SSRSS OOOS
WV-23791	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SAG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSOS SSRSS OOOS

【０３０６】

【表９２】

WV-23792	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SGT * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSO SSRSS OOOS
WV-23793	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * STA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS OSRSS OOOS
WV-23794	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SAG * RA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SORSS OOOS
WV-23795	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SGA * ST * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSOSS OOOS
WV-23796	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RAT * SmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSROS OOOS
WV-23797	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * STmGmAmGmG * SmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSO OOOS
WV-23798	mG * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmGmG	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOO
WV-25460	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GATCTGAAGCAGCAGCTTCT	SOOOR RSSSS SSSSS OOOS
WV-25461	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GATCTGAAGCAGCAGCTTCT	SOOOR SRSSS SSSSS OOOS
WV-25462	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GATCTGAAGCAGCAGCTTCT	SOOOR SSRSS SSSSS OOOS
WV-25463	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	TGATCTGAAGCAGCAGCTTC	SOOOR SRSSS SSSSS OOOS
WV-25464	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	TGATCTGAAGCAGCAGCTTC	SOOOR SSRSS SSSSS OOOS
WV-25465	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	TGATCTGAAGCAGCAGCTTC	SOOOR SSSRS SSSSS OOOS
WV-25466	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	TTGATCTGAAGCAGCAGCTT	SOOOR SSRSS SSSSS OOOS
WV-25467	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	TTGATCTGAAGCAGCAGCTT	SOOOR SSSRS SSSSS OOOS
WV-25468	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	TTGATCTGAAGCAGCAGCTT	SOOOR SSSSR SSSSS OOOS
WV-25469	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GTTGATCTGAAGCAGCAGCT	SOOOR SSSRS SSSSS OOOS
WV-25470	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GTTGATCTGAAGCAGCAGCT	SOOOR SSSSR SSSSS OOOS

【０３０７】

【表９３】

WV-25471	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GTTGATCTGAAGCAGCAGCT	SOOOR SSSSS RSSSS OOOS
WV-25472	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGTTGATCTGAAGCAGCAGC	SOOOR SSSSR SSSSS OOOS
WV-25473	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGTTGATCTGAAGCAGCAGC	SOOOR SSSSS RSSSS OOOS
WV-25474	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGTTGATCTGAAGCAGCAGC	SOOOR SSSSS SRSSS OOOS
WV-25475	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGTTGATCTGAAGCAGCAG	SOOOR SSSSS RSSSS OOOS
WV-25476	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGTTGATCTGAAGCAGCAG	SOOOR SSSSS SRSSS OOOS
WV-25477	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGTTGATCTGAAGCAGCAG	SOOOR SSSSS SSRSS OOOS
WV-25478	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	SOOOR SSSSS SRSSS OOOS
WV-25479	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	SOOOR SSSSS SSRSS OOOS
WV-25480	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	SOOOR SSSSS SSSRS OOOS
WV-25481	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	SOOOR SSSSS SSRSS OOOO
WV-25482	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	SOOOR SSSSS SSSRS OOOO
WV-25483	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	SOOOR SSSSS SSSSR OOOO
WV-25484	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmU * SmC * SmU	GATCTGAAGCAGCAGCUUCU	SOOOR RSSSS SSSSS SSSS
WV-25485	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmU * SmC * SmU	GATCTGAAGCAGCAGCUUCU	SOOOR SRSSS SSSSS SSSS
WV-25486	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmU * SmC * SmU	GATCTGAAGCAGCAGCUUCU	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS
WV-25487	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGAAGCAGCAGCUUC	SOOOR SRSSS SSSSS SSSS
WV-25488	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGAAGCAGCAGCUUC	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS

【０３０８】

【表９４】

WV-25489	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGAAGCAGCAGCUUC	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS
WV-25490	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGAAGCAGCAGCUU	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS
WV-25491	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGAAGCAGCAGCUU	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS
WV-25492	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGAAGCAGCAGCUU	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-25493	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGAAGCAGCAGCU	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS
WV-25494	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGAAGCAGCAGCU	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-25495	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGAAGCAGCAGCU	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-25496	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGAAGCAGCAGC	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-25497	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGAAGCAGCAGC	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-25498	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGAAGCAGCAGC	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-25499	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	GGGTTGATCTGAAGCAGCAG	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-25500	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	GGGTTGATCTGAAGCAGCAG	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-25501	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	GGGTTGATCTGAAGCAGCAG	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-25502	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmA	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-25503	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmA	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-25504	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmA	GGGGTTGATCTGAAGCAGCA	SOOOR SSSSS SSSRS SSSS
WV-25505	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-25506	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	SOOOR SSSSS SSSRS SSSS

【０３０９】

【表９５】

WV-25507	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RmG * SmC * SmA * SmG * SmC	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	SOOOR SSSSS SSSSR SSSS
WV-25508	mG * SmA * SmU * SmC * SmU * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GAUCUGAAGCAGCAGCTTCT	SSSSS RSSSS SSSSS OOOS
WV-25509	mG * SmA * SmU * SmC * SmU * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GAUCUGAAGCAGCAGCTTCT	SSSSS SRSSS SSSSS OOOS
WV-25510	mG * SmA * SmU * SmC * SmU * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GAUCUGAAGCAGCAGCTTCT	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-25511	mU * SmG * SmA * SmU * SmC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	UGAUCTGAAGCAGCAGCTTC	SSSSS SRSSS SSSSS OOOS
WV-25512	mU * SmG * SmA * SmU * SmC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	UGAUCTGAAGCAGCAGCTTC	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-25513	mU * SmG * SmA * SmU * SmC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	UGAUCTGAAGCAGCAGCTTC	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-25514	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	UUGAUCTGAAGCAGCAGCTT	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-25515	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	UUGAUCTGAAGCAGCAGCTT	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-25516	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	UUGAUCTGAAGCAGCAGCTT	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-25517	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGAAGCAGCAGCT	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-25518	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGAAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-25519	mG * SmU * SmU * SmG * SmA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GUUGATCTGAAGCAGCAGCT	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-25520	mG * SmG * SmU * SmU * SmG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGUUGATCTGAAGCAGCAGC	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-25521	mG * SmG * SmU * SmU * SmG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGUUGATCTGAAGCAGCAGC	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-25522	mG * SmG * SmU * SmU * SmG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGUUGATCTGAAGCAGCAGC	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-25523	mG * SmG * SmG * SmU * SmU * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGUUGATCTGAAGCAGCAG	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-25524	mG * SmG * SmG * SmU * SmU * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGUUGATCTGAAGCAGCAG	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS

【０３１０】

【表９６】

WV-25525	mG * SmG * SmG * SmU * SmU * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGUUGATCTGAAGCAGCAG	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-25526	mG * SmG * SmG * SmG * SmU * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGUTGATCTGAAGCAGCA	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-25527	mG * SmG * SmG * SmU * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGUTGATCTGAAGCAGCA	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-25528	mG * SmG * SmG * SmU * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGUTGATCTGAAGCAGCA	SSSSS SSSSS SSSRS OOOS
WV-25529	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RA * SA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	SSSSS SSSSS SSRSS OOOO
WV-25530	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * RA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	SSSSS SSSSS SSSRS OOOO
WV-25531	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * SA * SA * RGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGAAGCAGC	SSSSS SSSSS SSSSR OOOO
WV-27829	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GATCTGTAGCAGCAGCTTCT	SOOOR RSSSS SSSSS OOOS
WV-27830	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GATCTGTAGCAGCAGCTTCT	SOOOR SRSSS SSSSS OOOS
WV-27831	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GATCTGTAGCAGCAGCTTCT	SOOOR SSRSS SSSSS OOOS
WV-27832	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	TGATCTGTAGCAGCAGCTTC	SOOOR SRSSS SSSSS OOOS
WV-27833	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	TGATCTGTAGCAGCAGCTTC	SOOOR SSRSS SSSSS OOOS
WV-27834	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	TGATCTGTAGCAGCAGCTTC	SOOOR SSSRS SSSSS OOOS
WV-27835	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	TTGATCTGTAGCAGCAGCTT	SOOOR SSRSS SSSSS OOOS
WV-27836	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	TTGATCTGTAGCAGCAGCTT	SOOOR SSSRS SSSSS OOOS
WV-27837	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	TTGATCTGTAGCAGCAGCTT	SOOOR SSSSR SSSSS OOOS
WV-27838	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGGCAGCT	SOOOR SSSRS SSSSS OOOS
WV-27839	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * STeo	GTTGATCTGTAGCAGCAGCT	SOOOR SSSSR SSSSS OOOS

【０３１１】

【表９７】

WV-27840	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	SOOOR SSSSR SSSSS OOOS
WV-27841	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	SOOOR SSSSS RSSSS OOOS
WV-27842	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	SOOOR SSSSS SRSSS OOOS
WV-27843	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGTTGATCTGTAGCAGCAG	SOOOR SSSSS RSSSS OOOS
WV-27844	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGTTGATCTGTAGCAGCAG	SOOOR SSSSS SRSSS OOOS
WV-27845	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGTTGATCTGTAGCAGCAG	SOOOR SSSSS SSRSS OOOS
WV-27846	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGTTGATCTGTAGCAGCA	SOOOR SSSSS SRSSS OOOS
WV-27847	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGTTGATCTGTAGCAGCA	SOOOR SSSSS SSRSS OOOS
WV-27848	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGTTGATCTGTAGCAGCA	SOOOR SSSSS SSSRS OOOS
WV-27849	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSRSS OOOO
WV-27850	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSSRS OOOO
WV-27851	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSSSR OOOO
WV-27852	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmU * SmU * SmC * SmU	GATCTGTAGCAGCAGCUUCU	SOOOR RSSSS SSSSS SSSS
WV-27853	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmU * SmU * SmC * SmU	GATCTGTAGCAGCAGCUUCU	SOOOR SRSSS SSSSS SSSS
WV-27854	Geo * SAeoTeom5CeoTeo * RG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmU * SmU * SmC * SmU	GATCTGTAGCAGCAGCUUCU	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS
WV-27855	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGTAGCAGCAGCUUC	SOOOR SRSSS SSSSS SSSS
WV-27856	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGTAGCAGCAGCUUC	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS
WV-27857	Teo * SGeoAeoTeom5Ceo * RT * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmU * SmU * SmC	TGATCTGTAGCAGCAGCUUC	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS

【０３１２】

【表９８】

WV-27858	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGTAGCAGCAGCUU	SOOOR SSRSS SSSSS SSSS
WV-27859	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGTAGCAGCAGCUU	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS
WV-27860	Teo * STeoGeoAeoTeo * RC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmU * SmU	TTGATCTGTAGCAGCAGCUU	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-27861	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGGCAGCU	SOOOR SSSRS SSSSS SSSS
WV-27862	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGGCAGCU	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-27863	Geo * STeoTeoGeoAeo * RT * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmU	GTTGATCTGTAGCAGCAGCU	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-27864	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	SOOOR SSSSR SSSSS SSSS
WV-27865	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-27866	Geo * SGeoTeoTeoGeo * RA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	GGTTGATCTGTAGCAGCAGC	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-27867	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	GGGTTGATCTGTAGCAGCAG	SOOOR SSSSS RSSSS SSSS
WV-27868	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	GGGTTGATCTGTAGCAGCAG	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-27869	Geo * SGeoGeoTeoTeo * RG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	GGGTTGATCTGTAGCAGCAG	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-27870	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmA	GGGGTTGATCTGTAGCAGCA	SOOOR SSSSS SRSSS SSSS
WV-27871	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmA	GGGGTTGATCTGTAGCAGCA	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-27872	Geo * SGeoGeoGeoTeo * RT * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SmC * SmA * SmG * SmC * SmA	GGGGTTGATCTGTAGCAGCA	SOOOR SSSSS SSSRS SSSS
WV-27873	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSRSS SSSS
WV-27874	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmC	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSSRS SSSS
WV-27875	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RmG * SmC * SmA * SmG * SmC	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSSSR SSSS

【０３１３】

【表９９】

WV-27876	mG * SmA * SmU * SmC * SmU * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GAUCUGTAGCAGCAGCTTCT	SSSSS RSSSS SSSSS OOOS
WV-27877	mG * SmA * SmU * SmC * SmU * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GAUCUGTAGCAGCAGCTTCT	SSSSS SRSSS SSSSS OOOS
WV-27878	mG * SmA * SmU * SmC * SmU * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SG * Sm5CeoTeoTeom5Ceo * STeo	GAUCUGTAGCAGCAGCTTCT	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-27879	mU * SmG * SmA * SmU * SmC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	UGAUCTGTAGCAGCAGCTTC	SSSSS SRSSS SSSSS OOOS
WV-27880	mU * SmG * SmA * SmU * SmC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	UGAUCTGTAGCAGCAGCTTC	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-27881	mU * SmG * SmA * SmU * SmC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoTeoTeo * Sm5Ceo	UGAUCTGTAGCAGCAGCTTC	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-27882	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-27883	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-27884	mU * SmU * SmG * SmA * SmU * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoTeo * STeo	UUGAUCTGTAGCAGCAGCTT	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-27885	mG * SmG * SmU * SmU * SmG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGUUGATCTGTAGCAGCAGC	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-27886	mG * SmG * SmU * SmU * SmG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGUUGATCTGTAGCAGCAGC	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-27887	mG * SmG * SmU * SmU * SmG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	GGUUGATCTGTAGCAGCAGC	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-27888	mG * SmG * SmU * SmU * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGUUGATCTGTAGCAGCAG	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-27889	mG * SmG * SmU * SmU * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGUUGATCTGTAGCAGCAG	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-27890	mG * SmG * SmU * SmU * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * SC * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	GGGUUGATCTGTAGCAGCAG	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-27891	mG * SmG * SmG * SmU * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGUTGATCTGTAGCAGCA	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-27892	mG * SmG * SmG * SmU * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGUTGATCTGTAGCAGCA	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-27893	mG * SmG * SmG * SmG * SmU * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RG * Sm5CeoAeoGeom5Ceo * SAeo	GGGGUTGATCTGTAGCAGCA	SSSSS SSSSS SSSRS OOOS

【０３１４】

【表１００】

WV-27894	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SSSSS SSSSS SSRSS OOOO
WV-27895	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SSSSS SSSSS SSSRS OOOO
WV-27896	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RGeom5CeoAeoGeom5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SSSSS SSSSS SSSSR OOOO
WV-27905	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSRSS OOOS
WV-27906	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSSRS OOOS
WV-27907	m5Ceo * SGeoGeoGeoGeo * RT * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SOOOR SSSSS SSSSR OOOS
WV-27908	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * RT * SA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-27909	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SSSSS SSSSS SSSRS OOOS
WV-27910	m5mC * SmG * SmG * SmG * SmG * ST * ST * SG * SA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * RGeom5CeoAeoGeo * Sm5Ceo	CGGGGTTGATCTGTAGCAGC	SSSSS SSSSS SSSSR OOOS
WV-27969	Mod001L001mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	OSOOO SSSRS SSSSS RSSSS
WV-27970	L001mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	OSOOO SSSRS SSSSS RSSSS
WV-28151	mA * m5Ceom5CeoGeomC * C * A * T * C * C * C * m5C * G * C * m5C * mG * mU * mA * mG * mC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-28152	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SC * SA * ST * SC * RC * SC * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOS SSSRS SSRSS SSSS
WV-28153	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SC * SA * ST * SC * SC * RC * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOS SSSSR SSRSS SSSS
WV-28154	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SC * SA * ST * RC * SC * SC * SC * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOS SSRSS RSSSS SSSS
WV-28155	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SC * SA * RT * SC * SC * RC * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SmG * SmU * SmA * SmG * SmC	ACCGCCATCCCCGCCGUAGC	SOOOS SRSSR SSRSS SSSS
WV-28156	mG * TeoTeoAeomC * m5C * G * C * C * A * T * C * C * C * m5C * mG * mC * m5mC * mG * mU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	XOOOX XXXXX XXXXX XXXX
WV-28157	mG * STeoTeoAeomC * Sm5C * SG * SC * SC * RA * ST * SC * SC * RC * Sm5C * SmG * SmC * Sm5mC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOS SSSRS SSRSS SSSS

【０３１５】

【表１０１】

WV-28158	mG * STeoTeoAeomC * Sm5C * SG * SC * SC * RA * ST * SC * RC * SC * Sm5C * SmG * SmC * Sm5mC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOS SSSRS SRSSS SSSS
WV-28159	mG * STeoTeoAeomC * Sm5C * SG * SC * SC * SA * RT * SC * SC * RC * Sm5C * SmG * SmC * Sm5mC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOS SSSSR SSRSS SSSS
WV-28160	mG * STeoTeoAeomC * Sm5C * SG * RC * SC * SA * RT * SC * SC * RC * Sm5C * SmG * SmC * Sm5mC * SmG * SmU	GTTACCGCCATCCCCGCCGU	SOOOS SRSSR SSRSS SSSS
WV-28161	mG * SGeom5CeoTeomC * ST * SG * RG * SG * ST * ST * SG * SC * RT * SG * SmG * SmU * SmC * SmA	GGCTCTGGGTTGCTGGGUCA	SOOOS SRSSS SSRSS SSSS
WV-28162	mG * SGeom5CeoTeomC * ST * SG * RG * SG * ST * ST * SG * RC * ST * SG * SmG * SmU * SmC * SmA	GGCTCTGGGTTGCTGGGUCA	SOOOS SRSSS SRSSS SSSS
WV-28163	mG * SGeom5CeoTeomC * ST * SG * RG * SG * ST * ST * RG * SC * ST * SG * SmG * SmU * SmC * SmA	GGCTCTGGGTTGCTGGGUCA	SOOOS SRSSS RSSSS SSSS
WV-28164	mG * SGeom5CeoTeomC * ST * SG * RG * SG * ST * RT * SG * SC * RT * SG * SmG * SmU * SmC * SmA	GGCTCTGGGTTGCTGGGUCA	SOOOS SRSSR SSRSS SSSS
WV-28165	mG * SGeoTeoGeomU * SC * SC * RC * ST * SC * SA * ST * SG * RG * SG * SmC * SmU * SmC * SmU * SmG	GGTGUCCCTCATGGGCUCUG	SOOOS SRSSS SSRSS SSSS
WV-28166	mG * SGeoTeoGeomU * SC * SC * RC * ST * SC * RA * ST * SG * SG * SG * SmC * SmU * SmC * SmU * SmG	GGTGUCCCTCATGGGCUCUG	SOOOS SRSSR SSSSS SSSS
WV-28167	mG * SGeoTeoGeomU * SC * SC * SC * RT * SC * SA * ST * SG * RG * SG * SmC * SmU * SmC * SmU * SmG	GGTGUCCCTCATGGGCUCUG	SOOOS SSRSS SSRSS SSSS
WV-28168	mG * SGeoTeoGeomU * SC * SC * RC * ST * SC * RA * ST * SG * RG * SG * SmC * SmU * SmC * SmU * SmG	GGTGUCCCTCATGGGCUCUG	SOOOS SRSSR SSRSS SSSS
WV-28802	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-28803	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-28804	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-28805	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-28806	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-28807	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSO SSSS
WV-28808	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSO SSSS

【０３１６】

【表１０２】

WV-28809	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSO SSSS
WV-28810	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSO SSSS
WV-28811	mA * Sm5Ceom5CeoGeomC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSO SSSS
WV-28812	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSR SSSS
WV-28813	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSR SSSS
WV-28814	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSR SSSS
WV-28815	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSR SSSS
WV-28816	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSR SSSS
WV-28817	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-28818	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-28819	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-28820	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-28821	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-28822	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSO SSSS
WV-28823	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSO SSSS
WV-28824	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSO SSSS
WV-28825	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSO SSSS
WV-28826	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5mC * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSO SSSS

【０３１７】

【表１０３】

WV-28827	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSR SSSS
WV-28828	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSR SSSS
WV-28829	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSR SSSS
WV-28830	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSR SSSS
WV-28831	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSR SSSS
WV-28832	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-28833	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-28834	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-28835	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-28836	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-28837	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSO SSSS
WV-28838	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSO SSSS
WV-28839	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSO SSSS
WV-28840	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSO SSSS
WV-28841	mA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSO SSSS
WV-28842	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSR SSSS
WV-28843	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSR SSSS
WV-28844	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSR SSSS

【０３１８】

【表１０４】

WV-28845	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSR SSSS
WV-28846	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSR SSSS
WV-28847	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-28848	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-28849	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-28850	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-28851	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-28852	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSO SSSS
WV-28853	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSO SSSS
WV-28854	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSO SSSS
WV-28855	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSO SSSS
WV-28856	Aeo * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGCGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSO SSSS
WV-28857	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSR SSSS
WV-28858	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSR SSSS
WV-28859	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSR SSSS
WV-28860	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSR SSSS
WV-28861	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * RmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSR SSSS
WV-28862	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS

【０３１９】

【表１０５】

WV-28863	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-28864	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-28865	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * RC * RT * SC * ST * SG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-28866	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SG * SmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-28867	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * RC * SC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SRSSS SSSSO SSSS
WV-28868	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * RC * SC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSRSS SSSSO SSSS
WV-28869	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * RC * ST * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSRS SSSSO SSSS
WV-28870	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * SC * RT * SC * ST * SG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSR SSSSO SSSS
WV-28871	mA * Sm5Ceom5CeoGeomU * SG * SA * SC * SC * SC * ST * SC * ST * RG * SGmA * SmC * SmA * SmG * SmG	ACCGUGACCCTCTGGACAGG	SOOOS SSSSS SSRSO SSSS
WV-28878	mG * SmUn001RmU * SmGn001RmA * ST * SC * RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnRSnRS SRSSR SSSSR nROnRS
WV-28879	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SRSSR SSSSR nROnRS
WV-28880	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SRSSR SSSSR OOnRS
WV-28881	mG * SmUn001RmU * SmGmA * ST * SC * RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnRSOS SRSSR SSSSRnROnRS
WV-29910	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SOOOS RSSSS SSSSS OOOS
WV-29911	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SOOOS SRSSS SSSSS OOOS
WV-29912	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SOOOS SSRSS SSSSS OOOS
WV-29913	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SOOOS SRSSS SSSSS OOOS

【０３２０】

【表１０６】

WV-29914	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SOOOS SSRSS SSSSS OOOS
WV-29915	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SOOOS SSSRS SSSSS OOOS
WV-29916	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SOOOS SSRSS SSSSS OOOS
WV-29917	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SOOOS SSSRS SSSSS OOOS
WV-29918	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SOOOS SSSSR SSSSS OOOS
WV-29919	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SOOOS SSSRS SSSSS OOOS
WV-29920	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SOOOS SSSSR SSSSS OOOS
WV-29921	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SOOOS SSSSS RSSSS OOOS

WV-29922	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SOOOS SSSSR SSSSS OOOS
WV-29923	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SOOOS SSSSS RSSSS OOOS
WV-29924	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SOOOS SSSSS SRSSS OOOS
WV-29925	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SOOOS SSSSS RSSSS OOOS
WV-29926	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SOOOS SSSSS SRSSS OOOS
WV-29927	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-29928	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SOOOS SSSSS SRSSS OOOS
WV-29929	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-29930	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SOOOS SSSSS SSSRS OOOS

【０３２１】

【表１０７】

WV-29931	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SmG * SmG * SmC * SmU	AGAGGACGCCGTGCAGGGCU	SOOOS RSSSS SSSSS SSSS
WV-29932	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SmG * SmG * SmC * SmU	AGAGGACGCCGTGCAGGGCU	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-29933	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SmG * SmG * SmC * SmU	AGAGGACGCCGTGCAGGGCU	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-29934	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SmA * SmG * SmG * SmC	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-29935	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SmA * SmG * SmG * SmC	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-29936	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SmA * SmG * SmG * SmC	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS

WV-29937	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-29938	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-29939	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS

WV-29940	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-29941	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-29942	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS
WV-29943	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * SmU * SmG * SmC * SmA * SmG	ACATAGAGGACGCCGUGCAG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-29944	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * SmU * SmG * SmC * SmA * SmG	ACATAGAGGACGCCGUGCAG	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS
WV-29945	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * SmU * SmG * SmC * SmA * SmG	ACATAGAGGACGCCGUGCAG	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-29946	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SmG * SmU * SmG * SmC * SmA	CACATAGAGGACGCCGUGCA	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS
WV-29947	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SmG * SmU * SmG * SmC * SmA	CACATAGAGGACGCCGUGCA	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS

【０３２２】

【表１０８】

WV-29948	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SmG * SmU * SmG * SmC * SmA	CACATAGAGGACGCCGUGCA	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-29949	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5mC * SmG * SmU * SmG * SmC	GCACATAGAGGACGCCGUGC	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-29950	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5mC * SmG * SmU * SmG * SmC	GCACATAGAGGACGCCGUGC	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-29951	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5mC * SmG * SmU * SmG * SmC	GCACATAGAGGACGCCGUGC	SOOOS SSSSS SSSRS SSSS
WV-29952	mA * SmG * SmA * SmG * SmG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SSSSS RSSSS SSSSS OOOS
WV-29953	mA * SmG * SmA * SmG * SmG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SSSSS SRSSS SSSSS OOOS
WV-29954	mA * SmG * SmA * SmG * SmG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-29955	mU * SmA * SmG * SmA * SmG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	UAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SSSSS SRSSS SSSSS OOOS
WV-29956	mU * SmA * SmG * SmA * SmG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	UAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-29957	mU * SmA * SmG * SmA * SmG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	UAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-29958	mA * SmU * SmA * SmG * SmA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	AUAGAGGACGCCGTGCAGGG	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-29959	mA * SmU * SmA * SmG * SmA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	AUAGAGGACGCCGTGCAGGG	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-29960	mA * SmU * SmA * SmG * SmA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	AUAGAGGACGCCGTGCAGGG	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-29961	mC * SmA * SmU * SmA * SmG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CAUAGAGGACGCCGTGCAGG	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-29962	mC * SmA * SmU * SmA * SmG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CAUAGAGGACGCCGTGCAGG	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-29963	mC * SmA * SmU * SmA * SmG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CAUAGAGGACGCCGTGCAGG	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-29964	mA * SmC * SmA * SmU * SmA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACAUAGAGGACGCCGTGCAG	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-29965	mA * SmC * SmA * SmU * SmA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACAUAGAGGACGCCGTGCAG	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS

【０３２３】

【表１０９】

WV-29966	mA * SmC * SmA * SmU * SmA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACAUAGAGGACGCCGTGCAG	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-29967	mC * SmA * SmC * SmA * SmU * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACAUAGAGGACGCCGTGCA	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-29968	mC * SmA * SmC * SmA * SmU * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACAUAGAGGACGCCGTGCA	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-29969	mC * SmA * SmC * SmU * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACAUAGAGGACGCCGTGCA	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-29970	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-29971	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-29972	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SSSSS SSSSS SSSRS OOOS
WV-29973	Aeo * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SnXnXnXS RSSSS SSSSS OOOS
WV-29974	Aeo * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SnXnXnXS SRSSS SSSSS OOOS
WV-29975	Aeo * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeoGeoGeom5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOOS
WV-29976	Teo * SAeon001Geon001Aeon001Geo * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SnXnXnXS SRSSS SSSSS OOOS
WV-29977	Teo * SAeon001Geon001Aeon001Geo * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOOS
WV-29978	Teo * SAeon001Geon001Aeon001Geo * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeoGeoGeoGeo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOOS
WV-29979	Aeo * STeon001Aeon001Geon001Aeo * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOOS
WV-29980	Aeo * STeon001Aeon001Geon001Aeo * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOOS
WV-29981	Aeo * STeon001Aeon001Geon001Aeo * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5CeoAeoGeoGeo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOOS
WV-29982	m5Ceo * SAeon001Teon001Aeon001Geo * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOOS
WV-29983	m5Ceo * SAeon001Teon001Aeon001Geo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOOS

【０３２４】

【表１１０】

WV-29984	m5Ceo * SAeon001Teon001Aeon001Geo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOOS
WV-29985	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Teon001Aeo * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOOS
WV-29986	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Teon001Aeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOOS
WV-29987	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Teon001Aeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * STeoGeom5CeoAeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOOS
WV-29988	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Teo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOOS
WV-29989	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Teo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOOS
WV-29990	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Teo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SGeoTeoGeom5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOOS
WV-29991	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOOS
WV-29992	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOOS
WV-29993	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5CeoGeoTeoGeo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SnXnXnXS SSSSS SSSRS OOOS
WV-29994	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeon001Geon001Geon001m5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SOOOS RSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-29995	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeon001Geon001Geon001m5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SOOOS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-29996	Aeo * SGeoAeoGeoGeo * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeon001Geon001Geon001m5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SOOOS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-29997	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeon001Geon001Geon001Geo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SOOOS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-29998	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeon001Geon001Geon001Geo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SOOOS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-29999	Teo * SAeoGeoAeoGeo * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeon001Geon001Geon001Geo * Sm5Ceo	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SOOOS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30000	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5Ceon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SOOOS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30001	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5Ceon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SOOOS SSSRS SSSSS nXnXnXS

【０３２５】

【表１１１】

WV-30002	Aeo * STeoAeoGeoAeo * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5Ceon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30003	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeon001m5Ceon001Aeon001Geo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SOOOS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30004	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeon001m5Ceon001Aeon001Geo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30005	m5Ceo * SAeoTeoAeoGeo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SGeon001m5Ceon001Aeon001Geo * SGeo	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30006	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30007	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30008	Aeo * Sm5CeoAeoTeoAeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	ACATAGAGGACGCCGTGCAG	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30009	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30010	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30011	m5Ceo * SAeom5CeoAeoTeo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SAeo	CACATAGAGGACGCCGTGCA	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30012	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5Ceon001Geon001Teon001Geo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30013	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5Ceon001Geon001Teon001Geo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30014	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5Ceon001Geon001Teon001Geo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SOOOS SSSSS SSSRS nXnXnXS
WV-30015	Aeo * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SmG * SmG * SmC * SmU	AGAGGACGCCGTGCAGGGCU	SnXnXnXS RSSSS SSSSS SSSS
WV-30016	Aeo * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SmG * SmG * SmC * SmU	AGAGGACGCCGTGCAGGGCU	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-30017	Aeo * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SmG * SmG * SmC * SmU	AGAGGACGCCGTGCAGGGCU	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30018	Teo * SAeon001Geon001Aeon001Geo * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SmA * SmG * SmG * SmC	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS

【０３２６】

【表１１２】

WV-30019	Teo * SAeon001Geon001Aeon001Geo * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SmA * SmG * SmG * SmG * SmC	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30020	Teo * SAeon001Geon001Aeon001Geo * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SmA * SmG * SmG * SmG * SmC	TAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30021	Aeo * STeon001Aeon001Geon001Aeo * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30022	Aeo * STeon001Aeon001Geon001Aeo * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30023	Aeo * STeon001Aeon001Geon001Aeo * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	ATAGAGGACGCCGTGCAGGG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-30024	m5Ceo * SAeon001Teon001Aeon001Geo * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30025	m5Ceo * SAeon001Teon001Aeon001Geo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-30026	m5Ceo * SAeon001Teon001Aeon001Geo * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CATAGAGGACGCCGTGCAGG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30027	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Teon001Aeo * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * SmU * SmG * SmC * SmA * SmG	ACATAGAGGACGCCGTGUGCAG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-30028	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Teon001Aeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * SmU * SmG * SmC * SmA * SmG	ACATAGAGGACGCCGTGUGCAG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30029	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001Teon001Aeo * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * SmU * SmG * SmC * SmA * SmG	ACATAGAGGACGCCGTGUGCAG	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30030	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Teo * SA * SG * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SmG * SmU * SmG * SmC * SmA	CACATAGAGGACGCCGTGUGCA	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30031	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Teo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SmG * SmU * SmG * SmC * SmA	CACATAGAGGACGCCGTGUGCA	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30032	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Teo * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SmG * SmU * SmG * SmC * SmA	CACATAGAGGACGCCGTGUGCA	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-30033	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5mC * SmG * SmU * SmG * SmC	GCACATAGAGGACGCCGTGUGC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30034	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5mC * SmG * SmU * SmG * SmC	GCACATAGAGGACGCCGTGUGC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-30035	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5mC * SmG * SmU * SmG * SmC	GCACATAGAGGACGCCGTGUGC	SnXnXnXS SSSSS SSSRS SSSS

【０３２７】

【表１１３】

WV-30036	mA * SmG * SmA * SmG * SmG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeon001Geon001Geon001m5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SSSSS RSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30037	mA * SmG * SmA * SmG * SmG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeon001Geon001Geon001m5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SSSSS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30038	mA * SmG * SmA * SmG * SmG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SA * SGeon001Geon001Geon001m5Ceo * STeo	AGAGGACGCCGTGCAGGGCT	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30039	mU * SmA * SmG * SmA * SmG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeon001Geon001Geon001Geo * Sm5Ceo	UAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SSSSS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30040	mU * SmA * SmG * SmA * SmG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeon001Geon001Geon001Geo * Sm5Ceo	UAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30041	mU * SmA * SmG * SmA * SmG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * SC * SAeon001Geon001Geon001Geo * Sm5Ceo	UAGAGGACGCCGTGCAGGGC	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30042	mA * SmU * SmA * SmG * SmA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5Ceon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	AUAGAGGACGCCGTGCAGGG	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30043	mA * SmU * SmA * SmG * SmA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5Ceon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	AUAGAGGACGCCGTGCAGGG	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30044	mA * SmU * SmA * SmG * SmA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SG * Sm5Ceon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	AUAGAGGACGCCGTGCAGGG	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30045	mC * SmA * SmU * SmA * SmG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeon001m5Ceon001Aeon001Geo * SGeo	CAUAGAGGACGCCGTGCAGG	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30046	mC * SmA * SmU * SmA * SmG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * ST * SGeon001m5Ceon001Aeon001Geo * SGeo	CAUAGAGGACGCCGTGCAGG	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30047	mC * SmA * SmU * SmA * SmG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * ST * SGeon001m5Ceon001Aeon001Geo * SGeo	CAUAGAGGACGCCGTGCAGG	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30048	mA * SmC * SmA * SmU * SmA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SG * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	ACAUAGAGGACGCCGTGCAG	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30049	mA * SmC * SmA * SmU * SmA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SG * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	ACAUAGAGGACGCCGTGCAG	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30050	mA * SmC * SmA * SmU * SmA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SG * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	ACAUAGAGGACGCCGTGCAG	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30051	mC * SmA * SmC * SmA * SmU * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5C * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SAeo	CACAUAGAGGACGCCGTGCA	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS

【０３２８】

【表１１４】

WV-30052	mC * SmA * SmC * SmA * SmU * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5C * SGeon001Teon001Geon001Geon001m5Ceo * SAeo	CACAUAGAGGACGCCGTGCA	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30053	mC * SmA * SmC * SmA * SmU * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5C * SGeon001Teon001Geon001Geon001m5Ceo * SAeo	CACAUAGAGGACGCCGTGCA	SSSSS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30054	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Rm5C * SG * SC * Sm5Ceon001Geon001Teon001Geo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30055	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * RG * SC * Sm5Ceon001Geon001Teon001Geo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SSSSS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30056	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * ST * SA * SG * SA * SG * SG * SA * Sm5C * SG * RC * Sm5Ceon001Geon001Teon001Geo * Sm5Ceo	GCACATAGAGGACGCCGTGC	SSSSS SSSSS SSSRS nXnXnXS

WV-30057	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SOOOS RSSSS SSSSS OOOS
WV-30058	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SOOOS SRSSS SSSSS OOOS
WV-30059	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SOOOS SSRSS SSSSS OOOS
WV-30060	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	SOOOS SRSSS SSSSS OOOS
WV-30061	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	SOOOS SSRSS SSSSS OOOS
WV-30062	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	SOOOS SSSRS SSSSS OOOS
WV-30063	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	SOOOS SSRSS SSSSS OOOS
WV-30064	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	SOOOS SSSRS SSSSS OOOS
WV-30065	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	SOOOS SSSSR SSSSS OOOS
WV-30066	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	SOOOS SSSRS SSSSS OOOS
WV-30067	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	SOOOS SSSSR SSSSS OOOS
WV-30068	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	SOOOS SSSSS RSSSS OOOS

【０３２９】

【表１１５】

WV-30069	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	SOOOS SSSSR SSSSS OOOS
WV-30070	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	SOOOS SSSSS RSSSS OOOS
WV-30071	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	SOOOS SSSSS SRSSS OOOS
WV-30072	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOOS SSSSS RSSSS OOOS
WV-30073	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOOS SSSSS SRSSS OOOS
WV-30074	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-30075	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOOS SSSSS SRSSS OOOS
WV-30076	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-30077	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOOS SSSSS SSSRS OOOS
WV-30078	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	TGAGCGGAGAAACCCUCCAA	SOOOS RSSSS SSSSS SSSS
WV-30079	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	TGAGCGGAGAAACCCUCCAA	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-30080	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	TGAGCGGAGAAACCCUCCAA	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30081	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA	CTGAGCGGAGAAACCCUCCA	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-30082	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA	CTGAGCGGAGAAACCCUCCA	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30083	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA	CTGAGCGGAGAAACCCUCCA	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30084	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SmC * SmU * SmC * SmC	GCTGAGCGGAGAAACCCUCC	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30085	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SmC * SmU * SmC * SmC	GCTGAGCGGAGAAACCCUCC	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30086	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SmC * SmU * SmC * SmC	GCTGAGCGGAGAAACCCUCC	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS

【０３３０】

【表１１６】

WV-30087	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SmC * SmC * SmU * SmC	GGCTGAGCGGAGAAACCCUC	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30088	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SmC * SmC * SmU * SmC	GGCTGAGCGGAGAAACCCUC	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-30089	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SmC * SmC * SmU * SmC	GGCTGAGCGGAGAAACCCUC	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30090	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmU	AGGCTGAGCGGAGAAACCCU	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-30091	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmU	AGGCTGAGCGGAGAAACCCU	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30092	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmU	AGGCTGAGCGGAGAAACCCU	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30093	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SmA * SmA * SmC * SmC * SmC	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30094	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SmA * SmA * SmC * SmC * SmC	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30095	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SmA * SmA * SmC * SmC * SmC	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-30096	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SmA * SmA * SmC * SmC	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30097	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SmA * SmA * SmC * SmC	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-30098	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SmA * SmA * SmC * SmC	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOOS SSSSS SSSRS SSSS
WV-30099	mU * SmG * SmA * SmG * Sm5mC * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	UGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SSSSS RSSSS SSSSS OOOS
WV-30100	mU * SmG * SmA * SmG * Sm5mC * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	UGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SSSSS SRSSS SSSSS OOOS
WV-30101	mU * SmG * SmA * SmG * Sm5mC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	UGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-30102	mC * SmU * SmG * SmA * SmG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CUGAGCGGAGAAACCCTCCA	SSSSS SRSSS SSSSS OOOS
WV-30103	mC * SmU * SmG * SmA * SmG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CUGAGCGGAGAAACCCTCCA	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-30104	mC * SmU * SmG * SmA * SmG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CUGAGCGGAGAAACCCTCCA	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS

【０３３１】

【表１１７】

WV-30105	mG * SmC * SmU * SmG * SmA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCUGAGCGGAGAAACCCTCC	SSSSS SSRSS SSSSS OOOS
WV-30106	mG * SmC * SmU * SmG * SmA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCUGAGCGGAGAAACCCTCC	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-30107	mG * SmC * SmU * SmG * SmA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCUGAGCGGAGAAACCCTCC	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-30108	mG * SmG * SmC * SmU * SmG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCUGAGCGGAGAAACCCTC	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-30109	mG * SmG * SmC * SmU * SmG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCUGAGCGGAGAAACCCTC	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-30110	mG * SmG * SmC * SmU * SmG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCUGAGCGGAGAAACCCTC	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-30111	mA * SmG * SmG * SmC * SmU * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCUGAGCGGAGAAACCCT	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-30112	mA * SmG * SmG * SmC * SmU * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCUGAGCGGAGAAACCCT	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-30113	mA * SmG * SmG * SmC * SmU * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCUGAGCGGAGAAACCCT	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-30114	mA * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-30115	mA * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-30116	mA * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-30117	mC * SmA * SmA * SmG * SmG * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-30118	mC * SmA * SmA * SmG * SmG * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-30119	mC * SmA * SmA * SmG * SmG * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SSSSS SSSSS SSSRS OOOS
WV-30120	Teo * SGeon001Aeon001Geon001Im5Ceo * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SnXnXnXS RSSSS SSSSS OOOS
WV-30121	Teo * SGeon001Aeon001Geon001Im5Ceo * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS OOOS
WV-30122	Teo * SGeon001Aeon001Geon001Im5Ceo * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeom5Ceom5CeoAeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOOS

【０３３２】

【表１１８】

WV-30123	m5Ceo * STeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS OOOS
WV-30124	m5Ceo * STeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOOS
WV-30125	m5Ceo * STeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SC * SC * Sm5CeoTeom5Ceom5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOOS

WV-30126	Geo * Sm5Ceon001Teon001Geon001Aeo * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOOS
WV-30127	Geo * Sm5Ceon001Teon001Geon001Aeo * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOOS
WV-30128	Geo * Sm5Ceon001Teon001Geon001Aeo * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SC * Sm5Ceom5CeoTeom5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOOS
WV-30129	Geo * SGeon001m5Ceon001Teon001Geo * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOOS
WV-30130	Geo * SGeon001m5Ceon001Teon001Geo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOOS
WV-30131	Geo * SGeon001m5Ceon001Teon001Geo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * Sm5Ceom5Ceom5CeoTeo * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOOS
WV-30132	Aeo * SGeon001Geon00Im5Ceon001Teo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOOS
WV-30133	Aeo * SGeon001Geon00Im5Ceon001Teo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOOS
WV-30134	Aeo * SGeon001Geon00Im5Ceon001Teo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SAeom5Ceom5Ceom5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOOS
WV-30135	Aeo * SAeon001Geon001Geon001Im5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOOS
WV-30136	Aeo * SAeon001Geon001Geon001Im5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOOS
WV-30137	Aeo * SAeon001Geon001Geon001m5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SAeoAeom5Ceom5Ceom5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOOS
WV-30138	m5Ceo * SAeon001Aeon001Geon001Geo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOOS

【０３３３】

【表１１９】

WV-30139	m5Ceo * SAeon001Aeon001Geon001Geo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOOS
WV-30140	m5Ceo * SAeon001Aeon001Geon001Geo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SAeoAeoAeom5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SnXnXnXS SSSSS SSSRS OOOS
WV-30141	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeon001m5Ceon001Aeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SOOOS RSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30142	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeon001m5Ceon001Aeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SOOOS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30143	Teo * SGeoAeoGeom5Ceo * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeon001m5Ceon001Aeo * SAeo	TGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SOOOS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30144	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5Ceon001Teon001m5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	SOOOS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30145	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5Ceon001Teon001m5Ceon001m5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	SOOOS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30146	m5Ceo * STeoGeoAeoGeo * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5Ceon001Teon001m5Ceon001m5Ceo * SAeo	CTGAGCGGAGAAACCCTCCA	SOOOS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30147	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5Ceon001m5Ceon001Teon001m5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	SOOOS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30148	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5Ceon001m5Ceon001Teon001m5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	SOOOS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30149	Geo * Sm5CeoTeoGeoAeo * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5Ceon001m5Ceon001Teon001m5Ceo * Sm5Ceo	GCTGAGCGGAGAAACCCTCC	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30150	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceon001m5Ceon001Teo * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	SOOOS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30151	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * RA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceon001m5Ceon001Teo * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30152	Geo * SGeom5CeoTeoGeo * SA * SG * Sm5C * SG * SA * RG * SA * SA * SA * Sm5Ceon001m5Ceon001Teo * Sm5Ceo	GGCTGAGCGGAGAAACCCTC	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30153	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SAeon001m5Ceon001m5Ceon001m5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30154	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SAeon001m5Ceon001m5Ceon001m5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30155	Aeo * SGeoGeom5CeoTeo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SAeon001m5Ceon001m5Ceon001m5Ceo * STeo	AGGCTGAGCGGAGAAACCCT	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS

【０３３４】

【表１２０】

WV-30156	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SAeon001Aeon001m5Ceon001m5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30157	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SAeon001Aeon001m5Ceon001m5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30158	Aeo * SAeoGeoGeom5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SAeon001Aeon001m5Ceon001m5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30159	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SAeon001Aeon001m5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30160	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SAeon001Aeon001m5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30161	m5Ceo * SAeoAeoGeoGeo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SAeon001Aeon001m5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SOOOS SSSSS SSSRS nXnXnXS
WV-30162	Teo * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	TGAGCGGAGAAACCCUCCAA	SnXnXnXS RSSSS SSSSS SSSS
WV-30163	Teo * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	TGAGCGGAGAAACCCUCCAA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-30164	Teo * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA * SmA	TGAGCGGAGAAACCCUCCAA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30165	m5Ceo * STeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA	CTGAGCGGAGAAACCUCCA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-30166	m5Ceo * STeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA	CTGAGCGGAGAAACCUCCA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30167	m5Ceo * STeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SmU * SmC * SmC * SmA	CTGAGCGGAGAAACCCUCCA	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30168	Geo * Sm5Ceon001Teon001Geon001Aeo * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC	GCTGAGCGGAGAAACCCUCC	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-30169	Geo * Sm5Ceon001Teon001Geon001Aeo * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SC * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC	GCTGAGCGGAGAAACCCUCC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30170	Geo * Sm5Ceon001Teon001Geon001Aeo * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SC * SmC * SmC * SmU * SmC * SmC	GCTGAGCGGAGAAACCCUCC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-30171	Geo * SGeon001m5Ceon001Teon001Geo * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SmC * SmC * SmU * SmC	GGCTGAGCGGAGAAACCCUC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-30172	Geo * SGeon001m5Ceon001Teon001Geo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SmC * SmC * SmU * SmC	GGCTGAGCGGAGAAACCCUC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-30173	Geo * SGeon001m5Ceon001Teon001Geo * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SmC * SmC * SmC * SmU * SmC	GGCTGAGCGGAGAAACCCUC	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS

【０３３５】

【表１２１】

WV-30174	Aeo * SGeon001Geon001m5Ceon001Teo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmC * SmU	AGGCTGAGCGGAGAAACCCU	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-30175	Aeo * SGeon001Geon001m5Ceon001Teo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmC * SmU	AGGCTGAGCGGAGAAACCCU	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30176	Aeo * SGeon001Geon001m5Ceon001Teo * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SmA * SmC * SmC * SmC * SmU	AGGCTGAGCGGAGAAACCCU	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS

WV-30177	Aeo * SAeon001Geon001Geon001Geon001m5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SmA * SmC * SmC * SmC	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-30178	Aeo * SAeon001Geon001Geon001m5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SmA * SmC * SmC * SmC	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30179	Aeo * SAeon001Geon001Geon001m5Ceo * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SmA * SmC * SmC * SmC	AAGGCTGAGCGGAGAAACCC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-30180	m5Ceo * SAeon001Aeon001Geon001Geo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SmA * SmA * SmC * SmC	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-30181	m5Ceo * SAeon001Aeon001Geon001Geo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SmA * SmA * SmC * SmC	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-30182	m5Ceo * SAeon001Aeon001Geon001Geo * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SmA * SmA * SmC * SmC	CAAGGCTGAGCGGAGAAACC	SnXnXnXS SSSSS SSSRS SSSS
WV-30183	mU * SmG * SmA * SmG * Sm5mC * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeon001m5Ceon001m5Ceon001Aeo * SAeo	UGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SSSSS RSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30184	mU * SmG * SmA * SmG * Sm5mC * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeon001m5Ceon001m5Ceon001Aeo * SAeo	UGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SSSSS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30185	mU * SmG * SmA * SmG * Sm5mC * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * STeon001m5Ceon001m5Ceon001Aeo * SAeo	UGAGCGGAGAAACCCTCCAA	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30186	mC * SmU * SmG * SmA * SmG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * Sm5Ceon001Teon001m5Ceon001m5Ceo * SAeo	CUGAGCGGAGAAACCCTCCA	SSSSS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-30187	mC * SmU * SmG * SmA * SmG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * Sm5Ceon001Teon001m5Ceon001m5Ceo * SAeo	CUGAGCGGAGAAACCCTCCA	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-30188	mC * SmU * SmG * SmA * SmG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * SC * SC * Sm5Ceon001Teon001m5Ceon001m5Ceo * SAeo	CUGAGCGGAGAAACCCTCCA	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30189	mG * SmC * SmU * SmG * SmA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * SC * SC * Sm5Ceon001m5Ceon001Teon001m5Ceo * Sm5Ceo	GCUGAGCGGAGAAACCCTCC	SSSSS SSRSS SSSSS nXnXnXS

【０３３６】

【表１２２】

WV-30190	mG * SmC * SmU * SmG * SmA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceon001m5Ceon001Teon001m5Ceo * Sm5Ceo	GCUGAGCGGAGAAACCCTCC	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30191	mG * SmC * SmU * SmG * SmA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * SC * Sm5Ceon001m5Ceon001Teon001m5Ceo * Sm5Ceo	GCUGAGCGGAGAAACCCTCC	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30192	mG * SmG * SmC * SmU * SmG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceon001m5Ceon001m5Ceon001Teo * Sm5Ceo	GGCUGAGCGGAGAAACCCTC	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-30193	mG * SmG * SmC * SmU * SmG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SA * Sm5Ceon001m5Ceon001m5Ceon001Teo * Sm5Ceo	GGCUGAGCGGAGAAACCCTC	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30194	mG * SmG * SmC * SmU * SmG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SA * Sm5Ceon001m5Ceon001m5Ceon001Teo * Sm5Ceo	GGCUGAGCGGAGAAACCCTC	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30195	mA * SmG * SmG * SmC * SmU * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SA * SAeon001m5Ceon001m5Ceon001m5Ceo * STeo	AGGCUGAGCGGAGAAACCCT	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-30196	mA * SmG * SmG * SmC * SmU * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SA * SAeon001m5Ceon001m5Ceon001m5Ceo * STeo	AGGCUGAGCGGAGAAACCCT	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30197	mA * SmG * SmG * SmC * SmU * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SA * SAeon001m5Ceon001m5Ceon001m5Ceo * STeo	AGGCUGAGCGGAGAAACCCT	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30198	mA * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SA * SAeon001Aeon001m5Ceon001m5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGGAGAAACCC	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-30199	mA * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SA * SAeon001Aeon001m5Ceon001m5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGGAGAAACCC	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30200	mA * SmA * SmG * SmG * SmC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SA * SAeon001Aeon001m5Ceon001m5Ceo * Sm5Ceo	AAGGCTGAGCGGGAGAAACCC	SSSSS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30201	mC * SmA * SmA * SmG * SmG * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * RG * SA * SG * SAeon001Aeon001Aeon001m5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGGAGAAACC	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-30202	mC * SmA * SmA * SmG * SmG * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * RA * SG * SAeon001Aeon001Aeon001m5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGGAGAAACC	SSSSS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-30203	mC * SmA * SmA * SmG * SmG * SC * ST * SG * SA * SG * Sm5C * SG * SG * SA * RG * SAeon001Aeon001Aeon001m5Ceo * Sm5Ceo	CAAGGCTGAGCGGGAGAAACC	SSSSS SSSSS SSSRS nXnXnXS
WV-30354	mG * SmUn001RmU * SmGn001RmA * ST * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnRSnRS SnRSSR SSSSR nROnRS

【０３３７】

【表１２３】

WV-30355	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SnRSSR SSSSR nROnRS
WV-30356	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5CeoAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SnRSSR SSSSR OOnRS
WV-30357	mG * SmUn001RmU * SmGmA * ST * SCn001RT * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnRSOS SnRSSR SSSSR nROnRS
WV-31627	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-31628	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-31629	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-31814	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOS RSSSS SSSSS OOOS
WV-31815	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOS SRSSS SSSSS OOOS
WV-31816	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOS SSRSS SSSSS OOOS
WV-31817	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOS SRSSS SSSSS OOOS
WV-31818	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOS SSRSS SSSSS OOOS
WV-31819	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOS SSSRS SSSSS OOOS
WV-31820	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOS SSRSS SSSSS OOOS
WV-31821	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOS SSSRS SSSSS OOOS
WV-31822	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOS SSSSR SSSSS OOOS
WV-31823	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSRS SSSSS OOOS
WV-31824	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSR SSSSS OOOS

【０３３８】

【表１２４】

WV-31825	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS RSSSS OOOS
WV-31826	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOS SSSSR SSSSS OOOS
WV-31827	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOS SSSSS RSSSS OOOS
WV-31828	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOS SSSSS SRSSS OOOS
WV-31829	Geo * STeoGeom5CcoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS RSSSS OOOS
WV-31830	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SRSSS OOOS
WV-31831	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGTGCACACAGTAGATGAGG	SOOOS SSSSS SRSSS OOOS
WV-31832	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGTGCACACAGTAGATGAGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-31833	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGTGCACACAGTAGATGAGG	SOOOS SSSSS SSSRS OOOS
WV-31834	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOS RSSSS SSSSS SSSS
WV-31835	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-31836	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-31837	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOS SRSSS SSSSS SSSS
WV-31838	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-31839	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-31840	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOS SSRSS SSSSS SSSS
WV-31841	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-31842	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS

【０３３９】

【表１２５】

WV-31843	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSRS SSSSS SSSS
WV-31844	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-31845	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS
WV-31846	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOS SSSSR SSSSS SSSS
WV-31847	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS
WV-31848	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-31849	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS RSSSS SSSS
WV-31850	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-31851	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTAGAUGAGG	SOOOS SSSSS SRSSS SSSS
WV-31852	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTAGAUGAGG	SOOOS SSSSS SSRSS SSSS
WV-31853	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTAGAUGAGG	SOOOS SSSSS SSSRS SSSS
WV-31854	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSRS SSSSS OOOS
WV-31855	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-31856	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-31857	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSR SSSSS OOOS
WV-31858	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS
WV-31859	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-31860	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS RSSSS OOOS

【０３４０】

【表１２６】

WV-31861	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-31862	mA * SmG * SmU * SmG * SmC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGUGCACACAGTAGATGAGG	SSSSS SSSSS SRSSS OOOS
WV-31863	mA * SmG * SmU * SmG * SmC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGUGCACACAGTAGATGAGG	SSSSS SSSSS SSRSS OOOS
WV-31864	mA * SmG * SmU * SmG * SmC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGUGCACACAGTAGATGAGG	SSSSS SSSSS SSSRS OOOS
WV-31865	Geo * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-31866	Geo * SmUmGmCAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeomAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS OOOS
WV-31867	Geo * SmUmGmCmA * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SRSSS SSRSS OOOS
WV-31868	Geo * SmUmGmCAeo * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeomAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SRSSS SSRSS OOOS
WV-31869	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SRSSS SSRSS OOOS
WV-32539	rArGrCrUrGrCrUrGrCrUrArCrArGrArUrCrArArC	AGCUGCUGCUACAGAUCAAC	OOOOO OOOOO OOOOO OOOO
WV-32540	rArGrCrUrGrCrUrGrCrUrGrCrArGrArUrCrArArC	AGCUGCUGCUGCAGAUCAAC	OOOOO OOOOO OOOOO OOOO
WV-32560	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * RTeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SSSSR SSSSR nROnRR
WV-32561	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Sm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SSSSR SSSSR nROnSS
WV-32562	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001SAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SSSSR SSSSR nSOnRS
WV-32563	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Sm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SSSSR SSSSS nROnRS
WV-32564	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * RG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SSSSR SSSRR nROnRS
WV-32565	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * RA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SSSSR SSRSR nROnRS
WV-32566	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * RC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SSSSR SRSSR nROnRS

【０３４１】

【表１２７】

WV-32567	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * RG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SSSSR RSSSR nROnRS
WV-32568	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * SA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SSSSS SSSSR nROnRS
WV-32569	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * RT * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SSSRR SSSSR nROnRS
WV-32570	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * RG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS SSRSR SSSSR nROnRS
WV-32571	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * RC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRS RSSSR SSSSR nROnRS
WV-32572	mG * SmUn001RmUmGn001RmA * RT * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnRR SSSSR SSSSR nROnRS
WV-32573	mG * SmUn001RmUmGn001SmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnROnSS SSSSR SSSSR nROnRS
WV-32574	mG * SmUn001SmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnSOnRS SSSSR SSSSR nROnRS
WV-32575	mG * RmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	RnROnRS SSSSR SSSSR nROnRS
WV-32576	mGmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	OnROnRS SSSSR SSSSR nROnRS
WV-32577	mUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	UUGATCTGTAGCAGCAGCT	nROnRSS SSSRS SSSRnROnRS
WV-32578	mG * SmG * SmUn001RmUmGn001RmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001RAeoGeon001Rm5Ceo * STeo	GGUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SSnROnR SSSSS RSSSS RnROnRS
WV-32685	mG * SmUn001mUmGn001mA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001AeoGeon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnXOnXS SSSSR SSSSR nXOnXS
WV-32686	mG * SmUn001mU * SmGmA * ST * SC * ST * SG * ST * RA * SG * SC * SA * SG * Rm5Ceon001AeoGeon001m5Ceo * STeo	GUUGATCTGTAGCAGCAGCT	SnXSOS SSSSR SSSSR nXOnXS
WV-33091	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXS RSSSS SSSSS OOOS
WV-33092	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXS SRSSS SSSSS OOOS
WV-33093	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SAeoGeom5CeoAeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOOS

【０３４２】

【表１２８】

WV-33094	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS OOOS
WV-33095	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOOS
WV-33096	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeoAeoGeom5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOOS
WV-33097	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXS SSRSS SSSSS OOOS
WV-33098	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOOS
WV-33099	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeoGeoAeoGeo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOOS
WV-33100	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXS SSSRS SSSSS OOOS
WV-33101	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOOS
WV-33102	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeoGeoGeoAeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOOS
WV-33103	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXS SSSSR SSSSS OOOS
WV-33104	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOOS
WV-33105	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeoGeoGeoGeo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOOS
WV-33106	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS OOOS
WV-33107	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOOS
WV-33108	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOOS
WV-33109	Aeo * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGTGCACACAGTAGATGAGG	SnXnXnXS SSSSS SRSSS OOOS
WV-33110	Aeo * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGTGCACACAGTAGATGAGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOOS
WV-33111	Aeo * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * STeoGeoAeoGeo * SGeo	AGTGCACACAGTAGATGAGG	SnXnXnXS SSSSS SSSRS OOOS

【０３４３】

【表１２９】

WV-33112	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOS RSSSS SSSSS nXnXnXS
WV-33113	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-33114	m5Ceo * SAeom5CeoAeoGeo * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SG * SAeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SGeo	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SOOOS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-33115	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOS SRSSS SSSSS nXnXnXS
WV-33116	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-33117	Aeo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SGeon001Aeon001Geon001m5Ceo * SAeo	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SOOOS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-33118	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOS SSRSS SSSSS nXnXnXS
WV-33119	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-33120	m5Ceo * SAeom5CeoAeom5Ceo * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SGeon001Geon001Aeon001Geo * Sm5Ceo	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-33121	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-33122	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-33123	Geo * Sm5CeoAeom5CeoAeo * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-33124	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-33125	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-33126	Teo * SGeom5CeoAeom5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-33127	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-33128	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-33129	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS

【０３４４】

【表１３０】

WV-33130	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * STeon001Geon001Aeon001Geo * SGeo	AGTGCACACAGTAGATGAGG	SOOOS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-33131	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * STeon001Geon001Aeon001Geo * SGeo	AGTGCACACAGTAGATGAGG	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33132	Aeo * SGeoTeoGeom5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * STeon001Geon001Aeon001Geo * SGeo	AGTGCACACAGTAGATGAGG	SOOOS SSSSS SSSRS nXnXnXS
WV-33133	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXS RSSSS SSSSS SSSS
WV-33134	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-33135	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001Geo * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG	CACAGTAGATGAGGGAGCAG	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-33136	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXS SRSSS SSSSS SSSS
WV-33137	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-33138	Aeo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SG * SmG * SmA * SmG * SmC * SmA	ACACAGTAGATGAGGGAGCA	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-33139	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXS SSRSS SSSSS SSSS
WV-33140	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-33141	m5Ceo * SAeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SG * SmG * SmA * SmG * SmC	CACACAGTAGATGAGGGAGC	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-33142	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXS SSSRS SSSSS SSSS
WV-33143	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-33144	Geo * Sm5Ceon001Aeon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SmG * SmG * SmA * SmG	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-33145	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXS SSSSR SSSSS SSSS
WV-33146	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-33147	Teo * SGeon001m5Ceon001Aeon001m5Ceo * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SmA * SmG * SmG * SmA	TGCACACAGTAGATGAGGGA	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS

【０３４５】

【表１３１】

WV-33148	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS RSSSS SSSS
WV-33149	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-33150	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmG * SmA * SmG * SmG * SmG	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-33151	Aeo * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTAGAUGAGG	SnXnXnXS SSSSS SRSSS SSSS
WV-33152	Aeo * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTAGAUGAGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS SSSS
WV-33153	Aeo * SGeon001Teon001Geon001m5Ceo * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * SmU * SmG * SmA * SmG * SmG	AGTGCACACAGTAGAUGAGG	SnXnXnXS SSSSS SSSRS SSSS
WV-33154	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSRS SSSSS nXnXnXS
WV-33155	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-33156	mG * SmC * SmA * SmC * SmA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * SGeon001Geon001Geon001Aeo * SGeo	GCACACAGTAGATGAGGGAG	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-33157	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSR SSSSS nXnXnXS
WV-33158	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-33159	mU * SmG * SmC * SmA * SmC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SAeon001Geon001Geon001Geo * SAeo	UGCACACAGTAGATGAGGGA	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-33160	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS RSSSS nXnXnXS
WV-33161	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-33162	mG * SmU * SmG * SmC * SmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SSSSS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33163	mA * SmG * SmU * SmG * SmC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * RA * SG * SA * STeon001Geon001Aeon001Geo * SGeo	AGUGCACACAGTAGATGAGG	SSSSS SSSSS SRSSS nXnXnXS
WV-33164	mA * SmG * SmU * SmG * SmC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * RG * SA * STeon001Geon001Aeon001Geo * SGeo	AGUGCACACAGTAGATGAGG	SSSSS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33165	mA * SmG * SmU * SmG * SmC * SA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * STeon001Geon001Aeon001Geo * SGeo	AGUGCACACAGTAGATGAGG	SSSSS SSSSS SSSRS nXnXnXS

【０３４６】

【表１３２】

WV-33166	Geo * SmUn001lmGn001lmCn001lmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOOS
WV-33167	Geo * SmUmGmCmA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGn001lmAn001lmGn001lmG * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33168	Geo * SmUn001lmGn001lmCn001Aeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeomAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SSSSS SSRSS OOOS
WV-33169	Geo * SmUmGmCAeo * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001mAn001lmGn001lmG * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SSSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33170	Geo * SmUn001lmGn001lmCn001lmA * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGmAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SRSSS SSRSS OOOS
WV-33171	Geo * SmUmGmCmA * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SmGn001mAn001mGn001lmG * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SRSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33172	Geo * SmUn001lmGn001lmCn001Aeo * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeomAmGmG * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SRSSS SSRSS OOOS
WV-33173	Geo * SmUmGmCAeo * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001mAn001lmGn001lmG * SGeo	GUGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SRSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33174	Geo * STeon001Geon001m5Ceon001Aeo * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeoAeoGeoGeo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SnXnXnXS SRSSS SSRSS OOOS
WV-33175	Geo * STeoGeom5CeoAeo * SC * SA * RC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SGeon001Aeon001Geon001Geo * SGeo	GTGCACACAGTAGATGAGGG	SOOOS SRSSS SSRSS nXnXnXS
WV-33213	Mod039L001 m5CeoAeoTeoGeoTeoCACCCAGCAGAeo m5Ceo m5CeoAeoGeo	CATGTCACCCAGCAGACCAG	OSOOO SSRSS RSSRS SOOOS
WV-34213	mA m5CeoTeo m5Ceo mACCCACT m5CG m5CC mA mC m5Ceo mG mC	ACTCACCCACTCGCCACCGC	SOOOS RSRSS SSRSS SSSS
WV-2732	mG * SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SC * RA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC	GGCACAAGGG CACAGACUUC	SOOOSSSSSS RSRSSOOOS

注記:
表1において、説明、塩基配列及び立体化学／結合は、その長さに起因して複数行に分割することもある。特に指定されない限り、表1のオリゴヌクレオチドは全て一本鎖である。当業者が理解するとおり、ヌクレオシド単位は修飾されておらず、非修飾核酸塩基及び特に指示されない限り、修飾を伴う(例えば、r、m、m5、eo等で修飾される)2'-デオキシ糖を含む;結合は、特に指示されない限り、天然リン酸結合である;及び酸性基／塩基性基は、独立に、その塩形態で存在してもよい。当業者が理解するとおり、2つのヌクレオシド単位間にインターヌクレオチド結合が指定されない場合、そのインターヌクレオチド結合はリン酸ジエステル結合(天然リン酸結合)であり、特に指示がない限り、糖は、2'位に置換を含まない(2'炭素に2つのH-を含む)天然DNA糖である。オリゴヌクレオチド中の部分及び修飾(又は他の化合物、例えば、それらの部分又は修飾を含む)提供されるオリゴヌクレオチドの調製に有用なもの):

【０３４７】
ｍ：２’－ＯＭｅ；
ｍ５：Ｃの５位におけるメチル（核酸塩基は５－メチルシトシンである）；
ｍ５Ｃｅｏ：５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣ；
ｍ５ｍＣ：５－メチル２’－ＯＭｅ　Ｃ；
ｍ５ｌＣ：Ｃの５位におけるメチル（核酸塩基は５－メチルシトシンである）及び糖はＬＮＡ糖である；
ｅｏ：２’－ＭＯＥ（２’－$OCH_2CH_2OCH_3$）；
ｆ：２’－Ｆ；

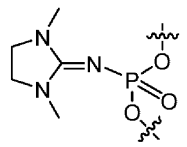
ｒ：２’－ＯＨ；
Ｏ，ＰＯ：リン酸ジエステル（リン酸）。これは、末端基であり得るか、又は結合、例えばリンカーとオリゴヌクレオチド鎖との間の結合、インターヌクレオチド結合（天然リン酸結合）等であり得る。リン酸ジエステルは、立体化学／結合欄において典型的には「Ｏ」で指示され、説明欄において典型的には印は付されず（それが末端基、例えば５’－末端基である場合、説明欄ではそれが指示され、立体化学／結合では典型的には指示されない）；説明欄において結合が指示されない場合、特に指示されない限り、それは典型的にはリン酸ジエステルである。説明欄においてリンカー（例えば、Ｌ００１）とオリゴヌクレオチド鎖との間のリン酸結合には印が付されないこともあり、立体化学／結合欄において「Ｏ」で指示されないこともある点に留意されたい。例えば、ＷＶ－１０６３１（Ｍｏｄ０１２Ｌ００１ｍＧ＊ＳｍＵｍＧｍＣｍＡ．．．）の説明欄において、Ｌ００１とオリゴヌクレオチド鎖（ｍＧ＊ＳｍＵｍＧｍＣｍＡ．．．で始まる）との間のリン酸ジエステル結合に印は付されない；このインターヌクレオチド結合が、立体化学／結合欄ではＯＳＯＯＯ．．．における最初の「Ｏ」で指示される。

【０３４８】

＊，ＰＳ：ホスホロチオエート。これは、末端基であり得る（それが末端基、例えば、５’－末端基である場合、説明欄ではそれが指示され、立体化学／結合では典型的には指示されない）か、又は結合、例えばリンカー（例えば、Ｌ００１）とオリゴヌクレオチド鎖との間の結合、インターヌクレオチド結合（ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合）等であり得る。

【０３４９】

Ｒ，Ｒｐ：Ｒｐ配座のホスホロチオエート。説明中の＊Ｒは、Ｒｐ配座の単一のホスホロチオエート結合を指示していることに留意されたい；
Ｓ，Ｓｐ：Ｓｐ配座のホスホロチオエート。説明中の＊Ｓは、Ｓｐ配座の単一のホスホロチオエート結合を指示していることに留意されたい；
Ｘ：立体的にランダムなホスホロチオエート；
ｌ：ＬＮＡ糖；
ｎ００１：
【化４】

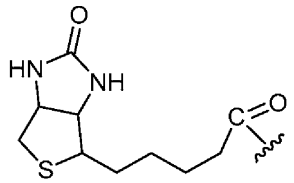


ｎＸ又はＸｎ：立体的にランダムなｎ００１；
ｎ００１Ｒ又はｎＲ：Ｒｐ配置のｎ００１；
ｎ００１Ｓ又はｎＳ：Ｓｐ配置のｎ００１；
Ｌ００１：－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_6$－リンカー（別名Ｃ６リンカー、Ｃ６アミンリンカー又はＣ６アミノリンカー）、存在する場合にはＭｏｄに－ＮＨ－で連結され、且つ－ＣＨ$_2$－連結部位に指示されるとおり、リン酸結合（－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－、これは塩形態として存在し得Ｏ又はＰＯと指示され得る）又はホスホロチオエート結合（－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－、これは塩形態として存在し得ホスホロチオエートがキラル制御されていない場合、＊；又はホスホロチオエートがキラル制御されていて、Ｓｐ配置を有する場合、＊Ｓ、Ｓ、又はＳｐ、又はホスホロチオエートがキラル制御されていて、Ｒｐ配置を有する場合、＊Ｒ、Ｒ、又はＲｐと指示され得る）のいずれかによってオリゴヌクレオチド鎖の５’－末端又は３’－末端に連結される。Ｍｏｄが存在しない場合、Ｌ００１は－ＮＨ－で－Ｈに連結される；
Ｌ００４：－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_4$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）ＣＨ$_2$－の構造を有するリンカー、ここで、－ＮＨ－がＭｏｄ（－Ｃ（Ｏ）－で）又は－Ｈに連結され、－ＣＨ$_2$－連結部位が、結合、例えば、リン酸ジエステル（－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－、これは塩形態として

存在し得、Ｏ又はＰＯと指示され得る）、ホスホロチオエート（－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－、これは塩形態として存在し得、ホスホロチオエートがキラル制御されていない場合、＊；又はホスホロチオエートがキラル制御されていて、Ｓｐ配置を有する場合、＊Ｓ、Ｓ、又はＳｐ、又はホスホロチオエートがキラル制御されていて、Ｒｐ配置を有する場合、＊Ｒ、Ｒ、又はＲｐと指示され得る）、又はホスホロジチオエート（－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－、これは塩形態として存在し得、ＰＳ２又は：又はＤと指示され得る）結合によってオリゴヌクレオチド鎖に（例えば、３’－末端で）連結される。例えば、Ｌ００４の直前にあるアスタリスクは（例えば、＊Ｌ００４）、その結合がホスホロチオエート結合であることを指示し、Ｌ００４の直前にアスタリスクがないことは、その結合がリン酸ジエステル結合であることを指示する。例えば、．．．ｍＡＬ００４で終わるオリゴヌクレオチドにおいて、リンカーＬ００４は（－ＣＨ$_2$－部位で）リン酸ジエステル結合によって３’－末端糖（これは２’－ＯＭｅ修飾され、核酸塩基Ａに連結される）の３’位に連結され、Ｌ００４リンカーは－ＮＨ－で－Ｈに連結される。同様に、１つ以上のオリゴヌクレオチドにおいて、Ｌ００４リンカーは（－ＣＨ$_2$－部位で）リン酸ジエステル結合によって３’－末端糖の３’位に連結され、Ｌ００４は－ＮＨ－で例えばＭｏｄ０１２、Ｍｏｄ０８５、Ｍｏｄ０８６等に連結される；

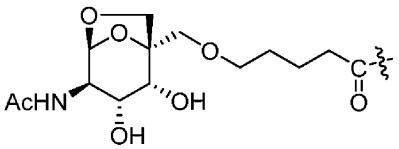
Ｍｏｄ０１２（Ｌ００１又はＬ００４などのリンカーの－ＮＨ－に連結する－Ｃ（Ｏ）－を有する）：

【化５】



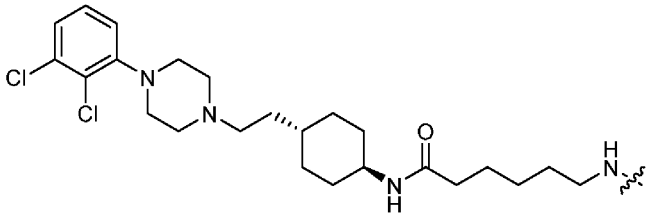
Ｍｏｄ０３９（Ｌ００１又はＬ００４などのリンカーの－ＮＨ－に連結する－Ｃ（Ｏ）－を有する）：

【化６】



Ｍｏｄ０６２（Ｌ００８などのリンカーの－Ｃ（Ｏ）－に連結する－ＮＨ－を有する）：

【化７】

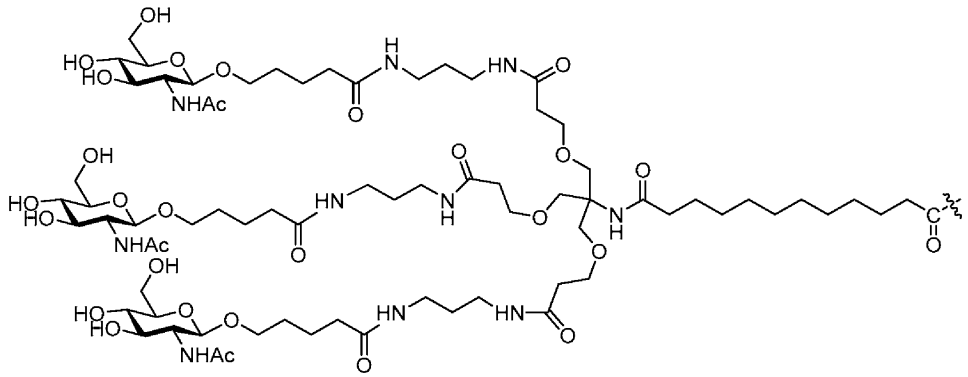


Ｌ００８：－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_9$－の構造を有するリンカー、ここで、－Ｃ（Ｏ）－がＭｏｄ（－ＮＨ－で）又は－ＯＨ（Ｍｏｄが指示されない場合）に連結され、－ＣＨ$_2$－連結部位が、結合、例えば、リン酸ジエステル（－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－、これは塩形態として存在し得、Ｏ又はＰＯと指示され得る）、ホスホロチオエート（－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－、これは塩形態として存在し得、ホスホロチオエートがキラル制御されていない場合、＊；又はホスホロチオエートがキラル制御されていて、Ｓｐ配置を有する場合、＊Ｓ、Ｓ、又はＳｐ、又はホスホロチオエートがキラル制御されていて、Ｒｐ

配置を有する場合、＊Ｒ、Ｒ、又はＲｐと指示され得る）、又はホスホロジチオエート（－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－、これは塩形態として存在し得、ＰＳ２又は：又はＤと指示され得る）結合によってオリゴヌクレオチド鎖に（例えば、５’－末端で）連結される。例えば、ＷＶ－１１５７１では、Ｌ００８は－Ｃ（Ｏ）－で－ＯＨに連結され、リン酸結合（「立体化学／結合」において「Ｏ」と指示される）によってオリゴヌクレオチド鎖の５’－末端に連結され；ＷＶ－１１５６９では、Ｌ００８は－Ｃ（Ｏ）－でＭｏｄ０６２に連結され、リン酸結合（「立体化学／結合」において「Ｏ」と指示される）によってオリゴヌクレオチド鎖の５’－末端に連結される；

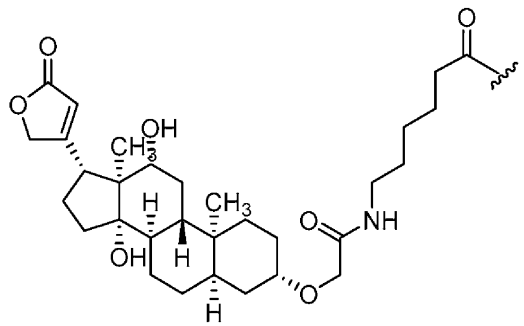
Ｍｏｄ００１（Ｌ００１などのリンカーの－ＮＨ－に連結する－Ｃ（Ｏ）－を有する）：

【化８】



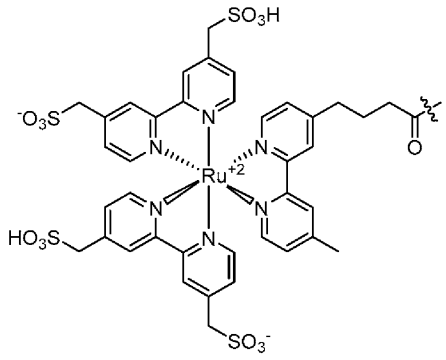
Ｍｏｄ０８５（Ｌ００１又はＬ００４などのリンカーの－ＮＨ－に連結する－Ｃ（Ｏ）－を有する）：

【化９】



Ｍｏｄ０８６（Ｌ００１又はＬ００４などのリンカーの－ＮＨ－に連結する－Ｃ（Ｏ）－を有する）：

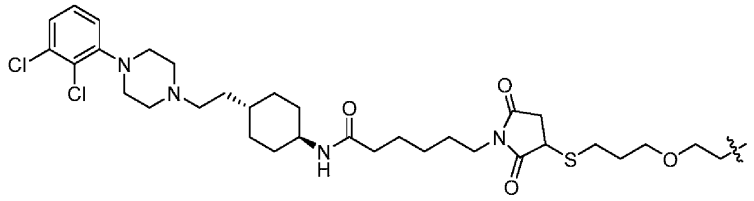
【化１０】



Ｍｏｄ０９４（ＷＶ－１１５７０では、オリゴヌクレオチド鎖の３’－末端（３’－末端糖の３’－炭素）にリン酸基（これは以下に図示されず、及びこれは塩形態として存在し得；

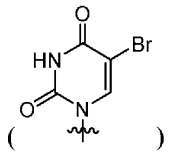
及びこれは「立体化学／結合」では「Ｏ」と指示される（．．．ＸＸＸＸＯ））を介して結合する：

【化１１】



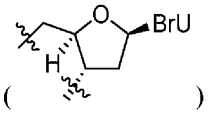
ＢｒｄＵ：ヌクレオシド単位、ここで、核酸塩基はＢｒＵ

【化１２】



であり、糖は２－デオキシリボース（天然ＤＮＡに広く見られるとおり；２’－デオキシ（ｄ））

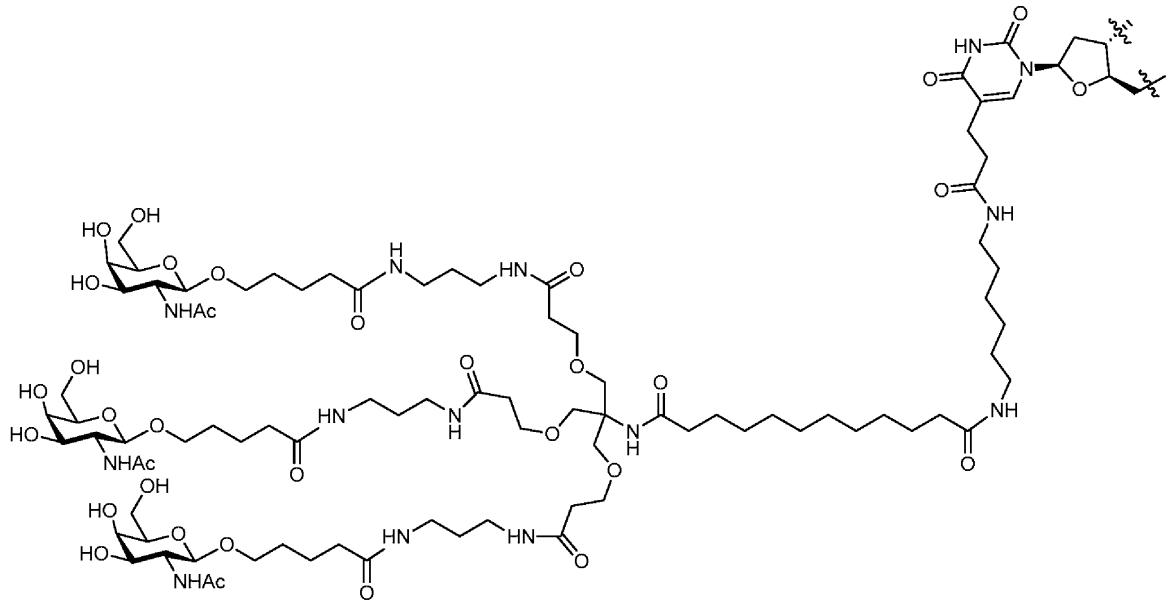
【化１３】



である；

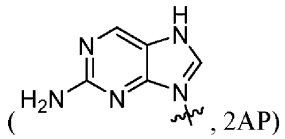
ｔｇａｌ　ｍｃ６Ｔ：修飾チミンを含み、且つ以下の構造を有する修飾チミジン

【化１４】



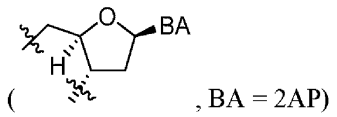
ｄ２ＡＰ：ヌクレオシド単位、ここで、核酸塩基は２－アミノプリン

【化１５】



であり、及び糖は２－デオキシリボース（天然ＤＮＡに広く見られるとおり；２’－デオキシ（ｄ））

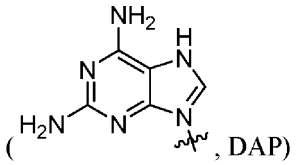
【化１６】



である；

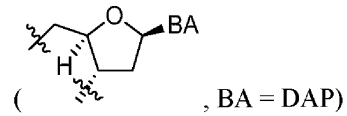
ｄＤＡＰ：ヌクレオシド単位、ここで、核酸塩基は２，６－ジアミノプリン

【化１７】



であり、及び糖は２－デオキシリボース（天然ＤＮＡに広く見られるとおり；２’－デオキシ（ｄ））

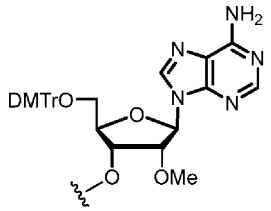
【化１８】



である；

ｄｍｔｒ：特に指示がない限り、糖の５’－Ｏ－に結合するＤＭＴＲ、４，４’－ジメトキシトリチル。例えば、ｄｍｔｒｍＡでは、

【化１９】



。

【０３５０】

ＨＴＴオリゴヌクレオチドの更なる構造要素が、例えば、国際公開第２０１８／０２２４７３号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、国際公開第２０１８／２２３０７３号、国際公開第２０１８／２２３０８１号、国際公開第２０１８／２３７１９４号、国際公開第２０１９／０３２６０７号、国際公開第２０１９／０５５９５１号、及び／又は国際公開第２０１９／０７５３５７号（これらのオリゴヌクレオチドの構造要素は、本明細書によって参照により援用される）に記載されている。

【０３５１】
長さ
当業者が理解するとおり、オリゴヌクレオチドは、様々な使用に望ましい特性及び／又は活性が提供されるように様々な長さであり得る。当技術分野では、オリゴヌクレオチド長さを評価、選択及び／又は最適化する多くの技術が利用可能であり、本開示において利用することができる。本明細書で実証されるとおり、多くの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、その標的とハイブリダイズしてその標的及び／又はコードされるその産物のレベルを低下させるのに好適な長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、標的ＨＴＴ核酸（例えば、ＨＴＴ　ｍＲＮＡ）を認識するのに十分な長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、標的ＨＴＴ核酸と他の核酸（例えば、ＨＴＴでない塩基配列を有する核酸）とを区別してオフターゲット効果を低減するのに十分な長さである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、製造又は生産の複雑性を低減し、且つ製品コストを低減するのに十分な短さである。
【０３５２】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は約１０～５００核酸塩基長である。一部の実施形態において、塩基配列は約１０～５００核酸塩基長である。一部の実施形態において、塩基配列は約１０～５０核酸塩基長である。一部の実施形態において、塩基配列は約１５～５０核酸塩基長である。一部の実施形態において、塩基配列は約１５～約３０核酸塩基長である。一部の実施形態において、塩基配列は約１０～約２５核酸塩基長である。一部の実施形態において、塩基配列は約１５～約２２核酸塩基長である。一部の実施形態において、塩基配列は、約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５核酸塩基長である。
【０３５３】
一部の実施形態において、各核酸塩基は、独立に、任意選択で置換されている単環式、二環式又は多環式の環を含み、ここで、少なくとも１個の環原子は窒素である。一部の実施形態において、各核酸塩基は、独立に、任意選択で置換されているアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、又はウラシル、又はアデニン、シトシン、グアノシン、チミン若しくはウラシルの任意選択で置換されている互変異性体である。
【０３５４】
ＨＴＴオリゴヌクレオチドの領域、ウィング及びコア
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、その各々が独立に１個以上の連続ヌクレオシドと任意選択で１個以上のインターヌクレオチド結合とを含む幾つかの領域を含む。一部の実施形態において、ある領域は、その隣の１つ又は複数の領域の対応する構造的特徴と異なる１つ以上の構造的特徴がそれに備わっている点で、その隣の１つ又は複数の領域と異なる。例示的な構造的特徴としては、核酸塩基修飾及びそのパターン、糖修飾及びそのパターン、インターヌクレオチド結合及びそのパターン（これはインターヌクレオチド結合タイプ（例えば、リン酸、ホスホロチオエート、ホスホロチオエートトリエステル、中性インターヌクレオチド結合等）及びそのパターンであり得る、結合リン修飾（骨格リン修飾）及びそのパターン（例えば、インターヌクレオチド結合が式Ｉの構造を有する場合には－ＸＬＲ^{1}のパターン）、骨格キラル中心（結合リン）立体化学及びそのパターン［例えば、キラル制御されたインターヌクレオチド結合のＲｐ及び／又はＳｐの組み合わせ（５’から３’に順番に）であって、存在する場合、任意選択でキラル制御されていないインターヌクレオチド結合及び／又は天然リン酸結合を伴うもの（例えば、表１のＯＳＯＯＯ　ＲＳＳＲＳ　ＳＳＳＲＳ　ＳＯＯＯＳ）］が挙げられる。一部の実施形態において、領域は、その隣の１つ又は複数の領域に存在しない化学修飾（例えば、糖修飾、塩基修飾、インターヌクレオチド結合、又はインターヌクレオチド結合の立体化学）を含む。一部の実施形態において、領域は、その隣の１つ又は複数の領域に存在する化学修飾を欠いている。
【０３５５】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、２つ以上の領域を含むか又はそれからなる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、３つ以上の領域を含むか又はそれからなる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２つの隣り合う領域を含むか又はそれからなり、ここで、一方の領域はウィング領域、他方はコア領域と称される。かかるオリゴヌクレオチドの構造は、ウィング－コア又はコア－ウィング構造を含むか又はそれからなる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、３つの隣り合う領域を含むか又はそれからなり、ここで、１つの領域には２つの隣り合う領域が横に位置する。一部の実施形態において、中央の領域はコア領域、及び横に位置する領域の各々はウィング領域（コアの５’末端に結合している場合には５’－ウィング、コアの３’末端に結合している場合には３’－ウィング）と称される。かかるオリゴヌクレオチドの構造は、ウィング－コア－ウィング構造を含むか又はそれからなる。

【０３５６】

一部の実施形態において、第１の領域（例えば、ウィング）は、第２の領域に存在しない１つ又は複数の糖修飾又はそのパターンが第１の領域に含まれる点で、第２の領域（例えば、コア）と異なる。一部の実施形態において、第１の（例えば、ウィング）領域は、第２の（例えば、コア）領域に存在しない糖修飾を含む。一部の実施形態において、糖修飾は２’－修飾である。一部の実施形態において、２’－修飾は２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$脂肪族である。一部の実施形態において、２’－修飾は２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$アルキルである。一部の実施形態において、２’－修飾は２’－ＭＯＥである。一部の実施形態において、２’－修飾は２’－ＯＭｅである。一部の実施形態において、修飾糖は二環式糖、例えばＬＮＡ糖である。一部の実施形態において、領域中の各糖は、独立に修飾されている。一部の実施形態において、領域（例えば、ウィング）の各糖は、独立に、互いに同じであるか又は異なり得る修飾を含む。一部の実施形態において、領域（例えば、ウィング）の各糖は、同じ修飾、例えば、本開示に記載されるとおりの２’－修飾を含む。一部の実施形態において、領域（例えば、コア）の糖は修飾されていない。一部の実施形態において、領域（例えば、コア）の各糖は、非修飾ＤＮＡ糖（２’位に２つの－Ｈがある）である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの構造は、ウィング－コア、コア－ウィング、又はウィング－コア－ウィング構造を含むか又はそれからなり、ここで、各ウィングは、独立に、１つ以上の糖修飾を含み、コア中の各糖は天然ＤＮＡ糖（２’位に２つの－Ｈがある）である。

【０３５７】

それに加えて又は代えて、第１の領域（例えば、ウィング）は、別の領域（例えば、コア又は別のウィング）と異なる１つ又は複数のインターヌクレオチド結合又はそのパターンを含むことができる。一部の実施形態において、領域（例えば、ウィング）は２つ以上の連続する天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、領域（例えば、コア）は、連続する天然リン酸結合を含まない。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの構造は、ウィング－コア、コア－ウィング、又はウィング－コア－ウィング構造を含むか又はそれからなり、ここで、少なくとも１つのウィングは、独立に、２つ以上の連続する天然リン酸結合を含み、コアは、連続する天然リン酸結合を含まない。一部の実施形態では、ウィング－コア－ウィング構造において、各ウィングは、独立に、２つ以上の連続するインターヌクレオチド結合を含む。特に注記しない限り、ウィング－コア－ウィング構造の立体化学の目的上、コアをウィングと連結するインターヌクレオチド結合は、コアに含まれる（例えば、上記を参照）。

【０３５８】

一部の実施形態において、領域は、５’－ウィング、３’－ウィング、又はコアである。一部の実施形態において、５’－ウィングはオリゴヌクレオチドの５’末端側にあり、３’－ウィングはオリゴヌクレオチドの３’末端側にあり、及びコアは５’－ウィングと３’－ウィングとの間にあり、このオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア－ウィング構造又はフォ

ーマットを含むか又はそれからなる。一部の実施形態において、コアは、隣接天然ＤＮＡ糖（２’－デオキシリボース）のスパンを含む。一部の実施形態において、コアは、少なくとも５個の隣接天然ＤＮＡ糖（２’－デオキシリボース）のスパンを含む。一部の実施形態において、コアは、少なくとも１０個の隣接天然ＤＮＡ糖（２’－デオキシリボース）のスパンを含む。一部の実施形態において、コアはギャップとして参照される。一部の実施形態において、ウィング－コア－ウィング構造を含む、又はそれからなるオリゴヌクレオチドは、ギャップマーとして記載される。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの構造は、ウィング－コア構造を含むか又はそれからなる。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの構造は、コア－ウィング構造を含むか又はそれからなる。コア－ウィング構造を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、ＷＶ－２０２３及びＷＶ－２０２５が挙げられる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの構造は、ウィング－コア－ウィング、ウィング－コア、又はウィング－コアを含む、又はそれからなるオリゴヌクレオチド鎖を含むか又はそれからなり、ここで、オリゴヌクレオチド鎖は、任意選択で本開示に記載されるとおりのリンカーを介して追加の化学的部分にコンジュゲートされる。一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴを標的化するオリゴヌクレオチドであって、１つ又は２つのウィングとコアとを含む構造を有し、且つウィング－コア－ウィング、コア－ウィング、又はウィング－コア構造を含むか又はそれからなるオリゴヌクレオチドを提供する。

【０３５９】

リボヌクレアーゼＨ（ＲＮアーゼＨ、例えば、ＲＮアーゼＨ１、ＲＮアーゼＨ２等）は、報告によれば、ＲＮＡとＤＮＡとのハイブリッドを含む構造（例えば、ヘテロ二重鎖）を認識して、そのＲＮＡを切断する。一部の実施形態において、隣接する天然ＤＮＡ糖（例えばコア領域にある２’－デオキシリボース）のスパンを含むオリゴヌクレオチドは、ｍＲＮＡなどのＲＮＡにアニールしてヘテロ二重鎖を形成する能力を有し；及びこのヘテロ二重鎖構造は、ＲＮアーゼＨによって認識される能力を有し、このＲＮＡがＲＮアーゼＨによって切断される。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのコアは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個又はそれを超える隣接する天然ＤＮＡ糖を含み、コアは、標的転写物［例えば、ＨＴＴ転写物（例えば、プレｍＲＮＡ、成熟ｍＲＮＡ等）］に特異的にアニールする能力を有し；及び形成された構造は、ＲＮアーゼＨによって認識される能力を有し、この転写物がＲＮアーゼＨによって切断される。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのコアは、５個以上の隣接するＤＮＡ糖を含む。

【０３６０】

領域、例えば、ウィング、コア等は、様々な好適な長さであり得る。一部の実施形態において、領域（例えば、ウィング、コア等）は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個又はそれを超える核酸塩基を含む。本開示に記載されるとおり、一部の実施形態において、各核酸塩基は、独立に、任意選択で置換されている単環式、二環式又は多環式の環を含み、この環は、少なくとも１個の窒素環原子を有し；一部の実施形態において、各核酸塩基は、独立に、任意選択で置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの置換されている互変異性体である。一部の実施形態において、この数は、ウィングについて１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０である。一部の実施形態において、ウィング－コア－ウィング構造の各ウィングは、独立に、本開示に記載されるとおりの長さである。一部の実施形態において、２つのウィングは同じ長さを有する。一部の実施形態において、２つのウィングは異なる長さである。一部の実施形態において、この数は、コアについて１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５又はそれを超える。

【０３６１】

一部の実施形態において、ウィングは１つ以上の糖修飾を含む。一部の実施形態において、ウィング－コア－ウィング構造の２つのウィングは異なる糖修飾を含む（及びオリゴ

ヌクレオチドは「非対称」フォーマットを有するか、又はそれを含む）。一部の実施形態において、糖修飾は、糖修飾が存在しない場合と比較して向上した安定性及び／又はアニーリング特性をもたらす。

【０３６２】

一部の実施形態において、特定の糖修飾、例えば２’－ＭＯＥは、特定の条件下で、他の糖修飾、例えば２’－ＯＭｅと比べて高い安定性をもたらす。一部の実施形態において、ウィングは２’－ＭＯＥ修飾を含む。一部の実施形態において、ピリミジン塩基（例えば、Ｃ、Ｕ、Ｔ等）を含むウィングの各ヌクレオシド単位は、２’－ＭＯＥ修飾を含む。一部の実施形態において、ウィングの各糖単位は２’－ＭＯＥ修飾を含む。一部の実施形態において、プリン塩基（例えば、Ａ、Ｇ等）を含むウィングの各ヌクレオシド単位は、２’－ＭＯＥ修飾を含まない（例えば、かかる各ヌクレオシド単位が２’－ＯＭｅを含むか、又は２’－修飾を含まない等）。一部の実施形態において、プリン塩基を含むウィングの各ヌクレオシド単位は、２’－ＯＭｅ修飾を含む。一部の実施形態において、２’－ＭＯＥ修飾を含む糖単位の３’位の各インターヌクレオチド結合は、天然リン酸結合である。

【０３６３】

一部の実施形態において、ウィングは２’－ＭＯＥ修飾を含まない。一部の実施形態において、ウィングは２’－ＯＭｅ修飾を含む。一部の実施形態において、ウィングの各ヌクレオシド単位は、独立に、２’－ＯＭｅ修飾を含む。

【０３６４】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィングは２’－ＯＭｅ糖修飾を含み、他方のウィングは二環式糖を含み；ここで、一方のウィングは２’－ＯＭｅを含み、他方のウィングは二環式糖を含み、コア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖であり（２’位に置換がない）；ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－ＯＭｅを含み、他方のウィング中の糖の大多数は、独立に、二環式糖であり；ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－ＯＭｅを含み、他方のウィング中の糖の大多数は、独立に、二環式糖であり、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖であり；ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－ＯＭｅを含み、他方のウィング中、少なくとも１つの糖は二環式糖であり、且つ少なくとも１つの糖は２’－ＯＭｅを含み；ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－ＯＭｅを含み、他方のウィング中、少なくとも１つの糖は二環式糖であり、且つ少なくとも１つの糖は２’－ＯＭｅを含み、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖であり；ここで、一方のウィング中の糖の大多数は二環式糖であり、他方のウィング中、少なくとも１つの糖は二環式糖であり、且つ少なくとも１つの糖は２’－ＯＭｅを含み；ここで、一方のウィング中の糖の大多数は、独立に、二環式糖であり、他方のウィング中、少なくとも１つの糖は二環式糖であり、且つ少なくとも１つの糖は２’－ＯＭｅを含み、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖であり；ここで、一方のウィング中の各糖は２’－ＯＭｅを含み、他方のウィング中の各糖は、独立に、二環式糖であり；ここで、一方のウィング中の各糖は２’－ＯＭｅを含み、他方のウィング中の各糖は、独立に、二環式糖であり、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖であり；ここで、一方のウィング中の各糖は、独立に、二環式糖であり、他方のウィング中の各糖は２’－ＯＭｅを含み、及びコア中の各糖は天然ＤＮＡ糖であり；ここで、一方のウィングは二環式糖を含み、他方のウィングは２’－ＭＯＥを含み；ここで、一方のウィングは二環式糖を含み、他方のウィングは２’－ＭＯＥを含み、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖であり；ここで、一方のウィング中の糖の大多数は、独立に、二環式糖であり、他方のウィング中の糖の大多数は２’－ＭＯＥを含み；ここで、一方のウィング中の糖の大多数は、独立に、二環式糖を含み、他方のウィング中の糖の大多数は２’－ＭＯＥを含み、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖であり；ここで、一方のウィング中の糖の大多数は、独立に、二環式糖であり、他方のウィング中、少なくとも１つの糖は２’－ＭＯＥを含み、且つ少なくとも１つの糖は二環式糖であり；ここで、一方のウィング中の糖の大多数は、独立に、二環式糖であり、他方のウィング中、少なくとも１つの糖は２’－ＭＯＥを含み、且つ少なくとも１つの糖は二環式糖であり、及びコア中の

糖の大多数は天然ＤＮＡ糖であり；ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－ＭＯＥを含み、他方のウィング中、少なくとも１つの糖は２’－ＭＯＥを含み、且つ少なくとも１つの糖は二環式糖であり；ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－ＭＯＥを含み、他方のウィング中、少なくとも１つの糖は２’－ＭＯＥを含み、且つ少なくとも１つの糖は二環式糖であり、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖であり；ここで、一方のウィング中の各糖は、独立に、二環式糖であり、他方のウィング中の各糖は、独立に、２’－ＭＯＥを含み；及び／又はここで、オリゴヌクレオチドの一方のウィング中の各糖は、独立に、二環式糖であり、他方のウィング中の各糖は２’－ＭＯＥを含み、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖である。

【０３６５】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィング中の各糖は２’－ＭＯＥを含み、他方のウィング中の各糖は、独立に、二環式糖であり、及びコア中の各糖は天然ＤＮＡ糖である。

【０３６６】

一部の実施形態において、二環式糖は、ＬＮＡ、ｃＥｔ又はＢＮＡ糖である。

【０３６７】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィングは２’－ＯＭｅを含み、他方のウィングは２’－Ｆを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィングは２’－ＯＭｅを含み、他方のウィングは２’－Ｆを含み、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖である。

【０３６８】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－ＯＭｅを含み、他方のウィング中の糖の大多数は２’－Ｆを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－ＯＭｅを含み、他方のウィング中の糖の大多数は２’－Ｆを含み、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖である。

【０３６９】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－ＯＭｅを含み、他方のウィング中、少なくとも１つの糖は２’－Ｆを含み、且つ少なくとも１つの糖は２’－ＯＭｅを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－ＯＭｅを含み、他方のウィング中、少なくとも１つの糖は２’－Ｆであり、且つ少なくとも１つの糖は２’－ＯＭｅを含み、及びコア中の糖の大多数はＤＮＡ糖である。

【０３７０】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－Ｆを含み、他方のウィング中、少なくとも２つの糖は２’－Ｆを含み、且つ少なくとも２つの糖は２’－ＯＭｅを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－Ｆを含み、他方のウィング中、少なくとも２つの糖は２’－Ｆを含み、且つ少なくとも２つの糖は２’－ＯＭｅを含み、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖である。

【０３７１】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、オリゴヌクレオチドの一方のウィング中の各糖は２’－ＯＭｅを含み、提供されるオリゴヌクレオチドの他方のウィング中の各糖は２’－Ｆを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、オリゴヌクレオチドの一方のウィング中の各糖は２’－ＯＭｅを含み、オリゴヌクレオチドの他方のウィング中の各糖は２’－Ｆを含み、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖である。

【０３７２】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィング中の各糖は２’－Ｆを含み、他方のウィング中の各糖は２’－ＯＭｅを含み、及びコア中の各糖はＤＮＡ糖である。

【０３７３】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィングは２’－Ｆを含み、他方のウィングは２’－ＭＯＥを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィングは２’－Ｆを含み、他方のウィングは２’－ＭＯＥを含み、及びコア中の糖の大多数は２’－デオキシを含む。

【０３７４】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－Ｆを含み、他方のウィング中の糖の大多数は２’－ＭＯＥを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－Ｆを含み、他方のウィング中の糖の大多数は２’－ＭＯＥを含み、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖である。

【０３７５】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－Ｆを含み、他方のウィング中、少なくとも１つの糖は２’－ＭＯＥを含み、且つ少なくとも１つの糖は２’－Ｆを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－Ｆを含み、他方のウィング中、少なくとも１つの糖は２’－ＭＯＥを含み、且つ少なくとも１つの糖は２’－Ｆを含み、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖である。

【０３７６】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－ＭＯＥを含み、他方のウィング中、少なくとも１つの糖は２’－ＭＯＥを含み、且つ少なくとも１つの糖は２’－Ｆを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、一方のウィング中の糖の大多数は２’－ＭＯＥを含み、他方のウィング中、少なくとも１つの糖は２’－ＭＯＥを含み、且つ少なくとも１つの糖は２’－Ｆを含み、及びコア中の糖の大多数は天然ＤＮＡ糖である。

【０３７７】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造を含み、ここで、オリゴヌクレオチドの一方のウィング中の各糖は２’－ＭＯＥを含み、他方のウィング中の各糖は２’－Ｆを含み、及びコア中の各糖は天然ＤＮＡ糖である。

【０３７８】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドはウィング－コア－ウィング構造を有する。一部の実施形態において、コアは、１つ以上の天然ＤＮＡ糖を含む。一部の実施形態において、コアは、５個以上の連続する天然ＤＮＡ糖を含む。一部の実施形態において、コアは、任意選択で連続している５～１０、５～１５、５～２０、５～２５、５～３０個、又は５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５個又はそれを超える天然ＤＮＡ糖を含む。一部の実施形態において、コアは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５個又はそれを超える連続する天然ＤＮＡ糖を含む。一部の実施形態において、コアは、１０個以上の連続する天然ＤＮＡ糖を含む。一部の実施形態において、コアは、標的ｍＲＮＡにハイブリダイズすることが可能であり、これによりＲＮアーゼＨによる認識が可能な二重鎖構造が形成され、ＲＮアーゼＨがこのｍＲＮＡを切断することが可能になる。
【０３７９】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドはウィング－コア－ウィング構造を有し、且つ非対称フォーマットを有する。
【０３８０】
一部の実施形態では、非対称フォーマットを有するオリゴヌクレオチドにおいて、一方のウィングは、糖修飾又はそのパターン、又は骨格インターヌクレオチド結合又はそのパターン、又は骨格キラル中心又はそのパターンがもう一方と異なる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、一方のウィングが他方のウィングと異なる糖修飾を含む点で非対称フォーマットを有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、一方のウィングが他方のウィングと異なる糖修飾パターンを含む点で非対称フォーマットを有する。
【０３８１】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド（又はウィング、コア、ブロック又はその任意の一部分）は、国際公開第２０１７０１５５５５号；国際公開第２０１７１９２６６４号；国際公開第２０１２００３６６号；国際公開第２０１１／０３４０７２号；国際公開第２０１４／０１０７１８号；国際公開第２０１５／１０８０４６号；国際公開第２０１５／１０８０４７号；国際公開第２０１５／１０８０４８号；国際公開第２０１１／００５７６１号；国際公開第２０１１／１０８６８２号；国際公開第２０１２／０３９４４８号；国際公開第２０１８／０６７９７３号；国際公開第２００５／０２８４９４号；国際公開第２００５／０９２９０９号；国際公開第２０１０／０６４１４６号；国際公開第２０１２／０７３８５７号；国際公開第２０１３／０１２７５８号；国際公開第２０１４／０１０２５０号；国際公開第２０１４／０１２０８１号；国際公開第２０１５／１０７４２５号；国際公開第２０１７／０１５５５５号；国際公開第２０１７／０１５５７５号；国際公開第２０１７／０６２８６２号；国際公開第２０１７／１６０７４１号；国際公開第２０１７／１９２６６４号；国際公開第２０１７／１９２６７９号；国際公開第２０１７／２１０６４７号；国際公開第２０１８／０２２４７３号；又は国際公開第２０１８／０９８２６４号（これらのうち、そこに記載される各修飾、任意の修飾パターン、任意のインターヌクレオチド結合、任意のインターヌクレオチド結合パターン、又は任意のフォーマット（非対称フォーマットを含むが、それに限定されない）は参照によって援用される）のいずれかに記載される任意の修飾、任意の修飾パターン、任意のインターヌクレオチド結合、任意のインターヌクレオチド結合パターン、任意のキラル中心パターン、又は任意のフォーマット（非対称フォーマットを含むが、それに限定されない）を含むことができる。
【０３８２】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造は、非対称フォーマットを含むか又はそれからなる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造は、対称フォーマットを含むか又はそれからなる。

【０３８３】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造は非対称フォーマットであるか又はそれを含み、ここで、オリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造であり、ここで、第１のウィングのフォーマットは第２のウィングのフォーマットと異なる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造は非対称フォーマットであるか又はそれを含み、ここで、オリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造であり、ここで、第１及び第２のウィングは、糖修飾（又はその組み合わせ若しくはパターン）及び／又はインターヌクレオチド結合（又はその組み合わせ若しくはパターン）が異なる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの構造は非対称フォーマットであるか又はそれを含むみ、ここで、オリゴヌクレオチドの構造はウィング－コア－ウィング構造であり、ここで、第１及び第２のウィングは、糖修飾（又はその組み合わせ若しくはパターン）が異なる。
【０３８４】
一部の実施形態において、コア領域は、鑑別位置、例えばＳＮＰ局在にある一方のアレルと相補的な配列を含む。一部の実施形態において、コア領域は、ＳＮＰの一方のアレルと相補的な配列を含む（例えば、これは疾患関連又は原因配列（例えば、ＨＴＴ遺伝子の伸長ＣＡＧリピート）と同じ鎖／染色体上にある）が、ＳＮＰの他方のアレル（例えば、これは疾患との関連性又は疾患の原因である可能性が低い又は全くない配列（例えば、ＨＴＴ遺伝子の正常な又はより短いＣＡＧリピート）と同じ鎖／染色体上にある）とは相補的でない。一部の実施形態において、ＳＮＰについては、かかる配列は１つの核酸塩基である。一部の実施形態において、コア領域は、ＨＴＴ遺伝子の伸長ＣＡＧリピートと同じ鎖／染色体上にあるＳＮＰのアレルと相補的な核酸塩基を含む。とりわけ、本開示は、かかる核酸塩基の位置設定によってオリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性を調節し得ることを実証する。一部の実施形態において、かかる核酸塩基の位置は、コア領域の５’末端から数えて４、５、６、７又は８位である（コア領域の中で５’末端から最初のヌクレオシドを１位とする）。一部の実施形態において、位置は、コア領域の５’末端から４位である。一部の実施形態において、位置は、コア領域の５’末端から５位である。一部の実施形態において、位置は、コア領域の５’末端から６位である。一部の実施形態において、位置は、コア領域の５’末端から７位である。一部の実施形態において、位置は、コア領域の５’末端から８位である。一部の実施形態において、かかる核酸塩基の位置は、オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて７、８、９、１０、１１又は１２位である（オリゴヌクレオチドの中で５’末端から最初のヌクレオシドを１位とする）。一部の実施形態において、位置は、オリゴヌクレオチドの５’末端から７位である。一部の実施形態において、位置は、オリゴヌクレオチドの５’末端から８位である。一部の実施形態において、位置は、オリゴヌクレオチドの５’末端から９位である。一部の実施形態において、位置は、オリゴヌクレオチドの５’末端から１０位である。一部の実施形態において、位置は、オリゴヌクレオチドの５’末端から１１位である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、５ヌクレオシドを含む且つ５ヌクレオシドのみを含む５’末端ウィングを含む。一部の実施形態において、各ウィング糖は２’－修飾されている。一部の実施形態において、各ウィング糖は２’－ＯＭｅ修飾されている。一部の実施形態において、各コア糖は、独立に、２’－ＯＲ修飾を含まず、式中、Ｒは本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、各コア糖は、独立に、非修飾ＤＮＡ糖である。
【０３８５】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載され、又は当技術分野において公知のとおりの任意の第１のウィング、コア及び／又は第２のウィングを含み得る。
【０３８６】
一部の実施形態において、本明細書に開示されるＨＴＴオリゴヌクレオチド配列である、それを含む、又はそのスパンを含む塩基配列を有するオリゴヌクレオチドは、本明細

書に記載され、又は当技術分野において公知のとおりの第１のウィング、コア及び／又は第２のウィングを含むことができる。

【０３８７】

ＲＮＡｉ薬剤

本開示のオリゴヌクレオチドは、様々な生物学的機構及び／又は経路を通じて１つ以上の機能を果たすことができる。一部の実施形態において、本開示は、部分的に、主に又は全面的にＲＮＡ干渉によって遺伝子又はその産物のレベル、発現及び／又は活性を低下させることのできるオリゴヌクレオチドを提供する。当業者が理解するとおり、かかるオリゴヌクレオチドは、一本鎖又は二本鎖のいずれであり得る。一部の実施形態において、一本鎖又は二本鎖オリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉が関わる機構によって標的遺伝子（例えば、ＨＴＴ）又はその遺伝子産物のレベル、発現及び／又は活性を減少させる能力を有する。

【０３８８】

一部の実施形態において、本開示は、表１にあるオリゴヌクレオチドの塩基配列を含む、それである、又はそれからの１５個以上の隣接塩基のスパン（任意選択で、１～３個のミスマッチを有する）を含む塩基配列を有するオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドに関し、ここで、このオリゴヌクレオチドは、ＲＮＡ干渉の媒介能を有する。

【０３８９】

一部の実施形態において、本開示は、表１にあるオリゴヌクレオチドの塩基配列を含む、それである、又はそれからの１５個以上の隣接塩基（任意選択で、１～３個のミスマッチを有する）のスパンを含む塩基配列を有するＨＴＴオリゴヌクレオチドに関し、ここで、このＨＴＴオリゴヌクレオチドは、一本鎖ＲＮＡ干渉の媒介能を有する。

【０３９０】

一部の実施形態において、本開示は、表１にあるオリゴヌクレオチドの塩基配列を含む、それである、又はそれからの１５個以上の隣接塩基（任意選択で、１～３個のミスマッチを有する）のスパンを含む塩基配列を有するＨＴＴオリゴヌクレオチドに関し、ここで、このＨＴＴオリゴヌクレオチドは、一本鎖ＲＮＡ干渉の媒介能を有する。

【０３９１】

一部の実施形態において、ＲＮＡｉ薬剤は、ＲＮＡ干渉の媒介能を有する薬剤（例えば、限定はされないが一本鎖又は二本鎖核酸を含めた、核酸）である。一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴを標的化するＲＮＡｉ薬剤を提供する。

【０３９２】

一部の実施形態において、本開示は、その塩基配列が、ＨＴＴ又はその転写物の１５～３０個（例えば、少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０又は２１個）の隣接塩基のスパンであるか又はそれと相補的である配列であるか又はそれを含む一本鎖ＲＮＡｉ薬剤に関する。一部の実施形態において、本開示は、表１にある任意のＨＴＴオリゴヌクレオチドであるか、又はそれを含むか、又はその少なくとも１５個の隣接塩基のスパンを含む塩基配列を有する一本鎖ＲＮＡｉ薬剤に関する。一部の実施形態において、隣接塩基のかかるスパンはＨＴＴに特徴的であり、それはゲノム又はトランスクリプトーム中のいかなる他の配列とも同一又は相補的でない。

【０３９３】

一部の実施形態において、本開示は、センス及びアンチセンス鎖を含む二本鎖ＲＮＡｉ薬剤に関し、ここで、アンチセンス鎖の塩基配列は、ＨＴＴ又はその転写物の１５～３０個（例えば、少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０又は２１個）の隣接塩基のスパンであるか又はそれと相補的である配列であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、本開示は、センス及びアンチセンス鎖を含む二本鎖ＲＮＡｉ薬剤に関し、ここで、アンチセンス鎖は、表１にある任意のＨＴＴオリゴヌクレオチドであるか、又はそれを含むか、又はその少なくとも１５個の隣接塩基のスパンを含む塩基配列を有する。一部の実施形態において、本開示は、センス及びアンチセンス鎖を含む二本鎖ＲＮＡｉ薬剤に関し、ここで、アンチセンス鎖は、表１にある任意のＨＴＴオリゴヌクレオチドであるか、

又はそれを含むか、又はその少なくとも１０個の隣接塩基のスパンを含む塩基配列を有する。一部の実施形態において、隣接塩基のかかるスパンはＨＴＴに特徴的であり、それはゲノム又はトランスクリプトーム中のいかなる他の配列とも同一又は相補的でない。

【０３９４】

一部の実施形態において、ＲＮＡｉ薬剤、例えばＨＴＴ　ＲＮＡｉ薬剤は、二本鎖であれ、又は一本鎖であれ、本明細書に記載される又は当技術分野において公知のＲＮＡｉ薬剤のフォーマットであり得る。二本鎖ＲＮＡｉ薬剤の様々なフォーマットが、当技術分野において、例えば、Elbashir et al. 2001 Gen. Dev. 15: 188；Elbashir et al. 2001 Nature 411: 494；Elbashir et al. 2001 EMBO J. 20: 6877-6888；Sun et al. Nat. Biotech. 26: 1379；Chiu et al. 2003 RNA 9: 1034-1048；Kim et al. (2005) Nat Biotech 23:222-226；米国特許第８０８４６００号；米国特許第９１７５２８９号；米国特許第８３２９８８８号；米国特許第８０９０５４２号；米国特許第７５０７８１１号；米国特許第８８２８９５６号；米国特許出願公開第２０１３００３５３６８号；米国特許出願公開第２００５０２５５４８７号；米国特許出願公開第２００８０２４２８５１号；国際公開第２０１５０５１３６６号；及び欧州特許第３０５２４６４号に記載されており、本開示において利用し得る。一本鎖ＲＮＡｉ薬剤の様々なフォーマットが当技術分野において、例えば、欧州特許第１５２００２２号、米国特許第８７２９０３６号、米国特許第９４７６０４４号、米国特許第９２４３２４６号、国際公開第２００４／００７７１８号等に記載されており、本開示において利用し得る。

【０３９５】

一部の実施形態において、一本鎖ＲＮＡｉ薬剤の鎖又は二本鎖ＲＮＡｉ薬剤のアンチセンス鎖は、５’から３’に順番に、５’末端領域、シード領域、シード後領域、及び３’末端を含む。一部の実施形態では、鎖中において、シード領域は、５’末端から数えて約２～約７又は約８位におけるヌクレオチドを含む。一部の実施形態において、５’末端領域は、シード領域の５’側にある鎖の一部分を含む。一部の実施形態において、３’末端領域は、３’末端における末端ジヌクレオチド（例えば、ＴＴ又はＵＵ）、又は末端ジヌクレオチドを機能的に置き換える部分（例えば、３’末端キャップ）のいずれかを含む。３’末端キャップについては、例えば、米国特許第８，０８４，６００号及び国際公開第２０１５／０５１３６６号に記載される。一部の実施形態において、シード後領域は、シード領域と３’末端領域との間にある鎖の一部分を含む。

【０３９６】

一部の実施形態において、５’末端領域はリン酸基又はその類似体を含む。一部の実施形態において、例えば直接又は間接的に５’末端領域に、本明細書に記載されるとおりの追加の化学的部分がコンジュゲートされる。一部の実施形態において、例えば直接又は間接的に５’末端領域に、ＧａｌＮＡｃ又はＡＳＰＧＲへの結合能を有するその誘導体である追加の化学的部分がコンジュゲートされる。

【０３９７】

一部の実施形態において、シード領域は、標的領域を認識し、それと相補性を成すのに特に重要である。一部の実施形態において、シード領域は、５’末端領域又はシード後領域と比べると、標的に対するミスマッチがあまり適切でない。

【０３９８】

一部の実施形態において、一本鎖ＲＮＡｉ薬剤、例えば一本鎖ＨＴＴ　ＲＮＡｉ試薬は、リンを含む５’末端における化学的部分を含む。一部の実施形態において、一本鎖ＲＮＡｉ薬剤は、その５’末端にリンを含む基を有する。一部の実施形態において、一本鎖ＲＮＡｉ薬剤は、その５’末端にリン酸基又はその類似体を有する。

【０３９９】

一部の実施形態において、一本鎖ＲＮＡｉ薬剤には、又は二本鎖ＲＮＡｉ薬剤のいずれか一方又は両方の鎖には、ＡＳＰＧＲリガンドが結合する。一部の実施形態において、ＡＳＧＰＲリガンドは、ＧａｌＮＡｃ又はＡＳＰＧＲへの結合能を有するその誘導体である。

【０４００】

一本鎖ＲＮＡｉ薬剤として利用され得るオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、ＷＶ－５１５３、ＷＶ－５１５４、ＷＶ－５１５５、ＷＶ－５１５６、ＷＶ－５１５７、ＷＶ－５１５８、ＷＶ－５１５９、ＷＶ－５１６０、ＷＶ－５１６１、ＷＶ－５１６２、ＷＶ－５１６３、ＷＶ－５１６４、ＷＶ－５１６５、ＷＶ－５１６６、ＷＶ－５１６７、ＷＶ－５１６８、ＷＶ－５１６９、ＷＶ－５１７０、ＷＶ－５１７１、ＷＶ－５１７２、ＷＶ－５１７３、ＷＶ－５１７４、ＷＶ－５１７５、ＷＶ－５１７６、ＷＶ－５１７７、ＷＶ－５１７８、ＷＶ－５１７９、ＷＶ－５１８０、ＷＶ－５１８１、ＷＶ－５１８２、ＷＶ－５１８３、ＷＶ－５１８４、ＷＶ－５１８５、ＷＶ－５１８６、ＷＶ－５１８７、ＷＶ－５１８８、ＷＶ－５１８９、ＷＶ－５１９０、ＷＶ－５１９１、ＷＶ－５１９２、ＷＶ－５１９３、ＷＶ－５１９４、ＷＶ－５１９５、ＷＶ－５１９６、ＷＶ－５１９７、ＷＶ－５１９８、ＷＶ－５１９９、ＷＶ－５２００、ＷＶ－５２０１、ＷＶ－５２０２、ＷＶ－５２０３、ＷＶ－５２０４、ＷＶ－５２０５、ＷＶ－５２０６、ＷＶ－５２０７、ＷＶ－５２０８、ＷＶ－５２０９、ＷＶ－５２１０、ＷＶ－５２１１、ＷＶ－５２１２、ＷＶ－５２１３、ＷＶ－５２１４、ＷＶ－５２１５、ＷＶ－５２１６、ＷＶ－５２１７、ＷＶ－５２１８、ＷＶ－５２１９、ＷＶ－５２２０、ＷＶ－５２２１、ＷＶ－５２２２、ＷＶ－５２２３、ＷＶ－５２２４、ＷＶ－５２２５、ＷＶ－５２２６、ＷＶ－５２２７、ＷＶ－５２２８、ＷＶ－５２２９、ＷＶ－５２３０、ＷＶ－５２３１、ＷＶ－５２３２、ＷＶ－５２３３、ＷＶ－５２３４、ＷＶ－５２３５、ＷＶ－５２３６、ＷＶ－５２３７、ＷＶ－５２３８、ＷＶ－５２３９、ＷＶ－５２４０、ＷＶ－５２４１、ＷＶ－５２４２、ＷＶ－５２４３、ＷＶ－５２４４、ＷＶ－５２４５、ＷＶ－５２４６、ＷＶ－５２４７、ＷＶ－５２４８、ＷＶ－５２４９、ＷＶ－５２５０、ＷＶ－５２５１、ＷＶ－５２５２、ＷＶ－５２５３、ＷＶ－５２５４、ＷＶ－５２５５、ＷＶ－５２５６、ＷＶ－５２５７、ＷＶ－５２５８、ＷＶ－５２５９、ＷＶ－５２６０、ＷＶ－５２６１、ＷＶ－５２６２、ＷＶ－５２６３、ＷＶ－５２６４、ＷＶ－５２６５、ＷＶ－５２６６、ＷＶ－５２６７、ＷＶ－５２６８、ＷＶ－５２６９、ＷＶ－５２７０、ＷＶ－５２７１、ＷＶ－５２７２、ＷＶ－５２７３、ＷＶ－５２７４、ＷＶ－５２７５、ＷＶ－５２７６、ＷＶ－５２７７、ＷＶ－５２７８、ＷＶ－５２７９、ＷＶ－５２８０、ＷＶ－５２８１、ＷＶ－５２８２、ＷＶ－５２８３、ＷＶ－５２８４、ＷＶ－５２８５、ＷＶ－５２８６、ＷＶ－１０１０７、ＷＶ－１０１０８、ＷＶ－１０１０９、ＷＶ－１０１１０、ＷＶ－１０１１１、ＷＶ－１０１１２、ＷＶ－１０１１３、ＷＶ－１０１１４、ＷＶ－１０１１５、ＷＶ－１０１１６、ＷＶ－１０１１７、ＷＶ－１０１１８、ＷＶ－１０１１９、ＷＶ－１０１２０、ＷＶ－１０１２１、ＷＶ－１０１２２、ＷＶ－１０１２３、ＷＶ－１０１２４、ＷＶ－１０１２５、ＷＶ－１０１２６、ＷＶ－１０１２７、ＷＶ－１０１２８、ＷＶ－１０１２９、ＷＶ－１０１３０、ＷＶ－１０１３１、ＷＶ－１０１３２、ＷＶ－１０１３３、ＷＶ－１０１３４、ＷＶ－１０１３５、ＷＶ－１０１３６、ＷＶ－１０１３７、ＷＶ－１０１３８、ＷＶ－１０１３９、ＷＶ－１０１４０、ＷＶ－１０１４１、ＷＶ－１０１４２、ＷＶ－１０１４３、ＷＶ－１０１４４、ＷＶ－１０１４５、及びＷＶ－１０１４６が挙げられる。

【０４０１】

一部の実施形態において、本開示は、第２の鎖にアニールする一本鎖ＲＮＡｉ薬剤の鎖を含む二本鎖ＲＮＡｉ薬剤に関する。一部の実施形態において、本開示は、第２の鎖にアニールする本明細書に記載される一本鎖ＨＴＴ　ＲＮＡｉ薬剤の鎖を含む二本鎖ＨＴＴ　ＲＮＡｉ薬剤に関する。

【０４０２】

一部の実施形態において、二本鎖又は一本鎖ＨＴＴ　ＲＮＡｉ薬剤などのオリゴヌクレオチドは、インターヌクレオチド結合及び／又はそのパターン、核酸塩基及びそのパターン、糖及びそのパターン、骨格キラル中心パターン、及び／又は本明細書に記載される追加の化学的部分を含む。一部の実施形態において、核酸塩基、糖、インターヌクレオチド結合、結合リン立体化学、５’－末端基（例えば、リン酸及びその類似体／誘導体）、追加の化学的部分、リンカー等の有用な構造要素、及びこれらの有用なパターン及び／又は組み合わせについては、国際公開第２０１８／２２３０５６号に記載され、及び参照により

本明細書に援用される。
【０４０３】
インターヌクレオチド結合
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、塩基修飾、糖修飾、及び／又はインターヌクレオチド結合修飾を含む。本開示では、核酸塩基を含む単位、例えばヌクレオシドを結合するために、様々なインターヌクレオチド結合が利用され得る。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾インターヌクレオチド結合と１つ以上の天然リン酸結合との両方を含む。当業者には広く公知のとおり、天然リン酸結合は、天然ＤＮＡ及びＲＮＡ分子に広く見られ；これは－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－の構造を有し、ＤＮＡ及びＲＮＡのヌクレオシド中の糖を連結し、生理的ｐＨ（約７．４）で様々な塩形態であることができ、天然リン酸結合は主に、－ＯＰ（Ｏ）（Ｏ⁻）Ｏ－であるアニオンとの塩形態で存在する。修飾インターヌクレオチド結合、又は非天然リン酸結合とは、天然リン酸結合又はその塩形態でないインターヌクレオチド結合である。修飾インターヌクレオチド結合も、その構造に依存して、その塩形態であり得る。例えば、当業者が理解するとおり、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）Ｏ－の構造を有するホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、例えば生理的ｐＨ（約７．４）において、－ＯＰ（Ｏ）（Ｓ⁻）Ｏ－であるアニオンとの様々な塩形態であり得る。
【０４０４】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、修飾インターヌクレオチド結合、例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、メチルホスホン酸、ホスホロアミド酸、チオホスフェート、３’－チオホスフェート、又は５’－チオホスフェートであるインターヌクレオチド結合を含む。
【０４０５】
一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、キラル結合リンを含むキラルインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、キラルインターヌクレオチド結合はホスホロチオエート結合である。一部の実施形態において、キラルインターヌクレオチド結合は、Ｒｐ又はＳｐ配置のホスホロチオエート結合である（本明細書では、それぞれ＊Ｒ又は＊Ｓと表記される）。
【０４０６】
一部の実施形態において、キラルインターヌクレオチド結合は非負電荷インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、キラルインターヌクレオチド結合は中性インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、キラルインターヌクレオチド結合は、そのキラル結合リンに関してキラル制御されている。一部の実施形態において、キラルインターヌクレオチド結合は、そのキラル結合リンに関して立体化学的に純粋である。一部の実施形態において、キラルインターヌクレオチド結合はキラル制御されていない。一部の実施形態において、骨格キラル中心のパターンは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の位置及び結合リン配置（Ｒｐ又はＳｐ）並びにアキラルインターヌクレオチド結合（例えば、天然リン酸結合）の位置を含むか又はそれからなる。
【０４０７】
一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合はＰ修飾を含み、ここで、Ｐ修飾とは、結合リンにおける修飾である。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、例えばペプチド核酸（ＰＮＡ）にあるような、リンを含まないが、２つの糖又は核酸塩基をそれぞれ独立に含む２つの部分を結合する働きをする部分である。
【０４０８】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、修飾インターヌクレオチド結合、例えば、式Ｉ、式Ｉ－ａ、式Ｉ－ｂ、又は式Ｉ－ｃの構造を有するもの、及び本明細書及び／又は国際公開第２０１８／０２２４７３号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、国際公開第２０１８／２２３０７３号、国際公開第２０１８／２２３０８１号、国際公開第２０１８／２３７１９４号、国際公開第２０１９／０３２６０７号、国際公開第２０１９／０５５９５１号、及び／又は国際公開第２０１

９／０７５３５７号（これらの各々のインターヌクレオチド結合（例えば、式Ｉ、式Ｉ－ａ、式Ｉ－ｂ、式Ｉ－ｃ等のもの）は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されるものを含む。

【０４０９】

一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は非負電荷インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は正電荷インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は中性インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、本開示は、１つ以上の中性インターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、本明細書及び／又は米国特許第９３９４３３３号、米国特許第９７４４１８３号、米国特許第９６０５０１９号、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／０２２４７３号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、国際公開第２０１８／２２３０７３号、国際公開第２０１８／２２３０８１号、国際公開第２０１８／２３７１９４号、国際公開第２０１９／０３２６０７号、国際公開第２０１９／０３２６１２号、国際公開第２０１９／０５５９５１号、及び／又は国際公開第２０１９／０７５３５７号（これらの各々の非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、式Ｉ－ｎ－１、式Ｉ－ｎ－２、式Ｉ－ｎ－３、式Ｉ－ｎ－４、式ＩＩ、式ＩＩ－ａ－１、式ＩＩ－ａ－２、式ＩＩ－ｂ－１、式ＩＩ－ｂ－２、式ＩＩ－ｃ－１、式ＩＩ－ｃ－２、式ＩＩ－ｄ－１、式ＩＩ－ｄ－２等のもの、又はその好適な塩形態）は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されるとおりの、式Ｉ－ｎ－１、式Ｉ－ｎ－２、式Ｉ－ｎ－３、式Ｉ－ｎ－４、式ＩＩ、式ＩＩ－ａ－１、式ＩＩ－ａ－２、式ＩＩ－ｂ－１、式ＩＩ－ｂ－２、式ＩＩ－ｃ－１、式ＩＩ－ｃ－２、式ＩＩ－ｄ－１、式ＩＩ－ｄ－２等の構造、又はその塩形態を有する。

【０４１０】

非負電荷インターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、ＷＶ－１９８２３、ＷＶ－１９８２４、ＷＶ－１９８２５、ＷＶ－１９８２６、ＷＶ－１９８２７、ＷＶ－１９８２８、ＷＶ－１９８２９、ＷＶ－１９８３０、ＷＶ－１９８３１、ＷＶ－１９８３２、ＷＶ－１９８３３、ＷＶ－１９８３４、ＷＶ－１９８３５、ＷＶ－１９８３６、ＷＶ－１９８３７、ＷＶ－１９８４１、ＷＶ－１９８４２、ＷＶ－１９８４３、ＷＶ－１９８４４、ＷＶ－１９８４５、ＷＶ－１９８４６、ＷＶ－１９８４７、ＷＶ－１９８４８、ＷＶ－１９８４９、ＷＶ－１９８５０、ＷＶ－１９８５１、ＷＶ－１９８５２、ＷＶ－１９８５３、ＷＶ－１９８５４、ＷＶ－１６２１４、ＷＶ－１６２１５、ＷＶ－１６２１６、ＷＶ－１９８４４、ＷＶ－１９８４５、ＷＶ－１９８４６、ＷＶ－１９８４７、ＷＶ－１９８４８、ＷＶ－１９８４９、ＷＶ－１９８５０、ＷＶ－１９８５１、ＷＶ－１９８５２、ＷＶ－１９８５３、ＷＶ－１９８５４、及びＷＶ－１９８５５が挙げられる。

【０４１１】

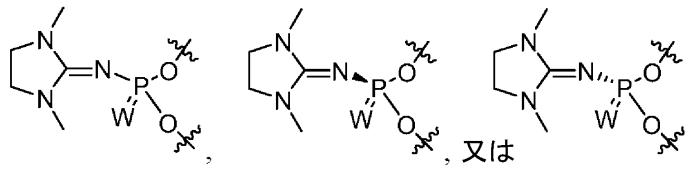
一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの送達及び／又は活性（例えば、ＨＴＴ遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性及び／又は発現を減少させる能力）を向上させることができる。

【０４１２】

一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合（例えば、非負電荷インターヌクレオチド結合）は、任意選択で置換されているトリアゾリルを含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合（例えば、非負電荷インターヌクレオチド結合

）は、任意選択で置換されているアルキニルを含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、トリアゾール又はアルキン部分を含む。一部の実施形態において、トリアゾール部分、例えばトリアゾリル基は、任意選択で置換されている。一部の実施形態において、トリアゾール部分、例えばトリアゾリル基）は置換されている。一部の実施形態において、トリアゾール部分は非置換である。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、任意選択で置換されている環状グアニジン部分を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、任意選択で置換されている環状グアニジン部分を含み、

【化２０】

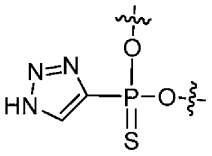


（式中、ＷはＯ又はＳである）の構造を有する。一部の実施形態において、ＷはＯである。一部の実施形態において、ＷはＳである。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は立体化学的に制御されている。

【０４１３】

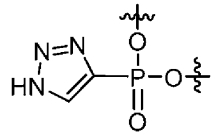
一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合又は中性インターヌクレオチド結合は、トリアゾール部分を含むインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合又は非負電荷インターヌクレオチド結合は、任意選択で置換されているトリアゾリル基を含む。一部の実施形態において、トリアゾール部分（例えば、任意選択で置換されているトリアゾリル基）を含むインターヌクレオチド結合は、

【化２１】



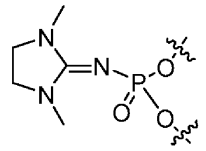
の構造を有する。一部の実施形態において、トリアゾール部分を含むインターヌクレオチド結合は、

【化２２】



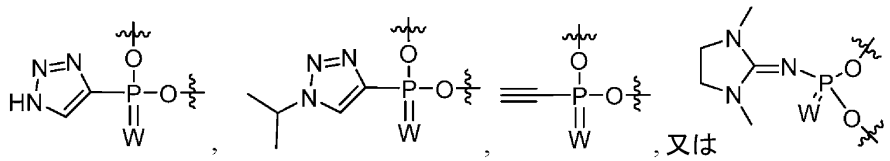
の構造を有する。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合、例えば、非負電荷インターヌクレオチド結合、中性インターヌクレオチド結合は、環状グアニジン部分を含む。一部の実施形態において、環状グアニジン部分を含むインターヌクレオチド結合は、

【化２３】

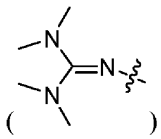


の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合、又は中

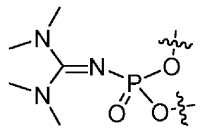
性インターヌクレオチド結合は、
【化２４】



（式中、ＷはＯ又はＳである）から選択される構造であるか又はそれを含む。
【０４１４】
一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、Ｔｍｇ基
【化２５】

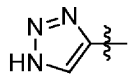


を含む。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合はＴｍｇ基を含み、
【化２６】



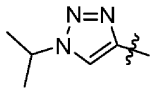
（「Ｔｍｇインターヌクレオチド結合」）の構造を有する。一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、ＰＮＡ及びＰＭＯのインターヌクレオチド結合と、Ｔｍｇインターヌクレオチド結合とを含む。
【０４１５】
一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている３～２０員ヘテロシクリル又はヘテロアリール基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている３～２０員ヘテロシクリル又はヘテロアリール基を含み、ここで、少なくとも１個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、かかるヘテロシクリル又はヘテロアリール基は５員環である。一部の実施形態において、かかるヘテロシクリル又はヘテロアリール基は６員環である。
【０４１６】
一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている５～２０員ヘテロアリール基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている５～２０員ヘテロアリール基を含み、ここで、少なくとも１個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている５～６員ヘテロアリール基を含み、ここで、少なくとも１個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている５員ヘテロアリール基を含み、ここで、少なくとも１個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、ヘテロアリール基は結合リンに直接結合する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、任意選択で置換されているトリアゾリル基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、非置換トリアゾリル基、例えば、

【化２７】



を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、置換トリアゾリル基、例えば、

【化２８】



を含む。

【０４１７】

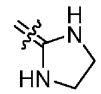
一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている５～２０員ヘテロシクリル基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている５～２０員ヘテロシクリル基を含み、ここで、少なくとも１個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている５～６員ヘテロシクリル基を含み、ここで、少なくとも１個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている５員ヘテロシクリル基を含み、ここで、少なくとも１個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、少なくとも２個のヘテロ原子が窒素である。一部の実施形態において、ヘテロシクリル基は結合リンに直接結合する。一部の実施形態において、ヘテロシクリル基は、リンカーを介して、例えば、ヘテロシクリル基が、その＝Ｎ－で結合リンに直接結合するグアニジン部分の一部であるとき、＝Ｎ－を介して結合リンに結合する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、任意選択で置換されている

【化２９】



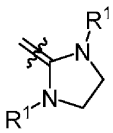
基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、置換されている

【化３０】



基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

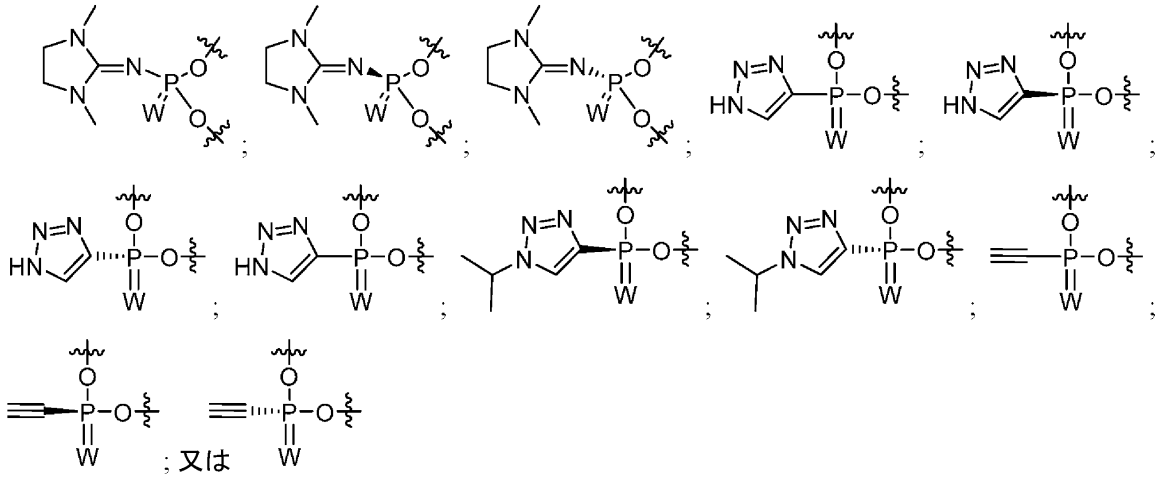
【化３１】



基を含む。一部の実施形態において、各Ｒ^{1}は、独立に、任意選択で置換されているＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルである。一部の実施形態において、各Ｒ^{1}は、独立に、メチルである。

【０４１８】
一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合、例えば非負電荷インターヌクレオチド結合は、その各々が任意選択で置換されているトリアゾール又はアルキン部分を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合はトリアゾール部分を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は非置換トリアゾール部分を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は置換トリアゾール部分を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合はアルキル部分を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、任意選択で置換されているアルキニル基を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は非置換アルキニル基を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は置換アルキニル基を含む。一部の実施形態において、アルキニル基は結合リンに直接結合する。
【０４１９】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、異なる種類のインターヌクレオチドリン結合を含む。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの天然リン酸結合と、少なくとも１つの修飾された（非天然の）インターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの天然リン酸結合と、少なくとも１つのホスホロチオエートとを含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの非負電荷インターヌクレオチド結合を含む。
【０４２０】
一部の実施形態において、中性又は非負電荷インターヌクレオチド結合は、米国特許第９３９４３３３号、米国特許第９７４４１８３号、米国特許第９６０５０１９号、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／０２２４７３号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、国際公開第２０１８／２２３０７３号、国際公開第２０１８／２２３０８１号、国際公開第２０１８／２３７１９４号、国際公開第２０１９／０３２６０７号、国際公開第２０１９／０３２６１２号、国際公開第２０１９／０５５９５１号、及び／又は国際公開第２０１９／０７５３５７，２６０７号、国際公開第２０１９／０３２６１２号、国際公開第２０１９／０５５９５１号、及び／又は国際公開第２０１９／０７５３５７号（これらの各々の各中性又は非負電荷インターヌクレオチド結合が本明細書によって参照により援用される）のいずれかに記載される任意の中性又は非負電荷インターヌクレオチド結合の構造を有する。
【０４２１】
一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式ＩＩ－ｄ－２の構造を有する。一部の実施形態において、各Ｒ’は、独立に、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族である。一部の実施形態において、各Ｒ’は、独立に、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである。一部の実施形態において、各Ｒ’は、独立に、$-CH_3$である。一部の実施形態において、各R^sは－Ｈである。
【０４２２】
一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

【化３２】



の構造を有する。一部の実施形態において、ＷはＯである。一部の実施形態において、ＷはＳである。一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、上記に記載される非負電荷インターヌクレオチド結合である。

【０４２３】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合、及び／又は式Ｉ、式Ｉ－ａ、式Ｉ－ｂ、式Ｉ－ｃ、式Ｉ－ｎ－１、式Ｉ－ｎ－２、式Ｉ－ｎ－３、式Ｉ－ｎ－４、式ＩＩ、式ＩＩ－ａ－１、式ＩＩ－ａ－２、式ＩＩ－ｂ－１、式ＩＩ－ｂ－２、式ＩＩ－ｃ－１、式ＩＩ－ｃ－２、式ＩＩ－ｄ－１、又は式ＩＩ－ｄ－２の１つ以上のインターヌクレオチド結合を含む。

【０４２４】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、中性インターヌクレオチド結合と、キラル制御されたインターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、中性インターヌクレオチド結合と、中性インターヌクレオチド結合でないキラル制御されたインターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、中性インターヌクレオチド結合と、キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合とを含む。

【０４２５】

いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、中性インターヌクレオチド結合がホスホロチオエートインターヌクレオチド結合（ＰＳ）よりも高い疎水性であり得、ＰＳが天然リン酸結合（ＰＯ）よりも高い疎水性であり得ることを注記する。典型的には、ＰＳ又はＰＯと異なり、中性インターヌクレオチド結合は担持する電荷が低い。いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドに１つ以上の中性インターヌクレオチド結合を組み込むと、オリゴヌクレオチドが細胞によって取り込まれる能力及び／又はエンドソームから逃れる能力が増加し得ることを注記する。いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、１つ以上の中性インターヌクレオチド結合の組込みを利用して、ＨＴＴオリゴヌクレオチドとその標的核酸との間で形成される二重鎖の融解温度を調節し得ることを注記する。

【０４２６】

いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドに１つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合、例えば、中性インターヌクレオチド結合を組み込むと、オリゴヌクレオチドが遺伝子ノックダウンなどの機能を媒介する能力を増加させることが可能となり得ることを注記する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド、例えば、核酸又はそれによってコードされる産物のレベルのノックダウンを媒介する能力を有するＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１つ以上

の非負電荷インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド、例えば、ＨＴＴ遺伝子の発現のノックダウンを媒介する能力を有するＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合を含む。

【０４２７】

一部の実施形態において、天然ＤＮＡ及びＲＮＡにあるような典型的な結合は、インターヌクレオチド結合が２つの糖（非修飾であっても、又は本明細書に記載されるとおり修飾されていても、いずれであり得る）と結合を形成するものである。多くの実施形態において、本明細書に例示されるとおり、インターヌクレオチド結合はその酸素原子で一方の任意選択で修飾されているリボース又はデオキシリボースとその５’炭素における結合を形成し、他方の任意選択で修飾されているリボース又はデオキシリボースとその３’炭素における結合を形成する。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合によって連結される各ヌクレオシド単位は、独立に、任意選択で置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの置換されている互変異性体である核酸塩基を独立に含む。

【０４２８】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、Ｐ－メチル又はＰ－エチルｐｈＮＡなど、Ｐ－アルキルホスホン酸核酸（ｐｈＮＡ）にあるように、カノニカルなリン酸ジエステル結合の負電荷非架橋酸素がメチル（Ｍｅｔ）基又はエチル（Ｅｔ）基などの非荷電アルキル置換基によって置き換えられているインターヌクレオチド結合を含む。例えば、Micklefield et al. 2001 Curr. Med. Chem. 8, 1157-1179；及びArangundy-Franklin et al. 2019 Nat. Chem. 11, 533-542を参照のこと。

【０４２９】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドはホスホノメチル－トレオシル核酸（ｔＰｈｏＮＡ）であり、及び／又はホスホノメチル－トレオシルインターヌクレオチド結合を含む。Liu et al. 2018 J. Am. Chem. Soc. 140, 6690-6699。

【０４３０】

当業者が理解するとおり、本開示では、多くの他のタイプのインターヌクレオチド結合、例えば、米国特許第３，６８７，８０８号；同第４，４６９，８６３号；同第４，４７６，３０１号；同第５，１７７，１９５号；同第５，０２３，２４３号；同第５，０３４，５０６号；同第５，１６６，３１５号；同第５，１８５，４４４号；同第５，１８８，８９７号；同第５，２１４，１３４号；同第５，２１６，１４１号；同第５，２３５，０３３号；同第５，２６４，４２３号；同第５，２６４，５６４号；同第５，２７６，０１９号；同第５，２７８，３０２号；同第５，２８６，７１７号；同第５，３２１，１３１号；同第５，３９９，６７６号；同第５，４０５，９３８号；同第５，４０５，９３９号；同第５，４３４，２５７号；同第５，４５３，４９６号；同第５，４５５，２３３号；同第５，４６６，６７７号；同第５，４６６，６７７号；同第５，４７０，９６７号；同第５，４７６，９２５号；同第５，４８９，６７７号；同第５，５１９，１２６号；同第５，５３６，８２１号；同第５，５４１，３０７号；同第５，５４１，３１６号；同第５，５５０，１１１号；同第５，５６１，２２５号；同第５，５６３，２５３号；同第５，５７１，７９９号；同第５，５８７，３６１号；同第５，５９６，０８６号；同第５，６０２，２４０号；同第５，６０８，０４６号；同第５，６１０，２８９号；同第５，６１８，７０４号；同第５，６２３，０７０号；同第５，６２５，０５０号；同第５，６３３，３６０号；同第５，６４，５６２号；同第５，６６３，３１２号；同第５，６７７，４３７号；同第５，６７７，４３９号；同第６，１６０，１０９号；同第６，２３９，２６５号；同第６，０２８，１８８号；同第６，１２４，４４５号；同第６，１６９，１７０号；同第６，１７２，２０９号；同第６，２７７，６０３号；同第６，３２６，１９９号；同第６，３４６，６１４号；同第６，４４４，４２３号；同第６，５３１，５９０号；同第６，５３４，６３９号；同第６，６０８，０３５号；同第６，６８３，１６７号；同第６，８５８，７１５号；同第６，８６７，２９４号；同第６，８７８，８０５号；同第７，０１５，３１５号；同第７，０４１，８１６号；同第７，２７３，９３３号；同第７

，３２１，０２９号；又は同第ＲＥ３９４６４号に記載されるものを利用し得る。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、国際公開第２０１７１９２６６４号、国際公開第２０１７０１５５７５号、国際公開第２０１７０６２８６２号、国際公開第２０１８０６７９７３号、国際公開第２０１７１６０７４１号、国際公開第２０１７１９２６７９号、国際公開第２０１７２１０６４７号、国際公開第２０１８０９８２６４号、ＰＣＴ／ＵＳ１８／３５６８７号、ＰＣＴ／ＵＳ１８／３８８３５号、又はＰＣＴ／ＵＳ１８／５１３９８号（これらの各々の核酸塩基、糖、インターヌクレオチド結合、キラル補助基／試薬、及びオリゴヌクレオチド合成技術（試薬、条件、サイクル等）は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されるものである。

【０４３１】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド中の各インターヌクレオチド結合は、天然リン酸結合、ホスホロチオエート結合、及び非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、ｎ００１）から独立に選択される。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド中の各インターヌクレオチド結合は、天然リン酸結合、ホスホロチオエート結合、及び中性インターヌクレオチド結合（例えば、ｎ００１）から独立に選択される。

【０４３２】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、一定の条件下で「自己放出」する傾向があるリン修飾を独立に含む１つ以上のヌクレオチドを含む。即ち、一定の条件下では、特定のリン修飾は、それがオリゴヌクレオチドから自己切断して、例えば天然リン酸結合を提供するように設計される。かかるリン修飾基の特定の例については、米国特許第９９８２２５７号を参照することができる。一部の実施形態において、自己放出基はモルホリノ基を含む。一部の実施形態において、自己放出基は、インターヌクレオチドリンリンカーに薬剤を送達する能力によって特徴付けられ、この薬剤は、例えば脱硫など、リン原子の更なる修飾を促進するものである。一部の実施形態において、薬剤は水であり、更なる修飾は、加水分解による天然リン酸結合の形成である。

【０４３３】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの１つ以上の薬学的特性及び／又は活性を向上させる１つ以上のインターヌクレオチド結合を含む。当技術分野では、ある種のオリゴヌクレオチドがヌクレアーゼによって容易に分解され、細胞質膜を通じた細胞取込みの低さを呈することが十分に裏付けられている（Poijarvi-Virta et al., Curr. Med. Chem. (2006), 13(28);3441-65；Wagner et al., Med. Res. Rev. (2000), 20(6):417-51；Peyrottes et al., Mini Rev. Med. Chem. (2004), 4(4):395-408；Gosselin et al., (1996), 43(1):196-208；Bologna et al., (2002), Antisense & Nucleic Acid Drug Development 12:33-41）。Vives et al.（Nucleic Acids Research (1999), 27(20):4071-76）は、ｔｅｒｔ－ブチルＳＡＴＥプロオリゴヌクレオチドが一定の条件下で親オリゴヌクレオチドと比較して細胞透過性の著しい増加を示したことを報告した。

【０４３４】

一部の実施形態において、本開示は、少なくとも一部の場合、とりわけ５’末端及び／又は３’末端にあるＳｐインターヌクレオチド結合が、オリゴヌクレオチド安定性を改善し得ることを実証する。一部の実施形態において、本開示は、とりわけ、天然リン酸結合及び／又はＲｐインターヌクレオチド結合が、ある系からのオリゴヌクレオチドの除去を改善し得ることを実証する。当業者が理解するとおり、当技術分野において公知の様々なアッセイを利用して、本開示に係るかかる特性を評価することができる。

【０４３５】

所望のオリゴヌクレオチド特性及び／又は活性を実現するため、各種のインターヌクレオチド結合を他の構造要素、例えば糖の組み合わせで利用し得る。例えば、本開示は、オリゴヌクレオチドの設計において、修飾インターヌクレオチド結合及び修飾糖を任意選択

で天然リン酸結合及び天然糖と共に常法どおりに利用する。一部の実施形態において、本開示は、１つ以上の修飾糖を含むＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供する。

【０４３６】

一部の実施形態において、本開示は、１つ以上の修飾糖と１つ以上の修飾インターヌクレオチド結合とを含むＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供し、これらの１つ以上はキラル制御され得る。

【０４３７】

一部の実施形態では、ＨＴＴオリゴヌクレオチドにおいて、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は特定のパターンで出現することができ、それがオリゴヌクレオチドの１つ以上の活性及び／又は特性に影響を及ぼし得る。

【０４３８】

ＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物及び立体化学

とりわけ、本開示は、様々なＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物は、本開示に記載される複数のＨＴＴオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されている。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されていない（立体的にランダムである）。

【０４３９】

天然リン酸結合の結合リンは、アキラルである。多くの修飾インターヌクレオチド結合、例えば、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合の結合リンは、キラルである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド組成物の調製時（例えば、従来のホスホロアミダイトオリゴヌクレオチド合成において）、キラル結合リンの配置は意図的に設計又は制御されず、様々な立体異性体（ジアステレオ異性体）のランダムな複合的混合物であるキラル制御されていない（立体的にランダムな）オリゴヌクレオチド組成物（実質的にラセミ体の製剤）が作り出される－ｎ個のキラルインターヌクレオチド結合（結合リンがキラルである）を有するオリゴヌクレオチドについては、典型的には2^n個の立体異性体となる（例えば、ｎが１０のとき、2^{10}＝１，０３２個；ｎが２０のとき、2^{20}＝１，０４８，５７６個）。これらの立体異性体は同じ化学構成を有するが、その結合リンの立体化学パターンに関して違いがある。

【０４４０】

一部の実施形態において、立体的にランダムなオリゴヌクレオチド組成物は、特定の目的及び／又は適用に十分な特性及び／又は活性を有する。一部の実施形態において、立体的にランダムなオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と比べて生産が一層安価、容易及び／又は単純であり得る。

【０４４１】

しかしながら、一部の実施形態では、立体的にランダムな組成物中の立体異性体は様々な特性、活性、及び／又は毒性を有し得るため、特に、同じ化学構成のオリゴヌクレオチドのある種のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と比較すると、立体的にランダムな組成物による一貫性のない治療効果、及び／又は意図しない副作用が生じ得る。

【０４４２】

一部の実施形態において、本開示は、キラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物の設計及び調製技術を包含する。一部の実施形態において、本開示は、例えば、表１においてその立体化学／結合にＳ及び／又はＲを含む多数のオリゴヌクレオチドの、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、制御された／予め決められた（立体的にランダムな組成物のようにランダムでない）レベルの複数のオリゴヌクレオチドを含み、ここで、これらのオリゴヌクレオチドは、１つ以上のキラルインターヌクレオチド結合（キラル制御

されたインターヌクレオチド結合）に同じ結合リン立体化学を共有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、同じ骨格キラル中心のパターン（結合リンの立体化学）を共有する。一部の実施形態において、骨格キラル中心のパターンは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは構造的に同一である。

【０４４３】

一部の実施形態において、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのジアステレオ純度のレベルは、オリゴヌクレオチド中の各キラル制御されたインターヌクレオチド結合のジアステレオ純度の積として決定することができる。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド（又は核酸）中の２つのヌクレオシドを連結するインターヌクレオチド結合のジアステレオ純度は、同じ２つのヌクレオシドを連結する二量体のインターヌクレオチド結合のジアステレオ純度によって表され、ここで、この二量体は、同等の条件、一部の例では、同一の合成サイクル条件を用いて調製される。

【０４４４】

一部の実施形態において、キラルインターヌクレオチド結合は全てがキラル制御されており、この組成物は、完全にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、全てのキラルインターヌクレオチド結合が、キラル制御されたインターヌクレオチド結合であるわけではなく、この組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【０４４５】

オリゴヌクレオチドは、様々な骨格キラル中心パターン（キラル結合リンの立体化学パターン）を含み得るか、又はそれからなり得る。本開示には、特定の有用な骨格キラル中心パターンが記載される。一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは共通の骨格キラル中心パターンを共有し、それは、本開示に記載されるパターン（例えば、「結合リン立体化学及びそのパターン」にあるとおりのもの、表１にあるキラル制御されたオリゴヌクレオチドの骨格キラル中心のパターン等）であるか又はそれを含む。

【０４４６】

一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、キラル的に純粋な（又は立体的に純粋な、立体化学的に純粋な）オリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、このオリゴヌクレオチド組成物は複数のオリゴヌクレオチドを含み、ここで、これらオリゴヌクレオチドは同一であり［オリゴヌクレオチドの各キラル要素が、各キラル結合リンを含め、独立に定義される（立体的に定義される）ことを含む］、この組成物は他の立体異性体を含まない。ＨＴＴオリゴヌクレオチド立体異性体のキラル的に純粋な（又は立体的に純粋な、立体化学的に純粋な）オリゴヌクレオチド組成物は、他の立体異性体を含まない（当業者が理解するとおり、１つ以上の意図されない立体異性体が不純物として存在し得る－例示的純度については、本開示に記載される）。

【０４４７】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、立体的にランダムなオリゴヌクレオチド組成物に優る幾つもの利点を実証することができる。とりわけ、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、オリゴヌクレオチド構造の点で、対応する立体的にランダムなオリゴヌクレオチド組成物よりも均一性が高い。立体化学を制御することにより、個別の立体異性体の組成物を調製して評価することができ、そのため所望の特性及び／又は活性を備える立体異性体のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を開発することができる。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、例えば、対応する立体的にランダムなオリゴヌクレオチド組成物と比較して、より良好な送達、安定性、クリアランス、活性、選択性、及び／又は毒性プロファイルを提供する。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、より良好な有効性、より少ない副作用、及び／又はより利便性及び有効性の高い投薬量レジメンを提供する。とりわけ、本明細書に記載されるとおりの骨格キラル中心パターンを利用して、オリゴヌクレオチド標的の制御された切断（例えば、プレｍＲＮＡ、成熟ｍＲＮＡ等の転写物；切断部位、切断部位における切断の速度及び／又は程度、及び／又は全体的な切断の速度及び

程度等の制御を含む）及びＨＴＴ標的選択性の大幅な増加をもたらすことができる。

【０４４８】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物は、立体制御された（キラル制御された；一部の実施形態では、立体的に純粋な）１つ以上のインターヌクレオチド結合と、立体的にランダムな１つ以上のインターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物は、立体制御された（キラル制御された；一部の実施形態では、立体的に純粋な）１つ以上のインターヌクレオチド結合と、立体的にランダムな１つ以上のインターヌクレオチド結合とを含む。

【０４４９】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物は、立体制御された（例えば、キラル制御された、又は立体的に純粋な）１つ以上のインターヌクレオチド結合と、立体的にランダムな１つ以上のインターヌクレオチド結合とを含む。かかるオリゴヌクレオチドは、様々な標的を標的化し得、且つ様々な塩基配列を有し得、且つ様々なモダリティ（例えば、ＲＮアーゼＨ機構、立体障害、二本鎖又は一本鎖ＲＮＡ干渉、エクソンスキッピング調節、ＣＲＩＳＰＲ、アプタマー等）の１つ以上によって機能する能力を有し得る。

【０４５０】

立体的にランダムなオリゴヌクレオチド組成物、例えば、立体的にランダムなＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物の非限定的な例は、限定はされないが、ＷＶ－１０２７、ＷＶ－１０２８、ＷＶ－１０２９、ＷＶ－１０３０、ＷＶ－１０３１、ＷＶ－１０３２、ＷＶ－１０３３、ＷＶ－１０３４、ＷＶ－１０３５、ＷＶ－１０３６、ＷＶ－１０３７、ＷＶ－１０３８、ＷＶ－１０３９、ＷＶ－１０４０、ＷＶ－１０４１、ＷＶ－１０４２、ＷＶ－１０４３、ＷＶ－１０４４、ＷＶ－１０４５、ＷＶ－１０４６、ＷＶ－１０４７、ＷＶ－１０４８、ＷＶ－１０４９、ＷＶ－１０５０、ＷＶ－１０５１、ＷＶ－１０５２、ＷＶ－１０５３、ＷＶ－１０５４、ＷＶ－１０５５、ＷＶ－１０５６、ＷＶ－１０５７、ＷＶ－１０５８、ＷＶ－１０５９、ＷＶ－１０６０、ＷＶ－１０６１、ＷＶ－１０６２、ＷＶ－１０６３、ＷＶ－１０６４、ＷＶ－１０６５、ＷＶ－１０６６、ＷＶ－１０６７、ＷＶ－１０６８、ＷＶ－１０６９、ＷＶ－１０７０、ＷＶ－１０７１、ＷＶ－１０７２、ＷＶ－２０２３、ＷＶ－２０２４、ＷＶ－２０２５、ＷＶ－２０２６、ＷＶ－２０２７、ＷＶ－２０２８、ＷＶ－２０２９、ＷＶ－２０３０、ＷＶ－２０３１、ＷＶ－２０３２、ＷＶ－２０３３、ＷＶ－２０３４、ＷＶ－２０３５、ＷＶ－２０３６、ＷＶ－２０３７、ＷＶ－２０３８、ＷＶ－２０３９、ＷＶ－２０４０、ＷＶ－２０４１、ＷＶ－２０４２、ＷＶ－２０４３、ＷＶ－２０４４、ＷＶ－２０４５、ＷＶ－２０４６、ＷＶ－２０４７、ＷＶ－２０４８、ＷＶ－２０４９、ＷＶ－２０５０、ＷＶ－２０５１、ＷＶ－２０５２、ＷＶ－２０５３、ＷＶ－２０５４、ＷＶ－２０５５、ＷＶ－２０５６、ＷＶ－２０５７、ＷＶ－２０５８、ＷＶ－２０５９、ＷＶ－２０６０、ＷＶ－２０６１、ＷＶ－２０６２、ＷＶ－２０６３、ＷＶ－２０６４、ＷＶ－２０６５、ＷＶ－２０６６、ＷＶ－２０６７、ＷＶ－２０６８、ＷＶ－２０６９、ＷＶ－２０７０、ＷＶ－２０７１、ＷＶ－２０７２、ＷＶ－２０７３、ＷＶ－２０７４、ＷＶ－２０７５、ＷＶ－２０７６、ＷＶ－２０７７、ＷＶ－２０７８、ＷＶ－２０７９、ＷＶ－２０８０、ＷＶ－２０８１、ＷＶ－２０８２、ＷＶ－２０８３、ＷＶ－２０８４、ＷＶ－２０８５、ＷＶ－２０８６、ＷＶ－２０８７、ＷＶ－２０８８、ＷＶ－２０８９、ＷＶ－２０９０、ＷＶ－２６０５、ＷＶ－２６０６、ＷＶ－２６０７、ＷＶ－２６０８、ＷＶ－２６０９、ＷＶ－２６１０、ＷＶ－２６１１、ＷＶ－２６１２、ＷＶ－２６１３、ＷＶ－２６１４、ＷＶ－２６１５、ＷＶ－２６１６、ＷＶ－２６１７、ＷＶ－２６１８、ＷＶ－２６１９、ＷＶ－２６２０、ＷＶ－１３６２５、ＷＶ－１３６２６、ＷＶ－１３６２７、ＷＶ－１３６２８、ＷＶ－１３６２９、ＷＶ－１３６３０、ＷＶ－１３６３１、ＷＶ－１３６３２、ＷＶ－１３６３３、ＷＶ－１３６３４、ＷＶ－１３６３５、ＷＶ－１３６４６、ＷＶ－１３６４７、ＷＶ－１３６４８、ＷＶ－１３６４９、ＷＶ－１３６５０、ＷＶ－１３６５１、ＷＶ－１３６５２、ＷＶ－１３６５３、ＷＶ－１３６５４、ＷＶ－１３６５５、ＷＶ－１３６５６、及びＷＶ－１３６６７を含め

、本明細書に記載される。
【０４５１】
立体的に純粋な（又はキラル制御された）オリゴヌクレオチド組成物、例えば、立体的に純粋な（又はキラル制御された）ＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物の非限定的な例は、限定はされないが、ＷＶ－２２６９、ＷＶ－２２７０、ＷＶ－２２７１、ＷＶ－２２７２、ＷＶ－２３７４、ＷＶ－２３７５、ＷＶ－２３８０、ＷＶ－２４１６、ＷＶ－２４１７、ＷＶ－２４１８、ＷＶ－２４１９、ＷＶ－２４３１、ＷＶ－２５８９、ＷＶ－２５９０、ＷＶ－２５９１、ＷＶ－２５９２、ＷＶ－２５９３、ＷＶ－２５９４、ＷＶ－２５９５、ＷＶ－２５９６、ＷＶ－２５９７、ＷＶ－２５９８、ＷＶ－２５９９、ＷＶ－２６００、ＷＶ－２６０１、ＷＶ－２６０２、ＷＶ－２６０３、ＷＶ－２６０４、ＷＶ－２６５９、ＷＶ－２６７１、ＷＶ－２６７２、ＷＶ－２６７３、ＷＶ－２６７４、ＷＶ－２６７５、ＷＶ－２６７６、ＷＶ－２６８２、ＷＶ－２６８３、ＷＶ－２６８４、ＷＶ－２６８５、ＷＶ－２６８６、ＷＶ－２６８７、ＷＶ－２６８８、ＷＶ－２６８９、ＷＶ－２６９０、ＷＶ－２６９１、ＷＶ－２６９２、ＷＶ－２７３２、ＷＶ－１３９５２、ＷＶ－１３９５３、ＷＶ－１３９５４、ＷＶ－１３９５５、ＷＶ－１３９５６、ＷＶ－１３９５７、ＷＶ－１３９５８、ＷＶ－１３９５９、ＷＶ－１３９６０、ＷＶ－１３９６１、ＷＶ－１３９６２、ＷＶ－１４０５９、ＷＶ－１４０６０、ＷＶ－１４０６１、ＷＶ－１４０６２、ＷＶ－１４０６３、ＷＶ－１４０６４、ＷＶ－１４０６５、ＷＶ－１４０６６、ＷＶ－１４０６７、ＷＶ－１４０６８、ＷＶ－１４０６９、ＷＶ－１４０７０、ＷＶ－１４０７１、ＷＶ－１４０７２、ＷＶ－１４０７３、ＷＶ－１４０７４、ＷＶ－１４０７５、ＷＶ－１４０７６、ＷＶ－１４０７７、ＷＶ－１４０７８、ＷＶ－１４０７９、ＷＶ－１４０８０、ＷＶ－１４０８１、ＷＶ－１４０８２、ＷＶ－１４０８３、ＷＶ－１４０８４、ＷＶ－１４０８５、ＷＶ－１４０８６、ＷＶ－１４０９２、ＷＶ－１４０９３、ＷＶ－１４０９４、ＷＶ－１４０９５、ＷＶ－１４０９６、ＷＶ－１４０９７、ＷＶ－１４０９８、ＷＶ－１４０９９、ＷＶ－１４１００、ＷＶ－１４１０１、ＷＶ－１４１３３、ＷＶ－１４１３４、ＷＶ－１４１３５、ＷＶ－１４１３６、ＷＶ－１４１３７、ＷＶ－１４１３８、ＷＶ－１４１３９、及びＷＶ－１４１４０を含め、本明細書に記載される。
【０４５２】
立体制御された（例えば、キラル制御された、又は立体的に純粋な）１つ以上のインターヌクレオチド結合と、立体的にランダムな１つ以上のインターヌクレオチド結合とを含むオリゴヌクレオチド組成物、例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物の非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－１３６３６、ＷＶ－１３６３７、ＷＶ－１３６３８、ＷＶ－１３６３９、ＷＶ－１３６４０、ＷＶ－１３６４１、ＷＶ－１３６４２、ＷＶ－１３６４３、ＷＶ－１３６４４、ＷＶ－１３６４５、ＷＶ－１３６５７、ＷＶ－１３６５８、ＷＶ－１３６５９、ＷＶ－１３６６０、ＷＶ－１３６６１、ＷＶ－１３６６２、ＷＶ－１３６６３、ＷＶ－１３６６４、ＷＶ－１３６６５、ＷＶ－１３６６６が挙げられる。
【０４５３】
一部の実施形態において、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、例えば、キラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、同じ化学構成の複数のＨＴＴオリゴヌクレオチドを含み、１つ以上のインターヌクレオチド結合を有する。一部の実施形態において、例えばキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の複数のオリゴヌクレオチドは、表１から選択される複数のＨＴＴオリゴヌクレオチドであり、ここで、オリゴヌクレオチドは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合に少なくとも１つのＲｐ又はＳｐ結合リンを含む。一部の実施形態において、例えばキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中、複数のオリゴヌクレオチドは、表１から選択される複数のＨＴＴオリゴヌクレオチドであり、ここで、オリゴヌクレオチド中の各ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されている（各ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合が、独立に、Ｒｐ又はＳｐである）。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物は、単一のオ

リゴヌクレオチドの実質的に純粋な製剤であり、これは、組成物中にあるその単一のオリゴヌクレオチドではないオリゴヌクレオチドが、単一のオリゴヌクレオチドの調製過程からの、場合によっては特定の精製手順後の不純物である点でそのように言える。一部の実施形態において、単一のオリゴヌクレオチドは、表１のＨＴＴオリゴヌクレオチドであり、ここで、オリゴヌクレオチドの各キラルインターヌクレオチド結合は、キラル制御されている（例えば、「立体化学／結合」においてＸではなく、Ｓ又はＲと指示される）。

【０４５４】

一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、対応する立体的にランダムなオリゴヌクレオチド組成物と比べて、活性及び／又は安定性の増加、送達の増加、及び／又は補体、ＴＬＲ９活性化などの有害作用を引き起こす能力の低下等を示し得る。一部の実施形態において、立体的にランダムな（キラル制御されていない）オリゴヌクレオチド組成物は、その対応する複数のオリゴヌクレオチドがいかなるキラル制御されたインターヌクレオチド結合も含まない点で、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物とは異なるが、しかし立体的にランダムなオリゴヌクレオチド組成物は、他の点ではキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と同一である。

【０４５５】

一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴ遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性又は発現を減少させる能力を有するキラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物に関する。

【０４５６】

一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴ遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性又は発現を減少させる能力を有し、且つ本明細書に開示される（例えば表１にある、ここで、各Ｔは、独立に、Ｕによって置き換えられ得、逆も同様である）塩基配列であるか、それを含むか又はそのスパン（例えば、少なくとも１０又は１５個の隣接塩基）を含む共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴ遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性又は発現を減少させる能力を有し、且つ本明細書に開示される（例えば表１にある、ここで、各Ｔは、独立に、Ｕによって置き換えられ得、逆も同様である）塩基配列であるか又はそれを含む共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴ遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性又は発現を減少させる能力を有し、且つ本明細書に開示される（例えば表１にある、ここで、各Ｔは、独立に、Ｕによって置き換えられ得、逆も同様である）塩基配列である共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【０４５７】

一部の実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数のＨＴＴオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、キラル的に純粋な（又は「立体化学的に純粋な」）オリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、本開示は、表１にあるＨＴＴオリゴヌクレオチドのキラル的に純粋なオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、このオリゴヌクレオチドの各キラルインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されている（Ｒｐ又はＳｐは、例えば、「立体化学／結合」においてＸでなく、Ｒ又はＳであることから決定し得る）。当業者は理解するであろうとおり、化学的選択性が完全さ（絶対的な１００％）を実現することは、皆無ではないにせよ、まれである。一部の実施形態において、キラル的に純粋なオリゴヌクレオチド組成物は複数のオリゴヌクレオチドを含み、ここで、この複数中のオリゴヌクレオチドは構造的に同一であり、全てが同じ構造（同じ立体異性体形態；ＨＴＴオリゴヌクレオチドには典型的には複数のキラル中心が存在するため、オリゴヌクレオチドのコンテクストでは、典型的には同じジアステレオマー形態）を有し、及びキラル的に純粋なオ

リゴヌクレオチド組成物は、いかなる他の立体異性体（ＨＴＴオリゴヌクレオチドには典型的には複数のキラル中心が存在するため、オリゴヌクレオチドのコンテクストでは、典型的にはジアステレオマー；例えば、立体選択的調製によって実現可能な範囲内とする）も含まない。当業者が理解するとおり、立体的にランダムな（又は「ラセミ体の」、「キラル制御されていない」）オリゴヌクレオチド組成物は、多くの立体異性体（例えば、2^n個のジアステレオ異性体［式中、ｎは、他のキラル中心（例えば、糖の炭素キラル中心）がキラル制御されていて、それぞれ独立に一方の配置で存在し、且つキラル結合リン中心のみがキラル制御されていないオリゴヌクレオチドについてのキラル結合リンの数である］）のランダムな混合物である。

【０４５８】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、例えばキラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物がＨＴＴ遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性及び／又は発現を減少させることにおいて特性及び／又は活性を有することを示す特定のデータが、例えば、本文書の実施例の節に示される。

【０４５９】

一部の実施形態において、本開示は、少なくとも１つのキラル結合リンを含むオリゴヌクレオチドを含むＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、少なくとも１つのキラル結合リンを含むＨＴＴオリゴヌクレオチドを含むＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドがキラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含むＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、結合リンはＲｐ配置を有する。一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドがキラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含むＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、結合リンはＳｐ配置を有する。

【０４６０】

一部の実施形態において、参照オリゴヌクレオチド組成物と比較すると、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物（例えば、キラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物）は、意外にも有効である。一部の実施形態において、所望の生物学的効果が（例えば、そのレベルが低下の標的となるｍＲＮＡ、タンパク質等の減少レベルによって測定したとき）、５、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、又は１００倍を超えて亢進し得る（例えば、残存するｍＲＮＡ、タンパク質等のレベルによって測定したとき）。一部の実施形態において、変化は、参照条件と比較した望ましくないｍＲＮＡレベルの減少によって測定される。一部の実施形態において、変化は、参照条件と比較した望ましいｍＲＮＡレベルの増加によって測定される。一部の実施形態において、変化は、参照条件と比較した望ましくないｍＲＮＡレベルの減少によって測定される。一部の実施形態において、参照条件は、例えばキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物による治療がないことである。一部の実施形態において、参照条件は、同じ化学構成を有するオリゴヌクレオチドの対応する立体的にランダムな組成物である。

【０４６１】

一部の実施形態において、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、例えば、キラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、少なくとも１つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合の結合リンはＳｐである。一部の実施形態において、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、例えば、キラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の結合リンの大多数はＳｐである。一部の実施形態において、全てのキラル制御されたインターヌクレオチド結合の（又は全てのキラルインターヌクレオチド結合の、又は全てのインターヌクレオチド結合の）約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％、又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、

９０％、９５％、９７％、９９％又はそれを超えるものがＳｐである。一部の実施形態において、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、例えば、キラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、キラルインターヌクレオチド結合の大多数はキラル制御されており、それらの結合リンはＳｐである。一部の実施形態において、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、例えば、キラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、各キラルインターヌクレオチド結合がキラル制御されており、各キラル結合リンはＳｐである。一部の実施形態において、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、例えば、キラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、少なくとも１つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合は、Ｒｐ結合リンを有する。一部の実施形態において、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、例えば、キラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、少なくとも１つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合がＲｐ結合リンを含み、少なくとも１つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合がＳｐ結合リンを含む。

【０４６２】

一部の実施形態において、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、少なくとも２つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合が、互いに異なる結合リン立体化学、及び／又は異なるＰ修飾を有し、ここで、Ｐ修飾は、結合リンの修飾である。一部の実施形態において、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、少なくとも２つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合が、互いに異なる立体化学を有し、オリゴヌクレオチドの骨格キラル中心のパターンは、交互の立体化学の繰り返しパターンによって特徴付けられる。

【０４６３】

特定の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、オリゴヌクレオチドの各々の範囲内において、少なくとも２つの個別のインターヌクレオチド結合が、互いに異なるＰ修飾を有する。特定の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、オリゴヌクレオチドの各々の範囲内において、少なくとも２つの個別のインターヌクレオチド結合が、互いに異なるＰ修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、天然リン酸結合を含む。特定の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、オリゴヌクレオチドの各々の範囲内において、少なくとも２つの個別のインターヌクレオチド結合が、互いに異なるＰ修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含む。特定の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、オリゴヌクレオチドの各々の範囲内において、少なくとも２つの個別のインターヌクレオチド結合が、互いに異なるＰ修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、天然リン酸結合とホスホロチオエートインターヌクレオチド結合とを含む。特定の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、オリゴヌクレオチドの各々の範囲内において、少なくとも２つの個別のインターヌクレオチド結合が、互いに異なるＰ修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、ホスホロチオエートトリエステルインターヌクレオチド結合を含む。特定の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、オリゴヌクレオチドの各々の範囲内において、少なくとも２つの個別のインターヌクレオチド結合が、互いに異なるＰ修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、天然リン酸結合とホスホロチオエートトリエステルインターヌクレオチド結合とを含む。特定の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、オリゴヌクレオチドの各々の範囲内において、少なくとも２つの個別のインターヌクレオチド結合が、互いに異なるＰ修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、ホスホロチオエートインター

ヌクレオチド結合とホスホロチオエートトリエステルインターヌクレオチド結合とを含む。
【０４６４】
一部の実施形態において、本開示は、本明細書に開示されるＨＴＴオリゴヌクレオチドの塩基配列である共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、例えば、キラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、少なくとも１つのインターヌクレオチド結合はキラル制御されている。
【０４６５】
骨格キラル中心の立体化学及びパターン
天然リン酸結合と対照的に、キラル修飾インターヌクレオチド結合、例えば、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合の結合リンは、キラルである。とりわけ、本開示は、キラルインターヌクレオチド結合におけるキラル結合リンの立体化学の制御を含む技術（例えば、オリゴヌクレオチド、組成物、方法等）を提供する。一部の実施形態において、本明細書で実証されるとおり、立体化学の制御は、所望の安定性、毒性低下、ＨＴＴ核酸低減の向上等を含め、特性及び／又は活性の向上をもたらし得る。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド及び／又はその領域に有用な骨格キラル中心パターンを提供し、このパターンは、５’から３’に、キラル結合リン中の各キラル結合リンの立体化学（Ｒｐ又はＳｐ）、各アキラルな結合リンの指示（存在する場合、Ｏｐ）等の組み合わせである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、切断システム（例えば、インビトロアッセイ、細胞、組織、器官、生物、対象等）において提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物と接触したとき、ＨＴＴ核酸の切断パターンを制御することができる。一部の実施形態において、骨格キラル中心のパターンは、切断システムにおいて提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物と接触したとき、ＨＴＴ核酸の切断効率及び／又は選択性を改善する。
【０４６６】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド（又はウィング、コア、ブロック又はその任意の一部分）は、国際公開第２０１７０１５５５５号；国際公開第２０１７１９２６６４号；国際公開第２０１２００３６６号；国際公開第２０１１／０３４０７２号；国際公開第２０１４／０１０７１８号；国際公開第２０１５／１０８０４６号；国際公開第２０１５／１０８０４７号；国際公開第２０１５／１０８０４８号；国際公開第２０１１／００５７６１号；国際公開第２０１１／１０８６８２号；国際公開第２０１２／０３９４４８号；国際公開第２０１８／０６７９７３号；国際公開第２００５／０２８４９４号；国際公開第２００５／０９２９０９号；国際公開第２０１０／０６４１４６号；国際公開第２０１２／０７３８５７号；国際公開第２０１３／０１２７５８号；国際公開第２０１４／０１０２５０号；国際公開第２０１４／０１２０８１号；国際公開第２０１５／１０７４２５号；国際公開第２０１７／０１５５５５号；国際公開第２０１７／０１５５７５号；国際公開第２０１７／０６２８６２号；国際公開第２０１７／１６０７４１号；国際公開第２０１７／１９２６６４号；国際公開第２０１７／１９２６７９号；国際公開第２０１７／２１０６４７号；国際公開第２０１８／０２２４７３号；又は国際公開第２０１８／０９８２６４号（これらのキラル中心パターンは参照によって援用される）のいずれかに記載されるキラル中心の任意のパターンを含むことができる。
【０４６７】
一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドは、各々、互いに異なる立体化学及び／又は異なるＰ修飾を有する少なくとも２つのインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、少なくとも２つのインターヌクレオチド結合は、互いに異なる立体化学を有し、これらのオリゴヌクレオチドは、各々、交互の結合リン立体化学を含む骨格キラル中心パターンを含む。
【０４６８】
一部の実施形態において、ホスホロチオエートトリエステル結合はキラル補助基を含み、これは、例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチド合成サイクルにおける反応、例えばカップ

リング反応の立体選択性の制御に用いられる。一部の実施形態において、ホスホロチオエートトリエステル結合はキラル補助基を含まない。一部の実施形態において、ホスホロチオエートトリエステル結合は、オリゴヌクレオチド組成物を対象に投与するまで、及び／又は投与している最中、意図的に維持される。

【０４６９】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは固体支持体に結合される。一部の実施形態において、固体支持体は、オリゴヌクレオチド合成用の支持体である。一部の実施形態において、固体支持体はガラスを含む。一部の実施形態において、固体支持体はＣＰＧ（コントロールド・ポア・グラス）である。一部の実施形態において、固体支持体はポリマーである。一部の実施形態において、固体支持体はポリスチレンである。一部の実施形態において、固体支持体は高架橋ポリスチレン（ＨＣＰ）である。一部の実施形態において、固体支持体は、コントロールド・ポア・グラス（ＣＰＧ）と高架橋ポリスチレン（ＨＣＰ）とのハイブリッド支持体である。一部の実施形態において、固体支持体は金属発泡体である。一部の実施形態において、固体支持体は樹脂である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは固体支持体から切断される。

【０４７０】

一部の実施形態において、キラル結合リン中心を除くオリゴヌクレオチド中の他の全てのキラル中心が立体的に定義されている（例えば、糖中の炭素キラル中心、これは、例えば、オリゴヌクレオチド合成用のホスホロアミダイトにおいて定義される）多くのオリゴヌクレオチド及びその組成物の純度、特に立体化学的純度、及び特にジアステレオマー純度は、キラルインターヌクレオチド結合を形成するときのカップリングステップで、キラル結合リンにおける立体選択性（当業者は理解するとおり、オリゴヌクレオチドが２つ以上のキラル中心を含むオリゴヌクレオチド合成の多くの場合にジアステレオ選択性）によって制御することができる。一部の実施形態において、カップリングステップは、結合リンにおいて６０％の立体選択性（他のキラル中心がある場合にはジアステレオ選択性）を有する。かかるカップリングステップの後、形成される新規インターヌクレオチド結合は、６０％の立体化学的純度（オリゴヌクレオチドについては、他のキラル中心の存在を考慮して典型的にはジアステレオマー純度）を有すると言われ得る。一部の実施形態において、各カップリングステップは、独立に、少なくとも６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％の立体選択性を有する。一部の実施形態において、各カップリングステップは、独立に、事実上１００％の立体選択性を有する。

【０４７１】

一部の実施形態において、カップリングステップは、分析的方法（例えば、ＮＭＲ、ＨＰＬＣ等）によって分析したカップリングステップからの各検出可能な産物が意図した立体選択性を有する点で、事実上１００％の立体選択性を有する。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、典型的には、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９．５％又は事実上１００％（一部の実施形態において、少なくとも９０％；一部の実施形態において、少なくとも９５％；一部の実施形態において、少なくとも９６％；一部の実施形態において、少なくとも９７％；一部の実施形態において、少なくとも９８％；一部の実施形態において、少なくとも９９％）の立体選択性で形成される。一部の実施形態において、各キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、独立に、そのキラル結合リンに少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９．５％又は事実上１００％（一部の実施形態において、少なくとも９０％；一部の実施形態において、少なくとも９５％；一部の実施形態において、少なくとも９６％；一部の実施形態において、少なくとも９７％；一部の実施形態において、少なくとも９８％；一部の実施形態において、少なくとも９９％）の立体化学的純度（複数のキラル中心を有するオリゴヌクレオチドについては典型的にはジアステレオマー純度）を有する。

【０４７２】

一部の実施形態において、単量体（当業者が理解するとおり、多くの実施形態においてオリゴヌクレオチド合成用のホスホロアミダイト）の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０回のカップリングが、独立に、約６０％、７０％、８０％、８５％又は９０％未満の立体選択性［オリゴヌクレオチド合成については、典型的には形成される１つ又は複数の結合リンキラル中心に関するジアステレオ選択性］を有する。

【０４７３】

一部の実施形態において、立体化学的純度、例えばジアステレオマー純度は、約６０％～１００％である。

【０４７４】

一部の実施形態において、本開示の化合物（例えば、オリゴヌクレオチド、キラル補助基等）は、複数のキラル要素（例えば、複数の炭素及び／又はリン（例えば、キラルインターヌクレオチド結合の結合リン）キラル中心）を含む。一部の実施形態において、提供される化合物（例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチド）の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９個又はそれを超えるキラル要素が、それぞれ独立に、本明細書に記載されるとおりのジアステレオマー純度を有する。

【０４７５】

当業者が理解するとおり、一部の実施形態において、カップリングのジアステレオ選択性又はキラル結合リン中心のジアステレオマー純度は、同じ又は同等の条件下で調製された二量体形成のジアステレオ選択性又は二量体のジアステレオマー純度によって評価することができ、ここで、この二量体は同じ５’－及び３’－ヌクレオシド及びインターヌクレオチド結合を有する。

【０４７６】

キラル要素の立体化学（例えば、キラル結合リンの配置）及び／又は骨格キラル中心パターンの同定又は確認、及び／又は立体選択性（例えば、オリゴヌクレオチド合成におけるカップリングステップのジアステレオ選択性）及び／又は立体化学的純度（例えば、インターヌクレオチド結合、化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）等のジアステレオマー純度）の評価には、様々な技術を利用することができる。例示的技術としては、ＮＭＲ［例えば、１Ｄ（一次元）及び／又は２Ｄ（二次元）^{1}Ｈ－^{31}Ｐ　ＨＥＴＣＯＲ（異核相関分光法）］、ＨＰＬＣ、ＲＰ－ＨＰＬＣ、質量分析、ＬＣ－ＭＳ、及び立体特異的ヌクレアーゼによるインターヌクレオチド結合の切断等が挙げられ、これらは、個別に、又は組み合わせで利用することができる。有用な例示的ヌクレアーゼとしては、Ｒｐ結合リンを有する特定のインターヌクレオチド結合（例えば、Ｒｐホスホロチオエート結合）に特異的な、ベンゾナーゼ、ミクロコッカスヌクレアーゼ、及びｓｖＰＤＥ（ヘビ毒ホスホジエステラーゼ）；及びＳｐ結合リンを有するインターヌクレオチド結合（例えば、Ｓｐホスホロチオエート結合）に特異的な、ヌクレアーゼＰ１、マングビーンヌクレアーゼ、及びヌクレアーゼＳ１が挙げられる。いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、少なくとも一部の場合、特定のヌクレアーゼによるオリゴヌクレオチドの切断が、構造要素、例えば、化学修飾（例えば、糖の２’－修飾）、塩基配列、又は立体化学的コンテクストによって影響を受け得ることを注記する。例えば、ある場合には、Ｒｐ結合リンを有するインターヌクレオチド結合に特異的なベンゾナーゼ及びミクロコッカスヌクレアーゼは、Ｓｐホスホロチオエートインターヌクレオチド結合が横に位置する単離されたＲｐホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を切断できなかったことが観察される。

【０４７７】

一部の実施形態において、複数のＨＴＴオリゴヌクレオチドが同じ化学構成を共有する。一部の実施形態において、複数のＨＴＴオリゴヌクレオチドは同一（同じ立体異性体）である。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、例えば、キラル制御されたＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物は、複数中のオリゴヌクレオチドが同一（同じ立体異性体）である立体的に純粋なオリゴヌクレオチド組成物であり、この組成物はいかなる他の立体異性体も含まない。当業者は、処理、選択、精製等が完全さを実

現することはないため、１つ以上の他の立体異性体が不純物として存在し得ることを理解するであろう。

【０４７８】

一部の実施形態において、提供される組成物は、それがＨＴＴ核酸［例えば、ＨＴＴ転写物（例えば、その組成物のオリゴヌクレオチドとハイブリダイズするプレｍＲＮＡ、成熟ｍＲＮＡ、他のタイプのＲＮＡ等）］と接触したとき、参照条件下で観察されるものと比較してＨＴＴ核酸及び／又はそれによってコードされる産物（例えば、タンパク質）のレベルが低下することを特徴とする。一部の実施形態において、参照条件は、その組成物が存在しないこと、参照組成物が存在すること、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。一部の実施形態において、参照条件はその組成物が存在しないことである。一部の実施形態において、参照条件は、参照組成物が存在することである。一部の実施形態において、参照組成物は、そのオリゴヌクレオチドがＨＴＴ核酸とハイブリダイズしない組成物である。一部の実施形態において、参照組成物は、そのオリゴヌクレオチドが、ＨＴＴ核酸と十分に相補的な配列を含まない組成物である。一部の実施形態において、提供される組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、参照組成物は、他の点では同一であるものの、キラル制御されていない（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチド（例えば、複数のもの、特定のオリゴヌクレオチドタイプのもの等）と同じ化学構成のオリゴヌクレオチドのラセミ体製剤）、キラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物である。

【０４７９】

上記に指摘され、及び当技術分野において理解されるとおり、一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの塩基配列とは、オリゴヌクレオチドにおけるヌクレオシド残基の（例えば、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン、及びウラシルなどの標準的な天然に存在するヌクレオチドと比べた、糖及び／又は塩基成分の）アイデンティティ及び／又は修飾状態、及び／又はかかる残基のハイブリダイゼーション特性（即ち、特定の相補的残基とハイブリダイズする能力）を参照し得る。

【０４８０】

本明細書において実証されるとおり、オリゴヌクレオチド構造要素（例えば、糖修飾、骨格結合、骨格キラル中心、骨格リン修飾等のパターン）及びこれらの組み合わせは、意外にも、特性及び／又は生物活性の向上をもたらすことができる。

【０４８１】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド組成物は、ＨＴＴ遺伝子又はその遺伝子産物の発現、レベル及び／又は活性を低下させる能力を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド組成物は、ＨＴＴ　ｍＲＮＡ（例えば、プレｍＲＮＡ又は成熟ｍＲＮＡ）へのアニーリング後に、そのｍＲＮＡの切断によって翻訳を立体的に遮断することにより、ＨＴＴ遺伝子又はその遺伝子産物の発現、レベル及び／又は活性を低下させる能力を有する。一部の実施形態において、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物は、ＨＴＴ遺伝子又はその遺伝子産物の発現、レベル及び／又は活性を低下させる能力を有する。一部の実施形態において、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物は、ＨＴＴ　ｍＲＮＡへのアニーリング後に、ＨＴＴ　ｍＲＮＡ（プレｍＲＮＡ又は成熟ｍＲＮＡ）の切断によって翻訳を立体的に遮断することにより、及び／又はｍＲＮＡスプライシングを変化させる又はそれに干渉することにより、ＨＴＴ遺伝子又はその遺伝子産物の発現、レベル及び／又は活性を低下させる能力を有する。

【０４８２】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物は、組成物中にあるそのオリゴヌクレオチド立体異性体でないオリゴヌクレオチドが、前記オリゴヌクレオチド立体異性体の調製過程からの、場合によっては特定の精製手順後の不純物である点で、単一のオリゴヌクレオチド立体異性体、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド立体異性体の実質的に純粋な製剤である。

【０４８３】

一部の実施形態において、本開示は、キラル制御されている、且つ一部の実施形態では、立体的に純粋なオリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物を提供する。例えば、一部の実施形態において、提供される組成物は、ランダムでない又は制御されたレベルの１つ以上の個別のオリゴヌクレオチドタイプを含む。一部の実施形態において、同じオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドは、同一である。

【０４８４】

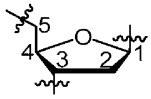
糖

本開示では、修飾糖を含め、様々な糖を利用することができる。一部の実施形態において、本開示は、糖修飾及びそのパターンを、オリゴヌクレオチドに取り入れたとき特性及び／又は活性の向上をもたらし得る他の構造要素（例えば、インターヌクレオチド結合修飾及びそのパターン、その骨格キラル中心のパターン等）と任意選択で組み合わせて提供する。

【０４８５】

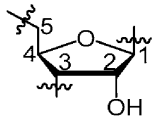
最も一般的な天然に存在するヌクレオシドは、核酸塩基アデノシン（Ａ）、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）又はウラシル（Ｕ）に結合したリボース糖（例えば、ＲＮＡ中）又はデオキシリボース糖（例えば、ＤＮＡ中）を含む。一部の実施形態において、糖、例えば、表１にある多くのオリゴヌクレオチド中の様々な糖は（特に注記しない限り）、天然ＤＮＡ糖である（ＤＮＡ核酸又はオリゴヌクレオチドにあるもの、以下の構造を有する

【化３３】



式中、核酸塩基は１’位に結合し、３’及び５’位はインターヌクレオチド結合に連結される（当業者が理解するとおり、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの５’末端であれば、５’位が５’－末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの３’末端であれば、３’位が３’－末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得る。一部の実施形態において、糖は、天然ＲＮＡ糖である（ＲＮＡ核酸又はオリゴヌクレオチドにあるもの、以下の構造を有する

【化３４】



式中、核酸塩基は１’位に結合し、３’及び５’位はインターヌクレオチド結合に連結される（当業者が理解するとおり、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの５’末端であれば、５’位が５’－末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの３’末端であれば、３’位が３’－末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得る。一部の実施形態において、糖は、天然ＤＮＡ糖又は天然ＲＮＡ糖でないという点で修飾糖である。とりわけ、修飾糖は、安定性の向上をもたらし得る。一部の実施形態において、修飾糖は、１つ以上のハイブリダイゼーション特性を変化させる及び／又は最適化するために利用され得る。一部の実施形態において、修飾糖は、ＨＴＴ核酸認識を変化させる及び／又は最適化するために利用され得る。一部の実施形態において、修飾糖は、Ｔｍを最適化するために利用され得る。一部の実施形態において、修飾糖は、オリゴヌクレオチド活性を向上させるために利用され得る。

【０４８６】

糖は、様々な位置でインターヌクレオチド結合に結合することができる。非限定的な例として、インターヌクレオチド結合は、糖の２’、３’、４’又は５’位に結合することができ

る。一部の実施形態において、最も一般的には天然核酸にあるように、インターヌクレオチド結合は５’位で１つの糖、及び３’位でもう１つの糖と連結する。

【０４８７】

一部の実施形態において、糖は、任意選択で置換されている天然ＤＮＡ又はＲＮＡ糖である。一部の実施形態において、置換基、糖、修飾糖及び／又は糖修飾は、米国特許第９３９４３３３号、米国特許第９７４４１８３号、米国特許第９６０５０１９号、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／０２２４７３号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、国際公開第２０１８／２２３０７３号、国際公開第２０１８／２２３０８１号、国際公開第２０１８／２３７１９４号、国際公開第２０１９／０３２６０７号、国際公開第２０１９／０３２６１２号、国際公開第２０１９／０５５９５１号、及び／又は国際公開第２０１９／０７５３５７号（これらの各々の置換基、糖修飾、及び修飾糖は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されるものである。表１において、様々なかかる糖が利用される。

【０４８８】

一部の実施形態において、糖は二環式糖である。一部の実施形態において、糖は、ＬＮＡ糖、ＢＮＡ糖、ｃＥｔ糖等から選択される。

【０４８９】

一部の実施形態において、糖は、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ、２’－Ｆ、ＬＮＡ（ロックド核酸）、ＥＮＡ（エチレン架橋核酸）、ＢＮＡ（ＮＭｅ）（メチルアミノ架橋核酸）、２’－Ｆ　ＡＮＡ（２’－Ｆアラビノース）、α－ＤＮＡ（α－Ｄ－リボース）、２’／５’ＯＤＮ（例えば、２’／５’結合オリゴヌクレオチド）、Ｉｎｖ（反転糖、例えば、反転デオキシリボース）、ＡｍＲ（アミノリボース）、ＴｈｉｏＲ（チオリボース）、ＨＮＡ（ヘキソース核酸）、ＣｅＮＡ（シクロヘキセン核酸）、又はＭＯＲ（モルホリノ）糖である。

【０４９０】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾糖を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾糖と１つ以上の天然糖とを含む。

【０４９１】

二環式糖の例としては、α－Ｌ－メチレンオキシ（４’－CH_2－Ｏ－２’）ＬＮＡ、β－Ｄ－メチレンオキシ（４’－CH_2－Ｏ－２’）ＬＮＡ、エチレンオキシ（４’－（CH_2）$_2$－Ｏ－２’）ＬＮＡ、アミノオキシ（４’－CH_2－Ｏ－Ｎ（Ｒ）－２’）ＬＮＡ、及びオキシアミノ（４’－CH_2－Ｎ（Ｒ）－Ｏ－２’）ＬＮＡが挙げられる。一部の実施形態において、二環式糖、例えば、ＬＮＡ又はＢＮＡ糖は、２つの糖炭素間に少なくとも１つの架橋を有する糖である。一部の実施形態において、ヌクレオシド中の二環式糖は、α－Ｌ－リボフラノース又はβ－Ｄ－リボフラノースの立体化学配置を有し得る。一部の実施形態において、糖は、国際公開第１９９９０１４２２６号に記載される糖である。一部の実施形態において、４’－２’二環式糖又は４’→２’二環式糖は、糖環の２’炭素原子と４’炭素原子とを連結する架橋を含むフラノース環を含む二環式糖である。一部の実施形態において、二環式糖、例えば、ＬＮＡ又はＢＮＡ糖は、２つのペントフラノシル糖炭素の間に少なくとも１つの架橋を含む。一部の実施形態において、ＬＮＡ又はＢＮＡ糖は、ペントフラノシル糖炭素の４’と２’との間に少なくとも１つの架橋を含む。

【０４９２】

一部の実施形態において、二環式糖は、異性体配置によって更に定義され得る。

【０４９３】

特定の修飾糖（例えば、４’－CH_2－Ｏ－２’及び４’－C_2H－Ｓ－２’などの４’→２’架橋基を有する二環式糖）、その調製及び／又は使用については、Kumar et al., Bioorg.

Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222；国際公開第１９９９０１４２２６号等に記載されている。場合によっては配座的制限及び高親和性をもたらし得る２’－アミノ－ＢＮＡについては、例えば、Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039に記載されている。加えて、２’－アミノ－及び２’－メチルアミノ－ＢＮＡ糖並びに相補的ＲＮＡ及びＤＮＡ鎖とのその二重鎖の熱安定性については、以前報告されている。

【０４９４】

一部の実施形態において、糖は、炭化水素架橋、例えば、４’－（CH_2）$_3$－２’架橋、４’－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－２’架橋等を有する二環式糖である（例えば、Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443；Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740等）。かかる二環式糖及びヌクレオシドの例示的な調製については、そのオリゴマー形成及び生化学的研究と併せて、例えば、Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129(26), 8362-8379に報告された。

【０４９５】

一部の実施形態において、二環式糖は、α－Ｌ－メチレンオキシ（４’－CH_2－Ｏ－２’）ＢＮＡ、β－Ｄ－メチレンオキシ（４’－CH_2－Ｏ－２’）ＢＮＡ、エチレンオキシ（４’－（CH_2）$_2$－Ｏ－２’）ＢＮＡ、アミノオキシ（４’－CH_2－Ｏ－Ｎ（Ｒ）－２’）ＢＮＡ、オキシアミノ（４’－CH_2－Ｎ（Ｒ）－Ｏ－２’）ＢＮＡ、メチル（メチレンオキシ）（４’－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－２’）ＢＮＡ（拘束エチル又はｃＥｔとも称される）、メチレンチオ（４’－CH_2－Ｓ－２’）ＢＮＡ、メチレンアミノ（４’－CH_2－Ｎ（Ｒ）－２’）ＢＮＡ、メチル炭素環式（４’－CH_2－ＣＨ（CH_3）－２’）ＢＮＡ、プロピレン炭素環式（４’－（CH_2）$_3$－２’）ＢＮＡ、又はビニルＢＮＡの糖である。

【０４９６】

一部の実施形態において、糖修飾は、米国特許第９００６１９８号に記載される修飾である。一部の実施形態において、修飾糖は、米国特許第９００６１９８号に記載される。一部の実施形態において、糖修飾は、米国特許第９３９４３３３号、米国特許第９７４４１８３号、米国特許第９６０５０１９号、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／０２２４７３号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、国際公開第２０１８／２２３０７３号、国際公開第２０１８／２２３０８１号、国際公開第２０１８／２３７１９４号、国際公開第２０１９／０３２６０７号、国際公開第２０１９／０３２６１２号、国際公開第２０１９／０５５９５１号、及び／又は国際公開第２０１９／０７５３５７号（これらの各々の糖修飾及び修飾糖は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載される修飾である。

【０４９７】

一部の実施形態において、修飾糖は、米国特許第５６５８８７３号、米国特許第５１１８８００号、米国特許第５３９３８７８号、米国特許第５５１４７８５号、米国特許第５６２７０５３号、米国特許第７０３４１３３号；同第７０８４１２５号、米国特許第７３９９８４５号、米国特許第５３１９０８０号、米国特許第５５９１７２２号、米国特許第５５９７９０９号、米国特許第５４６６７８６号、米国特許第６２６８４９０号、米国特許第６５２５１９１号、米国特許第５５１９１３４号、米国特許第５５７６４２７号、米国特許第６７９４４９９号、米国特許第６９９８４８４号、米国特許第７０５３２０７号、米国特許第４９８１９５７号、米国特許第５３５９０４４号、米国特許第６７７０７４８号、米国特許第７４２７６７２号、米国特許第５４４６１３７号、米国特許第６６７０４６１号、米国特許第７５６９６８６号、米国特許第７７４１４５７号、米国特許第８０２２１９３号、米国特許第８０３０４６７号、米国特許第８２７８４２５号、米国特許第５６１０３００号、米国特許第５６４６２６５号、米国特許第８２７８４２６号、米国特許第５５６７８１１号、米国特許第５７００９２０号、米国特許第８２７８２８３号、米

国特許第５６３９８７３号、米国特許第５６７０６３３号、米国特許第８３１４２２７号、米国特許出願公開第２００８／００３９６１８号又は米国特許出願公開第２００９／００１２２８１号に記載されるものである。

【０４９８】

一部の実施形態において、糖修飾は、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ、２’－ＬＮＡ、２’－Ｆ、５’－ビニル、又はＳ－ｃＥｔである。一部の実施形態において、修飾糖は、ＦＲＮＡ、ＦＡＮＡ、又はモルホリノの糖である。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、核酸類似体、例えば、ＧＮＡ、ＬＮＡ、ＰＮＡ、ＴＮＡ、Ｆ－ＨＮＡ（Ｆ－ＴＨＰ又は３’－フルオロテトラヒドロピラン）、ＭＮＡ（マンニトール核酸、例えば、Leumann 2002 Bioorg. Med. Chem. 10: 841-854）、ＡＮＡ（アニトール核酸）、又はモルホリノ、又はこれらの一部分を含む。一部の実施形態において、糖修飾は、天然糖を別の環式又は非環式部分に置き換える。かかる部分の例は、例えば、モルホリノ、グリコール核酸等に用いられるものなど、当技術分野において広く公知であり、本開示において利用され得る。当業者が理解するとおり、修飾糖と利用されるとき、一部の実施形態においてインターヌクレオチド結合は、例えばモルホリノ、ＰＮＡ等にあるように修飾され得る。

【０４９９】

一部の実施形態において、糖は、６位に（Ｒ）又は（Ｓ）のいずれかのキラリティーを有する６’－修飾二環式糖、例えば、米国特許第７３９９８４５号に記載されるものである。一部の実施形態において、糖は、５位に（Ｒ）又は（Ｓ）のいずれかのキラリティーを有する５’－修飾二環式糖、例えば、米国特許出願公開第２００７０２８７８３１号に記載されるものである。

【０５００】

一部の実施形態において、修飾糖は、－Ｆ；－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ’、－ＳＲ’、又は－Ｎ（Ｒ$_j$）$_2$(式中、各Ｒ’は、独立に、本開示に記載される）；－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、－Ｓ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）$_2$；－Ｏ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）、－Ｓ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）、－ＮＨ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）、又は－Ｎ（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）$_2$；－Ｏ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）、－Ｓ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）、－ＮＨ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）、又は－Ｎ（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）$_2$；又は－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）又は－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）（ここで、アルキル、アルキレン、アルケニル及びアルキニルの各々は、独立に、及び任意選択で置換されている）から独立に選択される１つ以上の置換基を２’位に（典型的には１つの置換基、及び多くの場合にアキシアル位に）含む。一部の実施形態において、置換基は、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＣＨ$_3$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨ$_2$、ＭＯＥ、ＤＭＡＯＥ、又はＤＭＡＥＯＥ（式中、ｎは１～約１０である）である。一部の実施形態において、修飾糖は、国際公開第２００１／０８８１９８号；及びMartin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504に記載されるものである。一部の実施形態において、修飾糖は、置換シリル基、ＲＮＡ切断基、レポーター基、蛍光標識、インターカレーター、核酸の薬物動態特性を改良する基、核酸の薬力学的特性を改良する基又は類似の特性を有する他の置換基から選択される１つ以上の基を含む。一部の実施形態において、修飾は、３’末端ヌクレオシド上の糖の３’位又は５’末端ヌクレオシド上の５’位を含め、２’、３’、４’又は５’位の１つ以上で行われる。

【０５０１】

一部の実施形態において、リボースの２’－ＯＨは、－Ｈ、－Ｆ；－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ’、－ＳＲ’、又は－Ｎ（Ｒ$_j$）$_2$(式中、各Ｒ’は、独立に、本開示に記載される）；－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、－Ｓ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）$_2$；－Ｏ－

（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）、－Ｓ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）、－ＮＨ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）、又は－Ｎ（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）$_2$；－Ｏ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）、－Ｓ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）、－ＮＨ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）、又は－Ｎ（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）$_2$；又は－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）又は－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）（ここで、アルキル、アルキレン、アルケニル及びアルキニルの各々は、独立に、及び任意選択で置換されている）から選択される基によって置き換えられる。一部の実施形態において、２’－ＯＨは－Ｈによって置き換えられる（デオキシリボース）。一部の実施形態において、２’－ＯＨは－Ｆによって置き換えられる。一部の実施形態において、２’－ＯＨは－ＯＲ’によって置き換えられる。一部の実施形態において、２’－ＯＨは－ＯＭｅによって置き換えられる。一部の実施形態において、２’－ＯＨは－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＭｅによって置き換えられる。

【０５０２】

一部の実施形態において、糖修飾は２’－修飾である。よく用いられる２’－修飾としては、限定はされないが、２’－ＯＲ^1（式中、Ｒ^{1}は水素でなく、本開示に記載されるとおりである）が挙げられる。一部の実施形態において、修飾は２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$脂肪族である。一部の実施形態において、修飾は２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$アルキルである。一部の実施形態において、修飾は２’－ＯＭｅである。一部の実施形態において、修飾は２’－ＭＯＥである。一部の実施形態において、２’－修飾はＳ－ｃＥｔである。一部の実施形態において、修飾糖はＬＮＡ糖である。一部の実施形態において、２’－修飾は－Ｆである。一部の実施形態において、２’－修飾はＦＡＮＡである。一部の実施形態において、２’－修飾はＦＲＮＡである。一部の実施形態において、糖修飾は５’－修飾、例えば、５’－Ｍｅである。一部の実施形態において、糖修飾は糖環のサイズを変化させる。一部の実施形態において、糖修飾はＦＨＮＡにおける糖部分である。

【０５０３】

一部の実施形態において、糖修飾は糖部分を別の環式又は非環式部分に置き換える。かかる部分の例は、限定はされないが、モルホリノ（任意選択でそのホスホロジアミデート結合を伴う）、グリコール核酸等に用いられるものを含め、当技術分野において広く公知である。

【０５０４】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの糖の１つ以上が修飾されている。一部の実施形態において、修飾糖は２’－修飾を含む。一部の実施形態において、各修飾糖は、独立に、２’－修飾を含む。一部の実施形態において、２’－修飾は２’－ＯＲである。一部の実施形態において、２’－修飾は２’－ＯＭｅである。一部の実施形態において、２’－修飾は２’－ＭＯＥである。一部の実施形態において、２’－修飾はＬＮＡ糖修飾である。一部の実施形態において、２’－修飾は２’－Ｆである。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、２’－修飾である。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、２’－ＯＲ又は２’－Ｆである。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、２’－ＯＲ又は２’－Ｆ（式中、Ｒ^{1}は、任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$アルキルである）である。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、２’－ＯＲ又は２’－Ｆであり、ここで、少なくとも１つは２’－Ｆである。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、２’－ＯＲ又は２’－Ｆ（式中、Ｒ^{1}は、任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$アルキルである）であり、ここで、少なくとも１つは２’－ＯＲである。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、２’－ＯＲ又は２’－Ｆであり、ここで、少なくとも１つは２’－Ｆであり、且つ少なくとも１つは２’－ＯＲである。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、２’－ＯＲ又は２’－Ｆ（式中、Ｒ^{1}は、任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$アルキルである）であり、ここで、少なくとも１つは２’－Ｆであり、及び少なくとも１つは２’－ＯＲであ

る。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、２’－ＯＲである。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、２’－ＯＲ（式中、R^1は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである）である。一部の実施形態において、各糖修飾は２’－ＯＭｅである。一部の実施形態において、各糖修飾は２’－ＭＯＥである。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥである。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ、又はＬＮＡ糖である。

【０５０５】

一部の実施形態において、修飾糖は、任意選択で置換されているＥＮＡ糖である。一部の実施形態において、糖は、例えば、Seth et al., J Am Chem Soc. 2010 October 27; 132(42): 14942-14950に記載されるものである。一部の実施形態において、修飾糖は、ＸＮＡ（ゼノ核酸）の糖、例えば、アラビノース、アンヒドロヘキシトール、トレオース、２’フルオロアラビノース、又はシクロヘキセンである。

【０５０６】

修飾糖は、ペントフラノシル糖の代わりにシクロブチル又はシクロペンチル部分を含む。かかる修飾糖の代表的な例としては、米国特許第４，９８１，９５７号、同第５，１１８，８００号、同第５，３１９，０８０号又は同第５，３５９，０４４号に記載のものが挙げられる。一部の実施形態において、リボース環内の酸素原子は、窒素、硫黄、セレン又は炭素によって置き換えられている。一部の実施形態において、－Ｏ－は、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ－、－Ｓｅ－又は－Ｃ（Ｒ’）$_2$－に置き換えられている。一部の実施形態において、修飾糖は、リボース環内の酸素原子が窒素に置き換えられている、且つその窒素が、アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル等）で任意選択で置換されている修飾リボースである。

【０５０７】

修飾糖の非限定的な例は、グリセロールであり、これは、例えば、Zhang, R et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 5846-5847；Zhang L, et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 4174-4175及びTsai CH et al., PNAS, 2007, 14598-14603に記載されているグリセロール核酸（ＧＮＡ）の一部である。

【０５０８】

フレキシブル核酸（ＦＮＡ）は、例えば、Joyce GF et al., PNAS, 1987, 84, 4398-4402及びHeuberger BD and Switzer C, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 412-413に記載されているように、ホルミルグリセロールの混合アセタールアミナールをベースとする。

【０５０９】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド、及び／又はその修飾ヌクレオシドは、国際公開第２０１８／０２２４７３号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、国際公開第２０１８／２２３０７３号、国際公開第２０１８／２２３０８１号、国際公開第２０１８／２３７１９４号、国際公開第２０１９／０３２６０７号、国際公開第２０１９／０５５９５１号、及び／又は国際公開第２０１９／０７５３５７号（これらの各々の糖及び修飾糖は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載される糖又は修飾糖を含む。

【０５１０】

一部の実施形態において、糖中の１つ以上のヒドロキシル基は、任意選択で、及び独立に、ハロゲン、Ｒ’－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、又は－ＳＲ’（式中、各Ｒ’は、独立に、本開示に記載される）によって置き換えられている。

【０５１１】

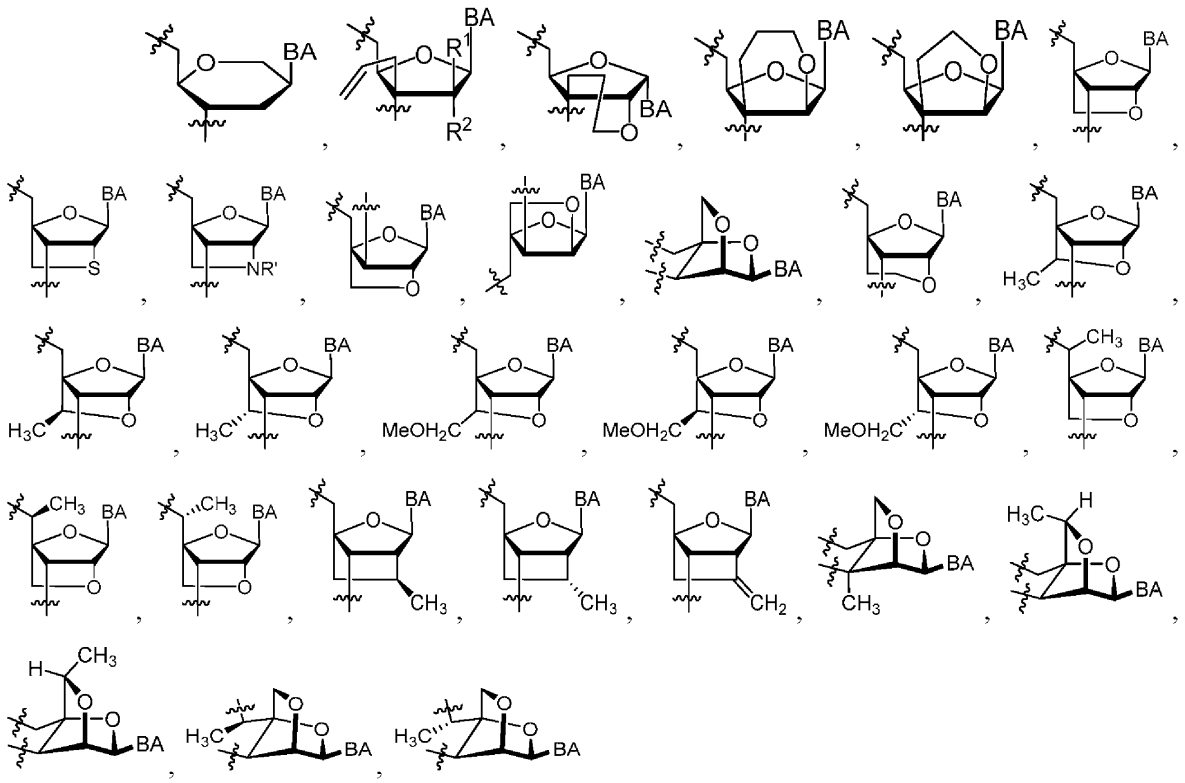
一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドは、国際公開第２０１８／０２２４７３号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、国際公開第２０１８／２２３０７３号、国際公開第２０１８／２２３０８１号、国際公開第２０１８／２３７１９４号、国際公開第２０１９／０３２６０７号、国際公開第２０１９／０５５９５１号、及び／又は国際公開第２０１９／０７５３５７号（これらの各々の修飾ヌ

クレオシドは、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載される任意の修飾ヌクレオシドである。

【０５１２】

一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドは修飾糖を含み、

【化３５】



（式中、Ｒ^{1}及びＲ^{2}の各々は、独立に、－Ｈ、－Ｆ、－ＯＭｅ、－ＭＯＥ、又は任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$アルキルであり、Ｒ’は、本開示に記載されるとおりであり、及びＢＡは、本開示に記載されるとおりの核酸塩基である）の構造を有する。一部の実施形態において、糖は、かかるヌクレオシドの糖である。一部の実施形態において、糖は、２’－チオ－ＬＮＡ、ＨＮＡ、β－Ｄ－オキシ－ＬＮＡ、β－Ｄ－チオ－ＬＮＡ、β－Ｄ－アミノ－ＬＮＡ、キシロ－ＬＮＡ、α－Ｌ－ＬＮＡ、ＥＮＡ、β－Ｄ－ＥＮＡ、メチルホスホン酸－ＬＮＡ、（Ｒ，Ｓ）－ｃＥｔ、（Ｒ）－ｃＥｔ、（Ｓ）－ｃＥｔ、（Ｒ，Ｓ）－ｃＭＯＥ、（Ｒ）－ｃＭＯＥ、（Ｓ）－ｃＭＯＥ、（Ｒ，Ｓ）－５’－Ｍｅ－ＬＮＡ、（Ｒ）－５’－Ｍｅ－ＬＮＡ、（Ｓ）－５’－Ｍｅ－ＬＮＡ、（Ｓ）－Ｍｅ　ｃＬＮＡ、メチレン－ｃＬＮＡ、３’－メチル－α－Ｌ－ＬＮＡ、（Ｒ）－６’－メチル－α－Ｌ－ＬＮＡ、（Ｓ）－５’－メチル－α－Ｌ－ＬＮＡ、又は（Ｒ）－５’－Ｍｅ－α－Ｌ－ＬＮＡの糖である。例示的な修飾糖については、国際公開第２００８／１０１１５７号、国際公開第２００７／１３４１８１号、国際公開第２０１６／１６７７８０号又は米国特許出願公開第２００５０１３０９２３号に更に記載されている。

【０５１３】

本開示において利用することのできる修飾糖、その調製方法、使用等としては、A. Eschenmoser, Science (1999), 284:2118；M. Bohringer et al., Helv. Chim. Acta (1992), 75:1416-1477；M. Egli et al., J. Am. Chem. Soc. (2006), 128(33):10847-56；A. Eschenmoser in Chemical Synthesis: Gnosis to Prognosis, C. Chatgilialoglu and V. Sniekus, Ed., (Kluwer Academic, Netherlands, 1996), p. 293；K.-U. Schoning et al., Science (2000), 290:1347-1351；A. Eschenmoser et al., Helv. Chim. Acta (1992), 75:218；J. Hunziker et al., Helv. Chim. Acta (1993), 76:259；G. Otting et al., Helv. Chim. Acta (1993), 76:2701；K. Groebke et al.,

Helv. Chim. Acta (1998), 81:375；又はA. Eschenmoser, Science (1999), 284:2118のいずれかに記載されるものが挙げられる。修飾糖及びその方法は、Verma, S. et al. Annu. Rev. Biochem. 1998, 67, 99-134及びそこにある参考文献も参照することができる。２’－フルオロ修飾糖及び方法については、例えば、Kawasaki et. al., J. Med. Chem., 1993, 36, 831-841に記載されており）；２’－ＭＯＥ修飾糖及び方法については、例えば、Martin, P. Helv. Chim. Acta 1996, 79, 1930-1938に記載されており；及びＬＮＡ糖及び方法については、例えば、Wengel, J. Acc. Chem. Res. 1999, 32, 301-310に記載されている。一部の実施形態において、修飾糖及びその方法は、国際公開第２０１２／０３０６８３号に記載されるものである。有用な修飾糖及びその方法については、Gryaznov, S; Chen, J.-K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143；Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3: 110；Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5；Jepsen et al. 2004 Oligo. 14: 130-146；Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983；Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273；Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630；Kumar et al. 1998 Bioo. Med. Chem. Let. 8: 2219-2222；Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5: 530-531；Lauritsen et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256；Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226；Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1: 241-242；Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76；Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226；Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73；Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433；Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8；Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404；Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197；Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81；Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396；Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966；Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13；Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318；Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581；Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299；Seth et al. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47；Seth, Punit P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishen; et al. From Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554；Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248；Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39；Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079；Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131；Ts’o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220；Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338；及びVasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006にも記載されている。本開示において利用することのできる特定の二環式糖、その調製及び使用としては、国際公開第２００７０９００７１号及び国際公開第２０１６／０７９１８１号が挙げられる。

【０５１４】

一部の実施形態において、修飾糖は、任意選択で置換されているペントース又はヘキソースである。一部の実施形態において、修飾糖は、任意選択で置換されているペントースである。一部の実施形態において、修飾糖は、任意選択で置換されているヘキソースである。一部の実施形態において、修飾糖は、任意選択で置換されているリボース又はヘキシトールである。一部の実施形態において、修飾糖は、任意選択で置換されているリボースである。一部の実施形態において、修飾糖は、任意選択で置換されているヘキシトールである。

【０５１５】

一部の実施形態において、糖修飾は、５’－ビニル（Ｒ又はＳ）、５’－メチル（Ｒ又はＳ）、２’－ＳＨ、２’－Ｆ、２’－O_{CH_3}、２’－OCH_2CH_3、２’－OCH_2CH_2F又は２’－Ｏ（CH_2）$_2$$_0$$CH_3$である。一部の実施形態において、２’位の置換基、例えば２’－修飾は、アリル、アミノ、アジド、チオ、Ｏ－アリル、Ｏ－C_1～C_{10}アルキル

、OCF_3、OCH_2F、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O(CH_2)_2-O-N(R_m)(R_n)$、$O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n)$、及び$O-CH_2-C(=O)-N(R_1)-(CH_2)_2-N(R_m)(R_n)$であり、ここで、各アリル、アミノ及びアルキルは、任意選択で置換されており、R_l、R_m及びR_nの各々は、独立に、本開示に記載されるとおりのR’である。一部の実施形態において、R_l、R_m及びR_nの各々は、独立に、－H又は任意選択で置換されているC_1～C_{10}アルキルである。

【０５１６】

特定の二環式糖については、例えば、Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134、国際公開第２００８１５４４０１号、国際公開第２００９００６４７８号、Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(26) 8362-8379；Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372；Elayadi et al., Curr. Opinion Inverts. Drugs, 2001, 2, 558-561；Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7；Oram et al., Curr. Opinion Mol Ther., 2001, 3, 239-243；Wahlestedt et al., Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633-5638；Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456；Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630；Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222；Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039；米国特許第７３９９８４５号；米国特許第７０５３２０７号；米国特許第７０３４１３３号；米国特許第６７９４４９９号；米国特許第６７７０７４８号；米国特許第６６７０４６１号；米国特許第６５２５１９１号；米国特許第６２６８４９０号；米国特許第７７４１４５７号；米国特許第８５０１８０５号；米国特許第８５４６５５６号；米国特許出願公開第２００８００３９６１８号；米国特許出願公開第２００７０２８７８３１号；米国特許出願公開第２００４０１７１５７０号；国際公開第２００７１３４１８１号；国際公開第２００５０２１５７０号；国際公開第２００４１０６３５６号；国際公開第２００９００６４７８号；国際公開第２００８１５４４０１号；国際公開第２００８１５０７２９号等に記載されている。

【０５１７】

一部の実施形態において、糖は、テトラヒドロピラン又はＴＨＰ糖である。一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドは、典型的な天然ヌクレオシドにおけるペントフラノシル残基を置換した６員テトラヒドロピラン糖を有するヌクレオシドであるテトラヒドロピランヌクレオシド又はＴＨＰヌクレオシドである。ＴＨＰ糖及び／又はヌクレオシドとしては、ヘキシトール核酸（ＨＮＡ）、アニトール核酸（anitol nucleic acid）（ＡＮＡ）、マンニトール核酸（ＭＮＡ）（例えば、Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854）又はフルオロＨＮＡ（Ｆ－ＨＮＡ）に用いられるものが挙げられる。

【０５１８】

一部の実施形態において、糖は、例えば、Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510；米国特許第５６９８６８５号；米国特許第５１６６３１５号；米国特許第５１８５４４４号；米国特許第５０３４５０６号等に例えば記載されるモルホリノ糖など、５個より多い原子及び／又は１個より多いヘテロ原子を有する環を含む）。

【０５１９】

当業者は理解し得るとおり、糖、核酸塩基、インターヌクレオチド結合等の修飾は、オリゴヌクレオチドにおいて組み合わせで利用することができ、及び多くの場合にそのように利用され、例えば、表１の様々なオリゴヌクレオチドを参照されたい。例えば、糖修飾と核酸塩基修飾との組み合わせは、２’－Ｆ（糖）５－メチル（核酸塩基）修飾ヌクレオシドである。更なる例については、国際公開第２００８１０１１５７号を参照のこと。一部の実施形態において、組み合わせは、リボシル環酸素原子のＳによる置き換え及び２’位における置換（例えば、米国特許出願公開第２００５０１３０９２３号に記載されるとおり）、又は二環式糖の５’－置換（例えば、国際公開第２００７１３４１８１号を参照のこと、ここで、４’－CH_2－Ｏ－２’二環式ヌクレオシドが５’位で５’－メチル又は５’－ビニル基によって更に置換されている）である。

【０５２０】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然に存在するヌクレオシドのペントフラノシル残基の代わりに６員シクロヘキセニルを有するヌクレオシドである修飾シクロヘキセニルヌクレオシドを１つ以上含む。例示的なシクロヘキセニルヌクレオシド並びにその調製及び使用については、例えば、国際公開第２０１００３６６９６号；Robeyns et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130(6), 1979-1984；Horvath et al., Tetrahedron Letters, 2007, 48, 3621-3623；Nauwelaerts et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(30), 9340-9348；Gu et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2005, 24(5-7), 993-998；Nauwelaerts et al., Nucleic Acids Research, 2005, 33(8), 2452-2463；Robeyns et al., Acta Crystallographica, Section F: Structural Biology and Crystallization Communications, 2005, F61(6), 585-586；Gu et al., Tetrahedron, 2004, 60(9), 2111-2123；Gu et al., Oligonucleotides, 2003, 13(6), 479-489；Wang et al., J. Org. Chem., 2003, 68, 4499-4505；Verbeure et al., Nucleic Acids Research, 2001, 29(24), 4941-4947；Wang et al., J. Org. Chem., 2001, 66, 8478-82；Wang et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2001, 20(4-7), 785-788；Wang et al., J. Am. Chem., 2000, 122, 8595-8602；国際公開第２００６０４７８４２号；国際公開第２００１０４９６８７号等に記載されている。

【０５２１】

糖代替物（修飾糖）として、多くの単環式、二環式及び三環式環系が好適であり、本開示において利用し得る。例えば、Leumann, Christian J. Bioorg. & Med. Chem., 2002, 10, 841-854を参照のこと。かかる環系は、その特性及び／又は活性の更なる亢進のため、様々な追加的な置換を受けることができる。

【０５２２】

一部の実施形態において、２’－修飾糖は、２’位で修飾されているフラノシル糖である。一部の実施形態において、２’－修飾は、ハロゲン、－Ｒ’（式中、Ｒ’は－Ｈではない）、－ＯＲ’（式中、Ｒ’は－Ｈではない）、－ＳＲ’、－Ｎ（R_2）、任意選択で置換されている－CH_2－ＣＨ＝CH_2、任意選択で置換されているアルケニル、又は任意選択で置換されているアルキニルである。一部の実施形態において、２’－修飾は、－Ｏ［（CH_2）$_n$Ｏ］$_m$$CH_3$、－Ｏ（$CH_2$）$_n$$NH_2$、－Ｏ（$CH_2$）$_n$$CH_3$、－Ｏ（$CH_2$）$_n$Ｆ、－Ｏ（$CH_2$）$_n$ＯＮ$H_2$、－Ｏ$CH_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｈ）$CH_3$、及び－Ｏ（$CH_2$）$_n$ＯＮ［（$CH_2$）$_n$$CH_3$］$_2$（式中、各ｎ及びｍは、独立に、１～約１０である）から選択される。一部の実施形態において、２’－修飾は、任意選択で置換されているＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているアルカリール、任意選択で置換されているアラルキル、任意選択で置換されている－Ｏ－アルカリール、任意選択で置換されている－Ｏ－アラルキル、－ＳＨ、－ＳＣH_3、－ＯＣＮ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－Ｆ、－CF_3、－ＯＣF_3、－ＳＯＣH_3、－SO_2CH_3、－ONO_2、－NO_2、－N_3、－NH_2、任意選択で置換されているヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロアルカリール、任意選択で置換されているアミノアルキルアミノ、任意選択で置換されているポリアルキルアミノ、置換シリル、レポーター基、インターカレーター、薬物動態特性を向上させる基、薬力学的特性を向上させる基、及び他の置換基である。一部の実施形態において、２’－修飾は２’－ＭＯＥ修飾である（例えば、Baker et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000を参照のこと）。ある場合には、２’－ＭＯＥ修飾は、非修飾糖並びに２’－Ｏ－メチル、２’－Ｏ－プロピル、及び２’－Ｏ－アミノプロピルなど、一部の他の修飾ヌクレオシドと比較して、結合親和性が向上しているものとして報告されている。２’－ＭＯＥ修飾を有するオリゴヌクレオチドは、インビボ使用に有望な特徴を備える遺伝子発現の阻害能を有することも報告されている（例えば、Martin, Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504；Altmann et al., Chimia, 1996, 50, 168-176；Altmann et al., Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630-637；及びAltmann et al., Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 917-926等を参照のこと）。

【０５２３】
一部の実施形態において、２’－修飾又は２’－置換糖又はヌクレオシドは、糖の２’位に、－Ｈ（典型的には置換基とは見なされない）又は－ＯＨ以外の置換基を含む糖又はヌクレオシドである。一部の実施形態において、２’－修飾糖は、その一方が２’炭素である糖環の２個の炭素原子を連結する架橋を含む二環式糖である。一部の実施形態において、２’－修飾は非架橋性で、例えば、アリル、アミノ、アジド、チオ、任意選択で置換されている－Ｏ－アリル、任意選択で置換されている－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、－ＯＣＦ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、２’－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＳＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＮ（Ｒ$_{m}$）（Ｒ$_{n}$）、又は－ＯＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_{m}$）（Ｒ$_{n}$）（式中、各Ｒ$_{m}$及びＲ$_{n}$は、独立に、－Ｈ又は任意選択で置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルである）である。

【０５２４】
特定の修飾糖、その調製及び使用については、米国特許第４９８１９５７号、米国特許第５１１８８００号、米国特許第５３１９０８０号、米国特許第５３５９０４４号、米国特許第５３９３８７８号、米国特許第５４４６１３７号、米国特許第５４６６７８６号、米国特許第５５１４７８５号、米国特許第５５１９１３４号、米国特許第５５６７８１１号、米国特許第５５７６４２７号、米国特許第５５９１７２２号、米国特許第５５９７９０９号、米国特許第５６１０３００号、米国特許第５６２７０５３号、米国特許第５６３９８７３号、米国特許第５６４６２６５号、米国特許第５６７０６３３号、米国特許第５７００９２０号、米国特許第５７９２８４７号、米国特許第６６０００３２号及び国際公開第２００５１２１３７１号に記載されている。

【０５２５】
一部の実施形態において、糖は、Ｎ－メタノカルバ、ＬＮＡ、ｃＭＯＥ　ＢＮＡ、ｃＥｔＢＮＡ、α－Ｌ－ＬＮＡ又は関連する類似体、ＨＮＡ、Ｍｅ－ＡＮＡ、ＭＯＥ－ＡＮＡ、Ａｒａ－ＦＨＮＡ、ＦＨＮＡ、Ｒ－６’－Ｍｅ－ＦＨＮＡ、Ｓ－６’－Ｍｅ－ＦＨＮＡ、ＥＮＡ、又はｃ－ＡＮＡの糖である。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、Ｃ３－アミド（例えば、Ｃ３’に結合したアミド修飾を有する糖、Mutisya et al. 2014 Nucleic Acids Res. 2014 Jun 1; 42(10): 6542-6551）、ホルムアセタール、チオホルムアセタール、ＭＭＩ［例えば、メチレン（メチルイミノ）、Peoc’h et al. 2006 Nucleosides and Nucleotides 16 (7-9)］、ＰＭＯ（ホスホロジアミデート結合モルホリノ）結合（これは２つの糖を連結する）、又はＰＮＡ（ペプチド核酸）結合である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合及び／又は糖の例は、Allerson et al. 2005 J. Med. Chem. 48: 901-4；BMCL 2011 21: 1122；BMCL 2011 21: 588；BMCL 2012 22: 296；Chattopadhyaya et al. 2007 J. Am. Chem. Soc. 129: 8362；Chem. Bio. Chem. 2013 14: 58；Curr. Prot. Nucl. Acids Chem. 2011 1. 24.1；Egli et al. 2011 J. Am. Chem. Soc. 133: 16642；Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3: 110；Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5；Imanishi 1997 Tet. Lett. 38: 8735；J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143；J. Med. Chem. 2009 52: 10；J. Org. Chem. 2010 75: 1589；Jepsen et al. 2004 Oligo. 14: 130-146；Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983；Jung et al. 2014 ACIEE 53: 9893；Kodama et al. 2014 AGDS；Koizumi 2003 BMC 11: 2211；Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273；Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630；Kumar et al. 1998 Bioo. Med. Chem. Let. 8: 2219-2222；Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5: 530-531；Lauritsen et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256；Lima et al. 2012 Cell 150: 883-894；Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226；Migawa et al. 2013 Org. Lett. 15: 4316；Mol. Ther. Nucl. Acids 2012 1: e47；Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1: 241-242；Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76；Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226；Murray et al. 2012 Nucl. Acids Res. 40: 6135；Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73；Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433；Obika et al. 1997 Tetrah

edron Lett. 38 (50): 8735-8；Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404；Obika et al. 2008 J. Am. Chem. Soc. 130: 4886；Obika et al. 2011 Org. Lett. 13: 6050；Oestergaard et al. 2014 JOC 79: 8877；Pallan et al. 2012 Biochem. 51: 7；Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197；Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81；Prakash et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 1636；Prakash et al. 2015 Nucl. Acids Res. 43: 2993-3011；Prakash et al. 2016 Bioorg. Med. Chem. Lett. 26: 2817-2820；Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396；Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966；Seth et al. 2008 Nucl. Acid Sym. Ser. 52: 553；Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13；Seth et al. 2010 J. Am. Chem. Soc. 132: 14942；Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318；Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581；Seth et al. 2011 BMCL 21: 4690；Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299；Seth et al. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47；Seth et al., Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554；Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248；Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39；Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079；Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131；Starrup et al. 2010 Nucl. Acids Res. 38: 7100；Swayze et al. 2007 Nucl. Acids Res. 35: 687；Ts ’ o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220；Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338；Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006；国際公開第２００７０９００７１号；国際公開第２０１６０７９１８１号；米国特許第６３２６１９９号；米国特許第６０６６５００号；又は米国特許第６４４０７３９号に記載されている。

【０５２６】

オリゴヌクレオチド又はその類似体の調製に有用な様々な追加の糖が当技術分野において公知であり、本開示において利用し得る。

【０５２７】

核酸塩基

本開示に係る提供されるオリゴヌクレオチドには、様々な核酸塩基が利用され得る。一部の実施形態において、核酸塩基は、最も一般的に存在するものがＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ及びＵである天然核酸塩基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、それがＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵではない点で修飾核酸塩基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの置換されている互変異性体である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵ、例えば、５ｍＣ、５－ヒドロキシメチルＣ等である。一部の実施形態において、核酸塩基は、アルキル置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵである。一部の実施形態において、核酸塩基はＡである。一部の実施形態において、核酸塩基はＴである。一部の実施形態において、核酸塩基はＣである。一部の実施形態において、核酸塩基はＧである。一部の実施形態において、核酸塩基はＵである。一部の実施形態において、核酸塩基は５ｍＣである。一部の実施形態において、核酸塩基は、置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵである。一部の実施形態において、核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵの置換されている互変異性体である。一部の実施形態において、置換は核酸塩基の特定の官能基を保護して、オリゴヌクレオチド合成中の望ましくない反応を最小限に抑える。オリゴヌクレオチド合成における核酸塩基保護の好適な技術は当技術分野において広く公知であり、本開示において利用し得る。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、オリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性を向上させる。例えば、多くの場合、特定の望ましくない生物学的効果、例えば免疫応答の調節のため、Ｃの代わりに５ｍＣが利用され得る。一部の実施形態において、配列同一性の決定時、同じ水素結合パターンを有する置換されている核酸塩基は、非置換核酸塩基と同じように扱われ、例えば、５ｍＣはＣと同じように扱われ得る［例えば、Ｃの代わりに５ｍＣを有するＨＴＴオリゴヌクレオチド（例えば、ＡＴ５ｍＣＧ）は、対応する１つ又は複数の位置にＣを有するＨＴＴオリゴヌクレ

オチド（例えば、ＡＴＣＧ）と同じ塩基配列を有すると見なされる］。
【０５２８】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵを含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１つ以上の任意選択で置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵを含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１つ以上の５－メチルシチジン、５－ヒドロキシメチルシチジン、５－ホルミルシトシン、又は５－カルボキシルシトシンを含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１つ以上の５－メチルシチジンを含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択で置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ及びＵ並びにＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ及びＵの任意選択で置換されている互変異性体からなる群から選択される。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択で保護されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ及びＵである。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択で置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵである。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、及び５ｍＣからなる群から選択される。
【０５２９】
一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されている２ＡＰ又はＤＡＰである。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されている２ＡＰである。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されているＤＡＰである。一部の実施形態において、核酸塩基は２ＡＰである。一部の実施形態において、核酸塩基はＤＡＰである。
【０５３０】
当業者が理解するとおり、例えば、米国特許第９３９４３３３号、米国特許第９７４４１８３号、米国特許第９６０５０１９号、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／０２２４７３号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、国際公開第２０１８／２２３０７３号、国際公開第２０１８／２２３０８１号、国際公開第２０１８／２３７１９４号、国際公開第２０１９／０３２６０７号、国際公開第２０１９／０３２６１２号、国際公開第２０１９／０５５９５１号、及び／又は国際公開第２０１９／０７５３５７号（これらの各々の糖、塩基、及びインターヌクレオチド結合修飾は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されるものなど、様々な核酸塩基が当技術分野において公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、核酸塩基は保護されており、オリゴヌクレオチド合成に有用である。
【０５３１】
一部の実施形態において、核酸塩基は、天然核酸塩基又は天然核酸塩基に由来する修飾核酸塩基である。例としては、任意選択でそのそれぞれのアミノ基がアシル保護基によって保護されているウラシル、チミン、アデニン、シトシン、及びグアニン、２－フルオロウラシル、２－フルオロシトシン、５－ブロモウラシル、５－ヨードウラシル、２，６－ジアミノプリン、アザシトシン、プソイドイソシトシン及びプソイドウラシルなどのピリミジン類似体並びに他の修飾核酸塩基、例えば、８－置換プリン、キサンチン、又はヒポキサンチンなど（後者２つは天然分解産物である）が挙げられる。修飾核酸塩基の特定の例が、Chiu and Rana, RNA, 2003, 9, 1034-1048、Limbach et al. Nucleic Acids Research, 1994, 22, 2183-2196及びRevankar and Rao, Comprehensive Natural Products Chemistry, vol. 7, 313に開示されている。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、置換されているウラシル、チミン、アデニン、シトシン、又はグアニンである。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、例えば、ウラシル、チミン、アデニン、シ

トシン、又はグアニンの水素結合及び／又は塩基対合の点で見ると、機能的な置き換えである。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されているウラシル、チミン、アデニン、シトシン、５－メチルシトシン、又はグアニンである。一部の実施形態において、核酸塩基は、ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、５－メチルシトシン、又はグアニンである。

【０５３２】

一部の実施形態において、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１つ以上の５－メチルシトシンを含む。一部の実施形態において、本開示は、その塩基配列が本明細書において例えば表１に開示されるＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供する（ここで、各Ｔは、独立に、Ｕによって置き換えられ得るか及び逆も同様であり、及び各シトシンは、任意選択で且つ独立に、５－メチルシトシンによって置き換えられ得るか又は逆も同様である）。当業者が理解するとおり、一部の実施形態において、５ｍＣは、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの塩基配列に関してＣとして扱われ得る－かかるオリゴヌクレオチドは、Ｃ位置に核酸塩基修飾を含む（例えば、表１の様々なオリゴヌクレオチドを参照のこと）。オリゴヌクレオチドの説明中、典型的には、特に注記しない限り、核酸塩基、糖及びインターヌクレオチド結合は非修飾である。例えば、本明細書の様々なオリゴヌクレオチドにおいて、Ａｅｏ、Ｇｅｏ、Ｔｅｏ、ｍ５Ｃｅｏは、指示されるとおり修飾されており（修飾Ａ、Ｇ、Ｔ又はＣ、これらは各々、２’－ＭＯＥ修飾されており；加えて、ｍ５Ｃｅｏについては５－メチル修飾）；Ｃ、Ｔ、Ｇ及びＡは、それぞれ核酸塩基Ｃ、Ｔ、Ｇ及びＡを含む非修飾デオキシリボヌクレオシドであり（例えば、天然ＤＮＡに一般に見られるとおり、糖又は塩基修飾がない）；ｍは２’－ＯＭｅ修飾を指示し（例えば、ｍＡは、２’－ＯＭｅで修飾されているＡであり；ｍＵは、２’－ＯＭｅで修飾されているＵである等）；及び各インターヌクレオチド結合は、特に注記しない限り、独立に、天然リン酸結合（例えば、…Ａｅｏｍ５Ｃｅｏ…の間の天然リン酸結合）であり；及び各Ｓｐホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、＊　Ｓ（又は＊Ｓ）によって表され；各Ｒｐホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、＊　Ｒ（又は＊Ｒ）によって表され、組成物中の立体的にランダムなホスホロチオエートインターヌクレオチド結合が＊によって表される。

【０５３３】

一部の実施形態において、修飾塩基は、任意選択で置換されているアデニン、シトシン、グアニン、チミン、又はウラシル、又はその互変異性体である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、

（１）核酸塩基が、アシル、ハロゲン、アミノ、アジド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、カルボキシル、ヒドロキシル、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、置換シリル、及びこれらの組み合わせから独立に選択される１つ以上の任意選択で置換されている基によって修飾され；

（２）核酸塩基の１つ以上の原子が、独立に、炭素、窒素及び硫黄から選択される異なる原子に置き換えられ；

（３）核酸塩基中の１つ以上の二重結合が、独立に、水素化され；又は

（４）１つ以上のアリール又はヘテロアリール環が、独立に、核酸塩基に挿入されることになるような１つ以上の修飾によって修飾された、修飾アデニン、シトシン、グアニン、チミン又はウラシルである。

【０５３４】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、当技術分野において、例えば、国際公開第２０１７／２１０６４７号で公知の修飾核酸塩基である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、１つ以上のアリール環及び／又はヘテロアリール環、例えばフェニル環などが付加された、拡大したサイズの核酸塩基である。修飾核酸塩基の特定の例については、核酸塩基の置き換えを含め、Glen Researchカタログ（Glen Research、Sterling, Virginia）；Krueger AT et al., Acc. Chem. Res., 2007, 40, 141-150；Kool, ET, Acc. Chem. Res., 2002, 35, 936-943；Benner S.A., et al., Nat. Rev. Genet., 2005, 6,

553-543；Romesberg, F.E., et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 2003, 7, 723-733；又はHirao, I., Curr. Opin. Chem. Biol., 2006, 10, 622-627に記載されている。一部の実施形態において、拡大したサイズの核酸塩基は、例えば、国際公開第２０１７／２１０６４７号に記載される拡大したサイズの核酸塩基である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、コリン誘導体又はポルフィリン誘導体環などの部分である。特定のポルフィリン誘導体塩基の置き換えについては、例えば、Morales-Rojas, H and Kool, ET, Org. Lett., 2002, 4, 4377-4380に記載されている。一部の実施形態において、ポルフィリン誘導体環は、例えば、国際公開第２０１７／２１９６４７号に記載されるポルフィリン誘導体環である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、例えば、国際公開第２０１７／２１９６４７号に記載される修飾核酸塩基である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は蛍光性である。かかる蛍光修飾核酸塩基の例としては、フェナントレン、ピレン、スチルベン、イソキサンチン、イソキサントプテリン、テルフェニル、テルチオフェン、ベンゾテルチオフェン、クマリン、ルマジン、テザー型スチルベン、ベンゾウラシル、ナフトウラシル等、及び例えば、国際公開第２０１７／２１０６４７号に記載されるものが挙げられる。一部の実施形態において、核酸塩基又は修飾核酸塩基は、Ｃ５－プロピンＴ、Ｃ５－プロピンＣ、Ｃ５－チアゾール、フェノキサジン、２－チオチミン、５－トリアゾリルフェニルチミン、ジアミノプリン、及びＮ２－アミノプロピルグアニンから選択される。

【０５３５】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、５－置換ピリミジン類、６－アザピリミジン類、アルキル又はアルキニル置換ピリミジン類、アルキル置換プリン類、及びＮ－２、Ｎ－６及びＯ－６置換プリン類から選択される。特定の実施形態において、修飾核酸塩基は、２－アミノプロピルアデニン、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、６－Ｎ－メチルグアニン、６－Ｎ－メチルアデニン、２－プロピルアデニン、２－チオウラシル、２－チオチミン及び２－チオシトシン、５－プロピニル（－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$）ウラシル、５－プロピニルシトシン、６－アゾウラシル、６－アゾシトシン、６－アゾチミン、５－リボシルウラシル（プソイドウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシル、８－アザ及び他の８－置換プリン類、５－ハロ、特に５－ブロモ、５－トリフルオロメチル、５－ハロウラシル、及び５－ハロシトシン、７－メチルグアニン、７－メチルアデニン、２－Ｆ－アデニン、２－アミノアデニン、７－デアザグアニン、７－デアザアデニン、３－デアザグアニン、３－デアザアデニン、６－Ｎ－ベンゾイルアデニン、２－Ｎ－イソブチリルグアニン、４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、４－Ｎ－ベンゾイルウラシル、５－メチル４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、５－メチル４－Ｎ－ベンゾイルウラシル、ユニバーサル塩基、疎水性塩基、雑多な塩基、サイズ拡大塩基、及びフッ素化塩基から選択される。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、ｌ，３－ジアザフェノキサジン－２－オン、ｌ，３－ジアザフェノチアジン－２－オン又は９－（２－アミノエトキシ）－ｌ，３－ジアザフェノキサジン－２－オン（Ｇクランプ）など、三環式ピリミジン類である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、プリン又はピリミジン塩基が他のヘテロ環、例えば、７－デアザ－アデニン、７－デアザグアノシン、２－アミノピリジン又は２－ピリドンに置き換えられているものである。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、米国特許第３６８７８０８号、The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859；English et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613；Sanghvi, Y.S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288；又はin Chapters 6 and 15, Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 and 442-443に開示されるものである。

【０５３６】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基及びその方法は、米国特許出願公開第２００３

０１５８４０３号、米国特許第３６８７８０８号、米国特許第４８４５２０５号、米国特許第５１３０３０２号、米国特許第５１３４０６６号、米国特許第５１７５２７３号、米国特許第５３６７０６６号、米国特許第５４３２２７２号、米国特許第５４３４２５７号、米国特許第５４５７１８７号、米国特許第５４５９２５５号、米国特許第５４８４９０８号、米国特許第５５０２１７７号、米国特許第５５２５７１１号、米国特許第５５５２５４０号、米国特許第５５８７４６９号、米国特許第５５９４１２１号、米国特許第５５９６０９１号、米国特許第５６１４６１７号、米国特許第５６４５９８５号、米国特許第５６８１９４１号、米国特許第５７５０６９２号、米国特許第５７６３５８８号、米国特許第５８３０６５３号、又は米国特許第６００５０９６号に記載されるものである。

【０５３７】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は置換されている。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、例えば、ヘテロ原子、アルキル基、又は結合部分であって、蛍光部分、ビオチン若しくはアビジン部分、又は他のタンパク質若しくはペプチドに連結される結合部分をそれが含むことになるように置換されている。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、最も古典的な意味では核酸塩基でないが、しかし核酸塩基と同じように機能する「ユニバーサル塩基」である。ユニバーサル塩基の一例は、３－ニトロピロールである。

【０５３８】

一部の実施形態において、提供される技術に利用することのできるヌクレオシドは、修飾核酸塩基及び／又は修飾糖、例えば、４－アセチルシチジン；５－（カルボキシヒドロキシルメチル）ウリジン；２’－Ｏ－メチルシチジン；５－カルボキシメチルアミノメチル－２－チオウリジン；５－カルボキシメチルアミノメチルウリジン；ジヒドロウリジン；２’－Ｏ－メチルプソイドウリジン；β，Ｄ－ガラクトシルキューオシン；２’－Ｏ－メチルグアノシン；N^6－イソペンテニルアデノシン；１－メチルアデノシン；１－メチルプソイドウリジン；１－メチルグアノシン；ｌ－メチルイノシン；２，２－ジメチルグアノシン；２－メチルアデノシン；２－メチルグアノシン；N^7－メチルグアノシン；３－メチル－シチジン；５－メチルシチジン；５－ヒドロキシメチルシチジン；５－ホルミルシトシン；５－カルボキシルシトシン；N^6－メチルアデノシン；７－メチルグアノシン；５－メチルアミノエチルウリジン；５－メトキシアミノメチル－２－チオウリジン；β，Ｄ－マンノシルキューオシン；５－メトキシカルボニルメチルウリジン；５－メトキシウリジン；２－メチルチオ－N^6－イソペンテニルアデノシン；Ｎ－（（９－β，Ｄ－リボフラノシル－２－メチルチオプリン－６－イル）カルバモイル）スレオニン；Ｎ－（（９－β，Ｄ－リボフラノシルプリン－６－イル）－Ｎ－メチルカルバモイル）スレオニン；ウリジン－５－オキシ酢酸メチルエステル；ウリジン－５－オキシ酢酸（ｖ）；プソイドウリジン；キューオシン；２－チオシチジン；５－メチル－２－チオウリジン；２－チオウリジン；４－チオウリジン；５－メチルウリジン；２’－Ｏ－メチル－５－メチルウリジン；及び２’－Ｏ－メチルウリジンを含む。

【０５３９】

一部の実施形態において、核酸塩基、例えば、修飾核酸塩基は、例えば、抗体、抗体断片、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、受容体リガンド、又はキレート部分など、１つ以上の生体分子結合部分を含む。他の実施形態において、核酸塩基は、５－ブロモウラシル、５－ヨードウラシル、又は２，６－ジアミノプリンである。一部の実施形態において、核酸塩基は、蛍光又は生体分子結合部分による置換を含む。一部の実施形態において、置換基は蛍光部分である。一部の実施形態において、置換基はビオチン又はアビジンである。

【０５４０】

核酸塩基及び関連する方法の特定の例については、米国特許第３６８７８０８号、米国特許第４８４５２０５号、ＵＳ　５１３０３０、米国特許第５１３４０６６号、米国特許第５１７５２７３号、米国特許第５３６７０６６号、米国特許第５４３２２７２号、米国特許第５４５７１８７号、米国特許第５４５７１９１号、米国特許第５４５９２５５号、米国特許第５４８４９０８号、米国特許第５５０２１７７号、米国特許第５５２５７１１

号、米国特許第５５５２５４０号、米国特許第５５８７４６９号、米国特許第５５９４１２１号、米国特許第５５９６０９１号、米国特許第５６１４６１７号、米国特許第５６８１９４１号、米国特許第５７５０６９２号、米国特許第６０１５８８６号、米国特許第６１４７２００号、米国特許第６１６６１９７号、米国特許第６２２２０２５号、米国特許第６２３５８８７号、米国特許第６３８０３６８号、米国特許第６５２８６４０号、米国特許第６６３９０６２号、米国特許第６６１７４３８号、米国特許第７０４５６１０号、米国特許第７４２７６７２号、米国又は米国特許第７４９５０８８号に記載されている。

【０５４１】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、Gryaznov, S; Chen, J.-K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143；Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3: 110；Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5；Jepsen et al. 2004 Oligo. 14: 130-146；Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983；Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273；Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630；Kumar et al. 1998 Bioo. Med. Chem. Let. 8: 2219-2222；Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5: 530-531；Lauritsen et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256；Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226；Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1: 241-242；Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76；Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226；Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73；Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433；Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8；Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404；Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197；Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81；Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396；Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966；Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13；Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318；Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581；Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299；Seth et al. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47；Seth, Punit P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishen; et al. From Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554；Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248；Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39；Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079；Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131；Ts’o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220；Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338；Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006；国際公開第２００７０９００７１号；又は国際公開第２０１６／０７９１８１号；Feldman et al. 2017 J. Am. Chem. Soc. 139: 11427-11433、Feldman et al. 2017 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 114: E6478-E6479、Hwang et al. 2009 Nucl. Acids Res. 37: 4757-4763、Hwang et al. 2008 J. Am. Chem. Soc. 130: 14872-14882、Lavergne et al. 2012 Chem. Eur. J. 18: 1231-1239、Lavergne et al. 2013 J. Am. Chem. Soc. 135: 5408-5419、Ledbetter et al. 2018 J. Am. Chem. Soc. 140: 758-765、Malyshev et al. 2009 J. Am. Chem. Soc. 131: 14620-14621、Seo et al. 2009 Chem. Bio. Chem. 10: 2394-2400のいずれかに記載される核酸塩基、糖、ヌクレオシド、及び／又はインターヌクレオチド結合、例えば、ｄ３ＦＢ、ｄ２Ｐｙ類似体、ｄ２Ｐｙ、ｄ３ＭＰｙ、ｄ４ＭＰｙ、ｄ５ＭＰｙ、ｄ３４ＤＭＰｙ、ｄ３５ＤＭＰｙ、ｄ４５ＤＭＰｙ、ｄ５ＦＭ、ｄ５ＰｒＭ、ｄ５ＳＩＣＳ、ｄＦＥＭＯ、ｄＭＭＯ２、ｄＮａＭ、ｄＮＭ０１、ｄＴＰＴ３、ヌクレオチドであって、２’－アジド、２’－クロロ、２’－アミノ又はアラビノース糖を有するもの、イソカルボスチリル－、ナフチル－及びアザインドール－ヌクレオチド並びにその修飾体及び誘導体及び機能化されたバージョン、例えば糖が２’－修飾及び／又は他の修飾を含むもの並びにメタ塩素、メタ臭素、メタヨウ素、メタメチル又はメタプロピニル置換基を含むｄＭＭＯ２誘導体を含む。

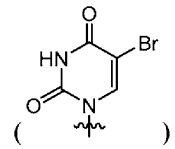
【０５４２】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、国際公開第２０１８／０２２４７３号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、国際公開第２０１８／２２３０７３号、国際公開第２０１８／２２３０８１号、国際公開第２０１８／２３７１９４号、国際公開第２０１９／０３２６０７号、国際公開第２０１９／０５５９５１号、及び／又は国際公開第２０１９／０７５３５７号、米国特許第５５５２５４０号、米国特許第６２２２０２５号、米国特許第６５２８６４０号、米国特許第４８４５２０５号、米国特許第５６８１９４１号、米国特許第５７５０６９２号、米国特許第６０１５８８６号、米国特許第５６１４６１７号、米国特許第６１４７２００号、米国特許第５４５７１８７号、米国特許第６６３９０６２号、米国特許第７４２７６７２号、米国特許第５４５９２５５号、米国特許第５４８４９０８号、米国特許第７０４５６１０号、米国特許第３６８７８０８号、米国特許第５５０２１７７号、米国特許第５５２５７１１号、米国特許第６２３５８８７号、米国特許第５１７５２７３号、米国特許第６６１７４３８号、米国特許第５５９４１２１号、米国特許第６３８０３６８号、米国特許第５３６７０６６号、米国特許第５５８７４６９号、米国特許第６１６６１９７号、米国特許第５４３２２７２号、米国特許第７４９５０８８号、米国特許第５１３４０６６号、又は米国特許第５５９６０９１号、米国特許出願公開第２０１１／０２９４１２４号、米国特許出願公開第２０１５／０２１１００６号、米国特許出願公開第２０１５／０１９７５４０号、国際公開第２０１５／１０７４２５号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１８／０２２４７３号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、国際公開第２０１８／２２３０７３号、国際公開第２０１８／２２３０８１号、国際公開第２０１８／２３７１９４号、国際公開第２０１９／０３２６０７号、国際公開第２０１９／０５５９５１号、及び／又は国際公開第２０１９／０７５３５７号（これらの各々の塩基及び修飾核酸塩基は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されるとおりの核酸塩基又は修飾核酸塩基を含む。

【０５４３】
一部の実施形態において、核酸塩基は、ヘテロ原子環原子を含む少なくとも１つの任意選択で置換されている環を含む。一部の実施形態において、核酸塩基は、窒素環原子を含む少なくとも１つの任意選択で置換されている環を含む。一部の実施形態において、かかる環は芳香族である。一部の実施形態において、核酸塩基は、ヘテロ原子を介して糖に結合する。一部の実施形態において、核酸塩基は、窒素原子を介して糖に結合する。一部の実施形態において、核酸塩基は、環窒素原子を介して糖に結合する。

【０５４４】
一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されているプリン塩基残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、保護されているプリン塩基残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されているアデニン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、保護されているアデニン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されているグアニン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、保護されているグアニン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されているシトシン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、保護されているシトシン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されているチミン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、保護されているチミン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されているウラシル残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、保護されているウラシル残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されている５－メチルシトシン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、保護されている５－メチルシトシン残基である。

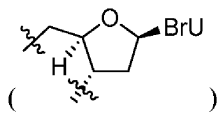
【０５４５】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドはＢｒｄＵを含み、これは、核酸塩基がＢｒＵ

【化３６】



であり、且つ糖が２－デオキシリボース（天然ＤＮＡに広く見られるとおりの）であるヌクレオシド単位

【化３７】



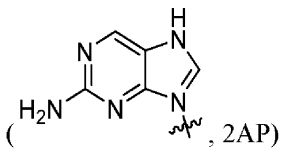
である。

【０５４６】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ｄ２ＡＰ、ＤＡＰ及び／又はｄＤＡＰ：

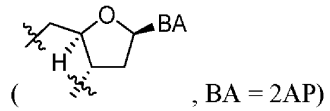
ｄ２ＡＰ：核酸塩基が２－アミノプリン

【化３８】



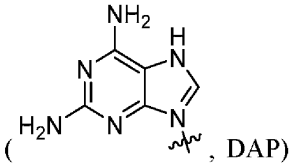
であり、且つ糖が２－デオキシリボース（天然ＤＮＡに広く見られるとおりの；２’－デオキシ（ｄ））であるヌクレオシド単位

【化３９】



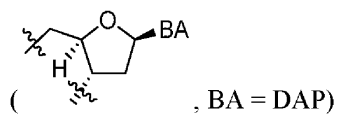
ｄＤＡＰ：核酸塩基が２，６－ジアミノプリン

【化４０】



であり、且つ糖が２－デオキシリボース（天然ＤＮＡに広く見られるとおりの；２’－デオキシ（ｄ））であるヌクレオシド単位

【化４１】



を含む。

【０５４７】

追加の化学的部分

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１つ以上の追加の化学的部分を含む。様々な追加の化学的部分、例えば、ターゲティング部分、炭水化物部分、脂質部分等が当技術分野において公知であり、提供されるオリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性、例えば、安定性、半減期、活性、送達、薬力学特性、薬物動態特性等を調節するため本開示において利用することができる。一部の実施形態において、ある種の追加の化学的部分は、限定されないが、中枢神経系の細胞を含め、所望の細胞、組織及び／又は器官へのオリゴヌクレオチドの送達を促進する。一部の実施形態において、ある種の追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドのインターナリゼーションを促進する。一部の実施形態において、ある種の追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチド安定性を増加させる。一部の実施形態において、本開示は、様々な追加の化学的部分をオリゴヌクレオチドに組み込む技術を提供する。

【０５４８】

報告によれば、ＨＴＴはあらゆる細胞に発現し、脳及び精巣に最も高い濃度が見られ、中程度の量が肝臓、心臓、及び肺に見られる。様々な実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる追加の化学的部分は、脳、精巣、肝臓、心臓、又は肺の細胞への送達及び／又は進入を増加させることができる。報告によれば、ＨＴＴタンパク質又はｍＲＮＡは、副腎、虫垂、骨髄、脳、結腸、十二指腸、子宮内膜、食道、脂肪、胆嚢、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、卵巣、膵臓、胎盤、前立腺、唾液腺、皮膚、小腸、脾臓、胃、精巣、甲状腺、及び膀胱の組織に検出されている。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは追加の化学的部分を含み、参照オリゴヌクレオチド、例えば、追加の化学的部分を有しないが、他の点では同一の参照オリゴヌクレオチドと比較して、組織への送達及び／又は組織における活性の増加を実証する。

【０５４９】

一部の実施形態において、追加の化学的部分の非限定的な例としては、炭水化物部分、ターゲティング部分等が挙げられ、これは、オリゴヌクレオチドに組み込まれると、１つ以上の特性を向上させることができる。一部の実施形態において、追加の化学的部分は、グルコース、ＧｌｕＮＡｃ（Ｎ－アセチルアミングルコサミン）及びアニスアミド部分から選択される。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは２つ以上の追加の化学的部分を含むことができ、ここで、それらの追加の化学的部分は同一であるか若しくは同一でないか、又は同じカテゴリー（例えば、炭水化物部分、糖部分、ターゲティング部分等）であるか若しくは同じカテゴリーでない。

【０５５０】

一部の実施形態において、追加の化学的部分はターゲティング部分である。一部の実施形態において、追加の化学的部分は炭水化物部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、追加の化学的部分は脂質部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、追加の化学的部分は、例えば、σ受容体、アシアロ糖タンパク質受容体等の細胞受容体に対するリガンド部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、リガンド部分は、σ受容体のリガンド部分であり得るアニスアミド部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、リガンド部分は、アシアロ糖タンパク質受容体のリガンド部分であり得るＧａｌＮＡｃ部分であるか又はそれを含む。

【０５５１】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のリンカー及び追加の化学的部分（例えば、ターゲティング部分）を含むことができ、及び／又はキラル制御されていても又はキラル制御されていなくてもよく、及び／又は本明細書に記載されるとおりの塩基配列及び／又は１つ以上の修飾及び／又はフォーマットを有し得る。

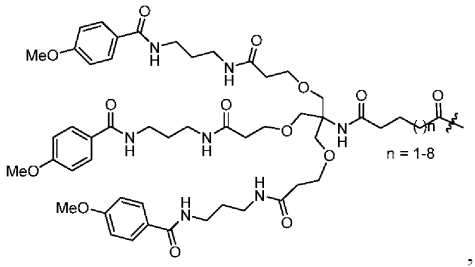
【０５５２】

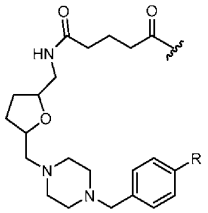
様々なリンカー、炭水化物部分及びターゲティング部分を、当技術分野において公知の多くを含め、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、炭水化物部分はターゲティング部分である。一部の実施形態において、ターゲティング部分は炭水化物部分である。

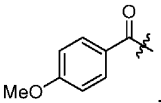
【０５５３】

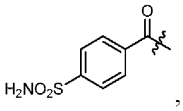
一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、送達に好適な追加の化学的部分、例えば、グルコース、ＧｌｕＮＡｃ（Ｎ－アセチルアミングルコサミン）、アニスアミド、又は

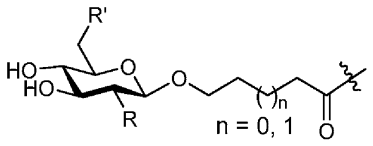
【化４２】

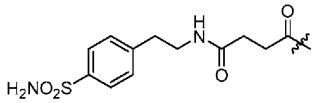




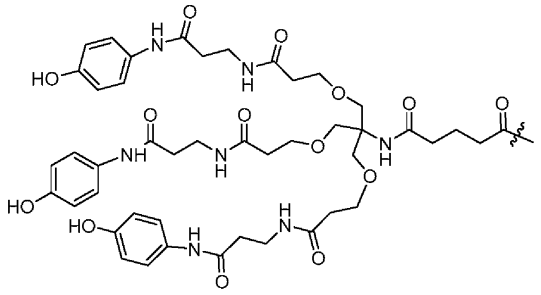


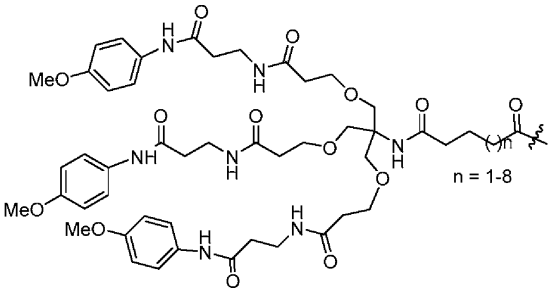


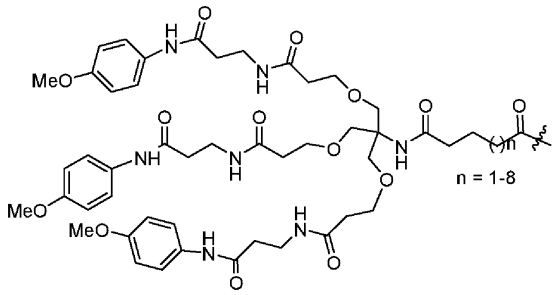




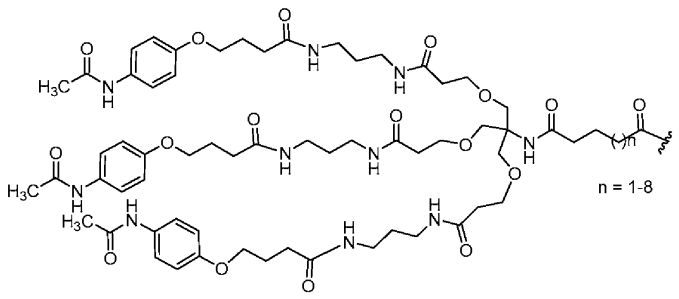
R = NHAc, R' = OH; R = NHCOC6H4OMe (p-アニソイル), R'=OH;
R = NHAc, R' = NHCOC6H4OMe (p-アニソイル);
R = OH, R' = NHCOC6H4OMe (p-アニソイル)





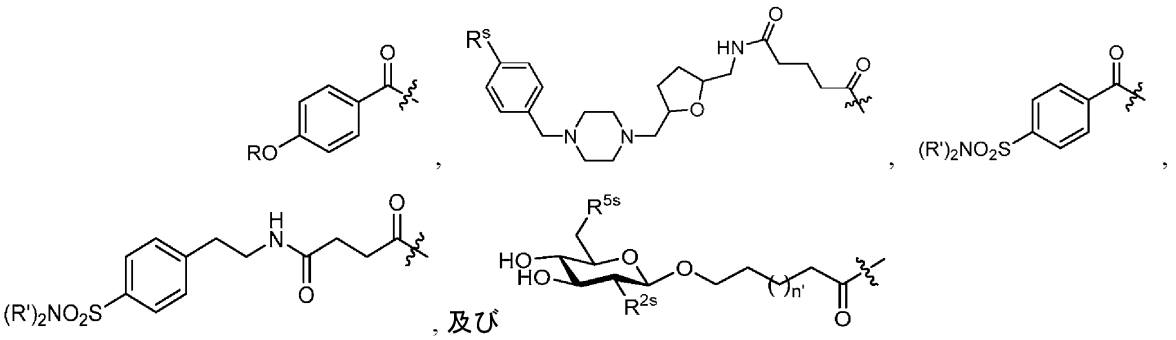


及び



から選択される構造を含む。一部の実施形態において、ｎは１である。一部の実施形態において、ｎは２である。一部の実施形態において、ｎは３である。一部の実施形態において、ｎは４である。一部の実施形態において、ｎは５である。一部の実施形態において、ｎは６である。一部の実施形態において、ｎは７である。一部の実施形態において、ｎは８である。

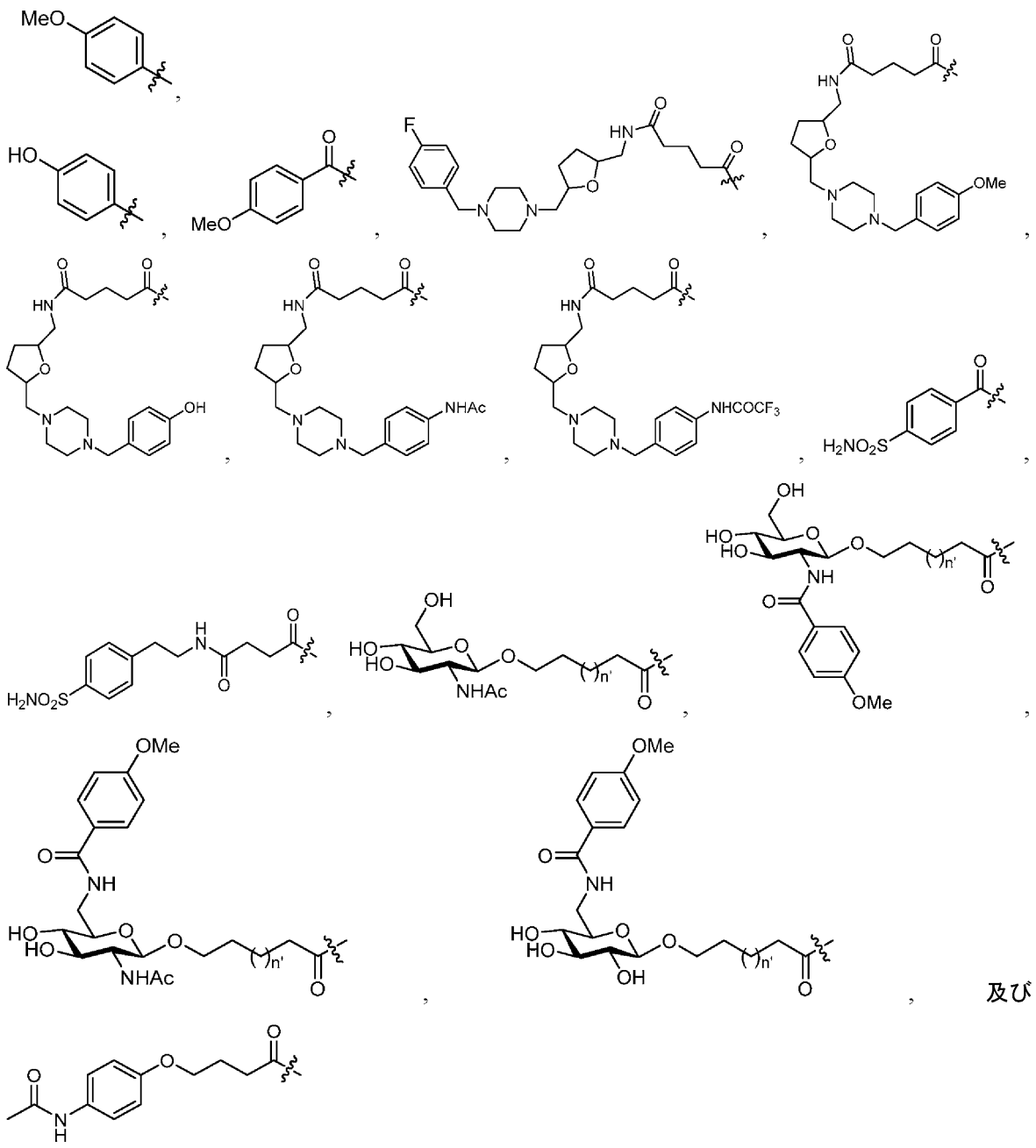
【０５５４】
一部の実施形態において、追加の化学的部分は、様々なオリゴヌクレオチドに組み込まれる様々な追加の化学的部分の例を含め、実施例に記載されるもののいずれかである。
【０５５５】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドを中枢神経系の細胞へと標的化する能力を有する。
【０５５６】
一部の実施形態において、追加の化学的部分は細胞受容体リガンドを含むか又はそれである。一部の実施形態において、追加の化学的部分は、タンパク質結合剤、例えば、細胞表面タンパク質に結合するものを含むか又はそれである。かかる部分は、とりわけ、対応する受容体又はタンパク質を発現する細胞へとオリゴヌクレオチドを標的化して送達するのに有用であり得る。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの追加の化学的部分はアニスアミド又はその誘導体若しくは類似体を含み、σ１受容体などの特定の受容体を発現する細胞へとオリゴヌクレオチドを標的化する能力を有する。
【０５５７】
一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、その標的を発現する生体細胞及び／又は組織への投与用に製剤化される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドを細胞へと標的化する能力を有する。
【０５５８】
一部の実施形態において、追加の化学的部分は、任意選択で置換されているフェニル、
【化４３】



、及び

（式中、ｎ’は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０であり、及び他の各可変要素は本開示に記載されるとおりである）から選択される。一部の実施形態において、Ｒ^{s}はＦである。一部の実施形態において、Ｒ^{s}はＯＭｅである。一部の実施形態において、Ｒ^{s}はＯＨである。一部の実施形態において、Ｒ^{s}はＮＨＡｃである。一部の実施形態において、Ｒ^{s}はＮＨＣＯＣＦ$_{3}$である。一部の実施形態において、Ｒ’はＨである。一部の実施形態において、ＲはＨである。一部の実施形態において、Ｒ^{2s}はＮＨＡｃであり、且つＲ^{5s}はＯＨである。一部の実施形態において、Ｒ^{2s}はｐ－アニソイルであり、且つＲ^{5s}はＯＨである。一部の実施形態において、Ｒ^{2s}はＮＨＡｃであり、且つＲ^{5s}はｐ－アニソイルである。一部の実施形態において、Ｒ^{2s}はＯＨであり、且つＲ^{5s}はｐ－アニソイルである。一部の実施形態において、追加の化学的部分は、

【化４４】



から選択される。一部の実施形態において、ｎ’は１である。一部の実施形態において、ｎ’は０である。一部の実施形態において、ｎ”は１である。一部の実施形態において、ｎ”は２である。

【０５５９】

一部の実施形態において、追加の化学的部分は、アシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰＲ）リガンドであるか又はそれを含む。

【０５６０】

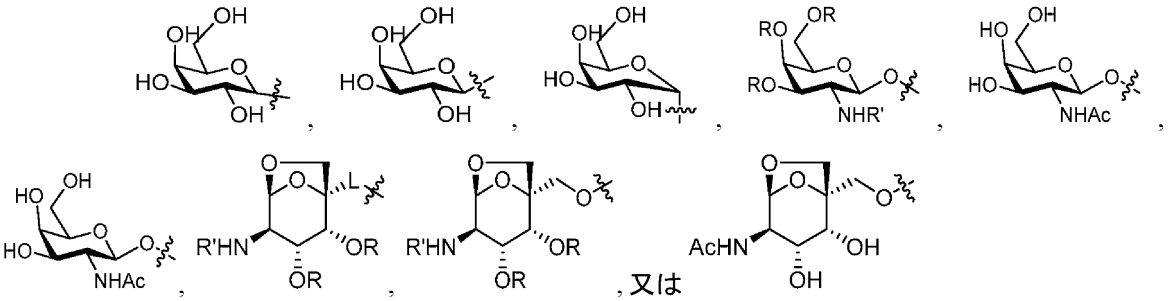
いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、ＡＳＧＰＲ１がマウスの海馬領域及び／又は小脳プルキンエ細胞層に発現するという報告もあることを注記する。http://mouse.brain-map.org/experiment/show/2048

【０５６１】

様々な他のＡＳＧＰＲリガンドが当技術分野において公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、ＡＳＧＰＲリガンドは炭水化物である。一

部の実施形態において、ＡＳＧＰＲリガンドはＧａｌＮａｃ又はその誘導体若しくは類似体である。一部の実施形態において、ＡＳＧＰＲリガンドは、Sanhueza et al. J. Am. Chem. Soc., 2017, 139 (9), pp 3528-3536に記載されるものである。一部の実施形態において、ＡＳＧＰＲリガンドは、Mamidyala et al. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, pp 1978－1981に記載されるものである。一部の実施形態において、ＡＳＧＰＲリガンドは、米国特許出願公開第２０１６０２０７９５３号に記載されるものである。一部の実施形態において、ＡＳＧＰＲリガンドは、例えば、米国特許出願公開第２０１６０２０７９５３号に開示される置換－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－２，３－ジオール誘導体である。一部の実施形態において、ＡＳＧＰＲリガンドは、例えば、米国特許出願公開第２０１５０３２９５５５号に記載されるものである。一部の実施形態において、ＡＳＧＰＲリガンドは、例えば、米国特許出願公開第２０１５０３２９５５５号に開示される置換－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－２，３－ジオール誘導体である。一部の実施形態において、ＡＳＧＰＲリガンドは、米国特許第８８７７９１７号、米国特許出願公開第２０１６０３７６５８５号、米国特許出願公開第１００８６０８１号、又は米国特許第８１０６０２２号に記載されるものである。これらの文献に記載されるＡＳＧＰＲリガンドは、参照により本明細書に援用される。当業者は、これらの文献に記載されるものを含め、ＡＳＧＰＲに対する化学的部分の結合性を評価するための様々な技術が当技術分野において公知であり、本開示において利用し得ることを理解するであろう。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドはＡＳＧＰＲリガンドにコンジュゲートされる。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドはＡＳＧＰＲリガンドを含む。一部の実施形態において、追加の化学的部分は、ＡＳＧＰＲリガンドを含み、

【化４５】

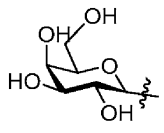


（式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである）である。一部の実施形態において、Ｒは－Ｈである。一部の実施形態において、Ｒ’は－Ｃ（Ｏ）Ｒである。

【０５６２】

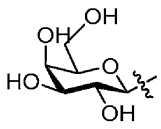
一部の実施形態において、追加の化学的部分は、

【化４６】



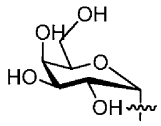
であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、追加の化学的部分は、

【化４７】



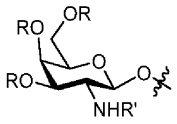
であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、追加の化学的部分は、

【化４８】



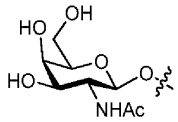
であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、追加の化学的部分は、

【化４９】



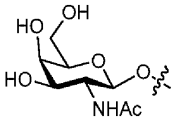
であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、追加の化学的部分は、任意選択で置換されている

【化５０】



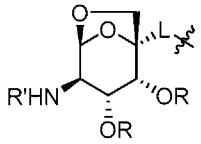
であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、追加の化学的部分は、

【化５１】



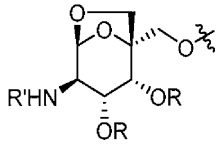
であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、追加の化学的部分は、

【化５２】



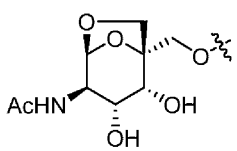
であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、追加の化学的部分は、

【化５３】



であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、追加の化学的部分は、

【化５４】



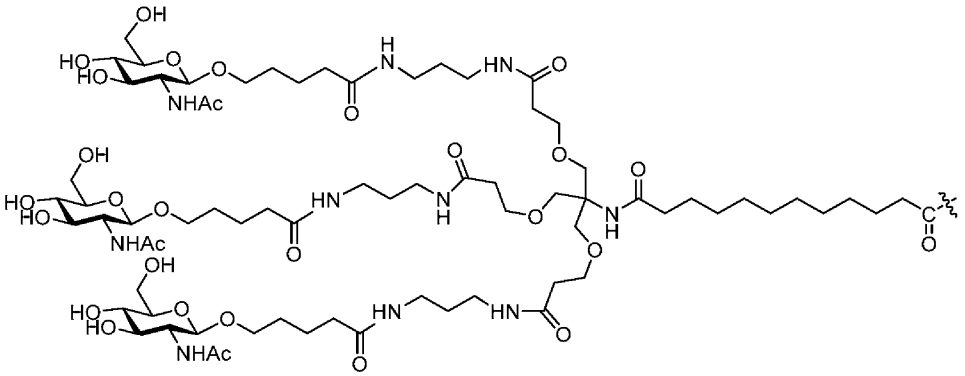
であるか又はそれを含む。

【０５６３】

一部の実施形態において、追加の化学的部分は、例えば標的細胞に結合することのできる１つ以上の部分を含む。例えば、一部の実施形態において、追加の化学部分は１つ以上のタンパク質リガンド部分を含み、例えば、一部の実施形態において、追加の化学的部分は、その各々が独立にＡＳＧＰＲリガンドである複数の部分を含む。一部の実施形態において、Ｍｏｄ００１及びＭｏｄ０８３にあるように、追加の化学的部分は３つのかかるリガンドを含む。

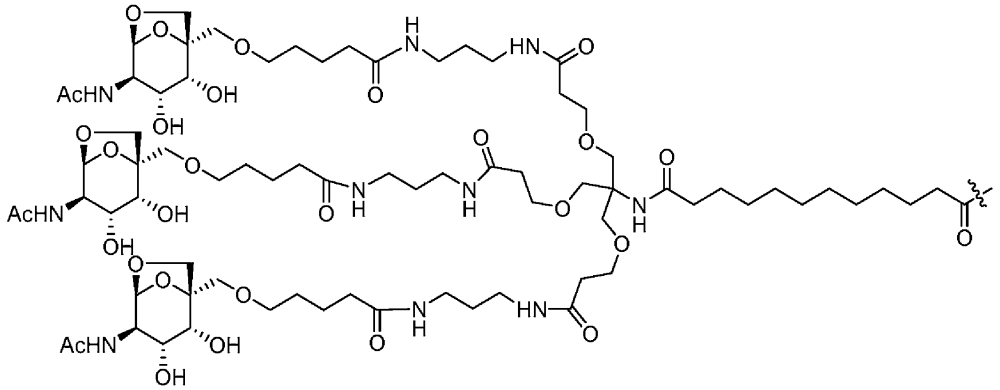
Ｍｏｄ００１：

【化５５】



Ｍｏｄ０８３：

【化５６】



【０５６４】

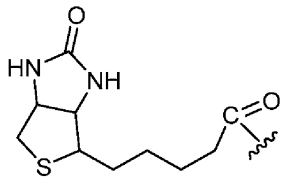
一部の実施形態において、追加の化学的部分は、本明細書において例えば表１に記載されるＭｏｄ基である。

【０５６５】

一部の実施形態において、追加の化学的部分は、

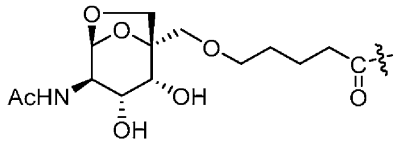
Ｍｏｄ０１２（非限定的な例として、Ｌ００１などのリンカーの－ＮＨ－に連結する－Ｃ（Ｏ）－を有する）：

【化５７】



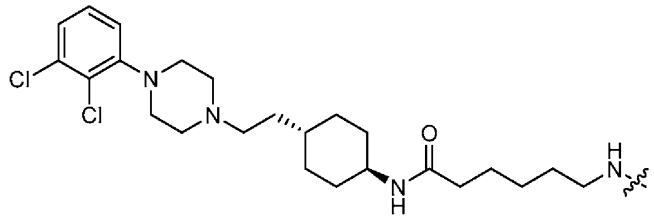
Ｍｏｄ０３９（非限定的な例として、Ｌ００１又はＬ００４などのリンカーの－ＮＨ－に連結する－Ｃ（Ｏ）－を有する）：

【化５８】



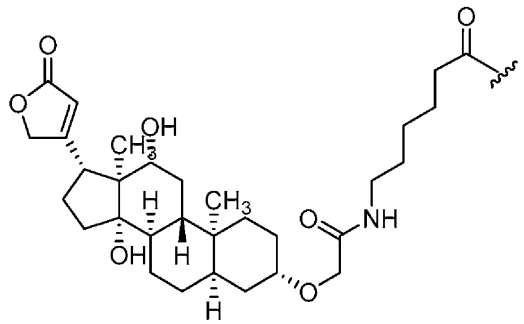
Ｍｏｄ０６２（非限定的な例として、Ｌ００８などのリンカーの－Ｃ（Ｏ）－に連結する－ＮＨ－を有する）：

【化５９】



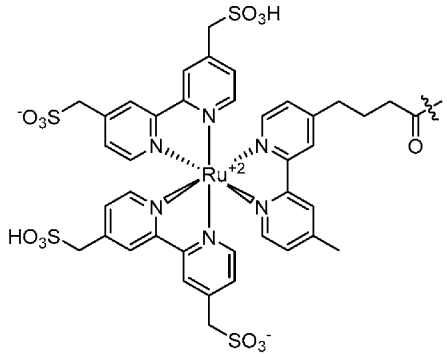
Ｍｏｄ０８５（非限定的な例として、Ｌ００１又はＬ００４などのリンカーの－ＮＨ－に連結する－Ｃ（Ｏ）－を有する）：

【化６０】



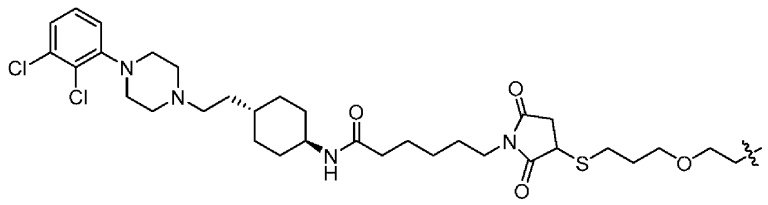
Ｍｏｄ０８６（非限定的な例として、Ｌ００１又はＬ００４の－ＮＨ－に連結する－Ｃ（Ｏ）－を有する）：

【化６１】



Ｍｏｄ０９４（非限定的な例として、リン酸又はホスホロチオエートを介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端又は３’末端に結合している）：

【化６２】

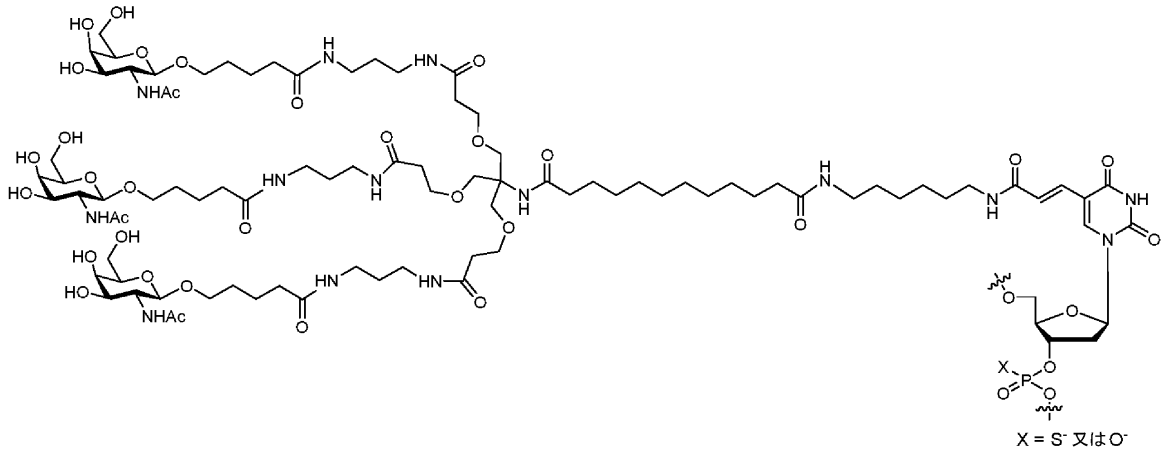


であるか又はそれを含む。

【０５６６】

一部の実施形態において、追加の化学的部分はＭｏｄ００１である。一部の実施形態において、追加の化学的部分はＭｏｄ０８３である。一部の実施形態において、追加の化学的部分、例えばＭｏｄ基は、オリゴヌクレオチドの残りの部分に直接（例えば、リンカーなしに）コンジュゲートされる。一部の実施形態において、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドの残りの部分にリンカーを介してコンジュゲートされる。一部の実施形態において、追加の化学的部分、例えばＭｏｄ基は、オリゴヌクレオチドの核酸塩基、糖及び／又はインターヌクレオチド結合に直接、及び／又はリンカーを介して連結され得る。一部の実施形態において、Ｍｏｄ基は、直接か、又はリンカーを介するかのいずれかにより、糖に連結される。一部の実施形態において、Ｍｏｄ基は、直接か、又はリンカーを介するかのいずれかにより、５’末端糖に連結される。一部の実施形態において、Ｍｏｄ基は、直接か、又はリンカーを介するかのいずれかにより、５’炭素で５’末端糖に連結される。例えば、表１の様々なオリゴヌクレオチドを参照されたい。一部の実施形態において、Ｍｏｄ基は、直接か、又はリンカーを介するかのいずれかにより、３’末端糖に連結される。一部の実施形態において、Ｍｏｄ基は、直接か、又はリンカーを介するかのいずれかにより、３’炭素で３’末端糖に連結される。一部の実施形態において、Ｍｏｄ基は、直接か、又はリンカーを介するかのいずれかにより、核酸塩基に連結される。一部の実施形態において、Ｍｏｄ基は、直接か、又はリンカーを介するかのいずれかにより、インターヌクレオチド結合に連結される。例えば、一部の実施形態において、追加の化学的部分は、核酸塩基：

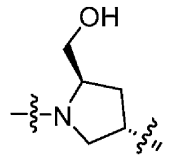
【化６３】



に連結され得る。ある種の追加の化学的部分（例えば、脂質部分、ターゲティング部分、炭水化物部分）及び追加の化学的部分をオリゴヌクレオチド鎖に連結するリンカーについては、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、又は国際公開第２０１８／０９８２６４号（これらの各々の追加の化学的部分及びリンカーは、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されており、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、追加の化学

的部分はジゴキシゲニン又はビオチン又はこれらの誘導体である。
【０５６７】
一部の実施形態において、追加の化学的部分は、国際公開第２０１２／０３０６８３号に記載されるものである。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、国際公開第２０１２／０３０６８３号に記載される化学構造（例えば、リンカー、脂質、可溶化基、及び／又はターゲティングリガンド）を含む。
【０５６８】
一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、米国特許第５，６８８，９４１号；同第６，２９４，６６４号；同第６，３２０，０１７号；同第６，５７６，７５２号；同第５，２５８，５０６号；同第５，５９１，５８４号；同第４，９５８，０１３号；同第５，０８２，８３０号；同第５，１１８，８０２号；同第５，１３８，０４５号；同第６，７８３，９３１号；同第５，２５４，４６９号；同第５，４１４，０７７号；同第５，４８６，６０３号；同第５，１１２，９６３号；同第５，５９９，９２８号；同第６，９００，２９７号；同第５，２１４，１３６号；同第５，１０９，１２４号；同第５，５１２，４３９号；同第４，６６７，０２５号；同第５，５２５，４６５号；同第５，５１４，７８５号；同第５，５６５，５５２号；同第５，５４１，３１３号；同第５，５４５，７３０号；同第４，８３５，２６３号；同第４，８７６，３３５号；同第５，５７８，７１７号；同第５，５８０，７３１号；同第５，４５１，４６３号；同第５，５１０，４７５号；同第４，９０４，５８２号；同第５，０８２，８３０号；同第４，７６２，７７９号；同第４，７８９，７３７号；同第４，８２４，９４１号；同第４，８２８，９７９号；同第５，５９５，７２６号；同第５，２１４，１３６号；同第５，２４５，０２２号；同第５，３１７，０９８号；同第５，３７１，２４１号；同第５，３９１，７２３号；同第４，９４８，８８２号；同第５，２１８，１０５号；同第５，１１２，９６３号；同第５，５６７，８１０号；同第５，５７４，１４２号；同第５，５７８，７１８号；同第５，６０８，０４６号；同第４，５８７，０４４号；同第４，６０５，７３５号；同第５，５８５，４８１号；同第５，２９２，８７３号；同第５，５５２，５３８号；同第５，５１２，６６７号；同第５，５９７，６９６号；同第５，５９９，９２３号；同第７，０３７，６４６号；同第５，５８７，３７１号；同第５，４１６，２０３号；同第５，２６２，５３６号；同第５，２７２，２５０号；又は同第８，１０６，０２２号に記載される追加の化学的部分及び／又は修飾（例えば、核酸塩基、糖、インターヌクレオチド結合等の修飾）を含む。
【０５６９】
一部の実施形態において、追加の化学的部分、例えばＭｏｄは、リンカーを介して連結される。当技術分野では、様々なリンカーが利用可能であり、例えば、様々な部分をタンパク質（例えば、抗体－薬物コンジュゲートを形成するため抗体）、核酸等とコンジュゲートするために利用されるものなど、本開示において利用し得る。特定の有用なリンカーが、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、又は国際公開第２０１８／２３７１９４号（これらの各々のリンカー部分は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されている。一部の実施形態において、リンカーは、非限定的な例として、Ｌ００１、Ｌ００４、Ｌ００９又はＬ０１０である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドはリンカーを含むが、リンカー以外の追加の化学的部分は含まない。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドはリンカーを含むが、リンカー以外の追加の化学的部分は含まず、ここで、リンカーは、Ｌ００１、Ｌ００４、Ｌ００９、又はＬ０１０である。
【０５７０】
Ｌ００３：

【化６４】



リンカー。一部の実施形態において、これは、存在する場合にはＭｏｄに（Ｍｏｄがない場合、－Ｈに）そのアミノ基で連結され、オリゴヌクレオチド鎖の５’末端又は３’末端に、例えば、結合（例えば、リン酸結合（Ｏ又はＰＯ）又はホスホロチオエート結合（キラル制御されていなくても、又はキラル制御されていても（Ｓｐ又はＲｐ）、いずれであり得る））を介して連結される。

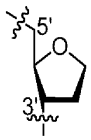
【０５７１】

Ｌ００９：－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－。一部の実施形態において、Ｍｏｄがないオリゴヌクレオチドの５’末端にＬ００９が存在するとき、Ｌ００９の一方の末端は－ＯＨに連結され、他方の末端はオリゴヌクレオチド鎖の５’炭素に、例えば、結合（例えば、リン酸結合（Ｏ又はＰＯ）又はホスホロチオエート結合（キラル制御されていなくても、又はキラル制御されていても（Ｓｐ又はＲｐ）、いずれであり得る））を介して連結される。

【０５７２】

Ｌ０１０：

【化６５】



一部の実施形態において、Ｍｏｄがないオリゴヌクレオチドの５’末端にＬ０１０が存在するとき、Ｌ０１０の５’炭素は－ＯＨに連結され、３’炭素はオリゴヌクレオチド鎖の５’炭素に、例えば、結合（例えば、リン酸結合（Ｏ又はＰＯ）又はホスホロチオエート結合（キラル制御されていなくても、又はキラル制御されていても（Ｓｐ又はＲｐ）、いずれであり得る））を介して連結される。

【０５７３】

追加の化学的部分を含むオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、ＷＶ－１０４８３、ＷＶ－１０４８４、ＷＶ－１０４８５、ＷＶ－１０４８６、ＷＶ－１０６３１、ＷＶ－１０６３２、ＷＶ－１０６３３、ＷＶ－１０６４０、ＷＶ－１０６４１、ＷＶ－１０６４２、ＷＶ－１０６４３、ＷＶ－１０６４４、ＷＶ－１１５６９、ＷＶ－１１５７０、ＷＶ－１１５７１、及びＷＶ－２０２１３が挙げられる。

【０５７４】

オリゴヌクレオチド多量体

一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドの多量体を提供する。一部の実施形態において、単量体の少なくとも１つは、提供されるオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、単量体の少なくとも１つは、ＨＴＴオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、多量体は、同じオリゴヌクレオチドの多量体である。一部の実施形態において、多量体は、構造的に異なるオリゴヌクレオチドの多量体である。一部の実施形態において、多量体は、その塩基配列が同じでないオリゴヌクレオチドの多量体である。一部の実施形態において、多量体の各オリゴヌクレオチドは、独立に、その独自の経路、例えば、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）、ＲＮアーゼＨ依存性等を通じてその機能を果たす。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドはオリゴマー又はポリマー形態で存在し、ここで、１つ以上のオリゴヌクレオチド部分は、オリゴヌクレオチド部分の核酸塩基、糖、及び／又はインターヌクレオチド結合でリンカーによって一体に結合

される。

【０５７５】

一部の実施形態において、多量体は２つのオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態において、多量体は３つのオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態において、多量体は４つのオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態において、多量体は５つのオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態において、多量体は２つのＨＴＴオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態において、多量体は３つのＨＴＴオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態において、多量体は４つのＨＴＴオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態において、多量体は５つのＨＴＴオリゴヌクレオチドを含む。

【０５７６】

一部の実施形態において、多量体は、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、又は国際公開第２０１８／０９８２６４号（これらの各々の多量体は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載される多量体構造を有する。

【０５７７】

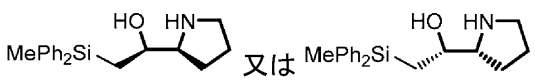
オリゴヌクレオチド及び組成物の作製

オリゴヌクレオチド及び組成物の作製には、様々な方法を利用することができ、及び本開示において利用することができる。例えば、従来のホスホロアミダイト化学を利用して立体的にランダムなオリゴヌクレオチド及び組成物を調製することができ、例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、又は国際公開第２０１８／２３７１９４号（これらの各々の試薬及び方法は、参照により本明細書に援用される）に記載されるとおり、特定の試薬及びキラル制御された技術を利用してキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を調製することができる。

【０５７８】

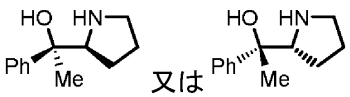
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド及びその組成物のキラル制御された／立体選択的な調製は、例えば単量体ホスホロアミダイトの一部としての、キラル補助基の利用を含む。かかるキラル補助基試薬及びホスホロアミダイトの例は、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、又は国際公開第２０１８／２３７１９４号（これらの各々のキラル補助基試薬及びホスホロアミダイトは、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されている。一部の実施形態において、キラル補助基は、

【化６６】



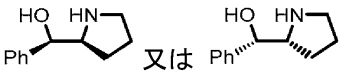
（ＤＰＳＥキラル補助基）である。一部の実施形態において、キラル補助基は、

【化６７】



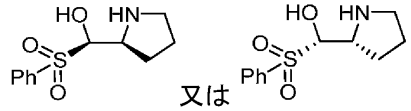
である。一部の実施形態において、キラル補助基は、

【化６８】



である。一部の実施形態において、キラル補助基は、

【化６９】

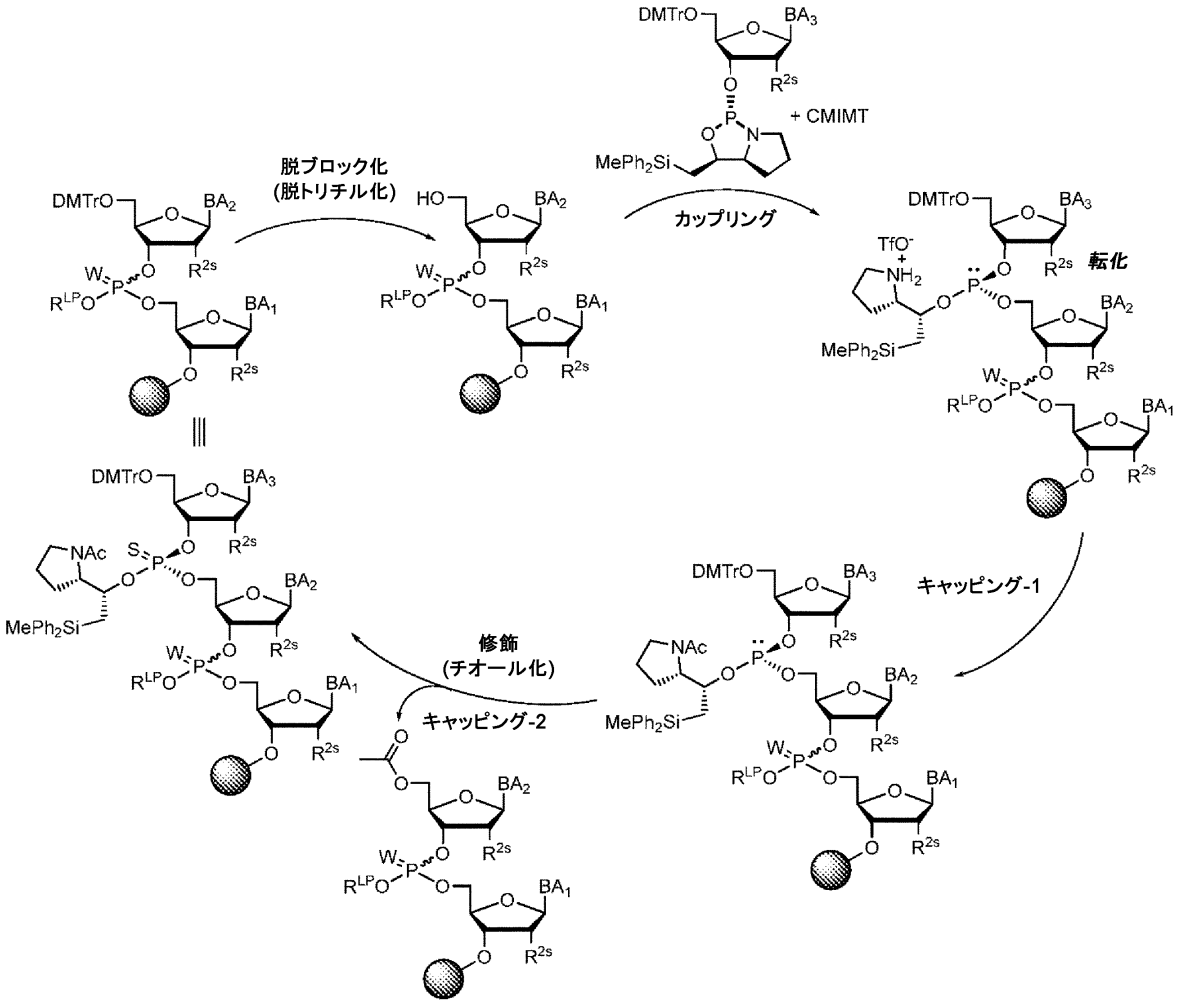


（ＰＳＭキラル補助基）である。

【０５７９】

一部の実施形態において、キラル制御された調製技術については、オリゴヌクレオチド合成サイクル、試薬及び条件を含め、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、又は国際公開第２０１８／０９８２６４号（これらの各々のオリゴヌクレオチド合成方法、サイクル、試薬及び条件は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されている。一部の実施形態において、ＤＰＳＥキラル補助基を使用した有用なオリゴヌクレオチド合成サイクルを以下に示し、ここで、BA_1、BA_2及びBA_3の各々は、独立に、ＢＡであり、R^{LP}は－Ｌ－R^1であり、及び他の各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【化７０】



【０５８０】

合成後、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、典型的には更に精製される。好適な精製技術が、限定はされないが、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、又は国際公開第２０１８／２３７１９４号（これらの各々の精製技術は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されるものを含め、広く公知であり、当業者により実施されている。

【０５８１】

一部の実施形態において、サイクルは、カップリング、キャッピング、修飾及び脱ブロック化を含むか又はそれからなる。一部の実施形態において、サイクルは、カップリング、キャッピング、修飾、キャッピング及び脱ブロック化を含むか又はそれからなる。これらのステップは、典型的にはそれらの列挙順に実施されるが、一部の実施形態では、当業者が理解するとおり、特定のステップ、例えば、キャッピング及び修飾の順序が変更され得る。必要であれば、当業者が合成においてしばしば実施するとおり、変換、収率及び／又は純度を向上させるため１つ以上のステップを繰り返し得る。例えば、一部の実施形態では、カップリングが繰り返され得；一部の実施形態では、修飾（例えば、＝Ｏを導入するための酸化、＝Ｓを導入するための硫化等）が繰り返され得；一部の実施形態では、カ

ップリングが修飾の後に繰り返され、それによりＰ（ＩＩＩ）結合が、特定の状況下でより高い安定性であり得るＰ（Ｖ）結合に変換され得、及び常法どおり、カップリングの後に修飾が行われ、新規に形成されたＰ（ＩＩＩ）結合がＰ（Ｖ）結合に変換される。一部の実施形態において、ステップが繰り返される場合、異なる条件（例えば、濃度、温度、試薬、時間等）が用いられ得る。

【０５８２】

例えば様々な経路で対象に投与するための、提供されるオリゴヌクレオチドの製剤化技術及び／又は医薬組成物の調製技術は、例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、又は国際公開第２０１８／２３７１９４号及びそこに引用される文献に記載されるものなど、当技術分野で容易に入手可能であり、本開示において利用することができる。

【０５８３】

生物学的適用

当業者が理解するとおり、オリゴヌクレオチドは、複数の目的に有用である。一部の実施形態において、提供される技術（例えば、オリゴヌクレオチド、組成物、方法等）は、様々な転写物（例えば、ＲＮＡ）及び／又はそれによってコードされる産物（例えば、タンパク質）のレベル及び／又は活性を低下させるのに有用である。一部の実施形態において、提供される技術は、ＲＮＡ、例えば、ＨＴＴ　ＲＮＡ転写物のレベル及び／又は活性を低下させる。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、そのオリゴヌクレオチド又は組成物が存在しないこと、参照オリゴヌクレオチド又は組成物が存在すること、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件と比較して、転写物、例えばＨＴＴ転写物のノックダウンの向上をもたらす。様々なオリゴヌクレオチドの特定の例示的適用及び／又は使用及び作製方法については、米国特許第９３９４３３３号、米国特許第９７４４１８３号、米国特許第９６０５０１９号、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、又は国際公開第２０１８／２３７１９４号に記載されている。

【０５８４】

例えば、一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ遺伝子産物の発現、活性及び／又はレベルの減少を媒介する能力を有するＨＴＴオリゴヌクレオチドである。ＨＴＴオリゴヌクレオチドによって媒介される向上は、限定はされないが、ＨＴＴ関連障害又はその症状の治療及び／又は予防を含め、任意の所望の生物学的機能の向上であり得る。

【０５８５】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば、オリゴヌクレオチド、及び／又はその組成物は、標的遺伝子の活性及び／又は機能を調節することができる。一部の実施形態において、標的遺伝子は、それに関する１つ以上の遺伝子産物（例えば、ＲＮＡ及び／又はタンパク質産物）の発現及び／又は活性を変化させることが意図される遺伝子である。多くの実施形態において、標的遺伝子は、阻害することが意図される。従って、本明細書に記載されるとおりのオリゴヌクレオチドが特定の標的遺伝子に作用すると、そのオリゴヌクレオチドが存在する場合、それが存在しない場合と比べてその遺伝子の１つ以上の遺伝子産物の存在及び／又は活性が変化する。一部の実施形態において、標的遺伝子はＨＴＴである。

【０５８６】
一部の実施形態において、標的配列は、オリゴヌクレオチドがハイブリダイズする遺伝子又はその転写物の配列である。一部の実施形態において、標的配列は、オリゴヌクレオチドの配列、又はその中の連続残基の配列と完全に相補的又は実質的に相補的である（例えば、オリゴヌクレオチドは、標的配列の厳密な相補体である標的結合配列を含む）。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド（の関連性のある一部分）とその標的配列との間に少数の差異／ミスマッチが許容される。多くの実施形態において、標的配列は標的遺伝子内に存在する。多くの実施形態において、標的配列は、標的遺伝子から産生される転写物（例えば、ｍＲＮＡ及び／又はプレｍＲＮＡ）内に存在する。一部の実施形態において、標的配列は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドがハイブリダイズするＨＴＴ遺伝子又はその転写物の配列であるＨＴＴ標的配列である。
【０５８７】
一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、病態、障害又は疾患に関連する転写物及び／又はそれによってコードされる産物のレベル及び／又は活性を低下させることによる様々な病態、障害又は疾患の治療に有用である。一部の実施形態において、本開示は、病態、障害又は疾患の予防又は治療方法であって、病態、障害又は疾患に罹り易い又はそれに罹患している対象に、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド又は提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、転写物の一部分であるか又はそれと相補的である塩基配列であり、この転写物は、病態、障害又は疾患に関連するものである。一部の実施形態において、塩基配列は、同じ病態、障害又は疾患との関連性がない他の転写物と比べて、病態、障害又は疾患に関連する転写物、例えばＨＴＴ転写物に選択的に結合するようなものである。一部の実施形態において、病態、障害又は疾患は、ＨＴＴに関連する。
【０５８８】
一部の実施形態において、標的転写物の標的配列と相補的な塩基配列である共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を投与することにより疾患を治療する方法において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物として、本開示に記載されるとおりのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含む改良であって、それがノックダウン系内で標的転写物と接触したとき、その組成物が存在しないこと、参照組成物が存在すること、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比べて転写物のノックダウンが向上することを特徴とする改良を提供する。一部の実施形態において、参照組成物は、同じ配列又は化学構成のオリゴヌクレオチドのラセミ体製剤である。一部の実施形態において、標的転写物はＨＴＴ転写物である。
【０５８９】
一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、転写物に結合し、転写物（例えば、ＨＴＴ　ＲＮＡ）のノックダウンを向上させることができる。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１つ以上の好適な条件下で同等のオリゴヌクレオチドよりも高い効率をもって、ノックダウン、例えばＨＴＴノックダウンを改善する。
【０５９０】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド、又はその組成物は、インビトロで細胞において１ｎｍ以下のオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド濃度で、標的遺伝子、例えばＨＴＴ、又はその遺伝子産物の発現又はレベルの減少を媒介する能力を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド、又はその組成物は、インビトロで細胞において５ｎｍ以下のオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド濃度で、標的遺伝子、例えばＨＴＴ、又はその遺伝子産物の発現又はレベルの減少を媒介する能力を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド、又はその組成物は、インビトロで細胞において１０ｎｍ以下のオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド濃度で、標的遺伝子、例えばＨＴＴ、又はその遺伝子産物の発現又

はレベルの減少を媒介する能力を有する。

【０５９１】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物の活性は、好適な条件、例えば、細胞ベースのインビトロアッセイにおいて標的遺伝子又はその遺伝子産物の発現又はレベルを５０％減少させるための阻害濃度であるＩＣ５０によって評価され得る。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、０．００１、０．０１、０．１、０．５、１、２、５、１０、５０、１００、２００、５００又は１０００ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、インビトロで１つ又は複数の細胞において約１０ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、インビトロで１つ又は複数の細胞において約５ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、インビトロで１つ又は複数の細胞において約２ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、インビトロで１つ又は複数の細胞において約１ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、インビトロで１つ又は複数の細胞において約０．５ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、インビトロで１つ又は複数の細胞において約０．１ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、インビトロで１つ又は複数の細胞において約０．０１ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、インビトロで１つ又は複数の細胞において約０．００１ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。

【０５９２】

一部の実施形態において、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチドの立体化学パターンは、本明細書に記載される立体化学パターン又はその任意の一部分を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される立体化学パターンを含み、ＲＮアーゼＨ媒介性ノックダウンを導く能力を有する。一部の実施形態において、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される立体化学パターンを含み、ＲＮアーゼＨ媒介性ＨＴＴノックダウンを導く能力を有する。

【０５９３】

一部の実施形態において、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される修飾又は修飾パターンを含む。一部の実施形態において、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される修飾パターンを含み、ＲＮアーゼＨ媒介性ＨＴＴノックダウンを導く能力を有する。一部の実施形態において、修飾又は修飾パターンは、糖修飾、例えば、糖の２’位における修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）の修飾又は修飾パターンである。

【０５９４】

関連ＳＮＰを標的化することによるハンチントン病関連アレルのターゲティング

本開示のオリゴヌクレオチドは、とりわけ、高い特異性を提供することができる。例えば、一部の実施形態において、ＨＴＴを標的化するオリゴヌクレオチドは、アレル特異的ノックダウンを媒介する能力を有し、ここで、ＨＴＴ（又はその遺伝子産物）の突然変異体ＨＤ関連アレルが、関連性のない又は関連性が低いアレル、例えば野生型アレルと比べて一層大幅にノックダウンされる。一部の実施形態において、ＨＤ関連アレルは伸長ＣＡＧリピートを含む。一部の実施形態において、アレル特異的ノックダウンは、疾患関連ＨＴＴアレルのＣＡＧ領域を標的化するのでなく、むしろ同じ遺伝子材料上の別の遺伝子座を標的化するＨＴＴオリゴヌクレオチドで達成される。本明細書において実証されるとおり、突然変異を有する転写物、例えばｍＲＮＡを標的化するが、その突然変異の部位を直接標的化するのではない核酸療法を設計することができる。代わりに、核酸療法は、一塩基変異多型（ＳＮＰ）など、突然変異（例えば、ＨＴＴの伸長ＣＡＧ）と同じ転写物、例

えばｍＲＮＡ上にある別の遺伝子座を標的化することができる。
【０５９５】
一部の実施形態では、ハンチントン病（ＨＤ）など、ある遺伝子の１つの突然変異したコピーが疾患を引き起こすのに十分な常染色体優性疾患の治療については、疾患原因アレルに対応する転写物、例えばｍＲＮＡを選択的に標的化することが好ましい。一部の実施形態において、この目標を達成するための戦略には、ＳＮＰの１つのバリアントが高頻度で疾患原因突然変異に関連する場合、ＳＮＰ、例えばＨＴＴ　ＳＮＰを標的化する能力を有するオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドを使用することが関わる。
【０５９６】
一部の実施形態において、ＳＮＰは、ゲノム中の特定の位置に起こる単一のヌクレオチドの変異であり、ここで、各変異は、集団内で幾らかの認め得る程度（例えば、１％超）で存在する。一部の実施形態において、用語「一塩基変異多型」及び「ＳＮＰ」は、本明細書で使用されるとき、同じ種の個体のゲノム間にある単一ヌクレオチドの変異を指す。例えば、ヒトゲノム中の特定の塩基位置において、ほとんどの個体では塩基Ｃが出現し得るが、認め得る少数の個体では、その位置が塩基Ａによって占められている。この特定の塩基位置にはＳＮＰがあり、これらの２つの可能なヌクレオチド変異－Ｃ又はＡ－が、この塩基位置についてのアレル（又はバリアント又はアイソフォーム）と言われる。一部の実施形態において、異なるアレルは２つのみである。一部の実施形態において、ＳＮＰは３アレル性であり、ここで、集団内に３つの異なる塩基変異が共存し得る。Hodgkinson et al. 2009 Genetics 1. doi:10.4172/2157-7145.1000107。一部の実施形態において、ＳＮＰは、単一ヌクレオチドの欠失又は挿入であり得る。一般に、ＳＮＰはゲノムに比較的高頻度で起こり、遺伝的多様性に寄与し得る。一部の実施形態において、ＳＮＰの局在は、横に高度に保存された配列が位置する。一部の実施形態において、個体は各ＳＮＰ部位でアレルに関してホモ接合体又はヘテロ接合体であり得る。ヘテロ接合体ＳＮＰアレルは、鑑別的な多型であり得る。ＳＮＰは、任意選択で本明細書において実証されるとおりの選択性を伴い、オリゴヌクレオチドによって標的化され得る。
【０５９７】
確定済みのアノテーション付きＳＮＰの大規模コレクションが公開されている（例えば、The SNP Consortium、国立バイオテクノロジー情報センター（National Center for Biotechnology Information）、Cold Spring Harbor Laboratory）［Sachidanandam et al. 2001 Nature 409: 928-933；The 1000 Genomes Project Consortium 2010 Nature 467: 1061-73 and Corrigendum；Kay et al. 2015 Mol. Ther. 23: 1759-1771］。
【０５９８】
報告によれば、ＨＴＴ遺伝子の多くのＳＮＰ（例えば、ＨＴＴ　ＳＮＰ）が疾患染色体に関連し、有害なＨＤ関連ＣＡＧ伸長と強い連鎖関連性を有する。ＣＡＧ伸長と高度に関連性のある多くのＳＮＰが、独立には区別されず、互いに連鎖不平衡の状態にある。とりわけ、本開示は、特定のＨＴＴ　ＳＮＰとＣＡＧ伸長染色体との間の強い関連性が、例えばアンチセンス療法を通じたハンチントン病の治療に向けて魅力的な治療機会を提供することを認識する。更に、ＨＤ患者における高いヘテロ接合体率と併せた特定のＳＮＰの関連性は、突然変異遺伝子産物のアレル特異的ノックダウンに好適な標的を提供する。
【０５９９】
一部の実施形態では、ＨＴＴ　ＳＮＰの一方のバリアントが、有害なＣＡＧ伸長とより高頻度に関連する（例えば、それと同じ染色体上にある、又は同相である）。一部の実施形態において、ＳＮＰのバリアントは、ＳＮＰのアイソフォームとも称される。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、有害なＣＡＧ伸長と同相の（例えば、同じアレル上にある、又は同じ染色体上にある）ＳＮＰバリアントを標的化し、このＨＴＴオリゴヌクレオチドは、アレル特異的阻害（又は抑制）を媒介する能力を有し、ここで、突然変異ＨＴＴアレル（ＣＡＧ発現を含む）のレベル、発現及び／又は活性は、野生型ＨＴＴアレル（これはＣＡＧ伸長を含まない）のレベル、発現及び／又は活性と比べて優先

的に減少する。
【０６００】
一部の実施形態において、特定のＳＮＰの特定のバリアントを標的化する、且つ突然変異ＨＴＴのアレル特異的ノックダウンの媒介能を有するＨＴＴオリゴヌクレオチドで対象を治療する前に、対象の遺伝子解析が実施され、標的化するＳＮＰのどちらのバリアントが有害ＣＡＧ伸長と同じ染色体上にあるかが決定される。一部の実施形態において、特定のＳＮＰアイソフォームがＣＡＧ伸長と同じ染色体上にあるか（例えば、それと同じアレル上にあるか又はそれと同相であるか）どうかを決定する方法の広義のカテゴリーは、フェージングと呼ばれる。様々なフェージング方法を本明細書及び後出の節に記載する。
【０６０１】
一対の常染色体上の所与の遺伝子座において、二倍体生物（例えば、ヒト）は母親からその遺伝子の一方のアレルを受け継ぎ、父親からその遺伝子のもう一方のアレルを受け継ぐ。ヘテロ接合体の遺伝子座では、両方の親が異なるアレルに寄与する（例えば、１つのＡ及び１つのａ）。更なる処理がなければ、どちらの親がどちらのアレルに寄与したかを知ることは不可能であり得る。特定の親に帰されないかかる遺伝子型データは、フェージングされていない遺伝子型データと称される。典型的には、遺伝子タイピングチップから得られた初期遺伝子型読み取りは、フェージングされていない形態であることが多い。
【０６０２】
多くのシーケンシング手順は、ある個体が特定の位置に配列多様性を有するかを明らかにすることができる。例えば、１つの位置において（例えば、ＳＮＰ）、個体は遺伝子の一方のコピーにＣを有し、他方にＧを有し得る。別の位置（例えば、異なるＳＮＰ）については、個体は一方のコピーにＡを有し、他方にＵを有し得る。多くのシーケンシング技法が核酸鋳型の断片化を伴うため、用いられるシーケンシング技法によっては、例えば、Ｃ及びＡ又はＣ及びＵが同じ染色体上にあるかどうかを決定できない可能性があり得る。フェージング情報は、異なる染色体上の異なるアレルの配置に関する情報を提供することになる。
【０６０３】
Laver et al.によって注記されるとおり、フェージングは、薬理遺伝学、移植ＨＬＡタイピング及び疾患連関マッピングにおいても重要である。Laver et al. 2016 Nature Scientific Reports 6:21746 DOI: 10.1038/srep21746。アレルバリアントのフェージングは、ゲノムの臨床的解釈、集団遺伝学解析、及びアレル活性の機能的ゲノム解析に重要である。まれなデノボバリアントのフェージングは、臨床遺伝学適用において、例えば複合ヘテロ接合体を同じアレル上の２つのバリアントと区別することにより推定上の原因バリアントを同定する際に決定的に重要である。
【０６０４】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ転写物、例えばｍＲＮＡのうち、ＳＮＰの位置を含む一部分を標的化する。多くのＨＴＴ　ＳＮＰが当技術分野において公知である。
【０６０５】
ハンチントン病の治療方法の一部の実施形態において、患者は、ＨＴＴ遺伝子の一方のアレルにおける伸長ＣＡＧリピートによって特徴付けられるハンチントン病に罹患しており、患者は治療有効量のＨＴＴオリゴヌクレオチドを投与され、ここで、ＨＴＴはＨＴＴＳＮＰ（例えば、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのうち、ＳＮＰの位置を含む一部分）を標的化し、ここで、ＳＮＰは、伸長ＣＡＧリピートと同じ染色体上にある（例えば、同じ相である）。
【０６０６】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、病態、障害又は疾患に関連するＳＮＰアレルと相補的な配列を含む。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、以下のＳＮＰのいずれかから選択されるＨＴＴ部位を標的化する：ｒｓ３６２２６７、ｒｓ３６２２６８、ｒｓ３６２２７２、ｒｓ３６２２７３、ｒｓ３６２２７５、ｒｓ３６２３０２、ｒｓ３６２３０３、ｒｓ３６２３０４、ｒｓ３６２３０５、ｒｓ３６２３０６

、ｒｓ３６２３０７、ｒｓ３６２３０８、ｒｓ３６２３３１、ｒｓ３６２３３６、ｒｓ３６３０７５、ｒｓ３６３０８８、ｒｓ３６３１２５、ｒｓ１０６５７４６、ｒｓ１５５７２１０、ｒｓ２０２４１１５、ｒｓ２２９８９６９、ｒｓ２５３０５９５、ｒｓ３０２５８０５、ｒｓ３０２５８０６、ｒｓ４６９００７２、ｒｓ４６９００７４、ｒｓ６８４４８５９、ｒｓ７６８５６８６、ｒｓ１７７８１５５７、及びｒｓ３５８９２９１３。

【０６０７】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、以下のＳＮＰのいずれかから選択されるＨＴＴ部位を標的化する：ｒｓ３６２２６７、ｒｓ３６２２６８、ｒｓ３６２２７２、ｒｓ３６２２７３、ｒｓ３６２２７５、ｒｓ３６２３０２、ｒｓ３６２３０３、ｒｓ３６２３０４、ｒｓ３６２３０５、ｒｓ３６２３０６、ｒｓ３６２３０７、ｒｓ３６２３０８、ｒｓ３６２３３１、ｒｓ３６２３３６、ｒｓ３６３０７５、ｒｓ３６３０８８、ｒｓ３６３１２５、ｒｓ１０６５７４６、ｒｓ１５５７２１０、ｒｓ２０２４１１５、ｒｓ２２９８９６９、ｒｓ３０２５８０５、ｒｓ３０２５８０６、ｒｓ４６９００７２、ｒｓ４６９００７４、ｒｓ６８４４８５９、ｒｓ７６８５６８６、ｒｓ１１３４０７８４７、ｒｓ１７７８１５５７、及びｒｓ３５８９２９１３。

【０６０８】

一部の実施形態において、標的化されるＳＮＰは、ｒｓ３６２２６８、ｒｓ３６２３０６、ｒｓ３６２３０７、ｒｓ３６２３３１、ｒｓ２５３０５９５、又はｒｓ７６８５６８６である。一部の実施形態において、標的化されるＳＮＰは、ｒｓ３６２３０７、ｒｓ７６８５６８６、ｒｓ３６２２６８又はｒｓ３６２３０６である。一部の実施形態において、標的化されるＳＮＰは、ｒｓ３６２３０７である。一部の実施形態において、標的化されるＳＮＰは、ｒｓ７６８５６８６である。一部の実施形態において、標的化されるＳＮＰは、ｒｓ７６８５６８６ではない。一部の実施形態において、標的化されるＳＮＰは、ｒｓ３６２２６８である。

【０６０９】

一部の実施形態において、標的化されるＨＴＴ　ＳＮＰは、ｒｓ３６２２６８、ｒｓ３６２２７２、ｒｓ３６２２７３、ｒｓ３６２３０６、ｒｓ３６２３０７、ｒｓ３６２３３１、ｒｓ３６３０９９、ｒｓ２５３０５９５、ｒｓ２８３００８８、ｒｓ７６８５６８６、又はｒｓ１１３４０７８４７、又は本明細書に開示される任意のＨＴＴ　ＳＮＰである。

【０６１０】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、以下のＳＮＰのいずれかから選択されるＨＴＴ部位を標的化する（ここではＳＮＰ番号の後ろにＳＮＰの一方のバリアントを注記する）：ｒｓ１００１５９７９＿Ｇ、ｒｓ１００６７９８＿Ａ、ｒｓ１０４８８８４０＿Ｇ、ｒｓ１０８８５０＿Ｃ、ｒｓ１１７３１２３７＿Ｔ、ｒｓ１２６３３０９＿Ｔ、ｒｓ１６８４３８０４＿Ｃ、ｒｓ２０２４１１５＿Ａ、ｒｓ２２８５０８６＿Ａ、ｒｓ２２９８９６７＿Ｔ、ｒｓ２２９８９６９＿Ａ、ｒｓ２７９８２３５＿Ｇ、ｒｓ２７９８２９６＿Ｇ、ｒｓ２８５７９３６＿Ｃ、ｒｓ３０９５０７４＿Ｇ、ｒｓ３１２１４１７＿Ｇ、ｒｓ３１２１４１９＿Ｃ、ｒｓ３１２９３２２＿Ｔ、ｒｓ３４３１５８０６＿Ｃ、ｒｓ３６２２７１＿Ｇ、ｒｓ３６２２７２＿Ｇ、ｒｓ３６２２７３＿Ａ、ｒｓ３６２２７５＿Ｃ、ｒｓ３６２２９６＿Ｃ、ｒｓ３６２３０３＿Ｃ、ｒｓ３６２３０６＿Ｇ、ｒｓ３６２３０７＿Ｔ　ｒｓ３６２３１０＿Ｃ、ｒｓ３６２３３１＿Ｔ、ｒｓ３６３０６４＿Ｃ、ｒｓ３６３０７２＿Ａ、ｒｓ３６３０８０＿Ｃ、ｒｓ３６３０８８＿Ａ、ｒｓ３６３０９２＿Ｃ、ｒｓ３６３０９６＿Ｔ、ｒｓ３６３０９９＿Ｃ、ｒｓ３６３１２５＿Ｃ、ｒｓ３７７５０６１＿Ａ、ｒｓ３８５６９７３＿Ｇ、ｒｓ４６９００７２＿Ｔ、ｒｓ４６９００７３＿Ｇ、ｒｓ６４４６７２３＿Ｔ、ｒｓ６８４４８５９＿Ｔ、ｒｓ７６２８５５＿Ａ、ｒｓ７６５９１４４＿Ｃ、ｒｓ７６８５６８６＿Ａ、ｒｓ７６９１６２７＿Ｇ、ｒｓ７６９４６８７＿Ｃ、ｒｓ９１６１７１＿Ｃ、及びｒｓ９９９３５４２＿Ｃ。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、ｒｓ１００１５９７９＿Ｇ、ｒｓ１００６７９８＿Ａ、ｒｓ１０４８８８４０＿Ｇ、ｒｓ１０８８５０＿Ｃ、ｒｓ１１７３１２３７＿Ｔ、ｒｓ１２６３３０９＿Ｔ、ｒｓ１６８４３８０４＿Ｃ、ｒｓ２０２４１１５＿Ａ、ｒｓ２

２８５０８６＿Ａ、ｒｓ２２９８９６７＿Ｔ、ｒｓ２２９８９６９＿Ａ、ｒｓ２７９８２３５＿Ｇ、ｒｓ２７９８２９６＿Ｇ、ｒｓ２８５７９３６＿Ｃ、ｒｓ３０９５０７４＿Ｇ、ｒｓ３１２１４１７＿Ｇ、ｒｓ３１２１４１９＿Ｃ、ｒｓ３１２９３２２＿Ｔ、ｒｓ３４３１５８０６＿Ｃ、ｒｓ３６２２７１＿Ｇ、ｒｓ３６２２７２＿Ｇ、ｒｓ３６２２７３＿Ａ、ｒｓ３６２２７５＿Ｃ、ｒｓ３６２２９６＿Ｃ、ｒｓ３６２３０３＿Ｃ、ｒｓ３６２３０６＿Ｇ、ｒｓ３６２３０７＿Ｔ　ｒｓ３６２３１０＿Ｃ、ｒｓ３６２３３１＿Ｔ、ｒｓ３６３０６４＿Ｃ、ｒｓ３６３０７２＿Ａ、ｒｓ３６３０８０＿Ｃ、ｒｓ３６３０８８＿Ａ、ｒｓ３６３０９２＿Ｃ、ｒｓ３６３０９６＿Ｔ、ｒｓ３６３０９９＿Ｃ、ｒｓ３６３１２５＿Ｃ、ｒｓ３７７５０６１＿Ａ、ｒｓ３８５６９７３＿Ｇ、ｒｓ４６９００７２＿Ｔ、ｒｓ４６９００７３＿Ｇ、ｒｓ６４４６７２３＿Ｔ、ｒｓ６８４４８５９＿Ｔ、ｒｓ７６２８５５＿Ａ、ｒｓ７６５９１４４＿Ｃ、ｒｓ７６８５６８６＿Ａ、ｒｓ７６９１６２７＿Ｇ、ｒｓ７６９４６８７＿Ｃ、ｒｓ９１６１７１＿Ｃ、又はｒｓ９９９３５４２＿Ｃと相補的な塩基配列を含む。

【０６１１】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、以下のＳＮＰのいずれかから選択されるＨＴＴ部位を標的化する（ここではＳＮＰ番号の後ろにＳＮＰの一方のバリアントを注記する）：ｒｓ１６８４３８０４＿Ｃ、ｒｓ２２７６８８１＿Ｇ、ｒｓ２２８５０８６＿Ａ　ｒｓ２２９８９６７＿Ｔ、ｒｓ２２９８９６９＿Ａ、ｒｓ２５３０５９５＿Ｃ、ｒｓ２５３０５９５＿Ｔ、ｒｓ３０２５８３８＿Ｃ、ｒｓ３０２５８４９＿Ａ、ｒｓ３１２１４１９＿Ｃ、ｒｓ３４３１５８０６＿Ｃ、ｒｓ３６２２７１＿Ｇ、ｒｓ３６２２７３＿Ａ、ｒｓ３６２３０３＿Ｃ、ｒｓ３６２３０６＿Ｇ、ｒｓ３６２３１０＿Ｃ、ｒｓ３６２３２２＿Ａ、ｒｓ３６２３３１＿Ｔ、ｒｓ３６３０６４＿Ｃ、ｒｓ３６３０７５＿Ｇ、ｒｓ３６３０８１＿Ｇ、ｒｓ３６３０８８＿Ａ、ｒｓ３６３０９９＿Ｃ、ｒｓ３８５６９７３＿Ｇ、ｒｓ４６９００７２＿Ｔ、ｒｓ６８４４８５９＿Ｔ、及びｒｓ７６８５６８６＿Ａ。

【０６１２】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、以下のＳＮＰのいずれかから選択されるＨＴＴ部位を標的化する（ここではＳＮＰ番号の後ろにＳＮＰの一方のバリアントを注記する）：ｒｓ１６８４３８０４＿Ｃ、ｒｓ２２７６８８１＿Ｇ、ｒｓ２２８５０８６＿Ａ　ｒｓ２２９８９６７＿Ｔ、ｒｓ２２９８９６９＿Ａ、ｒｓ３０２５８３８＿Ｃ、ｒｓ３０２５８４９＿Ａ、ｒｓ３１２１４１９＿Ｃ、ｒｓ３４３１５８０６＿Ｃ、ｒｓ３６２２７１＿Ｇ、ｒｓ３６２２７３＿Ａ、ｒｓ３６２３０３＿Ｃ、ｒｓ３６２３０６＿Ｇ、ｒｓ３６２３１０＿Ｃ、ｒｓ３６２３２２＿Ａ、ｒｓ３６２３３１＿Ｔ、ｒｓ３６３０６４＿Ｃ、ｒｓ３６３０７５＿Ｇ、ｒｓ３６３０８１＿Ｇ、ｒｓ３６３０８８＿Ａ、ｒｓ３６３０９９＿Ｃ、ｒｓ３８５６９７３＿Ｇ、ｒｓ４６９００７２＿Ｔ、ｒｓ６８４４８５９＿Ｔ、及びｒｓ７６８５６８６＿Ａ。

【０６１３】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、以下のＳＮＰのいずれかから選択されるＨＴＴ部位を標的化する（ここではＳＮＰ番号の後ろにＳＮＰの一方のバリアントを注記する）：ｒｓ１００１５９７９＿Ｇ、ｒｓ１１７３１２３７＿Ｔ、ｒｓ２０２４１１５＿Ａ、ｒｓ２２８５０８６＿Ａ、ｒｓ２２９８９６９＿Ａ、ｒｓ３６２２７２＿Ｇ、ｒｓ３６２３３１＿Ｔ、ｒｓ３６３０９２＿Ｃ、ｒｓ３６３０９６＿Ｔ、ｒｓ３８５６９７３＿Ｇ、ｒｓ４６９００７２＿Ｔ、ｒｓ４６９００７３＿Ｇ、ｒｓ６４４６７２３＿Ｔ、ｒｓ６８４４８５９＿Ｔ、ｒｓ７６８５６８６＿Ａ、ｒｓ７６９１６２７＿Ｇ、及びｒｓ９１６１７１＿Ｃ。

【０６１４】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、以下のＳＮＰのいずれかから選択されるＨＴＴ部位を標的化する：ｒｓ３６２３０７、ｒｓ３６２３３１、ｒｓ１９３６０３２、ｒｓ３６３０７５、ｒｓ３５８９２９１３、ｒｓ１１４３６４６、ｒｓ３０２５８３７、ｒｓ３６２２７３、ｒｓ２２７６８８１、ｒｓ３６２２７２、ｒｓ３６３０９

９、ｒｓ３０２５８４３、ｒｓ３４３１５８０６、ｒｓ３６３１２５、ｒｓ３６３０９６、ｒｓ１１３４０７８４７、及びｒｓ２８５７７９０。一部の実施形態において、ＨＴＴＳＮＰは、疾患関連アレル（より高頻度にＣＡＧ伸長と同相であるバリアント）及び非疾患関連アレル（例えば、より高頻度にＣＡＧ伸長と同相でないバリアント）を有する。

【０６１５】

【表１３３】

SNP	疾患関連アレル	非疾患関連アレル
rs362307	T	C
rs362331	T	C
rs1936032	C	G
rs363075	G	A
rs35892913	G	A
rs1143646	T	G
rs3025837	A	C
rs362273	A	G
rs2276881	G	A
rs362272	G	A
rs363099	C	T
rs3025843	A	G
rs34315806	C	T
rs363125	C	A
rs363096	T	C
rs2857790	C	T

【０６１６】

一部の実施形態において、標的ハンチンチンＳＮＰ部位は、以下から選択される。

【０６１７】

【表１３４】

ハンチンチン mRNA における 24 箇所の SNP 部位のヘテロ接合体頻度			
mRNA における局在 (位置, nt)	SNP 参照番号	ヘテロ接合体率	
		対照	HD 患者
ORF, エクソン 20 (2822)	rs363075	G/A, 10.3% (G/G, 89.7%)	G/A, 12.8% (G/G, 86.2%; A/A, 0.9%)
ORF, エクソン 25 (3335)	rs35892913	G/A, 10.3% (G/G, 89.7%)	G/A, 13.0% (G/G, 86.1%; A/A, 0.9%)
ORF, エクソン 25 (3389)	rs1065746	G/C, 0% (G/G, 100%)	G/C, 0.9% (G/G, 99.1%)
ORF, エクソン 25 (3418)	rs17781557	T/G, 12.9% (T/T, 87.1%)	T/G, 1.9% (T/T, 98.1%)
ORF, エクソン 29 (3946)	rs4690074	C/T, 37.9% (C/C, 50.9%; T/T, 11.2)	C/T, 35.8% (C/C, 59.6%; T/T, 4.6%)
ORF, エクソン 39 (5304)	rs363125	C/A, 17.5% (C/C, 79.0%; A/A, 3.5%)	C/A, 11.0% (C/C, 87.2%; A/A, 1.8%)
ORF, エクソン 44 (6150)	exon 44	G/A, 0% (G/G, 100%)	G/A, 2.8% (G/G, 97.2%)
ORF, エクソン 48 (6736)	rs362336	G/A, 38.7% (G/G, 49.6%; A/A, 11.7%)	G/A, 37.4% (G/G, 57.9%; A/A, 4.7%)
ORF, エクソン 50 (7070)	rs362331	T/C, 45.7% (T/T, 31.0%; C/C, 23.3%)	T/C, 39.4% (T/T, 49.5%; C/C, 11.0%)
ORF, エクソン 57 (7942)	rs362273	A/G, 40.3% (A/A, 48.2%; G/G, 11.4%)	A/G, 35.2% (A/A, 60.2%; G/G, 4.6%)
ORF, エクソン 61 (8501)	rs362272	G/A, 37.1% (G/G, 51.7%; A/A, 11.2%)	G/A, 36.1% (G/G, 59.3%; A/A, 4.6%)
ORF, エクソン 65 (9053)	rs3025806	A/T, 0% (C/C, 100%)	A/T, 0% (C/C, 100%)
ORF, エクソン 65 (9175)	exon 65	G/A, 2.3% (G/G, 97.7%)	G/A, 0% (G/G, 100%)
ORF, エクソン 67 (9523)	rs362308	T/C, 0% (T/T, 100%)	T/C, 0% (T/T, 100%)
3′UTR, エクソン 67 (9633)	rs362307	C/T, 13.0% (C/C, 87.0%)	C/T, 48.6% (C/C, 49.5%; T/T, 1.9%)
3′UTR, エクソン 67 (9888)	rs362306	G/A, 36.0% (G/G, 52.6%; A/A, 11.4%)	G/A, 35.8% (G/G, 59.6%; A/A, 4.6%)
3′UTR, エクソン 67 (9936)	rs362268	C/G, 36.8% (C/C, 50.0%; G/G 13.2%)	C/G, 35.8% (C/C, 59.6%; G/G, 4.6%)
3′UTR, エクソン 67 (9948)	rs362305	C/G, 20.2% (C/C, 78.1%; G/G 1.8%)	C/G, 11.9% (C/C, 85.3%; G/G, 2.8%)
3′UTR, エクソン 67 (10060)	rs362304	C/A, 22.8% (C/C, 73.7%; A/A, 3.5%)	C/A, 11.9% (C/C, 85.3%; AA, 2.8%)
3′UTR, エクソン 67 (10095)	rs362303	C/T, 18.4% (C/C, 79.8%; T/T, 1.8%)	C/A, 11.9% (C/C, 85.3%; T/T, 2.8%)
3′UTR, エクソン 67 (10704)	rs1557210	C/T, 0% (C/C, 100%)	C/T, 0% (C/C, 100%)
3′UTR, エクソン 67 (10708)	rs362302	C/T, 4.3% (C/C, 95.7%)	C/T, 0% (C/C, 100%)
3′UTR, エクソン 67 (10796)	rs3025805	G/T, 0% (G/G, 100%)	G/T, 0% (G/G, 100%)
3′UTR, エクソン 67 (11006)	rs362267	C/T, 36.2% (C/C, 52.6%; T/T, 11.2%)	C/T, 35.5% (C/C, 59.8%; T/T, 4.7%)

【０６１８】

ＳＮＰの少なくとも１つは、ＨＴＴ又はその産物の発現、レベル及び／又は活性が低下するように、オリゴヌクレオチドにより、特に突然変異ＨＴＴに関して選択性をもって標的化することが難しいと報告されている。とりわけ、本開示は、ＨＴＴ又はその産物の発現、レベル及び／又は活性が低下するように、かかる難しいＳＮＰ（及びその他）を、多くの場合に突然変異ＨＴＴ又はその産物に選択的に標的化するための技術、例えば、オリゴヌクレオチド、組成物、方法等を提供する。

【０６１９】

一部の実施形態において、標的化されるＨＴＴ　ＳＮＰはｒｓ３６２２６８である。

【０６２０】
一部の実施形態において、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２６８を含むｍｕＨＴＴ転写物、例えばｍＲＮＡは、
【化７１】

UGC AGG CUG GCU GUU GGC CC

（式中、ＳＮＰは、太字、下線の文字である）の配列（５’－３’）を含み、ここで、野生型アレルの対応する一部分は、配列
【化７２】

UGC AGG CUG GGU GUU GGC CC

を有し、ＳＮＰを標的化するＨＴＴオリゴヌクレオチドは、
【化７３】

GGGCCAACAGCCAGCCTGCA

（式中、ＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基は、太字、下線の文字である）の配列又はこの配列のスパンであって、少なくとも８塩基長であり、且つＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含むスパンを含む塩基配列を有する。
【０６２１】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２２６８を標的化し、ＳＮＰを含む塩基配列（又はＳＮＰを含む塩基配列の相補体）を有するか、又はＳＮＰに対応する野生型塩基を含む塩基配列（又はその相補体）を有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２２６８を標的化し、ＷＶ－９４９、ＷＶ－９６０、ＷＶ－９６１、ＷＶ－９６２、ＷＶ－９６３、ＷＶ－９６４、ＷＶ－９６５、ＷＶ－１０３１、ＷＶ－１０３２、ＷＶ－１０３３、ＷＶ－１０３４、ＷＶ－１０３５、ＷＶ－１０３６、ＷＶ－１０３７、ＷＶ－１０３８、ＷＶ－１０３９、ＷＶ－１０４０、ＷＶ－１０４１、ＷＶ－１０４２、ＷＶ－１０４３、ＷＶ－１０４４、ＷＶ－１０４５、ＷＶ－１０４６、ＷＶ－１０４７、ＷＶ－１０４８、ＷＶ－１０４９、ＷＶ－１０５０、ＷＶ－１０５１、ＷＶ－１０５２、ＷＶ－１０５３、ＷＶ－１０５４、ＷＶ－１０５５、ＷＶ－１０５６、ＷＶ－１０５７、ＷＶ－１０５８、ＷＶ－１０５９、又はＷＶ－１０６０である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、これらのオリゴヌクレオチドのいずれかの少なくとも１０個の隣接塩基を含み、これはＳＮＰを含む。このＳＮＰに対する様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドに関する配列、データ及び他の情報は、本明細書並びに国際公開第２０１７０１５５５５号及び国際公開第２０１７／１９２６６４号に提供される。
【０６２２】
ｒｓ３６２２６８を標的化するＨＴＴオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、以下：ＷＶ－１０３１、ＷＶ－１０３２、ＷＶ－１０３３、ＷＶ－１０３４、ＷＶ－１０３５、ＷＶ－１０３６、ＷＶ－１０３７、ＷＶ－１０３８、ＷＶ－１０３９、ＷＶ－１０４０、ＷＶ－１０４１、ＷＶ－１０４２、ＷＶ－１０４３、ＷＶ－１０４４、ＷＶ－１０４５、ＷＶ－１０４６、ＷＶ－１０４７、ＷＶ－１０４８、ＷＶ－１０４９、ＷＶ－１０５０、ＷＶ－１０５１、ＷＶ－１０５２、ＷＶ－１０５３、ＷＶ－１０５４、ＷＶ－１０５５、ＷＶ－１０５６、ＷＶ－１０５７、ＷＶ－１０５８、ＷＶ－１０５９、ＷＶ－１０６０、ＷＶ－９６０、ＷＶ－９６１、ＷＶ－９６２、ＷＶ－９６３、ＷＶ－９６４、及びＷＶ－９６５が挙げられる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、これらのオリゴヌクレオチドのいずれかの少なくとも１０個の隣接塩基を含み、これはＳＮＰを含む。
【０６２３】

このＳＮＰの野生型アイソフォームを含むｍＲＮＡ断片の配列を有するオリゴヌクレオチドが、ＷＶ－９５８であり；このＳＮＰの突然変異体アイソフォームを含むｍＲＮＡ断片の配列を有するオリゴヌクレオチドが、ＷＶ－９５９である。

【０６２４】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、ＧＧＧＣＣＡＡＣＡＧＣＣＡＧＣＣＴＧＣＡであるか、それを含むか又はその少なくとも１０個の隣接塩基を含み、ここで、各Ｕは、独立に、Ｔによって置き換えられ得、及び／又は各Ｔは、独立に、Ｕによって置き換えられ得る。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、ＧＧＧＣＣＡＡＣＡＣＣＣＡＧＣＣＴＧＣＡであるか、それを含むか又はその少なくとも１０個の隣接塩基を含み、ここで、各Ｕは、独立に、Ｔによって置き換えられ得、及び／又は各Ｔは、独立に、Ｕによって置き換えられ得る。

【０６２５】

一部の実施形態において、標的化されるＨＴＴ　ＳＮＰはｒｓ３６２２７２である。

【０６２６】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７２を標的化し、ＳＮＰを含む塩基配列（又はＳＮＰを含む塩基配列の相補体）を有するか、又はＳＮＰに対応する野生型塩基を含む塩基配列（又はその相補体）を有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７２を標的化し、ＷＶ－１０９８９、ＷＶ－１０９９０、ＷＶ－１０９９１、ＷＶ－１０９９２、ＷＶ－１０９９３、ＷＶ－１０９９４、ＷＶ－１０９９５、ＷＶ－１０９９６、ＷＶ－１０９９７、ＷＶ－１０９９８、ＷＶ－１０９９９、ＷＶ－１１０００、ＷＶ－１１００１、ＷＶ－１１００２、ＷＶ－１１００３、ＷＶ－１１００４、ＷＶ－１１００５、ＷＶ－１１００６、ＷＶ－１１００７、ＷＶ－１１００８、ＷＶ－１１００９、ＷＶ－１１０１０、ＷＶ－１１０１１、ＷＶ－１１０１２、ＷＶ－１１０１３、ＷＶ－１１０１４、ＷＶ－１１０１５、ＷＶ－１１０１６、ＷＶ－１１０１７、ＷＶ－１１０１８、ＷＶ－１１０１９、ＷＶ－１１０２０、ＷＶ－１１０２１、ＷＶ－１１０２２、ＷＶ－１１０２３、ＷＶ－１１０２４、ＷＶ－１１０２５、ＷＶ－１１０２６、ＷＶ－１１０２７、ＷＶ－１１０２８、ＷＶ－１１０２９、ＷＶ－１１０３０、ＷＶ－１１０３１、ＷＶ－１１０３２、ＷＶ－１１０３３、ＷＶ－１１０３４、ＷＶ－１１０３５、ＷＶ－１１０３６、ＷＶ－１１０３７、ＷＶ－１１０３８、ＷＶ－１３４１１、ＷＶ－１３４１２、ＷＶ－１３４１３、ＷＶ－１３４１４、ＷＶ－１３４１５、ＷＶ－１３４１６、ＷＶ－１３４１７、ＷＶ－１３４１８、ＷＶ－１３４１９、ＷＶ－１３４２０、ＷＶ－１３４２１、ＷＶ－１３４２２、ＷＶ－１３４２３、ＷＶ－１３４２４、ＷＶ－１３４２５、ＷＶ－１３４２６、ＷＶ－１３４２７、ＷＶ－１３４２８、ＷＶ－１３４２９、ＷＶ－１３４３０、ＷＶ－１３４３１、ＷＶ－１３４３２、ＷＶ－１３４３３、ＷＶ－１３４３４、ＷＶ－１３４３５、ＷＶ－１３４３６、ＷＶ－１３４３７、又はＷＶ－１３４３８である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、これらのオリゴヌクレオチドのいずれかの少なくとも１０個の隣接塩基を含み、これはＳＮＰを含む。

【０６２７】

一部の実施形態において、標的化されるＨＴＴ　ＳＮＰはｒｓ３６２２７３である。

【０６２８】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化し、ＳＮＰを含む塩基配列（又はＳＮＰを含む塩基配列の相補体）を有するか、又はＳＮＰに対応する野生型塩基を含む塩基配列（又はその相補体）を有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化し、ＷＶ－１０９３９、ＷＶ－１０９４０、ＷＶ－１０９４１、ＷＶ－１０９４２、ＷＶ－１０９４３、ＷＶ－１０９４４、ＷＶ－１０９４５、ＷＶ－１０９４６、ＷＶ－１０９４７、ＷＶ－１０９４８、ＷＶ－１０９４９、ＷＶ－１０９５０、ＷＶ－１０９５１、ＷＶ－１０９５２、ＷＶ－１０９５３、ＷＶ－１０９５４、ＷＶ－１０９５５、ＷＶ－１０９５６、ＷＶ－１０９５７、ＷＶ－１０９５８、ＷＶ－１０９５９、ＷＶ－１０９

６０、ＷＶ－１０９６１、ＷＶ－１０９６２、ＷＶ－１０９６３、ＷＶ－１０９６４、ＷＶ－１０９６５、ＷＶ－１０９６６、ＷＶ－１０９６７、ＷＶ－１０９６８、ＷＶ－１０９６９、ＷＶ－１０９７０、ＷＶ－１０９７１、ＷＶ－１０９７２、ＷＶ－１０９７３、ＷＶ－１０９７４、ＷＶ－１０９７５、ＷＶ－１０９７６、ＷＶ－１０９７７、ＷＶ－１０９７８、ＷＶ－１０９７９、ＷＶ－１０９８０、ＷＶ－１０９８１、ＷＶ－１０９８２、ＷＶ－１０９８３、ＷＶ－１０９８４、ＷＶ－１０９８５、ＷＶ－１０９８６、ＷＶ－１０９８７、ＷＶ－１０９８８、ＷＶ－１２２５８、ＷＶ－１２２５９、ＷＶ－１２２６０、ＷＶ－１２２６１、ＷＶ－１２２６２、ＷＶ－１２２６３、ＷＶ－１２２６４、ＷＶ－１２２６５、ＷＶ－１２２６６、ＷＶ－１２２６７、ＷＶ－１２２６８、ＷＶ－１２２６９、ＷＶ－１２２７０、ＷＶ－１２２７１、ＷＶ－１２２７２、ＷＶ－１２２７３、ＷＶ－１２２７４、ＷＶ－１２２７５、ＷＶ－１２２７６、ＷＶ－１２２７７、ＷＶ－１２２７８、ＷＶ－１２２７９、ＷＶ－１２２８０、ＷＶ－１２２８１、ＷＶ－１２２８２、ＷＶ－１２２８３、ＷＶ－１２２８４、ＷＶ－１２２８５、ＷＶ－１２２８６、ＷＶ－１２２８７、ＷＶ－１２４２５、ＷＶ－１２４２６、ＷＶ－１２４２７、ＷＶ－１２４２８、ＷＶ－１２４２９、ＷＶ－１２４３０、ＷＶ－１２４３１、ＷＶ－１２４３２、ＷＶ－１２４３３、ＷＶ－１２４３４、ＷＶ－１２４３５、ＷＶ－１２４３６、ＷＶ－１２４３７、ＷＶ－１２４３８、ＷＶ－１４０５９、ＷＶ－１４０６０、ＷＶ－１４０６１、ＷＶ－１４０６２、ＷＶ－１４０６３、ＷＶ－１４０６４、ＷＶ－１４０６５、ＷＶ－１４０６６、ＷＶ－１４０６７、ＷＶ－１４０６８、ＷＶ－１４０６９、ＷＶ－１４０７０、ＷＶ－１４０７１、ＷＶ－１４０７２、ＷＶ－１４０７３、ＷＶ－１４０７４、ＷＶ－１４０７５、ＷＶ－１４０７６、ＷＶ－１４０７７、ＷＶ－１４０７８、ＷＶ－１４０７９、ＷＶ－１４０８０、ＷＶ－１４０８１、ＷＶ－１４０８２、ＷＶ－１４０８３、ＷＶ－１４０８４、ＷＶ－１４０８５、ＷＶ－１４０８６、ＷＶ－１４０９２、ＷＶ－１４０９３、ＷＶ－１４０９４、ＷＶ－１４０９５、ＷＶ－１４０９６、ＷＶ－１４０９７、ＷＶ－１４０９８、ＷＶ－１４０９９、ＷＶ－１４１００、ＷＶ－１４１０１、ＷＶ－１４７１２、ＷＶ－１４７１３、ＷＶ－１４７５９、ＷＶ－１４９１４、ＷＶ－１４９１５、ＷＶ－１５０７７、ＷＶ－１５０７８、ＷＶ－１５０７９、ＷＶ－１５０８０、ＷＶ－１６２１４、ＷＶ－１６２１５、ＷＶ－１６２１６、ＷＶ－１６２１７、ＷＶ－１６２１８、ＷＶ－１７７７６、ＷＶ－１７７７７、ＷＶ－１７７７８、ＷＶ－１７７７９、ＷＶ－１７７８０、ＷＶ－１７７８１、ＷＶ－１７７８２、ＷＶ－１７７８３、ＷＶ－１７７８４、ＷＶ－１７７８５、ＷＶ－１７７８６、ＷＶ－１７７８７、ＷＶ－１７７８８、ＷＶ－１７７８９、ＷＶ－１７７９０、ＷＶ－１７７９１、ＷＶ－１７７９２、ＷＶ－１７７９３、ＷＶ－１７７９４、ＷＶ－１７７９５、ＷＶ－１７７９６、ＷＶ－１７７９７、ＷＶ－１７７９８、ＷＶ－１７７９９、ＷＶ－１７８００、ＷＶ－１９８１９、ＷＶ－１９８２０、ＷＶ－１９８２１、ＷＶ－１９８２２、ＷＶ－１９８２３、ＷＶ－１９８２４、ＷＶ－１９８２５、ＷＶ－１９８２６、ＷＶ－１９８２７、ＷＶ－１９８２８、ＷＶ－１９８２９、ＷＶ－１９８３０、ＷＶ－１９８３１、ＷＶ－１９８３２、ＷＶ－１９８３３、ＷＶ－１９８３４、ＷＶ－１９８３５、ＷＶ－１９８３６、ＷＶ－１９８３７、ＷＶ－１９８３８、ＷＶ－１９８３９、ＷＶ－１９８４０、ＷＶ－１９８４１、ＷＶ－１９８４２、ＷＶ－１９８４３、ＷＶ－１９８４４、ＷＶ－１９８４５、ＷＶ－１９８４６、ＷＶ－１９８４７、ＷＶ－１９８４８、ＷＶ－１９８４９、ＷＶ－１９８５０、ＷＶ－１９８５１、ＷＶ－１９８５２、ＷＶ－１９８５３、ＷＶ－１９８５４、又はＷＶ－１９８５５である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、これらのオリゴヌクレオチドのいずれかの少なくとも１０個の隣接塩基を含み、これはＳＮＰを含む。

【０６２９】

一部の実施形態において、標的化されるＨＴＴ　ＳＮＰはｒｓ３６２３０６である。

【０６３０】

一部の実施形態において、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０６を含むｍｕＨＴＴ転写物、例えばｍＲＮＡは、

【化７４】

UUG CCA GGU UGC AGC UGC UC

（式中、ＳＮＰは、太字、下線の文字である）の配列（５’－３’）を含み、ここで、野生型アレルの対応する一部分は、配列
【化７５】

UUG CCA GGU UAC AGC UGC UC

を有し、ＳＮＰを標的化するＨＴＴオリゴヌクレオチドは、
【化７６】

GAGCAGCTGCAACCTGGCAA

（式中、ＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基は、太字、下線の文字である）の配列又はこの配列のスパンであって、少なくとも８塩基長であり、且つＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含むスパンを含む塩基配列を有する。

【０６３１】

一部の実施形態において、例えば、このＳＮＰの突然変異体（ｍｕ）アレルを標的化するＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－９５１、又は任意のこのＨＴＴオリゴヌクレオチドの塩基配列の少なくとも１０個の隣接塩基を含み、且つＳＮＰを含むオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、例えば、このＳＮＰのｗｔ（野生型）アレルを標的化するＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－９５０、又はこのＨＴＴオリゴヌクレオチドの塩基配列の少なくとも１０個の隣接塩基を含み、且つＳＮＰを含む任意のオリゴヌクレオチドである。

【０６３２】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０６を標的化し、ＳＮＰを含む塩基配列（又はＳＮＰを含む塩基配列の相補体）を有するか、又はＳＮＰに対応する野生型塩基を含む塩基配列（又はその相補体）を有する。

【０６３３】

ｒｓ３６２３０６を標的化するＨＴＴオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、以下：ＷＶ－１００１、ＷＶ－１００２、ＷＶ－１００３、ＷＶ－１００４、ＷＶ－１００５、ＷＶ－１００６、ＷＶ－１００７、ＷＶ－１００８、ＷＶ－１００９、ＷＶ－１０１０、ＷＶ－１０１１、ＷＶ－１０１２、ＷＶ－１０１３、ＷＶ－１０１４、ＷＶ－１０１５、ＷＶ－１０１６、ＷＶ－１０１７、ＷＶ－１０１８、ＷＶ－１０１９、ＷＶ－１０２０、ＷＶ－１０２１、ＷＶ－１０２２、ＷＶ－１０２３、ＷＶ－１０２４、ＷＶ－１０２５、ＷＶ－１０２６、ＷＶ－１０２７、ＷＶ－１０２８、ＷＶ－１０２９、ＷＶ－１０３０、ＷＶ－９５２、ＷＶ－９５３、ＷＶ－９５４、ＷＶ－９５５、ＷＶ－９５６、及びＷＶ－９５７が挙げられる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、これらのオリゴヌクレオチドのいずれかの少なくとも１０個の隣接塩基を含み、これはＳＮＰを含む。

【０６３４】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０６を標的化し、ＳＮＰを含む塩基配列（又はＳＮＰを含む塩基配列の相補体）を有するか、又はＳＮＰに対応する野生型塩基を含む塩基配列（又はその相補体）を有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０６を標的化し、ＷＶ－９４８、ＷＶ－９５０、ＷＶ－９５１、ＷＶ－９５２、ＷＶ－９５３、ＷＶ－９５４、ＷＶ－９５５、ＷＶ－９５６、ＷＶ－９５７、ＷＶ－１００１、ＷＶ－１００２、ＷＶ－１００３、ＷＶ－１００４、ＷＶ－１００５、ＷＶ－１００６、ＷＶ－１

００７、ＷＶ－１００８、ＷＶ－１００９、ＷＶ－１０１０、ＷＶ－１０１１、ＷＶ－１０１２、ＷＶ－１０１３、ＷＶ－１０１４、ＷＶ－１０１５、ＷＶ－１０１６、ＷＶ－１０１７、ＷＶ－１０１８、ＷＶ－１０１９、ＷＶ－１０２０、ＷＶ－１０２１、ＷＶ－１０２２、ＷＶ－１０２３、ＷＶ－１０２４、ＷＶ－１０２５、ＷＶ－１０２６、ＷＶ－１０２７、ＷＶ－１０２８、ＷＶ－１０２９、又はＷＶ－１０３０である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、これらのオリゴヌクレオチドのいずれかの少なくとも１０個の隣接塩基を含み、これはＳＮＰを含む。

【０６３５】

このＳＮＰに対する様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドに関する配列、データ及び他の情報は、本明細書並びに国際公開第２０１７０１５５５５号及び国際公開第２０１７１９２６６４号に提供される。

【０６３６】

一部の実施形態において、標的化されるＨＴＴ　ＳＮＰはｒｓ３６２３０７である。

【０６３７】

一部の実施形態において、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７を含むｍｕＨＴＴ転写物、例えばｍＲＮＡは、

【化７７】

UGG AAG UCU GUG CCC UUG UG

（式中、ＳＮＰは、太字、下線の文字であり、この位置の野生型塩基はＣである）の配列（５’－３’）を含み、ここで、野生型アレルの対応する一部分は、配列

【化７８】

UGG AAG UCU GCG CCC UUG UG

を有し、ＳＮＰを標的化するＨＴＴオリゴヌクレオチドは、

【化７９】

CACAAGGGCACAGACTTCCA

（式中、ＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基は、太字、下線の文字である）の配列又はこの配列のスパンであって、少なくとも８塩基長であり、且つＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含むスパンを含む塩基配列を有する。ハンチンチンｍＲＮＡヌクレオチド９，６３３におけるＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７のＵアイソフォームは、多くの場合に伸長ＣＡＧ疾患アレルに関連する（例えば、それと同相である）。

【０６３８】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７を標的化し、ＳＮＰを含む塩基配列（又はＳＮＰを含む塩基配列の相補体）を有するか、又はＳＮＰに対応する野生型塩基を含む塩基配列（又はその相補体）を有する。

【０６３９】

ｒｓ３６２３０７を標的化するＨＴＴオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、以下：ＷＶ－９０４、ＷＶ－９０５、ＷＶ－９０６、ＷＶ－９０７、ＷＶ－９０８、ＷＶ－９０９、ＷＶ－９１０、ＷＶ－９１１、ＷＶ－９１２、ＷＶ－９１３、ＷＶ－９１４、ＷＶ－９１５、ＷＶ－９１６、ＷＶ－９１７、ＷＶ－９１８、ＷＶ－９１９、ＷＶ－９２０、ＷＶ－９２１、ＷＶ－９２２、ＷＶ－９２３、ＷＶ－９２４、ＷＶ－９２５、ＷＶ－９２６、ＷＶ－９２７、ＷＶ－９２８、ＷＶ－９２９、ＷＶ－９３０、ＷＶ－９３１、ＷＶ－９３２、ＷＶ－９３３、ＷＶ－９３４、ＷＶ－９３５、ＷＶ－９３６、ＷＶ－９３７、ＷＶ－９３８、ＷＶ－９３９、ＷＶ－９４０、ＷＶ－９４１、ＷＶ－１０８５、ＷＶ－１０８６、ＷＶ－１０８７、ＷＶ－１０８８、ＷＶ－１０８９、ＷＶ－１０９０、ＷＶ－１０９１、ＷＶ－１０９２、ＷＶ－９８２、ＷＶ－９８３、ＷＶ－９８４、ＷＶ－９８５、ＷＶ－９８６、ＷＶ－９８７、ＷＶ－１２３４、ＷＶ－１２３５、ＷＶ－１０６７、ＷＶ－１０６８、ＷＶ－１０６９、ＷＶ－１０７０、ＷＶ－１０７１、ＷＶ－１０７２、ＷＶ

－１５１０、ＷＶ－１５１１、ＷＶ－１４９７、及びＷＶ－１６５５が挙げられる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、これらのオリゴヌクレオチドのいずれかの少なくとも１０個の隣接塩基を含み、これはＳＮＰを含む。

【０６４０】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７を標的化し、ＷＶ－９０５、ＷＶ－９０６、ＷＶ－９０７、ＷＶ－９０８、ＷＶ－９０９、ＷＶ－９１１、ＷＶ－９１２、ＷＶ－９１３、ＷＶ－９１４、ＷＶ－９１５、ＷＶ－９２１、ＷＶ－９３５、ＷＶ－９３７、ＷＶ－９３８、ＷＶ－９３９、ＷＶ－９４０、ＷＶ－９４１、ＷＶ－９８５、ＷＶ－９８６、ＷＶ－９８７、ＷＶ－１０６８、ＷＶ－１０６９、ＷＶ－１０７１、ＷＶ－１０７２、ＷＶ－１０８８、ＷＶ－１０８９、ＷＶ－１０９０、ＷＶ－１１９８、ＷＶ－１１９９、ＷＶ－１２００、ＷＶ－１２０１、ＷＶ－１２０２、ＷＶ－１２０３、ＷＶ－１２０４、ＷＶ－１２０５、ＷＶ－１２０６、ＷＶ－１２０７、ＷＶ－１２０８、ＷＶ－１２０９、ＷＶ－１２１０、ＷＶ－１２１１、ＷＶ－１２１２、ＷＶ－１２１３、ＷＶ－１２１４、ＷＶ－１２１５、ＷＶ－１２１６、ＷＶ－１２３５、ＷＶ－１６５４、ＷＶ－１６５５、ＷＶ－２６２３、ＷＶ－１３６４６、ＷＶ－１３６４７、ＷＶ－１３６４８、ＷＶ－１３６４９、ＷＶ－１３６５０、ＷＶ－１３６５１、ＷＶ－１３６５２、ＷＶ－１３６５３、ＷＶ－１３６５４、ＷＶ－１３６５５、ＷＶ－１３６５６、ＷＶ－１３６５７、ＷＶ－１３６５８、ＷＶ－１３６５９、ＷＶ－１３６６０、ＷＶ－１３６６１、ＷＶ－１３６６２、ＷＶ－１３６６３、ＷＶ－１３６６４、ＷＶ－１３６６５、ＷＶ－１３６６６、ＷＶ－１３９３５、ＷＶ－１３９３６、ＷＶ－１３９４０、ＷＶ－１３９４１、ＷＶ－１３９４２、ＷＶ－１３９４３、ＷＶ－１３９４４、ＷＶ－１３９４５、ＷＶ－１３９４６、ＷＶ－１３９４７、ＷＶ－１３９４８、ＷＶ－１３９４９、ＷＶ－１３９５７、ＷＶ－１３９５８、ＷＶ－１３９６１、ＷＶ－１３９６２、ＷＶ－１５６３４、ＷＶ－１５６３５、ＷＶ－１５６３６、ＷＶ－１５６３７、ＷＶ－１７８９５、ＷＶ－１７８９６、ＷＶ－１７８９７、ＷＶ－１７８９８、ＷＶ－９０４、ＷＶ－９０５、ＷＶ－９０６、ＷＶ－９０７、ＷＶ－９０８、ＷＶ－９０９、ＷＶ－９１０、ＷＶ－９１１、ＷＶ－９１２、ＷＶ－９１３、ＷＶ－９１４、ＷＶ－９１５、ＷＶ－９１６、ＷＶ－９１７、ＷＶ－９１８、ＷＶ－９１９、ＷＶ－９２０、ＷＶ－９２１、ＷＶ－９２２、ＷＶ－９２３、ＷＶ－９２４、ＷＶ－９２５、ＷＶ－９２６、ＷＶ－９２７、ＷＶ－９２８、ＷＶ－９２９、ＷＶ－９３０、ＷＶ－９３１、ＷＶ－９３２、ＷＶ－９３３、ＷＶ－９３４、ＷＶ－９３５、ＷＶ－９３６、ＷＶ－９３７、ＷＶ－９３８、ＷＶ－９３９、ＷＶ－９４０、ＷＶ－９４１、ＷＶ－９８２、ＷＶ－９８３、ＷＶ－９８４、ＷＶ－９８５、ＷＶ－１０６７、ＷＶ－１０６８、ＷＶ－１０６９、ＷＶ－１０７０、ＷＶ－１０７１、ＷＶ－１０７２、ＷＶ－１０８５、ＷＶ－１０８６、ＷＶ－１０８７、ＷＶ－１０８８、ＷＶ－１０８９、ＷＶ－１０９０、ＷＶ－１０９１、ＷＶ－１０９２、ＷＶ－１１８３、ＷＶ－１１８４、ＷＶ－１１８５、ＷＶ－１１８６、ＷＶ－１１８７、ＷＶ－１１８８、ＷＶ－１１８９、ＷＶ－１１９０、ＷＶ－１１９１、ＷＶ－１１９２、ＷＶ－１１９３、ＷＶ－１１９４、ＷＶ－１１９５、ＷＶ－１１９６、ＷＶ－１１９７、ＷＶ－１１９８、ＷＶ－１１９９、ＷＶ－１２００、ＷＶ－１２０１、ＷＶ－１２０２、ＷＶ－１２０３、ＷＶ－１２０４、ＷＶ－１２３４、ＷＶ－１２３５、ＷＶ－１４９７、ＷＶ－１５１０、ＷＶ－１５１１、ＷＶ－１６５４、ＷＶ－１６５５、ＷＶ－１７８８、ＷＶ－２０２２、ＷＶ－２３７７、ＷＶ－２３７８、ＷＶ－２３７９、ＷＶ－２３８０、ＷＶ－２６２３、ＷＶ－２６５９、ＷＶ－２６７６、ＷＶ－２６８２、ＷＶ－２６８３、ＷＶ－２６８４、ＷＶ－２６８５、ＷＶ－２６８６、ＷＶ－２６８７、ＷＶ－２６８８、ＷＶ－２６８９、ＷＶ－２６９０、ＷＶ－２６９１、ＷＶ－２６９２、ＷＶ－２７３２、ＷＶ－４２４１、ＷＶ－４２４２、ＷＶ－４２７８、ＷＶ－５１４１、ＷＶ－５１４２、ＷＶ－５１４３、ＷＶ－５１４４、ＷＶ－５１４５、ＷＶ－５１４６、ＷＶ－５１４７、ＷＶ－５１４８、ＷＶ－５１４９、ＷＶ－５１５０、ＷＶ－５１５１、ＷＶ－５１５２、ＷＶ－５１５９、ＷＶ－５１６０、ＷＶ－５１６１、ＷＶ－５１６２、ＷＶ－５１６３、ＷＶ－５１６４、ＷＶ－５１６５、ＷＶ－５１６６、ＷＶ－５１６７、ＷＶ－５１６８、Ｗ

Ｖ－５１６９、ＷＶ－５１７０、ＷＶ－５１７７、ＷＶ－５１７８、ＷＶ－５１７９、Ｗ
Ｖ－５１８０、ＷＶ－５１８１、ＷＶ－５１８２、ＷＶ－５１８３、ＷＶ－５１８４、Ｗ
Ｖ－５１８５、ＷＶ－５１８６、ＷＶ－５１８７、ＷＶ－５１８８、ＷＶ－５１８９、Ｗ
Ｖ－５１９０、ＷＶ－５１９７、ＷＶ－５１９８、ＷＶ－５１９９、ＷＶ－５２００、Ｗ
Ｖ－５２０１、ＷＶ－５２０２、ＷＶ－５２０３、ＷＶ－５２０４、ＷＶ－５２０５、Ｗ
Ｖ－５２０６、ＷＶ－５２０７、ＷＶ－５２０８、ＷＶ－５２０９、ＷＶ－５２１０、Ｗ
Ｖ－６０１３、ＷＶ－６０１４、ＷＶ－６５０６、ＷＶ－８７０６、ＷＶ－８７０７、Ｗ
Ｖ－８７０８、ＷＶ－８７０９、ＷＶ－９８５４、ＷＶ－９８５５、ＷＶ－１０１１３、
ＷＶ－１０１１４、ＷＶ－１０１１５、ＷＶ－１０１１６、ＷＶ－１０１１７、ＷＶ－１
０１１８、ＷＶ－１０１１９、ＷＶ－１０１２０、ＷＶ－１０１２１、ＷＶ－１０１２２
、ＷＶ－１０１２３、ＷＶ－１０１２４、ＷＶ－１０１２５、ＷＶ－１０１２６、ＷＶ－
１０１３３、ＷＶ－１０１３４、ＷＶ－１０１３５、ＷＶ－１０１３６、ＷＶ－１０１３
７、ＷＶ－１０１３８、ＷＶ－１０１３９、ＷＶ－１０１４０、ＷＶ－１０１４１、ＷＶ
－１０１４２、ＷＶ－１０１４３、ＷＶ－１０１４４、ＷＶ－１０１４５、ＷＶ－１０１
４６、ＷＶ－１０４８３、ＷＶ－１０４８４、ＷＶ－１０４８５、ＷＶ－１０４８６、Ｗ
Ｖ－１０６４０、ＷＶ－１０６４１、ＷＶ－１３６４６、ＷＶ－１３６４７、ＷＶ－１３
６４８、ＷＶ－１３６４９、ＷＶ－１３６５０、ＷＶ－１３６５１、ＷＶ－１３６５２、
ＷＶ－１３６５３、ＷＶ－１３６５４、ＷＶ－１３６５５、ＷＶ－１３６５６、ＷＶ－１
３６５７、ＷＶ－１３６５８、ＷＶ－１３６５９、ＷＶ－１３６６０、ＷＶ－１３６６１
、ＷＶ－１３６６２、ＷＶ－１３６６３、ＷＶ－１３６６４、ＷＶ－１３６６５、ＷＶ－
１３６６６、ＷＶ－１３９３５、ＷＶ－１３９３６、ＷＶ－１３９３７、ＷＶ－１３９３
８、ＷＶ－１３９３９、ＷＶ－１３９４０、ＷＶ－１３９４１、ＷＶ－１３９４２、ＷＶ
－１３９４３、ＷＶ－１３９４４、ＷＶ－１３９４５、ＷＶ－１３９４６、ＷＶ－１３９
４７、ＷＶ－１３９４８、ＷＶ－１３９４９、ＷＶ－１３９５３、ＷＶ－１３９５４、Ｗ
Ｖ－１３９５７、ＷＶ－１３９５８、ＷＶ－１３９６１、ＷＶ－１３９６２、ＷＶ－１４
１３３、ＷＶ－１４１３４、ＷＶ－１４１３５、ＷＶ－１４１３６、ＷＶ－１５６３４、
ＷＶ－１５６３５、ＷＶ－１５６３６、ＷＶ－１５６３７、ＷＶ－１５６４２、ＷＶ－１
５６４３、ＷＶ－１５６４４、ＷＶ－１５６４５、ＷＶ－１７８９５、ＷＶ－１７８９６
、ＷＶ－１７８９７、ＷＶ－１７８９８、ＷＶ－１７８９９、ＷＶ－１７９００、ＷＶ－
１７９０１、ＷＶ－１７９０２、ＷＶ－１７９０３、ＷＶ－１７９０４、ＷＶ－１７９０
５、ＷＶ－１７９０６、ＷＶ－１７９０７、ＷＶ－１７９０８、ＷＶ－１７９０９、ＷＶ
－１７９１０、ＷＶ－１７９１１、ＷＶ－１７９１２、ＷＶ－１７９１３、ＷＶ－１７９
１４、ＷＶ－１７９１５、ＷＶ－１７９１６、ＷＶ－１７９１７、ＷＶ－１７９１８、Ｗ
Ｖ－１９８７２、ＷＶ－１９８７３、ＷＶ－１９８７４、ＷＶ－１９８７５、ＷＶ－１９
８７６、ＷＶ－１９８７７、ＷＶ－１９８７８、ＷＶ－１９８７９、ＷＶ－１９８８０、
ＷＶ－１９８８１、ＷＶ－１９８８２、又はＷＶ－１９８８３である。一部の実施形態に
おいて、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、これらのオリゴヌクレオチドのいずれかの少
なくとも１０個の隣接塩基を含み、これはＳＮＰを含む。このＳＮＰに対する様々なＨＴ
Ｔオリゴヌクレオチドに関する配列、データ及び他の情報は、本明細書並びに国際公開第
２０１７０１５５５５号及び国際公開第２０１７１９２６６４号に提供される。

【０６４１】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７に
対応する位置に野生型塩基を含む配列を有する。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な
例としては、ＷＶ－９６６０、ＷＶ－９６６１、ＷＶ－９６６２、ＷＶ－９６６３、ＷＶ
－９６６４、ＷＶ－９６６５、ＷＶ－９６６６、ＷＶ－９６６７、ＷＶ－９６６８、ＷＶ
－９６６９、ＷＶ－９６９２、ＷＶ－９６９３、ＷＶ－１０７６７、ＷＶ－１０７６８、
ＷＶ－１０７６９、ＷＶ－１０７７０、ＷＶ－１０７７１、ＷＶ－１０７７２、ＷＶ－１
０７７３、ＷＶ－１０７７４、ＷＶ－１０７７５、ＷＶ－１０７７６、ＷＶ－１０８６２
、ＷＶ－１０８６３、ＷＶ－１１５３４、ＷＶ－１１５３５、ＷＶ－１１５３６、ＷＶ－
１１５３７、ＷＶ－１１５３８、ＷＶ－１１５３９、ＷＶ－１１５４０、ＷＶ－１１５４

１、ＷＶ－１１５４２、ＷＶ－１１５４３、ＷＶ－１１９６８、ＷＶ－１１９６９、ＷＶ－１１９７０、ＷＶ－１１９７１、ＷＶ－１１９７２、ＷＶ－１１９７３、ＷＶ－１１９７４、ＷＶ－１１９７５、ＷＶ－１１９７６、ＷＶ－１１９７７、ＷＶ－１１９７８、ＷＶ－１１９７９、ＷＶ－１１９８０、ＷＶ－１１９８１、ＷＶ－１１９８２、ＷＶ－１１９８３、ＷＶ－１１９８４、ＷＶ－１１９８５、ＷＶ－１１９８６、ＷＶ－１１９８７、ＷＶ－１１９８８、ＷＶ－１１９８９、ＷＶ－１１９９０、ＷＶ－１１９９１、ＷＶ－１１９９２、ＷＶ－１１９９３、ＷＶ－１１９９４、ＷＶ－１１９９５、ＷＶ－１１９９６、ＷＶ－１１９９７、ＷＶ－１１９９８、ＷＶ－１１９９９、ＷＶ－１２０００、ＷＶ－１２００１、ＷＶ－１２００２、ＷＶ－１２００３、ＷＶ－１２００４、ＷＶ－１２００５、ＷＶ－１２００６、ＷＶ－１２００７、ＷＶ－１２０１３、ＷＶ－１２０１４、ＷＶ－１２０１５、ＷＶ－１２０１６、ＷＶ－１２０１７、ＷＶ－１２０１８、ＷＶ－１２０１９、ＷＶ－１２０２０、ＷＶ－１２０２１、ＷＶ－１２０２２、ＷＶ－１２０３３、ＷＶ－１２０３４、ＷＶ－１２０３５、ＷＶ－１２０３６、ＷＶ－１２０３７、ＷＶ－１２０３８、ＷＶ－１２０３９、ＷＶ－１２０４０、ＷＶ－１２０４１、ＷＶ－１２０４２、ＷＶ－１２２８８、ＷＶ－１２２８９、ＷＶ－１２２９０、ＷＶ－１２２９１、ＷＶ－１２２９２、ＷＶ－１２２９３、ＷＶ－１２２９４、ＷＶ－１２２９５、ＷＶ－１２２９６、ＷＶ－１２２９７、ＷＶ－１２２９８、ＷＶ－１２２９９、ＷＶ－１２３００、ＷＶ－１２３０１、ＷＶ－１２３０２、ＷＶ－１２５４４、ＷＶ－１３６２５、ＷＶ－１３６２６、ＷＶ－１３６２７、ＷＶ－１３６２８、ＷＶ－１３６２９、ＷＶ－１３６３０、ＷＶ－１３６３１、ＷＶ－１３６３２、ＷＶ－１３６３３、ＷＶ－１３６３４、ＷＶ－１３６３５、ＷＶ－１３６３６、ＷＶ－１３６３７、ＷＶ－１３６３８、ＷＶ－１３６３９、ＷＶ－１３６４０、ＷＶ－１３６４１、ＷＶ－１３６４２、ＷＶ－１３６４３、ＷＶ－１３６４４、ＷＶ－１３６４５、ＷＶ－１３６６７、ＷＶ－１３９２０、ＷＶ－１３９２１、ＷＶ－１３９２２、ＷＶ－１３９２３、ＷＶ－１３９２４、ＷＶ－１３９２５、ＷＶ－１３９２６、ＷＶ－１３９２７、ＷＶ－１３９２８、ＷＶ－１３９２９、ＷＶ－１３９３０、ＷＶ－１３９３２、ＷＶ－１３９３３、ＷＶ－１３９３４、ＷＶ－１３９５０、ＷＶ－１３９５１、ＷＶ－１３９５２、ＷＶ－１３９５５、ＷＶ－１３９５６、ＷＶ－１３９５９、ＷＶ－１３９６０、ＷＶ－１５６３０、ＷＶ－１５６３１、ＷＶ－１５６３２、ＷＶ－１５６３３、ＷＶ－１５６３８、ＷＶ－１５６３９、ＷＶ－１５６４０、ＷＶ－１５６４１、ＷＶ－１７８８６、ＷＶ－１７８８７、ＷＶ－１７８８８、ＷＶ－１７８８９、ＷＶ－１７８９０、ＷＶ－１７８９１、ＷＶ－１７８９２、ＷＶ－１７８９３、ＷＶ－１７８９４、ＷＶ－１１９７０、ＷＶ－１１９７１、ＷＶ－１１９７２、ＷＶ－１１９７３、ＷＶ－１１９７４、ＷＶ－１１９７５、及びＷＶ－１１９７６が挙げられる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、これらのオリゴヌクレオチドのいずれかの少なくとも１０個の隣接塩基を含み、これはＳＮＰを含む。

【０６４２】

一部の実施形態において、ＳＮＰのｗｔアイソフォームを含むオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、そのＳＮＰにおける両方のアレルが野生型である細胞及び／又は動物における試験に有用である。一部の実施形態において、ＳＮＰのｗｔアイソフォームを含むオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、かかる野生型細胞及び／又は動物において、ＳＮＰの突然変異体アイソフォームを含むオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの代替物として使用することができる。突然変異ＨＴＴオリゴヌクレオチドのｗｔ代替物の非限定的な例としては、ＷＶ－９６６０、ＷＶ－９６６１、ＷＶ－９６６２、ＷＶ－９６６３、ＷＶ－９６６４、ＷＶ－９６６５、ＷＶ－９６６６、ＷＶ－９６６７、ＷＶ－９６６８、ＷＶ－９６６９、ＷＶ－９６９２、及びＷＶ－９６９３が挙げられる。

【０６４３】

一部の実施形態において、標的化されるＨＴＴ　ＳＮＰはｒｓ３６２３３１である。

【０６４４】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２３

３１を標的化し、ＳＮＰを含む塩基配列（又はＳＮＰを含む塩基配列の相補体）を有するか、又はＳＮＰに対応する野生型塩基を含む塩基配列（又はその相補体）を有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２３３１を標的化し、ＷＶ－２５９７、ＷＶ－２５９８、ＷＶ－２５９９、ＷＶ－２６００、ＷＶ－２６０１、ＷＶ－２６０２、ＷＶ－２６０３、ＷＶ－２６０４、ＷＶ－２６１３、ＷＶ－２６１４、ＷＶ－２６１５、ＷＶ－２６１６、ＷＶ－２６１７、ＷＶ－２６１８、ＷＶ－２６１９、ＷＶ－２６２０、ＷＶ－２６４２、ＷＶ－２６４３、ＷＶ－３８５７、ＷＶ－４２７９、ＷＶ－５２１１、ＷＶ－５２１２、ＷＶ－５２１３、ＷＶ－５２１４、ＷＶ－５２１５、ＷＶ－５２１６、ＷＶ－５２１７、ＷＶ－５２１８、ＷＶ－５２１９、ＷＶ－５２２０、ＷＶ－５２２１、ＷＶ－５２２２、ＷＶ－５２２３、ＷＶ－５２２４、ＷＶ－５２２５、ＷＶ－５２２６、ＷＶ－５２２７、ＷＶ－５２２８、ＷＶ－５２２９、ＷＶ－５２３０、ＷＶ－５２３１、ＷＶ－５２３２、ＷＶ－５２３３、ＷＶ－５２３４、ＷＶ－５２３５、ＷＶ－５２３６、ＷＶ－５２３７、ＷＶ－５２３８、ＷＶ－５２３９、ＷＶ－５２４０、ＷＶ－５２４１、ＷＶ－５２４２、ＷＶ－５２４３、ＷＶ－５２４４、ＷＶ－５２４５、ＷＶ－５２４６、ＷＶ－５２４７、ＷＶ－５２４８、ＷＶ－５２４９、ＷＶ－５２５０、ＷＶ－５２５１、ＷＶ－５２５２、ＷＶ－５２５３、ＷＶ－５２５４、ＷＶ－５２５５、ＷＶ－５２５６、ＷＶ－５２５７、ＷＶ－５２５８、ＷＶ－５２５９、ＷＶ－５２６０、ＷＶ－５２６１、ＷＶ－５２６２、ＷＶ－５２６３、ＷＶ－５２６４、ＷＶ－５２６５、ＷＶ－５２６６、ＷＶ－５２６７、ＷＶ－５２６８、ＷＶ－５２６９、ＷＶ－５２７０、ＷＶ－５２７１、ＷＶ－５２７２、ＷＶ－５２７３、ＷＶ－５２７４、ＷＶ－５２７５、ＷＶ－５２７６、ＷＶ－５２７７、ＷＶ－５２７８、ＷＶ－５２７９、ＷＶ－５２８０、ＷＶ－５２８１、ＷＶ－５２８２、ＷＶ－５２８３、ＷＶ－５２８４、ＷＶ－５２８５、ＷＶ－５２８６、ＷＶ－８７１０、ＷＶ－８７１１、ＷＶ－８７１２、ＷＶ－８７１３、ＷＶ－９８５６、ＷＶ－９８５７、ＷＶ－１０６３１、ＷＶ－１０６３２、ＷＶ－１０６３３、ＷＶ－１０６４２、ＷＶ－１０６４３、ＷＶ－１０６４４、ＷＶ－１０８６４、ＷＶ－１０８６５、ＷＶ－１０８６６、ＷＶ－１０８６７、ＷＶ－１１１１５、ＷＶ－１１１１６、ＷＶ－１１１１７、ＷＶ－１１１１８、ＷＶ－１１１１９、ＷＶ－１１１２０、ＷＶ－１１１２１、ＷＶ－１１１２２、ＷＶ－１１１２３、ＷＶ－１１１２４、ＷＶ－１１１２５、ＷＶ－１１１２６、ＷＶ－１１１２７、ＷＶ－１１１２８、ＷＶ－１１１２９、ＷＶ－１１１３０、ＷＶ－１１１３１、ＷＶ－１１１３２、ＷＶ－１１５４８、ＷＶ－１１５４９、ＷＶ－１１５５０、ＷＶ－１１５５１、ＷＶ－１１５５２、ＷＶ－１１５５３、ＷＶ－１１５５４、ＷＶ－１１５５５、ＷＶ－１１５５６、ＷＶ－１１５５７、ＷＶ－１１５５８、ＷＶ－１１５５９、ＷＶ－１１５６０、ＷＶ－１１５６１、ＷＶ－１１５６２、ＷＶ－１１５６３、ＷＶ－１１５６４、ＷＶ－１１５６５、ＷＶ－１１５６６、ＷＶ－１１５６７、ＷＶ－１２０４９、ＷＶ－１２５３９、ＷＶ－１２５４０、ＷＶ－１２５４１、ＷＶ－１２５４２、ＷＶ－１２５４３、ＷＶ－１５１３３、ＷＶ－１５１３４、ＷＶ－１５１３５、ＷＶ－１５１３６、ＷＶ－１５１３７、ＷＶ－１５１３８、ＷＶ－１５１３９、ＷＶ－１５１４０、ＷＶ－１５１４１、又はＷＶ－１５１４２である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、これらのオリゴヌクレオチドのいずれかの少なくとも１０個の隣接塩基を含み、これはＳＮＰを含む。このＳＮＰに対する様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドに関する配列、データ及び他の情報は、本明細書並びに国際公開第２０１７０１５５５５号及び国際公開第２０１７１９２６６４号に提供される。

【０６４５】

一部の実施形態において、標的化されるＨＴＴ　ＳＮＰはｒｓ３６３０９９である。

【０６４６】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６３０９９を標的化し、ＳＮＰを含む塩基配列（又はＳＮＰを含む塩基配列の相補体）を有するか、又はＳＮＰに対応する野生型塩基を含む塩基配列（又はその相補体）を有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６３０９９を

標的化し、ＷＶ－１０８８９、ＷＶ－１０８９０、ＷＶ－１０８９１、ＷＶ－１０８９２、ＷＶ－１０８９３、ＷＶ－１０８９４、ＷＶ－１０８９５、ＷＶ－１０８９６、ＷＶ－１０８９７、ＷＶ－１０８９８、ＷＶ－１０８９９、ＷＶ－１０９００、ＷＶ－１０９０１、ＷＶ－１０９０２、ＷＶ－１０９０３、ＷＶ－１０９０４、ＷＶ－１０９０５、ＷＶ－１０９０６、ＷＶ－１０９０７、ＷＶ－１０９０８、ＷＶ－１０９０９、ＷＶ－１０９１０、ＷＶ－１０９１１、ＷＶ－１０９１２、ＷＶ－１０９１３、ＷＶ－１０９１４、ＷＶ－１０９１５、ＷＶ－１０９１６、ＷＶ－１０９１７、ＷＶ－１０９１８、ＷＶ－１０９１９、ＷＶ－１０９２０、ＷＶ－１０９２１、ＷＶ－１０９２２、ＷＶ－１０９２３、ＷＶ－１０９２４、ＷＶ－１０９２５、ＷＶ－１０９２６、ＷＶ－１０９２７、ＷＶ－１０９２８、ＷＶ－１０９２９、ＷＶ－１０９３０、ＷＶ－１０９３１、ＷＶ－１０９３２、ＷＶ－１０９３３、ＷＶ－１０９３４、ＷＶ－１０９３５、ＷＶ－１０９３６、ＷＶ－１０９３７、ＷＶ－１０９３８、ＷＶ－１２５０９、ＷＶ－１２５１０、ＷＶ－１２５１１、ＷＶ－１２５１２、ＷＶ－１２５１３、ＷＶ－１２５１４、ＷＶ－１２５１５、ＷＶ－１２５１６、ＷＶ－１２５１７、ＷＶ－１２５１８、ＷＶ－１２５１９、ＷＶ－１２５２０、ＷＶ－１２５２１、ＷＶ－１２５２２、ＷＶ－１２５２３、ＷＶ－１２５２４、ＷＶ－１２５２５、ＷＶ－１２５２６、ＷＶ－１２５２７、ＷＶ－１２５２８、ＷＶ－１２５２９、ＷＶ－１２５３０、ＷＶ－１２５３１、ＷＶ－１２５３２、ＷＶ－１２５３３、ＷＶ－１２５３４、ＷＶ－１２５３５、ＷＶ－１２５３６、ＷＶ－１２５３７、又はＷＶ－１２５３８である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、これらのオリゴヌクレオチドのいずれかの少なくとも１０個の隣接塩基を含み、これはＳＮＰを含む。

【０６４７】

一部の実施形態において、標的化されるＨＴＴ　ＳＮＰはｒｓ２５３０５９５である。

【０６４８】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ２５３０５９５を標的化し、ＳＮＰを含む塩基配列（又はＳＮＰを含む塩基配列の相補体）を有するか、又はＳＮＰに対応する野生型塩基を含む塩基配列（又はその相補体）を有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ２５３０５９５を標的化し、ＷＶ－２５８９、ＷＶ－２５９０、ＷＶ－２５９１、ＷＶ－２５９２、ＷＶ－２５９３、ＷＶ－２５９４、ＷＶ－２５９５、ＷＶ－２５９６、ＷＶ－２６０５、ＷＶ－２６０６、ＷＶ－２６０７、ＷＶ－２６０８、ＷＶ－２６０９、ＷＶ－２６１０、ＷＶ－２６１１、ＷＶ－２６１２、ＷＶ－２６７１、ＷＶ－２６７２、ＷＶ－２６７３、又はＷＶ－２６７４である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、これらのオリゴヌクレオチドのいずれかの少なくとも１０個の隣接塩基を含み、これはＳＮＰを含む。このＳＮＰに対する様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドに関する配列、データ及び他の情報は、本明細書並びに国際公開第２０１７０１５５５５号及び国際公開第２０１７１９２６６４号に提供される。

【０６４９】

一部の実施形態において、標的化されるＨＴＴ　ＳＮＰはｒｓ２８３００８８である。

【０６５０】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ２８３００８８を標的化し、ＳＮＰを含む塩基配列（又はＳＮＰを含む塩基配列の相補体）を有するか、又はＳＮＰに対応する野生型塩基を含む塩基配列（又はその相補体）を有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ２８３００８８を標的化し、ＷＶ－１５１５７、ＷＶ－１５１５８、ＷＶ－１５１５９、ＷＶ－１５１６０、ＷＶ－１５１６１、ＷＶ－１５１７５、ＷＶ－１５１７６、ＷＶ－１５１７７、ＷＶ－１５１７８、ＷＶ－１５１７９、ＷＶ－１５１９３、ＷＶ－１５１９４、ＷＶ－１５１９５、ＷＶ－１５１９６、ＷＶ－１５１９７、ＷＶ－１５２１１、ＷＶ－１５２１２、ＷＶ－１５２１３、ＷＶ－１５２１４、又はＷＶ－１５２１５である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、これらのオリゴヌクレオチドのいずれかの少

なくとも１０個の隣接塩基を含み、これはＳＮＰを含む。

【０６５１】

一部の実施形態において、標的化されるＨＴＴ　ＳＮＰはｒｓ７６８５６８６である。

【０６５２】

ｒｓ７６８５６８６を標的化するＨＴＴオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、以下：ＯＮＴ－４５０、ＯＮＴ－４５１、ＯＮＴ－４５２、ＷＶ－１０７７、ＷＶ－１０７８、ＷＶ－１０７９、ＷＶ－１０８０、ＷＶ－１０８１、ＷＶ－１０８２、ＷＶ－１０８３、ＷＶ－１０８４、ＷＶ－１５０８、ＷＶ－１５０９、ＷＶ－２０２３、ＷＶ－２０２４、ＷＶ－２０２５、ＷＶ－２０２６、ＷＶ－２０２７、ＷＶ－２０２８、ＷＶ－２０２９、ＷＶ－２０３０、ＷＶ－２０３１、ＷＶ－２０３２、ＷＶ－２０３３、ＷＶ－２０３４、ＷＶ－２０３５、ＷＶ－２０３６、ＷＶ－２０３７、ＷＶ－２０３８、ＷＶ－２０３９、ＷＶ－２０４０、ＷＶ－２０４１、ＷＶ－２０４２、ＷＶ－２０４３、ＷＶ－２０４４、ＷＶ－２０４５、ＷＶ－２０４６、ＷＶ－２０４７、ＷＶ－２０４８、ＷＶ－２０４９、ＷＶ－２０５０、ＷＶ－２０５１、ＷＶ－２０５２、ＷＶ－２０５３、ＷＶ－２０５４、ＷＶ－２０５５、ＷＶ－２０５６、ＷＶ－２０５７、ＷＶ－２０５８、ＷＶ－２０５９、ＷＶ－２０６０、ＷＶ－２０６１、ＷＶ－２０６２、ＷＶ－２０６３、ＷＶ－２０６４、ＷＶ－２０６５、ＷＶ－２０６６、ＷＶ－２０６７、ＷＶ－２０６８、ＷＶ－２０６９、ＷＶ－２０７０、ＷＶ－２０７１、ＷＶ－２０７２、ＷＶ－２０７３、ＷＶ－２０７４、ＷＶ－２０７５、ＷＶ－２０７６、ＷＶ－２０７７、ＷＶ－２０７８、ＷＶ－２０７９、ＷＶ－２０８０、ＷＶ－２０８１、ＷＶ－２０８２、ＷＶ－２０８３、ＷＶ－２０８４、ＷＶ－２０８５、ＷＶ－２０８６、ＷＶ－２０８７、ＷＶ－２０８８、ＷＶ－２０８９、及びＷＶ－２０９０が挙げられる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、これらのオリゴヌクレオチドのいずれかの少なくとも１０個の隣接塩基を含み、これはＳＮＰを含む。

【０６５３】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ７６８５６８６を標的化し、ＳＮＰを含む塩基配列（又はＳＮＰを含む塩基配列の相補体）を有するか、又はＳＮＰに対応する野生型塩基を含む塩基配列（又はその相補体）を有する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ７６８５６８６を標的化し、ＷＶ－１０７７、ＷＶ－１０７８、ＷＶ－１０７９、ＷＶ－１０８０、ＷＶ－１０８１、ＷＶ－１０８２、ＷＶ－１０８３、ＷＶ－１０８４、ＷＶ－１５０８、ＷＶ－１５０９、ＷＶ－２０２３、ＷＶ－２０２４、ＷＶ－２０２５、ＷＶ－２０２６、ＷＶ－２０２７、ＷＶ－２０２８、ＷＶ－２０２９、ＷＶ－２０３０、ＷＶ－２０３１、ＷＶ－２０３２、ＷＶ－２０３３、ＷＶ－２０３４、ＷＶ－２０３５、ＷＶ－２０３６、ＷＶ－２０３７、ＷＶ－２０３８、ＷＶ－２０３９、ＷＶ－２０４０、ＷＶ－２０４１、ＷＶ－２０４２、ＷＶ－２０４３、ＷＶ－２０４４、ＷＶ－２０４５、ＷＶ－２０４６、ＷＶ－２０４７、ＷＶ－２０４８、ＷＶ－２０４９、ＷＶ－２０５０、ＷＶ－２０５１、ＷＶ－２０５２、ＷＶ－２０５３、ＷＶ－２０５４、ＷＶ－２０５５、ＷＶ－２０５６、ＷＶ－２０５７、ＷＶ－２０５８、ＷＶ－２０５９、ＷＶ－２０６０、ＷＶ－２０６１、ＷＶ－２０６２、ＷＶ－２０６３、ＷＶ－２０６４、ＷＶ－２０６５、ＷＶ－２０６６、ＷＶ－２０６７、ＷＶ－２０６８、ＷＶ－２０６９、ＷＶ－２０７０、ＷＶ－２０７１、ＷＶ－２０７２、ＷＶ－２０７３、ＷＶ－２０７４、ＷＶ－２０７５、ＷＶ－２０７６、ＷＶ－２０７７、ＷＶ－２０７８、ＷＶ－２０７９、ＷＶ－２０８０、ＷＶ－２０８１、ＷＶ－２０８２、ＷＶ－２０８３、ＷＶ－２０８４、ＷＶ－２０８５、ＷＶ－２０８６、ＷＶ－２０８７、ＷＶ－２０８８、ＷＶ－２０８９、ＷＶ－２０９０、ＷＶ－２１６３、ＷＶ－２１６４、ＷＶ－２２６９、ＷＶ－２２７０、ＷＶ－２２７１、ＷＶ－２２７２、ＷＶ－２３７４、ＷＶ－２３７５、ＷＶ－２４１６、ＷＶ－２４１７、ＷＶ－２４１８、及びＷＶ－２４１９のいずれかから選択される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、これらのオリゴヌクレオチド（又は野生型の同等物、これはＳＮＰ位置に野生型ヌクレオチドを含む）のいずれかの少なくとも１０隣接塩基のいずれかを含む塩基配列又

はその相補体であって、ＳＮＰを含むものを有する。このＳＮＰに対する様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドに関する配列、データ及び他の情報は、本明細書並びに国際公開第２０１７０１５５５５号及び国際公開第２０１７１９２６６４号に提供される。

【０６５４】

一部の実施形態において、標的化されるＨＴＴ　ＳＮＰはイントロンである。

【０６５５】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、イントロンであるＳＮＰを標的化する。

【０６５６】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、イントロンＨＴＴ　ＳＮＰを標的化し、ＳＮＰを含む塩基配列（又はＳＮＰを含む塩基配列の相補体）を有するか、又はＳＮＰに対応する野生型塩基を含む塩基配列（又はその相補体）を有する。

【０６５７】

かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、ＷＶ－１０７８３、ＷＶ－１０７８４、ＷＶ－１０７８５、ＷＶ－１０７８６、ＷＶ－１０７８７、ＷＶ－１０７８８、ＷＶ－１０７８９、ＷＶ－１０７９０、ＷＶ－１０７９１、ＷＶ－１０７９２、ＷＶ－１０７９３、ＷＶ－１０７９４、ＷＶ－１０７９５、ＷＶ－１０７９６、ＷＶ－１０７９７、ＷＶ－１０７９８、ＷＶ－１０７９９、ＷＶ－１０８００、ＷＶ－１０８０１、ＷＶ－１０８０２、ＷＶ－１０８０３、ＷＶ－１０８０４、ＷＶ－１０８０５、ＷＶ－１０８０６、ＷＶ－１０８０７、ＷＶ－１０８０８、ＷＶ－１０８０９、ＷＶ－１０８１０、ＷＶ－１０８１１、ＷＶ－１０８１２、ＷＶ－１０８１３、ＷＶ－１０８１４、ＷＶ－１０８１５、ＷＶ－１０８１６、及びＷＶ－１０８１７が挙げられる。

【０６５８】

一部の実施形態において、転写物、例えばＨＴＴ　ｍＲＮＡにおけるＳＮＰ部位の塩基（ＳＮＰ塩基；ＳＮＰ塩基と塩基対合する塩基、ＳＮＰ対合塩基）と塩基対合する塩基は、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの様々な位置に局在し得る。一部の実施形態において、ＳＮＰ対合塩基は、オリゴヌクレオチドの（５’末端から数えて）１、２、３、４、５、６、７、８、９、１９、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０位に局在する。一部の実施形態において、１位（５’末端から数えて）は、Ｐ１とも表記され；２位（５’末端から数えて）は、Ｐ２とも表記され、以下同様である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１９、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０位（５’末端から数えて）にＳＮＰ対合塩基を含む。

【０６５９】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ１位（オリゴヌクレオチドのＰ１位、ここで、位置は、５’から３’への塩基の数として数える）に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ２位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ３位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ４位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ５位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ６位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ７位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ８位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ９位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌ

クレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ１０位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ１１位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ１２位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ１３位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ１４位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ１５位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ１６位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ１７位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ１８位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ１９位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ２０位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ２１位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ２２位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ２３位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ２４位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ２５位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ２６位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ２７位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ２８位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ２９位に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ対合塩基をＰ３０位に含む。

【０６６０】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのＰ３位（ＨＴＴオリゴヌクレオチドのＰ３位、ここで、位置は、５’から３’に数えた塩基の数として数える）にあるＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－２０２３、及びＷＶ－２０５７が挙げられる。

【０６６１】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのＰ４位にあるＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－２０２４、ＷＶ－２０２５、ＷＶ－２０５８、及びＷＶ－２０５９が挙げられる。

【０６６２】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのＰ５位にあるＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－２０２６、ＷＶ－２０２７、ＷＶ－２０６０、及びＷＶ－２０６１が挙げられる。

【０６６３】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのＰ６位にあるＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－２０２８、ＷＶ－２０２９、ＷＶ－２０６２、及びＷＶ－２０６３が挙げられる。

【０６６４】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのＰ７位にあるＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－２０３０、ＷＶ－２０３１、ＷＶ－２０６４、及びＷＶ－２０６５が挙げられる。
【０６６５】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのＰ８位にあるＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－２０３２、ＷＶ－２０３３、ＷＶ－２０６６、及びＷＶ－２０６７が挙げられる。
【０６６６】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのＰ９位にあるＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－２０３４、ＷＶ－２０３５、ＷＶ－２０６８及びＷＶ－２０６９が挙げられる。
【０６６７】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのＰ１０位にあるＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－２０３６、ＷＶ－２０３７、ＷＶ－２０３８、ＷＶ－２０７０、ＷＶ－２０７１、及びＷＶ－２０７２が挙げられる。
【０６６８】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのＰ１１位にあるＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－２０３９、ＷＶ－２０４０、ＷＶ－２０４１、ＷＶ－２０４２、ＷＶ－２０７３、ＷＶ－２０７４、ＷＶ－２０７５、及びＷＶ－２０７６が挙げられる。
【０６６９】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのＰ１２位にあるＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－２０４３、ＷＶ－２０４４、ＷＶ－２０４５、ＷＶ－２０４６、ＷＶ－２０７７、ＷＶ－２０７８、ＷＶ－２０７９、及びＷＶ－２０８０が挙げられる。
【０６７０】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのＰ１３位にあるＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－２０４７、ＷＶ－２０４８、ＷＶ－２０４９、ＷＶ－２０５０、ＷＶ－２０８１、ＷＶ－２０８２、ＷＶ－２０８３、及びＷＶ－２０８４が挙げられる。
【０６７１】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのＰ１４位にあるＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－２０５１、ＷＶ－２０５２、ＷＶ－２０５３、ＷＶ－２０８５、及びＷＶ－２０８７が挙げられる。
【０６７２】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのＰ１５位にあるＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－２０５４、ＷＶ－２０５５、ＷＶ－２０８８、及びＷＶ－２０８９が挙げられる。
【０６７３】
一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ　ｍＲＮＡのＰ１６位

にあるＳＮＰとの塩基対合能を有する塩基を含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、限定はされないが、ＷＶ－２０５６、及びＷＶ－２０９０が挙げられる。

【０６７４】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドはＢｒｄＵを含む。かかるオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、ＷＶ－１２３５、ＷＶ－１７８８、ＷＶ－１７８９、ＷＶ－１７９０、ＷＶ－２０２２、及びＷＶ－１２３４が挙げられる。

【０６７５】

様々なＨＴＴ　ＳＮＰを標的化する様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドの有効性に関するデータは、本明細書の実施例並びに国際公開第２０１７０１５５５５号及び国際公開第２０１７１９２６６４号に示される。

【０６７６】

ＷＶ－９０５、ＷＶ－９１１、ＷＶ－９１７、ＷＶ－９３１、ＷＶ－９３７、ＷＶ－９４４、ＷＶ－９４５、ＷＶ－９４５、ＷＶ－１０８５、ＷＶ－１０８６、ＷＶ－１０８７、ＷＶ－１０８８、ＷＶ－１０８９、ＷＶ－１０９０、ＷＶ－１０９１、ＷＶ－１０９２、ＷＶ－１４９７、ＷＶ－２０６３、ＷＶ－２０６７、ＷＶ－２０６９、ＷＶ－２０７２、ＷＶ－２０７６、ＷＶ－２０７７、ＷＶ－２４１６、ＷＶ－２４１７、ＷＶ－２４１８、ＷＶ－２４１９、ＷＶ－２５８９、ＷＶ－２５９０、ＷＶ－２５９１、ＷＶ－２５９２、ＷＶ－２５９３、ＷＶ－２５９４、ＷＶ－２５９５、ＷＶ－２５９６、ＷＶ－２５９７、ＷＶ－２５９８、ＷＶ－２５９９、ＷＶ－２６００、ＷＶ－２６０１、ＷＶ－２６０２、ＷＶ－２６０３、ＷＶ－２６０４、ＷＶ－２６０５、ＷＶ－２６０６、ＷＶ－２６０７、ＷＶ－２６０８、ＷＶ－２６０９、ＷＶ－２６１０、ＷＶ－２６１１、ＷＶ－２６１２、ＷＶ－２６１４、ＷＶ－２６１５、ＷＶ－２６１６、ＷＶ－２６１７、ＷＶ－２６１８、ＷＶ－２６１９、ＷＶ－２６２０、ＷＶ－２６７１、ＷＶ－２６７２、ＷＶ－２６７３、及びＷＶ－２６７５を含めた、これらの様々なオリゴヌクレオチドに関する配列、データ及び他の情報は、本明細書並びに例えば国際公開第２０１７０１５５５５号及び国際公開第２０１７１９２６６４号に提供される。

【０６７７】

一部の実施形態において、本開示は、本明細書又は国際公開第２０１７０１５５５５号又は国際公開第２０１７１９２６６４号に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むか、又は任意のオリゴヌクレオチドの配列の１０個以上の連続する塩基のスパンを含む任意のオリゴヌクレオチド（ここで、任意の１つ以上の塩基はイノシンによって置き換えられている）に関する。

【０６７８】

一部の実施形態において、本開示は、本明細書又は国際公開第２０１７０１５５５５号；国際公開第２０１７１９２６６４号；国際公開第２０１２００３６６号；国際公開第２０１１／０３４０７２号；国際公開第２０１４／０１０７１８号；国際公開第２０１５／１０８０４６号；国際公開第２０１５／１０８０４７号；国際公開第２０１５／１０８０４８号；国際公開第２０１１／００５７６１号；国際公開第２０１１／１０８６８２号；国際公開第２０１２／０３９４４８号；国際公開第２０１８／０６７９７３号；国際公開第２００５／０２８４９４号；国際公開第２００５／０９２９０９号；国際公開第２０１０／０６４１４６号；国際公開第２０１２／０７３８５７号；国際公開第２０１３／０１２７５８号；国際公開第２０１４／０１０２５０号；国際公開第２０１４／０１２０８１号；国際公開第２０１５／１０７４２５号；国際公開第２０１７／０１５５５５号；国際公開第２０１７／０１５５７５号；国際公開第２０１７／０６２８６２号；国際公開第２０１７／１６０７４１号；国際公開第２０１７／１９２６６４号；国際公開第２０１７／１９２６７９号；国際公開第２０１７／２１０６４７号；国際公開第２０１８／０２２４７３号；又は国際公開第２０１８／０９８２６４号に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むか、又は任意のオリゴヌクレオチドの配列の１０個以上の連続する塩基のスパンを含む任意のオリゴヌクレオチド（ここで、任意の１つ以上の塩基はイノシンによって置き換えられている）に関する。

【０６７９】
フェージング
特定のＳＮＰアレルが疾患関連配列、例えばＨＴＴについてＣＡＧリピート伸長と同じ染色体上にあるかどうかの決定には、様々な技法を用いることができる。典型的には、ＳＮＰアレル及びＣＡＧリピート伸長が同じ染色体上にある場合、そのＳＮＰアレルを標的化するＨＴＴオリゴヌクレオチドは、疾患関連ＣＡＧリピート伸長も「標的化」することができ、従って疾患関連突然変異を有するＨＴＴアレルの発現、レベル及び／又は活性の減少が可能になる。このように、例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ハンチントン病などのＨＴＴ関連障害の治療に使用することができる。従って、ＳＮＰを標的化するＨＴＴオリゴヌクレオチドは、野生型アレルと比較してＨＴＴの突然変異アレルの発現、レベル及び／又は活性を優先的に減少させることができる。
【０６８０】
生物の中でも特に、ヒトは二倍体であり、フェージング技法のためには、同じ又は異なる染色体上にある遺伝子座のアレルの連鎖を決定することが望ましい。対応する染色体上にある配列は、ハプロタイプとして知られる。いずれのアレルがいずれの染色体上にあるかを決定する方法は、フェージング、ハプロタイプフェージング又はハプロタイピングとして知られる。フェージング情報は、患者の層別化、法医学並びにハンチントン病などのＨＴＴ関連疾患及び障害の治療における様々な他の適用に有用である。フェージングに関する更なる一般的情報については、例えば、Twehey et al. 2011 Nat. Rev. Genet. 12: 215-223；及びGlusman et al. 2014 Genome Med. 6:73を参照されたい。
【０６８１】
フェージングデータは、ハンチントン病などの疾患に対するアレル特異的療法において重要であり得る。一部の疾患では、突然変異体（及び疾患関連）ＨＴＴアレルにおける伸長ＣＡＧリピート伸長など、有害なリピート、欠失、挿入、逆位又は他の突然変異などの遺伝子病変が同定されている。一部の患者では、ＨＴＴなどの遺伝子の一方のアレルが、ある遺伝子座に疾患関連突然変異を含み得る一方、他方のアレルは正常であるか、野生型であるか、又は他の形で疾患関連ではない。一部の実施形態において、アレル特異的療法は、ＨＴＴのうち、疾患関連突然変異を含むアレルを標的化するが、対応する野生型アレルは標的化しないものであり得る。一部の実施形態において、アレル特異的療法は、ＣＡＧリピート伸長（又は伸長ＣＡＧ鎖）などの疾患関連突然変異を特定の遺伝子座に含むＨＴＴアレルを標的化するが、その遺伝子座を直接標的化することによるのでなく、むしろ突然変異アレル上の異なる遺伝子座を標的化することによるものであり得る。非限定的な例として、アレル特異的療法は、ある遺伝子座に疾患関連突然変異を含むアレルを、同じ遺伝子のＳＮＰ（一塩基変異多型）など、同じアレルの異なる遺伝子座を標的化することによって標的化し得る。
【０６８２】
非限定的な例として、一部の疾患関連遺伝子病変は標的化することが困難か、又はその他、標的化に容易には適さないものであり得る。非限定的な例として、突然変異ＨＴＴなどの一部の遺伝子は、リピート（例えば、トリヌクレオチド又はテトラヌクレオチドリピート）を含み；ハンチントン病など、一部の場合、少数のリピートは疾患関連ではないが、異常に多いリピート数、又はリピート伸長は疾患関連である。リピートは野生型アレル及び突然変異アレルの両方に存在するため、疾患関連リピートを直接標的化することは困難であり得る。しかしながら、疾患関連リピート伸長と同じアレル上には特定のＳＮＰバリアントが存在するが、野生型アレルには存在しない場合、そのＳＮＰバリアントは、突然変異アレルを標的化するが、野生型アレルは標的化しないアレル特異的療法の標的化に使用することができる。
【０６８３】
非限定的な例として、特定のＳＮＰが病変と同相であるかどうか（例えば、同じ染色体上にあるかどうか）が個体のフェージングデータによって指示され、従ってそのＳＮＰを治療用核酸で標的化することができる。次に療法薬が、野生型アレルは標的化しない一方

で、突然変異遺伝子を標的化することができる。フェージングデータを入手して突然変異アレルのみを標的化することは、野生型アレルの発現が必須である場合に特に有用であり得る。

【０６８４】

別の非限定的な例として、フェージング情報は、個体が同じ遺伝子上の２つの遺伝子座の各々の野生型アレル及び突然変異アレルの両方を有することが分かっている場合に有用である。フェージング情報により、遺伝子の両方のコピーが各々１つの突然変異アレルを有するか、それとも、遺伝子の一方のコピーが２つの突然変異を有しつつ、他方が両方のアレルとも野生型であるかが明らかになり得る。

【０６８５】

一部の実施形態において、本開示は、とりわけ、核酸鋳型上の遺伝子座のフェージングのための様々な方法を提供する。非限定的な例として、本開示は、染色体上の遺伝子病変（逆位、融合、欠失、挿入又は他の突然変異など）などの遺伝子座及び別の遺伝子座（ＳＮＰなど）のフェージング方法を提供し；これらの２つの遺伝子座は同じ遺伝子にあるか又は異なる遺伝子にあり得る。

【０６８６】

非限定的な例では、ある例示的な患者がハンチントン病を有し得、これは、配列ＣＡＧの過剰なリピート数（例えば、リピート伸長）を含むハンチンチン遺伝子（ＨＴＴ）の突然変異に関係している。一部の実施形態において、患者は、ＨＴＴ遺伝子におけるある遺伝子座の特定のアレルバリアント（リピート伸長の範囲外にある）、非限定的な例としてＳＮＰを認識するアレル特異的療法薬（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド又はＲＮＡｉ薬剤）による治療を検討中であり得る。リピート伸長と、アレル特異的療法薬によって認識される遺伝子座の特定のアレルバリアント（例えば、ＳＮＰ）との両方が患者の同じ染色体に含まれることがフェージングによって明らかになった場合、ひいてはその患者はアレル特異的療法薬による治療に適格である。

【０６８７】

様々なフェージング方法が、限定はされないが、国際公開第２０１８／０２２４７３号；並びにBerger et al. 2015 Res. Comp. Mol. Biol. 9029: 28-29；Castel et al. 2015 Genome Biol. 16: 195；Castel et al. 2016 phASER: Long range phasing and haplotypic expression from RNA sequencing, doi: http://dx.doi.org/10.1101/039529；Delaneau et al. 2012 Nat. Methods 9: 179-181；Garg et al. 2016 Read-Based Phasing of Related Individuals；Hickey et al. 2011 Genet. Select. Evol. 43:12；Kuleshov et al. 2014 Nat. Biotech. 32: 261-266；Laver et al. 2016 Nature Scientific Reports ¦ 6:21746 ¦ DOI: 10.1038/srep21746；O’Connell et al. 2014 PLoS ONE 10: e1004234；Regan et al. 2015 PloS ONE 10: e0118270；Roach et al. 2011 Am. J. Hum. Genet. 89: 382-397；及びYang et al. 2013 Bioinformatics 29: 2245-2252に記載されるものを含め、当技術分野において公知である。一部の実施形態において、フェージングには、シーケンシング、特に長いシングルリードを作成し得るシーケンシングを利用することができる。

【０６８８】

汎特異的ＨＴＴオリゴヌクレオチド

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、突然変異体ＨＴＴアレル及び野生型ＨＴＴアレル又はそれらの産物の両方の発現、レベル、及び／又は活性を顕著な選択性なしに減少させる。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＳＮＰを含む領域を標的化しない；例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、全て、本質的に全て、又はほぼ全てのヒトに存在するＨＴＴ遺伝子又はｍＲＮＡ中の配列と完全に相補的である。かかるＨＴＴは、汎特異的ＨＴＴオリゴヌクレオチドと見なすことができ、これはＨＴＴの野生型アレルと突然変異アレルとを区別できないが、突然変異ＨＴＴアレルの発現、レベル及び／又は活性を十分に低下させる（一方で少なくとも一部の場合には付随して野生型ＨＴＴアレルの発現、レベル及び／又は活性を低下させる）ことにおいて有用であ

り得る。一部の実施形態において、汎特異的ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、突然変異ＨＴＴ遺伝子又はその遺伝子産物の発現、レベル及び／又は活性の減少を媒介する能力を有し、この減少は、ハンチントン病又はその少なくとも１つの症状を改善し、それを予防し、又はその発症を遅延させるのに十分である一方、同時に汎特異的ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、対象又は患者に有害な効果を引き起こすのに足りるほど野生型遺伝子又は遺伝子産物の発現、レベル及び／又は活性を減少させることはない。

【０６８９】

本明細書には、その一部が汎特異的である、様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドによって媒介されるとおりの、ＨＴＴ標的遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性及び／又は発現の例示的低下が記載される。

【０６９０】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドはＳＮＰを標的化しない。一部の実施形態において、塩基配列はＳＮＰを含まない。

【０６９１】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、既知のＳＮＰによっては特徴付けられない塩基配列を有し；一部の実施形態において、かかるオリゴヌクレオチドは、野生型ＨＴＴ及び突然変異ＨＴＴの両方をノックダウンする能力を有することができ、一部の実施形態では、かかるオリゴヌクレオチドは汎特異的オリゴヌクレオチドである。

【０６９２】

汎特異的オリゴヌクレオチドの非限定的な例は、配列ＣＴＣＡＧＴＡＡＣＡＴＴＧＡＣＡＣＣＡＣ、又はそのスパン（例えば、１０個の隣接塩基）であるか又はそれを含む塩基配列を有するＨＴＴオリゴヌクレオチドであって、その塩基配列にＳＮＰを含まないＨＴＴオリゴヌクレオチドである。ＣＴＣＡＧＴＡＡＣＡＴＴＧＡＣＡＣＣＡＣの塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの非限定的な例としては、ＷＶ－１７８９、ＷＶ－１７９０、及びＷＶ－９６７９が挙げられる。

【０６９３】

ＣＴＣＡＧＴＡＡＣＡＴＴＧＡＣＡＣＣＡＣと同じ塩基配列を有する当技術分野において公知の別のオリゴヌクレオチドは、Kordasiewicz et al. 2012 Neuron 74(6): 1031-44に記載されるとおりの、ＩＳＩＳ　ＨｕＡＳＯ、５’－ＣＴＣＡＧｔａａｃａｔｔｇａｃＡＣＣＡＣ－３’（大文字のヌクレオチドは２’－Ｏ－（２－メトキシ）エチル修飾を含み、大文字でないヌクレオチドは２’－デオキシを含む）である。この塩基配列を有するオリゴヌクレオチドは、Southwell et al. 2018 Science Translational Medicine Vol. 10, Issue 461, eaar3959にも記載されている。

【０６９４】

ＣＴＣＧＡＣＴＡＡＡＧＣＡＧＧＡＴＴＴＣ、ＣＣＴＧＣＡＴＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＴＧＴ、及びＴＣＴＣＴＡＴＴＧＣＡＣＡＴＴＣＣＡＡＧの塩基配列を有する汎特異的ＨＴＴオリゴヌクレオチドが、Southwell et al. 2014 Mol. Ther. 22: 2093-2106に報告された。一部の実施形態において、本開示は、ＣＴＣＧＡＣＴＡＡＡＧＣＡＧＧＡＴＴＴＣ、ＣＣＴＧＣＡＴＣＡＧＣＴＴＴＡＴＴＴＧＴ、又はＴＣＴＣＴＡＴＴＧＣＡＣＡＴＴＣＣＡＡＧ、又はそのスパン（例えば、１０個の隣接塩基）であるか又はそれを含み、且つＳＮＰを含まない塩基配列を有する汎特異的ＨＴＴオリゴヌクレオチドに関する。本明細書に記載される任意の配列において、各Ｔは、独立に、Ｕによって置換され得、逆も同様である。

【０６９５】

一部の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物に関し、ここで、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む汎特異的ＨＴＴオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、Ｓｐキラル制御されたホスホロチオエートインターヌ

クレオチド結合である。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、Ｒｐキラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのＳｐキラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合と、少なくとも１つのＲｐキラル制御されたインターヌクレオチド結合とを含む。

【０６９６】

代謝産物及び短縮バージョンのオリゴヌクレオチド

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、より長いオリゴヌクレオチド、例えば、より長いＨＴＴオリゴヌクレオチドの切断（例えば、ヌクレアーゼによる酵素的切断）によって産生される代謝産物に対応する。一部の実施形態において、本開示は、本明細書に記載されるＨＴＴオリゴヌクレオチドの切断によって産生される代謝産物に対応するＨＴＴオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態において、本開示は、本明細書に開示されるＨＴＴオリゴヌクレオチドの一部分、又は断片に対応するＨＴＴオリゴヌクレオチドに関する。

【０６９７】

幾つかの実験を実施しており、ここで、ヌクレアーゼを含む様々な物質のいずれかの存在下にインビトロでオリゴヌクレオチドをインキュベートした。様々な実験において、かかる物質には、スプラーグドーリーラット又はカニクイザルからの脳ホモジネート、脳脊髄液又は血漿が含まれる。血漿はヘパリン化した。オリゴヌクレオチドを様々な時点について（例えば、脳組織ホモジネートについては０、１、２、３、４又は５日、０、１又は２日のプレインキュベーション期間を伴う；脳脊髄液については０、１、２、４、８、１６、２４又は４８時間；又は血漿については０、１、２、４、８、１６又は２４時間）インキュベートした。プレインキュベーションとは、ホモジネートを３７℃で０、２４又は４８時間インキュベートすることにより、オリゴヌクレオチドを加える前に酵素を活性化することを意味する。オリゴヌクレオチドの最終濃度及び容積は２００μｌ中２０μＭであった。オリゴヌクレオチドの切断によって生じた産物をＬＣ／ＭＳにより分析した。

【０６９８】

１つのオリゴヌクレオチドは長さが２０塩基であり、ラット脳ホモジネートで試験したところ、５’末端が４、１０、１１、１２、又は１３塩基だけトランケートされて、それぞれ１６、１０、９、８又は７塩基長の、オリゴヌクレオチドの３’末端に相当する代謝産物が残ったものである主要代謝産物が生じた。このオリゴヌクレオチドは、１２塩基長の５’断片（３’末端が８塩基だけトランケートされた）である代謝産物も作り出した。第２のオリゴヌクレオチドは長さが２０塩基であり、ラット脳ホモジネートで試験したところ、３’末端が４、８、９又は１０塩基だけトランケートされて、それぞれ１６、１２、１１又は１０塩基長の、オリゴヌクレオチドの５’末端に相当する代謝産物が残ったものである主要代謝産物が生じた。これらの試験した２つのオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステル、Ｒｐ配置のホスホロチオエート及びＳｐ配置のホスホロチオエートであるインターヌクレオチド結合を含む。一般に、リン酸ジエステルはＲｐ配置のホスホロチオエート又はＳｐ配置のホスホロチオエートのいずれと比べて不安定であった。ある場合には、オリゴヌクレオチドの代謝産物は、天然リン結合における切断産物に相当した。

【０６９９】

一部の実施形態において、本開示は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの代謝産物に対応するオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態において、本開示は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドよりも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３塩基又はそれを超えて短いオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態において、本開示は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの塩基配列よりも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３塩基又はそれを超えて短い塩基配列を有するオリゴヌクレオチドに関する。

【０７００】

一部の実施形態において、代謝産物は３’－Ｎ－＃又は５’－Ｎ－＃と表記され、ここで

、＃は除去された塩基数を示し、３’又は５’は、塩基を欠失させたのが分子のいずれの末端かを示す。例えば、３’－Ｎ－１は、３’末端から１塩基が除去された断片又は代謝産物を意味する。

【０７０１】

一部の実施形態において、本開示は、恐らくは、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの断片又は代謝産物に対応するオリゴヌクレオチドに対し、ここで、断片又は代謝産物は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドの３’－Ｎ－１、３’－Ｎ－２、３’－Ｎ－３、３’－Ｎ－４、３’－Ｎ－５、３’－Ｎ－６、３’－Ｎ－７、３’－Ｎ－８、３’－Ｎ－９、３’－Ｎ－１０、３’－Ｎ－１１、３’－Ｎ－１２、５’－Ｎ－１、５’－Ｎ－２、５’－Ｎ－３、５’－Ｎ－４、５’－Ｎ－５、５’－Ｎ－６、５’－Ｎ－７、５’－Ｎ－８、５’－Ｎ－９、５’－Ｎ－１０、５’－Ｎ－１１又は５’－Ｎ－１２に対応すると記載することができる。

【０７０２】

一部の実施形態において、本開示は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドよりも５’末端が１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３塩基又はそれを超えて短いオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態において、本開示は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドよりも５’末端が１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３塩基又はそれを超えて短い塩基配列を有するオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態において、本開示は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの塩基配列よりも３’末端が１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３塩基又はそれを超えて短いＤＭＤオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態において、本開示は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドのものよりも３’末端が１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３塩基又はそれを超えて短い塩基配列を有するオリゴヌクレオチドに関する。

【０７０３】

一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドの代謝産物に対応するものに関し、ここで、代謝産物は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドに対して５’及び／又は３’末端で切断される。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドの代謝産物に対応するものに関し、ここで、代謝産物は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドと比べて５’末端及び３’末端の両方でトランケートされている。一部の実施形態において、本開示は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドよりも５’及び／又は３’末端が１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３個、又はそれを超える総塩基だけ短いオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態において、本開示は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドよりも５’及び／又は３’末端が合計で１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３塩基又はそれを超えて短い塩基配列を有するオリゴヌクレオチドに関する。

【０７０４】

一部の実施形態において、本開示は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの切断産物によって表され得るオリゴヌクレオチドに関し、これはリン酸ジエステルで切断される。一部の実施形態において、本開示は、かかるオリゴヌクレオチドがＲｐ配置のホスホロチオエートで切断された場合、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの切断の産物によって表され得るオリゴヌクレオチドに関する。一部の実施形態において、本開示は、かかるオリゴヌクレオチドがＲｐ配置のホスホロチオエートで切断された場合、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドの切断の産物によって表され得るオリゴヌクレオチドに関する。

【０７０５】

特徴付け及び評価

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド及びその組成物の特性及び／又は活性は、例えば、生化学アッセイ（例えば、ＲＮアーゼＨアッセイ）、細胞ベースのアッセイ、動物モデル、臨床試験等、当業者に利用可能な様々な技術を用いて特徴付け、及び／又は評価することができる。

【０７０６】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド組成物、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を同定し及び／又は特徴付ける方法は、
複数のオリゴヌクレオチドを含む少なくとも１つの組成物を提供するステップ；及び
参照組成物と比べた送達を評価するステップ
を含む。
【０７０７】
一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を同定し及び／又は特徴付ける方法であって、
複数のオリゴヌクレオチドを含む少なくとも１つの組成物を提供するステップ；及び
参照組成物と比べた細胞取込みを評価するステップ
を含む方法を提供する。
【０７０８】
一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物を同定し及び／又は特徴付ける方法であって、
複数のオリゴヌクレオチドを含む少なくとも１つの組成物を提供するステップ；及び
参照組成物と比べた標的遺伝子の転写物及び／又はそれによってコードされる産物の低下を評価するステップ
を含む方法を提供する。
【０７０９】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド、及びその組成物の特性及び／又は活性は、それぞれ、参照オリゴヌクレオチド及びその組成物と比較される。
【０７１０】
一部の実施形態において、参照オリゴヌクレオチド組成物は、立体的にランダムなオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、参照オリゴヌクレオチド組成物は、その全てのインターヌクレオチド結合がホスホロチオエートであるオリゴヌクレオチドの立体的にランダムな組成物である。一部の実施形態において、参照オリゴヌクレオチド組成物は、全てがリン酸結合であるＤＮＡオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、参照オリゴヌクレオチド組成物は、それがキラル制御されていないことを除き、他の点では提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と同一である。一部の実施形態において、参照オリゴヌクレオチド組成物は、それが異なる立体化学パターンを有することを除き、他の点では提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と同一である。一部の実施形態において、参照オリゴヌクレオチド組成物は、１つ以上の糖、塩基、及び／又はインターヌクレオチド結合の修飾、又は修飾パターンが異なることを除き、提供されるオリゴヌクレオチド組成物と同様である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド組成物は立体的にランダムであり、参照オリゴヌクレオチド組成物も立体的にランダムであるが、これらは１つ又は複数の糖及び／又は塩基修飾又はそのパターンに関して異なる。
【０７１１】
一部の実施形態において、参照組成物は、同じ塩基配列及び同じ化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態において、参照組成物は、同じ塩基配列及び同じ化学修飾パターンを有するオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態において、参照組成物は、同じ塩基配列及び化学修飾を有するオリゴヌクレオチドのキラル制御されていない（又は立体的にランダムな）組成物である。一部の実施形態において、参照組成物は、同じ化学構成のオリゴヌクレオチドのキラル制御されていない（又は立体的にランダムな）組成物であり、しかし他の点では提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と同一である。
【０７１２】
一部の実施形態において、立体的にランダムなオリゴヌクレオチド組成物の表記には、

添え字「ｒ」が付され；例えば、立体的にランダムなＷＶ－２６１４は、ＷＶ－２６１４ｒとも表記される。一部の実施形態において、キラル制御された（又は立体的に純粋な）オリゴヌクレオチド組成物の表記には、添え字「ｐ」が付され；例えば、立体的に純粋なＷＶ－２５９９は、ＷＶ－２５９９ｐとも表記される。添え字「ｒ」及び「ｐ」は任意選択である。

【０７１３】

一部の実施形態において、参照組成物は、同じ塩基配列を有するが、限定はされないが本明細書に記載される化学修飾を含めた化学修飾は異なるオリゴヌクレオチドの組成物である。一部の実施形態において、参照組成物は、同じ塩基配列を有するが、インターヌクレオチド結合及び／又はインターヌクレオチド結合の立体化学及び／又は化学修飾のパターンは異なるオリゴヌクレオチドの組成物である。

【０７１４】

提供されるオリゴヌクレオチドの導入又は投与後にその発現、レベル及び／又は活性が変化し得る遺伝子産物の検出には、様々な方法が当技術分野において公知である。例えば、転写物及びそのノックダウンはｑＰＣＲで検出し、定量化することができ、タンパク質レベルはウエスタンブロットによって決定することができる。

【０７１５】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの有効性の評価は、生化学アッセイにおいて、又は細胞においてインビトロで実施することができる。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、当業者に利用可能な様々な方法、例えば、ジムノシス送達、トランスフェクション、リポフェクション等によって細胞に導入することができる。

【０７１６】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＤの細胞又は動物モデルで試験される。

【０７１７】

一部の実施形態において、ＨＤの細胞モデルは、野生型及び／又は突然変異ＨＴＴ遺伝子を含む細胞である。一部の実施形態において、対応する細胞モデル又は動物モデルにおける突然変異ＨＴＴ遺伝子のノックダウンが関わる実験では、野生型ＨＴＴ遺伝子を含む細胞モデル又は動物モデルを対照として使用することができる。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドが野生型及び突然変異体の両方のＨＴＴアレルをノックダウンするように設計される場合（例えば、汎特異的ＨＴＴオリゴヌクレオチド）、ＨＴＴオリゴヌクレオチドがＨＴＴをノックダウンする能力は、野生型及び／又は突然変異ＨＴＴアレルを含む細胞モデル及び／又は動物モデルを使用して判定することができる。

【０７１８】

一部の実施形態において、ＨＤの細胞モデルは、ｉＣｅｌｌニューロン又はｉＰＳＣ由来ニューロンである。

【０７１９】

一部の実施形態において、ＨＤの細胞モデルは、突然変異ハンチンチン遺伝子を発現するＰＣ１２細胞である。

【０７２０】

一部の実施形態において、ＨＤの細胞モデルは、ＨＤ患者線維芽細胞である。

【０７２１】

一部の実施形態において、ＨＤの細胞モデルは、ＰＣ６－３ラット褐色細胞腫細胞であり、報告によれば、これはＣＭＶ－ヒトＨＴＴ（３７Ｑｓ）及びＵ６　ｓｉＲＮＡヘアピンプラスミドとコトランスフェクトされた。例えば：米国特許第１００７２２６４号を参照のこと。

【０７２２】

一部の実施形態において、ＨＤの細胞モデルは、マウスハンチンチン遺伝子座に挿入された１１１個のＣＡＧリピートを担持するＨｄｈ　Ｑ１１１ノックインマウスから樹立された線条体細胞である。例えば、Trettel et al. Human Mol. Genet., 2000, 9, 2799-

2809を参照のこと。
【０７２３】
一部の実施形態において、ＨＤの細胞モデルは、野生型ハンチンチン、ＳＴＨｄｈＱ７／７（Ｑ７／７）、及び／又は突然変異体ハンチンチン、ＳＴＨｄｈＱ１１１／１１１（Ｑ１１１／１１１）を有するマウス線条体細胞株である。
【０７２４】
一部の実施形態において、ＨＤの細胞モデルは、野生型ハンチンチン、ＳＴＨｄｈＱ７／７（Ｑ７／７）、及び突然変異体ハンチンチン、ＳＴＨｄｈＱ１１１／１１１（Ｑ１１１／１１１）を有するマウス線条体細胞株である。
【０７２５】
一部の実施形態において、細胞モデルは、７９ＣＡＧリピート伸長を含むマウスＨＴＴのエクソン１～３にわたるコンストラクトを含み、このマウスはＮ１７１－８２Ｑと等価なものである。
【０７２６】
動物におけるオリゴヌクレオチドの活性及び／又は特性を評価するための多くの技術が公知であり、当業者によって実施され、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの判定は、動物で実施することができる。様々な動物を使用して、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物の特性及び活性を評価することができる。
【０７２７】
ＨＴＴ遺伝子の同定により、突然変異したヒト又はマウス形態の遺伝子を保有するトランスジェニックマウスを含め、この疾患の動物モデルの開発が可能となっている。モデルには、破壊されていない野生型の内因性マウス遺伝子に加えて、ヒト遺伝子の断片、典型的には、グルタミン伸長（又は野生型相当物）を含む、最初の１つ又は２つのエクソンを保有するマウス；この場合もやはり内因性マウス遺伝子と共に、伸長したグルタミンリピート領域を有する完全長ヒトハンチンチンを保有するマウス；及びＣＡＧリピート領域に病原性ＣＡＧリピートが挿入されているマウスが含まれる。これらのモデルは全て、ヒト疾患と少なくとも一部が共有されている特徴を有する。これらのマウスにより、ＨＤの予防、改善及び治療に対する幾つもの異なる治療用薬剤の試験を（例えば、Hersch and Ferrante, 2004. NeuroRx.1:298-306を参照のこと）幾つものエンドポイントを用いて行うことが可能となっている。化合物は、転写阻害、カスパーゼ阻害、ヒストンデアセチラーゼ阻害、抗酸化、ハンチンチン阻害／抗酸化、生体エネルギー／抗酸化、抗興奮毒性、及び抗アポトーシス性を含め、幾つもの異なる機構によって機能すると考えられている。
【０７２８】
ＨＤの様々な動物モデルが文献に報告されている。それらとしては、非限定的な例として、Diaz-Hernandez et al. 2005. J. Neurosci. 25:9773-81；Wang et al. 2005. Nuerosci. Res. 53:241-9；Machida et al. 2006. Biochem. Biophys. Res. Commun. 343:190-7；Harper et al. 2005. PNAS 102:5820-25；又はRodrigues-Lebron et al. 2005. Mol. Ther. 12:618-33；Mangiarini L. et al., Cell. 1996 Nov; 87(3):493-506；及びSouthwell et al. Science Translational Medicine 03 Oct 2018: Vol. 10, Issue 461, eaar3959；又はMeade et al., J. Comp. Neurol. 449:241-269, 2002に報告されるものが挙げられる。
【０７２９】
ＨＴＴに関する動物モデル及び他の実験手順に関する情報については、例えば、Hersch and Ferrante 2004 NeuroRx. 1:298-306；Diaz-Hernandez et al. 2005. J. Neurosci. 25:9773-81；Wang et al. 2005. Nuerosci. Res. 53:241-9；Machida et al. 2006. Biochem. Biophys. Res. Commun. 343:190-7； Harper et al. 2005. PNAS 102:5820-25； Rodrigues-Lebron et al. 2005. Mol. Ther. 12:618-33； Nguyen et al. 2005. PNAS 102:11840-45を含め、本明細書又は関連性のある技術分野に注記されるものを参照されたい。

【０７３０】
一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルは、この場合もやはり内因性マウス遺伝子と共に、伸長グルタミンリピート領域を有する完全長ヒトハンチンチンを保有するマウス；及びＣＡＧリピート領域に病原性ＣＡＧリピートが挿入されているマウスである。一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルは、マウスモデルＲ６／２又はＲ６／１である。
【０７３１】
一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルはＲ６／２トランスジェニックマウスモデルであり、報告によれば、これはそのゲノムに、５’－ＵＴＲエクソン１及びイントロン１の最初の２６２塩基対を含む１キロベースのヒトハンチンチン遺伝子が組み込まれている。例えば、Mangiarini L. et al., Cell, 1996, 87, 493-506を参照のこと。報告によれば、このトランス遺伝子は１４４ＣＡＧリピートを有する。報告によれば、このトランス遺伝子はハンチンチンタンパク質のＮ末端領域の約３％をコードし、その発現はヒトハンチンチンプロモーターによってドライブされる。このトランケート型のヒトハンチンチンタンパク質の発現レベルは、報告によれば、内因性マウスハンチンチンタンパク質レベルの約７５％である。報告によれば、Ｒ６／２トランスジェニックマウスはヒトハンチントン病及び脳機能不全の症状を呈する。
【０７３２】
一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルはＹＡＣ１２８トランスジェニックマウスであり、報告によれば、これは、プロモーター領域及び１２８ＣＡＧリピートを含めたハンチンチン遺伝子全体を保有する酵母人工染色体（ＹＡＣ）を有する。例えば、Hodgson J. G. et al., Human Mol. Genet., 1998, 5, 1875を参照のこと。報告によれば、このＹＡＣは、エクソン１を除く全てのヒト遺伝子を発現する。報告によれば、これらのトランスジェニックマウスは内因性マウスハンチンチンを発現しない。
【０７３３】
一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルはＱ１１１マウスであり、報告によれば、これの内因性マウスハンチンチン遺伝子は、遺伝子のエクソン１に挿入された１１１ＣＡＧリピートを有する。例えば、Wheeler V. C. et al., Human Mol. Genet., 8, 115-122を参照のこと）。
【０７３４】
一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルはＱ１５０トランスジェニックマウスであり、報告によれば、ここでは野生型マウスハンチンチン遺伝子のエクソン１にあるＣＡＧリピートが１５０ＣＡＧリピートに置き換えられている。例えば、Li C. H. et al., Human Mol. Genet., 2001, 10, 137を参照のこと。
【０７３５】
一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルは、ＨＤのテトラサイクリン調節性マウスモデルである。例えば、Yamamoto et al., Cell, 101(1), 57-66 (2000)を参照のこと。
【０７３６】
一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルは、Bates et al., Curr Opin Neurol 16: 465-470, 2003に記載されるトランスジェニック及びノックインマウスモデルのいずれかである。
【０７３７】
一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルはＨＤマウスモデルであり、報告によれば、トランス遺伝子に２つの追加的なエクソンを加え、プリオンプロモーターによって発現を制限すると、重要なＨＤ特性を呈するものの、疾患進行の悪性度は低いＨＤマウスモデルにつながった。例えば、Schilling et al., Hum Mol Genet 8(3):397-407, 1999；及びSchilling et al., Neurobiol Dis 8:405-418, 2001を参照のこと。
【０７３８】
一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルはマウスノックインモデルであり、報告によれば、Detloff及び共同研究者らは、内因性マウスＣＡＧリピートの伸長が約１５０ＣＡＧに至るマウスノックインモデルを作り出した。報告によれば、このモデル、ＣＨＬ２系

統は、わずかなリピートのみを含む先行するマウスノックインモデルよりも悪性度の高い表現型を示す。報告によれば、計測可能な神経学的異常としては、抱擁反射、歩行異常、核封入及びアストログリオーシスが挙げられる。Lin et al., Hum. Mol. Genet., 10(2), 137-44 (2001)。

【０７３９】

一部の実施形態において、細胞モデル又は動物モデル（例えば、マウスモデル）は、７９ＣＡＧリピート伸長を含むマウスＨＴＴのエクソン１～３にわたるコンストラクトを含み、このマウスはＮ１７１－８２Ｑと等価なものである。

【０７４０】

一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルは、Borcheltマウスモデル（Ｎ１７１－８２Ｑ、系統８１）又はDetloffノックインモデル、ＣＨＬ２系統である。

【０７４１】

一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルは、Borcheltモデル、Ｎ１７１－８２Ｑであり、報告によれば、これは野生型より高いレベルのＲＮＡを有するが、内因性ＨＴＴと比べて突然変異タンパク質の量は減少している。報告によれば、Ｎ１７１－８２Ｑマウスは、最初の１～２ヵ月間は正常な発育を示すが、その後、体重増加の失敗、進行性の協調運動失調、運動低下及び振戦を起こす。

【０７４２】

一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルは、突然変異エクソン１を発現するマウスハンチントン病（ＨＤ）モデルである。例えば、国際公開第２０１８１４５００９号を参照のこと。

【０７４３】

一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルはラットである。例えば、Jae K. Ryu et al. Neurobiology of Disease, Volume 16, Issue 1, June 2004, Pages 68-77；O. Isacson, Neuroscience, Volume 22, Issue 2, August 1987, Pages 481-497；及びStephan von Hoersten et al., Human Molecular Genetics, Volume 12, Issue 6, 15 March 2003, Pages 617-624を参照のこと。

【０７４４】

一部の実施形態において、ＨＤの動物モデルはサルである。例えば、Kenya Sato and Erika Sasaki, Journal of Human Genetics, volume 63, pages 125-131 (2018)；及びKittiphong Putkhao, Cloning Transgenes. 2013;2: 1000116を参照のこと。

【０７４５】

ＨＤの動物モデルの使用に関する更なる文献としては、Ian Fyfe Nature Reviews Neurology (2018)；及びKenya Sato and Erika Sasaki, Journal of Human Genetics, volume 63, pages 125-131 (2018)が挙げられる。

【０７４６】

一部の実施形態において、特定のＳＮＰバリアントを標的化するものであるオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの場合、特定の試験動物においてオリゴヌクレオチドを試験することが望ましい可能性もある。しかしながら、試験動物がそのゲノムにそのＳＮＰバリアントの相補体を有しないことがある場合もあり得る。そのような場合、それが試験動物にあるＳＮＰバリアントと相補的なＳＮＰバリアントを有することを除いては、試験しようとするＨＴＴオリゴヌクレオチドと同一のオリゴヌクレオチドを構築することが望ましい可能性もある。かかるオリゴヌクレオチドは、例えば、試験しようとするＨＴＴオリゴヌクレオチドの代替物と称することができる。一部の実施形態において、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチドは、このオリゴヌクレオチドが本明細書に記載されるものと異なるＳＮＰバリアントを含むことを除いては、本明細書に記載される任意のＨＴＴオリゴヌクレオチド、又はそれの少なくとも１０個の隣接塩基を含む任意のオリゴヌクレオチドと同一である。

【０７４７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドを投与さ

れる動物モデルは、安全性及び／又は有効性に関して判定することができる。

【０７４８】

一部の実施形態では、動物にオリゴヌクレオチドを投与する１つ又は複数の効果が、行動、炎症、及び毒性に及ぼす任意の効果を含め、判定され得る。一部の実施形では、投与後、毛づくろい困難、摂食量の不足、及び任意の他の嗜眠徴候を含めた毒性の徴候に関して、動物が観察され得る。一部の実施形態において、ハンチントン病マウスモデルでは、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの投与後に、動物が後足抱擁反射表現型の発生タイミングに関してモニタされ得る。

【０７４９】

一部の実施形態では、動物へのＨＴＴオリゴヌクレオチドの投与後、動物を犠牲死させ得、組織又は細胞の分析を実施して、突然変異体又は野生型ＨＴＴの変化、又は他の生化学的若しくはその他の変化が決定され得る。一部の実施形態では、屍検後、肝臓、心臓、肺、腎臓、及び脾臓が採取され、固定され、病理組織学的判定（ヘマトキシリン及びエオシン染色組織スライドの標準的な光学顕微鏡検査）用に処理され得る。

【０７５０】

一部の実施形態では、動物へのオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドの投与後、行動変化がモニタ又は評価され得る。一部の実施形態において、かかる評価は、加速式ロータロッド及びオープンフィールド検査を用いて実施することができる。一部の実施形態において、ロータロッド分析は、San Diego Instruments（商標）（San Diego, CA）げっ歯類ロータロッドを使用して行うことができる。一部の実施形態において、自動化された３０分間オープンフィールド行動評価も行うことができ、例えば、Noldus Etho Visionビデオトラッキングシステムを使用してマウスの動きが記録され、デジタル化される（Noldus Information Technology、The Netherlands）。一部の実施形態では、ソフトウェアがマウスの動きを長時間に及ぶエピソードセグメントと進行セグメントとに二分し、速度及び加速度など、それらについての更なるパラメータを計算することができる。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの投与後、試験動物は、移動距離、最高速度、不安による立ち止まり（即ちアリーナの中心部を避けること）の回数など、ロータロッド（ＲＲ）成績又はオープンフィールドパラメータに関して判定することができる。一部の実施形態において、試験動物は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの薬物動態学及び薬力学の判定に使用することができる。

【０７５１】

本明細書に記載される動物における試験の様々な効果は、ヒト対象又は患者においてもＨＴＴオリゴヌクレオチドの投与後にモニタすることができる。

【０７５２】

加えて、ヒト患者におけるＨＴＴオリゴヌクレオチドの有効性は、オリゴヌクレオチドの投与後に、限定はされないが、以下のもの：総運動スコア（Total Motor Score：ＴＭＳ）；シンボルディジットモダリティ検査（Symbol Digit Modalities Test：ＳＤＭＴ）；ストループワードリーディング検査（Stroop Word Reading Test：ＳＷＲＴ）；全機能（Total Functional Capacity：ＴＦＣ）スコア；及び／又は複合統一ハンチントン病評価尺度（Composite Unified Huntington’s Disease Rating Scale：ｃＵＨＤＲＳ）を含めた、当技術分野において公知の様々なパラメータのいずれかを判定することによって測定し得る。

【０７５３】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドによるヒトの治療後、又はインビトロで細胞又は組織をオリゴヌクレオチドと接触させた後、分析のため細胞及び／又は組織が回収される。

【０７５４】

一部の実施形態では、様々な細胞及び／又は組織において、当技術分野で利用可能な方法によって標的ＨＴＴ核酸レベルが定量化され得、そうした方法の多くは、市販のキット及び材料で達成することができる。かかる方法としては、例えば、ノーザンブロット分析

、競合的ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、定量的リアルタイムＰＣＲ等が挙げられる。ＲＮＡ分析は、全細胞性ＲＮＡ又はポリ（Ａ）＋ ｍＲＮＡに対して実施することができる。プローブ及びプライマーは、検出しようとする核酸にハイブリダイズするように設計される。リアルタイムＰＣＲプローブ及びプライマーの設計方法は周知であり、当技術分野において広く実施されている。例えば、ＨＴＴ ＲＮＡを検出して定量化するため、例示的方法は、例えば、本明細書、又はMoon et al. 2012 Cell Metab. 15: 240-246に記載されるとおり、オリゴヌクレオチド又は組成物で処置した細胞又は動物からの全ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡを含む）の単離、及びＲＮＡを逆転写及び／又は定量的リアルタイムＰＣＲに供することを含む。

【０７５５】

一部の実施形態において、タンパク質レベルは、当技術分野において公知の様々な方法、例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ウエスタンブロット分析（イムノブロッティング）、免疫細胞化学、蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）、免疫組織化学、免疫沈降、タンパク質活性アッセイ（例えば、カスパーゼ活性アッセイ）、及び定量的タンパク質アッセイで判定又は定量化することができる。マウス、ラット、サル、及びヒトタンパク質の検出に有用な抗体は市販されており、又は必要に応じて作成することができる。例えば、様々なＨＴＴ抗体が市販されており、及び／又は例えばLifeSpan BioSciences、Seattle, Washington；Sigma-Aldrich、St. Louis, Missouri等からの市販のものに報告されている。

【０７５６】

オリゴヌクレオチド又は他の核酸のレベルの検出には、当技術分野において様々な技術が利用可能であり、及び／又は公知である。かかる技術は、投与時に、例えば、送達、細胞取込み、安定性、分布等を評価するためのＨＴＴオリゴヌクレオチドの検出に有用である。

【０７５７】

一部の実施形態では、様々なアッセイから得られたデータが選択基準を用いて判定され、特定の特性及び活性を備える特に望ましいオリゴヌクレオチド、例えば、望ましいＨＴＴオリゴヌクレオチドが選択される。一部の実施形態において、選択基準には、約１０ｎＭ未満、約５ｎＭ未満又は約１ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$が含まれる。一部の実施形態において、安定性アッセイの選択基準には、１日目における少なくとも５０％の安定性［少なくとも５０％のオリゴヌクレオチドがなおも残留している、及び／又は検出可能である］が含まれる。一部の実施形態において、安定性アッセイの選択基準には、２日目における少なくとも５０％の安定性が含まれる。一部の実施形態において、安定性アッセイの選択基準には、３日目における少なくとも５０％の安定性が含まれる。一部の実施形態において、安定性アッセイの選択基準には、４日目における少なくとも５０％の安定性が含まれる。一部の実施形態において、安定性アッセイの選択基準には、５日目における少なくとも５０％の安定性が含まれる。一部の実施形態において、安定性アッセイの選択基準には、５日目における少なくとも８０％［少なくとも８０％のオリゴヌクレオチドが残留している］が含まれる。

【０７５８】

一部の実施形態において、標的遺伝子、例えばＨＴＴは、野生型遺伝子である。一部の実施形態において、標的遺伝子は１つ以上の突然変異を含む。一部の実施形態において、標的遺伝子は、障害に関連する突然変異を含む。一部の実施形態において、突然変異は一塩基変異多型（ＳＮＰ）である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、病態、障害又は疾患に関連する突然変異又はＳＮＰを含む転写物中の標的配列と相補的である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、野生型転写物及び／又は病態、障害又は疾患との関連性が低い転写物及び／又はそれによってコードされる産物と比べて、病態、障害又は疾患に関連する突然変異又はＳＮＰを含む転写物及び／又はそれによってコードされる産物のレベルを選択的に低下させる。多くの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、病態、障害又は疾患に

関連する突然変異又はＳＮＰを突然変異部位又はＳＮＰ部位に含む転写物と相補的であるが、野生型又は関連性の低い転写物とのハイブリダイズ時にその突然変異又はＳＮＰに対応する部位にミスマッチを有する。一部の実施形態において、突然変異又はＳＮＰを含む転写物が、提供されるオリゴヌクレオチドとハイブリダイズするとき、突然変異又はＳＮＰはＲｐ又はＯｐインターヌクレオチド結合から０、１、２、３又は４インターヌクレオチド結合に位置する。

【０７５９】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの有効性は、ＨＴＴに関連する病態、障害若しくは疾患又は生物学的経路の変化をモニタし、測定し、又は検出することにより、直接、又は間接的に評価される。

【０７６０】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの有効性は、不溶性タンパク質蓄積；ハンチンチンタンパク質凝集体蓄積；線条体の神経凝集体；神経核内封入体及び他のＨＤマーカーのサイズ及び数の変化；ＤＡＲＰＰ－３２発現の調節の変化；線条体萎縮；線条体及び皮質神経変性；血中グルコース及び／又はインスリンレベルの変化；又は特に皮質及び線条体における、神経細胞脱落及び神経膠症のいずれかなど、ハンチントン病（ＨＤ）に関連する生化学的現象の変化をモニタし、測定し、又は検出することにより、直接、又は間接的に評価される。

【０７６１】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの有効性は、ＨＴＴノックダウンによって影響を受けることになる応答の変化をモニタし、測定し、又は検出することにより、直接、又は間接的に評価される。

【０７６２】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチド）は、配列解析による分析により、他のどの遺伝子［例えば、標的遺伝子（例えば、ＨＴＴ）でない遺伝子］が、提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチド）の塩基配列と相補的な配列を有するか、又は提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチド）の塩基配列と０、１、２個又はそれを超えるミスマッチを有する配列を有するかを決定することができる。存在する場合、これらの潜在的なオフターゲットのオリゴヌクレオチドによるノックダウンを決定することにより、オリゴヌクレオチド（例えば、ＨＴＴオリゴヌクレオチド）の潜在的なオフターゲット効果を判定し得る。一部の実施形態において、オフターゲット効果は、意図せぬ効果とも称され、及び／又はバイスタンダー（非標的）配列又は遺伝子とのハイブリダイゼーションに関連する。

【０７６３】

ＨＴＴのノックダウンにおける有効性に関して判定され、試験されたオリゴヌクレオチドは、例えば、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患又はその症状の治療又は予防において様々な用途がある。

【０７６４】

一部の実施形態において、特定の生物学的効果（例えば、ＨＴＴ標的遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、発現及び／又は活性の低下）を付与するその能力に関して判定され、試験されたＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の治療、改善及び／又は予防に使用することができる。

【０７６５】

ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、ＨＴＴ標的遺伝子又はその遺伝子産物の発現及び／又はレベルの減少をもたらす能力を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物はＨＴＴ遺伝子を標的化し、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の治療に有用である。一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患を予防及び／又は治療するためのオリゴヌクレオ

チド及び組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の予防及び／又は治療方法であって、それに罹り易い、又はそれに罹患している対象に、治療有効量の提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患については、当技術分野において広く記載されている。

【０７６６】

一部の実施形態において、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患は、ＨＴＴ遺伝子又はその遺伝子産物の異常な又は過剰な活性、レベル及び／又は発現、又は異常な組織分布又は細胞間若しくは細胞内分布に関係している、それによって引き起こされる、及び／又はそれに関連する病態、障害又は疾患である。一部の実施形態において、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患は、ＨＴＴ領域、ＨＴＴ転写物及び／又はそれによってコードされる産物の存在、レベル及び／又は転写形態が、病態、障害又は疾患の（例えば、関連性のある集団全体での）発生率及び／又は罹患率と相関する場合、ＨＴＴに関連する。一部の実施形態において、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患は、ＨＴＴ遺伝子又はその産物のレベル、発現及び／又は活性の低下が病態、障害又は疾患を改善、予防及び／又はその重症度を低下させる病態、障害又は疾患である。

【０７６７】

ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の例としては、ハンチントン病（ＨＤ）、別名ハンチントン舞踏病が挙げられる。一部の実施形態において、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患は、若年性ＨＤ、無動固縮型、又はウェストファール変異型ＨＤである。

【０７６８】

とりわけ、本開示は、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の治療のため及び／又は治療の製造のための、ＨＴＴを標的化する能力を有する本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドを使用する方法を提供する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチド又は一本鎖ＲＮＡｉ薬剤の塩基配列は、指定される塩基配列と比べて指定される最大数のミスマッチ（例えば、１、２、３個等）を有する塩基配列を含むか又はそれからなり得る。

【０７６９】

ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の治療

一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴを標的化するＨＴＴオリゴヌクレオチド（例えば、ＨＴＴ標的配列又はＨＴＴ標的配列と相補的な配列を含むＨＴＴオリゴヌクレオチド）を提供する。一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴの標的特異的ノックダウンを導くＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、本開示は、ＲＮアーゼＨ及び／又はＲＮＡ干渉によって媒介されるＨＴＴの標的特異的ノックダウンを導くＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供する。本明細書には、ＨＴＴを標的化する能力を有する様々なオリゴヌクレオチドが提供される。一部の実施形態において、本開示は、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチド及びその組成物を使用したＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の予防及び／又は治療方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、例えば、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患に対する医薬としての使用のためのオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の治療における使用のためのオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の治療用医薬の製造のためのオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。

【０７７０】

一部の実施形態において、本開示は、それに罹り易い、又はそれに罹患している対象におけるＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の予防、治療又は改善方法であって、対象に治療有効量のＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【０７７１】

一部の実施形態において、本開示は、それに罹患している対象におけるＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の治療又は改善方法であって、対象に治療有効量のＨＴＴオリゴヌクレオ

チド又はその医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。
【０７７２】
一部の実施形態において、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患は、ハンチントン病（ＨＤ）、別名ハンチントン舞踏病である。一部の実施形態において、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患は、若年性ＨＤ、無動固縮型、又はウェストファール変異型ＨＤである。
【０７７３】
一部の実施形態において、本開示は、細胞のＨＴＴ遺伝子発現を低下させる方法であって、細胞をＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させることを含む方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、細胞におけるＨＴＴ転写物のレベルを低下させる方法であって、細胞をＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させることを含む方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、細胞におけるＨＴＴタンパク質のレベルを低下させる方法であって、細胞をＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させることを含む方法を提供する。一部の実施形態において、提供される方法は、病態、障害又は疾患に関係しているＨＴＴ転写物及び／又はそれによってコードされる産物のレベルを選択的に低下させる。
【０７７４】
報告によれば、ＨＴＴはあらゆる細胞に発現し、最も高い濃度は脳及び精巣に見られ、中程度の量が肝臓、心臓、及び肺に見られる。様々な実施形態において、細胞は、脳、精巣、肝臓、心臓、又は肺にある。
【０７７５】
一部の実施形態において、本開示は、それを必要としている哺乳類のＨＴＴ遺伝子発現を減少させる方法であって、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその組成物を含む核酸－脂質粒子を哺乳類に投与することを含む方法を提供する。
【０７７６】
一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドのインビボ送達方法であって、ＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその組成物を哺乳類に投与することを含む方法を提供する。
【０７７７】
一部の実施形態において、哺乳類はヒトである。一部の実施形態において、哺乳類は、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患を患っている、及び／又はそれに罹患している。
【０７７８】
一部の実施形態において、ハンチントン病（ＨＤ）などのＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の治療に好適な対象又は患者は、医療専門家によって同定又は診断されることができる。例えば、神経学的病態、障害又は疾患については、理学的検査の後、精密な神経学的検査が行われ得る。一部の実施形態において、神経学的検査は、運動及び知覚能力、神経機能、聴力及び発語、視力、協調及び平衡、精神状態、及び／又は気分若しくは行動の変化を評価し得る。ハンチントン病（ＨＤ）などの神経学的病態、障害又は疾患の例示的な症状としては、腕、脚、足、又は足首の脱力；不明瞭な発語；足の前部及び趾を持ち上げることが困難；手の脱力又は不器用さ；筋麻痺；筋固縮；不随意性の痙動又は書字動作（舞踏病）；不随意性の持続的筋拘縮（ジストニー）；動作緩慢；自動運動低下；姿勢及び平衡の乱れ；柔軟性不足；体の刺痛部分；頭部を動かすと起こる電気ショック感覚；腕、肩、及び舌の攣縮；嚥下困難；呼吸困難；咀嚼困難；部分的又は完全視力喪失；複視；緩慢な又は異常な眼球運動；振戦；不安定歩行；疲労；記憶喪失；眩暈；思考又は集中困難；読字又は書字困難；空間関係の誤解釈；失見当識；抑鬱；不安；意思決定及び判断困難；衝動制御の喪失；計画及び慣れた課題の実施困難；攻撃性；易怒性；引きこもり；気分変動；認知症；睡眠習慣の変化；徘徊；及び／又は食欲の変化が挙げられる。
【０７７９】
一部の実施形態において、ハンチントン病の症状は、不溶性タンパク質蓄積；ハンチンチンタンパク質凝集体蓄積；線条体の神経凝集体；神経核内封入体及び他のＨＤマーカーのサイズ及び数の変化；ＤＡＲＰＰ－３２発現の調節変化；線条体萎縮；線条体及び皮質

神経変性；血中グルコース及び／又はインスリンレベルの変化；又は特に皮質及び線条体における、神経細胞脱落及び神経膠症のいずれかである。

【０７８０】

一部の実施形態において、ハンチントン病の症状は、行動及び神経病理学的異常；試験動物において、ロータロッド成績の変化；体重減少の低下；寿命の変化；行動障害；情動、運動及び認知変化又は障害；抑鬱；易怒性；不随意運動（舞踏病）；舞踏病様運動；協調運動障害；不規則なタイミングで行われる無作為に配分された唐突な過度の自発運動；動作緩慢；ジストニー；発作；固縮；眼球運動機能不全；振戦；微細運動協調失調；構音障害；嚥下障害；皮質下認知症；進行性認知症；又は精神障害のいずれかである。

【０７８１】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物は、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患、又はＨＴＴ関連病態、障害若しくは疾患の少なくとも１つの症状を予防し、治療し、改善し、又はその進行を遅らせる。

【０７８２】

一部の実施形態において、本開示の方法は、対象のハンチントン病の治療のための方法であり、この方法は、対象に治療有効量のＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその医薬組成物を投与することを含む。

【０７８３】

一部の実施形態において、提供される方法は、ハンチントン病の少なくとも１つの症状を低減し、ここで、この方法は、対象に治療有効量のＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその医薬組成物を投与することを含む。

【０７８４】

一部の実施形態において、本開示は、ハンチントン病を治療し、又はその少なくとも１つの重症度点数を低下させる方法又は対象の非アルコール性脂肪性肝炎の医学的帰結を低減する方法であって、対象に治療有効量のＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【０７８５】

一部の実施形態において、本開示は、それを必要としている哺乳類のＨＴＴ関連病態、障害又は疾患に関連する１つ以上の症状を治療及び／又は改善する方法であって、治療有効量のＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその組成物を哺乳類に投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、それを必要としている哺乳類のＨＴＴ関連病態、障害又は疾患への感受性を低下させる方法であって、治療有効量のＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその組成物を哺乳類に投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、それを必要としている哺乳類のＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の発症を予防し、又は遅延させる方法であって、治療有効量のＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその組成物を哺乳類に投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、それを必要としている哺乳類のＨＴＴ関連病態、障害又は疾患に関連する１つ以上の症状を治療及び／又は改善する方法であって、ＨＴＴオリゴヌクレオチドを含む治療有効量の核酸－脂質粒子を哺乳類に投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、それを必要としている哺乳類のＨＴＴ関連病態、障害又は疾患への感受性を低下させる方法であって、ＨＴＴオリゴヌクレオチドを含む治療有効量の核酸－脂質粒子を哺乳類に投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、それを必要としている哺乳類のＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の発症を予防し、又は遅延させる方法であって、ＨＴＴオリゴヌクレオチドを含む治療有効量の核酸－脂質粒子を哺乳類に投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、哺乳類はヒトである。一部の実施形態において、哺乳類は、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患を患っている、及び／又はそれに罹患している。

【０７８６】

一部の実施形態において、患者又は対象へのＨＴＴオリゴヌクレオチドの投与は、患者又は対象のハンチントン病の進行を遅らせること、ＨＤ又はその少なくとも１つの症状の

発症を遅延させること、ＨＤの１つ以上の指標を改善すること、及び／又は生存期間又は寿命を増加させることのいずれか１つ以上を媒介する能力を有する。

【０７８７】

一部の実施形態において、疾患進行を遅らせることは、本明細書に記載されるものなどの、ＨＤに罹患している個体における１つ以上の臨床パラメータの臨床的に望ましくない変化の予防、又はその遅延に関する。本明細書に記載される疾患評価検査の１つ以上を用いて、ＨＤに罹患している個体における疾患進行の遅れを同定することは、十分に医師の能力の範囲内にある。加えて、医師は、ＨＤに罹患している個体の疾患進行速度を評価するため、本明細書に記載されるもの以外の診断検査を個体に投与し得ることが理解される。

【０７８８】

一部の実施形態において、ＨＤ又はその症状の発症を遅延させることは、ＨＤにとって負の１つ以上のＨＤ指標の１つ以上の望ましくない変化を遅延させることに関する。医師は、ＨＤの家族歴又は同様の遺伝子プロファイルを有する他のＨＤ患者との比較（例えば、ＣＡＧリピート数）を用いてＨＤに対する予想されるおおよそのＨＤ発症年齢を決定し、それによりＨＤの発症が遅延しているかどうかを決定し得る。

【０７８９】

一部の実施形態において、ＨＤの指標には、医師などの医療専門家がＨＤの診断又はその進行の測定に用いるパラメータが含まれ、限定なしに、遺伝子検査、聴覚、眼球運動、強度、協調、舞踏病（急激な攣縮性の不随意運動）、感覚、反射、平衡、運動、精神状態、認知症、人格障害、家族歴、体重減少、及び尾状核の変性が挙げられる。尾状核の変性は、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）又はコンピュータ断層撮影（ＣＴ）スキャンなどの脳イメージング技法によって評価される。

【０７９０】

一部の実施形態において、ＨＤ指標の改善は、１つ以上のＨＤ指標の望ましくない変化が存在しないこと、又は望ましい変化が存在することに関する。一実施形態において、ＨＤ指標の改善は、１つ以上のＨＤ指標の測定可能な変化が存在しないことがエビデンスとなる。別の実施形態において、ＨＤ指標の改善は、１つ以上のＨＤ指標の望ましい変化がエビデンスとなる。

【０７９１】

一部の実施形態において、疾患進行の遅れは、ＨＤに罹患している個体の生存期間の増加を更に含み得る。一部の実施形態において、生存期間の増加は、ＨＤ進行及び／又はＨＤの家族歴に基づくおおよその生存期間と比べた、ＨＤに罹患している個体の生存の増加を意味することに関する。医師は、本明細書に記載される疾患評価検査の１つ以上を使用して、ＨＤに罹患している個体のおおよその生存期間を予測することができる。加えて医師は、ＨＤに罹患している個体の家族歴又は同様の遺伝子プロファイル（例えば、ＣＡＧリピート数）を有する他のＨＤ患者との比較を用いて予想生存期間を予測し得る。

【０７９２】

一部の実施形態において、本開示は、細胞のＨＴＴ発現を阻害する方法であって、（ａ）細胞をＨＴＴオリゴヌクレオチドと接触させること；及び（ｂ）ステップ（ａ）で作り出された細胞を、ＨＴＴ遺伝子のｍＲＮＡ転写物の分解が達成されるのに十分な時間にわたって維持することであって、それにより細胞におけるＨＴＴ遺伝子の発現を阻害することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、ＨＴＴ発現は少なくとも３０％阻害される。

【０７９３】

一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴ発現によって媒介される病態、障害又は疾患を治療する方法であって、それに罹患しているヒトに対して治療有効量のＨＴＴオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、投与は、ＨＴＴ転写物の発現、活性及び／又はレベルの減少を引き起こす。一部の実施形態において、投与は、ＨＴＴ転写物の発現、活性及び／又はレベルの減少を伴う。一部の実施形態において、投与は、その後にＨＴＴ転写物の発現、活性及び／又はレベル

の減少が続く。

【０７９４】

一部の実施形態において、本開示は、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患を治療するための対象における使用のためのＨＴＴオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患は、ハンチントン病から選択される。

【０７９５】

一部の実施形態において、対象には、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド、又はその組成物並びに追加の薬剤及び／又は方法、例えば、追加の治療用薬剤及び／又は方法が投与される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド又はその組成物は、単独で、又は１つ以上の追加の治療用薬剤及び／又は治療と組み合わせて投与することができる。組み合わせて投与されるとき、各成分は、同じ時点で投与されても、又は異なる時点で任意の順序で逐次的に投与され得る。一部の実施形態において、各成分は、個別に、但し所望の治療効果を付与するのに時間的に十分に近接して投与され得る。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドと追加の治療用成分とは同時に投与される。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドと追加の治療用成分とは１つの組成物として投与される。一部の実施形態において、ある時点で、投与を受ける対象は、提供されるオリゴヌクレオチドと追加の成分との両方に同時に曝露される。

【０７９６】

一部の実施形態において、追加の治療用薬剤又は方法は、神経学的病態、障害又は疾患を予防し、それを治療し、それを改善し、又はその進行を遅らせる能力を有する。一部の実施形態において、追加の治療用薬剤又は方法は、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患を予防し、それを治療し、それを改善し、又はその進行を遅らせる能力を有する。一部の実施形態において、追加の治療用薬剤又は方法は、例えば、ＨＴＴの発現、活性及び／又はレベルを増加させ得る遺伝子又は遺伝子産物をノックダウンすることにより、ＨＴＴの発現、活性及び／又はレベルを「間接的に」減少させるものであり得る。

【０７９７】

一部の実施形態において、追加の治療用薬剤は、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドに物理的にコンジュゲートされる。一部の実施形態において、追加の薬剤はＨＴＴオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴオリゴヌクレオチドである追加の薬剤と物理的にコンジュゲートされる。一部の実施形態において、追加の薬剤のオリゴヌクレオチドは、本開示に記載されるとおりの塩基配列、糖、核酸塩基、インターヌクレオチド結合、糖修飾の、核酸塩基修飾の、及び／又はインターヌクレオチド結合修飾のパターン、骨格キラル中心パターン等、又はこれらの任意の組み合わせを有する。一部の実施形態において、追加のオリゴヌクレオチドはＨＴＴを標的化する。一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴの発現、活性及び／又はレベルを（直接又は間接的に）減少させることのできる、又はＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の治療に有用である第２のオリゴヌクレオチドに物理的にコンジュゲートされる。一部の実施形態において、第１のＨＴＴオリゴヌクレオチドは第２のＨＴＴオリゴヌクレオチドに物理的にコンジュゲートされ、この第２のＨＴＴオリゴヌクレオチドは、第１のＨＴＴオリゴヌクレオチドと同一であっても又は同一でなくてもよく、且つ第１のＨＴＴオリゴヌクレオチドと異なる又は同じ又は重複している配列を標的化し得る。

【０７９８】

一部の実施形態において、ＨＴＴオリゴヌクレオチドは、１つ以上の追加の（又は第２の）ＨＤ治療用薬剤、例えば、選択的セロトニン再取込み阻害薬、アマンタジン、抗パーキンソン病薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬、ミルタザピン、神経遮断薬、レマセミド、バルプロ酸、テトラベナジン（Xenazine）、抗精神病薬、ハロペリドール（Haldol）、クロルプロマジン、リスペリドン（Risperdal）、クエチアピン（Seroquel）、舞踏病の抑制を助け得る薬物療法、アマンタジン、レベチラセタム（Keppra）、クロナゼパム（Klonopin）、精神障害を治療するための薬物療法、抗鬱薬、シタロプラム（Celexa

）、エシタロプラム（Lexapro）、フルオキセチン（Prozac、Sarafem）、セルトラリン（Zoloft）、Risperdal（リスペリドン）、Haldol（ハロペリドール）、Thorazine（クロルプロマジン）、抗精神病薬、クエチアピン（Seroquel）、リスペリドン（Risperdal）、オランザピン（Zyprexa）、気分安定薬、抗痙攣薬、バルプロ酸塩（Depacon）、カルバマゼピン（Carbatrol、Epitol、Tegretol）、Klonopin（クロナゼパム）、Valium（ジアゼパム）、Carbatrol（カルバマゼピン）、Depacon（バルプロ酸塩）、Lamictal（ラモトリジン）、ＳＲＸ２４６、遺伝子サイレンシング療法、脳の炎症の低減を意図した療法、ＶＸ１５／２５０３、ＫＤ３０１０、ＶＸ１５、ベキサロテン、ラキニモド、神経保護療法、Huntexil（プリドピジン（prodopidine））、ＳＢＴ－２０、ラモトリジン（Lamictal）、精神療法、言語療法、理学療法、及び／又は作業療法と共に投与され得る。

【０７９９】

一部の実施形態において、追加の治療用薬剤又は方法については、米国特許第６，１２７，４０１号；同第６，１６９，１１５号；同第６，１７４，９０９号；同第６，２２１，９０４号；同第６，２５８，３５３号；同第６，３００，３７３号；同第６，３１９，９４４号；同第６，３７２，７３６号；同第６，３７２，７６８号；同第６，３９５，７４９号；同第６，４５５，５３６号；同第６，５０３，８９９号；同第６，５１７，８５９号；同第６，５２５，０５４号；同第６，５３４，６５１号；同第６，５５２，０４１号；同第６，５６５，８７５号；同第６，６３０，４６１号；同第６，６４２，２２７号；同第６，６６０，７４８号；同第６，７０６，７１１号；同第６，７４６，６７８号；同第６，８１９，９５６号；同第６，８３３，４７８号；同第６，８８４，８０４号；同第６，９２１，７７４号；同第６，９５３，７９６号；同第７，０５３，０５７号；同第７，１１１，３４６号；同第７，１３２，４１４号；同第７，１８３，３０７号；同第７，３０４，０６１号；同第７，３０４，０７１号；同第７，４０４，２２１号；同第７，７２８，０１８号；同第７，７４１，３６５号；同第７，８０３，７５２号；同第７，８０７，６５４号；同第７，９３５，７１８号；同第８，００３，６１０号；同第８，２２２，２７９号；同第８，２７８，２７２号；同第８，３６２，０６６号；同第８，４１０，１１０号；同第８，４８１，０８６号；同第８，６０４，０８０号；同第８，６６９，２４８号；同第８，６９１，８２４号；同第８，７７８，９４７号；同第８，８０２，４４０号；同第８，８３５，１７１号；同第８，８５３，１９８号；同第８，８５３，２４１号；同第９，００５，６７７号；同第９，００６，２０５号；同第９，０１１，９３７号；同第９，１８１，５４４号；同第９，１９３，６９５号；同第９，１９３，９６９号；同第９，１９８，９４４号；同第９，２１２，２０５号；同第９，２１６，１６１号；同第９，２２０，７７８号；同第９，２６０，３９４号；同第９，２７８，９６３号；同第９，２８９，１４３号；同第９，３０８，１８２号；同第９，３１５，５３２号；同第９，３２６，９５６号；同第９，３５１，９４６号；同第９，３５８，２９３号；同第９，３８２，３１４号；同第９，３９３，４０９号；同第９，４１５，０３０号；同第９，４２２，２３４号；同第９，４４７，００６号；同第９，４７５，７４７号；同第９，５０４，６６５号；同第９，５２３，０９３号；同第９，５５５，０７１号；同第９，５８５，８７８号；同第９，６０４，９５７号；同第９，６１７，２１０号；同第９，６２９，８１５号；同第９，７００，５８７号；同第９，７９６，６７３号；同第９，８０８，４４８号；同第９，８３３，６２１号；同第９，８６１，５９４号；同第９，８６１，５９６号；同第９，８７２，８６５号；同第９，８７９，０６３号；同第９，８８９，１４３号；同第９，９１３，８７７号；同第９，９１９，１２９号；同第９，９８７，２８６号；同第１０，００４，７２２号；同第１０，０８７，２２８号；同第１０，１２３，９６９号；又は同第１０，１２４，１６６号のいずれか；又は国際公開第２０１８／２２７１４２号；国際公開第２０１８／２２６７７１号；国際公開第２０１８／２２６６２２号；国際公開第２０１８／２２０４５７号；国際公開第２０１８／２１８１８５号；国際公開第２０１８／２１８０９１号；国際公開第２０１８／２１３７６６号；国際公開第２０１８／２０８６３６号；国際公開第２０１８／２０６７９８号；国際公開第２０１８／２

０４８０３号；国際公開第２０１８／１９４７３６号；国際公開第２０１８／１８９３９３号；国際公開第２０１８／１８７５０３号；国際公開第２０１８／１８５４６８号；国際公開第２０１８／１７８６６５号；国際公開第２０１８／１７４８３９号；国際公開第２０１８／１７４８３８号；国際公開第２０１８／１７２５２７号；国際公開第２０１８／１４８２２０号；国際公開第２０１８／１４５００９号；国際公開第２０１８／１３８０８８号；国際公開第２０１８／１３８０８６号；国際公開第２０１８／１３８０８５号；国際公開第２０１８／１３６６３５号；国際公開第２０１８／１３２８４５号；国際公開第２０１８／１２７４６２号；国際公開第２０１８／１１２６７２号；国際公開第２０１８／１０７０７２号；国際公開第２０１８／０９３９５７号；国際公開第２０１８／０８４７１２号；国際公開第２０１８／０８０６３６号；国際公開第２０１８／０７８０４２号；国際公開第２０１８／０７６２４５号；国際公開第２０１８／０７５０８６号；国際公開第２０１８／０７１５２１号；国際公開第２０１８／０７１５０８号；国際公開第２０１８／０７１４５２号；国際公開第２０１８／０５７８５５号；国際公開第２０１８／０４５２１７号；国際公開第２０１８／０４４８０８号；又は国際公開第２０１８／０３９２０７号のいずれかに記載される。

【０８００】

一部の実施形態において、対象にはＨＴＴオリゴヌクレオチドと追加の治療用薬剤とが投与され、ここで、追加の治療用薬剤は、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の治療に有用な本明細書に記載される又は当技術分野において公知の薬剤である。

【０８０１】

一部の実施形態において、第２の又は追加の治療用薬剤は、ＨＴＴオリゴヌクレオチドの前、それと同時、又はその後に対象に投与される。一部の実施形態において、第２の又は追加の治療用薬剤は、対象に複数回投与され、及びＨＴＴオリゴヌクレオチドも対象に複数回投与され、これらの投与は任意の順序である。

【０８０２】

一部の実施形態において、改良には、疾患状態において高過ぎる遺伝子又は遺伝子産物の発現、活性及び／又はレベルを減少させること；疾患状態において低過ぎる遺伝子又は遺伝子産物の発現、活性及び／又はレベルを増加させること；及び／又は遺伝子又は遺伝子産物の突然変異及び／又は疾患関連バリアントの発現、活性及び／又はレベルを減少させることが含まれ得る。

【０８０３】

一部の実施形態において、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患の治療、改善及び／又は予防に有用なＨＴＴオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される又は当技術分野において公知の任意の方法によって（例えば、対象に）投与することができる。

【０８０４】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドは、例えば、ＨＴＴ関連病態、障害又は疾患を治療、改善及び／又は予防するための医薬組成物として投与される。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物はキラル制御されている。

【０８０５】

一部の実施形態において、追加の治療用薬剤には、コルチコステロイド（例えば、デキサメタゾン）；アセトアミノフェン；Ｈ１ブロッカー（例えば、ジフェンヒドラミン）；及び／又はＨ２ブロッカー（例えば、ラニチジン）の任意の１つ以上又は全てが含まれる。一部の実施形態において、かかる追加の治療用薬剤は、オリゴヌクレオチドの投与に関係する少なくとも１つの副作用又は有害作用を制御し又は緩和するために投与される。

【０８０６】

一部の場合、報告によれば、ハンチントン病患者は、肺炎、心疾患、自殺行動又は自殺念慮、摂食不能、体重減少、例えば転倒による肉体的けがなど、追加的な関連する障害又は疾患又は合併症に更に罹患し得る。一部の実施形態において、追加の治療用薬剤は、Ｈ

Ｄの追加的な関連する障害又は疾患又は合併症を治療するために投与される。
【０８０７】
一部の場合、オリゴヌクレオチドを医薬として投与された患者は、房室（ＡＶ）心ブロック、下気道感染症、便秘、生歯、尿路感染症、上気道うっ血、耳感染症、鼓腸、体重減少、血小板減少、凝固異常、腎毒性、注射部位毒性、発疹、糸球体腎炎、肝毒性、低ナトリウム血症、斑状病変、皮膚病変、発熱、頭痛、嘔吐、腰椎穿刺後症候群、鼻出血、背痛、感染症、髄膜炎、水頭症、潮紅、悪心、腹痛、呼吸困難、高血圧症、失神、関節痛、気管支炎、消化不良症、呼吸困難、紅斑、輸液関連反応、筋痙攣、眩暈、鼻咽頭炎、上気道感染症、気道感染症、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、ウイルス性上気道感染症、上気道うっ血、関節痛又は疼痛（背痛、頸痛、又は筋骨格痛を含む）、潮紅（顔面紅斑又は皮膚熱感を含む）、悪心、腹痛、咳、胸部不快感又は胸痛、頭痛、発疹、悪寒、眩暈、疲労、心拍数上昇又は動悸、低血圧症、高血圧症、顔面浮腫、浮腫、眼有害反応、ドライアイ、霧視、飛蚊症、溢出、静脈炎、血栓性静脈炎、輸液又は注射部位腫脹、皮膚炎（皮下炎症）、蜂巣炎、紅斑、注射部位発赤、灼熱感、注射部位疼痛、クッパー細胞における好塩基性顆粒の存在、低い局所耐性、凝固時間の増加、補体活性化、血液毒性、免疫系の刺激、脾臓重量の増加、多臓器リンパ組織球性細胞浸潤、脾臓の髄外造血、炎症効果、及び／又は生殖毒性を含め、ある種の副作用又は有害作用を経験している。
【０８０８】
一部の実施形態において、追加の治療用薬剤は、オリゴヌクレオチドの投与に関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御し又は緩和するために患者に投与することができる。
【０８０９】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療用薬剤が（任意の順序で）患者に投与され、ここで、追加の治療用薬剤は、オリゴヌクレオチドの投与に関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御し又は緩和するために患者に投与することができる。
【０８１０】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療用薬剤が（任意の順序で）患者に投与され、ここで、追加の治療用薬剤は、オリゴヌクレオチドの投与に関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御し又は緩和するために患者に投与することができ、オリゴヌクレオチドは、限定はされないが、ＨＴＴ、ＤＭＤ、ＡＰＯＣ３、ＰＮＰＬＡ３、Ｃ９ｏｒｆ７２、又はＳＭＮ２、又は任意の他の遺伝子標的を含め、任意の標的を標的化する。
【０８１１】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療用薬剤が（任意の順序で）患者に投与され、ここで、追加の治療用薬剤は、オリゴヌクレオチドの投与に関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御し又は緩和するために患者に投与することができ、オリゴヌクレオチドは、限定はされないが、標的遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、発現及び／又は活性を減少させること、標的遺伝子ｍＲＮＡにおける１つ以上のエクソンのスキッピングを増加又は減少させること、ＲＮアーゼＨ媒介性機構、立体障害媒介性機構、及び／又はＲＮＡ干渉媒介性機構を含め、任意の生化学的機構によって機能し、ここで、オリゴヌクレオチドは一本鎖又は二本鎖である。
【０８１２】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療用薬剤が（任意の順序で）患者に投与され、ここで、追加の治療用薬剤は、オリゴヌクレオチドの投与に関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御し又は緩和するために患者に投与することができ、ここで、オリゴヌクレオチドは、限定はされないが、標的遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、発現及び／又は活性を減少させること、標的遺伝子ｍＲＮＡにおける１つ以上のエクソンのスキッピングを増加又は減少させること、ＲＮアーゼＨ媒介性機構、立体障害媒介性機構、及び／又はＲＮＡ干渉媒介性機構を含め、任意の生化学的機構によって機能し、ここで、オリゴヌクレオチドは一本鎖又は二本鎖であり、オリゴヌクレオチ

ドは、限定はされないが、ＨＴＴ、ＤＭＤ、ＡＰＯＣ３、ＰＮＰＬＡ３、Ｃ９ｏｒｆ７２、又はＳＭＮ２、又は任意の他の遺伝子標的を含め、任意の標的を標的化する。

【０８１３】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド組成物及び１つ以上の追加の治療用薬剤が（任意の順序で）患者に投与され、ここで、追加の治療用薬剤は、オリゴヌクレオチド組成物の投与に関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御し又は緩和するために患者に投与することができ、オリゴヌクレオチド組成物はキラル制御されているか、又は少なくとも１つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合（限定はされないが、キラル制御されたホスホロチオエートを含む）を含む。

【０８１４】

オリゴヌクレオチド及びその組成物の投与

本開示では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物（典型的には治療目的の医薬組成物）を投与するため、当技術分野において公知の様々な技術を含め、多くの送達方法、レジメン等を利用することができる。

【０８１５】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド組成物、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物は、他の点では同等の参照オリゴヌクレオチド組成物と比べて低い用量及び／又は頻度で投与され、同等の又は向上した効果を有する。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、同等の、他の点では同一の立体的にランダムな参照オリゴヌクレオチド組成物と比べて低い用量及び／又は頻度で、例えば標的転写物のノックダウンの向上において同等又は向上した効果を伴い投与される。

【０８１６】

一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物の特性及び活性、例えば、ノックダウン活性、安定性、毒性等を化学修飾及び／又は立体化学によって調節及び最適化し得ることを認識する。一部の実施形態において、本開示は、化学修飾及び／又は立体化学によってオリゴヌクレオチド特性及び／又は活性を最適化する方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、特性及び／又は活性が向上したオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。いかなる理論によっても拘束されることを望むものではないが、例えば、そのより良好な活性、安定性、送達、分布、毒性、薬物動態学、薬力学及び／又は有効性プロファイルに起因して、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、一部の実施形態では、同等の又はより良好な有効性を実現するために、より低い投薬量で及び／又は頻度を下げて投与され得、及び一部の実施形態では、効果の亢進をもたらすために、より高い投薬量で及び／又は頻度を上げて投与され得ることを本出願人は注記する。

【０８１７】

一部の実施形態において、本開示は、共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を投与する方法において、同じ共通の塩基配列の参照オリゴヌクレオチド組成物と比べて向上した送達によって特徴付けられる複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドを投与することを含む改良を提供する。

【０８１８】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物及び方法は、送達の向上をもたらす。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物及び方法は細胞質送達の向上をもたらす。一部の実施形態において、向上した送達は、細胞集団への送達である。一部の実施形態において、向上した送達は、組織への送達である。一部の実施形態において、向上した送達は、臓器への送達である。一部の実施形態において、向上した送達は、生物、例えば患者又は対象への送達である。送達の向上をもたらす例示的構造要素（例えば、化学修飾、立体化学、これらの組み合わせ等）、オリゴヌクレオチド、組成物及び方法については、本開示に広く記載されている。

【０８１９】

本開示のオリゴヌクレオチド及び組成物の投与には、様々な投与レジメンを利用するこ

とができる。一部の実施形態において、複数の単位用量が時間を隔てて投与される。一部の実施形態において、所与の組成物には推奨投与レジメンがあり、これには１つ以上の用量が関わる。一部の実施形態において、投与レジメンは、各々が互いに同じ長さの時間だけ隔てられた複数の用量を含み；一部の実施形態において、投与レジメンは、複数の用量及び個々の投与を隔てる少なくとも２つの異なる時間を含む。一部の実施形態において、投与レジメン内の全ての用量が同じ単位用量の大きさである。一部の実施形態において、投与レジメン内の異なる用量は異なる大きさである。一部の実施形態において、投与レジメンは、第１の用量の大きさの第１の用量と、続く第１の用量の大きさと異なる第２の用量の大きさの１つ以上の追加用量を含む。一部の実施形態において、投与レジメンは、第１の用量の大きさの第１の用量と、続く第１の用量（又は別の先行する用量）の大きさと同じか、又はそれと異なる第２の（又は後続の）用量の大きさの１つ以上の追加用量を含む。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、同じ配列のキラル制御されていない（例えば、立体的にランダムな）オリゴヌクレオチド組成物、及び／又は同じ配列の異なるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物に利用されるものと異なる投与レジメンに従い投与される。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、それが所与の単位時間でより低いレベルの総曝露量を実現し、１つ以上のより低い単位用量が関わり、及び／又は所与の単位時間でより少ない数の用量を含む点で、同じ配列のキラル制御されていない（例えば、立体的にランダムな）オリゴヌクレオチド組成物と比較して低減された投与レジメンに従い投与される。一部の実施形態において、キラル制御されていないオリゴヌクレオチドは、同じ配列のキラル制御されていない（例えば、立体的にランダムな）オリゴヌクレオチド組成物と比べてより長い期間にわたって及ぶ投与レジメンに従い投与される。理論によって制限されることは望まないが、本出願人は、一部の実施形態において、投与レジメンが短くなるのは、及び／又は投与間の時間が長くなるのは、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の安定性、バイオアベイラビリティ、及び／又は有効性の向上に起因し得ることを注記する。一部の実施形態において、その送達（及び他の特性）の向上に伴い、提供される組成物は、より低い投薬量で、及び／又はより低い頻度で投与して生物学的効果、例えば臨床的有効性を実現することができる。

【０８２０】

医薬組成物

一部の実施形態において、本開示は、提供される化合物、例えば、オリゴヌクレオチド、又はその薬学的に許容可能な塩と、医薬担体とを含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、治療及び臨床目的で、本開示のオリゴヌクレオチドは医薬組成物として提供される。当業者が理解するとおり、本開示のオリゴヌクレオチドは、その酸性、塩基性又は塩形態で提供され得る。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、酸性形態、例えば、天然リン酸結合について－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－の形態；ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合について－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）Ｏ－の形態等であり得る。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩形態、例えば、天然リン酸結合についてナトリウム塩の－ＯＰ（Ｏ）（ＯＮａ）Ｏ－の形態；ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合についてナトリウム塩の－ＯＰ（Ｏ）（ＳＮａ）Ｏ－の形態等であり得る。特に注記しない限り、本開示のオリゴヌクレオチドは、酸性、塩基性及び／又は塩形態で存在し得る。

【０８２１】

治療薬として使用されるとき、ＨＴＴオリゴヌクレオチド又はそのオリゴヌクレオチド組成物は、典型的には医薬組成物として投与される。一部の実施形態において、医薬組成物は、病態、障害又は疾患に冒されている身体範囲へのオリゴヌクレオチドの投与に好適である。一部の実施形態において、医薬組成物は、治療有効量の提供されるオリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な不活性成分とを含む。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な不活性成分は、薬学的に許容可能な希釈剤、薬学的に許容可能な賦形剤、及び薬学的に許容可能な担体から選択される。一部の実施形態

において、薬学的に許容可能な不活性成分は、薬学的に許容可能な担体である。

【０８２２】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、その標的を発現する生体細胞及び／又は組織への投与用及び／又はそれとの接触用に製剤化される。例えば、一部の実施形態において、提供されるＨＴＴオリゴヌクレオチドは、ＨＴＴを発現する生体細胞及び／又は組織への投与用に製剤化される。一部の実施形態において、かかる生体細胞及び／又は組織は、ニューロンであるか、又は中枢神経系の細胞及び／又は組織である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド及び組成物の広範な分布が、実質内投与、髄腔内投与、又は脳室内投与によって実現し得る。

【０８２３】

一部の実施形態において、医薬組成物は、静脈内注射、経口投与、頬側投与、吸入、経鼻投与、局所投与、眼内投与又は耳内投与用に製剤化される。一部の実施形態において、医薬組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、液体、吸入薬、鼻腔内噴霧溶液、坐薬、懸濁液、ゲル、コロイド、分散液、懸濁液、溶液、エマルション、軟膏、ローション、点眼薬又は点耳薬である。

【０８２４】

一部の実施形態において、本開示は、薬学的に許与可能な不活性成分（例えば、薬学的に許容可能な賦形剤、薬学的に許容可能な担体等）との混合でのキラル制御されたオリゴヌクレオチド又はその組成物を含む医薬組成物を提供する。当業者は、医薬組成物が、提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物の薬学的に許容可能な塩を含むことを認識するであろう。一部の実施形態において、医薬組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、医薬組成物は、立体的に純粋なオリゴヌクレオチド組成物である。

【０８２５】

一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドの塩及びその医薬組成物を提供する。一部の実施形態において、塩は、薬学的に許容可能な塩である。一部の実施形態において、医薬組成物は、オリゴヌクレオチドを、任意選択でその塩形態で、及びナトリウム塩を含む。一部の実施形態において、医薬組成物は、オリゴヌクレオチドを、任意選択でその塩形態で、及び塩化ナトリウムを含む。一部の実施形態において、塩基に（例えば、水溶液、医薬組成物等の条件下で）供与され得るオリゴヌクレオチドの各水素イオンは、非H^+カチオンによって置き換えられている。例えば、一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの薬学的に許容可能な塩は全金属イオン塩であり、ここで、各インターヌクレオチド結合（例えば、天然リン酸結合、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合等）の（例えば、－ＯＨ、－ＳＨ等の）各水素イオンが金属イオンによって置き換えられている。医薬組成物に好適な様々な金属塩が当技術分野において広く公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩はナトリウム塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩はマグネシウム塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩はカルシウム塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩はカリウム塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩はアンモニウム塩（カチオン$N(R)_4^+$）である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、カチオンを１種類含み、且つ１種類のみ含む。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、２種類以上のカチオンを含む。一部の実施形態において、カチオンは、Li^+、Na^+、K^+、Mg^{2+}又はCa^{2+}である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩は全ナトリウム塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩は全ナトリウム塩であり、ここで、存在する場合、天然リン酸結合（酸性形態－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－）である各インターヌクレオチド結合は、そのナトリウム塩形態（－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＮａ）－Ｏ－）として存在し、及び存在する場合、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合（酸性形態－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－）である各インターヌクレオチド結合は、そのナトリウム塩形態（－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＮａ）－Ｏ－）として存在する。

【０８２６】
核酸及び／又はオリゴヌクレオチドを送達する様々な技術が当技術分野において公知であり、本開示において利用することができる。例えば、核酸の送達に種々の超分子ナノ担体を使用することができる。例示的なナノ担体としては、限定はされないが、リポソーム、カチオン性ポリマー複合体及び様々なポリマー化合物が挙げられる。核酸と様々なポリカチオンとの複合体化が、細胞内送達のもう１つの手法であり；これは、ＰＥＧ化ポリカチオン、ポリエチレンアミン（ＰＥＩ）複合体、カチオン性ブロック共重合体、及びデンドリマーの使用を含む。幾つかのカチオン性ナノ担体が、ＰＥＩ及びポリアミドアミンデンドリマーを含め、エンドソームからの内容物の放出を助ける。他の手法は、ポリマーナノ粒子、マイクロスフェア、リポソーム、デンドリマー、生分解性ポリマー、コンジュゲート、プロドラッグ、硫黄又は鉄などの無機コロイド、抗体、インプラント、生分解性インプラント、生分解性マイクロスフェア、浸透圧制御インプラント、脂質ナノ粒子、エマルション、油性溶液、水溶液、生分解性ポリマー、ポリ（ラクチド－ｃｏグリコール酸）、ポリ（乳酸）、液体デポー、ポリマーミセル、量子ドット及びリポプレックスの使用を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは別の分子にコンジュゲートされる。

【０８２７】
治療及び／又は診断適用では、本開示の化合物、例えばオリゴヌクレオチドは、全身及び局所又は限局投与を含め、種々の投与様式用に製剤化することができる。技法及び製剤については、概して、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, (20th ed. 2000)を参照し得る。

【０８２８】
塩基性部分のための薬学的に許容可能な塩は、概して当業者に周知であり、例えば酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベシル酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、クエン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩又はテオクル酸塩を挙げることができる。他の薬学的に許容可能な塩については、例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy (20th ed. 2000)を参照し得る。好ましい薬学的に許容可能な塩としては、例えば、酢酸塩、安息香酸塩、臭化物、炭酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、ナプシル酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、リン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩又は酒石酸塩が挙げられる。

【０８２９】
一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、国際公開第２００５／０６０６９７号、国際公開第２０１１／０７６８０７号又は国際公開第２０１４／１３６０８６号に記載される医薬組成物に製剤化される。

【０８３０】
治療下の具体的な病態、障害又は疾患に応じて、提供される薬剤、例えばオリゴヌクレオチドは液体又は固形剤形に製剤化され、全身又は局所投与され得る。提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば、当業者に公知のとおりの時限型又は持続型低量放出形態で送達され得る。製剤化及び投与技法については、Remington, The Science and Practice of Pharmacy (20th ed. 2000)を参照し得る。好適な経路としては、経口、頬側、吸入スプレーによるもの、舌下、直腸、経皮、膣内、経粘膜、鼻腔又は腸内投与；筋肉内、皮下、髄内注射を含む非経口送達並びに髄腔内、脳室内に直接、静脈内、関節内、胸骨内、滑液嚢内、肝内、病巣内、頭蓋内、腹腔内、鼻腔内又は眼内注射又は別の送達様式を挙げることができる。

【０８３１】
注射用には、提供される薬剤、例えばオリゴヌクレオチドは、ハンクス液、リンゲル液又は生理食塩緩衝液などの生理的に適合性のある緩衝液中など、水溶液中に製剤化及び希釈され得る。かかる経粘膜投与には、通過しようとする関門に適切な透過剤が製剤中に使用される。かかる透過剤は、概して、当技術分野において公知であり、本開示に従って利用され得る。
【０８３２】
薬学的に許容可能な担体を使用して、本開示の実施のための化合物、例えばオリゴヌクレオチドを様々な投与形態に好適な投薬量に製剤化することは、当技術分野で周知である。担体の適切な選択及び好適な製造実践により、本開示の組成物、例えば溶液として製剤化されるものは、様々な経路、例えば静脈内注射によるなどの非経口的に投与され得る。
【０８３３】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドを含む組成物は、塩化カルシウム二水和物、塩化マグネシウム六水和物、塩化カリウム、塩化ナトリウム、二塩基性無水リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム一塩基性二水和物、及び／又は注射用水の一部又は全部を更に含む。一部の実施形態において、組成物は、塩化カルシウム二水和物（０．２１ｍｇ）ＵＳＰ、塩化マグネシウム六水和物（０．１６ｍｇ）ＵＳＰ、塩化カリウム（０．２２ｍｇ）ＵＳＰ、塩化ナトリウム（８．７７ｍｇ）ＵＳＰ、二塩基性無水リン酸ナトリウム（０．１０ｍｇ）ＵＳＰ、リン酸ナトリウム一塩基性二水和物（０．０５ｍｇ）ＵＳＰ、及び注射用水ＵＳＰの一部又は全部を更に含む。
【０８３４】
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドを含む組成物は、コレステロール、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル－４－（ジメチルアミノ）ブタノエート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）、α－（３’－｛［１，２－ジ（ミリスチルオキシ）プロパノキシ（propanoxy）］カルボニルアミノ｝プロピル）－ω－メトキシ、ポリオキシエチレン（ＰＥＧ２０００－Ｃ－ＤＭＧ）、リン酸カリウム一塩基性無水ＮＦ、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム二塩基性七水和物、及び注射用水の一部又は全部を更に含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばＨＴＴオリゴヌクレオチドを含む組成物のｐＨは、約７．０である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドを含む組成物は、約１ｍＬの総容積中に、６．２ｍｇコレステロールＵＳＰ、１３．０ｍｇ（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル－４－（ジメチルアミノ）ブタノエート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）、３．３ｍｇ　１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）、１．６ｍｇ　α－（３’－｛［１，２－ジ（ミリスチルオキシ）プロパノキシ（propanoxy）］カルボニルアミノ｝プロピル）－ω－メトキシ、ポリオキシエチレン（ＰＥＧ２０００－Ｃ－ＤＭＧ）、０．２ｍｇリン酸カリウム一塩基性無水ＮＦ、８．８ｍｇ塩化ナトリウムＵＳＰ、２．３ｍｇリン酸ナトリウム二塩基性七水和物ＵＳＰ、及び注射用水ＵＳＰの一部又は全部を更に含む。
【０８３５】
提供される化合物、例えばオリゴヌクレオチドは、当技術分野において周知の薬学的に許容可能な担体を使用して経口投与に好適な投薬量に容易に製剤化することができる。一部の実施形態では、かかる担体により、提供されるオリゴヌクレオチドを例えば治療下の対象（例えば患者）による経口摂取用に錠剤、丸薬、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして製剤化することが可能になる。
【０８３６】
鼻腔又は吸入送達には、提供される化合物、例えばオリゴヌクレオチドは、当業者に公知の方法によっても製剤化され得、例えば、生理食塩水、ベンジルアルコールなどの保存剤、吸収促進剤及びフルオロカーボンなど、可溶化、希釈又は分散物質の例を挙げることができる。

【０８３７】
特定の実施形態において、オリゴヌクレオチド及び組成物はＣＮＳに送達される。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチド及び組成物は脳脊髄液に送達される。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチド及び組成物は脳実質に投与される。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチド及び組成物は、髄腔内投与又は脳室内投与によって動物／対象に送達される。本明細書に記載の及び／又は当技術分野で公知の方法でオリゴヌクレオチド及び組成物の広範な分布が実現し得る。
【０８３８】
特定の実施形態において、非経口投与は、例えばシリンジ、ポンプ等による注射によるものである。特定の実施形態において、注射はボーラス注射である。特定の実施形態において、注射は、線条体、尾状核、皮質、海馬及び／又は小脳などの組織又は位置に直接投与される。
【０８３９】
特定の実施形態において、ボーラス注射によるなど、提供される化合物、例えばオリゴヌクレオチドを特異的に局在化させる方法は、半有効濃度（ＥＣ５０）を２０、２５、３０、３５、４０、４５又は５０分の１に低下させることができる。特定の実施形態において、標的組織は脳組織である。特定の実施形態において、標的組織は線条体組織である。特定の実施形態において、ＥＣ５０の低下は、それを必要としている患者において薬理学的結果を達成するために必要な用量が減少するため望ましい。
【０８４０】
特定の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、注射又は注入によって１ヵ月毎、２ヵ月毎、９０日毎、３ヵ月毎、６ヵ月毎に１回、年２回又は年１回送達される。
【０８４１】
本開示での使用に好適な医薬組成物としては、活性成分、例えばオリゴヌクレオチドがその意図される目的を実現するための有効量で含まれる組成物が挙げられる。有効量の決定は、特に本明細書に提供される詳細な本開示を踏まえれば、十分に当業者の能力の範囲内である。
【０８４２】
これらの医薬組成物は、活性成分に加えて、活性化合物を医薬品として使用し得る製剤にする処理を促進する賦形剤及び助剤を含む好適な薬学的に許容可能な担体を含有し得る。経口投与用に製剤化される製剤は、錠剤、糖衣錠、カプセル又は溶液の形態であり得る。
【０８４３】
一部の実施形態では、経口使用向けの医薬組成物は、活性化合物を固体賦形剤と合わせ、任意選択で得られた混合物を粉砕し、及びこの顆粒混合物を、必要に応じて好適な助剤を添加した後に処理して錠剤又は糖衣錠コアを入手することにより入手し得る。好適な賦形剤は、詳細には、充填剤、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール又はソルビトールを含めた糖類；セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）ナトリウム及び／又はポリビニルピロリドン（ＰＶＰ：ポビドン）である。必要であれば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天又はアルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩など、崩壊剤が添加され得る。
【０８４４】
一部の実施形態では、糖衣錠コアには、好適なコーティングが付与される。この目的上、濃縮糖液が使用され得、これは、任意選択で、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポルゲル、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液及び好適な有機溶媒若しくは溶媒混合物を含有し得る。錠剤又は糖衣錠コーティングには、異なる組み合わせの活性化合物用量の識別又は特徴付けのため、色素又はピグメントが添加され得る。
【０８４５】

経口的に使用することのできる医薬製剤には、ゼラチンで作られたプッシュフィットカプセル並びにゼラチン及びグリセロール又はソルビトールなどの可塑剤で作られたソフトシールカプセルが含まれる。プッシュフィットカプセルは、活性成分、例えばオリゴヌクレオチドを、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤及び／又はタルク又はステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤並びに任意選択で安定剤との混合で含有し得る。ソフトカプセルでは、活性化合物、例えばオリゴヌクレオチドが脂肪油、流動パラフィン又は液体ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの好適な液体中に溶解又は懸濁され得る。加えて、安定剤が添加され得る。

【０８４６】

一部の実施形態において、提供される組成物は脂質を含む。一部の実施形態において、脂質は、活性化合物、例えばオリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる。一部の実施形態において、脂質は活性化合物にコンジュゲートされない。一部の実施形態において、脂質は、Ｃ１０～Ｃ４０直鎖飽和又は部分不飽和脂肪族鎖を含む。一部の実施形態において、脂質は、任意選択で１つ以上のＣ１～４脂肪族基により置換されているＣ１０～Ｃ４０直鎖飽和又は部分不飽和脂肪族鎖を含む。一部の実施形態において、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、αリノレン酸、γリノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸及びジリノレイルアルコールからなる群から選択される。一部の実施形態において、活性化合物は、提供されるオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、化合物は、脂質及び活性化合物を含み、且つ別の脂質又はターゲティング化合物又は部分である別の成分を含む。一部の実施形態において、脂質は、アミノ脂質；両親媒性脂質；アニオン性脂質；アポリポタンパク質；カチオン性脂質；低分子量カチオン性脂質；ＣＬｉｎＤＭＡ及びＤＬｉｎＤＭＡなどのカチオン性脂質；イオン化可能なカチオン性脂質；クローキング成分；ヘルパー脂質；リポペプチド；中性脂質；中性双性イオン脂質；疎水性小分子；疎水性ビタミン；ＰＥＧ－脂質；１つ以上の親水性ポリマーで修飾された非荷電脂質；リン脂質；１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミンなどのリン脂質；ステルス脂質；ステロール；コレステロール；ターゲティング脂質；又は医薬使用に好適である、本明細書に記載される若しくは当技術分野において報告される別の脂質である。一部の実施形態において、組成物は、ある脂質と、別の脂質の少なくとも１つ機能を媒介する能力を有する別の脂質の一部分とを含む。一部の実施形態において、ターゲティング化合物又は部分は、化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）を特定の細胞又は組織又は細胞若しくは組織の部分的な組を標的化する能力を有する。一部の実施形態において、ターゲティング部分は、特定の標的、受容体、タンパク質又は別の細胞内成分の細胞特異的又は組織特異的発現を利用するように設計され；一部の実施形態において、ターゲティング部分は、組成物を細胞又は組織に標的化する、及び／又は標的、受容体、タンパク質又は別の細胞内成分に結合するリガンド（例えば、小分子、抗体、ペプチド、タンパク質、炭水化物、アプタマー等）である。

【０８４７】

活性化合物、例えばオリゴヌクレオチドの送達用の特定の例示的な脂質は、活性化合物の機能を実現する（例えば、それを妨げない又はそれに干渉しない）。一部の実施形態では、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、αリノレン酸、γリノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸又はジリノレイルアルコールである。

【０８４８】

本開示に記載されるように、脂肪酸とのコンジュゲーションなど、脂質コンジュゲーションは、オリゴヌクレオチドの１つ以上の特性を改良し得る。

【０８４９】

一部の実施形態において、活性化合物、例えばオリゴヌクレオチドの送達用組成物は、所望に応じて活性化合物を特定の細胞又は組織に標的化する能力を有する。一部の実施形態において、活性化合物の送達用組成物は、活性化合物を筋細胞又は筋組織に標的化する

能力を有する。一部の実施形態において、本開示は、活性化合物の送達に関連する組成物及び方法を提供し、ここで、組成物は活性化合物及び脂質を含む。筋細胞又は筋組織への様々な実施形態において、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、αリノレン酸、γリノレン酸、ドコサヘキサエン酸（シス－ＤＨＡ）、ツルビナル酸及びジリノレイルアルコールから選択される。

【０８５０】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドを含む組成物は凍結乾燥される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドを含む組成物は凍結乾燥され、凍結乾燥されたオリゴヌクレオチドはバイアル中にある。一部の実施形態において、バイアルは窒素が再充填されている。一部の実施形態において、凍結乾燥されたオリゴヌクレオチド組成物は、投与前に再構成される。一部の実施形態において、凍結乾燥されたオリゴヌクレオチド組成物は、投与前に塩化ナトリウム溶液で再構成される。一部の実施形態において、凍結乾燥されたオリゴヌクレオチド組成物は、投与前に０．９％塩化ナトリウム溶液で再構成される。一部の実施形態において、再構成は、投与のための臨床現場で行われる。一部の実施形態において、凍結乾燥組成物中、オリゴヌクレオチド組成物はキラル制御されているか、又は少なくとも１つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、及び／又はオリゴヌクレオチドは、限定はされないが、ＨＴＴ、ＤＭＤ、ＡＰＯＣ３、ＰＮＰＬＡ３、Ｃ９ｏｒｆ７２、又はＳＭＮ２、又は任意の他の遺伝子標的を含め、任意の標的を標的化する。

【０８５１】

可変要素の特定の実施形態

一部の実施形態において、本開示は、式、パターン等の中で可変要素を使用する。かかる可変要素の特定の例示的実施形態を以下に記載する。当業者が理解するとおり、以下又は本開示の他の部分に記載する各可変要素の実施形態は、独立に、及び任意選択で、以下又は本開示の他の部分に記載する同じ式、パターン等の中の他の可変要素の実施形態と組み合わされ得る。

【０８５２】

一部の実施形態において、$R^{5s}-L^{s}-$は$-CH_2OH$である。一部の実施形態において、$R^{5s}-L^{s}-$は$-C(R^{5s})_2-OH$であり、式中、R^{5s}は本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、$R^{5s}-L^{s}-$は$-CH(R^{5s})-OH$であり、式中、R^{5s}は本開示に記載されるとおりである。

【０８５３】

一部の実施形態において、ＢＡは、$C_{3\sim30}$脂環族、$C_{6\sim30}$アリール、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{5\sim30}$ヘテロアリール、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{3\sim30}$ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、及び修飾核酸塩基部分から選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、ＢＡは、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{5\sim30}$ヘテロアリール、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{3\sim30}$ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、及び修飾核酸塩基部分から選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、ＢＡは、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{5\sim30}$ヘテロアリール、天然核酸塩基部分、及び修飾核酸塩基部分から選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、ＢＡは、独立に酸素、窒素、及び硫黄から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている$C_{5\sim30}$ヘテロアリールである。一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されている天然核酸塩基及びその互変異性体である。一部の実施形態において、ＢＡは、保護されている天然核酸塩基及びその互変異性体である。オリゴヌクレオチド合成用の様々な核酸塩基保護基が公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、ＢＡは、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン、及びウラシルから

選択される任意選択で置換されている核酸塩基、及びその互変異性体である。一部の実施形態において、ＢＡは、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン、及びウラシルから選択される任意選択で保護されている核酸塩基、及びその互変異性体である。

【０８５４】

一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されている$C_{3\sim30}$脂環族である。一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されている$C_{6\sim30}$アリールである。一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されている$C_{3\sim30}$ヘテロシクリルである。一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されている$C_{5\sim30}$ヘテロアリールである。一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されている天然塩基部分である。一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されている修飾塩基部分である。ＢＡは、$C_{3\sim30}$脂環族、$C_{6\sim30}$アリール、$C_{3\sim30}$ヘテロシクリル、及び$C_{5\sim30}$ヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、ＢＡは、$C_{3\sim30}$脂環族、$C_{6\sim30}$アリール、$C_{3\sim30}$ヘテロシクリル、$C_{5\sim30}$ヘテロアリール、及び天然核酸塩基部分から選択される任意選択で置換されている基である。

【０８５５】

一部の実施形態において、ＢＡは、芳香環で連結される。一部の実施形態において、ＢＡは、ヘテロ原子で連結される。一部の実施形態において、ＢＡは、芳香環の環ヘテロ原子で連結される。一部の実施形態において、ＢＡは、芳香環の環窒素原子で連結される。

【０８５６】

一部の実施形態において、ＢＡは、天然核酸塩基である。一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されている天然核酸塩基である。一部の実施形態において、ＢＡは、置換されている天然核酸塩基である。一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｕ、又はＧ、又はその任意選択で置換されている互変異性体である。一部の実施形態において、ＢＡは、天然核酸塩基Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｕ、又はＧである。一部の実施形態において、ＢＡは、天然核酸塩基Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｕ、及びＧから選択される任意選択で置換されている基である。

【０８５７】

一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されているプリン塩基残基である。一部の実施形態において、ＢＡは、保護されているプリン塩基残基である。一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されているアデニン残基である。一部の実施形態において、ＢＡは、保護されているアデニン残基である。一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されているグアニン残基である。一部の実施形態において、ＢＡは、保護されているグアニン残基である。一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されているシトシン残基である。一部の実施形態において、ＢＡは、保護されているシトシン残基である。一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されているチミン残基である。一部の実施形態において、ＢＡは、保護されているチミン残基である。一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されているウラシル残基である。一部の実施形態において、ＢＡは、保護されているウラシル残基である。一部の実施形態において、ＢＡは、任意選択で置換されている５－メチルシトシン残基である。一部の実施形態において、ＢＡは、保護されている５－メチルシトシン残基である。

【０８５８】

一部の実施形態において、ＢＡは、オリゴヌクレオチド調製に用いられるとおりの保護されている塩基残基である。一部の実施形態において、ＢＡは、本開示に記載されるとおりの核酸塩基である。

【０８５９】

一部の実施形態において、各R^Sは、独立に、本開示に記載されるとおり、－Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、$-N_3$、－ＮＯ、$-NO_2$、$-L^S-R'$、$-L^S-Si(R)_3$、$-L^S-OR'$、$-L^S-SR'$、$-L^S-N(R')_2$、$-O-L^S-R'$、$-O-L^S-Si(R)_3$、$-O-L^S-OR'$、$-O-L^S-SR'$、又は$-O-L^S-N(R')_2$である。

【０８６０】
一部の実施形態において、R^SはＲ’であり、式中、Ｒは本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^SはＲであり、式中、Ｒは本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^Sは、任意選択で置換されている$C_{1\sim30}$ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、R^Sは１個の以上のケイ素原子を含む。一部の実施形態において、R^Sは$-CH_2Si(Ph)_2CH_3$である。
【０８６１】
一部の実施形態において、R^Sは$-L^S-R'$である。一部の実施形態において、R^Sは$-L^S-R'$であり、式中、$-L^S-$は、二価の任意選択で置換されている$C_{1\sim30}$ヘテロ脂肪族基である。一部の実施形態において、R^Sは$-CH_2Si(Ph)_2CH_3$である。
【０８６２】
一部の実施形態において、R^Sは－Ｆである。一部の実施形態において、R^Sは－Ｃｌである。一部の実施形態において、R^Sは－Ｂｒである。一部の実施形態において、R^Sは－Ｉである。一部の実施形態において、R^Sは－ＣＮである。一部の実施形態において、R^Sは$-N_3$である。一部の実施形態において、R^Sは－ＮＯである。一部の実施形態において、R^Sは$-NO_2$である。一部の実施形態において、R^Sは$-L^S-Si(R)_3$である。一部の実施形態において、R^Sは$-Si(R)_3$である。一部の実施形態において、R^Sは$-L^S-R'$である。一部の実施形態において、R^Sは－Ｒ’である。一部の実施形態において、R^Sは$-L^S-OR'$である。一部の実施形態において、R^Sは－ＯＲ’である。一部の実施形態において、R^Sは$-L^S-SR'$である。一部の実施形態において、R^Sは－ＳＲ’である。一部の実施形態において、R^Sは$-L^S-N(R')_2$である。一部の実施形態において、R^Sは$-N(R')_2$である。一部の実施形態において、R^Sは$-O-L^S-R'$である。一部の実施形態において、R^Sは$-O-L^S-Si(R)_3$である。一部の実施形態において、R^Sは$-O-L^S-OR'$である。一部の実施形態において、R^Sは$-O-L^S-SR'$である。一部の実施形態において、R^Sは$-O-L^S-N(R')_2$である。一部の実施形態において、R^Sは、本開示に記載されるとおりの２’－修飾である。一部の実施形態において、R^Sは－ＯＲであり、式中、Ｒは本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^Sは－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族である。一部の実施形態において、R^Sは－ＯＭｅである。一部の実施形態において、R^Sは$-OCH_2CH_2OMe$である。
【０８６３】
一部の実施形態において、ｓは０～２０である。一部の実施形態において、ｓは１～２０である。一部の実施形態において、ｓは１～５である。一部の実施形態において、ｓは１である。一部の実施形態において、ｓは２である。一部の実施形態において、ｓは３である。一部の実施形態において、ｓは４である。一部の実施形態において、ｓは５である。一部の実施形態において、ｓは６である。一部の実施形態において、ｓは７である。一部の実施形態において、ｓは８である。一部の実施形態において、ｓは９である。一部の実施形態において、ｓは１０である。一部の実施形態において、ｓは１１である。一部の実施形態において、ｓは１２である。一部の実施形態において、ｓは１３である。一部の実施形態において、ｓは１４である。一部の実施形態において、ｓは１５である。一部の実施形態において、ｓは１６である。一部の実施形態において、ｓは１７である。一部の実施形態において、ｓは１８である。一部の実施形態において、ｓは１９である。一部の実施形態において、ｓは２０である。
【０８６４】
一部の実施形態において、L^SはＬであり、式中、Ｌは本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、L^5は、$-CH_2-$である。一部の実施形態において、L^5は、$-C(R')_2-$である。一部の実施形態において、L^5は、－ＣＨ（Ｒ’）－である。一部の実施形態において、L^5は、－ＣＨＲ－である。一部の実施形態において、各L^5は、独立に、共有結合又は$C_{1\sim30}$脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1\sim30}$ヘテロ脂肪族基とから選択さ

れる、二価の、任意選択で置換されている直鎖若しくは分枝状の基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で且つ独立に、$C_{1\sim6}$アルキレン、$C_{1\sim6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、酸素と、窒素と、硫黄と、リンと、ケイ素とから独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する二価C_1～C_6ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’$_3$）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’$_3$）］Ｏ－から選択される、任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び１つ以上の炭素原子は、任意選択で且つ独立に、Cy^Lに置き換えられる。

【０８６５】

一部の実施形態において、L^Sは、共有結合、又は$C_{1\sim30}$脂肪族基並びに独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1\sim30}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択で置換されている直鎖基又は分枝状基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で、及び独立に、$C_{1\sim6}$アルキレン、$C_{1\sim6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～５個のヘテロ原子を有する二価C_1～C_6ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’$_3$）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’$_3$）］Ｏ－から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられており、及び１個以上の炭素原子は、任意選択で、及び独立に、Cy^Lで置き換えられている。一部の実施形態において、L^Sは、共有結合、又は二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状$C_{1\sim30}$脂肪族基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で、及び独立に、$C_{1\sim6}$アルキレン、$C_{1\sim6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～５個のヘテロ原子を有する二価C_1～C_6ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’$_3$）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’$_3$）］Ｏ－から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられており、及び１個以上の炭素原子は、任意選択で、及び独立に、Cy^Lで置き換えられている。一部の実施形態において、L^Sは、共有結合、又は独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から

選択される１～１０個のヘテロ原子を有する二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状Ｃ$_{1～30}$ヘテロ脂肪族基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で、及び独立に、Ｃ$_{1～6}$アルキレン、Ｃ$_{1～6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～５個のヘテロ原子を有する二価Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ^{3}）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ^{3}）］Ｏ－から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられており、及び１個以上の炭素原子は、任意選択で、及び独立に、Ｃｙ^{Ｌ}で置き換えられている。一部の実施形態において、Ｌ^{ｓ}は、共有結合、又はＣ$_{1～30}$脂肪族基並びに独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～30}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択で置換されている直鎖基又は分枝状基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で、及び独立に、Ｃ$_{1～6}$アルキレン、Ｃ$_{1～6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～５個のヘテロ原子を有する二価Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられており、及び１個以上の炭素原子は、任意選択で、及び独立に、Ｃｙ^{Ｌ}で置き換えられている。一部の実施形態において、Ｌ^{ｓ}は、共有結合、又はＣ$_{1～10}$脂肪族基並びに独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～10}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択で置換されている直鎖基又は分枝状基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で、及び独立に、Ｃ$_{1～6}$アルキレン、Ｃ$_{1～6}$アルケニレン、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられており、及び１個以上の炭素原子は、任意選択で、及び独立に、Ｃｙ^{Ｌ}で置き換えられている。一部の実施形態において、Ｌ^{ｓ}は、共有結合、又はＣ$_{1～10}$脂肪族基並びに独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～10}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択で置換されている直鎖基又は分枝状基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で、及び独立に、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられている。

【０８６６】

一部の実施形態において、Ｌ^{ｓ}は共有結合である。一部の実施形態において、Ｌ^{ｓ}は、任意選択で置換されている二価のＣ$_{1～30}$脂肪族である。一部の実施形態において、Ｌ^{ｓ}は、独立にホウ素、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価のＣ$_{1～30}$ヘテロ脂肪族である。

【０８６７】
一部の実施形態において、脂肪族部分、例えば、L^S、Ｒ等のものは、一価又は二価又は多価のいずれでもあり、その範囲内に（いずれかの任意選択の置換の前に）、例えば、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}等、任意の数の炭素原子を含むことができる。一部の実施形態において、ヘテロ脂肪族部分、例えば、L^S、Ｒ等のものは、一価又は二価又は多価のいずれでもあり、その範囲内に（いずれかの任意選択の置換の前に）、例えば、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}等、任意の数の炭素原子を含むことができる。
【０８６８】
一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｃｙ－で置き換えられており、式中、－Ｃｙ－は本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で、及び独立に、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、又は－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－で置換されている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｏ－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｓ－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｎ（Ｒ’）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｃ（Ｏ）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｓ（Ｏ）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｓ（Ｏ）$_2$－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｐ（Ｒ’）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｐ（ＯＲ’）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｐ（ＳＲ’）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｐ（ＮＲ’）－で置き換えられている。一部の実施形態において、メチレン単位は－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’$_3$）］－で置き換えられている。一部の実施形態において、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で、及び独立に、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、又は－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－で置換されている。一部の実施形態において、メチレン単位は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－で置き換えられており、これらの各々は、独立に、インターヌクレオチド結合であり得る。
【０８６９】
一部の実施形態において、L^Sは、例えば、R^Sに連結しているとき、－ＣＨ$_2$－である。一部の実施形態において、L^Sは－Ｃ（Ｒ）$_2$－であり、式中、少なくとも１つのＲは水素でない。一部の実施形態において、L^Sは－ＣＨＲ－である。一部の実施形態において、Ｒは水素である。一部の実施形態において、L^Sは－ＣＨＲ－であり、式中、Ｒは水素でない。一部の実施形態において、－ＣＨＲ－のＣはキラルである。一部の実施形態に

おいて、L^Sは－（Ｒ）－ＣＨＲ－であり、式中、－ＣＨＲ－のＣはキラルである。一部の実施形態において、L^Sは－（Ｓ）－ＣＨＲ－であり、式中、－ＣＨＲ－のＣはキラルである。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている$C_{1～6}$脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている$C_{1～6}$アルキルである。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている$C_{1～5}$脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている$C_{1～5}$アルキルである。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている$C_{1～4}$脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている$C_{1～4}$アルキルである。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている$C_{1～3}$脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている$C_{1～3}$アルキルである。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されているC_{2}脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されているメチルである。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～6}$脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～6}$アルキルである。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～5}$脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～5}$アルキルである。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～4}$脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～4}$アルキルである。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～3}$脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～3}$アルキルである。一部の実施形態において、ＲはC_{2}脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒはメチルである。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～6}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～6}$ハロアルキルである。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～5}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～5}$ハロアルキルである。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～4}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～4}$ハロアルキルである。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～3}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは$C_{1～3}$ハロアルキルである。一部の実施形態において、ＲはC_{2}ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは、１つ以上のハロゲンによって置換されているメチルである。一部の実施形態において、Ｒは－CF_3である。一部の実施形態において、L^Sは、任意選択で置換されている－ＣＨ＝ＣＨ－である。一部の実施形態において、L^Sは、任意選択で置換されている（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－である。一部の実施形態において、L^Sは、任意選択で置換されている（Ｚ）－ＣＨ＝ＣＨ－である。一部の実施形態において、L^Sは－Ｃ≡Ｃ－である。

【０８７０】

一部の実施形態において、L^Sは、少なくとも１つのリン原子を含む。一部の実施形態において、L^Sの少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（R_3）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（R_3）］Ｏ－で置き換えられている。

【０８７１】

一部の実施形態において、L^Sは－Ｃｙ－である。一部の実施形態において、－Ｃｙ－は、１～５個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている単環式又は二環式３～２０員ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、－Ｃｙ－は、１～５個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている単環式又は二環式５～２０員ヘテロシクリル環であり、ここで、少なくとも１個のヘテロ原子は酸素である。一部の実施形態において、－Ｃｙ－は、任意選択で置換されている二価のテトラヒドロフラン環である。一部の実施形態において、－Ｃｙ－は、任意選択で置換されているフラノース部分である。

【０８７２】

本明細書に記載されるとおり、各Ｌは、独立に、共有結合、又は$C_{1～30}$脂肪族基並びに独立に酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1～30}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択で置換されている直

鎖基又は分枝状基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で、及び独立に、$C_{1\sim6}$アルキレン、$C_{1\sim6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］Ｏ－で置き換えられており；及び１個以上の炭素原子は、任意選択で、及び独立に、Cy^Lで置き換えられている。

【０８７３】

一部の実施形態において、Ｌは、共有結合又は$C_{1\sim30}$脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1\sim30}$ヘテロ脂肪族基とから選択される、二価の、任意選択で置換されている直鎖若しくは分枝状の基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で且つ独立に、$C_{1\sim6}$アルキレン、$C_{1\sim6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（R_3）］Ｏ－から選択される、任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び１つ以上の炭素原子は、任意選択で且つ独立に、Cy^Lに置き換えられる。一部の実施形態において、Ｌは、共有結合又は二価の、任意選択で置換されている直鎖若しくは分枝状$C_{1\sim30}$脂肪族基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で且つ独立に、$C_{1\sim6}$アルキレン、$C_{1\sim6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_3$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（R_3）］Ｏ－から選択される、任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び１つ以上の炭素原子は、任意選択で且つ独立に、Cy^Lに置き換えられる。一部の実施形態において、Ｌは、共有結合、又は独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状$C_{1\sim30}$ヘテロ脂肪族基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で、及び独立に、$C_{1\sim6}$アルキレン、$C_{1\sim6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－

Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’$_3$）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ$_3$）］Ｏ－から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられており、及び１個以上の炭素原子は、任意選択で、及び独立に、Ｃｙ^{Ｌ}で置き換えられている。一部の実施形態において、Ｌは、共有結合、又はＣ$_{1～30}$脂肪族基並びに独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～30}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択で置換されている直鎖基又は分枝状基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で、及び独立に、Ｃ$_{1～6}$アルキレン、Ｃ$_{1～6}$アルケニレン、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられており、及び１個以上の炭素原子は、任意選択で、及び独立に、Ｃｙ^{Ｌ}で置き換えられている。一部の実施形態において、Ｌは、共有結合、又はＣ$_{1～10}$脂肪族基並びに独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～10}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択で置換されている直鎖基又は分枝状基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で、及び独立に、Ｃ$_{1～6}$アルキレン、Ｃ$_{1～6}$アルケニレン、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられており、及び１個以上の炭素原子は、任意選択で、及び独立に、Ｃｙ^{Ｌ}で置き換えられている。一部の実施形態において、Ｌは、共有結合、又はＣ$_{1～10}$脂肪族基並びに独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～10}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択で置換されている直鎖基又は分枝状基であり、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択で、及び独立に、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられている。

【０８７４】

一部の実施形態では、Ｌは、共有結合である。一部の実施形態では、Ｌは、任意選択で置換されている二価Ｃ$_{1～30}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｌは、ホウ素、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている二価Ｃ$_{1～30}$ヘテロ脂肪族である。

【０８７５】

一部の実施形態では、一価又は二価又は多価何れかの脂肪族部分、例えばＬ、Ｒなどの部分は、その範囲内の（あらゆる任意選択の置換前の）任意の数の炭素原子、例えばＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$、Ｃ$_{20}$、Ｃ$_{21}$、Ｃ$_{22}$、Ｃ$_{23}$、Ｃ$_{24}$、Ｃ$_{25}$、Ｃ$_{26}$、Ｃ$_{27}$、Ｃ$_{28}$、Ｃ$_{29}$、Ｃ$_{30}$などを含有し得る。一部の実施形態では、一価又は二価又は多価何れかのヘテロ脂肪族部分、例えばＬ、Ｒなどの部分は、その範囲内の（あらゆる任意選択の置換前の）任意の数の炭素原子、例えばＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$

、Ｃ１７、Ｃ１８、Ｃ１９、Ｃ２０、Ｃ２１、Ｃ２２、Ｃ２３、Ｃ２４、Ｃ２５、Ｃ２６、Ｃ２７、Ｃ２８、Ｃ２９、Ｃ３０などを含有し得る。

【０８７６】

一部の実施形態において、１つ又は複数のメチレン単位は、任意選択で且つ独立に、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－又は－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｏ－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｓ－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｎ（Ｒ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｓ（Ｏ）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｓ（Ｏ）$_2$－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｐ（Ｒ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｐ（ＯＲ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｐ（ＳＲ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｐ（ＮＲ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’$_3$）］－で置換される。一部の実施形態では、１つ又は複数のメチレン単位は、任意選択で且つ独立に、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－又は－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－で置換される。一部の実施形態では、メチレン単位は、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’$_3$）］Ｏ－で置換され、それらの各々は、独立に、インターヌクレオチド結合であり得る。

【０８７７】

一部の実施形態では、Ｌは、例えばＲに連結されているとき、－ＣＨ$_2$－である。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｃ（Ｒ）$_2$－であり、ここで、少なくとも１つのＲは、水素ではない。一部の実施形態では、Ｌは、－ＣＨＲ－である。一部の実施形態では、Ｒは、水素である。一部の実施形態では、Ｌは、－ＣＨＲ－であり、ここで、Ｒは、水素ではない。一部の実施形態では、－ＣＨＲ－のＣは、キラルである。一部の実施形態では、Ｌは、－（Ｒ）－ＣＨＲ－であり、ここで、－ＣＨＲ－のＣは、キラルである。一部の実施形態では、Ｌは、－（Ｓ）－ＣＨＲ－であり、ここで、－ＣＨＲ－のＣは、キラルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{1～5}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{1～5}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{1～4}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{1～4}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{1～3}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{1～3}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_2$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているメチルである。一部の実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1～6}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1～6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1～5}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1～5}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1～4}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒ

は、$C_{1\sim4}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、$C_{1\sim3}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、$C_{1\sim3}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、C_2脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、メチルである。一部の実施形態では、Ｒは、$C_{1\sim6}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、$C_{1\sim6}$ハロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、$C_{1\sim5}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、$C_{1\sim5}$ハロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、$C_{1\sim4}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、$C_{1\sim4}$ハロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、$C_{1\sim3}$ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、$C_{1\sim3}$ハロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、C_2ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、１つ又は複数のハロゲンで置換されているメチルである。一部の実施形態では、Ｒは、－CF_3である。一部の実施形態では、Ｌは、任意選択で置換されている－ＣＨ＝ＣＨ－である。一部の実施形態では、Ｌは、任意選択で置換されている（Ｅ）－ＣＨ＝ＣＨ－である。一部の実施形態では、Ｌは、任意選択で置換されている（Ｚ）－ＣＨ＝ＣＨ－である。一部の実施形態では、Ｌは、－Ｃ≡Ｃ－である。

【０８７８】

一部の実施形態では、Ｌは、少なくとも１つのリン原子を含む。一部の実施形態では、Ｌの少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（R_3）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（R_3）］Ｏ－で置換される。

【０８７９】

一部の実施形態では、Cy^Lは、$C_{3\sim20}$脂環、$C_{6\sim20}$アリール環並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員ヘテロアリール環並びに酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている四価の基である。

【０８８０】

一部の実施形態において、Cy^Lは単環式である。一部の実施形態において、Cy^Lは二環式である。一部の実施形態において、Cy^Lは多環式である。

【０８８１】

一部の実施形態では、Cy^Lは、飽和である。一部の実施形態では、Cy^Lは、部分不飽和である。一部の実施形態では、Cy^Lは、芳香族である。一部の実施形態では、Cy^Lは、飽和環部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態では、Cy^Lは、部分不飽和環部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態では、Cy^Lは、芳香環部分であるか又はそれを含む。

【０８８２】

一部の実施形態では、Cy^Lは、本開示に記載されるとおり、任意選択で置換されている$C_{3\sim20}$脂環（例えば、四価を除くＲについて記載されるもの）である。一部の実施形態では、環は、任意選択で置換されている飽和$C_{3\sim20}$脂環である。一部の実施形態では、環は、任意選択で置換されている部分不飽和$C_{3\sim20}$脂環である。脂環は、本開示に記載されるような様々なサイズのものであり得る。一部の実施形態では、環は、３、４、５、６、７、８、９又は１０員である。一部の実施形態では、環は、３員である。一部の実施形態では、環は、４員である。一部の実施形態では、環は、５員である。一部の実施形態では、環は、６員である。一部の実施形態では、環は、７員である。一部の実施形態では、環は、８員である。一部の実施形態では、環は、９員である。一部の実施形態では、環は、１０員である。一部の実施形態では、環は、任意選択で置換されているシクロプロピル部分である。一部の実施形態では、環は、任意選択で置換されているシクロブチル部

分である。一部の実施形態では、環は、任意選択で置換されているシクロペンチル部分である。一部の実施形態では、環は、任意選択で置換されているシクロヘキシル部分である。一部の実施形態では、環は、任意選択で置換されているシクロヘプチル部分である。一部の実施形態では、環は、任意選択で置換されているシクロオクタニル部分である。一部の実施形態では、脂環は、シクロアルキル環である。一部の実施形態では、脂環は、単環式である。一部の実施形態では、脂環は、二環式である。一部の実施形態では、脂環は、多環式である。一部の実施形態では、環は、より多くの原子価を有するＲについて本開示に記載されるような脂環式部分である。

【０８８３】

一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、任意選択で置換されている６～２０員アリール環である。一部の実施形態では、環は、任意選択で置換されている四価フェニル部分である。一部の実施形態では、環は、四価フェニル部分である。一部の実施形態では、環は、任意選択で置換されているナフタレン部分である。環は、本開示に記載されるとおり、様々なサイズであり得る。一部の実施形態では、アリール環は、６員である。一部の実施形態では、アリール環は、１０員である。一部の実施形態では、アリール環は、１４員である。一部の実施形態では、アリール環は、単環式である。一部の実施形態では、アリール環は、二環式である。一部の実施形態では、アリール環は、多環式である。一部の実施形態では、環は、より多くの原子価を有するＲについて本開示に記載されるようなアリール部分である。

【０８８４】

一部の実施形態において、Ｃｙ^{L}は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５～２０員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Ｃｙ^{L}は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５～２０員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、本開示に記載されるとおり、ヘテロアリール環は、様々なサイズであり得、また、様々な数及び／又は種類のヘテロ原子を含有し得る。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、１個のヘテロ原子のみを含む。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、２個以上のヘテロ原子を含有する。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、１種のヘテロ原子のみを含む。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、２種以上のヘテロ原子を含有する。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、５員である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、６員である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、８員である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、９員である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、１０員である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、単環式である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、二環式である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、多環式である。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、核酸塩基部分、例えばＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕなどである。一部の実施形態では、環は、より多くの原子価を有するＲについて本開示に記載されるようなヘテロアリール部分である。

【０８８５】

一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、３～２０員ヘテロシクリル環である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、３～２０員ヘテロシクリル環である。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、飽和である。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、部分不飽和である。ヘテロシクリル環は、本開示に記載されるとおり、様々なサイズであり得る。一部の実施形態では、環は、３、４、５、６、７、８、９又は１０員である。一部の実施形態では、環は、３員である。一部の実施形態では、環は、４員である。一部の実施形態では、環は、５員である。一部の実施形態では、環は、６員である。一部の実施形態では、環は、７員である。一部の実施形態では、環は、８員である。一部の実施形態では、環は、９員である。一部の実施形態では、環は、１０員である。ヘテロシクリル環は、様々な数及び／又は種

類のヘテロ原子を含有し得る。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、１個のヘテロ原子のみを含む。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、２個以上のヘテロ原子を含有する。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、１種のヘテロ原子のみを含む。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、２種以上のヘテロ原子を含有する。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、単環式である。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、二環式である。一部の実施形態では、ヘテロシクリル環は、多環式である。一部の実施形態では、環は、より多くの原子価を有するＲについて本開示に記載されるようなヘテロシクリル部分である。

【０８８６】

当業者に容易に理解されるように、本開示には多くの好適な環部分が詳細に記載されており、これらは、本開示に従って使用することができ、そうしたものとして、例えばＲについて記載したもの（これは、Ｃｙ^{L}の場合、より多くの原子価を有し得る）などがある。

【０８８７】

一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、核酸中の糖部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、任意選択で置換されているフラノース部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、ピラノース部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、ＤＮＡに見出される、任意選択で置換されているフラノース部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、ＲＮＡに見出される、任意選択で置換されているフラノース部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、任意選択で置換されている２’－デオキシリボフラノース部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、任意選択で置換されているリボフラノース部分である。一部の実施形態では、置換は、本開示に記載されるような糖修飾を提供する。一部の実施形態では、任意選択で置換されている２’－デオキシリボフラノース部分及び／又は任意選択で置換されているリボフラノース部分は、２’－位に置換を含む。一部の実施形態では、２’－位は、本開示に記載されるとおりの２’－修飾である。一部の実施形態では、２’－修飾は、－Ｆである。一部の実施形態では、２’－修飾は、－ＯＲであり、Ｒは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒは、水素ではない。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、修飾糖部分、例えばＬＮＡ、α－Ｌ－ＬＮＡ又はＧＮＡ中の糖部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、修飾糖部分、例えばＥＮＡ中の糖部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、インターヌクレオチド結合と核酸塩基を連結するオリゴヌクレオチドの末端糖部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、例えば、その末端が、任意選択で、リンカーを介して固体支持体に連結される場合、オリゴヌクレオチドの末端糖部分である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、２つのインターヌクレオチド結合と核酸塩基を連結する糖部分である。糖及び糖部分の例は、本開示に詳細に記載されている。

【０８８８】

一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、核酸塩基部分である。一部の実施形態では、核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕなど、天然の核酸塩基である。一部の実施形態では、核酸塩基は、修飾核酸塩基である。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ及び５ｍＣから選択される、任意選択で置換されている核酸塩基部分である。核酸塩基及び核酸塩基部分の例は、本開示に詳細に記載されている。

【０８８９】

一部の実施形態では、２つのＣｙ^{L}部分は、互いに結合されており、ここで、一方のＣｙ^{L}は、糖部分であり、他方は、核酸塩基部分である。一部の実施形態では、こうした糖部分及び核酸塩基部分は、ヌクレオシド部分を形成する。一部の実施形態では、ヌクレオシド部分は、天然である。一部の実施形態では、ヌクレオシド部分は、修飾されている。一部の実施形態では、Ｃｙ^{L}は、アデノシン、５－メチルウリジン、シチジン、グアノシン、ウリジン、５－メチルシチジン、２’－デオキシアデノシン、チミジン、２’－デオキシシチジン、２’－デオキシグアノシン、２’－デオキシウリジン及び５－メチル－２’－デオキシシチジンから選択される、任意選択で置換されている天然ヌクレオシド部分である。ヌクレオシド及びヌクレオシド部分の例は、本開示に詳細に記載されている。

【０８９０】

一部の実施形態において、例えばL^Sにおいて、Cy^Lは、インターヌクレオチド結合、例えば、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（R_3）］Ｏ－等に結合した任意選択で置換されているヌクレオシド部分であり、これは、任意選択で置換されているヌクレオチド単位を形成し得る。例示的なヌクレオチド及びヌクレオシド部分は、本開示に詳細に記載される。一部の実施形態において、－Ｃｙ－は、任意選択で置換されている二価の３～３０員カルボシクリレンである。一部の実施形態において、－Ｃｙ－は、任意選択で置換されている二価の６～３０員アリレンである。一部の実施形態において、－Ｃｙ－は、独立に酸素、窒素及び硫黄から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の５～３０員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、－Ｃｙ－は、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の３～３０員ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、－Ｃｙ－は、独立に酸素、窒素及び硫黄から選択される１～５個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の５～３０員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、－Ｃｙ－は、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～５個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の３～３０員ヘテロシクリレンである。

【０８９１】

一部の実施形態において、各環A^Sは、独立に、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている３～２０員単環式、二環式又は多環式環である。一部の実施形態において、環A^Sは、任意選択で置換されている環であり、この環は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、環A^Sは、任意選択で置換されている

【化８０】



である。一部の実施形態において、環A^Sは、

【化８１】



である。一部の実施形態において、環A^Sは、任意選択で置換されている

【化８２】



である。一部の実施形態において、環A^Sは、

【化８３】

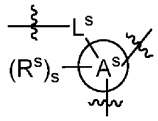


である。一部の実施形態において、環A^Sは、二環式環、例えば、二環式糖における二環式環である。一部の実施形態において、環A^Sは、多環式環である。

【０８９２】

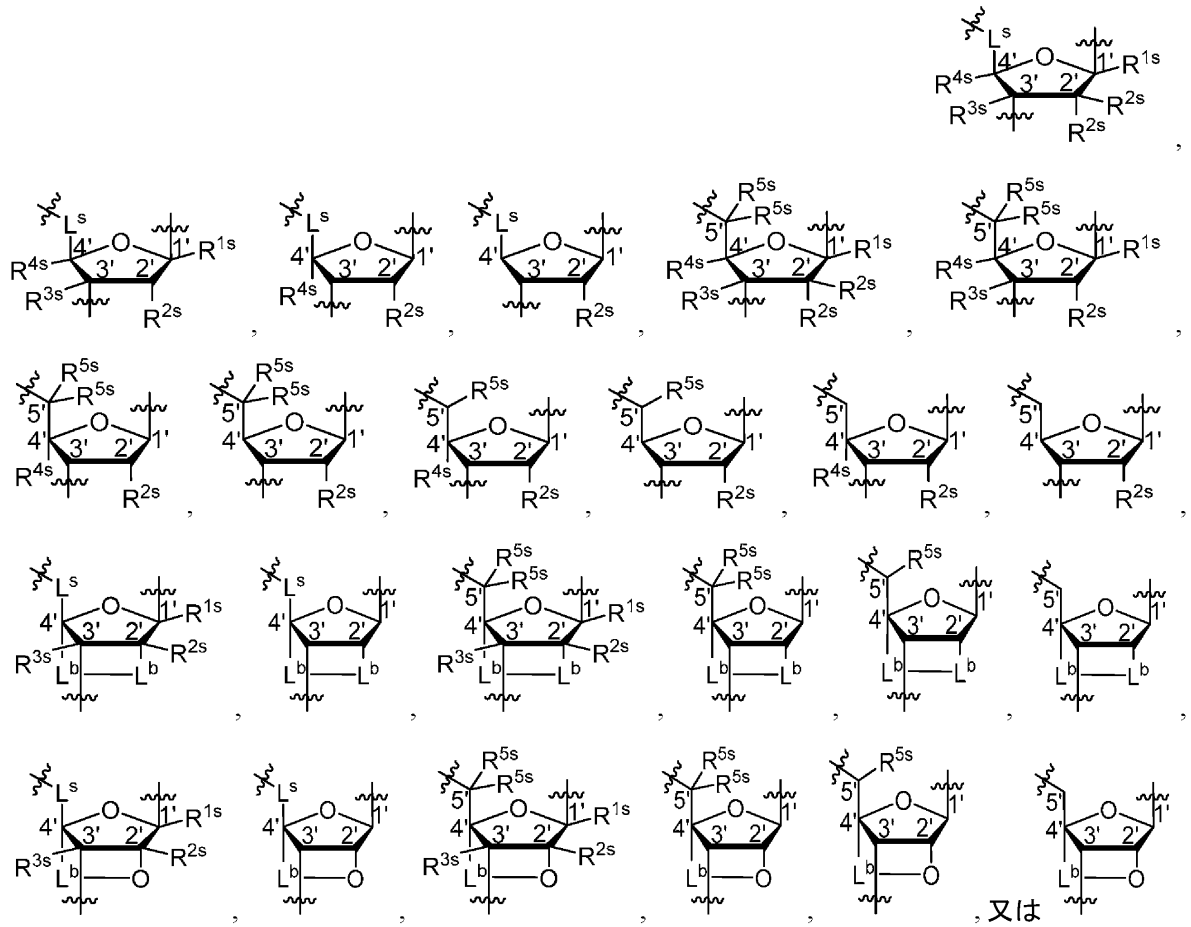
一部の実施形態において、

【化８４】



は、

【化８５】



の構造を有し、式中、各Ｌ^{b}は、独立に、Ｌであり、及び他の各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。例示的実施形態としては、糖について記載されるものが挙げられる。一部の実施形態において、１つのＬ^{b}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｎ（Ｒ’）－である。一部の実施形態において、２’炭素に連結したＬ^{b}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｎ（Ｒ’）－である。一部の実施形態において、Ｌ^{b}は－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－である。一部の実施形態において、４’炭素に連結したＬ^{b}は、－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－である。一部の実施形態において、－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－は－ＣＨＲ－である。一部の実施形態において、両方のＬ^{b}が、独立に、－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－である。

【０８９３】

一部の実施形態において、Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}、及びＲ^{5s}の各々は、独立に、Ｒ^{s}であり、式中、Ｒ^{s}は本開示に記載されるとおりである。

【０８９４】

一部の実施形態では、Ｒ^{1S}は、Ｒ^{S}であり、ここで、Ｒ^{S}は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、Ｒ^{1S}は、１’－位にある（ＢＡは、１’－位にある）。一部の実施形態では、Ｒ^{1S}は、－Ｈである。一部の実施形態では、Ｒ^{1S}は、Ｆである。一部の実施形態では、Ｒ^{1S}は、－Ｃｌである。一部の実施形態では、Ｒ^{1S}は、－Ｂｒであ

る。一部の実施形態では、R^{1S}は、－Ｉである。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＣＮである。一部の実施形態では、R^{1S}は、$-N_3$である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＮＯである。一部の実施形態では、R^{1S}は、$-NO_2$である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－Ｌ－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－Ｌ－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－Ｌ－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^{1S}は、$L-L-N(R')_2$である。一部の実施形態では、R^{1S}は、$-N(R')_2$である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＯＭｅである。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＭＯＥである。一部の実施形態では、R^{1S}は、水素である。一部の実施形態では、一方の１’－位のR^{6S}は、水素であり、他方の１’－位のR^{6S}は、本明細書に記載のとおり、水素ではない。一部の実施形態では、両方の１’－位のR^{6S}が、水素である。一部の実施形態では、一方の１’－位のR^{6S}は、水素であり、他方の１’－位は、インターヌクレオチド結合に連結されている。一部の実施形態では、R^{1S}は、－Ｆである。一部の実施形態では、R^{1S}は、－Ｃｌである。一部の実施形態では、R^{1S}は、－Ｂｒである。一部の実施形態では、R^{1S}は、－Ｉである。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＣＮである。一部の実施形態では、R^{1S}は、$-N_3$である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＮＯである。一部の実施形態では、R^{1S}は、$-NO_2$である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－Ｌ－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－Ｌ－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－Ｌ－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^{1S}は、$-L-N(R')_2$である。一部の実施形態では、R^{1S}は、$-N(R')_2$である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＯＨである。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＯＭｅである。一部の実施形態では、R^{1S}は、－ＭＯＥである。一部の実施形態では、R^{1S}は、水素である。一部の実施形態では、一方の１’－位のR^{1S}は、水素であり、他方の１’－位のR^{1S}は、本明細書に記載のとおり、水素ではない。一部の実施形態では、両方の１’－位のR^{1S}が、水素である。一部の実施形態では、R^{1S}は、$-O-L^S-OR'$である。一部の実施形態では、R^{1S}は、$-O-L^S-OR'$であり、ここで、L^Sは、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキレンであり、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族である。一部の実施形態では、R^{1S}は、－Ｏ－（任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキレン）－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{1S}は、$-OCH_2CH_2OMe$である。

【０８９５】

一部の実施形態では、R^{2S}は、R^Sであり、ここで、R^Sは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、２’－位に２つのR^{2S}があるとき、一方のR^{2S}は、－Ｈであり、他方はそうではない。一部の実施形態では、R^{2S}は、２’－位にある（ＢＡは、１’－位にある）。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｈである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｆである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｃｌである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｂｒである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｉである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＣＮである。一部の実施形態では、R^{2S}は、$-N_3$である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＮＯである。一部の実施形態では、R^{2S}は、$-NO_2$である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｌ－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｌ－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｌ－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^{2S}は、$L-L-N(R')$

$_2$である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＯＭｅである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＭＯＥである。一部の実施形態では、R^{2S}は、水素である。一部の実施形態では、一方の２’－位のR^{6S}は、水素であり、他方の２’－位のR^{6S}は、本明細書に記載のとおり、水素ではない。一部の実施形態では、両方の２’－位のR^{6S}が、水素である。一部の実施形態では、一方の２’－位のR^{6S}は、水素であり、他方の２’－位は、インターヌクレオチド結合に連結されている。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｆである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｃｌである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｂｒである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｉである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＣＮである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－N_3である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＮＯである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－NO_2である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｌ－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｌ－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｌ－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＯＨである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＯＭｅである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＭＯＥである。一部の実施形態では、R^{2S}は、水素である。一部の実施形態では、一方の２’－位のR^{2S}は、水素であり、他方の２’－位のR^{2S}は、本明細書に記載のとおり、水素ではない。一部の実施形態では、両方の２’－位のR^{2S}が、水素である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｏ－L^S－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｏ－L^S－ＯＲ’であり、ここで、L^Sは、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキレンであり、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｏ－（任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキレン）－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{2S}は、－Ｏ－（任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキレン）－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{2S}は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＭｅである。

【０８９６】

一部の実施形態において、R^{3S}はR^Sであり、式中、R^Sは本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^{3S}は３’位にある（ＢＡは１’位にある）。一部の実施形態では、R^{3S}は、－Ｈである。一部の実施形態では、R^{3S}は、－Ｆである。一部の実施形態では、R^{3S}は、－Ｃｌである。一部の実施形態では、R^{3S}は、－Ｂｒである。一部の実施形態では、R^{3S}は、－Ｉである。一部の実施形態では、R^{3S}は、－ＣＮである。一部の実施形態では、R^{3S}は、－N_3である。一部の実施形態では、R^{3S}は、－ＮＯである。一部の実施形態では、R^{3S}は、－NO_2である。一部の実施形態では、R^{3S}は、－Ｌ－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{3S}は、－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{3S}は、－Ｌ－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{3S}は、－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{3S}は、－Ｌ－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^{3S}は、－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^{3S}は、－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、R^{3S}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、R^{3S}は、－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族である。一部の実施形態では、R^{3S}は、－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{3S}は、－ＯＭｅである。一部の実施形態では、R^{3S}は、－ＭＯＥである。一部の実施形態では、R^{3S}は、水素である。一部の実施形態では、一方の３’－位のR^Sは、水素であり、他方の３’－位のR^{6S}は、本明細書に記載のとおり、水素では

ない。一部の実施形態では、両方の３’－位のR^Sが、水素である。一部の実施形態において、一方の３’位にあるR^Sは水素であり、他方の３’位はインターヌクレオチド結合に連結されている。一部の実施形態では、R^{4S}は、－Ｆである。一部の実施形態では、R^{4S}は、－Ｃｌである。一部の実施形態では、R^{4S}は、－Ｂｒである。一部の実施形態では、R^{4S}は、－Ｉである。一部の実施形態では、R^{4S}は、－ＣＮである。一部の実施形態では、R^{4S}は、$-N_3$である。一部の実施形態では、R^{4S}は、－ＮＯである。一部の実施形態では、R^{4S}は、$-NO_2$である。一部の実施形態では、R^{4S}は、－Ｌ－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{4S}は、－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{4S}は、－Ｌ－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{4S}は、－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{4S}は、－Ｌ－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^{4S}は、－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^{4S}は、Ｌ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、R^{4S}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、R^{4S}は、－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族である。一部の実施形態では、R^{4S}は、－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{4S}は、－ＯＨである。一部の実施形態では、R^{4S}は、－ＯＭｅである。一部の実施形態では、R^{4S}は、－ＭＯＥである。一部の実施形態では、R^{4S}は、水素である。

【０８９７】

一部の実施形態において、R^{4s}はR^sであり、式中、R^sは本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^{4s}は４’位にある（ＢＡは１’位にある）。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｈである。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｆである。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｃｌである。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｂｒである。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｉである。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＣＮである。一部の実施形態において、R^{4s}は$-N_3$である。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＮＯである。一部の実施形態において、R^{4s}は$-NO_2$である。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｌ－Ｒ’である。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｒ’である。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｌ－ＯＲ’である。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＯＲ’である。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｌ－ＳＲ’である。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＳＲ’である。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＯＲ’であり、式中、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族である。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＯＲ’であり、式中、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＯＭｅである。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＭＯＥである。一部の実施形態において、R^{4s}は水素である。一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおり、一方の４’位にあるR^sは水素であり、他方の４’位にあるR^Sは水素でない。一部の実施形態において、両方の４’位のR^Sが水素である。一部の実施形態において、一方の４’位にあるR^Sは水素であり、他方の４’位はインターヌクレオチド結合に連結されている。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｆである。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｃｌである。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｂｒである。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｉである。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＣＮである。一部の実施形態において、R^{4s}は$-N_3$である。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＮＯである。一部の実施形態において、R^{4s}は$-NO_2$である。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｌ－Ｒ’である。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｒ’である。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｌ－ＯＲ’である。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＯＲ’である。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｌ－ＳＲ’である。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＳＲ’である。一部の実施形態において、R^{4s}はＬ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態において、R^{4s}は－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＯＲ’であり、式中、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族である。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＯＲ’であり、式中、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＯＨである。一部の実施形態において、R^{4s}は－ＯＭｅである。一部の実施

形態において、R^{4s}は－ＭＯＥである。一部の実施形態において、R^{4s}は水素である。

【０８９８】

一部の実施形態において、R^{5s}はR^{s}であり、式中、R^{s}は本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^{5s}はＲ’であり、式中、Ｒ’は本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^{5s}は－Ｈである。一部の実施形態において、２つ以上のR^{5s}が同じ炭素原子に連結され、少なくとも一方は－Ｈでない。一部の実施形態において、R^{5s}は－Ｈでない。一部の実施形態において、R^{5s}は－Ｆである。一部の実施形態において、R^{5s}は－Ｃｌである。一部の実施形態では、R^{5S}は、－Ｂｒである。一部の実施形態では、R^{5S}は、－Ｉである。一部の実施形態では、R^{5S}は、－ＣＮである。一部の実施形態では、R^{5S}は、$-N_3$である。一部の実施形態では、R^{5S}は、－ＮＯである。一部の実施形態では、R^{5S}は、$-NO_2$である。一部の実施形態では、R^{5S}は、－Ｌ－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{5S}は、－Ｒ’である。一部の実施形態では、R^{5S}は、－Ｌ－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{5S}は、－ＯＲ’である。一部の実施形態では、R^{5S}は、－Ｌ－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^{5S}は、－ＳＲ’である。一部の実施形態では、R^{5S}は、Ｌ－Ｌ－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、R^{5S}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。一部の実施形態では、R^{5S}は、－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族である。一部の実施形態では、R^{5S}は、－ＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{5S}は、－ＯＨである。一部の実施形態では、R^{5S}は、－ＯＭｅである。一部の実施形態では、R^{5S}は、－ＭＯＥである。一部の実施形態では、R^{5S}は、水素である。

【０８９９】

一部の実施形態では、R^{5S}は、本開示に記載されるとおり、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族、例えばＲ又は他の変数について記載される$C_{1\sim6}$脂肪族実施形態である。一部の実施形態では、R^{5S}は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである。一部の実施形態において、R^{5s}は、メチルである。一部の実施形態において、R^{5s}は、エチルである。

【０９００】

一部の実施形態において、R^{5s}は、オリゴヌクレオチド合成に好適な保護ヒドロキシル基である。一部の実施形態において、R^{5s}は－ＯＲ’であり、式中、Ｒ’は、任意選択で置換されている$C_{1\sim6}$脂肪族である。一部の実施形態において、R^{5s}はＤＭＴｒＯ－である。本開示に係る使用について、例示的な保護基は広く公知である。更なる例については、Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991及び国際公開第２０１１／００５７６１号、国際公開第２０１３／０１２７５８号、国際公開第２０１４／０１２０８１号、国際公開第２０１５／１０７４２５号、国際公開第２０１０／０６４１４６号、国際公開第２０１４／０１０２５０号、国際公開第２０１１／１０８６８２号、国際公開第２０１２／０３９４４８号及び国際公開第２０１２／０７３８５７号を参照のこと。

【０９０１】

一部の実施形態において、R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}及びR^{5s}の２つ以上がＲであり、それらは１つ又は複数の介在原子と一緒になって、本開示に記載されるとおりの環を形成することができる。一部の実施形態において、R^{2s}及びR^{4s}は、一緒になって環を形成するＲであり、糖部分は二環式糖部分、例えばＬＮＡ糖部分であり得る。

【０９０２】

一部の実施形態において、L^{s}は－Ｃ（R^{5s}）$_2$－であり、式中、各R^{5s}は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^{5s}の一方はＨであり、他方はＨでない。一部の実施形態において、R^{5s}のいずれもＨでない。一部の実施形態において、L^{s}は－ＣＨR^{5s}－であり、式中、各R^{5s}は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、－Ｃ（R^{5s}）$_2$－は、糖部分の任意選択で置換されている５’－Ｃである。一部の実施形態において、－Ｃ（R^{5s}）$_2$－は、Ｒ配置の

ものである。－Ｃ（Ｒ^{5S}）$_2$－のＣは、Ｓ配置のものである。本開示に記載されるとおり、一部の実施形態では、Ｒ^{5S}は、任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$脂肪族であり；一部の実施形態では、Ｒ^{5S}は、メチルである。

【０９０３】

一部の実施形態では、提供される化合物は、１つ又は複数の二価又は多価の、任意選択で置換されている環、例えば環Ａ^{S}、環Ａ^{L}、Ｃｙ^{L}、－Ｃｙ－、一緒になった２つ以上のＲ基（Ｒ及びＲであり得る変数（の組み合わせ））により形成されるものを含む。一部の実施形態では、環は、脂環式、アリール、ヘテロアリール又は二価若しくは多価を除くＲについて記載したヘテロシクリル基である。当業者に理解されるように、他の変数の要件、例えばヘテロ原子、原子価などの数が満たされれば、１つの変数、例えば環Ａについて記載される環部分は、他の変数、例えばＣｙ^{L}にも適用可能であり得る。環の例を本開示に詳細に記載する。

【０９０４】

一部の実施形態では、環は、任意選択で置換され、これは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、３～２０員単環、二環又は多環である。

【０９０５】

一部の実施形態では、環は、その範囲内の任意のサイズ、例えば３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０員であり得る。

【０９０６】

一部の実施形態では、環は、単環式である。一部の実施形態では、環は、飽和単環式である。一部の実施形態では、環は、単環式且つ部分不飽和である。一部の実施形態では、環は、単環式且つ芳香族である。

【０９０７】

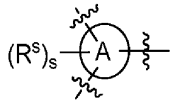
一部の実施形態では、環は、二環式である。一部の実施形態では、環は、多環式である。一部の実施形態では、二環又は多環は、２つ以上の単環部分を含み、それらの各々は、飽和、部分不飽和又は芳香族であり得、それらの各々は、ヘテロ原子を全く含まないか又は１～１０個のヘテロ原子を含有し得る。一部の実施形態では、二環又は多環は、飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、ヘテロ原子を含有しない飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、１つ又は複数のヘテロ原子を含有する飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、部分飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、ヘテロ原子を含有しない部分飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、１つ又は複数のヘテロ原子を含有する部分飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、芳香族単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、ヘテロ原子を含有しない芳香族単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、１つ又は複数のヘテロ原子を含有する芳香族単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、飽和環と部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、１つ又は複数のヘテロ原子を含有する。一部の実施形態では、二環は、飽和環と部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は１つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、二環は、芳香環と部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は１つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、多環は、飽和環と部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は１つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、多環は、芳香環と部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は１つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、多環は、芳香環と飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は１つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、多環は、芳香環、飽和環及び部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は１つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、環は、少なくとも１個のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、環は、少なくとも１個

の窒素原子を含む。一部の実施形態では、環は、少なくとも１個の酸素原子を含む。一部の実施形態では、環は、少なくとも１個の硫黄原子を含む。

【０９０８】

本開示により当業者に理解されるように、環は、典型的に、任意選択で置換される。一部の実施形態では、環は、非置換である。一部の実施形態では、環は、置換される。一部の実施形態では、環は、その炭素原子の１つ又は複数が置換される。一部の実施形態では、環は、そのヘテロ原子の１つ又は複数が置換される。一部の実施形態では、環は、その炭素原子の１つ又は複数及びそのヘテロ原子の１つ又は複数が置換される。一部の実施形態では、２つ以上の置換基を同じ環原子に配置することができる。一部の実施形態では、全ての利用可能な原子が置換される。一部の実施形態では、利用可能な環原子の全てが置換されているわけではない。一部の実施形態では、環が他の構造（例えば、

【化８６】



の環Ａ）に連結していることが示される、提供される構造において、「任意選択で置換されている」とは、既に連結された構造の他に、存在する場合、残っている置換可能な環位置が、任意選択で置換されていることを意味する。

【０９０９】

一部の実施形態では、環は、二価又は多価Ｃ$_{3}$～$_{30}$脂環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価Ｃ$_{3}$～$_{20}$脂環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価Ｃ$_{3}$～$_{10}$脂環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価３～３０員飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価３～７員飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価３員飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価４員飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価５員飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価６員飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価７員飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価シクロヘキシル環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価シクロペンチル環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価シクロブチル環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価シクロプロピル環である。

【０９１０】

一部の実施形態では、環は、二価又は多価Ｃ$_{6}$～$_{30}$アリール環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価フェニル環である。

【０９１１】

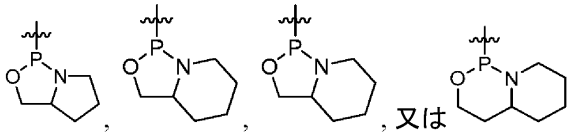
一部の実施形態では、環は、二価又は多価８～１０員二環式飽和、部分不飽和又はアリール環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価８～１０員二環式飽和環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価８～１０員二環式部分不飽和環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価８～１０員二環式アリール環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価ナフチル環である。

【０９１２】

一部の実施形態では、環は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、二価又は多価５～３０員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、二価又は多価５～３０員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、二価又は多価５～３０員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、二価又は多価５～３０員ヘテロアリール環である。

【０９１３】
一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、二価又は多価５～６員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、窒素、硫黄及び酸素から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、二価又は多価５～６員単環式ヘテロアリール環である。
【０９１４】
一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、二価又は多価５員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、二価又は多価６員単環式ヘテロアリール環である。
【０９１５】
一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、二価又は多価８～１０員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、二価又は多価５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、二価又は多価５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、二価又は多価６，６－融合ヘテロアリール環である。
【０９１６】
一部の実施形態では、環は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、二価又は多価３～３０員複素環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、二価又は多価３～７員飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、二価又は多価５～７員部分不飽和単環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、二価又は多価５～６員部分不飽和単環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、二価又は多価５員部分不飽和単環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、二価又は多価６員部分不飽和単環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、二価又は多価７員部分不飽和単環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する、二価又は多価３員複素環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、二価又は多価４員複素環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、二価又は多価５員複素環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、二価又は多価６員複素環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、二価又は多価７員複素環である。
【０９１７】
一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、二価又は多価７～１０員二環式飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、二価又は多価８～１０員二環式ヘテロアリール環である。
【０９１８】
一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、二価又は多価５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、二価又は多価６，６－融合ヘテロアリール環である。

【０９１９】
一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、典型的に、任意選択で置換され、これは、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に追加ヘテロ原子を含まない単環式飽和５～７員環である。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に追加ヘテロ原子を含まない単環式飽和５員環である。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に追加ヘテロ原子を含まない単環式飽和６員環である。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に追加ヘテロ原子を含まない単環式飽和７員環である。
【０９２０】
一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、二環式、飽和、部分不飽和又はアリール５～３０員環である。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、二環式、飽和、部分不飽和又はアリール５～３０員環である。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、追加ヘテロ原子を含まない二環式且つ飽和８～１０員二環である。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、追加ヘテロ原子を含まない二環式且つ飽和８員二環である。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、追加ヘテロ原子を含まない二環式且つ飽和９員二環である。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、追加ヘテロ原子を含まない二環式且つ飽和１０員二環である。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、二環式であり、且つ５員環に融合した５員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、二環式であり、且つ６員環に融合した５員環を含む。一部の実施形態では、５員環は、１つ又は複数の介在窒素、リン及び酸素原子を環原子として含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、
【化８７】



の骨格構造を有する環系を含む。
【０９２１】
一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、多環式、飽和、部分不飽和又はアリール３～３０員環である。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、多環式、飽和、部分不飽和又はアリール３～３０員環である。
【０９２２】
一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、１つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む５～１０員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、１つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む５～９員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、１つ又は

複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む５～８員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、１つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む５～７員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、１つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む５～６員単環を含む。

【０９２３】

一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、１つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む５員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、１つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む６員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、１つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む７員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、１つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む８員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、１つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む９員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、１つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む１０員単環を含む。

【０９２４】

一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される５員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される６員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される７員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される８員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される９員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった２つ以上の基により形成される環は、単環、二環又は多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される１０員環を含む。

【０９２５】

一部の実施形態では、本明細書に記載の環は、非置換である。一部の実施形態では、本明細書に記載の環は、置換される。一部の実施形態では、置換基は、本開示に提供される化合物の例に記載されるものから選択される。

【０９２６】

本明細書に記載されるとおり、各L^Pは、独立に、本開示に記載されるとおりのインターヌクレオチド結合、例えば、天然リン酸結合、ホスホロチオエートジエステル結合、修飾インターヌクレオチド結合、キラルインターヌクレオチド結合、非負電荷インターヌクレオチド結合等である。一部の実施形態において、各L^Pは、独立に、式Ｉの構造を有する結合である。一部の実施形態において、１つ以上のL^Pが独立に、式Ｉ、式Ｉ－ａ－１、式Ｉ－ａ－２、式Ｉ－ｂ、式Ｉ－ｃ、式Ｉ－ｄ、式Ｉ－ｅ、式Ｉ－ｎ－１、式Ｉ－ｎ－２、式Ｉ－ｎ－３、式Ｉ－ｎ－４、式ＩＩ、式ＩＩ－ａ－１、式ＩＩ－ａ－２、式ＩＩ－ｂ－１、式ＩＩ－ｂ－２、式ＩＩ－ｃ－１、式ＩＩ－ｃ－２、式ＩＩ－ｄ－１、又は式ＩＩ－ｄ－２の構造、又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、少なくとも１つ

のL^{P}が非負電荷インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、少なくとも１つのL^{P}が中性インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、１つ以上のL^{P}が独立に、式Ｉ－ｎ－１、式Ｉ－ｎ－２、式Ｉ－ｎ－３、式Ｉ－ｎ－４、式ＩＩ、式ＩＩ－ａ－１、式ＩＩ－ａ－２、式ＩＩ－ｂ－１、式ＩＩ－ｂ－２、式ＩＩ－ｃ－１、式ＩＩ－ｃ－２、式ＩＩ－ｄ－１、又は式ＩＩ－ｄ－２の構造、又はその塩形態を有する。

【０９２７】

一部の実施形態において、L^{3E}は－L^{s}－又は－L^{s}－L^{s}－である。一部の実施形態において、L^{3E}は－L^{s}－である。一部の実施形態において、L^{3E}は－L^{s}－L^{s}－である。一部の実施形態において、L^{3E}は共有結合である。一部の実施形態において、L^{3E}は、オリゴヌクレオチド合成において用いられるリンカーである。一部の実施形態において、L^{3E}は、固相オリゴヌクレオチド合成において用いられるリンカーである。各種のリンカーが公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、リンカーはコハク酸リンカー（－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－）である。一部の実施形態において、リンカーはオキサリルリンカー（－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ（Ｏ）－）である。一部の実施形態において、L^{3E}はスクシニル－ピペリジンリンカー（ＳＰ）リンカーである。一部の実施形態において、L^{3E}はスクシニルリンカーである。一部の実施形態において、L^{3E}はＱ－リンカーである。

【０９２８】

一部の実施形態において、R^{3E}は、－Ｒ’、－L^{s}－Ｒ’、－ＯＲ’、又は固体支持体である。一部の実施形態において、R^{3E}は－Ｒ’である。一部の実施形態において、R^{3E}は－L^{s}－Ｒ’である。一部の実施形態において、R^{3E}は－ＯＲ’である。一部の実施形態において、R^{3E}は、オリゴヌクレオチド合成用の支持体である。一部の実施形態において、R^{3E}は固体支持体である。一部の実施形態において、固体支持体はＣＰＧ支持体である。一部の実施形態において、固体支持体はポリスチレン支持体である。一部の実施形態において、R^{3E}は－Ｈである。一部の実施形態において、－L^{3}－R^{3E}は－Ｈである。一部の実施形態において、R^{3E}は－ＯＨである。一部の実施形態において、－L^{3}－R^{3E}は－ＯＨである。一部の実施形態において、R^{3E}は、任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$脂肪族である。一部の実施形態において、R^{3E}は、任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$アルキルである。一部の実施形態において、R^{3E}は－ＯＲ’である。一部の実施形態において、R^{3E}は－ＯＨである。一部の実施形態において、R^{3E}は－ＯＲ’であり、式中、Ｒ’は水素でない。一部の実施形態において、R^{3E}は－ＯＲ’であり、式中、Ｒ’は、任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$アルキルである。一部の実施形態において、R^{3E}は３’末端キャップ（例えば、ＲＮＡｉ技術で用いられるもの）である。

【０９２９】

一部の実施形態において、R^{3E}は固体支持体である。一部の実施形態において、R^{3E}は、オリゴヌクレオチド合成用の固体支持体である。各種の固体支持体が公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、固体支持体はＨＣＰである。一部の実施形態において、固体支持体はＣＰＧである。

【０９３０】

一部の実施形態において、Ｒ’は、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、又は－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒであり、式中、Ｒは本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、Ｒ’はＲであり、式中、Ｒは本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、Ｒ’は－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒは本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、Ｒ’は－Ｃ（Ｏ）ＯＲであり、式中、Ｒは本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、Ｒ’は－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒであり、式中、Ｒは本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、Ｒ’は水素である。一部の実施形態において、Ｒ’は水素でない。一部の実施形態において、Ｒ’はＲであり、式中、Ｒは、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているＣ$_{1～20}$脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒ’はＲであり、式中、Ｒは、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているＣ$_{1～$

２０ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒ’はＲであり、式中、Ｒは、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているＣ６～２０アリールである。一部の実施形態において、Ｒ’はＲであり、式中、Ｒは、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているＣ６～２０アリール脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒ’はＲであり、式中、Ｒは、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているＣ６～２０アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒ’はＲであり、式中、Ｒは、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている５～２０員ヘテロアリールである。一部の実施形態において、Ｒ’はＲであり、式中、Ｒは、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている３～２０員ヘテロシクリルである。一部の実施形態において、２つ以上のＲ’はＲであり、任意選択で、及び独立に、一緒になって本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。

【０９３１】

一部の実施形態において、各Ｒは、独立に、－Ｈ、又はＣ１～３０脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ１～３０ヘテロ脂肪族、Ｃ６～３０アリール、Ｃ６～３０アリール脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ６～３０アリールヘテロ脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員ヘテロアリール並びに独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員ヘテロシクリルから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

２つのＲ基が、任意選択で、及び独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は：

同じ原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択で、及び独立に、その原子と一緒になって、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される０～１０個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている３～３０員の単環式、二環式又は多環式環を形成するか；又は

２個以上の原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択で、及び独立に、それらの介在原子と一緒になって、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される０～１０個のヘテロ原子を介在原子に加えて有する任意選択で置換されている３～３０員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【０９３２】

一部の実施形態において、各Ｒは、独立に、－Ｈ、又はＣ１～３０脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ１～３０ヘテロ脂肪族、Ｃ６～３０アリール、Ｃ６～３０アリール脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ６～３０アリールヘテロ脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員ヘテロアリール並びに独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員ヘテロシクリルから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

２つのＲ基が、任意選択で、及び独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は：

同じ原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択で、及び独立に、その原子と一緒になって、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される０～１０個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている３～３０員の単環式、二環式又は多環式環を形成し、

２個以上の原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択で、及び独立に、それらの介在原子と一緒になって、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される０～１０個のヘテロ原子を介在原子に加えて有する任意選択で置換されている３～３０員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【０９３３】

一部の実施形態において、各Ｒは、独立に、－Ｈ、又はＣ１～２０脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有するＣ１～２０ヘ

テロ脂肪族、$C_{6～20}$アリール、$C_{6～20}$アリール脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員ヘテロアリール、及び独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリルから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

２つのＲ基が、任意選択で、及び独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は：

同じ原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択で、及び独立に、その原子と一緒になって、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される０～１０個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている３～２０員単環式、二環式又は多環式環を形成し、

２個以上の原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択で、及び独立に、それらの介在原子と一緒になって、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される０～１０個のヘテロ原子を介在原子に加えて有する任意選択で置換されている３～２０員単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【０９３４】

一部の実施形態において、各Ｒは、独立に、－Ｈ、又は$C_{1～30}$脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1～30}$ヘテロ脂肪族、$C_{6～30}$アリール、$C_{6～30}$アリール脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{6～30}$アリールヘテロ脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員ヘテロアリール並びに独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員ヘテロシクリルから選択される任意選択で置換されている基である。

【０９３５】

一部の実施形態において、各Ｒは、独立に、－Ｈ、又は$C_{1～20}$脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1～20}$ヘテロ脂肪族、$C_{6～20}$アリール、$C_{6～20}$アリール脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員ヘテロアリール、及び独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリルから選択される任意選択で置換されている基である。

【０９３６】

一部の実施形態において、Ｒは水素である。一部の実施形態において、Ｒは水素でない。一部の実施形態において、Ｒは、$C_{1～30}$脂肪族、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1～30}$ヘテロ脂肪族、$C_{6～30}$アリール、独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員ヘテロアリール環、及び独立に酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員ヘテロ環式環から選択される任意選択で置換されている基である。

【０９３７】

一部の実施形態では、Ｒは、水素又は$C_{1～20}$脂肪族、フェニル、３～７員飽和若しくは部分不飽和炭素環、８～１０員二環式飽和、部分不飽和若しくはアリール環、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する５～６員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員飽和若しくは部分不飽和複素環、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する７～１０員二環式飽和若しくは部分不飽和複素環又は窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する８～１０員二環式ヘテロアリール環から選択される、任意選択で置換されている基である。

【０９３８】
一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{１～３０}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{１～２０}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{１～１５}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{１～１０}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{１～６}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{１～６}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているヘキシル、ペンチル、ブチル、プロピル、エチル又はメチルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているヘキシルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているペンチルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているブチルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているプロピルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているエチルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているメチルである。一部の実施形態では、Ｒは、ヘキシルである。一部の実施形態では、Ｒは、ペンチルである。一部の実施形態では、Ｒは、ブチルである。一部の実施形態では、Ｒは、プロピルである。一部の実施形態では、Ｒは、エチルである。一部の実施形態では、Ｒは、メチルである。一部の実施形態では、Ｒは、イソプロピルである。一部の実施形態では、Ｒは、ｎ－プロピルである。一部の実施形態では、Ｒは、ｔｅｒｔ－ブチルである。一部の実施形態では、Ｒは、ｓｅｃ－ブチルである。一部の実施形態では、Ｒは、ｎ－ブチルである。一部の実施形態では、Ｒは、－（ＣＨ$_{２}$）$_{２}$ＣＮである。

【０９３９】
一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{３～３０}$脂環式である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{３～２０}$脂環式である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{３～１０}$脂環式である。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、Ｒはシクロヘキシルである。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されているシクロペンチルである。一部の実施形態において、Ｒはシクロペンチルである。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されているシクロブチルである。一部の実施形態において、Ｒはシクロブチルである。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態において、Ｒはシクロプロピルである。

【０９４０】
一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている３～３０員環飽和又は部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている３～７員環飽和又は部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている３員環飽和又は部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている４員環飽和又は部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている５員環飽和又は部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている６員環飽和又は部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されている７員環飽和又は部分不飽和炭素環式環である。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されているシクロヘプチルである。一部の実施形態において、Ｒはシクロヘプチルである。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、Ｒはシクロヘキシルである。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されているシクロペンチルである。一部の実施形態において、Ｒはシクロペンチルである。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されているシクロブチルである。一部の実施形態において、Ｒはシクロブチルである。一部の実施形態において、Ｒは、任意選択で置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態において、Ｒはシクロプロピルである。

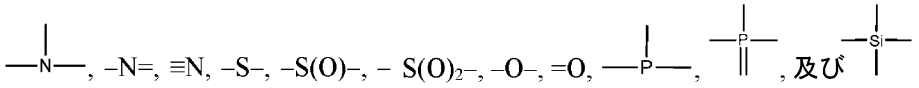
【０９４１】
一部の実施形態において、Ｒが環構造、例えば脂環族、シクロヘテロ脂肪族、アリール

、ヘテロアリール等であるか又はそれを含むとき、環構造は単環、二環又は多環であり得る。一部の実施形態において、Ｒは単環構造であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、Ｒは二環構造であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、Ｒは多環構造であるか又はそれを含む。

【０９４２】

一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されているＣ$_{1～30}$ヘテロ脂肪族基である。一部の実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されているＣ$_{1～20}$ヘテロ脂肪族基である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素（任意選択で、窒素、硫黄、リン又はセレニウムの１つ又は複数の酸化形態を含む）から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されているＣ$_{1～20}$ヘテロ脂肪族基である。一部の実施形態では、Ｒは、

【化８８】



から独立に選択される１～１０の基を含む、任意選択で置換されているＣ$_{1～30}$ヘテロ脂肪族基である。

【０９４３】

一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{6～30}$アリールである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態では、Ｒは、フェニルである。一部の実施形態では、Ｒは、置換フェニルである。

【０９４４】

一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されている８～１０員の二環式飽和又は部分不飽和又はアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されている８～１０員の二環式飽和環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されている８～１０員の二環式部分不飽和環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されている８～１０員の二環式アリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているナフチルである。

【０９４５】

一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５～３０員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５～３０員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５～３０員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５～３０員ヘテロアリール環である。

【０９４６】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、置換されている５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、置換されていない５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、硫黄及び酸素から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、置換されている５～６員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、硫黄

及び酸素から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、置換されていない５～６員の単環式ヘテロアリール環である。

【０９４７】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素又は硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５員の単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６員の単環式ヘテロアリール環である。

【０９４８】

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

【０９４９】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、１個の窒素原子と、硫黄又は酸素から選択される別の１個のヘテロ原子とを有する、任意選択で置換されている５員ヘテロアリール環である。Ｒ基の例として、限定はされないが、任意選択で置換されているピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル又はイソキサゾリルが挙げられる。

【０９５０】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５員ヘテロアリール環である。Ｒ基の例として、限定はされないが、任意選択で置換されているトリアゾリル、オキサジアゾリル又はチアジアゾリルが挙げられる。

【０９５１】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される４個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５員ヘテロアリール環である。Ｒ基の例として、限定はされないが、任意選択で置換されているテトラゾリル、オキサトリアゾリル及びチアトリアゾリルが挙げられる。

【０９５２】

一部の実施形態では、Ｒは、１～４個の窒素原子を有する、任意選択で置換されている６員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、１～３個の窒素原子を有する、任意選択で置換されている６員ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒは、１～２個の窒素原子を有する、任意選択で置換されている６員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、４個の窒素原子を有する、任意選択で置換されている６員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、３個の窒素原子を有する、任意選択で置換されている６員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、２個の窒素原子を有する、任意選択で置換されている６員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、１個の窒素原子を有する、任意選択で置換されている６員ヘテロアリール環である。Ｒ基の例として、限定はされないが、任意選択で置換されているピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル又はテトラジニルが挙げられる。

【０９５３】

幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている８～１０員の二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているインドリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意

選択で置換されているアザビシクロ［３．２．１］オクタニルである。幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているアザインドリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているベンズイミダゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているベンゾチアゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているベンゾキサゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているインダゾリルである。幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。

【０９５４】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される４個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。

【０９５５】

幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているインドリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているベンゾフラニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているベンゾ［ｂ］チエニルである。幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているアザインドリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているベンズイミダゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているベンゾチアゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているベンゾキサゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているインダゾリルである。幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているオキサゾロピリジイル、チアゾロピリジニル又はイミダゾピリジニルである。幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される４個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているプリニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、イミダゾピラジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル又はイミダゾピリダジニルである。幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。

【０９５６】

一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されている１，４－ジヒドロピロロ［３，

２－ｂ］ピロリル、４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル、４Ｈ－チエノ［３，２－ｂ］フラニル、フロ［３，２－ｂ］フラニル、チエノ［３，２－ｂ］フラニル、チエノ［３，２－ｂ］チエニル、１Ｈ－ピロロ［１，２－ａ］イミダゾリル、ピロロ［２，１－ｂ］オキサゾリル又はピロロ［２，１－ｂ］チアゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているジヒドロピロロイミダゾリル、１Ｈ－フロイミダゾリル、１Ｈ－チエノイミダゾリル、フロオキサゾリル、フロイソキサゾリル、４Ｈ－ピロロオキサゾリル、４Ｈ－ピロロイソキサゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイソキサゾリル、４Ｈ－ピロロチアゾリル、フロチアゾリル、チエノチアゾリル、１Ｈ－イミダゾイミダゾリル、イミダゾオキサゾリル又はイミダゾ［５，１－ｂ］チアゾリルである。

【０９５７】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６，６－融合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているキノリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているイソキノリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているキナゾリン又はキノキサリンである。

【０９５８】

一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、３～３０員複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、３～３０員複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、３～３０員複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、３～３０員複素環である。

【０９５９】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている３～７員の飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、置換されている３～７員の飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、置換されていない３～７員の飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５～７員の部分不飽和単環である。幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５～６員の部分不飽和単環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５員の部分不飽和単環である。幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６員の部分不飽和単環である。幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている７員の部分不飽和単環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている３員複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている４員複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５員複

素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６員複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている７員複素環である。

【０９６０】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている３員の飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている４員の飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５員の飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６員の飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている７員の飽和又は部分不飽和複素環である。

【０９６１】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている４員の飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている４員の部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている４員の部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている４員の部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている４員の部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている４員の部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、硫黄である。一部の実施形態では、Ｒは、２個の酸素原子を有する、任意選択で置換されている４員の部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、２個の窒素原子を有する、任意選択で置換されている４員の部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている４員の飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている４員の部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている４員の部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている４員の部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている４員の部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている４員の部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、硫黄である。一部の実施形態では、Ｒは、２個の酸素原子を有する、任意選択で置換されている４員の部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、２個の窒素原子を有する、任意選択で置換されている４員の部分不飽和複素環である。

【０９６２】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５員の飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５員の部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５員の部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置

換されている５員の部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５員の部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５員の部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、硫黄である。一部の実施形態では、Ｒは、２個の酸素原子を有する、任意選択で置換されている５員の部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、２個の窒素原子を有する、任意選択で置換されている５員の部分不飽和複素環である。

【０９６３】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６員の飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６員の部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６員の部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６員の部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６員の部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態では、Ｒは、ただ１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６員の部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、硫黄である。一部の実施形態では、Ｒは、２個の酸素原子を有する、任意選択で置換されている６員の部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、２個の窒素原子を有する、任意選択で置換されている６員の部分不飽和複素環である。

【０９６４】

幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、３～７員の飽和又は部分不飽和複素環である。幾つかの実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパネイル、アジリジネイル、アゼチジネイル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチオラニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキサチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジチアニル、ジオキセパニル、オキサゼパニル、オキサチエパニル、ジチエパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、オキセパノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、アゼパノニル、ジヒドロチオフェノニル、テトラヒドロチオピラノニル、チエパノニル、オキサゾリジノニル、オキサジナノニル、オキセゼパノニル、ジオキサラノニル、ジオキサノニル、ジオキセパノニル、オキサチオリノニル、オキサチアノニル、オキサチエパノニル、チアゾリジノニル、チアジナノニル、チアゼパノニル、イミダゾリジノニル、テトラヒドロピリミジノニル、ジアゼパノニル、イミダゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル、チアゾリジンジオニル、ジオキソランジオニル、オキサチオランジオニル、ピペラジンジオニル、モルホリンジオニル、チオモルホリンジオニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル又はテトラヒドロチオピラニルである。

【０９６５】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５～６員の部分不飽和単環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているテトラヒドロピリジニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル又はオキサゾリニル基である。

【０９６６】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテ

ロ原子を有する、任意選択で置換されている７～１０員の二環式飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているインドリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているイソインドリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されている１，２，３，４－テトラヒドロキノリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されている１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているアザビシクロ［３．２．１］オクタニルである。

【０９６７】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている８～１０員の二環式ヘテロアリール環である。

【０９６８】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されている１，４－ジヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロリル、４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル、４Ｈ－チエノ［３，２－ｂ］ピロリル、フロ［３，２－ｂ］フラニル、チエノ［３，２－ｂ］フラニル、チエノ［３，２－ｂ］チエニル、１Ｈ－ピロロ［１，２－ａ］イミダゾリル、ピロロ［２，１－ｂ］オキサゾリル又はピロロ［２，１－ｂ］チアゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているジヒドロピロロイミダゾリル、１Ｈ－フロイミダゾリル、１Ｈ－チエノイミダゾリル、フロオキサゾリル、フロイソキサゾリル、４Ｈ－ピロロオキサゾリル、４Ｈ－ピロロイソキサゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイソキサゾリル、４Ｈ－ピロロチアゾリル、フロチアゾリル、チエノチアゾリル、１Ｈ－イミダゾイミダゾリル、イミダゾオキサゾリル又はイミダゾ［５，１－ｂ］チアゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される４個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。

【０９６９】

一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているインドリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているベンゾフラニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているベンゾ［ｂ］チエニルである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているアザインドリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているベンズイミダゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているベンゾチアゾリルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているベンゾキサゾリルである

。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているインダゾリルである。幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているオキサゾロピリジイル、チアゾロピリジニル又はイミダゾピリジニルである。幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される４個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているプリニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、イミダゾピラジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル又はイミダゾピリダジニルである。幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている５，６－融合ヘテロアリール環である。

【０９７０】

幾つかの実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６，６－融合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される１個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているキノリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているイソキノリニルである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される２個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているキナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル又はナフチリジニルである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているピリドピリミジニル、ピリドピリダジニル、ピリドピラジニル又はベンゾトリアジニルである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される４個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６，６－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているピリドトリアジニル、プテリジニル、ピラジノピラジニル、ピラジノピリダジニル、ピリダジノピリダジニル、ピリミドピリダジニル又はピリミドピリミジニルである。一部の実施形態では、Ｒは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている６，６－融合ヘテロアリール環である。

【０９７１】

一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{6～30}$アリール脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{6～20}$アリール脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ$_{6～10}$アリール脂肪族である。一部の実施形態では、アリール脂肪族のアリール部分は、６、１０又は１４個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態では、アリール脂肪族のアリール部分は、６個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態では、アリール脂肪族のアリール部分は、１０個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態では、アリール脂肪族のアリール部分は、１４個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態では、アリール部分は、任意選択で置換されているフェニルである。

【０９７２】

一部の実施形態において、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されているＣ$_{6～30}$アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されているＣ$_{6～30}$アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素か

ら独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されているＣ$_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されているＣ$_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されているＣ$_{6～10}$アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Ｒは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されているＣ$_{6～10}$アリールヘテロ脂肪族である。

【０９７３】

一部の実施形態において、２つのＲ基は、任意選択で且つ独立に、一緒になって共有結合を形成する。一部の実施形態において、－Ｃ＝Ｏが形成される。一部の実施形態において、－Ｃ＝Ｃ－が形成される。一部の実施形態において、－Ｃ≡Ｃ－が形成される。

【０９７４】

一部の実施形態において、同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択で且つ独立に、その原子と一緒になって、その原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている３～３０員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択で且つ独立に、その原子と一緒になって、その原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている３～２０員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択で且つ独立に、その原子と一緒になって、その原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される０～５つのヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている３～１０員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択で且つ独立に、その原子と一緒になって、その原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される０～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている３～６員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択で且つ独立に、その原子と一緒になって、その原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される０～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている３～５員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

【０９７５】

一部の実施形態において、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択で且つ独立に、それらの介在原子と一緒になって、それらの介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている３～３０員環単環式、二環式又は多環式環を形成する。一部の実施形態において、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択で且つ独立に、それらの介在原子と一緒になって、それらの介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている３～２０員環単環式、二環式又は多環式環を形成する。一部の実施形態において、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択で且つ独立に、それらの介在原子と一緒になって、それらの介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている３～１０員環単環式、二環式又は多環式環を形成する。一部の実施形態において、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択で且つ独立に、それらの介在原子と一緒になって、それらの介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される０～５個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている３～１０員環単環式、二環式又は多環式環を形成する。一部の実施形態において、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択で且つ独立に、それらの介在原子と一緒になって、それらの介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される０～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている３

～６員環単環式、二環式又は多環式環を形成する。一部の実施形態において、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択で且つ独立に、それらの介在原子と一緒になって、それらの介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される０～３個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている３～５員環単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【０９７６】

一部の実施形態では、Ｒ基又は２つ以上のＲ基が一緒になって形成される構造中のヘテロ原子は、酸素、窒素及び硫黄から選択される。一部の実施形態では、形成される環は、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０員である。一部の実施形態では、形成される環は、飽和である。一部の実施形態では、形成される環は、部分飽和である。一部の実施形態では、形成される環は、芳香族である。一部の実施形態では、形成される環は、飽和、部分飽和又は芳香環部分を含む。一部の実施形態では、形成される環は、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個の芳香環原子を含む。一部の実施形態では、形成される環は、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個の芳香環原子のみを含む。一部の実施形態では、芳香環原子は、炭素、窒素、酸素及び硫黄から選択される。

【０９７７】

一部の実施形態では、２つ以上のＲ基（又はＲ及びＲであり得る変数から選択される２つ以上の基）が一緒になって形成される環は、$C_{3\sim30}$脂環、$C_{6\sim30}$アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、５～３０員ヘテロアリール又は酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される１～１０個のヘテロ原子を有する、３～３０員ヘテロシクリル、二価若しくは多価を除くＲについて記載される環である。

【０９７８】

一部の実施形態において、P^{L}はＰ（＝Ｗ）である。一部の実施形態において、P^{L}はＰである。一部の実施形態において、P^{L}はＰ→Ｂ（Ｒ’）$_3$である。一部の実施形態において、P^{L}のＰはキラルである。一部の実施形態において、P^{L}のＰはＲｐである。一部の実施形態において、P^{L}のＰはＳｐである。一部の実施形態において、式Ｉの結合はリン酸結合又はその塩形態である。一部の実施形態において、式Ｉの結合はホスホロチオエート結合又はその塩形態である。一部の実施形態において、P^{L}はＰ＊（＝Ｗ）であり、式中、Ｐ＊はキラル結合リンである。一部の実施形態において、P^{L}はＰ＊（＝Ｏ）であり、式中、Ｐ＊はキラル結合リンである。

【０９７９】

一部の実施形態において、ＷはＯである。一部の実施形態において、ＷはＳである。一部の実施形態において、ＷはＳｅである。

【０９８０】

一部の実施形態において、Ｘは－Ｏ－である。一部の実施形態において、Ｘは－Ｓ－である。一部の実施形態において、Ｙは－Ｏ－である。一部の実施形態において、Ｚは－Ｏ－である。一部の実施形態において、Ｗは－Ｏ－であり、Ｙは－Ｏ－であり、Ｚは－Ｏ－であり、及びＸは－Ｏ－又は－Ｓ－である。一部の実施形態において、Ｗは－Ｓ－であり、Ｙは－Ｏ－であり、Ｚは－Ｏ－であり、及びＸは－Ｏ－である。

【０９８１】

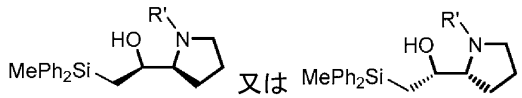
一部の実施形態において、R^{1}は、本開示に記載されるとおりのＲである。一部の実施形態において、R^{1}は－Ｈである。一部の実施形態において、R^{1}は－Ｈでない。

【０９８２】

一部の実施形態において、－Ｘ－Ｌ－R^{1}は、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１

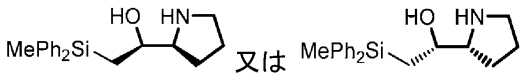
７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、又は国際公開第２０１８／０９８２６４号（これらの各々のキラル補助基／試薬は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されるものなど、例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド合成に用いられるとおりの、キラル補助基／試薬の任意選択で置換されている部分｛例えば、Ｈ－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、任意選択で置換されている［例えば、キャッピングされている（例えば、窒素で－Ｃ（Ｏ）Ｒ’を使用してキャッピングされている）］キラル補助基／試薬である｝を含むか又はそれである。一部の実施形態において、Ｈ－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化８９】



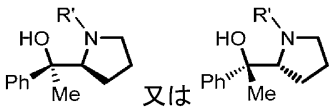
である。一部の実施形態において、Ｈ－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化９０】



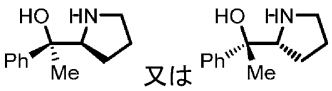
である。一部の実施形態において、Ｈ－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化９１】



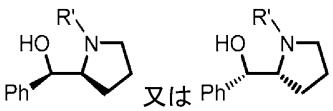
である。一部の実施形態において、Ｈ－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化９２】



である。一部の実施形態において、Ｈ－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化９３】



である。一部の実施形態において、Ｈ－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、

【化９４】



である。一部の実施形態において、Ｒ’は－Ｃ（Ｏ）Ｒである。一部の実施形態において、Ｒ’は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$である。

【０９８３】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物、例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、ＨＴＴオリゴヌクレオチド組成物等は、各々が式Ｏ－Ｉのオリゴヌクレオチド又はその塩である複数のオリゴヌクレオチドを含む。一部の実施形態において、式Ｏ－Ｉのオリゴヌクレオチドは、本開示に記載されるとおりの化学修飾

（例えば、糖修飾、塩基修飾、修飾インターヌクレオチド結合等、及びそのパターン）、立体化学（例えば、キラル結合リン等のもの、及びそのパターン）、塩基配列等を含む。一部の実施形態において、式Ｏ－Ｉのオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、表１から選択されるオリゴヌクレオチドなどのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、このオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。

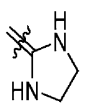
【０９８４】

一部の実施形態において、ｚは１～１０００である。一部の実施形態において、ｚ＋１は、本開示に記載されるとおりのオリゴヌクレオチド長さである。一部の実施形態において、ｚは、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、又は１９以上である。一部の実施形態において、ｚは、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、又は１４以上である。一部の実施形態において、ｚは、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１５０、又は２００以下である。一部の実施形態において、ｚは、５～５０、１０～５０、１４～５０、１４～４５、１４～４０、１４～３５、１４～３０、１４～２５、１４～１００、１４～１５０、１４～２００、１４～２５０、１４～３００、１５～５０、１５～４５、１５～４０、１５～３５、１５～３０、１５～２５、１５～１００、１５～１５０、１５～２００、１５～２５０、１５～３００、１６～５０、１６～４５、１６～４０、１６～３５、１６～３０、１６～２５、１６～１００、１６～１５０、１６～２００、１６～２５０、１６～３００、１７～５０、１７～４５、１７～４０、１７～３５、１７～３０、１７～２５、１７～１００、１７～１５０、１７～２００、１７～２５０、１７～３００、１８～５０、１８～４５、１８～４０、１８～３５、１８～３０、１８～２５、１８～１００、１８～１５０、１８～２００、１８～２５０、１８～３００、１９～５０、１９～４５、１９～４０、１９～３５、１９～３０、１９～２５、１９～１００、１９～１５０、１９～２００、１９～２５０、又は１９～３００である。一部の実施形態において、ｚは１０である。一部の実施形態において、ｚは１１である。一部の実施形態において、ｚは１２である。一部の実施形態において、ｚは１３である。一部の実施形態において、ｚは１４である。一部の実施形態において、ｚは１５である。一部の実施形態において、ｚは１６である。一部の実施形態において、ｚは１７である。一部の実施形態において、ｚは１８である。一部の実施形態において、ｚは１９である。一部の実施形態において、ｚは２０である。一部の実施形態において、ｚは２１である。一部の実施形態において、ｚは２２である。一部の実施形態において、ｚは２３である。一部の実施形態において、ｚは２４である。一部の実施形態において、ｚは２５である。一部の実施形態において、ｚは２６である。一部の実施形態において、ｚは２７である。一部の実施形態において、ｚは２８である。一部の実施形態において、ｚは２９である。一部の実施形態において、ｚは３０である。一部の実施形態において、ｚは３１である。一部の実施形態において、ｚは３２である。一部の実施形態において、ｚは３３である。一部の実施形態において、ｚは３４である。

【０９８５】

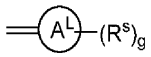
一部の実施形態において、環Ａ^{L}は二価である。一部の実施形態において、環Ａ^{L}は多価である。一部の実施形態において、環Ａ^{L}は二価であり、－Ｃｙ－である。一部の実施形態において、環Ａ^{L}は、任意選択で置換されている二価のトリアゾール環である。一部の実施形態において、環Ａ^{L}は三価であり、Ｃｙ^{L}である。一部の実施形態において、環Ａ^{L}は四価であり、Ｃｙ^{L}である。一部の実施形態において、環Ａ^{L}は、任意選択で置換されている

【化９５】

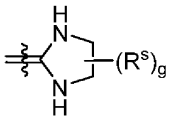


である。

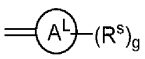
【０９８６】
一部の実施形態において、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、任意選択で置換されているアルキニルである。一部の実施形態において、－Ｘ－Ｌ－Ｒ^{1}は、－Ｃ≡Ｃ－である。一部の実施形態において、アルキニル基、例えば－Ｃ≡Ｃ－は、幾つもの試薬と様々な反応を通じて反応することができ、それにより更なる修飾を提供することができる。例えば、一部の実施形態において、アルキニル基はアジドとクリック化学を通じて反応することができる。一部の実施形態において、アジドはＲ^{1}－Ｎ$_{3}$の構造を有する。
【０９８７】
一部の実施形態において、ｇは０～２０である。一部の実施形態において、ｇは１～２０である。一部の実施形態において、ｇは１～５である。一部の実施形態において、ｇは１である。一部の実施形態において、ｇは２である。一部の実施形態において、ｇは３である。一部の実施形態において、ｇは４である。一部の実施形態において、ｇは５である。一部の実施形態において、ｇは６である。一部の実施形態において、ｇは７である。一部の実施形態において、ｇは８である。一部の実施形態において、ｇは９である。一部の実施形態において、ｇは１０である。一部の実施形態において、ｇは１１である。一部の実施形態において、ｇは１２である。一部の実施形態において、ｇは１３である。一部の実施形態において、ｇは１４である。一部の実施形態において、ｇは１５である。一部の実施形態において、ｇは１６である。一部の実施形態において、ｇは１７である。一部の実施形態において、ｇは１８である。一部の実施形態において、ｇは１９である。一部の実施形態において、ｇは２０である。
【０９８８】
一部の実施形態において、
【化９６】



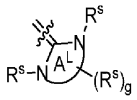
は、
【化９７】



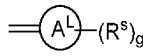
である。一部の実施形態において、
【化９８】



は、
【化９９】

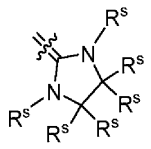


である。一部の実施形態において、
【化１００】



は、

【化１０１】



である。

【０９８９】

一部の実施形態において、ｔは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５である。一部の実施形態において、ｔは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０である。一部の実施形態において、ｔは、１～１０、１～１５、１～２０、１～２５、１～３０、２～１０、２～１５、２～２０、２～２５、２～３０、５～１０、５～１５、５～２０、５～２５、５～３０、８～１０、８～１５、８～２０、８～２５、８～３０、１０～１５、１０～２０、１０～２５又は１０～３０である。一部の実施形態において、ｔは、１～３、１～４、１～５、１～１０、２～３、２～５、２～６又は２～１０である。一部の実施形態において、ｔは１である。一部の実施形態において、ｔは２である。一部の実施形態において、ｔは３である。一部の実施形態において、ｔは４である。一部の実施形態において、ｔは５である。一部の実施形態において、ｔは６である。一部の実施形態において、ｔは７である。一部の実施形態において、ｔは８である。一部の実施形態において、ｔは９である。一部の実施形態において、ｔは１０である。一部の実施形態において、ｔは１１である。一部の実施形態において、ｔは１２である。一部の実施形態において、ｔは１３である。一部の実施形態において、ｔは１４である。一部の実施形態において、ｔは１５である。一部の実施形態において、ｔは１６である。一部の実施形態において、ｔは１７である。一部の実施形態において、ｔは１８である。一部の実施形態において、ｔは１９である。一部の実施形態において、ｔは２０である。

【０９９０】

一部の実施形態において、ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５である。一部の実施形態において、ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０である。一部の実施形態において、ｍは、１～１０、１～１５、１～２０、１～２５、１～３０、２～１０、２～１５、２～２０、２～２５、２～３０、５～１０、５～１５、５～２０、５～２５、５～３０、８～１０、８～１５、８～２０、８～２５、８～３０、１０～１５、１０～２０、１０～２５又は１０～３０である。一部の実施形態において、ｍは、１～３、１～４、１～５、１～１０、２～３、２～５、２～６又は２～１０である。一部の実施形態において、ｍは１である。一部の実施形態において、ｍは２である。一部の実施形態において、ｍは３である。一部の実施形態において、ｍは４である。一部の実施形態において、ｍは５である。一部の実施形態において、ｍは６である。一部の実施形態において、ｍは７である。一部の実施形態において、ｍは８である。一部の実施形態において、ｍは９である。一部の実施形態において、ｍは１０である。一部の実施形態において、ｍは１１である。一部の実施形態において、ｍは１２である。一部の実施形態において、ｍは１３である。一部の実施形態において、ｍは１４である。一部の実施形態において、ｍは１５である。一部の実施形態において、ｍは１６である。一部の実施形態において、ｍは１７である。一部の実施形態において、ｍは１８である。一部の実施形態において、ｍは１９である。一部の実施形態において、ｍは２０である。

【０９９１】

一部の実施形態において、ｔ＝ｍである。一部の実施形態において、ｔ＞ｍである。一部の実施形態において、ｔ＜ｍである。一部の実施形態において、ｎは、１～１０、１～１５、１～２０、１～２５、１～３０、２～１０、２～１５、２～２０、２～２５、２～

３０、５～１０、５～１５、５～２０、５～２５、５～３０、８～１０、８～１５、８～２０、８～２５、８～３０、１０～１５、１０～２０、１０～２５又は１０～３０である。一部の実施形態において、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５である。一部の実施形態において、ｎは１である。一部の実施形態において、ｎは２である。一部の実施形態において、ｎは３である。一部の実施形態において、ｎは４である。一部の実施形態において、ｎは５である。一部の実施形態において、ｎは６である。一部の実施形態において、ｎは７である。一部の実施形態において、ｎは８である。一部の実施形態において、ｎは９である。一部の実施形態において、ｎは１０である。一部の実施形態において、ｎは１１である。一部の実施形態において、ｎは１２である。一部の実施形態において、ｎは１３である。一部の実施形態において、ｎは１４である。一部の実施形態において、ｎは１５である。一部の実施形態において、ｎは１６である。一部の実施形態において、ｎは１７である。一部の実施形態において、ｎは１８である。一部の実施形態において、ｎは１９である。一部の実施形態において、ｎは２０である。

【０９９２】

一部の実施形態において、Ｘは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５である。一部の実施形態において、Ｘは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０である。一部の実施形態において、Ｘは、１～１０、１～１５、１～２０、１～２５、１～３０、２～１０、２～１５、２～２０、２～２５、２～３０、５～１０、５～１５、５～２０、５～２５、５～３０、８～１０、８～１５、８～２０、８～２５、８～３０、１０～１５、１０～２０、１０～２５、又は１０～３０である。一部の実施形態において、Ｘは、１～３、１～４、１～５、１～１０、２～３、２～５、２～６、又は２～１０である。一部の実施形態において、Ｘは１である。一部の実施形態において、Ｘは２である。一部の実施形態において、Ｘは３である。一部の実施形態において、Ｘは４である。一部の実施形態において、Ｘは５である。一部の実施形態において、Ｘは６である。一部の実施形態において、Ｘは７である。一部の実施形態において、Ｘは８である。一部の実施形態において、Ｘは９である。一部の実施形態において、Ｘは１０である。一部の実施形態において、Ｘは１１である。一部の実施形態において、Ｘは１２である。一部の実施形態において、Ｘは１３である。一部の実施形態において、Ｘは１４である。一部の実施形態において、Ｘは１５である。一部の実施形態において、Ｘは１６である。一部の実施形態において、Ｘは１７である。一部の実施形態において、Ｘは１８である。一部の実施形態において、Ｘは１９である。一部の実施形態において、Ｘは２０である。

【０９９３】

一部の実施形態において、ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５である。一部の実施形態において、ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０である。一部の実施形態において、ｙは、１～１０、１～１５、１～２０、１～２５、１～３０、２～１０、２～１５、２～２０、２～２５、２～３０、５～１０、５～１５、５～２０、５～２５、５～３０、８～１０、８～１５、８～２０、８～２５、８～３０、１０～１５、１０～２０、１０～２５、又は１０～３０である。一部の実施形態において、ｙは、１～３、１～４、１～５、１～１０、２～３、２～５、２～６、又は２～１０である。一部の実施形態において、ｙは１である。一部の実施形態において、ｙは２である。一部の実施形態において、ｙは３である。一部の実施形態において、ｙは４である。一部の実施形態において、ｙは５である。一部の実施形態において、ｙは６である。一部の実施形態において、ｙは７である。一部の実施形態において、ｙは８である。一部の実施形態において、ｙは９である。一部の実施形態において、ｙは１０である。一部の実施形態において、ｙは１１である。一部の実施形態において、ｙは１２である。一部の実施形態において、ｙは１３である。一部の実施形態において、ｙは１４である。一部の実施形態において、ｙは１５である。一部の実施形態において、ｙは１６である。一部の

実施形態において、ｙは１７である。一部の実施形態において、ｙは１８である。一部の実施形態において、ｙは１９である。一部の実施形態において、ｙは２０である。

【０９９４】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド記号の後ろに続く数字は、バッチを指示している。例えば、一部の実施形態において、ＷＶ－＃＃＃＃＃－０１は、オリゴヌクレオチドＷＶ－＃＃＃＃＃のバッチ０１を指示している。

【実施例】

【０９９５】

実施例

ここには、提供される技術（化合物（オリゴヌクレオチド、試薬等）、組成物、方法（調製、使用、評価方法等）等）の特定の例を提供した。

【０９９６】

実施例１．オリゴヌクレオチド合成

オリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物（立体的にランダムなもの及びキラル制御されたものの両方）を調製する様々な技術が公知であり、例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、又は国際公開第２０１８／２３７１９４号（これらの各々の方法及び試薬は、参照により本明細書に援用される）にあるものを含め、本開示において利用することができる。

【０９９７】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、好適なキラル補助基、例えばＤＰＳＥキラル補助基を使用して調製される。１つの例示的なオリゴヌクレオチド調製を以下に記載する。様々なオリゴヌクレオチド、例えば表１にあるもの、及びその組成物も同様に本開示に従い調製することができる。当業者が理解するとおり、条件（例えば、試薬、溶媒、反応時間等）は、様々なステップ及び／又は様々なオリゴヌクレオチドの全体的な合成に望ましい収率及び／又は純度を実現するため変更され得る。

【０９９８】

１つの例示的なオリゴヌクレオチド調製において、合成は、AEKTA OP100シンセサイザー（GE Healthcare）において３．５ｃｍ径ステンレス鋼カラム反応器を使用して８７３μｍｏｌ規模でＣＰＧ支持体を使用して（ローディング７５ｕｍｏｌ／ｇ）実施した。当業者は、他のシンセサイザー、カラム及び支持体も好適であり得ることを理解するであろう。典型的には、５段階サイクルを利用した（脱トリチル化、カップリング、キャッピング１、酸化／チオール化及びキャッピング２）。

【０９９９】

脱トリチル化は、典型的には酸性条件で、例えばトルエン中３％ＤＣＡを使用して、モニタリングシステム、例えば、４３６ｎｍでのＵＶウォッチコマンドセットによって実施した。脱トリチル化後、溶液中の脱トリチル化試薬及び放出された生成物を洗い流した。例えば、ある場合には、少なくとも４カラム容量（ＣＶ）のＡＣＮを使用して脱トリチル化試薬を洗い落とした。

【１０００】

カップリングについては、ホスホロアミダイト及び活性化剤（例えば、ＣＭＩＭＴ及びＥＴＴ）を好適な溶媒に溶解させて、それらの溶液の調製及び乾燥を、例えば３Å分子篩で、合成前に十分な時間（例えば、少なくとも４時間）にわたって行った。ホスホロアミダイトカップリングを好適なアミダイト及び活性化剤濃度で実施した。１つの例示的なランでは、０．２Ｍアミダイト溶液及び０．６Ｍ　ＣＭＩＭＴを使用してＤＰＳＥアミダイトカップリングを実施した。全てのアミダイトを好適な溶媒、例えばＡＣＮに溶解させた

が、但し、ｄＣ－Ｌ及びｄＣ－Ｄアミダイトは、通常はイソブチロニトリル（ＩＢＮ）に溶解させた。ＤＰＳＥ　ＭＯＥアミダイトは、多くの場合に２０％ＩＢＮ／ＡＣＮ　ｖ／ｖに溶解させた。ＣＭＩＭＴは、典型的にはＡＣＮに溶解させた。ある場合には、好適な量、例えば２．５当量を使用して、カラムに加える前に３３％（体積基準）のそれぞれのアミダイト溶液を６７％のＣＭＩＭＴ活性化剤とインラインで混合することにより、カップリングを実施した。カップリング混合物は、典型的には、カップリング効率を最大化するため、ある時間、例えば最低でも６分間にわたって再循環させた。一部の実施形態において、カップリングにＰＳＭアミダイトを利用することができ、ここで、ＰＳＭキラル補助基は、任意選択で後に、例えば塩基性条件下で除去され得る。一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合（例えば、ｎ００１）を調製するための修飾に、アジドイミダゾリニウム塩（例えば、２－アジド－１，３－ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェート）を利用することができる。

【１００１】

標準的なＣＥＤアミダイトカップリングは、典型的には、ＡＣＮ中０．２Ｍアミダイト溶液及び０．６Ｍ　ＥＴＴを使用して実施した。ＭＯＥ－Ｔアミダイトは、典型的には、２０％ＩＢＮ／ＡＣＮ　ｖ／ｖに溶解させた。ある場合には、好適な量、例えば２．５当量を使用して、カラムに加える前に４０％（体積基準）のそれぞれのアミダイト溶液を６０％のＥＴＴ活性化剤とインラインで混合することにより、カップリングを実施した。カップリング混合物は、典型的には、カップリング効率を最大化するため、ある時間、例えば最低でも８分間にわたって再循環させた。

【１００２】

カップリング後、好適な量の好適な溶媒、例えば、２ＣＶのＡＣＮでカラムを洗浄した。

【１００３】

ＤＰＳＥカップリングについては、次にカラムを好適な量の好適なキャッピング溶液で十分な時間にわたって、例えば、キャッピング１溶液（キャッピングＡ：無水酢酸／ルチジン／ＡＣＮ　１０／１０／８０ｖ／ｖ／ｖ）混合物で１ＣＶにわたって４分で処理してキラル補助基アミンをキャッピングした（例えば、アセチル化した）。このステップの後、カラムを好適な容量の好適な溶媒、例えば、ＡＣＮで少なくとも２ＣＶにわたって洗浄した。次に、修飾、例えばチオール化を好適な条件下で好適な試薬により、例えばチオール化にはピリジン／ＡＣＮ（１：１）中０．１Ｍキサンタンヒドリドによって６分の接触時間で１．２ＣＶにわたって実施した。チオール化後、十分な量の好適な溶媒、例えば、２ＣＶ　ＣＡＮを使用してカラムを洗浄した。キャッピング２を好適な条件、例えば、インラインで混合（１：１）した０．４ＣＶのキャッピングＡ及びキャッピングＢ（ＡＣＮ中１６％ｎ－メチルイミダゾール）試薬を使用して好適な時間（例えば、０．８分）にわたって実施し、続いて十分な量の好適な溶媒で洗浄した（例えば、２ＣＶ　ＡＣＮ洗浄）。

【１００４】

標準的なＣＥＤカップリングサイクルについては、典型的にはキャッピング１ステップはなかった。好適な条件下で、例えば、／ピリジン／H_2O（９：１）中５０ｍＭヨウ素を使用して１．５分間及び３．５当量で酸化を実施した。例えば２ＣＶ　ＡＣＮによる洗浄後、好適な条件、例えば、インラインで混合（１：１）した０．４ＣＶのキャッピングＡ及びキャッピングＢ試薬を使用して０．８分間にわたってキャッピング２を実施し、続いて十分な量の好適な溶媒で洗浄した（例えば、２ＣＶ　ＡＣＮ洗浄）。

【１００５】

複数のサイクルを実施して、所望のオリゴヌクレオチド配列を実現した。

【１００６】

切断及び脱保護：様々な技術を利用して、立体的にランダムなインターヌクレオチド結合のシアノエチル（ＣＮＥＴ）基を除去することができ、例えば、１つの調製では、これを５ＣＶにわたる２０％ＤＥＡによる１５分間のオンカラム処理によって除去した。次に支持体を、典型的には一定の不活性ガス流下、例えば窒素流下で、ある時間（例えば、１５分）にわたって乾燥させた。乾燥後、カラムをアンパッキングし、支持体を好適な容器

、例えば８００ｍＬ圧力ボトルに移した。次に、例えば、１ｍｍｏｌのオリゴヌクレオチド当たり１００ｍＬの溶液を作製するため、ＤＭＳＯ、水、ＴＥＡ及びＴＥＡ－３ＨＦを３９：８：１：２．５のｖ／ｖ比で混合することによって作製した１Ｍ　ＴＥＡ－ＨＦ溶液により、オリゴヌクレオチドが結合した固体支持体を処理することにより、好適な条件下でＤＰＳＥ基を除去した。次にこの混合物をインキュベーター振盪機において２５℃で、ある時間、例えば６時間にわたって振盪した。混合物を冷却し（氷浴）、次に好適な量の塩基、例えば、１ｍｍｏｌのオリゴヌクレオチド当たり２００ｍＬのアンモニア水を加えた。次にこの混合物を好適な温度、例えば４５℃で、好適な時間、例えば１６時間にわたって振盪した。次に混合物をろ過し（０．２～１．２μｍフィルタ）、ケーキを水でリンスした。ろ液リカーを得て、これをＵＰＬＣによって分析し、４５％ＦＬＰの純度が得られた－とりわけ、本開示の技術は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを高い収率及び／又は粗純度でもたらすことができる。生成物オリゴヌクレオチドは、幾つもの技術、例えば、ＨＰＬＣ、ＬＣＭＳ、ＨＲＭＳ等を用いて特徴付け、定量化することができる。定量化は、当技術分野で利用可能な幾つもの技術を利用して実施され得る。１つの調製では、定量化は、NanoDrop one分光光度計（Thermo Scientific）を使用して行った。例として、ある調製では、８０，０００ＯＤの収率が達成された。

【１００７】

精製及び脱塩：オリゴヌクレオチドの精製及び／又は脱塩には、多くの技術を利用することができる。１つの手順では、TSKgel 15Q（TOSOH Biosciences）を充填したAgilent Load & Lockカラム（２．５ｃｍ×３０ｃｍ）に粗製オリゴヌクレオチドをロードした。精製は、２０ｍＭ　ＮａＯＨ及び２．５Ｍ　ＮａＣｌを溶離液として使用して、AEKTA 150 Pure（GE Healthcare）で実施した。画分を分析し、プールして、８５％以上のＦＬＰ純度の材料を得た。次にこの精製した材料を２Ｋ再生セルロース膜で脱塩し、続いて凍結乾燥して、オリゴヌクレオチドを白色の粉末として得た。この材料は、追加の化学的部分とのコンジュゲーション、例えば、以下に記載するＭｏｄ００１及びＭｏｄ０８３の付加を含め、様々な目的で使用することができる。

【１００８】

実施例２．提供されるオリゴヌクレオチドは、その標的のレベルを有効に低下させることができる

提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物の特性及び／又は活性の評価には、様々な技術を利用することができる。一部のかかる技術を本例に記載する。当業者は、他の多くの技術を容易に利用し得ることを理解する。本明細書において実証されるとおり、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、例えば、その標的ＨＴＴ核酸のレベルを低下させることにおいて、とりわけ高活性であり得る。

【１００９】

ヒト／ＮＨＰ（非ヒト霊長類）ＨＴＴ配列セット（そのサブセットは、対応するマウスＨＴＴ配列と０又は１個のミスマッチを有する）、及びマウス／ラットＨＴＴ配列セット（そのサブセットは、対応するヒト／ＮＨＰ配列と１個のミスマッチを有する）を含め、様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドを設計し、構築した。ＨＴＴのノックダウンをインビトロで細胞において１つの又はある範囲の濃度で試験すること、及びIC_{50}を含め、幾つものＨＴＴオリゴヌクレオチドを試験した。

【１０１０】

使用した細胞には、ヒト及びマウス細胞が含まれる。ある場合には、ｉＰＳＣニューロンを使用した。ある場合には、Ｎｅｕｒｏ２細胞又は他の細胞を使用した。

【１０１１】

ＨＴＴオリゴヌクレオチド活性及びIC_{50}値をインビトロで決定するための例示的なプロトコル：ＨＴＴオリゴヌクレオチド活性の決定のため、Lipofectamine 2000（Invitrogen）を製造者が推奨するとおり使用して、９６ウェルプレート、約１５，０００細胞／ウェルを使用して異なる濃度のオリゴヌクレオチドをヒト又はマウス細胞にトランスフェクトした。２４又は４８時間の処理後、SV96全ＲＮＡ単離キット（Promega）を使用

して全ＲＮＡを抽出した。High-Capacityｃ ＤＮＡ逆転写キット（Thermo Fisher）を製造者の指示に従い使用してＲＮＡ試料からのｃＤＮＡ作製を実施し、CFX SystemでiQ Multiplex Powermix（Bio-Rad）を使用してｑＰＣＲ分析を実施した。ｍＲＮＡノックダウンレベルは、モック処理（ΔΔＣｔ）に対する残留％ｍＲＮＡとして計算し、残留％ｍＲＮＡに対するオリゴヌクレオチド濃度の３パラメータ曲線当てはめによりＩＣ５０値を決定した。

【１０１２】

一部の実験では、オリゴヌクレオチドはリポフェクタミンを使用して送達するか、又はジムノシスで（例えば、フリーアップテイクによって）送達した。様々なスクリーニングアッセイにおいて、オリゴヌクレオチドは１０ｕＭの濃度で試験し、ジムノシスで送達した。一部の実験では、残留ＨＴＴ ｍＲＮＡレベル（オリゴヌクレオチドの送達後の）を、ＨＴＴ以外の遺伝子の発現レベルである標準と比べて試験した。一部の実験については、レプリケートの結果を示す。

【１０１３】

一部の実験では、試験したオリゴヌクレオチドは、ウィング－コア－ウィングフォーマットを有する。一部の実験では、試験したオリゴヌクレオチドは、対称又は非対称フォーマットを有する（例えば、ここで、５’ウィングと３’ウィングとが、それぞれ同じ又は異なる糖修飾及びそのパターンを有する）。

【１０１４】

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドの詳細は、本明細書の表１に提供する。

【１０１５】

ＨＴＴオリゴヌクレオチドをインビトロで細胞において、５ｎＭの濃度で、２４時間の期間にわたって試験した（例えば、細胞をオリゴヌクレオチドで処理してから２４時間後にＨＴＴ ｍＲＮＡレベルを決定した）。数字は、ｈＳＦＲＳ９標準に対する相対的な残留ｈＨＴＴ（ヒトＨＴＴ）ｍＲＮＡ量を示している。一部の表において、１００．０は１００％のｈＨＴＴ ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表すことになり；及び０．０は０．０％のｈＨＴＴ ｍＲＮＡ残留率（１００．０％のノックダウン）を表すことになる。一部の実験において、国際公開第２０１７０１５５５５号及び国際公開第２０１７１９２６６４号に詳述されるとおり、様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドを選択性（ｍｕＨＴＴ対ｗｔＨＴＴ）に関してデュアルルシフェラーゼアッセイで試験した。端的には、これらの実験の一部では、以下のプロトコルを用いた：ＳＮＰのｍｕ又はｗｔアイソフォームを含む２５０個のヌクレオチド断片を含むｍｕ又はｗｔベクター（ｐｓｉＣＨＥＣＫ２）とＨＴＴオリゴヌクレオチドとのＣｏｓ７細胞におけるコトランスフェクション；曝露時間：２４又は４８時間；デュアルルシフェラーゼアッセイ（Promega、Madison, WI）を用いたルミネセンスウミシイタケ／ホタルの測定；及びＨＴＴオリゴヌクレオチドからのＲ／Ｆを－ｖｅ対照のＲ／Ｆで正規化。

【１０１６】

ニューロン活動アッセイ

・Agilent Bravo液体ハンドリングプラットフォーム（Agilent、Santa Clara, CA, USA）を使用して、Matrigel（登録商標）（Corning、Corning, NY, USA）をコートした３８４ウェルプレートにヒトｉＰＳＣ由来ニューロンをプレーティングした。

・プレーティングの２４時間後、一定濃度のＡＳＯを含有する新鮮培地に培地を交換し、ジムノシス（フリーアップテイク）条件下で細胞をＡＳＯと共に７日間インキュベートさせておいた。

・処理後７日目、細胞を溶解させて、QuantiGene（商標）シングルプレックス分岐ＤＮＡアッセイ（Thermo Fisher、Waltham, MA, USA）を用いてｍＲＮＡを定量化した。

・ヒトＨＴＴ ｍＲＮＡを定量化し、ヒトチューブリンを用いてレベルを正規化した。データは、ノンターゲティング対照に対する変化倍数として表した。

【１０１７】

選択的レポーターアッセイ

・psiCHECK（商標）－２ベクターシステム（Promega、Madison, WI, USA）のウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子（ｈＲｌｕｃ）の３’－非翻訳領域（ＵＴＲ）に、目的のＳＮＰを含むヒトＨＴＴ遺伝子（ＮＭ＿００２１１１）の断片をクローニングした。
・９６ウェルプレートにおいて、突然変異体又は野生型のいずれかのＳＮＰを含むベクターをサル腎臓由来ＣＯＳ－７細胞に０．０３～５０ｎＭの範囲の濃度のＡＳＯと共にコトランスフェクトした。
・トランスフェクションの４８時間後、プレートをDual-Glo（登録商標）ルシフェラーゼアッセイシステム（Promega）で処理し；内部対照、ホタルルシフェラーゼに対する相対的なウミシイタケルシフェラーゼレベルに基づきＡＳＯの選択性を決定した。

【１０１８】

一部のインビトロ実験では、ＨＥＫ２９３細胞において様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドを試験した。一部のインビトロ実験では、ＨＴＴを標的化しない対照オリゴヌクレオチド（時にｃＡＳＯと称される）を使用した。一部のインビトロ実験では、陰性対照オリゴヌクレオチドは、ＨＴＴを標的化しないＷＶ－９４９１であった。

【１０１９】

一部のＨＴＴオリゴヌクレオチドは、マウスにおいても試験した（例えば、Ｃ５７ＢＬ６野生型マウス又は他のマウス）。

【１０２０】

インビボでのＨＴＴオリゴヌクレオチド活性の決定：全ての動物処置は、Biomere（Worcester, MA）においてＩＡＣＵＣガイドラインに従い実施した。雄６～８週齢Ｃ５７ＢＬ／６マウスに、１日目に肩甲骨間部への皮下投与によって所望のオリゴヌクレオチド濃度で１０ｍＬ／ｋｇの用量を与えた。動物を（例えば、８日目に）CO_2窒息により安楽死させた後、続いて生理食塩水で心灌流し、肝臓試料を採取し、ドライアイスで急速凍結した。全ＲＮＡ抽出、ｃＤＮＡ作製及びｑＰＣＲ測定を、インビトロオリゴヌクレオチド活性の決定について記載されるとおり実施した。

【１０２１】

インビボ研究

・伸長ＣＡＧリピートを有する完全長ヒトｍＨＴＴ遺伝子を発現するＨＤマウスを２つの脳室内（ＩＣＶ）５０μｇ用量のＡＳＯで治療し、最後の用量から７日後に安楽死させた。QuantiGene（商標）シングルプレックス分岐ＤＮＡアッセイ（Thermo Fisher）を用いてＨＴＴレベルを定量化し、マウスチューブリンで正規化した。データは、ノンターゲティング対照に対する変化倍数として表した。

【１０２２】

様々な対照オリゴヌクレオチドを使用しており（図示していないデータに含む）、以下が挙げられる。

【１０２３】

【表１３５】

オリゴヌクレオチド	配列	立体化学	注記
WV-1061	mG * mU * mA * mG * mG * A * G * T * A * G * T * G * A * A * A * mG * mG * mC * mC * mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	psiCHECK2 の+ve ルシフェラーゼ 対照
WV-1062	mGmUmAmGmG * A * G * T * A * G * T * G * A * A * A * mGmGmCmCmA	OOOOXXXXXX XXXXXOOOO	psiCHECK2 の+ve ルシフェラーゼ 対照
WV-1063	mG * mU * mA * mG * mG * A * G * T * A * G * T * G * A * A * A * G * G * C * C * A	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	psiCHECK2 の+ve ルシフェラーゼ 対照
WV-1064	mC * mU * mC * mU * mU * A * C * T * G * T * G * C * T * G * T * mG * mG * mA * mC * mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	psiCHECK2 の陰性 ルシフェラーゼ対照
WV-1065	mCmUmCmUmU * A * C * T * G * T * G * C * T * G * T * mGmGmAmCmA	OOOOXXXXXX XXXXXOOOO	psiCHECK2 の陰性 ルシフェラーゼ対照
WV-1066	mC * mU * mC * mU * mU * A * C * T * G * T * G * C * T * G * T * G * G * A * C * A	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX	psiCHECK2 の陰性 ルシフェラーゼ対照

【１０２４】

更なる陰性対照オリゴヌクレオチドとしては、以下が挙げられる。

【１０２５】

【表１３６】

オリゴヌクレオチド	配列	立体化学
WV-2376	mC * mCmUmUmC * C * C * T * G * A * A * G * G * T * T * mCmCmUmC * mC	XOOOXXXXXX XXXXXOOOX
WV-2431	mC * SmCmUmUmC * SC * SC * ST * SG * SA * SA * SG * RG * ST * ST * SmCmCmUmC * SmC	SOOOSSSSSS SRSSSOOOS

【１０２６】

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、それが野生型及び／又は突然変異ＨＴＴｍＲＮＡ又はタンパク質の活性、レベル及び／又は発現をノックダウンする能力に関して試験した。

【１０２７】

表２．特定のオリゴヌクレオチドの活性

１１位にＳＮＰを含むＨＴＴオリゴヌクレオチドが、ＳＮＰに対応する野生型（ｗｔ）及び突然変異体（ｍ）ＨＴＴをノックダウンする能力に関してインビトロで試験した。これらのオリゴヌクレオチドは化学及び立体化学（又はそのパターン）が異なる。オリゴヌクレオチドは３０ｎＭ、３ｎＭ又は０．３ｎＭで試験し、数字は、対照と比較したウミシイタケ／ホタル比のパーセンテージとして表した、オリゴヌクレオチド処理後に残留しているＨＴＴ（ｗｔ又はｍ）のパーセンテージを表す。レプリケートデータの結果を示す。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。

【１０２８】

【表１３７】

30 nM						
オリゴヌクレオチド	突然変異体			野生型		
ONT-437	0.98	1.01	1.00	1.02	0.96	1.00
ONT-211	1.00	0.98	1.03	0.99	1.00	1.02
WV-918	0.05	0.04	0.04	0.14	0.16	0.14
WV-922	0.10	0.10	0.10	0.12	0.11	0.12
WV-938	0.77	0.81	0.83	0.97	0.91	0.96

3 nM						
オリゴヌクレオチド	突然変異体			野生型		
ONT-437	1.09	1.00	0.97	0.96	1.00	1.19
ONT-211	0.96	1.00	1.01	0.93	1.00	1.00
WV-918	0.43	0.41	0.41	0.72	0.73	0.74
WV-922	0.35	0.33	0.33	0.43	0.43	0.48
WV-938	1.05	1.02	1.02	1.03	1.02	1.12

0.3 nM						
オリゴヌクレオチド	突然変異体			野生型		
ONT-437	1.16	0.90	1.00	0.91	1.00	1.09
ONT-211	1.24	0.99	1.00	0.97	1.00	1.18
WV-918	1.09	1.03	1.10	1.03	1.09	1.16
WV-922	1.17	1.02	1.00	0.95	1.07	1.13
WV-938	1.15	0.99	1.00	0.96	0.89	1.11

【１０２９】

表３．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々な位置（５’末端から数えてＰ０８～Ｐ１３）におけるＳＮＰ並びに種々の立体化学パターン及び／又は種々の２’－修飾（又はそのパターン）を含む様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、ＳＮＰに対応する野生型（ｗｔ）及び突然変異体（ｍ）ＨＴＴをノックダウンするその能力をインビトロで試験した。結果は以下に示す。細胞を３．３ｎＭ、１０ｎＭ又は３０ｎＭの濃度のオリゴヌクレオチドで処理した。数字は、オリゴヌクレオチドによる処理後に残ったｍｕＨＴＴ又はｗｔＨＴＴ　ｍＲＮＡの％を表す；数字はレプリケート実験の平均値であり、近似である。１００．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。

【１０３０】

【表１３８】

P08

3.3 nM		
WV-909	78	muHTT
	80	wtHTT
WV-915	72	muHTT
	86	wtHTT
WV-921	81	muHTT
	84	wtHTT
WV-925	78	muHTT
	76	wtHTT
WV-929	78	muHTT
	86	wtHTT
WV-935	80	muHTT
	86	wtHTT
WV-941	82	muHTT
	89	wtHTT

10 nM		
WV-909	69	muHTT
	81	wtHTT
WV-915	42	muHTT
	60	wtHTT
WV-921	62	muHTT
	55	wtHTT
WV-925	55	muHTT
	42	wtHTT
WV-929	59	muHTT
	63	wtHTT
WV-935	72	muHTT
	89	wtHTT
WV-941	84	muHTT
	83	wtHTT

30 nM		
WV-909	43	muHTT
	72	wtHTT
WV-915	23	muHTT
	46	wtHTT
WV-921	28	muHTT
	40	wtHTT
WV-925	23	muHTT
	28	wtHTT
WV-929	33	muHTT
	42	wtHTT
WV-935	52	muHTT
	70	wtHTT
WV-941	68	muHTT
	77	wtHTT

【１０３１】

【表１３９】

P09

3.3 nM		
WV-908	92	muHTT
	100	wtHTT
WV-920	60	muHTT
	119	wtHTT
WV-924	66	muHTT
	97	wtHTT
WV-928	104	muHTT
	102	wtHTT
WV-934	116	muHTT
	115	wtHTT
WV-940	111	muHTT
	120+	wtHTT

10nM		
WV-908	64	muHTT
	89	wtHTT
WV-920	36	muHTT
	72	wtHTT
WV-924	34	muHTT
	45	wtHTT
WV-928	51	muHTT
	74	wtHTT
WV-934	52	muHTT
	89	wtHTT
WV-940	88	muHTT
	103	wtHTT

30nM		
WV-908	24	muHTT
	67	wtHTT
WV-920	15	muHTT
	35	wtHTT
WV-924	17	muHTT
	23	wtHTT
WV-928	18	muHTT
	40	wtHTT
WV-934	22	muHTT
	52	wtHTT
WV-940	49	muHTT
	66	wtHTT

【１０３２】

【表１４０】

P10

3.3nM		
WV-907	70	muHTT
	112	wtHTT
WV-913	69	muHTT
	97	wtHTT
WV-919	54	muHTT
	80	wtHTT
WV-923	89	muHTT
	85	wtHTT
WV-927	70	muHTT
	92	wtHTT
WV-933	70	muHTT
	117	wtHTT
WV-939	113	muHTT
	99	wtHTT

10nM		
WV-907	42	muHTT
	70	wtHTT
WV-913	29	muHTT
	45	wtHTT
WV-919	20	muHTT
	40	wtHTT
WV-923	64	muHTT
	60	wtHTT
WV-927	38	muHTT
	50	wtHTT
WV-933	41	muHTT
	62	wtHTT
WV-939	74	muHTT
	92	wtHTT

30nM		
WV-907	16	muHTT
	62	wtHTT
WV-913	8	muHTT
	25	wtHTT
WV-919	9	muHTT
	15	wtHTT
WV-923	29	muHTT
	37	wtHTT
WV-927	24	muHTT
	27	wtHTT
WV-933	17	muHTT
	37	wtHTT
WV-939	60	muHTT
	94	wtHTT

【１０３３】

【表１４１】

P11

3.3nM				10nM		
WV-906	94	muHTT		WV-906	60	muHTT
	99	wtHTT			98	wtHTT
WV-918	68	muHTT		WV-918	37	muHTT
	99	wtHTT			71	wtHTT
WV-922	70	muHTT		WV-922	48	muHTT
	72	wtHTT			57	wtHTT
WV-926	89	muHTT		WV-926	60	muHTT
	88	wtHTT			85	wtHTT
WV-932	78	muHTT		WV-932	47	muHTT
	80	wtHTT			72	wtHTT
WV-938	92	muHTT		WV-938	91	muHTT
	96	wtHTT			94	wtHTT

30nM		
WV-906	35	muHTT
	64	wtHTT
WV-918	15	muHTT
	31	wtHTT
WV-922	21	muHTT
	29	wtHTT
WV-926	23	muHTT
	47	wtHTT
WV-932	21	muHTT
	44	wtHTT
WV-938	49	muHTT
	90	wtHTT

【１０３４】

【表１４２】

P12

3.3nM				10nM		
WV-905	90	muHTT		WV-905	72	muHTT
	92	wtHTT			77	wtHTT
WV-911	91	muHTT		WV-911	46	muHTT
	97	wtHTT			59	wtHTT
WV-917	87	muHTT		WV-917	51	muHTT
	102	wtHTT			71	wtHTT
WV-931	93	muHTT		WV-931	69	muHTT
	94	wtHTT			101	wtHTT
WV-937	88	muHTT		WV-937	75	muHTT
	89	wtHTT			92	wtHTT

30nM		
WV-905	53	muHTT
	98	wtHTT
WV-911	22	muHTT
	38	wtHTT
WV-917	26	muHTT
	54	wtHTT
WV-931	60	muHTT
	77	wtHTT
WV-937	92	muHTT
	93	wtHTT

【１０３５】
【表１４３】

P13

3.3nM				10nM		
WV-904	88	muHTT		WV-904	46	muHTT
	101	wtHTT			74	wtHTT
WV-910	73	muHTT		WV-910	29	muHTT
	80	wtHTT			48	wtHTT
WV-916	71	muHTT		WV-916	32	muHTT
	88	wtHTT			47	wtHTT
WV-930	60	muHTT		WV-930	34	muHTT
	72	wtHTT			48	wtHTT
WV-936	111	muHTT		WV-936	67	muHTT
	98	wtHTT			80	wtHTT

30nM		
WV-904	19	muHTT
	44	wtHTT
WV-910	10	muHTT
	18	wtHTT
WV-916	30	muHTT
	37	wtHTT
WV-930	43	muHTT
	44	wtHTT
WV-936	40	muHTT
	67	wtHTT

【１０３６】

表４．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、それがｍｕＨＴＴ又はｗｔＨＴＴタンパク質のレベルを減少させる能力に関してインビトロで試験した。この実験では、ＨＴＴを標的化しない対照オリゴヌクレオチドとＨＴＴオリゴヌクレオチドＷＶ－９１７を比較した。オリゴヌクレオチドは３０ｎＭ又は３ｎＭで試験した。数字は、ＧＡＰＤＨと比べたＨＴＴタンパク質（ｗｔ又はｍ）発現の定量化を表す。１．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。

【１０３７】

【表１４４】

	突然変異体 HTT		wt HTT	
対照 30 nM	1.06	0.94	0.96	1.04
WV-917 30 nM	0.18	0.19	0.71	0.75
対照 3 nM	0.78	1.22	0.96	1.04
WV-917 3 nM	0.25	0.17	1.14	1.08

【１０３８】

表５．特定のオリゴヌクレオチドの活性

それぞれ、立体的にランダムな、又は立体的に純粋なＨＴＴオリゴヌクレオチドＷＶ－１５１０及びＷＶ－１５１１について、それがＳＮＰに対応する野生型（ｗｔ）及び突然変異体（ｍ）ＨＴＴをノックダウンする能力に関してインビトロで試験した。結果は以下に示す。細胞は、０．９ｎＭ、１．８ｎＭ、３．８ｎＭ、７．５ｎＭ、１５ｎＭ、又は３０ｎＭの濃度のオリゴヌクレオチドで処理した。数字は、オリゴヌクレオチドによる処理後に残った（対照に対する）ｍｕＨＴＴ又はｗｔＨＴＴ　ｍＲＮＡの％を表す；数字はレプリケート実験の平均値である。１．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。

【１０３９】

【表１４５】

WV-1510	mt HTT				wt HTT			
30 nM	0.05	0.01	0.03	0.03	0.51	0.11	0.37	0.26
15 nM	0.09	0.09	0.05	0.09	0.89	0.84	0.46	0.86
7.5 nM	0.03	0.01	0.21	0.23	0.30	0.18	1.57	1.57
3.8 nM	0.51	0.47	0.52	0.41	1.26	1.47	1.84	1.27
1.8 nM	0.31	0.47	0.72	0.12	2.46	1.21	1.76	0.40
0.9 nM	0.80	0.65	0.76		1.42	1.27	1.33	0.66

WV-1511	mt HTT				wt HTT			
30 nM	0.15	0.17	0.12		1.41	1.35	0.93	2.16
15 nM		0.16		0.42	2.50	1.24	2.82	2.07
7.5 nM	0.39	0.64	0.60	0.76	0.65	2.45	2.30	2.39
3.8 nM	1.04		1.41	1.39	1.51	0.28	2.50	2.64
1.8 nM	1.76	0.26	1.44	0.29	2.55	1.80	2.11	1.96
0.9 nM	0.20	0.61	0.29	1.19	1.20	0.68	0.40	1.76

【１０４０】

表６．特定のオリゴヌクレオチドの活性

種々の位置におけるＳＮＰ、及び／又は種々の立体化学パターン及び／又は種々の２’－修飾（又はそのパターン）を含む様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、それがＳＮ

Ｐに対応する野生型（ｗｔ）及び突然変異体（ｍ）ＨＴＴをノックダウンする能力に関してインビトロで試験した。結果は以下に示す。細胞は、１０ｎＭ又は３０ｎＭの濃度のオリゴヌクレオチドで処理した。数字は、オリゴヌクレオチドによる処理後に残った（対照に対する）ｍｕＨＴＴ又はｗｔＨＴＴ　ｍＲＮＡの％を表す；数字はレプリケート実験の平均値である。１．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。試験は４８時間実施した。Δ、特定の濃度の特定のオリゴヌクレオチドによるＭＵとＷＴとのノックダウンの差。

【１０４１】

【表１４６】

48 時間スクリーン	30 nM			10 nM		
オリゴヌクレオチド	MU HTT	WT HTT	Δ	MU HTT	WT HTT	Δ
WV-993 (対照)	1.00	1.01	0.00	1.00	1.00	0.00
WV-1077	0.91	1.07	0.17	0.98	1.08	0.10
WV-1078	0.32	0.47	0.15	0.69	0.83	0.15
WV-1079	0.78	0.77	-0.01	0.87	0.88	0.01

【１０４２】

【表１４７】

WV-1080	0.67	0.63	-0.04	0.82	0.93	0.11
WV-1081	0.81	0.72	-0.09	0.83	0.97	0.13
WV-1082	0.80	1.00	0.20	0.91	1.06	0.15
WV-1083	0.65	0.93	0.29	0.88	1.04	0.16
WV-1084	0.69	0.90	0.21	0.96	0.95	-0.01
WV-1508	0.66	0.88	0.23	0.86	0.96	0.10
WV-1509	0.31	0.83	0.52	0.63	0.98	0.35
WV-2023	0.38	0.91	0.53	0.66	0.90	0.24
WV-2024	0.59	1.18	0.60	0.90	1.10	0.20
WV-2025	0.65	0.99	0.34	0.83	1.02	0.19
WV-2026	0.41	0.74	0.32	0.79	1.06	0.27
WV-2027	0.50	0.90	0.39	0.80	1.01	0.20
WV-2028	0.45	0.79	0.34	0.79	0.87	0.09
WV-2029	0.56	0.77	0.21	0.87	0.97	0.10
WV-2030	0.28	0.66	0.38	0.71	0.80	0.09
WV-2031	0.30	0.58	0.28	0.58	0.80	0.22
WV-2032	0.28	0.53	0.26	0.58	0.70	0.12
WV-2033	0.31	0.58	0.27	0.69	0.76	0.07
WV-2034	0.31	0.51	0.19	0.68	0.97	0.29
WV-2035	0.22	0.52	0.30	0.54	0.82	0.28
WV-2036	0.31	0.48	0.17	0.62	0.73	0.12
WV-2037	0.23	0.48	0.25	0.55	0.69	0.14
WV-2038	0.23	0.61	0.38	0.49	0.81	0.32
WV-2039	0.36	0.60	0.24	0.71	0.84	0.13
WV-2040	0.30	0.51	0.21	0.60	0.76	0.17
WV-2041	0.26	0.63	0.36	0.63	0.82	0.19
WV-2042	0.27	0.53	0.26	0.66	0.86	0.21
WV-2043	0.53	0.64	0.12	0.91	0.90	-0.01
WV-2044	0.47	0.61	0.14	0.81	0.88	0.07
WV-2045	0.47	0.78	0.30	0.76	0.89	0.14
WV-2046	0.60	0.91	0.31	0.80	0.87	0.07
WV-2047	0.50	0.57	0.07	0.81	0.77	-0.04
WV-2048	0.58	0.63	0.05	0.79	0.78	-0.02
WV-2049	0.55	0.69	0.13	0.87	0.86	-0.01
WV-2050	0.62	0.77	0.15	0.98	0.98	0.01
WV-2051	0.50	0.49	0.00	0.80	0.72	-0.08
WV-2052	0.47	0.55	0.08	0.79	0.71	-0.09
WV-2053	0.55	0.59	0.03	0.85	0.79	-0.06
WV-2054	0.49	0.56	0.07	0.75	0.78	0.03
WV-2055	0.54	0.63	0.09	0.90	0.96	0.06

【１０４３】

【表１４８】

WV-2056	0.50	0.64	0.14	0.75	0.71	-0.04
WV-2057	0.51	0.81	0.30	0.71	0.95	0.24
WV-2058	0.71	0.89	0.18	1.03	1.10	0.07
WV-2059	0.68	1.01	0.33	0.91	1.00	0.08
WV-2060	0.43	0.81	0.38	0.72	0.94	0.22
WV-2061	0.46	0.96	0.50	0.79	1.04	0.25
WV-2062	0.53	0.83	0.30	0.82	1.03	0.21
WV-2063	0.61	0.92	0.30	0.85	0.99	0.14
WV-2064	0.33	0.77	0.44	0.67	0.99	0.32
WV-2065	0.30	0.65	0.35	0.64	0.92	0.28
WV-2066	0.25	0.56	0.31	0.69	0.79	0.10
WV-2067	0.25	0.59	0.34	0.56	0.91	0.35
WV-2068	0.22	0.52	0.31	0.52	0.78	0.26
WV-2069	0.12	0.33	0.22	0.36	0.69	0.33
WV-2070	0.20	0.52	0.32	0.58	0.84	0.26
WV-2071	0.18	0.35	0.17	0.40	0.65	0.25
WV-2072	0.17	0.46	0.29	0.35	0.73	0.38
WV-2073	0.36	0.66	0.30	0.69	0.95	0.26
WV-2074	0.20	0.46	0.26	0.60	0.78	0.18
WV-2075	0.18	0.51	0.33	0.46	0.85	0.39
WV-2076	0.18	0.69	0.50	0.51	0.84	0.32
WV-2077	0.85	1.04	0.19	1.07	1.20	0.13
WV-2078	0.71	1.00	0.29	1.02	1.14	0.12
WV-2079	0.62	1.01	0.39	0.83	1.15	0.32
WV-2080	0.59	1.04	0.45	0.95	1.09	0.15
WV-2081	0.81	0.91	0.10	0.99	1.11	0.12
WV-2082	0.83	0.95	0.11	0.96	0.92	-0.04
WV-2083	0.76	1.03	0.27	0.98	1.13	0.15
WV-2084	0.86	1.13	0.28	1.03	1.01	-0.01
WV-2085	0.69	0.70	0.01	0.89	1.03	0.14
WV-2087	0.78	0.87	0.10	1.00	1.07	0.08
WV-2088	0.98	1.02	0.03	1.11	1.15	0.04
WV-2089	0.91	1.06	0.15	1.10	1.14	0.03
WV-2090	0.73	0.72	-0.01	0.93	0.89	-0.04

【１０４４】

表７Ａ～７ＣＢ　特定のオリゴヌクレオチドの活性

ある実験では、カニクイザルにおける単回投与後のＷＶ－２０２２及び２回の隔週髄腔内投与後のＷＶ－１０９２の体内分布を試験した。

【１０４５】

【表１４９】

表 7A. この実験のセットアップは、以下のとおりであった:

群番号	動物番号	被験物質	用量レベル (mg/動物)	雄動物の数	用量	Sac 日
1	12, 24	WVE-2022	4	2	D1	D4
2	6,8	媒体(PBS)	0	2	D1, D15	D29

Sac, 犠牲死

用量容積=0.5ml/動物

[a] 群 5 の 2 回目の用量は 6mg であった

群 1 から 2 番及び 4 番を 12 番及び 24 番に取り換えた

追加のデータは示さない。

【１０４６】
【表１５０】

表 7B. サル血漿 WV-2022 レベルを以下に示し、ここで数字は血漿 WV-2022 レベル(ng/ml)を示している

	PBS			WV-2022	
投与前-1 日目	0	0	0	0	
6	0	0	0	799	433
24	0	0	0	94	121
96	0	0	0	0	0

【１０４７】

表８．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＳＮＰ　ｒｓ７６８５６８６に対する様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、ＳＮＰ位置：Ｃ（ｗｔ）又はＴ（ｍｕ）における塩基の選択性に関してインビトロで試験した。データは以下に示す。ＨＴＴオリゴヌクレオチドＷＶ－２２６９、ＷＶ－２２７０、ＷＶ－２２７１、ＷＶ－２２７２、ＷＶ－２３７４、及びＷＶ－２３７５が、ＳＮＰ　ｒｓ７６８５６８６に対応する野生型（－ＷＴ）及び突然変異体（－ＭＵ）ＨＴＴをノックダウンする能力に関してインビトロで試験した。これらのオリゴヌクレオチドは化学及び立体化学（又はそのパターン）が異なる。オリゴヌクレオチドは、記載される濃度で試験し、数字は、オリゴヌクレオチド処理後に残留しているＨＴＴ（ｗｔ又はｍ）の割合を表す。レプリケートデータの結果を示す。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１００．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。濃度はｎＭ単位のｅｘｐ１０として提供する。ＳＤ、標準偏差。Ｎ、レプリケート回数。

【１０４８】

【表１５１】

濃度	WV-2269-MU			WV-2269-WT		
濃度	平均値	SD	N	平均値	SD	N
1.699	56.8	13.0	2	66.3	5.2	2
1.477	62.9	11.2	2	66.0	0.6	2
1.176	84.0	4.4	2	85.5	6.6	2
0.875	117.5	2.0	2	90.9	2.6	2
0.574	100.1	3.3	2	99.6	0.3	2
0.273	124.7	0.9	2	99.8	10.2	2
-0.028	113.0	20.4	2	96.8	8.3	2
-0.329	83.7	18.2	2	102.0	18.7	2

	WV-2270-MU			WV-2270-WT		
濃度	平均値	SD	N	平均値	SD	N
1.699	46.2	3.1	2	72.9	0.7	2
1.477	61.1	11.1	2	76.7	4.4	2
1.176	82.9	10.8	2	98.4	7.4	2
0.875	93.3	2.4	2	101.4	4.5	2
0.574	104.2	5.4	2	105.6	0.8	2
0.273	112.9	4.8	2	96.7	2.0	2
-0.028	112.5	1.5	2	95.4	3.8	2
-0.329	103.3	2.0	2	99.2	9.6	2

	WV-2271-MU			WV-2271-WT		
濃度	平均値	SD	N	平均値	SD	N
1.699	40.4	12.8	2	77.1	9.0	2
1.477	47.4	9.8	2	86.5	8.7	2
1.176	67.5	2.5	2	89.6	1.9	2
0.875	76.5	0.5	2	95.0	3.0	2
0.574	90.3	1.9	2	108.3	10.6	2
0.273	112.0	10.9	2	99.0	5.2	2
-0.028	110.1	0.5	2	98.4	4.2	2
-0.329	99.2	0.4	2	98.5	1.2	2

【１０４９】

【表１５２】

	WV-2272-MU			WV-2272-WT		
濃度	平均値	SD	N	平均値	SD	N
1.699	59.5	2.4	2	87.1	5.3	2
1.477	65.9	15.9	2	91.2	7.1	2
1.176	83.0	4.2	2	99.5	11.5	2
0.875	100.8	0.1	2	93.8	2.1	2
0.574	111.6	5.8	2	102.5	1.9	2
0.273	116.6	8.6	2	98.9	4.9	2
-0.028	123.9	0.4	2	107.0	11.9	2
-0.329	94.5	13.3	2	108.1	7.7	2

	WV-2374-MU			WV-2374-WT		
濃度	平均値	SD	N	平均値	SD	N
1.699	36.6	4.9	2	69.5	8.0	2
1.477	56.9	6.9	2	74.1	11.3	2
1.176	80.3	9.7	2	92.8	6.9	2
0.875	92.3	10.8	2	96.9	2.1	2
0.574	103.0	7.7	2	110.9	0.5	2
0.273	110.2	1.2	2	97.3	10.7	2
-0.028	110.4	7.6	2	94.5	6.2	2
-0.329	102.7	4.6	2	96.9	5.1	2

	WV-2375-MU			WV-2375-WT		
濃度	平均値	SD	N	平均値	SD	N
1.699	54.2	1.6	2	83.4	9.1	2
1.477	67.9	16.7	2	88.0	11.2	2
1.176	78.8	2.3	2	94.9	4.8	2
0.875	105.6	6.1	2	96.9	2.4	2
0.574	93.1	4.8	2	101.9	7.1	2
0.273	106.5	8.8	2	97.1	3.9	2
-0.028	101.8	5.4	2	90.8	3.5	2
-0.329	87.3	7.1	2	109.2	4.5	2

【１０５０】

表９．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＨＴＴオリゴヌクレオチドＷＶ－３８５７についても、それがｗｔ及び突然変異ＨＴＴをノックダウンする能力に関して試験した。濃度はｎＭ単位のｅｘｐ１０として提供する。結果は以下に示す。数字は、対照に対するＨＴＴ（ｗｔ又はｍｕ）レベルを表し、ここで、１．０であれば１００．０％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。

【１０５１】

【表１５３】

濃度	WT HTT			Mu HTT		
1.39794	0.645	0.605	0.585	0.271	0.211	0.180
1.09691	0.676	0.819	0.755	0.427	0.375	0.440
0.787106	0.769	0.801	0.852	0.553	0.560	0.679
0.49485	0.874	0.869	0.827	0.608	0.763	0.696
0.19382	0.861	1.048	0.973	0.724	0.770	0.737
-0.10721	0.845	0.969	0.934	0.808	1.035	0.989
-0.40824	1.013	1.084	1.178	0.773	0.679	0.922
-0.70927	0.980	1.330	1.069	0.930	0.757	1.087

【１０５２】

表１０．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、それがｗｔ及び突然変異ＨＴＴをノックダウンする能力に関してインビトロで試験した。濃度はｎＭ単位のｅｘｐ１０として提供する。様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドが、ｒｓ２５３０５９５を標的化する：ＷＶ－２５８９、ＷＶ－２５９０、ＷＶ－２５９１、ＷＶ－２５９２、ＷＶ－２５９３、ＷＶ－２５９４、ＷＶ－２５９５、ＷＶ－２５９６、ＷＶ－２６０５、ＷＶ－２６０６、ＷＶ－２６０７、ＷＶ－２６０８、ＷＶ－２６０９、ＷＶ－２６１０、ＷＶ－２６１１、ＷＶ－２６１２。様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドが、ｒｓ　ｒｓ３６２３３１を標的化する：ＷＶ－２５９７、ＷＶ－２５９８、ＷＶ－２５９８、ＷＶ－２５９９、ＷＶ－２６００、ＷＶ－２６００、ＷＶ－２６０１、ＷＶ－２６０１、ＷＶ－２６０２、ＷＶ－２６０３、ＷＶ－２６０４、ＷＶ－２６１３、ＷＶ－２６１４、ＷＶ－２６１５、ＷＶ－２６１５、ＷＶ－２６１６、ＷＶ－２６１６、ＷＶ－２６１７、ＷＶ－２６１８、ＷＶ－２６１９、ＷＶ－２６２０。使用した細胞は、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３３１（３３１）、ｒｓ２５３０５９５（５９５）、及びｒｓ１１３４０７８４７（８４７）に関して判定した：三重ＳＮＰ　３３１：Ｔ　５９５：Ｔ　８４７：Ｇ。

【１０５３】

数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１００．０であれば１００％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表し；及び０．０は、０．０％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（１００．０％のノックダウン）を表すことになる。

【１０５４】

【表１５４】

WV-2589						WV-2614				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	60.56	59.99	73.13	73.13		1.699	29.61	30.21	68.22	66.48
1.477	84.59	75.72	76.43	97.70		1.477	37.74	32.36	78.00	76.24
1.176	104.51	102.05	82.63	90.81		1.176	57.70	50.67	75.94	99.88
0.875	106.90	97.63	83.43	115.51		0.875	89.55	71.98	86.04	76.70
0.574	116.45	109.91	102.60	115.75		0.574	88.07	92.17	101.53	82.68
0.273	104.83	104.19	106.96	89.78		0.273	96.83	80.80	88.74	103.41
-0.028	76.39	98.88	110.51	87.01		-0.028	97.15	95.68	103.65	87.47
-0.329	103.02	98.52	99.91	91.42		-0.329	98.82	94.29	96.63	89.41

【１０５５】

【表１５５】

WV-2605						WV-2599				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	76.21	75.49	102.01	120.60		1.699	48.99	46.90	85.01	96.26
1.477	109.11	84.23	100.76	104.90		1.477	63.67	55.92	92.54	107.39
1.176	95.17	101.40	86.21	91.18		1.176	72.10	70.59	121.06	96.16
0.875	103.09	111.48	88.48	102.57		0.875	78.65	73.28	94.01	92.46
0.574	101.36	94.18	105.97	92.48		0.574	88.04	96.90	106.27	108.41
0.273	96.35	90.17	106.74	101.16		0.273	92.37	78.57	103.69	93.02
-0.028	92.36	96.42	111.91	90.02		-0.028	90.84	92.38	95.92	116.47
-0.329	90.06	92.04	106.05	104.61		-0.329	93.64	105.04	101.18	104.15
WV-2590						WV-2615				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	56.81	48.92	69.59	69.59		1.699	38.37	32.70	62.45	74.37
1.477	79.06	68.62	72.88	80.95		1.477	33.80	28.14	69.96	75.71
1.176	95.51	100.01	84.90	86.38		1.176	31.82	33.22	86.23	68.08
0.875	85.78	96.42	97.38	119.00		0.875	50.64	42.96	80.20	80.35
0.574	97.20	105.62	117.26	103.56		0.574	64.74	69.82	95.61	101.13
0.273	106.54	102.42	104.77	92.00		0.273	81.21	73.64	96.84	87.40
-0.028	87.26	90.98	115.59	115.34		-0.028	84.66	85.23	105.03	104.22
-0.329	85.36	86.55	109.06	99.29		-0.329	90.15	86.99	102.54	105.95
WV-2606						WV-2600				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	60.56	59.99	73.13	73.13		1.699	45.55	38.85	69.41	77.04
1.477	84.59	75.72	76.43	97.70		1.477	52.56	45.58	82.18	92.46
1.176	104.51	102.05	82.63	90.81		1.176	69.40	63.85	106.85	85.90
0.875	106.90	97.63	83.43	115.51		0.875	83.92	60.75	95.24	97.62

【１０５６】

【表１５６】

0.574	116.45	109.91	102.60	115.75		0.574	89.75	83.36	89.90	96.00
0.273	104.83	104.19	106.96	89.78		0.273	89.44	78.32	94.69	86.53
-0.028	76.39	98.88	110.51	87.01		-0.028	94.51	89.22	95.23	104.24
-0.329	103.02	98.52	99.91	91.42		-0.329	87.39	93.62	93.46	107.66
WV-2591						WV-2616				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	61.29	52.18	74.59	74.59		1.699	13.21	12.74	35.53	34.76
1.477	73.17	67.19	77.04	74.37		1.477	15.55	12.90	40.87	43.14
1.176	92.25	77.15	74.94	96.19		1.176	24.38	22.49	68.20	54.00
0.875	83.18	89.29	93.37	111.81		0.875	43.08	35.88	74.25	87.86
0.574	94.98	95.11	110.53	92.41		0.574	61.18	64.53	90.47	93.71
0.273	93.49	98.46	115.82	111.46		0.273	83.68	62.88	97.02	86.72
-0.028	87.44	91.42	108.07	97.49		-0.028	90.85	80.56	97.30	104.95
-0.329	93.91	89.80	109.29	96.15		-0.329	83.31	92.60	104.41	102.71
WV-2607						WV-2601				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	50.89	43.34	78.77	75.20		1.699	34.00	34.55	85.74	89.57
1.477	67.55	68.91	84.48	84.48		1.477	43.98	30.94	88.05	102.32
1.176	88.89	82.88	82.91	91.91		1.176	58.81	41.52	93.01	90.59
0.875	87.54	84.13	88.23	104.07		0.875	58.64	50.11	90.45	103.00
0.574	82.06	86.50	104.34	119.11		0.574	68.58	67.67	72.86	106.45
0.273	97.43	93.86	111.33	124.91		0.273	84.80	81.87	96.72	111.30

【１０５７】

【表１５７】

-0.028	89.06	90.45	110.25	89.83		-0.028	86.59	83.35	101.14	97.79
-0.329	100.90	92.67	95.72	146.11		-0.329	92.40	91.95	107.80	104.50
WV-2592						WV-2617				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	44.51	36.30	56.48	56.48		1.699	10.10	11.21	27.20	34.81
1.477	60.09	60.65	71.51	78.01		1.477	8.66	9.22	33.51	39.87
1.176	87.30	81.29	73.44	105.91		1.176	13.76	14.25	55.48	55.42
0.875	91.29	86.41	97.44	106.35		0.875	26.60	21.64	68.51	68.76
0.574	88.15	86.44	97.40	99.54		0.574	30.07	36.31	70.72	83.75
0.273	88.41	88.73	102.75	80.53		0.273	50.23	65.22	87.57	90.34
-0.028	82.26	90.69	108.84	84.08		-0.028	64.69	63.27	105.89	104.40
-0.329	99.81	92.76	100.74	95.08		-0.329	67.17	66.15	102.31	97.77
WV-2608						WV-2602				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	55.18	55.70	77.97	77.97		1.699	39.21	37.73	95.85	115.93
1.477	72.53	73.26	89.00	78.37		1.477	33.57	34.08	97.00	97.48
1.176	97.42	83.57	89.61	81.92		1.176	44.51	42.51	113.00	108.53
0.875	87.82	85.78	92.52	95.22		0.875	57.54	58.61	97.96	103.49
0.574	91.86	88.07	104.86	98.64		0.574	75.51	84.44	93.08	99.80
0.273	99.14	87.70	111.19	121.03		0.273	83.25	105.30	98.52	106.48
-0.028	103.30	95.09	112.63	83.34		-0.028	87.46	83.72	102.60	103.89
-0.329	101.77	93.71	93.50	114.82		-0.329	94.42	82.39	112.36	92.34

【１０５８】

【表１５８】

WV-2593						WV-2618				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	59.90	51.49	67.35	69.80		1.699	34.00	34.55	85.74	89.57
1.477	69.11	60.53	90.63	90.74		1.477	43.98	30.94	88.05	102.32
1.176	94.30	82.20	76.32	113.94		1.176	58.81	41.52	93.01	90.59
0.875	83.40	72.28	98.13	104.51		0.875	58.64	50.11	90.45	103.00
0.574	76.72	82.39	107.29	119.32		0.574	68.58	67.67	72.86	106.45
0.273	99.77	84.51	103.30	114.64		0.273	84.80	81.87	96.72	111.30
-0.028	90.82	81.20	104.86	104.53		-0.028	86.59	83.35	101.14	97.79
-0.329	89.82	106.14	103.22	102.25		-0.329	92.40	91.95	107.80	104.50
WV-2609						WV-2603				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	41.18	36.39	83.24	81.23		1.699	7.82	8.30	79.44	90.25
1.477	49.08	54.91	100.39	103.27		1.477	10.59	12.05	77.75	91.12
1.176	70.48	71.94	84.64	109.62		1.176	20.99	19.76	96.91	99.41
0.875	87.46	86.62	105.04	110.44		0.875	34.92	36.01	95.25	99.75
0.574	81.77	90.92	102.49	118.53		0.574	47.81	51.36	83.10	105.34
0.273	88.78	93.03	98.52	113.30		0.273	60.78	77.76	97.23	102.94
-0.028	93.91	93.51	106.84	104.27		-0.028	74.20	61.96	97.13	106.41
-0.329	93.09	100.58	93.69	94.10		-0.329	76.10	80.38	112.13	100.07

【１０５９】

【表１５９】

WV-2594						WV-2619				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	36.68	42.41	68.79	70.94		1.699	7.95	7.94	52.37	59.82
1.477	53.17	56.17	92.07	81.30		1.477	13.51	15.08	60.09	70.38
1.176	71.57	67.29	78.70	108.31		1.176	25.38	25.75	85.54	79.89
0.875	82.03	84.98	91.93	99.56		0.875	39.80	43.01	81.18	89.62
0.574	80.78	91.18	106.80	120.13		0.574	42.84	59.52	79.40	94.91
0.273	85.25	96.09	109.01	108.69		0.273	61.65	74.72	96.87	88.17
-0.028	94.03	97.14	114.05	108.20		-0.028	79.32	59.57	93.85	104.46
-0.329	87.26	99.36	97.12	94.69		-0.329	84.73	87.90	101.07	101.08
WV-2610						WV-2604				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	59.90	51.49	67.35	69.80		1.699	53.99	55.77	86.56	96.69
1.477	69.11	60.53	90.63	90.74		1.477	60.35	70.59	85.90	99.37
1.176	94.30	82.20	76.32	113.94		1.176	66.00	75.22	98.36	102.85
0.875	83.40	72.28	98.13	104.51		0.875	76.26	79.46	104.05	100.25
0.574	76.72	82.39	107.29	119.32		0.574	84.45	94.61	87.16	98.54
0.273	99.77	84.51	103.30	114.64		0.273	88.76	102.45	105.80	98.23
-0.028	90.82	81.20	104.86	104.53		-0.028	86.38	92.63	98.06	101.54
-0.329	89.82	106.14	103.22	102.25		-0.329	92.53	98.71	115.03	103.91
WV-2595						WV-2620				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	48.63	55.00	108.23	94.01		1.699	14.72	12.77	29.52	36.45
1.477	56.15	60.99	108.71	102.72		1.477	13.29	12.38	39.69	39.27
1.176	59.74	63.60	88.07	113.94		1.176	14.82	13.71	50.34	48.69

【１０６０】

【表１６０】

0.875	69.96	70.36	94.91	99.53		0.875	30.43	29.47	72.48	69.50
0.574	77.27	87.30	93.34	96.69		0.574	42.09	49.31	74.67	79.53
0.273	82.53	92.33	93.38	105.64		0.273	57.10	62.24	91.08	91.55
-0.028	86.03	88.27	97.01	105.04		-0.028	85.77	84.91	101.04	100.37
-0.329	86.78	109.44	96.60	98.33		-0.329	92.90	85.26	98.27	94.08
WV-2611						WV-2598				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	9.53	12.17	16.24	19.22		1.699	39.34	34.94	70.81	83.66
1.477	16.93	19.15	24.19	27.85		1.477	41.96	39.88	78.59	93.32
1.176	28.74	28.40	32.35	43.92		1.176	64.02	57.60	105.86	90.84
0.875	52.36	48.97	72.01	61.71		0.875	82.66	69.60	99.33	89.31
0.574	62.13	68.97	75.22	85.90		0.574	81.63	97.86	101.36	112.32
0.273	73.42	80.56	92.76	97.03		0.273	95.10	76.28	98.98	92.96
-0.028	81.74	90.76	99.53	93.82		-0.028	87.89	91.96	103.25	106.63
-0.329	82.47	95.95	96.76	96.52		-0.329	97.88	95.16	89.31	100.06
WV-2596						WV-2600				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	59.84	74.70	70.94	76.29		1.699	45.55	38.85	69.41	77.04
1.477	84.66	75.20	79.80	81.33		1.477	52.56	45.58	82.18	92.46
1.176	89.32	78.25	83.24	103.68		1.176	69.40	63.85	106.85	85.90
0.875	91.58	97.35	104.68	92.25		0.875	83.92	60.75	95.24	97.62
0.574	91.47	96.52	96.40	104.49		0.574	89.75	83.36	89.90	96.00
0.273	89.55	92.16	96.23	107.24		0.273	89.44	78.32	94.69	86.53
-0.028	91.77	95.93	90.13	101.39		-0.028	94.51	89.22	95.23	104.24
-0.329	79.68	110.06	102.78	92.17		-0.329	87.39	93.62	93.46	107.66
WV-2612						WV-2615				

【１０６１】

【表１６１】

	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	10.94	10.86	12.82	16.33		1.699	38.37	32.70	62.45	74.37
1.477	17.06	17.76	21.63	23.24		1.477	33.80	28.14	69.96	75.71
1.176	32.61	35.17	33.77	43.61		1.176	31.82	33.22	86.23	68.08
0.875	51.64	54.88	64.00	65.67		0.875	50.64	42.96	80.20	80.35
0.574	69.62	77.36	75.46	82.10		0.574	64.74	69.82	95.61	101.13
0.273	74.50	84.34	89.20	95.70		0.273	81.21	73.64	96.84	87.40
-0.028	83.05	92.02	94.17	95.84		-0.028	84.66	85.23	105.03	104.22
-0.329	88.60	98.41	95.14	94.00		-0.329	90.15	86.99	102.54	105.95
WV-2597						WV-2616				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	29.61	30.21	66.48	68.22		1.699	13.21	12.74	35.53	34.76
1.477	37.74	32.36	76.24	78.00		1.477	15.55	12.90	40.87	43.14
1.176	57.70	50.67	99.88	75.94		1.176	24.38	22.49	68.20	54.00
0.875	89.55	71.98	76.70	86.04		0.875	43.08	35.88	74.25	87.86
0.574	88.07	92.17	82.68	101.53		0.574	61.18	64.53	90.47	93.71
0.273	96.83	80.80	103.41	88.74		0.273	83.68	62.88	97.02	86.72
-0.028	97.15	95.68	87.47	103.65		-0.028	90.85	80.56	97.30	104.95
-0.329	98.82	94.29	89.41	96.63		-0.329	83.31	92.60	104.41	102.71
WV-2613						WV-2601				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	28.11	24.04	42.67	48.74		1.699	34.00	34.55	85.74	89.57
1.477	28.67	25.07	45.16	53.34		1.477	43.98	30.94	88.05	102.32
1.176	40.17	35.85	68.59	55.75		1.176	58.81	41.52	93.01	90.59
0.875	60.41	48.93	79.53	73.94		0.875	58.64	50.11	90.45	103.00
0.574	78.22	82.17	78.28	103.33		0.574	68.58	67.67	72.86	106.45
0.273	90.92	72.02	96.62	79.34		0.273	84.80	81.87	96.72	111.30
-0.028	84.94	98.26	98.81	111.40		-0.028	86.59	83.35	101.14	97.79

【１０６２】

【表１６２】

-0.329	98.48	89.94	89.55	92.90		-0.329	92.40	91.95	107.80	104.50
WV-2598										
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A							
1.699	39.34	34.94	70.81	83.66						
1.477	41.96	39.88	78.59	93.32						
1.176	64.02	57.60	105.86	90.84						
0.875	82.66	69.60	99.33	89.31						
0.574	81.63	97.86	101.36	112.32						
0.273	95.10	76.28	98.98	92.96						
-0.028	87.89	91.96	103.25	106.63						
-0.329	97.88	95.16	89.31	100.06						

WV-2671						WV-2674				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	49.62	51.71	106.50	82.29		1.699	54.66	55.27	61.39	52.31
1.477	46.61	53.08	83.01	81.23		1.477	54.48	55.82	67.66	63.47
1.176	70.37	57.12	96.83	101.03		1.176	70.20	61.27	80.70	83.14
0.875	70.81	77.25	98.87	96.44		0.875	69.15	78.41	85.98	87.31
0.574	92.54	108.12	89.48	103.29		0.574	90.30	105.17	85.06	86.20
0.273	89.54	108.00	100.91	98.91		0.273	85.35	96.28	98.56	91.76
-0.028	89.68	99.98	95.94	89.76		-0.028	86.98	98.99	89.18	97.60
-0.329	101.96	105.05	92.16	94.46		-0.329	100.95	111.21	85.39	95.54
WV-2672						WV-2675				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A				TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	50.57	62.40	64.71	71.10		1.699	79.48	80.19	109.27	101.57
1.477	54.62	58.74	67.04	63.64		1.477	79.64	102.82	113.63	116.68

【１０６３】

【表１６３】

1.176	68.45	69.50	81.41	83.29		1.176	102.89	84.65	91.85	111.81
0.875	71.05	81.78	91.61	94.06		0.875	77.95	91.55	95.08	94.81
0.574	88.41	114.02	91.71	79.34		0.574	103.46	99.30	90.31	95.32
0.273	85.37	112.41	97.78	97.11		0.273	84.48	93.60	97.34	96.16
-0.028	95.56	101.84	97.08	78.91		-0.028	95.72	104.65	94.76	96.77
-0.329	99.60	117.61	88.58	87.73		-0.329	107.30	117.95	94.83	93.27

WV-2673				
	TriSNP 331:T 595:T 847:G		TriSNP 331:C 595:C 847:A	
1.699	70.63	59.47	90.32	85.01
1.477	57.99	87.49	93.47	82.31
1.176	84.00	78.30	104.86	96.15
0.875	67.75	87.55	88.28	96.45
0.574	96.14	107.16	79.89	95.96
0.273	83.56	95.11	94.48	90.48
-0.028	102.34	101.72	84.57	105.47
-0.329	96.35	101.60	86.24	88.06

【１０６４】

表１１．特定のオリゴヌクレオチドの活性

更なるＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、それが突然変異及び野生型ＨＴＴをノックダウンする能力をスクリーニングした。初期シーケンシング及びフェージングデータに基づき、本明細書でＮＤ３３９４７（時にＮＤ３３９４７と称される）及びＧＭ０１１６９（時にＧＭ０１１４７と称される）と称される２つの初代線維芽細胞株を選択し；これらは、ｒｓ３６２３０７及びｒｓ３６２３３１の両方のＳＮＰに関してヘテロ接合体である。細胞に対照オリゴヌクレオチド及びｒｓ３６２３０７又はｒｓ３６２３３１　ＳＮＰを標的化する試験オリゴヌクレオチドを電気穿孔した。使用した濃度は２．５μＭ及び１０μＭであり；４８時間後に試料を回収し、TaqmanによってＨＴＴノックダウンを評価した。ＮＧＳ（次世代シーケンシング）を用いてアレル特異性を決定した。試験したＨＴＴオリゴヌクレオチドの一部（例えば、ＷＶ－４２４１、ＷＶ－４２４２、ＷＶ－４２４３、及びＷＶ－４２４４）は、他のＨＴＴオリゴヌクレオチドの短縮バージョンに相当し；これらの短縮オリゴヌクレオチドは、より長いオリゴヌクレオチドの代謝産物にも相当する。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。データは対照で正規化し；１００．０であれば１００％のｗｔ又は突然変異ＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し；及び０．０であれば０．０％のＨＴＴレベル（１００．０％のノックダウン）を表す。ｗｔ　Ｃ又は突然変異Ｔは、ｒｓ３６２３０７のアイソフォームを指示している。

【１０６５】

【表１６４】

ND33947 細胞、試験 rs362307 SNP 2.5uM 正規化

	wt C			突然変異 T		
PBS	125.1	86.5	88.4	131.6	89.2	99.4
WV-993	71.3	68.9	82.1	75.9	78.3	90.2
WV-1510	59.7	67.8	75.7	55.8	67.2	83.1
WV-2603	61.7	68.6	104.8	59.3	64.7	102.7
WV-4241	66.5	66.4	64.6	72.3	68.4	68.8
WV-4242	84.7	103.6	118.6	90.1	111.4	121.0
WV-4243	62.2	75.2	88.6	66.8	76.0	88.6
WV-4244	130.1	142.5	94.5	138.5	151.6	93.6
WV-8706	138.5	148.9	199.0	80.0	83.7	99.5
WV-8707	79.7	121.0	105.3	33.2	56.0	52.6
WV-8708	51.6	77.1	95.9	26.7	42.4	56.7
WV-8709	33.3	60.8	24.3	16.5	30.6	11.9
WV-8710	46.3	61.6	48.2	23.3	27.5	21.9
WV-8711	62.6	68.0	56.3	30.6	28.9	27.7
WV-8712	50.2	53.2	48.4	31.0	30.2	24.6
WV-8713	32.5	41.1	34.2	20.6	22.4	21.3

ND33947 rs362307 SNP 10uM 正規化

	wt C			突然変異 T		
PBS	83.5	93.1	123.4	95.9	90.4	131.3
WV-993	24.0	90.9	67.5	27.2	94.7	70.4
WV-1510	33.3	81.7	61.6	23.0	82.5	47.4
WV-2603	64.6	87.3	78.1	41.7	85.6	65.7
WV-4241	65.4	89.9	52.4	54.5	86.4	51.4
WV-4242	114.6	103.6	54.4	123.2	109.1	57.9
WV-4243	39.1	78.9	69.0	36.6	85.8	71.1
WV-4244	28.2	46.8	59.3	31.7	52.6	62.4
WV-8706	86.9	83.8	93.8	16.8	14.5	17.2
WV-8707	53.9	64.8	64.8	8.0	12.4	7.6
WV-8708	29.7	35.5	24.9	8.3	6.6	7.2
WV-8709	22.0	21.7	19.7	6.3	5.9	6.8
WV-8710	24.9	30.9	20.7	4.7	6.5	3.4
WV-8711	28.6	27.9	23.4	6.1	9.6	7.0
WV-8712	12.7	17.3	13.5	3.0	3.7	4.7
WV-8713	17.9	18.3	11.1	5.2	6.5	5.0

【１０６６】

【表１６５】

GM01169 rs362331 SNP 2.5uM 正規化

	wt C			突然変異 T		
PBS	98.9	123.5	100.4	92.0	113.6	94.4
WV-993	69.8	89.6	82.6	67.7	87.8	78.5
WV-1510	61.3	60.8	68.2	60.7	51.1	60.7
WV-2603	71.5	78.8	83.1	64.4	68.6	70.7
WV-4241	92.3	87.6	106.4	88.6	82.3	101.0
WV-4242	50.4	99.7	100.9	48.9	94.7	94.8
WV-4243	47.4	57.2	72.5	45.0	53.7	68.1
WV-4244	28.7	62.4	62.6	25.6	59.9	55.0
WV-8706	106.4	96.6	124.9	71.3	65.7	79.9
WV-8707	87.6	123.5	106.7	50.8	77.8	59.7
WV-8708	60.8	79.5	99.1	38.3	51.7	64.4
WV-8709	59.6	91.0	87.9	38.2	56.4	55.4
WV-8710	67.5	77.3	83.6	36.4	35.6	41.8
WV-8711	85.0	91.4	95.6	47.6	46.6	50.7
WV-8712	47.4	43.1	65.2	28.5	24.1	30.6
WV-8713	47.5	47.9	46.7	32.3	32.5	30.4

GM01169 rs362331 SNP 10uM 正規化

	wt C			突然変異 T		
PBS	90.9	100.0	131.6	90.0	85.0	125.1
WV-993	25.5	92.6	70.6	26.1	94.5	68.4
WV-1510	36.8	85.7	61.7	19.9	79.7	48.1
WV-2603	67.8	88.9	81.9	39.3	85.3	63.0
WV-4241	65.6	91.1	57.8	55.1	86.5	46.8
WV-4242	124.2	104.6	56.0	115.5	109.8	57.2
WV-4243	39.7	82.6	71.0	36.6	83.4	70.3
WV-4244	30.6	51.3	64.2	29.7	48.8	58.4
WV-8706	84.2	79.2	91.7	20.2	19.8	20.2
WV-8707	52.4	65.3	61.8	10.0	12.4	11.1
WV-8708	28.0	32.4	24.7	10.3	10.1	7.7
WV-8709	17.8	19.8	18.2	10.7	8.1	8.5
WV-8710	25.2	31.6	20.4	4.5	6.0	3.9
WV-8711	28.4	30.2	24.5	6.5	7.6	6.1
WV-8712	14.0	16.7	15.1	1.8	4.5	3.2
WV-8713	18.0	19.2	12.8	5.4	5.8	3.4

【１０６７】

表１２．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドを安定性に関して試験した。オリゴヌクレオチドを脳ホモジネート中で０、２又は５日間にわたって安定性に関して試験した。試料のコンタミネーションに起因して、５日目時点の一部は削除した。１００であれば、初期量のオリゴヌクレオチドが存在すること（例えば、１００％）を表し、０．０であれば、残留オリゴヌクレオチドがないこと（０．０％の残留）を表す。

【１０６８】

【表１６６】

時間(日)	0	2	5
WV-1497	100	40.6	15.6
	100	46.0	25.0
	100	53.2	
WV-2688	100	44.7	16.0
	100	43.1	16.0
	100	56.2	22.4
WV-8706	100	79.1	
	100	63.0	
	100	82.8	76.1
WV-8707	100	89.5	79.7
	100	103.5	79.2
	100	85.1	78.6
WV-8708	100	90.5	
	100	74.6	67.2
	100	91.8	80.3
WV-8709	100	76.2	62.6
	100	77.7	63.1
	100	91.1	76.6
WV-1092	100	17.6	6.4
	100	19.8	6.8
	100	19.7	11.4

【１０６９】

表１３．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＳＮＰの野生型アイソフォームを含むＨＴＴオリゴヌクレオチドを構築し；これらは、ＳＮＰの突然変異体アイソフォームを含む対応するＨＴＴオリゴヌクレオチドの代替物として働き得る。代替ＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、それらが野生型ニューロン（これは突然変異ＨＴＴアレルを含まない）の野生型ＨＴＴをノックダウンする能力に関して、ジムノシス取込みを用いて試験した。数字は、ジムノシス送達を用いた、１０ｕＭのオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１００．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。

【１０７０】

【表１６７】

WV-9692	118.9	107.5	102.9
WV-9693	99.9	107.9	110.3
WV-9679	65.3	61.9	63.5
WV-9660	92.6	86.3	94.4
WV-9661	99.2	78.2	99.3
WV-9662	84.6	89.7	92.2
WV-9663	94.7	83.8	91.2
WV-9664	109.2	109	103.3
WV-9665	102.1	100.1	102.7
WV-9666	106.6	99.6	90.1
WV-9667	90.4	100.4	95.2
WV-9668	93.5	93.3	89.6
WV-9669	100	95.1	106.7
WV-9491 (陰性対照)	106.2	87.8	95.9
未処理	88.9	95.8	110

【１０７１】

表１４．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７を標的化する、ｓｓＲＮＡｉ薬剤である様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドを構築し、有効性に関してインビトロで試験した。このデュアルルシフェラーゼアッセイでは、野生型又は突然変異体ヒトＨＴＴを発現するプラスミドと共にオリゴヌクレオチドをＣＯＳ７細胞にコトランスフェクトした。使用したオリゴヌクレオチドの濃度は、３ｎＭ、１ｎＭ又は０．３３ｎＭであった。H_2Oを陰性対照として使用した。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．００であれば１００％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表し；及び０．０は、０．０％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（１００．０％のノックダウン）を表すことになる。

【１０７２】

【表１６８】

野生型 HTT のノックダウン

	3nM		1nM		0.33nM	
H_2O	1.10	1.04	1.00	0.96	1.01	1.04
WV-1497	0.90	0.92	0.96	0.99	1.10	0.96
WV-2477	1.01	0.99	1.05	0.95	0.96	1.04
WV-10107	0.55	0.53	0.66	0.62	0.84	0.85
WV-10108	0.66	0.62	0.67	0.69	0.94	0.91
WV-10109	0.75	0.73	0.72	0.76	0.86	0.94
WV-10110	0.82	0.78	0.91	0.83	0.95	1.01
WV-10111	0.92	0.76	0.84	0.80	1.01	0.98
WV-10112	0.72	0.78	0.79	0.87	0.94	1.13
WV-10113	0.56	0.56	0.61	0.66	0.80	0.98
WV-10114	0.69	0.67	0.73	0.76	0.95	1.15
WV-10115	0.32	0.39	0.45	0.48	0.68	0.80
WV-10116	0.52	0.58	0.68	0.68	0.86	0.91
WV-10117	0.64	0.71	0.77	0.79	0.96	1.15
WV-10118	0.79	0.76	0.75	0.79	1.00	1.15
WV-10119	0.88	0.88	0.86	0.93	1.05	1.12

突然変異体 HTT のノックダウン

	3nM		1nM		0.33nM	
H_2O	1.16	1.07	1.09	1.07	1.13	1.02
WV-1497	0.64	0.58	0.92	0.94	0.99	0.97
WV-2477	1.02	0.98	1.00	1.00	1.00	1.00
WV-10107	0.42	0.41	0.59	0.55	0.79	0.78
WV-10108	0.52	0.52	0.69	0.69	0.86	0.88
WV-10109	0.53	0.61	0.66	0.72	0.84	0.90
WV-10110	0.78	0.77	0.87	0.83	0.91	0.89
WV-10111	0.77	0.75	0.95	1.00	1.06	0.98
WV-10112	0.73	0.74	0.92	0.84	0.96	0.96
WV-10113	0.53	0.55	0.71	0.74	0.84	0.86
WV-10114	0.67	0.64	0.85	0.84	0.86	0.95
WV-10115	0.31	0.33	0.49	0.43	0.68	0.73
WV-10116	0.55	0.59	0.77	0.76	0.93	0.98
WV-10117	0.67	0.63	0.80	0.79	1.00	1.02
WV-10118	0.72	0.67	0.91	0.87	1.02	1.09
WV-10119	0.84	0.86	0.96	0.95	1.05	1.08

【１０７３】

【表１６９】

野生型 HTT のノックダウン

	3nM		1nM		0.33nM	
H_2O	0.98	0.97	1.01	1.06	1.02	0.97
WV-1497	0.84	0.82	1.04	0.93	1.03	0.96
WV-2477	1.07	0.93	1.03	0.97	1.00	1.00
WV-10120	0.68	0.70	0.85	0.90	0.96	0.68
WV-10121	0.71	0.74	0.91	0.83	0.87	0.94
WV-10122	0.67	0.61	0.82	0.91	0.96	0.90
WV-10123	0.60	0.64	0.79	0.84	0.88	0.90
WV-10124	0.69	0.74	0.83	0.88	1.04	1.04
WV-10125	0.84	0.85	0.97	0.98	1.01	1.14
WV-10126	0.78	0.80	1.01	0.99	0.96	0.95
WV-10127	0.46	0.41	0.65	0.62	0.81	0.92
WV-10128	0.75	0.76	1.03	0.97	1.10	1.08
WV-10129	0.81	0.86	0.95	1.03	0.96	1.09
WV-10130	0.85	0.87	1.03	1.01	1.04	1.15
WV-10131	0.74	0.77	0.96	1.00	1.10	1.19
WV-10132	0.65	0.64	0.92	0.86	1.08	1.03

突然変異体 HTT のノックダウン

	3nM		1nM		0.33nM	
H_2O	1.20	0.96	0.99	0.93	1.03	0.97
WV-1497	0.66	0.60	0.88	0.85	0.95	0.97
WV-2477	0.97	1.03	1.04	0.96	1.01	0.99
WV-10120	0.81	0.71	0.86	0.77	0.93	0.99
WV-10121	0.91	0.80	0.92	0.87	0.96	0.96
WV-10122	0.76	0.74	0.78	0.79	0.94	0.88
WV-10123	0.69	0.64	0.81	0.79	0.92	0.86
WV-10124	0.70	0.72	0.79	0.81	0.88	0.88
WV-10125	0.82	0.85	0.95	0.90	0.91	1.09
WV-10126	0.93	0.95	1.00	1.00	0.96	1.15
WV-10127	0.39	0.39	0.50	0.46	0.71	0.79
WV-10128	0.67	0.63	0.74	0.79	0.95	1.15
WV-10129	0.85	0.86	0.91	0.87	0.89	1.07
WV-10130	0.73	0.77	0.78	0.84	0.99	1.07
WV-10131	0.73	0.68	0.81	0.85	0.91	1.03
WV-10132	0.53	0.61	0.66	0.82	0.95	1.08

【１０７４】

【表１７０】

野生型 HTT のノックダウン

	3nM		1nM		0.33nM	
WV-1497	0.61	0.60	0.64	0.60	0.75	0.76
WV-2477	0.99	1.01	1.01	0.99	1.00	1.00
WV-10133	1.13	1.07	0.98	0.97	0.95	0.99
WV-10134	0.88	0.85	0.87	0.89	1.02	0.93
WV-10135	0.54	0.58	0.66	0.68	0.79	0.77
WV-10136	0.74	0.76	0.79	0.77	0.93	0.93
WV-10137	0.77	0.68	0.74	0.71	0.81	0.84
WV-10138	1.04	1.03	0.94	0.90	0.99	0.99
WV-10139	1.01	1.02	0.80	0.95	0.93	0.96
WV-10140	0.90	0.91	0.85	0.88	1.00	1.03
WV-10141	0.97	1.01	0.88	0.88	1.02	0.99
WV-10142	0.86	0.83	0.80	0.82	0.88	1.04
WV-10143	0.78	0.73	0.79	0.70	0.89	1.15
WV-10144	0.68	0.70	0.73	0.63	0.90	0.99
WV-10145	1.12	0.97	0.92	0.90	0.93	0.99
WV-10146	1.20	1.14	1.00	1.10	1.10	1.14

突然変異体 HTT のノックダウン

	3nM		1nM		0.33nM	
WV-1497	0.99	0.97	0.79	0.77	0.92	0.93
WV-2477	1.08	0.92	0.96	1.04	0.97	1.03
WV-10133	1.87	1.65	1.26	1.36	1.20	1.18
WV-10134	1.09	1.05	0.92	0.91	0.92	0.95
WV-10135	0.70	0.65	0.56	0.65	0.79	0.76
WV-10136	0.99	0.84	0.72	0.80	0.93	0.88
WV-10137	0.83	0.87	0.63	0.68	0.79	0.73
WV-10138	1.18	1.20	0.92	1.01	1.02	0.97
WV-10139	1.66	1.44	1.16	1.18	1.16	1.22
WV-10140	1.51	1.40	1.12	1.08	1.08	1.13
WV-10141	1.68	1.57	1.46	1.13	1.19	1.17
WV-10142	1.21	1.19	0.95	0.90	1.03	0.94
WV-10143	1.20	1.06	0.99	0.96	1.19	1.08
WV-10144	1.15	1.09	0.83	0.80	0.93	0.98
WV-10145	1.69	1.51	1.23	1.17	1.13	1.10
WV-10146	1.74	1.65	1.21	1.12	1.13	1.13

【１０７５】

表１５．特定のオリゴヌクレオチドの活性

種々の立体化学パターン及び／又は種々の２’－修飾（又はそのパターン）を含む様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、それらがＳＮＰに対応する野生型（ｗｔ）及び突然変異体（ｍ）ＨＴＴをノックダウンする能力に関してインビトロで試験した。結果は以下に示す。細胞は、３ｎＭ又は３０ｎＭの濃度のオリゴヌクレオチドで処理した。本明細書に開示される様々な他のＨＴＴオリゴヌクレオチドに関して、追加的なデータを作成した。IC_{50}によって測定したときの、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７を標的化する様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドの効力をインビトロで決定した。ｍｕ　ＨＴＴ　ｍＲＮＡの減少率も提供する。０．０％であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表

し、１００．０であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。データはレプリケートからのものであり、平均値を示す。本表及び次表は、複数の実験から導き出された複合データを表す。

【１０７６】

【表１７１】

	WV-12544	WV-11972	WV-13628
10μMにおける %総ノックダウン率	48%	61%	71%
IC_{50}	9.8μM	8μM	3.3μM

【１０７７】

ｒｓ３６２２７３に対する様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドの効力もインビトロで試験した。

【１０７８】

【表１７２】

	WV-9679	WV-12282	WV-12283	WV-12284
10μMにおける % 総ノックダウン率	75%	51%	0%	49%
IC_{50}	3.2μM	3848 nM	>10uM	4016 nM
選択性: % WT HTT 減少		20 nMで8%	20 nMで0%	
選択性: % MU HTT 減少		20 nMで82%	20 nMで48%	

【１０７９】

１０μＭでの％総ノックダウン率は、ヒトｉＰＳＣ由来ニューロンにおける総ＨＴＴの減少の大きさを示しており、ここで、ＨＴＴの両方のアレルとも野生型である。ヒトｉＰＳＣ由来ニューロンにおいてＩＣ$_{50}$も決定した。本明細書に記載されるレポーターアッセイにおいて選択性をインビトロで試験した。

【１０８０】

表１６．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＢａｃＨＤマウスにおいて１×１００μｇ　ＩＣＶ投与の１ｗｋ後及び２週間（ｗｋ）後に様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドの活性を試験する実験を実施した。目標は、ノックダウンを確認し、ＢＡＣＨＤマウスにおいて単回ＩＣＶ注射後の様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドに伴うヒトＨＴＴ転写物の時間的経過を探索することであった。インビトロアッセイ（ｉＣｅｌｌニューロン）におけるそのロバストな活性に基づき、幾つかのＨＴＴオリゴヌクレオチドを選択し；ＷＶ－９６７９を陽性対照として使用した。試験されるＨＴＴオリゴヌクレオチドは異なる立体化学パターンを有し、一部は１つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合を含む。海馬、皮質及び線条体でＨＴＴのノックダウンを試験した。使用される動物：ＢＡＣＨＤマウス、８～１２週齢、６群、３６匹のマウス；方法：ＩＣＶカニューレ挿入；１日目に覚醒動物においてＰＢＳ又はＨＴＴオリゴヌクレオチドのＩＣＶ注射；投与１及び２週間後に屍検。屍検について：ＰＢＳで全身灌流；脊髄を洗い流し（ＰＫ及びＰＤ分析）；一方の脳半球（皮質、海馬、線条体）を解剖して２ｍｌエッペンドルフチューブに入れ、急速凍結し（ＰＫ及びＰＤ分析）；及び第２の脳半球も解剖して、ＰＫ及びＰＤ用に急速凍結する。

【１０８１】

【表１７３】

動物群:

群	被験物質	用量	投与レジメン	投与容積	マウスの数
1	PBS	NA	ICV, 1 日目	2.5 ml	6
2	WV-9679	1 x 100mg	ICV, 1 日目	2.5 ml	6
3	WV-15080	1 x 100mg	ICV, 1 日目	2.5 ml	6
4	WV-14914	1 x 100mg	ICV, 1 日目	2.5 ml	6
5	WV-12282	1 x 100mg	ICV, 1 日目	2.5 ml	6
6	WV-12284	1 x 100mg	ICV, 1 日目	2.5 ml	6

動物は全て、8～12 週齢の BacHD マウスであった。全ての群について、8 日目及び 15 日目に屍検を実施した。

【１０８２】

結果は以下に示す。皮質、２×５０μｇ。数字は、ＰＢＳに対するｈＨＴＴ（ヒトＨＴＴ又はｈＨＤ）／ＴＵＢＢ３を指示している。１．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。

【１０８３】

【表１７４】

PBS	WV-9679	WV-15080	WV-14914	WV-12282	WV-12284
0.763		0.638	0.925	0.705	1.124
1.199	0.314	0.589	0.493	1.179	0.775
1.174	0.776	0.629		1.083	
0.856	0.481	0.496	0.665	1.139	0.863
	0.919	0.647	0.802	1.113	0.769
		0.415	0.891	1.043	1.155

【１０８４】

海馬、２×５０μｇ。数字は、ＰＢＳに対するｈＨＴＴ（ヒトＨＴＴ）／ＴＵＢＢ３を指示している。１．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。

【１０８５】

【表１７５】

PBS	WV-9679	WV-15080	WV-14914	WV-12282	WV-12284
1.069		0.759	1.059	0.657	2.129
1.095	0.613	1.649	0.594	0.753	2
1.108	0.743	0.958		0.996	
0.732	0.643	1.018	0.638	0.886	1.327
	1.094	0.689	0.733	1.106	1.394
		0.362	0.911	1.014	1.184

【１０８６】
線条体、２×５０μｇ。数字は、ＰＢＳに対するｈＨＴＴ（ヒトＨＴＴ）／ＴＵＢＢ３を指示している。１．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。
【１０８７】
【表１７６】

PBS	WV-9679	WV-15080	WV-14914	WV-12282	WV-12284
0.905		0.788	1.072	0.609	1.156
1.093	0.437	0.794	0.56	1.244	0.945
1.227	1.087	0.705		0.965	
0.786	0.674	0.905	0.71	1.261	0.739
	0.755	0.594	1.005	1.028	0.91
		0.52	1.049	1.171	1.082

【１０８８】
表１７．特定のオリゴヌクレオチドの活性
幾つかのＨＴＴ　ＳＮＰのいずれかに対する様々なオリゴヌクレオチドについて、患者１００又は患者１２７９［それぞれ、Ｐｔ１００（又はＰｔ　１００）又はＰｔ０１２７９（又はＰｔ　１２７９）とも称される］からのiNeuronにおけるＨＴＴのノックダウンを試験した。オリゴヌクレオチドを１０ｕＭでジムノシス送達し、７日目に細胞を試験した。数字は％ＨＴＴ残留率を表し、ここで、１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０％であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。チューブリンの割合（ＴＵＢＢ平均）も決定しており、ここで、チューブリンは、神経細胞のハウスキーピング遺伝子であり、チューブリンの有意な減少は、幾つかある可能性の中でも特に、オリゴヌクレオチドによって媒介される毒性を示唆している可能性がある。２つの細胞型が用いられる場合、ＴＵＢＢ平均は、全細胞型の平均に相当する。レプリケートを実施しており、様々な場合において、数字は、個々のレプリケートの結果又はレプリケートの平均を表す。ＨＴＴ／チューブリン比は、本明細書に提供されるデータから計算することができる。様々な実験において（図示しないデータを含む）、ＷＶ－９７５、ＷＶ－９７５、ＷＶ－９９３、ＷＶ－９９３、ＷＶ－１０６１、ＷＶ－１０６１、ＷＶ－１０６２、ＷＶ－１０６２、ＷＶ－１０６３、ＷＶ－１０６３、ＷＶ－１０６４、ＷＶ－１０６４、ＷＶ－１０６５、ＷＶ－１０６５、ＷＶ－１０６６、ＷＶ－１０６６（これらの各々は、国際公開第２０１７／１９２６６４号にも記載されている）を含め、ＨＴＴオリゴヌクレオチド及び陰性対照オリゴヌクレオチドを使用した。
【１０８９】
ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２３３１に対する様々なオリゴヌクレオチドについて、両方ともこのＳＮＰにおいてＷＴ　ＨＴＴに関してホモ接合体である患者１００又は患者１２７９からのiNeuronにおけるＷＴ　ＨＴＴのノックダウンを試験した。ＨＴＴを標的化しな

いＷＶ－９９３を陰性対照として使用した。オリゴヌクレオチドを１０ｕＭで送達し、７日目に細胞を試験した。数字は％ＨＴＴ残留率を表し、ここで、１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０％であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。チューブリンの割合（ＴＵＢＢ平均）も決定しており、ここで、１００．０であれば１００．０％のチューブリン残留率を表し、０．０％であれば０．０％のチューブリン残留率を表す。ＨＴＴ／チューブリン比は、提供されるデータから計算することができる。

【１０９０】

【表１７７】

オリゴヌクレオチド	% HTT 残留率 (Pt 100)	% HTT 残留率 (Pt 1279)	% HTT 残留率 (Pt 1279)	TUBB 平均
WV-993	89.00			101.0
WV-8710	121	103.4	102.5	81.9
WV-8711	80	107.2	108.1	100.6
WV-8712	98.00	97.00	97.10	97.2
WV-8713	112	100.4	85.9	83.7

【１０９１】

表１８．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７に対する様々なオリゴヌクレオチドについて、このＳＮＰでＷＴ　ＨＴＴに関してホモ接合体の患者１００又は患者１２７９からのiNeuronにおけるＷＴ　ＨＴＴのノックダウンを試験した。ＷＶ－９９３が陰性対照であった。オリゴヌクレオチドを１０ｕＭで送達し、７日目に細胞を試験した。数字は％ＨＴＴ残留率を表し、ここで、１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０％であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。チューブリンの割合（ＴＵＢＢ平均）も決定しており、ここで、１００．０であれば１００．０％のチューブリン残留率を表し、０．０％であれば０．０％のチューブリン残留率を表す。ＨＴＴ／チューブリン比も示す。ＷＶ－９６７９は陽性対照である。

【１０９２】

【表１７８】

オリゴヌクレオチド	% HTT 残留率 (Pt 100)	% HTT 残留率 (Pt 100)	% HTT 残留率 (Pt 1279)	% HTT 残留率 (Pt 1279)	TUBB 平均
WV-9660	84.00	86.6		85.30	111.2
WV-9661	78.00	86.8		84.10	114.2
WV-9662	75.00	86.7		82.10	122.3
WV-9663	99.00	89.9		142.60	94.8
WV-9664	88.00	92.6		78.60	115.3
WV-9665	88.00	74.9		69.80	123.8
WV-9666	80.00	73.8	75.00	76.10	110.9
WV-9667	88.00	77.5		79.60	103.6
WV-9668	79.00			83.50	105.5
WV-9669	92.00			85.00	102.1
WV-9679	31.00	26.00	26.00	24.00	106.0
WV-9692		93.8			
WV-9693		90.2			
WV-10767	117		101.4		90.8
WV-10768	113		101.4		87.2
WV-10769	103		88.2	72.667	111.4
WV-10770	112		109		97.2
WV-10771	116		81.7		103.2
WV-10772	101		84.1	88	97.9
WV-10773	90		70.2	84.333	83.8
WV-10774	95		88.4	93.333	111.6
WV-10775	106		89.7	102.67	99.9
WV-10776	103		92.6	75	106.7

【１０９３】

表１９．特定のオリゴヌクレオチドの活性

イントロン部位を標的化する様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、Ｐｔ　１００からのiNeuronにおけるＷＴ　ＨＴＴのノックダウンを試験した。オリゴヌクレオチドを１０ｕＭで送達し、７日目に細胞を試験した。数字は％ＨＴＴ残留率を表し、ここで、１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０％であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。

【１０９４】

【表１７９】

オリゴヌクレオチド	%HTT 残留率	TUBB 平均
WV-10783	82.10	81.0
WV-10784	87.17	86.0
WV-10785	77.53	87.0
WV-10786	53.38	87.0
WV-10787	36.87	87.0
WV-10788	56.58	82.0
WV-10789	63.06	83.0
WV-10790	30.97	145.0
WV-10791	36.41	87.0
WV-10792	76.81	84.0
WV-10793	79.19	84.0
WV-10794	73.39	82.0
WV-10795	62.56	75.0
WV-10796	81.88	80.0
WV-10797	87.05	78.0
WV-10798	102.25	183.0
WV-10799	88.71	72.0
WV-10800	73.03	73.0
WV-10801	77.69	72.0
WV-10802	86.23	72.0
WV-10803	90.21	68.0
WV-10804	81.70	68.0
WV-10805	82.73	68.0
WV-10806	47.05	153.0
WV-10807	94.38	59.0
WV-10808	72.58	61.0
WV-10809	88.83	58.0
WV-10810	52.76	57.0
WV-10811	45.59	62.0
WV-10812	78.79	62.0
WV-10813	80.48	55.0
WV-10814	107.64	67.0
WV-10815	58.19	84.0
WV-10816	73.74	96.0
WV-10817	97.23	86.0

【１０９５】

表２０．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２０９９に対する様々なオリゴヌクレオチドについて、このＳＮＰにおいてヘテロ接合体ｍｕ／ＷＴ　ＨＴＴである患者１００からのiNeuronにおけるＨＴＴのノックダウンを試験した。オリゴヌクレオチドを１０ｕＭで送達し、７日目に細胞を試験した。数字は％ＨＴＴ残留率を表し、ここで、１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０％であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。チューブリンの割合（ＴＵＢＢ平均）も決定しており、ここで、１００．０であれば１００．０％のチューブリン残留率を表し、０．０％であれば０．０％のチューブリン残留率を表す。

【１０９６】

【表１８０】

オリゴヌクレオチド	% HTT 残留率					TUBB 平均
WV-10889	96.59	103.68				92.0
WV-10890	94.85	84.14				92.5
WV-10891	79.60	78.04				91.0
WV-10892	83.30	115.62				79.5
WV-10893	83.27	90.19				95.5
WV-10894	98.27	81.01				91.0
WV-10895	86.38	85.12				93.5
WV-10896	103.00	108.97				106.0
WV-10897	102.60					93.0
WV-10898	100.80					120.0
WV-10899	100.80					97.0
WV-10900	112.50			87.00		95.0
WV-10901	106.60			86.67		98.0
WV-10902	106.90			94.67		92.0
WV-10903	112.70			87.00		86.0
WV-10904				77.50		
WV-10905		106.37		85.50	79.591	67.0
WV-10906		106.33		76.00	89.22	71.0
WV-10907		103.23		90.00	89.914	71.0
WV-10908		97.70		86.33	85.346	72.0
WV-10909		95.65	38.00		60.565	71.0
WV-10910		107.11	58.67		65.181	62.0
WV-10911		87.51	62.67		61.746	71.0
WV-10912		104.08	50.33		55.179	69.0

【１０９７】

【表１８１】

WV-10913		89.75	67.00		52.708	99.0
WV-10914		102.61	65.00		73.359	90.0
WV-10915		102.22	68.33		85.568	90.0
WV-10916			77.67		79.987	
WV-10917			53.00		65.398	
WV-10918			52.67		63.903	
WV-10919			63.00		41.534	
WV-10920			71.00		57.478	
WV-10921			77.00			
WV-10922			82.33			
WV-10923			66.00			
WV-10924			78.33			
WV-10925			81.67			
WV-10926			76.33			
WV-10927			69.67			
WV-10928			64.00			
WV-10929			72.33			
WV-10930			72.67			
WV-10931			68.00			
WV-10932			71.00			
WV-10933			63.33			
WV-10934			79.67			
WV-10935			80.00			
WV-10936			83.33			
WV-10937			76.33			
WV-10938			71.33			

【１０９８】

表２１．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ２６２２７３に対する様々なオリゴヌクレオチドについて、このＳＮＰにおいてヘテロ接合体ｍｕ／ＷＴ　ＨＴＴである患者１００からのiNeuronにおけるＨＴＴのノックダウンを試験した。オリゴヌクレオチドを１０ｕＭで送達し、７日目に細胞を試験した。数字は％ＨＴＴ残留率を表し、ここで、１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０％であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。チューブリンの割合（ＴＵＢＢ平均）も決定しており、ここで、１００．０であれば１００．０％のチューブリン残留率を表し、０．０％であれば０．０％のチューブリン残留率を表す。

【１０９９】

【表１８２】

オリゴヌクレオチド	% HTT 残留率		TUBB 平均
WV-10939		79	
WV-10940		85.667	
WV-10941		87.667	
WV-10942		85.667	
WV-10943		83	
WV-10944		87.667	
WV-10945		103.33	
WV-10946		85.667	
WV-10947		89	
WV-10948		100	
WV-10949		87.33	
WV-10950		89.33	
WV-10951		85.67	
WV-10952		87.00	
WV-10953		98.33	
WV-10954		84.00	
WV-10955		89.67	
WV-10956		91.33	
WV-10957		95.33	
WV-10958		99.00	
WV-10959		85.67	
WV-10960		86.67	
WV-10961	89.45	94.67	101.0
WV-10962	75.34	84.33	112.0
WV-10963	75.24	74.00	99.0
WV-10964	68.61	93.33	113.0
WV-10965	88.78	88.00	107.0
WV-10966	85.53	72.67	99.0

【１１００】

【表１８３】

WV-10967	86.10	75.00	97.0
WV-10968	100.20	102.67	130.0
WV-10969	84.94	85.67	111.0
WV-10970	74.07	86.67	115.0
WV-10971	102.20	94.67	105.0
WV-10972	92.82	84.33	104.0
WV-10973	95.42	98.00	106.0
WV-10974	85.78	86.33	111.0
WV-10975	92.04	92.33	107.0
WV-10976	95.37	90.00	149.0
WV-10977	76.34	90.33	111.0
WV-10978	80.07	83.00	112.0
WV-10979	81.21		113.0
WV-10980	82.57		108.0
WV-10981	89.97		110.0
WV-10982	86.80		108.0
WV-10983	83.88		111.0
WV-10984	88.13		152.0
WV-10985	92.10		103.0
WV-10986	90.18		101.0
WV-10987	85.91		99.0
WV-10988	93.68		97.0

【１１０１】

表２２．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７２に対する様々なオリゴヌクレオチドについて、このＳＮＰにおいてヘテロ接合体ｍｕ／ＷＴ　ＨＴＴである患者１００からのiNeuronにおけるＨＴＴのノックダウンを試験した。オリゴヌクレオチドを１０ｕＭで送達し、７日目に細胞を試験した。数字は％ＨＴＴ残留率を表し、ここで、１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０％であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。チューブリンの割合（ＴＵＢＢ平均）も決定しており、ここで、１００．０であれば１００．０％のチューブリン残留率を表し、０．０％であれば０．０％のチューブリン残留率を表す。

【１１０２】

【表１８４】

オリゴヌクレオチド	% HTT 残留率	TUBB 平均
WV-10989	92.61	94.0
WV-10990	92.96	100.0
WV-10991	99.68	95.0
WV-10992	106.20	133.0
WV-10993	88.87	104.0
WV-10994	92.11	106.0
WV-10995	91.35	114.0
WV-10996	92.87	106.0
WV-10997	91.57	109.0

【１１０３】
【表１８５】

WV-10998	100.90	100.0
WV-10999	101.60	97.0
WV-11000	105.70	151.0
WV-11001	85.16	111.0
WV-11002	82.54	110.0
WV-11003	95.20	99.0
WV-11004	123.70	81.0
WV-11005	98.35	100.0
WV-11006	97.02	99.0
WV-11007	97.35	101.0
WV-11008	109.10	148.0
WV-11009	90.89	109.0
WV-11010	81.30	110.0
WV-11011	87.92	101.0
WV-11012	84.15	104.0
WV-11013	95.77	100.0
WV-11014	90.80	103.0
WV-11015	94.09	100.0
WV-11016	111.30	139.0
WV-11017	98.77	103.0
WV-11018	85.58	110.0
WV-11019	95.30	106.0
WV-11020	93.13	79.0
WV-11021	92.19	103.0
WV-11022	94.71	99.0
WV-11023	94.61	95.0
WV-11024	102.00	136.0
WV-11025	104.80	99.0
WV-11026	100.80	106.0
WV-11027	104.00	97.0
WV-11028	96.19	99.0
WV-11029	96.26	103.0
WV-11030	92.74	96.0
WV-11031	99.19	98.0
WV-11032	107.70	125.0
WV-11033	103.60	103.0
WV-11034	101.20	103.0
WV-11035	104.40	100.0
WV-11036	101.00	91.0
WV-11037	99.55	100.0
WV-11038	96.60	93.0

【１１０４】
表２３．特定のオリゴヌクレオチドの活性
ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７に対する様々なオリゴヌクレオチドについて、このＳＮＰにおいてホモ接合体ＷＴ　ＨＴＴである患者１２７９からのiNeuronにおけるＨＴＴのノックダウンを試験した。オリゴヌクレオチドを１０ｕＭで送達し、７日目に細胞を試験した。数字は％ＨＴＴ残留率を表し、ここで、１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０％であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。チューブリンの割合（ＴＵＢＢ平均）も決定し

ており、ここで、１００．０であれば１００．０％のチューブリン残留率を表し、０．０％であれば０．０％のチューブリン残留率を表す。

【１１０５】

【表１８６】

オリゴヌクレオチド	% HTT 残留率		TUBB 平均
WV-11534	85.7	109.19	114.6
WV-11535	89.6	86.905	105.3
WV-11536	80.9	70.49	115.2
WV-11537	77.2	74.396	120.9
WV-11538	75.1	75.667	121.5
WV-11539	80.6	77.643	132.2
WV-11540	74.3	74.064	135.6
WV-11541	65.3	80.982	114.4
WV-11542	65.1	96.223	114.5
WV-11543	70.8	96.887	116.2

【１１０６】

表２４．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２３３１に対する様々なオリゴヌクレオチドについて、このＳＮＰにおいてホモ接合体ＷＴ　ＨＴＴである患者１２７９からのiNeuronにおけるＨＴＴのノックダウンを試験した。オリゴヌクレオチドを１０ｕＭで送達し、７日目に細胞を試験した。数字は％ＨＴＴ残留率を表し、ここで、１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０％であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。チューブリンの割合（ＴＵＢＢ平均）も決定しており、ここで、１００．０であれば１００．０％のチューブリン残留率を表し、０．０％であれば０．０％のチューブリン残留率を表す。

【１１０７】

【表１８７】

オリゴヌクレオチド	% HTT 残留率	TUBB 平均
WV-11548	87.8	108.4
WV-11549	73.2	118.9
WV-11550	96.0	131.9
WV-11551	84.3	140.6
WV-11552	70.2	92.6
WV-11553	77.2	101.0
WV-11554	78.4	90.1
WV-11555	121.1	74.4
WV-11556	72.7	116.5
WV-11557	79.2	134.9
WV-11558	102.7	115.2
WV-11559	77.2	112.9
WV-11560	95.3	100.9
WV-11561	91.8	105.5
WV-11562	70.1	114.5
WV-11563	78.3	83.0
WV-11564	93.8	109.6
WV-11565	87.1	124.1
WV-11566	91.1	125.8

【１１０８】

表２５．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７に対する様々なオリゴヌクレオチドについて、両方の細胞型でこのＳＮＰにおいてホモ接合体ＷＴ　ＨＴＴであるiNeuron（Ｐｔ　１００又はＰｔ　１２７９由来）におけるＨＴＴのノックダウンを試験した。オリゴヌクレオチドを１０ｕＭで送達し、７日目に細胞を試験した。数字は％ＨＴＴ残留率を表し、ここで、１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０％であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。チューブリンの割合（ＴＵＢＢ平均）も決定しており、ここで、１００．０であれば１００．０％のチューブリン残留率を表し、０．０％であれば０．０％のチューブリン残留率を表す。

【１１０９】

【表１８８】

オリゴヌクレオチド	% HTT 残留率 (Pt 100)	% HTT 残留率 (Pt 1279)	TUBB 平均
WV-11968	74.1	80.2	100.1
WV-11969	67.4	61.6	118.0
WV-11970	61.0	57.4	116.9
WV-11971	52.1	54.9	123.9
WV-11972	49.2	45.6	123.3
WV-11973	55.9	55.7	110.3
WV-11974	60.2	58.2	108.4
WV-11975	74.6	67.5	91.2
WV-11976	50.5	53.5	106.3
WV-11977	60.8	57.6	117.7
WV-11988	72.2	75.7	105.2
WV-11989	66.9	58.5	96.1
WV-11990	61.6	59.8	121.3
WV-11991	70.3	66.6	109.6
WV-11992	59.8	67.1	109.6
WV-11993	63.1	55.3	93.2
WV-11994	58.6	71.3	92.5
WV-11995	63.5	69.9	88.4
WV-11996	54.3		73.8
WV-11997	59.4	73.1	88.4
WV-11998	75.7	86.6	90.2
WV-11999	79.9	70.9	90.1
WV-12000	69.4	68.9	116.7
WV-12001	69.0	65.4	95.5
WV-12002	58.6	データなし	80.5
WV-12003	69.3	データなし	84.8
WV-12004	71.1	データなし	93.6
WV-12005	68.4	データなし	87.3
WV-12006	56.9	データなし	86.7
WV-12007	73.5	データなし	81.4

【１１１０】

表２６．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ２６２２７３に対する様々なオリゴヌクレオチドについて、突然変異体ｒｓ２６２２７３に関してホモ接合体である患者１２７９からのiNeuronにおけるＨＴＴのノックダウンを試験した。オリゴヌクレオチドを１０ｕＭで送達し、７日目に細胞を試験した。数字は％ＨＴＴ残留率を表し、ここで、１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０％であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。チューブリンの割合（ＴＵＢＢ平均）も決定しており、ここで、１００．０であれば１００．０％のチューブリン残留率を表し、０．０％であれば０．０％のチューブリン残留率を表す。

【１１１１】

【表１８９】

オリゴヌクレオチド	% HTT 残留率		TUBB 平均
WV-12425	108.8		86.4
WV-12426	91.0		108.9
WV-12427	86.4		106.8
WV-12428	87.0		101.5
WV-12429	93.4		110.6
WV-12430	91.3		118.6
WV-12431	86.7		113.4
WV-12432	104.1		89.1
WV-12433	104.7		76.2
WV-12434	115.2		100.7
WV-12435	101.5		122.5
WV-12436	91.6		115.1
WV-12437	86.4		121.9
WV-12438	89.5		124.2
WV-12258	86.7		105.6
WV-12259	66.3		99.9
WV-12260	74.9		76.4
WV-12261	57.3		111.2
WV-12262	67.3		93.0
WV-12263	93.0		93.2
WV-12264	63.0		104.1
WV-12265	52.9		97.7
WV-12266	88.9		99.2
WV-12267	108.5		92.4
WV-12278	89.6	100.70	78.9
WV-12279	59.9	89.50	70.1
WV-12280	74.2	96.50	68.9
WV-12281	45.3	60.20	81.8
WV-12282	48.5	66.70	64.1
WV-12283	104.6	112.30	44.5
WV-12284	51.4	46.90	102.6
WV-12285	58.6	86.60	70.8
WV-12286	71.5	103.80	55.2
WV-12287	89.9	103.30	83.4

【１１１２】

表２７．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７に対する様々なオリゴヌクレオチドについて、このＳＮＰにおいてホモ接合体ＷＴ　ＨＴＴである患者１００からの］ｙｈ’＝８］９におけるＨＴＴのノックダウンを試験した。オリゴヌクレオチドを１０ｕＭで送達し、７日目に細胞を試験した。数字は％ＨＴＴ残留率を表し、ここで、１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０％であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。チューブリンの割合（ＴＵＢＢ平均）も決定しており、ここで、１００．０であれば１００．０％のチューブリン残留率を表し、０．０％であれば０．０％のチューブリン残留率を表す。陰性対照：ＷＶ－１２８８９；ＷＶ－１２８９０；ＷＶ－１２８９１；及びＷＶ－１２８９２、これらはこのＳＮＰを標的化しない。また、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２３３１を標的化するＷＶ－１２５４３も使用

した。

【１１１３】

【表１９０】

	% HTT 残留率			TUBB 平均
WV-12288		101.6		125.0
WV-12289		74.7		127.0
WV-12290		84.1		130.1
WV-12291		90.0		125.6
WV-12292		89.5		129.1
WV-12293		102.1		120.6
WV-12294		83.4		114.2
WV-12295		108.8		113.9
WV-12296		93.5		131.8
WV-12297		89.2		133.8
WV-12298		109.6		135.0
WV-12299		105.3		136.7
WV-12300		94.3		132.5
WV-12301		98.3		125.3
WV-12302		91.6		127.5
WV-12889		92.4		141.2
WV-12891		93.6		137.8
WV-12892		93.4		135.5
WV-12543	84.2	78.6	64.9	91.8
WV-12544	60.3	56.9	46.9	105.6
WV-13625		60.5	56.1	110.7
WV-13626		42.7	33.9	109.6
WV-13627		36.8	25.4	108.6
WV-13628		34.9	22.8	103.0
WV-13629		43.1	36.4	106.6
WV-13630		49.8	59.2	89.2
WV-13631		42.0	33.5	102.9
WV-13632		69.6	55.3	84.5
WV-13633		56.0	43.1	120.2
WV-13634		64.1	50.6	103.2
WV-13635		67.9	52.5	100.1
WV-13646		63.1	50.5	87.2
WV-13647		63.0	48.0	93.5
WV-13648		52.1	44.2	93.6
WV-13649		48.4	34.2	97.4
WV-13650		49.6	48.7	105.9
WV-13651		55.3	49.8	111.4
WV-13652		55.9	40.4	94.3
WV-13653		64.9	55.6	86.6
WV-13654		62.7	61.6	87.6
WV-13655		67.8	54.9	90.0
WV-13656		65.3	64.2	83.8
WV-13667		73.7	61.9	87.8
WV-11972		35.6	33.9	95.2

【１１１４】

表２８．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化するが、異なる立体化学パターン（例えば、コアにおいてＳｐ配置のホスホロチオエートが隣接するＲｐ配置のホスホロチオエートの位置が異なる）を有する様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドを試験した。この効力試験は、ＳＮＰに関してホモ接合体のiCell Neuronで実施した。数字は、１０ｕＭのオリゴヌクレオチド濃度での％ＨＴＴ残留率を指示している。１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留

率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。レプリケートからのデータ及び平均を示す。

【１１１５】

【表１９１】

オリゴヌクレオチド	10uMにおける%残留率		平均
WV-12278	101	90	96
WV-12279	89	60	75
WV-12280	97	74	86
WV-12281	60	45	53
WV-12282	67	48	58
WV-12283	112	105	109
WV-12284	47	51	49
WV-12285	87	59	73
WV-12286	104	72	88
WV-12287	103	90	97
WV-12258		87	
WV-12259		66	
WV-12260		75	
WV-12261		57	
WV-12262		67	
WV-12263		93	
WV-12264		63	
WV-12265		53	
WV-12266		89	
WV-12267		98	
WV-15077	約63	約47	約55

【１１１６】

表２９．特定のオリゴヌクレオチドの活性

ＨＴＴオリゴヌクレオチドをデュアルルシフェラーゼアッセイによってＣＯＳ７細胞で選択性に関して試験した。使用したオリゴヌクレオチドの濃度はＭ単位でｅｘｐ１０として示す。ＷＶ－１２２８２は約１７倍の選択性（ｗｔ　ＨＴＴと比較したｍｕ　ＨＴＴの優先的なノックダウン）を示し、ＷＶ－１２２８４は約３倍の選択性を示した。「ｗｔ」はｗｔ　ＨＴＴアレルのノックダウンを指示し、「ｍｔ」は突然変異ＨＴＴアレルのノックダウンを指示する。数字は対照に対するものである。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。データはレプリケートからのものであり、平均値を示す。

【１１１７】

【表１９２】

濃度	WV-12282 wt			
-7.69897	0.674	0.725	0.713	0.814
-8	0.803	0.852	0.902	0.983
-8.30103	0.800	0.889	0.905	0.966
-8.60206	0.950	0.959	0.981	0.851
-8.90309	0.923	0.979	1.045	0.967
-9.20412	0.998	1.001	0.998	0.973
-9.50515	1.030	0.985	1.031	0.999
-9.80618	0.868	1.008	0.864	1.178
-10.1072	0.835	1.036	0.898	1.069

濃度	WV-12282 mt			
-7.69897	0.083	0.093	0.093	0.080
-8	0.234	0.189	0.262	0.205
-8.30103	0.418	0.357	0.496	0.353
-8.60206	0.647	0.501	0.675	0.521
-8.90309	0.744	0.671	0.811	0.654
-9.20412	0.839	0.801	0.955	0.722
-9.50515	0.902	0.839	0.918	0.861
-9.80618	0.879	0.953	1.005	0.912
-10.1072	0.940	1.188	0.981	0.998

濃度	WV-12284 wt			
-7.69897	0.374	0.357	0.406	0.361
-8	0.695	0.615	0.716	0.728
-8.30103	0.928	0.863	0.921	0.972
-8.60206	1.071	1.019	0.879	0.932
-8.90309	0.976	0.957	1.002	1.039
-9.20412	1.058	1.068	0.971	0.998
-9.50515	1.131	1.027	0.986	1.142
-9.80618	1.028	1.123	0.931	1.250
-10.1072	1.016	1.050	0.948	1.012

濃度	WV-12284 mt			
-7.69897	0.093	0.102	0.092	0.088
-8	0.271	0.228	0.298	0.286
-8.30103	0.523	0.451	0.470	0.483
-8.60206	0.678	0.642	0.711	0.665
-8.90309	0.829	0.783	0.993	0.729
-9.20412	0.855	0.909	0.926	0.897
-9.50515	0.930	0.919	0.933	0.918
-9.80618	0.921	0.950	1.108	0.987
-10.1072	0.978	1.023	1.003	0.999

【１１１８】

表３０．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドをＨＴＴのノックダウンに関して試験した。様々なオリゴヌクレオチドはＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化するが、５’及び３’ウィングに異なる２’－糖修飾を含み（ここで、一部は非対称フォーマットを有する）、且つコア領域に異なる立体化学パターンを含む。この効力試験は、ＳＮＰに関してホモ接合体のiCell Neuronで実施した。数字は、１０ｕＭのオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノ

ックダウン）を表す。データはレプリケートからのものであり、平均値を示す。

【１１１９】

【表１９３】

オリゴヌクレオチド	% HTT 残留率 10 10uM
WV-14092	68
WV-14093	76
WV-14094	82
WV-14095	75
WV-14096	61
WV-14097	73
WV-14098	59
WV-14099	59
WV-14100	55
WV-14101	54
WV-12425	109
WV-12426	91
WV-12427	86
WV-12428	87
WV-12429	93
WV-12430	91
WV-12431	87
WV-12432	104
WV-12433	105
WV-12434	115
WV-12435	102
WV-12436	92
WV-12437	86
WV-12438	90
WV-12282	67/48, 平均 58%

【１１２０】

表３１．特定のオリゴヌクレオチドの活性

１つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合を含む様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドを試験した。ＩＣ５０を決定するこの試験は、ＳＮＰに関してホモ接合体のiCell Neuronで実施した。

【１１２１】

【表１９４】

オリゴヌクレオチド	IC50 nM
WV-17776	474nM
WV-17777	3301nM
WV-17778	1186nM
WV-17779	1317nM
WV-17780	1504nM
WV-17781	992nM
WV-17782	467nM
WV-14914	861nM
WV-14915	3970nM
WV-15079	4042nM
WV-15080	696nM
WV-17783	IC50 >10uM
WV-17784	IC50 >10uM
WV-17785	IC50 >10uM
WV-17786	IC50 >10uM
WV-17787	IC50 >10uM
WV-17788	IC50 >10uM
WV-17789	IC50 >10uM
WV-17790	IC50 >10uM
WV-17791	IC50 >10uM
WV-17792	IC50 >10uM
WV-17793	IC50 >10uM
WV-17794	IC50 >10uM
WV-17795	IC50 >10uM
WV-17796	IC50 >10uM
WV-17797	IC50 >10uM
WV-17798	IC50 >10uM
WV-17799	IC50 >10uM
WV-17780	IC50 >10uM

【１１２２】

表３２．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドをデュアルルシフェラーゼアッセイで選択性に関して試験した。細胞にレポータープラスミド及びＡＳＯを、２０ｎＭから始めて１１ポイント２倍希釈系列でトランスフェクトした。２日後にデータを収集した。次のスライドで曲線当てはめからＩＣ５０を導き出した。分子は概して互いに極めて類似しており、変化倍数はＷＶ－１７７８２で最も高く、且つ５ｎＭで突然変異体のＫＤが７５％超及びｗｔのＫＤが僅か２５％であった。この表において、数字は、５ｎＭのオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴノックダウン率（対照に対する）を指示している。０．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、１００．０であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。データはレプリケートからのものであり、平均値を示す。

【１１２３】

【表１９５】

	IC50			%KD 5 nM	
	wt IC50	mt IC50	変化倍数	wt	mt
WV-17776	1.029E-08	1.952E-09	5.3	31	74
WV-17777	1.13E-08	1.49E-09	7.6	31	84
WV-17778	1.033E-08	1.71E-09	6	30	83
WV-17779	1.018E-08	1.549E-09	6.6	28	85
WV-17780	9.634E-09	1.139E-09	8.5	36	88
WV-17781	1.13E-08	1.53E-09	7.4	26	85
WV-17782	1.141E-08	1.311E-09	8.7	25	82
WV-15078	1.562E-09	9.127E-10	1.7	82	89
WV-14914	3.72e-8	3.27e-9	11.5		

【１１２４】

表３３．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドを試験し、ここで、ＳＮＰはオリゴヌクレオチド配列中の様々な位置を少しずつ移動させた。数字は、１０ｕＭのオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。数字は近似である。１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。データはレプリケートからのものであり、平均値を示す。

【１１２５】

【表１９６】

ASO	10uM における% HTT 残留率
WV-14059	85
WV-14060	93
WV-14061	85
WV-14062	78
WV-14063	94
WV-14064	92
WV-14065	84
WV-14066	90
WV-14067	95
WV-14068	89
WV-14069	76
WV-14070	98
WV-14071	97
WV-14072	86
WV-14080	90
WV-14081	84
WV-14082	79
WV-14083	74
WV-14084	101
WV-14085	88
WV-14086	87

【１１２６】

表３４．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なオリゴヌクレオチドをインビトロで活性に関して試験した。数字は、指示される濃度のオリゴヌクレオチドでの％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。使用したオリゴヌクレオチドの濃度はＭ単位でｅｘｐ１０として示す。１．０００であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。データはレプリケートからのものであり、平均値を示す。

【１１２７】

【表１９７】

濃度	WV-14914 wt			
-7.69897	0.707	0.787	0.611	0.693
-8	0.936	0.872	0.879	0.874
-8.30103	0.968	1.033	0.959	0.634
-8.60206	1.057	0.962	1.033	0.772
-8.90309	0.907	0.946	1.105	0.886
-9.20412	0.966	0.897	1.085	0.854
-9.50515	0.916	0.839	1.103	1.056
-9.80618	0.900	0.954	1.040	0.916
-10.1072	0.941	1.047	0.998	1.058
濃度	WV-17776 wt			
-7.69897	0.270	0.299	0.317	0.322
-8	0.545	0.564	0.535	0.546
-8.30103	0.633	0.658	0.738	0.712
-8.60206	0.805	0.741	0.743	0.861
-8.90309	0.887	0.849	0.797	0.868
-9.20412	0.972	1.041	0.957	0.901
-9.50515	0.896	0.905	0.898	1.000
-9.80618	1.074	0.946	1.067	0.861
-10.1072	0.968	0.985	0.959	0.936
-10.4082	1.043	1.044	0.977	0.991
-10.7093	1.154	1.004	1.007	0.983
濃度	WV-17777 wt			
-7.69897	0.227	0.241	0.299	0.325
-8	0.554	0.537	0.543	0.610
-8.30103	0.643	0.627	0.753	0.740
-8.60206	0.827	0.789	0.873	0.880
-8.90309	0.932	0.977	0.951	0.965
-9.20412	1.051	1.028	0.884	0.930
-9.50515	0.925	0.920	0.908	0.966
-9.80618	0.983	1.015	0.999	0.879
-10.1072	0.894	1.061	0.955	0.883
-10.4082	0.928	0.970	0.914	0.939
-10.7093	1.041	1.025	1.010	0.999

【１１２８】

【表１９８】

濃度	WV-17778 wt			
-7.69897	0.223	0.251	0.255	0.309
-8	0.467	0.508	0.560	0.533
-8.30103	0.688	0.661	0.704	0.747
-8.60206	0.830	0.875	0.880	0.912
-8.90309	0.962	0.907	0.890	1.015
-9.20412	1.092	1.047	1.020	0.911
-9.50515	0.934	0.950	0.973	0.982
-9.80618	1.078	1.012	0.898	0.963
-10.1072	0.901	0.909	0.952	0.854
-10.4082	1.035	0.990	0.988	0.920
-10.7093	1.058	1.031	1.010	1.078
濃度	WV-17779 wt			
-7.69897	0.236	0.288	0.266	0.297
-8	0.467	0.547	0.538	0.626
-8.30103	0.710	0.683	0.764	0.728
-8.60206	0.829	0.890	0.797	0.862
-8.90309	0.941	0.808	0.936	0.918
-9.20412	1.013	1.042	0.875	0.890
-9.50515	0.972	0.829	0.978	1.013
-9.80618	0.959	1.020	0.959	0.890
-10.1072	1.090	0.977	0.982	0.969
-10.4082	1.030	1.048	1.041	1.075
-10.7093	1.078	1.032	1.215	0.940
濃度	WV-17780 wt			
-7.69897	0.268	0.276	0.256	0.303
-8	0.492	0.457	0.524	0.563
-8.30103	0.527	0.600	0.720	0.726
-8.60206	0.760	0.816	0.723	0.791
-8.90309	0.885	0.863	0.959	0.946
-9.20412	0.931	0.920	0.927	0.937
-9.50515	0.771	0.876	0.908	0.982
-9.80618	0.954	0.896	0.948	1.020
-10.1072	0.923	0.855	0.906	0.984
-10.4082	1.020	0.923	0.928	0.935
-10.7093	1.165	1.045	0.988	1.105

【１１２９】

【表１９９】

濃度	WV-17781 wt			
-7.69897	0.245	0.297	0.275	0.304
-8	0.527	0.488	0.529	0.625
-8.30103	0.663	0.737	0.807	0.748
-8.60206	0.896	0.816	0.864	0.893
-8.90309	0.997	0.974	0.945	0.845
-9.20412	1.004	0.939	0.964	0.953
-9.50515	0.888	0.996	0.907	1.021
-9.80618	1.023	0.973	1.042	0.890
-10.1072	0.948	1.005	1.001	0.974
-10.4082	1.071	0.977	0.882	0.996
-10.7093	1.074	0.965	1.055	0.940
濃度	WV-17782 wt			
-7.69897	0.378	0.280	0.346	0.327
-8	0.473	0.608	0.552	0.599
-8.30103	0.861	0.637	0.784	0.717
-8.60206	0.667	0.777	0.884	0.820
-8.90309	0.815	0.945	0.989	0.832
-9.20412	0.944	0.932	0.776	0.929
-9.50515	0.937	1.112	0.811	0.938
-9.80618	1.039	0.925	0.931	1.056
-10.1072	0.854	1.042	1.020	1.017
-10.4082	1.309	0.988	0.889	1.053
-10.7093	0.990	1.087	1.060	1.023
濃度	WV-15078 (+ 対照) wt			
-7.69897	0.035	0.032	0.035	0.040
-8	0.072	0.082	0.076	0.083
-8.30103	0.173	0.145	0.213	0.200
-8.60206	0.328	0.385	0.434	0.333
-8.90309	0.567	0.540	0.535	0.564
-9.20412	0.741	0.729	0.773	0.760
-9.50515	0.948	0.772	0.894	0.796
-9.80618	0.854	0.815	0.815	0.874
-10.1072	0.972	0.915	0.984	0.877
-10.4082	0.921	0.874	0.830	0.915
-10.7093	1.084	0.875	1.046	0.889

【１１３０】

【表２００】

濃度	WV-14914 mt			
-7.69897	0.098	0.107	0.096	0.101
-8	0.204	0.219	0.233	0.187
-8.30103	0.348	0.386	0.382	0.413
-8.60206	0.637	0.504	0.613	0.551
-8.90309	0.657	0.675	0.774	0.716
-9.20412	0.874	0.812	0.878	0.755
-9.50515	0.815	0.805	0.970	0.875
-9.80618	0.852	0.889	0.922	1.066
-10.1072	0.898	0.997	0.993	1.034
濃度	WV-17776 突然変異体			
-7.69897	0.026	0.032	0.036	0.032
-8	0.087	0.112	0.086	0.157
-8.30103	0.234	0.220	0.278	0.291
-8.60206	0.484	0.375	0.358	0.392
-8.90309	0.738	0.687	0.645	0.654
-9.20412	0.969	0.774	0.734	0.709
-9.50515	0.846	0.866	0.982	0.801
-9.80618	0.887	0.968	0.906	0.962
-10.1072	0.952	0.881	0.905	0.898
-10.4082	1.126	0.953	0.992	0.799
-10.7093	1.063	0.918	0.982	0.971
濃度	WV-17777 突然変異体			
-7.69897	0.018	0.018	0.030	0.038
-8	0.040	0.049	0.050	0.062
-8.30103	0.135	0.149	0.174	0.170
-8.60206	0.369	0.325	0.326	0.337
-8.90309	0.620	0.613	0.534	0.603
-9.20412	0.816	0.658	0.625	0.746
-9.50515	0.827	0.691	0.832	0.751
-9.80618	0.864	0.954	0.782	0.794
-10.1072	0.890	0.862	0.853	0.890
-10.4082	1.026	0.888	0.789	0.923
-10.7093	1.057	0.891	0.944	0.908

【１１３１】

【表２０１】

濃度	WV-17778 突然変異体			
-7.69897	0.026	0.024	0.034	0.030
-8	0.059	0.054	0.057	0.057
-8.30103	0.159	0.147	0.189	0.181
-8.60206	0.400	0.337	0.307	0.337
-8.90309	0.596	0.585	0.550	0.660
-9.20412	0.933	0.728	0.610	0.727
-9.50515	0.689	0.756	0.790	0.827
-9.80618	0.924	0.818	0.803	0.950
-10.1072	0.851	0.762	0.784	0.847
-10.4082	0.920	0.857	0.785	0.763
-10.7093	1.003	0.971	0.784	0.998
濃度	WV-17779 突然変異体			
-7.69897	0.018	0.017	0.019	0.018
-8	0.037	0.053	0.038	0.049
-8.30103	0.120	0.159	0.151	0.175
-8.60206	0.322	0.362	0.324	0.346
-8.90309	0.626	0.637	0.479	0.565
-9.20412	0.942	0.662	0.728	0.704
-9.50515	0.694	0.785	0.777	0.739
-9.80618	0.840	0.773	0.875	0.949
-10.1072	0.854	0.872	0.848	0.824
-10.4082	0.916	0.893	0.828	0.809
-10.7093	0.930	0.874	0.988	1.008
濃度	WV-17780 突然変異体			
-7.69897	0.015	0.015	0.024	0.018
-8	0.040	0.031	0.043	0.050
-8.30103	0.093	0.134	0.100	0.149
-8.60206	0.253	0.299	0.245	0.303
-8.90309	0.503	0.570	0.426	0.559
-9.20412	0.722	0.648	0.675	0.756
-9.50515	0.703	0.726	0.813	0.731
-9.80618	0.888	0.812	0.922	0.980
-10.1072	0.806	0.896	0.943	0.920
-10.4082	0.959	0.951	0.806	0.864
-10.7093	1.147	0.909	0.919	1.001

【１１３２】

【表２０２】

濃度	WV-17781 突然変異体			
-7.69897	0.026	0.025	0.031	0.041
-8	0.055	0.040	0.056	0.076
-8.30103	0.111	0.125	0.198	0.176
-8.60206	0.329	0.396	0.330	0.383
-8.90309	0.675	0.683	0.525	0.541
-9.20412	0.822	0.702	0.821	0.754
-9.50515	0.798	0.816	0.759	0.827
-9.80618	0.948	0.809	0.851	0.958
-10.1072	0.755	0.913	0.810	1.016
-10.4082	1.104	0.908	0.854	0.834
-10.7093	0.993	0.968	1.086	0.988
濃度	WV-17782 突然変異体			
-7.69897	0.014	0.019	0.021	0.022
-8	0.064	0.068	0.079	0.078
-8.30103	0.162	0.206	0.184	0.189
-8.60206	0.411	0.361	0.332	0.311
-8.90309	0.477	0.569	0.582	0.622
-9.20412	0.821	0.877	0.743	0.692
-9.50515	0.966	0.844	0.728	0.797
-9.80618	0.972	0.912	0.927	0.912
-10.1072	0.939	1.241	0.842	1.047
-10.4082	1.053	1.065	0.921	0.986
-10.7093	1.160	1.008	0.984	0.990
濃度	WV-15078 (+ 対照)突然変異体			
-7.69897	0.012	0.024	0.023	0.020
-8	0.046	0.045	0.043	0.060
-8.30103	0.096	0.112	0.120	0.130
-8.60206	0.237	0.292	0.245	0.238
-8.90309	0.465	0.410	0.534	0.497
-9.20412	0.621	0.586	0.601	0.667
-9.50515	0.722	0.733	0.787	0.742
-9.80618	0.826	0.822	0.760	0.864
-10.1072	0.872	0.978	0.912	0.822
-10.4082	0.944	1.042	0.889	0.896
-10.7093	1.179	0.963	0.924	1.091

【１１３３】

表３５．特定のオリゴヌクレオチドの活性

コアに様々な骨格立体化学パターンを含み、及び１つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合を含む様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドを試験した。ＩＣ５０を決定するこの試験は、ＳＮＰに関してホモ接合体のiCell Neuronで実施した。

【１１３４】

【表２０３】

ASO	IC50 nM
WV-17776	474nM
WV-17777	3301nM
WV-17778	1186nM
WV-17779	1317nM
WV-17780	1504nM
WV-17781	992nM
WV-17782	467nM
WV-17783	IC50 >10uM
WV-17784	IC50 >10uM
WV-17785	IC50 >10uM
WV-17786	IC50 >10uM
WV-17787	IC50 >10uM
WV-17788	IC50 >10uM
WV-17789	IC50 >10uM
WV-17790	IC50 >10uM
WV-17791	IC50 >10uM
WV-17792	IC50 >10uM
WV-17793	IC50 >10uM
WV-17794	IC50 >10uM
WV-17795	IC50 >10uM
WV-17796	IC50 >10uM
WV-17797	IC50 >10uM
WV-17798	IC50 >10uM
WV-17799	IC50 >10uM
WV-17780	IC50 >10uM

【１１３５】

表３６．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドをノックダウンに関して動物においてインビボで試験した。ここに提供する数字は、相対的なＨＴＴレベル（ｈＨＴＴ／ｍＨＰＲＴ１／ＰＢＳ処理）を表す。数字は、１７４　Ｔａｑプローブを使用して決定したときの、海馬におけるレベルについての数字である。数字は、％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。数字は近似である。１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。データはレプリケートからのものであり、平均を示す。

【１１３６】

【表２０４】

PBS Wk 1	100
PBS Wk 2	100
WV-9679 Wk1	85
WV-9679 Wk 2	50
WV-15080 Wk 1	60
WV-15080 Wk 2	92
WV-14914 Wk 1	80
WV-14914 Wk 2	60
WV-12282 Wk 1	90
WV-12281 WK 2	96
WV-12284 Wk 1	84
WV-12284 Wk 2	82

【１１３７】

表３７．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドをインビトロで試験した。数字は、このＳＮＰに関してヘテロ接合体のニューロンにおける１０ｕＭのオリゴヌクレオチド濃度での％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．００であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。

【１１３８】

【表２０５】

		オリゴヌクレオチド				
		WV-15078	WV-12282	WV-12283	WV-14914	WV-15080
選択性	Aアレル	0.22	0.41	0.52	0.23	0.28
	Gアレル	0.59	1.29	0.72	0.82	0.34

【１１３９】

表３８．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なオリゴヌクレオチドのＩＣ５０をインビトロで決定した。この効力試験はiCell Neuronで実施した。ｎＭ単位でのＩＣ５０を以下に提供する。

【１１４０】

【表２０６】

オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)	オリゴヌクレオチド	IC50 (nM)
WV-9679	5481	WV-17781	1030
WV-15078	4534	WV-19820	2455
WV-12282	4068	WV-19821	1701
WV-12284	4016	WV-19822	4120
WV-14914	861	WV-19823	2030
WV-14915	3970	WV-19824	970
WV-15079	4043	WV-19825	1490
WV-15080	666	WV-19838	1410
WV-15077	3902	WV-19839	2390
WV-17782	830	WV-19840	1190
WV-16214	4831	WV-19856	2570
WV-16215	2027	WV-19857	20000
WV-16216	1885	WV-19858	3815
WV-16217	6470	WV-19859	4720
WV-16218	12345	WV-19860	8788
WV-17777	8830	WV-19861	2098
WV-17778	3420	WV-19862	20000
WV-17779	1440	WV-19863	5859
WV-17780	2090		

【１１４１】

表３９．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドをインビトロで試験した。使用した細胞は、ｒｓ３６２２７３に関してホモ接合体で、且つｒｓ３６２３０７に関してヘテロ接合体の／フェージングされたホモ接合体ＨＤ患者細胞株：ＮＤ４０５３６－１（ＭＳＮ又は中型有棘ニューロン）であり；ＣＡＧリピートは、ＳＮＰ１、ｒｓ３６２３０７と同じ染色体鎖上にある（それと同相である）。中型有棘ニューロンがBrainXellによって作成され、これをプロトコルのとおりに解凍し、解凍の７日後に処理した。処理の１日後に追加の培地を加え；処理の７日後にＲＮＡを抽出した。ＮＤ４０５３６－１ニューロンについてのアッセイ最適化の一部として、ｑＰＣＲにより判定した。ＷＶ－１４９１４はＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化する。ＷＶ－９６７９はＨＴＴを標的化するが、このＳＮＰではな

い。ＷＶ－１２８９０はＬＵＣ（ルシフェラーゼ）を標的化する。数字は、７日間にわたって処理した７日目の、４８ウェルプレートを使用した、ＮＤ４０５３６－１ＭＳＮにおけるｑＰＣＲにより測定した、媒体で正規化したＨＴＴ　ｍＲＮＡ発現（ノックダウン後）を表す。表３９～表４１中、１．００であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。

【１１４２】

【表２０７】

濃度 (log 10 M)	WV-9679		WV-14914		WV-12890	
-6.505	0.786	0.949	0.837	0.787	0.684	0.740
-6.204	0.827	0.855	0.775	0.784	0.948	1.173
-5.903	0.781	0.619	0.902	0.804	0.847	1.162
-5.602	0.767	0.665	0.371	0.690	0.933	0.953
-5.301	0.729	0.866	0.275	0.396	1.170	0.775
-5.000	0.401	0.604	0.146	0.113	0.992	0.916

【１１４３】

表４０Ａ及び表４０Ｂ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドをインビトロで試験した。表４０Ａ及び表４１Ａにおいて、ＭｉＳｅｑ／Ｔａｑｍａｎ全ＭＲＮＡアッセイを患者１からのiCell Neuronと共に使用して、アレル特異的ノックダウンを試験した。７日間の処理を用いた。数字は、ＮＴＣで正規化した個々のアレル（Ｇ又はＡ）の残留率を表す。表４０Ｂ及び表４１Ｂにおいて、ＴａｑＭａｎ遺伝子タイピング／全ｍＲＮＡアッセイを患者１からのiCell Neuronと共に使用して、アレル特異的ノックダウンを試験した。７日間の処理を用いた。数字は、ＮＴＣで正規化した個々のアレル（Ｇ又はＡ）の残留率を表す。ＷＶ－１２２８２、ＷＶ－１２２８３、ＷＶ－１４９１４、ＷＶ－１５０７８、及びＷＶ－１５０８０は全て、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化する。ＮＴＣ、ノンターゲティング対照。

【１１４４】

【表２０８】

表 40A.

	野生型 (G)			突然変異体 (A)			
NTC 10 uM	0.542	1.429	1.028	1.153	1.096	0.751	
0.1 uM	1.326	1.253	0.973	0.635	0.618	0.616	WV-12282
1 uM	1.396	1.474	1.370	0.560	0.472	0.513	
10 uM	2.414	0.964	1.461	0.322	0.140	0.300	
0.1 uM	0.679	1.281	1.221	0.415	0.699	0.357	WV-12283
1 uM	1.897	1.238	1.211	0.573	0.620	0.581	
10 uM	1.135	1.288	1.432	0.308	0.191	0.167	
0.1 uM	0.792	0.974	1.776	0.544	0.364	0.646	WV-14914
1 uM	1.254	1.063	1.021	0.451	0.410	0.254	
10 uM	1.126	0.883	1.500	0.074	0.066	0.030	
0.1 uM	1.106	1.464	1.479	0.563	0.688	0.636	WV-15078
1 uM	1.830	1.000	1.781	0.511	0.342	0.335	
10 uM	1.100	0.815	1.056	0.015	0.043	0.017	
0.1 uM	1.184	1.064	1.563	0.711	0.819	0.607	WV-15080
1 uM	1.013	1.113	1.814	0.412	0.372	0.555	
10 uM	0.951	0.695	0.576	0.039	0.179	0.003	

【１１４５】

【表２０９】

表 40B. 特定のオリゴヌクレオチドの活性

	野生型 (G)			突然変異体 (A)			
NTC 10 uM	0.877	1.216	0.908	0.980	1.208	0.812	
0.1 uM	1.097	0.995	0.804	0.747	0.747	0.703	WV-12282
1 uM	1.127	1.124	1.065	0.692	0.645	0.664	
10 uM	2.038	0.554	1.273	0.486	0.351	0.379	
0.1 uM	0.524	0.998	0.599	0.496	0.844	0.685	WV-12283
1 uM	1.211	0.975	0.987	0.926	0.754	0.693	
10 uM	0.736	0.503	0.907	0.513	0.605	0.432	
0.1 uM	0.743	0.638	1.313	0.565	0.537	0.879	WV-14914
1 uM	1.213	0.961	0.607	0.457	0.453	0.468	
10 uM	0.823	0.565	1.062	0.220	0.225	0.243	
0.1 uM	0.864	1.154	1.086	0.686	0.844	0.836	WV-15078
1 uM	1.718	0.886	1.378	0.545	0.391	0.528	
10 uM	0.674	0.474	0.635	0.229	0.217	0.229	
0.1 uM	1.000	1.157	1.165	0.803	0.761	0.809	WV-15080
1 uM	0.926	0.939	1.639	0.448	0.453	0.625	
10 uM	0.413	0.418	0.191	0.319	0.322	0.205	

【１１４６】

表４１Ａ及び表４１Ｂ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドをインビトロで試験した。ＷＶ－１２２８２、ＷＶ－１２２８３、ＷＶ－１４９１４、ＷＶ－１５０７８、及びＷＶ－１５０８０は全て、ＨＴＴ　ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化する。

【１１４７】

【表２１０】

表 41A.

	野生型 (G)			突然変異体 (A)			
NTC 10 uM	0.187	0.492	0.354	0.756	0.719	0.493	
0.1 uM	0.456	0.431	0.335	0.417	0.405	0.404	WV-12282
1 uM	0.480	0.507	0.471	0.367	0.309	0.337	
10 uM	0.830	0.331	0.502	0.211	0.092	0.197	
0.1 uM	0.233	0.440	0.420	0.272	0.459	0.234	WV-12283
1 uM	0.652	0.426	0.416	0.376	0.407	0.381	
10 uM	0.390	0.443	0.492	0.202	0.125	0.109	
0.1 uM	0.272	0.335	0.611	0.357	0.239	0.424	WV-14914
1 uM	0.431	0.365	0.351	0.296	0.269	0.166	
10 uM	0.387	0.304	0.516	0.049	0.043	0.020	
0.1 uM	0.380	0.503	0.509	0.369	0.451	0.417	WV-15078
1 uM	0.629	0.344	0.612	0.335	0.224	0.220	
10 uM	0.378	0.280	0.363	0.010	0.028	0.011	
0.1 uM	0.407	0.366	0.538	0.466	0.537	0.398	WV-15080
1 uM	0.348	0.383	0.624	0.270	0.244	0.364	
10 uM	0.327	0.239	0.198	0.026	0.117	0.002	

【１１４８】

【表２１１】

表 41B.

	野生型 (G)			突然変異体 (A)			
NTC 10 uM	0.314	0.435	0.325	0.629	0.776	0.521	
0.1 uM	0.392	0.356	0.288	0.480	0.480	0.451	WV-12282
1 uM	0.403	0.402	0.381	0.444	0.414	0.427	
10 uM	0.729	0.198	0.456	0.312	0.225	0.243	
0.1 uM	0.187	0.357	0.214	0.318	0.542	0.440	WV-12283
1 uM	0.433	0.349	0.353	0.595	0.484	0.445	
10 uM	0.263	0.180	0.325	0.329	0.388	0.277	
0.1 uM	0.266	0.228	0.470	0.363	0.345	0.565	WV-14914
1 uM	0.434	0.344	0.217	0.294	0.291	0.301	
10 uM	0.295	0.202	0.380	0.141	0.145	0.156	
0.1 uM	0.309	0.413	0.389	0.441	0.542	0.537	WV-15078
1 uM	0.615	0.317	0.493	0.350	0.251	0.339	
10 uM	0.241	0.170	0.227	0.147	0.139	0.147	
0.1 uM	0.358	0.414	0.417	0.516	0.489	0.519	WV-15080
1 uM	0.331	0.336	0.587	0.288	0.291	0.402	
10 uM	0.148	0.150	0.068	0.205	0.207	0.132	

【１１４９】

表４２．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、それが突然変異及び野生型ＨＴＴをノックダウンする能力に関してスクリーニングした。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。データは対照で正規化し；１００．０であれば１００％のｗｔ又は突然変異ＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し；及び０．０であれば０．０％のＨＴＴレベル（１００．０％のノックダウン）を表す。

【１１５０】

表４２Ａ．

ニューロンはＧＭ２１７５６患者由来線維芽細胞（標的化されるＳＮＰに関してヘテロ接合体）に由来し、これを６．６ｕＭの指示されるオリゴヌクレオチドによってジムノシス条件下で７日間処理した。ＲＮＡは対照遺伝子に対して定量化及び正規化した。残留ｗｔＨＴＴ（野生型ＨＴＴ、ＷＴ）及びｍＨＴＴ（突然変異ＨＴＴ、又はＭＵ）ｍＲＮＡの割合が示される。陰性対照（ＰＢＳ）及び参照オリゴヌクレオチドＷＶ－９６７９も試験した（データは示さず）。

【１１５１】

【表２１２】

WV-21405		WV-21412	
WT	MU	WT	MU
82	50	86	46

【１１５２】
表４２Ｂ．
ニューロンはＧＭ２１７５６患者由来線維芽細胞（標的化されるＳＮＰに関してヘテロ接合体）に由来し、これを６．６ｕＭ又は２０ｕＭの指示されるオリゴヌクレオチドによってジムノシス条件下で７日間処理した。ＲＮＡはＴＵＢＢ３に対して定量化及び正規化した。残留ｗｔＨＴＴ（野生型ＨＴＴ、ＷＴ）及びｍＨＴＴ（突然変異ＨＴＴ、又はＭＵ）ｍＲＮＡの割合が示される。陰性対照（ＰＢＳ）及び参照オリゴヌクレオチドＷＶ－９６７９も試験した（データは示さず）。
【１１５３】
【表２１３】

WV-21405 (6.6 uM)		WV-21412 (6.6 uM)	
WT	MU	WT	MU
80	46	90	41

WV-21405 (20 uM)		WV-21412 (20 uM)	
WT	MU	WT	MU
82	50	86	46

【１１５４】
表４３Ａ．特定のオリゴヌクレオチドの活性
表４３Ａ及び表４３Ｂにおいて、様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、７日間処理したニューロンにおけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。使用したオリゴヌクレオチドの濃度はｕＭ単位でｅｘｐ１０として示す。本表及び様々な表において、ＨＴＴ　ＲＮＡはＴＵＢＢ３に対して定量化及び正規化した。数字は、オリゴヌクレオチドによる処理後に残ったｍｕＨＴＴ　ｍＲＮＡの％を表す。１００．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。様々なオリゴヌクレオチドは、ＷＶ－１４９１４及び同一の塩基配列を有するものを含め、この配列の１０位と整列するＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化し；試験した細胞は、このＳＮＰに関してホモ接合体である。様々な表において、実施した陽性及び陰性対照の結果は、全てが示されるとは限らない。本表及び様々な表において、レプリケート実験の結果が示される。本表及び様々な他の表において、オリゴヌクレオチドの濃度（Ｃｏｎｃ．）が使用される。本表及び様々な他の表において、ＡＳＯ＝オリゴヌクレオチドである。
【１１５５】

【表２１４】

ASO [uM]	WV-21403				WV-21404			
1.301	5.1	18.8	17.3	18.0	2.3	7.1	12.9	
0.824	8.9	30.6	27.0	31.3	7.4	18.3	8.6	21.1
0.347	11.7	72.4	51.3	77.3	23.3	51.2	32.8	53.5
-0.130	84.5	90.0	85.5	70.5	46.6	67.3	57.6	50.6
-0.607	70.7	98.1	85.9	103.4	67.3	110.4	64.0	78.0
-1.085	82.1	99.2	100.1	87.5	87.6	101.7	104.0	85.7
-1.562	78.1	70.8	118.7	91.8	62.6	79.7	129.8	101.1

ASO [uM]	WV-21406				WV-21405			
1.301	9.3	0.9	13.2	7.2	5.7	16.2	11.5	11.0
0.824	13.9	7.6	23.5	23.4	17.2	23.9	28.5	21.5
0.347	31.2	20.8	43.5	34.1	44.3	51.1	47.2	42.5
-0.130	71.7	49.2	47.1	63.6	48.9	71.0	66.0	67.6
-0.607	75.9	68.6	82.8	93.9	80.0	94.8	89.3	84.6
-1.085	90.6	111.5	81.5	63.3	83.9	88.2	72.3	89.4
-1.562	94.5	66.9	89.8	91.1	92.2	104.4	105.6	81.6

ASO [uM]	WV-21407				WV-21408			
1.301	55.8	65.7	95.7	69.0	13.6	22.2	20.4	10.9
0.824	77.0	105.1	82.9	66.8	28.0	44.2	30.4	33.2
0.347	69.9	131.3	96.7	115.2	47.6	55.5	58.1	57.3
-0.130	83.5	128.3	79.8	90.3	93.1	84.6	91.8	69.6
-0.607	94.1	87.8	89.9	111.7	74.3	84.4	113.8	86.0
-1.085	106.2	109.0	98.1	89.8	91.0	114.7	101.2	81.5
-1.562	114.1	106.5	95.8	107.8	114.7	124.5	111.7	88.5

ASO [uM]	WV-21409				WV-21410			
1.301	19.4	19.4	19.4	19.4	21.0	17.7	23.3	15.5
0.824	27.5	27.5	27.5	27.5	26.1	37.3	39.3	39.7
0.347	45.3	45.3	45.3	45.3	28.7	68.4	51.1	55.3
-0.130	81.7	81.7	81.7	81.7	70.8	76.3	81.2	70.1
-0.607	96.0	96.0	96.0	96.0	81.2	107.5	81.5	86.2
-1.085	105.9	105.9	105.9	105.9	89.4	97.9	95.4	92.8
-1.562	100.0	100.0	100.0	100.0	108.9	106.6	103.2	86.9

ASO [uM]	WV-14914				WV-9679			
1.301	9.4	28.3	13.1	18.9	21.5	42.9	33.0	40.1
0.824	18.6	27.4	26.9	27.3	40.6	66.1	60.0	69.2
0.347	41.2	40.9	37.3	37.1	55.0	90.4	96.1	61.0
-0.130	53.5	76.2	64.3	34.6	87.9	66.9	75.0	81.5
-0.607	100.8	83.1	97.3	75.3	93.9	114.7	111.3	91.1
-1.085	117.0	90.6	81.5	85.9	128.8	109.0	94.6	96.3
-1.562	95.6	117.4	119.1	108.4	109.1	108.0	75.7	65.6

【１１５６】

表４３Ｂ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

【１１５７】

【表２１５】

ASO [uM]	WV-21411				WV-21412			
1.301	53.1	81.1	87.8	58.6	9.1	10.8	13.9	8.5
0.824	48.4	123.3	106.6	124.5	15.0	25.6	24.9	13.7
0.347	122.5	78.9	80.4	77.5	25.1	49.0	26.7	36.2
-0.130	85.2	130.9	76.5	111.6	49.2	56.1	68.9	67.1
-0.607	84.1	99.2	94.2	103.5	99.5	65.9	69.1	85.3
-1.085	88.2	100.5	82.7	87.0	91.1	99.2	61.5	95.9
-1.562	91.8	82.8	91.3	104.4	83.6	111.6	83.9	92.0

ASO [uM]	WV-21447			
1.301	7.5	12.7	14.4	10.6
0.824	18.8	39.3	31.1	19.9
0.347	34.4	68.3	53.2	96.9
-0.130	95.8	58.5	85.3	69.5
-0.607	79.6	121.4	99.4	104.5
-1.085	113.5	95.9	86.8	62.1
-1.562	104.9	77.0	87.5	90.1

ASO [uM]	WV-21448				WV-14914			
1.301	48.8	68.1	84.3	69.9	7.6	15.7	11.0	17.6
0.824	67.3	107.7	64.3	86.2	12.1	32.6	18.6	24.2
0.347	75.2	112.9	97.9	79.5	23.7	33.9	28.5	40.8
-0.130	89.3	102.4	90.9	109.6	62.1	93.1	75.2	79.4
-0.607	98.7	121.0	85.8	112.7	85.2	88.2	72.6	89.2
-1.085	93.5	86.1	86.4	105.5	79.5	95.3	77.4	76.2
-1.562	83.6	105.7	81.6	81.6	115.7	90.2	88.5	84.6

【１１５８】

表４４．特定のオリゴヌクレオチドの活性

本表は、ｕＭ単位のＩＣ$_{50}$を決定する３つの独立した実験（ｎ＝１、２又は３）の概要を提供する。

【１１５９】

【表２１６】

	IC_{50}, uM		
	n=1	n=2	n=3
WV-21403	2.31	2.8	1.66
WV-21404	1.16	0.65	0.68
WV-21405	1.23	0.38	0.75
WV-21406	1.68	1.14	1.36
WV-21408		1.5	
WV-21409	2.25	~2-3	
WV-21410	2.06	1.07	
WV-21412	1.12	0.63	
WV-21447	3.29	1.8	1.99
WV-21448	7.27		
WV-19824		1.07	0.74
WV-14914	0.6	0.95	1.05
WV-9679	9.09	2.41	7.88

【１１６０】

表４５．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、７日間の処理により、ニューロンにおけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。ニューロンは、様々な被験オリゴヌクレオチドによって標的化されるＳＮＰに関してヘテロ接合体であった。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示し；野生型ＨＴＴ及び突然変異ＨＴＴのノックダウンを示す。１．００であれば１００％のＨＴＴ ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表し；及び０．０は、０．０％のＨＴＴ ｍＲＮＡ残留率（１００．０％のノックダウン）を表すことになる。ＮＴＣ：ノンターゲティング対照。

【１１６１】

【表２１７】

オリゴヌクレオチド	濃度	野生型 (G)			突然変異体 (A)		
NTC	10 uM	0.406	0.430	0.544	0.509	0.494	0.617
WV-14914	0.1 uM	0.278	0.202	0.273	0.339	0.243	0.358
	1 uM	0.277	0.386	0.268	0.176	0.173	0.119
	10 uM	0.303	0.144	0.260	0.032	0.022	0.010
WV-21404	0.1 uM	0.208	0.184	0.267	0.192	0.213	0.274
	1 uM	0.219	0.200	0.201	0.101	0.100	0.132
	10 uM	0.265	0.146	0.225	0.014	0.033	0.024
WV-21405	0.1 uM	0.317	0.224	0.209	0.267	0.314	0.238
	1 uM	0.308	0.315	0.225	0.149	0.134	0.105
	10 uM	0.265	0.159	0.231	0.034	0.031	0.015
WV-21406	0.1 uM	0.344	0.117	0.199	0.308	0.171	0.218
	1 uM	0.137	0.237	0.357	0.095	0.148	0.186
	10 uM	0.246	0.151	0.290	0.025	0.027	0.018
WV-21412	0.1 uM	0.242	0.237	0.211	0.194	0.217	0.200
	1 uM	0.202	0.327	0.148	0.109	0.132	0.107
	10 uM	0.285	0.164	0.222	0.010	0.028	0.014

【１１６２】

表４６．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、指示される濃度でのＧＭ２１７５６－２ＮＰＣにおけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。実験は５日間の処理を伴った。本表及び様々な他の表において、使用した細胞の特性は以下のとおりである。

【１１６３】

【表２１８】

株	CAG リピート	rs362307 (C/T)	rs362331 (C/T)	rs362273 (G/A)	rs363099 (T/C)	rs362272 (A/G)
ND40536	66/?	C/T	T/T	A/A	C/C	G/G
GM21756 (P6)	69/15	C/C	C/T	G/A	T/C	A/G

【１１６４】

数字は、ＮＴＣで正規化した、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．００であれば１００％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表し；及び０．０は、０．０％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（１００．０％のノックダウン）を表すことになり；野生型ＨＴＴ及び突然変異ＨＴＴのノックダウンを示す。ＷＶ－１２８９０はノンターゲティング対照（ＮＴＣ）である。

【１１６５】

【表２１９】

		野生型 (G)			突然変異体 (A)		
水		0.869	1.073	1.057	0.960	1.072	0.969
WV-12890	0.1 uM	0.988	1.128	1.097	1.212	1.240	1.235
	1 uM	1.029	1.138	0.962	1.178	1.102	1.045
	10 uM	1.001	0.802	1.005	1.186	1.092	1.206
WV-14914	0.1 uM	0.863	0.903	0.952	1.074	0.894	0.788
	1 uM	1.009	0.969	1.019	1.021	0.878	0.920
	10 uM	0.978	1.069	1.021	0.516	0.562	0.613
WV-22937	0.1 uM	1.088	1.064	1.266	1.224	1.264	0.861
	1 uM	1.129	1.001	0.885	1.160	1.205	0.960
	10 uM	1.329	0.908	1.268	1.489	1.015	1.561
WV-22955	0.1 uM	0.933	1.003	1.125	1.024	0.961	1.197
	1 uM	0.883	0.873	0.778	0.858	0.990	0.825
	10 uM	0.974	0.981	0.981	0.968	1.056	0.899
WV-9679	0.1 uM	0.976	1.031	1.084	1.065	1.094	1.174
	1 uM	0.829	0.820	0.941	0.877	0.891	0.989
	10 uM	0.621	0.657	0.655	0.519	0.688	0.618

【１１６６】

表４７．特定のオリゴヌクレオチドの活性

汎特異的ＨＴＴオリゴヌクレオチドを含めた様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、１０ｕＭの濃度でｗｔマウスニューロンにおけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。数字は、％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．００であれば１００％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表し；及び０．０は、０．０％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（１００．０％のノックダウン）を表すことになる。

【１１６７】

【表２２０】

WV-21182	WV-21183	WV-21184	WV-21185	WV-21186	WV-21187	WV-21188	WV-21189	WV-21190
0.307	0.054	0.014	0.065	0.075	0.341	0.408	0.137	0.729
0.27	0.142	0.018	0.148	0.076	0.505	0.252	0.167	0.694

WV-21191	WV-21192	WV-21193	WV-21194	WV-21195	WV-21196	WV-21197	WV-21198	WV-21199
0.382	0.494	0.607	0.999	0.553	0.759	0.617	0.696	0.313
0.588	0.721	1.1	0.918	0.675	0.882	0.589	0.682	0.434

WV-21200	WV-21201	WV-21202	WV-21203	WV-21204	WV-21205	WV-8587 NTC	WV-9491 NTC
0.375	0.493	0.234	0.665	0.469	0.641	1.223	0.85
0.467	0.524	0.454	0.492	0.497	0.739	0.837	1.076

【１１６８】

表４８．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、ＧＭ２１７５６患者由来ニューロンにおけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。実験は、３０日間の分化、及び７日間の処理を伴った。試験した細胞は、オリゴヌクレオチドによって標的化されるＳＮＰに関

してヘテロ接合体であった。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．００であれば１００％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表し；及び０．０は、０．０％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（１００．０％のノックダウン）を表すことになり；野生型ＨＴＴ及び突然変異ＨＴＴのノックダウンを示す。

【１１６９】

【表２２１】

オリゴヌクレオチド	濃度	野生型 (G)			突然変異体 (A)		
WV-9679	0.009 uM	0.560	0.529	0.503	0.368	0.370	0.365
	0.027 uM	0.499	0.463	0.444	0.374	0.365	0.320
	0.082 uM	0.480	0.485	0.481	0.349	0.319	0.355
	0.246 uM	0.394	0.369	0.464	0.275	0.291	0.346
	0.740 uM	0.426	0.413	0.393	0.293	0.264	0.340
	2.222 uM	0.364	0.376	0.384	0.268	0.269	0.274
	6.666 uM	0.297	0.338	0.293	0.251	0.196	0.257
	20 uM	0.266	0.237	0.203	0.238	0.202	0.154
WV-14914	0.009 uM	0.576	0.598	0.616	0.400	0.403	0.413
	0.027 uM	0.548	0.532	0.476	0.395	0.339	0.339
	0.082 uM	0.537	0.587	0.548	0.341	0.386	0.367
	0.246 uM	0.541	0.550	0.490	0.354	0.252	0.314
	0.740 uM	0.508	0.511	0.547	0.324	0.304	0.266
	2.222 uM	0.486	0.478	0.396	0.286	0.262	0.131
	6.666 uM	0.628	0.499	0.593	0.180	0.220	0.248
	20 uM	0.573	0.538	0.656	0.236	0.234	0.255
WV-21404	0.009 uM	0.508	0.599	0.500	0.435	0.337	0.317
	0.027 uM	0.562	0.536	0.595	0.358	0.332	0.365
	0.082 uM	0.539	0.587	0.512	0.297	0.337	0.347
	0.246 uM	0.528	0.563	0.479	0.293	0.303	0.295
	0.740 uM	0.481	0.555	0.557	0.218	0.272	0.285
	2.222 uM	0.555	0.573	0.540	0.232	0.246	0.224
	6.666 uM	0.580	0.518	0.544	0.221	0.221	0.218
	20 uM	0.578	0.586	0.528	0.193	0.216	0.176
WV-21405	0.009 uM	0.551	0.637	0.516	0.368	0.377	0.312
	0.027 uM	0.505	0.494	0.478	0.332	0.354	0.299
	0.082 uM	0.458	0.621	0.538	0.345	0.379	0.330
	0.246 uM	0.449	0.511	0.554	0.291	0.304	0.353
	0.740 uM	0.463	0.471	0.543	0.277	0.258	0.280
	2.222 uM	0.517	0.462	0.450	0.224	0.215	0.224
	6.666 uM	0.478	0.500	0.536	0.218	0.198	0.229
	20 uM	0.469	0.493	0.518	0.185	0.176	0.225

【１１７０】

【表２２２】

WV-21406	0.009 uM	0.488	0.657	0.665	0.310	0.358	0.416
	0.027 uM	0.437	0.563	0.564	0.276	0.337	0.329
	0.082 uM	0.501	0.508	0.566	0.337	0.379	0.370
	0.246 uM	0.450	0.503	0.482	0.295	0.324	0.317
	0.740 uM	0.436	0.474	0.515	0.282	0.275	0.270
	2.222 uM	0.421	0.498	0.443	0.257	0.252	0.238
	6.666 uM	0.490	0.564	0.536	0.218	0.280	0.209
	20 uM	0.507	0.670	0.704	0.221	0.169	0.146
WV-21412	0.009 uM	0.569	0.629	0.650	0.397	0.418	0.371
	0.027 uM	0.499	0.529	0.531	0.303	0.310	0.342
	0.082 uM	0.657	0.486	0.549	0.354	0.324	0.338
	0.246 uM	0.634	0.527	0.497	0.323	0.300	0.283
	0.740 uM	0.566	0.538	0.510	0.275	0.277	0.279
	2.222 uM	0.562	0.544	0.513	0.242	0.281	0.240
	6.666 uM	0.561	0.520	0.513	0.192	0.218	0.185
	20 uM	0.622	0.530	0.512	0.094	0.228	0.206
WV-12892	0.009 uM	0.544	0.652	0.653	0.418	0.435	0.425
	0.027 uM	0.514	0.501	0.572	0.375	0.401	0.391
	0.082 uM	0.548	0.527	0.537	0.421	0.365	0.343
	0.246 uM	0.517	0.471	0.664	0.382	0.407	0.475
	0.740 uM	0.499	0.563	0.490	0.374	0.335	0.347
	2.222 uM	0.466	0.507	0.428	0.399	0.376	0.362
	6.666 uM	0.477	0.502	0.484	0.301	0.314	0.399
	20 uM	0.557	0.510	0.518	0.361	0.405	0.386
PBS		0.544	0.652	0.653	0.418	0.435	0.425

【１１７１】

表４９．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、３０日間の分化及び７日間の処理により、ＧＭ２１７５６－２細胞におけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．００であれば１００％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表し；及び０．０は、０．０％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（１００．０％のノックダウン）を表すことになり；野生型ＨＴＴ及び突然変異ＨＴＴのノックダウンを示す。

【１１７２】

【表２２３】

オリゴヌクレオチド	濃度	野生型 (G)			突然変異体 (A)		
WV-9679	0.009 uM	0.560	0.529	0.503	0.368	0.370	0.365
	0.027 uM	0.499	0.463	0.444	0.374	0.365	0.320
	0.082 uM	0.480	0.485	0.481	0.349	0.319	0.355
	0.246 uM	0.394	0.369	0.464	0.275	0.291	0.346
	0.740 uM	0.426	0.413	0.393	0.293	0.264	0.340
	2.222 uM	0.364	0.376	0.384	0.268	0.269	0.274
	6.666 uM	0.297	0.338	0.293	0.251	0.196	0.257
	20 uM	0.266	0.237	0.203	0.238	0.202	0.154
WV-14914	0.009 uM	0.576	0.598	0.616	0.400	0.403	0.413
	0.027 uM	0.548	0.532	0.476	0.395	0.339	0.339
	0.082 uM	0.537	0.587	0.548	0.341	0.386	0.367
	0.246 uM	0.541	0.550	0.490	0.354	0.252	0.314
	0.740 uM	0.508	0.511	0.547	0.324	0.304	0.266
	2.222 uM	0.486	0.478	0.396	0.286	0.262	0.131
	6.666 uM	0.628	0.499	0.593	0.180	0.220	0.248
	20 uM	0.573	0.538	0.656	0.236	0.234	0.255
WV-21404	0.009 uM	0.508	0.599	0.500	0.435	0.337	0.317
	0.027 uM	0.562	0.536	0.595	0.358	0.332	0.365
	0.082 uM	0.539	0.587	0.512	0.297	0.337	0.347
	0.246 uM	0.528	0.563	0.479	0.293	0.303	0.295
	0.740 uM	0.481	0.555	0.557	0.218	0.272	0.285
	2.222 uM	0.555	0.573	0.540	0.232	0.246	0.224
	6.666 uM	0.580	0.518	0.544	0.221	0.221	0.218
	20 uM	0.578	0.586	0.528	0.193	0.216	0.176
WV-21405	0.009 uM	0.551	0.637	0.516	0.368	0.377	0.312
	0.027 uM	0.505	0.494	0.478	0.332	0.354	0.299
	0.082 uM	0.458	0.621	0.538	0.345	0.379	0.330
	0.246 uM	0.449	0.511	0.554	0.291	0.304	0.353
	0.740 uM	0.463	0.471	0.543	0.277	0.258	0.280
	2.222 uM	0.517	0.462	0.450	0.224	0.215	0.224
	6.666 uM	0.478	0.500	0.536	0.218	0.198	0.229
	20 uM	0.469	0.493	0.518	0.185	0.176	0.225

【１１７３】

【表２２４】

WV-21406	0.009 uM	0.488	0.657	0.665	0.310	0.358	0.416
	0.027 uM	0.437	0.563	0.564	0.276	0.337	0.329
	0.082 uM	0.501	0.508	0.566	0.337	0.379	0.370
	0.246 uM	0.450	0.503	0.482	0.295	0.324	0.317
	0.740 uM	0.436	0.474	0.515	0.282	0.275	0.270
	2.222 uM	0.421	0.498	0.443	0.257	0.252	0.238
	6.666 uM	0.490	0.564	0.536	0.218	0.280	0.209
	20 uM	0.507	0.670	0.704	0.221	0.169	0.146
WV-21412	0.009 uM	0.569	0.629	0.650	0.397	0.418	0.371
	0.027 uM	0.499	0.529	0.531	0.303	0.310	0.342
	0.082 uM	0.657	0.486	0.549	0.354	0.324	0.338
	0.246 uM	0.634	0.527	0.497	0.323	0.300	0.283
	0.740 uM	0.566	0.538	0.510	0.275	0.277	0.279
	2.222 uM	0.562	0.544	0.513	0.242	0.281	0.240
	6.666 uM	0.561	0.520	0.513	0.192	0.218	0.185
	20 uM	0.622	0.530	0.512	0.094	0.228	0.206
WV-12892	0.009 uM	0.544	0.652	0.653	0.418	0.435	0.425
	0.027 uM	0.514	0.501	0.572	0.375	0.401	0.391
	0.082 uM	0.548	0.527	0.537	0.421	0.365	0.343
	0.246 uM	0.517	0.471	0.664	0.382	0.407	0.475
	0.740 uM	0.499	0.563	0.490	0.374	0.335	0.347
	2.222 uM	0.466	0.507	0.428	0.399	0.376	0.362
	6.666 uM	0.477	0.502	0.484	0.301	0.314	0.399
	20 uM	0.557	0.510	0.518	0.361	0.405	0.386
PBS		0.544328	0.652475	0.653357	0.418487	0.43539	0.425176

【１１７４】

表５０．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、iNeuronにおけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。使用したオリゴヌクレオチドの濃度はｕＭ単位（［ｕＭ］）でｅｘｐ１０として示す。数字は、オリゴヌクレオチドによる処理後に残ったＨＴＴ　ｍＲＮＡの％を表す。１００．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。表及び様々な表において、ＡＳＯ＝オリゴヌクレオチド。

【１１７５】

【表２２５】

ASO [uM]	WV-21404				WV-21405			
1.301	2.3	7.1	12.9		0.9	13.2	7.2	5.7
0.824	7.4	18.3	8.6	21.1	7.6	23.5	23.4	17.2
0.347	23.3	51.2	32.8	53.5	20.8	43.5	34.1	44.3
-0.130	46.6	67.3	57.6	50.6	49.2	47.1	63.6	48.9
-0.607	67.3	110.4	64.0	78.0	68.6	82.8	93.9	80.0
-1.085	87.6	101.7	104.0	85.7	111.5	81.5	63.3	83.9
-1.562	62.6	79.7	129.8	101.1	66.9	89.8	91.1	92.2

ASO [uM]	WV-21406				WV-21412			
1.301	9.3	16.2	11.5	11.0	9.1	10.8	13.9	8.5
0.824	13.9	23.9	28.5	21.5	15.0	25.6	24.9	13.7
0.347	31.2	51.1	47.2	42.5	25.1	49.0	26.7	36.2
-0.130	71.7	71.0	66.0	67.6	49.2	56.1	68.9	67.1
-0.607	75.9	94.8	89.3	84.6	99.5	65.9	69.1	85.3
-1.085	90.6	88.2	72.3	89.4	91.1	99.2	61.5	95.9
-1.562	94.5	104.4	105.6	81.6	83.6	111.6	83.9	92.0

ASO [uM]	WV-14914				WV-9679			
1.301	7.6	15.7	11.0	17.6	21.5	42.9	33.0	40.1
0.824	12.1	32.6	18.6	24.2	40.6	66.1	60.0	69.2
0.347	23.7	33.9	28.5	40.8	55.0	90.4	96.1	61.0
-0.130	62.1	93.1	75.2	79.4	87.9	66.9	75.0	81.5
-0.607	85.2	88.2	72.6	89.2	93.9	114.7	111.3	91.1
-1.085	79.5	95.3	77.4	76.2	128.8	109.0	94.6	96.3
-1.562	115.7	90.2	88.5	84.6	109.1	108.0	75.7	65.6

【１１７６】

表５１Ａ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

表５１Ａ及び表５１Ｂにおいて、様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、７日間の処理により、ＧＭ２１７５６－２細胞におけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。本表及び様々な他の表において、実験は、オリゴヌクレオチドによる処理前に、ＮＰＣ（神経前駆細胞）からの２週間の分化を伴った。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．００であれば１００％のＨＴＴ ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表し；及び０．０は、０．０％のＨＴＴ ｍＲＮＡ残留率（１００．０％のノックダウン）を表すことになり；野生型ＨＴＴ及び突然変異ＨＴＴのノックダウンを示す。本表及び様々な表において、ＷＶ－９６７９及び同一の又は重複する塩基配列を有する他のオリゴヌクレオチドは、汎特異的である。

【１１７７】

【表２２６】

		野生型 (G)			突然変異体 (A)		
PBS		0.465	0.487	0.538	0.466	0.524	0.519
WV-12892 (NTC)	1 uM	0.436	0.361	0.395	0.504	0.503	0.474
	3 uM	0.396	0.366	0.378	0.476	0.525	0.450
	10 uM	0.406	0.440	0.399	0.416	0.406	0.436
	25 uM	0.440	0.435	0.423	0.399	0.462	0.437
	75 uM	0.455	0.569	0.597	0.571	0.653	0.625
WV-14914	1 uM	0.410	0.450	0.510	0.419	0.496	0.484
	3 uM	0.385	0.487	0.529	0.327	0.497	0.361
	10 uM	0.465	0.531	0.557	0.242	0.347	0.314
	25 uM	0.414	0.526	0.656	0.155	0.338	0.205
	75 uM	0.288	0.721	0.741	0.063	0.135	0.113
WV-9679	1 uM	0.384	0.428	0.436	0.512	0.441	0.434
	3 uM	0.359	0.383	0.427	0.544	0.420	0.491
	10 uM	0.283	0.344	0.387	0.440	0.346	0.346
	25 uM	0.303	0.317	0.290	0.261	0.311	0.289
	75 uM	0.171	0.274	0.189	0.206	0.235	0.180

【１１７８】

表５１Ｂ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

【１１７９】

【表２２７】

オリゴヌクレオチド	濃度	野生型 (G)			突然変異体 (A)		
PBS		0.936	0.981	1.083	0.927	1.042	1.031
WV-12892	1 uM	0.877	0.726	0.796	1.002	0.999	0.942
	3 uM	0.798	0.737	0.762	0.946	1.044	0.894
	10 uM	0.818	0.885	0.802	0.827	0.807	0.866
	25 uM	0.885	0.876	0.852	0.793	0.918	0.868
	75 uM	0.915	1.144	1.201	1.135	1.298	1.242
WV-14914	1 uM	0.826	0.907	1.027	0.833	0.986	0.963
	3 uM	0.776	0.980	1.065	0.649	0.987	0.718
	10 uM	0.935	1.068	1.120	0.480	0.689	0.624
	25 uM	0.834	1.058	1.320	0.309	0.671	0.408
	75 uM	0.580	1.452	1.491	0.125	0.268	0.225
WV-9679	1 uM	0.773	0.861	0.877	1.019	0.877	0.863
	3 uM	0.722	0.771	0.859	1.082	0.834	0.976
	10 uM	0.570	0.692	0.778	0.875	0.688	0.688
	25 uM	0.610	0.639	0.583	0.519	0.617	0.575
	75 uM	0.345	0.551	0.381	0.410	0.467	0.357

【１１８０】

表５２．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、ＮＤ４０５３６細胞におけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。使用したオリゴヌクレオチドの濃度はｕＭ（ｌｏｇ）単位でｅｘｐ１０として示す。試験した細胞は、オリゴヌクレオチドによって標的化されるＳＮＰに関してホモ接合体であった。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度にお

ける％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．００であれば１００％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表し；及び０．０は、０．０％のＨＴＴｍＲＮＡ残留率（１００．０％のノックダウン）を表すことになる。

【１１８１】

【表２２８】

log	WV-9679			WV-14914		
-2.000	0.986	1.019	0.979	0.972	0.994	1.005
-1.569	0.862	0.961	0.851	0.958	0.887	0.846
-1.097	0.938	0.870	0.908	0.962	0.958	0.889
-0.620	0.856	0.767	0.820	0.809	0.892	0.769
-0.131	0.749	0.740	0.685	0.681	0.682	0.630
0.346	0.528	0.451	0.521	0.342	0.373	0.339
0.823	0.265	0.256	0.259	0.170	0.157	0.158
1.301	0.097	0.113	0.103	0.085	0.117	0.096

log	WV-21404			WV-21405			WV-21406		
-2.000	1.210	1.066	1.087	0.937	1.182	1.116	0.964	1.047	1.186
-1.569	1.150	1.029	0.838	1.009	0.970	1.003	1.008	0.904	0.919
-1.097	1.036	0.997	1.060	0.926	0.961	0.978	1.068	1.038	1.194
-0.620	0.792	0.625	0.787	0.627	0.856	0.759	0.876	0.949	0.838
-0.131	0.621	0.595	0.753	0.594	0.551	0.638	0.661	0.686	0.680
0.346	0.369	0.348	0.341	0.402	0.393	0.361	0.459	0.454	0.482
0.823	0.139	0.108	0.108	0.186	0.181	0.161	0.196	0.224	0.230
1.301	0.027	0.035	0.034	0.059	0.043	0.045	0.076	0.064	0.070

log	WV-21412			WV-12892			PBS		
-2.000	1.010	0.993	0.998				1.069	0.904	1.034
-1.569	0.904	0.996	1.071	0.829	0.842	0.831	1.186	0.843	
-1.097	0.869	0.938	0.949	1.077	0.921	0.970			
-0.620	0.781	0.783	0.860	1.066	0.970	0.935			
-0.131	0.544	0.573	0.556	0.903	0.936	0.874			
0.346	0.280	0.245	0.287	0.990	0.922	0.959			
0.823	0.104	0.089	0.083	0.942	0.978	0.969			
1.301	0.035	0.028	0.031	0.973	0.916	0.856			

【１１８２】

表５３．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々な汎特異的ＨＴＴオリゴヌクレオチドを含めた様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、ヒトiCellニューロンにおけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。表５３及び様々な表５４の表において、使用したオリゴヌクレオチドの濃度はｕＭ単位で示す。数字は、オリゴヌクレオチドによる処理後に残ったＨＴＴ　ｍＲＮＡの％を表す。１００．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。

【１１８３】

【表２２９】

濃度	WV-10787				WV-10790			
10	13.7	17.3	29.0	36.8	39.0	43.1	40.2	58.5
3	17.4	44.1	71.6	49.8	33.8	43.9	46.1	49.8
1	69.0	67.2	86.8	68.6	47.7	60.9		61.8

濃度	WV-21178				WV-21179				WV-9679			
10	17.9	12.9	16.8	15.2	33.7	28.9	25.3	32.2	15.7		14.8	21.6
3	21.5	28.3	22.4	34.6	17.4	45.8	40.8	57.2	39.8	37.6	41.0	25.2
1	27.9	56.5	50.4	36.4	97.0		72.0	80.9	43.6		87.4	68.7

濃度	WV-21180				WV-21181				WV-9679			
10	24.1	22.2	53.8	40.3		16.3	30.8	33.9	17.3	26.2	23.3	21.3
3	40.2	46.2	53.3	49.6	36.5	30.3	52.2	34.7	33.0	29.9	35.5	33.6
1	79.9	58.9	84.0	80.7	48.2	46.3	57.7	62.5	53.2	51.3	55.6	41.3

【１１８４】

表５４Ａ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

表５４Ａ、表５４Ｂ及び表５４Ｃにおいて、様々な汎特異的マウスターゲティングＨＴＴオリゴヌクレオチドを含めた様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、ヒトiCellニューロンにおけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。数字は、オリゴヌクレオチドによる処理後に残ったＨＴＴ　ｍＲＮＡの％を表す。１００．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。

【１１８５】

【表２３０】

濃度	WV-21182				WV-21183				WV-21184			
10	86.4	94.7	85.6	93.4	90.4	75.7	99.8	76.2	52.9	71.5	93.7	91.6
3	99.3	86.0	95.6	79.5	84.8	104.2	105.3	102.1	76.5	91.6	114.5	102.3
1	90.4	90.9	105.9	82.5	108.5	85.9	105.7	74.4	119.7	111.4	116.6	79.7

濃度	WV-21185				WV-21186				WV-21187			
10	55.9	79.9	84.1	79.2	76.8	107.4	97.6	112.9	80.7	87.5	95.8	80.1
3	90.2	85.5	81.7	72.2	89.8	84.1	104.5	71.8	77.3	88.1	85.5	81.4
1	81.3	80.0	109.1	66.3	94.8	69.1	84.4	68.6	79.6	87.6	113.0	79.5

濃度	WV-21188				WV-21189				WV-9679			
10	60.3	92.1	108.7	105.4	78.4	86.1	83.7	102.2	17.3	26.2	23.3	21.3
3	86.9	103.0	93.2	83.6	78.6	111.7	100.1	90.7	33.0	29.9	35.5	33.6
1	97.0	69.8	113.8	69.2	87.1	107.8	87.5	97.9	53.2	51.3	55.6	41.3

【１１８６】

表５４Ｂ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

【１１８７】

【表２３１】

濃度	WV-21190				WV-21191				WV-21192			
10	77.3	80.8	70.4	68.3	61.4	74.3	96.5	80.4	56.3	96.7	94.4	87.2
3	86.8	106.1	100.7	91.0	61.1	87.5	100.4	92.7	70.2	91.1	81.2	85.3
1	81.1	99.3	127.6	108.6	69.0	123.7	102.5	98.7	104.7	104.3	96.8	128.2

濃度	WV-21193				WV-21194				WV-21195			
10	50.7	96.2	83.7	75.9	74.4	94.0	102.7	95.0	45.3	88.5	83.5	107.5
3	92.6	75.3	106.3	86.5	95.2	111.3	109.4	93.4	71.8	128.3	108.3	98.7
1	97.0	105.7	91.9	80.7	115.6	98.8	106.7	114.0	74.6	150.8	106.6	137.2

濃度	WV-21196				WV-21197				WV-9679			
10	86.2	83.1	97.1	77.3	70.6	106.2	82.0	92.0	17.3	24.1	20.9	19.5
3	88.0	103.7	105.4	87.0	92.3	97.2	101.6	103.5	29.1	44.2	43.0	37.1
1	105.7	104.3	100.8	128.2	108.1	125.3	95.5	95.9	62.3	56.4	67.6	74.7

【１１８８】

表５４Ｃ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

【１１８９】

【表２３２】

濃度	WV-21198				WV-21199				WV-21200			
10	108.6	92.9	109.2	111.0	80.6	117.5	98.1	91.9	93.4	82.4	126.7	99.1
3	91.9	104.7	137.5	104.6	95.2	90.6	88.5	96.8	93.9	94.3	95.0	84.7
1	130.0	102.6	91.6	99.8	119.4	96.3	97.5	82.6	118.5	126.2	85.9	99.9

濃度	WV-21201				WV-21202				WV-21203			
10	77.6	87.5	101.4	99.8	87.8	101.5	103.7	110.0	82.5	96.8	118.4	111.7
3	82.1	104.7	101.1	109.1	105.9	103.2	105.6	101.8	111.8	111.1	97.0	115.7
1	94.2	98.2	91.3	87.1	101.6	100.6	82.8	91.3	98.0	146.9	91.9	85.7

濃度	WV-21204				WV-21205				WV-9679			
10	79.8	105.9	91.9	117.1	102.9	104.9	101.7	100.9	28.7	24.3	28.4	34.7
3	100.6	132.6	103.4	110.9	94.0	101.9	92.2	105.8	47.6	42.0	50.8	47.7
1	114.8	97.3	107.2	117.7	94.7	98.6	120.5	112.8	55.2	56.6	59.7	59.5

【１１９０】

表５６Ａ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、ニューロンにおけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。使用したオリゴヌクレオチドの濃度はｕＭ単位でｅｘｐ１０として示す。使用した細胞は、オリゴヌクレオチドによって標的化されるＳＮＰに関してホモ接合体である。数字は、オリゴヌクレオチドによる処理後に残ったＨＴＴ　ｍＲＮＡの％を表す。１００．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。

【１１９１】

【表２３３】

	WV-9666			WV-9693		
0.921	75.3	73	75.7	92.4	82.4	86.6
0.444	94.6	87	80.7	91.9	95.2	60.1
-0.034	85.7	74.6	77.9	39.3	87.6	94.4
-0.511	85.5	89.5	103.1	85.8	96.7	103
-0.988	90.5	103.5	98.6	111.6	102.6	105.4
-1.465	87.4	102.5	116.2	106.3	106.9	110.1
-1.942	108.7	107.8	115.6	111.6	110.8	116.8

	WV-9679			WV-9491		
0.921	24.3	30.1	23.7	106.3		81.4
0.444	42.6	52.6	41.2	89.5	106.1	97.5
-0.034	66	57.7	58.7	101.6		94.4
-0.511	89.1	81.7	84.9	103.6	82.7	88.7
-0.988	101.4	92.7	98.3	111.8	113.4	95.4
-1.465	94.5	104.7	110.1	112.8	102.9	110.7
-1.942	89.8	122.6	114.1	113.5	108.1	95

【１１９２】

表５６Ｂ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、７日間の処理、及び７日間の分化により、ＮＤ０５３６－１細胞におけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。使用したオリゴヌクレオチドの濃度はＭ単位でｅｘｐ１０として示す。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．００であれば１００％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表し；及び０．０は、０．０％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（１００．０％のノックダウン）を表すことになる。ＷＶ－１２８９０はＮＴＣである。

【１１９３】

【表２３４】

	WV-9679		WV-14914		WV-12890	
-6.505	0.786	0.949	0.837	0.787	0.684	0.740
-6.204	0.827	0.855	0.775	0.784	0.948	1.173
-5.903	0.781	0.619	0.902	0.804	0.847	1.162
-5.602	0.767	0.665	0.371	0.690	0.933	0.953
-5.301	0.729	0.866	0.275	0.396	1.170	0.775
-5.000	0.401	0.604	0.146	0.113	0.992	0.916

【１１９４】

表５７．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、iNeuronにおけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。使用したオリゴヌクレオチドの濃度はｕＭ単位でｅｘｐ１０として示す（Ｃｏｎｃ．（濃度））。数字は、オリゴヌクレオチドによる処理後に残ったＨＴＴ　ｍＲＮＡの％を表す。１００．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。

【１１９５】

【表２３５】

濃度	WV-21404				WV-21405			
1.301	16.8	16.5	38.9	24.5	4.6	18.8	16.9	7.6
0.824	45.6	11.4	22.1	26.8	23.4	34.2	13.7	29.1
0.347	50.2	46.2	5.1	51.8	28.6	18.6	23.0	43.2
-0.130	47.0	48.9	49.6	47.1	50.6	44.0	49.3	56.0
-0.607	107.0	81.5	125.4	57.3	94.0	109.5	80.4	76.4
-1.085	104.1	83.2	133.4	110.7	80.5	96.1	103.3	82.2
-1.562	63.8	114.5	121.4	92.6		75.0	107.7	120.6

濃度	WV-21406				WV-21412			
1.301	1.3	15.8	29.8	21.1	1.2	11.4	30.9	8.8
0.824	24.4	18.4	15.6	26.3	17.6	0.1	18.4	9.9
0.347	36.6	54.8	50.5	42.3	12.9	27.1	18.4	21.7
-0.130	77.2	55.5	73.7	54.5	45.4	38.3	30.0	49.7
-0.607	99.5	71.6	87.4	119.5		83.7	114.5	71.5
-1.085		93.5	110.4	79.2	110.1	101.9	95.3	76.3
-1.562	96.2	119.6	101.3	111.3	108.5	110.0	108.6	91.0

濃度	WV-23689				WV-23690			
1.301	7.5		3.2	13.6	6.8	9.8	8.2	6.2
0.824	7.1	8.6	36.2	6.5	18.8	14.7	12.2	11.0
0.347	15.1	30.7	34.5	32.6	20.9	30.3	32.0	54.8
-0.130	38.9	51.1	55.3	52.5	53.6	51.8	38.5	79.7
-0.607	91.6	77.7	93.0	104.0	101.7	95.2	106.1	106.0
-1.085	87.7	128.1	100.2	87.7	95.8	94.8	79.1	91.9
-1.562	66.7	114.9	116.5	106.7	116.6		102.7	127.2

濃度	WV-23691				WV-23692			
1.301	14.8	23.1	26.4	36.6	5.3	12.0	24.2	12.5
0.824	37.6	36.7	31.0	20.5	37.2	31.8	25.8	12.7
0.347	34.1	45.7		48.0	37.2	24.8	13.5	29.4
-0.130	54.6	86.9	63.7	75.2	51.7	40.0	58.5	75.8
-0.607	109.6	91.2	88.2	91.1	96.4	86.6	87.3	84.7
-1.085	104.4		90.5	79.8	104.3	84.1	79.4	84.8
-1.562	74.6	70.7	65.6	87.9	79.8	78.6	85.2	101.0

濃度	WV-14914				WV-9679			
1.301	3.7	31.9	15.3	26.9	23.1	49.0	27.9	27.8
0.824	40.7	26.8	15.5	23.0	35.4	52.9	39.1	64.1
0.347	28.1	10.9	42.5	31.2	58.4	58.4	50.1	75.0
-0.130	29.9	51.5	55.9	54.3	96.6		91.7	
-0.607	70.0	77.1	79.1	66.7	115.9		93.7	86.9
-1.085	70.7	85.8	68.6	86.0			72.4	102.2
-1.562	78.4	77.3	101.5	72.7	98.5	78.5	120.9	102.9

【１１９６】

表５８．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、細胞におけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。数字は、オリゴヌクレオチドによる処理後に残ったＨＴＴ　ｍＲＮＡの％を表す。１００．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。

【１１９７】

【表２３６】

WV-9491	100	WV-21300	108.5	WV-21278	78.2	WV-21323	109.2
WV-9679	60.6	WV-21301	111.7	WV-21279	60.2	WV-21324	52.4
WV-14914	27.4	WV-21302	53.8	WV-21280	75.9	WV-21325	113.8
WV-12282	57.4	WV-21303	97.1	WV-21281	81	WV-21326	88.3
WV-21260	56.5	WV-21304	66.2	WV-21282	104.8	WV-21327	110.7
WV-21261	61.2	WV-21305	103.1	WV-21283	90.5	WV-21328	92.4
WV-21262	81.6	WV-21306	71.2	WV-21284	108.4	WV-21329	98.2
WV-21264	79	WV-21307	112.5	WV-21285	107.4	WV-21330	66.4
WV-21265	76.2	WV-21308	63.7	WV-21286	87.5	WV-21331	103.9
WV-21266	79	WV-21309	102.3	WV-21287	107.4	WV-21332	103.9
WV-21267	29.6	WV-21310	69.6	WV-21288	94.4	WV-21333	109.4
WV-21268	39.1	WV-21312	80.4	WV-21289	111.4	WV-21334	104.6
WV-21269	60.5	WV-21313	123	WV-21290	93.8	WV-21335	117.7
WV-21270	54	WV-21314	85.3	WV-21291	94.8	WV-21336	86.2
WV-21271	34.6	WV-21315	101.2	WV-21292	93.7	WV-21337	88.2
WV-21272	56.5	WV-21316	101.9	WV-21293	90.5	WV-21338	70.3
WV-21273	53.5	WV-21317	102	WV-21294	117.7	WV-21339	112.5
WV-17782	29.3	WV-21318	40	WV-21295	110.7	WV-21340	110.2
WV-21274	28.4	WV-21319	100.6	WV-21296	106.9	WV-21341	113.2
WV-21275	39.9	WV-21320	44.1	WV-21297	100.2	WV-21342	95.7
WV-21276	45.6	WV-21321	100.4	WV-21298	92	WV-21343	99.5
WV-21277	65.1	WV-21322	57.5	WV-21299	96.5		

【１１９８】

表５９．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、細胞におけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．００であれば１００％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表し；及び０．０は、０．０％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（１００．０％のノックダウン）を表すことになる。

【１１９９】

【表２３７】

WV-12258	WV-12259	WV-12260	WV-12261	WV-12262	WV-12263	WV-12264	WV-12265	WV-12266	WV-12267	WV-12268
0.845	0.627	0.702	0.573	0.855	0.906	0.681	0.507	1.015	0.902	1.146
0.852	0.663	0.787	0.525	0.708	0.901	0.548	0.64	0.84	1.05	0.905
0.905	0.698	0.758	0.622	0.456	0.982	0.661	0.441	0.811		1.092

WV-12269	WV-12270	WV-12271	WV-12272	WV-12273	WV-12274	WV-12275	WV-12276	WV-12277	WV-12278	WV-12279
0.836	1.111	0.801	0.844	1.18	0.996	1.062	0.979	0.91	0.897	0.59
0.716	0.95	0.693	0.778	0.786	0.905	1.035	0.988	1.022	0.971	0.549
1.032	0.871	0.804	0.78	0.915	1.07	0.968	1.011	0.953	0.822	0.659

WV-12280	WV-12281	WV-12282	WV-12283	WV-12284	WV-12285	WV-12286	WV-12287	WV-9679
0.712	0.509	0.476	1.137	0.453	0.511	0.783	0.836	0.263
0.764	0.468	0.493	1.054	0.544	0.656	0.641	0.809	0.268
0.75	0.382		0.948	0.545	0.591	0.721	1.053	0.25

【１２００】

表６０．特定のオリゴヌクレオチドの活性

様々な汎特異的ＨＴＴオリゴヌクレオチドを含めた様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、１０ｕＭでiCell Neuronにおけるの ＨＴＴノックダウンをインビトロで試験した。数字は、オリゴヌクレオチドによる処理後に残ったＨＴＴ ｍＲＮＡの％を表す。１００．０であれば１００％のＨＴＴレベル（０％のノックダウン）を表し、０．０であれば０％のＨＴＴレベル（１００％のノックダウン）を表す。

【１２０１】

【表２３８】

WV-10783	WV-10784	WV-10785	WV-10786	WV-10787	WV-10788	WV-10789	WV-10790	WV-9679	WV-9491	WV-10791	WV-10792
99.3	95.6	85.7	53.3	32.5	48.3	66.3		17.8	104.9	41.1	77.1
73.6	83.4	72.1	51.2	37.1	54.3	59.1	26.9	30.4	97.4	33.7	72.2
73.4	82.5	74.8	55.6	41.1	67.2	63.8	35	25.4	97.6	34.4	81.1

WV-10793	WV-10794	WV-10795	WV-10796	WV-10797	WV-10798	WV-10799	WV-10800	WV-10801	WV-10802	WV-10803
76	70.7	62.6	79.9	92.6	100	73	64.6	69.8	82.8	95.8
78.7	81	60.5	83.3	87.9	107.2	99.4	72.8	77.8	87	86.1
82.9	68.4	64.6	82.5	80.6	99.6	93.7	81.7	85.4	88.9	88.7

WV-10804	WV-10805	WV-10806	WV-10807	WV-10808	WV-10809
89.3	91	46.5	87.7	69.3	81
78.2	78.8	43	89.8	74.7	86.8
77.6	78.4	51.6	105.6	73.7	98.6

WV-10810	WV-10811	WV-10812	WV-10813	WV-10814	WV-10815	WV-10816	WV-10817
47.4	44.3	72.9	79.6	107.2	58.7	73	110.5
51.5	47.9	78.2	71.7	108.1	57.2	77.6	87.3
59.4	44.7	85.3	90.2		58.6	70.6	93.8

【１２０２】
表６１．特定のオリゴヌクレオチドの活性
表６１Ａ及び表６１Ｂ：
様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、iNeuron細胞におけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。使用したオリゴヌクレオチドの濃度はｕＭ単位でｅｘｐ１０として示す。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．００であれば１００％のＨＴＴ ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表し；及び０．０は、０．０％のＨＴＴ ｍＲＮＡ残留率（１００．０％のノックダウン）を表すことになる。
【１２０３】
【表２３９】

濃度	WV-14915			WV-15079			WV-14914		
1.3	0.347	0.154	0.178	0.544	0.167	0.171	0.649	0.111	0.13
0.82	0.705	0.233	0.207	0.891	0.285	0.119	1.106	0.181	0.106
0.35	1.058	0.549	0.469	1.558	0.599	0.271	0.865	0.359	0.268
-0.13	0.795	0.641	0.71	0.838	0.927	0.594	0.689	0.781	0.714
-0.61	0.861	1.042	0.732	1.002	0.879	0.769	1.032	1.161	0.729
-1.08	0.95	1.252	0.77	1.297	1.275	0.818	1.273	1.262	0.702
-1.56	0.998	1.044	1.119	1.104	1.154	0.976	1.173	1.15	0.9
-2.04	0.872	0.965	0.961	1.015	0.958	0.88	0.947	0.954	1.046

濃度	WV-15080			WV-15077		
1.3	0.381	0.161	0.106	0.373	0.321	0.293
0.82	0.517	0.259	-0.031	0.83	0.586	0.456
0.35	0.443	0.4	0.173	0.93	0.926	0.702
-0.13	0.641	0.713	0.46	1.089	1.115	0.581
-0.61	1.083	1.046	0.617	1.39	1.586	1.078
-1.08	1.205	1.164	0.699	1.445	1.547	1.026
-1.56	1.305	1.035	1.024	1.277	1.304	0.997
-2.04	0.994	0.887	0.915	0.967	1.175	0.877

濃度	WV-12282			WV-12283		
1.3	0.369	0.301	0.307	0.751	0.682	0.662
0.82	0.628	0.641	0.403	0.992	0.972	0.867
0.35	0.878	0.876	0.731	1.538	1.357	1.022
-0.13	1.044	1.045	1.067	1.398	1.629	1.037
-0.61	1.257	1.281	0.982	1.478		1.162
-1.08	1.103	1.299	0.918	1.268	1.637	1.063
-1.56	1.486	1.412	1.192		1.482	1.095
-2.04	0.962	1.059	1.036	0.903	1.108	1.265

【１２０４】

【表２４０】

濃度	WV-12284			WV-15078			WV-9679		
1.3	0.438	0.413	0.321	0.439	0.366	0.334	0.279	0.295	0.172
0.82	0.517	0.664	0.625	0.747	0.575	0.529	0.522	0.556	0.444
0.35	1.105	0.908	0.788	1.013	0.935	0.895	0.893	0.924	0.581
-0.13	1.307	0.796	0.932	1.406	1.08	1.031	1.268	1.209	0.821
-0.61	1.331	1.475	0.914	1.331	1.413	1.081	1.292	1.124	0.983
-1.08	1.367	1.549	1.141	1.316	1.464	1.127	1.343	1.241	1.119
-1.56	1.403	1.339	1.107		1.474	1.12	1.49	0.685	1.131
-2.04	1.089	1.004		1.052	0.997		1.161	1.079	

濃度	WV-12892 NTC		
1	1.063	0.961	0.939
0.523	0.976	1.09	1.025
0.046	1.021	0.87	1.016
-0.431	0.871	1.079	1.07
-0.908	1.042	1.005	1.005
-1.386	0.965		0.954
-1.863	1.06		0.992

【１２０５】

表６１Ｂ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

【１２０６】

【表２４１】

	WV-14915			WV-15079			WV-14914		
1.3	0.221	0.186	0.145	0.183	0.183	0.172	0.107	0.112	0.087
0.82	0.279	0.301	0.349	0.236	0.292	0.299	0.137	0.141	0.122
0.35	0.431	0.503	0.59	0.436	0.479	0.554	0.263	0.23	0.288
-0.13	0.642	0.678	0.694	0.586	0.625	0.656	0.495	0.441	0.568
-0.61	0.811	0.892	0.828	0.807	0.801	0.799	0.721	0.622	0.769
-1.08	0.869	0.805	0.732	0.833	0.811	0.758	0.886	0.76	0.784
-1.56	0.918	0.87	0.811	1.036	0.915	0.849	0.943	0.787	0.858
-2.04	1.026	0.802		0.985	0.835		0.929	0.772	

	WV-15080			WV-15077			WV-12282		
1.3	0.108	0.109	0.09	0.348	0.299	0.301	0.37	0.338	0.348
0.82	0.128	0.13	0.129	0.529	0.41	0.476	0.547	0.496	0.552
0.35	0.204	0.229	0.242	0.647	0.6	0.79	0.731	0.692	0.865
-0.13	0.521	0.413	0.478	0.841	0.783	0.868	0.878	0.789	1.017
-0.61	0.696	0.605	0.723	1.01	0.82	0.964	0.994	0.804	0.936
-1.08	0.84	0.702	0.742	0.931	0.965	0.984	0.943	0.742	1.001
-1.56	0.999	0.742	0.838	0.97	0.852	0.883	1.094	0.852	0.974
-2.04	0.988	0.747		0.924	0.775		0.924	0.703	

	WV-12283			WV-12284			WV-15078 SR		
1.3	0.727	0.8	0.718	0.417	0.266	0.41	0.34	0.332	0.366
0.82	0.883	0.773	0.829	0.607	0.521	0.592	0.55	0.49	0.573
0.35	0.904	0.754	1.043	0.719	0.73	0.83	0.695	0.601	0.8
-0.13	0.959	0.883	1.092	0.873	0.802	0.774	0.931	0.764	0.894
-0.61	1.027	0.79	1.098	0.964	0.78	0.389	0.964	0.741	1.003
-1.08	0.916	0.904	1.197	0.999	0.82	1.061	0.992	0.835	1.069
-1.56	1.003	0.837	1.017	1.076	0.818	1.036	1.083	0.852	0.958
-2.04	0.772	0.759		0.848	0.738		1.013	0.763	

	WV-9679			WV-12892 NC			No Rx		
1.3	0.214	0.18	0.234	0.96	0.711	0.952	0.989	0.89	1.025
0.82	0.493	0.501	0.504	1.006	0.829	1.024	1.104	0.781	1.013
0.35	0.665	0.583	0.659	0.965	0.813	1.005	0.992	0.74	1.006
-0.13	0.84	0.65	0.871	1.109	0.744	1.066	1.016	0.614	1.013
-0.61	1.004	0.717	0.953	1.102	0.872	1.086	1.09	0.714	0.963
-1.08	0.956	0.918	0.983	1.044	0.871	1.047	1.031	0.813	0.956
-1.56	1.077	0.744	1.037	1.147	1.148	1.09	1.169	0.772	1.068
-2.04	0.986	0.847		1.075	0.809				

【１２０７】

表６２Ａ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

表６２Ａ、表６２Ｂ、表６２Ｃ、表６２Ｄ、及び表６２Ｅ：

様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、ニューロンにおけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。使用した細胞は、オリゴヌクレオチドによって標的化されるＳＮＰに関してヘテロ接合体である。使用したオリゴヌクレオチドの濃度はｕＭ単位でｅｘｐ１０として示す。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．００であれば１００％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表し；及び０．０は、０．０％のＨＴＴ　ｍＲＮＡ残留率

（１００．０％のノックダウン）を表すことになり；ｗｔ　ＨＴＴ及びｍｔ　ＨＴＴの両方のノックダウンを示す。

【１２０８】

【表２４２】

	WV-12282 wt				WV-12282 mt			
-7.699	0.674	0.725	0.713	0.814	0.083	0.093	0.093	0.080
-8.000	0.803	0.852	0.902	0.983	0.234	0.189	0.262	0.205
-8.301	0.800	0.889	0.905	0.966	0.418	0.357	0.496	0.353
-8.602	0.950	0.959	0.981	0.851	0.647	0.501	0.675	0.521
-8.903	0.923	0.979	1.045	0.967	0.744	0.671	0.811	0.654
-9.204	0.998	1.001	0.998	0.973	0.839	0.801	0.955	0.722
-9.505	1.030	0.985	1.031	0.999	0.902	0.839	0.918	0.861
-9.806	0.868	1.008	0.864	1.178	0.879	0.953	1.005	0.912
-10.107	0.835	1.036	0.898	1.069	0.940	1.188	0.981	0.998

【１２０９】

表６２Ｂ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

【１２１０】

【表２４３】

	WV-14914 wt				WV-14914 mt			
-7.69897	0.707	0.787	0.611	0.693	0.098	0.107	0.096	0.101
-8.000	0.936	0.872	0.879	0.874	0.204	0.219	0.233	0.187
-8.301	0.968	1.033	0.959	0.634	0.348	0.386	0.382	0.413
-8.602	1.057	0.962	1.033	0.772	0.637	0.504	0.613	0.551
-8.903	0.907	0.946	1.105	0.886	0.657	0.675	0.774	0.716
-9.204	0.966	0.897	1.085	0.854	0.874	0.812	0.878	0.755
-9.505	0.916	0.839	1.103	1.056	0.815	0.805	0.970	0.875
-9.806	0.900	0.954	1.040	0.916	0.852	0.889	0.922	1.066
-10.107	0.941	1.047	0.998	1.058	0.898	0.997	0.993	1.034

【１２１１】

表６２Ｃ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

【１２１２】

【表２４４】

	WV-15080 wt				WV-15080 mt			
-7.699	0.387	0.434	0.390	0.343	0.091	0.109	0.085	0.098
-8.000	0.687	0.703	0.646	0.576	0.181	0.200	0.172	0.179
-8.301	1.125	0.970	0.913	0.770	0.445	0.443	0.345	0.452
-8.602	1.124	0.889	1.133	0.822	0.603	0.682	0.537	0.633
-8.903	1.021	1.046	1.106	0.769	0.761	0.751	0.571	0.779
-9.204	0.952	1.020	1.034	0.891	0.929	0.792	0.869	0.800
-9.505	0.909	1.260	0.926	0.974	0.910	0.880	0.858	0.853
-9.806	0.949	1.107	0.988	0.976	0.918	0.961	0.997	0.934
-10.107	0.927	1.054	0.978	0.979	1.199	1.111	0.934	1.028

【１２１３】

表６２Ｄ．特定のオリゴヌクレオチドの活性

【１２１４】
【表２４５】

	WV-15078 wt				WV-15078 mt			
-7.699	0.090	0.098	0.096	0.084	0.050	0.056	0.049	0.058
-8.000	0.190	0.195	0.200	0.192	0.095	0.098	0.104	0.112
-8.301	0.531	0.425	0.395	0.418	0.278	0.263	0.274	0.257
-8.602	0.609	0.590	0.640	0.563	0.434	0.446	0.475	0.455
-8.903	0.693	0.789	0.816	0.679	0.648	0.598	0.635	0.647
-9.204	0.736	0.835	0.856	0.748	0.828	0.708	0.770	0.726
-9.505	0.910	1.092	0.978	0.815	0.891	0.793	0.899	0.822
-9.806	0.882	1.135	0.982	0.934	1.016	0.866	0.951	0.960
-10.107	1.015	1.065	0.984	0.928	1.253	1.079	1.118	1.026

【１２１５】
表６３．特定のオリゴヌクレオチドの活性
様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、７日間の処理により、iCellニューロンにおけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。数字は、指示されるオリゴヌクレオチド濃度における％ＨＴＴ残留率（対照に対する）を指示している。１．００であれば１００％のＨＴＴ ｍＲＮＡ残留率（０．０％のノックダウン）を表し；及び０．０は、０．０％のＨＴＴ ｍＲＮＡ残留率（１００．０％のノックダウン）を表すことになり；野生型ＨＴＴ及び突然変異ＨＴＴのノックダウンを示す。
【１２１６】
【表２４６】

オリゴヌクレオチド	濃度	野生型 (G)			突然変異体 (A)		
NTC	10 uM	0.877	1.216	0.908	0.980	1.208	0.812
WV-12282	0.1 uM	1.097	0.995	0.804	0.747	0.747	0.703
	1 uM	1.127	1.124	1.065	0.692	0.645	0.664
	10 uM	2.038	0.554	1.273	0.486	0.351	0.379
WV-12283	0.1 uM	0.524	0.998	0.599	0.496	0.844	0.685
	1 uM	1.211	0.975	0.987	0.926	0.754	0.693
	10 uM	0.736	0.503	0.907	0.513	0.605	0.432
WV-14914	0.1 uM	0.743	0.638	1.313	0.565	0.537	0.879
	1 uM	1.213	0.961	0.607	0.457	0.453	0.468
	10 uM	0.823	0.565	1.062	0.220	0.225	0.243
WV-15078	0.1 uM	0.864	1.154	1.086	0.686	0.844	0.836
	1 uM	1.718	0.886	1.378	0.545	0.391	0.528
	10 uM	0.674	0.474	0.635	0.229	0.217	0.229
WV-15080	0.1 uM	1.000	1.157	1.165	0.803	0.761	0.809
	1 uM	0.926	0.939	1.639	0.448	0.453	0.625
	10 uM	0.413	0.418	0.191	0.319	0.322	0.205

【１２１７】
これらの実験に加えて、ＷＶ－１０７８７、ＷＶ－１０７９０、ＷＶ－２１１７８、ＷＶ－２１１７９、ＷＶ－２１１８０、及びＷＶ－２１１８１が全て、ｗｔ ＨＴＴの発現には全く、ほとんど又は著しく小さい程度しか効果を及ぼさずに、ｍｕＨＴＴの発現量を減少させることが確認され（データは示さず）；従って、これらは全て、アレル特異的ノックダウンを媒介することが示された。
【１２１８】

表６４．特定のオリゴヌクレオチドの活性

本表は、様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドの有効性をニューロンにおいてインビトロで試験した幾つかの実験からの集成データを提供する。様々なＨＴＴオリゴヌクレオチドについて、ニューロンにおけるＨＴＴのノックダウンをインビトロで試験した。オリゴヌクレオチドは指示される濃度で送達した。数字（％ＨＴＴ）は％ＨＴＴ残留率を表し、ここで、１００．０であれば１００．０％のＨＴＴ残留率（０．０％のノックダウン）を表し、０．０％であれば０．０％のＨＴＴ残留率（１００．０％のノックダウン）を表す。様々な実験のレプリケートを示す。全ての対照が示されているとは限らない。

【１２１９】

【表２４７】

オリゴヌクレオチド	濃度 (uM)	% HTT	オリゴヌクレオチド	濃度 (uM)	% HTT	オリゴヌクレオチド	濃度 (uM)	% HTT
WV-22946	20	30.1	WV-30115	20	62.8			
WV-12890	20	128.8	WV-22948	20	34.4	WV-30116	20	70.0
WV-12891	20	126.4	WV-22949	20	24.1	WV-30117	20	86.8
WV-12892	20	125.7	WV-22950	20	56.9	WV-30118	20	84.6
WV-14914	20	14.4	WV-22951	20	43.5	WV-30119	20	87.0
WV-22920	20	118.8	WV-22952	20	29.4	WV-30120	20	103.3
WV-22921	20	108.0	WV-22953	20	44.0	WV-30121	20	91.2
WV-22922	20	97.3	WV-22954	20	71.4	WV-30122	20	103.4
WV-22923	20	79.2	WV-22955	20	44.4	WV-30123	20	98.6
WV-22924	20	91.3	WV-22956	20	60.6	WV-30124	20	91.6
WV-22925	20	99.3	WV-22958	20	56.1	WV-30125	20	117.4
WV-22926	20	75.1	WV-22959	20	38.1	WV-30126	20	103.0
WV-22927	20	87.9	WV-22960	20	52.7	WV-30127	20	105.7
WV-22928	20	78.8	WV-22961	20	51.6	WV-30128	20	119.4
WV-22929	20	70.1	WV-22962	20	36.0	WV-30129	20	120.8
WV-22930	20	75.0	WV-22963	20	35.8	WV-30130	20	112.5
WV-22931	20	60.3	WV-22964	20	37.6	WV-30131	20	118.2
WV-22932	20	100.8	WV-22965	20	52.3	WV-30132	20	91.7
WV-22933	20	110.7	WV-22966	20	50.6	WV-9679	20	70.4
WV-22934	20	84.4	WV-22967	20	51.8	モック	0	100.0
WV-22935	20	125.9	WV-22968	20	69.1	WV-12890	20	112.3
WV-22936	20	116.1	WV-22969	20	63.0	WV-14914	20	63.1
WV-22937	20	97.6	WV-22970	20	35.9	WV-30133	20	104.2
WV-22938	20	110.5	WV-22971	20	71.6	WV-30134	20	101.0
WV-22939	20	113.5	WV-22972	20	58.1	WV-30135	20	101.9
WV-22940	20	106.3	WV-22973	20	52.9	WV-30136	20	100.5
WV-22941	20	72.3	WV-9679	20	12.1	WV-30137	20	114.1
WV-22942	20	89.1	モック	0	100.0	WV-30138	20	108.2
WV-22943	20	104.9	WV-12890	20	84.4	WV-30139	20	97.2
WV-22944	20	60.0	WV-12891	20	109.2	WV-30140	20	101.1
WV-22945	20	80.7	WV-12892	20	42.2	WV-30141	20	96.6
WV-22946	20	90.7	WV-14914	20	10.6	WV-30142	20	75.6
WV-22947	20	89.8	WV-22974	20	102.5	WV-30143	20	101.6
WV-22948	20	96.1	WV-22975	20	87.8	WV-30144	20	104.0
WV-22949	20	88.9	WV-22976	20	86.9	WV-30145	20	110.4
WV-22950	20	123.1	WV-22977	20	64.2	WV-30146	20	115.6
WV-22951	20	115.1	WV-22978	20	83.1	WV-30147	20	96.3
WV-22952	20	79.5	WV-22979	20	80.6	WV-30148	20	88.9
WV-22953	20	124.5	WV-22980	20	74.8	WV-30149	20	90.9
WV-22954	20	103.4	WV-22981	20	97.1	WV-30150	20	104.0
WV-22955	20	86.0	WV-22982	20	59.7	WV-30151	20	100.1

【１２２０】
【表２４８】

WV-22956	20	102.6	WV-22983	20	62.9	WV-30152	20	113.2
WV-22957	20	102.0	WV-22984	20	71.3	WV-30153	20	105.6
WV-22958	20	101.7	WV-22985	20	59.3	WV-30154	20	103.7
WV-22959	20	85.5	WV-22986	20	70.4	WV-30155	20	94.9
WV-22960	20	95.3	WV-22987	20	89.2	WV-30156	20	88.5
WV-22961	20	95.0	WV-22988	20	55.3	WV-30157	20	89.4
WV-22962	20	58.8	WV-22989	20	122.8	WV-30158	20	113.1
WV-22963	20	79.1	WV-22990	20	112.7	WV-30159	20	104.6
WV-22964	20	72.5	WV-22991	20	94.7	WV-30160	20	99.0
WV-22965	20	65.3	WV-22992	20	88.2	WV-30161	20	119.5
WV-22966	20	76.2	WV-22993	20	89.1	WV-30162	20	87.1
WV-22967	20	60.8	WV-22994	20	78.5	WV-30163	20	66.3
WV-22968	20	101.1	WV-22995	20	54.2	WV-30164	20	77.4
WV-22969	20	116.2	WV-22996	20	74.9	WV-30165	20	66.1
WV-22970	20	81.8	WV-22997	20	77.4	WV-30166	20	74.6
WV-22971	20	105.2	WV-22998	20	52.7	WV-30167	20	95.8
WV-22972	20	81.4	WV-22999	20	56.4	WV-30168	20	51.1
WV-22973	20	101.8	WV-23000	20	57.3	WV-30169	20	61.2
WV-9679	20	23.6	WV-23001	20	75.6	WV-30170	20	89.6
モック	0	100.0	WV-23002	20	78.7	WV-30171	20	65.2
WV-12890	20	102.3	WV-23003	20	88.8	WV-30172	20	76.4
WV-12891	20	92.2	WV-23004	20	74.5	WV-30173	20	103.5
WV-12892	20	98.7	WV-23005	20	97.0	WV-30174	20	91.1
WV-14914	20	10.9	WV-23006	20	49.1	WV-30175	20	78.6
WV-22974	20	105.1	WV-23007	20	76.0	WV-30176	20	96.6
WV-22975	20	82.9	WV-23008	20	81.4	WV-30177	20	79.3
WV-22976	20	91.1	WV-23009	20	71.5	WV-30178	20	86.1
WV-22977	20	72.2	WV-23010	20	94.9	WV-30179	20	107.3
WV-22978	20	71.5	WV-23011	20	75.3	WV-30180	20	93.8
WV-22979	20	72.4	WV-23012	20	87.6	WV-30181	20	87.7
WV-22980	20	59.2	WV-23013	20	77.7	WV-30182	20	96.9
WV-22981	0	75.6	WV-23014	20	74.5	WV-30183	20	84.9
WV-22982	20	70.5	WV-23015	20	73.3	WV-30184	20	77.7
WV-22983	20	57.5	WV-23016	20	34.8	WV-30185	20	86.5
WV-22984	20	64.9	WV-23017	20	59.6	WV-30186	20	77.1
WV-22985	20	64.0	WV-23018	20	39.7	WV-30187	20	86.3
WV-22986	20	66.2	WV-23019	20	46.7	WV-30188	20	97.2
WV-22987	20	77.0	WV-23020	20	71.0	WV-30189	20	77.9
WV-22988	20	65.3	WV-23021	20	40.1	WV-30190	20	90.5
WV-22989	20	83.6	WV-23022	20	72.9	WV-30191	20	94.2
WV-22990	20	97.0	WV-23023	20	68.3	WV-30192	20	70.6
WV-22991	20	75.2	WV-23024	20	66.7	WV-30193	20	77.2
WV-22992	20	88.1	WV-23025	0	136.9	WV-30194	20	103.5
WV-22993	20	83.7	WV-23026	20	73.0	WV-30195	20	71.9
WV-22994	20	68.8	WV-23027	20	72.0	WV-30196	20	82.4

【１２２１】

【表２４９】

WV-22995	20	52.1	WV-23028	20	71.2	WV-30197	20	84.9
WV-22996	20	78.9	WV-23029	20	69.4	WV-30198	20	70.1
WV-22997	20	77.6	WV-23030	20	94.5	WV-30199	20	55.7
WV-22998	20	56.5	WV-23031	20	41.2	WV-30200	20	71.2
WV-22999	20	67.0	WV-23032	20	55.3	WV-30201	20	86.3
WV-23000	20	66.2	WV-23033	20	42.9	WV-30202	20	92.7
WV-23001	20	56.2	WV-23034	20	13.3	WV-30203	20	98.4
WV-23002	20	65.5	WV-23035	20	33.3	WV-9679	20	72.9
WV-23003	20	41.3	WV-23036	20	37.2	モック	0	100.0
WV-23004	20	57.3	WV-23037	20	72.8	WV-12890	20	111.5
WV-23005	20	57.0	WV-23038	20	89.4	WV-12892	20	133.4
WV-23006	20	57.4	WV-23039	20	75.4	WV-14914	20	21.5
WV-23007	20	79.1	WV-23040	20	83.9	WV-22956	20	100.4
WV-23008	20	64.2	WV-23041	20	76.3	WV-22957	20	97.2
WV-23009	20	65.6	WV-23042	20	33.5	WV-22958	20	63.5
WV-23010	20	74.1	WV-23043	20	66.5	WV-22960	20	64.0
WV-23011	20	65.0	WV-23044	20	60.9	WV-22962	20	52.7
WV-23012	20	61.3	WV-23045	20	48.5	WV-22963	20	64.3
WV-23013	20	50.7	WV-9679	20	14.4	WV-22964	20	52.5
WV-23014	20	59.1	モック	0	100.0	WV-31627	20	65.9
WV-23015	20	69.3	WV-12890	20	111.2	WV-31628	20	85.5
WV-23016	20	40.0	WV-14914	20	49.8	WV-31629	20	80.5
WV-23017	20	58.1	WV-30057	20	111.8	WV-31814	20	101.7
WV-23018	20	53.9	WV-30058	20	67.1	WV-31815	20	86.1
WV-23019	20	72.9	WV-30059	20	79.6	WV-31816	20	101.4
WV-23020	20	79.4	WV-30060	20	85.0	WV-31817	20	77.2
WV-23021	20	69.8	WV-30061	20	91.7	WV-31818	20	87.3
WV-23022	20	80.2	WV-30062	20	105.3	WV-31819	20	98.2
WV-23023	20	84.9	WV-30063	20	90.4	WV-31820	20	46.7
WV-23024	20	69.8	WV-30064	20	92.7	WV-31821	20	67.2
WV-23025	20	70.3	WV-30065	20	102.0	WV-31822	20	68.2
WV-23026	20	80.0	WV-30066	20	99.6	WV-31823	20	74.7
WV-23027	20	55.3	WV-30067	20	83.7	WV-31824	20	69.9
WV-23028	20	86.2	WV-30068	20	98.4	WV-31825	20	71.4
WV-23029	20	106.9	WV-30069	20	97.7	WV-31826	20	94.8
WV-23030	20	111.0	WV-30070	20	92.5	WV-31827	20	68.3
WV-23031	20	108.4	WV-30071	20	94.1	WV-31828	20	40.0
WV-23032	20	111.7	WV-30072	20	83.0	WV-31829	20	78.1
WV-23033	20	92.7	WV-30073	20	99.0	WV-31830	20	101.6
WV-23034	20	91.9	WV-30074	20	105.6	WV-31831	20	110.5
WV-23035	20	75.7	WV-30075	20	86.3	WV-31832	20	94.3
WV-23036	20	82.3	WV-30076	20	86.0	WV-31833	20	82.1
WV-23037	20	87.9	WV-30077	20	90.0	WV-31834	20	93.9
WV-23038	20	104.2	WV-30078	20	73.8	WV-31835	20	87.6
WV-23039	20	88.1	WV-30079	20	52.3	WV-31836	20	98.9

【１２２２】

【表２５０】

WV-23040	20	73.8	WV-30080	20	81.0	WV-31837	20	85.4
WV-23041	20	105.4	WV-30081	20	71.0	WV-31838	20	86.8
WV-23042	20	92.4	WV-30082	20	62.2	WV-31839	20	71.4
WV-23043	20	104.5	WV-30083	20	77.9	WV-31840	20	57.7
WV-23044	20	93.6	WV-30084	20	59.8	WV-31841	20	74.1
WV-23045	20	85.1	WV-30085	20	60.0	WV-31842	20	75.0
WV-9679	20	17.0	WV-30086	20	83.8	WV-31843	20	70.0
モック	0	100.0	WV-30087	0	60.2	WV-31844	20	81.9
WV-12890	20	93.8	WV-30088	20	76.4	WV-31845	20	63.5
WV-12891	20	96.9	WV-30089	20	87.2	WV-31846	20	74.5
WV-12892	20	88.8	WV-30090	20	73.1	WV-31847	20	94.9
WV-14914	20	11.4	WV-30091	20	74.5	WV-31848	20	95.0
WV-22920	20	95.9	WV-30092	20	69.9	WV-31849	20	95.3
WV-22921	20	68.7	WV-30093	20	78.6	WV-31850	20	113.5
WV-22922	20	82.2	WV-30094	20	73.5	WV-31851	20	68.9
WV-22923	20	79.4	WV-30095	20	82.4	WV-31852	20	85.9
WV-22924	20	81.8	WV-30096	20	87.2	WV-31853	20	93.0
WV-22925	20	86.8	WV-30097	20	83.3	WV-31854	20	89.4
WV-22926	20	33.9	WV-30098	20	91.1	WV-31855	20	112.2
WV-22927	20	49.5	WV-30099	20	61.5	WV-31856	20	103.4
WV-22928	20	54.9	WV-30100	20	77.8	WV-31857	20	79.8
WV-22929	20	51.4	WV-30101	20	101.1	WV-31858	20	99.2
WV-22930	20	53.6	WV-30102	20	76.4	WV-31859	20	75.2
WV-22931	20	53.6	WV-30103	20	90.7	WV-31860	20	99.3
WV-22932	20	45.6	WV-30104	20	98.0	WV-31861	20	97.9
WV-22933	20	36.6	WV-30105	20	86.7	WV-31862	20	75.3
WV-22934	20	29.8	WV-30106	20	90.2	WV-31863	20	89.7
WV-22935	20	45.5	WV-30107	20	96.8	WV-31864	20	112.1
WV-22936	20	46.5	WV-30108	20	77.9	WV-31865	20	68.3
WV-22937	20	27.5	WV-30109	20	109.6	WV-31866	20	74.7
WV-22941	20	46.9	WV-30110	20	87.2	WV-31867	20	31.8
WV-22942	20	65.4	WV-30111	20	75.9	WV-31868	20	36.0
WV-22943	20	76.9	WV-30112	20	73.2	WV-31869	20	58.5
WV-22944	20	28.3	WV-30113	20	85.2	WV-9679	20	52.6
WV-22945	20	25.2	WV-30114	20	71.1	モック	0	100.0

【１２２３】

本明細書には様々な実施形態が説明及び例示されているが、当業者は、本開示に記載される機能を果たし、及び／又は結果及び／又は利点の１つ以上を達成するため、他の様々な手段及び／又は構造を容易に想定するであろうとともに、かかる変形例及び／又は改良例の各々は包含されると見なされる。より一般的には、当業者は、本明細書に記載される全てのパラメータ、寸法、材料、及び構成が例示的であるものと意図されること、及び実際のパラメータ、寸法、材料、及び／又は構成が、本開示の教示が用いられる１つ又は複数の具体的な適用に依存し得ることを容易に理解するであろう。当業者は、本開示の実施形態の多くの均等物を認識し、又はルーチンに過ぎない実験を用いて確認することができるであろう。従って、前述の実施形態はあくまでも例として提供されるに過ぎないこと、及び特許請求される技術は、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内で具体的に説明及び特許請求されるものと別様に実施され得ることが理解されなければならない。加えて、２つ以上の特徴、システム、物品、材料、キット、及び／又は方法の任意の組み合わせは、かかる特徴、システム、物品、材料、キット、及び／又は方法が相互に矛盾しないならば、本開示の範囲内に包含される。

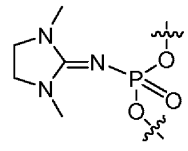
【１２２４】

実施形態

１．オリゴヌクレオチドであって、
（ａ）オリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化し、及びオリゴヌクレオチドの塩基配列は、塩基配列ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕに置き換えられ得る）の、ＳＮＰ位置を含む少なくとも１５個の隣接塩基を含むか；
（ｂ）オリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７２を標的化し、及びオリゴヌクレオチドの塩基配列は、塩基配列ＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧ、ＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧＣＴ、ＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧ、ＣＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡ、ＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧ、ＧＣＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣ又はＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧＣ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕに置き換えられ得る）の、ＳＮＰ位置を含む少なくとも１５個の隣接塩基を含むか；
（ｃ）オリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２２７３を標的化し、及びオリゴヌクレオチドの塩基配列は、塩基配列ＡＧＣＴＧＣＴＧＣＴＡＣＡＧＡＴＣＡＡＣ、ＡＧＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＡＧＡＴＣＡＡＣ、ＧＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ又はＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕに置き換えられ得る）の、ＳＮＰ位置を含む少なくとも１５個の隣接塩基を含むか；
（ｄ）オリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３０７を標的化し、及びオリゴヌクレオチドの塩基配列は、塩基配列ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣ、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴ又はＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕに置き換えられ得る）の、ＳＮＰ位置を含む少なくとも１５個の隣接塩基を含むか；
（ｅ）オリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６２３３１を標的化し、及びオリゴヌクレオチドの塩基配列は、塩基配列ＧＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧＧ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕに置き換えられ得る）の、ＳＮＰ位置を含む少なくとも１５個の隣接塩基を含むか；又は
（ｆ）オリゴヌクレオチドは、ＳＮＰ　ｒｓ３６３０９９を標的化し、及びオリゴヌクレオチドの塩基配列は、塩基配列ＡＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣ、ＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴ、ＣＡＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣ、ＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡ、ＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣ、ＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣ又はＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡＡ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕに置き換えられ得る）の、ＳＮＰ位置を含む少なくとも１５個の隣接塩基を含み；
オリゴヌクレオチドは、１つ以上のキラルインターヌクレオチド結合を含む、オリゴヌクレオチド。
【１２２５】
２．オリゴヌクレオチドの塩基配列は、
（ａ）ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕに置き換えられ得る）；
（ｂ）ＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧ、ＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧＣＴ、ＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧ、ＣＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡ、ＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧ、ＧＣＡＣＡＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣ又はＴＡＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＴＧＣＡＧＧＧＣ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕに置き換えられ得る）；
（ｃ）ＡＧＣＴＧＣＴＧＣＴＡＣＡＧＡＴＣＡＡＣ、ＡＧＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＡＧＡＴＣＡＡＣ、ＧＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ、ＧＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ又はＴＴＧＡＴＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＡＧＣＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕに置き換えられ得る）；
（ｄ）ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣ、ＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴ

又はＧＧＣＡＣＡＡＧＧＧＣＡＣＡＧＡＣＴＴ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕに置き換えられ得る）；
（ｅ）ＧＴＧＣＡＣＡＣＡＧＴＡＧＡＴＧＡＧＧＧ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕに置き換えられ得る）；又は
（ｆ）ＡＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣ、ＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴ、ＣＡＡＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣ、ＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡ、ＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣ、ＧＧＣＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣ又はＴＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＡＣＣＣＴＣＣＡＡ（式中、各Ｔは、独立に、Ｕに置き換えられ得る）
を含むか又はそれである、実施形態１のオリゴヌクレオチド。

【１２２６】
３．オリゴヌクレオチドの各インターヌクレオチド結合は、独立に、天然リン酸結合、ホスホロチオエート結合、又は
【化１０２】



(n001)結合

である、実施形態１又は２のオリゴヌクレオチド。

【１２２７】
４．１つ以上の天然リン酸結合、１つ以上のＳｐホスホロチオエート結合及び１つ以上のＲｐ　ｎ００１結合を含む、実施形態１又は２のオリゴヌクレオチド。

【１２２８】
５．それぞれ独立に１つ以上の修飾糖を含む５’－ウィング及び３’－ウィング並びに５’－ウィングと３’－ウィングとの間のコアを含むか又はそれからなる、実施形態１～４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２２９】
６．５個の連続する２’－ＯＭｅ修飾糖を含む５’－ウィングと、５個の連続する２’－ＯＭｅ修飾糖を含む３’－ウィングとを含む、実施形態５のオリゴヌクレオチド。

【１２３０】
７．コアは、１つ以上の非修飾天然ＤＮＡ糖を含む、実施形態５～６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２３１】
８．オリゴヌクレオチドであって、ＷＶ－２１４０４、ＷＶ－２１４０５、ＷＶ－２１４０６、ＷＶ－２１４１２、ＷＶ－１２２８２、ＷＶ－１２２８３、ＷＶ－１２２８４、ＷＶ－１９８４０、ＷＶ－２１１７８、ＷＶ－２１１７９、ＷＶ－２１１８０、ＷＶ－２１１８１、ＷＶ－２１４０３、ＷＶ－２１４０９、ＷＶ－２１４１０、ＷＶ－２１４４７、ＷＶ－２１４４８、ＷＶ－２３６８９、ＷＶ－２３６９０、ＷＶ－２３６９１、ＷＶ－２３６９２、ＷＶ－２８１５２、ＷＶ－２８１５３、ＷＶ－２８１５４、ＷＶ－２８１５５、ＷＶ－２８１５７、ＷＶ－２８１５８、ＷＶ－２８１５９、ＷＶ－２８１６０、ＷＶ－２８１６１、ＷＶ－２８１６２、ＷＶ－２８１６３、ＷＶ－２８１６４、ＷＶ－２８１６５、ＷＶ－２８１６６、ＷＶ－２８１６７又はＷＶ－２８１６８であるオリゴヌクレオチド。

【１２３２】
９．薬学的に許容可能な塩の形態である、前出の実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２３３】
１０．ナトリウム塩形態である、前出の実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２３４】

１１．少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は９９％のジアステレオ純度である、前出の実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２３５】

１２．実施形態１～１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

【１２３６】

１３．組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは９９％又はオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を共有する組成物中のオリゴヌクレオチドは、それぞれ独立に、実施形態１～１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチドである、実施形態１１の組成物。

【１２３７】

１４．治療有効量のオリゴヌクレオチドと薬学的に許容可能な不活性成分とを含む医薬組成物であって、オリゴヌクレオチドは、実施形態１～１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチドである、医薬組成物。

【１２３８】

１５．組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは９９％又はオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を共有する組成物中のオリゴヌクレオチドは、それぞれ独立に、実施形態１～１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチドである、実施形態１４の組成物。

【１２３９】

１６．オリゴヌクレオチドは、薬学的に許容可能な塩の形態である、実施形態１２～１５のいずれか１つの組成物。

【１２４０】

１７．オリゴヌクレオチドは、ナトリウム塩形態である、実施形態１２～１５のいずれか１つの組成物。

【１２４１】

１８．組成物であって、ＷＶ－２１４０４、ＷＶ－２１４０５、ＷＶ－２１４０６、ＷＶ－２１４１２、ＷＶ－１０７８６、ＷＶ－１０７８７、ＷＶ－１０７９０、ＷＶ－１０７９１、ＷＶ－１０８０６、ＷＶ－１０８１０、ＷＶ－１０８１１、ＷＶ－１２２８２、ＷＶ－１２２８３、ＷＶ－１２２８４、ＷＶ－１４９１４、ＷＶ－１５０７８、ＷＶ－１５０８０、ＷＶ－１７７８２、ＷＶ－１９８２４、ＷＶ－１９８２５、ＷＶ－１９８４０、ＷＶ－１９８４１、ＷＶ－２１１７８、ＷＶ－２１１７９、ＷＶ－２１１８０、ＷＶ－２１１８１、ＷＶ－２１２６７、ＷＶ－２１２７１、ＷＶ－２１２７４、ＷＶ－２１４０３、ＷＶ－２１４０９、ＷＶ－２１４１０、ＷＶ－２１４４７、ＷＶ－２１４４８、ＷＶ－２３６８９、ＷＶ－２３６９０、ＷＶ－２３６９１、ＷＶ－２３６９２、ＷＶ－２８１５２、ＷＶ－２８１５３、ＷＶ－２８１５４、ＷＶ－２８１５５、ＷＶ－２８１５６、ＷＶ－２８１５７、ＷＶ－２８１５８、ＷＶ－２８１５９、ＷＶ－２８１６０、ＷＶ－２８１６１、ＷＶ－２８１６２、ＷＶ－２８１６３、ＷＶ－２８１６４、ＷＶ－２８１６５、ＷＶ－２８１６６、ＷＶ－２８１６７、ＷＶ－２８１６８及びＷＶ－９６７９から選択されるオリゴヌクレオチドを含む組成物。

【１２４２】

１９．オリゴヌクレオチドは、薬学的に許容可能な塩の形態である、実施形態１８の組成物。

【１２４３】

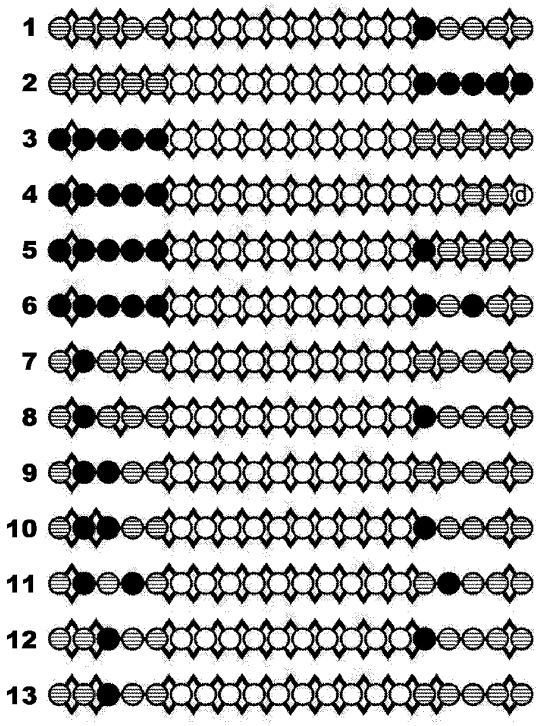
２０．ハンチントン病の少なくとも１つの症状を治療し、それを予防し、その発症を遅延させ、及び／又はその重症度を低下させる方法であって、それに罹患しているか又はそれに罹り易い対象に、有効量の前出の実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は

組成物を投与することを含む方法。
【１２４４】
２１．対象は、伸長ＣＡＧリピート領域を含むＨＴＴアレルであって、オリゴヌクレオチドの塩基配列と完全に相補的なＨＴＴアレルを有する、実施形態２０の方法。
【１２４５】
２２．本出願に記載されるオリゴヌクレオチド、組成物又は方法。

【図面】

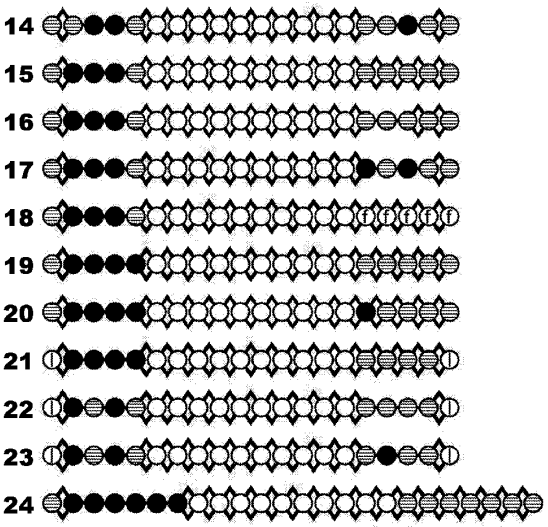
【図１Ａ】

FIG. 1A



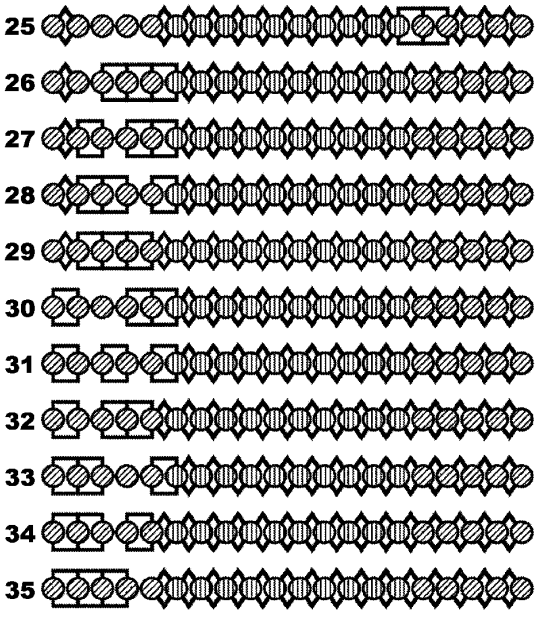
【図１Ｂ】

FIG. 1B

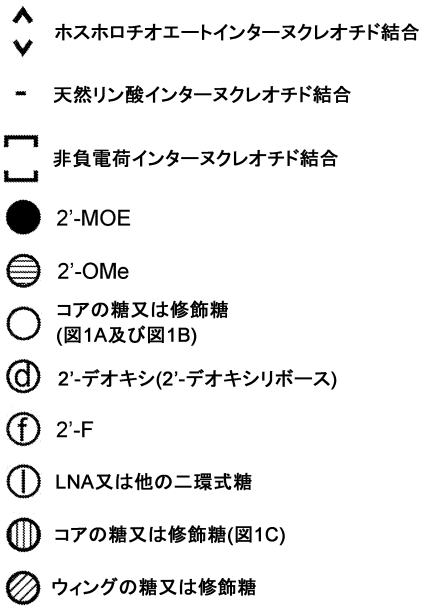


【図１Ｃ】

FIG. 1C



【図１Ｄ】



【配列表】
0007661228000001.app

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
弁理士　内藤 和彦
(72)発明者　ブラウン，ジェフリー，マシュー
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　バーコヴィッチ，シャウナ シュー－メイ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　岩本 直樹
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　ヴァルギーズ，チャンドラ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　アクリル，キディスト エム．
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　フランク－カメネツキー，マリア デイビッド
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　ブラウン，ダンカン パーリー
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
審査官　坂崎 恵美子
(56)参考文献　国際公開第２０１４／０５９３５６（WO，Ａ２）
特表２０１３－５１８６０５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１７／１９２６６４（WO，Ａ１）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ　１５／１１３
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）