

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7315594号

(P7315594)

(45)発行日 令和5年7月26日(2023.7.26)

(24)登録日 令和5年7月18日(2023.7.18)

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N 15/11 (2006.01)

C 1 2 N 15/11 Z

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 15/113 Z

A 6 1 K 31/7115 (2006.01)

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/712 (2006.01)

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125

請求項の数 21 (全502頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-571686(P2020-571686)

(86)(22)出願日 令和1年6月27日(2019.6.27)

(65)公表番号 特表2021-530204(P2021-530204  
A)

(43)公表日 令和3年11月11日(2021.11.11)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/039558

(87)国際公開番号 WO2020/006267

(87)国際公開日 令和2年1月2日(2020.1.2)

審査請求日 令和4年6月23日(2022.6.23)

(31)優先権主張番号 62/690,790

(32)優先日 平成30年6月27日(2018.6.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73)特許権者 595104323

アイオーニス ファーマシューティカル  
ズ, インコーポレーテッド  
Ionis Pharmaceutic  
als, Inc.アメリカ合衆国カリフォルニア州920  
10, カールズバッド, ガゼル コート  
2855

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100196508

弁理士 松尾 淳一

(74)代理人 100163784

最終頁に続く

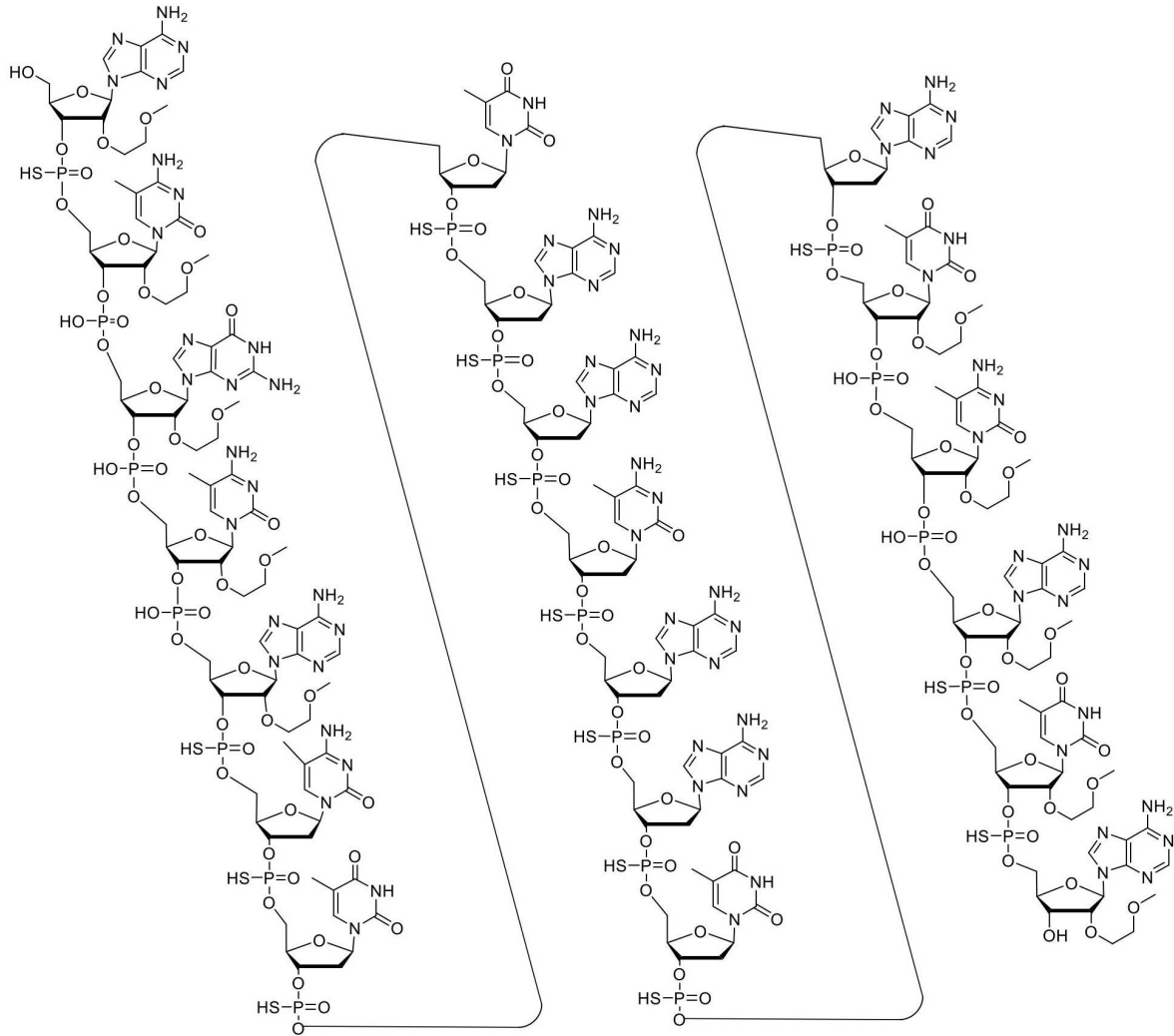
(54)【発明の名称】 L R R K 2 発現を低減するための化合物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の化学構造：

## 【化 1】



10

20

30

(配列番号 3 5 9 0)

に従う、又はその塩の形態である、修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 2】

塩がナトリウム塩又はカリウム塩である、請求項 1 に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

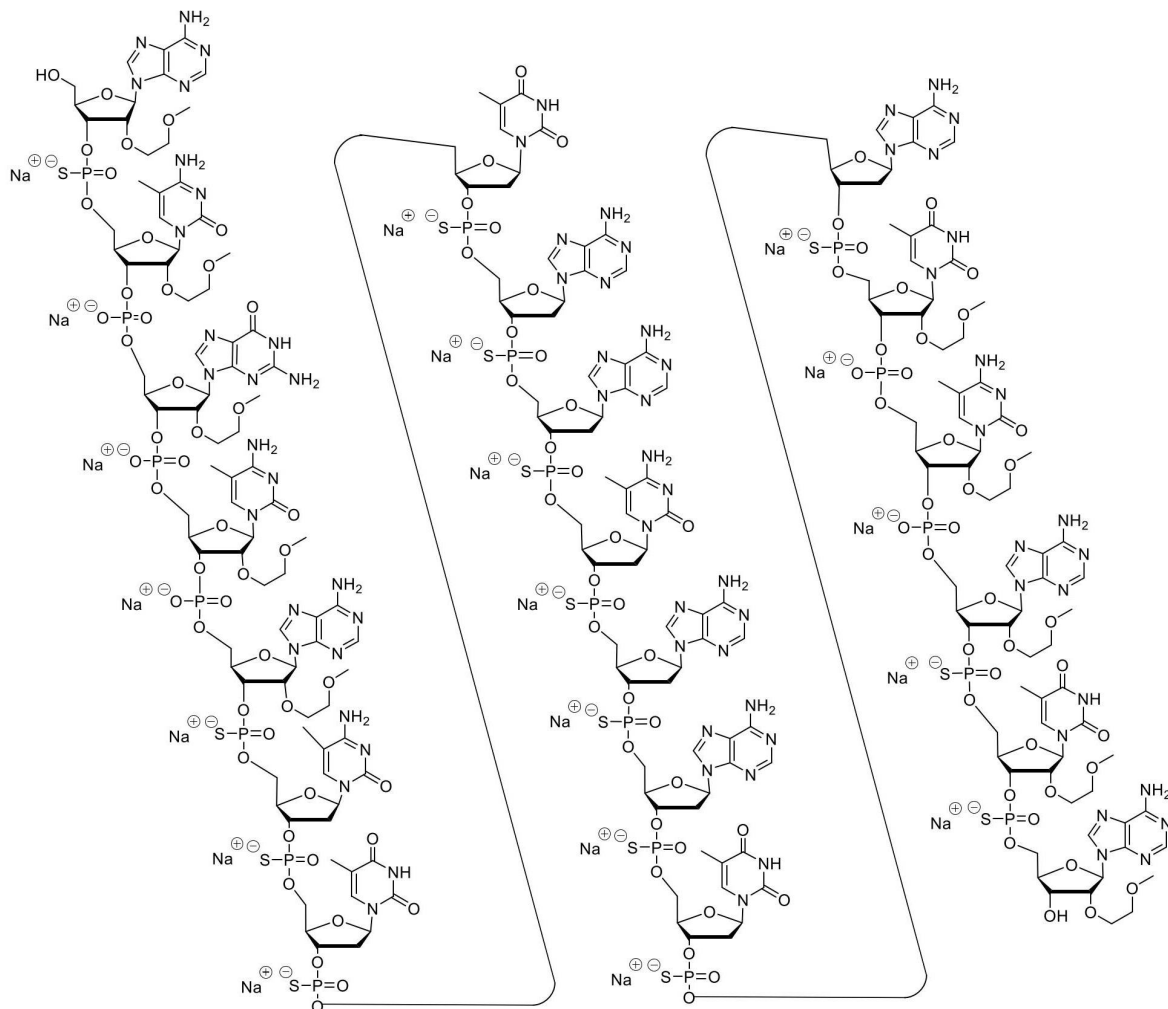
【請求項 3】

以下の化学構造：

40

50

## 【化 2】



10

20

(配列番号 3 5 9 0)

に従う、修飾されたオリゴヌクレオチド。

【請求項 4】

以下の化学表記法；

A e s m C e o G e o m C e o A e s m C d s T d s T d s A d s A d s  
m C d s A d s A d s T d s A d s T e o m C e o A e s T e s A e (配  
列番号 3 5 9 0)；式中、

A = アデニン核酸塩基、

m C = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> リボシル糖部分、

d = 2'-デオキシリボシル糖部分、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合、

に従う修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

【請求項 5】

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド又は請求項 4 に記  
載のオリゴマー化合物の集団であって、修飾されたオリゴヌクレオチドのホスホロチオエ  
ートヌクレオシド間結合の全てがステレオランダムである、上記集団。

【請求項 6】

30

40

50

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、請求項 4 に記載のオリゴマー化合物又は請求項 5 に記載の集団、及び薬学的に許容される希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 7】

i) 薬学的に許容される希釈剤が人工脳脊髄液又はリン酸緩衝食塩水 (PBS) である；又は

ii) 薬学的組成物が、前記修飾されたオリゴヌクレオチド、前記オリゴマー化合物又は前記集団、及び

a) 人工脳脊髄液；又は

b) リン酸緩衝食塩水 (PBS)

から本質的になる、

請求項 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、請求項 4 に記載のオリゴマー化合物、請求項 5 に記載の集団、又は請求項 6 若しくは 7 に記載の薬学的組成物を含む、動物における疾患の治療のための薬学的組成物。

【請求項 9】

前記治療が、細胞内の LRRK2 の発現の低減を含み、場合により、該細胞がヒト細胞である、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、請求項 4 に記載のオリゴマー化合物、請求項 5 に記載の集団、又は請求項 6 若しくは 7 に記載の薬学的組成物を含む、LRRK2 に関連する疾患の治療のための薬学的組成物であって、該治療が、LRRK2 に関連する疾患を有するか又はそれを発症する危険性のある個体に、治療有効量の、該修飾されたオリゴヌクレオチド、該オリゴマー化合物、該集団、又は請求項 6 若しくは 7 に記載の薬学的組成物を投与し、それにより LRRK2 に関連する疾患を治療することを含む、上記薬学的組成物。

【請求項 11】

LRRK2 に関連する疾患が神経変性疾患である、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

神経変性疾患がパーキンソン病である、請求項 11 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

神経変性疾患の少なくとも 1 つの症状又は特徴が改善される、請求項 11 又は 12 に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

前記症状又は特徴が、運動失調、神経障害、及び凝集体形成のうちのいずれかである、請求項 13 に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

動物における疾患の治療のための薬剤の製造における、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、請求項 4 に記載のオリゴマー化合物、請求項 5 に記載の集団、又は請求項 6 若しくは 7 に記載の薬学的組成物の使用。

【請求項 16】

前記使用が、細胞内の LRRK2 の発現の低減を含み、場合により、該細胞がヒト細胞である、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】

LRRK2 に関連する疾患の治療のための薬剤の製造における、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の修飾されたオリゴヌクレオチド、請求項 4 に記載のオリゴマー化合物、請求項 5 に記載の集団、又は請求項 6 若しくは 7 に記載の薬学的組成物の使用であって、該治療が、LRRK2 に関連する疾患を有するか又はそれを発症する危険性のある個体に、治療有効量の、該修飾されたオリゴヌクレオチド、該オリゴマー化合物、該集団、又は

10

20

30

40

50



請求項 6 若しくは 7 に記載の薬学的組成物を投与し、それにより L R R K 2 に関連する前記疾患を治療することを含む、上記使用。

【請求項 1 8】

L R R K 2 に関連する疾患が神経変性疾患である、請求項 1 7 に記載の使用。

【請求項 1 9】

神経変性疾患がパーキンソン病である、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 0】

神経変性疾患の少なくとも 1 つの症状又は特徴が改善される、請求項 1 8 又は 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 1】

前記症状又は特徴が、運動失調、神経障害、及び凝集体形成のうちのいずれかである、請求項 2 0 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

配列表

本出願は、電子形式で配列表と共に出願されている。配列表は、サイズが 1. 1 2 M B である、2 0 1 9 年 6 月 1 4 日に作成された B I O L 0 3 2 4 W O S E Q \_ S T 2 5 . t x t のファイル名で提供される。配列表の電子形式での情報は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

細胞または動物におけるロイシンリッチ反復キナーゼ (L R R K 2) R N A の量または活性を低減するため、そしてある特定の例では、細胞または動物における L R R K 2 タンパク質の量を低減するための化合物、方法、及び薬学的組成物が提供される。そのような化合物、方法、及び薬学的組成物は、神経変性疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴を改善するのに有用である。そのような症状及び特徴は、運動失調、神経障害、及び凝集体形成を含む。そのような神経変性疾患は、パーキンソン病を含む。

【背景技術】

【0 0 0 3】

L R R K 2 遺伝子は、アルマジロ反復 (A R M) 領域、アンキリン反復 (A N K) 領域、ロイシンリッチ反復 (L R R) ドメイン、キナーゼドメイン、R A S ドメイン、G T P a s e ドメイン、及び W D 4 0 ドメインを有するタンパク質をコードする。このタンパク質は、主に細胞質内に存在するが、ミトコンドリア外膜とも関連付けられる。L R R K 2 タンパク質の 1 つのセグメントは、ロイシンが富化されており、シグナル伝達及び細胞骨格の組立てに関与し得る。L R R K 2 タンパク質の他の部分も、タンパク質間相互作用に関与すると考えられている。さらなる研究は、L R R K 2 タンパク質が、リン酸化及び G T P a s e 活性を含む、キナーゼ活性として知られる酵素機能を有することを示している。L R R K 2 は、脳、及び身体全体にわたる他の組織において活性である。

【0 0 0 4】

全ゲノム関連解析により、L R R K 2 とパーキンソン病との関連が判明した。実に、L R R K 2 は、パーキンソン病に対する知られている最大の遺伝的要因である。にもかかわらず、パーキンソン病は、遺伝子疾患とはみなされていない。パーキンソン病の症例の大部分は突発性である。パーキンソン病の症例のうち約 1 0 パーセントは、遺伝的原因に結び付けられている。L R R K 2 遺伝子の変異が、この比較的小さい群におけるパーキンソン病の最も一般的な原因であり、全パーキンソン病症例の 1 ~ 2 パーセントを占める。

【0 0 0 5】

現在、非 L R R K 2 媒介性パーキンソン病を含むパーキンソン病などの神経変性疾患を治療するための許容される選択肢が不足している。したがって、そのような疾患の治療のための化合物、方法、及び薬学的組成物を提供することが本明細書の目標である。

【発明の概要】

## 【0006】

L R R K 2 RNAの量または活性を低減するため、ある特定の実施形態では、細胞または動物におけるL R R K 2タンパク質の量を低減するための化合物、方法、及び薬学的組成物が本明細書に提供される。ある特定の実施形態では、動物は、神経変性疾患を有する。ある特定の実施形態では、動物は、パーキンソン病を有する。ある特定の実施形態では、L R R K 2 RNAの発現を低減するのに有用な化合物は、オリゴマー化合物である。ある特定の実施形態では、L R R K 2 RNAの発現を低減するのに有用な化合物は、修飾されたオリゴヌクレオチドである。

## 【0007】

神経変性疾患の少なくとも1つの症状または特徴を改善するのに有用な方法もまた提供される。ある特定の実施形態では、神経変性疾患は、パーキンソン病である。ある特定の実施形態では、パーキンソン病は、L R R K 2媒介性パーキンソン病または非L R R K 2媒介性パーキンソン病のいずれかである。ある特定の実施形態には、症状または特徴は、運動失調、神経障害、及び凝集体形成が含まれる。ある特定の実施形態では、これらの症状の改善は、改善された運動機能、低減された神経障害、及び凝集体の数の低減をもたらす。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0008】

前述の概要及び以下の詳細な説明は共に、例示的かつ説明的であるに過ぎず、制限するものではないことを理解されたい。本明細書において、単数の使用は、特に明記されない限り、複数を含む。本明細書で使用される場合、「または (or)」の使用は、特に明記されない限り、「及び/または」を意味する。さらに、「含む (including)」という用語、ならびに「含む (includes)」及び「含まれる (included)」などの他の形態の使用は、制限するものではない。また、「要素」または「構成要素」などの用語は、特に別段の定めのない限り、1つのユニットを含む要素及び構成要素、ならびに2つ以上のサブユニットを含む要素及び構成要素の両方を包含する。

## 【0009】

本明細書で使用される項の見出しは、構造的目的のためのみであり、記載される主題を限定するものとして解釈されるべきではない。これらに限定されないが、特許、特許出願、論説、書物、及び論文を含む、この出願に列挙される全ての書類、または書類の一部は、本明細書で考察される書類の一部、ならびにそれらの全体が参照により本明細書に明確に組み込まれる。

## 【0010】

## 定義

特定の定義が提供されない限り、本明細書に記載される分析化学、有機合成化学、ならびに医薬的及び薬学的化学に関連して使用される用語法、ならびにそれらの手順及び技法は、当該技術分野で周知のものであり、一般的に使用される。許される場合、本開示全体において参照される全ての特許、出願、公開された出願、ならびに他の出版物及び他のデータは、それらの全体が本明細書において参照により組み込まれる。

## 【0011】

別段の指示がない限り、以下の用語は、以下の意味を有する。

## 【0012】

## 定義

本明細書で使用される場合、「2'-デオキシヌクレオシド」とは、天然型のデオキシリボ核酸 (DNA) 中に見出されるような、2'-H (H) デオキシリボシル糖部分を含むヌクレオシドを意味する。ある特定の実施形態では、2'-デオキシヌクレオシドは、修飾された核酸塩基を含み得るか、またはRNA核酸塩基 (ウラシル) を含み得る。

## 【0013】

本明細書で使用される場合、「2'-置換ヌクレオシド」とは、2'-置換糖部分を含むヌクレオシドを意味する。本明細書で使用される場合、糖部分に関する「2'-置換」とは

10

20

30

40

50

、HまたはOH以外の少なくとも1つの2' -置換基を含む糖部分を意味する。

【0014】

本明細書で使用される場合、「5-メチルシトシン」とは、5位置に結合されたメチル基で修飾されたシトシンを意味する。5-メチルシトシンは、修飾された核酸塩基である。

【0015】

本明細書で使用される場合、「投与すること」とは、薬学的剤を動物に提供することを意味する。

【0016】

本明細書で使用される場合、「動物」とは、ヒトまたは非ヒト動物を意味する。

【0017】

本明細書で使用される場合、「アンチセンス活性」とは、アンチセンス化合物のその標的核酸へのハイブリダイゼーションに起因し得る任意の検出可能な及び／または測定可能な変化を意味する。ある特定の実施形態では、アンチセンス活性は、アンチセンス化合物の不在下で標的核酸レベルまたは標的タンパク質レベルと比較した、標的核酸またはそのような標的核酸によってコードされるタンパク質の量または発現の減少である。

【0018】

本明細書で使用される場合、「アンチセンス化合物」とは、少なくとも1つのアンチセンス活性を達成することができるオリゴマー化合物を意味する。

【0019】

本明細書で使用される場合、治療に関連する「改善する」とは、治療の不在下で同じ症状に対する少なくとも1つの症状における改善を意味する。ある特定の実施形態では、改善は、症状の重症度もしくは頻度の低減、または症状の発症の遅延、または症状の重症度もしくは頻度の進行の遅延である。ある特定の実施形態では、症状または特徴は、運動失調、神経障害、及び凝集体形成である。ある特定の実施形態では、これらの症状の改善は、改善された運動機能、低減された神経障害、及び凝集体の数の低減をもたらす。

【0020】

本明細書で使用される場合、「二環式ヌクレオシド」または「BNA」とは、二環式糖部分を含むヌクレオシドを意味する。

【0021】

本明細書で使用される場合、「二環式糖」または「二環式糖部分」とは、2つの環を含む修飾された糖部分を意味し、第2の環は、第1の環において原子のうち2つを接続する架橋を介して形成され、それにより二環式構造を形成する。ある特定の実施形態では、二環式糖部分の第1の環は、フラノシル部分である。ある特定の実施形態では、二環式糖部分は、フラノシル部分を含まない。

【0022】

本明細書で使用される場合、「切断可能な部分」とは、生理学的条件下、例えば、細胞、動物、またはヒト内で切断される原子の結合または群を意味する。

【0023】

本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドに関連する「相補的」とは、オリゴヌクレオチドまたはその1つ以上の領域の核酸塩基及び別の核酸またはその1つ以上の領域の核酸塩基の少なくとも70%は、オリゴヌクレオチド及び他方の核酸の核酸塩基配列が反対の方向に整列されている場合に、互いに水素結合することができることを意味する。相補的核酸塩基は、互いに水素結合を形成することができる核酸塩基を意味する。相補的核酸塩基対は、アデニン（A）及びチミン（T）、アデニン（A）及びウラシル（U）、シトシン（C）及びグアニン（G）、5-メチルシトシン（mC）及びグアニン（G）を含む。相補的オリゴヌクレオチド及び／または核酸は、各ヌクレオシドで核酸塩基相補性を有する必要はない。むしろ、いくつかの不適合が耐容される。本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドに関連する「完全に相補的」または「100%相補的」とは、オリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドで別のオリゴヌクレオチドまたは核酸と相補的であることを意味する。

10

20

30

40

50

## 【0024】

本明細書で使用される場合、「複合群」とは、オリゴヌクレオチドに直接的に結合される原子の群を意味する。複合群は、複合部分及び複合部分をオリゴヌクレオチドに結合する複合リンカーを含む。

## 【0025】

本明細書で使用される場合、「複合リンカー」とは、複合部分をオリゴヌクレオチドに接続する少なくとも1つの結合を含む原子の単結合または群を意味する。

## 【0026】

本明細書で使用される場合、「複合部分」とは、複合リンカーを介してオリゴヌクレオチドに結合される原子の群を意味する。

## 【0027】

本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドの文脈における「隣接する」とは、ヌクレオシド、核酸塩基、糖部分、または互いにすぐに隣接するヌクレオシド間結合を指す。例えば、「隣接する核酸塩基」とは、配列において互いにすぐに隣接する核酸塩基を意味する。

## 【0028】

本明細書で使用される場合、「拘束エチル」または「c E t」または「c E t修飾された糖」とは、 $\beta$ -Dリボシル二環式糖部分を意味し、二環式糖の第2の環は、4'-炭素及び $\beta$ -Dリボシル糖部分の2'-炭素を接続する架橋を介して形成され、架橋は、式4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2'を有し、架橋のメチル基は、S配置にある。

## 【0029】

本明細書で使用される場合、「c E tヌクレオシド」とは、c E t修飾された糖を含むヌクレオシドを意味する。

## 【0030】

本明細書で使用される場合、「キラル的に濃縮された集団」とは、同一の分子式の複数の分子を意味し、特定のキラル中心で特定の立体化学的配置を含む集団内の分子の数または割合は、特定のキラル中心がステレオランダムであった場合に、集団内の同じ特定のキラル中心で同じ特定の立体化学的配置を含むと予期される分子の数または割合よりも大きい。各分子内に複数のキラル中心を有する分子のキラル的に濃縮された集団は、1つ以上のステレオランダムなキラル中心を含んでもよい。ある特定の実施形態では、分子は、修飾されたオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、分子は、修飾されたオリゴヌクレオチドを含む化合物である。

## 【0031】

本明細書で使用される場合、「ギャップマー」とは、1つ以上のヌクレオシドを有する外部領域の間に位置するRNAse H切断を支持する複数のヌクレオシドを有する内部領域を含む修飾されたオリゴヌクレオチドを意味し、内部領域を含むヌクレオシドは、ヌクレオシドまたは外部領域を含むヌクレオシドとは化学的に異なる。内部領域は「ギャップ」と称されてもよく、外部領域は「ウイング」と称されてもよい。別段の指示がない限り、「ギャップマー」は糖モチーフを指す。別段の指示がない限り、ギャップマーのギャップのヌクレオシドの糖部分は、修飾されていない2'-デオキシリボシルである。したがって、「MOEギャップマー」は、ウイング及び2'-デオキシヌクレオシドのギャップの両方において2'-MOEヌクレオシドの糖モチーフを有するギャップマーを示す。別段の指示がない限り、MOEギャップマーは、1つ以上の修飾されたヌクレオシド間結合及び／または修飾された核酸塩基を含み得、そのような修飾は、必ずしも糖修飾のギャップマーのパターンに従うわけではない。

## 【0032】

本明細書で使用される場合、「ホットスポット領域」は、標的核酸の量または活性のオリゴマー化合物媒介低減に適合する標的核酸の核酸塩基の範囲である。

## 【0033】

本明細書で使用される場合、「ハイブリダイゼーション」とは、相補的オリゴヌクレオ

10

20

30

40

50

チド及び／または核酸の対合またはアニーリングを意味する。特定のメカニズムに限定されないが、ハイブリダイゼーションの最も一般的なメカニズムは、相補的核酸塩基の間の、Watson-Crick、Hoogsteenまたは逆Hoogsteen水素結合であり得る水素結合に関与する。

【0034】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド間結合」という用語は、オリゴヌクレオチド内の隣接するヌクレオシド間の共有結合である。本明細書で使用される場合、「修飾されたヌクレオシド間結合」とは、ホスホジエステルヌクレオシド間結合以外の任意のヌクレオシド間結合を意味する。「ホスホロチオエートヌクレオシド間結合」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合の非架橋酸素原子のうちの1つが硫黄原子で置き換えられる修飾されたヌクレオシド間結合である。

10

【0035】

本明細書で使用される場合、「リンカーヌクレオシド」とは、オリゴヌクレオチドを複合部分に直接または間接的にいずれかで結合するヌクレオシドを意味する。リンカーヌクレオシドは、オリゴマー化合物の複合リンカー内に配置される。リンカーヌクレオシドは、たとえそれらがオリゴヌクレオチドと隣接していても、オリゴマー化合物のオリゴヌクレオチド部分の一部と考えられていない。

【0036】

本明細書で使用される場合、「非二環式の修飾された糖部分」とは、糖の2つの原子間に架橋を形成せず第2の環を形成する、置換などの修飾を含む修飾された糖部分を意味する。

20

【0037】

本明細書で使用される場合、「不適合」または「非相補的」とは、第1及び第2のオリゴヌクレオチドが整列されている場合に、第2のオリゴヌクレオチドまたは標的核酸の対応する核酸塩基と相補的でない第1のオリゴヌクレオチドの核酸塩基を意味する。

【0038】

本明細書で使用される場合、「MOE」とは、メトキシエチルを意味する。「2'-MOE」または「2'-MOE修飾された糖」とは、リボシル糖部分の2'-OH基の代わりに2'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>基を意味する。本明細書で使用される場合、「2'-MOEヌクレオシド」とは、2'-MOE修飾された糖を含むヌクレオシドを意味する。

30

【0039】

本明細書で使用される場合、「モチーフ」は、オリゴヌクレオチドにおける修飾されていない及び／または修飾された糖部分、核酸塩基、及び／またはヌクレオシド間結合のパターンを意味する。

【0040】

本明細書で使用される場合、「RNA」とは、別段の指定がない限り、タンパク質をコードし、プレmRNA及び成熟mRNAを含むRNA転写産物を意味する。

【0041】

本明細書で使用される場合、「神経変性疾患」とは、運動機能の損失及び神経細胞の死を含む機能または構造の進行性損失を特徴とする条件を意味する。ある特定の実施形態では、神経変性疾患は、パーキンソン病である。ある特定の実施形態では、パーキンソン病は、LRRK2媒介性パーキンソン病または非LRRK2媒介性パーキンソン病であってもよい。

40

【0042】

「非LRRK2媒介性パーキンソン病」は、原因LRRK2遺伝子変異と関連しないパーキンソン病の診断である。原因LRRK2遺伝子変異には、G2019S、R1441C、R1441G、I2020T、及びY1699Cが含まれる。パーキンソン病の診断は、個体の病歴、兆候及び症状の所見、ならびに標準的な臨床検査または評価を評価することを含む、任意の方法によって達成し得る。G2019S、R1441C、R1441G、I2020T、及びY1699CなどのLRRK2と関連する変異に対する遺伝子試

50

験により、個体が非 L R R K 2 媒介性パーキンソン病を有するかどうか判明し得る。パーキンソン病であるが原因 L R R K 2 変異を伴わないと診断された個体は、非 L R R K 2 媒介性パーキンソン病を有する。「非 L R R K 2 媒介性パーキンソン病を有する動物を特定する」とは、パーキンソン病と診断されているか、または原因 L R R K 2 変異を伴わないパーキンソン病を発症しやすい動物を特定することを意味する。

#### 【0043】

本明細書で使用される場合、「核酸塩基」は、修飾されていない核酸塩基または修飾された核酸塩基を意味する。本明細書で使用される場合、「修飾されていない核酸塩基」は、アデニン (A)、チミン (T)、シトシン (C)、ウラシル (U)、またはグアニン (G) である。本明細書で使用される場合、修飾された核酸塩基は、少なくとも 1 つの修飾されていない核酸塩基と対合することができる修飾されていない A、T、C、U、または G 以外の原子の群である。「5-メチルシトシン」は、修飾された核酸塩基である。一般的な塩基は、5 つの修飾されていない核酸塩基のうちのいずれか 1 つと対になることがきる修飾された核酸塩基である。本明細書で使用される場合、「核酸塩基配列」は、任意の糖またはヌクレオシド間結合修飾とは無関係の核酸またはオリゴヌクレオチドにおける隣接する核酸塩基の順番を意味する。

#### 【0044】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド」は、核酸塩基及び糖部分を含む化合物を意味する。核酸塩基及び糖部分はそれぞれ独立して、修飾されていないか、または修飾されている。本明細書で使用される場合、「修飾されたヌクレオシド」は、修飾された核酸塩基及び／または修飾された糖部分を含むヌクレオシドを意味する。修飾されたヌクレオシドは、核酸塩基を欠乏する脱塩基ヌクレオシドを含む。「結合されたヌクレオシド」は、連続する配列において接続されている（すなわち、追加のヌクレオシドが結合されているものの間に存在しない）ヌクレオシドである。

#### 【0045】

本明細書で使用される場合、「オリゴマー化合物」とは、オリゴヌクレオチド、及び任意に、複合群または末端基などの 1 つ以上の追加の特徴を意味する。オリゴマー化合物は、第 1 のオリゴマー化合物と相補的な第 2 のオリゴマー化合物と対になっていてもよく、または対になっていなくてもよい。「一本鎖オリゴマー化合物」は、不對オリゴマー化合物である。用語「オリゴマー二本鎖」とは、相補的核酸塩基配列を有する 2 つのオリゴマー化合物によって形成される二本鎖を意味する。オリゴマー二本鎖の各オリゴマー化合物は、「二本鎖オリゴマー化合物」と称され得る。

#### 【0046】

本明細書で使用される場合、「オリゴヌクレオチド」とは、ヌクレオシド間結合を介して接続される結合されたヌクレオシドの鎖を意味し、各ヌクレオシド及びヌクレオシド間結合は、修飾されているか、または修飾されていない。別段の指示がない限り、オリゴヌクレオチドは、8～50 個の結合されたヌクレオシドからなる。本明細書で使用される場合、「修飾されたオリゴヌクレオチド」とは、オリゴヌクレオチドを意味し、少なくとも 1 つのヌクレオシドまたはヌクレオシド間結合は、修飾されている。本明細書で使用される場合、「修飾されていないオリゴヌクレオチド」とは、任意のヌクレオシド修飾またはヌクレオシド間修飾を含まないオリゴヌクレオチドを意味する。

#### 【0047】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体または希釈剤」とは、動物に投与することにおいて使用するのに好適な任意の物質を意味する。ある特定のそのような担体は、薬学的組成物が、例えば、対象による経口摂取のための錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ剤、スラリー、懸濁剤、及びトローチ剤として製剤化されることを可能にする。ある特定の実施形態では、薬学的に許容される担体または希釈剤は、滅菌水、滅菌食塩水、滅菌緩衝溶液、または滅菌人工脳脊髄液である。

#### 【0048】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」とは、化合物の生理学的及び薬

10

20

30

40

50

学的に許容される塩を意味する。薬学的に許容される塩は、親化合物の所望の生物学的活性を保持し、所望でないそれに対する毒物学的効果を与えない。

【0049】

本明細書で使用される場合、「薬学的組成物」とは、対象に投与するのに好適な物質の混合物を意味する。例えば、薬学的組成物は、オリゴマー化合物及び滅菌水溶液を含み得る。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、ある特定の細胞株において自由取り込みアッセイで活性を示す。

【0050】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」とは、動物またはその細胞内の異なる形態に変換される体外の形態である治療剤を意味する。典型的には、動物内のプロドラッグの変換は、酵素（例えば、内因性またはウイルス性酵素）または細胞もしくは組織中に存在する化学物質の作用によって及び／または生理的状态によって促進される。

10

【0051】

本明細書で使用される場合、「量または活性を低減または阻害する」は、治療されていないまたは対照試料における転写発現または活性に対する転写発現または活性の低減または遮断を指し、必ずしも転写発現または活性の全排除を示すわけではない。

【0052】

本明細書で使用される場合、「RNAi化合物」とは、少なくとも部分的に、RISCまたはAGO2を介して作用し、標的核酸及び／または標的核酸によってコードされるタンパク質を調節するアンチセンス化合物を意味する。RNAi化合物は、これらに限定されないが、二本鎖siRNA、一本鎖RNA(ssRNA)、及びmicroRNA模倣物を含むmicroRNAを含む。ある特定の実施形態では、RNAi化合物は、標的核酸の量、活性、及び／またはスプライシングを調節する。RNAi化合物という用語は、RNase Hを介して作用するアンチセンス化合物を除外する。

20

【0053】

本明細書で使用される場合、オリゴヌクレオチドに関連する「自己相補的」とは、それ自体に少なくとも部分的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを意味する。

【0054】

本明細書で使用される場合、「siRNA」は、2つの逆平行であり実質的に相補的な核酸鎖を含む二本鎖構造を有するリボ核酸分子を指す。二本鎖構造を形成する2つの鎖は、1つのより大きいRNA分子の異なる部分であってもよく、または別々のRNA分子であってもよい。2つの鎖が、1つのより大きい分子の一部であり、そのため1つの鎖の3'末端と二本鎖構造を形成するそれぞれの他の鎖の5'末端との間で連続した核酸塩基によって接続する場合、接続しているRNA鎖は「ヘアピンループ」と称される。RNA鎖は、ヌクレオチドの数が同じであっても異なってもよい。

30

【0055】

本明細書で使用される場合、「標準細胞アッセイ」とは、実施例4に記載されるアッセイ及びその合理的な変形を意味する。

【0056】

本明細書で使用される場合、「標準インビボアッセイ」とは、実施例14に記載される実験、及びその合理的な変形を意味する。

40

【0057】

本明細書で使用される場合、同一の分子式の分子の集団の文脈における「ステレオランダムキラル中心」とは、ランダム立体化学的配置を有するキラル中心を意味する。例えば、ステレオランダムキラル中心を含む分子の集団において、ステレオランダムキラル中心の(S)配置を有する分子の数は、ステレオランダムキラル中心の(R)配置を有する分子の数と同じであり得るが、必ずしも同じであるとは限らない。キラル中心の立体化学的配置は、立体化学的配置を制御するように設計されていない合成方法の結果である場合に、ランダムと考えられる。ある特定の実施形態では、ステレオランダムキラル中心は、ステレオランダムホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。

50

## 【0058】

本明細書で使用される場合、「糖部分」とは、修飾されていない糖部分または修飾された糖部分を意味する。本明細書で使用される場合、「修飾されていない糖部分」とは、RNA（「修飾されていないRNA糖部分」）中に見出されるような2'-OH（H）リボシル部分、またはDNA（「修飾されていないDNA糖部分」）中に見出されるような2'-H（H）デオキシリボシル部分を意味する。修飾されていない糖部分は、1'、3'、及び4'位置の各々で1つの水素、3'位置で酸素、及び5'位置で2つの水素を有する。本明細書で使用される場合、「修飾された糖部分」または「修飾された糖」とは、修飾されたフラノシル糖部分または糖サロゲートを意味する。

## 【0059】

本明細書で使用される場合、「糖サロゲート」とは、核酸塩基を、オリゴヌクレオチドにおけるヌクレオシド間結合、複合群、または末端基などの別の基に結合し得るフラノシル部分以外を有する修飾された糖部分を意味する。糖サロゲートを含む修飾されたヌクレオチドは、オリゴヌクレオチド内で1つ以上の位置に抱合され得、そのようなオリゴヌクレオチドは、相補的オリゴマー化合物または標的核酸にハイブリダイズすることができる。

## 【0060】

本明細書で使用される場合、「標的核酸」及び「標的RNA」とは、アンチセンス化合物が影響するように設計されている核酸を意味する。

## 【0061】

本明細書で使用される場合、「標的領域」とは、オリゴマー化合物がハイブリダイズするように設計されている標的核酸の部分を意味する。

## 【0062】

本明細書で使用される場合、「末端基」とは、オリゴヌクレオチドの末端に共有結合された化学基または原子の群を意味する。

## 【0063】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」とは、動物に治療効果を提供する薬学的剤の量を意味する。例えば、治療有効量は、疾患の症状を改善する。

## 【0064】

ある特定の実施形態

本開示は、以下の非限定的な番号付きの実施形態を提供する。

実施形態1：12～50個の結合されたヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、LRK2核酸の等長部分と少なくとも90%相補的であり、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖、糖サロゲート、及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも1つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

## 【0065】

実施形態2：12～50個の結合されたヌクレオシドからなり、配列番号30～3847の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の隣接する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

## 【0066】

実施形態3：12～50個の結合されたヌクレオシドからなり、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の隣接する核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記部分が、

配列番号2の核酸塩基18，633～18，658の等長部分、

配列番号2の核酸塩基21，721～21，755の等長部分、

10

20

30

40

50



配列番号2の核酸塩基27, 963~28, 016の等長部分、  
配列番号2の核酸塩基35, 415~35, 446の等長部分、  
配列番号2の核酸塩基77, 221~77, 264の等長部分、  
配列番号2の核酸塩基81, 581~81, 612及び／または87, 838~87, 869の等長部分、

配列番号2の核酸塩基81, 627~81, 651の等長部分、  
配列番号2の核酸塩基82, 058~82, 081の等長部分、  
配列番号2の核酸塩基82, 180~82, 220の等長部分、  
配列番号2の核酸塩基82, 500~82, 525の等長部分、  
配列番号2の核酸塩基91, 038~91, 067の等長部分、  
配列番号2の核酸塩基92, 148~92, 173の等長部分、  
配列番号2の核酸塩基98, 186~98, 220の等長部分、  
配列番号2の核酸塩基98, 218~98, 242の等長部分、  
配列番号2の核酸塩基99, 199~99, 223の等長部分、  
配列番号2の核酸塩基119, 903~119, 936の等長部分、または  
配列番号1の核酸塩基4, 062~4, 086の等長部分に相補的である、前記オリゴマー化合物。

【0067】

実施形態4．前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわたって測定された場合に、配列番号1または配列番号2の核酸塩基配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、または100%相補的である核酸塩基配列を有する、実施形態1~3のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0068】

実施形態5．前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾されたヌクレオシドを含む、実施形態1~4のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0069】

実施形態6．前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分を含む少なくとも1つの修飾されたヌクレオシドを含む、実施形態5に記載のオリゴマー化合物。

【0070】

実施形態7．前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、二環式糖部分を含む少なくとも1つの修飾されたヌクレオシドを含む、実施形態6に記載のオリゴマー化合物。

【0071】

実施形態8．前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、2'-4'架橋を有する二環式糖部分を含む少なくとも1つの修飾されたヌクレオシドを含み、前記2'-4'架橋が、-O-CH<sub>2</sub>-及び-O-CH(CH<sub>3</sub>)-から選択される、実施形態7に記載のオリゴマー化合物。

【0072】

実施形態9．前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、非二環式の修飾された糖部分を含む少なくとも1つの修飾されたヌクレオシドを含む、実施形態5~8のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0073】

実施形態10．前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、2'-MOE修飾された糖または2'-OMe修飾された糖を含む非二環式の修飾された糖部分を含む少なくとも1つの修飾されたヌクレオシドを含む、実施形態9に記載のオリゴマー化合物。

【0074】

実施形態11．前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、糖サロゲートを含む少なくとも1つの修飾されたヌクレオシドを含む、実施形態5~10のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0075】

実施形態12．前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、モルホリノ及びPNAから選択

10

20

30

40

50

される糖サロゲートを含む少なくとも1つの修飾されたヌクレオシドを含む、実施形態11に記載のオリゴマー化合物。

【0076】

実施形態13. 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、  
1～5個の結合された5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、  
6～10個の結合された中心領域ヌクレオシドからなる中心領域、及び  
1～5個の結合された3'領域ヌクレオシドからなる3'領域を含む糖モチーフを有し、  
前記5'領域ヌクレオシドの各々及び前記3'領域ヌクレオシドの各々が、修飾された糖部分を含み、前記中心領域ヌクレオシドの各々が、修飾されていない2'-デオキシリボシル糖部分を含む、実施形態1～12のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

10

【0077】

実施形態14. 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、実施形態1～13のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0078】

実施形態15. 前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾されたヌクレオシド間結合である、実施形態14に記載のオリゴマー化合物。

【0079】

実施形態16. 少なくとも1つのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、実施形態14または15に記載のオリゴマー化合物。

【0080】

実施形態17. 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、実施形態14または16に記載のオリゴマー化合物。

20

【0081】

実施形態18. 各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合のいずれかである、実施形態14、16、または17のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0082】

実施形態19. 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾された核酸塩基を含む、実施形態1～18のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0083】

実施形態20. 前記修飾された核酸塩基が、5-メチルシトシンである、実施形態19に記載のオリゴマー化合物。

30

【0084】

実施形態21. 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、12～30、12～22、12～20、14～20、15～25、16～20、18～22、または18～20個の結合されたヌクレオシドからなる、実施形態1～20のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0085】

実施形態22. 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、17または20個の結合されたヌクレオシドからなる、実施形態1～21のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0086】

実施形態23. 前記修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、実施形態1～22のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

40

【0087】

実施形態24. 複合部分及び複合リンカーを含む複合群を含む、実施形態1～22のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0088】

実施形態25. 前記複合群が、1～3個のGalNAcリガンドを含むGalNAcクラスターを含む、実施形態24に記載のオリゴマー化合物。

【0089】

実施形態26. 前記複合リンカーが、単結合からなる、実施形態24または25に記載

50

のオリゴマー化合物。

【0090】

実施形態27．前記複合リンカーが、切断可能である、実施形態25に記載のオリゴマー化合物。

【0091】

実施形態28．前記複合リンカーが、1～3個のリンカーヌクレオシドを含む、実施形態27に記載のオリゴマー化合物。

【0092】

実施形態29．前記複合群が、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端で前記修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、実施形態24～28のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

10

【0093】

実施形態30．前記複合群が、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの3'末端で前記修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、実施形態24～28のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0094】

実施形態31．末端基を含む、実施形態1～30のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0095】

実施形態32．前記オリゴマー化合物が、一本鎖オリゴマー化合物である、実施形態1～31のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

20

【0096】

実施形態33．前記オリゴマー化合物が、リンカーヌクレオシドを含まない、実施形態1～27または29～31のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

【0097】

実施形態34．実施形態1～31または33のいずれかに記載のオリゴマー化合物を含むオリゴマー二本鎖。

【0098】

実施形態35．実施形態1～33のいずれかに記載のオリゴマー化合物または実施形態34に記載のオリゴマー二本鎖を含むか、またはそれらからなるアンチセンス化合物。

【0099】

実施形態36．実施形態1～33のいずれかに記載のオリゴマー化合物または実施形態34に記載のオリゴマー二本鎖、及び薬学的に許容される担体または希釈剤を含む薬学的組成物。

30

【0100】

実施形態37．以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

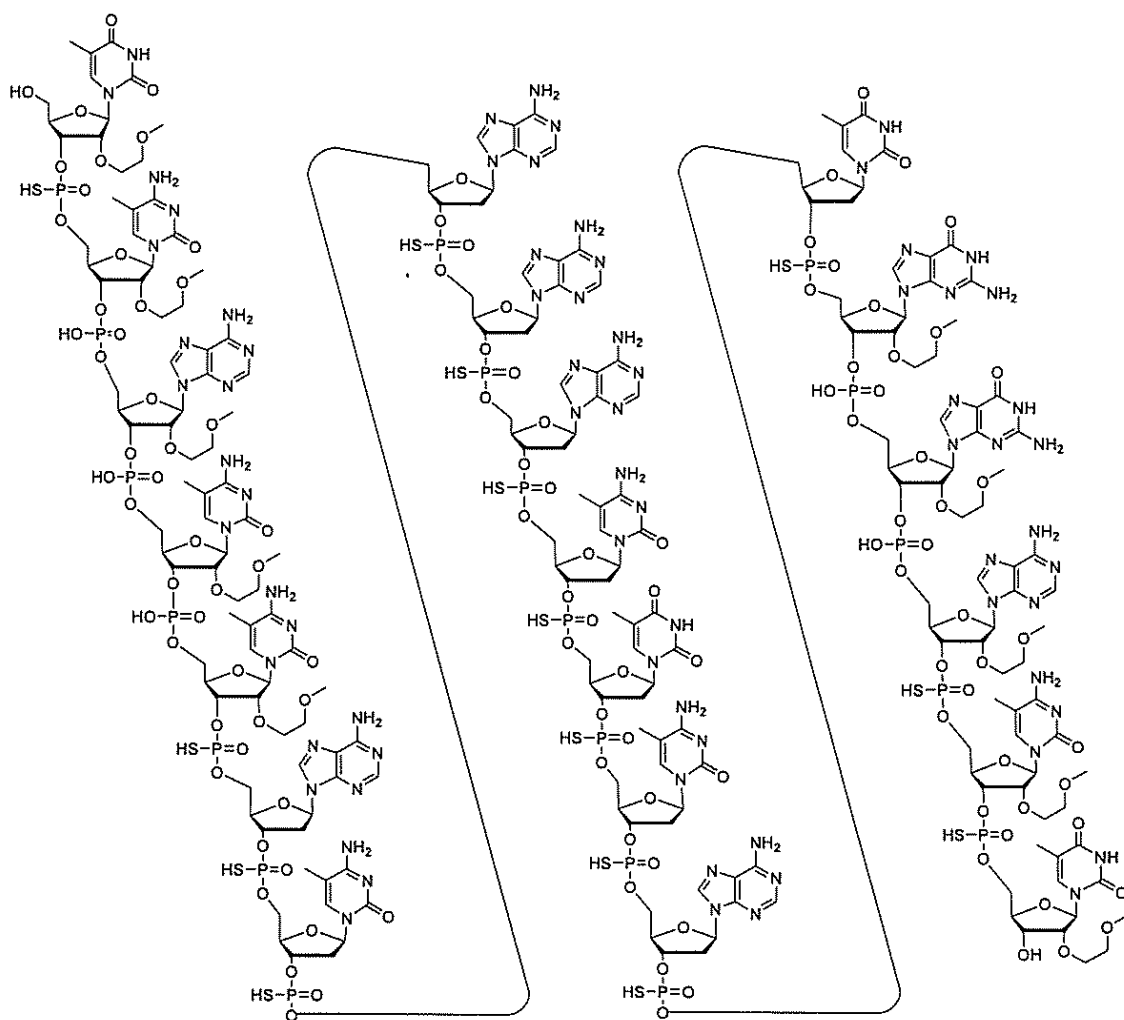
【0101】

40

50

**【 0 1 0 4 】**

## 【化 2】



(配列番号 8 8 8)

【 0 1 0 5 】

またはその塩。

【 0 1 0 6 】

実施形態 39 . 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

【 0 1 0 7 】

10

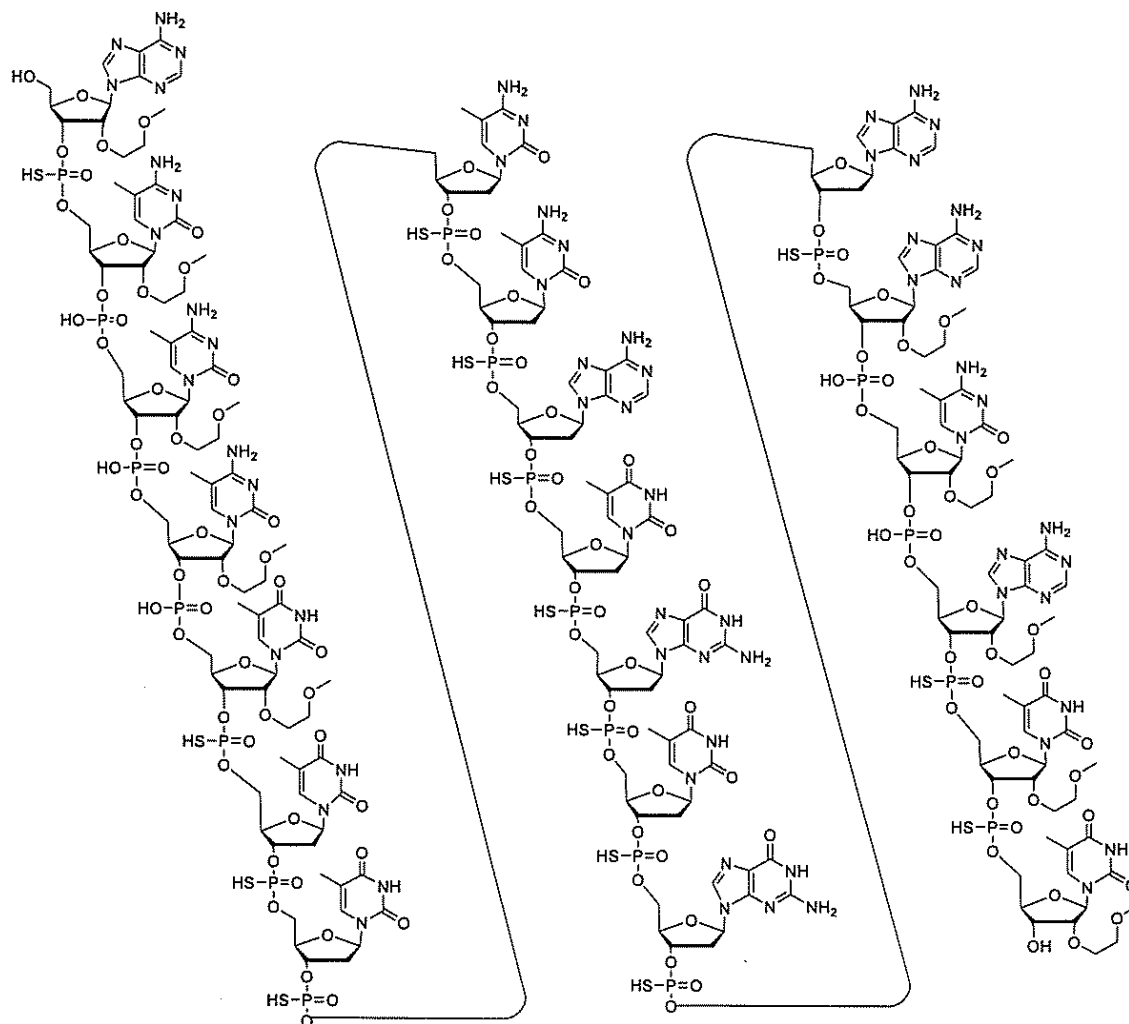
20

30

40

50

## 【化 3】



(配列番号 1 4 3 1)

【 0 1 0 8 】

またはその塩。

【 0 1 0 9 】

実施形態 40 . 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

【 0 1 1 0 】

10

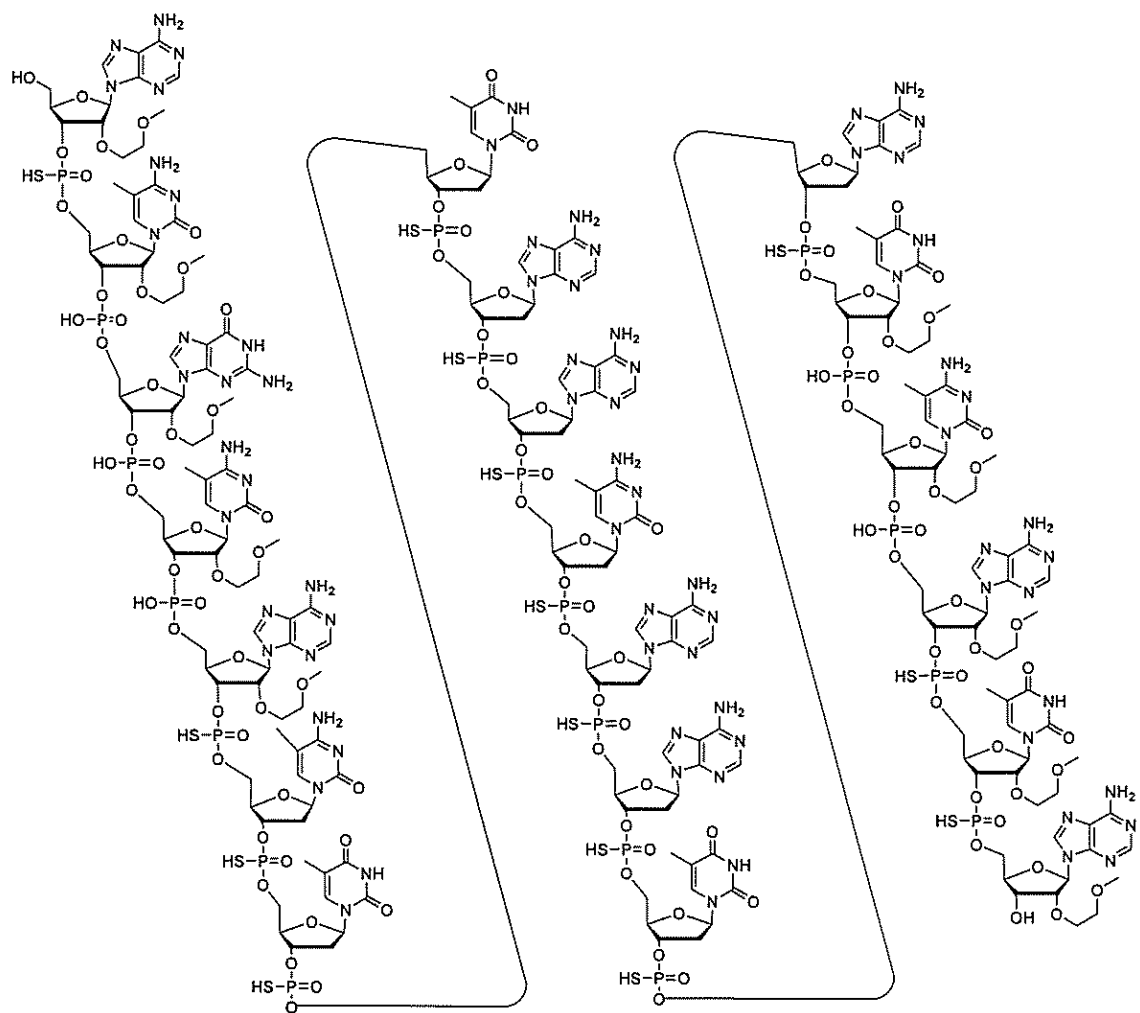
20

30

40

50

## 【化 4】



(配列番号 3 5 9 0)

【 0 1 1 1 】

またはその塩。

【 0 1 1 2 】

実施形態 41 . 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

【 0 1 1 3 】

10

20

30

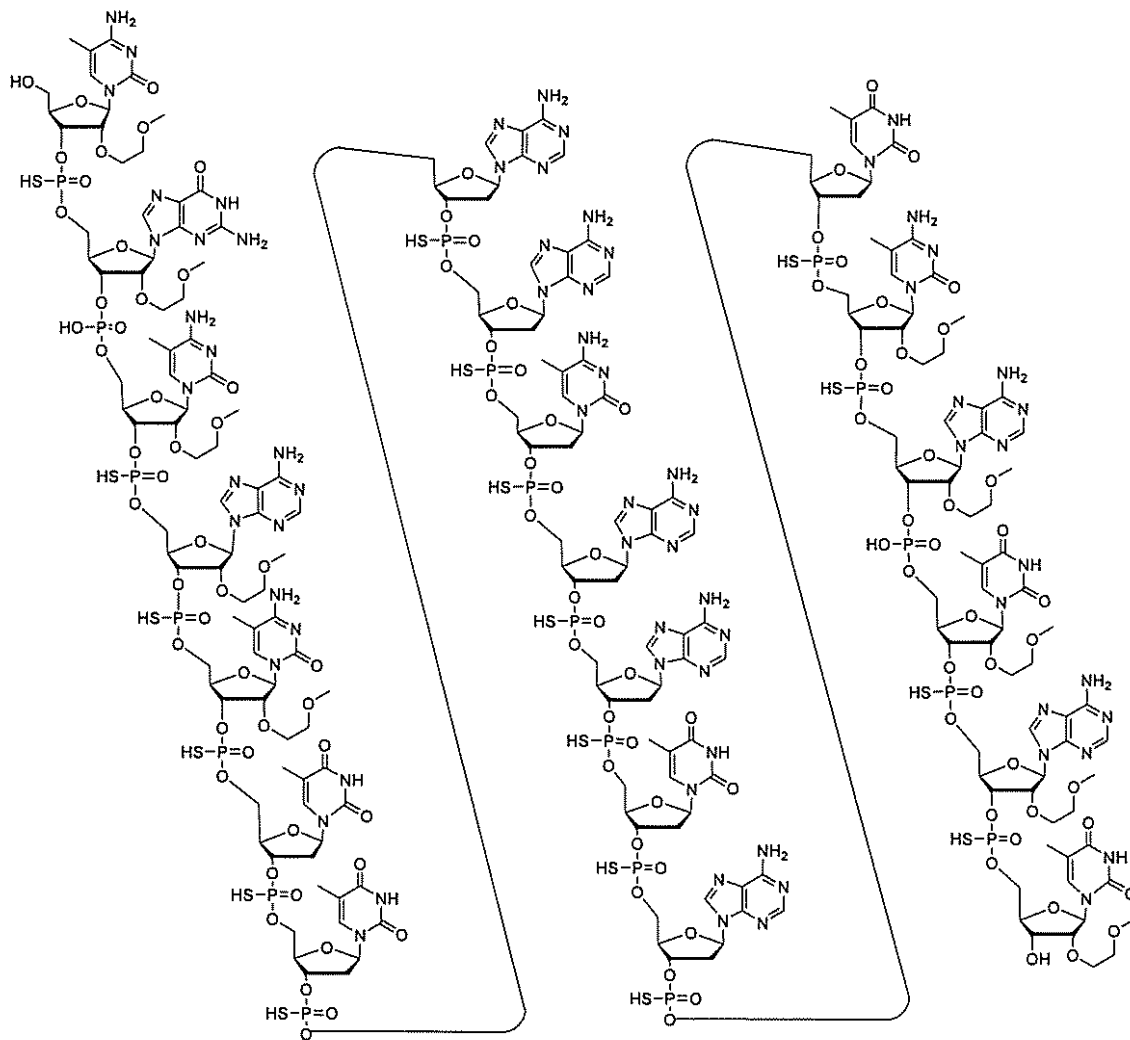
40

50

**【 0 1 1 6 】**



## 【化 6】



(配列番号 8 5 2)

【 0 1 1 7 】

またはその塩。

【 0 1 1 8 】

実施形態 4 3 . 前記式のナトリウム塩である、実施形態 3 7 ~ 4 2 のいずれかに記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

【 0 1 1 9 】

実施形態 4 4 . 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

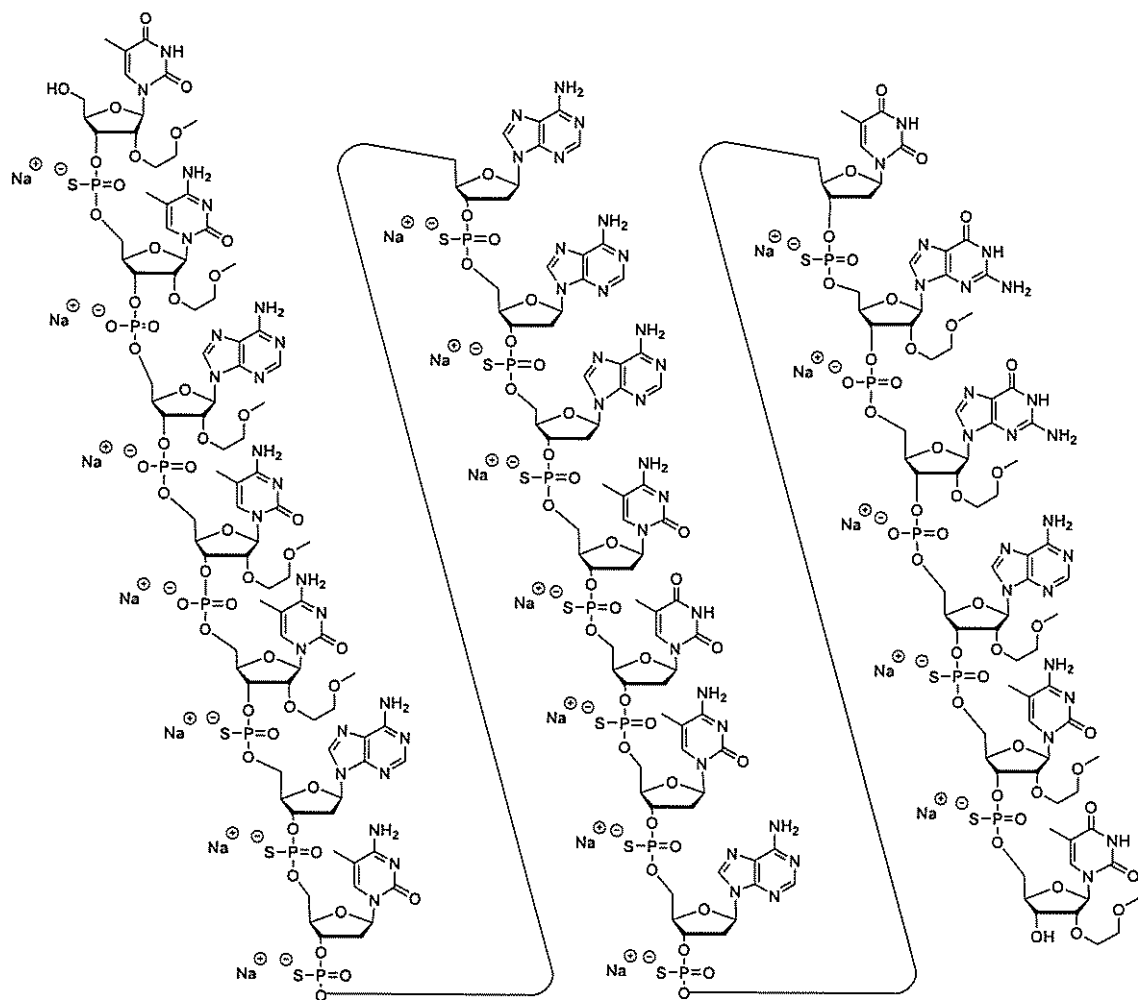
【 0 1 2 0 】

The diagram illustrates a complex chemical structure of a polyphosphate-linked oligonucleotide. It features a central loop structure, likely representing a specific conformation or a specific region of the molecule. The structure is composed of several nucleotides linked by phosphate groups, with various sugar and base components. The phosphate groups are shown as  $\text{Na}^+ \text{S-P}=\text{O}$  and  $\text{Na}^+ \text{O-P}=\text{O}$  groups. The sugar components include ribose and deoxyribose, and the base components include adenine, guanine, cytosine, and uracil. The structure is highly branched and complex, with many phosphate groups and sugar rings. The central loop is highlighted by a large, irregular shape, suggesting it is a key feature of the molecule. The overall structure is a representation of a specific oligonucleotide, possibly a primer or a probe, used in molecular biology experiments.

**【 0 1 2 2 】**

50

【化 8】



(配列番号 888)。

【 0 1 2 3】

実施形態 46 . 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

【 0 1 2 4】

10

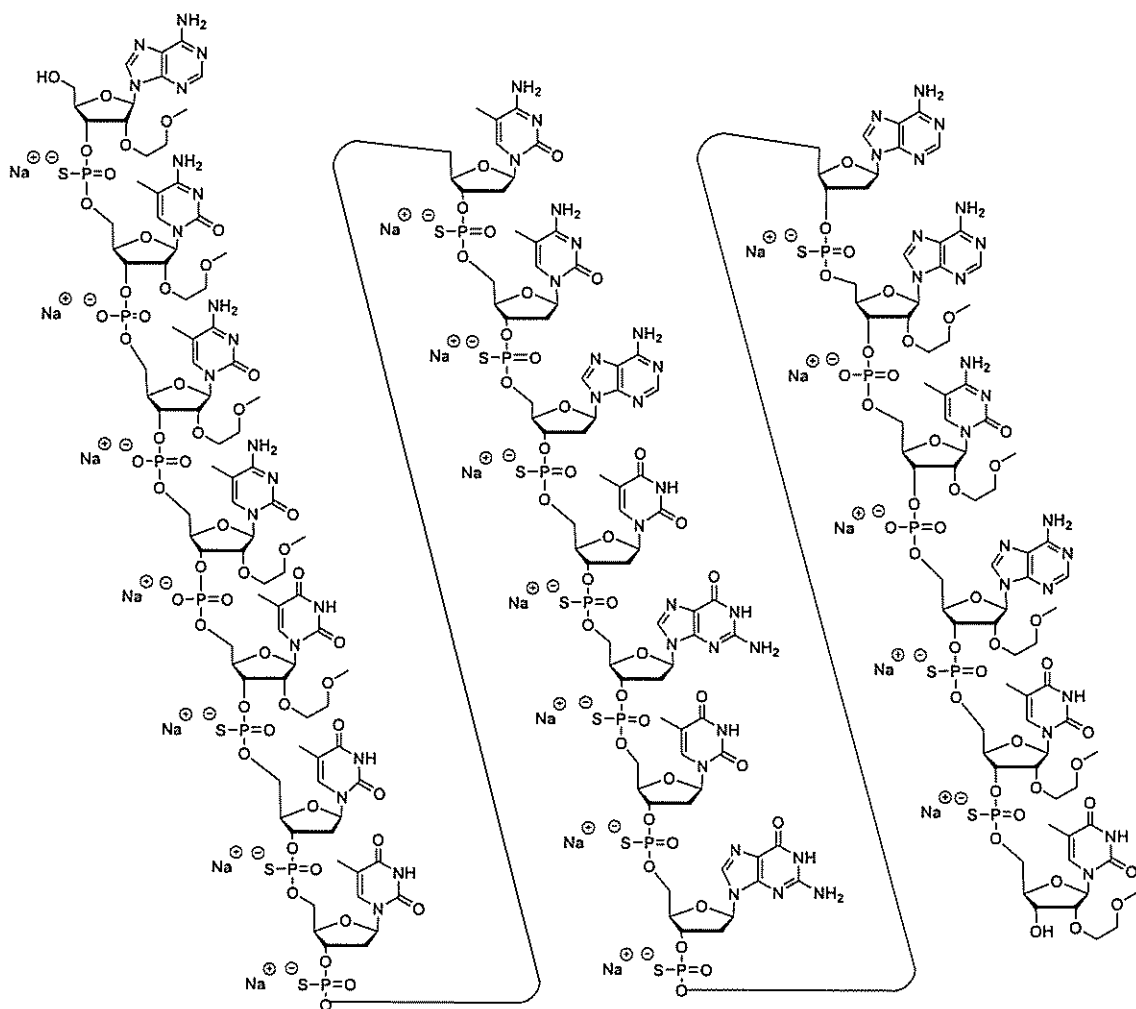
20

30

40

50

## 【化 9】



## 【 0 1 2 5】

実施形態 47. 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

## 【 0 1 2 6】

10

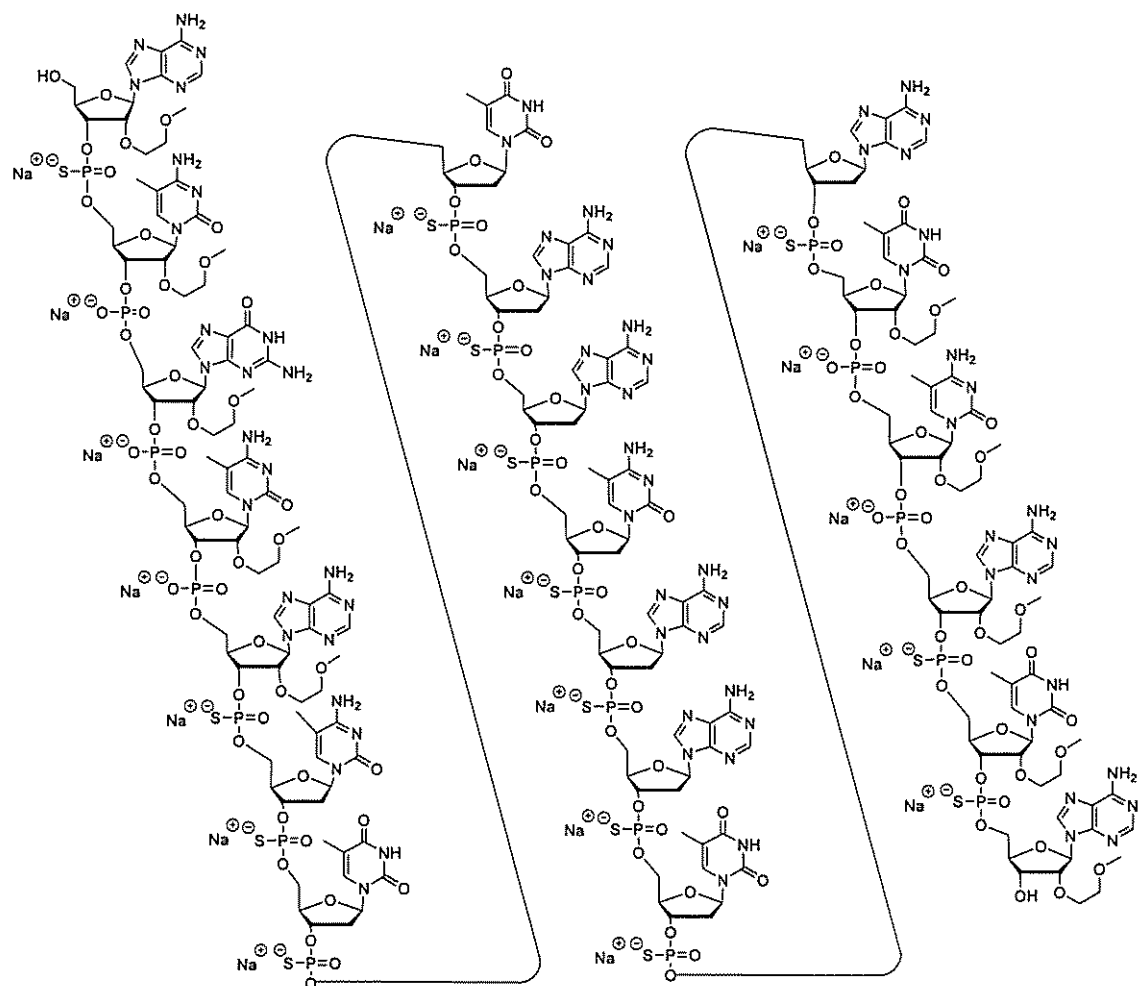
20

30

40

50

【化 10】



(配列番号 3590)。

【0127】

実施形態 48. 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

【0128】

10

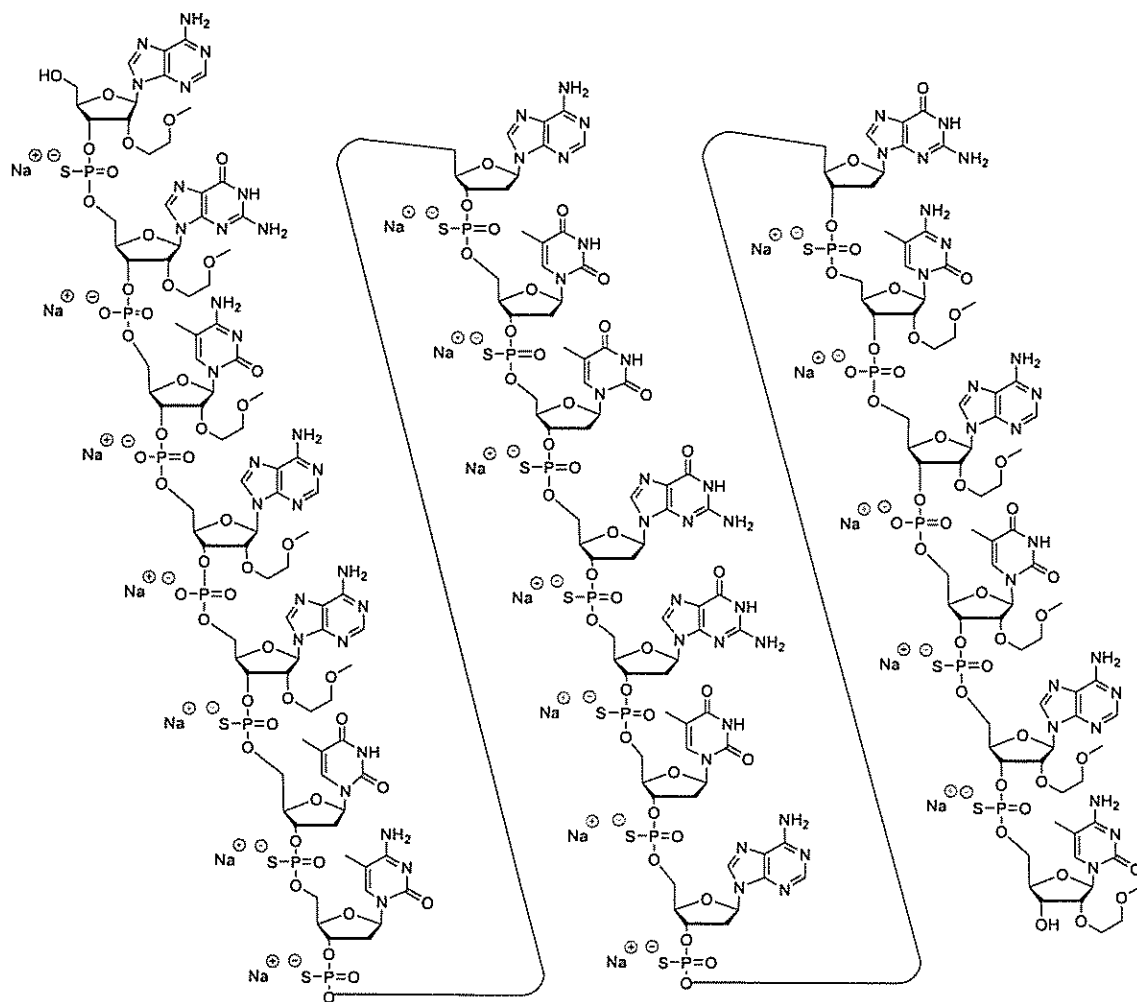
20

30

40

50

## 【化 1 1】



(配列番号 3 3 8 5)。

## 【 0 1 2 9】

実施形態 4 9 . 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

## 【 0 1 3 0】

10

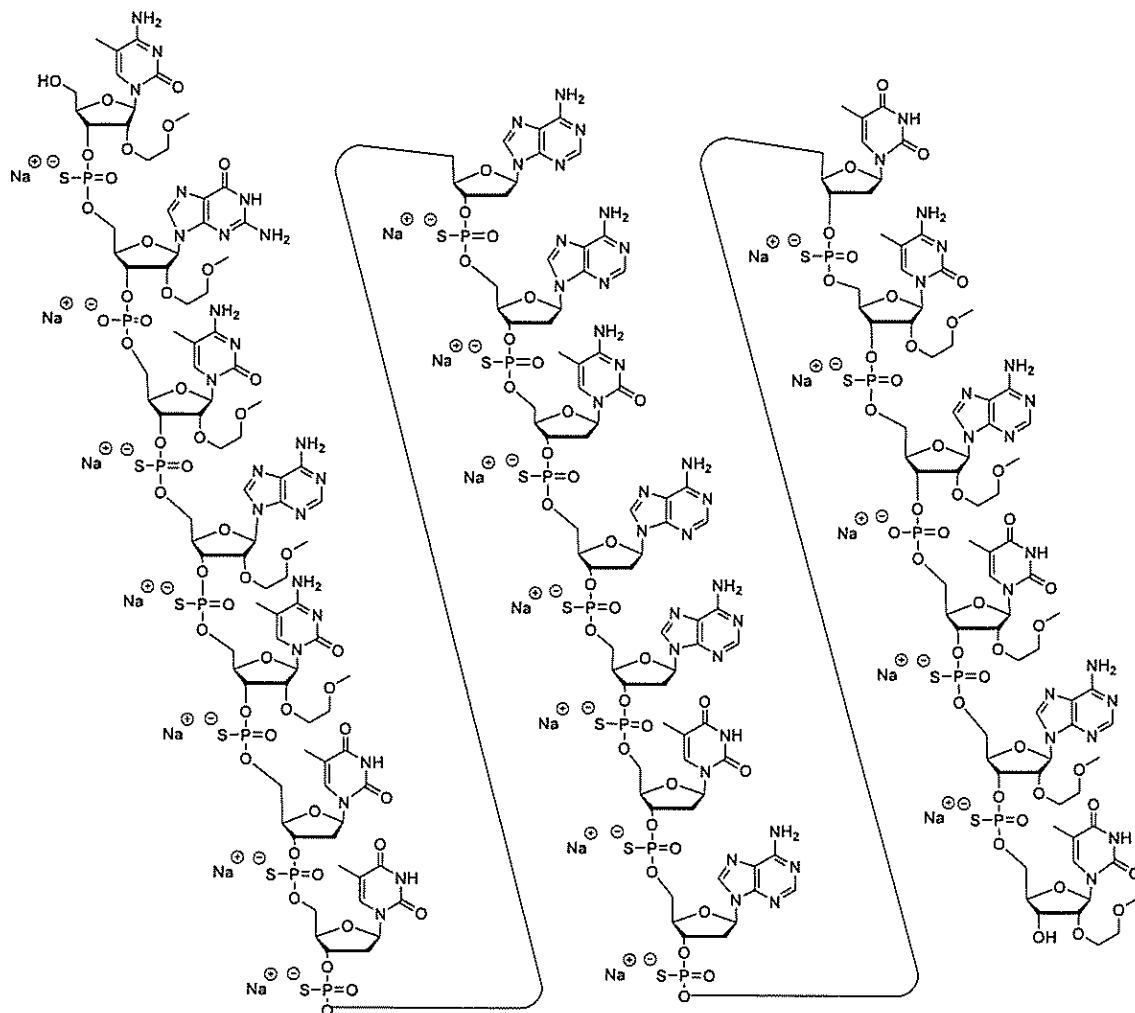
20

30

40

50

## 【化 1 2】



(配列番号 8 5 2)。

## 【 0 1 3 1 】

実施形態 5 0 . 実施形態 3 7 ~ 4 9 のいずれかに記載の修飾されたオリゴヌクレオチドのキラル的に濃縮された集団であって、前記集団が、特定の立体化学的配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、前記キラル的に濃縮された集団。

## 【 0 1 3 2 】

実施形態 5 1 . 前記集団が、(S p) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、実施形態 5 0 に記載のキラル的に濃縮された集団。

## 【 0 1 3 3 】

実施形態 5 2 . 前記集団が、(R p) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、実施形態 5 0 または 5 1 に記載のキラル的に濃縮された集団。

## 【 0 1 3 4 】

実施形態 5 3 . 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において特定の、独立して選択される立体化学的配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、実施形態 5 0 に記載のキラル的に濃縮された集団。

## 【 0 1 3 5 】

実施形態 5 4 . 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において前記 (

S p) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、実施形態 53 に記載のキラル的に濃縮された集団。

【0136】

実施形態 55. 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において前記 (R p) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、実施形態 53 に記載のキラル的に濃縮された集団。

【0137】

実施形態 56. 前記集団が、5' から 3' の方向で、S p - S p - R p 配置における少なくとも 3 個の隣接するホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、実施形態 50 または実施形態 53 に記載のキラル的に濃縮された集団。

10

【0138】

実施形態 57. 実施形態 37 ~ 49 のいずれかに記載の修飾されたオリゴヌクレオチドの集団であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの前記ホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全てが、ステレオランダムである、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの集団。

【0139】

実施形態 58. 実施形態 37 ~ 49 のいずれかに記載の修飾されたオリゴヌクレオチド及び薬学的に許容される希釈剤または担体を含む薬学的組成物。

【0140】

実施形態 59. 前記薬学的に許容される希釈剤が、人工脳脊髄液である、実施形態 58 に記載の薬学的組成物。

20

【0141】

実施形態 60. 前記薬学的組成物が、前記修飾されたオリゴヌクレオチド及び人工脳脊髄液から本質的になる、実施形態 59 に記載の薬学的組成物。

【0142】

実施形態 61. 実施形態 36 または 58 ~ 60 のいずれかに記載の薬学的組成物を動物に投与することを含む方法。

【0143】

実施形態 62. L R R K 2 に関連する疾患を治療する方法であって、L R R K 2 に関連する疾患を有するかまたはそれを発症する危険性のある個体に、治療有効量の、実施形態 36 または 58 ~ 60 のいずれかに記載の薬学的組成物を投与し、それにより L R R K 2 に関連する前記疾患を治療することを含む、前記方法。

30

【0144】

実施形態 63. L R R K 2 に関連する前記疾患が、神経変性疾患である、実施形態 62 に記載の方法。

【0145】

実施形態 64. 前記神経変性疾患が、パーキンソン病である、実施形態 63 に記載の方法。

【0146】

実施形態 65. 前記神経変性疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴が、改善される、実施形態 64 に記載の方法。

40

【0147】

実施形態 66. 前記症状または特徴が、運動失調、神経障害、及び凝集体形成のうちのいずれかである、実施形態 65 に記載の方法。

【0148】

実施形態 67. 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、

G e s m C e o T e o m C e o A e s T d s A d s T d s m C d s T d s  
A d s A d s A d s G d s A d s m C e o m C e o G e s m C e s A e (

50



配列番号 2 2 2) ;

A = アデニン核酸塩基、

mC = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2'-MOE 修飾された糖、

d = 2'-デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

【0149】

実施形態 68. 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、

T e s m C e o A e o m C e o m C e s A d s m C d s A d s A d s A  
d s m C d s T d s m C d s A d s T d s G e o G e o A e s m C e s  
T e (配列番号 888) ;

A = アデニン核酸塩基、

mC = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2'-MOE 修飾された糖、

d = 2'-デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

【0150】

実施形態 69. 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、

A e s m C e o m C e o m C e o T e s T d s T d s m C d s m C d s  
A d s T d s G d s T d s G d s A d s A e o m C e o A e s T e s T  
e (配列番号 1431) ;

A = アデニン核酸塩基、

mC = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2'-MOE 修飾された糖、

d = 2'-デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

【0151】

実施形態 70. 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、

A e s m C e o G e o m C e o A e s m C d s T d s T d s A d s A d s  
m C d s A d s A d s T d s A d s T e o m C e o A e s T e s A e (配  
列番号 3590)、式中、

A = アデニン核酸塩基、

mC = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2'-MOE 修飾された糖、

d = 2'-デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

10

20

30

40

50

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

【0152】

実施形態71. 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、Aes Geo mCeo Aeo Aes Tds mCds Ads Tds Tds Gds Gds Tds Ads Gds mCeo Aeo Tes Aes mCe (配列番号3385)、式中、

A = アデニン核酸塩基、

mC = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2'-MOE修飾された糖、

d = 2'-デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

【0153】

実施形態72. 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、mCes Geo mCes Aes mCes Tds Tds Ads Ads mCds Ads Ads Tds Ads Tds mCes Aeo Tes Aes Te (配列番号852)、式中、

A = アデニン核酸塩基、

mC = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2'-MOE修飾された糖、

d = 2'-デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

【0154】

実施形態73. 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、RNAi化合物である、実施形態3に記載のオリゴマー化合物。

【0155】

実施形態74. 前記RNAi化合物が、ssRNAまたはsiRNAである、実施形態73に記載のオリゴマー化合物。

【0156】

I. ある特定のオリゴヌクレオチド

ある特定の実施形態では、結合されたヌクレオシドからなるオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物が本明細書に提供される。オリゴヌクレオチドは、修飾されていないオリゴヌクレオチド(RNAまたはDNA)であり得るか、または修飾されたオリゴヌクレオチドであり得る。修飾されたオリゴヌクレオチドは、修飾されていないRNAまたはDNAに対して少なくとも1つの修飾を含む。すなわち、修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド(修飾された糖部分及び／または修飾された核酸塩基を含む)及び／または少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む。

【0157】

A. ある特定の修飾されたヌクレオシド

修飾されたヌクレオシドは、修飾された糖部分または修飾された核酸塩基または修飾された糖部分及び修飾された核酸塩基の両方を含む。

【0158】

1. ある特定の糖部分

ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、非二環式の修飾された糖部分である。

ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、二環式または三環式糖部分である。ある

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、修飾された糖部分は、糖サロゲートである。そのような糖サロゲートは、修飾された糖部分の他の種類のものに対応する1つ以上の置換を含み得る。

#### 【0159】

ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、そのいずれもフラノシル環の2つの原子を架橋して二環式構造を形成しない1つ以上の置換基を有するフラノシル環を含む非二環式の修飾された糖部分である。そのような非架橋置換基は、これらに限定されないが、2'、4'、及び／または5'位置を含むフラノシルの任意の位置にあり得る。ある特定の実施形態では、非二環式の修飾された糖部分の1つ以上の非架橋置換基は、分岐である。非二環式の修飾された糖部分に好適な2'-置換基群の例には、これらに限定されないが、2'-F、2'-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>(「OMe」または「O-メチル」)、及び2'-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>(「MOE」)が挙げられる。ある特定の実施形態では、2'-置換基は、ハロ、アリル、アミノ、アジド、SH、CN、OCN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>置換アルコキシ、O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>置換アルキル、S-アルキル、N(R<sub>m</sub>)-アルキル、O-アルケニル、S-アルケニル、N(R<sub>m</sub>)-アルケニル、O-アルキニル、S-アルキニル、N(R<sub>m</sub>)-アルキニル、O-アルキレニル-O-アルキル、アルキニル、アルカール、アラール、O-アルカール、O-アラール、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>)、またはOCH<sub>2</sub>C(=O)-N(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>)の中から選択され、各R<sub>m</sub>及びR<sub>n</sub>は独立して、H、アミノ保護基、または置換もしくは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルであり、2'-置換基は、Cook et al., U. S. 6, 531, 584、Cook et al., U. S. 5, 859, 221、及びCook et al., U. S. 6, 005, 087に記載されている。これらの2'-置換基のある特定の実施形態は、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ(NO<sub>2</sub>)、チオール、チオアルコキシ、チオアルキル、ハロゲン、アルキル、アリアル、アルケニル、及びアルキニルの中から独立して選択される1つ以上の置換基でさらに置換され得る。非二環式の修飾された糖部分に好適な4'-置換基の例には、これらに限定されないが、アルコキシ(例えば、メトキシ)、アルキル、及びManoharan et al., WO 2015/106128に記載されるものが挙げられる。非二環式の修飾された糖部分に好適な5'-置換基群の例には、これらに限定されないが、5'-メチル(RまたはS)、5'-ビニル、及び5'-メトキシが挙げられる。ある特定の実施形態では、非二環式の修飾された糖部分は、2つ以上の非架橋糖置換基、例えば、2'-F-5'-メチル糖部分、ならびにMigawa et al., WO 2008/101157及びRajeev et al., US 2013/0203836に記載される修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオシドを含む。

#### 【0160】

ある特定の実施形態では、2'-置換非二環式の修飾されたヌクレオシドは、F、NH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>)、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、及びN-置換アセトアミド(OCH<sub>2</sub>C(=O)-N(R<sub>m</sub>)(R<sub>n</sub>))から選択される非架橋2'-置換基を含む糖部分を含み、各R<sub>m</sub>及びR<sub>n</sub>は独立して、H、アミノ保護基、または置換もしくは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルである。

#### 【0161】

ある特定の実施形態では、2'-置換ヌクレオシド非二環式の修飾されたヌクレオシドは、F、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、及びOCH<sub>2</sub>C(=O)-N(H)CH<sub>3</sub>(「NMA」)から選択される非架橋2'-置換基を含む糖部分を含む。

#### 【0162】

ある特定の実施形態では、2'-置換非二環式の修飾されたヌクレオシドは、F、OCH

3、及び  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  から選択される非架橋 2'-置換基を含む糖部分を含む。  
【0163】

ある特定の修飾された糖部分は、フラノシル環の2つの原子を架橋して第2の環を形成する置換基を含み、二環式糖部分をもたらす。ある特定のそのような実施形態では、二環式糖部分は、4'及び2'フラノース環原子の間に架橋を含む。そのような4'~2'架橋糖置換基の例には、これらに限定されないが、4'- $\text{CH}_2$ -2'、4'-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-2'、4'-( $\text{CH}_2$ )<sub>3</sub>-2'、4'- $\text{C}_2\text{H}_4$ -O-2' (「LNA」)、4'- $\text{C}_2\text{H}_4$ -S-2'、4'-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-O-2' (「ENA」)、4'- $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -O-2' (「拘束エチル」または「cEt」と称される)、4'- $\text{CH}_2$ -O- $\text{CH}_2$ -2'、4'- $\text{C}_2\text{H}_4$ -N(R)-2'、4'- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ -O-2' (「拘束MOE」または「cMOE」) 及びその類似体 (例えば、Seth et al., U. S. 7, 399, 845、Bhat et al., U. S. 7, 569, 686、Swayze et al., U. S. 7, 741, 457、及び Swayze et al., U. S. 8, 022, 193を参照)、4'-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)-O-2' 及びその類似体 (例えば、Seth et al., U. S. 8, 278, 283を参照)、4'- $\text{CH}_2$ -N(OCH<sub>3</sub>)-2' 及びその類似体 (例えば、Prakash et al., U. S. 8, 278, 425を参照)、4'- $\text{CH}_2$ -O-N(CH<sub>3</sub>)-2' (例えば、Allerson et al., U. S. 7, 696, 345 及び Allerson et al., U. S. 8, 124, 745を参照)、4'- $\text{CH}_2$ -C(H)(CH<sub>3</sub>)-2' (例えば、Zhou, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134を参照)、4'- $\text{CH}_2$ -C(=CH<sub>2</sub>)-2' 及びその類似体 (例えば、Seth et al., U. S. 8, 278, 426を参照)、4'-C(R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)-N(R)-O-2'、4'-C(R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)-O-N(R)-2'、4'- $\text{C}_2\text{H}_4$ -O-N(R)-2'、ならびに4'- $\text{C}_2\text{H}_4$ -N(R)-O-2' が挙げられ、各R、R<sub>a</sub>、及びR<sub>b</sub>は独立して、H、保護基、またはC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルである (例えば、Imanishi et al., U. S. 7, 427, 672を参照)。

【0164】

ある特定の実施形態では、そのような4'~2'架橋は独立して、- [C(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)]<sub>n</sub>-、- [C(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)]<sub>n</sub>-O-、-C(R<sub>a</sub>)=C(R<sub>b</sub>)-、-C(R<sub>a</sub>)=N-、-C(=NR<sub>a</sub>)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-Si(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>x</sub>-、及び-N(R<sub>a</sub>)-から独立して選択される1~4個の結合された基を含み、

式中、

xは、0、1、または2であり、

nは、1、2、3、または4であり、

各R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は独立して、H、保護基、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、置換C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、置換C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>アリール、置換C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>アリール、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>脂環式ラジカル、置換C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>脂環式ラジカル、ハロゲン、OJ<sub>1</sub>、NJ<sub>1</sub>J<sub>2</sub>、SJ<sub>1</sub>、N<sub>3</sub>、COOJ<sub>1</sub>、アシル(C(=O)-H)、置換アシル、CN、スルホニル(S(=O)<sub>2</sub>-J<sub>1</sub>)、またはスルホキシル(S(=O)-J<sub>1</sub>)であり、

各J<sub>1</sub>及びJ<sub>2</sub>は独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、置換C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、置換C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>アリール、置換C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>アリール、アシル(C(=O)-H)、置換アシル、複素環ラジカル、置換複素環ラジカル、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アミノアルキル、置換C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アミノアルキル、または保護基である。

【0165】

追加の二環式糖部分は、当該技術分野で既知であり、例えば、Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443、Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7

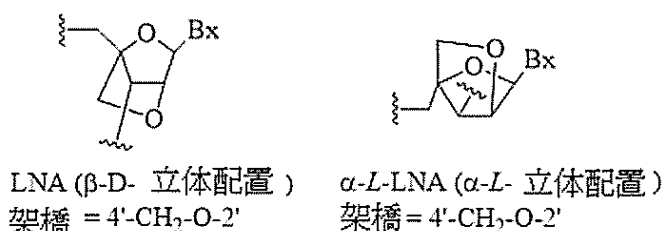
731-7740、Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456、Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630、Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222、Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039、Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 8362-8379、Wengel et al., U. S. 7, 053, 207、Imanishi et al., U. S. 6, 268, 490、Imanishi et al. U. S. 6, 770, 748、Imanishi et al., U. S. RE44, 779、Wengel et al., U. S. 6, 794, 499、Wengel et al., U. S. 6, 670, 461、Wengel et al., U. S. 7, 034, 133、Wengel et al., U. S. 8, 080, 644、Wengel et al., U. S. 8, 034, 909、Wengel et al., U. S. 8, 153, 365、Wengel et al., U. S. 7, 572, 582、及び Ramasamy et al., U. S. 6, 525, 191、Torsten et al., WO2004/106356、Wengel et al., WO1999/014226、Seth et al., WO2007/134181、Seth et al., U. S. 7, 547, 684、Seth et al., U. S. 7, 666, 854、Seth et al., U. S. 8, 088, 746、Seth et al., U. S. 7, 750, 131、Seth et al., U. S. 8, 030, 467、Seth et al., U. S. 8, 268, 980、Seth et al., U. S. 8, 546, 556、Seth et al., U. S. 8, 530, 640、Migawa et al., U. S. 9, 012, 421、Seth et al., U. S. 8, 501, 805、ならびに米国特許公開 Allerson et al., 第US2008/0039618号及び Migawa et al., 同第US2015/0191727号を参照されたい。

#### 【0166】

ある特定の実施形態では、二環式糖部分及びそのような二環式糖部分を抱合するヌクレオシドは、異性体配置によってさらに定義される。例えば、LNAヌクレオシド（本明細書に記載される）は、 $\alpha$ -L配置または $\beta$ -D配置にあり得る。

#### 【0167】

#### 【化13】



#### 【0168】

$\alpha$ -L-メチレンオキシ (4'-CH<sub>2</sub>-O-2') または  $\alpha$ -L-LNA 二環式ヌクレオシドは、アンチセンス活性を示したオリゴヌクレオチドに抱合されている (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372)。本明細書において、二環式ヌクレオシドの一般的な説明は、両方の異性体配置を含む。特定の二環式ヌクレオシド（例えば、LNA または cEt）の位置が本明細書に例示される実施形態で特定される場合、別段の定めがない限り、それらは  $\beta$ -D 配置にある。

#### 【0169】

ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、1つ以上の非架橋糖置換基及び1つ以上の架橋糖置換基（例えば、5'-置換及び4'-2'架橋糖）を含む。

## 【0170】

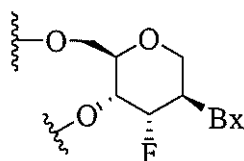
ある特定の実施形態では、修飾された糖部分は、糖サロゲートである。ある特定のそのような実施形態では、糖部分の酸素原子は、例えば、硫黄、炭素、または窒素原子で置き換えられる。ある特定のそのような実施形態では、そのような修飾された糖部分はまた、本明細書に記載されるように、架橋及び／または非架橋置換基を含む。例えば、ある特定の糖サロゲートは、4'-硫黄原子ならびに2'-位置（例えば、Bhat et al., U. S. 7, 875, 733及びBhat et al., U. S. 7, 939, 677を参照）及び／または5'-位置での置換を含む。

## 【0171】

ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、5個の原子以外を有する環を含む。例えば、ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、6員テトラヒドロピラン（「THP」）を含む。そのようなテトラヒドロピランは、さらに修飾されているか、または置換されていてもよい。そのような修飾されたテトラヒドロピランを含むヌクレオシドは、これらに限定されないが、ヘキストール核酸（「HNA」）、アニトール核酸（「ANA」）、マンニトール核酸（「MNA」）（例えば、Leumann, C J. Bioorg. & Med. Chem. 2002, 10, 841-854を参照）、フルオロHNA：

## 【0172】

## 【化14】



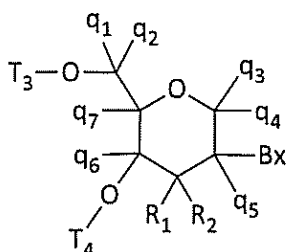
F-HNA

## 【0173】

（「F-HNA」、例えば、Swayze et al., U. S. 8, 088, 904、Swayze et al., U. S. 8, 440, 803、Swayze et al., U. S. 8, 796, 437、及びSwayze et al., U. S. 9, 005, 906を参照；F-HNAはまた、F-THPまたは3'-フルオロテトラヒドロピランとも称され得る）、及び以下の式を有する追加の修飾されたTHP化合物を含むヌクレオシドを含み、

## 【0174】

## 【化15】



## 【0175】

式中、独立して、該修飾THPヌクレオシドの各々について、

Bxは、核酸塩基部分であり、

T<sub>3</sub>及びT<sub>4</sub>は各々独立して、修飾されたTHPヌクレオシドをオリゴヌクレオチドの残りに結合するヌクレオシド間結合基であるか、またはT<sub>3</sub>及びT<sub>4</sub>の一方は、修飾されたTHPヌクレオシドをオリゴヌクレオチドの残りに結合するヌクレオシド間結合基であ

り、 $T_3$  及び  $T_4$  の他方は、H、ヒドロキシル保護基、結合された複合群、または 5' もしくは 3' - 末端基であり、

$q_1$ 、 $q_2$ 、 $q_3$ 、 $q_4$ 、 $q_5$ 、 $q_6$ 、及び  $q_7$  は、各々独立して、H、 $C_1-C_6$  アルキル、置換  $C_1-C_6$  アルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、置換  $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、または置換  $C_2-C_6$  アルキニルであり、

$R_1$  及び  $R_2$  の各々は独立して、水素、ハロゲン、置換または非置換アルコキシ、 $NJ_1J_2$ 、 $SJ_1$ 、 $N_3$ 、 $OC(=X)J_1$ 、 $OC(=X)NJ_1J_2$ 、 $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ 、及び CN の中から選択され、X は、O、S、または  $NJ_1$  であり、各  $J_1$ 、 $J_2$ 、及び  $J_3$  は独立して、H または  $C_1-C_6$  アルキルである。

【0176】

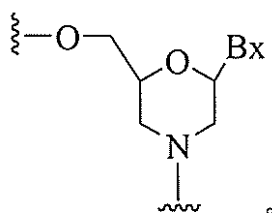
ある特定の実施形態では、修飾された THP ヌクレオシドが提供され、 $q_1$ 、 $q_2$ 、 $q_3$ 、 $q_4$ 、 $q_5$ 、 $q_6$ 、及び  $q_7$  はそれぞれ、H である。ある特定の実施形態では、 $q_1$ 、 $q_2$ 、 $q_3$ 、 $q_4$ 、 $q_5$ 、 $q_6$ 、及び  $q_7$  のうちの少なくとも 1 つは、H 以外である。ある特定の実施形態では、 $q_1$ 、 $q_2$ 、 $q_3$ 、 $q_4$ 、 $q_5$ 、 $q_6$ 、及び  $q_7$  のうちの少なくとも 1 つは、メチルである。ある特定の実施形態では、修飾された THP ヌクレオシドが提供され、 $R_1$  及び  $R_2$  のうちの一方は、F である。ある特定の実施形態では、 $R_1$  は、F であり、 $R_2$  は、H であり、ある特定の実施形態では、 $R_1$  は、メトキシであり、 $R_2$  は、H であり、ある特定の実施形態では、 $R_1$  は、メトキシエトキシであり、 $R_2$  は、H である。

【0177】

ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、5 個を超える原子及び 2 個以上のヘテロ原子を有する環を含む。例えば、モルホリノ糖部分を含むヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドにおけるそれらの使用が報告されている（例えば、Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510 及び Summerton et al., U. S. 5, 698, 685、Summerton et al., U. S. 5, 166, 315、Summerton et al., U. S. 5, 185, 444、ならびに Summerton et al., U. S. 5, 034, 506 を参照）。本明細書で使用される場合、用語「モルホリノ」は、以下の構造を有する糖サロゲートを意味する：

【0178】

【化16】



【0179】

ある特定の実施形態では、モルホリノは、例えば、上記のモルホリノ構造から様々な置換基を付加または改変することによって修飾され得る。そのような糖サロゲートは、本明細書で「修飾されたモルホリノ」と称される。

【0180】

ある特定の実施形態では、糖サロゲートは、非環式部分を含む。そのような非環式糖サロゲートを含むヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドの例には、これらに限定されないが、ペプチド核酸（「PNA」）、非環式ブチル核酸（例えば、Kumar et al., Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 5853-5865 を参照）、ならびに Manoharan et al., WO2011/133876 に記載されるヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドが挙げられる。

【0181】

多くの他の二環式及び三環式糖ならびに糖サロゲート環系は、修飾されたヌクレオシド

で使用され得る当該技術分野で既知である。

【0182】

2. ある特定の修飾された核酸塩基

ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、修飾されていない核酸塩基を含む1つ以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、修飾された核酸塩基を含む1つ以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、脱塩基ヌクレオシドと称される、核酸塩基を含まない1つ以上のヌクレオシドを含む。

【0183】

ある特定の実施形態では、修飾された核酸塩基は、5-置換ピリミジン、6-アザピリミジン、アルキルまたはアルキニル置換ピリミジン、アルキル置換プリン、ならびにN-2、N-6、及びO-6置換プリンから選択される。ある特定の実施形態では、修飾された核酸塩基は、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 ( $-C\equiv C-CH_3$ ) 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 (シュードウラシル)、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、5-ハロ、特に5-プロモ、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、一般的な塩基、疎水性塩基、無差別塩基、サイズ拡張された塩基、ならびにフッ素化塩基から選択される。さらなる修飾された核酸塩基としては、三環式ピリミジン、例えば、1,3-ジアザフェノキサジン-2-オン、1,3-ジアザフェノチアジン-2-オン、及び9-(2-アミノエトキシ)-1,3-ジアザフェノキサジン-2-オン (Gランプ) が挙げられる。修飾された核酸塩基はまた、プリンまたはピリミジン塩基が他の複素環、例えば、7-デアザーアデニン、7-デアザグアニン、2-アミノピリジン、及び2-ピリドンで置き換えられるものを含み得る。さらなる核酸塩基は、Merigan et al., U. S. 3,687,808に開示されるもの、The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J. I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859、Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613、Sanghvi, Y. S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S. T. and Leblu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288に開示されるもの、及びChapters 6 and 15, Antisense Drug Technology, Crooke S. T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 and 442-443に開示されるものを含む。

【0184】

確実な上記の修飾された核酸塩基、ならびに他の修飾された核酸塩基の調製を教示する出版物は、限定することなく、Manohara et al., US2003/0158403、Manoharan et al., US2003/0175906、Dinh et al., U. S. 4,845,205、Spielvogel et al., U. S. 5,130,302、Rogers et al., U. S. 5,134,066、Bischofberger et al., U. S. 5,175,273、Urdea et al., U. S. 5,367,066、Benner et al., U. S. 5,4

10

20

30

40

50



32, 272、Matteucci et al., U. S. 5, 434, 257、Gminer et al., U. S. 5, 457, 187、Cook et al., U. S. 5, 459, 255、Froehler et al., U. S. 5, 484, 908、Matteucci et al., U. S. 5, 502, 177、Hawkins et al., U. S. 5, 525, 711、Haralambidis et al., U. S. 5, 552, 540、Cook et al., U. S. 5, 587, 469、Froehler et al., U. S. 5, 594, 121、Switzer et al., U. S. 5, 596, 091、Cook et al., U. S. 5, 614, 617、Froehler et al., U. S. 5, 645, 985、Cook et al., U. S. 5, 681, 941、Cook et al., U. S. 5, 811, 534、Cook et al., U. S. 5, 750, 692、Cook et al., U. S. 5, 948, 903、Cook et al., U. S. 5, 587, 470、Cook et al., U. S. 5, 457, 191、Matteucci et al., U. S. 5, 763, 588、Froehler et al., U. S. 5, 830, 653、Cook et al., U. S. 5, 808, 027、Cook et al., 6, 166, 199、及びMatteucci et al., U. S. 6, 005, 096を含む。

10

#### 【0185】

##### 3. ある特定の修飾されたヌクレオシド間結合

ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシドは、任意のヌクレオシド間結合を使用して一緒に結合されてもよい。ヌクレオシド間結合基の2つの主な分類は、リン原子の存在または不在下によって定義される。代表的なリン含有ヌクレオシド間結合は、これらに限定されないが、ホスホジエステル結合（「P=O」）（修飾されていないまたは天然型結合とも称される）を含むホスフェート、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ホスホルアミデート、及びホスホロチオエート（「P=S」）、及びホスホロジチオエート（「HS-P=S」）を含む。代表的な非リン含有ヌクレオシド間結合基には、これらに限定されないが、メチレンメチルイミノ（ $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-$ ）、チオジエステル、チオノカルバメート（ $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{NH})-\text{S}-$ ）、シロキサン（ $-\text{O}-\text{SiH}_2-\text{O}-$ ）、及びN, N'-ジメチルヒドラジン（ $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ）が含まれる。修飾されたヌクレオシド間結合は、天然型ホスフェート結合と比較して、オリゴヌクレオチドのヌクレアーゼ耐性を改変、典型的には増加するために使用され得る。ある特定の実施形態では、キラル原子を有するヌクレオシド間結合は、ラセミ混合物、または別個のエナンチオマーとして調製され得る。リン含有及び非リン含有ヌクレオシド間結合の調製方法は、当業者に周知である。

20

30

#### 【0186】

キラル中心を有する代表的なヌクレオシド間結合は、これらに限定されないが、アルキルホスホネート及びホスホロチオエートを含む。キラル中心を有するヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドは、特定の立体化学的配置において、ステレオランダムヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドとして、またはホスホロチオエート結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドの集団として調製され得る。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの集団は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含み、全てのホスホロチオエートヌクレオシド間結合は、ステレオランダムである。そのような修飾されたオリゴヌクレオチドは、各ホスホロチオエート結合の立体化学的配置のランダム選択をもたらす合成方法を使用して生成され得る。それにもかかわらず、当業者によって十分に理解されるように、各個々のオリゴヌクレオチド分子の各個々のホスホロチオエートは、定義される立体配置を有する。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの集団は、特定の、独立して選択される立体化学的配置において1つ以上の特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドが濃縮されている。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団中の少なくとも65%の分子に存在する。ある特定の実施形態では

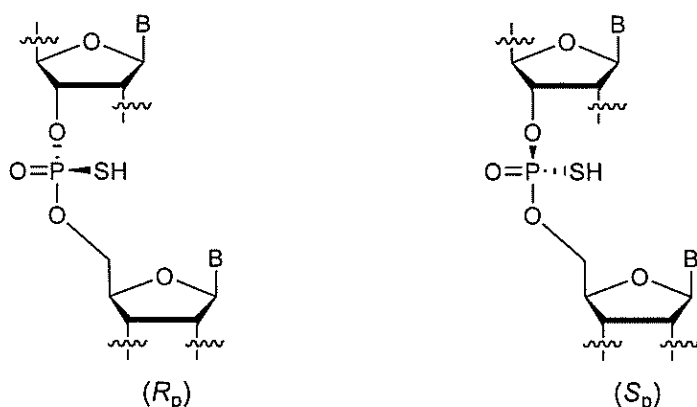
40

50

、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団中の少なくとも70%の分子に存在する。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団中の少なくとも80%の分子に存在する。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団中の少なくとも90%の分子に存在する。ある特定の実施形態では、特定のホスホロチオエート結合の特定の配置は、集団中の少なくとも99%の分子に存在する。修飾されたオリゴヌクレオチドのそのようなキラル的に濃縮された集団は、当該技術分野で既知の合成方法、例えば、Okamoto et al., JACS 125, 8307 (2003)、Wan et al. Nuc. Acid. Res. 42, 13456 (2014)、及びWO2017/015555に記載される方法を使用して生成され得る。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの集団は、(Sp)配置において少なくとも1つの示されるホスホロチオエートを有する修飾されたオリゴヌクレオチドが濃縮されている。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの集団は、(Rp)配置において少なくとも1つのホスホロチオエートを有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている。ある特定の実施形態では、(Rp)及び／または(Sp)ホスホロチオエートを含む修飾されたオリゴヌクレオチドは、それぞれ以下の式のうちの1つ以上を含み、「B」は、核酸塩基を示す。

【0187】

【化17】



【0188】

特に指示がない限り、本明細書に記載される修飾されたオリゴヌクレオチドのキラルヌクレオシド間結合は、ステレオランダムであり得るか、または特定の立体化学的配置にあり得る。

【0189】

中性ヌクレオシド間結合には、限定することなく、ホスホトリエステル、メチルホスネート、MMI (3'-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-O-5')、アミド-3 (3'-C(=O)-N(H)-5')、アミド-4 (3'-C(=O)-N(H)-5')、ホルムアセタール (3'-O-CH<sub>2</sub>-O-5')、メトキシプロピル、及びチオホルムアセタール (3'-S-CH<sub>2</sub>-O-5') が含まれる。さらなる中性ヌクレオシド間結合には、シロキサン (ジアルキルシロキサン)、カルボキシレートエステル、カルボキサミド、スルフィド、スルホネートエステル、及びアミドを含む非イオン結合が含まれる (例えば、Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y. S. Sanghvi and P. D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40-65を参照)。さらなる中性ヌクレオシド間結合には、混合されたN、O、S、及びCH<sub>2</sub>成分を含む非イオン結合が含まれる。

【0190】

B. ある特定のモチーフ

ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、修飾された糖部分を含む

1つ以上の修飾されたヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、修飾された核酸塩基を含む1つ以上の修飾されたヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、1つ以上の修飾されたヌクレオシド間結合を含む。そのような実施形態では、修飾された、修飾されていない、及び異なって修飾された糖部分、核酸塩基、及び／または修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、パターンまたはモチーフを定義する。ある特定の実施形態では、糖部分、核酸塩基、及びヌクレオシド間結合のパターンはそれぞれ、互いに無関係である。したがって、修飾されたオリゴヌクレオチドは、その糖モチーフ、核酸塩基モチーフ、及び／またはヌクレオシド間結合モチーフによって説明され得る（本明細書で使用される場合、核酸塩基モチーフは、核酸塩基の配列とは無関係である核酸塩基に対する修飾を説明する）。

10

#### 【0191】

##### 1. ある特定の糖モチーフ

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、定義されるパターンまたは糖モチーフにおいてオリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って配列される1つ以上の種類の修飾された糖及び／または修飾されていない糖部分を含む。ある特定の例では、そのような糖モチーフは、これらに限定されないが、本明細書に記載される糖修飾うちのいずれかを含む。

#### 【0192】

ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、2つの外部領域または「ウイング」及び中心もしくは内部領域または「ギャップ」によって定義されるギャップマーモチーフを有する領域を含むか、またはそれからなる。ギャップマーモチーフの3つの領域（5'-ウイング、ギャップ、及び3'-ウイング）は、ヌクレオシドの連続する配列を形成し、ウイングの各々のヌクレオシドの糖部分の少なくとも一部は、ギャップのヌクレオシドの糖部分の少なくとも一部とは異なる。具体的には、ギャップに最も隣接する各ウイングのヌクレオシドの少なくとも糖部分（5'-ウイングの3'-末端側ヌクレオシド（3'-most nucleoside）及び3'-ウイングの5'-末端側ヌクレオシド（5'-most nucleoside））は、隣接するギャップヌクレオシドの糖部分とは異なり、したがって、ウイングとギャップとの間の境界を画定する（すなわち、ウイング／ギャップジャンクション）。ある特定の実施形態では、ギャップ内の糖部分は、互いに同じである。ある特定の実施形態では、ギャップは、ギャップの1つ以上の他のヌクレオシドの糖部分とは異なる糖部分を有する1つ以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、2つのウイングの糖モチーフは、互いに同じである（対称ギャップマー）。ある特定の実施形態では、5'-ウイングの糖モチーフは、3'-ウイングの糖モチーフとは異なる（非対称ギャップマー）。

20

30

#### 【0193】

ある特定の実施形態では、ギャップマーのウイングは、1～5個のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの各ヌクレオシドは、修飾されたヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの少なくとも1つのヌクレオシドは、修飾されたヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの少なくとも2つのヌクレオシドは、修飾されたヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの少なくとも3つのヌクレオシドは、修飾されたヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの少なくとも4つのヌクレオシドは、修飾されたヌクレオシドである。

40

#### 【0194】

ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップは、7～12個のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップの各ヌクレオシドは、修飾されていない2'-デオキシヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップの少なくとも1つのヌクレオシドは、修飾されたヌクレオシドである。

#### 【0195】

50

ある特定の実施形態では、ギャップマーは、デオキシギャップマーである。ある特定の  
実施形態では、各ウイング／ギャップジャンクションのギャップ側のヌクレオシドは、修  
飾されていない2'-デオキシヌクレオシドであり、各ウイング／ギャップジャンクション  
のウイング側のヌクレオシドは、修飾されたヌクレオシドである。ある特定の実施形態で  
は、ギャップの各ヌクレオシドは、修飾されていない2'-デオキシヌクレオシドである。  
ある特定の実施形態では、ギャップマーの各ウイングの各ヌクレオシドは、修飾されたヌ  
クレオシドである。

【0196】

ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、完全に修飾された糖モチ  
ーフを有する領域を含むか、またはそれからなる。そのような実施形態では、修飾された  
オリゴヌクレオチドの完全に修飾された領域の各ヌクレオシドは、修飾された糖部分を含  
む。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチド全体の各ヌクレオシドは、  
修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、  
完全に修飾された糖モチーフを有する領域を含むか、またはそれからなり、完全に修飾さ  
れた領域内の各ヌクレオシドは、本明細書で均一に修飾された糖モチーフと称される同じ  
修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、完全に修飾されたオリゴヌクレオチ  
ドは、均一に修飾されたオリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態では、均一に修  
飾されたものの各ヌクレオシドは、同じ2'-修飾を含む。

【0197】

本明細書において、ギャップマーの3つの領域の長さ（ヌクレオシドの数）は、表記法  
[5'-ウイングにおけるヌクレオシドの番号] - [ギャップにおけるヌクレオシドの番号]  
] - [3'-ウイングにおけるヌクレオシドの番号] を使用して提供され得る。したがって  
、5-10-5ギャップマーは、各ウイングにおける5個の結合されたヌクレオシド及び  
ギャップにおける10個の結合されたヌクレオシドからなる。そのような用語法の後に特  
定の修飾が続く場合、その修飾は、各ウイングの各糖部分における修飾であり、ギャップ  
ヌクレオシドは、修飾されていないデオキシヌクレオシド糖を含む。したがって、5-1  
0-5MOEギャップマーは、5'-ウイングにおける5個の結合されたMOE修飾された  
ヌクレオシド、ギャップにおける10個のデオキシヌクレオシド、及び3'-ウイングにお  
ける5個の結合されたMOEヌクレオシドからなる。

【0198】

ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、5-10-5MOEギャ  
ップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、3-10  
-3BNAギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチ  
ドは、3-10-3cEtギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリ  
ゴヌクレオチドは、3-10-3LNAギャップマーである。

【0199】

## 2. ある特定の核酸塩基モチーフ

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、定義されるパターンまたはモチーフ  
においてオリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って配列される修飾された及び／または  
修飾されていない核酸塩基を含む。ある特定の実施形態では、各核酸塩基は、修飾されて  
いる。ある特定の実施形態では、核酸塩基のうちのいずれも修飾されていない。ある特定  
の実施形態では、各プリンまたは各ピリミジンは、修飾されている。ある特定の実施形態  
では、各アデニンは、修飾されている。ある特定の実施形態では、各グアニンは、修飾さ  
れている。ある特定の実施形態では、各チミンは、修飾されている。ある特定の実施形態  
では、各ウラシルは、修飾されている。ある特定の実施形態では、各シトシンは、修飾さ  
れている。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドにおけるシトシン核  
酸塩基のいくつかまたは全ては、5-メチルシトシンである。ある特定の実施形態では、  
シトシン核酸塩基の全ては、5-メチルシトシンであり、修飾されたオリゴヌクレオチド  
の他の核酸塩基の全ては、修飾されていない核酸塩基である。

【0200】

ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、修飾された核酸塩基のブロックを含む。ある特定のそのような実施形態では、ブロックは、オリゴヌクレオチドの3'-末端にある。ある特定の実施形態では、ブロックは、オリゴヌクレオチドの3'-末端の3ヌクレオシド以内にある。ある特定の実施形態では、ブロックは、オリゴヌクレオチドの5'-末端にある。ある特定の実施形態では、ブロックは、オリゴヌクレオチドの5'-末端の3ヌクレオシド以内にある。

#### 【0201】

ある特定の実施形態では、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチドは、修飾された核酸塩基を含むヌクレオシドを含む。ある特定のそのような実施形態では、修飾された核酸塩基を含む1つのヌクレオシドは、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチドの中心ギャップにある。ある特定のそのような実施形態では、当該ヌクレオシドの糖部分は、2'-デオキシリボシル部分である。ある特定の実施形態では、修飾された核酸塩基は、2-チオピリミジン及び5-プロピルピリミジンから選択される。

#### 【0202】

##### 3. ある特定のヌクレオシド間結合モチーフ

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、定義されるパターンまたはモチーフにおいてオリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って配列される修飾された及び／または修飾されていないヌクレオシド間結合を含む。ある特定の実施形態では、各ヌクレオシド間結合基は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合 ( $P=O$ ) である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合基は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合 ( $P=S$ ) である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は独立して、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合及びホスホジエステルヌクレオシド間結合から選択される。ある特定の実施形態では、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合は独立して、ステレオランダムホスホロチオエート、(*S* *p*) ホスホロチオエート、及び(*R* *p*) ホスホロチオエートから選択される。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの糖モチーフは、ギャップマーであり、ギャップ内のヌクレオシド間結合は全て、修飾されている。ある特定のそのような実施形態では、ウイングにおけるヌクレオシド間結合のうちのいくつかまたは全ては、修飾されていないホスホジエステルヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、末端ヌクレオシド間結合は、修飾されている。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの糖モチーフは、ギャップマーであり、ヌクレオシド間結合モチーフは、少なくとも1つのウイングにおいて少なくとも1つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含み、少なくとも1つのホスホジエステル結合は、末端ヌクレオシド間結合ではなく、残りのヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。ある特定のそのような実施形態では、ホスホロチオエート結合の全ては、ステレオランダムである。ある特定の実施形態では、ウイングにおける全てのホスホロチオエート結合は、(*S* *p*) ホスホロチオエートであり、ギャップは、少なくとも1つの*S* *p*、*S* *p*、*R* *p*モチーフを含む。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドの集団は、そのようなヌクレオシド間結合モチーフを含む修飾されたオリゴヌクレオチドが濃縮されている。

#### 【0203】

##### C. ある特定の長さ

オリゴヌクレオチドの長さを、活性を排除することなく増加または減少させることが可能である。例えば、Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 7305-7309, 1992) において、13~25核酸塩基長の一連のオリゴヌクレオチドが、卵母細胞注射モデルにおいて標的RNAの切断を誘発するそれらの能力について試験された。オリゴヌクレオチドの末端付近に8または11個の不適合塩基を有する25核酸塩基長のオリゴヌクレオチドは、不適合を含まないオリゴヌクレオチドよりも少ない程度ではあるが、標的RNAの特異的切断を指示することができた。同様に、標的的特異的切断は、1または3つの不適合を有するものを含む13個の核酸塩基オリゴヌクレオチドを使用して達成された。

## 【0204】

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド（修飾されたオリゴヌクレオチドを含む）は、様々な長さの範囲のいずれかを有し得る。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Xが、範囲内でヌクレオシドの最も少ない数を表し、Yが、範囲内でヌクレオシドの最も大きい数を表す、X～Yの結合されたヌクレオシドからなる。ある特定のそのような実施形態では、X及びYは各々独立して、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、及び50から選択されるが、 $X \leq Y$ であることを条件とする。例えば、ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、12～13、12～14、12～15、12～16、12～17、12～18、12～19、12～20、12～21、12～22、12～23、12～24、12～25、12～26、12～27、12～28、12～29、12～30、13～14、13～15、13～16、13～17、13～18、13～19、13～20、13～21、13～22、13～23、13～24、13～25、13～26、13～27、13～28、13～29、13～30、14～15、14～16、14～17、14～18、14～19、14～20、14～21、14～22、14～23、14～24、14～25、14～26、14～27、14～28、14～29、14～30、15～16、15～17、15～18、15～19、15～20、15～21、15～22、15～23、15～24、15～25、15～26、15～27、15～28、15～29、15～30、16～17、16～18、16～19、16～20、16～21、16～22、16～23、16～24、16～25、16～26、16～27、16～28、16～29、16～30、17～18、17～19、17～20、17～21、17～22、17～23、17～24、17～25、17～26、17～27、17～28、17～29、17～30、18～19、18～20、18～21、18～22、18～23、18～24、18～25、18～26、18～27、18～28、18～29、18～30、19～20、19～21、19～22、19～23、19～24、19～25、19～26、19～27、19～28、19～29、19～30、20～21、20～22、20～23、20～24、20～25、20～26、20～27、20～28、20～29、20～30、21～22、21～23、21～24、21～25、21～26、21～27、21～28、21～29、21～30、22～23、22～24、22～25、22～26、22～27、22～28、22～29、22～30、23～24、23～25、23～26、23～27、23～28、23～29、23～30、24～25、24～26、24～27、24～28、24～29、24～30、25～26、25～27、25～28、25～29、25～30、26～27、26～28、26～29、26～30、27～28、27～29、27～30、28～29、28～30、または29～30個の結合されたヌクレオシドからなる。

## 【0205】

## D. ある特定の修飾されたオリゴヌクレオチド

ある特定の実施形態では、上記の修飾（糖、核酸塩基、ヌクレオシド間結合）は、修飾されたオリゴヌクレオチドに抱合される。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、それらの修飾、モチーフ、及び全体の長さによって特徴付けられる。ある特定の実施形態では、そのようなパラメータはそれぞれ、互いに無関係である。したがって、特に指示がない限り、ギャップマー糖モチーフを有するオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、修飾されていても修飾されていなくてもよく、糖修飾のギャップマー修飾パターンに従っていても従っていないてもよい。例えば、糖ギャップマーのウイング領域内のヌクレオシド間結合は、互いに同じであっても異なっているてもよく、糖モチーフのギャップ領域のヌクレオシド間結合と同じであっても異なっているてもよい。同様に、そのような糖ギャップマーオリゴヌクレオチドは、糖修飾のギャップマーパターンとは無関係の1つ以上の修飾された核酸塩基を含み得る。別段の指示がない限り、全ての修飾は、

核酸塩基配列とは無関係である。

#### 【0206】

##### E. 修飾されたオリゴヌクレオチドのある特定の集団

集団の修飾されたオリゴヌクレオチドの全てが同じ分子式を有する修飾されたオリゴヌクレオチドの集団は、ステレオランダム集団またはキラル的に濃縮された集団であり得る。修飾されたオリゴヌクレオチドの全てのキラル中心の全ては、ステレオランダム集団においてステレオランダムである。キラル的に濃縮された集団において、少なくとも1つの特定のキラル中心は、集団の修飾されたオリゴヌクレオチドにおいてステレオランダムではない。ある特定の実施形態では、キラル的に濃縮された集団の修飾されたオリゴヌクレオチドは、 $\beta$ -Dリボシル糖部分が濃縮されており、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全ては、ステレオランダムである。ある特定の実施形態では、キラル的に濃縮された集団の修飾されたオリゴヌクレオチドは、 $\beta$ -Dリボシル糖部分、及び特定の立体化学的配置にある少なくとも1つの、特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合の両方が濃縮されている。

10

#### 【0207】

##### F. 核酸塩基配列

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド（修飾されていないまたは修飾されたオリゴヌクレオチド）は、それらの核酸塩基配列によってさらに説明される。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第2のオリゴヌクレオチドまたは標的核酸などの同定された参照核酸と相補的な核酸塩基配列を有する。ある特定のそのような実施形態では、オリゴヌクレオチドの領域は、第2のオリゴヌクレオチドまたは標的核酸などの同定された参照核酸と相補的な核酸塩基配列を有する。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドの領域または全体の長さの核酸塩基配列は、第2のオリゴヌクレオチドまたは標的核酸などの核酸と少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%相補的である。

20

#### 【0208】

##### II. ある特定のオリゴマー化合物

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチド（修飾されたまたは修飾されていない）、ならびに任意に1つ以上の複合群及び／または末端基からなるオリゴマー化合物が本明細書に提供される。複合群は、1つ以上の複合部分、及び複合部分をオリゴヌクレオチドに結合する複合リンカーからなる。複合群は、オリゴヌクレオチドのいずれかまたは両方の末端に、及び／または任意の内部位置で結合され得る。ある特定の実施形態では、複合群は、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシドの2'-位置に結合され得る。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドのいずれかまたは両方の末端に結合される複合群は、末端基である。ある特定のそのような実施形態では、複合群または末端基は、オリゴヌクレオチドの3'及び／または5'-末端で結合される。ある特定のそのような実施形態では、複合群（または末端基）は、オリゴヌクレオチドの3'-末端で結合される。ある特定の実施形態では、複合群は、オリゴヌクレオチドの3'-末端に近接して結合される。ある特定の実施形態では、複合群（または末端基）は、オリゴヌクレオチドの5'-末端で結合される。ある特定の実施形態では、複合群は、オリゴヌクレオチドの5'-末端に近接して結合される。

30

40

#### 【0209】

末端基の例には、これらに限定されないが、複合群、キャッピング基、ホスフェート部分、保護基、修飾されたまたは修飾されていないヌクレオシド、及び独立して修飾されたまたは修飾されていない2つ以上のヌクレオシドが挙げられる。

#### 【0210】

##### A. ある特定の複合群

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つ以上の複合群に共有結合される。ある特定の実施形態では、複合群は、これらに限定されないが、薬力学、薬物動態学、

50

安定性、結合、吸収、組織分布、細胞分布、細胞取り込み、電荷、及びクリアランスを含む、結合されたオリゴヌクレオチドの1つ以上の特性を修飾する。ある特定の実施形態では、複合群は、結合されたオリゴヌクレオチド、例えば、オリゴヌクレオチドの検出を可能にするフルオロフォアまたはレポーター基に新しい特性を与える。ある特定の複合群及び複合部分は、以前に説明されており、例えば、コレステロール部分 (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556)、コール酸 (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060)、チオエーテル、例えば、ヘキシル-S-トリチルチオール (Manoharan et al., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309、Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770)、チオコレステロール (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538)、脂肪族鎖、例えば、ドデカンジオールもしくはウンデシル残基 (Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 1111-1118、Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330、Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49-54)、リン脂質、例えば、ジヘキサデシル-rac-グリセロールもしくはトリエチル-アンモニウム1, 2-ジヘキサデシル-rac-グリセロ-3-H-ホスホネート (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654、Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783)、ポリアミンもしくはポリエチレングリコール鎖 (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973)、またはアダマンタン酢酸パルミチル部分 (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237)、オクタデシルアミンもしくはヘキシルアミノ-カルボニル-オキシコレステロール部分 (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937)、トコフェロール基 (Nishina et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220、及びNishina et al., Molecular Therapy, 2008, 16, 734-740)、またはGalNAcクラスター (例えば、WO2014/179620) である。

#### 【0211】

##### 1. 複合部分

複合部分には、限定することなく、インターカレーター、レポーター分子、ポリアミン、ポリアミド、ペプチド、炭水化物、ビタミン部分、ポリエチレングリコール、チオエーテル、ポリエーテル、コレステロール、チオコレステロール、コール酸部分、葉酸塩、脂質、リン脂質、ビオチン、フェナジン、フェナントリジン、アントラキノ、アダマンタン、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、フルオロフォア、及び色素が含まれる。

#### 【0212】

ある特定の実施形態では、複合部分は、活性薬原薬、例えば、アスピリン、ワルファリン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、スプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、(S)-(+) - プラノプロフェン、カルプロフェン、ダンシルサルコシン、2, 3, 5-トリヨード安息香酸、フィンゴリモド、フルフェナム酸、フォリン酸、ベンゾチアジド、クロロチアジド、ジアゼピン、インドメタシン、バルビツレート、セファロsporin、サルファ薬、抗糖尿病薬、抗菌薬、または抗生物質を含む。

#### 【0213】

##### 2. 複合リンカー

複合部分は、複合リンカーによってオリゴヌクレオチドに結合される。ある特定のオリ



ゴマー化合物では、複合リンカーは、単一の化学結合である（すなわち、複合部分は、単結合によってオリゴヌクレオチドに直接的に結合される）。ある特定の実施形態では、複合リンカーは、ヒドロカルビル鎖などの鎖構造、またはエチレングリコール、ヌクレオシド、もしくはアミノ酸単位などの繰り返し単位のオリゴマーを含む。

#### 【0214】

ある特定の実施形態では、複合リンカーは、アルキル、アミノ、オキソ、アミド、ジスルフィド、ポリエチレングリコール、エーテル、チオエーテル、及びヒドロキシルアミノから選択される1つ以上の基を含む。ある特定のそのような実施形態では、複合リンカーは、アルキル、アミノ、オキソ、アミド、及びエーテル基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、複合リンカーは、アルキル及びアミド基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、複合リンカーは、アルキル及びエーテル基から選択される基を含む。ある特定の実施形態では、複合リンカーは、少なくとも1つのリン部分を含む。ある特定の実施形態では、複合リンカーは、少なくとも1つのホスフェート基を含む。ある特定の実施形態では、複合リンカーは、少なくとも1つの中性結合基を含む。

#### 【0215】

ある特定の実施形態では、上に記載される複合リンカーを含む複合リンカーは、二官能性結合部分、例えば、複合群を本明細書に提供されるオリゴヌクレオチドなどの親化合物に結合するのに有用であることが当該技術分野で既知のものである。一般に、二官能性結合部分は、少なくとも2つの官能性基を含む。官能性基のうちの一方は、親化合物の特定の部位に結合するように選択され、他方は、複合群に結合するように選択される。二官能性結合部分で使用される官能性基の例には、これらに限定されないが、求核基と反応させるための求電子剤及び求電子基と反応させるための求核剤が含まれる。ある特定の実施形態では、二官能性結合部分は、アミノ、ヒドロキシル、カルボン酸、チオール、アルキル、アルケニル、及びアルキニルから選択される1つ以上の基を含む。

#### 【0216】

複合リンカーの例には、これらに限定されないが、ピロリジン、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(ADO)、スクシンイミジル4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(SMCC)、及び6-アミノヘキサン酸(AHEXまたはAHA)が含まれる。他の複合リンカーには、これらに限定されないが、置換もしくは非置換 $C_{1-C_{10}}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2-C_{10}}$ アルケニル、または置換もしくは非置換 $C_{2-C_{10}}$ アルキニルが含まれ、好ましい置換基の非限定的一覧には、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ、チオール、チオアルコキシ、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル、及びアルキニルが含まれる。

#### 【0217】

ある特定の実施形態では、複合リンカーは、1~10個のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、複合リンカーは、2~5個のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、複合リンカーは、正確に3個のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、複合リンカーは、TCAモチーフを含む。ある特定の実施形態では、そのようなリンカーヌクレオシドは、修飾されたヌクレオシドである。ある特定の実施形態では、そのようなリンカーヌクレオシドは、修飾された糖部分を含む。ある特定の実施形態では、リンカーヌクレオシドは、修飾されていない。ある特定の実施形態では、リンカーヌクレオシドは、プリン、置換されているプリン、ピリミジン、または置換されているピリミジンから選択される任意に保護された複素環式塩基を含む。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ウラシル、チミン、シトシン、4-N-ベンゾイルシトシン、5-メチルシトシン、4-N-ベンゾイル-5-メチルシトシン、アデニン、6-N-ベンゾイルアデニン、グアニン、及び2-N-イソブチリルグアニンから選択されるヌクレオシドである。リンカーヌクレオシドが、標的組織に到達した後にオリゴマー化合物から切断されることが典型的には望ましい。したがって、リンカーヌクレオシドは、典型的には、互いに及び切断可能な結合によってオリゴマー化合物の残りに結合される。あ

る特定の実施形態では、そのような切断可能な結合は、ホスホジエステル結合である。

#### 【0218】

本明細書において、リンカーヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの一部であるとは考えられていない。したがって、オリゴマー化合物が、特定の数または範囲の結合されたヌクレオシド及び／または参照核酸との特定のパーセントの相補性からなるオリゴヌクレオチドを含み、オリゴマー化合物もまた、リンカーヌクレオシドを含む複合リンカーを含む複合群を含む実施形態では、それらのリンカーヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの長さに計算されず、参照核酸に対するオリゴヌクレオチドの相補性パーセントを決定することにおいて使用されない。例えば、オリゴマー化合物は、(1) 8～30個のヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドと、(2) 修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシドと連続している1～10個のリンカーヌクレオシドを含む複合群とを含んでもよい。そのようなオリゴマー化合物における隣接する結合されたヌクレオシドの合計数は、30個を超える。代替的には、オリゴマー化合物は、8～30個のヌクレオシドからなりかつ複合群は存在しない修飾されたオリゴヌクレオチドを含み得る。そのようなオリゴマー化合物における隣接する結合されたヌクレオシドの合計数は、30個以下である。特に指示がない限り、複合リンカーは、10個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、複合リンカーは、5個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、複合リンカーは、3個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、複合リンカーは、2個以下のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、複合リンカーは、1個以下のリンカーヌクレオシドを含む。

#### 【0219】

ある特定の実施形態では、複合群を、オリゴヌクレオチドから切断させることが望ましい。例えば、ある特定の状況では、特定の複合部分を含むオリゴマー化合物は、特定の細胞型によってよく取り込まれるが、一旦オリゴマー化合物が取り込まれると、複合群が切断されて非複合体化または親オリゴヌクレオチドを放出することが望ましい。したがって、ある特定の複合リンカーは、1つ以上の切断可能な部分を含み得る。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、切断可能な結合である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、少なくとも1つの切断可能な結合を含む原子の群である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、1、2、3、4、または5個以上の切断可能な結合を有する原子の群を含む。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、リソソームなど細胞または細胞内コンパートメントの内側で選択的に切断される。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ヌクレアーゼなどの内因性酵素によって選択的に切断される。

#### 【0220】

ある特定の実施形態では、切断可能な結合は、アミド、エステル、エーテル、ホスホジエステルの一方または両方のエステル、ホスフェートエステル、カルバメート、またはジスルフィドの中から選択される。ある特定の実施形態では、切断可能な結合は、ホスホジエステルの一方または両方のエステルである。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ホスフェートまたはホスホジエステルを含む。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、オリゴヌクレオチド及び複合部分または複合群の間のホスフェート結合である。

#### 【0221】

ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、1つ以上のリンカーヌクレオシドを含むか、またはそれからなる。ある特定のそのような実施形態では、1つ以上のリンカーヌクレオシドは、互いに及び／または切断可能な結合によってオリゴマー化合物の残りに結合される。ある特定の実施形態では、そのような切断可能な結合は、修飾されていないホスホジエステル結合である。ある特定の実施形態では、切断可能な部分は、ホスフェートヌクレオシド間結合によってオリゴヌクレオチドの3'または5'-末端ヌクレオシドのいずれかに結合され、ホスフェートまたはホスホロチオエート結合によって複合リンカーまたは複合部分の残りに共有結合される2'-デオキシヌクレオシドである。ある特定のそのような実施形態では、切断可能な部分は、2'-デオキシアデノシンである。

#### 【0222】

## B. ある特定の末端基

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、1つ以上の末端基を含む。ある特定のそのような実施形態では、オリゴマー化合物は、安定化された5'-ホスフェートを含む。安定化された5'-ホスフェートには、これらに限定されないが、5'-ビニルホスホネートを含むがこれらに限定されない5'-ホスファネート(5'-phosphanate)が含まれる。ある特定の実施形態では、末端基は、1つ以上の脱塩基ヌクレオシド及び／または逆ヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態では、末端基は、1つ以上の2'-結合ヌクレオシドを含む。ある特定のそのような実施形態では、2'-結合ヌクレオシドは、脱塩基ヌクレオシドである。

### 【0223】

#### III. オリゴマー二本鎖

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるオリゴマー化合物は、標的核酸の配列と相補的な核酸塩基配列を有するオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、第2のオリゴマー化合物と対合して、オリゴマー二本鎖を形成する。そのようなオリゴマー二本鎖は、標的核酸と相補的な領域を有する第1のオリゴマー化合物、及び第1のオリゴマー化合物と相補的な領域を有する第2のオリゴマー化合物を含む。ある特定の実施形態では、オリゴマー二本鎖の第1のオリゴマー化合物は、(1)修飾されたまたは修飾されていないオリゴヌクレオチド及び任意に複合群と、(2)第2の修飾されたまたは修飾されていないオリゴヌクレオチド及び任意に複合群とを含むか、またはそれらからなる。オリゴマー二本鎖のオリゴマー化合物のいずれかまたは両方は、複合群を含み得る。オリゴマー二本鎖の各オリゴマー化合物のオリゴヌクレオチドは、非相補的突出ヌクレオシドを含み得る。

### 【0224】

#### IV. アンチセンス活性

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物及びオリゴマー二本鎖は、標的核酸にハイブリダイズすることができ、少なくとも1つのアンチセンス活性をもたらし、そのようなオリゴマー化合物及びオリゴマー二本鎖は、アンチセンス化合物である。ある特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、それらが標準細胞アッセイにおいて標的核酸の量または活性を25%以上低減または阻害する場合に、アンチセンス活性を有する。ある特定の実施形態では、アンチセンス化合物は、選択的に1つ以上の標的核酸に影響を与える。そのようなアンチセンス化合物は、1つ以上の標的核酸にハイブリダイズする核酸塩基配列を含み、1つ以上の所望のアンチセンス活性をもたらし、重要な所望でないアンチセンス活性をもたらすような方法で1つ以上の非標的核酸にハイブリダイズしないか、または1つ以上の非標的核酸にハイブリダイズしない。

### 【0225】

ある特定のアンチセンス活性では、標的核酸へのアンチセンス化合物のハイブリダイゼーションは、標的核酸を切断するタンパク質の動員をもたらす。例えば、ある特定のアンチセンス化合物は、標的核酸のRNase H媒介切断をもたらす。RNase Hは、RNA:DNA二本鎖のRNA鎖を切断する細胞エンドヌクレアーゼである。そのようなRNA:DNA二本鎖のDNAは、修飾されていないDNAである必要はない。ある特定の実施形態では、RNase H活性を誘発するのに十分に「DNA様」であるアンチセンス化合物が本明細書に記載される。ある特定の実施形態では、ギャップマーのギャップにおける1つ以上の非DNA様ヌクレオシドは、耐容される。

### 【0226】

ある特定のアンチセンス活性では、アンチセンス化合物またはアンチセンス化合物の部分は、RNA誘導型サイレンシング複合体(RISC)に取り込まれ、最終的に標的核酸の切断をもたらす。例えば、ある特定のアンチセンス化合物は、Argonauteによって標的核酸の切断をもたらす。RISCに取り込まれたアンチセンス化合物は、RNAi化合物である。RNAi化合物は、二本鎖(siRNA)または一本鎖(ssRNA)であり得る。

## 【0227】

ある特定の実施形態では、標的核酸へのアンチセンス化合物のハイブリダイゼーションは、標的核酸を切断するタンパク質の動員をもたらさない。ある特定の実施形態では、標的核酸へのアンチセンス化合物のハイブリダイゼーションは、標的核酸のスプライシングの改変をもたらす。ある特定の実施形態では、標的核酸へのアンチセンス化合物のハイブリダイゼーションは、標的核酸とタンパク質または他の核酸との間の結合相互作用の阻害をもたらす。ある特定の実施形態では、標的核酸へのアンチセンス化合物のハイブリダイゼーションは、標的核酸の翻訳の改変をもたらす。

## 【0228】

アンチセンス活性は、直接または間接的に観察され得る。ある特定の実施形態では、アンチセンス活性の観察または検出は、標的核酸またはそのような標的核酸によってコードされるタンパク質の量の変化、核酸もしくはタンパク質のスプライスバリエーションの比の変化、及び／または細胞もしくは動物の表現型変化の観察または検出を含む。

## 【0229】

## V. ある特定の標的核酸

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、標的核酸と相補的な領域を含むオリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態では、標的核酸は、内因性RNA分子である。ある特定の実施形態では、標的核酸は、タンパク質をコードする。ある特定のそのような実施形態では、標的核酸は、イントロン、エキソン、及び非翻訳領域を含む成熟mRNA及びプレmRNAから選択される。ある特定の実施形態では、標的RNAは、成熟mRNAである。ある特定の実施形態では、標的核酸は、プレmRNAである。ある特定のそのような実施形態では、標的領域は、全体的にイントロン内にある。ある特定の実施形態では、標的領域は、イントロン／エキソンジャンクションにわたる。ある特定の実施形態では、標的領域は、イントロン内で少なくとも50%である。ある特定の実施形態では、標的核酸は、レトロ遺伝子のRNA転写産物である。ある特定の実施形態では、標的核酸は、非コードRNAである。ある特定のそのような実施形態では、標的非コードRNAは、長い非コードRNA、短い非コードRNA、イントロンRNA分子から選択される。

## 【0230】

## A. 標的核酸との相補性／不適合

不適合塩基を、活性を排除することなく導入することが可能である。例えば、Gautschiet al (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001) は、bcl-2 mRNAとの100%相補性を有し、bcl-xL mRNAとの3つの不適合を有し、インビトロ及びインビボでbcl-2及びbcl-xLの両方の発現を低減するオリゴヌクレオチドの能力を示した。さらに、このオリゴヌクレオチドは、インビボで強力な抗腫瘍活性を示した。Maher及びDolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) は、一連のタンデム14核酸塩基オリゴヌクレオチドを試験し、28及び42核酸塩基オリゴヌクレオチドは、ウサギ網赤血球アッセイにおいてヒトDHFRの翻訳を停止するそれらの能力として、それぞれタンデムオリゴヌクレオチドのうちの2または3個の配列を含んだ。3個の14核酸塩基オリゴヌクレオチドの各々は単独で、28または42核酸塩基オリゴヌクレオチドよりも適度なレベルではあるが、翻訳を阻害することができた。

## 【0231】

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの長さ全体にわたって標的核酸と相補的である。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸と99%、95%、90%、85%、または80%相補的である。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの長さ全体にわたって標的核酸と少なくとも80%相補的であり、標的核酸と100%または完全に相補的な領域を含む。ある特定の実施形態では、完全な相補性の領域は、6~20、10~18、または18~20核酸塩基長である。

## 【0232】

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸に対して1つ以上の不適合核酸塩基を含む。ある特定の実施形態では、標的に対するアンチセンス活性は、そのような不適合によって低減されるが、非標的に対する活性は、より大きな量によって低減される。したがって、ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドの選択性が改善される。ある特定の実施形態では、不適合は、ギャップマーモチーフを有するオリゴヌクレオチド内に特異的に配置される。ある特定の実施形態では、不適合は、ギャップ領域の5'-末端からの位置1、2、3、4、5、6、7、または8にある。ある特定の実施形態では、不適合は、ギャップ領域の3'-末端からの位置9、8、7、6、5、4、3、2、1にある。ある特定の実施形態では、不適合は、ウイング領域の5'-末端からの位置1、2、3、または4にある。ある特定の実施形態では、不適合は、ウイング領域の3'-末端からの位置4、3、2、または1にある。

10

## 【0233】

## B. LRRK2

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、標的核酸と相補的な領域を含むオリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、標的核酸は、LRRK2である。ある特定の実施形態では、LRRK2核酸は、配列番号1 (GENBANK受託番号NM\_198578.3) 及び配列番号2 (ヌクレオチド2759000~2909000から切断されたGENBANK受託番号NT\_029419.11) に示される配列を有する。

## 【0234】

ある特定の実施形態では、細胞を配列番号1または配列番号2と相補的なオリゴマー化合物と接触させることは、LRRK2 RNAの量を低減し、ある特定の実施形態では、LRRK2タンパク質の量を低減する。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、修飾されたオリゴヌクレオチドからなる。ある特定の実施形態では、細胞を配列番号1または配列番号2と相補的なオリゴマー化合物と接触させることは、神経変性疾患の1つ以上の症状または特徴を改善する。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、修飾されたオリゴヌクレオチドからなる。ある特定の実施形態では、症状または特徴は、運動失調、神経障害、及び凝集体形成である。ある特定の実施形態では、細胞を配列番号1または配列番号2と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドと接触させることは、改善された運動機能、低減された神経障害、及び凝集体の数の低減をもたらす。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、修飾されたオリゴヌクレオチドからなる。

20

30

## 【0235】

## C. ある特定の組織中のある特定の標的核酸

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、標的核酸と相補的な領域を含むオリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなり、標的核酸は、薬理学的に関連する組織中に発現される。ある特定の実施形態では、薬理学的に関連する組織は、中枢神経系(CNS)を含む細胞及び組織である。そのような組織には、皮質、黒質、線条体、中脳、及び脳幹などの脳組織、ならびに脊髄が含まれる。

## 【0236】

## VI. ある特定の薬学的組成物

ある特定の実施形態では、1つ以上のオリゴマー化合物を含む薬学的組成物が本明細書に提供される。ある特定の実施形態では、1つ以上のオリゴマー化合物はそれぞれ、修飾されたオリゴヌクレオチドからなる。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、薬学的に許容される希釈剤または担体を含む。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、滅菌食塩水溶液及び1つ以上のオリゴマー化合物を含むか、またはそれらからなる。ある特定の実施形態では、滅菌食塩水は、薬学的等級の生理食塩水である。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物及び滅菌水を含むか、またはそれらからなる。ある特定の実施形態では、滅菌水は、薬学的等級の水である。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物及びリン酸緩衝食塩水(PBS)を含むか、またはそれらからなる。ある特定の実施形態では、滅菌PBSは、薬学的等級

40

50

のPBSを含む。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物及び人工脳脊髄液を含むか、またはそれらからなる。ある特定の実施形態では、人工脳脊髄液は、薬学的等級である。

【0237】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、修飾されたオリゴヌクレオチド及び人工脳脊髄液を含む。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、修飾されたオリゴヌクレオチド及び人工脳脊髄液からなる。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、修飾されたオリゴヌクレオチド及び人工脳脊髄液から本質的になる。ある特定の実施形態では、人工脳脊髄液は、薬学的等級である。

【0238】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、1つ以上のオリゴマー化合物及び1つ以上の賦形剤を含む。ある特定の実施形態では、賦形剤は、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、アミラーゼ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、ヒドロキシメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンから選択される。

【0239】

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、薬学的組成物または配合物の調製のために薬学的に許容される活性及び／または不活性物質と混合されてもよい。薬学的組成物の製剤化のための組成物及び方法は、これらに限定されないが、投与の経路、疾患の程度、または投与される用量を含む、いくつかの基準に依存する。

【0240】

ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物を含む薬学的組成物は、オリゴマー化合物の任意の薬学的に許容される塩、オリゴマー化合物のエステル、またはそのようなエステルの塩を包含する。ある特定の実施形態では、1つ以上のオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物を含む薬学的組成物は、ヒトを含む動物への投与の際に、生物学的に活性な代謝産物またはその残基を提供する（直接または間接的に）ことができる。したがって、例えば、本開示はまた、オリゴマー化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、そのようなプロドラッグの薬学的に許容される塩、及び他の生物学的同等性にも注目する。好適な薬学的に許容される塩には、これらに限定されないが、ナトリウム及びカリウム塩が含まれる。ある特定の実施形態では、プロドラッグは、オリゴヌクレオチドに結合された1つ以上の複合群を含み、複合群は、体内で内因性ヌクレアーゼによって切断される。

【0241】

脂質部分は、様々な方法で核酸療法において使用されている。ある特定のそのような方法では、オリゴマー化合物などの核酸は、予め形成されたリポソームまたはカチオン性脂質及び中性脂質の混合物で作成されたリポプレックスに導入される。ある特定の方法では、モノーまたはポリーカチオン性脂質とのDNA錯体は、中性脂質の存在なしで形成される。ある特定の実施形態では、脂質部分は、特定の細胞または組織に対する薬学的剤の分布を増加させるように選択される。ある特定の実施形態では、脂質部分は、脂肪組織に対する薬学的剤の分布を増加させるように選択される。ある特定の実施形態では、脂質部分は、筋組織に対する薬学的剤の分布を増加させるように選択される。

【0242】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、送達系を含む。送達系の例には、これらに限定されないが、リポソーム及びエマルジョンが含まれる。ある特定の送達系は、疎水性化合物を含むものを含むある特定の薬学的組成物を調製するのに有用である。ある特定の実施形態では、ジメチルスルホキシドなどのある特定の有機溶媒が使用される。

【0243】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、特定の組織または細胞型に本発明の1つ以上の薬学的剤を送達するように設計された1つ以上の組織特異的送達分子を含む。例えば、ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、組織特異的抗体でコーティングされたリポソームを含む。

10

20

30

40

50

## 【0244】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、共溶媒系を含む。ある特定のそのような共溶媒系は、例えば、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー、及び水性相を含む。ある特定の実施形態では、そのような共溶媒系は、疎水性化合物に使用される。そのような共溶媒系の非限定的な例は、VPD共溶媒系であり、それは、3%w/vベンジルアルコール、8%w/vの非極性界面活性剤Polysorbate 80（商標）、及び6.5%w/vポリエチレングリコール300を含む無水エタノールの溶液である。そのような共溶媒系の割合は、それらの溶解性及び毒性特性を著しく改変することなく、かなり変化し得る。さらに、共溶媒構成成分の同一性は、変化してもよく、例えば、他の界面活性剤は、Polysorbate 80（商標）の代わりに使用されてもよく、ポリエチレングリコールの画分サイズは変化してもよく、他の生体適合性ポリマーは、ポリエチレングリコール、例えば、ポリビニルピロリドンを置き換えてもよく、他の糖または多糖類は、デキストロースを置換してもよい。

10

## 【0245】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、経口投与のために調製される。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、頬側投与のために調製される。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、注射（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、髄腔内（IT）、脳室内（ICV）など）による投与のために調製される。ある特定のそのような実施形態では、薬学的組成物は、担体を含み、水などの水溶液中、またはハanks溶液、リンガー溶液、もしくはは生理食塩水緩衝剤などの生理学的に適合する緩衝剤で製剤化される。ある特定の実施形態では、他の成分が含まれる（例えば、溶解性を補助するかまたは防腐剤として役立つ成分）。ある特定の実施形態では、注射可能な懸濁剤は、適切な液体担体、懸濁剤などを使用して調製される。注射のためのある特定の薬学的組成物は、単位剤形、例えば、アンプルまたは複数回投与容器内にある。注射のためのある特定の薬学的組成物は、油性または水性ビヒクルにおいて懸濁剤、溶液、またはエマルジョンであり、懸濁剤、安定化剤、及び／または分散剤などの処方剤を含み得る。注射のための薬学的組成物での使用に好適なある特定の溶媒は、これらに限定されないが、ゴマ油などの親油性溶媒及び脂肪油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、ならびにリポソームを含む。

20

## 【0246】

ある特定の条件下で、本明細書に開示されるある特定の化合物は、酸として作用する。そのような化合物は、プロトン化（遊離酸）形態、イオン化（アニオン）形態、またはイオン化及びカチオン（塩）と関連する形態で、描かれるかまたは説明され得るが、そのような化合物の水溶液は、そのような形態の中でも均衡状態で存在する。例えば、水溶液中のオリゴヌクレオチドのホスフェート結合は、遊離酸、アニオン、及び塩形態の中でも均衡状態で存在する。別段の指示がない限り、本明細書に開示される化合物は、全てのそのような形態を含むことが意図される。さらに、ある特定のオリゴヌクレオチドは、いくつかのそのような結合を有し、その各々は均衡状態にある。したがって、溶液中のオリゴヌクレオチドは、全て均衡状態で複数の位置でアンサンブルの形態で存在する。「オリゴヌクレオチド」という用語は、全てのそのような形態を含むことが意図される。描かれた構造は、必ず単一の形態を示す。それにもかかわらず、特に指示がない限り、そのような図は、同様に対応する形態を含むことが意図される。本明細書では、「またはその塩」という用語が後に続く化合物の遊離酸を示す構造は、完全または部分的にプロトン化／脱プロトン化／カチオンと関連し得る全てのそのような形態を明らかに含む。ある特定の例では、1つ以上の特定のカチオンが特定される。

30

40

## 【0247】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示されるオリゴマー化合物は、ナトリウムを含む水溶液中にある。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、カリウムを含む水溶性中にある。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、人工CSF中である。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、PBS中にある。ある特定の実施形態では、

50

オリゴマー化合物は、水中にある。ある特定のそのような実施形態では、溶液のpHは、NaOH及び／またはHClで調節され、所望のpHを達成する。

【0248】

VII. ある特定の組成物

1. 化合物番号780241

化合物番号780241は、GCTCATATCTAAAGACCGCA（配列番号222として本明細書に組み込まれる）の配列（5'～3'）を有する5-10-5MOEギャップマーとして特徴付けられてもよく、ヌクレオシド1～5及び16～20の各々（5'～3'）は、2'-MOE修飾を含み、ヌクレオシド6～15の各々は、2'-デオキシヌクレオシドであり、ヌクレオシド2～3、3～4、4～5、16～17、及び17～18の間のヌクレオシド間結合は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり、ヌクレオシド1～2、5～6、6～7、7～8、8～9、9～10、10～11、11～12、12～13、13～14、14～15、15～16、18～19、及び19～20の間のヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各シトシンは、5-メチルシトシンである。

10

【0249】

化合物番号780241は、以下の化学表記法によって特徴付けられてもよく、Ges mCeo Teo mCeo Aes Tds Ads Tds mCds Tds Ads Ads Ads Gds Ads mCeo mCeo Ges mCes Ae、式中、

A = アデニン核酸塩基、

mC = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2'-MOE修飾された糖、

d = 2'-デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

20

【0250】

化合物番号780241は、以下の化学構造によって表されてもよい。

【0251】

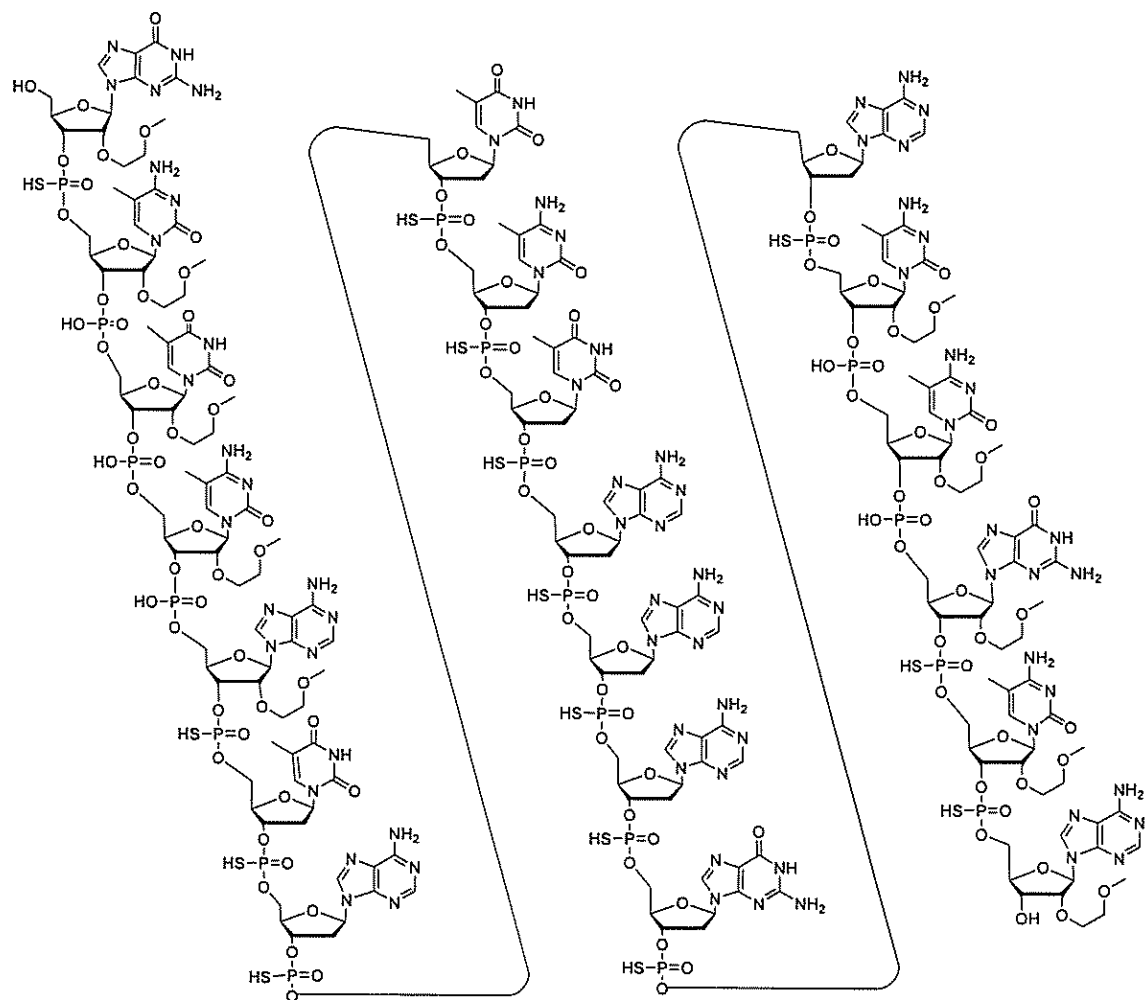
30

40

50



## 【化 1 8】



構造 1. 化合物番号 7 8 0 2 4 1

(配列番号 2 2 2) .

## 【 0 2 5 2】

化合物番号 7 8 0 2 4 1 は、以下の化学構造によって表されてもよい。

## 【 0 2 5 3】

10

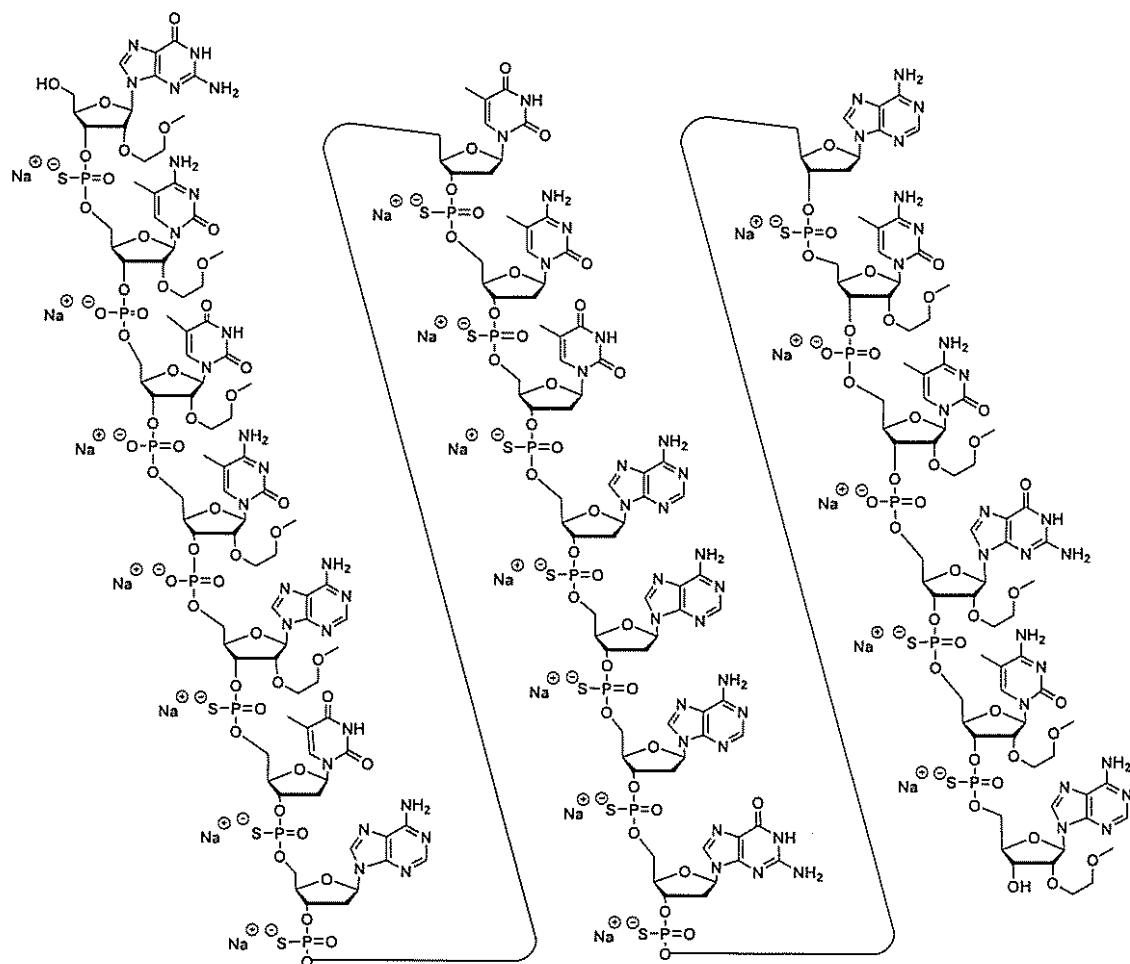
20

30

40

50

## 【化 19】



構造 2. 化合物番号 780241 のナトリウム塩

(配列番号 222) .

## 【0254】

## 2. 化合物番号 802714

化合物番号 802714 は、TCACCACAAACTCATGGACT (配列番号 888 として本明細書に組み込まれる) の配列 (5' ~ 3') を有する 5-10-5 MOE ギャップマーとして特徴付けられてもよく、ヌクレオシド 1~5 及び 16~20 の各々 (5' ~ 3') は、2'-MOE 修飾を含み、ヌクレオシド 6~15 の各々は、2'-デオキシヌクレオシドであり、ヌクレオシド 2~3、3~4、4~5、16~17、及び 17~18 の間のヌクレオシド間結合は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり、ヌクレオシド 1~2、5~6、6~7、7~8、8~9、9~10、10~11、11~12、12~13、13~14、14~15、15~16、18~19、及び 19~20 の間のヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各シトシンは、5-メチルシトシンである。

## 【0255】

化合物番号 802714 は、以下の化学表記法によって特徴付けられてもよく、T e s m C e o A e o m C e o m C e s A d s m C d s A d s A d s A d s m C d s T d s m C d s A d s T d s G e o G e o A e s m C e s T e、式中、

A = アデニン核酸塩基、

mC = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2'-MOE 修飾された糖、

10

20

30

40

50

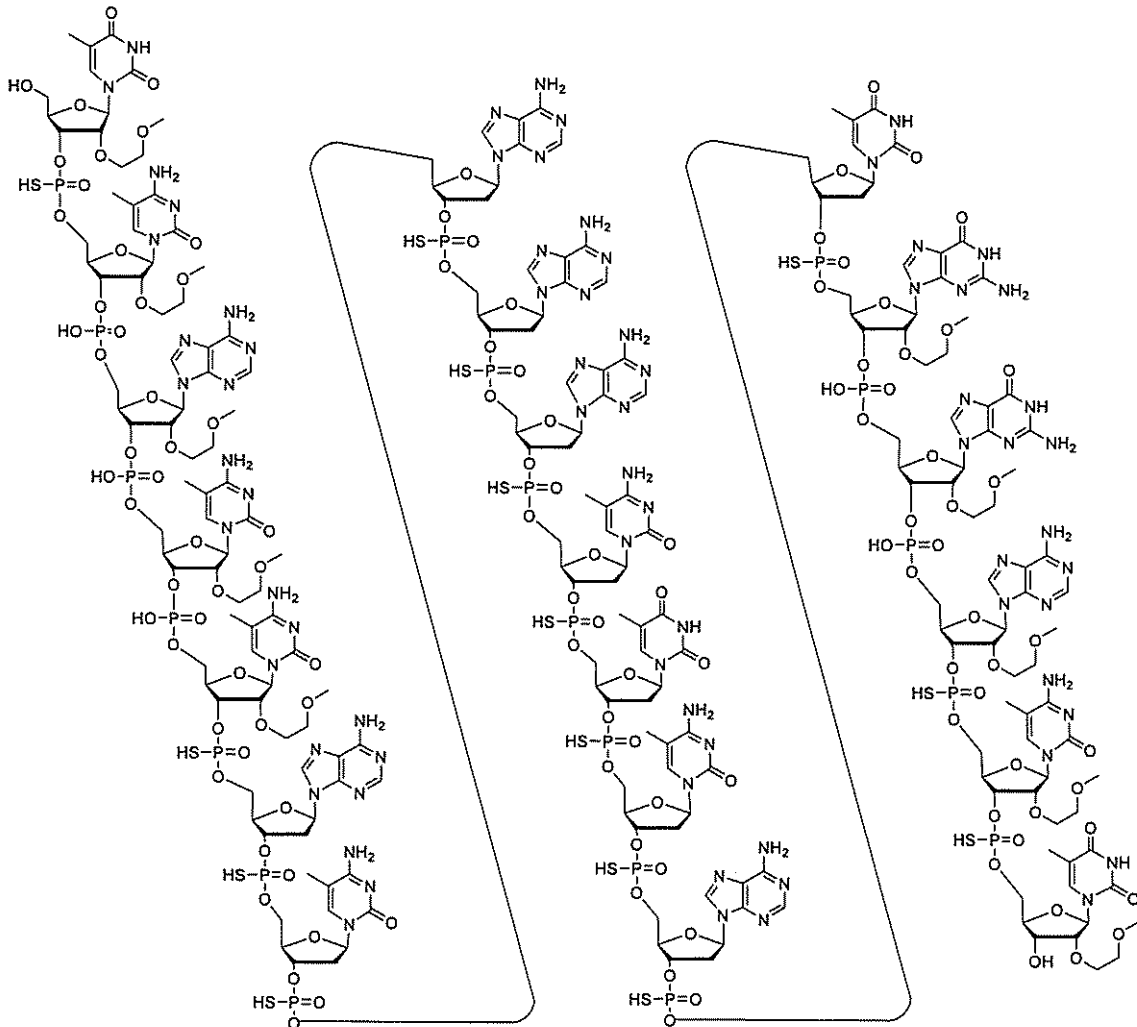
d = 2'-デオキシリボース糖、  
 s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び  
 o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

【0256】

化合物番号802714は、以下の化学構造によって表されてもよい。

【0257】

【化20】



構造3. 化合物番号802714

(配列番号888) .

【0258】

化合物番号802714は、以下の化学構造によって表されてもよい。

【0259】

10

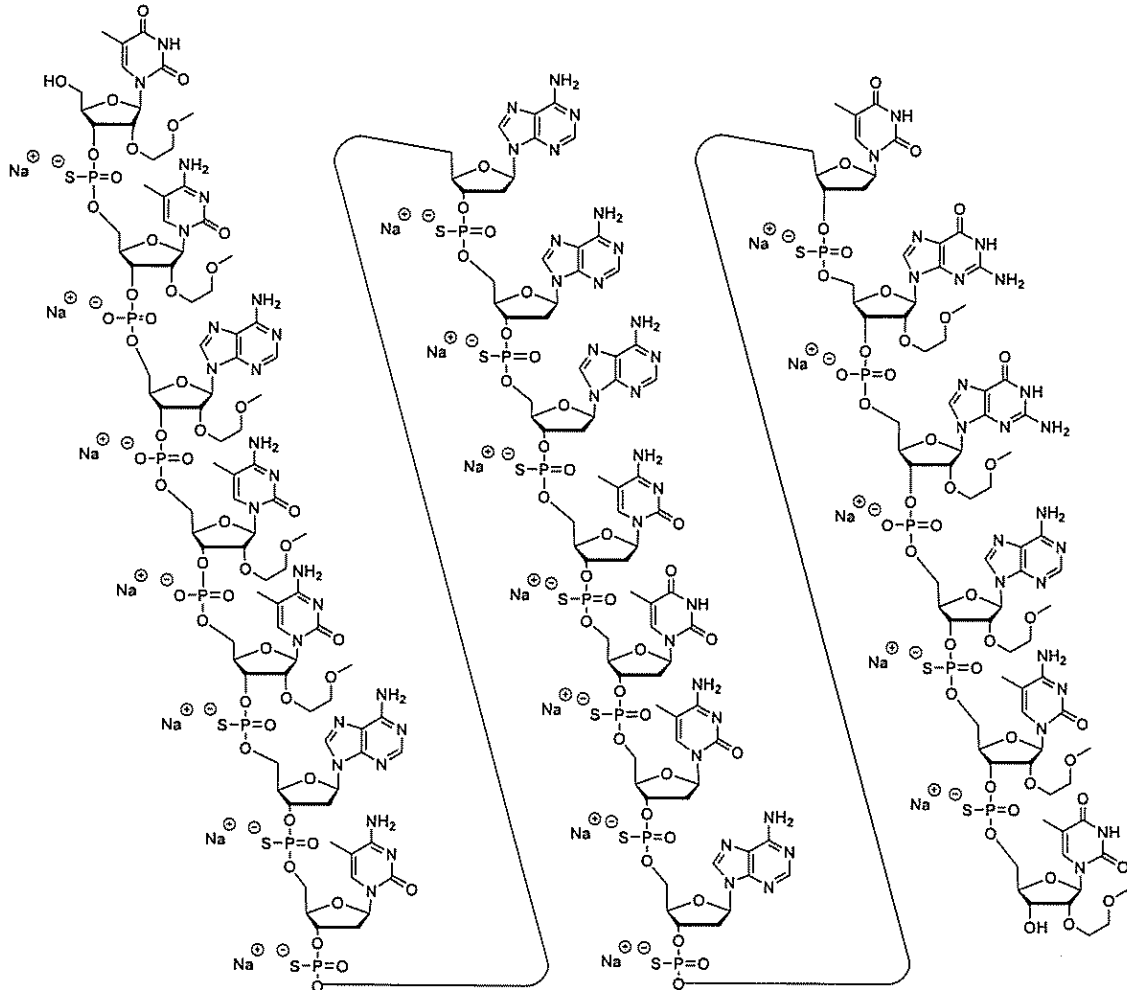
20

30

40

50

## 【化 2 1】



構造 4. 化合物番号 8 0 2 7 1 4 のナトリウム塩

(配列番号 8 8 8) .

## 【 0 2 6 0 】

## 3. 化合物番号 8 0 3 2 6 8

化合物番号 8 0 3 2 6 8 は、A C C C T T T C C A T G T G A A C A T T (配列番号 1 4 3 1 として本明細書に組み込まれる) の配列 (5' ~ 3') を有する 5-10-5 MOE ギャップマーとして特徴付けられてもよく、ヌクレオシド 1 ~ 5 及び 16 ~ 20 の各々 (5' ~ 3') は、2'-MOE 修飾を含み、ヌクレオシド 6 ~ 15 の各々は、2'-デオキシヌクレオシドであり、ヌクレオシド 2 ~ 3、3 ~ 4、4 ~ 5、16 ~ 17、及び 17 ~ 18 の間のヌクレオシド間結合は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり、ヌクレオシド 1 ~ 2、5 ~ 6、6 ~ 7、7 ~ 8、8 ~ 9、9 ~ 10、10 ~ 11、11 ~ 12、12 ~ 13、13 ~ 14、14 ~ 15、15 ~ 16、18 ~ 19、及び 19 ~ 20 の間のヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各シトシンは、5-メチルシトシンである。

## 【 0 2 6 1 】

化合物番号 8 0 3 2 6 8 は、以下の化学表記法によって特徴付けられてもよく、A e s m C e o m C e o m C e o T e s T d s T d s m C d s m C d s A d s T d s G d s T d s G d s A d s A e o m C e o A e s T e s T e、式中、

A = アデニン核酸塩基、

m C = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

10

20

30

40

50

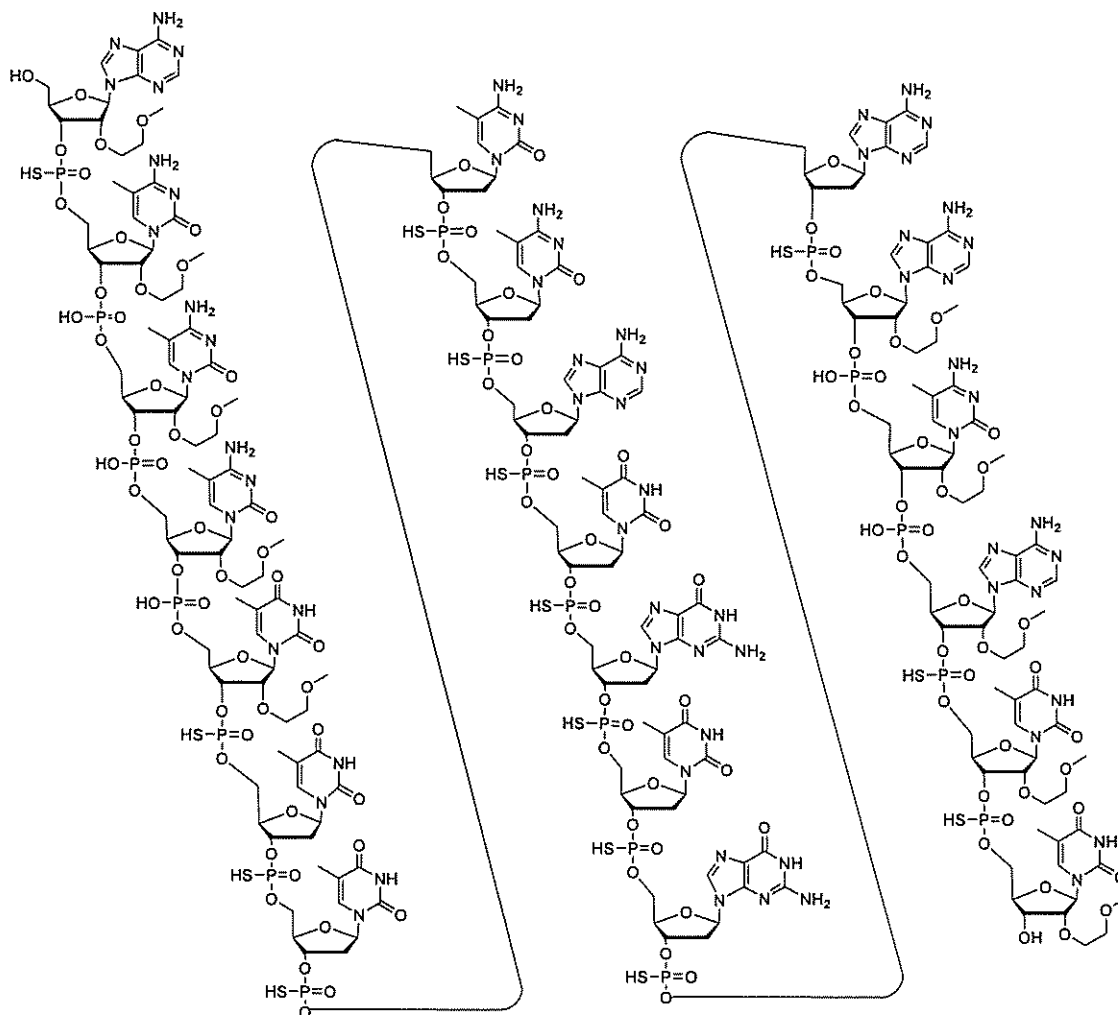
e = 2' - MOE 修飾された糖、  
 d = 2' - デオキシリボース糖、  
 s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び  
 o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

【0262】

化合物番号 803268 は、以下の化学構造によって表されてもよい。

【0263】

【化22】



構造 5. 化合物番号 803268

(配列番号 1431) .

【0264】

化合物番号 803268 は、以下の化学構造によって表されてもよい。

【0265】

10

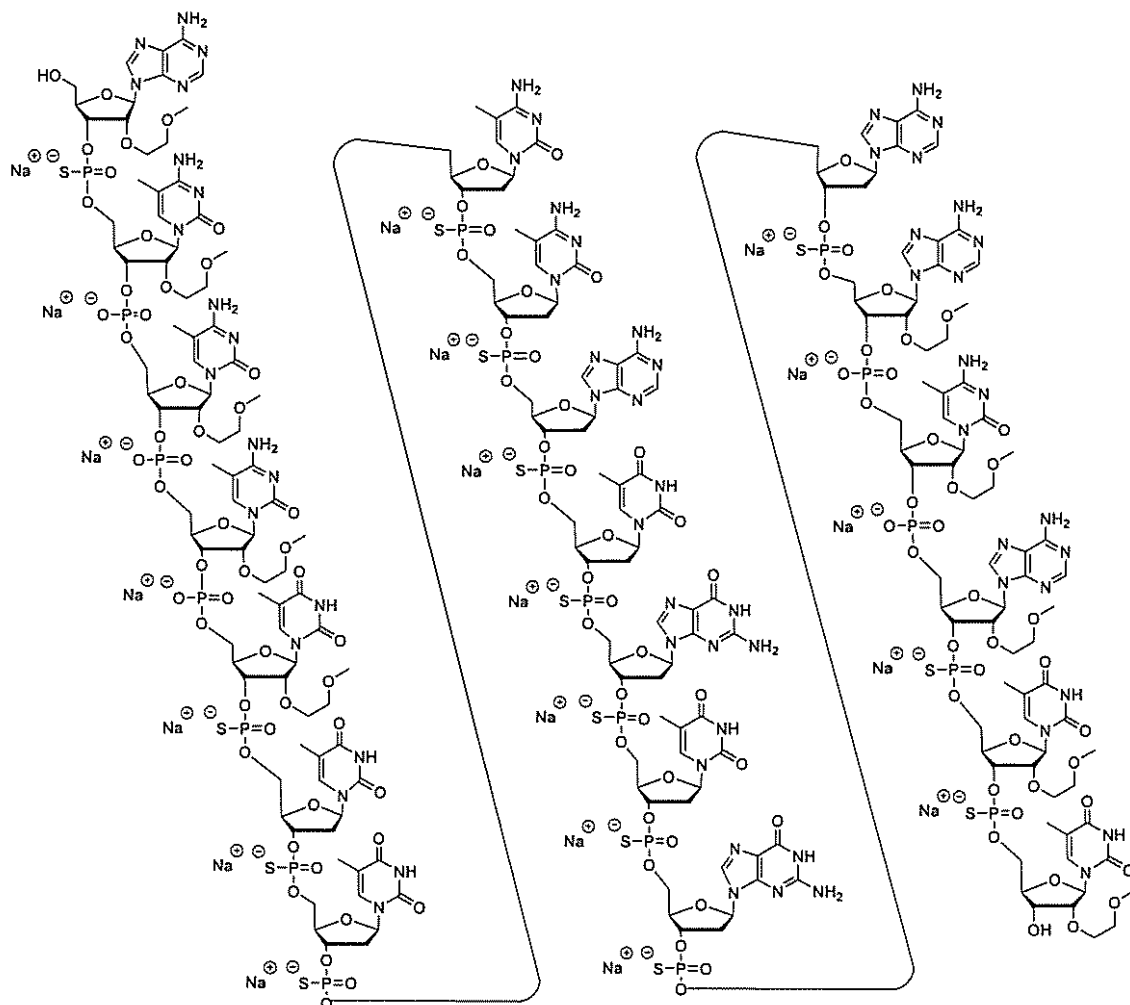
20

30

40

50

## 【化 2 3】



構造 6. 化合物番号 8 0 3 2 6 8 のナトリウム塩

(配列番号 1 4 3 1) .

## 【 0 2 6 6】

## 4. 化合物番号 8 7 6 0 3 1

化合物番号 8 7 6 0 3 1 は、A C G C A C T T A A C A A T A T C A T A (配列番号 3 5 9 0 として本明細書に組み込まれる) の配列 (5' ~ 3') を有する 5-10-5 MOE ギャップマーとして特徴付けられてもよく、ヌクレオシド 1 ~ 5 及び 16 ~ 20 の各々 (5' ~ 3') は、2'-MOE 修飾を含み、ヌクレオシド 6 ~ 15 の各々は、2'-デオキシヌクレオシドであり、ヌクレオシド 2 ~ 3、3 ~ 4、4 ~ 5、16 ~ 17、及び 17 ~ 18 の間のヌクレオシド間結合は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり、ヌクレオシド 1 ~ 2、5 ~ 6、6 ~ 7、7 ~ 8、8 ~ 9、9 ~ 10、10 ~ 11、11 ~ 12、12 ~ 13、13 ~ 14、14 ~ 15、15 ~ 16、18 ~ 19、及び 19 ~ 20 の間のヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各シトシンは、5-メチルシトシンである。

## 【 0 2 6 7】

化合物番号 8 7 6 0 3 1 は、以下の化学表記法によって特徴付けられてもよく、A e s m C e o G e o m C e o A e s m C d s T d s T d s A d s A d s m C d s A d s A d s T d s A d s T e o m C e o A e s T e s A e、式中、

A = アデニン核酸塩基、

m C = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

10

20

30

40

50

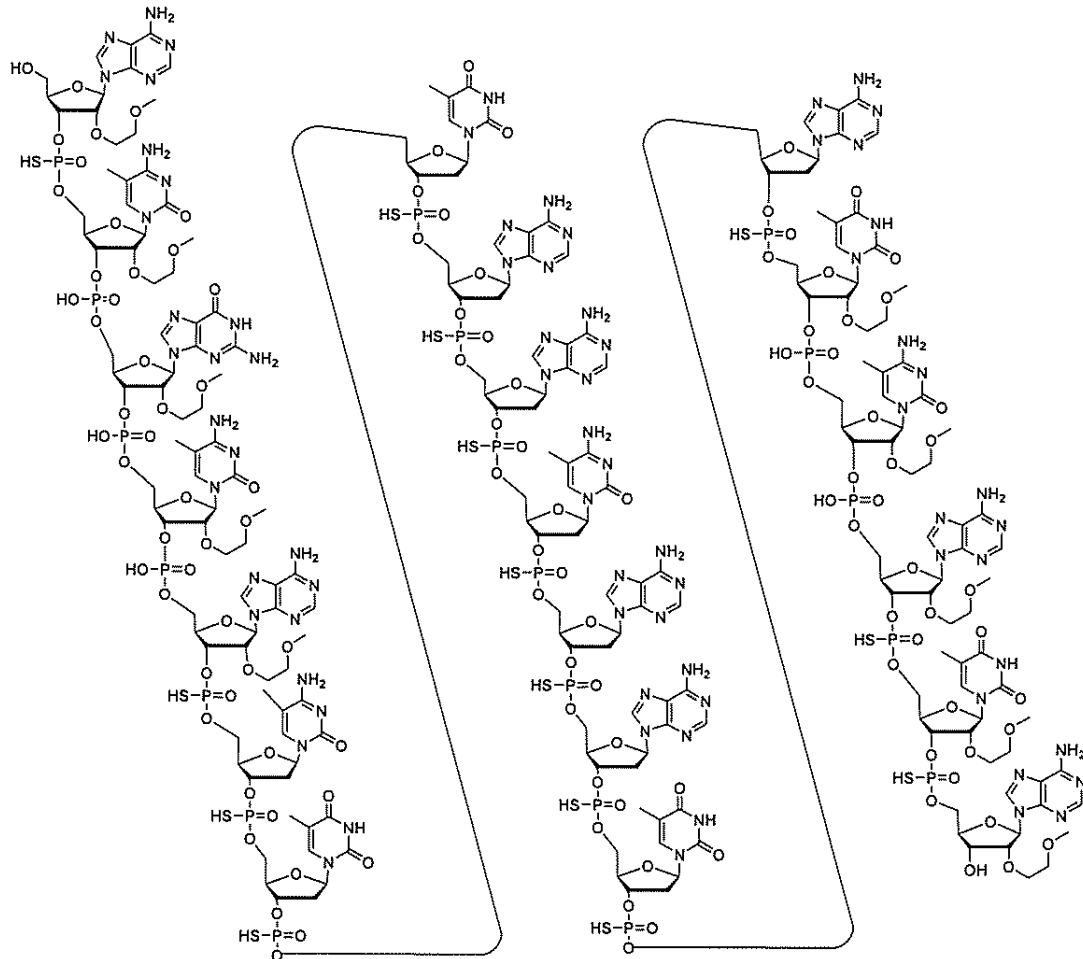
e = 2' - MOE 修飾された糖、  
 d = 2' - デオキシリボース糖、  
 s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び  
 o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

【0268】

化合物番号 876031 は、以下の化学構造によって表されてもよい。

【0269】

【化24】



構造 7. 化合物番号 876031

(配列番号 3590) .

【0270】

化合物番号 876031 は、以下の化学構造によって表されてもよい。

【0271】

10

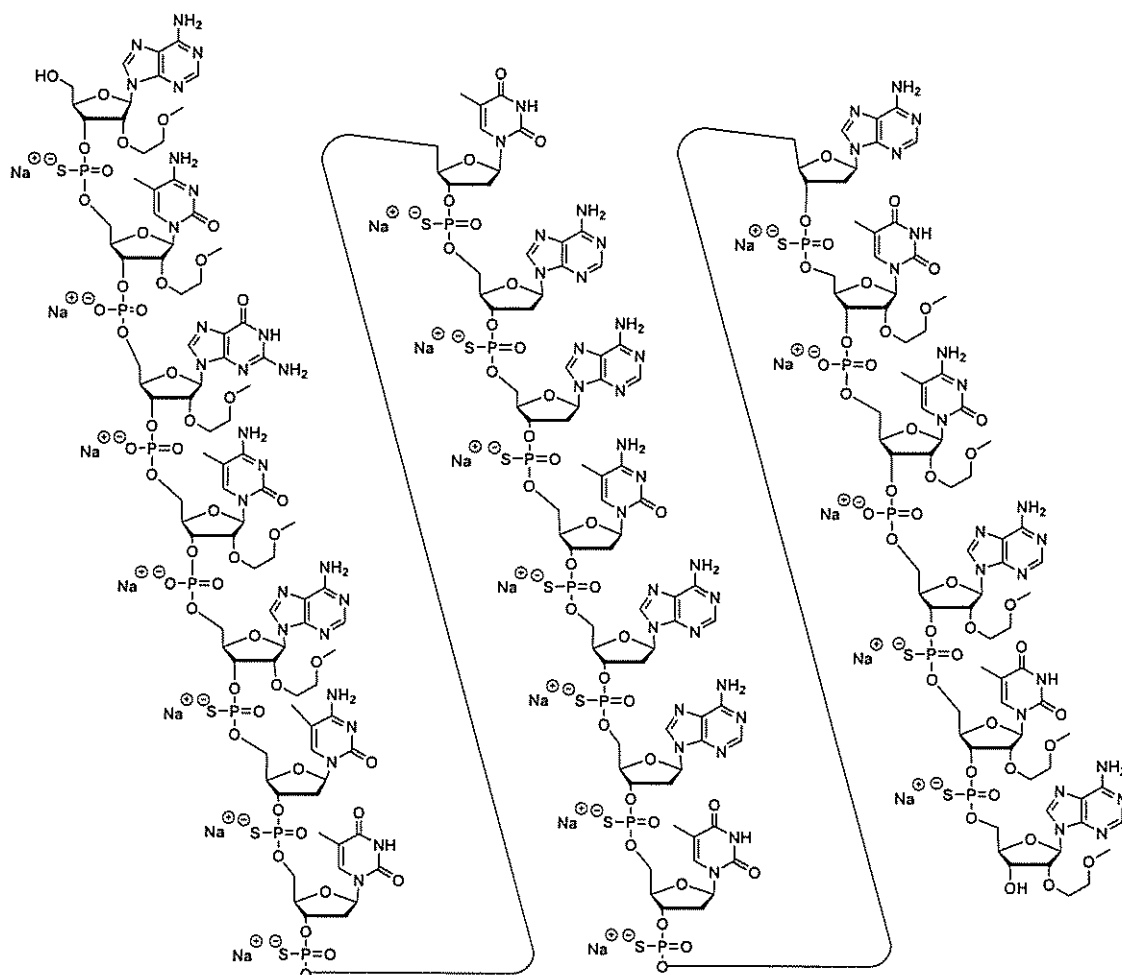
20

30

40

50

## 【化 2 5】



構造 8. 化合物番号 8 7 6 0 3 1 のナトリウム塩

(配列番号 3 5 9 0) .

## 【0 2 7 2】

## 5. 化合物番号 8 7 6 6 0 4

化合物番号 8 7 6 6 0 4 は、AGCAATCATTGGTAGCATAC (配列番号 3 3 8 5 として本明細書に組み込まれる) の配列 (5' ~ 3') を有する 5-10-5 MOE ギャップマーとして特徴付けられてもよく、ヌクレオシド 1 ~ 5 及び 16 ~ 20 の各々 (5' ~ 3') は、2'-MOE 修飾を含み、ヌクレオシド 6 ~ 15 の各々は、2'-デオキシヌクレオシドであり、ヌクレオシド 2 ~ 3、3 ~ 4、4 ~ 5、16 ~ 17、及び 17 ~ 18 の間のヌクレオシド間結合は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり、ヌクレオシド 1 ~ 2、5 ~ 6、6 ~ 7、7 ~ 8、8 ~ 9、9 ~ 10、10 ~ 11、11 ~ 12、12 ~ 13、13 ~ 14、14 ~ 15、15 ~ 16、18 ~ 19、及び 19 ~ 20 の間のヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各シトシンは、5-メチルシトシンである。

## 【0 2 7 3】

化合物番号 8 7 6 6 0 4 は、以下の化学表記法によって特徴付けられてもよく、Aes Geo mCeo Aeo Aes Tds mCds Ads Tds Tds Gds Gds Tds Ads Gds mCeo Aeo Tes Aes mCe、式中、

A = アデニン核酸塩基、

mC = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

10

20

30

40

50



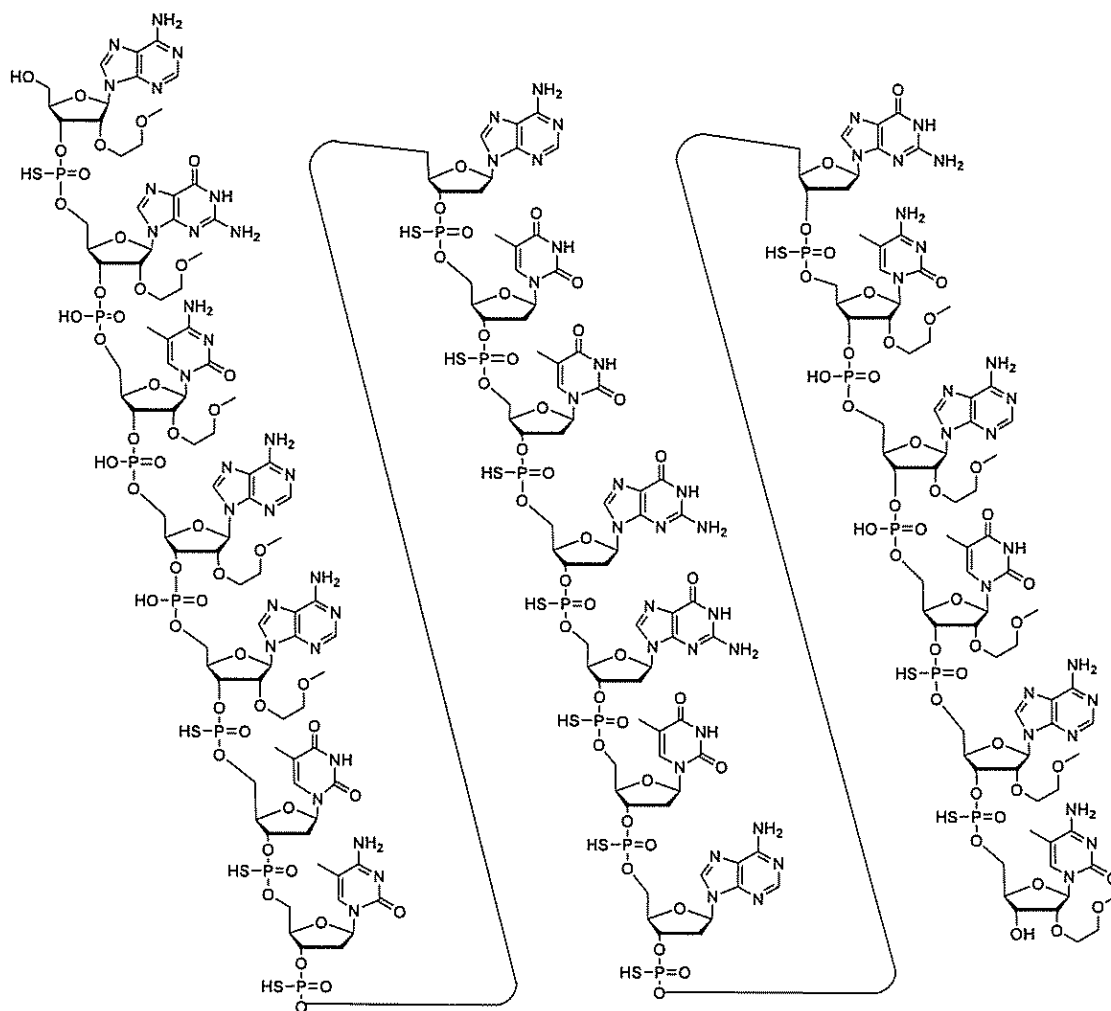
e = 2' - MOE 修飾された糖、  
 d = 2' - デオキシリボース糖、  
 s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び  
 o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

【0274】

化合物番号 876604 は、以下の化学構造によって表されてもよい。

【0275】

【化26】



構造 8. 化合物番号 876604

(配列番号 3385) .

【0276】

化合物番号 876604 は、以下の化学構造によって表されてもよい。

【0277】

10

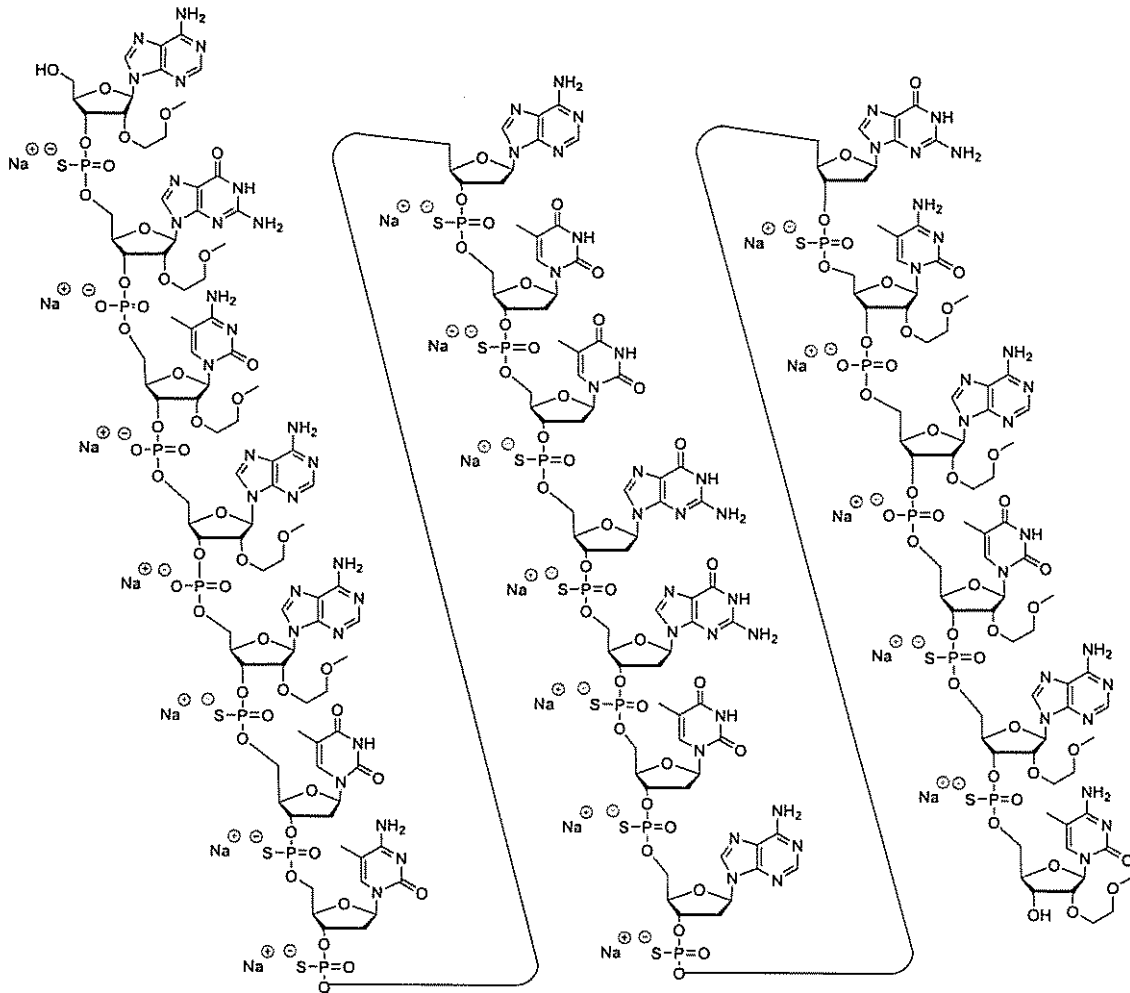
20

30

40

50

## 【化 2 7】



構造 10. 化合物番号 8 7 6 6 0 4 のナトリウム塩 (配列番号 3 3 8 5).

## 【0 2 7 8】

## 6. 化合物番号 9 3 4 5 5 6

化合物番号 9 3 4 5 5 6 は、CGCACTTAACAATATCATAT (配列番号 8 5 2 として本明細書に組み込まれる) の配列 (5' ~ 3') を有する 5-10-5 MOE ギャップマーとして特徴付けられてもよく、ヌクレオシド 1 ~ 5 及び 16 ~ 20 の各々 (5' ~ 3') は、2'-MOE 修飾を含み、ヌクレオシド 6 ~ 15 の各々は、2'-デオキシヌクレオシドであり、ヌクレオシド 2 ~ 3 及び 17 ~ 18 の間のヌクレオシド間結合は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合であり、ヌクレオシド 1 ~ 2、3 ~ 4、4 ~ 5、5 ~ 6、6 ~ 7、7 ~ 8、8 ~ 9、9 ~ 10、10 ~ 11、11 ~ 12、12 ~ 13、13 ~ 14、14 ~ 15、15 ~ 16、16 ~ 17、18 ~ 19、及び 19 ~ 20 の間のヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各シトシンは、5-メチルシトシンである。

## 【0 2 7 9】

化合物番号 9 3 4 5 5 6 は、以下の化学表記法によって特徴付けられてもよく、mC e s G e o mC e s A e s mC e s T d s T d s A d s A d s mC d s A d s A d s T d s A d s T d s mC e s A e o T e s A e s T e、式中、

A = アデニン核酸塩基、

mC = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

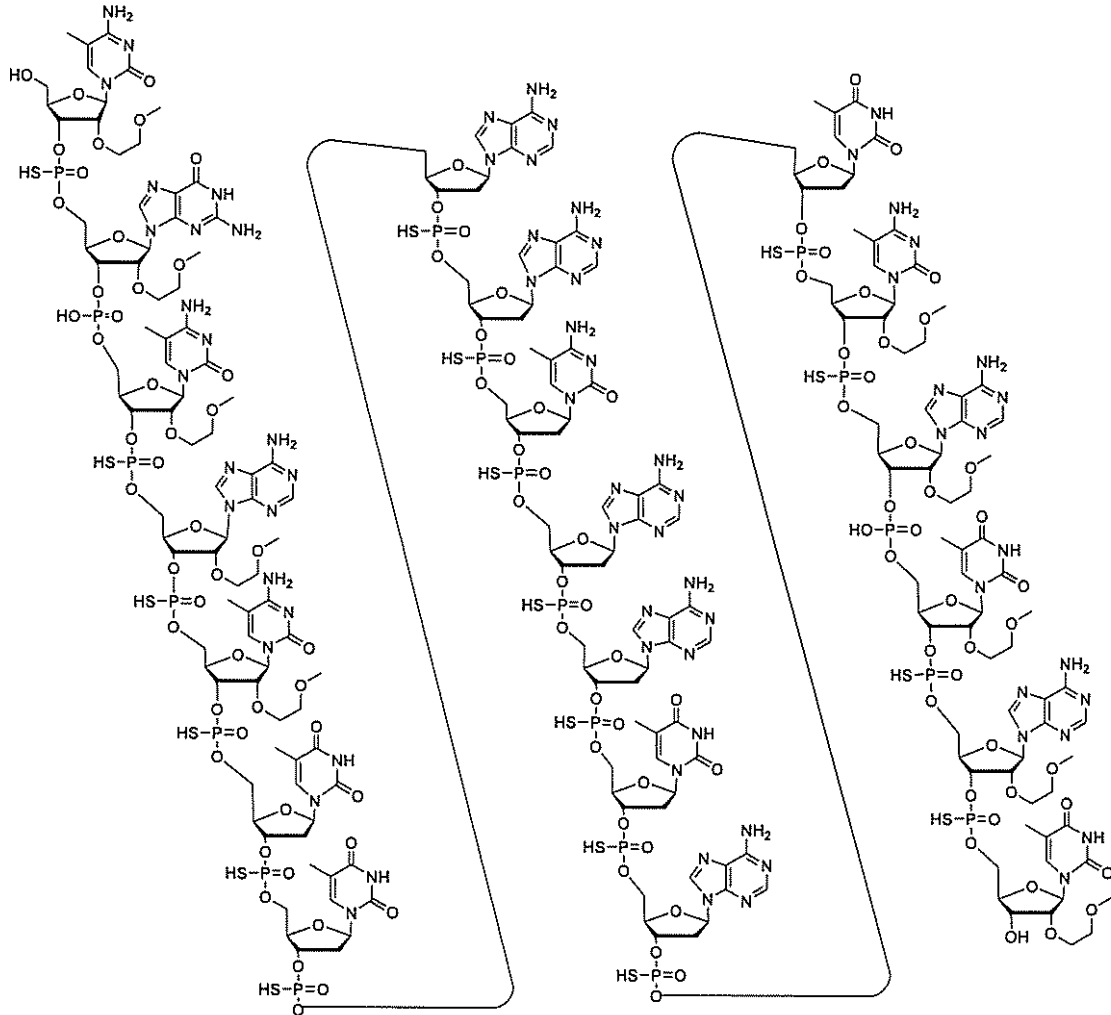
e = 2' - MOE 修飾された糖、  
 d = 2' - デオキシリボース糖、  
 s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び  
 o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である。

【0280】

化合物番号934556は、以下の化学構造によって表されてもよい。

【0281】

【化28】



構造11. 化合物番号934556

(配列番号852) .

【0282】

化合物番号934556は、以下の化学構造によって表されてもよい。

【0283】

10

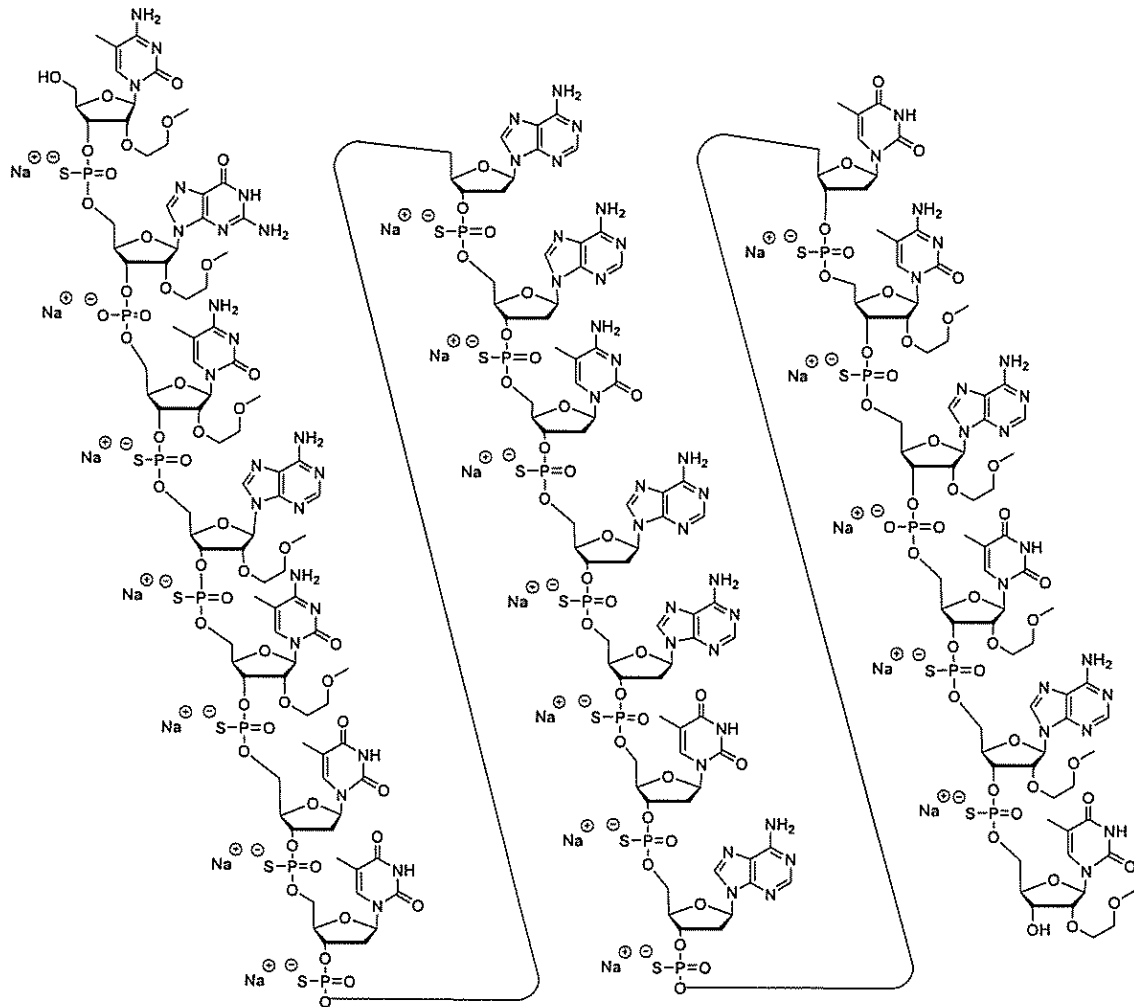
20

30

40

50

## 【化 2 9】



構造 1 2. 化合物番号 9 3 4 5 5 6 のナトリウム塩

(配列番号 8 5 2) .

## 【 0 2 8 4】

## V I I I . ある特定のホットスポット領域

## 1. 配列番号 2 の核酸塩基 1 8 , 6 3 3 ~ 1 8 , 6 5 8

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 1 8 , 6 3 3 ~ 1 8 , 6 5 8 は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、s i R N A は、配列番号 2 の核酸塩基 1 8 , 6 3 3 ~ 1 8 , 6 5 8 と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号 2 の核酸塩基 1 8 , 6 3 3 ~ 1 8 , 6 5 8 と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、2 0 核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5 - 1 0 - 5 M O E ギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル (「o」) 及びホスホロチオエート (「s」) ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル (「o」) 及びホスホロチオエート (「s」) ヌクレオシド間結合は、5 ' から 3 ' : s o o o s s s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

## 【 0 2 8 5】

配列番号 8 5 2、1 9 9 7、2 0 7 3、2 1 4 8、3 5 1 3、及び 3 5 9 0 の核酸塩基配列は、配列番号 2 の核酸塩基 1 8 , 6 3 3 ~ 1 8 , 6 5 8 と相補的である。

## 【 0 2 8 6】

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 1 8 , 6 3 3 ~ 1 8 , 6 5 8 と相補的

な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの単一用量アッセイにおいてインビトロでLRK2 RNAの少なくとも54%の低減を達成する。

【0287】

2. 配列番号2の核酸塩基21, 721~21, 755

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基21, 721~21, 755は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、siRNAは、配列番号2の核酸塩基21, 721~21, 755と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基21, 721~21, 755と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合は、5'から3':sooooo s s s s s s s s s s s s s s s s o o s sの順に配列される。

10

【0288】

配列番号291、869、870、871、872、873、874、875、876、877、878、879、及び880の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基21, 721~21, 755と相補的である。

20

【0289】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基21, 721~21, 755と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの単一用量アッセイにおいてインビトロでLRK2 RNAの少なくとも52%の低減を達成する。

【0290】

3. 配列番号2の核酸塩基27, 963~28, 016

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基27, 963~28, 016は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、siRNAは、配列番号2の核酸塩基27, 963~28, 016と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基27, 963~28, 016と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合は、5'から3':sooooo s s s s s s s s s s s s s s s s o o s sの順に配列される。

30

【0291】

配列番号293、886、887、888、889、890、891、892、893、及び3745の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基27, 963~28, 016と相補的である。

40

【0292】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基27, 963~28, 016と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの単一用量アッセイにおいてインビトロでLRK2 RNAの少なくとも39%の低減を達成する。

【0293】

4. 配列番号2の核酸塩基35, 415~35, 446

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基35, 415~35, 446は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、siRNAは、配列番号2の核酸塩基

50

35, 415~35, 446と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基35, 415~35, 446と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合は、5'から3':soooossssssssoosの順に配列される。

10

#### 【0294】

配列番号920、921、2378、2454、2530、2606、2683、2759、2835、3061、3137、3212、及び3288の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基35, 415~35, 446と相補的である。

#### 【0295】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基35, 415~35, 446と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの単一用量アッセイにおいてインビトロでLRK2 RNAの少なくとも42%の低減を達成する。

#### 【0296】

5. 配列番号2の核酸塩基77, 221~77, 264

20

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基77, 221~77, 264は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、siRNAは、配列番号2の核酸塩基77, 221~77, 264と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基77, 221~77, 264と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合は、5'から3':soooossssssoosの順に配列される。

30

#### 【0297】

配列番号131、217、1106、1107、及び1108の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基77, 221~77, 264と相補的である。

#### 【0298】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基77, 221~77, 264と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの単一用量アッセイにおいてインビトロでLRK2 RNAの少なくとも51%の低減を達成する。

#### 【0299】

40

6. 配列番号2の核酸塩基81, 581~81, 612及び87, 838~87, 869

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基81, 581~81, 612及び87, 838~87, 869は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、siRNAは、配列番号2の核酸塩基81, 581~81, 612及び87, 838~87, 869と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基81, 581~81, 612及び87, 838~87, 869と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホ

50

スホジエステル（「o」）及びホスホロチオエート（「s」）ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル（「o」）及びホスホロチオエート（「s」）ヌクレオシド間結合は、5'から3'：soooossssssssssoossの順に配列される。

#### 【0300】

配列番号667、668、669、670、671、1785、1786、1787、1788、1789、1790、1791、及び1792の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基81，581～81，612及び87，838～87，869と相補的である。

#### 【0301】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基81，581～81，612及び87，838～87，869と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの単一用量アッセイにおいてインビトロでLRK2 RNAの少なくとも38%の低減を達成する。

#### 【0302】

7. 配列番号2の核酸塩基81，627～81，651

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基81，627～81，651は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、siRNAは、配列番号2の核酸塩基81，627～81，651と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基81，627～81，651と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル（「o」）及びホスホロチオエート（「s」）ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル（「o」）及びホスホロチオエート（「s」）ヌクレオシド間結合は、5'から3'：soooossssssssoossの順に配列される。

#### 【0303】

配列番号674、1799、1800、1801、1802、及び1803の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基81，627～81，651と相補的である。

#### 【0304】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基81，627～81，651と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの単一用量アッセイにおいてインビトロでLRK2 RNAの少なくとも66%の低減を達成する。

#### 【0305】

8. 配列番号2の核酸塩基82，058～82，081

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基82，058～82，081は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、siRNAは、配列番号2の核酸塩基82，058～82，081と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基82，058～82，081と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル（「o」）及びホスホロチオエート（「s」）ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル（「o」）及びホスホロチオエート（「s」）ヌクレオシド間結合は、5'から3'：soooossssssoossの順に配列される。

#### 【0306】

配列番号222、1130、1131、1132、及び1133の核酸塩基配列は、配

列番号 2 の核酸塩基 8 2 , 0 5 8 ~ 8 2 , 0 8 1 と相補的である。

【 0 3 0 7 】

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 8 2 , 0 5 8 ~ 8 2 , 0 8 1 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 つの単一用量アッセイにおいてインビトロで L R R K 2 RNA の少なくとも 5 3 % の低減を達成する。

【 0 3 0 8 】

9 . 配列番号 2 の核酸塩基 8 2 , 1 8 0 ~ 8 2 , 2 2 0

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 8 2 , 1 8 0 ~ 8 2 , 2 2 0 は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、s i R N A は、配列番号 2 の核酸塩基 8 2 , 1 8 0 ~ 8 2 , 2 2 0 と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号 2 の核酸塩基 8 2 , 1 8 0 ~ 8 2 , 2 2 0 と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、2 0 核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5 - 1 0 - 5 M O E ギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル (「o」) 及びホスホロチオエート (「s」) ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル (「o」) 及びホスホロチオエート (「s」) ヌクレオシド間結合は、5 ' から 3 ' : s o o o s s s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

【 0 3 0 9 】

配列番号 2 2 5 、 1 1 4 5 、 2 0 0 5 、 2 8 4 0 、 3 3 6 9 、 3 4 4 6 、 3 5 2 1 、 3 5 9 8 、 及び 3 6 7 4 の核酸塩基配列は、配列番号 2 の核酸塩基 8 2 , 1 8 0 ~ 8 2 , 2 2 0 と相補的である。

【 0 3 1 0 】

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 8 2 , 1 8 0 ~ 8 2 , 2 2 0 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 つの単一用量アッセイにおいてインビトロで L R R K 2 RNA の少なくとも 6 4 % の低減を達成する。

【 0 3 1 1 】

1 0 . 配列番号 2 の核酸塩基 8 2 , 5 0 0 ~ 8 2 , 5 2 5

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 8 2 , 5 0 0 ~ 8 2 , 5 2 5 は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、s i R N A は、配列番号 2 の核酸塩基 8 2 , 5 0 0 ~ 8 2 , 5 2 5 と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号 2 の核酸塩基 8 2 , 5 0 0 ~ 8 2 , 5 2 5 と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、2 0 核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5 - 1 0 - 5 M O E ギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル (「o」) 及びホスホロチオエート (「s」) ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル (「o」) 及びホスホロチオエート (「s」) ヌクレオシド間結合は、5 ' から 3 ' : s o o o s s s s s s s s s s s s o o s s の順に配列される。

【 0 3 1 2 】

配列番号 4 3 9 、 1 8 0 7 、 1 8 0 8 、 1 8 0 9 、 1 8 1 0 、 1 8 1 1 、 及び 1 8 1 2 の核酸塩基配列は、配列番号 2 の核酸塩基 8 2 , 5 0 0 ~ 8 2 , 5 2 5 と相補的である。

【 0 3 1 3 】

ある特定の実施形態では、配列番号 2 の核酸塩基 8 2 , 5 0 0 ~ 8 2 , 5 2 5 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 つの単一用量アッセイにおいてインビトロで L R R K 2 RNA の少なくとも 4 9 % の低減を達成する。

【 0 3 1 4 】

1 1 . 配列番号 2 の核酸塩基 9 1 , 0 3 8 ~ 9 1 , 0 6 7

10

20

30

40

50



ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基91, 038~91, 067は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、siRNAは、配列番号2の核酸塩基91, 038~91, 067と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基91, 038~91, 067と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合は、5'から3':soooossssssssssoosの順に配列される。

10

#### 【0315】

配列番号692、1826、1827、1828、1829、1830、1831、1832、1833、1834、及び1835の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基91, 038~91, 067と相補的である。

#### 【0316】

化合物番号780642、803664、803665、803666、803667、803668、803669、803670、803671、803672、及び803673の修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基91, 038~91, 067と相補的である。

20

#### 【0317】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基91, 038~91, 067と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの単一用量アッセイにおいてインビトロでLRRK2 RNAの少なくとも42%の低減を達成する。

#### 【0318】

12. 配列番号2の核酸塩基92, 148~92, 173

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基92, 148~92, 173は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、siRNAは、配列番号2の核酸塩基92, 148~92, 173と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基92, 148~92, 173と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合は、5'から3':soooossssssssoosの順に配列される。

30

#### 【0319】

配列番号1213、2613、2690、3143、3219、及び3295の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基92, 148~92, 173と相補的である。

40

#### 【0320】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基92, 148~92, 173と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの単一用量アッセイにおいてインビトロでLRRK2 RNAの少なくとも59%の低減を達成する。

#### 【0321】

13. 配列番号2の核酸塩基98, 186~98, 220

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基98, 186~98, 220は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、siRNAは、配列番号2の核酸塩基

50

98, 186~98, 220と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基98, 186~98, 220と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合は、5'から3':soooossssssssoosの順に配列される。

10

#### 【0322】

配列番号1231、1232、2462、2538、2614、2691、2767、3069、3144、3220、3296の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基98, 186~98, 220と相補的である。

#### 【0323】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基98, 186~98, 220と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの単一用量アッセイにおいてインビトロでLRRK2 RNAの少なくとも55%の低減を達成する。

#### 【0324】

14. 配列番号2の核酸塩基98, 218~98, 242

20

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基98, 218~98, 242は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、siRNAは、配列番号2の核酸塩基98, 218~98, 242と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基98, 218~98, 242と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合は、5'から3':soooossssssoosの順に配列される。

30

#### 【0325】

配列番号150、1233、2008、3372、3449、及び3524の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基98, 218~98, 242と相補的である。

#### 【0326】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基98, 218~98, 242と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの単一用量アッセイにおいてインビトロでLRRK2 RNAの少なくとも38%の低減を達成する。

#### 【0327】

40

15. 配列番号2の核酸塩基99, 199~99, 223

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基99, 199~99, 223は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、siRNAは、配列番号2の核酸塩基99, 199~99, 223と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基99, 199~99, 223と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル(「o」)及びホスホロチオエート(「s」)ヌクレオシド間結合である。ある特定

50

の実施形態では、ホスホジエステル（「o」）及びホスホロチオエート（「s」）ヌクレオシド間結合は、5'から3'：s o o o s s s s s s s s s s s s o o s sの順に配列される。

【0328】

配列番号1243、2311、2387、2920、2995、及び3755の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基99、199～99、223と相補的である。

【0329】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基99、199～99、223と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの単一用量アッセイにおいてインビトロでLRRK2 RNAの少なくとも52%の低減を達成する。

【0330】

16. 配列番号2の核酸塩基119、903～119、936

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基119、903～119、936は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、siRNAは、配列番号2の核酸塩基119、903～119、936と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号2の核酸塩基119、903～119、936と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル（「o」）及びホスホロチオエート（「s」）ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル（「o」）及びホスホロチオエート（「s」）ヌクレオシド間結合は、5'から3'：s o o o s s s s s s s s s s s s o o s sの順に配列される。

【0331】

配列番号750、1927、1928、1929、1930、1931、1932、1933、1934、1935、2822、2898、3351、及び3733の核酸塩基配列は、配列番号2の核酸塩基119、903～119、936と相補的である。

【0332】

ある特定の実施形態では、配列番号2の核酸塩基119、903～119、936と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの単一用量アッセイにおいてインビトロでLRRK2 RNAの少なくとも51%の低減を達成する。

【0333】

17. 配列番号1の核酸塩基4、062～4、086

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基4、062～4、086は、ホットスポット領域を含む。ある特定の実施形態では、siRNAは、配列番号1の核酸塩基4、062～4、086と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、配列番号1の核酸塩基4、062～4、086と相補的である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、20核酸塩基長である。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ある特定の実施形態では、ギャップマーは、5-10-5MOEギャップマーである。ある特定の実施形態では、修飾されたオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル（「o」）及びホスホロチオエート（「s」）ヌクレオシド間結合である。ある特定の実施形態では、ホスホジエステル（「o」）及びホスホロチオエート（「s」）ヌクレオシド間結合は、5'から3'：s o o o s s s s s s s s s s s s o o s sの順に配列される。

【0334】

配列番号39、231、232、233、1161、及び1162の核酸塩基配列は、配列番号1の核酸塩基4、062～4、086と相補的である。

【0335】

ある特定の実施形態では、配列番号1の核酸塩基4、062～4、086と相補的な修

10

20

30

40

50

飾されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの単一用量アッセイにおいてインビトロでLRRK2 RNAの少なくとも56%の低減を達成する。

#### 【0336】

参照による非限定的開示及び組み込み

本明細書に列挙される文献及び特許公開の各々は、その全体が参照により組み込まれる。

#### 【0337】

本明細書に記載されるある特定の化合物、組成物、及び方法は、ある特定の実施形態に従って、特異性と共に説明されている一方で、以下の実施例は、本明細書に記載される化合物を説明するためだけに役立ち、それを限定することは意図されていない。本出願に列挙される参考文献の各々、GenBank受託番号などは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0338】

この出願に添付している配列表は、必要に応じて「RNA」または「DNA」のいずれかとして各配列、実際には、化学修飾の任意の組み合わせで修飾され得る配列を同定する。当業者は、修飾されたオリゴヌクレオチドを説明するための「RNA」または「DNA」としての指定は、ある特定の例では、恣意的であることを容易に理解するであろう。例えば、2'-OH糖部分及びチミン塩基を含むヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドは、修飾された糖（DNAの1つの2'-Hの代わりに2'-OH）を有するDNAとして、または修飾された塩基（RNAのウラシルの代わりにチミン（メチル化ウラシル））を有するRNAとして記載され得る。したがって、本明細書に提供される核酸配列は、これらに限定されないが、配列表にあるものを含め、これらに限定されないが修飾された核酸塩基を有するそのような核酸を含む、天然もしくは修飾されたRNA及び／またはDNAの任意の組み合わせを含む核酸を包含することが意図される。さらなる例として、限定することなく、核酸塩基配列「ATCGATCG」を有するオリゴマー化合物は、修飾されているかまたは修飾されていないかにかかわらず、これらに限定されないが、配列「AUCGAUCG」を有するものならびにいくつかのDNA塩基及び「AUCGATCG」などのいくつかのRNA塩基を有するものなどのRNA塩基を含むそのような化合物と、「ATmCGAUCG」などの他の修飾された核酸塩基を有するオリゴマー化合物とを含む、そのような核酸塩基配列を有する任意のオリゴマー化合物を包含し、<sup>m</sup>Cは、5-位置でメチル基を含むシトシン塩基を示す。

#### 【0339】

本明細書に記載されるある特定の化合物（例えば、修飾されたオリゴヌクレオチド）は、1つ以上の不斉中心を有し、したがってエナンチオマー、ジアステレオマー、及び（R）または（S）として、糖アノマーなどのαもしくはβとして、またはアミノ酸などの（D）もしくは（L）として、絶対立体化学に関して定義され得る他の立体異性体配置を生じさせる。ある特定の立体異性体配置を有するとして描出または記載される本明細書に提供される化合物は、示される化合物のみを含む。定義されていない立体化学により描出または記載される本明細書に提供される化合物は、別段の指定がない限り、全てのそのような可能性のある異性体（それらのステレオランダムかつ光学的に純粋な形態を含む）を含む。同様に、本明細書の化合物の全ての互変異性型も、別段の指示がない限り含まれる。別段の指示がない限り、本明細書に開示される化合物は、対応する塩形態を含むことが意図される。

#### 【0340】

本明細書に記載される化合物は、1つ以上の原子が、示される要素の非放射性アイソトープまたは放射性アイソトープで置き換えられる変形を含む。例えば、水素原子を含む本明細書の化合物は、<sup>1</sup>H水素原子の各々に対して全ての可能な重水素置換を包含する。本明細書の化合物によって包含される同位体置換は、<sup>1</sup>Hの代わりに<sup>2</sup>Hまたは<sup>3</sup>H、<sup>12</sup>Cの代わりに<sup>13</sup>Cまたは<sup>14</sup>C、<sup>14</sup>Nの代わりに<sup>15</sup>N、<sup>16</sup>Oの代わりに<sup>17</sup>Oまたは<sup>18</sup>O、及び<sup>32</sup>Sの代わりに<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>35</sup>S、または<sup>36</sup>Sを含むが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、非放射性同位体置換は、治療または研究ツールとし

での使用に有益なオリゴマー化合物に新しい特性を与え得る。ある特定の実施形態では、放射性同位体置換は、化合物を、画像化などの研究または診断目的に好適にし得る。

【実施例】

【0341】

以下の実施例は、本開示のある特定の実施形態を示し、限定するものではない。さらに、特定の実施形態が提供される場合、発明者らは、それらの特定の実施形態の一般的応用を企図した。例えば、特定のモチーフを有するオリゴヌクレオチドの開示は、同じまたは類似のモチーフを有する追加のオリゴヌクレオチドに対する合理的な支持を提供する。さらに、例えば、特定の高親和性修飾が特定の位置で現れる場合、同じ位置での他の高親和性修飾は、特に指示がない限り、好適であると考えられる。

10

【0342】

実施例1：インビトロ、単回投与でのヒトLRRK2 RNA発現へのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する5'-10-5MOEギャップマーの効果

ヒトLRRK2核酸と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでLRRK2 RNAへのそれらの効果について試験した。

【0343】

1ウェルあたり20,000個の細胞の密度で培養したSH-SY5Y細胞を、未処理の対照に対して5,000nM濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドでまたは修飾されたオリゴヌクレオチドなしで電気穿孔法を使用してトランスフェクトした。約24時間後、RNAを、細胞から単離し、LRRK2 RNAレベルを、定量的リアルタイムPCRによって測定した。ヒトプライマープロブセットRTS3133\_MGB（配列番号11として本明細書で指定される順方向配列TTCCACACTTGCGGTCTTTAGA、配列番号12として本明細書で指定される逆方向配列GCGGGACCTGGTAGGTACTG、配列番号13として本明細書で指定されるプロブ配列ATGAGCAGCAATGAT）を使用して、RNAレベルを測定した。RIBOGREEN（登録商標）によって測定されるように、全RNA含量に従ってLRRK2 RNAレベルを調節した。処置されていない対照細胞に対するLRRK2 RNAレベルのパーセントとして、以下の表に結果を表す。アスタリスク（\*）で印付けられた対照値のパーセントを伴う修飾されたオリゴヌクレオチドは、プライマープロブセットのアンプリコン領域を標的とする。追加のアッセイを使用して、アンプリコン領域を標的とするオリゴヌクレオチドの効力及び有効性を測定してもよい。

20

30

【0344】

表1の修飾されたオリゴヌクレオチドは、5'-10-5MOEギャップマーである。ギャップマーは、20核酸塩基長であり、中心ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドを含み、5個の2'-MOEヌクレオシドを含む5'末端及び3'末端の両方のウイングセグメントに隣接している。ギャップマーの糖モチーフは、（5'から3'）e e e e d d d d d d d d d e e e e eであり、「d」は、2'-デオキシリボース糖を表し、「e」は、2'-MOE修飾された糖を表す。各ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、各シトシン残基は、5-メチルシトシンである。「開始部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である5'-末端側ヌクレオシドを示す。「終結部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である3'-末端側ヌクレオシドを示す。

40

【0345】

以下の表1に列挙される各修飾されたオリゴヌクレオチドは、示されるように、ヒトLRRK2核酸配列の配列番号1または配列番号2と相補的である。「N/A」は、修飾されたオリゴヌクレオチドが、100%の相補性でその特定の核酸配列と相補的でないことを示す。以下に示されるように、ヒトLRRK2 RNAの配列と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、ヒトLRRK2 RNAの量を低減した。

【0346】

50

【表 1 - 1】

表 1  
ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト L R R K 2    RNA の対照パーセント

| 化合物番号          | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位  | 配列番号<br>2 終結部位  | 配列                                         | L R R<br>K 2 対<br>照 % | 配列<br>番号 |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------|-----------------------|----------|
| 4 2 2 4<br>2 0 | 3 6<br>8       | 3 8<br>7       | 1 0<br>3 9<br>2 | 1 0<br>4 1<br>1 | A T T A A T T T G C A C<br>A G A A G T G A | 7 5                   | 3 0      |
| 4 2 2 4        | 3 7            | 3 9            | 1 0             | 1 0             | G A C T T C T A T T A A                    | 6 5                   | 3 1      |

【 0 3 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |     |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|-----|
| 2 1            | 5          | 4          | 3 9<br>9          | 4 1<br>8          | TTTGCACA                  |       |     |
| 4 2 2 4<br>2 5 | 4 4<br>1   | 4 6<br>0   | 1 0<br>4 6<br>5   | 1 0<br>4 8<br>4   | ACCAAGGACTTC<br>CCAATCAT  | 1 1 1 | 3 2 |
| 4 2 2 4<br>2 8 | 6 0<br>6   | 6 2<br>5   | 1 6<br>1 2<br>6   | 1 6<br>1 4<br>5   | GTGCATGGCATC<br>AAAAATTA  | 3 5   | 3 3 |
| 4 2 2 4<br>3 3 | 1 7<br>9 1 | 1 8<br>1 0 | 5 2<br>7 0<br>5   | 5 2<br>7 2<br>4   | TCCACATTTCTG<br>AATCCCAG  | 2 4   | 3 4 |
| 4 2 2 4<br>3 5 | 1 9<br>0 4 | 1 9<br>2 3 | N/<br>A           | N/<br>A           | TCTTGGTCATCT<br>GGATACAT  | 7 6   | 3 5 |
| 4 2 2 4<br>3 6 | 1 9<br>1 3 | 1 9<br>3 2 | N/<br>A           | N/<br>A           | CACTGAATTTCT<br>TGGTCATC  | 8 4   | 3 6 |
| 4 2 2 4<br>3 7 | 1 9<br>1 9 | 1 9<br>3 8 | N/<br>A           | N/<br>A           | CCCAGACACTGA<br>ATTTCTTG  | 5 3   | 3 7 |
| 4 2 2 4<br>5 0 | 3 8<br>8 6 | 3 9<br>0 5 | N/<br>A           | N/<br>A           | GAGGAATCTCTT<br>TCAGTTTA  | 5 8   | 3 8 |
| 4 2 2 4<br>5 1 | 4 0<br>6 4 | 4 0<br>8 3 | 8 4<br>0 5<br>9   | 8 4<br>0 7<br>8   | AACCTTATGATG<br>TCTTTGGC  | 4 4   | 3 9 |
| 4 2 2 4<br>5 6 | 4 4<br>7 2 | 4 4<br>9 1 | 8 8<br>5 7<br>3   | 8 8<br>5 9<br>2   | GAAACATCCAAA<br>TGTGTGCC  | 6 4   | 4 0 |
| 4 2 2 4<br>5 7 | 4 4<br>8 4 | 4 5<br>0 3 | 8 8<br>5 8<br>5   | 8 8<br>6 0<br>4   | TGCTTCTCATCA<br>GAAACATC  | 6 6   | 4 1 |
| 4 2 2 4<br>5 8 | 4 5<br>8 0 | 4 5<br>9 9 | 8 8<br>6 8<br>1   | 8 8<br>7 0<br>0   | TCCTCGGTGGCA<br>TTCACAAA  | 9 6   | 4 2 |
| 4 2 2 4<br>6 1 | 4 9<br>0 8 | 4 9<br>2 7 | 9 3<br>3 6<br>9   | 9 3<br>3 8<br>8   | CCACTTGGGTTC<br>CACAAAGT  | 3 9   | 4 3 |
| 4 2 2 4<br>6 2 | 4 9<br>1 5 | 4 9<br>3 4 | 9 3<br>3 7<br>6   | 9 3<br>3 9<br>5   | TACAAAGCCACT<br>TGGGTTC   | 5 7   | 4 4 |
| 4 2 2 4<br>6 6 | 5 4<br>8 0 | 5 4<br>9 9 | 1 0<br>0 4<br>6 9 | 1 0<br>0 4<br>8 8 | GGAAACCATTTCT<br>TCCATGAG | 8 5   | 4 5 |
| 4 2 2 4<br>6 9 | 5 7<br>0 2 | 5 7<br>2 1 | 1 0<br>1 3        | 1 0<br>1 3        | TTTCTAGGCAGG<br>TCAGCCAA  | 7 4   | 4 6 |

【0 3 4 8】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

|                |            |            |                   |                   |                          |       |     |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|-----|
|                |            |            | 4 0               | 5 9               |                          |       |     |
| 4 2 2 4<br>7 0 | 5 9<br>7 8 | 5 9<br>9 7 | 1 1<br>3 1<br>7 5 | 1 1<br>3 1<br>9 4 | AGCAGGCGATCC<br>AAGGAACC | 9 0   | 4 7 |
| 4 2 2 4<br>7 2 | 6 1<br>3 9 | 6 1<br>5 8 | 1 1<br>8 4<br>7 2 | 1 1<br>8 4<br>9 1 | CAATGATGGCAG<br>CATTGGGA | 7 2   | 4 8 |
| 4 2 2 4<br>7 5 | 6 2<br>6 0 | 6 2<br>7 9 | 1 2<br>4 8<br>9 1 | 1 2<br>4 9<br>1 0 | TGTTGGTTATAA<br>ATGACATT | 8 1   | 4 9 |
| 4 2 2 4<br>7 7 | 6 4<br>6 1 | 6 4<br>8 0 | 1 2<br>6 5<br>7 7 | 1 2<br>6 5<br>9 6 | TGAGGATTTTCT<br>TTCAAACA | 9 6   | 5 0 |
| 4 2 2 4<br>7 9 | 6 5<br>0 0 | 6 5<br>1 9 | 1 2<br>9 6<br>4 5 | 1 2<br>9 6<br>6 4 | TTCAAAATGTCA<br>AAGACCTG | 9 8   | 5 1 |
| 4 2 2 4<br>8 0 | 6 8<br>4 1 | 6 8<br>6 0 | 1 3<br>2 5<br>5 1 | 1 3<br>2 5<br>7 0 | AAGTGACAGAAT<br>CAGTCATC | 8 3   | 5 2 |
| 4 2 2 4<br>8 3 | 7 1<br>0 8 | 7 1<br>2 7 | 1 3<br>7 5<br>1 2 | 1 3<br>7 5<br>3 1 | TGAGTTTCTGAA<br>TGGTGAAA | 9 2   | 5 3 |
| 4 3 8 3<br>8 6 | 1 1<br>7   | 1 3<br>6   | 3 2<br>3 6        | 3 2<br>5 5        | GCTGCCACTAGC<br>CATGGTGG | 9 9   | 5 4 |
| 4 3 8 3<br>8 7 | 1 8<br>5   | 2 0<br>4   | 3 3<br>0 4        | 3 3<br>2 3        | TCCTGGACATTG<br>TTCAGCCT | 4 8   | 5 5 |
| 4 3 8 3<br>8 8 | 3 8<br>1   | 4 0<br>0   | 1 0<br>4 0<br>5   | 1 0<br>4 2<br>4   | TGGACAGACTTC<br>TATTAATT | 7 3   | 5 6 |
| 4 3 8 4<br>0 1 | 3 9<br>4 4 | 3 9<br>6 3 | 8 3<br>9 3<br>9   | 8 3<br>9 5<br>8   | AGTTCCAAGTTG<br>TAACTGAC | 7 1   | 5 7 |
| 4 3 8 4<br>0 5 | 4 4<br>0 8 | 4 4<br>2 7 | 8 7<br>3 1<br>2   | 8 7<br>3 3<br>1   | AGAGCCAAGGCT<br>TCATGGCA | 9 8   | 5 8 |
| 4 3 8 4<br>0 8 | 4 6<br>1 9 | 4 6<br>3 8 | 8 8<br>7 2<br>0   | 8 8<br>7 3<br>9   | TTTATGATGGTT<br>TTCCGAAG | 1 0 7 | 5 9 |
| 4 3 8 4<br>1 0 | 4 6<br>4 9 | 4 6<br>6 8 | N/<br>A           | N/<br>A           | TGATCTCGGATC<br>TTGAAATT | 8 8   | 6 0 |
| 4 3 8 4<br>2 9 | 8 8<br>8 2 | 8 9<br>0 1 | 1 4<br>7 0        | 1 4<br>7 0        | ATGAATACTGGT<br>CAGGGCCA | 7 7   | 6 1 |

【0 3 4 9】

10

20

30

40

50



【表 1 - 4】

|                |            |            |                   |                   |                            |       |     |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|----------------------------|-------|-----|
|                |            |            | 5 1               | 7 0               |                            |       |     |
| 4 3 8 4<br>3 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 4<br>8 3        | 4 5<br>0 2        | AAACTGATTTC<br>GTTCCCCA    | 5 0   | 6 2 |
| 4 3 8 4<br>3 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 5 2<br>8 1<br>9   | 5 2<br>8 3<br>8   | ACCTTGGTCATC<br>TGGATACA   | 9 3   | 6 3 |
| 4 3 8 4<br>3 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 9 2<br>0 7<br>2   | 9 2<br>0 9<br>1   | TGATCTCGGATC<br>TATGAAAT   | 9 4   | 6 4 |
| 4 3 8 4<br>3 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 1<br>4 8<br>5 8 | 1 1<br>4 8<br>7 7 | CCCCTGGTGTTC<br>AAAAGCAG   | 6 9   | 6 5 |
| 4 3 8 4<br>3 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 2<br>9 6<br>3 8 | 1 2<br>9 6<br>5 7 | TGTCAAAGACCT<br>GAGAAAGT   | 1 1 6 | 6 6 |
| 4 3 8 5<br>3 8 | 1 7<br>1   | 1 9<br>0   | 3 2<br>9 0        | 3 3<br>0 9        | CAGCCTGACTAT<br>CAACTTCT   | 3 5   | 6 7 |
| 4 3 8 5<br>3 9 | 4 3<br>6   | 4 5<br>5   | 1 0<br>4 6<br>0   | 1 0<br>4 7<br>9   | GGA CT TCCCAAT<br>CATTTCCA | 9 0   | 6 8 |
| 4 3 8 5<br>4 0 | 1 0<br>7 4 | 1 0<br>9 3 | N/<br>A           | N/<br>A           | GAAAATAGTCTC<br>AGTGAGGA   | 7 0   | 6 9 |
| 4 3 8 5<br>4 1 | 1 0<br>7 8 | 1 0<br>9 7 | N/<br>A           | N/<br>A           | TTAAGAAAATAG<br>TCTCAGTG   | 9 8   | 7 0 |
| 4 3 8 5<br>4 2 | 2 2<br>7 5 | 2 2<br>9 4 | 5 6<br>2 8<br>3   | 5 6<br>3 0<br>2   | CCATGATGCTGT<br>TATTCTGA   | 5 4   | 7 1 |
| 4 3 8 5<br>4 3 | 2 2<br>8 2 | 2 3<br>0 1 | 5 6<br>2 9<br>0   | 5 6<br>3 0<br>9   | CATTCAACCATG<br>ATGCTGTT   | 5 0   | 7 2 |
| 4 3 8 5<br>4 4 | 2 3<br>6 1 | 2 3<br>8 0 | 6 1<br>9 8<br>2   | 6 2<br>0 0<br>1   | GCTCTCTTTCTC<br>ACATACCT   | 2 2   | 7 3 |
| 4 3 8 5<br>4 5 | 2 3<br>6 6 | 2 3<br>8 5 | 6 1<br>9 8<br>7   | 6 2<br>0 0<br>6   | GGACTGCTCTCT<br>TTCTCACA   | 2 6   | 7 4 |
| 4 3 8 5<br>4 6 | 2 5<br>2 5 | 2 5<br>4 4 | 6 2<br>1 4<br>6   | 6 2<br>1 6<br>5   | AATCCTCCAAGG<br>CAAATGCT   | 5 5   | 7 5 |
| 4 3 8 5<br>4 7 | 2 5<br>6 4 | 2 5<br>8 3 | 6 2<br>1 8<br>5   | 6 2<br>2 0<br>4   | AAAGGACCAAGC<br>CAAGAAGG   | 5 8   | 7 6 |

【0 3 5 0】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |     |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|-----|
| 4 3 8 5<br>4 8 | 2 5<br>7 1 | 2 5<br>9 0 | 6 2<br>1 9<br>2   | 6 2<br>2 1<br>1   | TGGAAATAAAGG<br>ACCAAGCC  | 2 7   | 7 7 |
| 4 3 8 5<br>4 9 | 2 7<br>5 9 | 2 7<br>7 8 | 6 5<br>5 9<br>7   | 6 5<br>6 1<br>6   | ACACTGTCCATA<br>GAAGAGTC  | 5 6   | 7 8 |
| 4 3 8 5<br>5 0 | 2 7<br>6 4 | 2 7<br>8 3 | 6 5<br>6 0<br>2   | 6 5<br>6 2<br>1   | CAAACACACTGT<br>CCATAGAA  | 4 4   | 7 9 |
| 4 3 8 5<br>5 1 | 3 5<br>0 3 | 3 5<br>2 2 | 7 7<br>2 5<br>2   | 7 7<br>2 7<br>1   | AAAATCTTCAGT<br>TCCTTCAG  | 8 2   | 8 0 |
| 4 3 8 5<br>5 2 | 3 8<br>5 7 | 3 8<br>7 6 | 8 2<br>2 0<br>2   | 8 2<br>2 2<br>1   | AGATGCAGTTTC<br>TCTACTCT  | 6 7   | 8 1 |
| 4 3 8 5<br>5 3 | 4 3<br>0 0 | 4 3<br>1 9 | N/<br>A           | N/<br>A           | CCTCACGACCTG<br>CAAAATCC  | 6 5   | 8 2 |
| 4 3 8 5<br>5 4 | 4 3<br>0 5 | 4 3<br>2 4 | N/<br>A           | N/<br>A           | GAATTCCTCACG<br>ACCTGCAA  | 7 7   | 8 3 |
| 4 3 8 5<br>5 5 | 4 4<br>8 0 | 4 4<br>9 9 | 8 8<br>5 8<br>1   | 8 8<br>6 0<br>0   | TCTCATCAGAAA<br>CATCCAAA  | 7 7   | 8 4 |
| 4 3 8 5<br>5 6 | 4 5<br>7 5 | 4 5<br>9 4 | 8 8<br>6 7<br>6   | 8 8<br>6 9<br>5   | GGTGGCATTTCAC<br>AAAGTGGT | 5 2   | 8 5 |
| 4 3 8 5<br>5 7 | 4 6<br>4 1 | 4 6<br>6 0 | N/<br>A           | N/<br>A           | GATCTTGAAATT<br>AAGGCTCT  | 6 9   | 8 6 |
| 4 3 8 5<br>5 8 | 5 2<br>2 5 | 5 2<br>4 4 | 9 9<br>2 3<br>1   | 9 9<br>2 5<br>0   | AATCTTGACCAA<br>AATCCCAT  | 7 9   | 8 7 |
| 4 3 8 5<br>5 9 | 5 5<br>3 0 | 5 5<br>4 9 | 1 0<br>0 5<br>1 9 | 1 0<br>0 5<br>3 8 | TCTTCAACAGAG<br>TTTCTCCT  | 8 1   | 8 8 |
| 4 3 8 5<br>6 0 | 5 5<br>3 7 | 5 5<br>5 6 | 1 0<br>0 5<br>2 6 | 1 0<br>0 5<br>4 5 | GCCCATTTCTTC<br>AACAGAGT  | 3 0   | 8 9 |
| 4 3 8 5<br>6 1 | 5 5<br>6 8 | 5 5<br>8 7 | 1 0<br>0 5<br>5 7 | 1 0<br>0 5<br>7 6 | ATGTTCTTCACC<br>ATCATTA   | 9 8   | 9 0 |
| 4 3 8 5<br>6 2 | 5 7<br>3 5 | 5 7<br>5 4 | 1 0<br>1 3<br>7 3 | 1 0<br>1 3<br>9 2 | TCAAATTCCAAC<br>TCATCATT  | 1 1 1 | 9 1 |

【0 3 5 1】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|----------|
| 4 3 8 5<br>6 3 | 5 8<br>2 5 | 5 8<br>4 4 | 1 0<br>6 5<br>1 6 | 1 0<br>6 5<br>3 5 | AAAATCTTCACA<br>GCCACTTC  | 1 0 9 | 9 2      |
| 4 3 8 5<br>6 4 | 5 8<br>2 9 | 5 8<br>4 8 | 1 0<br>6 5<br>2 0 | 1 0<br>6 5<br>3 9 | ATTAAAAATCTT<br>CACAGCCA  | 1 3 6 | 9 3      |
| 4 3 8 5<br>6 5 | 6 0<br>0 0 | 6 0<br>1 9 | 1 1<br>3 1<br>9 7 | 1 1<br>3 2<br>1 6 | GAGGCTGGCTTT<br>GTCCTGCT  | 5 2   | 9 4      |
| 4 3 8 5<br>6 6 | 6 0<br>7 4 | 6 0<br>9 3 | 1 1<br>8 4<br>0 7 | 1 1<br>8 4<br>2 6 | ATAATCATGGCT<br>GAGTGGAG  | 8 3   | 9 5      |
| 4 3 8 5<br>6 7 | 6 1<br>3 5 | 6 1<br>5 4 | 1 1<br>8 4<br>6 8 | 1 1<br>8 4<br>8 7 | GATGGCAGCATT<br>GGGATACA  | 9 0   | 9 6      |
| 4 3 8 5<br>6 8 | 6 4<br>0 1 | 6 4<br>2 0 | 1 2<br>6 5<br>1 7 | 1 2<br>6 5<br>3 6 | CCATATTCTTTA<br>ACTGGATC  | 7 4   | 9 7      |
| 4 3 8 5<br>6 9 | 6 4<br>2 7 | 6 4<br>4 6 | 1 2<br>6 5<br>4 3 | 1 2<br>6 5<br>6 2 | TCTCAACCATAG<br>GCCATGGG  | 4 7   | 9 8      |
| 4 3 8 5<br>7 0 | 6 4<br>6 5 | 6 4<br>8 4 | 1 2<br>6 5<br>8 1 | 1 2<br>6 6<br>0 0 | TTCTTGAGGATT<br>TTCTTTCA  | 1 0 6 | 9 9      |
| 4 3 8 5<br>7 1 | 6 4<br>9 4 | 6 5<br>1 3 | N/<br>A           | N/<br>A           | ATGTCAAAGACC<br>TGGGCAGA  | 1 0 7 | 1 0<br>0 |
| 4 3 8 5<br>7 2 | 6 5<br>7 2 | 6 5<br>9 1 | 1 2<br>9 7<br>1 7 | 1 2<br>9 7<br>3 6 | GCAACCATGCAT<br>TCAACAAT  | 7 6   | 1 0<br>1 |
| 4 3 8 5<br>7 3 | 6 6<br>9 6 | 6 7<br>1 5 | 1 3<br>2 4<br>0 6 | 1 3<br>2 4<br>2 5 | TCTACTATCAGC<br>AACTTCCT  | 8 9   | 1 0<br>2 |
| 4 3 8 5<br>7 4 | 6 8<br>4 5 | 6 8<br>6 4 | 1 3<br>2 5<br>5 5 | 1 3<br>2 5<br>7 4 | AAACAAGTGACA<br>GAATCAGT  | 1 1 0 | 1 0<br>3 |
| 4 3 8 5<br>7 5 | 7 6<br>3 2 | 7 6<br>5 1 | 1 4<br>5 8<br>0 1 | 1 4<br>5 8<br>2 0 | GTGTTTTTTCTAA<br>ATTTTGCA | 6 5   | 1 0<br>4 |
| 4 3 8 5<br>7 6 | 7 6<br>4 0 | 7 6<br>5 9 | 1 4<br>5 8<br>0 9 | 1 4<br>5 8<br>2 8 | ACTTCAATGTGT<br>TTTTCTAA  | 1 0 5 | 1 0<br>5 |
| 4 3 8 5        | N/         | N/         | 3 6               | 3 6               | AAATAACTTGGA              | 1 1 4 | 1 0      |

【0 3 5 2】

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|----------|
| 7 7            | A          | A          | 5 8               | 7 7               | GGCTGGAA                  |       | 6        |
| 4 3 8 5<br>7 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 4<br>8 7        | 4 5<br>0 6        | GACAAAAGT<br>TTCAGTTC     | 8 2   | 1 0<br>7 |
| 4 3 8 5<br>7 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 7<br>3 5<br>4   | 7 7<br>3 7<br>3   | CACTTACCAAGA<br>AAATTCAT  | 1 1 8 | 1 0<br>8 |
| 4 3 8 5<br>8 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 1<br>6 7<br>3 3 | 1 1<br>6 7<br>5 2 | ATTATAGAATTT<br>AATCTTAA  | 9 6   | 1 0<br>9 |
| 4 3 8 5<br>8 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>2 9<br>3 7 | 1 4<br>2 9<br>5 6 | ACCTCCCTAGAA<br>CCATAAAG  | 1 0 4 | 1 1<br>0 |
| 4 3 8 5<br>8 2 | 6 0        | 7 9        | 3 1<br>7 9        | 3 1<br>9 8        | TCCGCTGCTCAG<br>GGAACCGG  | 6 5   | 1 1<br>1 |
| 4 3 8 5<br>8 3 | 4 4<br>9   | 4 6<br>8   | 1 0<br>4 7<br>3   | 1 0<br>4 9<br>2   | TGGTGAACACCA<br>AGGACTTC  | 5 5   | 1 1<br>2 |
| 4 3 8 5<br>8 4 | 4 5<br>7   | 4 7<br>6   | N/<br>A           | N/<br>A           | GAATCAATTGGT<br>GAACACCA  | 6 3   | 1 1<br>3 |
| 4 3 8 5<br>8 5 | 5 2<br>9   | 5 4<br>8   | 1 3<br>7 9<br>5   | 1 3<br>8 1<br>4   | GGAGGAGATCTA<br>AGGTCTTC  | 9 0   | 1 1<br>4 |
| 4 3 8 5<br>8 6 | 5 5<br>0   | 5 6<br>9   | N/<br>A           | N/<br>A           | AGGTGATTTTAC<br>CTGAAGTT  | 6 4   | 1 1<br>5 |
| 4 3 8 5<br>8 7 | 6 2<br>4   | 6 4<br>3   | 1 6<br>1 4<br>4   | 1 6<br>1 6<br>3   | ATCATTGGCTGG<br>AAATGAGT  | 5 1   | 1 1<br>6 |
| 4 3 8 5<br>8 8 | 8 8<br>3   | 9 0<br>2   | 2 1<br>7 1<br>4   | 2 1<br>7 3<br>3   | GGAATGCTTTTCA<br>TAGCTTCC | 5 6   | 1 1<br>7 |
| 4 3 8 5<br>8 9 | 1 1<br>6 6 | 1 1<br>8 5 | 2 9<br>4 2<br>7   | 2 9<br>4 4<br>6   | TTGTAACAGGCT<br>TCCAGCCA  | 5 3   | 1 1<br>8 |
| 4 3 8 5<br>9 0 | 1 3<br>0 0 | 1 3<br>1 9 | N/<br>A           | N/<br>A           | CCCTATGAGCTG<br>GGAAATGG  | 7 9   | 1 1<br>9 |
| 4 3 8 5<br>9 1 | 1 5<br>3 4 | 1 5<br>5 3 | N/<br>A           | N/<br>A           | CCAGGGAAGTGT<br>TGCTTCCT  | 7 7   | 1 2<br>0 |
| 4 3 8 5<br>9 2 | 1 6<br>1 0 | 1 6<br>2 9 | 3 7<br>6 5<br>9   | 3 7<br>6 7<br>8   | TCCAGCTGCACT<br>GGTAATGA  | 9 0   | 1 2<br>1 |
| 4 3 8 5<br>9 3 | 1 7<br>7 4 | 1 7<br>9 3 | N/<br>A           | N/<br>A           | CAGGATTTTCCAA<br>TGAACCTG | 7 2   | 1 2<br>2 |

【0 3 5 3】

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

|                |            |            |                 |                 |                          |       |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|----------|
| 4 3 8 5<br>9 4 | 1 8<br>8 5 | 1 9<br>0 4 | 5 2<br>7 9<br>9 | 5 2<br>8 1<br>8 | TCTGCAGTGTGT<br>GAAGCACT | 7 6   | 1 2<br>3 |
| 4 3 8 5<br>9 5 | 2 1<br>0 8 | 2 1<br>2 7 | 5 6<br>0 4<br>2 | 5 6<br>0 6<br>1 | TGATGCACCAGC<br>AGCTTAGA | 4 8   | 1 2<br>4 |
| 4 3 8 5<br>9 6 | 2 3<br>1 8 | 2 3<br>3 7 | 5 6<br>3 2<br>6 | 5 6<br>3 4<br>5 | TTTGCTTGATTG<br>GCATCTGC | 5 5   | 1 2<br>5 |
| 4 3 8 5<br>9 7 | 2 3<br>8 0 | 2 3<br>9 9 | 6 2<br>0 0<br>1 | 6 2<br>0 2<br>0 | GTTCCACCAATT<br>TGGGACTG | 3 4   | 1 2<br>6 |
| 4 3 8 5<br>9 8 | 2 4<br>1 2 | 2 4<br>3 1 | 6 2<br>0 3<br>3 | 6 2<br>0 5<br>2 | ATCTTGTTTACG<br>AGATCCAC | 7 0   | 1 2<br>7 |
| 4 3 8 5<br>9 9 | 2 5<br>1 5 | 2 5<br>3 4 | 6 2<br>1 3<br>6 | 6 2<br>1 5<br>5 | GGCAAATGCTAT<br>TGTTGGCC | 6 3   | 1 2<br>8 |
| 4 3 8 6<br>0 0 | 3 1<br>7 1 | 3 1<br>9 0 | 7 3<br>7 0<br>7 | 7 3<br>7 2<br>6 | GAGTGCATTCTG<br>GTGAAGCT | 7 0   | 1 2<br>9 |
| 4 3 8 6<br>0 1 | 3 2<br>1 1 | 3 2<br>3 0 | N/<br>A         | N/<br>A         | AACTCTTCAGAG<br>TTTCACAT | 9 4   | 1 3<br>0 |
| 4 3 8 6<br>0 2 | 3 4<br>7 5 | 3 4<br>9 4 | 7 7<br>2 2<br>4 | 7 7<br>2 4<br>3 | GGGAGCATATCC<br>CTGATATT | 4 2   | 1 3<br>1 |
| 4 3 8 6<br>0 3 | 3 5<br>6 5 | 3 5<br>8 4 | 7 7<br>3 1<br>4 | 7 7<br>3 3<br>3 | CTTTAGGACAAG<br>CCTCAAGA | 7 1   | 1 3<br>2 |
| 4 3 8 6<br>0 4 | 3 7<br>0 2 | 3 7<br>2 1 | N/<br>A         | N/<br>A         | AGACCGCAAGTG<br>TGGAAGAT | 1 7 * | 1 3<br>3 |
| 4 3 8 6<br>0 5 | 3 7<br>0 7 | 3 7<br>2 6 | N/<br>A         | N/<br>A         | TCTAAAGACCGC<br>AAGTGTGG | 2 2 * | 1 3<br>4 |
| 4 3 8 6<br>0 6 | 3 9<br>3 0 | 3 9<br>4 9 | 8 3<br>9 2<br>5 | 8 3<br>9 4<br>4 | ACTGACATCCAG<br>AGATGTCA | 1 2 6 | 1 3<br>5 |
| 4 3 8 6<br>0 7 | 3 9<br>5 2 | 3 9<br>7 1 | 8 3<br>9 4<br>7 | 8 3<br>9 6<br>6 | AGGATCTTAGTT<br>CCAAGTTG | 9 5   | 1 3<br>6 |
| 4 3 8 6<br>0 8 | 3 9<br>5 7 | 3 9<br>7 6 | 8 3<br>9 5<br>2 | 8 3<br>9 7<br>1 | GGGAAAGGATCT<br>TAGTTCCA | 7 0   | 1 3<br>7 |

【0 3 5 4】

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|----------|
| 4 3 8 6<br>0 9 | 3 9<br>6 9 | 3 9<br>8 8 | 8 3<br>9 6<br>4   | 8 3<br>9 8<br>3   | CCCCATTTTCATT<br>GGGAAAGG | 7 7   | 1 3<br>8 |
| 4 3 8 6<br>1 0 | 4 1<br>9 0 | 4 2<br>0 9 | 8 6<br>6 8<br>5   | 8 6<br>7 0<br>4   | CCAAGATCTGAT<br>TTCTTGGT  | 1 0 4 | 1 3<br>9 |
| 4 3 8 6<br>1 1 | 4 3<br>5 3 | 4 3<br>7 2 | 8 7<br>2 5<br>7   | 8 7<br>2 7<br>6   | AGCAAGGTACAA<br>TGCTCGCT  | 6 9   | 1 4<br>0 |
| 4 3 8 6<br>1 2 | 4 3<br>9 5 | 4 4<br>1 4 | 8 7<br>2 9<br>9   | 8 7<br>3 1<br>8   | CATGGCATCAAC<br>TTCAGCCT  | 8 3   | 1 4<br>1 |
| 4 3 8 6<br>1 3 | 4 4<br>1 3 | 4 4<br>3 2 | 8 7<br>3 1<br>7   | 8 7<br>3 3<br>6   | ATTGAAGAGCCA<br>AGGCTTCA  | 9 4   | 1 4<br>2 |
| 4 3 8 6<br>1 4 | 4 4<br>2 2 | 4 4<br>4 1 | N/<br>A           | N/<br>A           | AGCCTTTATATT<br>GAAGAGCC  | 1 0 3 | 1 4<br>3 |
| 4 3 8 6<br>1 5 | 4 4<br>2 8 | 4 4<br>4 7 | N/<br>A           | N/<br>A           | AGCGCGAGCCTT<br>TATATTGA  | 9 1   | 1 4<br>4 |
| 4 3 8 6<br>1 6 | 4 4<br>3 3 | 4 4<br>5 2 | N/<br>A           | N/<br>A           | GAAGAAGCGCGA<br>GCCTTTAT  | 6 6   | 1 4<br>5 |
| 4 3 8 6<br>1 7 | 4 5<br>4 4 | 4 5<br>6 3 | 8 8<br>6 4<br>5   | 8 8<br>6 6<br>4   | GCAGGGAACCCT<br>CGCTTATT  | 9 7   | 1 4<br>6 |
| 4 3 8 6<br>1 8 | 4 6<br>8 2 | 4 7<br>0 1 | 9 2<br>1 0<br>5   | 9 2<br>1 2<br>4   | TAGCAGTCTGGA<br>ATCAGCTG  | 8 9   | 1 4<br>7 |
| 4 3 8 6<br>1 9 | 4 8<br>1 6 | 4 8<br>3 5 | 9 2<br>2 3<br>9   | 9 2<br>2 5<br>8   | CGTGAGGAAGCT<br>CATTTTCA  | 7 0   | 1 4<br>8 |
| 4 3 8 6<br>2 0 | 4 9<br>6 3 | 4 9<br>8 2 | 9 8<br>1 1<br>1   | 9 8<br>1 3<br>0   | GTTTTGGACAAC<br>CTTCCACT  | 9 6   | 1 4<br>9 |
| 4 3 8 6<br>2 1 | 5 0<br>7 4 | 5 0<br>9 3 | 9 8<br>2 2<br>2   | 9 8<br>2 4<br>1   | TCTGGAATTTTT<br>CTAGGAGC  | 6 2   | 1 5<br>0 |
| 4 3 8 6<br>2 2 | 5 1<br>1 6 | 5 1<br>3 5 | 9 8<br>2 6<br>4   | 9 8<br>2 8<br>3   | TGCTTGGAACCA<br>GCAAATAT  | 7 8   | 1 5<br>1 |
| 4 3 8 6<br>2 3 | 5 4<br>5 1 | 5 4<br>7 0 | 1 0<br>0 4<br>4 0 | 1 0<br>0 4<br>5 9 | GTGGTCCACAAC<br>TTGGCCCA  | 7 1   | 1 5<br>2 |

【0 3 5 5】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|----------|
| 4 3 8 6<br>2 4 | 5 7<br>4 5 | 5 7<br>6 4 | 1 0<br>1 3<br>8 3 | 1 0<br>1 4<br>0 2 | TGGAGCTTGTTTC<br>AAATTCCA | 1 0 4 | 1 5<br>3 |
| 4 3 8 6<br>2 5 | 5 8<br>8 7 | 5 9<br>0 6 | 1 1<br>3 0<br>8 4 | 1 1<br>3 1<br>0 3 | GGTGGAGGTGGC<br>AAAGCACC  | 7 8   | 1 5<br>4 |
| 4 3 8 6<br>2 6 | 5 9<br>6 8 | 5 9<br>8 7 | 1 1<br>3 1<br>6 5 | 1 1<br>3 1<br>8 4 | CCAAGGAACCCCT<br>TGGAGGCT | 9 7   | 1 5<br>5 |
| 4 3 8 6<br>2 7 | 5 9<br>8 6 | 6 0<br>0 5 | 1 1<br>3 1<br>8 3 | 1 1<br>3 2<br>0 2 | CCTGCTGAAGCA<br>GGCGATCC  | 7 5   | 1 5<br>6 |
| 4 3 8 6<br>2 8 | 5 9<br>9 1 | 6 0<br>1 0 | 1 1<br>3 1<br>8 8 | 1 1<br>3 2<br>0 7 | TTTGTCCTGCTG<br>AAGCAGGC  | 8 9   | 1 5<br>7 |
| 4 3 8 6<br>2 9 | 6 0<br>5 8 | 6 0<br>7 7 | N/<br>A           | N/<br>A           | GGAGGTATCTCA<br>AACCATCA  | 1 1 1 | 1 5<br>8 |
| 4 3 8 6<br>3 0 | 6 1<br>4 9 | 6 1<br>6 8 | 1 1<br>8 4<br>8 2 | 1 1<br>8 5<br>0 1 | GCAATCTTTGCA<br>ATGATGGC  | 7 2   | 1 5<br>9 |
| 4 3 8 6<br>3 1 | 6 1<br>5 7 | 6 1<br>7 6 | 1 1<br>8 4<br>9 0 | 1 1<br>8 5<br>0 9 | CGTAGTCAGCAA<br>TCTTTGCA  | 7 8   | 1 6<br>0 |
| 4 3 8 6<br>3 2 | 6 5<br>8 1 | 6 6<br>0 0 | 1 2<br>9 7<br>2 6 | 1 2<br>9 7<br>4 5 | TGATGTGTAGCA<br>ACCATGCA  | 6 2   | 1 6<br>1 |
| 4 3 8 6<br>3 3 | 6 5<br>8 6 | 6 6<br>0 5 | 1 2<br>9 7<br>3 1 | 1 2<br>9 7<br>5 0 | TGTTGTGATGTG<br>TAGCAACC  | 7 7   | 1 6<br>2 |
| 4 3 8 6<br>3 4 | 6 6<br>1 3 | 6 6<br>3 2 | 1 2<br>9 7<br>5 8 | 1 2<br>9 7<br>7 7 | AGCCCAGCCAAA<br>TGCTTGCA  | 9 7   | 1 6<br>3 |
| 4 3 8 6<br>3 5 | 6 6<br>2 4 | 6 6<br>4 3 | 1 2<br>9 7<br>6 9 | 1 2<br>9 7<br>8 8 | GGTGTGCCACAA<br>GCCCAGCC  | 7 0   | 1 6<br>4 |
| 4 3 8 6<br>3 6 | 6 6<br>7 7 | 6 6<br>9 6 | 1 2<br>9 8<br>2 2 | 1 2<br>9 8<br>4 1 | TCAGAAGTGTAT<br>CCTTCAGT  | 9 5   | 1 6<br>5 |
| 4 3 8 6<br>3 7 | 7 3<br>7 3 | 7 3<br>9 2 | 1 4<br>3 0<br>2 1 | 1 4<br>3 0<br>4 0 | GCAGTGTTCCTC<br>TGAAGGCA  | 1 0 0 | 1 6<br>6 |
| 4 3 8 6        | 7 4        | 7 5        | 1 4               | 1 4               | TGTCATCATGAC              | 7 4   | 1 6      |

【0 3 5 6】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

|                |            |            |                   |                   |                             |       |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|-------|----------|
| 3 8            | 8 2        | 0 1        | 3 1<br>3 0        | 3 1<br>4 9        | TCTGACCG                    |       | 7        |
| 4 3 8 6<br>3 9 | 8 3<br>3 3 | 8 3<br>5 2 | 1 4<br>6 5<br>0 2 | 1 4<br>6 5<br>2 1 | AGGACTTTGACA<br>GTATGTCA    | 6 6   | 1 6<br>8 |
| 4 3 8 6<br>4 0 | 8 6<br>9 6 | 8 7<br>1 5 | 1 4<br>6 8<br>6 5 | 1 4<br>6 8<br>8 4 | TCCTTCAGCAAC<br>TGAAAAGT    | 8 5   | 1 6<br>9 |
| 4 3 8 6<br>4 1 | 8 7<br>4 8 | 8 7<br>6 7 | 1 4<br>6 9<br>1 7 | 1 4<br>6 9<br>3 6 | TGGAAGCCTAGG<br>GTGGCAGA    | 6 2   | 1 7<br>0 |
| 4 3 8 6<br>4 2 | 8 9<br>1 4 | 8 9<br>3 3 | 1 4<br>7 0<br>8 3 | 1 4<br>7 1<br>0 2 | AGTTGTCCTATC<br>ACAGGGAA    | 9 0   | 1 7<br>1 |
| 4 3 8 6<br>4 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 8<br>9 3<br>9   | 7 8<br>9 5<br>8   | ATCAGATTCCCC<br>TGAGGTAC    | 9 3   | 1 7<br>2 |
| 4 3 8 6<br>4 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 8<br>9 4<br>7   | 7 8<br>9 6<br>6   | CAGTCTGAATCA<br>GATTCCCC    | 8 5   | 1 7<br>3 |
| 4 3 8 6<br>4 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>3 3<br>6 5 | 1 4<br>3 3<br>8 4 | G TTCAGCTGCAG<br>TAATCTGC   | 6 7   | 1 7<br>4 |
| 4 3 8 6<br>4 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>3 3<br>7 2 | 1 4<br>3 3<br>9 1 | ACTGAGTGTTCA<br>GCTGCAGT    | 8 0   | 1 7<br>5 |
| 4 3 8 6<br>4 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>3 3<br>7 7 | 1 4<br>3 3<br>9 6 | CCCAAAGTCTGAGT<br>GTTTCAGCT | 9 9   | 1 7<br>6 |
| 4 3 8 6<br>4 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 0<br>4 7<br>9   | 1 0<br>4 9<br>8   | ACTTACTGGTGA<br>ACACCAAG    | 1 2 1 | 1 7<br>7 |
| 4 3 8 6<br>4 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 3 1<br>0 1<br>2   | 3 1<br>0 3<br>1   | ATGAGCTGGGAA<br>ACTTTCAA    | 8 4   | 1 7<br>8 |
| 4 3 8 6<br>5 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 1<br>8 8<br>8   | 4 1<br>9 0<br>7   | TCTGGCATGCCT<br>AAATGCAC    | 1 0 1 | 1 7<br>9 |
| 4 3 8 6<br>5 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 5 2<br>8 2<br>7   | 5 2<br>8 4<br>6   | TTGTACTGACCT<br>TGGTCATC    | 1 2 6 | 1 8<br>0 |
| 4 3 8 6        | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 6               | 7 6               | TCTTCAGAGTCT                | 8 3   | 1 8      |

【0 3 5 7】

10

20

30

40

50



【表 1 - 1 2】

|                |         |         |                   |                   |                                            |       |          |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------|----------|
| 5 2            | A       | A       | 3 4<br>2          | 3 6<br>1          | G A A A A G A C                            |       | 1        |
| 4 3 8 6<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 8 8<br>5 3<br>0   | 8 8<br>5 4<br>9   | A A G C G C G A G C C T<br>G G A G G G A A | 8 9   | 1 8<br>2 |
| 4 3 8 6<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>8 3<br>9 2 | 1 1<br>8 4<br>1 1 | T G G A G G T A T C T G<br>C C A G A A A A | 9 1   | 1 8<br>3 |
| 4 3 8 6<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>8 5<br>5 3 | 1 1<br>8 5<br>7 2 | A T C A C C T A C C T G<br>G T G T G C C C | 1 2 2 | 1 8<br>4 |

10

## 【0 3 5 8】

実施例 2：インビトロ、単回投与でのヒト LRRK2 RNA 発現への混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマーの効果

ヒト LRRK2 核酸と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロで LRRK2 RNA へのそれらの効果について試験した。修飾されたオリゴヌクレオチドを、同様の培養条件を有した一連の実験で試験した。

20

## 【0 3 5 9】

1 ウェルあたり 20,000 個の細胞の密度で培養した SH-SY5Y 細胞を、未処理の対照に対して 5,000 nM 濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドでまたは修飾されたオリゴヌクレオチドなしで電気穿孔法を使用してトランスフェクトした。約 24 時間後、RNA を、細胞から単離し、LRRK2 RNA レベルを、定量的リアルタイム PCR によって測定した。ヒトプライマープロブセット RTS3132（配列番号 14 として本明細書で指定される順方向配列 C A T C A C T C A G G C T G T T A A G A C A A G A、配列番号 15 として本明細書で指定される逆方向配列 C A G C T G C C A G C A A A G A T A T C A A、配列番号 16 として本明細書で指定されるプローブ配列 C T T T G C C A C C T C C A C C A C C C C A）、RTS3133\_MGB（配列番号 11 として本明細書で指定される順方向配列 T T C C A C A C T T G C G G T C T T T A G A、配列番号 12 として本明細書で指定される逆方向配列 G C G G G A C C T G G T A G G T A C T G、配列番号 13 として本明細書で指定されるプローブ配列 A T G A G C A G C A A T G A T）、及び RTS3146\_MGB（配列番号 17 として本明細書で指定される順方向配列 G A G C T T C C T C A C G C A G T T C A C、配列番号 18 として本明細書で指定される逆方向配列 T G C T G G G T C T T G A A A A T G A A G A、配列番号 19 として本明細書で指定されるプローブ配列 T T C T A A A T G A A T C A G G A G T C C）を使用して、RNA レベルを測定した。RIBOGREEN（登録商標）によって測定されるように、全 RNA 含量に従って LRRK2 RNA レベルを調節した。処置されていない対照細胞に対する LRRK2 RNA レベルのパーセントとして、以下の表に結果を表す。アスタリスク（\*）で印付けられた対照値のパーセントを伴う修飾されたオリゴヌクレオチドは、プライマープロブセットのアンプリコン領域を標的とする。

30

40

## 【0 3 6 0】

表 2 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、5-10-5 MOE ギャップマーである。ギャップマーは、20 核酸塩基長であり、中心ギャップセグメントは、10 個の 2'-デオキシヌクレオシドを含み、5 個の 2'-MOE ヌクレオシドを含む 5' 末端及び 3' 末端の両方のウイングセグメントに隣接している。ギャップマーの糖モチーフは、（5' から 3'）e e e e e d d d d d d d d d d e e e e e であり、「d」は、2'-デオキシリボース糖を表し、「e」は、2'-MOE 修飾された糖を表す。各ギャップマー全体の全てのシトシン

50

残基は、5-メチルシトシンである。各ギャップマーのヌクレオシド間結合は、混合ホスホジエステル及びホスホロチオエート結合である。ギャップマーのヌクレオシド間結合モチーフは、(5'から3') s o o o s s s s s s s s s s s s s s o o s s であり、「o」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。「開始部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である5'-末端側ヌクレオシドを示す。「終結部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である3'-末端側ヌクレオシドを示す。

### 【0361】

以下の表2に列挙される各修飾されたオリゴヌクレオチドは、示されるように、ヒトLR RK 2核酸配列の配列番号1または配列番号2と相補的である。「N/A」は、修飾されたオリゴヌクレオチドが、100%の相補性でその特定の核酸配列と相補的でないことを示す。以下に示されるように、ヒトLR RK 2 RNAの配列と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、ヒトLR RK 2 RNAの量を低減した。

### 【0362】

#### 【表2-1】

表2

混合されたヌクレオシド間結合を有する5-10-5MOEギャップマーを含むヒトLR RK 2 RNAの対照パーセント

| 化合物<br>番号  | 配列<br>番号<br>1開始<br>部位 | 配列<br>番号<br>1終結<br>部位 | 配列<br>番号<br>2開始<br>部位 | 配列<br>番号<br>2終結<br>部位 | 配列(5'から<br>3')                | LR<br>RK<br>2対<br>照%<br>RT<br>S3<br>13<br>2 | LR<br>RK<br>2対<br>照%<br>RT<br>S3<br>13<br>3__<br>MG<br>B | LR<br>RK<br>2対<br>照%<br>RT<br>S3<br>14<br>6__<br>MG<br>B | 配列<br>番号 |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------|
| 693<br>423 | 40<br>64              | 40<br>83              | 84<br>05<br>9         | 84<br>07<br>8         | AACCTTAT<br>GATGTCCTT<br>TGGC | 15                                          | 31                                                       | 18                                                       | 39       |
| 693<br>424 | 49<br>08              | 49<br>27              | 93<br>36<br>9         | 93<br>38<br>8         | CCACTTGG<br>GTTCCACA<br>AAGT  | 24                                          | 31                                                       | 24                                                       | 43       |
| 693<br>428 | 23<br>61              | 23<br>80              | 61<br>98<br>2         | 62<br>00<br>1         | GCTCTCTT<br>TCTCACAT<br>ACCT  | 10                                          | 14                                                       | 11                                                       | 73       |
| 693<br>429 | 25<br>71              | 25<br>90              | 62<br>19<br>2         | 62<br>21<br>1         | TGGAAATA<br>AAGGACCA<br>AGCC  | 26                                          | 31                                                       | 27                                                       | 77       |
| 780<br>202 | 23<br>68              | 23<br>87              | 61<br>98<br>9         | 62<br>00<br>8         | TGGGACTG<br>CTCTCTTT<br>CTCA  | 19                                          | 26                                                       | 20                                                       | 18<br>5  |

### 【0363】

【表 2 - 2】

|                |            |            |                 |                 |                               |     |     |     |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|-----|-----|-----|----------|
| 7 8 0<br>2 0 3 | 2 3<br>7 1 | 2 3<br>9 0 | 6 1<br>9 9<br>2 | 6 2<br>0 1<br>1 | ATTTGGGA<br>CTGCTCTC<br>TTTC  | 2 8 | 3 6 | 3 2 | 1 8<br>6 |
| 7 8 0<br>2 0 4 | 2 4<br>0 6 | 2 4<br>2 5 | 6 2<br>0 2<br>7 | 6 2<br>0 4<br>6 | TTCACGAG<br>ATCCACTA<br>TTCA  | 4 8 | 5 1 | 5 1 | 1 8<br>7 |
| 7 8 0<br>2 0 5 | 2 4<br>5 1 | 2 4<br>7 0 | 6 2<br>0 7<br>2 | 6 2<br>0 9<br>1 | GTCACCTT<br>TCCCAATG<br>CTTA  | 2 1 | 3 5 | 2 9 | 1 8<br>8 |
| 7 8 0<br>2 0 6 | 2 4<br>9 9 | 2 5<br>1 8 | 6 2<br>1 2<br>0 | 6 2<br>1 3<br>9 | GGCCACAT<br>CCAGGGCC<br>AGCC  | 5 6 | 6 2 | 4 5 | 1 8<br>9 |
| 7 8 0<br>2 0 7 | 2 5<br>4 3 | 2 5<br>6 2 | 6 2<br>1 6<br>4 | 6 2<br>1 8<br>3 | TCAACTTT<br>TCCTATAC<br>AAAA  | 3 8 | 4 2 | 4 7 | 1 9<br>0 |
| 7 8 0<br>2 0 8 | 2 5<br>6 6 | 2 5<br>8 5 | 6 2<br>1 8<br>7 | 6 2<br>2 0<br>6 | ATAAAGGA<br>CCAAGCCA<br>AGAA  | 5 3 | 5 6 | 6 4 | 1 9<br>1 |
| 7 8 0<br>2 0 9 | 2 5<br>6 9 | 2 5<br>8 8 | 6 2<br>1 9<br>0 | 6 2<br>2 0<br>9 | GAAATAAA<br>GGACCAAG<br>CCAA  | 4 8 | 5 3 | 5 4 | 1 9<br>2 |
| 7 8 0<br>2 1 0 | 2 5<br>7 3 | 2 5<br>9 2 | 6 2<br>1 9<br>4 | 6 2<br>2 1<br>3 | TCTGGAAA<br>TAAAGGAC<br>CAAG  | 2 1 | 2 4 | 2 7 | 1 9<br>3 |
| 7 8 0<br>2 1 1 | 2 5<br>7 6 | 2 5<br>9 5 | 6 2<br>1 9<br>7 | 6 2<br>2 1<br>6 | TTATCTGG<br>AAATAAAG<br>GACC  | 3 9 | 3 7 | 4 1 | 1 9<br>4 |
| 7 8 0<br>2 1 2 | 2 5<br>8 7 | 2 6<br>0 6 | 6 2<br>2 0<br>8 | 6 2<br>2 2<br>7 | AATTAGAA<br>GTCTTATC<br>TGGA  | 5 9 | 6 1 | 5 9 | 1 9<br>5 |
| 7 8 0<br>2 1 3 | 2 6<br>3 2 | 2 6<br>5 1 | 6 5<br>4 7<br>0 | 6 5<br>4 8<br>9 | TCACCATTT<br>CTTGCTAG<br>TGTA | 4 1 | 4 2 | 5 0 | 1 9<br>6 |
| 7 8 0<br>2 1 4 | 2 6<br>7 8 | 2 6<br>9 7 | 6 5<br>5 1<br>6 | 6 5<br>5 3<br>5 | CCTGAGGC<br>TGTTCCCTT<br>CTTC | 3 7 | 4 7 | 4 4 | 1 9<br>7 |
| 7 8 0<br>2 1 5 | 2 7<br>2 2 | 2 7<br>4 1 | 6 5<br>5 6<br>0 | 6 5<br>5 7<br>9 | CATCAAAT<br>TTAGACAG<br>CACA  | 4 1 | 4 4 | 4 8 | 1 9<br>8 |
| 7 8 0<br>2 1 6 | 2 7<br>5 9 | 2 7<br>7 8 | 6 5<br>5 9<br>7 | 6 5<br>6 1<br>6 | ACACTGTC<br>CATAGAAG<br>AGTC  | 5 0 | 4 8 | 4 5 | 7 8      |

【 0 3 6 4】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

|                |            |            |                 |                 |                              |     |     |     |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|------------------------------|-----|-----|-----|----------|
| 7 8 0<br>2 1 7 | 2 7<br>6 2 | 2 7<br>8 1 | 6 5<br>6 0<br>0 | 6 5<br>6 1<br>9 | AACACACT<br>GTCCATAG<br>AAGA | 4 1 | 4 7 | 4 3 | 1 9<br>9 |
| 7 8 0<br>2 1 8 | 2 7<br>6 4 | 2 7<br>8 3 | 6 5<br>6 0<br>2 | 6 5<br>6 2<br>1 | CAAACACA<br>CTGTCCAT<br>AGAA | 3 1 | 3 9 | 3 7 | 7 9      |
| 7 8 0<br>2 1 9 | 2 7<br>6 6 | 2 7<br>8 5 | 6 5<br>6 0<br>4 | 6 5<br>6 2<br>3 | AGCAAACA<br>CACTGTCC<br>ATAG | 2 1 | 2 7 | 2 4 | 2 0<br>0 |
| 7 8 0<br>2 2 0 | 2 7<br>6 9 | 2 7<br>8 8 | 6 5<br>6 0<br>7 | 6 5<br>6 2<br>6 | TTGAGCAA<br>ACACACTG<br>TCCA | 3 4 | 3 7 | 3 6 | 2 0<br>1 |
| 7 8 0<br>2 2 1 | 2 8<br>1 0 | 2 8<br>2 9 | 7 1<br>6 5<br>3 | 7 1<br>6 7<br>2 | AGAAATGA<br>GCCTTCAC<br>TTCC | 3 5 | 4 9 | 4 1 | 2 0<br>2 |
| 7 8 0<br>2 2 2 | 2 8<br>5 4 | 2 8<br>7 3 | 7 1<br>6 9<br>7 | 7 1<br>7 1<br>6 | GGTAAAAT<br>TCTCCTAC<br>ACTA | 3 7 | 3 9 | 3 8 | 2 0<br>3 |
| 7 8 0<br>2 2 3 | 2 8<br>9 8 | 2 9<br>1 7 | 7 1<br>7 4<br>1 | 7 1<br>7 6<br>0 | ATGTCCTT<br>GCAAATTT<br>GGTG | 4 1 | 4 6 | 3 8 | 2 0<br>4 |
| 7 8 0<br>2 2 4 | 2 9<br>4 2 | 2 9<br>6 1 | 7 2<br>9 6<br>6 | 7 2<br>9 8<br>5 | TTCAGTAA<br>ATCTTCAT<br>GATC | 5 5 | 5 7 | 6 4 | 2 0<br>5 |
| 7 8 0<br>2 2 5 | 2 9<br>8 6 | 3 0<br>0 5 | N/<br>A         | N/<br>A         | ATGACCTG<br>AGTGAATC<br>ATCT | 5 1 | 4 6 | 5 5 | 2 0<br>6 |
| 7 8 0<br>2 2 6 | 3 0<br>3 1 | 3 0<br>5 0 | 7 3<br>5 6<br>7 | 7 3<br>5 8<br>6 | GAGAAGAA<br>ATGCTGTC<br>TGAA | 5 4 | 6 1 | 6 2 | 2 0<br>7 |
| 7 8 0<br>2 2 7 | 3 0<br>7 5 | 3 0<br>9 4 | 7 3<br>6 1<br>1 | 7 3<br>6 3<br>0 | TGCTGAAA<br>GGTCTAGT<br>GATG | 3 4 | 3 7 | 3 7 | 2 0<br>8 |
| 7 8 0<br>2 2 8 | 3 1<br>2 0 | 3 1<br>3 9 | 7 3<br>6 5<br>6 | 7 3<br>6 7<br>5 | TATACAGC<br>ATTTCTGG<br>CTTA | 6 1 | 7 9 | 5 9 | 2 0<br>9 |
| 7 8 0<br>2 2 9 | 3 1<br>6 4 | 3 1<br>8 3 | 7 3<br>7 0<br>0 | 7 3<br>7 1<br>9 | TTCTGGTG<br>AAGCTCCA<br>GCTT | 2 7 | 3 2 | 2 9 | 2 1<br>0 |
| 7 8 0<br>2 3 0 | 3 2<br>0 8 | 3 2<br>2 7 | N/<br>A         | N/<br>A         | TCTTCAGA<br>GTTTCACA<br>TAGC | 6 2 | 7 0 | 6 1 | 2 1<br>1 |

【0 3 6 5】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

|                |            |            |                 |                 |                              |     |          |     |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|------------------------------|-----|----------|-----|----------|
| 7 8 0<br>2 3 1 | 3 2<br>5 6 | 3 2<br>7 5 | 7 6<br>3 9<br>0 | 7 6<br>4 0<br>9 | AAGGAAAT<br>GATGTAAA<br>TTTA | 6 5 | 7 0      | 6 9 | 2 1<br>2 |
| 7 8 0<br>2 3 2 | 3 3<br>0 0 | 3 3<br>1 9 | 7 6<br>4 3<br>4 | 7 6<br>4 5<br>3 | AGAGACAT<br>CAAGATTA<br>GCAA | 2 4 | 3 3      | 3 5 | 2 1<br>3 |
| 7 8 0<br>2 3 3 | 3 3<br>4 4 | 3 3<br>6 3 | 7 6<br>4 7<br>8 | 7 6<br>4 9<br>7 | TTCACGT<br>AGGATCTA<br>AAAC  | 4 6 | 4 5      | 4 5 | 2 1<br>4 |
| 7 8 0<br>2 3 4 | 3 3<br>8 9 | 3 4<br>0 8 | 7 6<br>5 2<br>3 | 7 6<br>5 4<br>2 | GACAGCTG<br>GTTATATG<br>ACAG | 3 0 | 3 1      | 2 9 | 2 1<br>5 |
| 7 8 0<br>2 3 5 | 3 4<br>3 3 | 3 4<br>5 2 | 7 6<br>5 6<br>7 | 7 6<br>5 8<br>6 | GCTCCAGT<br>TTCTCTAC<br>CACA | 4 1 | 4 0      | 5 0 | 2 1<br>6 |
| 7 8 0<br>2 3 6 | 3 4<br>9 4 | 3 5<br>1 3 | 7 7<br>2 4<br>3 | 7 7<br>2 6<br>2 | AGTTCCTT<br>CAGTCTCA<br>AGGG | 1 6 | 3 1      | 2 2 | 2 1<br>7 |
| 7 8 0<br>2 3 7 | 3 5<br>3 8 | 3 5<br>5 7 | 7 7<br>2 8<br>7 | 7 7<br>3 0<br>6 | CTGATAGG<br>GATGAAAT<br>GTGG | 2 7 | 3 1      | 2 8 | 2 1<br>8 |
| 7 8 0<br>2 3 8 | 3 5<br>8 2 | 3 6<br>0 1 | 7 7<br>3 3<br>1 | 7 7<br>3 5<br>0 | GCACTGA<br>AACTCTCC<br>ACTT  | 2 5 | 3 7      | 2 7 | 2 1<br>9 |
| 7 8 0<br>2 3 9 | 3 6<br>2 6 | 3 6<br>4 5 | 8 0<br>9 0<br>6 | 8 0<br>9 2<br>5 | ATAGAAGG<br>AGGCAAGA<br>AAGG | 4 7 | 6 0      | 6 7 | 2 2<br>0 |
| 7 8 0<br>2 4 0 | 3 6<br>7 0 | 3 6<br>8 9 | 8 0<br>9 5<br>0 | 8 0<br>9 6<br>9 | CTGGAATA<br>CAGGAAAA<br>TTTG | 5 2 | 4 4      | 5 1 | 2 2<br>1 |
| 7 8 0<br>2 4 1 | 3 7<br>1 4 | 3 7<br>3 3 | 8 2<br>0 5<br>9 | 8 2<br>0 7<br>8 | GCTCATAT<br>CTAAAGAC<br>CGCA | 1 0 | 3 *      | 1 3 | 2 2<br>2 |
| 7 8 0<br>2 4 2 | 3 7<br>5 8 | 3 7<br>7 7 | 8 2<br>1 0<br>3 | 8 2<br>1 2<br>2 | GATTTCCA<br>GTGTGCGG<br>GACC | 2 7 | 2 0<br>* | 3 3 | 2 2<br>3 |
| 7 8 0<br>2 4 3 | 3 8<br>0 2 | 3 8<br>2 1 | 8 2<br>1 4<br>7 | 8 2<br>1 6<br>6 | TGCTGATC<br>TGATTATG<br>GCTA | 2 2 | 3 6      | 3 3 | 2 2<br>4 |
| 7 8 0<br>2 4 4 | 3 8<br>4 6 | 3 8<br>6 5 | 8 2<br>1 9<br>1 | 8 2<br>2 1<br>0 | CTCTACTC<br>TAGACCAT<br>AAAT | 2 5 | 3 2      | 2 8 | 2 2<br>5 |

【 0 3 6 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

|                |            |            |                 |                 |                              |     |     |     |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|------------------------------|-----|-----|-----|----------|
| 7 8 0<br>2 4 5 | 3 8<br>9 1 | 3 9<br>1 0 | N/<br>A         | N/<br>A         | CTCAGGAG<br>GAATCTCT<br>TTCA | 4 3 | 4 7 | 5 1 | 2 2<br>6 |
| 7 8 0<br>2 4 6 | 3 9<br>3 5 | 3 9<br>5 4 | 8 3<br>9 3<br>0 | 8 3<br>9 4<br>9 | TTGTAACT<br>GACATCCA<br>GAGA | 6 3 | 7 5 | 7 4 | 2 2<br>7 |
| 7 8 0<br>2 4 7 | 3 9<br>7 9 | 3 9<br>9 8 | 8 3<br>9 7<br>4 | 8 3<br>9 9<br>3 | TGCTTAAT<br>TTCCCCAT<br>TTCA | 2 3 | 4 1 | 3 7 | 2 2<br>8 |
| 7 8 0<br>2 4 8 | 4 0<br>2 3 | 4 0<br>4 2 | 8 4<br>0 1<br>8 | 8 4<br>0 3<br>7 | ATCAAAGT<br>TAAGATGC<br>AGTT | 2 5 | 3 0 | 2 9 | 2 2<br>9 |
| 7 8 0<br>2 4 9 | 4 0<br>5 9 | 4 0<br>7 8 | 8 4<br>0 5<br>4 | 8 4<br>0 7<br>3 | TATGATGT<br>CTTTGGCT<br>TTAC | 3 3 | 4 1 | 3 6 | 2 3<br>0 |
| 7 8 0<br>2 5 0 | 4 0<br>6 2 | 4 0<br>8 1 | 8 4<br>0 5<br>7 | 8 4<br>0 7<br>6 | CCTTATGA<br>TGTCCTTG<br>GCTT | 2 8 | 3 4 | 3 1 | 2 3<br>1 |
| 7 8 0<br>2 5 1 | 4 0<br>6 6 | 4 0<br>8 5 | N/<br>A         | N/<br>A         | GAAACCTT<br>ATGATGTC<br>TTTG | 4 2 | 3 9 | 4 1 | 2 3<br>2 |
| 7 8 0<br>2 5 2 | 4 0<br>6 7 | 4 0<br>8 6 | N/<br>A         | N/<br>A         | AGAAACCT<br>TATGATGT<br>CTTT | 3 4 | 4 5 | 5 0 | 2 3<br>3 |
| 7 8 0<br>2 5 3 | 4 0<br>6 9 | 4 0<br>8 8 | N/<br>A         | N/<br>A         | GAAGAAAC<br>CTTATGAT<br>GTCT | 4 4 | 6 1 | 4 7 | 2 3<br>4 |
| 7 8 0<br>2 5 4 | 4 1<br>1 1 | 4 1<br>3 0 | 8 6<br>6 0<br>6 | 8 6<br>6 2<br>5 | GTTTCATT<br>CGGTTATA<br>AGGC | 1 7 | 2 4 | 1 4 | 2 3<br>5 |
| 7 8 0<br>2 5 5 | 4 1<br>5 5 | 4 1<br>7 4 | 8 6<br>6 5<br>0 | 8 6<br>6 6<br>9 | CAATAAGG<br>TGTTTSTA<br>CCAC | 3 5 | 5 1 | 4 7 | 2 3<br>6 |
| 7 8 0<br>2 5 6 | 4 1<br>9 9 | 4 2<br>1 8 | 8 6<br>6 9<br>4 | 8 6<br>7 1<br>3 | CTTTGCAT<br>TCCAAGAT<br>CTGA | 3 0 | 3 3 | 3 2 | 2 3<br>7 |
| 7 8 0<br>2 5 7 | 4 2<br>4 3 | 4 2<br>6 2 | 8 6<br>7 3<br>8 | 8 6<br>7 5<br>7 | TTATTTGG<br>ATAGGCCA<br>GTCT | 3 4 | 4 2 | 5 0 | 2 3<br>8 |
| 7 8 0<br>2 5 8 | 4 2<br>8 7 | 4 3<br>0 6 | 8 6<br>7 8<br>2 | 8 6<br>8 0<br>1 | AAAATCCC<br>ACACATTT<br>AGGA | 5 4 | 6 0 | 5 7 | 2 3<br>9 |

【0 3 6 7】

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

|                |            |            |                 |                 |                              |     |     |          |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|------------------------------|-----|-----|----------|----------|
| 7 8 0<br>2 5 9 | 4 3<br>5 0 | 4 3<br>6 9 | 8 7<br>2 5<br>4 | 8 7<br>2 7<br>3 | AAGGTACA<br>ATGCTCGC<br>TGCG | 5 1 | 6 5 | 5 1      | 2 4<br>0 |
| 7 8 0<br>2 6 0 | 4 3<br>9 4 | 4 4<br>1 3 | 8 7<br>2 9<br>8 | 8 7<br>3 1<br>7 | ATGGCATC<br>AACTTCAG<br>CCTG | 4 5 | 4 1 | 4 9      | 2 4<br>1 |
| 7 8 0<br>2 6 1 | 4 4<br>3 8 | 4 4<br>5 7 | 8 8<br>5 3<br>9 | 8 8<br>5 5<br>8 | GGGAAGAA<br>GAAGCGCG<br>AGCC | 2 9 | 4 1 | 3 2      | 2 4<br>2 |
| 7 8 0<br>2 6 2 | 4 4<br>8 3 | 4 5<br>0 2 | 8 8<br>5 8<br>4 | 8 8<br>6 0<br>3 | GCTTCTCA<br>TCAGAAAC<br>ATCC | 3 0 | 4 1 | 3 5      | 2 4<br>3 |
| 7 8 0<br>2 6 3 | 4 5<br>2 7 | 4 5<br>4 6 | 8 8<br>6 2<br>8 | 8 8<br>6 4<br>7 | ATTCAGGA<br>GTTCCTTG<br>GTGA | 4 3 | 8 5 | 4 7      | 2 4<br>4 |
| 7 8 0<br>2 6 4 | 4 5<br>7 1 | 4 5<br>9 0 | 8 8<br>6 7<br>2 | 8 8<br>6 9<br>1 | GCATTAC<br>AAAGTGGT<br>AATC  | 3 5 | 4 3 | 3 5      | 2 4<br>5 |
| 7 8 0<br>2 6 5 | 4 6<br>1 5 | 4 6<br>3 4 | 8 8<br>7 1<br>6 | 8 8<br>7 3<br>5 | TGATGGTT<br>TTCCGAAG<br>TTTT | 4 3 | 4 6 | 4 9      | 2 4<br>6 |
| 7 8 0<br>2 6 6 | 4 6<br>5 9 | 4 6<br>7 8 | 9 2<br>0 8<br>2 | 9 2<br>1 0<br>1 | AACAACAA<br>GCTGATCT<br>CGGA | 4 9 | 5 7 | 5 6      | 2 4<br>7 |
| 7 8 0<br>2 6 7 | 4 7<br>0 3 | 4 7<br>2 2 | 9 2<br>1 2<br>6 | 9 2<br>1 4<br>5 | ATGATTTT<br>TTCAAGTT<br>CTAC | 3 1 | 4 7 | 4 5      | 2 4<br>8 |
| 7 8 0<br>2 6 8 | 4 7<br>4 7 | 4 7<br>6 6 | 9 2<br>1 7<br>0 | 9 2<br>1 8<br>9 | CAATTACG<br>GGAAATTC<br>AATT | 6 8 | 6 0 | 5 7      | 2 4<br>9 |
| 7 8 0<br>2 6 9 | 4 7<br>9 1 | 4 8<br>1 0 | 9 2<br>2 1<br>4 | 9 2<br>2 3<br>3 | CTGCAGCT<br>GATTTTCT<br>CTCA | 2 3 | 3 2 | 2 7      | 2 5<br>0 |
| 7 8 0<br>2 7 0 | 4 8<br>3 5 | 4 8<br>5 4 | 9 2<br>2 5<br>8 | 9 2<br>2 7<br>7 | TCATTTAG<br>AAAGTGAA<br>CTGC | 4 0 | 5 1 | 5 4<br>* | 2 5<br>1 |
| 7 8 0<br>2 7 1 | 4 8<br>8 3 | 4 9<br>0 2 | 9 3<br>3 4<br>4 | 9 3<br>3 6<br>3 | TCACTTAA<br>CTGCAGTG<br>CTGG | 2 7 | 3 8 | 1 0<br>* | 2 5<br>2 |
| 7 8 0<br>2 7 2 | 4 9<br>0 3 | 4 9<br>2 2 | 9 3<br>3 6<br>4 | 9 3<br>3 8<br>3 | TGGGTTCC<br>ACAAAGTA<br>CAAG | 4 1 | 4 7 | 4 2      | 2 5<br>3 |

【0 3 6 8】

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

|                |            |            |                 |                 |                               |     |     |     |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|-----|-----|-----|----------|
| 7 8 0<br>2 7 3 | 4 9<br>0 6 | 4 9<br>2 5 | 9 3<br>3 6<br>7 | 9 3<br>3 8<br>6 | ACTTGGGT<br>TCCACAAA<br>GTAC  | 4 2 | 3 8 | 3 8 | 2 5<br>4 |
| 7 8 0<br>2 7 4 | 4 9<br>1 0 | 4 9<br>2 9 | 9 3<br>3 7<br>1 | 9 3<br>3 9<br>0 | AGCCACTT<br>GGGTTC CA<br>CAAA | 2 8 | 4 3 | 3 0 | 2 5<br>5 |
| 7 8 0<br>2 7 5 | 4 9<br>1 3 | 4 9<br>3 2 | 9 3<br>3 7<br>4 | 9 3<br>3 9<br>3 | CAAAGCCA<br>CTTGGGTT<br>CCAC  | 3 1 | 4 3 | 3 8 | 2 5<br>6 |

10

## 【0369】

実施例3：インビトロ、単回投与でのヒトLRRK2 RNA発現への混合されたヌクレオシド間結合を有する5-10-5MOEギャップマーの効果

ヒトLRRK2核酸と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロでLRRK2 RNAへのそれらの効果について試験した。修飾されたオリゴヌクレオチドを、同様の培養条件を有した一連の実験で試験した。

## 【0370】

1ウェルあたり20,000個の細胞の密度で培養したSH-SY5Y細胞を、未処理の対照に対して3,000nM濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドでまたは修飾されたオリゴヌクレオチドなしで電気穿孔法を使用してトランスフェクトした。約24時間後、RNAを、細胞から単離し、LRRK2 RNAレベルを、実施例2に記載されるように、ヒトプライマープローブセットRTS3132を使用して定量的リアルタイムPCRによって測定した。RIBOGREEN（登録商標）によって測定されるように、全RNA含量に従ってLRRK2 RNAレベルを調節した。処置されていない対照細胞に対するLRRK2 RNAレベルのパーセントとして、以下の表に結果を表す。アスタリスク（\*）で印付けられた対照値のパーセントを伴う修飾されたオリゴヌクレオチドは、プライマープローブセットのアンプリコン領域を標的とする。追加のアッセイを使用して、アンプリコン領域を標的とするオリゴヌクレオチドの効力及び有効性を測定してもよい。

20

30

## 【0371】

表3～9の修飾されたオリゴヌクレオチドは、5-10-5MOEギャップマーである。ギャップマーは、20核酸塩基長であり、中心ギャップセグメントは、10個の2'-デオキシヌクレオシドを含み、5個の2'-MOEヌクレオシドを含む5'末端及び3'末端の両方のウイングセグメントに隣接している。ギャップマーの糖モチーフは、（5'から3'）eeeeeddddddeeeeeであり、「d」は、2'-デオキシリボース糖を表し、「e」は、2'-MOE修飾された糖を表す。各ギャップマー全体の全てのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。各ギャップマーのヌクレオシド間結合は、混合ホスホジエステル及びホスホロチオエート結合である。ギャップマーのヌクレオシド間結合モチーフは、（5'から3'）soooossssssoooosであり、「o」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。「開始部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である5'-末端側ヌクレオシドを示す。「終結部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である3'-末端側ヌクレオシドを示す。

40

## 【0372】

以下の表3～9に列挙される各修飾されたオリゴヌクレオチドは、示されるように、ヒトLRRK2核酸配列の配列番号1または配列番号2と相補的である。「N/A」は、修飾されたオリゴヌクレオチドが、100%の相補性でその特定の核酸配列と相補的でないことを示す。以下に示されるように、ヒトLRRK2 RNAの配列と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、ヒトLRRK2 RNAの量を低減した。

50



【0373】

【表3-1】

表3

混合されたヌクレオシド間結合を有する5'-10'-5MOEギャップマーを含むヒLRRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号  | 配列番号<br>1開始部位 | 配列番号<br>1終結部位 | 配列番号<br>2開始部位 | 配列番号<br>2終結部位 | 配列 (5' から 3' )           | LRRK2対照% | 配列番号 |
|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------|----------|------|
| 690092 | 171           | 190           | 3290          | 3309          | CAGCCTGACTA<br>TCAACTTCT | 57       | 67   |
| 690093 | 2366          | 2385          | 61987         | 62006         | GGACTGCTCTC<br>TTTCTCACA | 70       | 74   |
| 693420 | 606           | 625           | 16126         | 16145         | GTGCATGGCAT<br>CAAAAATTA | 41       | 33   |
| 693421 | 1791          | 1810          | 52705         | 52724         | TCCACATTTCT<br>GAATCCCAG | 48       | 34   |
| 693428 | 2361          | 2380          | 61982         | 62001         | GCTCTCTTTCT<br>CACATACCT | 51       | 73   |
| 693438 | 883           | 902           | 21714         | 21733         | GGAATGCTTTC<br>ATAGCTTCC | 43       | 117  |
| 725607 | 2362          | 2381          | 61983         | 62002         | TGCTCTCTTTC<br>TCACATACC | 35       | 257  |
| 725608 | 2363          | 2382          | 61989         | 62000         | CTGCTCTCTTT<br>CTCACATAC | 40       | 258  |

【0374】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

|                |            |            | 4               | 3               |                           |       |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|----------|
| 7 2 5 6<br>0 9 | 2 3<br>6 4 | 2 3<br>8 3 | 6 1<br>9 8<br>5 | 6 2<br>0 0<br>4 | ACTGCTCTCTT<br>TCTCACATA  | 6 2   | 2 5<br>9 |
| 7 8 0 1<br>3 3 | 1          | 2 0        | 3 1<br>2 0      | 3 1<br>3 9      | TCACCGCCCCGC<br>AGCCAGCGC | 9 5   | 2 6<br>0 |
| 7 8 0 1<br>3 4 | 5 6        | 7 5        | 3 1<br>7 5      | 3 1<br>9 4      | CTGCTCAGGGA<br>ACCGGCAGG  | 1 3 4 | 2 6<br>1 |
| 7 8 0 1<br>3 5 | 1 0<br>0   | 1 1<br>9   | 3 2<br>1 9      | 3 2<br>3 8      | TGGCACCTGCT<br>TCCAACCCG  | 1 1 5 | 2 6<br>2 |
| 7 8 0 1<br>3 6 | 1 5<br>7   | 1 7<br>6   | 3 2<br>7 6      | 3 2<br>9 5      | ACTTCTTCAGA<br>GTTTCCTCG  | 5 9   | 2 6<br>3 |
| 7 8 0 1<br>3 7 | 1 6<br>6   | 1 8<br>5   | 3 2<br>8 5      | 3 3<br>0 4      | TGACTATCAAC<br>TTCTTCAGA  | 8 6   | 2 6<br>4 |
| 7 8 0 1<br>3 8 | 1 6<br>9   | 1 8<br>8   | 3 2<br>8 8      | 3 3<br>0 7      | GCCTGACTATC<br>AACTTCTTC  | 5 9   | 2 6<br>5 |
| 7 8 0 1<br>3 9 | 1 7<br>3   | 1 9<br>2   | 3 2<br>9 2      | 3 3<br>1 1      | TTCAGCCTGAC<br>TATCAACTT  | 7 0   | 2 6<br>6 |
| 7 8 0 1<br>4 0 | 1 7<br>6   | 1 9<br>5   | 3 2<br>9 5      | 3 3<br>1 4      | TTGTTCAGCCT<br>GACTATCAA  | 8 7   | 2 6<br>7 |
| 7 8 0 1<br>4 1 | 2 0<br>3   | 2 2<br>2   | 3 3<br>2 2      | 3 3<br>4 1      | GTTTCTATCTG<br>TTTTCTTTC  | 4 4   | 2 6<br>8 |
| 7 8 0 1<br>4 2 | 2 7<br>1   | 2 9<br>0   | N/<br>A         | N/<br>A         | CTTGAAATAAC<br>TTGGAGGCG  | 7 2   | 2 6<br>9 |
| 7 8 0 1<br>4 3 | 3 1<br>5   | 3 3<br>4   | 3 7<br>0 6      | 3 7<br>2 5      | ATAGGAGTCCA<br>AGACGATCA  | 4 9   | 2 7<br>0 |
| 7 8 0 1<br>4 4 | 3 6<br>2   | 3 8<br>1   | 1 0<br>3 8<br>6 | 1 0<br>4 0<br>5 | TTGCACAGAAG<br>TGACCAACC  | 6 4   | 2 7<br>1 |
| 7 8 0 1<br>4 5 | 4 0<br>6   | 4 2<br>5   | 1 0<br>4 3<br>0 | 1 0<br>4 4<br>9 | GTCCCATTAAG<br>CTTTGCATT  | 4 8   | 2 7<br>2 |
| 7 8 0 1<br>4 6 | 4 5<br>1   | 4 7<br>0   | N/<br>A         | N/<br>A         | ATTGGTGAACA<br>CCAAGGACT  | 4 8   | 2 7<br>3 |
| 7 8 0 1<br>4 7 | 4 9<br>5   | 5 1<br>4   | 1 3<br>7 6<br>1 | 1 3<br>7 8<br>0 | CAAGTTTACAC<br>TGGCATTAT  | 5 7   | 2 7<br>4 |
| 7 8 0 1<br>4 8 | 5 3<br>9   | 5 5<br>8   | 1 3<br>8 0<br>5 | 1 3<br>8 2<br>4 | CCTGAAGTTAG<br>GAGGAGATC  | 3 2   | 2 7<br>5 |
| 7 8 0 1<br>4 9 | 5 8<br>5   | 6 0<br>4   | 1 6<br>1 0      | 1 6<br>1 2      | CATGAAAATAT<br>CACTTTCTT  | 7 6   | 2 7<br>6 |

【0 3 7 5】

10

20

30

40

【表 3 - 3】

|                |          |          |                 |                 |                            |       |          |
|----------------|----------|----------|-----------------|-----------------|----------------------------|-------|----------|
|                |          |          | 5               | 4               |                            |       |          |
| 7 8 0 1<br>5 0 | 6 0<br>1 | 6 2<br>0 | 1 6<br>1 2<br>1 | 1 6<br>1 4<br>0 | TGGCATCAAAA<br>ATTAACATG   | 7 0   | 2 7<br>7 |
| 7 8 0 1<br>5 1 | 6 0<br>4 | 6 2<br>3 | 1 6<br>1 2<br>4 | 1 6<br>1 4<br>3 | G CATGGCATCA<br>AAAATTAAAC | 9 6   | 2 7<br>8 |
| 7 8 0 1<br>5 2 | 6 0<br>8 | 6 2<br>7 | 1 6<br>1 2<br>8 | 1 6<br>1 4<br>7 | GAGTGCATGGC<br>ATCAAAAAT   | 4 4   | 2 7<br>9 |
| 7 8 0 1<br>5 3 | 6 1<br>1 | 6 3<br>0 | 1 6<br>1 3<br>1 | 1 6<br>1 5<br>0 | AATGAGTGCAT<br>GGCATCAAA   | 7 4   | 2 8<br>0 |
| 7 8 0 1<br>5 4 | 6 2<br>9 | 6 4<br>8 | 1 6<br>1 4<br>9 | 1 6<br>1 6<br>8 | ACTTCATCATT<br>GGCTGGAAA   | 5 7   | 2 8<br>1 |
| 7 8 0 1<br>5 5 | 6 7<br>3 | 6 9<br>2 | 1 6<br>1 9<br>3 | 1 6<br>2 1<br>2 | CTCTCTCAAAC<br>AGCACATGT   | 7 4   | 2 8<br>2 |
| 7 8 0 1<br>5 6 | 7 1<br>7 | 7 3<br>6 | 1 8<br>6 1<br>6 | 1 8<br>6 3<br>5 | ATAATCTTTGT<br>TCTCAACAA   | 6 2   | 2 8<br>3 |
| 7 8 0 1<br>5 7 | 7 6<br>4 | 7 8<br>3 | 1 8<br>6 6<br>3 | 1 8<br>6 8<br>2 | ATTTCTCTTTC<br>ATCTTTAAA   | 1 3 4 | 2 8<br>4 |
| 7 8 0 1<br>5 8 | 8 0<br>8 | 8 2<br>7 | 1 8<br>7 0<br>7 | 1 8<br>7 2<br>6 | AAGGAATCGCT<br>AGGGAATGT   | 5 7   | 2 8<br>5 |
| 7 8 0 1<br>5 9 | 8 5<br>2 | 8 7<br>1 | 2 1<br>6 8<br>3 | 2 1<br>7 0<br>2 | ATAACACCTGA<br>CATTGCCAC   | 4 8   | 2 8<br>6 |
| 7 8 0 1<br>6 0 | 8 7<br>8 | 8 9<br>7 | 2 1<br>7 0<br>9 | 2 1<br>7 2<br>8 | GCTTTCATAGC<br>TTCCACCAC   | 6 0   | 2 8<br>7 |
| 7 8 0 1<br>6 1 | 8 8<br>1 | 9 0<br>0 | 2 1<br>7 1<br>2 | 2 1<br>7 3<br>1 | AATGCTTTTCAT<br>AGCTTCCAC  | 5 9   | 2 8<br>8 |
| 7 8 0 1<br>6 2 | 8 8<br>5 | 9 0<br>4 | 2 1<br>7 1<br>6 | 2 1<br>7 3<br>5 | AGGGAATGCTT<br>TCATAGCTT   | 3 4   | 2 8<br>9 |
| 7 8 0 1<br>6 3 | 8 8<br>8 | 9 0<br>7 | 2 1<br>7 1<br>7 | 2 1<br>7 3<br>7 | CATAGGGAATG<br>CTTTCATAG   | 9 9   | 2 9<br>0 |

【0 3 7 6】

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

|                |            |            |                 |                 |                           |       |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|----------|
|                |            |            | 9               | 8               |                           |       |          |
| 7 8 0 1<br>6 4 | 8 9<br>6   | 9 1<br>5   | 2 1<br>7 2<br>7 | 2 1<br>7 4<br>6 | CTTTCACATCAT<br>AGGGAATGC | 3 4   | 2 9<br>1 |
| 7 8 0 1<br>6 5 | 9 4<br>0   | 9 5<br>9   | 2 1<br>7 7<br>1 | 2 1<br>7 9<br>0 | CTAATGTAAGC<br>CTATGGAGC  | 5 1   | 2 9<br>2 |
| 7 8 0 1<br>6 6 | 9 8<br>8   | 1 0<br>0 7 | 2 7<br>9 6<br>3 | 2 7<br>9 8<br>2 | CCACAAACTCA<br>TGGACTTCG  | 3 0   | 2 9<br>3 |
| 7 8 0 1<br>6 7 | 1 0<br>3 2 | 1 0<br>5 1 | 2 8<br>0 0<br>7 | 2 8<br>0 2<br>6 | GATCTGCAATG<br>CTGCATTCT  | 5 8   | 2 9<br>4 |
| 7 8 0 1<br>6 8 | 1 0<br>7 8 | 1 0<br>9 7 | N/<br>A         | N/<br>A         | TAAAGAAAATA<br>GTCTCAGTG  | 1 6 0 | 7 0      |
| 7 8 0 1<br>6 9 | 1 1<br>2 3 | 1 1<br>4 2 | 2 9<br>3 8<br>4 | 2 9<br>4 0<br>3 | CATCATCATTC<br>TCTTGATTCT | 6 3   | 2 9<br>5 |
| 7 8 0 1<br>7 0 | 1 1<br>6 7 | 1 1<br>8 6 | 2 9<br>4 2<br>8 | 2 9<br>4 4<br>7 | TTTGTAACAGG<br>CTTCCAGCC  | 4 6   | 2 9<br>6 |
| 7 8 0 1<br>7 1 | 1 2<br>1 6 | 1 2<br>3 5 | N/<br>A         | N/<br>A         | AGCATGCGGCC<br>TCCTGCACG  | 7 3   | 2 9<br>7 |
| 7 8 0 1<br>7 2 | 1 2<br>6 0 | 1 2<br>7 9 | 2 9<br>6 1<br>1 | 2 9<br>6 3<br>0 | CTCATGTAAAC<br>TGTTTTTGGT | 6 2   | 2 9<br>8 |
| 7 8 0 1<br>7 3 | 1 3<br>0 4 | 1 3<br>2 3 | 3 1<br>0 2<br>0 | 3 1<br>0 3<br>9 | ACTTCCCTATG<br>AGCTGGGAA  | 1 3 4 | 2 9<br>9 |
| 7 8 0 1<br>7 4 | 1 3<br>4 8 | 1 3<br>6 7 | 3 1<br>0 6<br>4 | 3 1<br>0 8<br>3 | GGAAAACTTCC<br>TTTGATGAA  | 9 1   | 3 0<br>0 |
| 7 8 0 1<br>7 5 | 1 4<br>1 7 | 1 4<br>3 6 | 3 5<br>3 6<br>4 | 3 5<br>3 8<br>3 | TTGATAACAGT<br>ATTTTTCTG  | 7 5   | 3 0<br>1 |
| 7 8 0 1<br>7 6 | 1 4<br>6 1 | 1 4<br>8 0 | 3 5<br>4 0<br>8 | 3 5<br>4 2<br>7 | TATATGCTTCT<br>GCATTAACT  | 7 8   | 3 0<br>2 |
| 7 8 0 1<br>7 7 | 1 5<br>0 5 | 1 5<br>2 4 | 3 5<br>4 5<br>2 | 3 5<br>4 7<br>1 | TGATTTAGCAT<br>TTTACAGCC  | 1 0 6 | 3 0<br>3 |
| 7 8 0 1        | 1 5        | 1 5        | 3 7             | 3 7             | CTGCTGCCATT               | 5 6   | 3 0      |

【0 3 7 7】

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

|                |            |            |                 |                 |                          |       |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|----------|
| 7 8            | 4 9        | 6 8        | 5 9<br>8        | 6 1<br>7        | ATATCCAGG                |       | 4        |
| 7 8 0 1<br>7 9 | 1 5<br>9 8 | 1 6<br>1 7 | 3 7<br>6 4<br>7 | 3 7<br>6 6<br>6 | GGTAATGATGT<br>CTCATGACG | 6 0   | 3 0<br>5 |
| 7 8 0 1<br>8 0 | 1 6<br>4 5 | 1 6<br>6 4 | 3 7<br>6 9<br>4 | 3 7<br>7 1<br>3 | CAGGCACTATA<br>AAATGTAAA | 9 3   | 3 0<br>6 |
| 7 8 0 1<br>8 1 | 1 6<br>8 9 | 1 7<br>0 8 | 4 1<br>9 2<br>2 | 4 1<br>9 4<br>1 | CTTATGATGAA<br>ATTCTGTAT | 6 0   | 3 0<br>7 |
| 7 8 0 1<br>8 2 | 1 7<br>3 4 | 1 7<br>5 3 | 4 1<br>9 6<br>7 | 4 1<br>9 8<br>6 | TTTGTGAATAT<br>CATTCTTGA | 5 2   | 3 0<br>8 |
| 7 8 0 1<br>8 3 | 1 7<br>7 9 | 1 7<br>9 8 | 5 2<br>6 9<br>3 | 5 2<br>7 1<br>2 | AATCCCAGGAT<br>TTCCAATGA | 7 8   | 3 0<br>9 |
| 7 8 0 1<br>8 4 | 1 7<br>8 6 | 1 8<br>0 5 | 5 2<br>7 0<br>0 | 5 2<br>7 1<br>9 | ATTTCTGAATC<br>CCAGGATTT | 1 1 9 | 3 1<br>0 |
| 7 8 0 1<br>8 5 | 1 7<br>8 9 | 1 8<br>0 8 | 5 2<br>7 0<br>3 | 5 2<br>7 2<br>2 | CACATTTCTGA<br>ATCCCAGGA | 4 1   | 3 1<br>1 |
| 7 8 0 1<br>8 6 | 1 7<br>9 3 | 1 8<br>1 2 | 5 2<br>7 0<br>7 | 5 2<br>7 2<br>6 | AATCCACATTT<br>CTGAATCCC | 7 0   | 3 1<br>2 |
| 7 8 0 1<br>8 7 | 1 7<br>9 6 | 1 8<br>1 5 | 5 2<br>7 1<br>0 | 5 2<br>7 2<br>9 | TTTAATCCACA<br>TTTCTGAAT | 8 0   | 3 1<br>3 |
| 7 8 0 1<br>8 8 | 1 8<br>2 6 | 1 8<br>4 5 | 5 2<br>7 4<br>0 | 5 2<br>7 5<br>9 | TCAGGAAAATG<br>TACAATAGA | 1 2 8 | 3 1<br>4 |
| 7 8 0 1<br>8 9 | 1 8<br>7 3 | 1 8<br>9 2 | 5 2<br>7 8<br>7 | 5 2<br>8 0<br>6 | GAAGCACTGAA<br>TCCATAGCA | 3 4   | 3 1<br>5 |
| 7 8 0 1<br>9 0 | 1 9<br>1 9 | 1 9<br>3 8 | N/<br>A         | N/<br>A         | CCCAGACACTG<br>AATTTCTTG | 5 6   | 3 7      |
| 7 8 0 1<br>9 1 | 1 9<br>6 3 | 1 9<br>8 2 | 5 3<br>0 0<br>3 | 5 3<br>0 2<br>2 | TGAACACATTC<br>TTCTTTGTA | 6 4   | 3 1<br>6 |
| 7 8 0 1<br>9 2 | 2 0<br>0 9 | 2 0<br>2 8 | 5 3<br>0 4      | 5 3<br>0 6      | TATAAGCTGGA<br>AACCAGAAT | 8 6   | 3 1<br>7 |

【0 3 7 8】

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

|                |            |            |                 |                 |                           |       |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|----------|
|                |            |            | 9               | 8               |                           |       |          |
| 7 8 0 1<br>9 3 | 2 0<br>5 3 | 2 0<br>7 2 | N/<br>A         | N/<br>A         | TCTGAAATCCT<br>TTAGTCTGT  | 1 0 6 | 3 1<br>8 |
| 7 8 0 1<br>9 4 | 2 0<br>9 7 | 2 1<br>1 6 | 5 6<br>0 3<br>1 | 5 6<br>0 5<br>0 | CAGCTTAGAAA<br>AAGATGCTG  | 6 6   | 3 1<br>9 |
| 7 8 0 1<br>9 5 | 2 1<br>4 1 | 2 1<br>6 0 | 5 6<br>0 7<br>5 | 5 6<br>0 9<br>4 | GACATTTGATG<br>GAATATTAC  | 4 5   | 3 2<br>0 |
| 7 8 0 1<br>9 6 | 2 1<br>8 5 | 2 2<br>0 4 | N/<br>A         | N/<br>A         | AGAGGTTTAGA<br>AACTGTTGA  | 4 4   | 3 2<br>1 |
| 7 8 0 1<br>9 7 | 2 2<br>2 9 | 2 2<br>4 8 | 5 6<br>2 3<br>7 | 5 6<br>2 5<br>6 | TTTTAAGTAAT<br>CATCCATAG  | 7 0   | 3 2<br>2 |
| 7 8 0 1<br>9 8 | 2 2<br>7 3 | 2 2<br>9 2 | 5 6<br>2 8<br>1 | 5 6<br>3 0<br>0 | ATGATGCTGTT<br>ATTCTGATC  | 7 1   | 3 2<br>3 |
| 7 8 0 1<br>9 9 | 2 3<br>1 7 | 2 3<br>3 6 | 5 6<br>3 2<br>5 | 5 6<br>3 4<br>4 | TTGCTTGATTG<br>GCATCTGCT  | 4 1   | 3 2<br>4 |
| 7 8 0 2<br>0 0 | 2 3<br>5 6 | 2 3<br>7 5 | N/<br>A         | N/<br>A         | CTTTCTCACAT<br>ACCTGACAA  | 5 9   | 3 2<br>5 |
| 7 8 0 2<br>0 1 | 2 3<br>5 9 | 2 3<br>7 8 | N/<br>A         | N/<br>A         | TCTCTTTCTCA<br>CATACCTGA  | 5 0   | 3 2<br>6 |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1 | 4 1<br>3 0 | 8 6<br>6 0<br>6 | 8 6<br>6 2<br>5 | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 3 6   | 2 3<br>5 |

【0 3 7 9】

【表 4 - 1】

表 4

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト LRRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号          | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位  | 配列番号<br>2 終結部位  | 配列 (5' から 3')            | LRRK2 対照% | 配列番号 |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----------|------|
| 6 9 3 4<br>2 8 | 2 3<br>6 1     | 2 3<br>8 0     | 6 1<br>9 8<br>2 | 6 2<br>0 0<br>1 | GCTCTCTTTCT<br>CACATACCT | 2 8       | 7 3  |
| 6 9 3 4        | 5 5            | 5 5            | 1 0             | 1 0             | GCCCATTTCTT              | 2 5       | 8 9  |

【0 3 8 0】

【表 4 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|----------|
| 3 0            | 3 7        | 5 6        | 0 5<br>2 6        | 0 5<br>4 5        | CAACAGAGT                 |       |          |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1 | 4 1<br>3 0 | 8 6<br>6 0<br>6   | 8 6<br>6 2<br>5   | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 2 3   | 2 3<br>5 |
| 7 8 0 2<br>7 6 | 4 9<br>2 9 | 4 9<br>4 8 | 9 3<br>3 9<br>0   | 9 3<br>4 0<br>9   | CTGTGCCATGA<br>TTTTACAAA  | 6 2   | 3 2<br>7 |
| 7 8 0 2<br>7 7 | 4 9<br>7 3 | 4 9<br>9 2 | 9 8<br>1 2<br>1   | 9 8<br>1 4<br>0   | CCCTTAGGGTG<br>TTTTGGACA  | 6 5   | 3 2<br>8 |
| 7 8 0 2<br>7 8 | 5 0<br>1 9 | 5 0<br>3 8 | 9 8<br>1 6<br>7   | 9 8<br>1 8<br>6   | CCTTTTTTTTTG<br>AAAGAAATT | 1 5 4 | 3 2<br>9 |
| 7 8 0 2<br>7 9 | 5 0<br>6 3 | 5 0<br>8 2 | 9 8<br>2 1<br>1   | 9 8<br>2 3<br>0   | TCTAGGAGCTT<br>AAAATACTG  | 1 1 2 | 3 3<br>0 |
| 7 8 0 2<br>8 0 | 5 1<br>0 9 | 5 1<br>2 8 | 9 8<br>2 5<br>7   | 9 8<br>2 7<br>6   | AACCAGCAAAT<br>ATTCTTCTC  | 8 3   | 3 3<br>1 |
| 7 8 0 2<br>8 1 | 5 1<br>6 9 | 5 1<br>8 8 | 9 9<br>1 7<br>5   | 9 9<br>1 9<br>4   | TTCAGAGTTCT<br>CACAATGGG  | 7 2   | 3 3<br>2 |
| 7 8 0 2<br>8 2 | 5 2<br>1 7 | 5 2<br>3 6 | 9 9<br>2 2<br>3   | 9 9<br>2 4<br>2   | CCAAAATCCCA<br>TTGGAAAAT  | 8 8   | 3 3<br>3 |
| 7 8 0 2<br>8 3 | 5 2<br>6 1 | 5 2<br>8 0 | 9 9<br>2 6<br>7   | 9 9<br>2 8<br>6   | AGCATGTAAGG<br>TGAAATCTC  | 8 8   | 3 3<br>4 |
| 7 8 0 2<br>8 4 | 5 3<br>0 5 | 5 3<br>2 4 | 1 0<br>0 1<br>5 7 | 1 0<br>0 1<br>7 6 | GCCAATACATT<br>CTGTTTGGG  | 2 5   | 3 3<br>5 |
| 7 8 0 2<br>8 5 | 5 3<br>4 9 | 5 3<br>6 8 | 1 0<br>0 2<br>0 1 | 1 0<br>0 2<br>2 0 | CAGACAATAAG<br>CTTCAGGAG  | 8 2   | 3 3<br>6 |
| 7 8 0 2<br>8 6 | 5 3<br>9 6 | 5 4<br>1 5 | 1 0<br>0 2<br>4 8 | 1 0<br>0 2<br>6 7 | ATTTTAAAGAA<br>ACTCTCTGG  | 8 6   | 3 3<br>7 |
| 7 8 0 2<br>8 7 | 5 4<br>4 0 | 5 4<br>5 9 | 1 0<br>0 4<br>2 9 | 1 0<br>0 4<br>4 8 | CTTGCCCCAAA<br>AGAATACAG  | 6 9   | 3 3<br>8 |
| 7 8 0 2        | 5 4        | 5 5        | 1 0               | 1 0               | GCAACCCAGGA               | 8 3   | 3 3      |

【0 3 8 1】

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

|                |            |            |                   |                   |                                              |       |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|----------------------------------------------|-------|----------|
| 8 8            | 8 8        | 0 7        | 0 4<br>7 7        | 0 4<br>9 6        | A A C C A T T C T                            |       | 9        |
| 7 8 0 2<br>8 9 | 5 5<br>3 2 | 5 5<br>5 1 | 1 0<br>0 5<br>2 1 | 1 0<br>0 5<br>4 0 | T T T C T T C A A C A<br>G A G T T T C T C   | 1 5 7 | 3 4<br>0 |
| 7 8 0 2<br>9 0 | 5 5<br>3 5 | 5 5<br>5 4 | 1 0<br>0 5<br>2 4 | 1 0<br>0 5<br>4 3 | C C A T T T T C T T C A<br>A C A G A G T T T | 6 4   | 3 4<br>1 |
| 7 8 0 2<br>9 1 | 5 5<br>3 9 | 5 5<br>5 8 | 1 0<br>0 5<br>2 8 | 1 0<br>0 5<br>4 7 | A T G C C C A T T T C<br>T T C A A C A G A   | 5 9   | 3 4<br>2 |
| 7 8 0 2<br>9 2 | 5 5<br>4 2 | 5 5<br>6 1 | 1 0<br>0 5<br>3 1 | 1 0<br>0 5<br>5 0 | A T A A T G C C C A T<br>T T C T T C A A C   | 1 3 5 | 3 4<br>3 |
| 7 8 0 2<br>9 3 | 5 5<br>7 7 | 5 5<br>9 6 | 1 0<br>0 5<br>6 6 | 1 0<br>0 5<br>8 5 | G A T T T T T T G A T<br>G T T C T T C A C   | 6 4   | 3 4<br>4 |
| 7 8 0 2<br>9 4 | 5 6<br>2 2 | 5 6<br>4 1 | N /<br>A          | N /<br>A          | T A A G A G A T C T C<br>C T T C C T C T G   | 7 7   | 3 4<br>5 |
| 7 8 0 2<br>9 5 | 5 6<br>6 6 | 5 6<br>8 5 | 1 0<br>1 3<br>0 4 | 1 0<br>1 3<br>2 3 | A T C T G A G A T A T<br>T G G A A T G G T   | 8 6   | 3 4<br>6 |
| 7 8 0 2<br>9 6 | 5 7<br>1 0 | 5 7<br>2 9 | 1 0<br>1 3<br>4 8 | 1 0<br>1 3<br>6 7 | A C A T A A T A T T T<br>C T A G G C A G G   | 4 8   | 3 4<br>7 |
| 7 8 0 2<br>9 7 | 5 7<br>5 4 | 5 7<br>7 3 | 1 0<br>1 3<br>9 2 | 1 0<br>1 4<br>1 1 | G A G A A A C T C T G<br>G A G C T T G T T   | 1 3 8 | 3 4<br>8 |
| 7 8 0 2<br>9 8 | 5 7<br>9 8 | 5 8<br>1 7 | 1 0<br>6 4<br>8 9 | 1 0<br>6 5<br>0 8 | T C A T A G G C T G C<br>T C G G T A A A C   | 1 0 9 | 3 4<br>9 |
| 7 8 0 2<br>9 9 | 5 8<br>4 2 | 5 8<br>6 1 | 1 0<br>6 5<br>3 3 | 1 0<br>6 5<br>5 2 | G T G A T G T A T G T<br>T T A T T A A A A   | 8 8 * | 3 5<br>0 |
| 7 8 0 3<br>0 0 | 5 8<br>8 6 | 5 9<br>0 5 | 1 1<br>3 0<br>8 3 | 1 1<br>3 1<br>0 2 | G T G G A G G T G G C<br>A A A G C A C C A   | 5 0 * | 3 5<br>1 |
| 7 8 0 3<br>0 1 | 5 9<br>4 6 | 5 9<br>6 5 | 1 1<br>3 1<br>4 3 | 1 1<br>3 1<br>6 2 | C T C C A T C A C C A<br>A C A T C C G G G   | 1 2 1 | 3 5<br>2 |
| 7 8 0 3<br>0 2 | 5 9<br>9 0 | 6 0<br>0 9 | 1 1<br>3 1        | 1 1<br>3 2        | T T G T C C T G C T G<br>A A G C A G G C G   | 1 3 6 | 3 5<br>3 |

【 0 3 8 2 】

10

20

30

40

50



【表 4 - 4】

|                |            |            |                   |                   |                          |       |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|----------|
|                |            |            | 8 7               | 0 6               |                          |       |          |
| 7 8 0 3<br>0 3 | 6 0<br>3 4 | 6 0<br>5 3 | 1 1<br>3 2<br>3 1 | 1 1<br>3 2<br>5 0 | CGTGGAGTGCA<br>ATCCTGTGC | 8 9   | 3 5<br>4 |
| 7 8 0 3<br>0 4 | 6 0<br>7 8 | 6 0<br>9 7 | 1 1<br>8 4<br>1 1 | 1 1<br>8 4<br>3 0 | GTATATAATCA<br>TGGCTGAGT | 6 8   | 3 5<br>5 |
| 7 8 0 3<br>0 5 | 6 1<br>2 2 | 6 1<br>4 1 | 1 1<br>8 4<br>5 5 | 1 1<br>8 4<br>7 4 | GGATACAGTGT<br>GAAAAGCAG | 6 1   | 3 5<br>6 |
| 7 8 0 3<br>0 6 | 6 1<br>6 6 | 6 1<br>8 5 | 1 1<br>8 4<br>9 9 | 1 1<br>8 5<br>1 8 | GAGCAATGCCG<br>TAGTCAGCA | 6 1   | 3 5<br>7 |
| 7 8 0 3<br>0 7 | 6 1<br>7 0 | 6 1<br>8 9 | 1 1<br>8 5<br>0 3 | 1 1<br>8 5<br>2 2 | TACTGAGCAAT<br>GCCGTAGTC | 7 5   | 3 5<br>8 |
| 7 8 0 3<br>0 8 | 6 1<br>7 3 | 6 1<br>9 2 | 1 1<br>8 5<br>0 6 | 1 1<br>8 5<br>2 5 | CAGTACTGAGC<br>AATGCCGTA | 6 1   | 3 5<br>9 |
| 7 8 0 3<br>0 9 | 6 1<br>7 5 | 6 1<br>9 4 | 1 1<br>8 5<br>0 8 | 1 1<br>8 5<br>2 7 | AGCAGTACTGA<br>GCAATGCCG | 5 8   | 3 6<br>0 |
| 7 8 0 3<br>1 0 | 6 1<br>7 7 | 6 1<br>9 6 | 1 1<br>8 5<br>1 0 | 1 1<br>8 5<br>2 9 | ACAGCAGTACT<br>GAGCAATGC | 7 0   | 3 6<br>1 |
| 7 8 0 3<br>1 1 | 6 1<br>8 0 | 6 1<br>9 9 | 1 1<br>8 5<br>1 3 | 1 1<br>8 5<br>3 2 | TCTACAGCAGT<br>ACTGAGCAA | 8 8   | 3 6<br>2 |
| 7 8 0 3<br>1 2 | 6 2<br>1 1 | 6 2<br>3 0 | 1 1<br>8 5<br>4 4 | 1 1<br>8 5<br>6 3 | CTGGTGTGCCC<br>TCTGATGTT | 9 7   | 3 6<br>3 |
| 7 8 0 3<br>1 3 | 6 2<br>5 5 | 6 2<br>7 4 | 1 2<br>4 8<br>8 6 | 1 2<br>4 9<br>0 5 | GTTATAAATGA<br>CATTTCTC  | 7 7   | 3 6<br>4 |
| 7 8 0 3<br>1 4 | 6 2<br>9 9 | 6 3<br>1 8 | 1 2<br>4 9<br>3 0 | 1 2<br>4 9<br>4 9 | ATGTCATAGAG<br>TAGTAAACC | 1 1 1 | 3 6<br>5 |
| 7 8 0 3<br>1 5 | 6 3<br>4 5 | 6 3<br>6 4 | 1 2<br>4 9<br>7 6 | 1 2<br>4 9<br>9 5 | ATTTGGAAACT<br>TCAAACCCT | 6 0   | 3 6<br>6 |
| 7 8 0 3<br>1 6 | 6 3<br>8 9 | 6 4<br>0 8 | N /<br>A          | N /<br>A          | ACTGGATCAGG<br>TAATTTTCC | 6 2   | 3 6<br>7 |

【0 3 8 3】

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

|                |            |            |                   |                   |                          |       |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|----------|
| 7 8 0 3<br>1 7 | 6 4<br>3 3 | 6 4<br>5 2 | 1 2<br>6 5<br>4 9 | 1 2<br>6 5<br>6 8 | TTAATTTCTCA<br>ACCATAGGC | 1 2 0 | 3 6<br>8 |
| 7 8 0 3<br>1 8 | 6 4<br>7 7 | 6 4<br>9 6 | 1 2<br>6 5<br>9 3 | 1 2<br>6 6<br>1 2 | AGAAGTAGGCC<br>TTTCTTGAG | 9 5   | 3 6<br>9 |
| 7 8 0 3<br>1 9 | 6 5<br>2 1 | 6 5<br>4 0 | 1 2<br>9 6<br>6 6 | 1 2<br>9 6<br>8 5 | AGACAGACTAA<br>TTCAGCTGA | 7 8   | 3 7<br>0 |
| 7 8 0 3<br>2 0 | 6 5<br>6 8 | 6 5<br>8 7 | 1 2<br>9 7<br>1 3 | 1 2<br>9 7<br>3 2 | CCATGCATTCA<br>ACAATTACG | 5 7   | 3 7<br>1 |
| 7 8 0 3<br>2 1 | 6 6<br>1 2 | 6 6<br>3 1 | 1 2<br>9 7<br>5 7 | 1 2<br>9 7<br>7 6 | GCCCAGCCAAA<br>TGCTTGCAT | 4 1   | 3 7<br>2 |
| 7 8 0 3<br>2 2 | 6 6<br>5 6 | 6 6<br>7 5 | 1 2<br>9 8<br>0 1 | 1 2<br>9 8<br>2 0 | TTTAAGTCAAG<br>AAATGAGAG | 9 2   | 3 7<br>3 |
| 7 8 0 3<br>2 3 | 6 7<br>0 0 | 6 7<br>1 9 | 1 3<br>2 4<br>1 0 | 1 3<br>2 4<br>2 9 | ATATTCTACTA<br>TCAGCAACT | 9 7   | 3 7<br>4 |
| 7 8 0 3<br>2 4 | 6 7<br>4 4 | 6 7<br>6 3 | 1 3<br>2 4<br>5 4 | 1 3<br>2 4<br>7 3 | CCAGCTTTCCT<br>TTTCAACAG | 1 3 2 | 3 7<br>5 |
| 7 8 0 3<br>2 5 | 6 7<br>8 8 | 6 8<br>0 7 | 1 3<br>2 4<br>9 8 | 1 3<br>2 5<br>1 7 | GTATTGATGAC<br>CAGGAGAGT | 9 2   | 3 7<br>6 |
| 7 8 0 3<br>2 6 | 6 8<br>3 2 | 6 8<br>5 1 | 1 3<br>2 5<br>4 2 | 1 3<br>2 5<br>6 1 | AATCAGTCATC<br>TTTTCTAGG | 9 8   | 3 7<br>7 |
| 7 8 0 3<br>2 7 | 6 8<br>7 6 | 6 8<br>9 5 | N/<br>A           | N/<br>A           | TTTGCTTTGCT<br>TGGAAAAGG | 8 5   | 3 7<br>8 |
| 7 8 0 3<br>2 8 | 6 9<br>2 0 | 6 9<br>3 9 | 1 3<br>4 2<br>5 2 | 1 3<br>4 2<br>7 1 | GCTAACTTGCC<br>ATCAGCGGT | 8 4   | 3 7<br>9 |
| 7 8 0 3<br>2 9 | 6 9<br>6 4 | 6 9<br>8 3 | 1 3<br>7 3<br>6 8 | 1 3<br>7 3<br>8 7 | AAGGAGCAGCT<br>CCTTTAAGC | 6 5   | 3 8<br>0 |
| 7 8 0 3<br>3 0 | 7 0<br>0 8 | 7 0<br>2 7 | 1 3<br>7 4<br>1 2 | 1 3<br>7 4<br>3 1 | ACACATCAATG<br>GAGTACTGA | 5 1   | 3 8<br>1 |
| 7 8 0 3        | 7 0        | 7 0        | 1 3               | 1 3               | CCCCACATTAC              | 1 2 4 | 3 8      |

【0 3 8 4】

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|----------|
| 3 1            | 5 2        | 7 1        | 7 4<br>5 6        | 7 4<br>7 5        | ATTTCTTTC                 |       | 2        |
| 7 8 0 3<br>3 2 | 7 0<br>9 6 | 7 1<br>1 5 | 1 3<br>7 5<br>0 0 | 1 3<br>7 5<br>1 9 | TGGTGAAATCA<br>TTAGAAAAG  | 1 1 9 | 3 8<br>3 |
| 7 8 0 3<br>3 3 | 7 1<br>4 1 | 7 1<br>6 0 | N/<br>A           | N/<br>A           | CATAAGAAAAC<br>AGTTGGCTT  | 6 1   | 3 8<br>4 |
| 7 8 0 3<br>3 4 | 7 1<br>8 5 | 7 2<br>0 4 | 1 4<br>1 5<br>4 6 | 1 4<br>1 5<br>6 5 | AGTGTCTACCA<br>CCACTGTTA  | 1 2 4 | 3 8<br>5 |
| 7 8 0 3<br>3 5 | 7 2<br>2 9 | 7 2<br>4 8 | 1 4<br>1 5<br>9 0 | 1 4<br>1 6<br>0 9 | CACACTTCCAC<br>AACAGGGCT  | 1 1 6 | 3 8<br>6 |
| 7 8 0 3<br>3 6 | 7 2<br>7 3 | 7 2<br>9 2 | 1 4<br>1 6<br>3 4 | 1 4<br>1 6<br>5 3 | GCACGCAGTCT<br>ATTAGTCCA  | 6 0   | 3 8<br>7 |
| 7 8 0 3<br>3 7 | 7 3<br>1 8 | 7 3<br>3 7 | 1 4<br>2 9<br>6 6 | 1 4<br>2 9<br>8 5 | GTTTTGATTCC<br>TTGTTTTCT  | 9 2   | 3 8<br>8 |
| 7 8 0 3<br>3 8 | 7 3<br>6 2 | 7 3<br>8 1 | 1 4<br>3 0<br>1 0 | 1 4<br>3 0<br>2 9 | CTGAAGGCAGA<br>GGGTTTTCA  | 7 8   | 3 8<br>9 |
| 7 8 0 3<br>3 9 | 7 4<br>0 6 | 7 4<br>2 5 | 1 4<br>3 0<br>5 4 | 1 4<br>3 0<br>7 3 | AAAATATGGCC<br>TCCTCCAGT  | 8 2   | 3 9<br>0 |
| 7 8 0 3<br>4 0 | 7 4<br>5 7 | 7 4<br>7 6 | 1 4<br>3 1<br>0 5 | 1 4<br>3 1<br>2 4 | CAAAAGTTGTA<br>AATTACACG  | 7 7   | 3 9<br>1 |
| 7 8 0 3<br>4 1 | 7 5<br>0 1 | 7 5<br>2 0 | N/<br>A           | N/<br>A           | TAAGGCTTCCT<br>AGCTGTGCT  | 8 9   | 3 9<br>2 |
| 7 8 0 3<br>4 2 | 7 5<br>4 5 | 7 5<br>6 4 | 1 4<br>5 1<br>4 8 | 1 4<br>5 1<br>6 7 | TTCAGTATTTT<br>TCCGGTTGT  | 1 2 1 | 3 9<br>3 |
| 7 8 0 3<br>4 3 | 7 5<br>8 9 | 7 6<br>0 8 | 1 4<br>5 7<br>5 8 | 1 4<br>5 7<br>7 7 | CAAACGGTCAA<br>GCAAGATTG  | 1 3 8 | 3 9<br>4 |
| 7 8 0 3<br>4 4 | 7 6<br>3 6 | 7 6<br>5 5 | 1 4<br>5 8<br>0 5 | 1 4<br>5 8<br>2 4 | CAATGTGTTTT<br>TCTAAATTT  | 1 0 2 | 3 9<br>5 |
| 7 8 0 3<br>4 5 | 7 6<br>8 8 | 7 7<br>0 7 | 1 4<br>5 8<br>5 7 | 1 4<br>5 8<br>7 6 | TCTTACTCAAC<br>AGATGTTTCG | 9 2   | 3 9<br>6 |

【0 3 8 5】

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

|                |            |            |                   |                   |                                            |       |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------|----------|
| 7 8 0 3<br>4 6 | 7 7<br>3 2 | 7 7<br>5 1 | 1 4<br>5 9<br>0 1 | 1 4<br>5 9<br>2 0 | G A G G A G A G A A T<br>A A T T T T C C T | 9 1   | 3 9<br>7 |
| 7 8 0 3<br>4 7 | 7 7<br>7 6 | 7 7<br>9 5 | 1 4<br>5 9<br>4 5 | 1 4<br>5 9<br>6 4 | G A G T A C C C T T T<br>C C A T G T G A A | 3 4   | 3 9<br>8 |
| 7 8 0 3<br>4 8 | 7 8<br>2 2 | 7 8<br>4 1 | 1 4<br>5 9<br>9 1 | 1 4<br>6 0<br>1 0 | A A A A T A A T A A C<br>A T T C C T T C A | 9 6   | 3 9<br>9 |
| 7 8 0 3<br>4 9 | 7 8<br>6 7 | 7 8<br>8 6 | 1 4<br>6 0<br>3 6 | 1 4<br>6 0<br>5 5 | A A A A T A C A C A T<br>T T A C T G G T A | 1 1 5 | 4 0<br>0 |
| 7 8 0 3<br>5 0 | 7 9<br>1 2 | 7 9<br>3 1 | 1 4<br>6 0<br>8 1 | 1 4<br>6 1<br>0 0 | C T G G T A T T T A T<br>A A G A A A T A T | 9 1   | 4 0<br>1 |
| 7 8 0 3<br>5 1 | 7 9<br>6 0 | 7 9<br>7 9 | 1 4<br>6 1<br>2 9 | 1 4<br>6 1<br>4 8 | A T T A G G T A C T T<br>C A C A G A T T T | 1 4 0 | 4 0<br>2 |

【0 3 8 6】

【表 5 - 1】

表 5

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト L  
R R K 2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号          | 配列<br>番号<br>1 開<br>始部<br>位 | 配列<br>番号<br>1 終<br>結部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 開<br>始部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 終<br>結部<br>位 | 配列 (5' から 3')                              | L R R<br>K 2 対<br>照% | 配列<br>番号 |
|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|----------------------|----------|
| 6 9 3 4<br>2 8 | 2 3<br>6 1                 | 2 3<br>8 0                 | 6 1<br>9 8<br>2            | 6 2<br>0 0<br>1            | G C T C T C T T T C T<br>C A C A T A C C T | 3 0                  | 7 3      |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1                 | 4 1<br>3 0                 | 8 6<br>6 0<br>6            | 8 6<br>6 2<br>5            | G T T T C A T T C G G<br>T T A T A A G G C | 3 9                  | 2 3<br>5 |
| 7 8 0 3<br>5 2 | 8 0<br>0 4                 | 8 0<br>2 3                 | 1 4<br>6 1<br>7 3          | 1 4<br>6 1<br>9 2          | A A C A A A A A A T T<br>A T C G G C C T T | 7 9                  | 4 0<br>3 |
| 7 8 0 3<br>5 3 | 8 0<br>5 2                 | 8 0<br>7 1                 | 1 4<br>6 2<br>2 1          | 1 4<br>6 2<br>4 0          | C T T A A G C A C A G<br>A A T T T A A A A | 9 4                  | 4 0<br>4 |
| 7 8 0 3        | 8 0                        | 8 1                        | 1 4                        | 1 4                        | A T A C C G T G C A G                      | 9 1                  | 4 0      |

【0 3 8 7】

【表 5 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                          |       |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|----------|
| 5 4            | 9 6        | 1 5        | 6 2<br>6 5        | 6 2<br>8 4        | ATTTCTAGA                |       | 5        |
| 7 8 0 3<br>5 5 | 8 1<br>4 0 | 8 1<br>5 9 | 1 4<br>6 3<br>0 9 | 1 4<br>6 3<br>2 8 | AAGAAGGAATA<br>CATTACATG | 1 4 8 | 4 0<br>6 |
| 7 8 0 3<br>5 6 | 8 1<br>8 6 | 8 2<br>0 5 | 1 4<br>6 3<br>5 5 | 1 4<br>6 3<br>7 4 | TTTGAATATTT<br>ACAAGCATA | 1 6 3 | 4 0<br>7 |
| 7 8 0 3<br>5 7 | 8 2<br>0 1 | 8 2<br>2 0 | 1 4<br>6 3<br>7 0 | 1 4<br>6 3<br>8 9 | ATTAGTGCAAA<br>TTCATTTGA | 7 9   | 4 0<br>8 |
| 7 8 0 3<br>5 8 | 8 2<br>0 6 | 8 2<br>2 5 | 1 4<br>6 3<br>7 5 | 1 4<br>6 3<br>9 4 | ACTTTATTAGT<br>GCAAATTCA | 1 1 8 | 4 0<br>9 |
| 7 8 0 3<br>5 9 | 8 2<br>1 1 | 8 2<br>3 0 | 1 4<br>6 3<br>8 0 | 1 4<br>6 3<br>9 9 | AAAGGACTTTA<br>TTAGTGCAA | 4 8   | 4 1<br>0 |
| 7 8 0 3<br>6 0 | 8 2<br>1 6 | 8 2<br>3 5 | 1 4<br>6 3<br>8 5 | 1 4<br>6 4<br>0 4 | CCAACAAAGGA<br>CTTTATTAG | 7 5   | 4 1<br>1 |
| 7 8 0 3<br>6 1 | 8 2<br>2 1 | 8 2<br>4 0 | 1 4<br>6 3<br>9 0 | 1 4<br>6 4<br>0 9 | ACATACCAACA<br>AAGGACTTT | 9 8   | 4 1<br>2 |
| 7 8 0 3<br>6 2 | 8 2<br>3 1 | 8 2<br>5 0 | 1 4<br>6 4<br>0 0 | 1 4<br>6 4<br>1 9 | AAGAGAATTCA<br>CATACCAAC | 1 6 4 | 4 1<br>3 |
| 7 8 0 3<br>6 3 | 8 2<br>7 5 | 8 2<br>9 4 | 1 4<br>6 4<br>4 4 | 1 4<br>6 4<br>6 3 | AATTGAGTGAA<br>GTTGTGTAA | 1 3 3 | 4 1<br>4 |
| 7 8 0 3<br>6 4 | 8 3<br>1 9 | 8 3<br>3 8 | 1 4<br>6 4<br>8 8 | 1 4<br>6 5<br>0 7 | ATGTCATGTTT<br>TTTCATTAG | 1 5 7 | 4 1<br>5 |
| 7 8 0 3<br>6 5 | 8 3<br>6 4 | 8 3<br>8 3 | 1 4<br>6 5<br>3 3 | 1 4<br>6 5<br>5 2 | AAAGAGAGTTT<br>CTGTGTCTT | 1 4 6 | 4 1<br>6 |
| 7 8 0 3<br>6 6 | 8 4<br>0 8 | 8 4<br>2 7 | 1 4<br>6 5<br>7 7 | 1 4<br>6 5<br>9 6 | ACAACTCTATT<br>ATGTCTAGG | 1 6 1 | 4 1<br>7 |
| 7 8 0 3<br>6 7 | 8 4<br>5 2 | 8 4<br>7 1 | 1 4<br>6 6<br>2 1 | 1 4<br>6 6<br>4 0 | TATACAAAATT<br>CAGGGTATC | 9 4   | 4 1<br>8 |
| 7 8 0 3        | 8 5        | 8 5        | 1 4               | 1 4               | TAGTGGTATGA              | 1 0 7 | 4 1      |

【0 3 8 8】

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|----------|
| 6 8            | 1 5        | 3 4        | 6 6<br>8 4        | 6 7<br>0 3        | ATAAAAAAA                 |       | 9        |
| 7 8 0 3<br>6 9 | 8 5<br>6 1 | 8 5<br>8 0 | 1 4<br>6 7<br>3 0 | 1 4<br>6 7<br>4 9 | AGATGAATATA<br>AGCATTAGA  | 9 8   | 4 2<br>0 |
| 7 8 0 3<br>7 0 | 8 6<br>0 5 | 8 6<br>2 4 | 1 4<br>6 7<br>7 4 | 1 4<br>6 7<br>9 3 | TATCTGAATGA<br>TG TAGGATC | 1 1 8 | 4 2<br>1 |
| 7 8 0 3<br>7 1 | 8 6<br>5 0 | 8 6<br>6 9 | 1 4<br>6 8<br>1 9 | 1 4<br>6 8<br>3 8 | G TAGGAGCTGT<br>GGAATTCTA | 1 2 5 | 4 2<br>2 |
| 7 8 0 3<br>7 2 | 8 6<br>9 4 | 8 7<br>1 3 | 1 4<br>6 8<br>6 3 | 1 4<br>6 8<br>8 2 | CTTCAGCAACT<br>GAAAAGTGT  | 1 3 2 | 4 2<br>3 |
| 7 8 0 3<br>7 3 | 8 7<br>4 1 | 8 7<br>6 0 | 1 4<br>6 9<br>1 0 | 1 4<br>6 9<br>2 9 | CTAGGGTGGCA<br>GATATTTTT  | 1 2 6 | 4 2<br>4 |
| 7 8 0 3<br>7 4 | 8 7<br>8 5 | 8 8<br>0 4 | 1 4<br>6 9<br>5 4 | 1 4<br>6 9<br>7 3 | TATTGTGGTAA<br>GCTATGTAA  | 1 0 6 | 4 2<br>5 |
| 7 8 0 3<br>7 5 | 8 8<br>2 9 | 8 8<br>4 8 | 1 4<br>6 9<br>9 8 | 1 4<br>7 0<br>1 7 | AAATGACCTCA<br>AATTATTAC  | 8 4   | 4 2<br>6 |
| 7 8 0 3<br>7 6 | 8 8<br>7 3 | 8 8<br>9 2 | 1 4<br>7 0<br>4 2 | 1 4<br>7 0<br>6 1 | GGTCAGGGCCA<br>AAGAATTTA  | 1 3 0 | 4 2<br>7 |
| 7 8 0 3<br>7 7 | 8 9<br>1 7 | 8 9<br>3 6 | 1 4<br>7 0<br>8 6 | 1 4<br>7 1<br>0 5 | ACTAGTTGTCC<br>TATCACAGG  | 8 1   | 4 2<br>8 |
| 7 8 0 3<br>7 8 | 8 9<br>6 2 | 8 9<br>8 1 | 1 4<br>7 1<br>3 1 | 1 4<br>7 1<br>5 0 | GTTTTTCACATA<br>GTAAAATGC | 4 7   | 4 2<br>9 |
| 7 8 0 3<br>7 9 | 9 0<br>0 6 | 9 0<br>2 5 | 1 4<br>7 1<br>7 5 | 1 4<br>7 1<br>9 4 | TCATCTTTAAG<br>AATTTGATT  | 9 4   | 4 3<br>0 |
| 7 8 0 3<br>8 0 | 9 0<br>5 0 | 9 0<br>6 9 | 1 4<br>7 2<br>1 9 | 1 4<br>7 2<br>3 8 | ATAACAAGTTA<br>AAGCATAGC  | 5 8   | 4 3<br>1 |
| 7 8 0 3<br>8 1 | 9 0<br>9 4 | 9 1<br>1 3 | 1 4<br>7 2<br>6 3 | 1 4<br>7 2<br>8 2 | CTGGAACAAAG<br>AGCTCTATT  | 9 7   | 4 3<br>2 |
| 7 8 0 3        | 9 1        | 9 1        | 1 4               | 1 4               | CTTTGGTAAAA               | 1 2 5 | 4 3      |

【0 3 8 9】

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

|                |            |            |                   |                   |                          |       |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|----------|
| 8 2            | 4 3        | 6 2        | 7 3<br>1 2        | 7 3<br>3 1        | AAAATTGCA                |       | 3        |
| 7 8 0 3<br>8 3 | 9 1<br>8 3 | 9 2<br>0 2 | 1 4<br>7 3<br>5 2 | 1 4<br>7 3<br>7 1 | ATTATTCCATT<br>TAAATATGG | 1 2 5 | 4 3<br>4 |
| 7 8 0 3<br>8 4 | 9 1<br>8 8 | 9 2<br>0 7 | 1 4<br>7 3<br>5 7 | 1 4<br>7 3<br>7 6 | CCTTTATTATT<br>CCATTTAAA | 7 7   | 4 3<br>5 |
| 7 8 0 3<br>8 5 | 9 1<br>9 3 | 9 2<br>1 2 | 1 4<br>7 3<br>6 2 | 1 4<br>7 3<br>8 1 | AAAAACCTTTA<br>TTATTCCAT | 9 3   | 4 3<br>6 |
| 7 8 0 3<br>8 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 2<br>2 2<br>5   | 8 2<br>2 4<br>4   | CCTCTTTCAGT<br>TTATTGTGA | 8 7   | 4 3<br>7 |
| 7 8 0 3<br>8 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 2<br>3 6<br>5   | 8 2<br>3 8<br>4   | ATAGTTGACAG<br>GAATTTATA | 7 1   | 4 3<br>8 |
| 7 8 0 3<br>8 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 2<br>5 0<br>5   | 8 2<br>5 2<br>4   | GTTTAGTGGA<br>GTATTAAGG  | 5 1   | 4 3<br>9 |
| 7 8 0 3<br>8 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 2<br>6 4<br>5   | 8 2<br>6 6<br>4   | TATATGATAAC<br>ATCACACAT | 1 0 6 | 4 4<br>0 |
| 7 8 0 3<br>9 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 2<br>7 8<br>5   | 8 2<br>8 0<br>4   | TTCCATAGAAC<br>ACTCTTTAT | 2 1 9 | 4 4<br>1 |
| 7 8 0 3<br>9 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 2<br>9 2<br>5   | 8 2<br>9 4<br>4   | AGGAAATTATG<br>CTGTGTTAC | 1 0 8 | 4 4<br>2 |
| 7 8 0 3<br>9 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 3<br>0 6<br>5   | 8 3<br>0 8<br>4   | AGAAAAATGGT<br>TTATTTAAG | 9 6   | 4 4<br>3 |
| 7 8 0 3<br>9 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 9<br>0 4<br>3   | 7 9<br>0 6<br>2   | ACACTGACCAT<br>ACACAAGCT | 1 0 0 | 4 4<br>4 |
| 7 8 0 3<br>9 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>3 1<br>4 2 | 1 4<br>3 1<br>6 1 | GCCTAGCTGTG<br>CTGTCATCA | 1 2 6 | 4 4<br>5 |
| 7 8 0 3<br>9 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>3 2<br>8 2 | 1 4<br>3 3<br>0 1 | TACCAGTCTTA<br>TGTTTCACT | 1 0 8 | 4 4<br>6 |
| 7 8 0 3        | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4               | 1 4               | ATTTCCCATTT              | 6 2   | 4 4      |

【0 3 9 0】

10

20

30

40

50

【表 5 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |          |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|----------|
| 9 7            | A       | A       | 3 4<br>2 2        | 3 4<br>4 1        | TTGCCTTAG                 |       | 7        |
| 7 8 0 3<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 5<br>6 5 | 1 4<br>3 5<br>8 4 | TGTATTGCTGC<br>AAGAAAAAA  | 9 0   | 4 4<br>8 |
| 7 8 0 3<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 7<br>0 5 | 1 4<br>3 7<br>2 4 | ACGCAAATATA<br>TTTATGCAG  | 7 4   | 4 4<br>9 |
| 7 8 0 4<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 8<br>4 5 | 1 4<br>3 8<br>6 4 | ATGTTCAAAAC<br>ATTCATTAT  | 1 3 7 | 4 5<br>0 |
| 7 8 0 4<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 9<br>8 5 | 1 4<br>4 0<br>0 4 | TAATAGTTTAC<br>AGTCATTAA  | 1 1 1 | 4 5<br>1 |
| 7 8 0 4<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 1<br>2 5 | 1 4<br>4 1<br>4 4 | TATAACTTTCAG<br>TTATAAGCA | 9 2   | 4 5<br>2 |
| 7 8 0 4<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 2<br>6 5 | 1 4<br>4 2<br>8 4 | AGACAAGCAAG<br>ATCTGGTAG  | 1 1 8 | 4 5<br>3 |
| 7 8 0 4<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 4<br>0 5 | 1 4<br>4 4<br>2 4 | ACAGGAGCTAA<br>CATTTCAA   | 1 2 3 | 4 5<br>4 |
| 7 8 0 4<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 5<br>5 3 | 1 4<br>4 5<br>7 2 | AACCGTCTTGG<br>AGTTTATAT  | 5 6   | 4 5<br>5 |
| 7 8 0 4<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 6<br>9 4 | 1 4<br>4 7<br>1 3 | TATACTGATAC<br>TATGTCAA   | 1 9 3 | 4 5<br>6 |
| 7 8 0 4<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 8<br>3 4 | 1 4<br>4 8<br>5 3 | CAGTATTTATA<br>CATTACCCT  | 1 5 0 | 4 5<br>7 |
| 7 8 0 4<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 9<br>7 4 | 1 4<br>4 9<br>9 3 | TTTTCTAGGTG<br>ACCCTTCAA  | 1 1 9 | 4 5<br>8 |
| 7 8 0 4<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>5 1<br>6 8 | 1 4<br>5 1<br>8 7 | CCTTTCTGCTT<br>TTGTGTACC  | 9 3   | 4 5<br>9 |
| 7 8 0 4<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>5 3<br>1 0 | 1 4<br>5 3<br>2 9 | AAGTTCTTTAC<br>ACTATAAAC  | 1 1 2 | 4 6<br>0 |
| 7 8 0 4        | N/<br>A | N/<br>A | 1 4               | 1 4               | GACATTATGTA               | 8 0   | 4 6      |

【0 3 9 1】

10

20

30

40

50



【表 5 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                                            |       |          |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------|----------|
| 1 1            | A       | A       | 5 4<br>5 0        | 5 4<br>6 9        | G A T A T A G A T                          |       | 1        |
| 7 8 0 4<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>5 5<br>9 7 | 1 4<br>5 6<br>1 6 | A T T A T T A T T T A<br>T A A A A A A C T | 1 2 4 | 4 6<br>2 |
| 7 8 0 4<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>5 7<br>4 0 | 1 4<br>5 7<br>5 9 | T G T A T C T C T A G<br>A A A A A G A A A | 1 1 1 | 4 6<br>3 |
| 7 8 0 4<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>6 2        | 3 8<br>8 1        | A A T C A C A G T C A<br>G A G G T T C C T | 1 2 0 | 4 6<br>4 |
| 7 8 0 4<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>2 2        | 4 1<br>4 1        | C C C T T T T C C A A<br>A C T A T T C A T | 1 1 9 | 4 6<br>5 |
| 7 8 0 4<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>5 7        | 4 1<br>7 6        | G T G A C A A A G T T<br>G C A T T T T A T | 1 0 8 | 4 6<br>6 |
| 7 8 0 4<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>7 4        | 4 1<br>9 3        | T C T A C A A G A G T<br>T T G C T A G T G | 9 7   | 4 6<br>7 |
| 7 8 0 4<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>8 5        | 4 2<br>0 4        | A A G T G C T G A A C<br>T C T A C A A G A | 1 3 4 | 4 6<br>8 |
| 7 8 0 4<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 9<br>8 6        | 7 0<br>0 5        | C T C T C A C T T C G<br>C T A T G A C A G | 1 1 6 | 4 6<br>9 |
| 7 8 0 4<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>5 7        | 7 5<br>7 6        | A A C C G T C A A T T<br>T T C T A A A G A | 1 1 0 | 4 7<br>0 |
| 7 8 0 4<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>4 2        | 7 8<br>6 1        | C T A T T C A A T T A<br>A A A G C T T A T | 1 2 2 | 4 7<br>1 |
| 7 8 0 4<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 0<br>0 2        | 8 0<br>2 1        | C T C A A G G A A A A<br>A A C C T G T T T | 1 2 5 | 4 7<br>2 |
| 7 8 0 4<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>6 3        | 8 2<br>8 2        | A A A G G C G G C A A<br>T T T C T G A T A | 1 3 0 | 4 7<br>3 |
| 7 8 0 4<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>9 1        | 8 8<br>1 0        | T A T A C T T G A C A<br>T G G T C A A A A | 1 7 7 | 4 7<br>4 |
| 7 8 0 4<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 8<br>2 0        | 8 8<br>3 9        | C T C C A A T T C A T<br>T C T A T T A T A | 8 9   | 4 7<br>5 |
| 7 8 0 4<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 2<br>8   | 1 1<br>0 4<br>7   | A A C A T A G C T G G<br>T A A A A T T A C | 1 4 3 | 4 7<br>6 |
| 7 8 0 4<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 7<br>7   | 1 1<br>9 9<br>6   | A A A C A T T C A A T<br>G A A T A G A A G | 8 6   | 4 7<br>7 |
| 7 8 0 4<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 5<br>5   | 1 2<br>1 7<br>4   | A C G G A A G A A A T<br>T T T T C T T C A | 1 1 6 | 4 7<br>8 |

【0 3 9 2】

10

20

30

40

50

## 【表 6 - 1】

表 6

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L

RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3' )            | LRR<br>K2 対照% | 配列番号    |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|---------------|---------|
| 6934<br>28 | 23<br>61       | 23<br>80       | 61<br>98<br>2  | 62<br>00<br>1  | GCTCTCTTTCT<br>CACATACCT  | 38            | 73      |
| 7802<br>54 | 41<br>11       | 41<br>30       | 86<br>60<br>6  | 86<br>62<br>5  | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 18            | 23<br>5 |
| 7804<br>29 | N/<br>A        | N/<br>A        | 12<br>24<br>4  | 12<br>26<br>3  | CCAGTCTTCGA<br>TTCTCTGCC  | 135           | 47<br>9 |
| 7804<br>30 | N/<br>A        | N/<br>A        | 12<br>35<br>3  | 12<br>37<br>2  | TTGGCTTTACA<br>TTATTGGAA  | 41            | 48<br>0 |
| 7804<br>31 | N/<br>A        | N/<br>A        | 12<br>76<br>1  | 12<br>78<br>0  | GTGGCCGTTGC<br>TCACGCCTG  | 130           | 48<br>1 |
| 7804<br>32 | N/<br>A        | N/<br>A        | 12<br>91<br>0  | 12<br>92<br>9  | TCTTAGACATG<br>TTGATATAT  | 136           | 48<br>2 |
| 7804<br>33 | N/<br>A        | N/<br>A        | 14<br>79<br>1  | 14<br>81<br>0  | TCTTAGCAGGA<br>CTGATGAGG  | 75            | 48<br>3 |
| 7804<br>34 | N/<br>A        | N/<br>A        | 15<br>59<br>2  | 15<br>61<br>1  | CAAATCAATTC<br>ATTACCAAG  | 91            | 48<br>4 |
| 7804<br>35 | N/<br>A        | N/<br>A        | 15<br>87<br>4  | 15<br>89<br>3  | GCTCTAGATCT<br>TTATAAATG  | 102           | 48<br>5 |
| 7804<br>36 | N/<br>A        | N/<br>A        | 16<br>25<br>8  | 16<br>27<br>7  | TACTTTTCCCA<br>GTATAAGCC  | 114           | 48<br>6 |
| 7804<br>37 | N/<br>A        | N/<br>A        | 16<br>44<br>4  | 16<br>46<br>4  | CCTTATGCCTT<br>GTTAAGCAA  | 84            | 48<br>7 |

## 【0393】

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

|                |         |         | 8               | 7               |                            |       |          |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|----------------------------|-------|----------|
| 7 8 0 4<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 6<br>8 9<br>9 | 1 6<br>9 1<br>8 | GAAATTAGACT<br>GGTAAACTG   | 1 1 3 | 4 8<br>8 |
| 7 8 0 4<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 6<br>9 2<br>0 | 1 6<br>9 3<br>9 | ATCCCATTTCTG<br>GGAAGCTGCA | 6 1   | 4 8<br>9 |
| 7 8 0 4<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 7<br>2 9<br>4 | 1 7<br>3 1<br>3 | TTGTATTCCTT<br>GCAAAAATGT  | 1 2 3 | 4 9<br>0 |
| 7 8 0 4<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 7<br>4 5<br>1 | 1 7<br>4 7<br>0 | TTAGTTGCAAG<br>ATAGAACAT   | 8 2   | 4 9<br>1 |
| 7 8 0 4<br>4 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 7<br>7 9<br>6 | 1 7<br>8 1<br>5 | ATGGTCTAGTT<br>TCCACAGTA   | 4 4   | 4 9<br>2 |
| 7 8 0 4<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 8<br>0 2<br>5 | 1 8<br>0 4<br>4 | AGTAAGTTCCA<br>TTTGGAGTC   | 6 1   | 4 9<br>3 |
| 7 8 0 4<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 8<br>2 7<br>9 | 1 8<br>2 9<br>8 | GGGAAATTCTA<br>GAGAAAAGT   | 6 4   | 4 9<br>4 |
| 7 8 0 4<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 8<br>4 3<br>9 | 1 8<br>4 5<br>8 | TGTGAAGCAGC<br>CCTTCCTAA   | 1 2 8 | 4 9<br>5 |
| 7 8 0 4<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>1 1<br>4 | 1 9<br>1 3<br>3 | ACTTCAGGTCA<br>CACCTTCAT   | 6 6   | 4 9<br>6 |
| 7 8 0 4<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>5 0<br>2 | 1 9<br>5 2<br>1 | CACATCAAATT<br>AATTTCTTC   | 9 5   | 4 9<br>7 |
| 7 8 0 4<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>5 5<br>3 | 1 9<br>5 7<br>2 | AAACAGAATAT<br>GAACCATTA   | 1 2 9 | 4 9<br>8 |
|                |         |         | 1 9<br>5 8<br>3 | 1 9<br>6 0<br>2 |                            |       |          |
| 7 8 0 4<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>5 5<br>6 | 1 9<br>5 7<br>5 | ACAAAACAGAA<br>TATGAACCA   | 7 1   | 4 9<br>9 |
|                |         |         | 1 9<br>5 8      | 1 9<br>6 0      |                            |       |          |

【0 3 9 4】

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|----------|
|                |         |         | 6               | 5               |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>5 5<br>9 | 1 9<br>5 7<br>8 | AAAACAAAACA<br>GAATATGAA | 1 4 3 | 5 0<br>0 |
|                |         |         | 1 9<br>5 8<br>9 | 1 9<br>6 0<br>8 |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>5 6<br>2 | 1 9<br>5 8<br>1 | TACAAAACAAA<br>ACAGAATAT | 1 9 0 | 5 0<br>1 |
|                |         |         | 1 9<br>5 9<br>2 | 1 9<br>6 1<br>1 |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>9 5<br>3 | 1 9<br>9 7<br>2 | TGTGGATAAGA<br>AAACATTGT | 1 1 9 | 5 0<br>2 |
| 7 8 0 4<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 2 0<br>1 9<br>5 | 2 0<br>2 1<br>4 | TCTTGACTTTT<br>GCATTATGA | 7 6   | 5 0<br>3 |
| 7 8 0 4<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 2 0<br>4 5<br>4 | 2 0<br>4 7<br>3 | AAATGTTAACT<br>GTTCTTTTT | 6 0   | 5 0<br>4 |
|                |         |         | 2 2<br>5 8<br>3 | 2 2<br>6 0<br>2 |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 2 0<br>7 1<br>3 | 2 0<br>7 3<br>2 | TCAGCTATGAC<br>CTGTTTCCT | 3 4   | 5 0<br>5 |
| 7 8 0 4<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 2 0<br>7 1<br>6 | 2 0<br>7 3<br>5 | AAATCAGCTAT<br>GACCTGTTT | 1 2 8 | 5 0<br>6 |
| 7 8 0 4<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 2 1<br>4 9<br>3 | 2 1<br>5 1<br>2 | GTAAAAAATAC<br>TATGCTGTT | 8 7   | 5 0<br>7 |
| 7 8 0 4<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 2 2<br>3 3<br>9 | 2 2<br>3 5<br>8 | CAAACATTAAC<br>AATTTTGCT | 1 1 8 | 5 0<br>8 |
| 7 8 0 4<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 2 3<br>3 9<br>6 | 2 3<br>4 1<br>5 | ACCTCTAATAA<br>ATTGTGCTG | 7 3   | 5 0<br>9 |
| 7 8 0 4<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 2 3<br>6 4      | 2 3<br>6 5      | GCATGGAATAG<br>TAAAGGCCC | 6 1   | 5 1<br>0 |

【 0 3 9 5 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|----------|
|                |         |         | 0               | 9               |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 2 3<br>9 7<br>0 | 2 3<br>9 8<br>9 | ATTGCTAGGTA<br>GAGAAGTTA | 5 0   | 5 1<br>1 |
| 7 8 0 4<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 2 4<br>4 5<br>2 | 2 4<br>4 7<br>1 | TCTAATAAATG<br>ACCAAGTTA | 7 6   | 5 1<br>2 |
| 7 8 0 4<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 2 4<br>6 3<br>3 | 2 4<br>6 5<br>2 | GAACTTTATAT<br>ATAGTTATC | 9 2   | 5 1<br>3 |
| 7 8 0 4<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 2 4<br>9 1<br>6 | 2 4<br>9 3<br>5 | CTTGTGGGAAA<br>GCATGAATC | 6 7   | 5 1<br>4 |
| 7 8 0 4<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>0 8<br>2 | 2 5<br>1 0<br>1 | TCCAACAGTTA<br>ACGATCATT | 5 1   | 5 1<br>5 |
| 7 8 0 4<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>2 7<br>3 | 2 5<br>2 9<br>2 | GATATAATCAT<br>GATACTAGA | 5 7   | 5 1<br>6 |
| 7 8 0 4<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>4 3<br>3 | 2 5<br>4 5<br>2 | CAGTTTTAGTC<br>ATATAACAA | 1 0 8 | 5 1<br>7 |
| 7 8 0 4<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>4 3<br>5 | 2 5<br>4 5<br>4 | TACAGTTTTAG<br>TCATATAAC | 1 5 5 | 5 1<br>8 |
| 7 8 0 4<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>6 3<br>7 | 2 5<br>6 5<br>6 | ATATGTATATT<br>TATATACAT | 1 7 1 | 5 1<br>9 |
|                |         |         | 2 5<br>6 6<br>7 | 2 5<br>6 8<br>6 |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5<br>6 9<br>7 | 2 5<br>7 1<br>6 |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5<br>7 2<br>7 | 2 5<br>7 4<br>6 |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>6 4<br>0 | 2 5<br>6 5<br>9 | TAAATATGTAT<br>ATTTATATA | 1 4 9 | 5 2<br>0 |
|                |         |         | 2 5<br>6 7      | 2 5<br>6 8      |                          |       |          |

【0 3 9 6】

10

20

30

40

【表 6 - 5】

|                |         |         |                      |                      |                          |                   |
|----------------|---------|---------|----------------------|----------------------|--------------------------|-------------------|
|                |         |         | 0<br>2 5<br>7 0<br>0 | 9<br>2 5<br>7 1<br>9 |                          |                   |
|                |         |         | 2 5<br>7 3<br>0      | 2 5<br>7 4<br>9      |                          |                   |
|                |         |         | 2 5<br>7 9<br>4      | 2 5<br>8 1<br>3      |                          |                   |
|                |         |         | 2 5<br>8 5<br>8      | 2 5<br>8 7<br>7      |                          |                   |
| 7 8 0 4<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>6 4<br>3      | 2 5<br>6 6<br>2      | GTATAAATATG<br>TATATTTAT | 1 6 3<br>5 2<br>1 |
|                |         |         | 2 5<br>6 7<br>3      | 2 5<br>6 9<br>2      |                          |                   |
|                |         |         | 2 5<br>7 0<br>3      | 2 5<br>7 2<br>2      |                          |                   |
|                |         |         | 2 5<br>7 3<br>3      | 2 5<br>7 5<br>2      |                          |                   |
|                |         |         | 2 5<br>7 9<br>7      | 2 5<br>8 1<br>6      |                          |                   |
|                |         |         | 2 5<br>8 6<br>1      | 2 5<br>8 8<br>0      |                          |                   |
| 7 8 0 4<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>6 4<br>6      | 2 5<br>6 6<br>5      | TGTGTATAAAT<br>ATGTATATT | 9 6<br>5 2<br>2   |
|                |         |         | 2 5<br>6 7<br>6      | 2 5<br>6 9<br>5      |                          |                   |
|                |         |         | 2 5<br>7 0<br>6      | 2 5<br>7 2<br>5      |                          |                   |
|                |         |         | 2 5<br>7 3           | 2 5<br>7 5           |                          |                   |

【0 3 9 7】

10

20

30

40

50

【表 6 - 6】

|                |         |         |     |     |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-----|-----|--------------------------|-------|----------|
|                |         |         | 6   | 5   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 8 0 | 8 1 |                          |       |          |
|                |         |         | 0   | 9   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 8 6 | 8 8 |                          |       |          |
|                |         |         | 4   | 3   |                          |       |          |
|                |         |         |     |     |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5 | 2 5 | ATCTGTGTATA<br>AATATGTAT | 1 0 6 | 5 2<br>3 |
|                |         |         | 6 4 | 6 6 |                          |       |          |
|                |         |         | 9   | 8   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 6 7 | 6 9 |                          |       |          |
|                |         |         | 9   | 8   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 7 0 | 7 2 |                          |       |          |
|                |         |         | 9   | 8   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 7 3 | 7 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 9   | 8   |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5 | 2 5 | TACATCTGTGT<br>ATAAATATG | 1 3 8 | 5 2<br>4 |
|                |         |         | 8 0 | 8 2 |                          |       |          |
|                |         |         | 3   | 2   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 8 6 | 8 8 |                          |       |          |
|                |         |         | 7   | 6   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 6 5 | 6 7 |                          |       |          |
|                |         |         | 2   | 1   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 6 8 | 7 0 |                          |       |          |
|                |         |         | 2   | 1   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 7 1 | 7 3 |                          |       |          |
|                |         |         | 2   | 1   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 7 4 | 7 6 |                          |       |          |
|                |         |         | 2   | 1   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 8 0 | 8 2 |                          |       |          |
|                |         |         | 6   | 5   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 8 7 | 8 8 |                          |       |          |

10

20

30

40

【0 3 9 8】

50

【表 6 - 7】

|                |         |         |     |     |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-----|-----|--------------------------|-------|----------|
|                |         |         | 0   | 9   |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5 | 2 5 | ATATACATCTG<br>TGTATAAAT | 1 7 9 | 5 2<br>5 |
|                |         |         | 6 5 | 6 7 |                          |       |          |
|                |         |         | 5   | 4   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 6 8 | 7 0 |                          |       |          |
|                |         |         | 5   | 4   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 7 1 | 7 3 |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 5   | 4   | TTTATATACAT<br>CTGTGTATA | 1 2 9 | 5 2<br>6 |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 7 4 | 7 6 |                          |       |          |
|                |         |         | 5   | 4   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 8 0 | 8 2 |                          |       |          |
|                |         |         | 9   | 8   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7 | 8 9 | ATATTTATATA<br>CATCTGTGT | 6 6   | 5 2<br>7 |
|                |         |         | 3   | 2   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 6 5 | 6 7 |                          |       |          |
|                |         |         | 8   | 7   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 6 8 | 7 0 |                          |       |          |
|                |         |         | 8   | 7   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 7 1 | 7 3 |                          |       |          |
|                |         |         | 8   | 7   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 7 4 | 7 6 |                          |       |          |
|                |         |         | 8   | 7   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 8 1 | 8 3 |                          |       |          |
|                |         |         | 2   | 1   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 8 7 | 8 9 |                          |       |          |
|                |         |         | 6   | 5   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 6 6 | 6 8 |                          |       |          |
|                |         |         | 1   | 0   |                          |       |          |
|                |         |         | 2 5 | 2 5 |                          |       |          |
|                |         |         | 6 9 | 7 1 |                          |       |          |
|                |         |         |     |     |                          |       |          |
|                |         |         |     |     |                          |       |          |
|                |         |         |     |     |                          |       |          |
|                |         |         |     |     |                          |       |          |
|                |         |         |     |     |                          |       |          |
|                |         |         |     |     |                          |       |          |
|                |         |         |     |     |                          |       |          |

【0 3 9 9】

10

20

30

40

50



【表 6 - 8】

|                |         |         |                                                                                                                |                                                                                                                |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------|----------|
|                |         |         | 1<br>2 5<br>7 2<br>1<br>2 5<br>7 5<br>1<br>2 5<br>8 1<br>5<br>2 5<br>8 7<br>9                                  | 0<br>2 5<br>7 4<br>0<br>2 5<br>7 7<br>0<br>2 5<br>8 3<br>4<br>2 5<br>8 9<br>8                                  |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>6 6<br>4<br>2 5<br>6 9<br>4<br>2 5<br>7 2<br>4<br>2 5<br>7 5<br>4<br>2 5<br>8 1<br>8<br>2 5<br>8 8<br>2 | 2 5<br>6 8<br>3<br>2 5<br>7 1<br>3<br>2 5<br>7 4<br>3<br>2 5<br>7 7<br>3<br>2 5<br>8 3<br>7<br>2 5<br>9 0<br>1 | TGTATATTTAT<br>ATACATCTG | 5 5   | 5 2<br>8 |
| 7 8 0 4<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>7 5<br>5<br>2 5<br>8 1<br>9<br>2 5<br>8 8<br>3                                                          | 2 5<br>7 7<br>4<br>2 5<br>8 3<br>8<br>2 5<br>9 0<br>2                                                          | TTGTATATTTA<br>TATACATCT | 8 8   | 5 2<br>9 |
| 7 8 0 4<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>7 5                                                                                                     | 2 5<br>7 7                                                                                                     | TATTTGTATAT<br>TTATATACA | 1 6 4 | 5 3<br>0 |

【0 4 0 0】

10

20

30

40

50

【表 6 - 9】

|         |     |     |     |     |             |       |     |
|---------|-----|-----|-----|-----|-------------|-------|-----|
|         |     |     | 8   | 7   |             |       |     |
|         |     |     | 2 5 | 2 5 |             |       |     |
|         |     |     | 8 2 | 8 4 |             |       |     |
|         |     |     | 2   | 1   |             |       |     |
|         |     |     | 2 5 | 2 5 |             |       |     |
|         |     |     | 8 8 | 9 0 |             |       |     |
|         |     |     | 6   | 5   |             |       |     |
|         |     |     | 2 5 | 2 5 |             |       |     |
|         |     |     | 7 6 | 7 8 |             |       |     |
|         |     |     | 1   | 0   |             |       |     |
| 7 8 0 4 | N / | N / | 2 5 | 2 5 | TTATATTTGTA | 1 5 6 | 5 3 |
| 8 1     | A   | A   | 8 2 | 8 4 | TATTTATAT   |       | 1   |
|         |     |     | 5   | 4   |             |       |     |
|         |     |     | 2 5 | 2 5 |             |       |     |
|         |     |     | 8 8 | 9 0 |             |       |     |
|         |     |     | 9   | 8   |             |       |     |
|         |     |     | 2 5 | 2 5 |             |       |     |
|         |     |     | 7 6 | 7 8 |             |       |     |
|         |     |     | 4   | 3   |             |       |     |
| 7 8 0 4 | N / | N / | 2 5 | 2 5 | TATTTATATTT | 1 7 8 | 5 3 |
| 8 2     | A   | A   | 8 2 | 8 4 | GTATATTTA   |       | 2   |
|         |     |     | 8   | 7   |             |       |     |
|         |     |     | 2 5 | 2 5 |             |       |     |
|         |     |     | 8 9 | 9 1 |             |       |     |
|         |     |     | 2   | 1   |             |       |     |
|         |     |     | 2 5 | 2 5 |             |       |     |
|         |     |     | 7 6 | 7 8 |             |       |     |
|         |     |     | 7   | 6   |             |       |     |
| 7 8 0 4 | N / | N / | 2 5 | 2 5 | ATATATTTATA | 9 6   | 5 3 |
| 8 3     | A   | A   | 8 3 | 8 5 | TTTGTATAT   |       | 3   |
|         |     |     | 1   | 0   |             |       |     |
|         |     |     | 2 5 | 2 5 |             |       |     |
|         |     |     | 8 9 | 9 1 |             |       |     |
|         |     |     | 5   | 4   |             |       |     |
|         |     |     | 2 5 | 2 5 |             |       |     |
|         |     |     | 7 7 | 7 8 |             |       |     |
|         |     |     | 0   | 9   |             |       |     |
| 7 8 0 4 | N / | N / | 2 5 | 2 5 | TGTATATATTT | 1 1 0 | 5 3 |
| 8 4     | A   | A   | 8 3 | 8 5 | ATATTTGTA   |       | 4   |
|         |     |     | 4   | 3   |             |       |     |
|         |     |     | 2 5 | 2 5 |             |       |     |
|         |     |     | 8 9 | 9 1 |             |       |     |

10

20

30

40

【0 4 0 1】

50

【表 6 - 1 0】

|                |          |          | 8               | 7               |                          |       |          |
|----------------|----------|----------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|----------|
| 7 8 0 4<br>8 5 | N /<br>A | N /<br>A | 2 5<br>7 7<br>3 | 2 5<br>7 9<br>2 | AAATGTATATA<br>TTTATATTT | 1 0 2 | 5 3<br>5 |
|                |          |          | 2 5<br>8 3<br>7 | 2 5<br>8 5<br>6 |                          |       |          |
|                |          |          | 2 5<br>9 0<br>1 | 2 5<br>9 2<br>0 |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>8 6 | N /<br>A | N /<br>A | 2 5<br>7 7<br>6 | 2 5<br>7 9<br>5 | TATAAATGTAT<br>ATATTTATA | 1 4 4 | 5 3<br>6 |
|                |          |          | 2 5<br>8 4<br>0 | 2 5<br>8 5<br>9 |                          |       |          |
|                |          |          | 2 5<br>9 0<br>4 | 2 5<br>9 2<br>3 |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>8 7 | N /<br>A | N /<br>A | 2 5<br>7 7<br>9 | 2 5<br>7 9<br>8 | ATATATAAATG<br>TATATATTT | 1 2 2 | 5 3<br>7 |
|                |          |          | 2 5<br>8 4<br>3 | 2 5<br>8 6<br>2 |                          |       |          |
|                |          |          | 2 5<br>9 0<br>7 | 2 5<br>9 2<br>6 |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>8 8 | N /<br>A | N /<br>A | 2 5<br>7 8<br>2 | 2 5<br>8 0<br>1 | TTTATATATAA<br>ATGTATATA | 1 0 6 | 5 3<br>8 |
|                |          |          | 2 5<br>8 4<br>6 | 2 5<br>8 6<br>5 |                          |       |          |
|                |          |          | 2 5<br>9 1<br>0 | 2 5<br>9 2<br>9 |                          |       |          |
| 7 8 0 4<br>8 9 | N /<br>A | N /<br>A | 2 5<br>7 8<br>5 | 2 5<br>8 0<br>4 | ATATTTATATA<br>TAAATGTAT | 1 3 9 | 5 3<br>9 |
|                |          |          | 2 5<br>8 4      | 2 5<br>8 6      |                          |       |          |

【 0 4 0 2】

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 1】

|         |     |     |     |     |                       |       |     |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----------------------|-------|-----|
|         |     |     | 9   | 8   |                       |       |     |
|         |     |     | 2 5 | 2 5 |                       |       |     |
|         |     |     | 9 1 | 9 3 |                       |       |     |
|         |     |     | 3   | 2   |                       |       |     |
| 7 8 0 4 | N / | N / | 2 5 | 2 5 | T G T A T A T T T A T | 9 8   | 5 4 |
| 9 0     | A   | A   | 7 8 | 8 0 | A T A T A A A T G     |       | 0   |
|         |     |     | 8   | 7   |                       |       |     |
|         |     |     | 2 5 | 2 5 |                       |       |     |
|         |     |     | 8 5 | 8 7 |                       |       |     |
|         |     |     | 2   | 1   |                       |       |     |
| 7 8 0 4 | N / | N / | 2 5 | 2 5 | A T A T G T A T A T T | 1 1 0 | 5 4 |
| 9 1     | A   | A   | 7 9 | 8 1 | T A T A T A T A A     |       | 1   |
|         |     |     | 1   | 0   |                       |       |     |
|         |     |     | 2 5 | 2 5 |                       |       |     |
|         |     |     | 8 5 | 8 7 |                       |       |     |
|         |     |     | 5   | 4   |                       |       |     |
| 7 8 0 4 | N / | N / | 2 6 | 2 6 | C C A T G T T T A G A | 5 7   | 5 4 |
| 9 2     | A   | A   | 1 0 | 1 2 | A G A A A T A C T     |       | 2   |
|         |     |     | 2   | 1   |                       |       |     |
| 7 8 0 4 | N / | N / | 2 6 | 2 6 | A T T A C A T A G T T | 1 0 7 | 5 4 |
| 9 3     | A   | A   | 7 3 | 7 5 | T G G C A A A A C     |       | 3   |
|         |     |     | 8   | 7   |                       |       |     |
| 7 8 0 4 | N / | N / | 2 7 | 2 7 | A C T G C A G A A A T | 8 9   | 5 4 |
| 9 4     | A   | A   | 2 8 | 3 0 | A T G T A C C T T     |       | 4   |
|         |     |     | 7   | 6   |                       |       |     |
| 7 8 0 4 | N / | N / | 2 7 | 2 7 | C A C C C C A G G A A | 1 0 0 | 5 4 |
| 9 5     | A   | A   | 3 8 | 4 0 | G A A G T C C C A     |       | 5   |
|         |     |     | 7   | 6   |                       |       |     |
| 7 8 0 4 | N / | N / | 2 7 | 2 7 | G T T A A A T T A C C | 1 7 4 | 5 4 |
| 9 6     | A   | A   | 8 7 | 8 9 | T T T A A C A T A     |       | 6   |
|         |     |     | 2   | 1   |                       |       |     |
| 7 8 0 4 | N / | N / | 2 8 | 2 8 | T C C T T G A A A G T | 9 0   | 5 4 |
| 9 7     | A   | A   | 1 8 | 2 0 | A T C C T C T A C     |       | 7   |
|         |     |     | 6   | 5   |                       |       |     |
| 7 8 0 4 | N / | N / | 2 9 | 2 9 | C C A T C C T A T C C | 1 3 7 | 5 4 |
| 9 8     | A   | A   | 1 4 | 1 6 | A G A T A A A T A     |       | 8   |
|         |     |     | 8   | 7   |                       |       |     |
| 7 8 0 4 | N / | N / | 2 9 | 2 9 | A G G T G T G C T T T | 3 4   | 5 4 |
| 9 9     | A   | A   | 2 2 | 2 3 | A G G A G A A G C     |       | 9   |
|         |     |     | 0   | 9   |                       |       |     |
| 7 8 0 5 | N / | N / | 3 2 | 3 2 | T T A T T A A G G C A | 9 2   | 5 5 |
| 0 0     | A   | A   | 9 5 | 9 7 | G A A C T C C A A     |       | 0   |

【 0 4 0 3】

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 2】

|                |         |         | 8               | 7               |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|----------|
| 7 8 0 5<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>2 2<br>4 | 3 3<br>2 4<br>3 | CATCCCAAGTG<br>CCTACAGAC | 1 4 6 | 5 5<br>1 |
| 7 8 0 5<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 4<br>1 2<br>4 | 3 4<br>1 4<br>3 | ACTTTGAAAGT<br>GGCAGAAAA | 1 2 5 | 5 5<br>2 |
| 7 8 0 5<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 4<br>6 8<br>5 | 3 4<br>7 0<br>4 | TTACAGTTATT<br>TTCACAAAG | 8 9   | 5 5<br>3 |
| 7 8 0 5<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 4<br>7 5<br>6 | 3 4<br>7 7<br>5 | CAAACATTATA<br>ATTTCTATA | 1 9 5 | 5 5<br>4 |
| 7 8 0 5<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 4<br>8 8<br>1 | 3 4<br>9 0<br>0 | TATAAGCATGT<br>GGAGGTATC | 9 0   | 5 5<br>5 |

【0 4 0 4】

【表 7 - 1】

表 7

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト L  
RRK 2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号          | 配列<br>番号<br>1 開<br>始部<br>位 | 配列<br>番号<br>1 終<br>結部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 開<br>始部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 終<br>結部<br>位 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K 2 対<br>照% | 配列<br>番号 |
|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------|----------|
| 6 9 3 4<br>2 8 | 2 3<br>6 1                 | 2 3<br>8 0                 | 6 1<br>9 8<br>2            | 6 2<br>0 0<br>1            | GCTCTCTTTCT<br>CACATACCT  | 4 9                | 7 3      |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1                 | 4 1<br>3 0                 | 8 6<br>6 0<br>6            | 8 6<br>6 2<br>5            | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 3 3                | 2 3<br>5 |
| 7 8 0 5<br>0 6 | N/<br>A                    | N/<br>A                    | 3 5<br>7 5<br>1            | 3 5<br>7 7<br>0            | TGCTATGTGCT<br>ATACAATTA  | 7 5                | 5 5<br>6 |
| 7 8 0 5<br>0 7 | N/<br>A                    | N/<br>A                    | 3 6<br>3 8<br>1            | 3 6<br>4 0<br>0            | CTTACAAGTCT<br>GCAGTTACG  | 7 2                | 5 5<br>7 |
| 7 8 0 5<br>0 8 | N/<br>A                    | N/<br>A                    | 3 6<br>6 0<br>0            | 3 6<br>6 1<br>9            | TGCCCAGAATC<br>TACAGAATC  | 9 9                | 5 5<br>8 |

【0 4 0 5】

【表 7 - 2】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |          |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|----------|
| 7 8 0 5<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>6 6<br>1 | 3 6<br>6 8<br>0 | TCCAGGGCTGC<br>AACTGTACA  | 1 0 7 | 5 5<br>9 |
| 7 8 0 5<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>9 0<br>9 | 3 6<br>9 2<br>8 | GTTCTGTGGAC<br>ACTGAGATA  | 9 1   | 5 6<br>0 |
| 7 8 0 5<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>9 6<br>5 | 3 6<br>9 8<br>4 | GCTTTGCTTGT<br>TAACTGAAA  | 6 6   | 5 6<br>1 |
| 7 8 0 5<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>0 6<br>5 | 3 7<br>0 8<br>4 | TTTCTCTCAGG<br>TATTTAAGC  | 7 4   | 5 6<br>2 |
| 7 8 0 5<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>1 1<br>6 | 3 7<br>1 3<br>5 | GACTTCTTATA<br>AGGTATTTT  | 6 5   | 5 6<br>3 |
| 7 8 0 5<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>1 9<br>8 | 3 7<br>2 1<br>7 | GGCTGGTACCC<br>AAACTTGTC  | 9 1   | 5 6<br>4 |
| 7 8 0 5<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>2 0<br>1 | 3 7<br>2 2<br>0 | CAAGGCTGGTA<br>CCCAAACCTT | 7 2   | 5 6<br>5 |
| 7 8 0 5<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>3 0<br>3 | 3 7<br>3 2<br>2 | ACAATCCCAGC<br>AGGTAGGTG  | 5 7   | 5 6<br>6 |
| 7 8 0 5<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>3 3<br>3 | 3 7<br>3 5<br>2 | ATCCTTCTGAC<br>CTACGATGG  | 7 2   | 5 6<br>7 |
| 7 8 0 5<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>3 9<br>8 | 3 7<br>4 1<br>7 | CTTTGAACTCA<br>TAAGATAGA  | 8 3   | 5 6<br>8 |
| 7 8 0 5<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>5 4<br>8 | 3 7<br>5 6<br>7 | GCTTATTGAAA<br>GACTGATCT  | 8 8   | 5 6<br>9 |
| 7 8 0 5<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>0 7<br>1 | 3 8<br>0 9<br>0 | GAAGGAAGAGA<br>ACAGGTATG  | 9 4   | 5 7<br>0 |
| 7 8 0 5<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>3 9<br>6 | 3 8<br>4 1<br>5 | CGCCTCTCTCA<br>CGCTGCCTG  | 9 2   | 5 7<br>1 |
| 7 8 0 5<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>7 2<br>0 | 3 8<br>7 3<br>9 | TGCAAACAATT<br>TTAATAAAC  | 9 6   | 5 7<br>2 |

【0 4 0 6】

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|----------|
| 7 8 0 5<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>8 3<br>7 | 3 8<br>8 5<br>6 | TGACTACCATG<br>GACCTCCAA | 8 3   | 5 7<br>3 |
| 7 8 0 5<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>8 5<br>5 | 3 8<br>8 7<br>4 | CCTTCACTGGG<br>TCTCACTTG | 9 1   | 5 7<br>4 |
| 7 8 0 5<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 9<br>2 1<br>3 | 3 9<br>2 3<br>2 | ACTAAGCTGAA<br>ACTATGAAT | 1 0 4 | 5 7<br>5 |
| 7 8 0 5<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 9<br>5 2<br>1 | 3 9<br>5 4<br>0 | CTGATTGATTG<br>TTAACTAAC | 7 9   | 5 7<br>6 |
| 7 8 0 5<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>3 0<br>1 | 4 0<br>3 2<br>0 | TTATAAGTAAG<br>TAGATTTGA | 1 1 1 | 5 7<br>7 |
| 7 8 0 5<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>5 7<br>7 | 4 0<br>5 9<br>6 | AGATTGTTGCA<br>CAAATATTT | 9 5   | 5 7<br>8 |
| 7 8 0 5<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>7 3<br>3 | 4 0<br>7 5<br>2 | TACTATTCAAA<br>TGGATATAA | 1 1 6 | 5 7<br>9 |
| 7 8 0 5<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>3 1<br>6 | 4 1<br>3 3<br>5 | GAACTATGCTA<br>AAAACACTA | 9 0   | 5 8<br>0 |
| 7 8 0 5<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>5 9<br>3 | 4 1<br>6 1<br>2 | TTTTGTGTGAG<br>TAGGCTGTG | 8 3   | 5 8<br>1 |
| 7 8 0 5<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 4 2<br>0 0<br>5 | 4 2<br>0 2<br>4 | TATATTCAACA<br>TACCCTGTT | 1 0 0 | 5 8<br>2 |
| 7 8 0 5<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 4 3<br>2 6<br>5 | 4 3<br>2 8<br>4 | TACAACATAAA<br>TTCTTGCCA | 5 7   | 5 8<br>3 |
| 7 8 0 5<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>3 3<br>7 | 4 5<br>3 5<br>6 | AATCTTACTGT<br>CAATATAGT | 1 0 1 | 5 8<br>4 |
| 7 8 0 5<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>3 8<br>0 | 4 5<br>3 9<br>9 | TTAAAAGGAAG<br>TAACCATGT | 4 4   | 5 8<br>5 |
| 7 8 0 5<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>4 6<br>2 | 4 5<br>4 8<br>1 | TGGTATCCCTC<br>CTAAGTGCT | 5 5   | 5 8<br>6 |

【0 4 0 7】

10

20

30

40

50

【表 7 - 4】

|                |         |         |                                    |                                    |                           |       |          |
|----------------|---------|---------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|-------|----------|
| 7 8 0 5<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>6 5<br>0                    | 4 5<br>6 6<br>9                    | CTCTCTTGGCT<br>CCCGACTGC  | 7 5   | 5 8<br>7 |
| 7 8 0 5<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 6<br>0 4<br>7                    | 4 6<br>0 6<br>6                    | TACCTTATTTG<br>GAACTCTGC  | 8 6   | 5 8<br>8 |
| 7 8 0 5<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 4 6<br>5 4<br>3                    | 4 6<br>5 6<br>2                    | TTACTTATATG<br>TAATTTGTT  | 7 7   | 5 8<br>9 |
| 7 8 0 5<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4 6<br>5 6<br>7                    | 4 6<br>5 8<br>6                    | CATCCTGTAAA<br>CCTTTTTTA  | 7 9   | 5 9<br>0 |
| 7 8 0 5<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>7 0<br>2                    | 4 7<br>7 2<br>1                    | AAAGATTAAAT<br>TAAGCTGCA  | 1 2 1 | 5 9<br>1 |
| 7 8 0 5<br>4 2 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>8 1<br>2                    | 4 7<br>8 3<br>1                    | ACATTAGGAAT<br>CTCACCTCA  | 7 1   | 5 9<br>2 |
| 7 8 0 5<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>4 0<br>4                    | 4 8<br>4 2<br>3                    | CTGAATATAAA<br>TATTATCTA  | 2 2 9 | 5 9<br>3 |
| 7 8 0 5<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>8 3<br>5                    | 4 8<br>8 5<br>4                    | ATGTATAGCTA<br>GAATGAGGA  | 9 9   | 5 9<br>4 |
| 7 8 0 5<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>8 7<br>3                    | 4 8<br>8 9<br>2                    | AGATGCAACTC<br>AAGAAAACCT | 8 1   | 5 9<br>5 |
| 7 8 0 5<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>9 4<br>7<br>5 0<br>0 7<br>7 | 4 8<br>9 6<br>6<br>5 0<br>0 9<br>6 | TATTTATAAAG<br>CACCTATCT  | 8 5   | 5 9<br>6 |
| 7 8 0 5<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>0 9<br>4                    | 5 0<br>1 1<br>3                    | AAATTATATCA<br>AATTGATAT  | 7 3   | 5 9<br>7 |
| 7 8 0 5<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 5 1<br>5 5<br>0                    | 5 1<br>5 6<br>9                    | TTTTATAGAGG<br>CTGAGGAGA  | 9 8   | 5 9<br>8 |
| 7 8 0 5<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>1 5<br>4                    | 5 2<br>1 7<br>3                    | GCCAAACTTTA<br>AAGATGCAG  | 3 3   | 5 9<br>9 |

【 0 4 0 8 】

10

20

30

40

50



【表 7 - 5】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|----------|
| 7 8 0 5<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>3 6<br>7 | 5 3<br>3 8<br>6 | CGAATAAACTC<br>AGCTAGCTG | 8 7   | 6 0<br>0 |
| 7 8 0 5<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>5 4<br>3 | 5 3<br>5 6<br>2 | GACAGTTATTA<br>TATATCATG | 4 2   | 6 0<br>1 |
| 7 8 0 5<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>6 0<br>3 | 5 3<br>6 2<br>2 | AAATTTATTCT<br>TAATCTCCC | 7 9   | 6 0<br>2 |
| 7 8 0 5<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 5 4<br>7 7<br>4 | 5 4<br>7 9<br>3 | AAAACAAGTGA<br>ATGCTACAG | 9 2   | 6 0<br>3 |
| 7 8 0 5<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 4<br>8 8<br>6 | 5 4<br>9 0<br>5 | CTCTTATGATG<br>CTGAGTATC | 1 0 8 | 6 0<br>4 |
| 7 8 0 5<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 5 5<br>3 3<br>3 | 5 5<br>3 5<br>2 | ATGTTTTAATG<br>AAAGATTGG | 8 6   | 6 0<br>5 |
| 7 8 0 5<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 5 5<br>8 7<br>0 | 5 5<br>8 8<br>9 | TTAACTATAGA<br>TATATTGGG | 8 0   | 6 0<br>6 |
| 7 8 0 5<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 5 5<br>9 3<br>6 | 5 5<br>9 5<br>5 | GGCAAAATGAA<br>TAAACAGTA | 9 4   | 6 0<br>7 |
| 7 8 0 5<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>3 6<br>3 | 5 6<br>3 8<br>2 | TTGAATATTTA<br>CCTGACAAA | 1 0 7 | 6 0<br>8 |
| 7 8 0 5<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>8 3<br>7 | 5 6<br>8 5<br>6 | AGTGTTACACA<br>ACTTTGGCC | 1 2 0 | 6 0<br>9 |
| 7 8 0 5<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>9 4<br>7 | 5 6<br>9 6<br>6 | GAGGGCTTTAA<br>AGAAAGATA | 9 7   | 6 1<br>0 |
| 7 8 0 5<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 5 7<br>7 3<br>8 | 5 7<br>7 5<br>7 | TGTAGTACAGT<br>TGTATCAGG | 8 4   | 6 1<br>1 |
| 7 8 0 5<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 7<br>9 0<br>7 | 5 7<br>9 2<br>6 | TAAACCTAATA<br>CATAATCCT | 8 1   | 6 1<br>2 |
| 7 8 0 5<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 5 7<br>9 1<br>1 | 5 7<br>9 3<br>0 | TCTTTAAACCT<br>AATACATAA | 1 0 2 | 6 1<br>3 |

【0 4 0 9】

10

20

30

40

50

【表 7 - 6】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|----------|
| 7 8 0 5<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>3 3<br>0 | 5 9<br>3 4<br>9 | ATTAGAACCTA<br>CTGGACCTT | 8 9   | 6 1<br>4 |
| 7 8 0 5<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 6 0<br>0 4<br>5 | 6 0<br>0 6<br>4 | TTTTCTCTAAG<br>ATATGCCAT | 7 8   | 6 1<br>5 |
| 7 8 0 5<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 6 0<br>3 3<br>8 | 6 0<br>3 5<br>7 | GCTCATAGCAA<br>AATTAAAAG | 1 0 9 | 6 1<br>6 |
| 7 8 0 5<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 0<br>5 0<br>3 | 6 0<br>5 2<br>2 | TTTCATTTAAT<br>GTAGCACTG | 1 0 1 | 6 1<br>7 |
| 7 8 0 5<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 1<br>0 4<br>6 | 6 1<br>0 6<br>5 | AGCAACTGAGA<br>CTTGGATTT | 9 1   | 6 1<br>8 |
| 7 8 0 5<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 2<br>8 2<br>9 | 6 2<br>8 4<br>8 | ACATTTAGTGT<br>GAACAAATG | 7 7   | 6 1<br>9 |
| 7 8 0 5<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 2<br>9 8<br>5 | 6 3<br>0 0<br>4 | TGCTAGTGAGT<br>GCATCATAA | 1 2 0 | 6 2<br>0 |
| 7 8 0 5<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>0 7<br>4 | 6 3<br>0 9<br>3 | TGGATGGGTAC<br>TTTTCTCTA | 7 4   | 6 2<br>1 |
| 7 8 0 5<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>2 1<br>9 | 6 3<br>2 3<br>8 | AGGTAGAGAGA<br>GAGTAACAC | 9 2   | 6 2<br>2 |
| 7 8 0 5<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>2 2<br>9 | 6 3<br>2 4<br>8 | ATTTAGAGCTA<br>GGTAGAGAG | 9 3   | 6 2<br>3 |
| 7 8 0 5<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>3 2<br>6 | 6 3<br>3 4<br>5 | TGAGAAATAAA<br>GTGCTATAG | 1 0 5 | 6 2<br>4 |
| 7 8 0 5<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>3 4<br>2 | 6 3<br>3 6<br>1 | TGAATGGTAGT<br>ATATGTGAG | 8 4   | 6 2<br>5 |
| 7 8 0 5<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>6 6<br>2 | 6 3<br>6 8<br>1 | ACATTGTGAGG<br>TCAAAAAAG | 9 8   | 6 2<br>6 |
| 7 8 0 5<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 4<br>1 5<br>7 | 6 4<br>1 7<br>6 | TCCCTCTCCAA<br>TGGGCCAC  | 7 4   | 6 2<br>7 |

【0 4 1 0】

10

20

30

40

50

【表 7 - 7】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|----------|
| 7 8 0 5<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 4<br>4 3<br>3 | 6 4<br>4 5<br>2 | TTCCAGAGTAA<br>TATGTTATG | 1 3 4 | 6 2<br>8 |
| 7 8 0 5<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 4<br>5 0<br>0 | 6 4<br>5 1<br>9 | GATAAACCCCA<br>AGAAGGCAA | 7 6   | 6 2<br>9 |
| 7 8 0 5<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 4<br>8 7<br>8 | 6 4<br>8 9<br>7 | TACATTATGTA<br>TTAGCTCTA | 7 6   | 6 3<br>0 |
| 7 8 0 5<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 6 5<br>1 5<br>2 | 6 5<br>1 7<br>1 | GTGTTCAAGTC<br>ATAGAAATG | 8 8   | 6 3<br>1 |
| 7 8 0 5<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 6 5<br>8 4<br>0 | 6 5<br>8 5<br>9 | AACCAATTAGT<br>ATAACATTT | 7 5   | 6 3<br>2 |

10

【0 4 1 1】

20

【表 8 - 1】

表 8

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5 - 1 0 - 5 MOE ギャップマーを含むヒト L  
RRK 2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号          | 配列<br>番号<br>1 開<br>始部<br>位 | 配列<br>番号<br>1 終<br>結部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 開<br>始部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 終<br>結部<br>位 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K 2 対<br>照 % | 配列<br>番号 |
|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------|----------|
| 6 9 3 4<br>2 8 | 2 3<br>6 1                 | 2 3<br>8 0                 | 6 1<br>9 8<br>2            | 6 2<br>0 0<br>1            | GCTCTCTTTCT<br>CACATACCT  | 3 9                 | 7 3      |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1                 | 4 1<br>3 0                 | 8 6<br>6 0<br>6            | 8 6<br>6 2<br>5            | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 3 0                 | 2 3<br>5 |
| 7 8 0 5<br>8 3 | N/<br>A                    | N/<br>A                    | 6 6<br>2 7<br>9            | 6 6<br>2 9<br>8            | CTCATTTTTTTG<br>CCCTCTCAA | 5 5                 | 6 3<br>3 |
| 7 8 0 5<br>8 4 | N/<br>A                    | N/<br>A                    | 6 6<br>4 1<br>3            | 6 6<br>4 3<br>2            | TAATTTTCAAA<br>GCGCATGAA  | 6 6                 | 6 3<br>4 |
| 7 8 0 5<br>8 5 | N/<br>A                    | N/<br>A                    | 6 6<br>4 1<br>7            | 6 6<br>4 3<br>6            | ATGTTAATTTT<br>CAAAGCGCA  | 3 9                 | 6 3<br>5 |
| 7 8 0 5        | N/<br>A                    | N/<br>A                    | 6 6                        | 6 6                        | GAAGAAACTTT               | 7 2                 | 6 3      |

30

40

【0 4 1 2】

50

【表 8 - 2】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |          |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|----------|
| 8 6            | A       | A       | 4 8<br>0        | 4 9<br>9        | TTTGGATAA                 |       | 6        |
| 7 8 0 5<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 8<br>7 6<br>2 | 6 8<br>7 8<br>1 | AATAAATTTGG<br>CAACTTATA  | 1 2 6 | 6 3<br>7 |
| 7 8 0 5<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 8<br>8 8<br>5 | 6 8<br>9 0<br>4 | GAGAAAGTAAC<br>ACAAACAAT  | 1 0 6 | 6 3<br>8 |
| 7 8 0 5<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 9<br>9 1<br>4 | 6 9<br>9 3<br>3 | CAAATCCTCAA<br>TTACAACCTT | 9 1   | 6 3<br>9 |
| 7 8 0 5<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 9<br>9 1<br>9 | 6 9<br>9 3<br>8 | ACCAACAAATC<br>CTCAATTAC  | 9 8   | 6 4<br>0 |
| 7 8 0 5<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 0<br>2 2<br>0 | 7 0<br>2 3<br>9 | GGAGATAGAGA<br>TCAACATTT  | 5 5   | 6 4<br>1 |
| 7 8 0 5<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 0<br>2 7<br>9 | 7 0<br>2 9<br>8 | AATTAAGGGCC<br>ATATACATA  | 7 9   | 6 4<br>2 |
| 7 8 0 5<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>7 9<br>5 | 7 2<br>8 1<br>4 | ACCCAATTATG<br>AGGATAAAA  | 4 1   | 6 4<br>3 |
| 7 8 0 5<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>9 0<br>2 | 7 2<br>9 2<br>1 | TCATTTATTGG<br>AGAAGAGGA  | 1 1 5 | 6 4<br>4 |
| 7 8 0 5<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>3 9<br>5 | 7 3<br>4 1<br>4 | AAACCAAACCTA<br>TGGAGTTTA | 8 9   | 6 4<br>5 |
| 7 8 0 5<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>1 7<br>3 | 7 5<br>1 9<br>2 | AAGTCCTGTCC<br>TCAAAGAGT  | 7 4   | 6 4<br>6 |
| 7 8 0 5<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>1 7<br>6 | 7 5<br>1 9<br>5 | AACAAGTCCTG<br>TCCTCAAAG  | 9 9   | 6 4<br>7 |
| 7 8 0 5<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>4 7<br>0 | 7 5<br>4 8<br>9 | AACAAACAAAG<br>TGCCATCTA  | 5 2   | 6 4<br>8 |
| 7 8 0 5<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>6 4<br>6 | 7 5<br>6 6<br>5 | ATTATAGAGGC<br>TTATTAACC  | 8 3   | 6 4<br>9 |
| 7 8 0 6        | N/<br>A | N/<br>A | 7 6             | 7 6             | TAGAGTTGAAA               | 6 5   | 6 5      |

【0 4 1 3】

10

20

30

40

50

【表 8 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                                            |       |          |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------|-------|----------|
| 0 0            | A       | A       | 0 9<br>6        | 1 1<br>5        | G C T T C C T T C                          |       | 0        |
| 7 8 0 6<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>2 9<br>8 | 7 6<br>3 1<br>7 | C C A T C T G A G G A<br>A C T T A A G T C | 6 7   | 6 5<br>1 |
| 7 8 0 6<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>3 4<br>9 | 7 6<br>3 6<br>8 | G T C A A A C T C T T<br>C A G A G T C T G | 2 4   | 6 5<br>2 |
| 7 8 0 6<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>9 7<br>0 | 7 6<br>9 8<br>9 | T A T A T A G T A T A<br>T A T A T A A T A | 1 3 8 | 6 5<br>3 |
|                |         |         | 7 6<br>9 9<br>7 | 7 7<br>0 1<br>6 |                                            |       |          |
| 7 8 0 6<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>9 7<br>3 | 7 6<br>9 9<br>2 | T T A T A T A T A G T<br>A T A T A T A T A | 1 0 4 | 6 5<br>4 |
|                |         |         | 7 7<br>0 0<br>0 | 7 7<br>0 1<br>9 |                                            |       |          |
| 7 8 0 6<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>9 7<br>6 | 7 6<br>9 9<br>5 | G T A T T A T A T A T<br>A G T A T A T A T | 1 0 6 | 6 5<br>5 |
|                |         |         | 7 7<br>0 0<br>3 | 7 7<br>0 2<br>2 |                                            |       |          |
| 7 8 0 6<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>9 7<br>9 | 7 6<br>9 9<br>8 | T A A G T A T T A T A<br>T A T A G T A T A | 1 0 5 | 6 5<br>6 |
|                |         |         | 7 7<br>0 0<br>6 | 7 7<br>0 2<br>5 |                                            |       |          |
| 7 8 0 6<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>9 8<br>2 | 7 7<br>0 0<br>1 | T A A T A A G T A T T<br>A T A T A T A G T | 7 6   | 6 5<br>7 |
|                |         |         | 7 7<br>0 0<br>9 | 7 7<br>0 2<br>8 |                                            |       |          |
| 7 8 0 6<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>9 8<br>5 | 7 7<br>0 0<br>4 | A T A T A A T A A G T<br>A T T A T A T A T | 7 8   | 6 5<br>8 |
|                |         |         | 7 7             | 7 7             |                                            |       |          |

【 0 4 1 4 】

10

20

30

40

50

【表 8 - 4】

|                |         |         |                                    |                                    |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|-------|----------|
|                |         |         | 0 1<br>2                           | 0 3<br>1                           |                          |       |          |
| 7 8 0 6<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>9 8<br>8                    | 7 7<br>0 0<br>7                    | TATATATAATA<br>AGTATTATA | 1 2 6 | 6 5<br>9 |
| 7 8 0 6<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>5 2<br>4                    | 7 7<br>0 1<br>5 4<br>3             | TTTCATAGTTT<br>TATAGCATT | 7 2   | 6 6<br>0 |
| 7 8 0 6<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>6 1<br>1                    | 7 7<br>6 3<br>0                    | GTCTTATAGTT<br>GGGAACGAA | 4 3   | 6 6<br>1 |
| 7 8 0 6<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>0 6<br>5                    | 7 8<br>0 8<br>4                    | ACTATCATTTT<br>AACCTCTGA | 7 1   | 6 6<br>2 |
| 7 8 0 6<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>0 8<br>0                    | 7 8<br>0 9<br>9                    | ACAGTAGGCCA<br>AGTAACTAT | 8 0   | 6 6<br>3 |
| 7 8 0 6<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>3 4<br>4                    | 7 8<br>3 6<br>3                    | AAGTGATGATA<br>ATAATTTGC | 5 4   | 6 6<br>4 |
| 7 8 0 6<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>7 2<br>4                    | 7 8<br>7 4<br>3                    | TGGCCAATATT<br>CAGGAGGGT | 8 1   | 6 6<br>5 |
| 7 8 0 6<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>7 8<br>7                    | 7 8<br>8 0<br>6                    | GCTTTGCTTAC<br>TAGTGAGTG | 7 0   | 6 6<br>6 |
| 7 8 0 6<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 8<br>1                    | 8 1<br>6 0<br>0                    | GTTTGAAGGAA<br>TAGCTGACA | 6 0   | 6 6<br>7 |
| 7 8 0 6<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 8<br>4                    | 8 1<br>6 0<br>3                    | AGTGTTTGAAG<br>GAATAGCTG | 5 2   | 6 6<br>8 |
| 7 8 0 6        | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 8<br>4<br>8 7<br>8 4<br>1 | 8 1<br>6 0<br>3<br>8 7<br>8 6<br>0 | CATAGTGTTTG              | 1 2 9 | 6 6      |

【0 4 1 5】

10

20

30

40

50

【表 8 - 5】

|                |         |         |     |     |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-----|-----|--------------------------|-------|----------|
| 1 9            | A       | A       | 5 8 | 6 0 | AAGGAATAG                |       | 9        |
|                |         |         | 7   | 6   |                          |       |          |
|                |         |         | 8 7 | 8 7 |                          |       |          |
|                |         |         | 8 4 | 8 6 |                          |       |          |
| 7 8 0 6<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4   | 3   | AGCCATAGTGT<br>TTGAAGGAA | 4 0   | 6 7<br>0 |
|                |         |         | 8 1 | 8 1 |                          |       |          |
|                |         |         | 5 9 | 6 0 |                          |       |          |
|                |         |         | 0   | 9   |                          |       |          |
| 7 8 0 6<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7 | 8 7 | AAAAGCCATAG<br>TGTTTGAAG | 9 1   | 6 7<br>1 |
|                |         |         | 8 4 | 8 6 |                          |       |          |
|                |         |         | 7   | 6   |                          |       |          |
|                |         |         | 8 1 | 8 1 |                          |       |          |
| 7 8 0 6<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9 | 6 1 | CTAAAAAGCCA<br>TAGTGTTTG | 8 5   | 6 7<br>2 |
|                |         |         | 3   | 2   |                          |       |          |
|                |         |         | 8 7 | 8 7 |                          |       |          |
|                |         |         | 8 5 | 8 6 |                          |       |          |
| 7 8 0 6<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 0   | 9   | ATTCTAAAAAG<br>CCATAGTGT | 1 1 7 | 6 7<br>3 |
|                |         |         | 8 1 | 8 1 |                          |       |          |
|                |         |         | 5 9 | 6 1 |                          |       |          |
|                |         |         | 6   | 5   |                          |       |          |
| 7 8 0 6<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7 | 8 7 | GCAGCATCATG<br>CAAGCAGCA | 3 1   | 6 7<br>4 |
|                |         |         | 8 5 | 8 7 |                          |       |          |
|                |         |         | 3   | 2   |                          |       |          |
|                |         |         | 6   | 5   |                          |       |          |
| 7 8 0 6<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1 | 8 1 | ATTGCAGCATC<br>ATGCAAGCA | 8 1   | 6 7<br>5 |
|                |         |         | 6 3 | 6 4 |                          |       |          |
|                |         |         | 0   | 9   |                          |       |          |
|                |         |         | 8 7 | 8 7 |                          |       |          |
| 7 8 0 6        | N/<br>A | N/<br>A | 8 8 | 9 0 | TGGCGGAATGC              | 6 1   | 6 7      |
|                |         |         | 7   | 6   |                          |       |          |
|                |         |         | 8 1 | 8 1 |                          |       |          |
|                |         |         | 6 3 | 6 5 |                          |       |          |
| 7 8 0 6        | N/<br>A | N/<br>A | 3   | 2   | ATTGCAGCATC<br>ATGCAAGCA | 8 1   | 6 7<br>5 |
|                |         |         | 8 7 | 8 7 |                          |       |          |
|                |         |         | 8 9 | 9 0 |                          |       |          |
|                |         |         | 0   | 9   |                          |       |          |
| 7 8 0 6        | N/      | N/      | 8 3 | 8 3 | TGGCGGAATGC              | 6 1   | 6 7      |

【0 4 1 6】

10

20

30

40

50

【表 8 - 6】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|----------|
| 2 6            | A       | A       | 1 4<br>5        | 1 6<br>4        | AGAAATTTA                |       | 6        |
| 7 8 0 6<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 3<br>8 4<br>2 | 8 3<br>8 6<br>1 | GTGGGAAGGAA<br>GAAATGTGC | 7 0   | 6 7<br>7 |
| 7 8 0 6<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>1 8<br>4 | 8 4<br>2 0<br>3 | AGCATATTAAT<br>GCCAAATAT | 7 3   | 6 7<br>8 |
| 7 8 0 6<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>2 0<br>1 | 8 4<br>2 2<br>0 | AAAGGCAAATG<br>ACACACAGC | 8 7   | 6 7<br>9 |
| 7 8 0 6<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>2 6<br>6 | 8 4<br>2 8<br>5 | ATTAGTCTGGC<br>TAAGAAGAA | 9 5   | 6 8<br>0 |
| 7 8 0 6<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>7 2<br>3 | 8 4<br>7 4<br>2 | ACAGAGCTGAG<br>GTCTGCAAC | 5 8   | 6 8<br>1 |
| 7 8 0 6<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>9 5<br>1 | 8 4<br>9 7<br>0 | AAGCTCAGGAG<br>TTCAGAAAA | 1 1 1 | 6 8<br>2 |
| 7 8 0 6<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 8 6<br>8 8<br>0 | 8 6<br>8 9<br>9 | GGTTTCTGGAT<br>ATTAGAACA | 7 6   | 6 8<br>3 |
| 7 8 0 6<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>0 1<br>3 | 8 7<br>0 3<br>2 | TTGTCAGCAAC<br>CGATCAAAG | 8 2   | 6 8<br>4 |
| 7 8 0 6<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 8<br>0 9<br>8 | 8 8<br>1 1<br>7 | CAATTTGGAGT<br>CTACAATGA | 7 8   | 6 8<br>5 |
| 7 8 0 6<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 8 8<br>3 5<br>3 | 8 8<br>3 7<br>2 | AAATGTAACCT<br>TACGACATT | 7 7   | 6 8<br>6 |
| 7 8 0 6<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 8<br>8 6<br>7 | 8 8<br>8 8<br>6 | TAATGCTAACA<br>GCAACAAGG | 8 5   | 6 8<br>7 |
| 7 8 0 6<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 9<br>0 8<br>4 | 8 9<br>1 0<br>3 | TCACCTTTACC<br>CTTGTGATT | 5 7   | 6 8<br>8 |
| 7 8 0 6<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 9<br>6 3<br>5 | 8 9<br>6 5<br>4 | CAGGCCAAATA<br>GGACTCTAT | 5 1   | 6 8<br>9 |
| 7 8 0 6        | N/<br>A | N/<br>A | 8 9             | 9 0             | AGTCATATTAG              | 9 6   | 6 9      |

【0 4 1 7】

10

20

30

40

50



【表 8 - 7】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|----------|
| 4 0            | A       | A       | 9 9<br>8        | 0 1<br>7        | TTTCTAATT                |       | 0        |
| 7 8 0 6<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>8 0<br>8 | 9 0<br>8 2<br>7 | CTGCTCTGCTA<br>ATGGGCTGG | 5 4   | 6 9<br>1 |
| 7 8 0 6<br>4 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 4<br>3 | 9 1<br>0 6<br>2 | TTCATGTATCT<br>CTTAACCCA | 4 2   | 6 9<br>2 |
| 7 8 0 6<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 8<br>4 | 9 1<br>1 0<br>3 | ACTTCCATATT<br>TACCTGCAA | 1 0 5 | 6 9<br>3 |
| 7 8 0 6<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 2<br>6 0<br>8 | 9 2<br>6 2<br>7 | TGCACTAAACT<br>CATTGACA  | 9 8   | 6 9<br>4 |
| 7 8 0 6<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 2<br>7 0<br>0 | 9 2<br>7 1<br>9 | GCATCATCTCA<br>GGGAGCCAT | 4 5   | 6 9<br>5 |
| 7 8 0 6<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 2<br>9 5<br>7 | 9 2<br>9 7<br>6 | CAGCATATCTC<br>AGCATACCT | 5 1   | 6 9<br>6 |
| 7 8 0 6<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>2 8<br>4 | 9 3<br>3 0<br>3 | CAAACAGTGAA<br>ACATGGAAT | 8 9   | 6 9<br>7 |
| 7 8 0 6<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>6 9<br>7 | 9 3<br>7 1<br>6 | TTCAATTGACT<br>AATTCAGTA | 8 5   | 6 9<br>8 |
| 7 8 0 6<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>4 5<br>9 | 9 4<br>4 7<br>8 | GCTGATTGCAA<br>TGTTTCAAT | 3 3   | 6 9<br>9 |
| 7 8 0 6<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>5 5<br>3 | 9 4<br>5 7<br>2 | AAATCACATTA<br>TCCATGACA | 7 8   | 7 0<br>0 |
| 7 8 0 6<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>4 9<br>9 | 9 5<br>5 1<br>8 | AATAGCTGTCA<br>GACAAGTTG | 6 4   | 7 0<br>1 |
| 7 8 0 6<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>5 7<br>6 | 9 5<br>5 9<br>5 | TTAGAGCTTCT<br>GCACCATGA | 9 1   | 7 0<br>2 |
| 7 8 0 6<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>7 2<br>5 | 9 5<br>7 4<br>4 | TTCCACCTGAT<br>TAATTGAAT | 7 0   | 7 0<br>3 |
| 7 8 0 6        | N/<br>A | N/<br>A | 9 6             | 9 6             | ATTTTTTAAAG              | 5 1   | 7 0      |

【0 4 1 8】

10

20

30

40

50

【表 8 - 8】

|                |         |         |                 |                 |                          |     |          |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----|----------|
| 5 4            | A       | A       | 4 6<br>0        | 4 7<br>9        | AGTTTGTGC                |     | 4        |
| 7 8 0 6<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 6<br>7 2<br>0 | 9 6<br>7 3<br>9 | TATAAACTCAT<br>AGGCCCTGG | 7 4 | 7 0<br>5 |
| 7 8 0 6<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>1 7<br>4 | 9 7<br>1 9<br>3 | GTTTAAGGAAT<br>ACTTAAACA | 8 1 | 7 0<br>6 |
| 7 8 0 6<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>3 2<br>3 | 9 7<br>3 4<br>2 | TGCCCTGAGAA<br>TGAAATAAC | 7 3 | 7 0<br>7 |
| 7 8 0 6<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>5 9<br>1 | 9 7<br>6 1<br>0 | TTTGATGGATT<br>CTACTTGCA | 8 3 | 7 0<br>8 |
| 7 8 0 6<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>6 1<br>0 | 9 7<br>6 2<br>9 | CTCAAAGTAAC<br>TACTGCATT | 4 6 | 7 0<br>9 |

10

20

【0 4 1 9】

【表 9 - 1】

表 9

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号          | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位  | 配列番号<br>2 終結部位  | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K2 対照% | 配列番号     |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------------------|---------------|----------|
| 6 9 3 4<br>2 8 | 2 3<br>6 1     | 2 3<br>8 0     | 6 1<br>9 8<br>2 | 6 2<br>0 0<br>1 | GCTCTCTTTCT<br>CACATACCT  | 3 8           | 7 3      |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1     | 4 1<br>3 0     | 8 6<br>6 0<br>6 | 8 6<br>6 2<br>5 | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 2 7           | 2 3<br>5 |
| 7 8 0 6<br>6 0 | N/<br>A        | N/<br>A        | 9 9<br>3 1<br>3 | 9 9<br>3 3<br>2 | TCTAAAAATCT<br>AATAAGTCT  | 8 9           | 7 1<br>0 |
| 7 8 0 6<br>6 1 | N/<br>A        | N/<br>A        | 9 9<br>4 5<br>1 | 9 9<br>4 7<br>0 | TACTCCAAGGT<br>TTATGAGC   | 8 1           | 7 1<br>1 |
| 7 8 0 6<br>6 2 | N/<br>A        | N/<br>A        | 9 9<br>5 6      | 9 9<br>5 8      | AAGAGATAATT<br>ACAGTCCCT  | 7 1           | 7 1<br>2 |

30

40

【0 4 2 0】

50

【表 9 - 2】

|                |         |         | 9                 | 8                 |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|----------|
| 7 8 0 6<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 9<br>8 1<br>3   | 9 9<br>8 3<br>2   | CTAAACGCAAA<br>ACTTTCTGA | 1 0 7 | 7 1<br>3 |
| 7 8 0 6<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 7<br>7 8 | 1 0<br>0 7<br>9 7 | TAGAATACAAG<br>ATTTTATTG | 1 3 4 | 7 1<br>4 |
| 7 8 0 6<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 0<br>0 9 | 1 0<br>2 0<br>2 8 | TGAGCACCTAA<br>ACATGCTAC | 6 5   | 7 1<br>5 |
| 7 8 0 6<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 2<br>7 0 | 1 0<br>2 2<br>8 9 | ACAGCATCGCA<br>GGTCTTGTA | 5 0   | 7 1<br>6 |
| 7 8 0 6<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 5<br>7 9 | 1 0<br>2 5<br>9 8 | AATGCATTTCA<br>TAGTTGTCC | 6 0   | 7 1<br>7 |
| 7 8 0 6<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>4 2<br>4 8 | 1 0<br>4 2<br>6 7 | TTCTCTATTTG<br>AGAATCGCC | 6 4   | 7 1<br>8 |
| 7 8 0 6<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>4 6<br>2 1 | 1 0<br>4 6<br>4 0 | AAATTTCAAGT<br>TGGAGTAGG | 8 5   | 7 1<br>9 |
| 7 8 0 6<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 6<br>6 0 | 1 0<br>5 6<br>7 9 | GTCATATAGTG<br>GCCCCTAAA | 3 1   | 7 2<br>0 |
| 7 8 0 6<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 1<br>0 0 | 1 0<br>6 1<br>1 9 | CACTGGTATGC<br>CCTTCCAAC | 6 5   | 7 2<br>1 |
| 7 8 0 6<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 5<br>6 1 | 1 0<br>6 5<br>8 0 | GAATTTCTTAC<br>TTGTCTTAA | 9 5   | 7 2<br>2 |
| 7 8 0 6<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>7 9<br>5 3 | 1 0<br>7 9<br>7 2 | GCTACATAAAA<br>TAAATCACC | 7 9   | 7 2<br>3 |
| 7 8 0 6<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>9 8<br>1 7 | 1 0<br>9 8<br>3 6 | AGAGTCTGAAG<br>TATCTAGAA | 9 8   | 7 2<br>4 |
| 7 8 0 6<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 0<br>4 0 | 1 1<br>0 0<br>5 9 | TGAAGCCTGGA<br>ACCAGTTTA | 9 4   | 7 2<br>5 |
| 7 8 0 6<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 2        | 1 1<br>0 2        | CCTAAAGCCAA<br>TTAGCACAA | 1 0 1 | 7 2<br>6 |

【0 4 2 1】

10

20

30

40

50

【表 9 - 3】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|----------|
|                |         |         | 2 7               | 4 6               |                          |       |          |
| 7 8 0 6<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 6<br>3 7 | 1 1<br>0 6<br>5 6 | AGTGTAGCCAC<br>TAAGAATTT | 8 8   | 7 2<br>7 |
| 7 8 0 6<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 9<br>7 8 | 1 1<br>0 9<br>9 7 | CTTATACACTA<br>ATTGGCTCT | 6 6   | 7 2<br>8 |
| 7 8 0 6<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 0<br>1 1 | 1 1<br>1 0<br>3 0 | TTTCTTCCACC<br>ATTCCCTTA | 1 0 1 | 7 2<br>9 |
| 7 8 0 6<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 1<br>8 2 | 1 1<br>1 2<br>0 1 | CTCACTAATTG<br>CAAAGAAAA | 1 0 9 | 7 3<br>0 |
| 7 8 0 6<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 3<br>4 3 | 1 1<br>1 3<br>6 2 | CAAAGCTTCAG<br>ACTGTGATC | 7 0   | 7 3<br>1 |
| 7 8 0 6<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 8<br>4 3 | 1 1<br>1 8<br>6 2 | TCAGAGAGGCC<br>CGCCATGGG | 1 2 2 | 7 3<br>2 |
| 7 8 0 6<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 8<br>9 7 | 1 1<br>1 9<br>1 6 | TTCACATGGCT<br>GAAGTCTTG | 1 1 5 | 7 3<br>3 |
| 7 8 0 6<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 3<br>1 0 | 1 1<br>2 3<br>2 9 | ATCTACTGAAT<br>TCTGGTTAG | 1 0 3 | 7 3<br>4 |
| 7 8 0 6<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 3<br>4 9 | 1 1<br>2 3<br>6 8 | GCACACAGTGT<br>AGTCATACT | 4 4   | 7 3<br>5 |
| 7 8 0 6<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 8<br>7 0 | 1 1<br>4 8<br>8 9 | AACCCAAGATT<br>CCCCCTGGT | 9 9   | 7 3<br>6 |
| 7 8 0 6<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>5 4<br>2 7 | 1 1<br>5 4<br>4 6 | TGGAGAAGTAA<br>GCTAACAGT | 1 0 9 | 7 3<br>7 |
| 7 8 0 6<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>5 9<br>5 8 | 1 1<br>5 9<br>7 7 | TAACTGAAAAT<br>TCAAGCCTG | 1 1 5 | 7 3<br>8 |
| 7 8 0 6<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 0<br>3 9 | 1 1<br>6 0<br>5 8 | CTTAAGGAAAA<br>TGAGCTCTC | 1 0 6 | 7 3<br>9 |
| 7 8 0 6<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 1        | 1 1<br>6 1        | TATAATATCTA<br>GCTTTCCCT | 9 5   | 7 4<br>0 |

【0 4 2 2】

10

20

30

40

50

【表 9 - 4】

|                |         |         |                   |                   |                            |       |          |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|----------------------------|-------|----------|
|                |         |         | 7 4               | 9 3               |                            |       |          |
| 7 8 0 6<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 2<br>5 3 | 1 1<br>6 2<br>7 2 | CAGAGGGAGAA<br>AAACACTGA   | 1 1 0 | 7 4<br>1 |
| 7 8 0 6<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 3<br>5 7 | 1 1<br>6 3<br>7 6 | CCCTTGAGGGT<br>GTCACAATC   | 8 2   | 7 4<br>2 |
| 7 8 0 6<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 3<br>7 4 | 1 1<br>6 3<br>9 3 | ATCTTTGTATC<br>TCTGCTCCC   | 8 9   | 7 4<br>3 |
| 7 8 0 6<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 6<br>6 9 | 1 1<br>6 6<br>8 8 | TTGAAATAATA<br>AGTAAAGAT   | 1 2 3 | 7 4<br>4 |
| 7 8 0 6<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 8<br>7 4 | 1 1<br>6 8<br>9 3 | ATAAGACATGC<br>CTCTTTAAG   | 7 4   | 7 4<br>5 |
| 7 8 0 6<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 1<br>7 8 | 1 1<br>7 1<br>9 7 | AGTACATATTA<br>TTTAACTGC   | 6 1   | 7 4<br>6 |
| 7 8 0 6<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 3<br>0 6 | 1 1<br>7 3<br>2 5 | ACTGTTGGTTT<br>TGGCTCACA   | 6 6   | 7 4<br>7 |
| 7 8 0 6<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 6<br>4 6 | 1 1<br>7 6<br>6 5 | TCTGGAGACTG<br>ACCCACGCA   | 7 3   | 7 4<br>8 |
| 7 8 0 6<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>8 3<br>9 8 | 1 1<br>8 4<br>1 7 | GCTGAGTGGAG<br>GTATCTGCC   | 9 2   | 7 4<br>9 |
| 7 8 0 7<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>0 7 | 1 1<br>9 9<br>2 6 | ATATGGTTT TAG<br>GAGAGACTA | 4 1   | 7 5<br>0 |
| 7 8 0 7<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 0<br>3 9 | 1 2<br>1 0<br>5 8 | ATACTTAACTC<br>ATGGATAGA   | 8 0   | 7 5<br>1 |
| 7 8 0 7<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 4<br>2 5 | 1 2<br>1 4<br>4 4 | AAAAGTGCAAT<br>TGCCATAGG   | 5 7   | 7 5<br>2 |
| 7 8 0 7<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 5<br>3 0 | 1 2<br>1 5<br>4 9 | CCGGTAACATT<br>TTATTTACC   | 6 2   | 7 5<br>3 |
| 7 8 0 7<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 8        | 1 2<br>1 8        | TCAATGTATTG<br>TTGCCAAAT   | 4 5   | 7 5<br>4 |

【 0 4 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 9 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |          |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|----------|
|                |         |         | 7 1               | 9 0               |                          |       |          |
| 7 8 0 7<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 5<br>5 3 | 1 2<br>2 5<br>7 2 | ATGAGCTACCC<br>ACACAGTCA | 7 8   | 7 5<br>5 |
| 7 8 0 7<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 0<br>8 1 | 1 2<br>3 1<br>0 0 | TTGGAAGGATG<br>GAGACATCG | 2 8   | 7 5<br>6 |
| 7 8 0 7<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 8<br>8 5 | 1 2<br>3 9<br>0 4 | TGATATGGCAT<br>GATGTCTAC | 6 7   | 7 5<br>7 |
| 7 8 0 7<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>4 0<br>6 2 | 1 2<br>4 0<br>8 1 | AGATGATATGC<br>TATGACATA | 7 7   | 7 5<br>8 |
| 7 8 0 7<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>4 6<br>7 9 | 1 2<br>4 6<br>9 8 | TGTCCTGTCTC<br>ATAACATCT | 6 8   | 7 5<br>9 |
| 7 8 0 7<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>5 1<br>4 4 | 1 2<br>5 1<br>6 3 | AGAATATTTAT<br>GCACTAAAC | 7 1   | 7 6<br>0 |
| 7 8 0 7<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>5 2<br>7 7 | 1 2<br>5 2<br>9 6 | GTTCTAACAGC<br>AATTTCTT  | 7 8   | 7 6<br>1 |
| 7 8 0 7<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 1<br>4 5 | 1 2<br>6 1<br>6 4 | ATCCTTATGTC<br>CTCACAGAT | 8 9   | 7 6<br>2 |
| 7 8 0 7<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 4<br>4 6 | 1 2<br>6 4<br>6 5 | TATTTCTCTC<br>AATGTTTAT  | 1 2 5 | 7 6<br>3 |
| 7 8 0 7<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>7 2<br>1 6 | 1 2<br>7 2<br>3 5 | TTAAAAAAGG<br>AATGGGATA  | 9 2   | 7 6<br>4 |
| 7 8 0 7<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>7 2<br>4 2 | 1 2<br>7 2<br>6 1 | CAACCTGAAAA<br>AATTAGTCT | 7 9   | 7 6<br>5 |
| 7 8 0 7<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>7 3<br>6 0 | 1 2<br>7 3<br>7 9 | ATAAATGAGTT<br>GATCAGTGG | 8 3   | 7 6<br>6 |
| 7 8 0 7<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>7 4<br>4 3 | 1 2<br>7 4<br>6 2 | TATTCCTGGAT<br>GAGAAAAAT | 1 0 3 | 7 6<br>7 |
| 7 8 0 7<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>7 4        | 1 2<br>7 4        | CCTAAGACTGG<br>TTAAAATAT | 9 1   | 7 6<br>8 |

【 0 4 2 4】

10

20

30

40

50

【表 9 - 6】

|                |         |         | 6 0               | 7 9               |                           |       |          |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|----------|
| 7 8 0 7<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>8 1<br>8 8 | 1 2<br>8 2<br>0 7 | ATAAGGAAAGT<br>TGTTCTGGG  | 1 0 8 | 7 6<br>9 |
| 7 8 0 7<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>2 6<br>6 0 | 1 3<br>2 6<br>7 9 | ATGCAATAACA<br>ATTATGCAC  | 7 5   | 7 7<br>0 |
| 7 8 0 7<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>3 2<br>7 8 | 1 3<br>3 2<br>9 7 | GGAGTTGATAT<br>TTCAGGTAC  | 8 1   | 7 7<br>1 |
| 7 8 0 7<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>4 4<br>4 3 | 1 3<br>4 4<br>6 2 | TTTTTCAGAGGA<br>TCTACTGTG | 9 0   | 7 7<br>2 |
| 7 8 0 7<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>6 2<br>6 5 | 1 3<br>6 2<br>8 4 | TAAATGTGAGG<br>AAATATTTG  | 9 4   | 7 7<br>3 |
| 7 8 0 7<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>7 8<br>9 6 | 1 3<br>7 9<br>1 5 | CATATGTATAG<br>TCCGTGAAT  | 8 1   | 7 7<br>4 |
| 7 8 0 7<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 1<br>4 2 | 1 3<br>8 1<br>6 1 | TCACTGAGGAA<br>TGTGATAAA  | 1 0 8 | 7 7<br>5 |
| 7 8 0 7<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 3<br>6 9 | 1 3<br>8 3<br>8 8 | TTTATTGACAG<br>CTTACCAGG  | 8 3   | 7 7<br>6 |
| 7 8 0 7<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 5<br>0 2 | 1 3<br>8 5<br>2 1 | AGCAAAAAACA<br>AAGGAGTCA  | 9 4   | 7 7<br>7 |
| 7 8 0 7<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 5<br>6 2 | 1 3<br>8 5<br>8 1 | GAGAACAGTGA<br>GAAGTACAA  | 1 0 0 | 7 7<br>8 |
| 7 8 0 7<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 8<br>9 1 | 1 3<br>8 9<br>1 0 | TAGAGATCTGA<br>GTCAATTTC  | 7 0   | 7 7<br>9 |
| 7 8 0 7<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>9 0<br>5 8 | 1 3<br>9 0<br>7 7 | GCTACTGTGAA<br>GGAAAACAT  | 6 6   | 7 8<br>0 |
| 7 8 0 7<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>9 3<br>7 0 | 1 3<br>9 3<br>8 9 | ATCCAAATGTT<br>AACCACATA  | 6 0   | 7 8<br>1 |
| 7 8 0 7<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>9 8        | 1 3<br>9 8        | ACAGGAGATAC<br>TTGTTTCAGA | 6 2   | 7 8<br>2 |

【 0 4 2 5 】

10

20

30

40

50

【表 9 - 7】

|                |         |         |                                        |                                        |                                            |       |          |
|----------------|---------|---------|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|-------|----------|
|                |         |         | 7 1                                    | 9 0                                    |                                            |       |          |
| 7 8 0 7<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 2<br>6 3                      | 1 4<br>0 2<br>8 2                      | T A G A A A A T A G T<br>T C C A A T T A G | 8 6   | 7 8<br>3 |
| 7 8 0 7<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 8<br>8 7                      | 1 4<br>0 9<br>0 6                      | C C T T A A A A T A T<br>T T C C C T T T C | 1 1 5 | 7 8<br>4 |
| 7 8 0 7<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 6<br>8 9                      | 1 4<br>1 7<br>0 8                      | A A A G A T A A T T C<br>T T T T G G G A A | 1 2 9 | 7 8<br>5 |
| 7 8 0 7<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 7<br>3 5<br>1 4<br>4 7<br>5 4 | 1 4<br>4 7<br>5 4<br>1 4<br>4 7<br>7 3 | G T A C A A A T A T G<br>A G T A T T T A G | 6 5   | 7 8<br>6 |

## 【0 4 2 6】

実施例 4：インビトロ、単回投与でのヒト LRRK2 RNA 発現への混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマーの効果

ヒト LRRK2 核酸と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドを設計し、インビトロで LRRK2 RNA へのそれらの効果について試験した。修飾されたオリゴヌクレオチドを、同様の培養条件を有した一連の実験で試験した。

## 【0 4 2 7】

1 ウェルあたり 20,000 個の細胞の密度で培養した SH-SY5Y 細胞を、未処理の対照に対して 4,000 nM 濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドでまたは修飾されたオリゴヌクレオチドなしで電気穿孔法を使用してトランスフェクトした。約 24 時間後、RNA を、細胞から単離し、LRRK2 RNA レベルを、実施例 2 に記載されるように、ヒトプライマープロブセット RTS3132 を使用して定量的リアルタイム PCR によって測定した。RIBOGREEN（登録商標）によって測定されるように、全 RNA 含量に従って LRRK2 RNA レベルを調節した。処置されていない対照細胞に対する LRRK2 RNA レベルのパーセントとして、以下の表に結果を表す。アスタリスク（\*）で印付けられた対照値のパーセントを伴う修飾されたオリゴヌクレオチドは、プライマープロブセットのアンプリコン領域を標的とする。追加のアッセイを使用して、アンプリコン領域を標的とするオリゴヌクレオチドの効力及び有効性を測定してもよい。

## 【0 4 2 8】

表 10～50 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、5-10-5 MOE ギャップマーである。ギャップマーは、20 核酸塩基長であり、中心ギャップセグメントは、10 個の 2'-デオキシヌクレオシドを含み、5 個の 2'-MOE ヌクレオシドを含む 5' 末端及び 3' 末端の両方のウイングセグメントに隣接している。ギャップマーの糖モチーフは、（5' から 3'）e e e e e d d d d d d d d d e e e e e であり、「d」は、2'-デオキシリボース糖を表し、「e」は、2'-MOE 修飾された糖を表す。各ギャップマー全体の全てのシトシン残基は、5-メチルシトシンである。各ギャップマーのヌクレオシド間結合は、混合ホスホジエステル及びホスホロチオエート結合である。ギャップマーのヌクレオシド間結合モチーフは、（5' から 3'）s o o o s s s s s s s s s s s s s o o s s であり、「o」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表す。「開始部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である



5' -末端側ヌクレオシドを示す。「終結部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である3' -末端側ヌクレオシドを示す。

【0429】

表10～50に列挙される各修飾されたオリゴヌクレオチドは、示されるように、ヒトLRK2核酸配列の配列番号1または配列番号2と相補的である。「N/A」は、修飾されたオリゴヌクレオチドが、100%の相補性でその特定の核酸配列と相補的でないことを示す。以下に示されるように、ヒトLRK2 RNAの配列と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドは、ヒトLRK2 RNAの量を低減した。

【0430】

【表10-1】

10

表10

混合されたヌクレオシド間結合を有する5'-10-5MOEギャップマーを含むヒトLRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1開始部位 | 配列番号<br>1終結部位 | 配列番号<br>2開始部位 | 配列番号<br>2終結部位 | 配列(5'から3')                | LRK2対照% | 配列番号    |
|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------|---------|
| 6934<br>26 | 18<br>5       | 20<br>4       | 33<br>04      | 33<br>23      | TCCTGGACATT<br>G TTCAGCCT | 39      | 55      |
| 7802<br>54 | 41<br>11      | 41<br>30      | 86<br>60<br>6 | 86<br>62<br>5 | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 19      | 23<br>5 |
| 7802<br>54 | 41<br>11      | 41<br>30      | 86<br>60<br>6 | 86<br>62<br>5 | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 37      | 23<br>5 |
| 8026<br>13 | 10            | 29            | 31<br>29      | 31<br>48      | GAGCTCAGCTC<br>ACCGCCCGC  | 99      | 78<br>7 |
| 8026<br>14 | 33            | 52            | 31<br>52      | 31<br>71      | GCCGGGCCACAG<br>CTCCCCGGG | 138     | 78<br>8 |
| 8026<br>15 | 80            | 99            | 31<br>99      | 32<br>18      | CCGCCCTCCCA<br>GCATGAACG  | 89      | 78<br>9 |
| 8026       | 89            | 10            | 32            | 32            | TCCAACCCGCC               | 122     | 79      |

20

30

【0431】

40

50

【表 10 - 2】

|      |    |    |    |    |              |     |    |
|------|----|----|----|----|--------------|-----|----|
| 16   |    | 8  | 08 | 27 | GCCCTCCCA    |     | 0  |
| 8026 | 10 | 12 | 32 | 32 | TAGCCATGGTG  | 68  | 79 |
| 17   | 9  | 8  | 28 | 47 | GCACCTGCT    |     | 1  |
| 8026 | 11 | 13 | 32 | 32 | AGCTGCCACTA  | 126 | 79 |
| 18   | 8  | 7  | 37 | 56 | GCCATGGTG    |     | 2  |
| 8026 | 12 | 14 | 32 | 32 | ACCCCTGACAG  | 83  | 79 |
| 19   | 7  | 6  | 46 | 65 | CTGCCACTA    |     | 3  |
| 8026 | 13 | 15 | 32 | 32 | CCTCTTCGCAC  | 106 | 79 |
| 20   | 6  | 5  | 55 | 74 | CCCTGACAG    |     | 4  |
| 8026 | 19 | 21 | 33 | 33 | TATCTGTTTTTC | 67  | 79 |
| 21   | 8  | 7  | 17 | 36 | CTTCCTGGA    |     | 5  |
| 8026 | 19 | 21 | 33 | 33 | CTATCTGTTTTT | 46  | 79 |
| 22   | 9  | 8  | 18 | 37 | CCTTCCTGG    |     | 6  |
| 8026 | 20 | 21 | 33 | 33 | TCTATCTGTTTT | 50  | 79 |
| 23   | 0  | 9  | 19 | 38 | TCCTTCCTG    |     | 7  |
| 8026 | 20 | 22 | 33 | 33 | TTCTATCTGTTT | 42  | 79 |
| 24   | 1  | 0  | 20 | 39 | TTCCTTCCT    |     | 8  |
| 8026 | 20 | 22 | 33 | 33 | TTTCTATCTGT  | 69  | 79 |
| 25   | 2  | 1  | 21 | 40 | TTTCCTTCC    |     | 9  |
| 8026 | 20 | 22 | 33 | 33 | CGTTTTCTATCT | 46  | 80 |
| 26   | 4  | 3  | 23 | 42 | GTTTTTCCTT   |     | 0  |
| 8026 | 22 | 24 | 33 | 33 | CTCCAGGATTT  | 45  | 80 |
| 27   | 2  | 1  | 41 | 60 | GGACCAGCG    |     | 1  |
| 8026 | 23 | 25 | 33 | 33 | CAGCAGATCCT  | 91  | 80 |
| 28   | 1  | 0  | 50 | 69 | CCAGGATTT    |     | 2  |
| 8026 | 24 | 25 | 33 | 33 | CGTGAACACCA  | 68  | 80 |
| 29   | 0  | 9  | 59 | 78 | GCAGATCCT    |     | 3  |
| 8026 | 28 | 29 | 36 | 36 | TATTTTTTGCCT | 104 | 80 |
| 30   | 0  | 9  | 71 | 90 | TGAAATAAC    |     | 4  |
| 8026 | 28 | 30 | 36 | 36 | GCACATGGATA  | 38  | 80 |
| 31   | 9  | 8  | 80 | 99 | TTTTTTGCCT   |     | 5  |
| 8026 | 29 | 31 | 36 | 37 | TCAACAGAGGC  | 60  | 80 |
| 32   | 8  | 7  | 89 | 08 | ACATGGATA    |     | 6  |
| 8026 | 32 | 34 | 37 | 37 | GACTCTCATAT  | 124 | 80 |
| 33   | 4  | 3  | 15 | 34 | AGGAGTCCA    |     | 7  |
| 8026 | 33 | 35 | 37 | 37 | CACACTCGCGA  | 109 | 80 |
| 34   | 3  | 2  | 24 | 43 | CTCTCATAT    |     | 8  |
| 8026 | 34 | 36 | N/ | N/ | CACCTGCTGCA  | 58  | 80 |
| 35   | 2  | 1  | A  | A  | CACTCGCGA    |     | 9  |
| 8026 | 35 | 37 | N/ | N/ | TGACCAACCCA  | 101 | 81 |
| 36   | 1  | 0  | A  | A  | CCTGCTGCA    |     | 0  |
| 8026 | 37 | 39 | 10 | 10 | TCTATTAATTT  | 104 | 81 |

【0432】

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

|                |          |          |                 |                 |                           |       |          |
|----------------|----------|----------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|----------|
| 3 7            | 1        | 0        | 3 9<br>5        | 4 1<br>4        | GCACAGAAG                 |       | 1        |
| 8 0 2 6<br>3 8 | 3 8<br>0 | 3 9<br>9 | 1 0<br>4 0<br>4 | 1 0<br>4 2<br>3 | GGACAGACTTC<br>TATTAATTT  | 6 1   | 8 1<br>2 |
| 8 0 2 6<br>3 9 | 3 8<br>9 | 4 0<br>8 | 1 0<br>4 1<br>3 | 1 0<br>4 3<br>2 | ATTGTACCTGG<br>ACAGACTTC  | 5 3   | 8 1<br>3 |
| 8 0 2 6<br>4 0 | 4 2<br>6 | 4 4<br>5 | 1 0<br>4 5<br>0 | 1 0<br>4 6<br>9 | ATCATTTTCCAA<br>CATCCTGGG | 8 2   | 8 1<br>4 |
| 8 0 2 6<br>4 1 | 4 3<br>5 | 4 5<br>4 | 1 0<br>4 5<br>9 | 1 0<br>4 7<br>8 | GACTTCCCAAT<br>CATTTCCAA  | 9 8   | 8 1<br>5 |
| 8 0 2 6<br>4 2 | 4 6<br>0 | 4 7<br>9 | N/<br>A         | N/<br>A         | TAAGAATCAAT<br>TGGTGAACA  | 6 2   | 8 1<br>6 |
| 8 0 2 6<br>4 3 | 4 6<br>9 | 4 8<br>8 | 1 3<br>7 3<br>5 | 1 3<br>7 5<br>4 | TTAGCATTTTA<br>AGAATCAAT  | 4 9   | 8 1<br>7 |
| 8 0 2 6<br>4 4 | 4 8<br>0 | 4 9<br>9 | 1 3<br>7 4<br>6 | 1 3<br>7 6<br>5 | ATTATGAACTG<br>TTAGCATTT  | 4 7   | 8 1<br>8 |
| 8 0 2 6<br>4 5 | 5 0<br>4 | 5 2<br>3 | 1 3<br>7 7<br>0 | 1 3<br>7 8<br>9 | AATCACTGACA<br>AGTTTACAC  | 7 4   | 8 1<br>9 |
| 8 0 2 6<br>4 6 | 5 1<br>3 | 5 3<br>2 | 1 3<br>7 7<br>9 | 1 3<br>7 9<br>8 | CTTCAGTCCAA<br>TCACTGACA  | 5 4   | 8 2<br>0 |
| 8 0 2 6<br>4 7 | 5 2<br>2 | 5 4<br>1 | 1 3<br>7 8<br>8 | 1 3<br>8 0<br>7 | ATCTAAGGTCT<br>TCAGTCCAA  | 8 0   | 8 2<br>1 |
| 8 0 2 6<br>4 8 | 5 3<br>4 | 5 5<br>3 | 1 3<br>8 0<br>0 | 1 3<br>8 1<br>9 | AGTTAGGAGGA<br>GATCTAAGG  | 1 0 6 | 8 2<br>2 |
| 8 0 2 6<br>4 9 | 5 3<br>5 | 5 5<br>4 | 1 3<br>8 0<br>1 | 1 3<br>8 2<br>0 | AAGTTAGGAGG<br>AGATCTAAG  | 9 6   | 8 2<br>3 |
| 8 0 2 6<br>5 0 | 5 3<br>6 | 5 5<br>5 | 1 3<br>8 0<br>2 | 1 3<br>8 2<br>1 | GAAGTTAGGAG<br>GAGATCTAA  | 8 7   | 8 2<br>4 |
| 8 0 2 6<br>5 1 | 5 3<br>7 | 5 5<br>6 | 1 3<br>8 0      | 1 3<br>8 2      | TGAAGTTAGGA<br>GGAGATCTA  | 9 4   | 8 2<br>5 |

【0 4 3 3】

10

20

30

40

50

【表 10 - 4】

|                |          |          | 3               | 2               |                          |     |          |
|----------------|----------|----------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----|----------|
| 8 0 2 6<br>5 2 | 5 3<br>8 | 5 5<br>7 | 1 3<br>8 0<br>4 | 1 3<br>8 2<br>3 | CTGAAGTTAGG<br>AGGAGATCT | 5 8 | 8 2<br>6 |
| 8 0 2 6<br>5 3 | 5 4<br>0 | 5 5<br>9 | 1 3<br>8 0<br>6 | 1 3<br>8 2<br>5 | ACCTGAAGTTA<br>GGAGGAGAT | 4 1 | 8 2<br>7 |
| 8 0 2 6<br>5 4 | 5 4<br>1 | 5 6<br>0 | 1 3<br>8 0<br>7 | 1 3<br>8 2<br>6 | TACCTGAAGTT<br>AGGAGGAGA | 5 3 | 8 2<br>8 |
| 8 0 2 6<br>5 5 | 5 4<br>2 | 5 6<br>1 | 1 3<br>8 0<br>8 | 1 3<br>8 2<br>7 | TTACCTGAAGT<br>TAGGAGGAG | 3 3 | 8 2<br>9 |
| 8 0 2 6<br>5 6 | 5 4<br>3 | 5 6<br>2 | N/<br>A         | N/<br>A         | TTTACCTGAAG<br>TTAGGAGGA | 5 5 | 8 3<br>0 |
| 8 0 2 6<br>5 7 | 5 4<br>4 | 5 6<br>3 | N/<br>A         | N/<br>A         | TTTTACCTGAA<br>GTTAGGAGG | 5 6 | 8 3<br>1 |
| 8 0 2 6<br>5 8 | 5 4<br>8 | 5 6<br>7 | N/<br>A         | N/<br>A         | GTGATTTTACC<br>TGAAGTTAG | 5 3 | 8 3<br>2 |
| 8 0 2 6<br>5 9 | 5 5<br>7 | 5 7<br>6 | 1 6<br>0 7<br>7 | 1 6<br>0 9<br>6 | ATCAGCAAGGT<br>GATTTTACC | 6 1 | 8 3<br>3 |
| 8 0 2 6<br>6 0 | 5 6<br>6 | 5 8<br>5 | 1 6<br>0 8<br>6 | 1 6<br>1 0<br>5 | TCATCCAATAT<br>CAGCAAGGT | 7 8 | 8 3<br>4 |
| 8 0 2 6<br>6 1 | 5 7<br>5 | 5 9<br>4 | 1 6<br>0 9<br>5 | 1 6<br>1 1<br>4 | TCACTTTCTTC<br>ATCCAATAT | 5 3 | 8 3<br>5 |
| 8 0 2 6<br>6 2 | 6 0<br>2 | 6 2<br>1 | 1 6<br>1 2<br>2 | 1 6<br>1 4<br>1 | ATGGCATCAAA<br>AATTAACAT | 4 7 | 8 3<br>6 |
| 8 0 2 6<br>6 3 | 6 0<br>3 | 6 2<br>2 | 1 6<br>1 2<br>3 | 1 6<br>1 4<br>2 | CATGGCATCAA<br>AAATTAACA | 4 0 | 8 3<br>7 |
| 8 0 2 6<br>6 4 | 6 0<br>5 | 6 2<br>4 | 1 6<br>1 2<br>5 | 1 6<br>1 4<br>4 | TGCATGGCATC<br>AAAAATTAA | 7 5 | 8 3<br>8 |
| 8 0 2 6<br>6 5 | 6 0<br>7 | 6 2<br>6 | 1 6<br>1 2<br>7 | 1 6<br>1 4<br>6 | AGTGCATGGCA<br>TCAAAAATT | 5 6 | 8 3<br>9 |
| 8 0 2 6<br>6 6 | 6 0<br>9 | 6 2<br>8 | 1 6<br>1 2      | 1 6<br>1 4      | TGAGTGCATGG<br>CATCAAAAA | 6 8 | 8 4<br>0 |

【0 4 3 4】

10

20

30

40

50

【表 10 - 5】

|                |          |          |                 |                 |                           |       |          |
|----------------|----------|----------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|----------|
|                |          |          | 9               | 8               |                           |       |          |
| 8 0 2 6<br>6 7 | 6 1<br>0 | 6 2<br>9 | 1 6<br>1 3<br>0 | 1 6<br>1 4<br>9 | ATGAGTGCATG<br>GCATCAAAA  | 6 2   | 8 4<br>1 |
| 8 0 2 6<br>6 8 | 6 1<br>2 | 6 3<br>1 | 1 6<br>1 3<br>2 | 1 6<br>1 5<br>1 | AAATGAGTGCA<br>TGGCATCAA  | 5 4   | 8 4<br>2 |
| 8 0 2 6<br>6 9 | 6 1<br>3 | 6 3<br>2 | 1 6<br>1 3<br>3 | 1 6<br>1 5<br>2 | GAAATGAGTGC<br>ATGGCATCA  | 4 9   | 8 4<br>3 |
| 8 0 2 6<br>7 0 | 6 2<br>0 | 6 3<br>9 | 1 6<br>1 4<br>0 | 1 6<br>1 5<br>9 | TTGGCTGGAAA<br>TGAGTGCAT  | 4 2   | 8 4<br>4 |
| 8 0 2 6<br>7 1 | 6 3<br>8 | 6 5<br>7 | 1 6<br>1 5<br>8 | 1 6<br>1 7<br>7 | AGTTTCTGGAC<br>TTCATCATT  | 9 5   | 8 4<br>5 |
| 8 0 2 6<br>7 2 | 6 4<br>7 | 6 6<br>6 | 1 6<br>1 6<br>7 | 1 6<br>1 8<br>6 | TTGCATCCAAG<br>TTTCTGGAC  | 7 0   | 8 4<br>6 |
| 8 0 2 6<br>7 3 | 6 5<br>6 | 6 7<br>5 | 1 6<br>1 7<br>6 | 1 6<br>1 9<br>5 | TGTAAAGCTTT<br>GCATCCAAG  | 7 3   | 8 4<br>7 |
| 8 0 2 6<br>7 4 | 6 8<br>2 | 7 0<br>1 | N/<br>A         | N/<br>A         | CCTCTGAGACT<br>CTCTCAAAC  | 4 1   | 8 4<br>8 |
| 8 0 2 6<br>7 5 | 6 9<br>1 | 7 1<br>0 | 1 8<br>5 9<br>0 | 1 8<br>6 0<br>9 | TCAGTTGCTCC<br>TCTGAGACT  | 5 1   | 8 4<br>9 |
| 8 0 2 6<br>7 6 | 7 0<br>0 | 7 1<br>9 | 1 8<br>5 9<br>9 | 1 8<br>6 1<br>8 | CAAATTTCAGTC<br>AGTTGCTCC | 6 9   | 8 5<br>0 |
| 8 0 2 6<br>7 7 | 7 2<br>6 | 7 4<br>5 | 1 8<br>6 2<br>5 | 1 8<br>6 4<br>4 | CAATATCATAT<br>AATCTTTGT  | 1 0 1 | 8 5<br>1 |
| 8 0 2 6<br>7 8 | 7 3<br>5 | 7 5<br>4 | 1 8<br>6 3<br>4 | 1 8<br>6 5<br>3 | CGCACTTAACA<br>ATATCATAT  | 3 4   | 8 5<br>2 |
| 8 0 2 6<br>7 9 | 7 4<br>4 | 7 6<br>3 | 1 8<br>6 4<br>3 | 1 8<br>6 6<br>2 | ATTTGTTAACG<br>CACTTAACA  | 6 3   | 8 5<br>3 |
| 8 0 2 6<br>8 0 | 7 5<br>3 | 7 7<br>2 | 1 8<br>6 5<br>2 | 1 8<br>6 7<br>1 | ATCTTTAAAAT<br>TTGTTAACG  | 1 3 6 | 8 5<br>4 |

【0 4 3 5】

10

20

30

40

50

【表 10-6】

|            |         |         |               |               |                           |    |         |
|------------|---------|---------|---------------|---------------|---------------------------|----|---------|
| 8026<br>81 | 77<br>3 | 79<br>2 | 18<br>67<br>2 | 18<br>69<br>1 | TGAAGCACAAT<br>TTCCTCTTC  | 51 | 85<br>5 |
| 8026<br>82 | 78<br>2 | 80<br>1 | 18<br>68<br>1 | 18<br>70<br>0 | TGCAGCACATG<br>AAGCACAAT  | 67 | 85<br>6 |
| 8026<br>83 | 79<br>1 | 81<br>0 | 18<br>69<br>0 | 18<br>70<br>9 | TGTAAACAATG<br>CAGCACATG  | 77 | 85<br>7 |
| 8026<br>84 | 81<br>7 | 83<br>6 | N/<br>A       | N/<br>A       | CATTATTGCAA<br>GGAATCGCT  | 58 | 85<br>8 |
| 8026<br>85 | 82<br>6 | 84<br>5 | N/<br>A       | N/<br>A       | GGAATTCCACA<br>TTATTGCAA  | 32 | 85<br>9 |
| 8026<br>86 | 83<br>5 | 85<br>4 | 21<br>66<br>6 | 21<br>68<br>5 | CACTCATGAGG<br>ACTTCCACA  | 34 | 86<br>0 |
| 8026<br>87 | 86<br>1 | 88<br>0 | 21<br>69<br>2 | 21<br>71<br>1 | CACAATATTAT<br>AACACCTGA  | 50 | 86<br>1 |
| 8026<br>88 | 87<br>9 | 89<br>8 | 21<br>71<br>0 | 21<br>72<br>9 | TGCTTTTCATAG<br>CTTCCACCA | 32 | 86<br>2 |

【0436】

【表 11-1】

表 11

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5'-10'-5MOE ギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K2 対照% | 配列番号    |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|---------------|---------|
| 7802<br>54 | 41<br>11       | 41<br>30       | 86<br>60<br>6  | 86<br>62<br>5  | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 42            | 23<br>5 |
| 7802<br>54 | 41<br>11       | 41<br>30       | 86<br>60<br>6  | 86<br>62<br>5  | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 17            | 23<br>5 |
| 8026<br>89 | 88<br>0        | 89<br>9        | 21<br>71<br>1  | 21<br>73<br>0  | ATGCTTTTCATA<br>GCTTCCACC | 24            | 86<br>3 |

【0437】

【表 1 1 - 2】

|                |          |          |                 |                 |                          |     |          |
|----------------|----------|----------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----|----------|
| 8 0 2 6<br>9 0 | 8 8<br>2 | 9 0<br>1 | 2 1<br>7 1<br>3 | 2 1<br>7 3<br>2 | GAATGCTTTCA<br>TAGCTTCCA | 3 6 | 8 6<br>4 |
| 8 0 2 6<br>9 1 | 8 8<br>4 | 9 0<br>3 | 2 1<br>7 1<br>5 | 2 1<br>7 3<br>4 | GGGAATGCTTT<br>CATAGCTTC | 3 0 | 8 6<br>5 |
| 8 0 2 6<br>9 2 | 8 8<br>6 | 9 0<br>5 | 2 1<br>7 1<br>7 | 2 1<br>7 3<br>6 | TAGGGAATGCT<br>TTCATAGCT | 3 6 | 8 6<br>6 |
| 8 0 2 6<br>9 3 | 8 8<br>7 | 9 0<br>6 | 2 1<br>7 1<br>8 | 2 1<br>7 3<br>7 | ATAGGGAATGC<br>TTTCATAGC | 4 4 | 8 6<br>7 |
| 8 0 2 6<br>9 4 | 8 8<br>9 | 9 0<br>8 | 2 1<br>7 2<br>0 | 2 1<br>7 3<br>9 | TCATAGGGAAT<br>GCTTTCATA | 5 3 | 8 6<br>8 |
| 8 0 2 6<br>9 5 | 8 9<br>0 | 9 0<br>9 | 2 1<br>7 2<br>1 | 2 1<br>7 4<br>0 | CTCATAGGGAA<br>TGCTTTCAT | 4 4 | 8 6<br>9 |
| 8 0 2 6<br>9 6 | 8 9<br>1 | 9 1<br>0 | 2 1<br>7 2<br>2 | 2 1<br>7 4<br>1 | ACTCATAGGGA<br>ATGCTTTCA | 2 5 | 8 7<br>0 |
| 8 0 2 6<br>9 7 | 8 9<br>2 | 9 1<br>1 | 2 1<br>7 2<br>3 | 2 1<br>7 4<br>2 | CACTCATAGGG<br>AATGCTTTC | 4 8 | 8 7<br>1 |
| 8 0 2 6<br>9 8 | 8 9<br>3 | 9 1<br>2 | 2 1<br>7 2<br>4 | 2 1<br>7 4<br>3 | TCACTCATAGG<br>GAATGCTTT | 2 9 | 8 7<br>2 |
| 8 0 2 6<br>9 9 | 8 9<br>4 | 9 1<br>3 | 2 1<br>7 2<br>5 | 2 1<br>7 4<br>4 | TTCACATAG<br>GGAATGCTT   | 4 1 | 8 7<br>3 |
| 8 0 2 7<br>0 0 | 8 9<br>5 | 9 1<br>4 | 2 1<br>7 2<br>6 | 2 1<br>7 4<br>5 | TTTCACTCATA<br>GGGAATGCT | 1 9 | 8 7<br>4 |
| 8 0 2 7<br>0 1 | 8 9<br>7 | 9 1<br>6 | 2 1<br>7 2<br>8 | 2 1<br>7 4<br>7 | TCTTTCACTCA<br>TAGGGAATG | 2 7 | 8 7<br>5 |
| 8 0 2 7<br>0 2 | 8 9<br>8 | 9 1<br>7 | 2 1<br>7 2<br>9 | 2 1<br>7 4<br>8 | TTCTTTCACTC<br>ATAGGGAAT | 4 0 | 8 7<br>6 |
| 8 0 2 7<br>0 3 | 8 9<br>9 | 9 1<br>8 | 2 1<br>7 3<br>0 | 2 1<br>7 4<br>9 | ATTCTTTCACT<br>CATAGGGAA | 3 5 | 8 7<br>7 |

【0 4 3 8】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

|                |          |            |                 |                 |                           |       |          |
|----------------|----------|------------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|----------|
| 8 0 2 7<br>0 4 | 9 0<br>0 | 9 1<br>9   | 2 1<br>7 3<br>1 | 2 1<br>7 5<br>0 | AATTCTTTTCA<br>TCATAGGGA  | 4 0   | 8 7<br>8 |
| 8 0 2 7<br>0 5 | 9 0<br>1 | 9 2<br>0   | 2 1<br>7 3<br>2 | 2 1<br>7 5<br>1 | GAATTCTTTCA<br>CTCATAGGG  | 3 0   | 8 7<br>9 |
| 8 0 2 7<br>0 6 | 9 0<br>5 | 9 2<br>4   | 2 1<br>7 3<br>6 | 2 1<br>7 5<br>5 | TCTTGAATTCT<br>TTCACATCAT | 4 3   | 8 8<br>0 |
| 8 0 2 7<br>0 7 | 9 1<br>5 | 9 3<br>4   | 2 1<br>7 4<br>6 | 2 1<br>7 6<br>5 | GCAACTCACTT<br>CTTGAATTC  | 5 3   | 8 8<br>1 |
| 8 0 2 7<br>0 8 | 9 2<br>4 | 9 4<br>3   | 2 1<br>7 5<br>5 | 2 1<br>7 7<br>4 | GAGCAAACAGC<br>AACTCACTT  | 7 1   | 8 8<br>2 |
| 8 0 2 7<br>0 9 | 9 4<br>9 | 9 6<br>8   | N/<br>A         | N/<br>A         | AAAAATTACCT<br>AATGTAAGC  | 1 1 2 | 8 8<br>3 |
| 8 0 2 7<br>1 0 | 9 5<br>8 | 9 7<br>7   | 2 7<br>9 3<br>3 | 2 7<br>9 5<br>2 | GGATATTGAAA<br>AAATTACCT  | 5 5   | 8 8<br>4 |
| 8 0 2 7<br>1 1 | 9 6<br>7 | 9 8<br>6   | 2 7<br>9 4<br>2 | 2 7<br>9 6<br>1 | TTAATACCAGG<br>ATATTGAAA  | 8 8   | 8 8<br>5 |
| 8 0 2 7<br>1 2 | 9 8<br>9 | 1 0<br>0 8 | 2 7<br>9 6<br>4 | 2 7<br>9 8<br>3 | ACCACAACTC<br>ATGGACTTC   | 4 2   | 8 8<br>6 |
| 8 0 2 7<br>1 3 | 9 9<br>0 | 1 0<br>0 9 | 2 7<br>9 6<br>5 | 2 7<br>9 8<br>4 | CACCACAACT<br>CATGGACTT   | 3 4   | 8 8<br>7 |
| 8 0 2 7<br>1 4 | 9 9<br>1 | 1 0<br>1 0 | 2 7<br>9 6<br>6 | 2 7<br>9 8<br>5 | TCACCACAAAC<br>TCATGGACT  | 4 5   | 8 8<br>8 |
| 8 0 2 7<br>1 5 | 9 9<br>2 | 1 0<br>1 1 | 2 7<br>9 6<br>7 | 2 7<br>9 8<br>6 | TTCAACCACAAA<br>CTCATGGAC | 6 1   | 8 8<br>9 |
| 8 0 2 7<br>1 6 | 9 9<br>3 | 1 0<br>1 2 | 2 7<br>9 6<br>8 | 2 7<br>9 8<br>7 | TTTCACCACAA<br>ACTCATGGA  | 4 5   | 8 9<br>0 |
| 8 0 2 7<br>1 7 | 9 9<br>8 | 1 0<br>1 7 | 2 7<br>9 7<br>3 | 2 7<br>9 9<br>2 | ACAGCTTTTCA<br>CACAACTC   | 3 5   | 8 9<br>1 |
| 8 0 2 7        | 1 0      | 1 0        | 2 7             | 2 8             | TACTGCTGCAC               | 4 0   | 8 9      |

【0 4 3 9】

10

20

30

40

50



【表 1 1 - 4】

|                |            |            |                 |                 |                          |       |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|----------|
| 1 8            | 0 7        | 2 6        | 9 8<br>2        | 0 0<br>1        | AGCTTTCAC                |       | 2        |
| 8 0 2 7<br>1 9 | 1 0<br>1 6 | 1 0<br>3 5 | 2 7<br>9 9<br>1 | 2 8<br>0 1<br>0 | TTCTCTGGGTA<br>CTGCTGCAC | 4 7   | 8 9<br>3 |
| 8 0 2 7<br>2 0 | 1 0<br>5 5 | 1 0<br>7 4 | 2 8<br>0 3<br>0 | 2 8<br>0 4<br>9 | AGGGCCAAACA<br>GCTGAGCGC | 7 0   | 8 9<br>4 |
| 8 0 2 7<br>2 1 | 1 0<br>6 4 | 1 0<br>8 3 | N/<br>A         | N/<br>A         | TCAGTGAGGAG<br>GGCCAAACA | 8 3   | 8 9<br>5 |
| 8 0 2 7<br>2 2 | 1 0<br>9 0 | 1 1<br>0 9 | 2 9<br>3 5<br>1 | 2 9<br>3 7<br>0 | CTAAATCTTGA<br>TTTAAGAAA | 1 3 4 | 8 9<br>6 |
| 8 0 2 7<br>2 3 | 1 0<br>9 9 | 1 1<br>1 8 | 2 9<br>3 6<br>0 | 2 9<br>3 7<br>9 | TCTTTTCCTCT<br>AAATCTTGA | 5 5   | 8 9<br>7 |
| 8 0 2 7<br>2 4 | 1 1<br>1 1 | 1 1<br>3 0 | 2 9<br>3 7<br>2 | 2 9<br>3 9<br>1 | CTTGATTCTCA<br>TTCTTTTCC | 4 7   | 8 9<br>8 |
| 8 0 2 7<br>2 5 | 1 1<br>3 2 | 1 1<br>5 1 | 2 9<br>3 9<br>3 | 2 9<br>4 1<br>2 | CTTCCCCCTCA<br>TCATCATTC | 5 8   | 8 9<br>9 |
| 8 0 2 7<br>2 6 | 1 1<br>4 1 | 1 1<br>6 0 | 2 9<br>4 0<br>2 | 2 9<br>4 2<br>1 | ATTTATCTTCT<br>TCCCCCTCA | 4 3   | 9 0<br>0 |
| 8 0 2 7<br>2 7 | 1 1<br>5 0 | 1 1<br>6 9 | 2 9<br>4 1<br>1 | 2 9<br>4 3<br>0 | GCCAAAACAAT<br>TTATCTTCT | 4 4   | 9 0<br>1 |
| 8 0 2 7<br>2 8 | 1 1<br>7 6 | 1 1<br>9 5 | 2 9<br>4 3<br>7 | 2 9<br>4 5<br>6 | CGTTAATGCTT<br>TGTAACAGG | 2 6   | 9 0<br>2 |
| 8 0 2 7<br>2 9 | 1 1<br>9 4 | 1 2<br>1 3 | 2 9<br>4 5<br>5 | 2 9<br>4 7<br>4 | CTTGTTCTTTC<br>TATGCCACG | 6 4   | 9 0<br>3 |
| 8 0 2 7<br>3 0 | 1 2<br>2 5 | 1 2<br>4 4 | 2 9<br>5 7<br>6 | 2 9<br>5 9<br>5 | TTAGTGCCCAG<br>CATGCGGCC | 3 7   | 9 0<br>4 |
| 8 0 2 7<br>3 1 | 1 2<br>3 4 | 1 2<br>5 3 | 2 9<br>5 8<br>5 | 2 9<br>6 0<br>4 | GGAGATTATTT<br>AGTGCCCAG | 2 0   | 9 0<br>5 |
| 8 0 2 7<br>3 2 | 1 2<br>4 3 | 1 2<br>6 2 | 2 9<br>5 9      | 2 9<br>6 1      | GGTACATAAGG<br>AGATTATTT | 3 0   | 9 0<br>6 |

【0 4 4 0】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 5】

|                |            |            | 4               | 3               |                           |       |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|----------|
| 8 0 2 7<br>3 3 | 1 2<br>6 9 | 1 2<br>8 8 | 2 9<br>6 2<br>0 | 2 9<br>6 3<br>9 | TCCAATCTTCT<br>CATGTAAAC  | 9 9   | 9 0<br>7 |
| 8 0 2 7<br>3 4 | 1 2<br>7 8 | 1 2<br>9 7 | 2 9<br>6 2<br>9 | 2 9<br>6 4<br>8 | ATCTTCATCTC<br>CAATCTTCT  | 9 3   | 9 0<br>8 |
| 8 0 2 7<br>3 5 | 1 2<br>8 7 | 1 3<br>0 6 | N/<br>A         | N/<br>A         | GAAATGGCCAT<br>CTTCATCTC  | 1 1 0 | 9 0<br>9 |
| 8 0 2 7<br>3 6 | 1 3<br>1 3 | 1 3<br>3 2 | 3 1<br>0 2<br>9 | 3 1<br>0 4<br>8 | GAGAGCATCAC<br>TTCCCTATG  | 4 7   | 9 1<br>0 |
| 8 0 2 7<br>3 7 | 1 3<br>2 2 | 1 3<br>4 1 | 3 1<br>0 3<br>8 | 3 1<br>0 5<br>7 | ATCAGCATGGA<br>GAGCATCAC  | 4 8   | 9 1<br>1 |
| 8 0 2 7<br>3 8 | 1 3<br>3 1 | 1 3<br>5 0 | 3 1<br>0 4<br>7 | 3 1<br>0 6<br>6 | GAAGAATGCAT<br>CAGCATGGA  | 5 8   | 9 1<br>2 |
| 8 0 2 7<br>3 9 | 1 3<br>5 7 | 1 3<br>7 6 | 3 1<br>0 7<br>3 | 3 1<br>0 9<br>2 | CAGATGCCTGG<br>AAAACCTTCC | 5 1   | 9 1<br>3 |
| 8 0 2 7<br>4 0 | 1 3<br>6 6 | 1 3<br>8 5 | 3 1<br>0 8<br>2 | 3 1<br>1 0<br>1 | ATGCATTTCGCA<br>GATGCCTGG | 4 3   | 9 1<br>4 |
| 8 0 2 7<br>4 1 | 1 3<br>7 5 | 1 3<br>9 4 | 3 1<br>0 9<br>1 | 3 1<br>1 1<br>0 | GAGTTGACAAT<br>GCATTTCGCA | 5 9   | 9 1<br>5 |
| 8 0 2 7<br>4 2 | 1 3<br>8 5 | 1 4<br>0 4 | 3 1<br>1 0<br>1 | 3 1<br>1 2<br>0 | TGTTCTAAGAG<br>AGTTGACAA  | 8 5   | 9 1<br>6 |
| 8 0 2 7<br>4 3 | 1 4<br>2 6 | 1 4<br>4 5 | 3 5<br>3 7<br>3 | 3 5<br>3 9<br>2 | GTATTCCTTTT<br>GATAACAGT  | 2 4   | 9 1<br>7 |
| 8 0 2 7<br>4 4 | 1 4<br>3 5 | 1 4<br>5 4 | 3 5<br>3 8<br>2 | 3 5<br>4 0<br>1 | CATTCAGGTGT<br>ATTCCTTTT  | 2 7   | 9 1<br>8 |
| 8 0 2 7<br>4 5 | 1 4<br>4 4 | 1 4<br>6 3 | 3 5<br>3 9<br>1 | 3 5<br>4 1<br>0 | ACTCCAAAACA<br>TTCAGGTGT  | 4 0   | 9 1<br>9 |
| 8 0 2 7<br>4 6 | 1 4<br>7 0 | 1 4<br>8 9 | 3 5<br>4 1<br>7 | 3 5<br>4 3<br>6 | AGGAGAATGTA<br>TATGCTTCT  | 1 8   | 9 2<br>0 |

【0 4 4 1】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 6】

|                |            |            |                 |                 |                                            |       |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------|-------|----------|
| 8 0 2 7<br>4 7 | 1 4<br>7 9 | 1 4<br>9 8 | 3 5<br>4 2<br>6 | 3 5<br>4 4<br>5 | AGC CACTTCAG<br>GAGAATGTA                  | 2 7   | 9 2<br>1 |
| 8 0 2 7<br>4 8 | 1 4<br>8 8 | 1 5<br>0 7 | 3 5<br>4 3<br>5 | 3 5<br>4 5<br>4 | G C C A C T T T C A G<br>C C A C T T C A G | 2 1   | 9 2<br>2 |
| 8 0 2 7<br>4 9 | 1 5<br>1 4 | 1 5<br>3 3 | 3 5<br>4 6<br>1 | 3 5<br>4 8<br>0 | T C A A A A A G A T G<br>A T T T A G C A T | 1 1 3 | 9 2<br>3 |
| 8 0 2 7<br>5 0 | 1 5<br>2 3 | 1 5<br>4 2 | N /<br>A        | N /<br>A        | T T G C T T C C T T C<br>A A A A A G A T G | 7 8   | 9 2<br>4 |
| 8 0 2 7<br>5 1 | 1 5<br>3 3 | 1 5<br>5 2 | N /<br>A        | N /<br>A        | C A G G G A A G T G T<br>T G C T T C C T T | 5 3   | 9 2<br>5 |
| 8 0 2 7<br>5 2 | 1 5<br>7 4 | 1 5<br>9 3 | 3 7<br>6 2<br>3 | 3 7<br>6 4<br>2 | A T A A C T G T T A G<br>T A T T T T G G G | 3 4   | 9 2<br>6 |
| 8 0 2 7<br>5 3 | 1 6<br>0 7 | 1 6<br>2 6 | 3 7<br>6 5<br>6 | 3 7<br>6 7<br>5 | A G C T G C A C T G G<br>T A A T G A T G T | 5 7   | 9 2<br>7 |
| 8 0 2 7<br>5 4 | 1 6<br>3 1 | 1 6<br>5 0 | 3 7<br>6 8<br>0 | 3 7<br>6 9<br>9 | T G T A A A A T A G C<br>T C G A A G C G C | 9 0   | 9 2<br>8 |
| 8 0 2 7<br>5 5 | 1 6<br>5 4 | 1 6<br>7 3 | N /<br>A        | N /<br>A        | C T G G C A T G C C A<br>G G C A C T A T A | 6 2   | 9 2<br>9 |
| 8 0 2 7<br>5 6 | 1 6<br>6 3 | 1 6<br>8 2 | N /<br>A        | N /<br>A        | T G G A T T C T T C T<br>G G C A T G C C A | 4 0   | 9 3<br>0 |
| 8 0 2 7<br>5 7 | 1 6<br>7 2 | 1 6<br>9 1 | 4 1<br>9 0<br>5 | 4 1<br>9 2<br>4 | T A T C C T C C C T G<br>G A T T C T T C T | 6 9   | 9 3<br>1 |
| 8 0 2 7<br>5 8 | 1 6<br>9 9 | 1 7<br>1 8 | 4 1<br>9 3<br>2 | 4 1<br>9 5<br>1 | C C A T A T T T A G C<br>T T A T G A T G A | 2 0   | 9 3<br>2 |
| 8 0 2 7<br>5 9 | 1 7<br>0 8 | 1 7<br>2 7 | 4 1<br>9 4<br>1 | 4 1<br>9 6<br>0 | G T T T T T T A A C C<br>A T A T T T A G C | 3 8   | 9 3<br>3 |
| 8 0 2 7<br>6 0 | 1 7<br>1 7 | 1 7<br>3 6 | 4 1<br>9 5<br>0 | 4 1<br>9 6<br>9 | T G A A A C A C T G T<br>T T T T T A A C C | 4 8   | 9 3<br>4 |
| 8 0 2 7<br>6 1 | 1 7<br>4 3 | 1 7<br>6 2 | 4 1<br>9 7<br>6 | 4 1<br>9 9<br>5 | T A G G A C C A G T T<br>T G T G A A T A T | 7 2   | 9 3<br>5 |
| 8 0 2 7        | 1 7        | 1 7        | 4 1             | 4 2             | C A A A G C T G C T A                      | 6 9   | 9 3      |

【 0 4 4 2】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 7】

|                |            |            |                 |                 |                          |     |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----|----------|
| 6 2            | 5 2        | 7 1        | 9 8<br>5        | 0 0<br>4        | GGACCAGTT                |     | 6        |
| 8 0 2 7<br>6 3 | 1 7<br>6 1 | 1 7<br>8 0 | N/<br>A         | N/<br>A         | GAACCTGTTCA<br>AAGCTGCTA | 4 7 | 9 3<br>7 |
| 8 0 2 7<br>6 4 | 1 7<br>7 0 | 1 7<br>8 9 | N/<br>A         | N/<br>A         | ATTTCCAATGA<br>ACCTGTTCA | 7 1 | 9 3<br>8 |
| 8 0 2 7<br>6 5 | 1 7<br>8 4 | 1 8<br>0 3 | 5 2<br>6 9<br>8 | 5 2<br>7 1<br>7 | TTCTGAATCCC<br>AGGATTTCC | 3 8 | 9 3<br>9 |

10

【0 4 4 3】

【表 1 2 - 1】

表 1 2

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号          | 配列<br>番号<br>1 開始部<br>位 | 配列<br>番号<br>1 終<br>結部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 開始部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 終<br>結部<br>位 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K2 対<br>照% | 配列<br>番号 |
|----------------|------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------|----------|
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1             | 4 1<br>3 0                 | 8 6<br>6 0<br>6        | 8 6<br>6 2<br>5            | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 4 2               | 2 3<br>5 |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1             | 4 1<br>3 0                 | 8 6<br>6 0<br>6        | 8 6<br>6 2<br>5            | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 5 0               | 2 3<br>5 |
| 8 0 2 7<br>6 6 | 1 7<br>8 5             | 1 8<br>0 4                 | 5 2<br>6 9<br>9        | 5 2<br>7 1<br>8            | TTTCTGAATCC<br>CAGGATTTC  | 1 4 0             | 9 4<br>0 |
| 8 0 2 7<br>6 7 | 1 7<br>8 7             | 1 8<br>0 6                 | 5 2<br>7 0<br>1        | 5 2<br>7 2<br>0            | CATTTCTGAAT<br>CCCAGGATT  | 9 7               | 9 4<br>1 |
| 8 0 2 7<br>6 8 | 1 7<br>8 8             | 1 8<br>0 7                 | 5 2<br>7 0<br>2        | 5 2<br>7 2<br>1            | ACATTTCTGAA<br>TCCCAGGAT  | 6 0               | 9 4<br>2 |
| 8 0 2 7<br>6 9 | 1 7<br>9 0             | 1 8<br>0 9                 | 5 2<br>7 0<br>4        | 5 2<br>7 2<br>3            | CCACATTTCTG<br>AATCCCAGG  | 4 1               | 9 4<br>3 |
| 8 0 2 7<br>7 0 | 1 7<br>9 2             | 1 8<br>1 1                 | 5 2<br>7 0<br>6        | 5 2<br>7 2<br>5            | ATCCACATTTTC<br>TGAATCCCA | 5 7               | 9 4<br>4 |
| 8 0 2 7        | 1 7                    | 1 8                        | 5 2                    | 5 2                        | TAATCCACATT               | 1 1 9             | 9 4      |

20

30

40

【0 4 4 4】

50

【表 1 2 - 2】

|                |            |            |                 |                 |                           |       |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|----------|
| 7 1            | 9 4        | 1 3        | 7 0<br>8        | 7 2<br>7        | TCTGAATCC                 |       | 5        |
| 8 0 2 7<br>7 2 | 1 8<br>0 6 | 1 8<br>2 5 | 5 2<br>7 2<br>0 | 5 2<br>7 3<br>9 | AGAAATTACTT<br>TTAATCCAC  | 9 7   | 9 4<br>6 |
| 8 0 2 7<br>7 3 | 1 8<br>1 5 | 1 8<br>3 4 | 5 2<br>7 2<br>9 | 5 2<br>7 4<br>8 | TACAATAGAAG<br>AAATTACTT  | 1 7 6 | 9 4<br>7 |
| 8 0 2 7<br>7 4 | 1 8<br>3 5 | 1 8<br>5 4 | 5 2<br>7 4<br>9 | 5 2<br>7 6<br>8 | TCTAATGCATC<br>AGGAAAATG  | 1 4 5 | 9 4<br>8 |
| 8 0 2 7<br>7 5 | 1 8<br>4 4 | 1 8<br>6 3 | 5 2<br>7 5<br>8 | 5 2<br>7 7<br>7 | GATAACATCTC<br>TAATGCATC  | 5 6   | 9 4<br>9 |
| 8 0 2 7<br>7 6 | 1 8<br>5 3 | 1 8<br>7 2 | 5 2<br>7 6<br>7 | 5 2<br>7 8<br>6 | CCTTCCAGGGA<br>TAACATCTC  | 1 2 5 | 9 5<br>0 |
| 8 0 2 7<br>7 7 | 1 8<br>6 2 | 1 8<br>8 1 | 5 2<br>7 7<br>6 | 5 2<br>7 9<br>5 | TCCATAGCACCC<br>TTCCAGGGA | 7 3   | 9 5<br>1 |
| 8 0 2 7<br>7 8 | 1 8<br>6 8 | 1 8<br>8 7 | 5 2<br>7 8<br>2 | 5 2<br>8 0<br>1 | ACTGAATCCAT<br>AGCACCTTC  | 5 2   | 9 5<br>2 |
| 8 0 2 7<br>7 9 | 1 8<br>6 9 | 1 8<br>8 8 | 5 2<br>7 8<br>3 | 5 2<br>8 0<br>2 | CACTGAATCCA<br>TAGCACCTT  | 6 3   | 9 5<br>3 |
| 8 0 2 7<br>8 0 | 1 8<br>7 0 | 1 8<br>8 9 | 5 2<br>7 8<br>4 | 5 2<br>8 0<br>3 | GCACTGAATCC<br>ATAGCACCT  | 4 4   | 9 5<br>4 |
| 8 0 2 7<br>8 1 | 1 8<br>7 1 | 1 8<br>9 0 | 5 2<br>7 8<br>5 | 5 2<br>8 0<br>4 | AGCACTGAATC<br>CATAGCACCC | 6 5   | 9 5<br>5 |
| 8 0 2 7<br>8 2 | 1 8<br>7 2 | 1 8<br>9 1 | 5 2<br>7 8<br>6 | 5 2<br>8 0<br>5 | AAGCACTGAAT<br>CCATAGCAC  | 7 0   | 9 5<br>6 |
| 8 0 2 7<br>8 3 | 1 8<br>7 4 | 1 8<br>9 3 | 5 2<br>7 8<br>8 | 5 2<br>8 0<br>7 | TGAAGCACTGA<br>ATCCATAGC  | 1 0 0 | 9 5<br>7 |
| 8 0 2 7<br>8 4 | 1 8<br>7 5 | 1 8<br>9 4 | 5 2<br>7 8<br>9 | 5 2<br>8 0<br>8 | GTGAAGCACTG<br>AATCCATAG  | 5 3   | 9 5<br>8 |
| 8 0 2 7        | 1 8        | 1 8        | 5 2             | 5 2             | TGTGAAGCACT               | 1 0 7 | 9 5      |

【0 4 4 5】

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

|                |            |            |                 |                 |                          |       |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|----------|
| 8 5            | 7 6        | 9 5        | 7 9<br>0        | 8 0<br>9        | GAATCCATA                |       | 9        |
| 8 0 2 7<br>8 6 | 1 8<br>7 7 | 1 8<br>9 6 | 5 2<br>7 9<br>1 | 5 2<br>8 1<br>0 | GTGTGAAGCAC<br>TGAATCCAT | 6 2   | 9 6<br>0 |
| 8 0 2 7<br>8 7 | 1 8<br>7 8 | 1 8<br>9 7 | 5 2<br>7 9<br>2 | 5 2<br>8 1<br>1 | TGTGTGAAGCA<br>CTGAATCCA | 7 3   | 9 6<br>1 |
| 8 0 2 7<br>8 8 | 1 8<br>8 2 | 1 9<br>0 1 | 5 2<br>7 9<br>6 | 5 2<br>8 1<br>5 | GCAGTGTGTGA<br>AGCACTGAA | 1 0 0 | 9 6<br>2 |
| 8 0 2 7<br>8 9 | 1 8<br>9 1 | 1 9<br>1 0 | 5 2<br>8 0<br>5 | 5 2<br>8 2<br>4 | GATACATCTGC<br>AGTGTGTGA | 1 1 6 | 9 6<br>3 |
| 8 0 2 7<br>9 0 | 1 9<br>0 0 | 1 9<br>1 9 | 5 2<br>8 1<br>4 | 5 2<br>8 3<br>3 | GGTCATCTGGA<br>TACATCTGC | 7 7   | 9 6<br>4 |
| 8 0 2 7<br>9 1 | 1 9<br>0 9 | 1 9<br>2 8 | N/<br>A         | N/<br>A         | GAATTTCTTGG<br>TCATCTGGA | 1 0 6 | 9 6<br>5 |
| 8 0 2 7<br>9 2 | 1 9<br>2 8 | 1 9<br>4 7 | 5 2<br>9 6<br>8 | 5 2<br>9 8<br>7 | AGACTTAAACC<br>CAGACACTG | 7 8   | 9 6<br>6 |
| 8 0 2 7<br>9 3 | 1 9<br>3 7 | 1 9<br>5 6 | 5 2<br>9 7<br>7 | 5 2<br>9 9<br>6 | TATCCTATAAG<br>ACTTAAACC | 1 5 7 | 9 6<br>7 |
| 8 0 2 7<br>9 4 | 1 9<br>4 6 | 1 9<br>6 5 | 5 2<br>9 8<br>6 | 5 3<br>0 0<br>5 | GTAATCAAGTA<br>TCCTATAAG | 1 0 5 | 9 6<br>8 |
| 8 0 2 7<br>9 5 | 1 9<br>7 2 | 1 9<br>9 1 | 5 3<br>0 1<br>2 | 5 3<br>0 3<br>1 | CAGTTCCTATG<br>AACACATTC | 7 6   | 9 6<br>9 |
| 8 0 2 7<br>9 6 | 1 9<br>8 1 | 2 0<br>0 0 | 5 3<br>0 2<br>1 | 5 3<br>0 4<br>0 | GCAGATGTCCA<br>GTTCTATG  | 7 9   | 9 7<br>0 |
| 8 0 2 7<br>9 7 | 1 9<br>9 0 | 2 0<br>0 9 | 5 3<br>0 3<br>0 | 5 3<br>0 4<br>9 | TTTTTGCCAGC<br>AGATGTCCA | 1 1 7 | 9 7<br>1 |
| 8 0 2 7<br>9 8 | 1 9<br>9 9 | 2 0<br>1 8 | 5 3<br>0 3<br>9 | 5 3<br>0 5<br>8 | AAACCAGAATT<br>TTTGCCAGC | 8 1   | 9 7<br>2 |
| 8 0 2 7<br>9 9 | 2 0<br>1 8 | 2 0<br>3 7 | 5 3<br>0 5      | 5 3<br>0 7      | TTAAATCGGTA<br>TAAGCTGGA | 1 1 2 | 9 7<br>3 |

【0 4 4 6】

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 4】

|                |            |            | 8               | 7               |                                            |       |          |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------|-------|----------|
| 8 0 2 8<br>0 0 | 2 0<br>2 7 | 2 0<br>4 6 | 5 3<br>0 6<br>7 | 5 3<br>0 8<br>6 | G C A A C A T C C T T<br>A A A T C G G T A | 7 8   | 9 7<br>4 |
| 8 0 2 8<br>0 1 | 2 0<br>3 6 | 2 0<br>5 5 | 5 3<br>0 7<br>6 | 5 3<br>0 9<br>5 | T G T A T T T C A G C<br>A A C A T C C T T | 1 4 5 | 9 7<br>5 |
| 8 0 2 8<br>0 2 | 2 0<br>6 2 | 2 0<br>8 1 | N /<br>A        | N /<br>A        | C T A A G A T T G T C<br>T G A A A T C C T | 8 4   | 9 7<br>6 |
| 8 0 2 8<br>0 3 | 2 0<br>7 1 | 2 0<br>9 0 | 5 6<br>0 0<br>5 | 5 6<br>0 2<br>4 | T G A G G A T T G C T<br>A A G A T T G T C | 8 4   | 9 7<br>7 |
| 8 0 2 8<br>0 4 | 2 0<br>8 0 | 2 0<br>9 9 | 5 6<br>0 1<br>4 | 5 6<br>0 3<br>3 | C T G A C A A T T T G<br>A G G A T T G C T | 5 8   | 9 7<br>8 |
| 8 0 2 8<br>0 5 | 2 1<br>0 6 | 2 1<br>2 5 | 5 6<br>0 4<br>0 | 5 6<br>0 5<br>9 | A T G C A C C A G C A<br>G C T T A G A A A | 7 1   | 9 7<br>9 |
| 8 0 2 8<br>0 6 | 2 1<br>1 5 | 2 1<br>3 4 | 5 6<br>0 4<br>9 | 5 6<br>0 6<br>8 | A A A T G A A T G A T<br>G C A C C A G C A | 8 2   | 9 8<br>0 |
| 8 0 2 8<br>0 7 | 2 1<br>2 4 | 2 1<br>4 3 | 5 6<br>0 5<br>8 | 5 6<br>0 7<br>7 | T A C T A A G T C A A<br>A T G A A T G A T | 1 0 9 | 9 8<br>1 |
| 8 0 2 8<br>0 8 | 2 1<br>5 1 | 2 1<br>7 0 | 5 6<br>0 8<br>5 | 5 6<br>1 0<br>4 | G A T A T T G G A A G<br>A C A T T T G A T | 1 4 3 | 9 8<br>2 |
| 8 0 2 8<br>0 9 | 2 1<br>6 0 | 2 1<br>7 9 | 5 6<br>0 9<br>4 | 5 6<br>1 1<br>3 | T T G T T C C A T G A<br>T A T T G G A A G | 1 2 8 | 9 8<br>3 |
| 8 0 2 8<br>1 0 | 2 1<br>8 0 | 2 1<br>9 9 | N /<br>A        | N /<br>A        | T T T A G A A A C T G<br>T T G A T C C T T | 1 1 3 | 9 8<br>4 |
| 8 0 2 8<br>1 1 | 2 1<br>8 1 | 2 2<br>0 0 | N /<br>A        | N /<br>A        | G T T T A G A A A C T<br>G T T G A T C C T | 1 2 8 | 9 8<br>5 |
| 8 0 2 8<br>1 2 | 2 1<br>8 2 | 2 2<br>0 1 | N /<br>A        | N /<br>A        | G G T T T A G A A A C<br>T G T T G A T C C | 9 3   | 9 8<br>6 |
| 8 0 2 8<br>1 3 | 2 1<br>8 3 | 2 2<br>0 2 | N /<br>A        | N /<br>A        | A G G T T T A G A A A<br>C T G T T G A T C | 1 1 5 | 9 8<br>7 |
| 8 0 2 8<br>1 4 | 2 1<br>8 4 | 2 2<br>0 3 | N /<br>A        | N /<br>A        | G A G G T T T A G A A<br>A C T G T T G A T | 1 1 8 | 9 8<br>8 |
| 8 0 2 8<br>1 5 | 2 1<br>8 6 | 2 2<br>0 5 | N /<br>A        | N /<br>A        | C A G A G G T T T A G<br>A A A C T G T T G | 6 3   | 9 8<br>9 |

【0 4 4 7】

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 5】

|                |            |            |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 0 2 8<br>1 6 | 2 1<br>8 7 | 2 2<br>0 6 | N/<br>A         | N/<br>A         | ACAGAGGTTTA<br>GAAACTGTT | 8 4   | 9 9<br>0   |
| 8 0 2 8<br>1 7 | 2 1<br>8 8 | 2 2<br>0 7 | N/<br>A         | N/<br>A         | AACAGAGGTTT<br>AGAAACTGT | 1 1 9 | 9 9<br>1   |
| 8 0 2 8<br>1 8 | 2 1<br>8 9 | 2 2<br>0 8 | N/<br>A         | N/<br>A         | CAACAGAGGTT<br>TAGAAACTG | 9 9   | 9 9<br>2   |
| 8 0 2 8<br>1 9 | 2 1<br>9 0 | 2 2<br>0 9 | 5 6<br>1 9<br>8 | 5 6<br>2 1<br>7 | GCAACAGAGGT<br>TTAGAAACT | 9 4   | 9 9<br>3   |
| 8 0 2 8<br>2 0 | 2 1<br>9 4 | 2 2<br>1 3 | 5 6<br>2 0<br>2 | 5 6<br>2 2<br>1 | ACTTGCAACAG<br>AGGTTTAGA | 1 0 9 | 9 9<br>4   |
| 8 0 2 8<br>2 1 | 2 2<br>0 3 | 2 2<br>2 2 | 5 6<br>2 1<br>1 | 5 6<br>2 3<br>0 | TTGCAAAACAC<br>TTGCAACAG | 1 2 0 | 9 9<br>5   |
| 8 0 2 8<br>2 2 | 2 2<br>1 2 | 2 2<br>3 1 | 5 6<br>2 2<br>0 | 5 6<br>2 3<br>9 | TAGCTACTTTT<br>GCAAAACAC | 8 8   | 9 9<br>6   |
| 8 0 2 8<br>2 3 | 2 2<br>3 8 | 2 2<br>5 7 | 5 6<br>2 4<br>6 | 5 6<br>2 6<br>5 | CATCACATTTT<br>TTAAGTAAT | 1 0 0 | 9 9<br>7   |
| 8 0 2 8<br>2 4 | 2 2<br>4 7 | 2 2<br>6 6 | 5 6<br>2 5<br>5 | 5 6<br>2 7<br>4 | TCTCTCTAGCA<br>TCACATTTT | 8 0   | 9 9<br>8   |
| 8 0 2 8<br>2 5 | 2 2<br>5 6 | 2 2<br>7 5 | 5 6<br>2 6<br>4 | 5 6<br>2 8<br>3 | ATCACACGCTC<br>TCTCTAGCA | 5 7   | 9 9<br>9   |
| 8 0 2 8<br>2 6 | 2 2<br>8 2 | 2 3<br>0 1 | 5 6<br>2 9<br>0 | 5 6<br>3 0<br>9 | CATTCAACCAT<br>GATGCTGTT | 7 9   | 7 2        |
| 8 0 2 8<br>2 7 | 2 2<br>9 1 | 2 3<br>1 0 | 5 6<br>2 9<br>9 | 5 6<br>3 1<br>8 | AGAAGCAAGCA<br>TTCAACCAT | 1 0 3 | 1 0<br>0 0 |
| 8 0 2 8<br>2 8 | 2 3<br>0 0 | 2 3<br>1 9 | 5 6<br>3 0<br>8 | 5 6<br>3 2<br>7 | GCTCCCAATAG<br>AAGCAAGCA | 1 0 8 | 1 0<br>0 1 |
| 8 0 2 8<br>2 9 | 2 3<br>1 2 | 2 3<br>3 1 | 5 6<br>3 2<br>0 | 5 6<br>3 3<br>9 | TGATTGGCATC<br>TGCTCCCAA | 9 6   | 1 0<br>0 2 |
| 8 0 2 8<br>3 0 | 2 3<br>1 3 | 2 3<br>3 2 | 5 6<br>3 2<br>1 | 5 6<br>3 4<br>0 | TTGATTGGCAT<br>CTGCTCCCA | 6 7   | 1 0<br>0 3 |

【0 4 4 8】

10

20

30

40

50



【表 1 2 - 6】

|                |            |            |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 0 2 8<br>3 1 | 2 3<br>1 4 | 2 3<br>3 3 | 5 6<br>3 2<br>2 | 5 6<br>3 4<br>1 | CTTGATTGGCA<br>TCTGCTCCC | 8 7   | 1 0<br>0 4 |
| 8 0 2 8<br>3 2 | 2 3<br>1 5 | 2 3<br>3 4 | 5 6<br>3 2<br>3 | 5 6<br>3 4<br>2 | GCTTGATTGGC<br>ATCTGCTCC | 5 4   | 1 0<br>0 5 |
| 8 0 2 8<br>3 3 | 2 3<br>1 6 | 2 3<br>3 5 | 5 6<br>3 2<br>4 | 5 6<br>3 4<br>3 | TGCTTGATTGG<br>CATCTGCTC | 8 3   | 1 0<br>0 6 |
| 8 0 2 8<br>3 4 | 2 3<br>1 8 | 2 3<br>3 7 | 5 6<br>3 2<br>6 | 5 6<br>3 4<br>5 | TTTGCTTGATT<br>GGCATCTGC | 8 2   | 1 2<br>5   |
| 8 0 2 8<br>3 5 | 2 3<br>1 9 | 2 3<br>3 8 | 5 6<br>3 2<br>7 | 5 6<br>3 4<br>6 | CTTTGCTTGAT<br>TGGCATCTG | 8 0   | 1 0<br>0 7 |
| 8 0 2 8<br>3 6 | 2 3<br>2 0 | 2 3<br>3 9 | 5 6<br>3 2<br>8 | 5 6<br>3 4<br>7 | CCTTTGCTTGA<br>TTGGCATCT | 7 0   | 1 0<br>0 8 |
| 8 0 2 8<br>3 7 | 2 3<br>2 1 | 2 3<br>4 0 | 5 6<br>3 2<br>9 | 5 6<br>3 4<br>8 | TCCTTTGCTTG<br>ATTGGCATC | 9 4   | 1 0<br>0 9 |
| 8 0 2 8<br>3 8 | 2 3<br>2 2 | 2 3<br>4 1 | 5 6<br>3 3<br>0 | 5 6<br>3 4<br>9 | CTCCTTTGCTT<br>GATTGGCAT | 7 5   | 1 0<br>1 0 |
| 8 0 2 8<br>3 9 | 2 3<br>2 6 | 2 3<br>4 5 | 5 6<br>3 3<br>4 | 5 6<br>3 5<br>3 | ATCCCTCCTTT<br>GCTTGATTG | 1 2 4 | 1 0<br>1 1 |
| 8 0 2 8<br>4 0 | 2 3<br>3 5 | 2 3<br>5 4 | 5 6<br>3 4<br>3 | 5 6<br>3 6<br>2 | TTAAAGAAGAT<br>CCCTCCTTT | 1 8 6 | 1 0<br>1 2 |
| 8 0 2 8<br>4 1 | 2 3<br>4 4 | 2 3<br>6 3 | 5 6<br>3 5<br>2 | 5 6<br>3 7<br>1 | CCTGACAAATT<br>AAAGAAGAT | 1 4 8 | 1 0<br>1 3 |
| 8 0 2 8<br>4 2 | 2 3<br>5 7 | 2 3<br>7 6 | N/<br>A         | N/<br>A         | TCTTTCTCACA<br>TACCTGACA | 6 9   | 1 0<br>1 4 |

【0 4 4 9】

10

20

30

40

50

## 【表 13 - 1】

表 13

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5'-10'-5MOEギャップマーを含むヒト L

RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|---------------|----------|
| 6934<br>33 | 23<br>80       | 23<br>99       | 62<br>00<br>1  | 62<br>02<br>0  | GTTCCACCAAT<br>TTGGGACTG  | 41            | 12<br>6  |
| 7802<br>54 | 41<br>11       | 41<br>30       | 86<br>60<br>6  | 86<br>62<br>5  | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 30            | 23<br>5  |
| 7802<br>54 | 41<br>11       | 41<br>30       | 86<br>60<br>6  | 86<br>62<br>5  | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 22            | 23<br>5  |
| 8028<br>43 | 23<br>58       | 23<br>77       | N/<br>A        | N/<br>A        | CTCTTTCTCAC<br>ATACCTGAC  | 74            | 10<br>15 |
| 8028<br>44 | 23<br>60       | 23<br>79       | N/<br>A        | N/<br>A        | CTCTCTTTCTC<br>ACATACCTG  | 53            | 10<br>16 |
| 8028<br>45 | 23<br>65       | 23<br>84       | 61<br>98<br>6  | 62<br>00<br>5  | GACTGCTCTCT<br>TTCTCACAT  | 34            | 10<br>17 |
| 8028<br>46 | 23<br>67       | 23<br>86       | 61<br>98<br>8  | 62<br>00<br>7  | GGGACTGCTCT<br>CTTTCTCAC  | 39            | 10<br>18 |
| 8028<br>47 | 23<br>69       | 23<br>88       | 61<br>99<br>0  | 62<br>00<br>9  | TTGGGACTGCT<br>CTCTTTCTC  | 53            | 10<br>19 |
| 8028<br>48 | 23<br>70       | 23<br>89       | 61<br>99<br>1  | 62<br>01<br>0  | TTTGGGACTGC<br>TCTCTTTCT  | 59            | 10<br>20 |
| 8028<br>49 | 23<br>72       | 23<br>91       | 61<br>99<br>3  | 62<br>01<br>2  | AATTTGGGACT<br>GCTCTCTTT  | 99            | 10<br>21 |
| 8028<br>50 | 23<br>73       | 23<br>92       | 61<br>99<br>4  | 62<br>01<br>3  | CAATTTGGGAC<br>TGCTCTCTT  | 83            | 10<br>22 |
| 8028       | 23             | 24             | 62             | 62             | TCAGTAAGAGT               | 65            | 10       |

## 【0450】

10

20

30

40

50

【表 13 - 2】

|                |            |            |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 5 1            | 8 9        | 0 8        | 0 1<br>0        | 0 2<br>9        | TCCACCAAT                |       | 2 3        |
| 8 0 2 8<br>5 2 | 2 4<br>1 5 | 2 4<br>3 4 | 6 2<br>0 3<br>6 | 6 2<br>0 5<br>5 | TACATCTTGTT<br>CACGAGATC | 9 2   | 1 0<br>2 4 |
| 8 0 2 8<br>5 3 | 2 4<br>6 0 | 2 4<br>7 9 | 6 2<br>0 8<br>1 | 6 2<br>1 0<br>0 | GATCTGGCTGT<br>CACCTTTCC | 6 5   | 1 0<br>2 5 |
| 8 0 2 8<br>5 4 | 2 4<br>6 9 | 2 4<br>8 8 | 6 2<br>0 9<br>0 | 6 2<br>1 0<br>9 | CAAGCTGATGA<br>TCTGGCTGT | 9 8   | 1 0<br>2 6 |
| 8 0 2 8<br>5 5 | 2 4<br>7 8 | 2 4<br>9 7 | 6 2<br>0 9<br>9 | 6 2<br>1 1<br>8 | CCTTAAGAGCA<br>AGCTGATGA | 5 8   | 1 0<br>2 7 |
| 8 0 2 8<br>5 6 | 2 4<br>8 7 | 2 5<br>0 6 | 6 2<br>1 0<br>8 | 6 2<br>1 2<br>7 | GGCCAGCCTCC<br>TTAAGAGCA | 7 4   | 1 0<br>2 8 |
| 8 0 2 8<br>5 7 | 2 5<br>0 8 | 2 5<br>2 7 | 6 2<br>1 2<br>9 | 6 2<br>1 4<br>8 | GCTATTGTTGG<br>CCACATCCA | 4 4   | 1 0<br>2 9 |
| 8 0 2 8<br>5 8 | 2 5<br>1 7 | 2 5<br>3 6 | 6 2<br>1 3<br>8 | 6 2<br>1 5<br>7 | AAGGCAAATGC<br>TATTGTTGG | 9 0   | 1 0<br>3 0 |
| 8 0 2 8<br>5 9 | 2 5<br>2 6 | 2 5<br>4 5 | 6 2<br>1 4<br>7 | 6 2<br>1 6<br>6 | AAATCCTCCAA<br>GGCAAATGC | 9 2   | 1 0<br>3 1 |
| 8 0 2 8<br>6 0 | 2 5<br>5 2 | 2 5<br>7 1 | 6 2<br>1 7<br>3 | 6 2<br>1 9<br>2 | CAAGAAGGTTC<br>AACTTTTCC | 8 7   | 1 0<br>3 2 |
| 8 0 2 8<br>6 1 | 2 5<br>9 6 | 2 6<br>1 5 | 6 2<br>2 1<br>7 | 6 2<br>2 3<br>6 | GTTTCCTTAAA<br>TTAGAAGTC | 1 6 9 | 1 0<br>3 3 |
| 8 0 2 8<br>6 2 | 2 6<br>0 6 | 2 6<br>2 5 | N/<br>A         | N/<br>A         | ATATTTGTTTG<br>TTTCCTTAA | 8 1   | 1 0<br>3 4 |
| 8 0 2 8<br>6 3 | 2 6<br>1 5 | 2 6<br>3 4 | N/<br>A         | N/<br>A         | GTAGATGCTAT<br>ATTTGTTTG | 8 2   | 1 0<br>3 5 |
| 8 0 2 8<br>6 4 | 2 6<br>4 1 | 2 6<br>6 0 | 6 5<br>4 7<br>9 | 6 5<br>4 9<br>8 | GATATCTGATC<br>ACCATTCCT | 7 8   | 1 0<br>3 6 |
| 8 0 2 8<br>6 5 | 2 6<br>5 0 | 2 6<br>6 9 | 6 5<br>4 8<br>8 | 6 5<br>5 0<br>7 | TTTTCATCTGA<br>TATCTGATC | 1 2 1 | 1 0<br>3 7 |

【0 4 5 1】

10

20

30

40

50

【表 13 - 3】

|            |          |          |               |               |                          |     |          |
|------------|----------|----------|---------------|---------------|--------------------------|-----|----------|
| 8028<br>66 | 26<br>59 | 26<br>78 | 65<br>49<br>7 | 65<br>51<br>6 | CCACAGCACTT<br>TTCATCTGA | 116 | 10<br>38 |
| 8028<br>67 | 26<br>68 | 26<br>87 | 65<br>50<br>6 | 65<br>52<br>5 | TTCCTTCTTCC<br>ACAGCACTT | 115 | 10<br>39 |
| 8028<br>68 | 26<br>87 | 27<br>06 | 65<br>52<br>5 | 65<br>54<br>4 | CCATCGCTGCC<br>TGAGGCTGT | 69  | 10<br>40 |
| 8028<br>69 | 26<br>96 | 27<br>15 | 65<br>53<br>4 | 65<br>55<br>3 | GAAAAATTTCC<br>ATCGCTGCC | 149 | 10<br>41 |
| 8028<br>70 | 27<br>05 | 27<br>24 | 65<br>54<br>3 | 65<br>56<br>2 | ACATCTTCAGA<br>AAAATTTCC | 86  | 10<br>42 |
| 8028<br>71 | 27<br>31 | 27<br>50 | 65<br>56<br>9 | 65<br>58<br>8 | AGGTCCATTCA<br>TCAAATTTA | 77  | 10<br>43 |
| 8028<br>72 | 27<br>40 | 27<br>59 | 65<br>57<br>8 | 65<br>59<br>7 | CAGGAATAAAG<br>GTCCATTCA | 68  | 10<br>44 |
| 8028<br>73 | 27<br>49 | 27<br>68 | 65<br>58<br>7 | 65<br>60<br>6 | TAGAAGAGTCA<br>GGAATAAAG | 119 | 10<br>45 |
| 8028<br>74 | 27<br>61 | 27<br>80 | 65<br>59<br>9 | 65<br>61<br>8 | ACACACTGTCC<br>ATAGAAGAG | 53  | 10<br>46 |
| 8028<br>75 | 27<br>63 | 27<br>82 | 65<br>60<br>1 | 65<br>62<br>0 | AAACACACTGT<br>CCATAGAAG | 102 | 10<br>47 |
| 8028<br>76 | 27<br>65 | 27<br>84 | 65<br>60<br>3 | 65<br>62<br>2 | GCAAACACACT<br>GTCCATAGA | 43  | 10<br>48 |
| 8028<br>77 | 27<br>67 | 27<br>86 | 65<br>60<br>5 | 65<br>62<br>4 | GAGCAAACACA<br>CTGTCCATA | 42  | 10<br>49 |
| 8028<br>78 | 27<br>68 | 27<br>87 | 65<br>60<br>6 | 65<br>62<br>5 | TGAGCAAACAC<br>ACTGTCCAT | 70  | 10<br>50 |
| 8028<br>79 | 27<br>70 | 27<br>89 | 65<br>60<br>8 | 65<br>62<br>7 | TTTGAGCAAAC<br>ACACTGTCC | 124 | 10<br>51 |

【0452】

10

20

30

40

50

【表 13 - 4】

|            |          |          |               |               |                           |     |          |
|------------|----------|----------|---------------|---------------|---------------------------|-----|----------|
| 8028<br>80 | 27<br>71 | 27<br>90 | 65<br>60<br>9 | 65<br>62<br>8 | CTTTGAGCAAA<br>CACACTGTC  | 141 | 10<br>52 |
| 8028<br>81 | 27<br>78 | 27<br>97 | 65<br>61<br>6 | 65<br>63<br>5 | GTCATCACTTT<br>GAGCAAACA  | 90  | 10<br>53 |
| 8028<br>82 | 27<br>87 | 28<br>06 | 65<br>62<br>5 | 65<br>64<br>4 | ACTATCCAGGT<br>CATCACTTT  | 121 | 10<br>54 |
| 8028<br>83 | 27<br>96 | 28<br>15 | N/<br>A       | N/<br>A       | ACTTCCTTCAC<br>TATCCAGGT  | 53  | 10<br>55 |
| 8028<br>84 | 28<br>19 | 28<br>38 | 71<br>66<br>2 | 71<br>68<br>1 | TTTTTCACAAG<br>AAATGAGCC  | 96  | 10<br>56 |
| 8028<br>85 | 28<br>28 | 28<br>47 | 71<br>67<br>1 | 71<br>69<br>0 | TTAGATTTCTT<br>TTTCACAAG  | 116 | 10<br>57 |
| 8028<br>86 | 28<br>37 | 28<br>56 | 71<br>68<br>0 | 71<br>69<br>9 | CTAATTGAATT<br>AGATTTCTT  | 106 | 10<br>58 |
| 8028<br>87 | 28<br>63 | 28<br>82 | 71<br>70<br>6 | 71<br>72<br>5 | CGGCATCTCGG<br>TAAAATTCT  | 48  | 10<br>59 |
| 8028<br>88 | 28<br>72 | 28<br>91 | 71<br>71<br>5 | 71<br>73<br>4 | GCTGTAATACG<br>GCATCTCGG  | 27  | 10<br>60 |
| 8028<br>89 | 29<br>07 | 29<br>26 | 71<br>75<br>0 | 71<br>76<br>9 | GGAATTGGAAT<br>GTCTTTGCA  | 76  | 10<br>61 |
| 8028<br>90 | 29<br>16 | 29<br>35 | N/<br>A       | N/<br>A       | GGGCCCCAAGG<br>AATTGGAAT  | 102 | 10<br>62 |
| 8028<br>91 | 29<br>25 | 29<br>44 | N/<br>A       | N/<br>A       | ATCAAAAATGG<br>GCCCCAAGG  | 87  | 10<br>63 |
| 8028<br>92 | 29<br>51 | 29<br>70 | 72<br>97<br>5 | 72<br>99<br>4 | CTTTTTTCGCTT<br>CAGTAAATC | 79  | 10<br>64 |
| 8028<br>93 | 29<br>62 | 29<br>81 | 72<br>98<br>6 | 73<br>00<br>5 | ATAATATTTTT<br>CTTTTTTCGC | 109 | 10<br>65 |
| 8028<br>94 | 29<br>71 | 29<br>90 | 72<br>99<br>5 | 73<br>01<br>4 | CATCTGAAGAT<br>AATATTTTT  | 141 | 10<br>66 |

【0453】

10

20

30

40

50

【表 13 - 5】

|            |          |          |               |               |                           |     |          |
|------------|----------|----------|---------------|---------------|---------------------------|-----|----------|
| 8028<br>95 | 29<br>95 | 30<br>14 | N/<br>A       | N/<br>A       | GAAGTTTTGAT<br>GACCTGAGT  | 108 | 10<br>67 |
| 8028<br>96 | 30<br>04 | 30<br>23 | 73<br>54<br>0 | 73<br>55<br>9 | TATGGGATTGA<br>AGTTTTGAT  | 56  | 10<br>68 |
| 8028<br>97 | 30<br>13 | 30<br>32 | 73<br>54<br>9 | 73<br>56<br>8 | AATGCCTCATA<br>TGGGATTGA  | 93  | 10<br>69 |
| 8028<br>98 | 30<br>22 | 30<br>41 | 73<br>55<br>8 | 73<br>57<br>7 | TGCTGTCTGAA<br>TGCCTCATA  | 60  | 10<br>70 |
| 8028<br>99 | 30<br>40 | 30<br>59 | 73<br>57<br>6 | 73<br>59<br>5 | CAGAAGCCAGA<br>GAAGAAATG  | 135 | 10<br>71 |
| 8029<br>00 | 30<br>49 | 30<br>68 | 73<br>58<br>5 | 73<br>60<br>4 | ATTCTCTCTCA<br>GAAGCCAGA  | 53  | 10<br>72 |
| 8029<br>01 | 30<br>58 | 30<br>77 | 73<br>59<br>4 | 73<br>61<br>3 | ATGTAATATAT<br>TCTCTCTCA  | 52  | 10<br>73 |
| 8029<br>02 | 30<br>84 | 31<br>03 | 73<br>62<br>0 | 73<br>63<br>9 | TAGTTCATTTG<br>CTGAAAGGT  | 66  | 10<br>74 |
| 8029<br>03 | 30<br>93 | 31<br>12 | 73<br>62<br>9 | 73<br>64<br>8 | AATATCTCTTA<br>GTTCAATTTG | 146 | 10<br>75 |
| 8029<br>04 | 31<br>02 | 31<br>21 | 73<br>63<br>8 | 73<br>65<br>7 | TAGGGCATCAA<br>TATCTCTTA  | 40  | 10<br>76 |
| 8029<br>05 | 31<br>11 | 31<br>30 | 73<br>64<br>7 | 73<br>66<br>6 | TTTCTGGCTTA<br>GGGCATCAA  | 133 | 10<br>77 |
| 8029<br>06 | 31<br>29 | 31<br>48 | 73<br>66<br>5 | 73<br>68<br>4 | ATGAACACTTA<br>TACAGCATT  | 114 | 10<br>78 |
| 8029<br>07 | 31<br>38 | 31<br>57 | 73<br>67<br>4 | 73<br>69<br>3 | ATGCTCCAAAT<br>GAACACTTA  | 124 | 10<br>79 |
| 8029<br>08 | 31<br>47 | 31<br>66 | 73<br>68<br>3 | 73<br>70<br>2 | CTTTTCAAGAT<br>GCTCCAAAT  | 170 | 10<br>80 |
| 8029       | 31       | 31       | 73            | 73            | GTGAGTGCATT               | 72  | 10       |

【0454】

10

20

30

40

50

【表 13-6】

|            |          |          |               |               |                           |     |          |
|------------|----------|----------|---------------|---------------|---------------------------|-----|----------|
| 09         | 73       | 92       | 70<br>9       | 72<br>8       | CTGGTGAAG                 |     | 81       |
| 8029<br>10 | 31<br>92 | 32<br>11 | 73<br>72<br>8 | 73<br>74<br>7 | TAGCTGTTGTG<br>GAAAGCTCG  | 114 | 10<br>82 |
| 8029<br>11 | 32<br>17 | 32<br>36 | N/<br>A       | N/<br>A       | GTGTCAAACCTC<br>TTCAGAGTT | 34  | 10<br>83 |
| 8029<br>12 | 32<br>18 | 32<br>37 | 76<br>35<br>2 | 76<br>37<br>1 | TGTGTCAAACCT<br>CTTCAGAGT | 60  | 10<br>84 |
| 8029<br>13 | 32<br>19 | 32<br>38 | 76<br>35<br>3 | 76<br>37<br>2 | ATGTGTCAAAC<br>TCTTCAGAG  | 63  | 10<br>85 |
| 8029<br>14 | 32<br>20 | 32<br>39 | 76<br>35<br>4 | 76<br>37<br>3 | AATGTGTCAAA<br>CTCTTCAGA  | 99  | 10<br>86 |
| 8029<br>15 | 32<br>26 | 32<br>45 | 76<br>36<br>0 | 76<br>37<br>9 | AGTCCAAATGT<br>GTCAAACCTC | 23  | 10<br>87 |
| 8029<br>16 | 32<br>35 | 32<br>54 | 76<br>36<br>9 | 76<br>38<br>8 | TACTGTGCAAG<br>TCCAAATGT  | 119 | 10<br>88 |
| 8029<br>17 | 32<br>44 | 32<br>63 | 76<br>37<br>8 | 76<br>39<br>7 | TAAATTTATTA<br>CTGTGCAAG  | 55  | 10<br>89 |
| 8029<br>18 | 32<br>65 | 32<br>84 | 76<br>39<br>9 | 76<br>41<br>8 | ACAAATAAGAA<br>GGAAATGAT  | 196 | 10<br>90 |

【0455】

【表 14-1】

表 14

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5'-10'-5MOEギャップマーを含むヒト LRRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')             | LRRK2 対照% | 配列番号    |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|-----------|---------|
| 7802<br>54 | 41<br>11       | 41<br>30       | 86<br>60<br>6  | 86<br>62<br>5  | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 22        | 23<br>5 |

【0456】

【表 1 4 - 2】

|                |            |            |                 |                 |                                            |       |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------|-------|------------|
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1 | 4 1<br>3 0 | 8 6<br>6 0<br>6 | 8 6<br>6 2<br>5 | G T T T C A T T C G G<br>T T A T A A G G C | 2 9   | 2 3<br>5   |
| 8 0 2 9<br>1 9 | 3 2<br>7 4 | 3 2<br>9 3 | 7 6<br>4 0<br>8 | 7 6<br>4 2<br>7 | T C A T T T T C A A C<br>A A A T A A G A A | 1 1 0 | 1 0<br>9 1 |
| 8 0 2 9<br>2 0 | 3 2<br>8 3 | 3 3<br>0 2 | 7 6<br>4 1<br>7 | 7 6<br>4 3<br>6 | C A A T A C A A C T C<br>A T T T T C A A C | 6 3   | 1 0<br>9 2 |
| 8 0 2 9<br>2 1 | 3 3<br>0 9 | 3 3<br>2 8 | 7 6<br>4 4<br>3 | 7 6<br>4 6<br>2 | G T C A T T T C G A G<br>A G A C A T C A A | 3 6   | 1 0<br>9 3 |
| 8 0 2 9<br>2 2 | 3 3<br>1 8 | 3 3<br>3 7 | 7 6<br>4 5<br>2 | 7 6<br>4 7<br>1 | G G G T C C A A T G T<br>C A T T T C G A G | 3 8   | 1 0<br>9 4 |
| 8 0 2 9<br>2 3 | 3 3<br>2 7 | 3 3<br>4 6 | 7 6<br>4 6<br>1 | 7 6<br>4 8<br>0 | A A C C A C T G A G G<br>G T C C A A T G T | 5 1   | 1 0<br>9 5 |
| 8 0 2 9<br>2 4 | 3 3<br>5 3 | 3 3<br>7 2 | 7 6<br>4 8<br>7 | 7 6<br>5 0<br>6 | G T T G G A C A T T T<br>C A C T G T A G G | 2 0   | 1 0<br>9 6 |
| 8 0 2 9<br>2 5 | 3 3<br>6 2 | 3 3<br>8 1 | 7 6<br>4 9<br>6 | 7 6<br>5 1<br>5 | T G T T T C A G A G T<br>T G G A C A T T T | 7 7   | 1 0<br>9 7 |
| 8 0 2 9<br>2 6 | 3 3<br>7 1 | 3 3<br>9 0 | 7 6<br>5 0<br>5 | 7 6<br>5 2<br>4 | A G G T T A A A C T G<br>T T T C A G A G T | 3 6   | 1 0<br>9 8 |
| 8 0 2 9<br>2 7 | 3 3<br>8 0 | 3 3<br>9 9 | 7 6<br>5 1<br>4 | 7 6<br>5 3<br>3 | T T A T A T G A C A G<br>G T T A A A C T G | 1 0 3 | 1 0<br>9 9 |
| 8 0 2 9<br>2 8 | 3 3<br>9 8 | 3 4<br>1 7 | 7 6<br>5 3<br>2 | 7 6<br>5 5<br>1 | G G T A C A A A A G A<br>C A G C T G G T T | 3 4   | 1 1<br>0 0 |
| 8 0 2 9<br>2 9 | 3 4<br>0 7 | 3 4<br>2 6 | 7 6<br>5 4<br>1 | 7 6<br>5 6<br>0 | A G G T T C T C A G G<br>T A C A A A A G A | 4 7   | 1 1<br>0 1 |
| 8 0 2 9<br>3 0 | 3 4<br>1 6 | 3 4<br>3 5 | 7 6<br>5 5<br>0 | 7 6<br>5 6<br>9 | A C A T C A G T G A G<br>G T T C T C A G G | 3 7   | 1 1<br>0 2 |
| 8 0 2 9<br>3 1 | 3 4<br>4 2 | 3 4<br>6 1 | 7 6<br>5 7<br>6 | 7 6<br>5 9<br>5 | A A A T G A G C T G C<br>T C C A G T T T C | 7 5   | 1 1<br>0 3 |

【 0 4 5 7 】

10

20

30

40

50



【表 1 4 - 3】

|                |            |            |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 0 2 9<br>3 2 | 3 4<br>5 1 | 3 4<br>7 0 | N/<br>A         | N/<br>A         | TTCCTTCTAAA<br>ATGAGCTGC | 5 3   | 1 1<br>0 4 |
| 8 0 2 9<br>3 3 | 3 4<br>6 3 | 3 4<br>8 2 | N/<br>A         | N/<br>A         | CTGATATTTTA<br>TTTCCTTCT | 6 9   | 1 1<br>0 5 |
| 8 0 2 9<br>3 4 | 3 4<br>7 2 | 3 4<br>9 1 | 7 7<br>2 2<br>1 | 7 7<br>2 4<br>0 | AGCATATCCCT<br>GATATTTTA | 2 9   | 1 1<br>0 6 |
| 8 0 2 9<br>3 5 | 3 4<br>9 5 | 3 5<br>1 4 | 7 7<br>2 4<br>4 | 7 7<br>2 6<br>3 | CAGTTCCTTCA<br>GTCTCAAGG | 3 2   | 1 1<br>0 7 |
| 8 0 2 9<br>3 6 | 3 4<br>9 6 | 3 5<br>1 5 | 7 7<br>2 4<br>5 | 7 7<br>2 6<br>4 | TCAGTTCCTTC<br>AGTCTCAAG | 4 9   | 1 1<br>0 8 |
| 8 0 2 9<br>3 7 | 3 4<br>9 7 | 3 5<br>1 6 | 7 7<br>2 4<br>6 | 7 7<br>2 6<br>5 | TTCAGTTCCTT<br>CAGTCTCAA | 8 0   | 1 1<br>0 9 |
| 8 0 2 9<br>3 8 | 3 4<br>9 8 | 3 5<br>1 7 | 7 7<br>2 4<br>7 | 7 7<br>2 6<br>6 | CTTCAGTTCCT<br>TCAGTCTCA | 3 7   | 1 1<br>1 0 |
| 8 0 2 9<br>3 9 | 3 4<br>9 9 | 3 5<br>1 8 | 7 7<br>2 4<br>8 | 7 7<br>2 6<br>7 | TCTTCAGTTCC<br>TTCAGTCTC | 5 6   | 1 1<br>1 1 |
| 8 0 2 9<br>4 0 | 3 5<br>0 5 | 3 5<br>2 4 | 7 7<br>2 5<br>4 | 7 7<br>2 7<br>3 | TTAAAATCTTC<br>AGTTCCTTC | 5 9   | 1 1<br>1 2 |
| 8 0 2 9<br>4 1 | 3 5<br>1 4 | 3 5<br>3 3 | 7 7<br>2 6<br>3 | 7 7<br>2 8<br>2 | TACTAAGGTTT<br>AAAATCTTC | 1 0 5 | 1 1<br>1 3 |
| 8 0 2 9<br>4 2 | 3 5<br>2 3 | 3 5<br>4 2 | 7 7<br>2 7<br>2 | 7 7<br>2 9<br>1 | TGTGGTTCTTA<br>CTAAGGTTT | 3 8   | 1 1<br>1 4 |
| 8 0 2 9<br>4 3 | 3 5<br>4 7 | 3 5<br>6 6 | 7 7<br>2 9<br>6 | 7 7<br>3 1<br>5 | GAAAGTTCTCT<br>GATAGGGAT | 5 9   | 1 1<br>1 5 |
| 8 0 2 9<br>4 4 | 3 5<br>5 6 | 3 5<br>7 5 | 7 7<br>3 0<br>5 | 7 7<br>3 2<br>4 | AAGCCTCAAGA<br>AAGTTCTCT | 5 9   | 1 1<br>1 6 |
| 8 0 2 9<br>4 5 | 3 5<br>6 5 | 3 5<br>8 4 | 7 7<br>3 1<br>4 | 7 7<br>3 3<br>3 | CTTTAGGACAA<br>GCCTCAAGA | 6 5   | 1 3<br>2   |
| 8 0 2 9<br>4 6 | 3 5<br>9 1 | 3 6<br>1 0 | 7 7<br>3 4      | 7 7<br>3 5      | ATTCATTCTGG<br>CACTGAAAC | 1 3 6 | 1 1<br>1 7 |

【 0 4 5 8】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

|                |            |            | 0               | 9               |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 0 2 9<br>4 7 | 3 6<br>0 0 | 3 6<br>1 9 | N/<br>A         | N/<br>A         | AGCAAGAAAAT<br>TCATTCTGG | 7 5   | 1 1<br>1 8 |
| 8 0 2 9<br>4 8 | 3 6<br>0 9 | 3 6<br>2 8 | N/<br>A         | N/<br>A         | AGGCATAGCAG<br>CAAGAAAAT | 5 7   | 1 1<br>1 9 |
| 8 0 2 9<br>4 9 | 3 6<br>3 5 | 3 6<br>5 4 | 8 0<br>9 1<br>5 | 8 0<br>9 3<br>4 | AGGATTGTCAT<br>AGAAGGAGG | 1 9   | 1 1<br>2 0 |
| 8 0 2 9<br>5 0 | 3 6<br>4 4 | 3 6<br>6 3 | 8 0<br>9 2<br>4 | 8 0<br>9 4<br>3 | GATAATTTTAG<br>GATTGTCAT | 5 8   | 1 1<br>2 1 |
| 8 0 2 9<br>5 1 | 3 6<br>5 4 | 3 6<br>7 3 | 8 0<br>9 3<br>4 | 8 0<br>9 5<br>3 | TTTGTTCTGAG<br>ATAATTTTA | 3 2   | 1 1<br>2 2 |
| 8 0 2 9<br>5 2 | 3 6<br>7 9 | 3 6<br>9 8 | 8 0<br>9 5<br>9 | 8 0<br>9 7<br>8 | AAATTGCTTCT<br>GGAATACAG | 7 5   | 1 1<br>2 3 |
| 8 0 2 9<br>5 3 | 3 6<br>8 8 | 3 7<br>0 7 | 8 0<br>9 6<br>8 | 8 0<br>9 8<br>7 | GAAGATTTAAA<br>ATTGCTTCT | 1 1 5 | 1 1<br>2 4 |
| 8 0 2 9<br>5 4 | 3 6<br>9 7 | 3 7<br>1 6 | N/<br>A         | N/<br>A         | GCAAGTGTGGA<br>AGATTTAAA | 5 0   | 1 1<br>2 5 |
| 8 0 2 9<br>5 5 | 3 7<br>0 9 | 3 7<br>2 8 | N/<br>A         | N/<br>A         | TATCTAAAGAC<br>CGCAAGTGT | 5 1   | 1 1<br>2 6 |
| 8 0 2 9<br>5 6 | 3 7<br>1 0 | 3 7<br>2 9 | N/<br>A         | N/<br>A         | ATATCTAAAGA<br>CCGCAAGTG | 6 2   | 1 1<br>2 7 |
| 8 0 2 9<br>5 7 | 3 7<br>1 1 | 3 7<br>3 0 | N/<br>A         | N/<br>A         | CATATCTAAAG<br>ACCGCAAGT | 6 3   | 1 1<br>2 8 |
| 8 0 2 9<br>5 8 | 3 7<br>1 2 | 3 7<br>3 1 | 8 2<br>0 5<br>7 | 8 2<br>0 7<br>6 | TCATATCTAAA<br>GACCGCAAG | 7 1   | 1 1<br>2 9 |
| 8 0 2 9<br>5 9 | 3 7<br>1 3 | 3 7<br>3 2 | 8 2<br>0 5<br>8 | 8 2<br>0 7<br>7 | CTCATATCTAA<br>AGACCGCAA | 4 7   | 1 1<br>3 0 |
| 8 0 2 9<br>6 0 | 3 7<br>1 5 | 3 7<br>3 4 | 8 2<br>0 6<br>0 | 8 2<br>0 7<br>9 | TGCTCATATCT<br>AAAGACCGC | 3 5   | 1 1<br>3 1 |
| 8 0 2 9<br>6 1 | 3 7<br>1 6 | 3 7<br>3 5 | 8 2<br>0 6<br>1 | 8 2<br>0 8<br>0 | CTGCTCATATC<br>TAAAGACCG | 4 3   | 1 1<br>3 2 |
| 8 0 2 9<br>6 2 | 3 7<br>1 7 | 3 7<br>3 6 | 8 2<br>0 6      | 8 2<br>0 8      | GCTGCTCATAT<br>CTAAAGACC | 2 8   | 1 1<br>3 3 |

【0 4 5 9】

10

20

30

40

50

【表 14-5】

|            |          |          | 2             | 1             |                           |    |          |
|------------|----------|----------|---------------|---------------|---------------------------|----|----------|
| 8029<br>63 | 37<br>18 | 37<br>37 | 82<br>06<br>3 | 82<br>08<br>2 | TGCTGCTCATA<br>TCTAAAGAC  | 64 | 11<br>34 |
| 8029<br>64 | 37<br>19 | 37<br>38 | 82<br>06<br>4 | 82<br>08<br>3 | TTGCTGCTCAT<br>ATCTAAAGA  | 79 | 11<br>35 |
| 8029<br>65 | 37<br>23 | 37<br>42 | 82<br>06<br>8 | 82<br>08<br>7 | ATCATTGCTGC<br>TCATATCTA  | 82 | 11<br>36 |
| 8029<br>66 | 37<br>32 | 37<br>51 | 82<br>07<br>7 | 82<br>09<br>6 | GTA CTGAATAT<br>CATTGCTGC | 31 | 11<br>37 |
| 8029<br>67 | 37<br>41 | 37<br>60 | 82<br>08<br>6 | 82<br>10<br>5 | ACCTGGTAGGT<br>ACTGAATAT  | 50 | 11<br>38 |
| 8029<br>68 | 37<br>67 | 37<br>86 | 82<br>11<br>2 | 82<br>13<br>1 | AAGTTCAAAGA<br>TTTCCAGTG  | 50 | 11<br>39 |
| 8029<br>69 | 37<br>76 | 37<br>95 | 82<br>12<br>1 | 82<br>14<br>0 | AGTTCCCTTAA<br>GTTCAAAGA  | 78 | 11<br>40 |
| 8029<br>70 | 37<br>85 | 38<br>04 | 82<br>13<br>0 | 82<br>14<br>9 | CTAAATAAGAG<br>TTCCCTTAA  | 75 | 11<br>41 |
| 8029<br>71 | 38<br>11 | 38<br>30 | 82<br>15<br>6 | 82<br>17<br>5 | AGTCCAAGATG<br>CTGATCTGA  | 49 | 11<br>42 |
| 8029<br>72 | 38<br>20 | 38<br>39 | 82<br>16<br>5 | 82<br>18<br>4 | TTTCACTCAAG<br>TCCAAGATG  | 52 | 11<br>43 |
| 8029<br>73 | 38<br>29 | 38<br>48 | 82<br>17<br>4 | 82<br>19<br>3 | AATATGCTTTT<br>TCACTCAAG  | 64 | 11<br>44 |
| 8029<br>74 | 38<br>55 | 38<br>74 | 82<br>20<br>0 | 82<br>21<br>9 | ATGCAGTTTCT<br>CTACTCTAG  | 31 | 11<br>45 |
| 8029<br>75 | 38<br>64 | 38<br>83 | 82<br>20<br>9 | 82<br>22<br>8 | GTGAGAAAGAT<br>GCAGTTTCT  | 47 | 11<br>46 |
| 8029<br>76 | 38<br>73 | 38<br>92 | 82<br>21<br>2 | 82<br>23<br>3 | CAGTTTATTGT<br>GAGAAAGAT  | 89 | 11<br>47 |

【0460】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 6】

|                |            |            | 8               | 7               |                           |       |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 0 2 9<br>7 7 | 3 8<br>8 2 | 3 9<br>0 1 | N/<br>A         | N/<br>A         | AATCTCTTTCA<br>GTTTATTGT  | 6 5   | 1 1<br>4 8 |
| 8 0 2 9<br>7 8 | 3 9<br>0 0 | 3 9<br>1 9 | 8 3<br>8 9<br>5 | 8 3<br>9 1<br>4 | ACAGCCAATCT<br>CAGGAGGAA  | 5 6   | 1 1<br>4 9 |
| 8 0 2 9<br>7 9 | 3 9<br>0 9 | 3 9<br>2 8 | 8 3<br>9 0<br>4 | 8 3<br>9 2<br>3 | ATTTTCAAGAC<br>AGCCAATCT  | 7 2   | 1 1<br>5 0 |
| 8 0 2 9<br>8 0 | 3 9<br>1 8 | 3 9<br>3 7 | 8 3<br>9 1<br>3 | 8 3<br>9 3<br>2 | AGATGTCAGAT<br>TTTCAAGAC  | 1 4 1 | 1 1<br>5 1 |
| 8 0 2 9<br>8 1 | 3 9<br>4 4 | 3 9<br>6 3 | 8 3<br>9 3<br>9 | 8 3<br>9 5<br>8 | AGTTCCAAGTT<br>GTAAGTAC   | 5 9   | 5 7        |
| 8 0 2 9<br>8 2 | 3 9<br>5 3 | 3 9<br>7 2 | 8 3<br>9 4<br>8 | 8 3<br>9 6<br>7 | AAGGATCTTAG<br>TTCCAAGTT  | 8 9   | 1 1<br>5 2 |
| 8 0 2 9<br>8 3 | 3 9<br>6 2 | 3 9<br>8 1 | 8 3<br>9 5<br>7 | 8 3<br>9 7<br>6 | TCATTGGGAAA<br>GGATCTTAG  | 1 0 7 | 1 1<br>5 3 |
| 8 0 2 9<br>8 4 | 3 9<br>8 8 | 4 0<br>0 7 | 8 3<br>9 8<br>3 | 8 4<br>0 0<br>2 | CCCATATTTTG<br>CTTAATTTC  | 5 4   | 1 1<br>5 4 |
| 8 0 2 9<br>8 5 | 3 9<br>9 7 | 4 0<br>1 6 | 8 3<br>9 9<br>2 | 8 4<br>0 1<br>1 | AAGGAAGATCC<br>CATATTTTG  | 7 2   | 1 1<br>5 5 |
| 8 0 2 9<br>8 6 | 4 0<br>0 6 | 4 0<br>2 5 | 8 4<br>0 0<br>1 | 8 4<br>0 2<br>0 | GTTTCATCCAAA<br>GGAAGATCC | 4 0   | 1 1<br>5 6 |
| 8 0 2 9<br>8 7 | 4 0<br>3 3 | 4 0<br>5 2 | 8 4<br>0 2<br>8 | 8 4<br>0 4<br>7 | TATGTTTAAAA<br>TCAAAGTTA  | 1 2 8 | 1 1<br>5 7 |
| 8 0 2 9<br>8 8 | 4 0<br>4 2 | 4 0<br>6 1 | 8 4<br>0 3<br>7 | 8 4<br>0 5<br>6 | TACATCCTATA<br>TGTTTAAAA  | 1 0 1 | 1 1<br>5 8 |
| 8 0 2 9<br>8 9 | 4 0<br>6 0 | 4 0<br>7 9 | 8 4<br>0 5<br>5 | 8 4<br>0 7<br>4 | TTATGATGTCT<br>TTGGCTTTA  | 4 1   | 1 1<br>5 9 |
| 8 0 2 9<br>9 0 | 4 0<br>6 1 | 4 0<br>8 0 | 8 4<br>0 5<br>6 | 8 4<br>0 7<br>5 | CTTATGATGTC<br>TTTGGCTTT  | 5 3   | 1 1<br>6 0 |

【0 4 6 1】

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 7】

|                |            |            |                 |                 |                           |     |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|---------------------------|-----|------------|
| 8 0 2 9<br>9 1 | 4 0<br>6 3 | 4 0<br>8 2 | 8 4<br>0 5<br>8 | 8 4<br>0 7<br>7 | ACCTTATGATG<br>TCTTTGGCT  | 3 6 | 1 1<br>6 1 |
| 8 0 2 9<br>9 2 | 4 0<br>6 5 | 4 0<br>8 4 | N/<br>A         | N/<br>A         | AAACCTTATGA<br>TGTCTTTGG  | 4 1 | 1 1<br>6 2 |
| 8 0 2 9<br>9 3 | 4 0<br>6 8 | 4 0<br>8 7 | N/<br>A         | N/<br>A         | AAGAAACCTTA<br>TGATGTCTT  | 8 0 | 1 1<br>6 3 |
| 8 0 2 9<br>9 4 | 4 0<br>7 8 | 4 0<br>9 7 | N/<br>A         | N/<br>A         | ATCGCTGTTGA<br>AGAAACCTT  | 3 8 | 1 1<br>6 4 |
| 8 0 2 9<br>9 5 | 4 0<br>8 7 | 4 1<br>0 6 | 8 6<br>5 8<br>2 | 8 6<br>6 0<br>1 | CCTTTTTTAAAT<br>CGCTGTTGA | 6 9 | 1 1<br>6 5 |

10

【 0 4 6 2】

【表 1 5 - 1】

表 1 5

20

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号          | 配列<br>番号<br>1 開<br>始部<br>位 | 配列<br>番号<br>1 終<br>結部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 開<br>始部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 終<br>結部<br>位 | 配列 (5' から 3')            | LRR<br>K 2 対<br>照% | 配列<br>番号   |
|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------|------------|
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1                 | 4 1<br>3 0                 | 8 6<br>6 0<br>6            | 8 6<br>6 2<br>5            | GTTTCATTCGG<br>TTATAAGGC | 3 1                | 2 3<br>5   |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1                 | 4 1<br>3 0                 | 8 6<br>6 0<br>6            | 8 6<br>6 2<br>5            | GTTTCATTCGG<br>TTATAAGGC | 5 1                | 2 3<br>5   |
| 8 0 2 9<br>9 6 | 4 0<br>9 6                 | 4 1<br>1 5                 | 8 6<br>5 9<br>1            | 8 6<br>6 1<br>0            | AAGGCACAGCC<br>TTTTTTAAT | 8 8                | 1 1<br>6 6 |
| 8 0 2 9<br>9 7 | 4 1<br>0 6                 | 4 1<br>2 5                 | 8 6<br>6 0<br>1            | 8 6<br>6 2<br>0            | ATTCGGTTATA<br>AGGCACAGC | 3 9                | 1 1<br>6 7 |
| 8 0 2 9<br>9 8 | 4 1<br>0 7                 | 4 1<br>2 6                 | 8 6<br>6 0<br>2            | 8 6<br>6 2<br>1            | CATTCGGTTAT<br>AAGGCACAG | 5 4                | 1 1<br>6 8 |
| 8 0 2 9<br>9 9 | 4 1<br>0 8                 | 4 1<br>2 7                 | 8 6<br>6 0<br>3            | 8 6<br>6 2<br>2            | TCATTCGGTTA<br>TAAGGCACA | 5 1                | 1 1<br>6 9 |
| 8 0 3 0        | 4 1                        | 4 1                        | 8 6                        | 8 6                        | TTCATTCGGTT              | 3 4                | 1 1        |

30

40

50

【0463】

【表15-2】

|            |          |          |               |               |                           |    |          |
|------------|----------|----------|---------------|---------------|---------------------------|----|----------|
| 00         | 09       | 28       | 60<br>4       | 62<br>3       | ATAAGGCAC                 |    | 70       |
| 8030<br>01 | 41<br>10 | 41<br>29 | 86<br>60<br>5 | 86<br>62<br>4 | TTTCATTTCGGT<br>TATAAGGCA | 47 | 11<br>71 |
| 8030<br>02 | 41<br>12 | 41<br>31 | 86<br>60<br>7 | 86<br>62<br>6 | AGTTTCATTTCG<br>GTTATAAGG | 57 | 11<br>72 |
| 8030<br>03 | 41<br>13 | 41<br>32 | 86<br>60<br>8 | 86<br>62<br>7 | AAGTTTCATTTC<br>GGTTATAAG | 72 | 11<br>73 |
| 8030<br>04 | 41<br>14 | 41<br>33 | 86<br>60<br>9 | 86<br>62<br>8 | TAAGTTTCATT<br>CGGTTATAA  | 89 | 11<br>74 |
| 8030<br>05 | 41<br>15 | 41<br>34 | 86<br>61<br>0 | 86<br>62<br>9 | ATAAGTTTCAT<br>TCGGTTATA  | 44 | 11<br>75 |
| 8030<br>06 | 41<br>16 | 41<br>35 | 86<br>61<br>1 | 86<br>63<br>0 | CATAAGTTTCA<br>TTCGGTTAT  | 45 | 11<br>76 |
| 8030<br>07 | 41<br>20 | 41<br>39 | 86<br>61<br>5 | 86<br>63<br>4 | CAATCATAAGT<br>TTCATTTCGG | 51 | 11<br>77 |
| 8030<br>08 | 41<br>29 | 41<br>48 | 86<br>62<br>4 | 86<br>64<br>3 | TATTTCCCACA<br>ATCATAAGT  | 98 | 11<br>78 |
| 8030<br>09 | 41<br>38 | 41<br>57 | 86<br>63<br>3 | 86<br>65<br>2 | CACTCCCAGTA<br>TTTCCCACA  | 69 | 11<br>79 |
| 8030<br>10 | 41<br>64 | 41<br>83 | 86<br>65<br>9 | 86<br>67<br>8 | TAATTGCTGCA<br>ATAAGGTGG  | 51 | 11<br>80 |
| 8030<br>11 | 41<br>73 | 41<br>92 | 86<br>66<br>8 | 86<br>68<br>7 | GGTTTTTCATTA<br>ATTGCTGCA | 40 | 11<br>81 |
| 8030<br>12 | 41<br>84 | 42<br>03 | 86<br>67<br>9 | 86<br>69<br>8 | TCTGATTTCTT<br>GGTTTTTCAT | 58 | 11<br>82 |
| 8030<br>13 | 42<br>08 | 42<br>27 | 86<br>70<br>3 | 86<br>72<br>2 | ACTGTGGCACT<br>TTGCATTCC  | 80 | 11<br>83 |
| 8030       | 42       | 42       | 86            | 86            | TCTATGCCAAC               | 79 | 11       |

【0464】

10

20

30

40

50

【表 15 - 3】

|                |            |            |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 1 4            | 1 7        | 3 6        | 7 1<br>2        | 7 3<br>1        | TGTGGCACT                |       | 8 4        |
| 8 0 3 0<br>1 5 | 4 2<br>2 6 | 4 2<br>4 5 | 8 6<br>7 2<br>1 | 8 6<br>7 4<br>0 | TCTTTCACATC<br>TATGCCAAC | 7 9   | 1 1<br>8 5 |
| 8 0 3 0<br>1 6 | 4 2<br>5 2 | 4 2<br>7 1 | 8 6<br>7 4<br>7 | 8 6<br>7 6<br>6 | TTTTGTCTCTT<br>ATTTGGATA | 4 4   | 1 1<br>8 6 |
| 8 0 3 0<br>1 7 | 4 2<br>6 7 | 4 2<br>8 6 | 8 6<br>7 6<br>2 | 8 6<br>7 8<br>1 | CGAGATCTCTC<br>TTTCTTTTG | 5 6   | 1 1<br>8 7 |
| 8 0 3 0<br>1 8 | 4 2<br>7 6 | 4 2<br>9 5 | 8 6<br>7 7<br>1 | 8 6<br>7 9<br>0 | CATTTAGGACG<br>AGATCTCTC | 9 2   | 1 1<br>8 8 |
| 8 0 3 0<br>1 9 | 4 2<br>9 6 | 4 3<br>1 5 | N/<br>A         | N/<br>A         | ACGACCTGCAA<br>AATCCCACA | 6 5   | 1 1<br>8 9 |
| 8 0 3 0<br>2 0 | 4 3<br>0 5 | 4 3<br>2 4 | N/<br>A         | N/<br>A         | GAATTCCTCAC<br>GACCTGCAA | 9 0   | 8 3        |
| 8 0 3 0<br>2 1 | 4 3<br>1 4 | 4 3<br>3 3 | 8 7<br>2 1<br>8 | 8 7<br>2 3<br>7 | AGTACTATAGA<br>ATTCCTCAC | 3 5   | 1 1<br>9 0 |
| 8 0 3 0<br>2 2 | 4 3<br>5 9 | 4 3<br>7 8 | 8 7<br>2 6<br>3 | 8 7<br>2 8<br>2 | ATAGACAGCAA<br>GGTACAATG | 1 0 1 | 1 1<br>9 1 |
| 8 0 3 0<br>2 3 | 4 3<br>6 8 | 4 3<br>8 7 | 8 7<br>2 7<br>2 | 8 7<br>2 9<br>1 | GCTGAGGTCAT<br>AGACAGCAA | 1 0 1 | 1 1<br>9 2 |
| 8 0 3 0<br>2 4 | 4 3<br>7 7 | 4 3<br>9 6 | 8 7<br>2 8<br>1 | 8 7<br>3 0<br>0 | CTGTCCCTTGC<br>TGAGGTCAT | 8 9   | 1 1<br>9 3 |
| 8 0 3 0<br>2 5 | 4 4<br>0 3 | 4 4<br>2 2 | 8 7<br>3 0<br>7 | 8 7<br>3 2<br>6 | CAAGGCTTCAT<br>GGCATCAAC | 8 5   | 1 1<br>9 4 |
| 8 0 3 0<br>2 6 | 4 4<br>1 2 | 4 4<br>3 1 | 8 7<br>3 1<br>6 | 8 7<br>3 3<br>5 | TTGAAGAGCCA<br>AGGCTTCAT | 9 6   | 1 1<br>9 5 |
| 8 0 3 0<br>2 7 | 4 4<br>2 1 | 4 4<br>4 0 | N/<br>A         | N/<br>A         | GCCTTTATATT<br>GAAGAGCCA | 6 2   | 1 1<br>9 6 |
| 8 0 3 0<br>2 8 | 4 4<br>5 6 | 4 4<br>7 5 | 8 8<br>5 5<br>7 | 8 8<br>5 7<br>6 | TGCCAACGAGA<br>ATCACAGGG | 4 5   | 1 1<br>9 7 |
| 8 0 3 0        | 4 4        | 4 4        | 8 8             | 8 8             | CCAAATGTGTG              | 7 0   | 1 1        |

【0 4 6 5】

10

20

30

40

50

【表 15 - 4】

|                |            |            |                 |                 |                                            |       |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------|-------|------------|
| 2 9            | 6 5        | 8 4        | 5 6<br>6        | 5 8<br>5        | CCAACGAGA                                  |       | 9 8        |
| 8 0 3 0<br>3 0 | 4 4<br>7 4 | 4 4<br>9 3 | 8 8<br>5 7<br>5 | 8 8<br>5 9<br>4 | CAGAAACATCC<br>AAATGTGTG                   | 6 9   | 1 1<br>9 9 |
| 8 0 3 0<br>3 1 | 4 5<br>0 5 | 4 5<br>2 4 | 8 8<br>6 0<br>6 | 8 8<br>6 2<br>5 | T T A C T C A T G C A<br>G G C T T T G C G | 4 4   | 1 2<br>0 0 |
| 8 0 3 0<br>3 2 | 4 5<br>1 4 | 4 5<br>3 3 | 8 8<br>6 1<br>5 | 8 8<br>6 3<br>4 | T T G G T G A T T T T<br>A C T C A T G C A | 4 3   | 1 2<br>0 1 |
| 8 0 3 0<br>3 3 | 4 5<br>3 6 | 4 5<br>5 5 | 8 8<br>6 3<br>7 | 8 8<br>6 5<br>6 | C C C T C G C T T A T<br>T C A G G A G T T | 9 8   | 1 2<br>0 2 |
| 8 0 3 0<br>3 4 | 4 5<br>4 5 | 4 5<br>6 4 | 8 8<br>6 4<br>6 | 8 8<br>6 6<br>5 | G G C A G G G A A C C<br>C T C G C T T A T | 6 1   | 1 2<br>0 3 |
| 8 0 3 0<br>3 5 | 4 5<br>8 0 | 4 5<br>9 9 | 8 8<br>6 8<br>1 | 8 8<br>7 0<br>0 | T C C T C G G T G G C<br>A T T C A C A A A | 6 0   | 4 2        |
| 8 0 3 0<br>3 6 | 4 5<br>8 9 | 4 6<br>0 8 | 8 8<br>6 9<br>0 | 8 8<br>7 0<br>9 | G C A T C A G A T T C<br>C T C G G T G G C | 3 9   | 1 2<br>0 4 |
| 8 0 3 0<br>3 7 | 4 5<br>9 8 | 4 6<br>1 7 | 8 8<br>6 9<br>9 | 8 8<br>7 1<br>8 | T T T G C C A A A G C<br>A T C A G A T T C | 6 7   | 1 2<br>0 5 |
| 8 0 3 0<br>3 8 | 4 6<br>3 9 | 4 6<br>5 8 | N /<br>A        | N /<br>A        | T C T T G A A A T T A<br>A G G C T C T C G | 9 1   | 1 2<br>0 6 |
| 8 0 3 0<br>3 9 | 4 6<br>4 8 | 4 6<br>6 7 | N /<br>A        | N /<br>A        | G A T C T C G G A T C<br>T T G A A A T T A | 1 2 5 | 1 2<br>0 7 |
| 8 0 3 0<br>4 0 | 4 6<br>6 8 | 4 6<br>8 7 | 9 2<br>0 9<br>1 | 9 2<br>1 1<br>0 | C A G C T G T C C A A<br>C A A C A A G C T | 8 1   | 1 2<br>0 8 |
| 8 0 3 0<br>4 1 | 4 6<br>7 7 | 4 6<br>9 6 | 9 2<br>1 0<br>0 | 9 2<br>1 1<br>9 | G T C T G G A A T C A<br>G C T G T C C A A | 5 5   | 1 2<br>0 9 |
| 8 0 3 0<br>4 2 | 4 6<br>8 6 | 4 7<br>0 5 | 9 2<br>1 0<br>9 | 9 2<br>1 2<br>8 | T A C A T A G C A G T<br>C T G G A A T C A | 7 5   | 1 2<br>1 0 |
| 8 0 3 0<br>4 3 | 4 7<br>1 2 | 4 7<br>3 1 | 9 2<br>1 3<br>5 | 9 2<br>1 5<br>4 | T C C G A T A A A A T<br>G A T T T T T T C | 6 0   | 1 2<br>1 1 |

【0 4 6 6】

10

20

30

40

50



【表 15 - 5】

|                |            |            |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 0 3 0<br>4 4 | 4 7<br>2 1 | 4 7<br>4 0 | 9 2<br>1 4<br>4 | 9 2<br>1 6<br>3 | TTTTTACGCTC<br>CGATAAAAT  | 1 3 2 | 1 2<br>1 2 |
| 8 0 3 0<br>4 5 | 4 7<br>3 0 | 4 7<br>4 9 | 9 2<br>1 5<br>3 | 9 2<br>1 7<br>2 | ATTGGCACATT<br>TTTACGCTC  | 2 4   | 1 2<br>1 3 |
| 8 0 3 0<br>4 6 | 4 7<br>5 6 | 4 7<br>7 5 | 9 2<br>1 7<br>9 | 9 2<br>1 9<br>8 | GTTTCCGGTCA<br>ATTACGGGA  | 2 1   | 1 2<br>1 4 |
| 8 0 3 0<br>4 7 | 4 7<br>7 5 | 4 7<br>9 4 | 9 2<br>1 9<br>8 | 9 2<br>2 1<br>7 | CTCACTAGTTG<br>TAATAATCG  | 6 3   | 1 2<br>1 5 |
| 8 0 3 0<br>4 8 | 4 8<br>0 0 | 4 8<br>1 9 | 9 2<br>2 2<br>3 | 9 2<br>2 4<br>2 | TTCATCTAACT<br>GCAGCTGAT  | 5 9   | 1 2<br>1 6 |
| 8 0 3 0<br>4 9 | 4 8<br>1 0 | 4 8<br>2 9 | 9 2<br>2 3<br>3 | 9 2<br>2 5<br>2 | GAAGCTCATTT<br>TCATCTAAC  | 4 9   | 1 2<br>1 7 |
| 8 0 3 0<br>5 0 | 4 8<br>4 4 | 4 8<br>6 3 | N/<br>A         | N/<br>A         | ACTCCTGATTCT<br>ATTTAGAAA | 8 8   | 1 2<br>1 8 |
| 8 0 3 0<br>5 1 | 4 8<br>5 3 | 4 8<br>7 2 | N/<br>A         | N/<br>A         | TGAAGAAGGAC<br>TCCTGATTCT | 9 9   | 1 2<br>1 9 |
| 8 0 3 0<br>5 2 | 4 8<br>6 2 | 4 8<br>8 1 | 9 3<br>3 2<br>3 | 9 3<br>3 4<br>2 | TCTTGAAAATG<br>AAGAAGGAC  | 1 0 0 | 1 2<br>2 0 |
| 8 0 3 0<br>5 3 | 4 8<br>7 1 | 4 8<br>9 0 | 9 3<br>3 3<br>2 | 9 3<br>3 5<br>1 | AGTGCTGGGTC<br>TTGAAAATG  | 5 5   | 1 2<br>2 1 |
| 8 0 3 0<br>5 4 | 4 8<br>9 2 | 4 9<br>1 1 | 9 3<br>3 5<br>3 | 9 3<br>3 7<br>2 | AAGTACAAGTC<br>ACTTAACTG  | 3 8   | 1 2<br>2 2 |
| 8 0 3 0<br>5 5 | 4 9<br>3 8 | 4 9<br>5 7 | N/<br>A         | N/<br>A         | TGTCAAAATCT<br>GTGCCATGA  | 7 0   | 1 2<br>2 3 |
| 8 0 3 0<br>5 6 | 4 9<br>4 7 | 4 9<br>6 6 | 9 8<br>0 9<br>5 | 9 8<br>1 1<br>4 | CACTTTCACTG<br>TCAAAATCT  | 7 6   | 1 2<br>2 4 |
| 8 0 3 0<br>5 7 | 4 9<br>5 6 | 4 9<br>7 5 | 9 8<br>1 0<br>4 | 9 8<br>1 2<br>3 | ACAACCTTCCA<br>CTTTCACTG  | 6 5   | 1 2<br>2 5 |
| 8 0 3 0<br>5 8 | 4 9<br>8 2 | 5 0<br>0 1 | 9 8<br>1 3<br>0 | 9 8<br>1 4<br>9 | GAAATAATGCC<br>CTTAGGGTG  | 9 8   | 1 2<br>2 6 |

【0 4 6 7】

10

20

30

40

50

【表 15 - 6】

|            |          |          |               |               |                           |     |          |
|------------|----------|----------|---------------|---------------|---------------------------|-----|----------|
| 8030<br>59 | 49<br>91 | 50<br>10 | 98<br>13<br>9 | 98<br>15<br>8 | TCTCTACGCGA<br>AATAATGCC  | 58  | 12<br>27 |
| 8030<br>60 | 50<br>00 | 50<br>19 | 98<br>14<br>8 | 98<br>16<br>7 | TTTTCCACATC<br>TCTACGCGA  | 49  | 12<br>28 |
| 8030<br>61 | 50<br>09 | 50<br>28 | 98<br>15<br>7 | 98<br>17<br>6 | GAAAGAAATTT<br>TTCCACATC  | 65  | 12<br>29 |
| 8030<br>62 | 50<br>28 | 50<br>47 | 98<br>17<br>6 | 98<br>19<br>5 | TGGAAATTTCC<br>TTTTTTTTTG | 81  | 12<br>30 |
| 8030<br>63 | 50<br>38 | 50<br>57 | 98<br>18<br>6 | 98<br>20<br>5 | TGTAGTTCTTT<br>GGAAATTTTC | 45  | 12<br>31 |
| 8030<br>64 | 50<br>47 | 50<br>66 | 98<br>19<br>5 | 98<br>21<br>4 | ACTGTGACATG<br>TAGTTCTTT  | 29  | 12<br>32 |
| 8030<br>65 | 50<br>72 | 50<br>91 | 98<br>22<br>0 | 98<br>23<br>9 | TGGAATTTTTTC<br>TAGGAGCTT | 23  | 12<br>33 |
| 8030<br>66 | 50<br>82 | 51<br>01 | 98<br>23<br>0 | 98<br>24<br>9 | CAAAGCAATCT<br>GGAATTTTT  | 104 | 12<br>34 |
| 8030<br>67 | 50<br>91 | 51<br>10 | 98<br>23<br>9 | 98<br>25<br>8 | TCCTATTGGCA<br>AAGCAATCT  | 79  | 12<br>35 |
| 8030<br>68 | 51<br>00 | 51<br>19 | 98<br>24<br>8 | 98<br>26<br>7 | ATATTCTTCTC<br>CTATTGGCA  | 84  | 12<br>36 |
| 8030<br>69 | 51<br>18 | 51<br>37 | N/<br>A       | N/<br>A       | ACTGCTTGGAA<br>CCAGCAAAT  | 72  | 12<br>37 |
| 8030<br>70 | 51<br>27 | 51<br>46 | N/<br>A       | N/<br>A       | GTCAGACAAAC<br>TGCTTGGAA  | 84  | 12<br>38 |
| 8030<br>71 | 51<br>36 | 51<br>55 | 99<br>14<br>2 | 99<br>16<br>1 | AGGCCTGTGGT<br>CAGACAAAC  | 87  | 12<br>39 |
| 8030<br>72 | 51<br>45 | 51<br>64 | 99<br>15<br>1 | 99<br>17<br>0 | CTCTATCACAG<br>GCCTGTGGT  | 73  | 12<br>40 |

【0468】

10

20

30

40

50

## 【表 16 - 1】

表 16

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|---------------|----------|
| 7802<br>54 | 41<br>11       | 41<br>30       | 86<br>60<br>6  | 86<br>62<br>5  | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 11            | 23<br>5  |
| 7802<br>54 | 41<br>11       | 41<br>30       | 86<br>60<br>6  | 86<br>62<br>5  | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 26            | 23<br>5  |
| 8030<br>73 | 51<br>78       | 51<br>97       | 99<br>18<br>4  | 99<br>20<br>3  | GATGATAATTT<br>CAGAGTTCT  | 49            | 12<br>41 |
| 8030<br>74 | 51<br>87       | 52<br>06       | 99<br>19<br>3  | 99<br>21<br>2  | ATATAGTCGGA<br>TGATAATTT  | 53            | 12<br>42 |
| 8030<br>75 | 51<br>96       | 52<br>15       | 99<br>20<br>2  | 99<br>22<br>1  | AGGCATTTTCAT<br>ATAGTCGGA | 11            | 12<br>43 |
| 8030<br>76 | 52<br>06       | 52<br>25       | 99<br>21<br>2  | 99<br>23<br>1  | TTGGAAAATAA<br>GGCATTTCA  | 48            | 12<br>44 |
| 8030<br>77 | 52<br>27       | 52<br>46       | 99<br>23<br>3  | 99<br>25<br>2  | TTAATCTTGAC<br>CAAAATCCC  | 76            | 12<br>45 |
| 8030<br>78 | 52<br>36       | 52<br>55       | 99<br>24<br>2  | 99<br>26<br>1  | ATCGATTGATT<br>AATCTTGAC  | 48            | 12<br>46 |
| 8030<br>79 | 52<br>45       | 52<br>64       | 99<br>25<br>1  | 99<br>27<br>0  | TCTCAAGTAAT<br>CGATTGATT  | 34            | 12<br>47 |
| 8030<br>80 | 52<br>70       | 52<br>89       | 99<br>27<br>6  | 99<br>29<br>5  | CTCCCTGAAAG<br>CATGTAAGG  | 64            | 12<br>48 |
| 8030<br>81 | 52<br>94       | 53<br>13       | 10<br>01       | 10<br>01       | CTGTTTGGGCG<br>AAGTGCTCG  | 45            | 12<br>49 |

## 【0469】

10

20

30

40

50

【表 16 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |     |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-----|------------|
|                |            |            | 4 6               | 6 5               |                           |     |            |
| 8 0 3 0<br>8 2 | 5 3<br>0 0 | 5 3<br>1 9 | 1 0<br>0 1<br>5 2 | 1 0<br>0 1<br>7 1 | TACATTCTGTT<br>TGGGCGAAG  | 5 2 | 1 2<br>5 0 |
| 8 0 3 0<br>8 3 | 5 3<br>0 1 | 5 3<br>2 0 | 1 0<br>0 1<br>5 3 | 1 0<br>0 1<br>7 2 | ATACATTCTGT<br>TTGGGCGAA  | 4 0 | 1 2<br>5 1 |
| 8 0 3 0<br>8 4 | 5 3<br>0 2 | 5 3<br>2 1 | 1 0<br>0 1<br>5 4 | 1 0<br>0 1<br>7 3 | AATACATTCTG<br>TTTGGGCGA  | 3 3 | 1 2<br>5 2 |
| 8 0 3 0<br>8 5 | 5 3<br>0 3 | 5 3<br>2 2 | 1 0<br>0 1<br>5 5 | 1 0<br>0 1<br>7 4 | CAATACATTCT<br>GTTTGGGCG  | 3 9 | 1 2<br>5 3 |
| 8 0 3 0<br>8 6 | 5 3<br>0 4 | 5 3<br>2 3 | 1 0<br>0 1<br>5 6 | 1 0<br>0 1<br>7 5 | CCAATACATTCT<br>TGTTTGGGC | 4 8 | 1 2<br>5 4 |
| 8 0 3 0<br>8 7 | 5 3<br>0 6 | 5 3<br>2 5 | 1 0<br>0 1<br>5 8 | 1 0<br>0 1<br>7 7 | CGCCAATACAT<br>TCTGTTTGG  | 3 6 | 1 2<br>5 5 |
| 8 0 3 0<br>8 8 | 5 3<br>0 7 | 5 3<br>2 6 | 1 0<br>0 1<br>5 9 | 1 0<br>0 1<br>7 8 | TCGCCAATACA<br>TTCTGTTTG  | 4 4 | 1 2<br>5 6 |
| 8 0 3 0<br>8 9 | 5 3<br>0 8 | 5 3<br>2 7 | 1 0<br>0 1<br>6 0 | 1 0<br>0 1<br>7 9 | GTCGCCAATAC<br>ATTCTGTTT  | 5 7 | 1 2<br>5 7 |
| 8 0 3 0<br>9 0 | 5 3<br>0 9 | 5 3<br>2 8 | 1 0<br>0 1<br>6 1 | 1 0<br>0 1<br>8 0 | TGTCGCCAATA<br>CATTCTGTT  | 5 5 | 1 2<br>5 8 |
| 8 0 3 0<br>9 1 | 5 3<br>1 0 | 5 3<br>2 9 | 1 0<br>0 1<br>6 2 | 1 0<br>0 1<br>8 1 | TTGTCGCCAAT<br>ACATTCTGT  | 6 2 | 1 2<br>5 9 |
| 8 0 3 0<br>9 2 | 5 3<br>1 4 | 5 3<br>3 3 | 1 0<br>0 1<br>6 6 | 1 0<br>0 1<br>8 5 | TGCCTTGTCGC<br>CAATACATT  | 4 6 | 1 2<br>6 0 |
| 8 0 3 0<br>9 3 | 5 3<br>2 3 | 5 3<br>4 2 | 1 0<br>0 1<br>7 5 | 1 0<br>0 1<br>9 4 | TTAAGTAAATG<br>CCTTGTCGC  | 6 1 | 1 2<br>6 1 |
| 8 0 3 0<br>9 4 | 5 3<br>3 2 | 5 3<br>5 1 | 1 0<br>0 1<br>8 4 | 1 0<br>0 2<br>0 3 | GAGACCAATTT<br>AAGTAAATG  | 6 3 | 1 2<br>6 2 |
| 8 0 3 0<br>9 5 | 5 3<br>5 8 | 5 3<br>7 7 | 1 0<br>0 2        | 1 0<br>0 2        | AGATCCTACCA<br>GACAATAAG  | 8 3 | 1 2<br>6 3 |

【0 4 7 0】

10

20

30

40

50

【表 16 - 3】

|            |          |          |                |                |                           |     |          |
|------------|----------|----------|----------------|----------------|---------------------------|-----|----------|
|            |          |          | 10             | 29             |                           |     |          |
| 8030<br>96 | 53<br>67 | 53<br>86 | 10<br>02<br>19 | 10<br>02<br>38 | TAAGACTTCAG<br>ATCCTACCA  | 49  | 12<br>64 |
| 8030<br>97 | 53<br>76 | 53<br>95 | 10<br>02<br>28 | 10<br>02<br>47 | ATGATTGTCTA<br>AGACTTCAG  | 38  | 12<br>65 |
| 8030<br>98 | 53<br>85 | 54<br>04 | 10<br>02<br>37 | 10<br>02<br>56 | ACTCTCTGGAT<br>GATTGTCTA  | 36  | 12<br>66 |
| 8030<br>99 | 54<br>05 | 54<br>24 | 10<br>02<br>57 | 10<br>02<br>76 | GGAAGTGTAA<br>TTTAAAGAA   | 98  | 12<br>67 |
| 8031<br>00 | 54<br>14 | 54<br>33 | 10<br>02<br>66 | 10<br>02<br>85 | CTACAAGAAGG<br>AACTGTAA   | 98  | 12<br>68 |
| 8031<br>01 | 54<br>23 | 54<br>42 | N/<br>A        | N/<br>A        | CAGCCTTTTCT<br>ACAAGAAGG  | 40  | 12<br>69 |
| 8031<br>02 | 54<br>49 | 54<br>68 | 10<br>04<br>38 | 10<br>04<br>57 | GGTCCACAAC<br>TGGCCCAA    | 28  | 12<br>70 |
| 8031<br>03 | 54<br>58 | 54<br>77 | 10<br>04<br>47 | 10<br>04<br>66 | AATCAATGTGG<br>TCCACAAC   | 70  | 12<br>71 |
| 8031<br>04 | 54<br>67 | 54<br>86 | 10<br>04<br>56 | 10<br>04<br>75 | CCATGAGAGAA<br>TCAATGTGG  | 35  | 12<br>72 |
| 8031<br>05 | 54<br>76 | 54<br>95 | 10<br>04<br>65 | 10<br>04<br>84 | ACCATTTCTTCC<br>ATGAGAGAA | 36  | 12<br>73 |
| 8031<br>06 | 54<br>97 | 55<br>16 | 10<br>04<br>86 | 10<br>05<br>05 | CAATCTCCAGC<br>AACCCAGGA  | 69  | 12<br>74 |
| 8031<br>07 | 55<br>07 | 55<br>26 | 10<br>04<br>96 | 10<br>05<br>15 | CCACAAATATC<br>AATCTCCAG  | 45  | 12<br>75 |
| 8031<br>08 | 55<br>16 | 55<br>35 | 10<br>05<br>05 | 10<br>05<br>24 | TCTCCTTCACC<br>ACAAATATC  | 46  | 12<br>76 |
| 8031<br>09 | 55<br>33 | 55<br>52 | 10<br>05<br>22 | 10<br>05<br>41 | ATTTCTTCAAC<br>AGAGTTTCT  | 103 | 12<br>77 |

【0471】

10

20

30

40

50

【表 16 - 4】

|            |          |          |                |                |                           |    |          |
|------------|----------|----------|----------------|----------------|---------------------------|----|----------|
| 8031<br>10 | 55<br>34 | 55<br>53 | 10<br>05<br>23 | 10<br>05<br>42 | CATTTCTTCAA<br>CAGAGTTTC  | 64 | 12<br>78 |
| 8031<br>11 | 55<br>36 | 55<br>55 | 10<br>05<br>25 | 10<br>05<br>44 | CCCATTTCTTC<br>AACAGAGTT  | 36 | 12<br>79 |
| 8031<br>12 | 55<br>38 | 55<br>57 | 10<br>05<br>27 | 10<br>05<br>46 | TGCCCCATTTCT<br>TCAACAGAG | 22 | 12<br>80 |
| 8031<br>13 | 55<br>40 | 55<br>59 | 10<br>05<br>29 | 10<br>05<br>48 | AATGCCCCATTT<br>CTTCAACAG | 53 | 12<br>81 |
| 8031<br>14 | 55<br>41 | 55<br>60 | 10<br>05<br>30 | 10<br>05<br>49 | TAATGCCCCATT<br>TCTTCAACA | 67 | 12<br>82 |
| 8031<br>15 | 55<br>51 | 55<br>70 | 10<br>05<br>40 | 10<br>05<br>59 | TAAAACTATAT<br>AATGCCCCAT | 49 | 12<br>83 |
| 8031<br>16 | 55<br>60 | 55<br>79 | 10<br>05<br>49 | 10<br>05<br>68 | CACCATCATTA<br>AAACTATAT  | 72 | 12<br>84 |
| 8031<br>17 | 55<br>86 | 56<br>05 | 10<br>05<br>75 | 10<br>05<br>94 | ATCAAGTAAGA<br>TTTTTTTGAT | 84 | 12<br>85 |
| 8031<br>18 | 55<br>95 | 56<br>14 | 10<br>05<br>84 | 10<br>06<br>03 | CATCAAGTCAT<br>CAAGTAAGA  | 70 | 12<br>86 |
| 8031<br>19 | 56<br>04 | 56<br>23 | 10<br>05<br>93 | 10<br>06<br>12 | TGCTTTCTTCA<br>TCAAGTCAT  | 80 | 12<br>87 |
| 8031<br>20 | 56<br>31 | 56<br>50 | 10<br>12<br>69 | 10<br>12<br>88 | TGGATTTACTA<br>AGAGATCTC  | 36 | 12<br>88 |
| 8031<br>21 | 56<br>40 | 56<br>59 | 10<br>12<br>78 | 10<br>12<br>97 | TGGTTGATCTG<br>GATTTACTA  | 49 | 12<br>89 |
| 8031<br>22 | 56<br>49 | 56<br>68 | 10<br>12<br>87 | 10<br>13<br>06 | GGTGAGCCTTG<br>GTTGATCTG  | 28 | 12<br>90 |
| 8031<br>23 | 56<br>89 | 57<br>08 | 10<br>13<br>27 | 10<br>13<br>46 | CAGCCAAAATC<br>AAGTCAGGG  | 29 | 12<br>91 |

【0472】

10

20

30

40

50

【表 16 - 5】

|            |          |          |                |                |                           |     |          |
|------------|----------|----------|----------------|----------------|---------------------------|-----|----------|
| 8031<br>24 | 56<br>98 | 57<br>17 | 10<br>13<br>36 | 10<br>13<br>55 | TAGGCAGGTCA<br>GCCAAAATC  | 47  | 12<br>92 |
| 8031<br>25 | 57<br>21 | 57<br>40 | 10<br>13<br>59 | 10<br>13<br>78 | ATCATTATTCA<br>ACATAATAT  | 78  | 12<br>93 |
| 8031<br>26 | 57<br>30 | 57<br>49 | 10<br>13<br>68 | 10<br>13<br>87 | TTCCAACATCAT<br>CATTATTCA | 37  | 12<br>94 |
| 8031<br>27 | 57<br>39 | 57<br>58 | 10<br>13<br>77 | 10<br>13<br>96 | TTGTTCAAATT<br>CCAACATCAT | 79  | 12<br>95 |
| 8031<br>28 | 57<br>63 | 57<br>82 | N/<br>A        | N/<br>A        | ATCACCTAGGA<br>GAAACTCTG  | 52  | 12<br>96 |
| 8031<br>29 | 57<br>72 | 57<br>91 | N/<br>A        | N/<br>A        | AAAACATGCCAT<br>CACCTAGGA | 60  | 12<br>97 |
| 8031<br>30 | 57<br>81 | 58<br>00 | 10<br>64<br>72 | 10<br>64<br>91 | AACTGATCCAA<br>AACTGCCAT  | 51  | 12<br>98 |
| 8031<br>31 | 58<br>07 | 58<br>26 | 10<br>64<br>98 | 10<br>65<br>17 | TCTTCTCCTTC<br>ATAGGCTGC  | 55  | 12<br>99 |
| 8031<br>32 | 58<br>16 | 58<br>35 | 10<br>65<br>07 | 10<br>65<br>26 | ACAGCCACTTC<br>TTCTCCTTC  | 80  | 13<br>00 |
| 8031<br>33 | 58<br>25 | 58<br>44 | 10<br>65<br>16 | 10<br>65<br>35 | AAAATCTTCAC<br>AGCCACTTC  | 102 | 92       |
| 8031<br>34 | 58<br>51 | 58<br>70 | 10<br>65<br>42 | 10<br>65<br>61 | ACAGCCTGAGT<br>GATGTATGT  | 32* | 13<br>01 |
| 8031<br>35 | 58<br>60 | 58<br>79 | 10<br>65<br>51 | 10<br>65<br>70 | CTTGTCTTAAC<br>AGCCTGAGT  | 28* | 13<br>02 |
| 8031<br>36 | 58<br>69 | 58<br>88 | N/<br>A        | N/<br>A        | CCACAAGCTCT<br>TGTCTTAAC  | 34* | 13<br>03 |
| 8031<br>37 | 59<br>09 | 59<br>28 | 11<br>31<br>06 | 11<br>31<br>25 | AGCAAAGATAT<br>CAAACATGGG | 51* | 13<br>04 |
| 8031<br>38 | 59<br>18 | 59<br>37 | 11<br>31<br>15 | 11<br>31<br>34 | CCAGCTGCCAG<br>CAAAGATAT  | 44* | 13<br>05 |

【0473】

10

20

30

40

50

【表 16-6】

|            |          |          |                |                |                          |     |          |
|------------|----------|----------|----------------|----------------|--------------------------|-----|----------|
| 8031<br>39 | 59<br>27 | 59<br>46 | 11<br>31<br>24 | 11<br>31<br>43 | GGACGAATCCC<br>AGCTGCCAG | 42* | 13<br>06 |
| 8031<br>40 | 59<br>55 | 59<br>74 | 11<br>31<br>52 | 11<br>31<br>71 | GGAGGCTAACT<br>CCATCACCA | 35  | 13<br>07 |
| 8031<br>41 | 59<br>64 | 59<br>83 | 11<br>31<br>61 | 11<br>31<br>80 | GGAACCCTTGG<br>AGGCTAACT | 89  | 13<br>08 |
| 8031<br>42 | 59<br>73 | 59<br>92 | 11<br>31<br>70 | 11<br>31<br>89 | GCGATCCAAGG<br>AACCCTTGG | 91  | 13<br>09 |
| 8031<br>43 | 59<br>99 | 60<br>18 | 11<br>31<br>96 | 11<br>32<br>15 | AGGCTGGCTTT<br>GTCCTGCTG | 110 | 13<br>10 |
| 8031<br>44 | 60<br>08 | 60<br>27 | 11<br>32<br>05 | 11<br>32<br>24 | GTTCTAGTGAG<br>GCTGGCTTT | 75  | 13<br>11 |
| 8031<br>45 | 60<br>17 | 60<br>36 | 11<br>32<br>14 | 11<br>32<br>33 | TGCTGTAGGGT<br>TCTAGTGAG | 93  | 13<br>12 |
| 8031<br>46 | 60<br>52 | 60<br>71 | N/<br>A        | N/<br>A        | ATCTCAAACCA<br>TCAGCTACG | 76  | 13<br>13 |
| 8031<br>47 | 60<br>61 | 60<br>80 | N/<br>A        | N/<br>A        | AGTGGAGGTAT<br>CTCAAACCA | 85  | 13<br>14 |
| 8031<br>48 | 60<br>87 | 61<br>06 | 11<br>84<br>20 | 11<br>84<br>39 | CAGGTCTCGGT<br>ATATAATCA | 69  | 13<br>15 |
| 8031<br>49 | 61<br>11 | 61<br>30 | 11<br>84<br>44 | 11<br>84<br>63 | GAAAAGCAGCA<br>CATTGTGGG | 47  | 13<br>16 |

【0474】

10

20

30

40

50



## 【表 17-1】

表 17

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|---------------|----------|
| 7802<br>54 | 41<br>11       | 41<br>30       | 86<br>60<br>6  | 86<br>62<br>5  | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 12            | 23<br>5  |
| 7802<br>54 | 41<br>11       | 41<br>30       | 86<br>60<br>6  | 86<br>62<br>5  | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 24            | 23<br>5  |
| 8031<br>50 | 61<br>31       | 61<br>50       | 11<br>84<br>64 | 11<br>84<br>83 | GCAGCATTGGG<br>ATACAGTGT  | 53            | 13<br>17 |
| 8031<br>51 | 61<br>40       | 61<br>59       | 11<br>84<br>73 | 11<br>84<br>92 | GCAATGATGGC<br>AGCATTGGG  | 59            | 13<br>18 |
| 8031<br>52 | 61<br>49       | 61<br>68       | 11<br>84<br>82 | 11<br>85<br>01 | GCAATCTTTGC<br>AATGATGGC  | 56            | 15<br>9  |
| 8031<br>53 | 61<br>89       | 62<br>08       | 11<br>85<br>22 | 11<br>85<br>41 | TATCCCCATTC<br>TACAGCAGT  | 81            | 13<br>19 |
| 8031<br>54 | 61<br>98       | 62<br>17       | 11<br>85<br>31 | 11<br>85<br>50 | TGATGTTTTTA<br>TCCCCATTC  | 98            | 13<br>20 |
| 8031<br>55 | 62<br>20       | 62<br>39       | N/<br>A        | N/<br>A        | CACGAAACCCT<br>GGTGTGCC   | 58            | 13<br>21 |
| 8031<br>56 | 62<br>29       | 62<br>48       | 12<br>48<br>60 | 12<br>48<br>79 | CTTCAGGTGCA<br>CGAAACCCT  | 101           | 13<br>22 |
| 8031<br>57 | 62<br>38       | 62<br>57       | 12<br>48<br>69 | 12<br>48<br>88 | CTCTGGCAACT<br>TCAGGTGCA  | 65            | 13<br>23 |
| 8031<br>58 | 62<br>64       | 62<br>83       | 12<br>48<br>95 | 12<br>49<br>14 | AGCCTGTTGGT<br>TATAAATGA  | 64            | 13<br>24 |

## 【0475】

10

20

30

40

50

【表 17-2】

|                |            |            |                   |                   |                           |     |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-----|------------|
| 8 0 3 1<br>5 9 | 6 2<br>7 3 | 6 2<br>9 2 | 1 2<br>4 9<br>0 4 | 1 2<br>4 9<br>2 3 | ATAAACATCAG<br>CCTGTTGGT  | 8 3 | 1 3<br>2 5 |
| 8 0 3 1<br>6 0 | 6 2<br>8 2 | 6 3<br>0 1 | 1 2<br>4 9<br>1 3 | 1 2<br>4 9<br>3 2 | ACCAAATGAAT<br>AAACATCAG  | 6 0 | 1 3<br>2 6 |
| 8 0 3 1<br>6 1 | 6 3<br>0 8 | 6 3<br>2 7 | 1 2<br>4 9<br>3 9 | 1 2<br>4 9<br>5 8 | GTTGTCAAAT<br>GTCATAGAG   | 5 7 | 1 3<br>2 7 |
| 8 0 3 1<br>6 2 | 6 3<br>1 7 | 6 3<br>3 6 | 1 2<br>4 9<br>4 8 | 1 2<br>4 9<br>6 7 | CTACCTCCAGT<br>TGTCAAAT   | 7 2 | 1 3<br>2 8 |
| 8 0 3 1<br>6 3 | 6 3<br>2 6 | 6 3<br>4 5 | 1 2<br>4 9<br>5 7 | 1 2<br>4 9<br>7 6 | TCTACTATTCT<br>ACCTCCAGT  | 5 7 | 1 3<br>2 9 |
| 8 0 3 1<br>6 4 | 6 3<br>3 5 | 6 3<br>5 4 | 1 2<br>4 9<br>6 6 | 1 2<br>4 9<br>8 5 | TTCAAACCCTC<br>TACTATTCT  | 8 5 | 1 3<br>3 0 |
| 8 0 3 1<br>6 5 | 6 3<br>5 4 | 6 3<br>7 3 | 1 2<br>4 9<br>8 5 | 1 2<br>5 0<br>0 4 | ATCAAACATCAT<br>TTGGAACT  | 7 1 | 1 3<br>3 1 |
| 8 0 3 1<br>6 6 | 6 3<br>6 3 | 6 3<br>8 2 | 1 2<br>4 9<br>9 4 | 1 2<br>5 0<br>1 3 | TTCTAATTCAT<br>CAAACATCAT | 9 0 | 1 3<br>3 2 |
| 8 0 3 1<br>6 7 | 6 3<br>7 2 | 6 3<br>9 1 | 1 2<br>5 0<br>0 3 | 1 2<br>5 0<br>2 2 | TCCTTGTATTT<br>CTAATTCAT  | 9 3 | 1 3<br>3 3 |
| 8 0 3 1<br>6 8 | 6 3<br>9 8 | 6 4<br>1 7 | N/<br>A           | N/<br>A           | TATTCTTTAAC<br>TGGATCAGG  | 8 1 | 1 3<br>3 4 |
| 8 0 3 1<br>6 9 | 6 4<br>0 7 | 6 4<br>2 6 | 1 2<br>6 5<br>2 3 | 1 2<br>6 5<br>4 2 | GCACAACCATA<br>TTCTTTAAC  | 7 0 | 1 3<br>3 5 |
| 8 0 3 1<br>7 0 | 6 4<br>4 2 | 6 4<br>6 1 | 1 2<br>6 5<br>5 8 | 1 2<br>6 5<br>7 7 | ACTGTTTAATT<br>AATTTCTCA  | 6 0 | 1 3<br>3 6 |
| 8 0 3 1<br>7 1 | 6 4<br>5 1 | 6 4<br>7 0 | 1 2<br>6 5<br>6 7 | 1 2<br>6 5<br>8 6 | CTTTCAAACAC<br>TGTTTAATT  | 6 8 | 1 3<br>3 7 |
| 8 0 3 1<br>7 2 | 6 4<br>6 0 | 6 4<br>7 9 | 1 2<br>6 5<br>7 6 | 1 2<br>6 5<br>9 5 | GAGGATTTTCT<br>TTCAAACAC  | 3 9 | 1 3<br>3 8 |
| 8 0 3 1        | 6 4        | 6 5        | N/<br>A           | N/<br>A           | GACCTGGGCAG               | 6 2 | 1 3        |

【0 4 7 6】

10

20

30

40

50

【表 17-3】

|         |     |     |     |     |             |       |     |
|---------|-----|-----|-----|-----|-------------|-------|-----|
| 7 3     | 8 6 | 0 5 | A   | A   | AAGTAGGCC   |       | 3 9 |
| 8 0 3 1 | 6 4 | 6 5 | N/  | N/  | AATGTCAAAGA | 9 4   | 1 3 |
| 7 4     | 9 5 | 1 4 | A   | A   | CCTGGGCAG   |       | 4 0 |
| 8 0 3 1 | 6 5 | 6 5 | 1 2 | 1 2 | TGAATTCAAAA | 1 1 3 | 1 3 |
| 7 5     | 0 4 | 2 3 | 9 6 | 9 6 | TGTCAAAGA   |       | 4 1 |
|         |     |     | 4 9 | 6 8 |             |       |     |
| 8 0 3 1 | 6 5 | 6 5 | 1 2 | 1 2 | TTTTTAGGTAA | 1 1 2 | 1 3 |
| 7 6     | 4 8 | 6 7 | 9 6 | 9 7 | TAAAATGCG   |       | 4 2 |
|         |     |     | 9 3 | 1 2 |             |       |     |
| 8 0 3 1 | 6 5 | 6 5 | 1 2 | 1 2 | GTGTAGCAACC | 3 2   | 1 3 |
| 7 7     | 7 7 | 9 6 | 9 7 | 9 7 | ATGCATTCA   |       | 4 3 |
|         |     |     | 2 2 | 4 1 |             |       |     |
| 8 0 3 1 | 6 5 | 6 6 | 1 2 | 1 2 | TGTTGTGATGT | 5 4   | 1 6 |
| 7 8     | 8 6 | 0 5 | 9 7 | 9 7 | G TAGCAACC  |       | 2   |
|         |     |     | 3 1 | 5 0 |             |       |     |
| 8 0 3 1 | 6 5 | 6 6 | 1 2 | 1 2 | CATTCCTGCTG | 6 6   | 1 3 |
| 7 9     | 9 5 | 1 4 | 9 7 | 9 7 | TTGTGATGT   |       | 4 4 |
|         |     |     | 4 0 | 5 9 |             |       |     |
| 8 0 3 1 | 6 6 | 6 6 | 1 2 | 1 2 | GCCAAATGCTT | 4 2   | 1 3 |
| 8 0     | 0 7 | 2 6 | 9 7 | 9 7 | GCATTCCTG   |       | 4 5 |
|         |     |     | 5 2 | 7 1 |             |       |     |
| 8 0 3 1 | 6 6 | 6 6 | 1 2 | 1 2 | AGCCAAATGCT | 3 8   | 1 3 |
| 8 1     | 0 8 | 2 7 | 9 7 | 9 7 | TGCATTCCT   |       | 4 6 |
|         |     |     | 5 3 | 7 2 |             |       |     |
| 8 0 3 1 | 6 6 | 6 6 | 1 2 | 1 2 | CAGCCAAATGC | 6 4   | 1 3 |
| 8 2     | 0 9 | 2 8 | 9 7 | 9 7 | TTGCATTCC   |       | 4 7 |
|         |     |     | 5 4 | 7 3 |             |       |     |
| 8 0 3 1 | 6 6 | 6 6 | 1 2 | 1 2 | CCAGCCAAATG | 5 3   | 1 3 |
| 8 3     | 1 0 | 2 9 | 9 7 | 9 7 | CTTGCATTC   |       | 4 8 |
|         |     |     | 5 5 | 7 4 |             |       |     |
| 8 0 3 1 | 6 6 | 6 6 | 1 2 | 1 2 | CCCAGCCAAAT | 5 9   | 1 3 |
| 8 4     | 1 1 | 3 0 | 9 7 | 9 7 | GCTTGCATT   |       | 4 9 |
|         |     |     | 5 6 | 7 5 |             |       |     |
| 8 0 3 1 | 6 6 | 6 6 | 1 2 | 1 2 | AGCCCAGCCAA | 4 3   | 1 6 |
| 8 5     | 1 3 | 3 2 | 9 7 | 9 7 | ATGCTTGCA   |       | 3   |
|         |     |     | 5 8 | 7 7 |             |       |     |
| 8 0 3 1 | 6 6 | 6 6 | 1 2 | 1 2 | CAGCCCAGCCA | 7 3   | 1 3 |
| 8 6     | 1 4 | 3 3 | 9 7 | 9 7 | AATGCTTGC   |       | 5 0 |
|         |     |     | 5 9 | 7 8 |             |       |     |
| 8 0 3 1 | 6 6 | 6 6 | 1 2 | 1 2 | ACAGCCCAGCC | 9 7   | 1 3 |
| 8 7     | 1 5 | 3 4 | 9 7 | 9 7 | AAATGCTTG   |       | 5 1 |
|         |     |     | 6 0 | 7 9 |             |       |     |

【0 4 7 7】

10

20

30

40

50

【表 17-4】

|            |          |          |                |                |                          |     |          |
|------------|----------|----------|----------------|----------------|--------------------------|-----|----------|
| 8031<br>88 | 66<br>16 | 66<br>35 | 12<br>97<br>61 | 12<br>97<br>80 | CACAGCCCAGC<br>CAAATGCTT | 90  | 13<br>52 |
| 8031<br>89 | 66<br>17 | 66<br>36 | 12<br>97<br>62 | 12<br>97<br>81 | CCACAGCCCAG<br>CCAAATGCT | 104 | 13<br>53 |
| 8031<br>90 | 66<br>21 | 66<br>40 | 12<br>97<br>66 | 12<br>97<br>85 | GTGCCCACAGC<br>CCAGCCAAA | 60  | 13<br>54 |
| 8031<br>91 | 66<br>30 | 66<br>49 | 12<br>97<br>75 | 12<br>97<br>94 | TCTGTCGGTGT<br>GCCCACAGC | 77  | 13<br>55 |
| 8031<br>92 | 66<br>39 | 66<br>58 | 12<br>97<br>84 | 12<br>98<br>03 | GAGCTGTCCTC<br>TGTCGGTGT | 71  | 13<br>56 |
| 8031<br>93 | 66<br>65 | 66<br>84 | 12<br>98<br>10 | 12<br>98<br>29 | CCTTCAGTATT<br>TAAGTCAAG | 75  | 13<br>57 |
| 8031<br>94 | 66<br>74 | 66<br>93 | 12<br>98<br>19 | 12<br>98<br>38 | GAAGTGTATCC<br>TTCAGTATT | 76  | 13<br>58 |
| 8031<br>95 | 66<br>83 | 67<br>02 | N/<br>A        | N/<br>A        | ACTTCCTCAGA<br>AGTGTATCC | 89  | 13<br>59 |
| 8031<br>96 | 67<br>09 | 67<br>28 | 13<br>24<br>19 | 13<br>24<br>38 | CTAAGCACAAT<br>ATTCTACTA | 65  | 13<br>60 |
| 8031<br>97 | 67<br>18 | 67<br>37 | 13<br>24<br>28 | 13<br>24<br>47 | GCACCAAGGCT<br>AAGCACAAT | 54  | 13<br>61 |
| 8031<br>98 | 67<br>27 | 67<br>46 | 13<br>24<br>37 | 13<br>24<br>56 | CAGGAAGATGC<br>ACCAAGGCT | 53  | 13<br>62 |
| 8031<br>99 | 67<br>53 | 67<br>72 | 13<br>24<br>63 | 13<br>24<br>82 | AGACACAATCC<br>AGCTTTCCT | 113 | 13<br>63 |
| 8032<br>00 | 67<br>62 | 67<br>81 | 13<br>24<br>72 | 13<br>24<br>91 | CTGTGTCCCAG<br>ACACAATCC | 91  | 13<br>64 |
| 8032<br>01 | 67<br>71 | 67<br>90 | 13<br>24<br>81 | 13<br>25<br>00 | AGTACCAGACT<br>GTGTCCCAG | 74  | 13<br>65 |
| 8032       | 67       | 68       | 13             | 13             | CCATCTTCGGT              | 57  | 13       |

【0478】

10

20

30

40

50

【表 17-5】

|            |          |          |                |                |                           |     |          |
|------------|----------|----------|----------------|----------------|---------------------------|-----|----------|
| 02         | 97       | 16       | 25<br>07       | 25<br>26       | ATTGATGAC                 |     | 66       |
| 8032<br>03 | 68<br>06 | 68<br>25 | 13<br>25<br>16 | 13<br>25<br>35 | CTCTTTTCCC<br>ATCTTCGGT   | 61  | 13<br>67 |
| 8032<br>04 | 68<br>15 | 68<br>34 | 13<br>25<br>25 | 13<br>25<br>44 | AGGGTATGTCT<br>CTTTTTCCC  | 42  | 13<br>68 |
| 8032<br>05 | 68<br>41 | 68<br>60 | 13<br>25<br>51 | 13<br>25<br>70 | AAGTGACAGAA<br>TCAGTCATC  | 71  | 52       |
| 8032<br>06 | 68<br>50 | 68<br>69 | 13<br>25<br>60 | 13<br>25<br>79 | AATACAAACAA<br>GTGACAGAA  | 98  | 13<br>69 |
| 8032<br>07 | 68<br>64 | 68<br>83 | 13<br>25<br>74 | 13<br>25<br>93 | GGAAAAGGAAT<br>TGCAATACA  | 76  | 13<br>70 |
| 8032<br>08 | 69<br>02 | 69<br>21 | 13<br>42<br>34 | 13<br>42<br>53 | GTTCCAACCAA<br>AAGAAAATT  | 86  | 13<br>71 |
| 8032<br>09 | 69<br>11 | 69<br>30 | 13<br>42<br>43 | 13<br>42<br>62 | CCATCAGCGGT<br>TCCAACCAA  | 55  | 13<br>72 |
| 8032<br>10 | 69<br>29 | 69<br>48 | 13<br>42<br>61 | 13<br>42<br>80 | TCAAAAATTGC<br>TAACTTGCC  | 111 | 13<br>73 |
| 8032<br>11 | 69<br>38 | 69<br>57 | 13<br>42<br>70 | 13<br>42<br>89 | GTCTTATCTTC<br>AAAAATTGC  | 92  | 13<br>74 |
| 8032<br>12 | 69<br>47 | 69<br>66 | N/<br>A        | N/<br>A        | AGCTTAACAGT<br>CTTATCTTC  | 94  | 13<br>75 |
| 8032<br>13 | 69<br>73 | 69<br>92 | 13<br>73<br>77 | 13<br>73<br>96 | GTATCTTCAAA<br>GGAGCAGCT  | 72  | 13<br>76 |
| 8032<br>14 | 69<br>83 | 70<br>02 | 13<br>73<br>87 | 13<br>74<br>06 | CCTATATTTAG<br>TATCTTCAA  | 54  | 13<br>77 |
| 8032<br>15 | 69<br>92 | 70<br>11 | 13<br>73<br>96 | 13<br>74<br>15 | CTGACATTTCC<br>TATATTTAG  | 73  | 13<br>78 |
| 8032<br>16 | 70<br>17 | 70<br>36 | 13<br>74       | 13<br>74       | TTCACCTCAAAC<br>ACATCAATG | 68  | 13<br>79 |

【0479】

10

20

30

40

50

【表 17-6】

|                |            |            |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
|                |            |            | 2 1               | 4 0               |                          |       |            |
| 8 0 3 2<br>1 7 | 7 0<br>2 6 | 7 0<br>4 5 | 1 3<br>7 4<br>3 0 | 1 3<br>7 4<br>4 9 | ATTTGTGGATT<br>CACTCAAAC | 7 2   | 1 3<br>8 0 |
| 8 0 3 2<br>1 8 | 7 0<br>3 5 | 7 0<br>5 4 | 1 3<br>7 4<br>3 9 | 1 3<br>7 4<br>5 8 | TTCCGTTGAAT<br>TTGTGGATT | 8 5   | 1 3<br>8 1 |
| 8 0 3 2<br>1 9 | 7 0<br>6 1 | 7 0<br>8 0 | 1 3<br>7 4<br>6 5 | 1 3<br>7 4<br>8 4 | CCACATCCTCC<br>CCACATTAC | 6 2   | 1 3<br>8 2 |
| 8 0 3 2<br>2 0 | 7 0<br>7 0 | 7 0<br>8 9 | 1 3<br>7 4<br>7 4 | 1 3<br>7 4<br>9 3 | ATCTTTGTGCC<br>ACATCCTCC | 7 7   | 1 3<br>8 3 |
| 8 0 3 2<br>2 1 | 7 0<br>8 7 | 7 1<br>0 6 | 1 3<br>7 4<br>9 1 | 1 3<br>7 5<br>1 0 | CATTAGAAAAG<br>GAGAAAATC | 8 5   | 1 3<br>8 4 |
| 8 0 3 2<br>2 2 | 7 1<br>0 5 | 7 1<br>2 4 | 1 3<br>7 5<br>0 9 | 1 3<br>7 5<br>2 8 | GTTTCTGAATG<br>GTGAAATCA | 7 6   | 1 3<br>8 5 |
| 8 0 3 2<br>2 3 | 7 1<br>1 4 | 7 1<br>3 3 | 1 3<br>7 5<br>1 8 | 1 3<br>7 5<br>3 7 | TCTCAATGAGT<br>TTCTGAATG | 7 4   | 1 3<br>8 6 |
| 8 0 3 2<br>2 4 | 7 1<br>2 3 | 7 1<br>4 2 | 1 3<br>7 5<br>2 7 | 1 3<br>7 5<br>4 6 | TTGTTCTTGTC<br>TCAATGAGT | 1 0 0 | 1 3<br>8 7 |
| 8 0 3 2<br>2 5 | 7 1<br>3 2 | 7 1<br>5 1 | 1 3<br>7 5<br>3 6 | 1 3<br>7 5<br>5 5 | ACAGTTGGCTT<br>GTTCTTGTC | 1 0 4 | 1 3<br>8 8 |
| 8 0 3 2<br>2 6 | 7 1<br>5 0 | 7 1<br>6 9 | 1 4<br>1 5<br>1 1 | 1 4<br>1 5<br>3 0 | TGAAAGCTGCA<br>TAAGAAAAC | 1 1 6 | 1 3<br>8 9 |

【0480】

10

20

30

40

50

## 【表 18-1】

表 18

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|---------------|----------|
| 7802<br>54 | 41<br>11       | 41<br>30       | 86<br>60<br>6  | 86<br>62<br>5  | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 25            | 23<br>5  |
| 7802<br>54 | 41<br>11       | 41<br>30       | 86<br>60<br>6  | 86<br>62<br>5  | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 20            | 23<br>5  |
| 8032<br>27 | 71<br>59       | 71<br>78       | 14<br>15<br>20 | 14<br>15<br>39 | TGGAATCACTG<br>AAAGCTGCA  | 65            | 13<br>90 |
| 8032<br>28 | 71<br>68       | 71<br>87       | 14<br>15<br>29 | 14<br>15<br>48 | TTATGATGTTG<br>GAATCACTG  | 60            | 13<br>91 |
| 8032<br>29 | 71<br>94       | 72<br>13       | 14<br>15<br>55 | 14<br>15<br>74 | ATAGAGAGCAG<br>TGTCTACCA  | 66            | 13<br>92 |
| 8032<br>30 | 72<br>03       | 72<br>22       | 14<br>15<br>64 | 14<br>15<br>83 | CTTAGCAATAT<br>AGAGAGCAG  | 97            | 13<br>93 |
| 8032<br>31 | 72<br>12       | 72<br>31       | 14<br>15<br>73 | 14<br>15<br>92 | GCTATTTTGCT<br>TAGCAATAT  | 46            | 13<br>94 |
| 8032<br>32 | 72<br>38       | 72<br>57       | 14<br>15<br>99 | 14<br>16<br>18 | TTCTTATCCCA<br>CACTTCCAC  | 89            | 13<br>95 |
| 8032<br>33 | 72<br>48       | 72<br>67       | 14<br>16<br>09 | 14<br>16<br>28 | TTTTTTCAGTTT<br>TCTTATCCC | 75            | 13<br>96 |
| 8032<br>34 | 72<br>57       | 72<br>76       | 14<br>16<br>18 | 14<br>16<br>37 | TCCACAGAGTT<br>TTTCAGTTT  | 64            | 13<br>97 |
| 8032<br>35 | 72<br>82       | 73<br>01       | 14<br>16       | 14<br>16       | TTAAAAAGTGC<br>ACGCAGTCT  | 108           | 13<br>98 |

## 【0481】

10

20

30

40

50

【表 18 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
|                |            |            | 4 3               | 6 2               |                          |       |            |
| 8 0 3 2<br>3 6 | 7 2<br>9 1 | 7 3<br>1 0 | N/<br>A           | N/<br>A           | TTACCTCCCTT<br>AAAAAGTGC | 9 5   | 1 3<br>9 9 |
| 8 0 3 2<br>3 7 | 7 3<br>0 0 | 7 3<br>1 9 | N/<br>A           | N/<br>A           | CTTTTACCATT<br>ACCTCCCTT | 8 0   | 1 4<br>0 0 |
| 8 0 3 2<br>3 8 | 7 3<br>0 9 | 7 3<br>2 8 | 1 4<br>2 9<br>5 7 | 1 4<br>2 9<br>7 6 | CCTTGTTTTCT<br>TTTACCATT | 6 5   | 1 4<br>0 1 |
| 8 0 3 2<br>3 9 | 7 3<br>3 9 | 7 3<br>5 8 | 1 4<br>2 9<br>8 7 | 1 4<br>3 0<br>0 6 | TCCCAGAATAA<br>GACATTTTG | 6 8   | 1 4<br>0 2 |
| 8 0 3 2<br>4 0 | 7 3<br>4 8 | 7 3<br>6 7 | 1 4<br>2 9<br>9 6 | 1 4<br>3 0<br>1 5 | TTTTCACTCTC<br>CCAGAATAA | 6 2   | 1 4<br>0 3 |
| 8 0 3 2<br>4 1 | 7 3<br>7 1 | 7 3<br>9 0 | 1 4<br>3 0<br>1 9 | 1 4<br>3 0<br>3 8 | AGTGTTCTTCT<br>GAAGGCAGA | 6 0   | 1 4<br>0 4 |
| 8 0 3 2<br>4 2 | 7 3<br>8 0 | 7 3<br>9 9 | 1 4<br>3 0<br>2 8 | 1 4<br>3 0<br>4 7 | CCAAAGAGCAG<br>TGTTCTTCT | 8 6   | 1 4<br>0 5 |
| 8 0 3 2<br>4 3 | 7 3<br>8 9 | 7 4<br>0 8 | 1 4<br>3 0<br>3 7 | 1 4<br>3 0<br>5 6 | AGTTCCTATCC<br>AAAGAGCAG | 8 7   | 1 4<br>0 6 |
| 8 0 3 2<br>4 4 | 7 4<br>1 5 | 7 4<br>3 4 | 1 4<br>3 0<br>6 3 | 1 4<br>3 0<br>8 2 | TCCAGGAGTAA<br>AATATGGCC | 5 1   | 1 4<br>0 7 |
| 8 0 3 2<br>4 5 | 7 4<br>2 4 | 7 4<br>4 3 | 1 4<br>3 0<br>7 2 | 1 4<br>3 0<br>9 1 | GTTGAAAGATC<br>CAGGAGTAA | 1 0 6 | 1 4<br>0 8 |
| 8 0 3 2<br>4 6 | 7 4<br>3 3 | 7 4<br>5 2 | 1 4<br>3 0<br>8 1 | 1 4<br>3 1<br>0 0 | AGTCGACGAGT<br>TGAAAGATC | 1 0 6 | 1 4<br>0 9 |
| 8 0 3 2<br>4 7 | 7 4<br>6 6 | 7 4<br>8 5 | 1 4<br>3 1<br>1 4 | 1 4<br>3 1<br>3 3 | ACCGAATTACA<br>AAAGTTGTA | 7 1   | 1 4<br>1 0 |
| 8 0 3 2<br>4 8 | 7 4<br>7 5 | 7 4<br>9 4 | 1 4<br>3 1<br>2 3 | 1 4<br>3 1<br>4 2 | ATGACTCTGAC<br>CGAATTACA | 8 2   | 1 4<br>1 1 |
| 8 0 3 2<br>4 9 | 7 4<br>8 4 | 7 5<br>0 3 | 1 4<br>3 1<br>3 2 | 1 4<br>3 1<br>5 1 | GCTGTCATCAT<br>GACTCTGAC | 6 5   | 1 4<br>1 2 |
| 8 0 3 2        | 7 5        | 7 5        | 1 4               | 1 4               | TGACATTTTTA              | 5 8   | 1 4        |

【0 4 8 2】

10

20

30

40

50



【表 18-3】

|            |          |          |                |                |                           |     |          |
|------------|----------|----------|----------------|----------------|---------------------------|-----|----------|
| 50         | 10       | 29       | 51<br>13       | 51<br>32       | AGGCTTCCT                 |     | 13       |
| 8032<br>51 | 75<br>22 | 75<br>41 | 14<br>51<br>25 | 14<br>51<br>44 | CCAATACCAGC<br>ATGACATTT  | 75  | 14<br>14 |
| 8032<br>52 | 75<br>31 | 75<br>50 | 14<br>51<br>34 | 14<br>51<br>53 | GGTTGTAGCCC<br>AATACCAGC  | 74  | 14<br>15 |
| 8032<br>53 | 75<br>54 | 75<br>73 | 14<br>51<br>57 | 14<br>51<br>76 | TTGTGTACCTT<br>CAGTATTTT  | 61  | 14<br>16 |
| 8032<br>54 | 75<br>64 | 75<br>83 | 14<br>51<br>67 | 14<br>51<br>86 | CTTTCTGCTTT<br>TGTGTACCT  | 92  | 14<br>17 |
| 8032<br>55 | 75<br>73 | 75<br>92 | N/<br>A        | N/<br>A        | ATTGTATCTCT<br>TTCTGCTTT  | 104 | 14<br>18 |
| 8032<br>56 | 75<br>98 | 76<br>17 | 14<br>57<br>67 | 14<br>57<br>86 | TTGATGTCCCA<br>AACGGTCAA  | 49  | 14<br>19 |
| 8032<br>57 | 76<br>07 | 76<br>26 | 14<br>57<br>76 | 14<br>57<br>95 | TGTGGAAGATT<br>GATGTCCCA  | 96  | 14<br>20 |
| 8032<br>58 | 76<br>16 | 76<br>35 | 14<br>57<br>85 | 14<br>58<br>04 | TGCACTTCATG<br>TGGAAGATT  | 74  | 14<br>21 |
| 8032<br>59 | 76<br>25 | 76<br>44 | 14<br>57<br>94 | 14<br>58<br>13 | TCTAAATTTTG<br>CACTTCATG  | 71  | 14<br>22 |
| 8032<br>60 | 76<br>45 | 76<br>64 | 14<br>58<br>14 | 14<br>58<br>33 | TTCTCACTTCA<br>ATGTGTTTT  | 48  | 14<br>23 |
| 8032<br>61 | 76<br>54 | 76<br>73 | 14<br>58<br>23 | 14<br>58<br>42 | CTAATTCTTTT<br>CTCACTTCA  | 93  | 14<br>24 |
| 8032<br>62 | 76<br>66 | 76<br>85 | 14<br>58<br>35 | 14<br>58<br>54 | TCATTTTTTTCA<br>GCTAATTCT | 95  | 14<br>25 |
| 8032<br>63 | 76<br>97 | 77<br>16 | 14<br>58<br>66 | 14<br>58<br>85 | CTATTTCTCTC<br>TACTCAAC   | 77  | 14<br>26 |
| 8032<br>64 | 77<br>06 | 77<br>25 | 14<br>58       | 14<br>58       | AGACAATTCCT<br>ATTTCTCTC  | 45  | 14<br>27 |

【0483】

10

20

30

40

50

【表 18 - 4】

|                |            |            |                   |                   |                           |     |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-----|------------|
|                |            |            | 7 5               | 9 4               |                           |     |            |
| 8 0 3 2<br>6 5 | 7 7<br>1 7 | 7 7<br>3 6 | 1 4<br>5 8<br>8 6 | 1 4<br>5 9<br>0 5 | TTCCTATCCAA<br>AGACAATTCT | 8 3 | 1 4<br>2 8 |
| 8 0 3 2<br>6 6 | 7 7<br>4 1 | 7 7<br>6 0 | 1 4<br>5 9<br>1 0 | 1 4<br>5 9<br>2 9 | TATTTACAAGA<br>GGAGAGAAT  | 7 5 | 1 4<br>2 9 |
| 8 0 3 2<br>6 7 | 7 7<br>7 1 | 7 7<br>9 0 | 1 4<br>5 9<br>4 0 | 1 4<br>5 9<br>5 9 | CCCTTTCCATG<br>TGAACATTT  | 6 5 | 1 4<br>3 0 |
| 8 0 3 2<br>6 8 | 7 7<br>7 2 | 7 7<br>9 1 | 1 4<br>5 9<br>4 1 | 1 4<br>5 9<br>6 0 | ACCCTTTCCAT<br>GTGAACATT  | 4 9 | 1 4<br>3 1 |
| 8 0 3 2<br>6 9 | 7 7<br>7 3 | 7 7<br>9 2 | 1 4<br>5 9<br>4 2 | 1 4<br>5 9<br>6 1 | TACCCTTTCCA<br>TGTGAACAT  | 4 9 | 1 4<br>3 2 |
| 8 0 3 2<br>7 0 | 7 7<br>7 4 | 7 7<br>9 3 | 1 4<br>5 9<br>4 3 | 1 4<br>5 9<br>6 2 | GTACCCTTTCC<br>ATGTGAACA  | 4 1 | 1 4<br>3 3 |
| 8 0 3 2<br>7 1 | 7 7<br>7 5 | 7 7<br>9 4 | 1 4<br>5 9<br>4 4 | 1 4<br>5 9<br>6 3 | AGTACCCTTTTC<br>CATGTGAAC | 5 4 | 1 4<br>3 4 |
| 8 0 3 2<br>7 2 | 7 7<br>7 7 | 7 7<br>9 6 | 1 4<br>5 9<br>4 6 | 1 4<br>5 9<br>6 5 | TGAGTACCCTT<br>TCCATGTGA  | 4 3 | 1 4<br>3 5 |
| 8 0 3 2<br>7 3 | 7 7<br>7 8 | 7 7<br>9 7 | 1 4<br>5 9<br>4 7 | 1 4<br>5 9<br>6 6 | GTGAGTACCCT<br>TTCCATGTG  | 4 4 | 1 4<br>3 6 |
| 8 0 3 2<br>7 4 | 7 7<br>7 9 | 7 7<br>9 8 | 1 4<br>5 9<br>4 8 | 1 4<br>5 9<br>6 7 | TGTGAGTACCC<br>TTTCCATGT  | 6 6 | 1 4<br>3 7 |
| 8 0 3 2<br>7 5 | 7 7<br>8 0 | 7 7<br>9 9 | 1 4<br>5 9<br>4 9 | 1 4<br>5 9<br>6 8 | ATGTGAGTACC<br>CTTTCCATG  | 3 7 | 1 4<br>3 8 |
| 8 0 3 2<br>7 6 | 7 7<br>8 1 | 7 8<br>0 0 | 1 4<br>5 9<br>5 0 | 1 4<br>5 9<br>6 9 | AATGTGAGTAC<br>CCTTTCCAT  | 5 7 | 1 4<br>3 9 |
| 8 0 3 2<br>7 7 | 7 7<br>8 5 | 7 8<br>0 4 | 1 4<br>5 9<br>5 4 | 1 4<br>5 9<br>7 3 | AAAAAATGTGA<br>GTACCCTTT  | 6 8 | 1 4<br>4 0 |
| 8 0 3 2<br>7 8 | 7 7<br>9 4 | 7 8<br>1 3 | 1 4<br>5 9        | 1 4<br>5 9        | AGCTATTTCAA<br>AAAATGTGA  | 8 9 | 1 4<br>4 1 |

【0 4 8 4】

10

20

30

40

50

【表 18 - 5】

|                |            |            |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
|                |            |            | 6 3               | 8 2               |                          |       |            |
| 8 0 3 2<br>7 9 | 7 8<br>0 3 | 7 8<br>2 2 | 1 4<br>5 9<br>7 2 | 1 4<br>5 9<br>9 1 | ATACACACGAG<br>CTATTTCAA | 7 6   | 1 4<br>4 2 |
| 8 0 3 2<br>8 0 | 7 8<br>1 2 | 7 8<br>3 1 | 1 4<br>5 9<br>8 1 | 1 4<br>6 0<br>0 0 | CATTCCTTCAT<br>ACACACGAG | 5 7   | 1 4<br>4 3 |
| 8 0 3 2<br>8 1 | 7 8<br>5 0 | 7 8<br>6 9 | 1 4<br>6 0<br>1 9 | 1 4<br>6 0<br>3 8 | GTAAGTATTTT<br>TACATATAT | 6 9   | 1 4<br>4 4 |
| 8 0 3 2<br>8 2 | 7 8<br>7 6 | 7 8<br>9 5 | 1 4<br>6 0<br>4 5 | 1 4<br>6 0<br>6 4 | TAGTTCTTTAA<br>AATACACAT | 5 8   | 1 4<br>4 5 |
| 8 0 3 2<br>8 3 | 7 8<br>8 8 | 7 9<br>0 7 | 1 4<br>6 0<br>5 7 | 1 4<br>6 0<br>7 6 | TTGTGTTTTAA<br>ATAGTTCTT | 5 6   | 1 4<br>4 6 |
| 8 0 3 2<br>8 4 | 7 8<br>9 7 | 7 9<br>1 6 | 1 4<br>6 0<br>6 6 | 1 4<br>6 0<br>8 5 | AATATAACATT<br>GTGTTTTAA | 9 5   | 1 4<br>4 7 |
| 8 0 3 2<br>8 5 | 7 9<br>2 1 | 7 9<br>4 0 | 1 4<br>6 0<br>9 0 | 1 4<br>6 1<br>0 9 | CGAAAGTAACT<br>GGTATTTAT | 4 0   | 1 4<br>4 8 |
| 8 0 3 2<br>8 6 | 7 9<br>3 0 | 7 9<br>4 9 | 1 4<br>6 0<br>9 9 | 1 4<br>6 1<br>1 8 | ATTAATGAACG<br>AAAGTAACT | 1 2 5 | 1 4<br>4 9 |
| 8 0 3 2<br>8 7 | 7 9<br>3 9 | 7 9<br>5 8 | 1 4<br>6 1<br>0 8 | 1 4<br>6 1<br>2 7 | TTTTCATTAAT<br>TAATGAACG | 9 9   | 1 4<br>5 0 |
| 8 0 3 2<br>8 8 | 7 9<br>4 8 | 7 9<br>6 7 | 1 4<br>6 1<br>1 7 | 1 4<br>6 1<br>3 6 | ACAGATTTATT<br>TTCATTAAT | 8 2   | 1 4<br>5 1 |
| 8 0 3 2<br>8 9 | 7 9<br>6 9 | 7 9<br>8 8 | 1 4<br>6 1<br>3 8 | 1 4<br>6 1<br>5 7 | AGTACTTAAAT<br>TAGGTAATT | 1 2 6 | 1 4<br>5 2 |
| 8 0 3 2<br>9 0 | 7 9<br>7 8 | 7 9<br>9 7 | 1 4<br>6 1<br>4 7 | 1 4<br>6 1<br>6 6 | TTTAGTATGAG<br>TACTTAAAT | 1 0 2 | 1 4<br>5 3 |
| 8 0 3 2<br>9 1 | 7 9<br>8 7 | 8 0<br>0 6 | 1 4<br>6 1<br>5 6 | 1 4<br>6 1<br>7 5 | CTTATAAATTT<br>TAGTATGAG | 9 8   | 1 4<br>5 4 |
| 8 0 3 2<br>9 2 | 8 0<br>1 9 | 8 0<br>3 8 | 1 4<br>6 1        | 1 4<br>6 2        | CATTACAGACA<br>AGAAAACAA | 1 0 9 | 1 4<br>5 5 |

【0 4 8 5】

10

20

30

40

50

【表 18 - 6】

|                |            |            |                   |                   |                           |     |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-----|------------|
|                |            |            | 8 8               | 0 7               |                           |     |            |
| 8 0 3 2<br>9 3 | 8 0<br>2 8 | 8 0<br>4 7 | 1 4<br>6 1<br>9 7 | 1 4<br>6 2<br>1 6 | GTTTACCTCCA<br>TTACAGACA  | 6 1 | 1 4<br>5 6 |
| 8 0 3 2<br>9 4 | 8 0<br>3 7 | 8 0<br>5 6 | 1 4<br>6 2<br>0 6 | 1 4<br>6 2<br>2 5 | TAAAATAAAGT<br>TTACCTCCA  | 5 9 | 1 4<br>5 7 |
| 8 0 3 2<br>9 5 | 8 0<br>6 1 | 8 0<br>8 0 | 1 4<br>6 2<br>3 0 | 1 4<br>6 2<br>4 9 | TAGTCCTGTCT<br>TAAGCACAG  | 7 4 | 1 4<br>5 8 |
| 8 0 3 2<br>9 6 | 8 0<br>7 0 | 8 0<br>8 9 | 1 4<br>6 2<br>3 9 | 1 4<br>6 2<br>5 8 | GACAAGCAATA<br>GTCCTGTCT  | 6 6 | 1 4<br>5 9 |
| 8 0 3 2<br>9 7 | 8 0<br>7 9 | 8 0<br>9 8 | 1 4<br>6 2<br>4 8 | 1 4<br>6 2<br>6 7 | AGAAAAATCGA<br>CAAGCAATA  | 8 9 | 1 4<br>6 0 |
| 8 0 3 2<br>9 8 | 8 1<br>0 5 | 8 1<br>2 4 | 1 4<br>6 2<br>7 4 | 1 4<br>6 2<br>9 3 | ATTTTCATTAT<br>ACCGTGCAG  | 5 5 | 1 4<br>6 1 |
| 8 0 3 2<br>9 9 | 8 1<br>1 6 | 8 1<br>3 5 | 1 4<br>6 2<br>8 5 | 1 4<br>6 3<br>0 4 | ACTGTCTTAAT<br>ATTTTCATT  | 5 3 | 1 4<br>6 2 |
| 8 0 3 3<br>0 0 | 8 1<br>2 5 | 8 1<br>4 4 | 1 4<br>6 2<br>9 4 | 1 4<br>6 3<br>1 3 | ACATGGGAAAC<br>TGTCTTAAT  | 5 6 | 1 4<br>6 3 |
| 8 0 3 3<br>0 1 | 8 1<br>4 9 | 8 1<br>6 8 | 1 4<br>6 3<br>1 8 | 1 4<br>6 3<br>3 7 | ATGCAATCTAA<br>GAAGGAATA  | 6 7 | 1 4<br>6 4 |
| 8 0 3 3<br>0 2 | 8 1<br>5 8 | 8 1<br>7 7 | 1 4<br>6 3<br>2 7 | 1 4<br>6 3<br>4 6 | TGCATTTTCGAT<br>GCAATCTAA | 3 6 | 1 4<br>6 5 |
| 8 0 3 3<br>0 3 | 8 1<br>6 7 | 8 1<br>8 6 | 1 4<br>6 3<br>3 6 | 1 4<br>6 3<br>5 5 | ATATGATAGTG<br>CATTTTCGAT | 6 9 | 1 4<br>6 6 |

【0 4 8 6】

10

20

30

40

50

## 【表 19 - 1】

表 19

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト L

RRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|---------------|----------|
| 7802<br>54 | 41<br>11       | 41<br>30       | 86<br>60<br>6  | 86<br>62<br>5  | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 27            | 23<br>5  |
| 7802<br>54 | 41<br>11       | 41<br>30       | 86<br>60<br>6  | 86<br>62<br>5  | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 12            | 23<br>5  |
| 8033<br>04 | 81<br>76       | 81<br>95       | 14<br>63<br>45 | 14<br>63<br>64 | TACAAGCATAT<br>ATGATAGTG  | 83            | 14<br>67 |
| 8033<br>05 | 82<br>07       | 82<br>26       | 14<br>63<br>76 | 14<br>63<br>95 | GACTTTATTAG<br>TGCAAATTC  | 54            | 14<br>68 |
| 8033<br>06 | 82<br>08       | 82<br>27       | 14<br>63<br>77 | 14<br>63<br>96 | GGACTTTATTA<br>GTGCAAATT  | 45            | 14<br>69 |
| 8033<br>07 | 82<br>09       | 82<br>28       | 14<br>63<br>78 | 14<br>63<br>97 | AGGACTTTATT<br>AGTGCAAAT  | 54            | 14<br>70 |
| 8033<br>08 | 82<br>10       | 82<br>29       | 14<br>63<br>79 | 14<br>63<br>98 | AAGGACTTTAT<br>TAGTGCAA   | 56            | 14<br>71 |
| 8033<br>09 | 82<br>12       | 82<br>31       | 14<br>63<br>81 | 14<br>64<br>00 | CAAAGGACTTT<br>ATTAGTGCA  | 59            | 14<br>72 |
| 8033<br>10 | 82<br>13       | 82<br>32       | 14<br>63<br>82 | 14<br>64<br>01 | ACAAAGGACTT<br>TATTAGTGC  | 58            | 14<br>73 |
| 8033<br>11 | 82<br>14       | 82<br>33       | 14<br>63<br>83 | 14<br>64<br>02 | AACAAAGGACT<br>TTATTAGTG  | 63            | 14<br>74 |
| 8033<br>12 | 82<br>15       | 82<br>34       | 14<br>63<br>64 | 14<br>64<br>64 | CAACAAAGGAC<br>TTTATTAGT  | 101           | 14<br>75 |

## 【0487】

10

20

30

40

50

【表 19 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
|                |            |            | 8 4               | 0 3               |                          |       |            |
| 8 0 3 3<br>1 3 | 8 2<br>4 0 | 8 2<br>5 9 | 1 4<br>6 4<br>0 9 | 1 4<br>6 4<br>2 8 | ACAGCAACAAA<br>GAGAATTCA | 8 8   | 1 4<br>7 6 |
| 8 0 3 3<br>1 4 | 8 2<br>5 2 | 8 2<br>7 1 | 1 4<br>6 4<br>2 1 | 1 4<br>6 4<br>4 0 | GCACTGTTTGC<br>AACAGCAAC | 9 1   | 1 4<br>7 7 |
| 8 0 3 3<br>1 5 | 8 2<br>6 1 | 8 2<br>8 0 | 1 4<br>6 4<br>3 0 | 1 4<br>6 4<br>4 9 | GTGTAAGATGC<br>ACTGTTTGC | 7 4   | 1 4<br>7 8 |
| 8 0 3 3<br>1 6 | 8 2<br>8 4 | 8 3<br>0 3 | 1 4<br>6 4<br>5 3 | 1 4<br>6 4<br>7 2 | TTTCTTTTGAA<br>TTGAGTGAA | 9 2   | 1 4<br>7 9 |
| 8 0 3 3<br>1 7 | 8 2<br>9 3 | 8 3<br>1 2 | 1 4<br>6 4<br>6 2 | 1 4<br>6 4<br>8 1 | TAATGGAGTTT<br>TCTTTTGAA | 8 7   | 1 4<br>8 0 |
| 8 0 3 3<br>1 8 | 8 3<br>0 2 | 8 3<br>2 1 | 1 4<br>6 4<br>7 1 | 1 4<br>6 4<br>9 0 | TAGTACTTTTA<br>ATGGAGTTT | 1 1 5 | 1 4<br>8 1 |
| 8 0 3 3<br>1 9 | 8 3<br>2 8 | 8 3<br>4 7 | 1 4<br>6 4<br>9 7 | 1 4<br>6 5<br>1 6 | TTTGACAGTAT<br>GTCATGTTT | 1 1 8 | 1 4<br>8 2 |
| 8 0 3 3<br>2 0 | 8 3<br>3 7 | 8 3<br>5 6 | 1 4<br>6 5<br>0 6 | 1 4<br>6 5<br>2 5 | TATGAGGACTT<br>TGACAGTAT | 1 0 1 | 1 4<br>8 3 |
| 8 0 3 3<br>2 1 | 8 3<br>4 6 | 8 3<br>6 5 | 1 4<br>6 5<br>1 5 | 1 4<br>6 5<br>3 4 | TTTCCTAGATA<br>TGAGGACTT | 1 2 1 | 1 4<br>8 4 |
| 8 0 3 3<br>2 2 | 8 3<br>5 5 | 8 3<br>7 4 | 1 4<br>6 5<br>2 4 | 1 4<br>6 5<br>4 3 | TTCTGTGTCTT<br>TCCTAGATA | 1 2 5 | 1 4<br>8 5 |
| 8 0 3 3<br>2 3 | 8 3<br>7 3 | 8 3<br>9 2 | 1 4<br>6 5<br>4 2 | 1 4<br>6 5<br>6 1 | TTCTGTGACAA<br>AGAGAGTTT | 7 3   | 1 4<br>8 6 |
| 8 0 3 3<br>2 4 | 8 3<br>8 2 | 8 4<br>0 1 | 1 4<br>6 5<br>5 1 | 1 4<br>6 5<br>7 0 | ACAGAGAGTTT<br>CTGTGACAA | 8 5   | 1 4<br>8 7 |
| 8 0 3 3<br>2 5 | 8 3<br>9 1 | 8 4<br>1 0 | 1 4<br>6 5<br>6 0 | 1 4<br>6 5<br>7 9 | AGGAAAGACAC<br>AGAGAGTTT | 1 0 0 | 1 4<br>8 8 |
| 8 0 3 3<br>2 6 | 8 4<br>1 8 | 8 4<br>3 7 | 1 4<br>6 5        | 1 4<br>6 6        | GAGTTGAAAAA<br>CAACTCTAT | 1 2 9 | 1 4<br>8 9 |

【0 4 8 8】

10

20

30

40

50

【表 19 - 3】

|                |            |            |                   |                   |                            |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|----------------------------|-------|------------|
|                |            |            | 8 7               | 0 6               |                            |       |            |
| 8 0 3 3<br>2 7 | 8 4<br>2 7 | 8 4<br>4 6 | 1 4<br>6 5<br>9 6 | 1 4<br>6 6<br>1 5 | TCAAACATAGA<br>GTTGAAAAA   | 1 1 6 | 1 4<br>9 0 |
| 8 0 3 3<br>2 8 | 8 4<br>3 6 | 8 4<br>5 5 | 1 4<br>6 6<br>0 5 | 1 4<br>6 6<br>2 4 | TATCCACATTCT<br>AAACATAGA  | 1 1 6 | 1 4<br>9 1 |
| 8 0 3 3<br>2 9 | 8 4<br>6 1 | 8 4<br>8 0 | 1 4<br>6 6<br>3 0 | 1 4<br>6 6<br>4 9 | TACACTAATTAT<br>TACAAAATT  | 1 1 4 | 1 4<br>9 2 |
| 8 0 3 3<br>3 0 | 8 4<br>7 0 | 8 4<br>8 9 | 1 4<br>6 6<br>3 9 | 1 4<br>6 6<br>5 8 | CACTGTATTCTA<br>CACTAATTAT | 7 3   | 1 4<br>9 3 |
| 8 0 3 3<br>3 1 | 8 4<br>7 9 | 8 4<br>9 8 | 1 4<br>6 6<br>4 8 | 1 4<br>6 6<br>6 7 | AGGACTGAACA<br>CTGTATTCTA  | 5 6   | 1 4<br>9 4 |
| 8 0 3 3<br>3 2 | 8 4<br>8 8 | 8 5<br>0 7 | 1 4<br>6 6<br>5 7 | 1 4<br>6 6<br>7 6 | ATCACTTGAAG<br>GACTGAACA   | 7 3   | 1 4<br>9 5 |
| 8 0 3 3<br>3 3 | 8 5<br>2 4 | 8 5<br>4 3 | 1 4<br>6 6<br>9 3 | 1 4<br>6 7<br>1 2 | ACAAGTAGCTAT<br>GTGGTATGAT | 8 5   | 1 4<br>9 6 |
| 8 0 3 3<br>3 4 | 8 5<br>3 3 | 8 5<br>5 2 | 1 4<br>6 7<br>0 2 | 1 4<br>6 7<br>2 1 | GATTAGAAAAC<br>AAGTAGCTAT  | 6 9   | 1 4<br>9 7 |
| 8 0 3 3<br>3 5 | 8 5<br>4 5 | 8 5<br>6 4 | 1 4<br>6 7<br>1 4 | 1 4<br>6 7<br>3 3 | TAGAATGAAGC<br>AGATTAGAA   | 1 1 6 | 1 4<br>9 8 |
| 8 0 3 3<br>3 6 | 8 5<br>7 0 | 8 5<br>8 9 | 1 4<br>6 7<br>3 9 | 1 4<br>6 7<br>5 8 | TTAGGGGAAAAG<br>ATGAATATAT | 9 3   | 1 4<br>9 9 |
| 8 0 3 3<br>3 7 | 8 5<br>7 9 | 8 5<br>9 8 | 1 4<br>6 7<br>4 8 | 1 4<br>6 7<br>6 7 | ATCACAAATTTT<br>AGGGAAAAG  | 7 2   | 1 5<br>0 0 |
| 8 0 3 3<br>3 8 | 8 5<br>8 8 | 8 6<br>0 7 | 1 4<br>6 7<br>5 7 | 1 4<br>6 7<br>7 6 | ATCTGCAGCAT<br>CACAAATTTT  | 7 7   | 1 5<br>0 1 |
| 8 0 3 3<br>3 9 | 8 6<br>1 4 | 8 6<br>3 3 | 1 4<br>6 7<br>8 3 | 1 4<br>6 8<br>0 2 | AAAGGTTTCTAT<br>TCTGAATGAT | 1 0 7 | 1 5<br>0 2 |
| 8 0 3 3<br>4 0 | 8 6<br>3 9 | 8 6<br>5 8 | 1 4<br>6 8        | 1 4<br>6 8        | GGAATTCTATAT<br>ATTCTGAAA  | 8 0   | 1 5<br>0 3 |

【0 4 8 9】

10

20

30

40

50

【表 19 - 4】

|                |            |            |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
|                |            |            | 0 8               | 2 7               |                          |       |            |
| 8 0 3 3<br>4 1 | 8 6<br>5 9 | 8 6<br>7 8 | 1 4<br>6 8<br>2 8 | 1 4<br>6 8<br>4 7 | ATGGTCTTGGT<br>AGGAGCTGT | 7 7   | 1 5<br>0 4 |
| 8 0 3 3<br>4 2 | 8 6<br>6 8 | 8 6<br>8 7 | 1 4<br>6 8<br>3 7 | 1 4<br>6 8<br>5 6 | TTTATCCTCAT<br>GGTCTTGGT | 5 6   | 1 5<br>0 5 |
| 8 0 3 3<br>4 3 | 8 6<br>7 7 | 8 6<br>9 6 | 1 4<br>6 8<br>4 6 | 1 4<br>6 8<br>6 5 | TGTTAGATATT<br>TATCCTCAT | 6 6   | 1 5<br>0 6 |
| 8 0 3 3<br>4 4 | 8 7<br>0 5 | 8 7<br>2 4 | 1 4<br>6 8<br>7 4 | 1 4<br>6 8<br>9 3 | GCTCCTTTCTC<br>CTTCAGCAA | 5 8   | 1 5<br>0 7 |
| 8 0 3 3<br>4 5 | 8 7<br>1 4 | 8 7<br>3 3 | 1 4<br>6 8<br>8 3 | 1 4<br>6 9<br>0 2 | ATAACTAAAGC<br>TCCTTTCTC | 1 1 1 | 1 5<br>0 8 |
| 8 0 3 3<br>4 6 | 8 7<br>2 3 | 8 7<br>4 2 | 1 4<br>6 8<br>9 2 | 1 4<br>6 9<br>1 1 | TTATCCATCAT<br>AACTAAAGC | 1 1 2 | 1 5<br>0 9 |
| 8 0 3 3<br>4 7 | 8 7<br>3 2 | 8 7<br>5 1 | 1 4<br>6 9<br>0 1 | 1 4<br>6 9<br>2 0 | CAGATATTTTT<br>ATCCATCAT | 5 7   | 1 5<br>1 0 |
| 8 0 3 3<br>4 8 | 8 7<br>5 0 | 8 7<br>6 9 | 1 4<br>6 9<br>1 9 | 1 4<br>6 9<br>3 8 | TTTGGAAGCCT<br>AGGGTGGCA | 8 0   | 1 5<br>1 1 |
| 8 0 3 3<br>4 9 | 8 7<br>5 9 | 8 7<br>7 8 | 1 4<br>6 9<br>2 8 | 1 4<br>6 9<br>4 7 | TAAGTATAATT<br>TGGAAGCCT | 6 9   | 1 5<br>1 2 |
| 8 0 3 3<br>5 0 | 8 7<br>6 8 | 8 7<br>8 7 | 1 4<br>6 9<br>3 7 | 1 4<br>6 9<br>5 6 | TAAACAATTTA<br>AGTATAATT | 1 2 1 | 1 5<br>1 3 |
| 8 0 3 3<br>5 1 | 8 7<br>9 4 | 8 8<br>1 3 | 1 4<br>6 9<br>6 3 | 1 4<br>6 9<br>8 2 | TGATACTCCTA<br>TTGTGGTAA | 8 9   | 1 5<br>1 4 |
| 8 0 3 3<br>5 2 | 8 8<br>0 3 | 8 8<br>2 2 | 1 4<br>6 9<br>7 2 | 1 4<br>6 9<br>9 1 | ATTTGGCCCTG<br>ATACTCCTA | 7 1   | 1 5<br>1 5 |
| 8 0 3 3<br>5 3 | 8 8<br>1 2 | 8 8<br>3 1 | 1 4<br>6 9<br>8 1 | 1 4<br>7 0<br>0 0 | TACATAGGTAT<br>TTGGCCCTG | 1 1 1 | 1 5<br>1 6 |
| 8 0 3 3<br>5 4 | 8 8<br>3 8 | 8 8<br>5 7 | 1 4<br>7 0        | 1 4<br>7 0        | CTAAAGCAGAA<br>ATGACCTCA | 6 1   | 1 5<br>1 7 |

【0 4 9 0】

10

20

30

40

50



【表 19 - 5】

|                |            |            | 0 7               | 2 6               |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 0 3 3<br>5 5 | 8 8<br>4 7 | 8 8<br>6 6 | 1 4<br>7 0<br>1 6 | 1 4<br>7 0<br>3 5 | GTACTTTTCCT<br>AAAGCAGAA | 7 4   | 1 5<br>1 8 |
| 8 0 3 3<br>5 6 | 8 8<br>5 6 | 8 8<br>7 5 | 1 4<br>7 0<br>2 5 | 1 4<br>7 0<br>4 4 | TTACCGAAAGT<br>ACTTTTCCT | 8 9   | 1 5<br>1 9 |
| 8 0 3 3<br>5 7 | 8 8<br>8 2 | 8 9<br>0 1 | 1 4<br>7 0<br>5 1 | 1 4<br>7 0<br>7 0 | ATGAATACTGG<br>TCAGGGCCA | 1 0 2 | 6 1        |
| 8 0 3 3<br>5 8 | 8 8<br>9 1 | 8 9<br>1 0 | 1 4<br>7 0<br>6 0 | 1 4<br>7 0<br>7 9 | TCTGAAATAAT<br>GAATACTGG | 8 5   | 1 5<br>2 0 |
| 8 0 3 3<br>5 9 | 8 9<br>0 0 | 8 9<br>1 9 | 1 4<br>7 0<br>6 9 | 1 4<br>7 0<br>8 8 | AGGGAATTATC<br>TGAAATAAT | 4 6   | 1 5<br>2 1 |
| 8 0 3 3<br>6 0 | 8 9<br>2 6 | 8 9<br>4 5 | 1 4<br>7 0<br>9 5 | 1 4<br>7 1<br>1 4 | ATTAAATGTAC<br>TAGTTGTCC | 9 0   | 1 5<br>2 2 |
| 8 0 3 3<br>6 1 | 8 9<br>3 5 | 8 9<br>5 4 | 1 4<br>7 1<br>0 4 | 1 4<br>7 1<br>2 3 | TCTGAGAATAT<br>TAAATGTAC | 6 6   | 1 5<br>2 3 |
| 8 0 3 3<br>6 2 | 8 9<br>4 4 | 8 9<br>6 3 | 1 4<br>7 1<br>1 3 | 1 4<br>7 1<br>3 2 | GCCATAAGTTC<br>TGAGAATAT | 5 3   | 1 5<br>2 4 |
| 8 0 3 3<br>6 3 | 8 9<br>5 3 | 8 9<br>7 2 | 1 4<br>7 1<br>2 2 | 1 4<br>7 1<br>4 1 | TAGTAAAATGC<br>CATAAGTTC | 7 9   | 1 5<br>2 5 |
| 8 0 3 3<br>6 4 | 8 9<br>5 7 | 8 9<br>7 6 | 1 4<br>7 1<br>2 6 | 1 4<br>7 1<br>4 5 | CACATAGTAAA<br>ATGCCATAA | 5 1   | 1 5<br>2 6 |
| 8 0 3 3<br>6 5 | 8 9<br>5 8 | 8 9<br>7 7 | 1 4<br>7 1<br>2 7 | 1 4<br>7 1<br>4 6 | TCACATAGTAA<br>AATGCCATA | 6 3   | 1 5<br>2 7 |
| 8 0 3 3<br>6 6 | 8 9<br>5 9 | 8 9<br>7 8 | 1 4<br>7 1<br>2 8 | 1 4<br>7 1<br>4 7 | TTCACATAGTA<br>AAATGCCAT | 4 3   | 1 5<br>2 8 |
| 8 0 3 3<br>6 7 | 8 9<br>6 0 | 8 9<br>7 9 | 1 4<br>7 1<br>2 9 | 1 4<br>7 1<br>4 8 | TTTCACATAGT<br>AAAATGCCA | 5 5   | 1 5<br>2 9 |
| 8 0 3 3<br>6 8 | 8 9<br>6 1 | 8 9<br>8 0 | 1 4<br>7 1        | 1 4<br>7 1        | TTTTCACATAG<br>TAAAATGCC | 8 0   | 1 5<br>3 0 |

【0 4 9 1】

10

20

30

40

50

【表 19 - 6】

|                |            |            |                   |                   |                            |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|----------------------------|-------|------------|
|                |            |            | 3 0               | 4 9               |                            |       |            |
| 8 0 3 3<br>6 9 | 8 9<br>6 3 | 8 9<br>8 2 | 1 4<br>7 1<br>3 2 | 1 4<br>7 1<br>5 1 | AGTTTTTCACAT<br>AGTAAAATG  | 1 0 1 | 1 5<br>3 1 |
| 8 0 3 3<br>7 0 | 8 9<br>6 4 | 8 9<br>8 3 | 1 4<br>7 1<br>3 3 | 1 4<br>7 1<br>5 2 | AAGTTTTTCACA<br>TAGTAAAAT  | 1 3 3 | 1 5<br>3 2 |
| 8 0 3 3<br>7 1 | 8 9<br>6 5 | 8 9<br>8 4 | 1 4<br>7 1<br>3 4 | 1 4<br>7 1<br>5 3 | AAAGTTTTTCAC<br>ATAGTAAAA  | 7 7   | 1 5<br>3 3 |
| 8 0 3 3<br>7 2 | 8 9<br>6 6 | 8 9<br>8 5 | 1 4<br>7 1<br>3 5 | 1 4<br>7 1<br>5 4 | TAAAGTTTTTCA<br>CATAGTAAA  | 8 8   | 1 5<br>3 4 |
| 8 0 3 3<br>7 3 | 8 9<br>6 7 | 8 9<br>8 6 | 1 4<br>7 1<br>3 6 | 1 4<br>7 1<br>5 5 | TTAAAGTTTTTC<br>ACATAGTAA  | 9 7   | 1 5<br>3 5 |
| 8 0 3 3<br>7 4 | 8 9<br>7 2 | 8 9<br>9 1 | 1 4<br>7 1<br>4 1 | 1 4<br>7 1<br>6 0 | TAAATTTTAAAG<br>TTTTTCACAT | 1 0 4 | 1 5<br>3 6 |
| 8 0 3 3<br>7 5 | 8 9<br>8 8 | 9 0<br>0 7 | 1 4<br>7 1<br>5 7 | 1 4<br>7 1<br>7 6 | TTACCCTTAAT<br>ATAAATAAA   | 1 1 3 | 1 5<br>3 7 |
| 8 0 3 3<br>7 6 | 8 9<br>9 7 | 9 0<br>1 6 | 1 4<br>7 1<br>6 6 | 1 4<br>7 1<br>8 5 | AGAATTTTGATT<br>ACCCTTAAT  | 8 2   | 1 5<br>3 8 |
| 8 0 3 3<br>7 7 | 9 0<br>1 5 | 9 0<br>3 4 | 1 4<br>7 1<br>8 4 | 1 4<br>7 2<br>0 3 | GAAAATCTTTC<br>ATCTTTAAG   | 1 1 6 | 1 5<br>3 9 |
| 8 0 3 3<br>7 8 | 9 0<br>2 8 | 9 0<br>4 7 | 1 4<br>7 1<br>9 7 | 1 4<br>7 2<br>1 6 | CCTTTAAAATA<br>CAGAAAATC   | 1 1 0 | 1 5<br>4 0 |
| 8 0 3 3<br>7 9 | 9 0<br>3 7 | 9 0<br>5 6 | 1 4<br>7 2<br>0 6 | 1 4<br>7 2<br>2 5 | GCATAGCTTCC<br>TTTAAAATA   | 7 0   | 1 5<br>4 1 |
| 8 0 3 3<br>8 0 | 9 0<br>5 9 | 9 0<br>7 8 | 1 4<br>7 2<br>2 8 | 1 4<br>7 2<br>4 7 | GTTAATTACAT<br>AACAAAGTTA  | 7 6   | 1 5<br>4 2 |

【0 4 9 2】

10

20

30

40

50

## 【表 20-1】

表 20

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5'-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト LRRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号  | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')             | LRRK2 対照% | 配列番号 |
|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|-----------|------|
| 780254 | 4111           | 4130           | 86606          | 86625          | GTTTCATTTCGGT<br>TATAAGGC | 25        | 235  |
| 780254 | 4111           | 4130           | 86606          | 86625          | GTTTCATTTCGGT<br>TATAAGGC | 20        | 235  |
| 803381 | 9078           | 9097           | 147247         | 147266         | TATTATATATGA<br>TTTTTTTG  | 96        | 1543 |
| 803382 | 9103           | 9122           | 147272         | 147291         | GAGATAACACTG<br>GAACAAAG  | 79        | 1544 |
| 803383 | 9112           | 9131           | 147281         | 147300         | ACAATGAAAGAG<br>ATAACACT  | 96        | 1545 |
| 803384 | 9125           | 9144           | 147294         | 147313         | CAAATACAAAGT<br>AACAATGA  | 119       | 1546 |
| 803385 | 9164           | 9183           | 147333         | 147352         | GTTTCATTTTT<br>TTAATTTG   | 95        | 1547 |
| 803386 | N/A            | N/A            | 3733           | 3752           | TACCTGCTGCAC<br>ACTCGCGA  | 32        | 1548 |
| 803387 | N/A            | N/A            | 4361           | 4380           | ATCCAAGATACA<br>TAGCAAAT  | 61        | 1549 |
| 803388 | N/A            | N/A            | 4768           | 4787           | TAATAGTCAGAT<br>GGAAAATA  | 92        | 1550 |
| 803389 | N/A            | N/A            | 5023           | 5042           | TATCAAGCAGGA<br>GTGACTCT  | 81        | 1551 |
| 803390 | N/A            | N/A            | 5210           | 5229           | CTCTCTAGGCAG<br>AAATACTA  | 87        | 1552 |
| 8033   | N/A            | N/A            | 52             | 52             | ATACTTTGCCTC              | 80        | 15   |

## 【0493】

10

20

30

40

50

【表 20-2】

|      |    |    |    |    |              |     |    |
|------|----|----|----|----|--------------|-----|----|
| 91   | A  | A  | 27 | 46 | TGGTACTC     |     | 53 |
| 8033 | N/ | N/ | 52 | 53 | CAACTATGATAT | 139 | 15 |
| 92   | A  | A  | 91 | 10 | ATCCAAAA     |     | 54 |
| 8033 | N/ | N/ | 75 | 76 | AAAAGATAGGCA | 185 | 15 |
| 93   | A  | A  | 98 | 17 | GGAAAAAGA    |     | 55 |
| 8033 | N/ | N/ | 80 | 80 | TGCCAAACTCAT | 76  | 15 |
| 94   | A  | A  | 34 | 53 | CTCTGTAC     |     | 56 |
| 8033 | N/ | N/ | 84 | 84 | GTAAACAACGGC | 65  | 15 |
| 95   | A  | A  | 02 | 21 | TATTTTAG     |     | 57 |
| 8033 | N/ | N/ | 10 | 10 | CCCAGAAACAAA | 70  | 15 |
| 96   | A  | A  | 21 | 23 | AGCAAGCC     |     | 58 |
|      |    |    | 1  | 0  |              |     |    |
| 8033 | N/ | N/ | 11 | 11 | GTACTGAAAACA | 96  | 15 |
| 97   | A  | A  | 60 | 62 | AGAAGAGC     |     | 59 |
|      |    |    | 2  | 1  |              |     |    |
| 8033 | N/ | N/ | 11 | 11 | GGACATTTAAAG | 66  | 15 |
| 98   | A  | A  | 76 | 78 | TTACAATT     |     | 60 |
|      |    |    | 2  | 1  |              |     |    |
| 8033 | N/ | N/ | 12 | 12 | TCTTCTTCACAA | 71  | 15 |
| 99   | A  | A  | 02 | 04 | CTGCATGG     |     | 61 |
|      |    |    | 3  | 2  |              |     |    |
| 8034 | N/ | N/ | 12 | 12 | TTTACATTATTG | 84  | 15 |
| 00   | A  | A  | 34 | 36 | GAAGAAGA     |     | 62 |
|      |    |    | 8  | 7  |              |     |    |
| 8034 | N/ | N/ | 12 | 12 | CTTTACATTATT | 96  | 15 |
| 01   | A  | A  | 34 | 36 | GGAAGAAG     |     | 63 |
|      |    |    | 9  | 8  |              |     |    |
| 8034 | N/ | N/ | 12 | 12 | GCTTTACATTAT | 64  | 15 |
| 02   | A  | A  | 35 | 36 | TGGAAGAA     |     | 64 |
|      |    |    | 0  | 9  |              |     |    |
| 8034 | N/ | N/ | 12 | 12 | GGCTTTACATTA | 46  | 15 |
| 03   | A  | A  | 35 | 37 | TTGGAAGA     |     | 65 |
|      |    |    | 1  | 0  |              |     |    |
| 8034 | N/ | N/ | 12 | 12 | TGGCTTTACATT | 52  | 15 |
| 04   | A  | A  | 35 | 37 | ATTGGAAG     |     | 66 |
|      |    |    | 2  | 1  |              |     |    |
| 8034 | N/ | N/ | 12 | 12 | TTTGGCTTTACA | 69  | 15 |
| 05   | A  | A  | 35 | 37 | TTATTGGA     |     | 67 |
|      |    |    | 4  | 3  |              |     |    |
| 8034 | N/ | N/ | 12 | 12 | GTTTGGCTTTAC | 40  | 15 |
| 06   | A  | A  | 35 | 37 | ATTATTGG     |     | 68 |
|      |    |    | 5  | 4  |              |     |    |

10

20

30

40

【0494】

50

【表 20-3】

|            |         |         |               |               |                          |     |          |
|------------|---------|---------|---------------|---------------|--------------------------|-----|----------|
| 8034<br>07 | N/<br>A | N/<br>A | 12<br>35<br>6 | 12<br>37<br>5 | TGTTTGGCTTTA<br>CATTATTG | 68  | 15<br>69 |
| 8034<br>08 | N/<br>A | N/<br>A | 12<br>35<br>7 | 12<br>37<br>6 | TTGTTTGGCTTT<br>ACATTATT | 85  | 15<br>70 |
| 8034<br>09 | N/<br>A | N/<br>A | 12<br>35<br>8 | 12<br>37<br>7 | ATTGTTTGGCTT<br>TACATTAT | 57  | 15<br>71 |
| 8034<br>10 | N/<br>A | N/<br>A | 13<br>20<br>0 | 13<br>21<br>9 | GAATAATTCACA<br>ATGTACAC | 64  | 15<br>72 |
| 8034<br>11 | N/<br>A | N/<br>A | 13<br>28<br>0 | 13<br>29<br>9 | CATGTGTGTTTG<br>TTTCTTTC | 70  | 15<br>73 |
| 8034<br>12 | N/<br>A | N/<br>A | 14<br>76<br>8 | 14<br>78<br>7 | ATTCAAACCTTC<br>CCAATCAC | 131 | 15<br>74 |
| 8034<br>13 | N/<br>A | N/<br>A | 14<br>98<br>8 | 15<br>00<br>7 | TCCATCGCCAAA<br>TGGAGAAT | 102 | 15<br>75 |
| 8034<br>14 | N/<br>A | N/<br>A | 15<br>08<br>3 | 15<br>10<br>2 | AATACTGGAATA<br>GGAGTAGT | 98  | 15<br>76 |
| 8034<br>15 | N/<br>A | N/<br>A | 15<br>34<br>3 | 15<br>36<br>2 | TCTCATGATCCT<br>TAGTATGA | 72  | 15<br>77 |
| 8034<br>16 | N/<br>A | N/<br>A | 15<br>71<br>7 | 15<br>73<br>6 | ACCTGGCCTACT<br>CCTGTTCC | 95  | 15<br>78 |
| 8034<br>17 | N/<br>A | N/<br>A | 16<br>61<br>9 | 16<br>63<br>8 | ATGCATATTAGT<br>CTTTTTC  | 61  | 15<br>79 |
| 8034<br>18 | N/<br>A | N/<br>A | 18<br>99<br>5 | 19<br>01<br>4 | CTGCCACTGTAA<br>TCACCTCT | 54  | 15<br>80 |
| 8034<br>19 | N/<br>A | N/<br>A | 19<br>77<br>7 | 19<br>79<br>6 | TACATATTGTCT<br>AATAATCC | 114 | 15<br>81 |
| 8034<br>20 | N/<br>A | N/<br>A | 20<br>04<br>3 | 20<br>06<br>2 | TTTGTTGGCAGT<br>GATGTCTC | 49  | 15<br>82 |

【0495】

10

20

30

40

50

【表 20 - 4】

|            |         |         |               |               |                           |     |          |
|------------|---------|---------|---------------|---------------|---------------------------|-----|----------|
| 8034<br>21 | N/<br>A | N/<br>A | 20<br>23<br>3 | 20<br>25<br>2 | TTAAAACTTTT<br>GATTTCTT   | 131 | 15<br>83 |
| 8034<br>22 | N/<br>A | N/<br>A | 20<br>68<br>4 | 20<br>70<br>3 | AAGGGCAACCAA<br>TGTACAAG  | 43  | 15<br>84 |
| 8034<br>23 | N/<br>A | N/<br>A | 20<br>70<br>8 | 20<br>72<br>7 | TATGACCTGTTT<br>CCTCCATT  | 60  | 15<br>85 |
| 8034<br>24 | N/<br>A | N/<br>A | 20<br>70<br>9 | 20<br>72<br>8 | CTATGACCTGTT<br>TCCTCCAT  | 82  | 15<br>86 |
| 8034<br>25 | N/<br>A | N/<br>A | 20<br>71<br>0 | 20<br>72<br>9 | GCTATGACCTGT<br>TTCCTCCA  | 37  | 15<br>87 |
| 8034<br>26 | N/<br>A | N/<br>A | 20<br>71<br>1 | 20<br>73<br>0 | AGCTATGACCTG<br>TTTCTCTC  | 43  | 15<br>88 |
| 8034<br>27 | N/<br>A | N/<br>A | 20<br>71<br>2 | 20<br>73<br>1 | CAGCTATGACCT<br>GTTTCTCTC | 35  | 15<br>89 |
| 8034<br>28 | N/<br>A | N/<br>A | 20<br>71<br>4 | 20<br>73<br>3 | ATCAGCTATGAC<br>CTGTTTCC  | 69  | 15<br>90 |
| 8034<br>29 | N/<br>A | N/<br>A | 20<br>71<br>5 | 20<br>73<br>4 | AATCAGCTATGA<br>CCTGTTTC  | 70  | 15<br>91 |
| 8034<br>30 | N/<br>A | N/<br>A | 20<br>71<br>7 | 20<br>73<br>6 | AAAATCAGCTAT<br>GACCTGTT  | 72  | 15<br>92 |
| 8034<br>31 | N/<br>A | N/<br>A | 20<br>71<br>8 | 20<br>73<br>7 | TAAAATCAGCTA<br>TGACCTGT  | 88  | 15<br>93 |
| 8034<br>32 | N/<br>A | N/<br>A | 21<br>07<br>9 | 21<br>09<br>8 | ATGTGGTGAATA<br>TTATAGAA  | 38  | 15<br>94 |
| 8034<br>33 | N/<br>A | N/<br>A | 21<br>23<br>6 | 21<br>25<br>5 | CTTTATTGAAAA<br>TTGCCACA  | 43  | 15<br>95 |
| 8034<br>34 | N/<br>A | N/<br>A | 22<br>17<br>9 | 22<br>19<br>8 | CATTTAAGTTGG<br>ATAGTGAG  | 80  | 15<br>96 |

【0496】

10

20

30

40

50

【表 20 - 5】

|            |         |         |               |               |                           |     |          |
|------------|---------|---------|---------------|---------------|---------------------------|-----|----------|
| 8034<br>35 | N/<br>A | N/<br>A | 23<br>28<br>3 | 23<br>30<br>2 | GGAATAAAATAT<br>ACAATATA  | 86  | 15<br>97 |
| 8034<br>36 | N/<br>A | N/<br>A | 23<br>73<br>4 | 23<br>75<br>3 | AGTTCTTCTTAA<br>AATGATCC  | 34  | 15<br>98 |
| 8034<br>37 | N/<br>A | N/<br>A | 24<br>25<br>9 | 24<br>27<br>8 | AAGCCACATTG<br>AAAAACA    | 80  | 15<br>99 |
| 8034<br>38 | N/<br>A | N/<br>A | 24<br>49<br>4 | 24<br>51<br>3 | TGAAAATAAACA<br>GAGAAGAT  | 93  | 16<br>00 |
| 8034<br>39 | N/<br>A | N/<br>A | 24<br>49<br>7 | 24<br>51<br>6 | ATGTGAAAATAA<br>ACAGAGAA  | 97  | 16<br>01 |
| 8034<br>40 | N/<br>A | N/<br>A | 24<br>66<br>3 | 24<br>68<br>2 | AGCCTAGAAGCA<br>GTTGGTTT  | 88  | 16<br>02 |
| 8034<br>41 | N/<br>A | N/<br>A | 25<br>96<br>6 | 25<br>98<br>5 | AATAATAACAAT<br>ATCCCATC  | 83  | 16<br>03 |
| 8034<br>42 | N/<br>A | N/<br>A | 26<br>00<br>5 | 26<br>02<br>4 | AAGATTGATGAA<br>CCACAGGA  | 51  | 16<br>04 |
| 8034<br>43 | N/<br>A | N/<br>A | 26<br>04<br>6 | 26<br>06<br>5 | ATTTTCATCCCTT<br>ACTGCTTA | 123 | 16<br>05 |
| 8034<br>44 | N/<br>A | N/<br>A | 26<br>58<br>3 | 26<br>60<br>2 | AGAGATAATCAA<br>GAGAAAAA  | 104 | 16<br>06 |
| 8034<br>45 | N/<br>A | N/<br>A | 27<br>06<br>2 | 27<br>08<br>1 | AGTATGGAGCTC<br>CTTTACCA  | 66  | 16<br>07 |
| 8034<br>46 | N/<br>A | N/<br>A | 28<br>22<br>3 | 28<br>24<br>2 | TACATTGAGATG<br>TGTATATT  | 111 | 16<br>08 |
| 8034<br>47 | N/<br>A | N/<br>A | 29<br>21<br>5 | 29<br>23<br>4 | TGCTTTAGGAGA<br>AGCCTTGG  | 62  | 16<br>09 |
| 8034<br>48 | N/<br>A | N/<br>A | 29<br>21<br>6 | 29<br>23<br>5 | GTGCTTTAGGAG<br>AAGCCTTG  | 41  | 16<br>10 |

【0497】

10

20

30

40

50

【表 20-6】

|            |         |         |               |               |                          |    |          |
|------------|---------|---------|---------------|---------------|--------------------------|----|----------|
| 8034<br>49 | N/<br>A | N/<br>A | 29<br>21<br>7 | 29<br>23<br>6 | TGTGCTTTAGGA<br>GAAGCCTT | 36 | 16<br>11 |
| 8034<br>50 | N/<br>A | N/<br>A | 29<br>21<br>8 | 29<br>23<br>7 | GTGTGCTTTAGG<br>AGAAGCCT | 34 | 16<br>12 |
| 8034<br>51 | N/<br>A | N/<br>A | 29<br>21<br>9 | 29<br>23<br>8 | GGTGTGCTTTAG<br>GAGAAGCC | 40 | 16<br>13 |
| 8034<br>52 | N/<br>A | N/<br>A | 29<br>22<br>1 | 29<br>24<br>0 | GAGGTGTGCTTT<br>AGGAGAAG | 58 | 16<br>14 |
| 8034<br>53 | N/<br>A | N/<br>A | 29<br>22<br>2 | 29<br>24<br>1 | TGAGGTGTGCTT<br>TAGGAGAA | 56 | 16<br>15 |
| 8034<br>54 | N/<br>A | N/<br>A | 29<br>22<br>3 | 29<br>24<br>2 | ATGAGGTGTGCT<br>TTAGGAGA | 80 | 16<br>16 |
| 8034<br>55 | N/<br>A | N/<br>A | 29<br>22<br>4 | 29<br>24<br>3 | AATGAGGTGTGC<br>TTTAGGAG | 68 | 16<br>17 |
| 8034<br>56 | N/<br>A | N/<br>A | 29<br>22<br>5 | 29<br>24<br>4 | GAATGAGGTGTG<br>CTTTAGGA | 63 | 16<br>18 |
| 8034<br>57 | N/<br>A | N/<br>A | 29<br>92<br>7 | 29<br>94<br>6 | ATTTTAAAACGA<br>TCAGCCAG | 87 | 16<br>19 |

10

20

30

【0498】

【表 21-1】

表 21

混合されたヌクレオシド間結合を有する5-10-5MOEギャップマーを含むヒトL  
RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番<br>号  | 配列<br>番号<br>1 開<br>始部<br>位 | 配列<br>番号<br>1 終<br>結部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 開<br>始部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 終<br>結部<br>位 | 配列 (5' から 3')            | LRR<br>K2 対<br>照% | 配列<br>番号 |
|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------|----------|
| 7802<br>54 | 41<br>11                   | 41<br>30                   | 86<br>60<br>6              | 86<br>62<br>5              | GTTTCATTCGGT<br>TATAAGGC | 16                | 23<br>5  |
| 7802       | 41                         | 41                         | 86                         | 86                         | GTTTCATTCGGT             | 28                | 23       |

40

【0499】

50



【表 2 1 - 2】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 5 4            | 1 1     | 3 0     | 6 0<br>6        | 6 2<br>5        | TATAAGGC                 |       | 5          |
| 8 0 3 4<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>0 6<br>2 | 3 0<br>0 8<br>1 | AGTTGGGAACTC<br>ATCATAGG | 7 9   | 1 6<br>2 0 |
| 8 0 3 4<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>2 3<br>8 | 3 0<br>2 5<br>7 | AGGCTCACGGAT<br>ATGAAACA | 5 9   | 1 6<br>2 1 |
| 8 0 3 4<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>6 9<br>8 | 3 0<br>7 1<br>7 | AAGAGAGGAAAA<br>ACTGAAAA | 8 3   | 1 6<br>2 2 |
| 8 0 3 4<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 1<br>3 3<br>5 | 3 1<br>3 5<br>4 | GTTTACACATAG<br>AAGTCCGG | 4 6   | 1 6<br>2 3 |
| 8 0 3 4<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>1 2<br>9 | 3 2<br>1 4<br>8 | TAAAGGGATACA<br>AGCCATTT | 7 4   | 1 6<br>2 4 |
| 8 0 3 4<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>5 3<br>4 | 3 2<br>5 5<br>3 | TCCTTGAGAGCA<br>GCCCCTGT | 7 6   | 1 6<br>2 5 |
| 8 0 3 4<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>5 7<br>7 | 3 2<br>5 9<br>6 | ATTCGAGAACAG<br>CGATTCCC | 1 0 0 | 1 6<br>2 6 |
| 8 0 3 4<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>8 5<br>7 | 3 2<br>8 7<br>6 | ACTGAACAAAGA<br>CATCAGGG | 3 6   | 1 6<br>2 7 |
| 8 0 3 4<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>9 8<br>7 | 3 3<br>0 0<br>6 | ATGAACGAGCTA<br>CTCAAGTT | 7 9   | 1 6<br>2 8 |
| 8 0 3 4<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>9 9<br>7 | 3 3<br>0 1<br>6 | AAGAAAGTTGAT<br>GAACGAGC | 4 8   | 1 6<br>2 9 |
| 8 0 3 4<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>0 9<br>1 | 3 3<br>1 1<br>0 | CCTGCCAATGTA<br>GCCATTTT | 4 0   | 1 6<br>3 0 |
| 8 0 3 4<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>1 6<br>3 | 3 3<br>1 8<br>2 | GAATAGGAAAAA<br>TGTCACAC | 3 9   | 1 6<br>3 1 |
| 8 0 3 4<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>4 2<br>2 | 3 3<br>4 4<br>1 | GTCTTACTCAAT<br>AGTCACCT | 2 5   | 1 6<br>3 2 |
| 8 0 3 4        | N/<br>A | N/<br>A | 3 3             | 3 3             | TCTTGATCTCAT             | 4 4   | 1 6        |

【0 5 0 0】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                          |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----|------------|
| 7 1            | A       | A       | 4 9<br>9        | 5 1<br>8        | CCACTCCA                 |     | 3 3        |
| 8 0 3 4<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 5<br>5 8<br>0 | 3 5<br>5 9<br>9 | CAAGTGTCTTAT<br>GTTTTTCT | 4 2 | 1 6<br>3 4 |
| 8 0 3 4<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 5<br>8 0<br>3 | 3 5<br>8 2<br>2 | GATTTTATCTTT<br>TATAACTT | 7 5 | 1 6<br>3 5 |
| 8 0 3 4<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>7 3<br>6 | 3 6<br>7 5<br>5 | TCTGTTTACTTA<br>TCAGTCTC | 7 7 | 1 6<br>3 6 |
| 8 0 3 4<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>0 0<br>2 | 3 7<br>0 2<br>1 | GCAGTAGGTACT<br>ATGAACTT | 3 6 | 1 6<br>3 7 |
| 8 0 3 4<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>0 1<br>1 | 3 8<br>0 3<br>0 | CTTGAAGTCAGG<br>TCATGGCA | 6 9 | 1 6<br>3 8 |
| 8 0 3 4<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>5 7<br>2 | 3 8<br>5 9<br>1 | CTCACCCCGAC<br>CATGTGCA  | 7 1 | 1 6<br>3 9 |
| 8 0 3 4<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>7 6<br>8 | 3 8<br>7 8<br>7 | CACAATGCTATT<br>GTCTTTAG | 7 2 | 1 6<br>4 0 |
| 8 0 3 4<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 9<br>9 0<br>1 | 3 9<br>9 2<br>0 | CATAATGTACAT<br>CTTTGCCA | 5 9 | 1 6<br>4 1 |
| 8 0 3 4<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>0 3<br>0 | 4 0<br>0 4<br>9 | AATGTCTATATA<br>ACAAGTTA | 8 0 | 1 6<br>4 2 |
| 8 0 3 4<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>1 5<br>6 | 4 0<br>1 7<br>5 | TATATCCCTTCT<br>TAAAGAAT | 9 4 | 1 6<br>4 3 |
| 8 0 3 4<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>6 8<br>4 | 4 0<br>7 0<br>3 | CGTGTGGACTGT<br>AAATTTTT | 9 1 | 1 6<br>4 4 |
| 8 0 3 4<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>8 4<br>0 | 4 0<br>8 5<br>9 | CATCATGCTACA<br>TGTAATGG | 5 9 | 1 6<br>4 5 |
| 8 0 3 4<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>0 7<br>8 | 4 1<br>0 9<br>7 | TGCTGGGAATAC<br>TATGGTAA | 6 4 | 1 6<br>4 6 |
| 8 0 3 4        | N/<br>A | N/<br>A | 4 1             | 4 1             | ATTCCAATTACA             | 4 9 | 1 6        |

【0 5 0 1】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                           |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-----|------------|
| 8 5            | A       | A       | 1 0<br>8        | 1 2<br>7        | TGCCAAGG                  |     | 4 7        |
| 8 0 3 4<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>1 7<br>3 | 4 1<br>1 9<br>2 | ATCTGCATTAAT<br>GCAAACCTG | 7 1 | 1 6<br>4 8 |
| 8 0 3 4<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>8 9<br>3 | 4 1<br>9 1<br>2 | ATTCTTCTGGCA<br>TGCCTAAA  | 7 5 | 1 6<br>4 9 |
| 8 0 3 4<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 2<br>1 3<br>4 | 4 2<br>1 5<br>3 | TCATCTTATGTC<br>TCTAACCA  | 6 8 | 1 6<br>5 0 |
| 8 0 3 4<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 4 4<br>9 6<br>8 | 4 4<br>9 8<br>7 | TACTTTGCTGAG<br>TACCATCC  | 5 4 | 1 6<br>5 1 |
| 8 0 3 4<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>3 7<br>5 | 4 5<br>3 9<br>4 | AGGAAGTAACCA<br>TGTCCTCA  | 3 8 | 1 6<br>5 2 |
| 8 0 3 4<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>3 7<br>6 | 4 5<br>3 9<br>5 | AAGGAAGTAACC<br>ATGTCCTC  | 5 8 | 1 6<br>5 3 |
| 8 0 3 4<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>3 7<br>7 | 4 5<br>3 9<br>6 | AAAGGAAGTAAC<br>CATGTCCT  | 5 7 | 1 6<br>5 4 |
| 8 0 3 4<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>3 7<br>8 | 4 5<br>3 9<br>7 | AAAAGGAAGTAA<br>CCATGTCC  | 9 3 | 1 6<br>5 5 |
| 8 0 3 4<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>3 7<br>9 | 4 5<br>3 9<br>8 | TAAAAGGAAGTA<br>ACCATGTC  | 9 2 | 1 6<br>5 6 |
| 8 0 3 4<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>3 8<br>1 | 4 5<br>4 0<br>0 | ATTAAAAGGAAG<br>TAACCATG  | 7 8 | 1 6<br>5 7 |
| 8 0 3 4<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>3 8<br>2 | 4 5<br>4 0<br>1 | TATTAAAAGGAA<br>GTAACCAT  | 9 0 | 1 6<br>5 8 |
| 8 0 3 4<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>3 8<br>3 | 4 5<br>4 0<br>2 | GTATTAAAAGGA<br>AGTAACCA  | 8 6 | 1 6<br>5 9 |
| 8 0 3 4<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>3 8<br>4 | 4 5<br>4 0<br>3 | GGTATTAAAAGG<br>AAGTAACC  | 3 4 | 1 6<br>6 0 |
| 8 0 3 4        | N/<br>A | N/<br>A | 4 5             | 4 5             | AGGTATTAAAAG              | 5 0 | 1 6        |

【 0 5 0 2】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 5】

|                |         |         |                 |                 |                          |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----|------------|
| 9 9            | A       | A       | 3 8<br>5        | 4 0<br>4        | GAAGTAAC                 |     | 6 1        |
| 8 0 3 5<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4 6<br>1 2<br>6 | 4 6<br>1 4<br>5 | TATGTATCCAAA<br>CATGGATT | 7 1 | 1 6<br>6 2 |
| 8 0 3 5<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 4 6<br>2 3<br>2 | 4 6<br>2 5<br>1 | GGTGACAAAGTC<br>TTCATCTG | 5 8 | 1 6<br>6 3 |
| 8 0 3 5<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 4 6<br>9 3<br>1 | 4 6<br>9 5<br>0 | TTTATTTGAGTC<br>TATTTCTT | 7 9 | 1 6<br>6 4 |
| 8 0 3 5<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>0 9<br>7 | 4 8<br>1 1<br>6 | GGGTGCATAGTC<br>TGTAGGTA | 3 2 | 1 6<br>6 5 |
| 8 0 3 5<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>7 6<br>8 | 4 8<br>7 8<br>7 | GGATTTCAAGAG<br>AAAAAATC | 9 3 | 1 6<br>6 6 |
| 8 0 3 5<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>9 1<br>8 | 4 8<br>9 3<br>7 | ATATCTTTACCA<br>TGTATATG | 8 8 | 1 6<br>6 7 |
| 8 0 3 5<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 9<br>0 0<br>3 | 4 9<br>0 2<br>2 | TCCAAACTCAGA<br>ATGCACCA | 4 2 | 1 6<br>6 8 |
| 8 0 3 5<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 9<br>3 1<br>6 | 4 9<br>3 3<br>5 | GTCTATGAGTAA<br>TGGCATGG | 4 7 | 1 6<br>6 9 |
| 8 0 3 5<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 9<br>6 7<br>4 | 4 9<br>6 9<br>3 | GGATTAAAATCA<br>ATTTATCA | 8 0 | 1 6<br>7 0 |
| 8 0 3 5<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>4 3<br>6 | 5 0<br>4 5<br>5 | AATTTCTTTTGG<br>CTTGATAC | 8 9 | 1 6<br>7 1 |
| 8 0 3 5<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 5 1<br>3 6<br>8 | 5 1<br>3 8<br>7 | TTCAAATTATGC<br>GAATCTGA | 6 6 | 1 6<br>7 2 |
| 8 0 3 5<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 5 1<br>4 7<br>8 | 5 1<br>4 9<br>7 | TTGGACATCATT<br>TCATTTAT | 4 8 | 1 6<br>7 3 |
| 8 0 3 5<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>0 7<br>0 | 5 2<br>0 8<br>9 | ACCTTAAAAGCC<br>CAGGATCT | 8 5 | 1 6<br>7 4 |
| 8 0 3 5        | N/<br>A | N/<br>A | 5 2             | 5 2             | ACTTTAAAGATG             | 8 0 | 1 6        |

【0 5 0 3】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 6】

|                |         |         |                 |                 |                            |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|----------------------------|-------|------------|
| 1 3            | A       | A       | 1 4<br>9        | 1 6<br>8        | CAGAAATA                   |       | 7 5        |
| 8 0 3 5<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>1 5<br>0 | 5 2<br>1 6<br>9 | AACTTTAAAGAT<br>GCAGAAAT   | 9 2   | 1 6<br>7 6 |
| 8 0 3 5<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>1 5<br>1 | 5 2<br>1 7<br>0 | AACTTTAAAGA<br>TGCAGAAA    | 1 1 1 | 1 6<br>7 7 |
| 8 0 3 5<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>1 5<br>2 | 5 2<br>1 7<br>1 | CAAAC TTTAAAG<br>ATGCAGAA  | 6 3   | 1 6<br>7 8 |
| 8 0 3 5<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>1 5<br>3 | 5 2<br>1 7<br>2 | CCAAAC TTTAAA<br>GATGCAGA  | 2 8   | 1 6<br>7 9 |
| 8 0 3 5<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>1 5<br>5 | 5 2<br>1 7<br>4 | TGCCAAAC TTTA<br>AAGATGCA  | 4 0   | 1 6<br>8 0 |
| 8 0 3 5<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>1 5<br>6 | 5 2<br>1 7<br>5 | TTGCCAAAC TTT<br>AAAGATGC  | 3 0   | 1 6<br>8 1 |
| 8 0 3 5<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>1 5<br>7 | 5 2<br>1 7<br>6 | TTTGCCAAAC TTT<br>TAAAGATG | 6 3   | 1 6<br>8 2 |
| 8 0 3 5<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>1 5<br>8 | 5 2<br>1 7<br>7 | GTTTGCCAAAC T<br>TTAAAGAT  | 5 0   | 1 6<br>8 3 |
| 8 0 3 5<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>1 5<br>9 | 5 2<br>1 7<br>8 | GGTTTGCCAAAC<br>TTTAAAGA   | 3 9   | 1 6<br>8 4 |
| 8 0 3 5<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>3 0<br>5 | 5 2<br>3 2<br>4 | CCAAATATGTTT<br>CACCCCAG   | 7 8   | 1 6<br>8 5 |
| 8 0 3 5<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>5 0<br>1 | 5 2<br>5 2<br>0 | AGCATTTTTTACA<br>ATTAAGGA  | 5 9   | 1 6<br>8 6 |
| 8 0 3 5<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>0 8<br>8 | 5 3<br>1 0<br>7 | CATACTTTAGTC<br>TGTATTTC   | 6 9   | 1 6<br>8 7 |
| 8 0 3 5<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>5 3<br>8 | 5 3<br>5 5<br>7 | TTATTATATATC<br>ATGTTTTA   | 8 3   | 1 6<br>8 8 |
| 8 0 3 5        | N/<br>A | N/<br>A | 5 3             | 5 3             | GTTATTATATAT               | 6 2   | 1 6        |

【0 5 0 4】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 7】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 2 7            | A       | A       | 5 3<br>9        | 5 5<br>8        | CATGTTTT                 |       | 8 9        |
| 8 0 3 5<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>5 4<br>0 | 5 3<br>5 5<br>9 | AGTTATTATATA<br>TCATGTTT | 5 5   | 1 6<br>9 0 |
| 8 0 3 5<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>5 4<br>1 | 5 3<br>5 6<br>0 | CAGTTATTATAT<br>ATCATGTT | 5 5   | 1 6<br>9 1 |
| 8 0 3 5<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>5 4<br>2 | 5 3<br>5 6<br>1 | ACAGTTATTATA<br>TATCATGT | 3 3   | 1 6<br>9 2 |
| 8 0 3 5<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>5 4<br>4 | 5 3<br>5 6<br>3 | AGACAGTTATTA<br>TATATCAT | 4 9   | 1 6<br>9 3 |
| 8 0 3 5<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>5 4<br>5 | 5 3<br>5 6<br>4 | AAGACAGTTATT<br>ATATATCA | 6 4   | 1 6<br>9 4 |
| 8 0 3 5<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>5 4<br>6 | 5 3<br>5 6<br>5 | AAAGACAGTTAT<br>TATATATC | 8 0   | 1 6<br>9 5 |
| 8 0 3 5<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>5 4<br>7 | 5 3<br>5 6<br>6 | CAAAGACAGTTA<br>TTATATAT | 1 0 0 | 1 6<br>9 6 |

【0 5 0 5】

【表 2 2 - 1】

表 2 2

混合されたヌクレオシド間結合を有する5-10-5MOEギャップマーを含むヒトL

RRK 2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号          | 配列<br>番号<br>1 開<br>始部<br>位 | 配列<br>番号<br>1 終<br>結部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 開<br>始部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 終<br>結部<br>位 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K 2 対<br>照% | 配列<br>番号   |
|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------|------------|
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1                 | 4 1<br>3 0                 | 8 6<br>6 0<br>6            | 8 6<br>6 2<br>5            | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 2 0                | 2 3<br>5   |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1                 | 4 1<br>3 0                 | 8 6<br>6 0<br>6            | 8 6<br>6 2<br>5            | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 1 9                | 2 3<br>5   |
| 8 0 3 5<br>3 5 | N/<br>A                    | N/<br>A                    | 5 3<br>5 4                 | 5 3<br>5 6                 | ACAAAGACAGT<br>TATTATATA  | 1 0 7              | 1 6<br>9 7 |

10

20

30

40

50

【0506】

【表22-2】

|            |         |         | 8             | 7             |                           |     |          |
|------------|---------|---------|---------------|---------------|---------------------------|-----|----------|
| 8035<br>36 | N/<br>A | N/<br>A | 54<br>01<br>1 | 54<br>03<br>0 | TTCCTGAGTCA<br>GCTGGGCAC  | 74  | 16<br>98 |
| 8035<br>37 | N/<br>A | N/<br>A | 55<br>46<br>7 | 55<br>48<br>6 | GTTGAGTGTAG<br>TTGAGAAGC  | 49  | 16<br>99 |
| 8035<br>38 | N/<br>A | N/<br>A | 55<br>69<br>9 | 55<br>71<br>8 | AAAGATGCTTG<br>TCTAAAGCC  | 51  | 17<br>00 |
| 8035<br>39 | N/<br>A | N/<br>A | 55<br>82<br>3 | 55<br>84<br>2 | AATAAATACTC<br>CCTCTCTCT  | 89  | 17<br>01 |
| 8035<br>40 | N/<br>A | N/<br>A | 56<br>18<br>1 | 56<br>20<br>0 | ACTAAAAAGAG<br>TGGAAATGA  | 98  | 17<br>02 |
| 8035<br>41 | N/<br>A | N/<br>A | 57<br>30<br>0 | 57<br>31<br>9 | GGCAAACATAG<br>TACTTTATT  | 27  | 17<br>03 |
| 8035<br>42 | N/<br>A | N/<br>A | 57<br>53<br>6 | 57<br>55<br>5 | TGTTGCTTGCT<br>TAAAAGAAA  | 87  | 17<br>04 |
| 8035<br>43 | N/<br>A | N/<br>A | 59<br>66<br>7 | 59<br>68<br>6 | TACTGCTCACA<br>GATATTTAT  | 82  | 17<br>05 |
| 8035<br>44 | N/<br>A | N/<br>A | 59<br>98<br>6 | 60<br>00<br>5 | CTCTTGTC AAT<br>GCCCTACAC | 64  | 17<br>06 |
| 8035<br>45 | N/<br>A | N/<br>A | 60<br>61<br>3 | 60<br>63<br>2 | GCAAAAAGGTG<br>TTCATTCTT  | 71  | 17<br>07 |
| 8035<br>46 | N/<br>A | N/<br>A | 60<br>62<br>5 | 60<br>64<br>4 | ACTTTTCACCC<br>AGCAAAAAG  | 106 | 17<br>08 |
| 8035<br>47 | N/<br>A | N/<br>A | 60<br>65<br>8 | 60<br>67<br>7 | ATGCTATTTCT<br>ATTACCCCA  | 58  | 17<br>09 |
| 8035<br>48 | N/<br>A | N/<br>A | 61<br>40<br>4 | 61<br>42<br>3 | ACCTTCCTCTA<br>AATGTTATG  | 87  | 17<br>10 |
| 8035<br>49 | N/<br>A | N/<br>A | 61<br>57      | 61<br>59      | CTGTCCTGCCT<br>TTATTTGTG  | 86  | 17<br>11 |

【0507】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 3               | 2               |                           |       |            |
| 8 0 3 5<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 2<br>2 3<br>3 | 6 2<br>2 5<br>2 | TGTTACTTACT<br>TGTTTGTTT  | 1 0 8 | 1 7<br>1 2 |
| 8 0 3 5<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>4 1<br>3 | 6 3<br>4 3<br>2 | TTGACTTCATG<br>GTACTAACA  | 7 6   | 1 7<br>1 3 |
| 8 0 3 5<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>8 3<br>2 | 6 3<br>8 5<br>1 | CAAAGCATTCC<br>ACAACATGT  | 6 5   | 1 7<br>1 4 |
| 8 0 3 5<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>9 5<br>3 | 6 3<br>9 7<br>2 | TGCATTTTTCAT<br>CAACATTAG | 5 9   | 1 7<br>1 5 |
| 8 0 3 5<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 6 4<br>0 9<br>7 | 6 4<br>1 1<br>6 | TTTTTGGCATA<br>AGACTAGTT  | 7 9   | 1 7<br>1 6 |
| 8 0 3 5<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 6 4<br>2 4<br>6 | 6 4<br>2 6<br>5 | TCTATGTTTTT<br>TTAACTGGG  | 4 0   | 1 7<br>1 7 |
| 8 0 3 5<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 6 4<br>5 9<br>3 | 6 4<br>6 1<br>2 | CAACAGTAGGA<br>ATAGCAATA  | 9 8   | 1 7<br>1 8 |
| 8 0 3 5<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 4<br>9 5<br>4 | 6 4<br>9 7<br>3 | GTTTGCTGAGT<br>GATTCATTA  | 5 9   | 1 7<br>1 9 |
| 8 0 3 5<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>3 1<br>6 | 6 6<br>3 3<br>5 | AATGGTTTGGAC<br>TTGAGACAC | 5 2   | 1 7<br>2 0 |
| 8 0 3 5<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>4 1<br>2 | 6 6<br>4 3<br>1 | AATTTTCAAAG<br>CGCATGAAA  | 9 2   | 1 7<br>2 1 |
| 8 0 3 5<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>4 1<br>4 | 6 6<br>4 3<br>3 | TTAATTTTCAA<br>AGCGCATGA  | 4 5   | 1 7<br>2 2 |
| 8 0 3 5<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>4 1<br>5 | 6 6<br>4 3<br>4 | GTTAATTTTCA<br>AAGCGCATG  | 2 9   | 1 7<br>2 3 |
| 8 0 3 5<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>4 1<br>6 | 6 6<br>4 3<br>5 | TGTTAATTTTC<br>AAAGCGCAT  | 2 9   | 1 7<br>2 4 |
| 8 0 3 5<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>4 1      | 6 6<br>4 3      | TATGTTAATTT<br>TCAAAGCGC  | 3 2   | 1 7<br>2 5 |

【0 5 0 8】

10

20

30

40

50



【表 2 2 - 4】

|                |         |         | 8                 | 7                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 0 3 5<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>4 1<br>9   | 6 6<br>4 3<br>8   | ATATGTTAATT<br>TTCAAAGCG | 9 6   | 1 7<br>2 6 |
| 8 0 3 5<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>4 2<br>0   | 6 6<br>4 3<br>9   | AATATGTTAAT<br>TTTCAAAGC | 9 0   | 1 7<br>2 7 |
| 8 0 3 5<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>4 2<br>1   | 6 6<br>4 4<br>0   | GAATATGTTAA<br>TTTTCAAAG | 1 0 0 | 1 7<br>2 8 |
| 8 0 3 5<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>4 2<br>2   | 6 6<br>4 4<br>1   | TGAATATGTTA<br>ATTTTCAA  | 1 1 2 | 1 7<br>2 9 |
| 8 0 3 5<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>6 7<br>2   | 6 6<br>6 9<br>1   | AGAATGCTCAT<br>GTACTGCTG | 4 3   | 1 7<br>3 0 |
| 8 0 3 5<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>6 7<br>3   | 6 6<br>6 9<br>2   | CAGAATGCTCA<br>TGTACTGCT | 5 5   | 1 7<br>3 1 |
| 8 0 3 5<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>9 1<br>1   | 6 6<br>9 3<br>0   | CTGTCACAACT<br>TCTATCTAG | 6 9   | 1 7<br>3 2 |
| 8 0 3 5<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>0 6<br>6   | 6 7<br>0 8<br>5   | GTTTCTTAAGT<br>GGGATACAA | 2 5   | 1 7<br>3 3 |
| 8 0 3 5<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>1 6<br>3   | 6 7<br>1 8<br>2   | ACTTAAAATGT<br>TTTAGACCT | 8 8   | 1 7<br>3 4 |
| 8 0 3 5<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 6 8<br>2 7<br>0   | 6 8<br>2 8<br>9   | AATACCTCAGC<br>AGATGCTGA | 8 1   | 1 7<br>3 5 |
| 8 0 3 5<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 6 8<br>7 1<br>5   | 6 8<br>7 3<br>4   | CACATTACTAA<br>AACTGACTT | 7 8   | 1 7<br>3 6 |
| 8 0 3 5<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 6 8<br>9 8<br>9   | 6 9<br>0 0<br>8   | AAACCAGTGTT<br>CTAAGCTTC | 6 4   | 1 7<br>3 7 |
| 8 0 3 5<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 0<br>0 7<br>9   | 7 0<br>0 9<br>8   | AAATGATACTA<br>ACTGCAAAC | 8 5   | 1 7<br>3 8 |
| 8 0 3 5<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 0<br>0 8<br>1 0 | 7 0<br>1 0<br>1 0 | AAGAAAATGAT<br>ACTAACTGC | 7 8   | 1 7<br>3 9 |

【0 5 0 9】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 5】

|                |         |         | 3               | 2               |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 0 3 5<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 0<br>1 4<br>6 | 7 0<br>1 6<br>5 | TAATCTGCATA<br>TGGGTTTCT | 3 6   | 1 7<br>4 0 |
| 8 0 3 5<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 0<br>6 1<br>5 | 7 0<br>6 3<br>4 | AGATTATTAAA<br>TTATCATAA | 1 1 2 | 1 7<br>4 1 |
| 8 0 3 5<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 1<br>0 5<br>6 | 7 1<br>0 7<br>5 | TATTTGAATTT<br>CATGTTTCA | 5 4   | 1 7<br>4 2 |
| 8 0 3 5<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 1<br>2 0<br>5 | 7 1<br>2 2<br>4 | TTTTTATGGAG<br>ACCGCTGGA | 7 7   | 1 7<br>4 3 |
| 8 0 3 5<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 1<br>5 1<br>2 | 7 1<br>5 3<br>1 | GTCCATTCCCT<br>TTGTAAAAT | 5 3   | 1 7<br>4 4 |
| 8 0 3 5<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 1<br>5 2<br>5 | 7 1<br>5 4<br>4 | TGGAAATTTCA<br>CAGTCCATT | 3 0   | 1 7<br>4 5 |
| 8 0 3 5<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>6 5<br>4 | 7 2<br>6 7<br>3 | TCATTAACCAA<br>ACTACTTTT | 1 0 6 | 1 7<br>4 6 |
| 8 0 3 5<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>7 9<br>0 | 7 2<br>8 0<br>9 | ATTATGAGGAT<br>AAAAGAAAA | 1 2 5 | 1 7<br>4 7 |
| 8 0 3 5<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>7 9<br>1 | 7 2<br>8 1<br>0 | AATTATGAGGA<br>TAAAAGAAA | 1 2 1 | 1 7<br>4 8 |
| 8 0 3 5<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>7 9<br>2 | 7 2<br>8 1<br>1 | CAATTATGAGG<br>ATAAAAGAA | 1 1 7 | 1 7<br>4 9 |
| 8 0 3 5<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>7 9<br>3 | 7 2<br>8 1<br>2 | CCAATTATGAG<br>GATAAAAGA | 9 2   | 1 7<br>5 0 |
| 8 0 3 5<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>7 9<br>4 | 7 2<br>8 1<br>3 | CCCAATTATGA<br>GGATAAAAG | 4 9   | 1 7<br>5 1 |
| 8 0 3 5<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>7 9<br>6 | 7 2<br>8 1<br>5 | AACCCAATTAT<br>GAGGATAAA | 8 1   | 1 7<br>5 2 |
| 8 0 3 5<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>7 9      | 7 2<br>8 1      | GAACCCAATTA<br>TGAGGATAA | 6 0   | 1 7<br>5 3 |

【0 5 1 0】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 6】

|                |         |         | 7               | 6               |                           |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-----|------------|
| 8 0 3 5<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>7 9<br>8 | 7 2<br>8 1<br>7 | AGAACCCAATT<br>ATGAGGATA  | 8 5 | 1 7<br>5 4 |
| 8 0 3 5<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>7 9<br>9 | 7 2<br>8 1<br>8 | AAGAACCCAAT<br>TATGAGGAT  | 9 9 | 1 7<br>5 5 |
| 8 0 3 5<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>8 0<br>0 | 7 2<br>8 1<br>9 | TAAGAACCCAA<br>TTATGAGGA  | 8 9 | 1 7<br>5 6 |
| 8 0 3 5<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>9 4<br>0 | 7 3<br>9 5<br>9 | AGATCTGTTTC<br>CATTGCCTG  | 2 4 | 1 7<br>5 7 |
| 8 0 3 5<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 4<br>2 4<br>1 | 7 4<br>2 6<br>0 | CTTTAAGTTAC<br>ACATTATTT  | 4 4 | 1 7<br>5 8 |
| 8 0 3 5<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 4<br>3 0<br>0 | 7 4<br>3 1<br>9 | CAAACTATGTT<br>ATACTTTAA  | 9 2 | 1 7<br>5 9 |
| 8 0 3 5<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>3 4<br>4 | 7 6<br>3 6<br>3 | ACTCTTCAGAG<br>TCTGAAAAG  | 7 9 | 1 7<br>6 0 |
| 8 0 3 5<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>3 4<br>5 | 7 6<br>3 6<br>4 | AACTCTTCAGA<br>GTCTGAAAA  | 7 1 | 1 7<br>6 1 |
| 8 0 3 6<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>3 4<br>6 | 7 6<br>3 6<br>5 | AAACTCTTCAG<br>AGTCTGAAA  | 7 1 | 1 7<br>6 2 |
| 8 0 3 6<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>3 4<br>7 | 7 6<br>3 6<br>6 | CAAACTCTTCA<br>GAGTCTGAA  | 6 7 | 1 7<br>6 3 |
| 8 0 3 6<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>3 4<br>8 | 7 6<br>3 6<br>7 | TCAAACTCTTC<br>AGAGTCTGA  | 6 2 | 1 7<br>6 4 |
| 8 0 3 6<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>3 5<br>0 | 7 6<br>3 6<br>9 | TGTCAAACCTCT<br>TCAGAGTCT | 2 0 | 1 7<br>6 5 |
| 8 0 3 6<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>3 5<br>1 | 7 6<br>3 7<br>0 | GTGTCAAACCTC<br>TTCAGAGTC | 1 6 | 1 7<br>6 6 |
| 8 0 3 6<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>6 0      | 7 7<br>6 2      | ATAGTTGGGAA<br>CGAATAGTA  | 6 1 | 1 7<br>6 7 |

【0 5 1 1】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 7】

|                |         |         | 6               | 5               |                                            |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------|-----|------------|
| 8 0 3 6<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>6 0<br>7 | 7 7<br>6 2<br>6 | T A T A G T T G G G A<br>A C G A A T A G T | 8 9 | 1 7<br>6 8 |
| 8 0 3 6<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>6 0<br>8 | 7 7<br>6 2<br>7 | T T A T A G T T G G G<br>A A C G A A T A G | 9 4 | 1 7<br>6 9 |
| 8 0 3 6<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>6 0<br>9 | 7 7<br>6 2<br>8 | C T T A T A G T T G G<br>G A A C G A A T A | 7 2 | 1 7<br>7 0 |
| 8 0 3 6<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>6 1<br>0 | 7 7<br>6 2<br>9 | T C T T A T A G T T G<br>G G A A C G A A T | 6 5 | 1 7<br>7 1 |
| 8 0 3 6<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>6 1<br>2 | 7 7<br>6 3<br>1 | T G T C T T A T A G T<br>T G G G A A C G A | 3 6 | 1 7<br>7 2 |
| 8 0 3 6<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>6 1<br>3 | 7 7<br>6 3<br>2 | A T G T C T T A T A G<br>T T G G G A A C G | 3 2 | 1 7<br>7 3 |

【 0 5 1 2】

【表 2 3 - 1】

表 2 3

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号          | 配列<br>番号<br>1 開<br>始部<br>位 | 配列<br>番号<br>1 終<br>結部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 開<br>始部<br>位         | 配列<br>番号<br>2 終<br>結部<br>位         | 配列 (5' から 3')                              | LRR<br>K2 対<br>照% | 配列<br>番号 |
|----------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|----------|
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1                 | 4 1<br>3 0                 | 8 6<br>6 0<br>6                    | 8 6<br>6 2<br>5                    | G T T T C A T T C G G<br>T T A T A A G G C | 1 2               | 2 3<br>5 |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1                 | 4 1<br>3 0                 | 8 6<br>6 0<br>6                    | 8 6<br>6 2<br>5                    | G T T T C A T T C G G<br>T T A T A A G G C | 1 1               | 2 3<br>5 |
| 7 8 0 6<br>1 7 | N/<br>A                    | N/<br>A                    | 8 1<br>5 8<br>1<br>8 7<br>8 3<br>8 | 8 1<br>6 0<br>0<br>8 7<br>8 5<br>7 | G T T T G A A G G A A<br>T A G C T G A C A | 3 5               | 6 6<br>7 |

10

20

30

40

50

【0513】

【表23-2】

|            |         |         |    |    |                          |    |         |
|------------|---------|---------|----|----|--------------------------|----|---------|
| 7806<br>18 | N/<br>A | N/<br>A | 81 | 81 | AGTGTTTGAAG<br>GAATAGCTG | 25 | 66<br>8 |
|            |         |         | 58 | 60 |                          |    |         |
|            |         |         | 4  | 3  |                          |    |         |
|            |         |         | 87 | 87 |                          |    |         |
| 7806<br>19 | N/<br>A | N/<br>A | 84 | 86 | CATAGTGTTTG<br>AAGGAATAG | 62 | 66<br>9 |
|            |         |         | 1  | 0  |                          |    |         |
|            |         |         | 81 | 81 |                          |    |         |
|            |         |         | 58 | 60 |                          |    |         |
| 7806<br>20 | N/<br>A | N/<br>A | 7  | 6  | AGCCATAGTGT<br>TTGAAGGAA | 11 | 67<br>0 |
|            |         |         | 87 | 87 |                          |    |         |
|            |         |         | 84 | 86 |                          |    |         |
|            |         |         | 4  | 3  |                          |    |         |
| 7806<br>21 | N/<br>A | N/<br>A | 81 | 81 | AAAAGCCATAG<br>TGTTTGAAG | 55 | 67<br>1 |
|            |         |         | 59 | 60 |                          |    |         |
|            |         |         | 0  | 9  |                          |    |         |
|            |         |         | 87 | 87 |                          |    |         |
| 7806<br>22 | N/<br>A | N/<br>A | 84 | 86 | CTAAAAAGCCA<br>TAGTGTTTG | 69 | 67<br>2 |
|            |         |         | 7  | 6  |                          |    |         |
|            |         |         | 81 | 81 |                          |    |         |
|            |         |         | 59 | 61 |                          |    |         |
| 7806<br>23 | N/<br>A | N/<br>A | 6  | 5  | ATTCTAAAAAG<br>CCATAGTGT | 45 | 67<br>3 |
|            |         |         | 87 | 87 |                          |    |         |
|            |         |         | 85 | 87 |                          |    |         |
|            |         |         | 3  | 2  |                          |    |         |
| 7806<br>24 | N/<br>A | N/<br>A | 81 | 81 | GCAGCATCATG<br>CAAGCAGCA | 12 | 67<br>4 |
|            |         |         | 59 | 61 |                          |    |         |
|            |         |         | 9  | 8  |                          |    |         |
|            |         |         | 87 | 87 |                          |    |         |
| 7806<br>24 | N/<br>A | N/<br>A | 85 | 87 | GCAGCATCATG<br>CAAGCAGCA | 12 | 67<br>4 |
|            |         |         | 6  | 5  |                          |    |         |
|            |         |         | 81 | 81 |                          |    |         |
|            |         |         | 63 | 64 |                          |    |         |
| 7806<br>24 | N/<br>A | N/<br>A | 0  | 9  | GCAGCATCATG<br>CAAGCAGCA | 12 | 67<br>4 |
|            |         |         | 87 | 87 |                          |    |         |
|            |         |         | 88 | 90 |                          |    |         |
|            |         |         | 7  | 6  |                          |    |         |

【0514】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                          |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----|------------|
| 7 8 0 6<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>6 3<br>3 | 8 1<br>6 5<br>2 | ATTGCAGCATC<br>ATGCAAGCA | 4 0 | 6 7<br>5   |
| 8 0 3 6<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>6 1<br>4 | 7 7<br>6 3<br>3 | AATGTCTTATA<br>GTTGGGAAC | 3 6 | 1 7<br>7 4 |
| 8 0 3 6<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>6 1<br>5 | 7 7<br>6 3<br>4 | GAATGTCTTAT<br>AGTTGGGAA | 4 5 | 1 7<br>7 5 |
| 8 0 3 6<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>6 1<br>6 | 7 7<br>6 3<br>5 | AGAATGTCTTA<br>TAGTTGGGA | 3 0 | 1 7<br>7 6 |
| 8 0 3 6<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>8 0<br>7 | 7 8<br>8 2<br>6 | TAAGGACAGAG<br>ACCGAGTTT | 5 8 | 1 7<br>7 7 |
| 8 0 3 6<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 9<br>3 3<br>2 | 7 9<br>3 5<br>1 | CATTTACATGG<br>GATTATTTT | 5 6 | 1 7<br>7 8 |
| 8 0 3 6<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 9<br>6 7<br>5 | 7 9<br>6 9<br>4 | ATAGCTATTAT<br>ACCTCACCT | 5 2 | 1 7<br>7 9 |
| 8 0 3 6<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 9<br>9 7<br>6 | 7 9<br>9 9<br>5 | ATTGTTAAGAA<br>GGAAATGCA | 7 0 | 1 7<br>8 0 |
| 8 0 3 6<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 0<br>3 2<br>7 | 8 0<br>3 4<br>6 | ACTCTGGTATA<br>TTTTATGAT | N/A | 1 7<br>8 1 |
| 8 0 3 6<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 8 0<br>3 7<br>8 | 8 0<br>3 9<br>7 | AGAGATTGGGA<br>AACATTCAG | 3 8 | 1 7<br>8 2 |
| 8 0 3 6<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 8 0<br>5 2<br>3 | 8 0<br>5 4<br>2 | TATAGCAAAAC<br>AACTATGAA | 8 4 | 1 7<br>8 3 |
| 8 0 3 6<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>3 5<br>3 | 8 1<br>3 7<br>2 | CCCCAAAATTT<br>CACTCAAAC | 5 5 | 1 7<br>8 4 |
| 8 0 3 6<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 8<br>2 | 8 1<br>6 0<br>1 | TGTTTGAAGGA<br>ATAGCTGAC | 5 0 | 1 7<br>8 5 |

【0 5 1 5】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                          |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----|------------|
|                |         |         | 8 7<br>8 3<br>9 | 8 7<br>8 5<br>8 |                          |     |            |
| 8 0 3 6<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 8<br>3 | 8 1<br>6 0<br>2 | GTGTTTGAAGG<br>AATAGCTGA | 3 9 | 1 7<br>8 6 |
|                |         |         | 8 7<br>8 4<br>0 | 8 7<br>8 5<br>9 |                          |     |            |
| 8 0 3 6<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 8<br>5 | 8 1<br>6 0<br>4 | TAGTGTTTGAA<br>GGAATAGCT | 4 8 | 1 7<br>8 7 |
|                |         |         | 8 7<br>8 4<br>2 | 8 7<br>8 6<br>1 |                          |     |            |
| 8 0 3 6<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 8<br>6 | 8 1<br>6 0<br>5 | ATAGTGTTTGA<br>AGGAATAGC | 4 8 | 1 7<br>8 8 |
|                |         |         | 8 7<br>8 4<br>3 | 8 7<br>8 6<br>2 |                          |     |            |
| 8 0 3 6<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 8<br>8 | 8 1<br>6 0<br>7 | CCATAGTGTTT<br>GAAGGAATA | 2 6 | 1 7<br>8 9 |
|                |         |         | 8 7<br>8 4<br>5 | 8 7<br>8 6<br>4 |                          |     |            |
| 8 0 3 6<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 8<br>9 | 8 1<br>6 0<br>8 | GCCATAGTGTT<br>TGAAGGAAT | 1 2 | 1 7<br>9 0 |
|                |         |         | 8 7<br>8 4<br>6 | 8 7<br>8 6<br>5 |                          |     |            |
| 8 0 3 6<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 9<br>1 | 8 1<br>6 1<br>0 | AAGCCATAGTG<br>TTTGAAGGA | 1 9 | 1 7<br>9 1 |
|                |         |         | 8 7<br>8 4<br>8 | 8 7<br>8 6<br>7 |                          |     |            |
| 8 0 3 6<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 9<br>2 | 8 1<br>6 1<br>1 | AAAGCCATAGT<br>GTTTGAAGG | 3 4 | 1 7<br>9 2 |
|                |         |         |                 |                 |                          |     |            |

【0 5 1 6】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 5】

|                |         |         |                 |                 |                          |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----|------------|
|                |         |         | 8 7<br>8 4<br>9 | 8 7<br>8 6<br>8 |                          |     |            |
| 8 0 3 6<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 9<br>4 | 8 1<br>6 1<br>3 | AAAAAGCCATA<br>GTGTTTGAA | 5 6 | 1 7<br>9 3 |
|                |         |         | 8 7<br>8 5<br>1 | 8 7<br>8 7<br>0 |                          |     |            |
| 8 0 3 6<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 9<br>5 | 8 1<br>6 1<br>4 | TAAAAAGCCAT<br>AGTGTTTGA | 7 6 | 1 7<br>9 4 |
|                |         |         | 8 7<br>8 5<br>2 | 8 7<br>8 7<br>1 |                          |     |            |
| 8 0 3 6<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 9<br>7 | 8 1<br>6 1<br>6 | TCTAAAAAGCC<br>ATAGTGTTT | 5 8 | 1 7<br>9 5 |
|                |         |         | 8 7<br>8 5<br>4 | 8 7<br>8 7<br>3 |                          |     |            |
| 8 0 3 6<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 9<br>8 | 8 1<br>6 1<br>7 | TTCTAAAAAGC<br>CATAGTGTT | 7 1 | 1 7<br>9 6 |
|                |         |         | 8 7<br>8 5<br>5 | 8 7<br>8 7<br>4 |                          |     |            |
| 8 0 3 6<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>6 2<br>5 | 8 1<br>6 4<br>4 | ATCATGCAAGC<br>AGCATTTTA | 6 3 | 1 7<br>9 7 |
| 8 0 3 6<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>6 2<br>6 | 8 1<br>6 4<br>5 | CATCATGCAAG<br>CAGCATTTT | 8 2 | 1 7<br>9 8 |
| 8 0 3 6<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>6 2<br>7 | 8 1<br>6 4<br>6 | GCATCATGCAA<br>GCAGCATTT | 2 3 | 1 7<br>9 9 |
| 8 0 3 6<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>6 2<br>8 | 8 1<br>6 4<br>7 | AGCATCATGCA<br>AGCAGCATT | 2 5 | 1 8<br>0 0 |
| 8 0 3 6<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>6 2<br>9 | 8 1<br>6 4<br>8 | CAGCATCATGC<br>AAGCAGCAT | 3 4 | 1 8<br>0 1 |

【0 5 1 7】

10

20

30

40

50



【表 2 3 - 6】

|                |         |         |                 |                 |                           |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-----|------------|
| 8 0 3 6<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>6 3<br>1 | 8 1<br>6 5<br>0 | TGCAGCATCAT<br>GCAAGCAGC  | 1 6 | 1 8<br>0 2 |
|                |         |         | 8 7<br>8 8<br>8 | 8 7<br>9 0<br>7 |                           |     |            |
| 8 0 3 6<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>6 3<br>2 | 8 1<br>6 5<br>1 | TTGCAGCATCA<br>TGCAAGCAG  | 3 1 | 1 8<br>0 3 |
|                |         |         | 8 7<br>8 8<br>9 | 8 7<br>9 0<br>8 |                           |     |            |
| 8 0 3 6<br>4 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>6 3<br>4 | 8 1<br>6 5<br>3 | CATTGCAGCAT<br>CATGCAAGC  | 4 4 | 1 8<br>0 4 |
|                |         |         | 8 7<br>8 9<br>1 | 8 7<br>9 1<br>0 |                           |     |            |
| 8 0 3 6<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>6 3<br>5 | 8 1<br>6 5<br>4 | TCATTGCAGCA<br>TCATGCAAG  | 4 3 | 1 8<br>0 5 |
|                |         |         | 8 7<br>8 9<br>2 | 8 7<br>9 1<br>1 |                           |     |            |
| 8 0 3 6<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>8 2<br>2 | 8 1<br>8 4<br>1 | GGAGATAATAA<br>CAGTGGCTA  | 4 8 | 1 8<br>0 6 |
| 8 0 3 6<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>5 0<br>0 | 8 2<br>5 1<br>9 | GTGGAAGTATT<br>AAGGCTACT  | 1 4 | 1 8<br>0 7 |
| 8 0 3 6<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>5 0<br>1 | 8 2<br>5 2<br>0 | AGTGGAAAGTAT<br>TAAGGCTAC | 2 3 | 1 8<br>0 8 |
| 8 0 3 6<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>5 0<br>2 | 8 2<br>5 2<br>1 | TAGTGGAAAGTA<br>TTAAGGCTA | 2 0 | 1 8<br>0 9 |
| 8 0 3 6<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>5 0<br>3 | 8 2<br>5 2<br>2 | TTAGTGGAAAGT<br>ATTAAGGCT | 3 6 | 1 8<br>1 0 |
| 8 0 3 6<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>5 0<br>4 | 8 2<br>5 2<br>3 | TTTAGTGGAAAG<br>TATTAAGGC | 4 3 | 1 8<br>1 1 |

【0 5 1 8】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 7】

|                |         |         |                 |                 |                            |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|----------------------------|-----|------------|
| 8 0 3 6<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>5 0<br>6 | 8 2<br>5 2<br>5 | TGTTT TAGTGGA<br>AGTATTAAG | 3 2 | 1 8<br>1 2 |
| 8 0 3 6<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>5 0<br>7 | 8 2<br>5 2<br>6 | TTGTTT TAGTGG<br>AAGTATTAA | 8 1 | 1 8<br>1 3 |
| 8 0 3 6<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>5 0<br>8 | 8 2<br>5 2<br>7 | ATTGTTT TAGTG<br>GAAGTATTA | 6 0 | 1 8<br>1 4 |
| 8 0 3 6<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>5 0<br>9 | 8 2<br>5 2<br>8 | TATTGTTT TAGT<br>GGAAGTATT | 6 2 | 1 8<br>1 5 |
| 8 0 3 6<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>5 1<br>0 | 8 2<br>5 2<br>9 | TTATTGTTT TAG<br>TGGAAGTAT | 3 6 | 1 8<br>1 6 |
| 8 0 3 6<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>6 9<br>7 | 8 2<br>7 1<br>6 | TTGTCATAGTT<br>AAGTAACAG   | 2 0 | 1 8<br>1 7 |
| 8 0 3 6<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 8 3<br>1 0<br>2 | 8 3<br>1 2<br>1 | AAACAAGTAAT<br>ACAGTATAC   | 8 3 | 1 8<br>1 8 |
| 8 0 3 6<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 3<br>2 1<br>3 | 8 3<br>2 3<br>2 | ATTTTCAGATTT<br>ACAACAGAG  | 7 0 | 1 8<br>1 9 |
| 8 0 3 6<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 5<br>7 7<br>7 | 8 5<br>7 9<br>6 | TGTTAAAGCTT<br>GATAATAGG   | 4 9 | 1 8<br>2 0 |
| 8 0 3 6<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 6<br>9 8<br>8 | 8 7<br>0 0<br>7 | AGCACCAAATT<br>GTTCCTAAC   | 6 2 | 1 8<br>2 1 |
| 8 0 3 6<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 8 9<br>7 8<br>3 | 8 9<br>8 0<br>2 | AGCACACATAA<br>TCTATATAA   | 3 4 | 1 8<br>2 2 |
| 8 0 3 6<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 8 9<br>9 1<br>6 | 8 9<br>9 3<br>5 | TACCATCTATC<br>ATCAATAAA   | 2 6 | 1 8<br>2 3 |
| 8 0 3 6<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>1 4<br>6 | 9 0<br>1 6<br>5 | TTCTCTGACAA<br>CAATGACAA   | 6 2 | 1 8<br>2 4 |
| 8 0 3 6<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>6 7<br>8 | 9 0<br>6 9<br>7 | TGTCTGCACAG<br>ACACCTGTT   | 8 7 | 1 8<br>2 5 |

【0 5 1 9】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 8】

|                |         |         |                 |                 |                           |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-----|------------|
| 8 0 3 6<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 3<br>8 | 9 1<br>0 5<br>7 | GTATCTCTTAA<br>CCCAGAGAA  | 3 7 | 1 8<br>2 6 |
| 8 0 3 6<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 3<br>9 | 9 1<br>0 5<br>8 | TGTATCTCTTA<br>ACCCAGAGA  | 1 7 | 1 8<br>2 7 |
| 8 0 3 6<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 4<br>0 | 9 1<br>0 5<br>9 | ATGTATCTCTT<br>AACCCAGAG  | 2 4 | 1 8<br>2 8 |
| 8 0 3 6<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 4<br>1 | 9 1<br>0 6<br>0 | CATGTATCTCT<br>TAACCCAGA  | 3 6 | 1 8<br>2 9 |
| 8 0 3 6<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 4<br>2 | 9 1<br>0 6<br>1 | TCATGTATCTC<br>TTAACCCAG  | 3 7 | 1 8<br>3 0 |
| 8 0 3 6<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 4<br>4 | 9 1<br>0 6<br>3 | TTTCATGTATC<br>TCTTAACCC  | 2 6 | 1 8<br>3 1 |
| 8 0 3 6<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 4<br>5 | 9 1<br>0 6<br>4 | TTTTTCATGTAT<br>CTCTTAACC | 5 8 | 1 8<br>3 2 |
| 8 0 3 6<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 4<br>6 | 9 1<br>0 6<br>5 | GTTTTTCATGTA<br>TCTCTTAAC | 2 0 | 1 8<br>3 3 |
| 8 0 3 6<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 4<br>7 | 9 1<br>0 6<br>6 | TGTTTTTCATGT<br>ATCTCTTAA | 3 6 | 1 8<br>3 4 |
| 8 0 3 6<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 4<br>8 | 9 1<br>0 6<br>7 | CTGTTTTTCATG<br>TATCTCTTA | 2 1 | 1 8<br>3 5 |
| 8 0 3 6<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>1 4<br>4 | 9 1<br>1 6<br>3 | AAATTAACTTG<br>GTCTTTTTC  | 6 8 | 1 8<br>3 6 |
| 8 0 3 6<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>4 5<br>6 | 9 1<br>4 7<br>5 | TCTGTTGCTCT<br>TAGAATCTA  | 2 3 | 1 8<br>3 7 |
| 8 0 3 6<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>5 3<br>0 | 9 1<br>5 4<br>9 | ATGGAACCTTG<br>AACTTGGA   | 2 5 | 1 8<br>3 8 |
| 8 0 3 6<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 2<br>3 2<br>9 | 9 2<br>3 4<br>8 | GATTCAGAAAC<br>ACTTTTATA  | 5 9 | 1 8<br>3 9 |

【0 5 2 0】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 9】

|                |         |         |                 |                 |                          |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----|------------|
| 8 0 3 6<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 2<br>7 7<br>3 | 9 2<br>7 9<br>2 | AAGTTGCTTTG<br>AGAATTTTC | 4 8 | 1 8<br>4 0 |
| 8 0 3 6<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>2 3<br>5 | 9 3<br>2 5<br>4 | AAATCTAGTCC<br>AACTTCCTC | 7 8 | 1 8<br>4 1 |

【0 5 2 1】

10

【表 2 4 - 1】

表 2 4

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOE ギャップマーを含むヒト LRRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号          | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位  | 配列番号<br>2 終結部位  | 配列 (5' から 3')             | LRRK2 対照% | 配列番号       |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------------------|-----------|------------|
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1     | 4 1<br>3 0     | 8 6<br>6 0<br>6 | 8 6<br>6 2<br>5 | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 1 8       | 2 3<br>5   |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1     | 4 1<br>3 0     | 8 6<br>6 0<br>6 | 8 6<br>6 2<br>5 | GTTTCATTTCGG<br>TTATAAGGC | 2 0       | 2 3<br>5   |
| 8 0 3 6<br>8 0 | N/<br>A        | N/<br>A        | 9 3<br>9 3<br>2 | 9 3<br>9 5<br>1 | ACTCATTGGTA<br>ATGGATTAT  | 2 4       | 1 8<br>4 2 |
| 8 0 3 6<br>8 1 | N/<br>A        | N/<br>A        | 9 4<br>4 5<br>4 | 9 4<br>4 7<br>3 | TTGCAATGTTT<br>CAATATGCT  | 5 3       | 1 8<br>4 3 |
| 8 0 3 6<br>8 2 | N/<br>A        | N/<br>A        | 9 4<br>4 5<br>5 | 9 4<br>4 7<br>4 | ATTGCAATGTT<br>TCAATATGC  | 2 6       | 1 8<br>4 4 |
| 8 0 3 6<br>8 3 | N/<br>A        | N/<br>A        | 9 4<br>4 5<br>6 | 9 4<br>4 7<br>5 | GATTGCAATGT<br>TTCAATATG  | 5 8       | 1 8<br>4 5 |
| 8 0 3 6<br>8 4 | N/<br>A        | N/<br>A        | 9 4<br>4 5<br>7 | 9 4<br>4 7<br>6 | TGATTGCAATG<br>TTTCAATAT  | 6 5       | 1 8<br>4 6 |
| 8 0 3 6<br>8 5 | N/<br>A        | N/<br>A        | 9 4<br>4 5<br>8 | 9 4<br>4 7<br>7 | CTGATTGCAAT<br>GTTTCAATA  | 5 3       | 1 8<br>4 7 |
| 8 0 3 6        | N/<br>A        | N/<br>A        | 9 4             | 9 4             | TGCTGATTGCA               | 2 4       | 1 8        |

20

30

40

【0 5 2 2】

50

【表 2 4 - 2】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 6            | A       | A       | 4 6<br>0        | 4 7<br>9        | ATGTTTCAA                |       | 4 8        |
| 8 0 3 6<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>4 6<br>1 | 9 4<br>4 8<br>0 | TTGCTGATTGC<br>AATGTTTCA | 5 7   | 1 8<br>4 9 |
| 8 0 3 6<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>4 6<br>2 | 9 4<br>4 8<br>1 | ATTGCTGATTG<br>CAATGTTTC | 5 9   | 1 8<br>5 0 |
| 8 0 3 6<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>4 6<br>3 | 9 4<br>4 8<br>2 | AATTGCTGATT<br>GCAATGTTT | 5 4   | 1 8<br>5 1 |
| 8 0 3 6<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>4 6<br>4 | 9 4<br>4 8<br>3 | TAATTGCTGAT<br>TGCAATGTT | 7 5   | 1 8<br>5 2 |
| 8 0 3 6<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>3 6<br>2 | 9 5<br>3 8<br>1 | AATCGGAAATT<br>TAAATTATC | 1 0 4 | 1 8<br>5 3 |
| 8 0 3 6<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>6 1<br>9 | 9 5<br>6 3<br>8 | TTAGTGACCTA<br>ACAGCTCGG | 6 4   | 1 8<br>5 4 |
| 8 0 3 6<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>0 4<br>8 | 9 7<br>0 6<br>7 | GTACAGTATTT<br>ATTGAATCA | 2 7   | 1 8<br>5 5 |
| 8 0 3 6<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>1 4<br>2 | 9 7<br>1 6<br>1 | ATTTATGCTAT<br>CATGTAGTT | 7 1   | 1 8<br>5 6 |
| 8 0 3 6<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>7 4<br>8 | 9 7<br>7 6<br>7 | AATAATATATT<br>CCCAGGAAA | 9 0   | 1 8<br>5 7 |
| 8 0 3 6<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>9 3<br>5 | 9 7<br>9 5<br>4 | TAGCAACCATG<br>TGGCCTAGA | 5 9   | 1 8<br>5 8 |
| 8 0 3 6<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 8<br>0 8<br>8 | 9 8<br>1 0<br>7 | ACTGTCAAAAT<br>CTGAAAGAT | 9 2   | 1 8<br>5 9 |
| 8 0 3 6<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 8<br>3 3<br>7 | 9 8<br>3 5<br>6 | AGTTAGTTTGA<br>CAATTAAAA | 7 2   | 1 8<br>6 0 |
| 8 0 3 6<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 8<br>4 8<br>6 | 9 8<br>5 0<br>5 | AGTAACTATAC<br>ACATAAAGT | 9 9   | 1 8<br>6 1 |
| 8 0 3 7        | N/<br>A | N/<br>A | 9 9             | 9 9             | CACCGGATTTG              | 3 0   | 1 8        |

【0 5 2 3】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 0 0            | A       | A       | 6 1<br>9          | 6 3<br>8          | CTCTTTTTTT                |       | 6 2        |
| 8 0 3 7<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 0<br>7 3 | 1 0<br>0 0<br>9 2 | AATCTACTGCA<br>CACAACACA  | 8 9   | 1 8<br>6 3 |
| 8 0 3 7<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 1<br>1 8 | 1 0<br>0 1<br>3 7 | AATGGAGCCAT<br>TAATTATTA  | 9 5   | 1 8<br>6 4 |
| 8 0 3 7<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 2<br>8 1 | 1 0<br>0 3<br>0 0 | ATTTTCCTTACC<br>TTTTCTACA | 1 0 3 | 1 8<br>6 5 |
| 8 0 3 7<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 3<br>5 3 | 1 0<br>0 3<br>7 2 | GCTTTAAGGTA<br>AAGTTTTTTT | 3 3   | 1 8<br>6 6 |
| 8 0 3 7<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 8<br>1 6 | 1 0<br>0 8<br>3 5 | GCCAGCATTCA<br>AACCCTCAA  | 3 9   | 1 8<br>6 7 |
| 8 0 3 7<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 4<br>7 9 | 1 0<br>2 4<br>9 8 | ATGAGAGTAGA<br>TTTTAATAG  | 8 5   | 1 8<br>6 8 |
| 8 0 3 7<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 8<br>4 1 | 1 0<br>2 8<br>6 0 | CTGAGTTCCAA<br>AGCATTTAA  | 8 0   | 1 8<br>6 9 |
| 8 0 3 7<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>3 0<br>2 9 | 1 0<br>3 0<br>4 8 | CACATTTTAAAT<br>GCAGGAAAA | 9 7   | 1 8<br>7 0 |
| 8 0 3 7<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 1<br>6 8 | 1 0<br>5 1<br>8 7 | TGGATATAAGT<br>GAATACACA  | 7 1   | 1 8<br>7 1 |
| 8 0 3 7<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 6<br>5 5 | 1 0<br>5 6<br>7 4 | ATAGTGGCCCC<br>TAAATCCTT  | 8 3   | 1 8<br>7 2 |
| 8 0 3 7<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 6<br>5 6 | 1 0<br>5 6<br>7 5 | TATAGTGGCCC<br>CTAAATCCT  | 7 9   | 1 8<br>7 3 |
| 8 0 3 7<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 6<br>5 7 | 1 0<br>5 6<br>7 6 | ATATAGTGGCC<br>CCTAAATCC  | 7 3   | 1 8<br>7 4 |
| 8 0 3 7<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 6<br>5 8 | 1 0<br>5 6<br>7 7 | CATATAGTGGC<br>CCCTAAATC  | 8 8   | 1 8<br>7 5 |
| 8 0 3 7        | N/<br>A | N/<br>A | 1 0               | 1 0               | TCATATAGTGG               | 8 0   | 1 8        |

【0 5 2 4】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 1 4            | A       | A       | 5 6<br>5 9        | 5 6<br>7 8        | CCCCTAAAT                 |       | 7 6        |
| 8 0 3 7<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 6<br>6 1 | 1 0<br>5 6<br>8 0 | AGTCATATAGT<br>GGCCCCCTAA | 4 6   | 1 8<br>7 7 |
| 8 0 3 7<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 6<br>6 2 | 1 0<br>5 6<br>8 1 | TAGTCATATAG<br>TGGCCCCCTA | 5 8   | 1 8<br>7 8 |
| 8 0 3 7<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 6<br>6 3 | 1 0<br>5 6<br>8 2 | ATAGTCATATA<br>GTGGCCCCCT | 5 7   | 1 8<br>7 9 |
| 8 0 3 7<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 6<br>6 4 | 1 0<br>5 6<br>8 3 | CATAGTCATAT<br>AGTGGCCCC  | 4 9   | 1 8<br>8 0 |
| 8 0 3 7<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 6<br>6 5 | 1 0<br>5 6<br>8 4 | CCATAGTCATA<br>TAGTGGCCC  | 3 5   | 1 8<br>8 1 |
| 8 0 3 7<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 7<br>8 9 | 1 0<br>5 8<br>0 8 | CTTCCAACCTCA<br>TTCTCTCTC | 7 5   | 1 8<br>8 2 |
| 8 0 3 7<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 8<br>3 9 | 1 0<br>5 8<br>5 8 | GTGGCCTCAGA<br>GCTTTCTGC  | 6 2   | 1 8<br>8 3 |
| 8 0 3 7<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 9<br>0 2 | 1 0<br>5 9<br>2 1 | TCCACTGTGTA<br>GCCTCATTT  | 1 0 3 | 1 8<br>8 4 |
| 8 0 3 7<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 0<br>6 2 | 1 0<br>6 0<br>8 1 | AAGCCACATTT<br>ATTACCTTT  | 4 9   | 1 8<br>8 5 |
| 8 0 3 7<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 7<br>2 4 | 1 0<br>6 7<br>4 3 | GAGAAATAACA<br>CAAAACTTT  | 1 0 1 | 1 8<br>8 6 |
| 8 0 3 7<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 9<br>2 2 | 1 0<br>6 9<br>4 1 | GGCACTGAAAA<br>GTCCCAAGT  | 2 8   | 1 8<br>8 7 |
| 8 0 3 7<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>7 2<br>9 5 | 1 0<br>7 3<br>1 4 | AGTAGGAAATA<br>GGATAAGCA  | 7 9   | 1 8<br>8 8 |
| 8 0 3 7<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>8 3<br>3 4 | 1 0<br>8 3<br>5 3 | TTAACATGTAA<br>GGACTGAAA  | 9 7   | 1 8<br>8 9 |
| 8 0 3 7        | N/<br>A | N/<br>A | 1 0               | 1 0               | TGATGACATAT               | 8 4   | 1 8        |

【0 5 2 5】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 2 8            | A       | A       | 8 3<br>7 7        | 8 3<br>9 6        | CCACCACAT                |       | 9 0        |
| 8 0 3 7<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>8 7<br>7 4 | 1 0<br>8 7<br>9 3 | TTTAGCTTACT<br>ACTATATAT | 9 1   | 1 8<br>9 1 |
| 8 0 3 7<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>9 1<br>5 0 | 1 0<br>9 1<br>6 9 | TAATGCAAGTA<br>ATACAAAAA | 1 0 2 | 1 8<br>9 2 |
| 8 0 3 7<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>9 2<br>8 1 | 1 0<br>9 3<br>0 0 | TTCTTTAACAA<br>TCAATAGAG | 7 9   | 1 8<br>9 3 |
| 8 0 3 7<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>9 8<br>9 3 | 1 0<br>9 9<br>1 2 | TATGGATGAAA<br>AGTGAACAT | 9 1   | 1 8<br>9 4 |
| 8 0 3 7<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 8<br>5 5 | 1 1<br>0 8<br>7 4 | GAAATTACCTA<br>CACATTAAA | 1 0 3 | 1 8<br>9 5 |
| 8 0 3 7<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 9<br>5 5 | 1 1<br>0 9<br>7 4 | GACATTTTAA<br>TGTACTAAT  | 6 3   | 1 8<br>9 6 |
| 8 0 3 7<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 2<br>0 5 | 1 1<br>1 2<br>2 4 | AATTTTCTATC<br>CTGGAAAAG | 9 5   | 1 8<br>9 7 |
| 8 0 3 7<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 2<br>6 2 | 1 1<br>1 2<br>8 1 | AGAAGGAGTTA<br>AGTTAGCTC | 5 1   | 1 8<br>9 8 |
| 8 0 3 7<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 3<br>4 4 | 1 1<br>2 3<br>6 3 | CAGTGTAGTCA<br>TACTAACAG | 5 8   | 1 8<br>9 9 |
| 8 0 3 7<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 3<br>4 5 | 1 1<br>2 3<br>6 4 | ACAGTGTAGTC<br>ATACTAACA | 5 4   | 1 9<br>0 0 |
| 8 0 3 7<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 3<br>4 6 | 1 1<br>2 3<br>6 5 | CACAGTGTAGT<br>CATACTAAC | 5 8   | 1 9<br>0 1 |
| 8 0 3 7<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 3<br>4 7 | 1 1<br>2 3<br>6 6 | ACACAGTGTAG<br>TCATACTAA | 3 1   | 1 9<br>0 2 |
| 8 0 3 7<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 3<br>4 8 | 1 1<br>2 3<br>6 7 | CACACAGTGTA<br>GTCATACTA | 3 8   | 1 9<br>0 3 |
| 8 0 3 7        | N/<br>A | N/<br>A | 1 1               | 1 1               | TGCACACAGTG              | 3 5   | 1 9        |

【 0 5 2 6】

10

20

30

40

50



【表 2 4 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 4 2            | A       | A       | 2 3<br>5 0        | 2 3<br>6 9        | TAGTCATAC                 |       | 0 4        |
| 8 0 3 7<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 3<br>5 1 | 1 1<br>2 3<br>7 0 | GTGCACACAGT<br>GTAGTCATA  | 3 0   | 1 9<br>0 5 |
| 8 0 3 7<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 3<br>5 2 | 1 1<br>2 3<br>7 1 | AGTGCACACAG<br>TG TAGTCAT | 2 7   | 1 9<br>0 6 |
| 8 0 3 7<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 3<br>5 3 | 1 1<br>2 3<br>7 2 | CAGTGCACACA<br>GTGTAGTCA  | 1 9   | 1 9<br>0 7 |
| 8 0 3 7<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 3<br>5 4 | 1 1<br>2 3<br>7 3 | ACAGTGCACAC<br>AGTGTAGTC  | 4 5   | 1 9<br>0 8 |
| 8 0 3 7<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 6<br>2 9 | 1 1<br>2 6<br>4 8 | CTTGCTTTATG<br>GTAAGAATG  | 4 6   | 1 9<br>0 9 |
| 8 0 3 7<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>3 3<br>0 2 | 1 1<br>3 3<br>2 1 | CAAGTCTGGAT<br>CACACTTGT  | 7 1   | 1 9<br>1 0 |
| 8 0 3 7<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>3 3<br>9 8 | 1 1<br>3 4<br>1 7 | AAAATTTGATC<br>AGGGAAATG  | 1 0 2 | 1 9<br>1 1 |
| 8 0 3 7<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>3 7<br>7 2 | 1 1<br>3 7<br>9 1 | GTGGAATAGTG<br>ATGAATCCC  | 3 5   | 1 9<br>1 2 |
| 8 0 3 7<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>3 8<br>2 4 | 1 1<br>3 8<br>4 3 | AGACTATTTAA<br>AAAATGGGA  | 7 7   | 1 9<br>1 3 |
| 8 0 3 7<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 6<br>0 4 | 1 1<br>4 6<br>2 3 | CACAGTAATTC<br>TGAAGGCTT  | 6 4   | 1 9<br>1 4 |
| 8 0 3 7<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 6<br>2 1 | 1 1<br>4 6<br>4 0 | CCTTCCCCTAC<br>TG TCAACAC | 8 0   | 1 9<br>1 5 |
| 8 0 3 7<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 6<br>5 8 | 1 1<br>4 6<br>7 7 | CCCCAGGCACT<br>GTTTTCTT   | 9 2   | 1 9<br>1 6 |
| 8 0 3 7<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>5 0<br>7 1 | 1 1<br>5 0<br>9 0 | GTTTCAGAGAA<br>CTAGAATAA  | 6 5   | 1 9<br>1 7 |
| 8 0 3 7        | N/<br>A | N/<br>A | 1 1               | 1 1               | ACTTCATCAGA               | 4 8   | 1 9        |

【0 5 2 7】

【表 2 4 - 7】

|     |   |   |            |            |           |  |     |
|-----|---|---|------------|------------|-----------|--|-----|
| 5 6 | A | A | 5 1<br>1 0 | 5 1<br>2 9 | AACTGCTGG |  | 1 8 |
|-----|---|---|------------|------------|-----------|--|-----|

【0 5 2 8】

10

20

30

40

50

## 【表 2 5 - 1】

表 2 5

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK 2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号          | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位    | 配列番号<br>2 終結部位    | 配列 (5' から 3')                              | L R R<br>K 2 対<br>照% | 配列<br>番号   |
|----------------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------|----------------------|------------|
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1     | 4 1<br>3 0     | 8 6<br>6 0<br>6   | 8 6<br>6 2<br>5   | G T T T C A T T C G G<br>T T A T A A G G C | 2 4                  | 2 3<br>5   |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 1<br>1 1     | 4 1<br>3 0     | 8 6<br>6 0<br>6   | 8 6<br>6 2<br>5   | G T T T C A T T C G G<br>T T A T A A G G C | 2 6                  | 2 3<br>5   |
| 8 0 3 7<br>5 7 | N/<br>A        | N/<br>A        | 1 1<br>7 4<br>5 9 | 1 1<br>7 4<br>7 8 | A A A A T T C T G A T<br>T T C C A A C T C | 9 4                  | 1 9<br>1 9 |
| 8 0 3 7<br>5 8 | N/<br>A        | N/<br>A        | 1 1<br>8 0<br>1 6 | 1 1<br>8 0<br>3 5 | G T A T G T T A A A T<br>A A G A A T T G A | 9 9                  | 1 9<br>2 0 |
| 8 0 3 7<br>5 9 | N/<br>A        | N/<br>A        | 1 1<br>8 6<br>9 2 | 1 1<br>8 7<br>1 1 | C A A T G T G A T G C<br>T T G C A T T T T | 8 7                  | 1 9<br>2 1 |
| 8 0 3 7<br>6 0 | N/<br>A        | N/<br>A        | 1 1<br>8 9<br>8 7 | 1 1<br>9 0<br>0 6 | T G A C A C C A A A T<br>T A G T C A T T T | 5 5                  | 1 9<br>2 2 |
| 8 0 3 7<br>6 1 | N/<br>A        | N/<br>A        | 1 1<br>9 0<br>9 1 | 1 1<br>9 1<br>1 0 | T G T A C T C A A A C<br>A T G T A T A T A | 7 5                  | 1 9<br>2 3 |
| 8 0 3 7<br>6 2 | N/<br>A        | N/<br>A        | 1 1<br>9 1<br>0 8 | 1 1<br>9 1<br>2 7 | G G T C A C G G C C A<br>G C C C C C T G T | 9 5                  | 1 9<br>2 4 |
| 8 0 3 7<br>6 3 | N/<br>A        | N/<br>A        | 1 1<br>9 6<br>0 8 | 1 1<br>9 6<br>2 7 | A A C A T A C A C T T<br>T G A A G T G T T | 6 2                  | 1 9<br>2 5 |
| 8 0 3 7<br>6 4 | N/<br>A        | N/<br>A        | 1 1<br>9 9        | 1 1<br>9 9        | G T T T A G G A G A G<br>A C T A T A G A A | 7 3                  | 1 9<br>2 6 |

## 【0 5 2 9】

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

|                |         |         | 0 2               | 2 1               |                           |     |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-----|------------|
| 8 0 3 7<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>0 3 | 1 1<br>9 9<br>2 2 | GGTTTAGGAGA<br>GACTATAGA  | 4 2 | 1 9<br>2 7 |
| 8 0 3 7<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>0 4 | 1 1<br>9 9<br>2 3 | TGGTTTAGGAG<br>AGACTATAG  | 4 3 | 1 9<br>2 8 |
| 8 0 3 7<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>0 5 | 1 1<br>9 9<br>2 4 | ATGGTTTAGGA<br>GAGACTATA  | 4 3 | 1 9<br>2 9 |
| 8 0 3 7<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>0 6 | 1 1<br>9 9<br>2 5 | TATGGTTTAGG<br>AGAGACTAT  | 4 9 | 1 9<br>3 0 |
| 8 0 3 7<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>0 8 | 1 1<br>9 9<br>2 7 | CATATGGTTTA<br>GGAGAGACT  | 2 8 | 1 9<br>3 1 |
| 8 0 3 7<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>0 9 | 1 1<br>9 9<br>2 8 | G CATATGGTTT<br>AGGAGAGAC | 8   | 1 9<br>3 2 |
| 8 0 3 7<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>1 0 | 1 1<br>9 9<br>2 9 | TGCATATGGTT<br>TAGGAGAGA  | 1 4 | 1 9<br>3 3 |
| 8 0 3 7<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>1 1 | 1 1<br>9 9<br>3 0 | TTGCATATGGT<br>TTAGGAGAG  | 4 0 | 1 9<br>3 4 |
| 8 0 3 7<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>1 2 | 1 1<br>9 9<br>3 1 | GTTGCATATGG<br>TTTAGGAGA  | 2 1 | 1 9<br>3 5 |
| 8 0 3 7<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>0 0<br>4 0 | 1 2<br>0 0<br>5 9 | TCTATGGAATT<br>TCATCCTTT  | 6 2 | 1 9<br>3 6 |
| 8 0 3 7<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>0 3<br>8 0 | 1 2<br>0 3<br>9 9 | CAGCAAAACCA<br>GGAAGTCAG  | 7 5 | 1 9<br>3 7 |
| 8 0 3 7<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 8<br>6 6 | 1 2<br>1 8<br>8 5 | GTATTGTTGCC<br>AAATGAATG  | 5 0 | 1 9<br>3 8 |
| 8 0 3 7<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 8<br>6 7 | 1 2<br>1 8<br>8 6 | TGTATTGTTGC<br>CAAATGAAT  | 6 4 | 1 9<br>3 9 |
| 8 0 3 7<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 8        | 1 2<br>1 8        | ATGTATTGTTG<br>CCAAATGAA  | 6 6 | 1 9<br>4 0 |

【0 5 3 0】

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 3】

|                |         |         | 6 8               | 8 7               |                          |     |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----|------------|
| 8 0 3 7<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 8<br>6 9 | 1 2<br>1 8<br>8 8 | AATGTATTGTT<br>GCCAAATGA | 7 7 | 1 9<br>4 1 |
| 8 0 3 7<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 8<br>7 0 | 1 2<br>1 8<br>8 9 | CAATGTATTGT<br>TGCCAAATG | 5 6 | 1 9<br>4 2 |
| 8 0 3 7<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 8<br>7 2 | 1 2<br>1 8<br>9 1 | TTCAATGTATT<br>GTTGCCAAA | 4 9 | 1 9<br>4 3 |
| 8 0 3 7<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 8<br>7 3 | 1 2<br>1 8<br>9 2 | GTTCAATGTAT<br>TGTTGCCAA | 2 1 | 1 9<br>4 4 |
| 8 0 3 7<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 8<br>7 4 | 1 2<br>1 8<br>9 3 | TGTTCAATGTA<br>TTGTTGCCA | 4 3 | 1 9<br>4 5 |
| 8 0 3 7<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 8<br>7 5 | 1 2<br>1 8<br>9 4 | ATGTTCAATGT<br>ATTGTTGCC | 3 8 | 1 9<br>4 6 |
| 8 0 3 7<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 8<br>7 6 | 1 2<br>1 8<br>9 5 | AATGTTCAATG<br>TATTGTTGC | 5 7 | 1 9<br>4 7 |
| 8 0 3 7<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 2<br>6 8 | 1 2<br>2 2<br>8 7 | CACATCCTTTT<br>ACAATAGTT | 4 6 | 1 9<br>4 8 |
| 8 0 3 7<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 0<br>7 6 | 1 2<br>3 0<br>9 5 | AGGATGGAGAC<br>ATCGAATTT | 6 7 | 1 9<br>4 9 |
| 8 0 3 7<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 0<br>7 7 | 1 2<br>3 0<br>9 6 | AAGGATGGAGA<br>CATCGAATT | 7 8 | 1 9<br>5 0 |
| 8 0 3 7<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 0<br>7 8 | 1 2<br>3 0<br>9 7 | GAAGGATGGAG<br>ACATCGAAT | 4 5 | 1 9<br>5 1 |
| 8 0 3 7<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 0<br>7 9 | 1 2<br>3 0<br>9 8 | GGAAGGATGGA<br>GACATCGAA | 4 6 | 1 9<br>5 2 |
| 8 0 3 7<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 0<br>8 0 | 1 2<br>3 0<br>9 9 | TGGAAGGATGG<br>AGACATCGA | 6 7 | 1 9<br>5 3 |
| 8 0 3 7<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 0        | 1 2<br>3 1        | GTTGGAAGGAT<br>GGAGACATC | 6 5 | 1 9<br>5 4 |

【0 5 3 1】

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 4】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 8 2               | 0 1               |                          |       |            |
| 8 0 3 7<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 0<br>8 3 | 1 2<br>3 1<br>0 2 | AGTTGGAAGGA<br>TGGAGACAT | 5 4   | 1 9<br>5 5 |
| 8 0 3 7<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 0<br>8 4 | 1 2<br>3 1<br>0 3 | GAGTTGGAAGG<br>ATGGAGACA | 6 7   | 1 9<br>5 6 |
| 8 0 3 7<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 0<br>8 5 | 1 2<br>3 1<br>0 4 | AGAGTTGGAAG<br>GATGGAGAC | 8 2   | 1 9<br>5 7 |
| 8 0 3 7<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 0<br>8 6 | 1 2<br>3 1<br>0 5 | AAGAGTTGGAA<br>GGATGGAGA | 9 9   | 1 9<br>5 8 |
| 8 0 3 7<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>4 0<br>1 4 | 1 2<br>4 0<br>3 3 | TGGATAGACAG<br>AAAGTTATC | 8 9   | 1 9<br>5 9 |
| 8 0 3 7<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>4 4<br>6 0 | 1 2<br>4 4<br>7 9 | TCCAGGACAGT<br>GTTTTAAAA | 5 7   | 1 9<br>6 0 |
| 8 0 3 7<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>5 0<br>4 3 | 1 2<br>5 0<br>6 2 | AATCTTCATTG<br>TAGAGAAAA | 9 6   | 1 9<br>6 1 |
| 8 0 3 8<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>5 2<br>1 4 | 1 2<br>5 2<br>3 3 | GCGGATTTTTT<br>AAAAAGCCT | 4 4   | 1 9<br>6 2 |
| 8 0 3 8<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 2<br>8 7 | 1 2<br>6 3<br>0 6 | TAAAAAGAGAC<br>CCAAATAAC | 1 0 8 | 1 9<br>6 3 |
| 8 0 3 8<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 7<br>1 4 | 1 2<br>6 7<br>3 3 | TTTAATTCTGT<br>CTCTGTGTG | 8 8   | 1 9<br>6 4 |
| 8 0 3 8<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>7 9<br>5 1 | 1 2<br>7 9<br>7 0 | GCTTGAGAAGA<br>CCTAAGTAA | 7 2   | 1 9<br>6 5 |
| 8 0 3 8<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>8 8<br>1 9 | 1 2<br>8 8<br>3 8 | GATGGTAACCT<br>AAATTAAAA | 8 7   | 1 9<br>6 6 |
| 8 0 3 8<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>9 1<br>2 0 | 1 2<br>9 1<br>3 9 | AGAGCTGTGAC<br>ATGGCCACC | 7 4   | 1 9<br>6 7 |
| 8 0 3 8<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>9 2        | 1 2<br>9 2        | TCTCTAGATTC<br>TGTTTTTGA | 9 7   | 1 9<br>6 8 |

【0 5 3 2】

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                             |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|-----------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 0 2               | 2 1               |                             |       |            |
| 8 0 3 8<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>9 5<br>1 2 | 1 2<br>9 5<br>3 1 | CTGGAACCCAA<br>CTAGATCAC    | 7 8   | 1 9<br>6 9 |
| 8 0 3 8<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>9 9<br>8 5 | 1 3<br>0 0<br>0 4 | TGATTCTAAAG<br>CAAAACACA    | 9 6   | 1 9<br>7 0 |
| 8 0 3 8<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>0 2<br>1 2 | 1 3<br>0 2<br>3 1 | CTTGCCCTGGCA<br>GTGGGAAAA   | 1 2 0 | 1 9<br>7 1 |
| 8 0 3 8<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>0 2<br>2 9 | 1 3<br>0 2<br>4 8 | AATGAAAGACT<br>GGCTCCCTT    | 1 0 3 | 1 9<br>7 2 |
| 8 0 3 8<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>0 3<br>5 8 | 1 3<br>0 3<br>7 7 | G TTCAGAGATG<br>TGCTATTTA   | 6 1   | 1 9<br>7 3 |
| 8 0 3 8<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>0 5<br>3 0 | 1 3<br>0 5<br>4 9 | GCACAATATTT<br>ATCTTCAGG    | 4 4   | 1 9<br>7 4 |
| 8 0 3 8<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>0 5<br>4 0 | 1 3<br>0 5<br>5 9 | TAATGTTGAGG<br>CACAATATT    | 1 2 1 | 1 9<br>7 5 |
| 8 0 3 8<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>2 6<br>2 4 | 1 3<br>2 6<br>4 3 | AAAGATCTGTA<br>ATTTCCCCA    | 5 9   | 1 9<br>7 6 |
| 8 0 3 8<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>4 4<br>0 8 | 1 3<br>4 4<br>2 7 | AGCAATACAAA<br>TACAGCATA    | 5 5   | 1 9<br>7 7 |
| 8 0 3 8<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>6 6<br>7 3 | 1 3<br>6 6<br>9 2 | G TAGG TAGACC<br>AATG TAGAG | 7 3   | 1 9<br>7 8 |
| 8 0 3 8<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>7 0<br>5 9 | 1 3<br>7 0<br>7 8 | ATTAATAAAAT<br>ACCTAGGAG    | 1 1 0 | 1 9<br>7 9 |
| 8 0 3 8<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>7 7<br>8 3 | 1 3<br>7 8<br>0 2 | TACTAAGATTA<br>CAATGAGTT    | 8 2   | 1 9<br>8 0 |
| 8 0 3 8<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>7 9<br>3 4 | 1 3<br>7 9<br>5 3 | TTCCTACAATC<br>AATACTTAA    | 8 6   | 1 9<br>8 1 |
| 8 0 3 8<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 1        | 1 3<br>8 2        | GAACTATGATT<br>TATGCTCTT    | 4 7   | 1 9<br>8 2 |

【0 5 3 3】

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 8 4               | 0 3               |                          |       |            |
| 8 0 3 8<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 7<br>1 5 | 1 3<br>8 7<br>3 4 | ATTGCATCAGA<br>TTGATGTAC | 8 2   | 1 9<br>8 3 |
| 8 0 3 8<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>9 3<br>2 1 | 1 3<br>9 3<br>4 0 | AAAAATCCTCA<br>TTCATGGGA | 6 6   | 1 9<br>8 4 |
| 8 0 3 8<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>9 7<br>5 0 | 1 3<br>9 7<br>6 9 | TAAAGCATCTA<br>TGCTCCAAA | 4 7   | 1 9<br>8 5 |
| 8 0 3 8<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 0<br>4 4 | 1 4<br>0 0<br>6 3 | GCAGACCTAGA<br>ACTCCAAAA | 3 9   | 1 9<br>8 6 |
| 8 0 3 8<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 4<br>8 5 | 1 4<br>0 5<br>0 4 | AACAACGAGGA<br>ATATGTAAA | 9 1   | 1 9<br>8 7 |
| 8 0 3 8<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 7<br>3 1 | 1 4<br>0 7<br>5 0 | CAAAATAGACC<br>AACCAGTCC | 8 7   | 1 9<br>8 8 |
| 8 0 3 8<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 9<br>5 8 | 1 4<br>0 9<br>7 7 | CATCCAAACAT<br>AAACAGAAA | 8 5   | 1 9<br>8 9 |
| 8 0 3 8<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 0<br>9 1 | 1 4<br>1 1<br>1 0 | GTTAGCCTTTT<br>ATACCTAGA | 2 9   | 1 9<br>9 0 |
| 8 0 3 8<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 1<br>5 1 | 1 4<br>1 1<br>7 0 | ATCTGTAACTT<br>TTGAATGTT | 7 7   | 1 9<br>9 1 |
| 8 0 3 8<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>2 0<br>9 4 | 1 4<br>2 1<br>1 3 | GGTCTTGATCC<br>CCACTCCTT | 1 1 0 | 1 9<br>9 2 |
| 8 0 3 8<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>2 4<br>0 6 | 1 4<br>2 4<br>2 5 | TATCAAGGAGA<br>CCTGTTGGC | 1 1 4 | 1 9<br>9 3 |
| 8 0 3 8<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>2 5<br>9 5 | 1 4<br>2 6<br>1 4 | AAGTTTTACAT<br>GAAGTCTCA | 9 2   | 1 9<br>9 4 |
| 8 0 3 8<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 4<br>7 1 | 1 4<br>4 4<br>9 0 | AGCTGTTATGG<br>GAACCCAAA | 6 0   | 1 9<br>9 5 |

【0 5 3 4】

10

20

30

40

50

## 【表 2 6 - 1】

表 2 6

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L

RRK 2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位                 | 配列番号<br>2 終結部位                 | 配列 (5' から 3' )            | LRR<br>K 2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9                  | 82<br>07<br>8                  | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA  | 24             | 22<br>2  |
| 8036<br>25 | N/<br>A        | N/<br>A        | 81<br>58<br>5<br>87<br>84<br>2 | 81<br>60<br>4<br>87<br>86<br>1 | TAGTGTTTGAA<br>GGAATAGCT  | 69             | 17<br>87 |
| 8760<br>08 | 62             | 81             | 31<br>81                       | 32<br>00                       | CGTCCGCTGCT<br>CAGGGAACC  | 39             | 19<br>96 |
| 8760<br>32 | 73<br>7        | 75<br>6        | 18<br>63<br>6                  | 18<br>65<br>5                  | AACGCACTTAA<br>CAATATCAT  | 33             | 19<br>97 |
| 8760<br>56 | 87<br>2        | 89<br>1        | 21<br>70<br>3                  | 21<br>72<br>2                  | ATAGCTTCCAC<br>CACAATATT  | 71             | 19<br>98 |
| 8760<br>80 | 13<br>37       | 13<br>56       | 31<br>05<br>3                  | 31<br>07<br>2                  | TTTGATGAAGA<br>ATGCATCAG  | 83             | 19<br>99 |
| 8761<br>04 | 14<br>86       | 15<br>05       | 35<br>43<br>3                  | 35<br>45<br>2                  | CACTTTCAGCC<br>ACTTCAGGA  | 47             | 20<br>00 |
| 8761<br>28 | 17<br>28       | 17<br>47       | 41<br>96<br>1                  | 41<br>98<br>0                  | AATATCATTTCT<br>TGAAACACT | 44             | 20<br>01 |
| 8761<br>52 | 24<br>93       | 25<br>12       | 62<br>11<br>4                  | 62<br>13<br>3                  | ATCCAGGGCCA<br>GCCTCCTTA  | 76             | 20<br>02 |
| 8761<br>76 | 31<br>58       | 31<br>77       | 73<br>69<br>4                  | 73<br>71<br>3                  | TGAAGCTCCAG<br>CTTTTCAAG  | 45             | 20<br>03 |

## 【0535】

10

20

30

40

50



【表 2 6 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 2<br>0 0 | 3 5<br>7 1 | 3 5<br>9 0 | 7 7<br>3 2<br>0   | 7 7<br>3 3<br>9   | TCTCCACTTTA<br>GGACAAGCC | 3 5   | 2 0<br>0 4 |
| 8 7 6 2<br>2 4 | 3 8<br>5 6 | 3 8<br>7 5 | 8 2<br>2 0<br>1   | 8 2<br>2 2<br>0   | GATGCAGTTTC<br>TCTACTCTA | 2 4   | 2 0<br>0 5 |
| 8 7 6 2<br>4 8 | 4 3<br>1 9 | 4 3<br>3 8 | 8 7<br>2 2<br>3   | 8 7<br>2 4<br>2   | GGATGAGTACT<br>ATAGAATTC | 4 1   | 2 0<br>0 6 |
| 8 7 6 2<br>7 2 | 4 7<br>5 4 | 4 7<br>7 3 | 9 2<br>1 7<br>7   | 9 2<br>1 9<br>6   | TTCCGGTCAAT<br>TACGGGAAA | 6 3   | 2 0<br>0 7 |
| 8 7 6 2<br>9 6 | 5 0<br>7 5 | 5 0<br>9 4 | 9 8<br>2 2<br>3   | 9 8<br>2 4<br>2   | ATCTGGAATTT<br>TTCTAGGAG | 4 9   | 2 0<br>0 8 |
| 8 7 6 3<br>2 0 | 5 4<br>8 2 | 5 5<br>0 1 | 1 0<br>0 4<br>7 1 | 1 0<br>0 4<br>9 0 | CAGGAAACCAT<br>TCTTCCATG | 4 4   | 2 0<br>0 9 |
| 8 7 6 3<br>4 4 | 5 8<br>3 3 | 5 8<br>5 2 | 1 0<br>6 5<br>2 4 | 1 0<br>6 5<br>4 3 | GTTTATTAAAA<br>ATCTTCACA | 7 6   | 2 0<br>1 0 |
| 8 7 6 3<br>6 8 | 6 6<br>0 3 | 6 6<br>2 2 | 1 2<br>9 7<br>4 8 | 1 2<br>9 7<br>6 7 | AATGCTTGCAT<br>TCCTGCTGT | 7 0   | 2 0<br>1 1 |
| 8 7 6 3<br>9 2 | 7 2<br>2 3 | 7 2<br>4 2 | 1 4<br>1 5<br>8 4 | 1 4<br>1 6<br>0 3 | TCCACAACAGG<br>GCTATTTTG | 7 5   | 2 0<br>1 2 |
| 8 7 6 4<br>1 6 | 8 1<br>9 2 | 8 2<br>1 1 | 1 4<br>6 3<br>6 1 | 1 4<br>6 3<br>8 0 | AATTCATTTGA<br>ATATTTACA | 8 9   | 2 0<br>1 3 |
| 8 7 6 4<br>4 0 | 9 0<br>4 3 | 9 0<br>6 2 | 1 4<br>7 2<br>1 2 | 1 4<br>7 2<br>3 1 | GTTAAAGCATA<br>GCTTCCTTT | 6 3   | 2 0<br>1 4 |
| 8 7 6 4<br>6 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 9<br>8 3        | 5 0<br>0 2        | AATGAAGGTGG<br>CCAGAATCA | 1 2 5 | 2 0<br>1 5 |
| 8 7 6 4<br>8 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 2<br>4 2        | 7 2<br>6 1        | AAGTGAGTATT<br>AAAATGTCA | 1 1 2 | 2 0<br>1 6 |
| 8 7 6 5<br>1 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 9 2<br>3 8        | 9 2<br>5 7        | CAAAATGTAAG<br>TTATCAGAA | 1 3 8 | 2 0<br>1 7 |
| 8 7 6 5<br>3 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 2<br>4 4<br>5   | 1 2<br>4 6<br>4   | TCAATAATGTT<br>TAGTTAGTT | 8 5   | 2 0<br>1 8 |

【0 5 3 6】

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 5<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 5<br>2 9<br>9 | 1 5<br>3 1<br>8 | ACTATAGTACA<br>TGTATCTCA | 6 8   | 2 0<br>1 9 |
| 8 7 6 5<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 7<br>4 3<br>1 | 1 7<br>4 5<br>0 | TTATACATGAC<br>AGCCTGAAG | 1 2 1 | 2 0<br>2 0 |
| 8 7 6 6<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>7 4<br>4 | 1 9<br>7 6<br>3 | AGAACACTTAT<br>TACATACCA | 5 6   | 2 0<br>2 1 |
| 8 7 6 6<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 2 1<br>9 9<br>1 | 2 2<br>0 1<br>0 | TTTTTGACACT<br>CCTTTTAAA | 9 3   | 2 0<br>2 2 |
| 8 7 6 6<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>0 7<br>1 | 2 5<br>0 9<br>0 | ACGATCATTCC<br>TTATTATTC | 5 2   | 2 0<br>2 3 |
| 8 7 6 6<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 2 7<br>6 1<br>6 | 2 7<br>6 3<br>5 | GGCACGACAAT<br>ATTCATTGT | 6 8   | 2 0<br>2 4 |
| 8 7 6 7<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>0 0<br>8 | 3 0<br>0 2<br>7 | CAACCTGCTGG<br>CTAGTCACC | 4 0   | 2 0<br>2 5 |
| 8 7 6 7<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>1 0<br>0 | 3 2<br>1 1<br>9 | TAATTATACAA<br>AGCTATAAG | 1 2 6 | 2 0<br>2 6 |
| 8 7 6 7<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>5 4<br>7 | 3 3<br>5 6<br>6 | ATAGAACATTT<br>TACACACTA | 6 3   | 2 0<br>2 7 |
| 8 7 6 7<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 5<br>9 5<br>9 | 3 5<br>9 7<br>8 | AACCGCCAGCT<br>ATATAATCT | 7 3   | 2 0<br>2 8 |
| 8 7 6 8<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>1 9<br>4 | 3 8<br>2 1<br>3 | AGGTGATAACA<br>GATGTCAGT | 1 0 4 | 2 0<br>2 9 |
| 8 7 6 8<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 9<br>9 8<br>5 | 4 0<br>0 0<br>4 | AGTAATAGATT<br>GAAAGAAAC | 9 0   | 2 0<br>3 0 |
| 8 7 6 8<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 2<br>0 2<br>9 | 4 2<br>0 4<br>8 | TTAATAGTATA<br>AATACAGAA | 1 1 9 | 2 0<br>3 1 |
| 8 7 6 8<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>6 3<br>8 | 4 5<br>6 5<br>7 | CCGACTGCTGA<br>GGTTACACC | 6 4   | 2 0<br>3 2 |

【0 5 3 7】

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 8<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>9 5<br>5 | 4 7<br>9 7<br>4 | GTGAGGGAGAG<br>GACATAAAG | 9 9   | 2 0<br>3 3 |
| 8 7 6 9<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4 9<br>7 8<br>6 | 4 9<br>8 0<br>5 | TGTATTACATA<br>GGTATGACT | 5 2   | 2 0<br>3 4 |
| 8 7 6 9<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>1 4<br>8 | 5 2<br>1 6<br>7 | CTTTAAAGATG<br>CAGAAATAA | 1 0 0 | 2 0<br>3 5 |
| 8 7 6 9<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 5 5<br>0 9<br>5 | 5 5<br>1 1<br>4 | TTACCCGTGCA<br>TGCACCTGT | 1 1 9 | 2 0<br>3 6 |
| 8 7 6 9<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 7<br>3 3<br>6 | 5 7<br>3 5<br>5 | ATATTAAATAC<br>AGTAAGGTT | 1 1 5 | 2 0<br>3 7 |
| 8 7 7 0<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 6 0<br>0 2<br>9 | 6 0<br>0 4<br>8 | CCATTCACTCC<br>TACTTTGT  | 6 6   | 2 0<br>3 8 |
| 8 7 7 0<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 2<br>7 9<br>9 | 6 2<br>8 1<br>8 | AAAGATAAAAA<br>TAGTGTCAG | 9 1   | 2 0<br>3 9 |
| 8 7 7 0<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 6 5<br>7 3<br>5 | 6 5<br>7 5<br>4 | CTCAAGTTTTT<br>CCAGATGAT | 5 5   | 2 0<br>4 0 |
| 8 7 7 0<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>0 6<br>8 | 6 7<br>0 8<br>7 | AGGTTTCTTAA<br>GTGGGATAC | 4 0   | 2 0<br>4 1 |
| 8 7 7 1<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 0<br>2 9<br>0 | 7 0<br>3 0<br>9 | GCTTAGAGACA<br>AATTAAGGG | 3 7   | 2 0<br>4 2 |
| 8 7 7 1<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>6 2<br>3 | 7 2<br>6 4<br>2 | TTATATATAAA<br>TTCGAAAGA | 1 5 8 | 2 0<br>4 3 |
| 8 7 7 1<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>9 4<br>2 | 7 3<br>9 6<br>1 | TCAGATCTGTT<br>TCCATTGCC | 3 1   | 2 0<br>4 4 |
| 8 7 7 1<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>8 2<br>3 | 7 5<br>8 4<br>2 | CAATTTCTAAT<br>TTTATAATG | 1 1 1 | 2 0<br>4 5 |
| 8 7 7 2<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>4 0<br>2 | 7 8<br>4 2<br>1 | ATTCCTCTAT<br>TATTCATA   | 4 7   | 2 0<br>4 6 |

【0 5 3 8】

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 2<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 3<br>0 9<br>4   | 8 3<br>1 1<br>3   | AATACAGTATA<br>CAGGCCAGT | 3 2   | 2 0<br>4 7 |
| 8 7 7 2<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 8 5<br>3 1<br>1   | 8 5<br>3 3<br>0   | CATTACCTTTC<br>TTGATTTAT | 8 5   | 2 0<br>4 8 |
| 8 7 7 2<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 8<br>2 5<br>6   | 8 8<br>2 7<br>5   | TTTCCTTTCCC<br>ATCTTCATG | 9 2   | 2 0<br>4 9 |
| 8 7 7 3<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>5 9<br>1   | 9 0<br>6 1<br>0   | GAGGACAAAAA<br>ATGATCTCT | 7 0   | 2 0<br>5 0 |
| 8 7 7 3<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 2<br>4 6<br>5   | 9 2<br>4 8<br>4   | CTAAATTTGTT<br>TTCTTATGA | 1 2 9 | 2 0<br>5 1 |
| 8 7 7 3<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>7 4<br>3   | 9 4<br>7 6<br>2   | ACCAGGGAGGC<br>AATATAGAA | 6 2   | 2 0<br>5 2 |
| 8 7 7 3<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 6<br>1 1<br>9   | 9 6<br>1 3<br>8   | CCACATGGAGA<br>AGCACCAAT | 6 2   | 2 0<br>5 3 |
| 8 7 7 4<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 9<br>0 4<br>7   | 9 9<br>0 6<br>6   | AAAGTCAATGA<br>AGGTAATCA | 5 6   | 2 0<br>5 4 |
| 8 7 7 4<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>1 6<br>7 0 | 1 0<br>1 6<br>8 9 | ATTAAGGCAAA<br>TACAAAGAT | 1 2 7 | 2 0<br>5 5 |
| 8 7 7 4<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>4 2<br>2 8 | 1 0<br>4 2<br>4 7 | GCTGCATTAAT<br>ATGGAGTAT | 4 7   | 2 0<br>5 6 |
| 8 7 7 4<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 0<br>9 2 | 1 0<br>6 1<br>1 1 | TGCCCTTCCAA<br>CTCAATCAC | 8 2   | 2 0<br>5 7 |
| 8 7 7 5<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>8 9<br>2 2 | 1 0<br>8 9<br>4 1 | TTATAGATAAA<br>ACTTGAAGA | 1 2 6 | 2 0<br>5 8 |
| 8 7 7 5<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 5<br>0 4 | 1 1<br>1 5<br>2 3 | ATGCTTTAAAC<br>TGTGATTGC | 7 2   | 2 0<br>5 9 |
| 8 7 7 5<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>3 4<br>9 9 | 1 1<br>3 5<br>1 8 | TTAAGATGATG<br>GGTTCTAGA | 7 7   | 2 0<br>6 0 |

【0 5 3 9】

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 5<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 1<br>1 8 | 1 1<br>6 1<br>3 7 | TGCAAGAAACA<br>CAAGTTGGA  | 1 0 2 | 2 0<br>6 1 |
| 8 7 7 5<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>8 3<br>7 3 | 1 1<br>8 3<br>9 2 | ATGCACAGGAA<br>ATCTTATTC  | 9 6   | 2 0<br>6 2 |
| 8 7 7 6<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>0 4<br>6 3 | 1 2<br>0 4<br>8 2 | ATATTGGAGAT<br>TAAAAGGGA  | 1 2 1 | 2 0<br>6 3 |
| 8 7 7 6<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 6<br>4 3 | 1 2<br>2 6<br>6 2 | TTTACAAACGA<br>CATAATCCT  | 1 1 7 | 2 0<br>6 4 |
| 8 7 7 6<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 2<br>8 0 | 1 2<br>6 2<br>9 9 | AGACCCAAATA<br>ACGATTTAA  | 5 5   | 2 0<br>6 5 |
| 8 7 7 6<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>8 6<br>8 3 | 1 2<br>8 7<br>0 2 | CCAAATCAAGA<br>GCTCACAAAC | 9 1   | 2 0<br>6 6 |
| 8 7 7 7<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>3 2<br>3 5 | 1 3<br>3 2<br>5 4 | TAGTACTTTTT<br>TTCCAATAC  | 6 5   | 2 0<br>6 7 |
| 8 7 7 7<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>6 9<br>5 5 | 1 3<br>6 9<br>7 4 | AGATATTCATG<br>CTCACAGAC  | 1 4 2 | 2 0<br>6 8 |
| 8 7 7 7<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 3<br>2 2 | 1 4<br>0 3<br>4 1 | TGTTGTCAGAG<br>AGCCACTAC  | 7 1   | 2 0<br>6 9 |
| 8 7 7 7<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 7<br>8 2 | 1 4<br>1 8<br>0 1 | GAAGCATTACA<br>AATTTTTTTT | 1 0 5 | 2 0<br>7 0 |
| 8 7 7 8<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 0<br>9 2 | 1 4<br>4 1<br>1 1 | CCAAAGTACAT<br>ACAATTCAA  | 6 1   | 2 0<br>7 1 |

【0 5 4 0】

10

20

30

40

50

## 【表 27-1】

表 27

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5'-10'-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位                 | 配列番号<br>2 終結部位                 | 配列 (5' から 3')            | LRR<br>K2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|---------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9                  | 82<br>07<br>8                  | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA | 29            | 22<br>2  |
| 8036<br>26 | N/<br>A        | N/<br>A        | 81<br>58<br>6<br>87<br>84<br>3 | 81<br>60<br>5<br>87<br>86<br>2 | ATAGTGTTTGA<br>AGGAATAGC | 50            | 17<br>88 |
| 8760<br>09 | 19<br>1        | 21<br>0        | 33<br>10                       | 33<br>29                       | TTTCCTTCCTG<br>GACATTGTT | 50            | 20<br>72 |
| 8760<br>33 | 73<br>8        | 75<br>7        | 18<br>63<br>7                  | 18<br>65<br>6                  | TAACGCACTTA<br>ACAATATCA | 31            | 20<br>73 |
| 8760<br>57 | 87<br>4        | 89<br>3        | 21<br>70<br>5                  | 21<br>72<br>4                  | TCATAGCTTCC<br>ACCACAATA | 74            | 20<br>74 |
| 8760<br>81 | 13<br>42       | 13<br>61       | 31<br>05<br>8                  | 31<br>07<br>7                  | CTTCCTTTGAT<br>GAAGAATGC | 39            | 20<br>75 |
| 8761<br>05 | 14<br>87       | 15<br>06       | 35<br>43<br>4                  | 35<br>45<br>3                  | CCACTTTCAGC<br>CACTTCAGG | 55            | 20<br>76 |
| 8761<br>29 | 18<br>65       | 18<br>84       | 52<br>77<br>9                  | 52<br>79<br>8                  | GAATCCATAGC<br>ACCTTCCAG | 62            | 20<br>77 |
| 8761<br>53 | 25<br>32       | 25<br>51       | 62<br>15<br>3                  | 62<br>17<br>2                  | TATACAAAATC<br>CTCCAAGGC | 71            | 20<br>78 |
| 8761<br>77 | 31<br>98       | 32<br>17       | 73<br>73<br>4                  | 73<br>75<br>3                  | TTCACATAGCT<br>GTTGTGGAA | 76            | 20<br>79 |

## 【0541】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 2<br>0 1 | 3 5<br>7 6 | 3 5<br>9 5 | 7 7<br>3 2<br>5   | 7 7<br>3 4<br>4   | GAAACTCTCCA<br>CTTTAGGAC  | 3 0   | 2 0<br>8 0 |
| 8 7 6 2<br>2 5 | 3 8<br>5 7 | 3 8<br>7 6 | 8 2<br>2 0<br>2   | 8 2<br>2 2<br>1   | AGATGCAGTTT<br>CTCTACTCT  | 4 3   | 8 1        |
| 8 7 6 2<br>4 9 | 4 3<br>2 0 | 4 3<br>3 9 | 8 7<br>2 2<br>4   | 8 7<br>2 4<br>3   | GGGATGAGTAC<br>TATAGAATT  | 4 4   | 2 0<br>8 1 |
| 8 7 6 2<br>7 3 | 4 7<br>5 5 | 4 7<br>7 4 | 9 2<br>1 7<br>8   | 9 2<br>1 9<br>7   | TTTCCGGTCAA<br>TTACGGGAA  | 4 8   | 2 0<br>8 2 |
| 8 7 6 2<br>9 7 | 5 0<br>7 7 | 5 0<br>9 6 | 9 8<br>2 2<br>5   | 9 8<br>2 4<br>4   | CAATCTGGAAT<br>TTTTCTAGG  | 6 7   | 2 0<br>8 3 |
| 8 7 6 3<br>2 1 | 5 5<br>2 2 | 5 5<br>4 1 | 1 0<br>0 5<br>1 1 | 1 0<br>0 5<br>3 0 | AGAGTTTCTCC<br>TTCACCACA  | 4 2   | 2 0<br>8 4 |
| 8 7 6 3<br>4 5 | 5 8<br>7 5 | 5 8<br>9 4 | N/<br>A           | N/<br>A           | AAAGCACCCACA<br>AGCTCTTGT | 1 8 * | 2 0<br>8 5 |
| 8 7 6 3<br>6 9 | 6 6<br>0 5 | 6 6<br>2 4 | 1 2<br>9 7<br>5 0 | 1 2<br>9 7<br>6 9 | CAAATGCTTGC<br>ATTCCTGCT  | 6 1   | 2 0<br>8 6 |
| 8 7 6 3<br>9 3 | 7 2<br>6 3 | 7 2<br>8 2 | 1 4<br>1 6<br>2 4 | 1 4<br>1 6<br>4 3 | TATTAGTCCAC<br>AGAGTTTTT  | 1 0 8 | 2 0<br>8 7 |
| 8 7 6 4<br>1 7 | 8 2<br>6 7 | 8 2<br>8 6 | 1 4<br>6 4<br>3 6 | 1 4<br>6 4<br>5 5 | GAAGTTGTGTA<br>AGATGCACT  | 8 3   | 2 0<br>8 8 |
| 8 7 6 4<br>4 1 | 9 0<br>8 4 | 9 1<br>0 3 | 1 4<br>7 2<br>5 3 | 1 4<br>7 2<br>7 2 | GAGCTCTATTA<br>TATATGATT  | 6 8   | 2 0<br>8 9 |
| 8 7 6 4<br>6 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 5 0<br>7 8        | 5 0<br>9 7        | TTATCTAGACC<br>CTGCAGACC  | 1 0 5 | 2 0<br>9 0 |
| 8 7 6 4<br>8 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 2<br>6 2        | 7 2<br>8 1        | GAAGGAAAAAT<br>ACTACTTTT  | 9 2   | 2 0<br>9 1 |
| 8 7 6 5<br>1 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 9 7<br>5 6        | 9 7<br>7 5        | AGTTTTAGAGG<br>TTGTACCAA  | 6 2   | 2 0<br>9 2 |
| 8 7 6 5<br>3 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 2<br>7 7<br>2   | 1 2<br>7 9<br>1   | GTAGTGGGCCG<br>GTGGCCGTT  | 7 7   | 2 0<br>9 3 |
| 8 7 6 5        | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 5               | 1 5               | GCTTAATTGCT               | 4 8   | 2 0        |

【0 5 4 2】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 6 1            | A       | A       | 4 5<br>5        | 4 7<br>4        | CTACAGTCC                 |       | 9 4        |
| 8 7 6 5<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 7<br>4 7<br>2 | 1 7<br>4 9<br>1 | ATCCTAATTGT<br>CATCGAAAG  | 9 9   | 2 0<br>9 5 |
| 8 7 6 6<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>7 8<br>3 | 1 9<br>8 0<br>2 | ATAAAATACAT<br>ATTGTCTAA  | 9 7   | 2 0<br>9 6 |
| 8 7 6 6<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 2 2<br>0 5<br>3 | 2 2<br>0 7<br>2 | TATAGAACTAC<br>ATCTATAAA  | 1 0 3 | 2 0<br>9 7 |
| 8 7 6 6<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>2 4<br>5 | 2 5<br>2 6<br>4 | TACAAGTTGCT<br>ACAATGGAG  | 6 9   | 2 0<br>9 8 |
| 8 7 6 6<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 2 7<br>6 3<br>6 | 2 7<br>6 5<br>5 | ATGTCATGTCT<br>GTGACACAC  | 6 5   | 2 0<br>9 9 |
| 8 7 6 7<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>1 5<br>9 | 3 0<br>1 7<br>8 | TTATGATGTTT<br>GAATGGCAC  | 1 0 8 | 2 1<br>0 0 |
| 8 7 6 7<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>2 7<br>9 | 3 2<br>2 9<br>8 | ATTTTTTGGCC<br>TCTAAAAAT  | 1 0 9 | 2 1<br>0 1 |
| 8 7 6 7<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>6 8<br>1 | 3 3<br>7 0<br>0 | CCCAGCAAATG<br>CTGCTGGTC  | 9 6   | 2 1<br>0 2 |
| 8 7 6 7<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>0 8<br>7 | 3 6<br>1 0<br>6 | TGTGCCAATTA<br>TTTTTTTTTA | 8 4   | 2 1<br>0 3 |
| 8 7 6 8<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>2 3<br>7 | 3 8<br>2 5<br>6 | AATACAGACAT<br>AGGTGTTTT  | 8 6   | 2 1<br>0 4 |
| 8 7 6 8<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>1 4<br>8 | 4 0<br>1 6<br>7 | TTCTTAAAGAA<br>TTTCACATT  | 1 1 1 | 2 1<br>0 5 |
| 8 7 6 8<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 4 2<br>1 5<br>7 | 4 2<br>1 7<br>6 | TTTCACTTCCC<br>ACATCCCCA  | 9 1   | 2 1<br>0 6 |
| 8 7 6 8<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>6 6<br>5 | 4 5<br>6 8<br>4 | CACAGCACTTA<br>CTTGCTCTC  | 4 5   | 2 1<br>0 7 |
| 8 7 6 8        | N/<br>A | N/<br>A | 4 8             | 4 8             | AATTCCAGGAA               | 9 8   | 2 1        |

【0 5 4 3】

10

20

30

40

50



【表 2 7 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 9 7            | A       | A       | 0 4<br>8        | 0 6<br>7        | CCACAAACT                 |       | 0 8        |
| 8 7 6 9<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 4 9<br>9 7<br>5 | 4 9<br>9 9<br>4 | TCAGTACAGGT<br>TAATGATGA  | 6 3   | 2 1<br>0 9 |
| 8 7 6 9<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>1 7<br>4 | 5 2<br>1 9<br>3 | CAGCTTCATGT<br>AATAGGTTT  | 4 4   | 2 1<br>1 0 |
| 8 7 6 9<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 5 5<br>2 4<br>1 | 5 5<br>2 6<br>0 | CCTCTAATATT<br>ACATATTAA  | 1 1 1 | 2 1<br>1 1 |
| 8 7 6 9<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 5 7<br>3 7<br>2 | 5 7<br>3 9<br>1 | AATCCATAGGC<br>AAGTGGGAT  | 6 3   | 2 1<br>1 2 |
| 8 7 7 0<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 0<br>5 3<br>0 | 6 0<br>5 4<br>9 | ACCATTTCTCC<br>TCCCGGCTC  | 8 3   | 2 1<br>1 3 |
| 8 7 7 0<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 6 2<br>8 0<br>0 | 6 2<br>8 1<br>9 | AAAAGATAAAA<br>ATAGTGTC A | 1 3 6 | 2 1<br>1 4 |
| 8 7 7 0<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 6 5<br>8 0<br>2 | 6 5<br>8 2<br>1 | TTCCTTGACCC<br>ATCACTTTA  | 8 7   | 2 1<br>1 5 |
| 8 7 7 0<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>0 6<br>9 | 6 7<br>0 8<br>8 | AAGGTTTCTTA<br>AGTGGGATA  | 6 0   | 2 1<br>1 6 |
| 8 7 7 1<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 0<br>2 9<br>9 | 7 0<br>3 1<br>8 | TGGCCTTCTGC<br>TTAGAGACA  | 3 6   | 2 1<br>1 7 |
| 8 7 7 1<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>6 4<br>3 | 7 2<br>6 6<br>2 | ACTACTTTTTA<br>TAACTAAAT  | 1 5 0 | 2 1<br>1 8 |
| 8 7 7 1<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>9 4<br>3 | 7 3<br>9 6<br>2 | ATCAGATCTGT<br>TTCCATTGC  | 3 6   | 2 1<br>1 9 |
| 8 7 7 1<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>0 1<br>4 | 7 6<br>0 3<br>3 | TTTGAATTAAT<br>GATTTAACA  | 1 2 8 | 2 1<br>2 0 |
| 8 7 7 2<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>4 7<br>7 | 7 8<br>4 9<br>6 | GAATTCCTGTT<br>TATTGTCAT  | 6 4   | 2 1<br>2 1 |
| 8 7 7 2        | N/<br>A | N/<br>A | 8 3             | 8 3             | AGCTGAAAAAC               | 1 1 2 | 2 1        |

【0 5 4 4】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 4 0            | A       | A       | 1 0<br>9          | 1 2<br>8          | AAGTAATAC                 |       | 2 2        |
| 8 7 7 2<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 8 5<br>4 2<br>5   | 8 5<br>4 4<br>4   | AATTAGAGAAA<br>AAGACTAAA  | 1 1 7 | 2 1<br>2 3 |
| 8 7 7 2<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 8<br>3 9<br>5   | 8 8<br>4 1<br>4   | AAGAAAAGAAC<br>AACTGTCCT  | 7 5   | 2 1<br>2 4 |
| 8 7 7 3<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>5 9<br>2   | 9 0<br>6 1<br>1   | AGAGGACAAAA<br>AATGATCTC  | 8 6   | 2 1<br>2 5 |
| 8 7 7 3<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 2<br>5 9<br>1   | 9 2<br>6 1<br>0   | ACATTATGAAT<br>GTCATTTGA  | 1 1 1 | 2 1<br>2 6 |
| 8 7 7 3<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>8 1<br>9   | 9 4<br>8 3<br>8   | TCCTGATTAAAC<br>ATTCTTTAA | 7 6   | 2 1<br>2 7 |
| 8 7 7 3<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 6<br>2 1<br>8   | 9 6<br>2 3<br>7   | ATCTGCTTCAT<br>TTCTCTTGG  | 6 0   | 2 1<br>2 8 |
| 8 7 7 4<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 9<br>0 6<br>6   | 9 9<br>0 8<br>5   | GCAAATGATTT<br>TACTGCTTA  | 5 2   | 2 1<br>2 9 |
| 8 7 7 4<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>1 6<br>9 6 | 1 0<br>1 7<br>1 5 | CTTATTTGCCT<br>CCCATATCC  | 1 1 2 | 2 1<br>3 0 |
| 8 7 7 4<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>4 2<br>6 0 | 1 0<br>4 2<br>7 9 | TTTTTAAAGCC<br>CTTCTCTAT  | 1 1 0 | 2 1<br>3 1 |
| 8 7 7 4<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 1<br>2 9 | 1 0<br>6 1<br>4 8 | CTACACTTCCA<br>ACTTTGTGT  | 9 7   | 2 1<br>3 2 |
| 8 7 7 5<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>8 9<br>5 8 | 1 0<br>8 9<br>7 7 | GAAACCTGTAA<br>GAGACAGTC  | 1 1 1 | 2 1<br>3 3 |
| 8 7 7 5<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 5<br>2 4 | 1 1<br>1 5<br>4 3 | GTGTGATGTTA<br>AATTGATTC  | 5 8   | 2 1<br>3 4 |
| 8 7 7 5<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>3 5<br>2 9 | 1 1<br>3 5<br>4 8 | CATTTTTATAG<br>AAGGCAGAT  | 6 8   | 2 1<br>3 5 |
| 8 7 7 5        | N/<br>A | N/<br>A | 1 1               | 1 1               | ACTCTCCTACT               | 6 9   | 2 1        |

【0 5 4 5】

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 7 6            | A       | A       | 6 2<br>1 4        | 6 2<br>3 3        | AGACTGTAA                |       | 3 6        |
| 8 7 7 6<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>8 7<br>7 3 | 1 1<br>8 7<br>9 2 | ATTCTCTTCTT<br>TTTATTCAG | 6 4   | 2 1<br>3 7 |
| 8 7 7 6<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>0 5<br>1 9 | 1 2<br>0 5<br>3 8 | ATTAGGCCCTG<br>GGTTTCTGA | 8 7   | 2 1<br>3 8 |
| 8 7 7 6<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 8<br>0 4 | 1 2<br>2 8<br>2 3 | AAGATAAAACA<br>TATCCCTAA | 8 3   | 2 1<br>3 9 |
| 8 7 7 6<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 3<br>7 8 | 1 2<br>6 3<br>9 7 | TTTATGTAAAT<br>TTACTTGTC | 1 0 8 | 2 1<br>4 0 |
| 8 7 7 6<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>8 7<br>5 8 | 1 2<br>8 7<br>7 7 | TAAAGTCATTA<br>TAGTTGTAC | 8 3   | 2 1<br>4 1 |
| 8 7 7 7<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>3 2<br>5 8 | 1 3<br>3 2<br>7 7 | AAAAAACAGGC<br>TTCACATTT | 1 2 7 | 2 1<br>4 2 |
| 8 7 7 7<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>7 0<br>1 5 | 1 3<br>7 0<br>3 4 | ATCTCTATAAG<br>GAAACCTGA | 1 2 0 | 2 1<br>4 3 |
| 8 7 7 7<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 4<br>1 2 | 1 4<br>0 4<br>3 1 | TTTAACAATCA<br>TTAGTATAT | 8 8   | 2 1<br>4 4 |
| 8 7 7 7<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 8<br>8 4 | 1 4<br>1 9<br>0 3 | GAGAACATTCT<br>TTGTAATAC | 6 6   | 2 1<br>4 5 |
| 8 7 7 8<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 2<br>8 8 | 1 4<br>4 3<br>0 7 | TGAGAAGAACT<br>GGATGTTCA | 6 5   | 2 1<br>4 6 |

【0 5 4 6】

10

20

30

40

50

【表 28-1】

表 28

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5'-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位                 | 配列番号<br>2 終結部位                 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9                  | 82<br>07<br>8                  | GCTCATATCTAA<br>AGACCGCA  | 38            | 22<br>2  |
| 7806<br>19 | N/<br>A        | N/<br>A        | 81<br>58<br>7<br>87<br>84<br>4 | 81<br>60<br>6<br>87<br>86<br>3 | CATAGTGTTTGA<br>AGGAATAG  | 91            | 66<br>9  |
| 8760<br>10 | 30<br>4        | 32<br>3        | 36<br>95                       | 37<br>14                       | AGACGATCAACA<br>GAGGCACA  | 56            | 21<br>47 |
| 8760<br>34 | 74<br>0        | 75<br>9        | 18<br>63<br>9                  | 18<br>65<br>8                  | GTTAACGCACTT<br>AACCAATAT | 46            | 21<br>48 |
| 8760<br>58 | 87<br>5        | 89<br>4        | 21<br>70<br>6                  | 21<br>72<br>5                  | TTCATAGCTTCC<br>ACCACAAT  | 72            | 21<br>49 |
| 8760<br>82 | 14<br>03       | 14<br>22       | N/<br>A                        | N/<br>A                        | TTTCTGAAATTA<br>ACATTTTG  | 88            | 21<br>50 |
| 8761<br>06 | 14<br>89       | 15<br>08       | 35<br>43<br>6                  | 35<br>45<br>5                  | AGCCACTTTCAG<br>CCTTCA    | 41            | 21<br>51 |
| 8761<br>30 | 18<br>67       | 18<br>86       | 52<br>78<br>1                  | 52<br>80<br>0                  | CTGAATCCATAG<br>CACCTTCC  | 55            | 21<br>52 |
| 8761<br>54 | 25<br>37       | 25<br>56       | 62<br>15<br>8                  | 62<br>17<br>7                  | TTTCCTATACAA<br>AATCCTCC  | 55            | 21<br>53 |
| 8761<br>78 | 32<br>12       | 32<br>31       | N/<br>A                        | N/<br>A                        | AAACTCTTCAGA<br>GTTTCACA  | 108           | 21<br>54 |
| 8762<br>02 | 36<br>15       | 36<br>34       | N/<br>A                        | N/<br>A                        | CAAGAAAGGCAT<br>AGCAGCAA  | 77            | 21<br>55 |

【0547】

10

20

30

40

50

【表 28-2】

|                |            |            |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 2<br>2 6 | 3 8<br>5 8 | 3 8<br>7 7 | 8 2<br>2 0<br>3   | 8 2<br>2 2<br>2   | AAGATGCAGTTT<br>CTCTACTC | 1 0 5 | 2 1<br>5 6 |
| 8 7 6 2<br>5 0 | 4 3<br>8 3 | 4 4<br>0 2 | 8 7<br>2 8<br>7   | 8 7<br>3 0<br>6   | TTCAGCCTGTCC<br>CTTGCTGA | 9 1   | 2 1<br>5 7 |
| 8 7 6 2<br>7 4 | 4 7<br>5 7 | 4 7<br>7 6 | 9 2<br>1 8<br>0   | 9 2<br>1 9<br>9   | CGTTTCCGGTCA<br>ATTACGGG | 3 2   | 2 1<br>5 8 |
| 8 7 6 2<br>9 8 | 5 1<br>5 1 | 5 1<br>7 0 | 9 9<br>1 5<br>7   | 9 9<br>1 7<br>6   | GGGAAGCTCTAT<br>CACAGGCC | 3 1   | 2 1<br>5 9 |
| 8 7 6 3<br>2 2 | 5 5<br>4 3 | 5 5<br>6 2 | 1 0<br>0 5<br>3 2 | 1 0<br>0 5<br>5 1 | TATAATGCCCAT<br>TTCTTCAA | 9 9   | 2 1<br>6 0 |
| 8 7 6 3<br>4 6 | 5 8<br>8 0 | 5 8<br>9 9 | 1 1<br>3 0<br>7 7 | 1 1<br>3 0<br>9 6 | GTGGCAAAGCAC<br>CACAAGCT | 3 5   | 2 1<br>6 1 |
| 8 7 6 3<br>7 0 | 6 6<br>0 6 | 6 6<br>2 5 | 1 2<br>9 7<br>5 1 | 1 2<br>9 7<br>7 0 | CCAAATGCTTGC<br>ATTCCTGC | 7 3   | 2 1<br>6 2 |
| 8 7 6 3<br>9 4 | 7 3<br>2 4 | 7 3<br>4 3 | 1 4<br>2 9<br>7 2 | 1 4<br>2 9<br>9 1 | TTTTGTGTTTTG<br>ATTCCTTG | 6 5   | 2 1<br>6 3 |
| 8 7 6 4<br>1 8 | 8 3<br>0 8 | 8 3<br>2 7 | 1 4<br>6 4<br>7 7 | 1 4<br>6 4<br>9 6 | TTTCATTAGTAC<br>TTTAAATG | 1 2 0 | 2 1<br>6 4 |
| 8 7 6 4<br>4 2 | 9 1<br>3 1 | 9 1<br>5 0 | 1 4<br>7 3<br>0 0 | 1 4<br>7 3<br>1 9 | AAATTGCAAATA<br>CAAAGTAA | 1 3 7 | 2 1<br>6 5 |
| 8 7 6 4<br>6 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 5 1<br>0 3        | 5 1<br>2 2        | CTGGGTTGTCAA<br>GTATAGCA | 8 1   | 2 1<br>6 6 |
| 8 7 6 4<br>9 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 4<br>6 9        | 7 4<br>8 8        | TATCATGTTAAA<br>TGGCATCT | 5 6   | 2 1<br>6 7 |
| 8 7 6 5<br>1 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 9 8<br>3 4        | 9 8<br>5 3        | CATATAATTTCT<br>AAATTATG | 1 2 6 | 2 1<br>6 8 |
| 8 7 6 5<br>3 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 2<br>9 0<br>0   | 1 2<br>9 1<br>9   | GTTGATATATTA<br>AAATATAG | 1 0 1 | 2 1<br>6 9 |
| 8 7 6 5<br>6 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 5<br>4 8<br>2   | 1 5<br>5 0<br>1   | ATTCTCATCTAG<br>AATGCAAA | 9 3   | 2 1<br>7 0 |

【0548】

10

20

30

40

50

【表 28-3】

|                |         |         |                                                                                                                |                                                                                                                |                                            |       |            |
|----------------|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 5<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 7<br>6 9<br>2                                                                                                | 1 7<br>7 1<br>1                                                                                                | T A C T C T A C A T T T<br>A T A G T C A T | 1 1 7 | 2 1<br>7 1 |
| 8 7 6 6<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>8 6<br>5                                                                                                | 1 9<br>8 8<br>4                                                                                                | G A A G G C T C A C A C<br>C T T C A G A T | 7 2   | 2 1<br>7 2 |
| 8 7 6 6<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 2 2<br>1 8<br>6                                                                                                | 2 2<br>2 0<br>5                                                                                                | T A T A C A A C A T T T<br>A A G T T G G A | 9 5   | 2 1<br>7 3 |
| 8 7 6 6<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>6 5<br>0<br>2 5<br>6 8<br>0<br>2 5<br>7 1<br>0<br>2 5<br>7 4<br>0<br>2 5<br>8 0<br>4<br>2 5<br>8 6<br>8 | 2 5<br>6 6<br>9<br>2 5<br>6 9<br>9<br>2 5<br>7 2<br>9<br>2 5<br>7 5<br>9<br>2 5<br>8 2<br>3<br>2 5<br>8 8<br>7 | C A T C T G T G T A T A<br>A A T A T G T A | 8 5   | 2 1<br>7 4 |
| 8 7 6 6<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 2 7<br>6 4<br>9                                                                                                | 2 7<br>6 6<br>8                                                                                                | C T G A T T C C C T C T<br>C A T G T C A T | 6 3   | 2 1<br>7 5 |
| 8 7 6 7<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>2 0<br>1                                                                                                | 3 0<br>2 2<br>0                                                                                                | A C T C C T T G C T A C<br>A G C T T G T A | 4 0   | 2 1<br>7 6 |
| 8 7 6 7<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>4 6<br>0                                                                                                | 3 2<br>4 7<br>9                                                                                                | G G T G A G A T G A A A<br>A A G G A G G A | 6 4   | 2 1<br>7 7 |
| 8 7 6 7<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>6 9<br>7                                                                                                | 3 3<br>7 1<br>6                                                                                                | C T G T T T A T C A A G<br>T T C C C C C A | 6 1   | 2 1<br>7 8 |
| 8 7 6 7<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>1 0<br>4                                                                                                | 3 6<br>1 2<br>3                                                                                                | G T T T T C A C T G C A<br>A C T T C T G T | 7 3   | 2 1<br>7 9 |

【0549】

10

20

30

40

50

【表 28-4】

|            |         |         |               |               |                          |     |          |
|------------|---------|---------|---------------|---------------|--------------------------|-----|----------|
| 8768<br>02 | N/<br>A | N/<br>A | 38<br>25<br>2 | 38<br>27<br>1 | TAAATGTGTTGG<br>ATGAATAC | 104 | 21<br>80 |
| 8768<br>26 | N/<br>A | N/<br>A | 40<br>28<br>0 | 40<br>29<br>9 | TAGAGTTTCATA<br>TCCCTTTG | 58  | 21<br>81 |
| 8768<br>50 | N/<br>A | N/<br>A | 42<br>24<br>7 | 42<br>26<br>6 | GAGTGGATTTAT<br>GTTACTGG | 35  | 21<br>82 |
| 8768<br>74 | N/<br>A | N/<br>A | 45<br>67<br>1 | 45<br>69<br>0 | CCACATCACAGC<br>ACTTACTT | 60  | 21<br>83 |
| 8768<br>98 | N/<br>A | N/<br>A | 48<br>09<br>2 | 48<br>11<br>1 | CATAGTCTGTAG<br>GTAGTAGT | 54  | 21<br>84 |
| 8769<br>22 | N/<br>A | N/<br>A | 50<br>20<br>9 | 50<br>22<br>8 | CGTTAATAATTT<br>TCAAACAA | 145 | 21<br>85 |
| 8769<br>46 | N/<br>A | N/<br>A | 52<br>27<br>5 | 52<br>29<br>4 | CTTGACCAGTAA<br>AACGCAAT | 72  | 21<br>86 |
| 8769<br>70 | N/<br>A | N/<br>A | 55<br>35<br>9 | 55<br>37<br>8 | CAGAGTCTGTCC<br>TCTTCACT | 79  | 21<br>87 |
| 8769<br>94 | N/<br>A | N/<br>A | 57<br>49<br>0 | 57<br>50<br>9 | GTTTATGTGATT<br>TTAATTCA | 60  | 21<br>88 |
| 8770<br>18 | N/<br>A | N/<br>A | 60<br>77<br>4 | 60<br>79<br>3 | AAGCACTACAGA<br>GCTCTGAT | 75  | 21<br>89 |
| 8770<br>42 | N/<br>A | N/<br>A | 63<br>00<br>4 | 63<br>02<br>3 | CTGACCAAACT<br>GGTGTTTT  | 131 | 21<br>90 |
| 8770<br>66 | N/<br>A | N/<br>A | 65<br>86<br>1 | 65<br>88<br>0 | TTTCCTGGAATA<br>TTAACCAT | 57  | 21<br>91 |
| 8770<br>90 | N/<br>A | N/<br>A | 67<br>07<br>1 | 67<br>09<br>0 | AAAAGGTTTCTT<br>AAGTGGGA | 70  | 21<br>92 |
| 8771<br>14 | N/<br>A | N/<br>A | 70<br>30<br>0 | 70<br>31<br>9 | CTGGCCTTCTGC<br>TTAGAGAC | 55  | 21<br>93 |

【0550】

10

20

30

40

50

【表 28-5】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 1<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>6 6<br>4   | 7 2<br>6 8<br>3   | ATATAATTTCTC<br>ATTAACCA | 7 9   | 2 1<br>9 4 |
| 8 7 7 1<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>9 4<br>5   | 7 3<br>9 6<br>4   | TAATCAGATCTG<br>TTTCCATT | 5 2   | 2 1<br>9 5 |
| 8 7 7 1<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>0 1<br>6   | 7 6<br>0 3<br>5   | TATTTGAATTAA<br>TGATTTAA | 1 5 5 | 2 1<br>9 6 |
| 8 7 7 2<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>5 0<br>7   | 7 8<br>5 2<br>6   | TATTCTCTATGA<br>AGGAAGAT | 7 2   | 2 1<br>9 7 |
| 8 7 7 2<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 8 3<br>2 2<br>9   | 8 3<br>2 4<br>8   | GACAAACAAATT<br>ATCAATTT | 7 0   | 2 1<br>9 8 |
| 8 7 7 2<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 6<br>4 9<br>0   | 8 6<br>5 0<br>9   | TCTTTTACATGT<br>CACACTAT | 1 1 6 | 2 1<br>9 9 |
| 8 7 7 2<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 8<br>4 5<br>9   | 8 8<br>4 7<br>8   | TGTTGATATTTG<br>CTTTCCGT | 4 5   | 2 2<br>0 0 |
| 8 7 7 3<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>6 0<br>5   | 9 0<br>6 2<br>4   | TGAAAAATAAAT<br>GAGAGGAC | 1 0 7 | 2 2<br>0 1 |
| 8 7 7 3<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 2<br>7 6<br>3   | 9 2<br>7 8<br>2   | GAGAATTTTCAT<br>CTTTGAGA | 4 2   | 2 2<br>0 2 |
| 8 7 7 3<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>8 9<br>4   | 9 4<br>9 1<br>3   | TTATTTGTCCCC<br>ATACATGA | 1 0 2 | 2 2<br>0 3 |
| 8 7 7 3<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 6<br>2 7<br>5   | 9 6<br>2 9<br>4   | GTAGCAGAATTA<br>ATATTTTT | 5 9   | 2 2<br>0 4 |
| 8 7 7 4<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 9<br>0 7<br>9   | 9 9<br>0 9<br>8   | CCAACCTTGTTG<br>AGCAAATG | 1 0 9 | 2 2<br>0 5 |
| 8 7 7 4<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>1 7<br>1 0 | 1 0<br>1 7<br>2 9 | CACCTGAAAAC<br>GTCTTATT  | 1 2 3 | 2 2<br>0 6 |
| 8 7 7 4<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>4 8<br>2 5 | 1 0<br>4 8<br>4 4 | ACTGGAATCAGA<br>AATAGAAT | 1 1 9 | 2 2<br>0 7 |

【0 5 5 1】

10

20

30

40

50



【表 28-6】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 4<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 4<br>2 1 | 1 0<br>6 4<br>4 0 | AATTAAGCTGTC<br>CAAGCGAA | 1 5 0 | 2 2<br>0 8 |
| 8 7 7 5<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>9 3<br>3 1 | 1 0<br>9 3<br>5 0 | TGAATGTGAAGA<br>ATGCCCAT | 9 7   | 2 2<br>0 9 |
| 8 7 7 5<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 5<br>3 0 | 1 1<br>1 5<br>4 9 | TAGCTTGTGTGA<br>TGTAAAT  | 5 6   | 2 2<br>1 0 |
| 8 7 7 5<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>3 5<br>9 6 | 1 1<br>3 6<br>1 5 | GACTCATCTTTC<br>CTCATTGG | 5 2   | 2 2<br>1 1 |
| 8 7 7 5<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 2<br>1 6 | 1 1<br>6 2<br>3 5 | TGACTCTCCTAC<br>TAGACTGT | 6 6   | 2 2<br>1 2 |
| 8 7 7 6<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>8 7<br>7 4 | 1 1<br>8 7<br>9 3 | CATTCTCTTCTT<br>TTTATTCA | 6 0   | 2 2<br>1 3 |
| 8 7 7 6<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>0 5<br>2 4 | 1 2<br>0 5<br>4 3 | AAAAGATTAGGC<br>CCTGGGTT | 7 1   | 2 2<br>1 4 |
| 8 7 7 6<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 8<br>8 8 | 1 2<br>2 9<br>0 7 | ATTATACATTTC<br>CTTAGAAT | 1 4 2 | 2 2<br>1 5 |
| 8 7 7 6<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 3<br>8 0 | 1 2<br>6 3<br>9 9 | TATTTATGTAAA<br>TTTACTTG | 1 1 5 | 2 2<br>1 6 |
| 8 7 7 6<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>8 8<br>6 4 | 1 2<br>8 8<br>8 3 | ATTTTTACTGTG<br>GACATAAA | 9 6   | 2 2<br>1 7 |
| 8 7 7 7<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>3 2<br>6 3 | 1 3<br>3 2<br>8 2 | GGTACAAAAAAC<br>AGGCTTCA | 5 5   | 2 2<br>1 8 |
| 8 7 7 7<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>7 0<br>3 2 | 1 3<br>7 0<br>5 1 | AACAAAGATGAT<br>GAACGATC | 1 3 4 | 2 2<br>1 9 |
| 8 7 7 7<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 4<br>9 2 | 1 4<br>0 5<br>1 1 | ATGAATGAACAA<br>CGAGGAAT | 1 4 5 | 2 2<br>2 0 |
| 8 7 7 7<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 9<br>5 5 | 1 4<br>1 9<br>7 4 | TGTGACAGAACT<br>ATGTCAA  | 8 7   | 2 2<br>2 1 |

【0552】

【表 28-7】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 8<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 3<br>0 4 | 1 4<br>4 3<br>2 3 | AATATAGCATAG<br>TAATTGAG | 1 0 9 | 2 2<br>2 2 |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|

【0553】

10

20

30

40

50

## 【表 29 - 1】

表 29

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3' )            | LRR<br>K2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|---------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9  | 82<br>07<br>8  | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA  | 32            | 22<br>2  |
| 8036<br>27 | N/<br>A        | N/<br>A        | 81<br>58<br>8  | 81<br>60<br>7  | CCATAGTGTTT<br>GAAGGAATA  | 47            | 17<br>89 |
| 8760<br>11 | 30<br>9        | 32<br>8        | 37<br>00       | 37<br>19       | GTCCAAGACGA<br>TCAACAGAG  | 47            | 22<br>23 |
| 8760<br>35 | 79<br>7        | 81<br>6        | 18<br>69<br>6  | 18<br>71<br>5  | AGGGAATGTAA<br>ACAATGCAG  | 41            | 22<br>24 |
| 8760<br>59 | 87<br>6        | 89<br>5        | 21<br>70<br>7  | 21<br>72<br>6  | TTTCATAGCTT<br>CCACCACAA  | 59            | 22<br>25 |
| 8760<br>83 | 14<br>08       | 14<br>27       | N/<br>A        | N/<br>A        | GTATTTTTTCTG<br>AAATTAACA | 87            | 22<br>26 |
| 8761<br>07 | 14<br>90       | 15<br>09       | 35<br>43<br>7  | 35<br>45<br>6  | CAGCCACTTTC<br>AGCCACTTC  | 49            | 22<br>27 |
| 8761<br>31 | 19<br>52       | 19<br>71       | 52<br>99<br>2  | 53<br>01<br>1  | TTCTTTGTAAT<br>CAAGTATCC  | 110           | 22<br>28 |
| 8761<br>55 | 25<br>58       | 25<br>77       | 62<br>17<br>9  | 62<br>19<br>8  | CCAAGCCAAGA<br>AGGTTCAAC  | 51            | 22<br>29 |

## 【0554】

10

20

30

40

50

【表 29 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                            |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|----------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 1<br>7 9 | 3 2<br>1 4 | 3 2<br>3 3 | N/<br>A           | N/<br>A           | TCAAAC TCTTC<br>AGAGTTTCA  | 9 7   | 2 2<br>3 0 |
| 8 7 6 2<br>0 3 | 3 6<br>2 0 | 3 6<br>3 9 | 8 0<br>9 0<br>0   | 8 0<br>9 1<br>9   | GGAGGCAAGAA<br>AGGCATAGC   | 4 6   | 2 2<br>3 1 |
| 8 7 6 2<br>2 7 | 3 8<br>6 0 | 3 8<br>7 9 | 8 2<br>2 0<br>5   | 8 2<br>2 2<br>4   | GAAAGATGCAG<br>TTTCTCTAC   | 5 9   | 2 2<br>3 2 |
| 8 7 6 2<br>5 1 | 4 3<br>8 8 | 4 4<br>0 7 | 8 7<br>2 9<br>2   | 8 7<br>3 1<br>1   | TCAAAC TTCAGC<br>CTGTCCCTT | 1 0 5 | 2 2<br>3 3 |
| 8 7 6 2<br>7 5 | 4 7<br>8 1 | 4 8<br>0 0 | 9 2<br>2 0<br>4   | 9 2<br>2 2<br>3   | TTTTCTCTCAC<br>TAGTTGTAA   | 4 8   | 2 2<br>3 4 |
| 8 7 6 2<br>9 9 | 5 1<br>9 1 | 5 2<br>1 0 | 9 9<br>1 9<br>7   | 9 9<br>2 1<br>6   | TTTCATATAGT<br>CGGATGATA   | 7 2   | 2 2<br>3 5 |
| 8 7 6 3<br>2 3 | 5 5<br>6 6 | 5 5<br>8 5 | 1 0<br>0 5<br>5 5 | 1 0<br>0 5<br>7 4 | GTTCTTCACCA<br>TCATTAAAA   | 6 1   | 2 2<br>3 6 |
| 8 7 6 3<br>4 7 | 5 9<br>7 9 | 5 9<br>9 8 | 1 1<br>3 1<br>7 6 | 1 1<br>3 1<br>9 5 | AAGCAGGCGAT<br>CCAAGGAAC   | 1 1 2 | 2 2<br>3 7 |
| 8 7 6 3<br>7 1 | 6 6<br>4 5 | 6 6<br>6 4 | 1 2<br>9 7<br>9 0 | 1 2<br>9 8<br>0 9 | AAATGAGAGCT<br>GTCCTCTGT   | 7 1   | 2 2<br>3 8 |
| 8 7 6 3<br>9 5 | 7 3<br>5 4 | 7 3<br>7 3 | 1 4<br>3 0<br>0 2 | 1 4<br>3 0<br>2 1 | AGAGGGTTTTC<br>ACTCTCCA    | 6 0   | 2 2<br>3 9 |
| 8 7 6 4<br>1 9 | 8 3<br>1 3 | 8 3<br>3 2 | 1 4<br>6 4<br>8 2 | 1 4<br>6 5<br>0 1 | TGTTTTTTTCAT<br>TAGTACTTT  | 9 1   | 2 2<br>4 0 |
| 8 7 6 4<br>4 3 | 9 1<br>7 0 | 9 1<br>8 9 | 1 4<br>7 3<br>3 9 | 1 4<br>7 3<br>5 8 | AATATGGTATT<br>CATTTTTTT   | 1 0 0 | 2 2<br>4 1 |
| 8 7 6 4<br>6 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 5 1<br>6 1        | 5 1<br>8 0        | ATGCTCAGGCT<br>TGGGCAATT   | 6 4   | 2 2<br>4 2 |
| 8 7 6 4<br>9 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 4<br>7 4        | 7 4<br>9 3        | TGGAATATCAT<br>GTTAAATGG   | 6 5   | 2 2<br>4 3 |
| 8 7 6 5<br>1 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 0<br>5 1<br>9   | 1 0<br>5 3<br>8   | AAATAAATACT<br>CAAGGCCAT   | 8 8   | 2 2<br>4 4 |

【0 5 5 5】

10

20

30

40

50

【表 2 9 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 5<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>0 0<br>3 | 1 3<br>0 2<br>2 | TATTTTCACCC<br>AACTCCATA  | 1 2 6 | 2 2<br>4 5 |
| 8 7 6 5<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 5<br>4 8<br>7 | 1 5<br>5 0<br>6 | TTTGCAATTCTC<br>ATCTAGAAT | 1 0 8 | 2 2<br>4 6 |
| 8 7 6 5<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 7<br>7 4<br>2 | 1 7<br>7 6<br>1 | CCCCTGAGTCC<br>TGGAGAACC  | 9 9   | 2 2<br>4 7 |
| 8 7 6 6<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>8 8<br>9 | 1 9<br>9 0<br>8 | ATTGGGTTTTTA<br>CTCTGCCTA | 4 1   | 2 2<br>4 8 |
| 8 7 6 6<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 2 2<br>4 4<br>3 | 2 2<br>4 6<br>2 | CCACATGCAAA<br>AATATTTCT  | 5 7   | 2 2<br>4 9 |
| 8 7 6 6<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>6 5<br>1 | 2 5<br>6 7<br>0 | ACATCTGTGTA<br>TAAATATGT  | 6 1   | 2 2<br>5 0 |
|                |         |         | 2 5<br>6 8<br>1 | 2 5<br>7 0<br>0 |                           |       |            |
|                |         |         | 2 5<br>7 1<br>1 | 2 5<br>7 3<br>0 |                           |       |            |
|                |         |         | 2 5<br>7 4<br>1 | 2 5<br>7 6<br>0 |                           |       |            |
|                |         |         | 2 5<br>8 0<br>5 | 2 5<br>8 2<br>4 |                           |       |            |
|                |         |         | 2 5<br>8 6<br>9 | 2 5<br>8 8<br>8 |                           |       |            |
| 8 7 6 6<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 2 7<br>8 2<br>0 | 2 7<br>8 3<br>9 | GATGAATATTC<br>AATGGCATT  | 3 6   | 2 2<br>5 1 |
| 8 7 6 7<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>2 4<br>7 | 3 0<br>2 6<br>6 | AAAACACAAAG<br>GCTCACGGA  | 7 3   | 2 2<br>5 2 |
| 8 7 6 7<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>5 1<br>0 | 3 2<br>5 2<br>9 | CTGTCAGTGCC<br>CTGGCCACT  | 4 2   | 2 2<br>5 3 |

【0 5 5 6】

10

20

30

40

50

【表 2 9 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 7<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>8 7<br>3 | 3 3<br>8 9<br>2 | GTGGCTAGCTT<br>CTAGCCAAG | 1 1 0 | 2 2<br>5 4 |
| 8 7 6 7<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>1 9<br>7 | 3 6<br>2 1<br>6 | TGTTATTATCA<br>TTCCTCTTT | 9 5   | 2 2<br>5 5 |
| 8 7 6 8<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>4 2<br>3 | 3 8<br>4 4<br>2 | AAAGCCTTTTA<br>TATATGCAT | 5 7   | 2 2<br>5 6 |
| 8 7 6 8<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>3 4<br>5 | 4 0<br>3 6<br>4 | CTTTTAAAGTC<br>CTCCATATT | 6 5   | 2 2<br>5 7 |
| 8 7 6 8<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 4 2<br>3 3<br>5 | 4 2<br>3 5<br>4 | AGAAAACAGCA<br>GCCATAGTA | 1 1 3 | 2 2<br>5 8 |
| 8 7 6 8<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>6 8<br>3 | 4 5<br>7 0<br>2 | AAGTGATTTTC<br>TCCACATCA | 6 2   | 2 2<br>5 9 |
| 8 7 6 8<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>0 9<br>4 | 4 8<br>1 1<br>3 | TGCATAGTCTG<br>TAGGTAGTA | 2 3   | 2 2<br>6 0 |
| 8 7 6 9<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>2 2<br>9 | 5 0<br>2 4<br>8 | TGTTGTCACCC<br>TTGTAAAAT | 8 5   | 2 2<br>6 1 |
| 8 7 6 9<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>3 8<br>2 | 5 2<br>4 0<br>1 | AATTCAGTGA<br>GGTTAGAAT  | 8 2   | 2 2<br>6 2 |
| 8 7 6 9<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 5 5<br>3 6<br>9 | 5 5<br>3 8<br>8 | AGCACATCCCC<br>AGAGTCTGT | 7 6   | 2 2<br>6 3 |
| 8 7 6 9<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 5 7<br>7 7<br>7 | 5 7<br>7 9<br>6 | TAAATTGAAAG<br>AATAGTAGA | 1 4 7 | 2 2<br>6 4 |
| 8 7 7 0<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 0<br>8 2<br>0 | 6 0<br>8 3<br>9 | AAATGCCCACC<br>AGTCTCCAA | 9 3   | 2 2<br>6 5 |
| 8 7 7 0<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>1 0<br>5 | 6 3<br>1 2<br>4 | AAACCTTGATG<br>TATAAAGGC | 1 1 5 | 2 2<br>6 6 |
| 8 7 7 0<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 5<br>9 3<br>0 | 6 5<br>9 4<br>9 | TACACAAGCCA<br>CGAAAGGAT | 7 2   | 2 2<br>6 7 |

【0 5 5 7】

10

20

30

40

50

【表 2 9 - 5】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 0<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>1 9<br>3 | 6 7<br>2 1<br>2 | TCTTCATTGAC<br>ACACCACAC | 5 2   | 2 2<br>6 8 |
| 8 7 7 1<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 0<br>3 0<br>5 | 7 0<br>3 2<br>4 | TCACTCTGGCC<br>TTCTGCTTA | 7 6   | 2 2<br>6 9 |
| 8 7 7 1<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>6 7<br>0 | 7 2<br>6 8<br>9 | ATATCCATATA<br>ATTTCTCAT | 9 7   | 2 2<br>7 0 |
| 8 7 7 1<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 4<br>0 2<br>5 | 7 4<br>0 4<br>4 | GAATTAAATGA<br>TTAAAGTAT | 9 1   | 2 2<br>7 1 |
| 8 7 7 1<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>0 7<br>1 | 7 6<br>0 9<br>0 | TTTTGTAAATT<br>ATTTCCAGA | 8 0   | 2 2<br>7 2 |
| 8 7 7 2<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>5 6<br>3 | 7 8<br>5 8<br>2 | AAAAATTATTT<br>TACTGAGTC | 1 5 8 | 2 2<br>7 3 |
| 8 7 7 2<br>4 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 3<br>2 3<br>2 | 8 3<br>2 5<br>1 | TGAGACAAACA<br>AATTATCAA | 5 5   | 2 2<br>7 4 |
| 8 7 7 2<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 8 6<br>5 7<br>1 | 8 6<br>5 9<br>0 | CGCTGTTGAAG<br>AAACCTAGT | 6 2   | 2 2<br>7 5 |
| 8 7 7 2<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 8 8<br>5 2<br>4 | 8 8<br>5 4<br>3 | GAGCCTGGAGG<br>GAAAGACAC | 9 9   | 2 2<br>7 6 |
| 8 7 7 3<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>6 2<br>0 | 9 0<br>6 3<br>9 | GATCAAAGGCA<br>AATATGAAA | 8 1   | 2 2<br>7 7 |
| 8 7 7 3<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 2<br>8 1<br>5 | 9 2<br>8 3<br>4 | ATTTCTAGCAA<br>GGTAATATG | 8 2   | 2 2<br>7 8 |
| 8 7 7 3<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>9 2<br>4 | 9 4<br>9 4<br>3 | GTACAGGATGC<br>AGCTACCTA | 5 6   | 2 2<br>7 9 |
| 8 7 7 3<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 6<br>2 8<br>6 | 9 6<br>3 0<br>5 | GTTACTAGAAT<br>GTAGCAGAA | 7 4   | 2 2<br>8 0 |
| 8 7 7 4<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 9<br>3 5<br>9 | 9 9<br>3 7<br>8 | CATCTCCCTAA<br>TTTCTCTAA | 9 2   | 2 2<br>8 1 |

【0 5 5 8】

10

20

30

40

50

【表 29 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 4<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>1 7<br>4 4 | 1 0<br>1 7<br>6 3 | GTCATTTTATA<br>AAATATGGC  | 9 5   | 2 2<br>8 2 |
| 8 7 7 4<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>4 8<br>3 6 | 1 0<br>4 8<br>5 5 | AACTGTTACAT<br>ACTGGAATC  | 1 0 9 | 2 2<br>8 3 |
| 8 7 7 4<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 5<br>8 9 | 1 0<br>6 6<br>0 8 | ATGTGCAATTT<br>AATATAATT  | 8 9   | 2 2<br>8 4 |
| 8 7 7 5<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>9 7<br>8 5 | 1 0<br>9 8<br>0 4 | ACTTGTGGCCC<br>ACAGGTCGC  | 8 7   | 2 2<br>8 5 |
| 8 7 7 5<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 5<br>4 2 | 1 1<br>1 5<br>6 1 | TGTTGAAATGT<br>ATAGCTTGT  | 5 7   | 2 2<br>8 6 |
| 8 7 7 5<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>3 6<br>6 0 | 1 1<br>3 6<br>7 9 | GACATGTGAGA<br>TGGTCATGC  | 5 5   | 2 2<br>8 7 |
| 8 7 7 5<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 5<br>0 0 | 1 1<br>6 5<br>1 9 | TCTTCATAGCT<br>TAAAGTAAA  | 7 9   | 2 2<br>8 8 |
| 8 7 7 6<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>8 8<br>1 7 | 1 1<br>8 8<br>3 6 | GAATCTACAAA<br>TCTAACTTT  | 1 1 8 | 2 2<br>8 9 |
| 8 7 7 6<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>0 6<br>7 7 | 1 2<br>0 6<br>9 6 | AAAATTGGAGG<br>CAGAGTTTA  | 9 4   | 2 2<br>9 0 |
| 8 7 7 6<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 9<br>2 4 | 1 2<br>2 9<br>4 3 | ATATTGTTACA<br>GATACAATG  | 9 0   | 2 2<br>9 1 |
| 8 7 7 6<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 3<br>9 3 | 1 2<br>6 4<br>1 2 | CTCCATAATCC<br>TATATTTAT  | 8 3   | 2 2<br>9 2 |
| 8 7 7 6<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>8 9<br>8 6 | 1 2<br>9 0<br>0 5 | AAGTATGTCTA<br>AGCTTTTTTA | 5 9   | 2 2<br>9 3 |
| 8 7 7 7<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>3 3<br>3 1 | 1 3<br>3 3<br>5 0 | TTGAAATTTTT<br>CTTTGACCA  | 3 6   | 2 2<br>9 4 |
| 8 7 7 7<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>7 2<br>6 2 | 1 3<br>7 2<br>8 1 | TTTCCATCTTA<br>AATGATTAG  | 8 6   | 2 2<br>9 5 |

【0 5 5 9】

10

20

30

40

50

【表 29-7】

|                |         |         |                   |                   |                                            |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 7<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 5<br>1 3 | 1 4<br>0 5<br>3 2 | A A T A G A A G A A G<br>G C A C T A C A G | 1 1 1 | 2 2<br>9 6 |
| 8 7 7 7<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>2 2<br>3 0 | 1 4<br>2 2<br>4 9 | A A A T A A A A A T A<br>T A A A G T G G C | 1 5 4 | 2 2<br>9 7 |
| 8 7 7 8<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 3<br>1 2 | 1 4<br>4 3<br>3 1 | T G A G G C A A A A T<br>A T A G C A T A G | 9 3   | 2 2<br>9 8 |

10

【0560】

【表 30-1】

表 30

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号          | 配列<br>番号<br>1 開<br>始部<br>位 | 配列<br>番号<br>1 終<br>結部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 開<br>始部<br>位         | 配列<br>番号<br>2 終<br>結部<br>位         | 配列 (5' から 3')                              | L R R<br>K 2 対<br>照% | 配列<br>番号   |
|----------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------|------------|
| 7 8 0 2<br>4 1 | 3 7<br>1 4                 | 3 7<br>3 3                 | 8 2<br>0 5<br>9                    | 8 2<br>0 7<br>8                    | G C T C A T A T C T A<br>A A G A C C G C A | 4 3                  | 2 2<br>2   |
| 7 8 0 6<br>2 0 | N/<br>A                    | N/<br>A                    | 8 1<br>5 9<br>0<br>8 7<br>8 4<br>7 | 8 1<br>6 0<br>9<br>8 7<br>8 6<br>6 | A G C C A T A G T G T<br>T T G A A G G A A | 2 8                  | 6 7<br>0   |
| 8 7 6 0<br>1 3 | 3 3<br>9                   | 3 5<br>8                   | 3 7<br>3 0                         | 3 7<br>4 9                         | C T G C T G C A C A C<br>T C G C G A C T C | 5 5                  | 2 2<br>9 9 |
| 8 7 6 0<br>3 7 | 8 2<br>1                   | 8 4<br>0                   | N/<br>A                            | N/<br>A                            | T C C A C A T T A T T<br>G C A A G G A A T | 5 1                  | 2 3<br>0 0 |
| 8 7 6 0<br>6 1 | 9 3<br>0                   | 9 4<br>9                   | 2 1<br>7 6<br>1                    | 2 1<br>7 8<br>0                    | C C T A T G G A G C A<br>A A C A G C A A C | 8 9                  | 2 3<br>0 1 |
| 8 7 6 0<br>8 5 | 1 4<br>5 5                 | 1 4<br>7 4                 | 3 5<br>4 0<br>2                    | 3 5<br>4 2<br>1                    | C T T C T G C A T T A<br>A C T C C A A A A | 4 9                  | 2 3<br>0 2 |
| 8 7 6 1<br>0 9 | 1 4<br>9 3                 | 1 5<br>1 2                 | 3 5<br>4 4<br>0                    | 3 5<br>4 5<br>9                    | T T A C A G C C A C T<br>T T C A G C C A C | 3 3                  | 2 3<br>0 3 |

20

30

40

【0561】

50



【表 3 0 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 1<br>3 3 | 2 0<br>4 2 | 2 0<br>6 1 | 5 3<br>0 8<br>2   | 5 3<br>1 0<br>1   | TTAGTCTGTAT<br>TTCAGCAAC  | 8 1   | 2 3<br>0 4 |
| 8 7 6 1<br>5 7 | 2 6<br>2 6 | 2 6<br>4 5 | 6 5<br>4 6<br>4   | 6 5<br>4 8<br>3   | TTCTTGCTAGT<br>GTAGATGCT  | 4 8   | 2 3<br>0 5 |
| 8 7 6 1<br>8 1 | 3 2<br>1 6 | 3 2<br>3 5 | N/<br>A           | N/<br>A           | TGTCAAACTCT<br>TCAGAGTTT  | 4 0   | 2 3<br>0 6 |
| 8 7 6 2<br>0 5 | 3 7<br>0 3 | 3 7<br>2 2 | N/<br>A           | N/<br>A           | AAGACCGCAAG<br>TGTGGAAGA  | 5 6   | 2 3<br>0 7 |
| 8 7 6 2<br>2 9 | 3 9<br>2 9 | 3 9<br>4 8 | 8 3<br>9 2<br>4   | 8 3<br>9 4<br>3   | CTGACATCCAG<br>AGATGTCAG  | 8 9   | 2 3<br>0 8 |
| 8 7 6 2<br>5 3 | 4 4<br>3 2 | 4 4<br>5 1 | N/<br>A           | N/<br>A           | AAGAAGCGCGA<br>GCCTTTATA  | 1 0 3 | 2 3<br>0 9 |
| 8 7 6 2<br>7 7 | 4 8<br>7 7 | 4 8<br>9 6 | 9 3<br>3 3<br>8   | 9 3<br>3 5<br>7   | AACTGCAGTGC<br>TGGGTCTTG  | 4 9   | 2 3<br>1 0 |
| 8 7 6 3<br>0 1 | 5 1<br>9 4 | 5 2<br>1 3 | 9 9<br>2 0<br>0   | 9 9<br>2 1<br>9   | GCATTTTCATAT<br>AGTCGGATG | 2 2   | 2 3<br>1 1 |
| 8 7 6 3<br>2 5 | 5 6<br>1 0 | 5 6<br>2 9 | 1 0<br>0 5<br>9 9 | 1 0<br>0 6<br>1 8 | TTCCTCTGCTT<br>TCTTCATCA  | 5 6   | 2 3<br>1 2 |
| 8 7 6 3<br>4 9 | 6 0<br>2 3 | 6 0<br>4 2 | 1 1<br>3 2<br>2 0 | 1 1<br>3 2<br>3 9 | ATCCTGTGCTG<br>TAGGGTTCT  | 5 8   | 2 3<br>1 3 |
| 8 7 6 3<br>7 3 | 6 6<br>8 9 | 6 7<br>0 8 | N/<br>A           | N/<br>A           | TCAGCAACTTC<br>CTCAGAAGT  | 9 7   | 2 3<br>1 4 |
| 8 7 6 3<br>9 7 | 7 4<br>0 0 | 7 4<br>1 9 | 1 4<br>3 0<br>4 8 | 1 4<br>3 0<br>6 7 | TGGCCTCCTCC<br>AGTTCCTAT  | 7 3   | 2 3<br>1 5 |
| 8 7 6 4<br>2 1 | 8 4<br>0 2 | 8 4<br>2 1 | 1 4<br>6 5<br>7 1 | 1 4<br>6 5<br>9 0 | CTATTATGTCT<br>AGGAAAGAC  | 1 3 8 | 2 3<br>1 6 |
| 8 7 6 4<br>4 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 3 4<br>8 7        | 3 5<br>0 6        | CTCCTTAAGAG<br>TCCGGGTTT  | 1 0 3 | 2 3<br>1 7 |
| 8 7 6 4<br>6 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 5 1<br>8 8        | 5 2<br>0 7        | TGACACTCATA<br>ACTACTCCG  | 6 8   | 2 3<br>1 8 |
| 8 7 6 4<br>9 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 7<br>8 5        | 7 8<br>0 4        | AATACAATTAA<br>ATTGGTAGT  | 9 7   | 2 3<br>1 9 |
| 8 7 6 5        | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 0               | 1 0               | AAAATCTACAA               | 1 0 7 | 2 3        |

【0 5 6 2】

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                           |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-----|------------|
| 1 7            | A       | A       | 7 4<br>6        | 7 6<br>5        | CTTAACCAG                 |     | 2 0        |
| 8 7 6 5<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>0 6<br>4 | 1 3<br>0 8<br>3 | AAAAAGTTAAA<br>AGCACTACT  | 9 0 | 2 3<br>2 1 |
| 8 7 6 5<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 5<br>5 7<br>0 | 1 5<br>5 8<br>9 | CTTTAAGAATA<br>TCTCCTACA  | 9 7 | 2 3<br>2 2 |
| 8 7 6 5<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 7<br>9 0<br>8 | 1 7<br>9 2<br>7 | AGTGATCAACA<br>TTCATTTTT  | 5 8 | 2 3<br>2 3 |
| 8 7 6 6<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>9 9<br>3 | 2 0<br>0 1<br>2 | TTATTGTTTCAG<br>CCCCACCCA | 9 2 | 2 3<br>2 4 |
| 8 7 6 6<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 2 2<br>7 1<br>5 | 2 2<br>7 3<br>4 | CTATCCTGTGA<br>ACAATATTG  | 7 4 | 2 3<br>2 5 |
| 8 7 6 6<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>6 6<br>2 | 2 5<br>6 8<br>1 | TATATTTATAT<br>ACATCTGTG  | 6 0 | 2 3<br>2 6 |
|                |         |         | 2 5<br>6 9<br>2 | 2 5<br>7 1<br>1 |                           |     |            |
|                |         |         | 2 5<br>7 2<br>2 | 2 5<br>7 4<br>1 |                           |     |            |
|                |         |         | 2 5<br>7 5<br>2 | 2 5<br>7 7<br>1 |                           |     |            |
|                |         |         | 2 5<br>8 1<br>6 | 2 5<br>8 3<br>5 |                           |     |            |
|                |         |         | 2 5<br>8 8<br>0 | 2 5<br>8 9<br>9 |                           |     |            |
| 8 7 6 6<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 2 7<br>9 1<br>0 | 2 7<br>9 2<br>9 | AGTTAAGTGAA<br>ACATTAGCT  | 9 8 | 2 3<br>2 7 |
| 8 7 6 7<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>3 7<br>3 | 3 0<br>3 9<br>2 | AACAAATAGAC<br>GGTCAAGAT  | 5 8 | 2 3<br>2 8 |
| 8 7 6 7        | N/<br>A | N/<br>A | 3 2             | 3 2             | TCCCTGTCCAG               | 8 3 | 2 3        |

【0 5 6 3】

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                          |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----|------------|
| 3 3            | A       | A       | 6 1<br>9        | 6 3<br>8        | ACCTCTTTA                |     | 2 9        |
| 8 7 6 7<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>9 9<br>6 | 3 4<br>0 1<br>5 | ATACTGCCAGA<br>GCCTGAAAA | 8 1 | 2 3<br>3 0 |
| 8 7 6 7<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>4 1<br>9 | 3 6<br>4 3<br>8 | TTAGTTAGACT<br>GATGTTAAA | 9 6 | 2 3<br>3 1 |
| 8 7 6 8<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>4 5<br>6 | 3 8<br>4 7<br>5 | GAAGAAATTAT<br>TTGTGCCTC | 5 6 | 2 3<br>3 2 |
| 8 7 6 8<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>7 4<br>0 | 4 0<br>7 5<br>9 | GAGGTCCTACT<br>ATTCAAATG | 4 9 | 2 3<br>3 3 |
| 8 7 6 8<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 4 2<br>9 0<br>6 | 4 2<br>9 2<br>5 | CTTCTCTTTTT<br>CATACTCAG | 4 7 | 2 3<br>3 4 |
| 8 7 6 8<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 6<br>3 8<br>2 | 4 6<br>4 0<br>1 | AGAAGACTGGT<br>TTTACTTTA | 7 8 | 2 3<br>3 5 |
| 8 7 6 9<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>0 9<br>6 | 4 8<br>1 1<br>5 | GGTGCATAGTC<br>TGTAGGTAG | 2 8 | 2 3<br>3 6 |
| 8 7 6 9<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>2 8<br>8 | 5 0<br>3 0<br>7 | TTCACAGGTGT<br>GTATTTTAC | 6 2 | 2 3<br>3 7 |
| 8 7 6 9<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>5 6<br>9 | 5 2<br>5 8<br>8 | AAATCAGTATC<br>CTTGATTTT | 9 2 | 2 3<br>3 8 |
| 8 7 6 9<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 5 5<br>7 3<br>3 | 5 5<br>7 5<br>2 | GGAAAAAGAAC<br>TAATACCCT | 9 7 | 2 3<br>3 9 |
| 8 7 6 9<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 5 7<br>8 0<br>5 | 5 7<br>8 2<br>4 | AAAATCCTGTT<br>GGGTAGAAA | 8 4 | 2 3<br>4 0 |
| 8 7 7 0<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 6 1<br>0 6<br>1 | 6 1<br>0 8<br>0 | CCCTTACAGCT<br>AGCAAGCAA | 7 5 | 2 3<br>4 1 |
| 8 7 7 0<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>1 3<br>2 | 6 3<br>1 5<br>1 | AACTTTTGGAG<br>CCTACTGAG | 7 9 | 2 3<br>4 2 |
| 8 7 7 0        | N/<br>A | N/<br>A | 6 6             | 6 6             | TCATTATATAT              | 4 7 | 2 3        |

【0 5 6 4】

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 5】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 6 9            | A       | A       | 1 4<br>9        | 1 6<br>8        | TTCACCATA                 |       | 4 3        |
| 8 7 7 0<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>3 6<br>8 | 6 7<br>3 8<br>7 | TAAGAATAAGG<br>TATAAATCA  | 1 1 4 | 2 3<br>4 4 |
| 8 7 7 1<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 0<br>8 5<br>6 | 7 0<br>8 7<br>5 | ATTTTAAATTC<br>CCCTACTCT  | 8 7   | 2 3<br>4 5 |
| 8 7 7 1<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>6 8<br>4 | 7 2<br>7 0<br>3 | TGAGTGAAAAA<br>GCTATATCC  | 5 2   | 2 3<br>4 6 |
| 8 7 7 1<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 4<br>3 1<br>6 | 7 4<br>3 3<br>5 | AGAGCTATCCT<br>ATCAACAAA  | 8 3   | 2 3<br>4 7 |
| 8 7 7 1<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>2 6<br>2 | 7 6<br>2 8<br>1 | CTTACACACCT<br>CTGGTAACT  | 4 7   | 2 3<br>4 8 |
| 8 7 7 2<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>8 4<br>1 | 7 8<br>8 6<br>0 | TTTGTCTGTGC<br>TCTGAACTT  | 6 9   | 2 3<br>4 9 |
| 8 7 7 2<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 8 3<br>4 2<br>8 | 8 3<br>4 4<br>7 | CCTAATTGGAG<br>TAATTTCTT  | 8 9   | 2 3<br>5 0 |
| 8 7 7 2<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 6<br>8 9<br>6 | 8 6<br>9 1<br>5 | TCCATACAGTC<br>TACCAGGTT  | 5 0   | 2 3<br>5 1 |
| 8 7 7 2<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 9<br>0 3<br>2 | 8 9<br>0 5<br>1 | GGCATCAAAAA<br>CATTTTCTC  | 2 3   | 2 3<br>5 2 |
| 8 7 7 3<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>8 1<br>4 | 9 0<br>8 3<br>3 | AGATGCCTGCT<br>CTGCTAATG  | 8 3   | 2 3<br>5 3 |
| 8 7 7 3<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>0 5<br>0 | 9 3<br>0 6<br>9 | TTCACACATAA<br>GTAGAAATT  | 1 0 6 | 2 3<br>5 4 |
| 8 7 7 3<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>1 1<br>7 | 9 5<br>1 3<br>6 | CTGTATAAGAT<br>ATACCCATC  | 3 5   | 2 3<br>5 5 |
| 8 7 7 3<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 6<br>3 4<br>9 | 9 6<br>3 6<br>8 | TGCTATTTCATA<br>TAGAGTCTC | 2 7   | 2 3<br>5 6 |
| 8 7 7 4        | N/<br>A | N/<br>A | 9 9             | 9 9             | ATTTTGGAAAC               | 9 4   | 2 3        |

【0 5 6 5】

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                          |     |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----|------------|
| 1 2            | A       | A       | 7 3<br>5          | 7 5<br>4          | CAGTAACAC                |     | 5 7        |
| 8 7 7 4<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>1 8<br>8 5 | 1 0<br>1 9<br>0 4 | TTTGAGTATGT<br>CACCATGTA | 5 9 | 2 3<br>5 8 |
| 8 7 7 4<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>4 8<br>7 5 | 1 0<br>4 8<br>9 4 | ATTAGTTAGGA<br>TTGTTGGTA | 6 2 | 2 3<br>5 9 |
| 8 7 7 4<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 7<br>5 9 | 1 0<br>6 7<br>7 8 | AGGATTCTCAG<br>ATACAGTGT | 9 9 | 2 3<br>6 0 |
| 8 7 7 5<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>9 9<br>2 6 | 1 0<br>9 9<br>4 5 | AATCCTATGGT<br>GAGTACCTC | 9 4 | 2 3<br>6 1 |
| 8 7 7 5<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 6<br>7 4 | 1 1<br>1 6<br>9 3 | GATCCAATGGC<br>AACAACCCT | 9 7 | 2 3<br>6 2 |
| 8 7 7 5<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>3 9<br>7 0 | 1 1<br>3 9<br>8 9 | GGAATGTAAGG<br>TGACTCTCA | 8 0 | 2 3<br>6 3 |
| 8 7 7 5<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 6<br>8 7 | 1 1<br>6 7<br>0 6 | AGACTAGCAAA<br>ATAGCTTTT | 9 7 | 2 3<br>6 4 |
| 8 7 7 6<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>8 9<br>0 8 | 1 1<br>8 9<br>2 7 | GTGGACCTGAA<br>TTTGATTTG | 5 8 | 2 3<br>6 5 |
| 8 7 7 6<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>0 8<br>3 1 | 1 2<br>0 8<br>5 0 | AGGAAGATTCA<br>TTAAACGGA | 7 6 | 2 3<br>6 6 |
| 8 7 7 6<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 1<br>2 8 | 1 2<br>3 1<br>4 7 | AAAGATGGAGC<br>TCAGCAGTC | 8 9 | 2 3<br>6 7 |
| 8 7 7 6<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 7<br>3 1 | 1 2<br>6 7<br>5 0 | TTTGCCTTATA<br>ACTATTTT  | 9 2 | 2 3<br>6 8 |
| 8 7 7 7<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>9 1<br>9 5 | 1 2<br>9 2<br>1 4 | ATTCTGTTTTT<br>GATCTGGAG | 7 8 | 2 3<br>6 9 |
| 8 7 7 7<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>3 3<br>5 0 | 1 3<br>3 3<br>6 9 | CCTTGCCCAAT<br>TCCATCCAT | 4 9 | 2 3<br>7 0 |
| 8 7 7 7        | N/<br>A | N/<br>A | 1 3               | 1 3               | TATTCTTGTTT              | 4 6 | 2 3        |

【0 5 6 6】

10

20

30

40

50

【表 30-7】

|            |         |         |                |                |                          |     |          |
|------------|---------|---------|----------------|----------------|--------------------------|-----|----------|
| 48         | A       | A       | 80<br>41       | 80<br>60       | GAAACTGGT                |     | 71       |
| 8777<br>72 | N/<br>A | N/<br>A | 14<br>06<br>42 | 14<br>06<br>61 | CCCTCACACTA<br>GATTATGAG | 72  | 23<br>72 |
| 8777<br>96 | N/<br>A | N/<br>A | 14<br>23<br>47 | 14<br>23<br>66 | AGAAAAACTGT<br>CAGATGAAT | 116 | 23<br>73 |
| 8778<br>20 | N/<br>A | N/<br>A | 14<br>45<br>37 | 14<br>45<br>56 | ATATTCTAGTG<br>AAGAGACTA | 164 | 23<br>74 |

10

【0567】

【表 31-1】

表 31

混合されたヌクレオシド間結合を有する5-10-5MOEギャップマーを含むヒトL  
RRK2 RNAの対照パーセント

20

| 化合物番号      | 配列<br>番号<br>1 開始部<br>位 | 配列<br>番号<br>1 終<br>結部<br>位 | 配列<br>番号<br>2 開<br>始部<br>位     | 配列<br>番号<br>2 終<br>結部<br>位     | 配列 (5' から 3')            | LRR<br>K2 対<br>照% | 配列<br>番号 |
|------------|------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14               | 37<br>33                   | 82<br>05<br>9                  | 82<br>07<br>8                  | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA | 19                | 22<br>2  |
| 7806<br>21 | N/<br>A                | N/<br>A                    | 81<br>59<br>3<br>87<br>85<br>0 | 81<br>61<br>2<br>87<br>86<br>9 | AAAAGCCATAG<br>TGTTTGAAG | 35                | 67<br>1  |
| 8760<br>16 | 39<br>5                | 41<br>4                    | 10<br>41<br>9                  | 10<br>43<br>8                  | CTTTGCATTGT<br>ACCTGGACA | 37                | 23<br>75 |
| 8760<br>40 | 82<br>5                | 84<br>4                    | N/<br>A                        | N/<br>A                        | GACTTCCACAT<br>TATTGCAAG | 36                | 23<br>76 |
| 8760<br>64 | 10<br>70               | 10<br>89                   | N/<br>A                        | N/<br>A                        | ATAGTCTCAGT<br>GAGGAGGGC | 50                | 23<br>77 |
| 8760<br>88 | 14<br>68               | 14<br>87                   | 35<br>41<br>5                  | 35<br>43<br>4                  | GAGAATGTATA<br>TGCTTCTGC | 15                | 23<br>78 |
| 8761       | 15                     | 15                         | 37                             | 37                             | TATATCCAGGG              | 71                | 23       |

30

40

【0568】

50

【表 3 1 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |     |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-----|------------|
| 1 2            | 3 9        | 5 8        | 5 8<br>8          | 6 0<br>7          | AAGTGTTGC                 |     | 7 9        |
| 8 7 6 1<br>3 6 | 2 0<br>9 1 | 2 1<br>1 0 | 5 6<br>0 2<br>5   | 5 6<br>0 4<br>4   | AGAAAAAGATG<br>CTGACAATT  | 8 6 | 2 3<br>8 0 |
| 8 7 6 1<br>6 0 | 2 8<br>0 2 | 2 8<br>2 1 | N/<br>A           | N/<br>A           | GCCTTCACTTC<br>CTTCACTAT  | 5 9 | 2 3<br>8 1 |
| 8 7 6 1<br>8 4 | 3 2<br>2 3 | 3 2<br>4 2 | 7 6<br>3 5<br>7   | 7 6<br>3 7<br>6   | CCAAATGTGTC<br>AAACTCTTC  | 3 9 | 2 3<br>8 2 |
| 8 7 6 2<br>0 8 | 3 7<br>9 1 | 3 8<br>1 0 | 8 2<br>1 3<br>6   | 8 2<br>1 5<br>5   | TTATGGCTAAA<br>TAAGAGTTC  | 6 9 | 2 3<br>8 3 |
| 8 7 6 2<br>3 2 | 4 0<br>1 2 | 4 0<br>3 1 | 8 4<br>0 0<br>7   | 8 4<br>0 2<br>6   | GATGCAGTTCA<br>TCCAAAGGA  | 3 5 | 2 3<br>8 4 |
| 8 7 6 2<br>5 6 | 4 6<br>0 9 | 4 6<br>2 8 | 8 8<br>7 1<br>0   | 8 8<br>7 2<br>9   | TTTTCCGAAGT<br>TTTGCCAAA  | 7 3 | 2 3<br>8 5 |
| 8 7 6 2<br>8 0 | 4 9<br>6 7 | 4 9<br>8 6 | 9 8<br>1 1<br>5   | 9 8<br>1 3<br>4   | GGGTGTTTTGG<br>ACAACCTTC  | 3 7 | 2 3<br>8 6 |
| 8 7 6 3<br>0 4 | 5 1<br>9 8 | 5 2<br>1 7 | 9 9<br>2 0<br>4   | 9 9<br>2 2<br>3   | TAAGGCATTTTC<br>ATATAGTCG | 4 8 | 2 3<br>8 7 |
| 8 7 6 3<br>2 8 | 5 6<br>4 7 | 5 6<br>6 6 | 1 0<br>1 2<br>8 5 | 1 0<br>1 3<br>0 4 | TGAGCCTTGGT<br>TGATCTGGA  | 2 1 | 2 3<br>8 8 |
| 8 7 6 3<br>5 2 | 6 0<br>7 2 | 6 0<br>9 1 | 1 1<br>8 4<br>0 5 | 1 1<br>8 4<br>2 4 | AATCATGGCTG<br>AGTGGAGGT  | 8 0 | 2 3<br>8 9 |
| 8 7 6 3<br>7 6 | 6 7<br>3 8 | 6 7<br>5 7 | 1 3<br>2 4<br>4 8 | 1 3<br>2 4<br>6 7 | TTCCTTTTCAA<br>CAGGAAGAT  | 6 8 | 2 3<br>9 0 |
| 8 7 6 4<br>0 0 | 7 4<br>9 5 | 7 5<br>1 4 | N/<br>A           | N/<br>A           | TTCCTAGCTGT<br>GCTGTCATC  | 9 1 | 2 3<br>9 1 |
| 8 7 6 4<br>2 4 | 8 5<br>3 9 | 8 5<br>5 8 | 1 4<br>6 7<br>0 8 | 1 4<br>6 7<br>2 7 | GAAGCAGATTA<br>GAAAACAAG  | 8 6 | 2 3<br>9 2 |
| 8 7 6 4<br>4 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 3 7<br>3 6        | 3 7<br>5 5        | CTTTACCTGCT<br>GCACACTCG  | 6 3 | 2 3<br>9 3 |
| 8 7 6 4        | N/         | N/         | 5 5               | 5 5               | CCAGAGACTGG               | 9 5 | 2 3        |

【0 5 6 9】

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 3】

|         |    |    |     |     |              |       |     |
|---------|----|----|-----|-----|--------------|-------|-----|
| 7 2     | A  | A  | 7 2 | 9 1 | AAATGAAAG    |       | 9 4 |
| 8 7 6 4 | N/ | N/ | 7 8 | 7 8 | TCCATTAAATCT | 7 8   | 2 3 |
| 9 6     | A  | A  | 5 1 | 7 0 | ATTCAATTA    |       | 9 5 |
| 8 7 6 5 | N/ | N/ | 1 0 | 1 0 | GTATCGATTCT  | 7 1   | 2 3 |
| 2 0     | A  | A  | 8 0 | 8 2 | ATTATTAAA    |       | 9 6 |
|         |    |    | 8   | 7   |              |       |     |
| 8 7 6 5 | N/ | N/ | 1 3 | 1 3 | AATCAAGCTAC  | 9 5   | 2 3 |
| 4 4     | A  | A  | 9 2 | 9 4 | CCTAATCCT    |       | 9 7 |
|         |    |    | 9   | 8   |              |       |     |
| 8 7 6 5 | N/ | N/ | 1 5 | 1 5 | TAAATGAGATA  | 9 6   | 2 3 |
| 6 8     | A  | A  | 8 6 | 8 7 | AACTCCCAG    |       | 9 8 |
|         |    |    | 0   | 9   |              |       |     |
| 8 7 6 5 | N/ | N/ | 1 8 | 1 8 | TATTGGGCAAC  | 9 5   | 2 3 |
| 9 2     | A  | A  | 0 0 | 0 1 | AACCTGAAA    |       | 9 9 |
|         |    |    | 0   | 9   |              |       |     |
| 8 7 6 6 | N/ | N/ | 2 0 | 2 0 | TTT TAGCTGCT | 8 4   | 2 4 |
| 1 6     | A  | A  | 2 1 | 2 2 | ACTTTCTTG    |       | 0 0 |
|         |    |    | 0   | 9   |              |       |     |
| 8 7 6 6 | N/ | N/ | 2 3 | 2 3 | GATACATAAAA  | 1 3 5 | 2 4 |
| 4 0     | A  | A  | 2 2 | 2 3 | AAGAGTAAA    |       | 0 1 |
|         |    |    | 0   | 9   |              |       |     |
| 8 7 6 6 | N/ | N/ | 2 6 | 2 6 | AGATTAAAACA  | 8 4   | 2 4 |
| 6 4     | A  | A  | 2 0 | 2 2 | TTATCAGAT    |       | 0 2 |
|         |    |    | 7   | 6   |              |       |     |
| 8 7 6 6 | N/ | N/ | 2 8 | 2 8 | ACAACTGTTAG  | 5 5   | 2 4 |
| 8 8     | A  | A  | 1 9 | 2 1 | TTTCCTTGA    |       | 0 3 |
|         |    |    | 9   | 8   |              |       |     |
| 8 7 6 7 | N/ | N/ | 3 0 | 3 0 | TTTCAAAGCA   | 5 1   | 2 4 |
| 1 2     | A  | A  | 7 9 | 8 1 | TATGCAGCA    |       | 0 4 |
|         |    |    | 6   | 5   |              |       |     |
| 8 7 6 7 | N/ | N/ | 3 2 | 3 2 | CAGTCGAAATT  | 6 6   | 2 4 |
| 3 6     | A  | A  | 7 9 | 8 1 | TCACAAAGT    |       | 0 5 |
|         |    |    | 4   | 3   |              |       |     |
| 8 7 6 7 | N/ | N/ | 3 4 | 3 4 | CTTAAGTACTG  | 6 9   | 2 4 |
| 6 0     | A  | A  | 0 8 | 1 0 | CTTTTAAAA    |       | 0 6 |
|         |    |    | 4   | 3   |              |       |     |
| 8 7 6 7 | N/ | N/ | 3 6 | 3 6 | CCTCCCCTCCT  | 9 3   | 2 4 |
| 8 4     | A  | A  | 8 3 | 8 5 | TGGGTAACC    |       | 0 7 |
|         |    |    | 5   | 4   |              |       |     |
| 8 7 6 8 | N/ | N/ | 3 8 | 3 8 | TCAGCCTTTCC  | 7 4   | 2 4 |
| 0 8     | A  | A  | 6 3 | 6 4 | TTCCACACT    |       | 0 8 |
|         |    |    | 0   | 9   |              |       |     |

【0 5 7 0】

10

20

30

40

50



【表 3 1 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 8<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>8 9<br>1 | 4 0<br>9 1<br>0 | TATTACACCTT<br>AAGAAGATG | 1 0 6 | 2 4<br>0 9 |
| 8 7 6 8<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 2<br>9 3<br>2 | 4 2<br>9 5<br>1 | TTACACAATTT<br>AAATGTAAT | 1 0 4 | 2 4<br>1 0 |
| 8 7 6 8<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4 6<br>7 2<br>4 | 4 6<br>7 4<br>3 | TTAGTTCCAGA<br>AAATACTAT | 7 1   | 2 4<br>1 1 |
| 8 7 6 9<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>1 0<br>0 | 4 8<br>1 1<br>9 | CCAGGGTGCAT<br>AGTCTGTAG | 4 4   | 2 4<br>1 2 |
| 8 7 6 9<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>3 7<br>4 | 5 0<br>3 9<br>3 | CTTCTACAAAA<br>AAAAGTCAG | 8 7   | 2 4<br>1 3 |
| 8 7 6 9<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>9 5<br>3 | 5 2<br>9 7<br>2 | CACTGAATTTC<br>TAGGAAAAT | 1 1 7 | 2 4<br>1 4 |
| 8 7 6 9<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>3 9<br>3 | 5 6<br>4 1<br>2 | AGAATACTGAG<br>CAAAGACAA | 8 8   | 2 4<br>1 5 |
| 8 7 7 0<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 5 8<br>1 0<br>0 | 5 8<br>1 1<br>9 | GTCTAACACAA<br>CTCCACCCT | 9 5   | 2 4<br>1 6 |
| 8 7 7 0<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 6 1<br>2 1<br>5 | 6 1<br>2 3<br>4 | CCAAGATAACA<br>GGTAATAGA | 6 0   | 2 4<br>1 7 |
| 8 7 7 0<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>2 9<br>0 | 6 3<br>3 0<br>9 | CTTCCAGACTG<br>GTGATAGCA | 9 7   | 2 4<br>1 8 |
| 8 7 7 0<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>3 0<br>2 | 6 6<br>3 2<br>1 | AGACACAATAT<br>TTTGGAACA | 5 3   | 2 4<br>1 9 |
| 8 7 7 0<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>7 5<br>3 | 6 7<br>7 7<br>2 | GTTAGAAATTT<br>TAAAAGACT | 8 6   | 2 4<br>2 0 |
| 8 7 7 1<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 1<br>1 9<br>0 | 7 1<br>2 0<br>9 | CTGGAATAGGG<br>TCTAGCAGC | 3 7   | 2 4<br>2 1 |
| 8 7 7 1<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>9 4<br>6 | 7 2<br>9 6<br>5 | AAAAATGGGCC<br>CCTATTAAA | 1 0 2 | 2 4<br>2 2 |

【0 5 7 1】

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 1<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 4<br>8 3<br>8   | 7 4<br>8 5<br>7   | TCCCTTAAATA<br>TACTTAAAA  | 1 0 1 | 2 4<br>2 3 |
| 8 7 7 1<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>6 7<br>7   | 7 6<br>6 9<br>6   | GTTGTTAAAAC<br>TCATTGCTA  | 3 8   | 2 4<br>2 4 |
| 8 7 7 2<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 9<br>2 5<br>4   | 7 9<br>2 7<br>3   | GACCACTTCTC<br>AAACTATTA  | 6 4   | 2 4<br>2 5 |
| 8 7 7 2<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 3<br>6 7<br>0   | 8 3<br>6 8<br>9   | CTCCCAAACAA<br>TCTATGTCA  | 4 1   | 2 4<br>2 6 |
| 8 7 7 2<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>0 0<br>5   | 8 7<br>0 2<br>4   | AACCGATCAAA<br>GTACCTAGC  | 3 6   | 2 4<br>2 7 |
| 8 7 7 2<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 9<br>2 2<br>0   | 8 9<br>2 3<br>9   | CACAGTGACAA<br>AATTTCATGA | 5 0   | 2 4<br>2 8 |
| 8 7 7 3<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 3<br>7   | 9 1<br>0 5<br>6   | TATCTCTTAAC<br>CCAGAGAAT  | 7 9   | 2 4<br>2 9 |
| 8 7 7 3<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>1 7<br>4   | 9 3<br>1 9<br>3   | CTGGGACTAGA<br>AGCTGTGCA  | 3 7   | 2 4<br>3 0 |
| 8 7 7 3<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>2 2<br>0   | 9 5<br>2 3<br>9   | ACTTAATTACT<br>CCACAGAAT  | 9 1   | 2 4<br>3 1 |
| 8 7 7 3<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 6<br>7 5<br>1   | 9 6<br>7 7<br>0   | TTCTCTCATTT<br>GAATATCAG  | 6 3   | 2 4<br>3 2 |
| 8 7 7 4<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 9<br>9 4<br>9   | 9 9<br>9 6<br>8   | TAAAAAGAGTT<br>AAATCCCCT  | 8 8   | 2 4<br>3 3 |
| 8 7 7 4<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 3<br>2 2 | 1 0<br>2 3<br>4 1 | TGTACAAAGTA<br>TATCTTTTT  | 4 5   | 2 4<br>3 4 |
| 8 7 7 4<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>4 9<br>7 5 | 1 0<br>4 9<br>9 4 | ATTAGATTGTA<br>AATATGTTA  | 1 4 7 | 2 4<br>3 5 |
| 8 7 7 4<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 9<br>0 8 | 1 0<br>6 9<br>2 7 | CCAAGTTTCTA<br>CATTTCTAA  | 6 4   | 2 4<br>3 6 |

【0 5 7 2】

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 5<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 1<br>8 5 | 1 1<br>0 2<br>0 4 | TTGTTGAGAAA<br>AGCACAGAT  | 9 4   | 2 4<br>3 7 |
| 8 7 7 5<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 9<br>9 2 | 1 1<br>2 0<br>1 1 | CATTGGCATTTC<br>ATTCAATCC | 7 3   | 2 4<br>3 8 |
| 8 7 7 5<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 2<br>8 1 | 1 1<br>4 3<br>0 0 | GGTATCTGCAA<br>GGAACCTCA  | 8 7   | 2 4<br>3 9 |
| 8 7 7 5<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 2<br>0 1 | 1 1<br>7 2<br>2 0 | TTCAATTGTAT<br>GAGGGCCTG  | 1 0 2 | 2 4<br>4 0 |
| 8 7 7 6<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 2<br>5 0 | 1 1<br>9 2<br>6 9 | TTACTTCCTGC<br>TCAAACCTGA | 9 9   | 2 4<br>4 1 |
| 8 7 7 6<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 2<br>0 0 | 1 2<br>1 2<br>1 9 | CAGGAGCTCTG<br>CTCTCAGGC  | 6 7   | 2 4<br>4 2 |
| 8 7 7 6<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 7<br>5 2 | 1 2<br>3 7<br>7 1 | GTACTACTCTT<br>TCTTTCTTT  | 6 2   | 2 4<br>4 3 |
| 8 7 7 6<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 8<br>9 1 | 1 2<br>6 9<br>1 0 | TTTTTTCTGAT<br>TTGATTTGT  | 8 1   | 2 4<br>4 4 |
| 8 7 7 7<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>9 3<br>2 9 | 1 2<br>9 3<br>4 8 | GCATGCAATTC<br>TATATTGCA  | 1 0 0 | 2 4<br>4 5 |
| 8 7 7 7<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>3 4<br>9 0 | 1 3<br>3 5<br>0 9 | CCCACTTCCTT<br>CCAACAAGG  | 7 7   | 2 4<br>4 6 |
| 8 7 7 7<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 2<br>3 5 | 1 3<br>8 2<br>5 4 | GAAAGGTTATT<br>GCCCAAGTT  | 4 5   | 2 4<br>4 7 |
| 8 7 7 7<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 8<br>1 4 | 1 4<br>0 8<br>3 3 | GCCACATCAGC<br>ATGGCAAAC  | 5 0   | 2 4<br>4 8 |
| 8 7 7 7<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>2 6<br>6 8 | 1 4<br>2 6<br>8 7 | TACCAAAGCTA<br>TCTAATTCA  | 9 9   | 2 4<br>4 9 |
| 8 7 7 8<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 7<br>9 8 | 1 4<br>4 8<br>1 7 | TTAAACGAGGT<br>AATGTGTGT  | 6 0   | 2 4<br>5 0 |

【0 5 7 3】

10

20

30

40

50

## 【表 3 2 - 1】

表 3 2

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L

RRK 2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K 2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|----------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9  | 82<br>07<br>8  | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA  | 37             | 22<br>2  |
| 8036<br>31 | N/<br>A        | N/<br>A        | 81<br>59<br>4  | 81<br>61<br>3  | AAAAAGCCATA<br>GTGTTTGAA  | 80             | 17<br>93 |
| 8760<br>17 | 40<br>0        | 41<br>9        | 10<br>42<br>4  | 10<br>44<br>3  | TTAAGCTTTGC<br>ATTGTACCT  | 40             | 24<br>51 |
| 8760<br>41 | 82<br>7        | 84<br>6        | N/<br>A        | N/<br>A        | AGGACTTCCAC<br>ATTATTGCA  | 37             | 24<br>52 |
| 8760<br>65 | 10<br>84       | 11<br>03       | 29<br>34<br>5  | 29<br>36<br>4  | CTTGATTTAAG<br>AAAATAGTC  | 83             | 24<br>53 |
| 8760<br>89 | 14<br>69       | 14<br>88       | 35<br>41<br>6  | 35<br>43<br>5  | GGAGAATGTAT<br>ATGCTTCTG  | 27             | 24<br>54 |
| 8761<br>13 | 15<br>55       | 15<br>74       | 37<br>60<br>4  | 37<br>62<br>3  | GGACCACTGCT<br>GCCATTATA  | 43             | 24<br>55 |
| 8761<br>37 | 21<br>30       | 21<br>49       | 56<br>06<br>4  | 56<br>08<br>3  | GAATATTACTA<br>AGTCAAATG  | 84             | 24<br>56 |
| 8761<br>61 | 28<br>43       | 28<br>62       | 71<br>68<br>6  | 71<br>70<br>5  | CCTACACTAAT<br>TGAATTAGA  | 52             | 24<br>57 |
| 8761<br>85 | 32<br>24       | 32<br>43       | 76<br>35<br>8  | 76<br>37<br>7  | TCCAAATGTGT<br>CAAACCTCTT | 31             | 24<br>58 |

## 【0574】

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |     |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-----|------------|
| 8 7 6 2<br>0 9 | 3 7<br>9 6 | 3 8<br>1 5 | 8 2<br>1 4<br>1   | 8 2<br>1 6<br>0   | TCTGATTATGG<br>CTAAATAAG  | 4 1 | 2 4<br>5 9 |
| 8 7 6 2<br>3 3 | 4 0<br>1 7 | 4 0<br>3 6 | 8 4<br>0 1<br>2   | 8 4<br>0 3<br>1   | GTTAAGATGCA<br>GTTTCATCCA | 5 5 | 2 4<br>6 0 |
| 8 7 6 2<br>5 7 | 4 6<br>2 1 | 4 6<br>4 0 | 8 8<br>7 2<br>2   | 8 8<br>7 4<br>1   | CGTTTATGATG<br>GTTTTCCGA  | 7 9 | 2 4<br>6 1 |
| 8 7 6 2<br>8 1 | 5 0<br>4 2 | 5 0<br>6 1 | 9 8<br>1 9<br>0   | 9 8<br>2 0<br>9   | GACATGTAGTT<br>CTTTGGAAA  | 4 4 | 2 4<br>6 2 |
| 8 7 6 3<br>0 5 | 5 1<br>9 9 | 5 2<br>1 8 | 9 9<br>2 0<br>5   | 9 9<br>2 2<br>4   | ATAAGGCATTT<br>CATATAGTC  | 7 4 | 2 4<br>6 3 |
| 8 7 6 3<br>2 9 | 5 6<br>4 8 | 5 6<br>6 7 | 1 0<br>1 2<br>8 6 | 1 0<br>1 3<br>0 5 | GTGAGCCTTGG<br>TTGATCTGG  | 5 5 | 2 4<br>6 4 |
| 8 7 6 3<br>5 3 | 6 0<br>9 3 | 6 1<br>1 2 | 1 1<br>8 4<br>2 6 | 1 1<br>8 4<br>4 5 | GGGTTTTCAGGT<br>CTCGGTATA | 7 2 | 2 4<br>6 5 |
| 8 7 6 3<br>7 7 | 6 7<br>7 7 | 6 7<br>9 6 | 1 3<br>2 4<br>8 7 | 1 3<br>2 5<br>0 6 | CAGGAGAGTAC<br>CAGACTGTG  | 7 1 | 2 4<br>6 6 |
| 8 7 6 4<br>0 1 | 7 5<br>1 6 | 7 5<br>3 5 | 1 4<br>5 1<br>1 9 | 1 4<br>5 1<br>3 8 | CCAGCATGACA<br>TTTTTAAGG  | 3 7 | 2 4<br>6 7 |
| 8 7 6 4<br>2 5 | 8 5<br>5 1 | 8 5<br>7 0 | 1 4<br>6 7<br>2 0 | 1 4<br>6 7<br>3 9 | AAGCATTAGAA<br>TGAAGCAGA  | 5 6 | 2 4<br>6 8 |
| 8 7 6 4<br>4 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 3 7<br>3 8        | 3 7<br>5 7        | GCCTTTACCTG<br>CTGCACACT  | 6 9 | 2 4<br>6 9 |
| 8 7 6 4<br>7 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 5 8<br>0 6        | 5 8<br>2 5        | CTCTAAATTAA<br>TTRACTTAAC | 9 7 | 2 4<br>7 0 |
| 8 7 6 4<br>9 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 8<br>9 5        | 7 9<br>1 4        | TGATTAAATAG<br>AATCTCTGG  | 8 9 | 2 4<br>7 1 |
| 8 7 6 5<br>2 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 0<br>9 0<br>5   | 1 0<br>9 2<br>4   | AAATGTACTAT<br>TTAAAGACA  | 8 4 | 2 4<br>7 2 |
| 8 7 6 5<br>4 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 3<br>9 7<br>8   | 1 3<br>9 9<br>7   | GGCTGTCCCAT<br>CACTAGGTC  | 4 0 | 2 4<br>7 3 |

【0 5 7 5】

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 5<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 5<br>8 8<br>8 | 1 5<br>9 0<br>7 | GTTAGACTTAT<br>CAAGCTCTA  | 4 1   | 2 4<br>7 4 |
| 8 7 6 5<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 8<br>0 3<br>7 | 1 8<br>0 5<br>6 | TTTGATCAAGC<br>CAGTAAGTT  | 4 7   | 2 4<br>7 5 |
| 8 7 6 6<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 2 0<br>4 3<br>3 | 2 0<br>4 5<br>2 | TGTTTAAAAAA<br>AGGCTGTTT  | 8 8   | 2 4<br>7 6 |
| 8 7 6 6<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 2 3<br>2 6<br>0 | 2 3<br>2 7<br>9 | ATTATCTTAGG<br>GAAAGGACA  | 8 3   | 2 4<br>7 7 |
| 8 7 6 6<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 2 6<br>2 5<br>0 | 2 6<br>2 6<br>9 | TGTGCTACTCT<br>GACACCTGG  | 4 1   | 2 4<br>7 8 |
| 8 7 6 6<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 2 8<br>2 1<br>0 | 2 8<br>2 2<br>9 | GTATATTTGTC<br>ACAAC TGTT | 5 2   | 2 4<br>7 9 |
| 8 7 6 7<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>8 0<br>0 | 3 0<br>8 1<br>9 | GCTTTTTCAAA<br>AGCATATGC  | 3 5   | 2 4<br>8 0 |
| 8 7 6 7<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>8 2<br>6 | 3 2<br>8 4<br>5 | TGTAACCAGTC<br>CTCAGACAC  | 7 3   | 2 4<br>8 1 |
| 8 7 6 7<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 4<br>1 0<br>0 | 3 4<br>1 1<br>9 | ACATAAAAAGT<br>TTTAACTTA  | 1 0 5 | 2 4<br>8 2 |
| 8 7 6 7<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>8 6<br>9 | 3 6<br>8 8<br>8 | AAAGTCCCAGT<br>TTAAACACA  | 7 3   | 2 4<br>8 3 |
| 8 7 6 8<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>6 4<br>3 | 3 8<br>6 6<br>2 | TTTTCTTTGGG<br>CCTCAGCCT  | 1 1 0 | 2 4<br>8 4 |
| 8 7 6 8<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>9 0<br>0 | 4 0<br>9 1<br>9 | GAGGCTGCCTA<br>TTACACCTT  | 6 0   | 2 4<br>8 5 |
| 8 7 6 8<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 2<br>9 3<br>9 | 4 2<br>9 5<br>8 | TTTTGCATTAC<br>ACAATTTAA  | 7 4   | 2 4<br>8 6 |
| 8 7 6 8<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 4 6<br>8 1<br>8 | 4 6<br>8 3<br>7 | TGGAGTTAGGC<br>CATATGAAT  | 4 5   | 2 4<br>8 7 |

【0 5 7 6】

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 9<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>1 0<br>2 | 4 8<br>1 2<br>1 | GTCCAGGGTGC<br>ATAGTCTGT  | 2 8   | 2 4<br>8 8 |
| 8 7 6 9<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>4 1<br>9 | 5 0<br>4 3<br>8 | TACCAGTATCT<br>TAAATTTCAG | 9 3   | 2 4<br>8 9 |
| 8 7 6 9<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>1 1<br>7 | 5 3<br>1 3<br>6 | AGTTCCCAAAT<br>TCTTTCCAA  | 8 6   | 2 4<br>9 0 |
| 8 7 6 9<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>4 1<br>8 | 5 6<br>4 3<br>7 | AATGGCAGGGC<br>TCTTACATT  | 4 5   | 2 4<br>9 1 |
| 8 7 7 0<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 5 8<br>4 4<br>9 | 5 8<br>4 6<br>8 | GAGCCACCCTG<br>CATGAAGCT  | 7 4   | 2 4<br>9 2 |
| 8 7 7 0<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 6 1<br>2 9<br>1 | 6 1<br>3 1<br>0 | GCACTGCATGC<br>TGGCCCTAC  | 1 2 2 | 2 4<br>9 3 |
| 8 7 7 0<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>3 5<br>5 | 6 3<br>3 7<br>4 | TTATATAATGT<br>GGTGAATGG  | 1 2 4 | 2 4<br>9 4 |
| 8 7 7 0<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>3 0<br>9 | 6 6<br>3 2<br>8 | TGACTTGAGAC<br>ACAATATTT  | 5 2   | 2 4<br>9 5 |
| 8 7 7 0<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>9 5<br>3 | 6 7<br>9 7<br>2 | ATTGTGAACAA<br>AGAAAATCC  | 1 1 0 | 2 4<br>9 6 |
| 8 7 7 1<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 1<br>3 0<br>6 | 7 1<br>3 2<br>5 | CAAATCAATCA<br>ACGGTTACA  | 6 0   | 2 4<br>9 7 |
| 8 7 7 1<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>0 8<br>1 | 7 3<br>1 0<br>0 | TAATTGGAGGA<br>AATTCAACC  | 1 1 3 | 2 4<br>9 8 |
| 8 7 7 1<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 4<br>8 4<br>7 | 7 4<br>8 6<br>6 | GAAAAAACATC<br>CCTTAAATA  | 1 1 9 | 2 4<br>9 9 |
| 8 7 7 1<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>0 5<br>2 | 7 7<br>0 7<br>1 | TAAAAGTTGTA<br>ATATTCATT  | 8 8   | 2 5<br>0 0 |
| 8 7 7 2<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 9<br>6 1<br>3 | 7 9<br>6 3<br>2 | TTCAGAGTCTT<br>GAGTTTCAT  | 5 1   | 2 5<br>0 1 |

【0 5 7 7】

10

20

30

40

50

【表 3 2 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                                            |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 2<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>3 7<br>2   | 8 4<br>3 9<br>1   | T C T T T A G A T T G<br>T G T A A T T G G | 4 3   | 2 5<br>0 2 |
| 8 7 7 2<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>0 2<br>7   | 8 7<br>0 4<br>6   | C A C T T T T A G C A<br>T A T T T G T C A | 8 0   | 2 5<br>0 3 |
| 8 7 7 2<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 8 9<br>7 6<br>5   | 8 9<br>7 8<br>4   | A A A T G G A A C A G<br>A A C T A A G C T | 1 0 0 | 2 5<br>0 4 |
| 8 7 7 3<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 6<br>7   | 9 1<br>0 8<br>6   | C A A A T G G T T A C<br>T C A A G A G A C | 6 8   | 2 5<br>0 5 |
| 8 7 7 3<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>1 9<br>8   | 9 3<br>2 1<br>7   | A T T T C A G C A T A<br>G C T A G T G A C | 1 0 2 | 2 5<br>0 6 |
| 8 7 7 3<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>2 3<br>6   | 9 5<br>2 5<br>5   | C T T T C A T G G A G<br>T T T C A A C T T | 1 0 0 | 2 5<br>0 7 |
| 8 7 7 3<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 6<br>9 4<br>1   | 9 6<br>9 6<br>0   | T C C C A T G T T G T<br>G T A C T T T A T | 3 6   | 2 5<br>0 8 |
| 8 7 7 4<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 0<br>6 6 | 1 0<br>0 0<br>8 5 | T G C A C A C A A C A<br>C A A G T G A T T | 6 4   | 2 5<br>0 9 |
| 8 7 7 4<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 4<br>0 9 | 1 0<br>2 4<br>2 8 | T C T C C A T T C C A<br>C A A C A T A T A | 9 8   | 2 5<br>1 0 |
| 8 7 7 4<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 0<br>9 4 | 1 0<br>5 1<br>1 3 | A T G G A A A G C C T<br>C T A C C T A T T | 1 1 1 | 2 5<br>1 1 |
| 8 7 7 4<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 9<br>7 2 | 1 0<br>6 9<br>9 1 | T G G A G G C A G C T<br>A G G A G T C T G | 1 0 0 | 2 5<br>1 2 |
| 8 7 7 5<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 2<br>3 3 | 1 1<br>0 2<br>5 2 | C A A A G G C C T A A<br>A G C C A A T T A | 1 2 8 | 2 5<br>1 3 |
| 8 7 7 5<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 0<br>4 7 | 1 1<br>2 0<br>6 6 | A G G C C T T C C A G<br>A C C T T C T C G | 1 0 8 | 2 5<br>1 4 |
| 8 7 7 5<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 2<br>9 5 | 1 1<br>4 3<br>1 4 | G A T A T A A A G C C<br>T C T G G T A T C | 9 8   | 2 5<br>1 5 |

【0 5 7 8】

10

20

30

40

50



【表 3 2 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 5<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 2<br>0 9 | 1 1<br>7 2<br>2 8 | CCTGAACTTTC<br>AATTGTATG  | 7 3   | 2 5<br>1 6 |
| 8 7 7 6<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 2<br>5 9 | 1 1<br>9 2<br>7 8 | CTAAATGATTT<br>ACTTCCTGC  | 7 7   | 2 5<br>1 7 |
| 8 7 7 6<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 4<br>1 4 | 1 2<br>1 4<br>3 3 | TGCCATAGGAC<br>CCAGAATTA  | 1 4 6 | 2 5<br>1 8 |
| 8 7 7 6<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>4 0<br>0 6 | 1 2<br>4 0<br>2 5 | CAGAAAGTTAT<br>CAAATATGT  | 9 0   | 2 5<br>1 9 |
| 8 7 7 6<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 9<br>5 4 | 1 2<br>6 9<br>7 3 | AGCTCGAAAAA<br>GAAATTGCA  | 8 0   | 2 5<br>2 0 |
| 8 7 7 7<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>9 3<br>9 3 | 1 2<br>9 4<br>1 2 | TAACTTGAAAA<br>GAAAATCTC  | 1 0 5 | 2 5<br>2 1 |
| 8 7 7 7<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>3 5<br>1 2 | 1 3<br>3 5<br>3 1 | CCTAATCACAT<br>TGACAACCTG | 1 0 1 | 2 5<br>2 2 |
| 8 7 7 7<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 2<br>5 2 | 1 3<br>8 2<br>7 1 | GAGATGACTGA<br>AGATGTGAA  | 7 3   | 2 5<br>2 3 |
| 8 7 7 7<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 8<br>7 7 | 1 4<br>0 8<br>9 6 | TTTCCCTTTCA<br>ACCTAAGAC  | 9 9   | 2 5<br>2 4 |
| 8 7 7 8<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>2 7<br>5 4 | 1 4<br>2 7<br>7 3 | CTTTACTTGAA<br>GCATAAATT  | 9 3   | 2 5<br>2 5 |
| 8 7 7 8<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 8<br>1 3 | 1 4<br>4 8<br>3 2 | CCCAAAGTTAC<br>AATGTTAAA  | 7 2   | 2 5<br>2 6 |

【0 5 7 9】

10

20

30

40

50

## 【表 3 3 - 1】

表 3 3

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト LRRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号  | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')            | LRRK2 対照% | 配列番号 |
|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------|------|
| 780241 | 3714           | 3733           | 82059          | 82078          | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA | 38        | 222  |
| 780622 | N/A            | N/A            | 81596          | 81615          | CTAAAAAGCCA<br>TAGTGTTTG | 53        | 672  |
|        |                |                | 87853          | 87872          |                          |           |      |
|        |                |                |                |                |                          |           |      |
| 876019 | 486            | 505            | 13752          | 13771          | ACTGGCATTAT<br>GAACTGTTA | 37        | 2527 |
| 876043 | 829            | 848            | 21660          | 21679          | TGAGGACTTCC<br>ACATTATTG | 47        | 2528 |
| 876067 | 1156           | 1175           | 29417          | 29436          | CTTCCAGCCAA<br>AACAATTTA | 99        | 2529 |
| 876091 | 1472           | 1491           | 35419          | 35438          | TCAGGAGAATG<br>TATATGCTT | 47        | 2530 |
| 876115 | 1613           | 1632           | 37662          | 37681          | GCCTCCAGCTG<br>CACTGGTAA | 58        | 2531 |
| 876139 | 2223           | 2242           | 56231          | 56250          | GTAATCATCCA<br>TAGCTACTT | 31        | 2532 |
| 876163 | 2867           | 2886           | 71710          | 71729          | AATACGGCATC<br>TCGGTAAAA | 77        | 2533 |
| 876187 | 3227           | 3246           | 7636           | 7638           | AAGTCCAAATG<br>TGTCAAACT | 44        | 2534 |

【0580】

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
|                |            |            | 1                 | 0                 |                           |       |            |
| 8 7 6 2<br>1 1 | 3 7<br>9 9 | 3 8<br>1 8 | 8 2<br>1 4<br>4   | 8 2<br>1 6<br>3   | TGATCTGATTA<br>TGGCTAAAT  | 4 9   | 2 5<br>3 5 |
| 8 7 6 2<br>3 5 | 4 0<br>5 3 | 4 0<br>7 2 | 8 4<br>0 4<br>8   | 8 4<br>0 6<br>7   | GTCCTTTGGCTT<br>TACATCCTA | 4 8   | 2 5<br>3 6 |
| 8 7 6 2<br>5 9 | 4 6<br>9 7 | 4 7<br>1 6 | 9 2<br>1 2<br>0   | 9 2<br>1 3<br>9   | TTTTCAAGTTC<br>TACATAGCA  | 5 9   | 2 5<br>3 7 |
| 8 7 6 2<br>8 3 | 5 0<br>4 5 | 5 0<br>6 4 | 9 8<br>1 9<br>3   | 9 8<br>2 1<br>2   | TGTGACATGTA<br>GTTCTTTGG  | 3 8   | 2 5<br>3 8 |
| 8 7 6 3<br>0 7 | 5 2<br>5 1 | 5 2<br>7 0 | 9 9<br>2 5<br>7   | 9 9<br>2 7<br>6   | GTGAAATCTCA<br>AGTAATCGA  | 7 4   | 2 5<br>3 9 |
| 8 7 6 3<br>3 1 | 5 6<br>5 1 | 5 6<br>7 0 | 1 0<br>1 2<br>8 9 | 1 0<br>1 3<br>0 8 | ATGGTGAGCCT<br>TGGTTGATC  | 5 7   | 2 5<br>4 0 |
| 8 7 6 3<br>5 5 | 6 1<br>6 0 | 6 1<br>7 9 | 1 1<br>8 4<br>9 3 | 1 1<br>8 5<br>1 2 | TGCCGTAGTCA<br>GCAATCTTT  | 8 6   | 2 5<br>4 1 |
| 8 7 6 3<br>7 9 | 6 8<br>2 1 | 6 8<br>4 0 | 1 3<br>2 5<br>3 1 | 1 3<br>2 5<br>5 0 | TTTTCTAGGGT<br>ATGTCTCTT  | 8 8   | 2 5<br>4 2 |
| 8 7 6 4<br>0 3 | 7 5<br>7 9 | 7 5<br>9 8 | N/<br>A           | N/<br>A           | AGCAAGATTGT<br>ATCTCTTTC  | 7 8   | 2 5<br>4 3 |
| 8 7 6 4<br>2 7 | 8 5<br>9 9 | 8 6<br>1 8 | 1 4<br>6 7<br>6 8 | 1 4<br>6 7<br>8 7 | AATGATGTAGG<br>ATCTGCAGC  | 6 5   | 2 5<br>4 4 |
| 8 7 6 4<br>5 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 3 7<br>6 0        | 3 7<br>7 9        | AATGAGTTGAA<br>GTGAAAACA  | 1 3 0 | 2 5<br>4 5 |
| 8 7 6 4<br>7 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 6 0<br>8 0        | 6 0<br>9 9        | TATCAACAGAT<br>TAACAAAGA  | 1 1 1 | 2 5<br>4 6 |
| 8 7 6 4<br>9 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 9<br>7 5        | 7 9<br>9 4        | TTGGTGAAGCA<br>ACAGTATCA  | 4 2   | 2 5<br>4 7 |
| 8 7 6 5<br>2 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 0<br>9 9<br>4   | 1 1<br>0 1<br>3   | TACAGATGTGC<br>TGAAAGTTA  | 1 1 2 | 2 5<br>4 8 |
| 8 7 6 5<br>4 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>0 9<br>3   | 1 4<br>1 1<br>2   | TAAAACCAATG<br>TATTGAATG  | 8 4   | 2 5<br>4 9 |

【0 5 8 1】

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                            |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|----------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 5<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 6<br>2 7<br>0 | 1 6<br>2 8<br>9 | ATAACTGTGTT<br>CTACTTTTC   | 8 2   | 2 5<br>5 0 |
| 8 7 6 5<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 8<br>5 7<br>5 | 1 8<br>5 9<br>4 | AGACTTAAAAA<br>TGAAAGACA   | 1 0 6 | 2 5<br>5 1 |
| 8 7 6 6<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 2 0<br>5 8<br>4 | 2 0<br>6 0<br>3 | AAAATATAAGT<br>CTTAGGGAC   | 8 9   | 2 5<br>5 2 |
| 8 7 6 6<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 2 3<br>6 0<br>3 | 2 3<br>6 2<br>2 | GTGCCTAAAAA<br>AGAATGTAT   | 4 9   | 2 5<br>5 3 |
| 8 7 6 6<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 2 6<br>4 0<br>0 | 2 6<br>4 1<br>9 | AGTAGCATTTC<br>CCTGATCAC   | 4 9   | 2 5<br>5 4 |
| 8 7 6 6<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 2 9<br>1 0<br>1 | 2 9<br>1 2<br>0 | AAAAAAAAAACCC<br>TAATAGACG | 1 1 8 | 2 5<br>5 5 |
| 8 7 6 7<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>9 2<br>6 | 3 0<br>9 4<br>5 | AAATATCTCTA<br>ACAACAATT   | 8 8   | 2 5<br>5 6 |
| 8 7 6 7<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>0 8<br>2 | 3 3<br>1 0<br>1 | GTAGCCATTTT<br>TTCTAAAAA   | 5 1   | 2 5<br>5 7 |
| 8 7 6 7<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 4<br>5 8<br>3 | 3 4<br>6 0<br>2 | TAATGATTAAG<br>GAATAATTT   | 1 2 4 | 2 5<br>5 8 |
| 8 7 6 7<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>9 3<br>6 | 3 6<br>9 5<br>5 | ATCAGAACCAT<br>GTTCTCACT   | 9 5   | 2 5<br>5 9 |
| 8 7 6 8<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>7 8<br>4 | 3 8<br>8 0<br>3 | CTATCATCCTC<br>TGCACCACA   | 9 6   | 2 5<br>6 0 |
| 8 7 6 8<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>0 3<br>7 | 4 1<br>0 5<br>6 | CCCTCCTCCAA<br>CTTTCAGTC   | 8 9   | 2 5<br>6 1 |
| 8 7 6 8<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 4 3<br>0 2<br>2 | 4 3<br>0 4<br>1 | TATGTCTTTAT<br>TCTTAACAT   | 6 7   | 2 5<br>6 2 |
| 8 7 6 8<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>0 4<br>4 | 4 7<br>0 6<br>3 | TATTCAGCTTT<br>CTTTGCTTT   | 9 3   | 2 5<br>6 3 |

【0 5 8 2】

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 9<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>2 7<br>6 | 4 8<br>2 9<br>5 | GATACTTTTAA<br>ATCTAATAG | 1 1 6 | 2 5<br>6 4 |
| 8 7 6 9<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>7 5<br>5 | 5 0<br>7 7<br>4 | CTTCTTTTACC<br>TCCAAACCC | 8 1   | 2 5<br>6 5 |
| 8 7 6 9<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>3 0<br>6 | 5 3<br>3 2<br>5 | AATGGTGAATA<br>ACCATGCTG | 7 6   | 2 5<br>6 6 |
| 8 7 6 9<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>5 3<br>4 | 5 6<br>5 5<br>3 | CCTAAAGGACC<br>CTATTACTT | 9 9   | 2 5<br>6 7 |
| 8 7 7 0<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>2 6<br>6 | 5 9<br>2 8<br>5 | CAGTGCCCAGG<br>TGGTAATGA | 7 3   | 2 5<br>6 8 |
| 8 7 7 0<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 1<br>4 1<br>8 | 6 1<br>4 3<br>7 | TCTCTCAGTCT<br>TCAACCTTC | 9 3   | 2 5<br>6 9 |
| 8 7 7 0<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>4 6<br>7 | 6 3<br>4 8<br>6 | ATGTGCAAAAC<br>ACTAGTATC | 7 4   | 2 5<br>7 0 |
| 8 7 7 0<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>5 5<br>2 | 6 6<br>5 7<br>1 | ATTGTCAGGAA<br>GCAAATGAT | 6 0   | 2 5<br>7 1 |
| 8 7 7 0<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 8<br>2 8<br>1 | 6 8<br>3 0<br>0 | TGAAAAATATG<br>AATACCTCA | 1 0 0 | 2 5<br>7 2 |
| 8 7 7 1<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 1<br>7 6<br>7 | 7 1<br>7 8<br>6 | ACAATTTAACT<br>TACCAAGGA | 1 5 2 | 2 5<br>7 3 |
| 8 7 7 1<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>1 0<br>9 | 7 3<br>1 2<br>8 | GATGAAACTGG<br>CACCAAGAA | 1 0 0 | 2 5<br>7 4 |
| 8 7 7 1<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 4<br>8 9<br>7 | 7 4<br>9 1<br>6 | GTGGGTCACCT<br>TTCTTTCTT | 4 3   | 2 5<br>7 5 |
| 8 7 7 1<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>1 0<br>6 | 7 7<br>1 2<br>5 | ATCAAAGAGGA<br>CTCATTAAT | 1 1 6 | 2 5<br>7 6 |
| 8 7 7 2<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 9<br>8 2<br>5 | 7 9<br>8 4<br>4 | CAAATCTACCG<br>TTTCTAGGA | 8 4   | 2 5<br>7 7 |

【0 5 8 3】

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 2<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>4 2<br>8   | 8 4<br>4 4<br>7   | GTAACTAGTT<br>GCTATATGA   | 5 4   | 2 5<br>7 8 |
| 8 7 7 2<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>4 8<br>7   | 8 7<br>5 0<br>6   | ACTCGGAAAGT<br>TTCCCAATT  | 6 3   | 2 5<br>7 9 |
| 8 7 7 2<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 9<br>9 6<br>3   | 8 9<br>9 8<br>2   | GAATAGGAAAG<br>TCTACAAAT  | 7 2   | 2 5<br>8 0 |
| 8 7 7 3<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>3 0<br>1   | 9 1<br>3 2<br>0   | TAATATCCAGA<br>GTGCCGTTA  | 5 2   | 2 5<br>8 1 |
| 8 7 7 3<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>4 8<br>9   | 9 3<br>5 0<br>8   | CTTAACTAAAC<br>CCAAATTCT  | 1 1 6 | 2 5<br>8 2 |
| 8 7 7 3<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>4 9<br>1   | 9 5<br>5 1<br>0   | TCAGACAAGTT<br>GCTCTTGGT  | 3 1   | 2 5<br>8 3 |
| 8 7 7 3<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>2 1<br>3   | 9 7<br>2 3<br>2   | AAGAGGTTTGT<br>ATTTAATTT  | 6 8   | 2 5<br>8 4 |
| 8 7 7 4<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 6<br>5 8 | 1 0<br>0 6<br>7 7 | CACTTCATAAG<br>TATTGAAGG  | 5 3   | 2 5<br>8 5 |
| 8 7 7 4<br>4 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 4<br>6 4 | 1 0<br>2 4<br>8 3 | AATAGTTCTCA<br>CCACATAAA  | 1 0 1 | 2 5<br>8 6 |
| 8 7 7 4<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 2<br>0 1 | 1 0<br>5 2<br>2 0 | TCTCATATAGT<br>GCCTTGAAA  | 6 5   | 2 5<br>8 7 |
| 8 7 7 4<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>7 0<br>9 4 | 1 0<br>7 1<br>1 3 | AGTCATGTTCA<br>ATAAAAATA  | 1 2 4 | 2 5<br>8 8 |
| 8 7 7 5<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 2<br>8 9 | 1 1<br>0 3<br>0 8 | AGGTGGGAATA<br>TTCTAAGTA  | 4 8   | 2 5<br>8 9 |
| 8 7 7 5<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 1<br>9 1 | 1 1<br>2 2<br>1 0 | CTACAAAAGTT<br>TACCGAGGA  | 6 7   | 2 5<br>9 0 |
| 8 7 7 5<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 3<br>7 2 | 1 1<br>4 3<br>9 1 | GAAAGATTTCAG<br>ATAATCCTT | 1 3 0 | 2 5<br>9 1 |

【0 5 8 4】

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 5<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 3<br>6 0 | 1 1<br>7 3<br>7 9 | ATAATTTCTCA<br>CAAGACTTA | 8 5   | 2 5<br>9 2 |
| 8 7 7 6<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 3<br>4 1 | 1 1<br>9 3<br>6 0 | GTAATTTTACT<br>TACAAATAA | 1 0 1 | 2 5<br>9 3 |
| 8 7 7 6<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 6<br>6 3 | 1 2<br>1 6<br>8 2 | TAAGAGAAATT<br>TATGAATTA | 1 0 8 | 2 5<br>9 4 |
| 8 7 7 6<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>4 1<br>3 8 | 1 2<br>4 1<br>5 7 | AACCTAAAGAC<br>ATCCAATCA | 8 6   | 2 5<br>9 5 |
| 8 7 7 6<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>7 0<br>8 2 | 1 2<br>7 1<br>0 1 | CAACAGGACCA<br>AATAGGAAT | 7 8   | 2 5<br>9 6 |
| 8 7 7 7<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>0 0<br>1 1 | 1 3<br>0 0<br>3 0 | GGGACCCTGAG<br>CTAAGACAT | 9 9   | 2 5<br>9 7 |
| 8 7 7 7<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>4 1<br>5 3 | 1 3<br>4 1<br>7 2 | AAATGGCCTTA<br>ATGTTCTCC | 7 1   | 2 5<br>9 8 |
| 8 7 7 7<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 4<br>0 8 | 1 3<br>8 4<br>2 7 | TTTGTGACTCA<br>AAGCTAATA | 7 6   | 2 5<br>9 9 |
| 8 7 7 7<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 9<br>2 6 | 1 4<br>0 9<br>4 5 | CCATTTTCCCC<br>TTTTAAACA | 7 9   | 2 6<br>0 0 |
| 8 7 7 8<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 2<br>5 0 | 1 4<br>3 2<br>6 9 | AAGACCATCCA<br>TATGACACT | 8 9   | 2 6<br>0 1 |
| 8 7 7 8<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 8<br>6 3 | 1 4<br>4 8<br>8 2 | AACAGCTTAAC<br>CTTTCTATA | 8 8   | 2 6<br>0 2 |

【0 5 8 5】

10

20

30

40

50

## 【表 3 4 - 1】

表 3 4

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部<br>位 | 配列番号<br>1 終<br>結部<br>位 | 配列番号<br>2 開始部<br>位 | 配列番号<br>2 終<br>結部<br>位 | 配列 (5' から 3')            | LRR<br>K2 対<br>照% | 配列<br>番号 |
|------------|--------------------|------------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|-------------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14           | 37<br>33               | 82<br>05<br>9      | 82<br>07<br>8          | GCTCATATCTAA<br>AGACCGCA | 44                | 22<br>2  |
| 8760<br>20 | 52<br>8            | 54<br>7                | 13<br>79<br>4      | 13<br>81<br>3          | GAGGAGATCTAA<br>GGTCTTCA | 37                | 26<br>03 |
| 8760<br>44 | 83<br>0            | 84<br>9                | 21<br>66<br>1      | 21<br>68<br>0          | ATGAGGACTTCC<br>ACATTATT | 110               | 26<br>04 |
| 8760<br>68 | 11<br>61           | 11<br>80               | 29<br>42<br>2      | 29<br>44<br>1          | ACAGGCTTCCAG<br>CCAAAACA | 15                | 26<br>05 |
| 8760<br>92 | 14<br>73           | 14<br>92               | 35<br>42<br>0      | 35<br>43<br>9          | TTCAGGAGAATG<br>TATATGCT | 93                | 26<br>06 |
| 8761<br>16 | 16<br>37           | 16<br>56               | 37<br>68<br>6      | 37<br>70<br>5          | ATAAAATGTAAA<br>ATAGCTCG | 56                | 26<br>07 |
| 8761<br>40 | 22<br>62           | 22<br>81               | 56<br>27<br>0      | 56<br>28<br>9          | ATTCTGATCACA<br>CGCTCTCT | 46                | 26<br>08 |
| 8761<br>64 | 28<br>69           | 28<br>88               | 71<br>71<br>2      | 71<br>73<br>1          | GTAATACGGCAT<br>CTCGGTAA | 84                | 26<br>09 |
| 8761<br>88 | 32<br>28           | 32<br>47               | 76<br>36<br>2      | 76<br>38<br>1          | CAAGTCCAAATG<br>TGTCAAAC | 97                | 26<br>10 |
| 8762<br>12 | 38<br>00           | 38<br>19               | 82<br>14<br>5      | 82<br>16<br>4          | CTGATCTGATTA<br>TGGCTAAA | 66                | 26<br>11 |
| 8762<br>36 | 41<br>44           | 41<br>63               | 86<br>63           | 86<br>65               | TTTTACCACTCC<br>CAGTATTT | 76                | 26<br>12 |

## 【0586】

10

20

30

40

50



【表 3 4 - 2】

|                |            |            | 9                 | 8                 |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 2<br>6 0 | 4 7<br>2 5 | 4 7<br>4 4 | 9 2<br>1 4<br>8   | 9 2<br>1 6<br>7   | CACATTTTACG<br>CTCCGATA  | 4 9   | 2 6<br>1 3 |
| 8 7 6 2<br>8 4 | 5 0<br>4 6 | 5 0<br>6 5 | 9 8<br>1 9<br>4   | 9 8<br>2 1<br>3   | CTGTGACATGTA<br>GTTCTTTG | 6 5   | 2 6<br>1 4 |
| 8 7 6 3<br>0 8 | 5 3<br>3 8 | 5 3<br>5 7 | 1 0<br>0 1<br>9 0 | 1 0<br>0 2<br>0 9 | CTTCAGGAGACC<br>AATTTAAG | 7 5   | 2 6<br>1 5 |
| 8 7 6 3<br>3 2 | 5 6<br>5 2 | 5 6<br>7 1 | 1 0<br>1 2<br>9 0 | 1 0<br>1 3<br>0 9 | AATGGTGAGCCT<br>TGGTTGAT | 1 2 6 | 2 6<br>1 6 |
| 8 7 6 3<br>5 6 | 6 2<br>0 4 | 6 2<br>2 3 | 1 1<br>8 5<br>3 7 | 1 1<br>8 5<br>5 6 | GCCCTCTGATGT<br>TTTTATCC | 3 1   | 2 6<br>1 7 |
| 8 7 6 3<br>8 0 | 6 8<br>2 6 | 6 8<br>4 5 | 1 3<br>2 5<br>3 6 | 1 3<br>2 5<br>5 5 | TCATCTTTTCTA<br>GGGTATGT | 3 8   | 2 6<br>1 8 |
| 8 7 6 4<br>0 4 | 7 6<br>6 0 | 7 6<br>7 9 | 1 4<br>5 8<br>2 9 | 1 4<br>5 8<br>4 8 | TTTCAGCTAATT<br>CTTTTCTC | 1 0 0 | 2 6<br>1 9 |
| 8 7 6 4<br>2 8 | 8 6<br>8 3 | 8 7<br>0 2 | 1 4<br>6 8<br>5 2 | 1 4<br>6 8<br>7 1 | GAAAAGTGTTAG<br>ATATTTAT | 3 4   | 2 6<br>2 0 |
| 8 7 6 4<br>5 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 3 7<br>6 1        | 3 7<br>8 0        | GAATGAGTTGAA<br>GTGAAAAC | 5 3   | 2 6<br>2 1 |
| 8 7 6 4<br>7 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 6 2<br>0 8        | 6 2<br>2 7        | ATCCAGTAATCT<br>CATCGCTG | 5 0   | 2 6<br>2 2 |
| 8 7 6 5<br>0 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 0<br>9 5        | 8 1<br>1 4        | ATTCTGAACAGC<br>TTCTGGTG | 1 0 2 | 2 6<br>2 3 |
| 8 7 6 5<br>2 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 1<br>1 2<br>8   | 1 1<br>1 4<br>7   | TTTTCTTGGA<br>CACATTCT   | 7 1   | 2 6<br>2 4 |
| 8 7 6 5<br>4 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>2 0<br>3   | 1 4<br>2 2<br>2   | AAGGGCAGGAAT<br>GACCACTA | 1 2 7 | 2 6<br>2 5 |
| 8 7 6 5<br>7 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 6<br>4 3<br>2   | 1 6<br>4 5<br>1   | GCAATTGAAGAA<br>AGTCTACT | 8 1   | 2 6<br>2 6 |
| 8 7 6 5<br>9 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 8<br>9 0        | 1 8<br>9 2        | GTTTCTCCAGCA<br>CCAAGCCC | 1 2 6 | 2 6<br>2 7 |

【0 5 8 7】

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 3】

|                |         |         | 3               | 2               |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 6<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 2 0<br>6 9<br>0 | 2 0<br>7 0<br>9 | TTCCAGAAGGGC<br>AACCAATG | 8 9   | 2 6<br>2 8 |
| 8 7 6 6<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 2 3<br>6 6<br>7 | 2 3<br>6 8<br>6 | GAACTGGACAAG<br>TTAATCCT | 5 7   | 2 6<br>2 9 |
| 8 7 6 6<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 2 6<br>4 2<br>6 | 2 6<br>4 4<br>5 | TGCTGTTCTAGA<br>CAATTTGG | 7 3   | 2 6<br>3 0 |
| 8 7 6 6<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 2 9<br>2 0<br>4 | 2 9<br>2 2<br>3 | AAGCCTTGGTCA<br>ATTATAAA | 1 3 1 | 2 6<br>3 1 |
| 8 7 6 7<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>9 4<br>0 | 3 0<br>9 5<br>9 | CACTTGCCATTA<br>TCAAATAT | 1 0 0 | 2 6<br>3 2 |
| 8 7 6 7<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>1 3<br>9 | 3 3<br>1 5<br>8 | TGTATGCAACCT<br>TGGGACCT | 5 6   | 2 6<br>3 3 |
| 8 7 6 7<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 4<br>7 1<br>4 | 3 4<br>7 3<br>3 | TGGAAAGCATTT<br>ACATAGAA | 9 7   | 2 6<br>3 4 |
| 8 7 6 7<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>9 5<br>7 | 3 6<br>9 7<br>6 | TGTAACTGAAA<br>CTTGTGCA  | 4 4   | 2 6<br>3 5 |
| 8 7 6 8<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>7 8<br>5 | 3 8<br>8 0<br>4 | TCTATCATCCTC<br>TGCACCAC | 5 2   | 2 6<br>3 6 |
| 8 7 6 8<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>0 6<br>1 | 4 1<br>0 8<br>0 | TAAGGAAGGCAG<br>CCTTGATA | 4 2   | 2 6<br>3 7 |
| 8 7 6 8<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4 3<br>0 4<br>5 | 4 3<br>0 6<br>4 | TTTATAAAAATG<br>TTCACACT | 3 1   | 2 6<br>3 8 |
| 8 7 6 8<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>0 9<br>0 | 4 7<br>1 0<br>9 | AATCTCATCCAT<br>CTGTAATT | 8 0   | 2 6<br>3 9 |
| 8 7 6 9<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>3 1<br>5 | 4 8<br>3 3<br>4 | TACTCTGATTTC<br>CTCATCTT | 6 6   | 2 6<br>4 0 |
| 8 7 6 9<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>7 6      | 5 0<br>7 8      | CTTTACAATGTC<br>TTCTTTTA | 1 0 3 | 2 6<br>4 1 |

【0 5 8 8】

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 6               | 5               |                          |       |            |
| 8 7 6 9<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>3 0<br>9 | 5 3<br>3 2<br>8 | ATAAATGGTGAA<br>TAACCATG | 1 4 0 | 2 6<br>4 2 |
| 8 7 6 9<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>5 4<br>3 | 5 6<br>5 6<br>2 | TGGATAACACCT<br>AAAGGACC | 3 9   | 2 6<br>4 3 |
| 8 7 7 0<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>2 7<br>6 | 5 9<br>2 9<br>5 | GTATTTGGAGCA<br>GTGCCCAG | 5 2   | 2 6<br>4 4 |
| 8 7 7 0<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 1<br>5 9<br>6 | 6 1<br>6 1<br>5 | GTACCTTAACAC<br>AGTAAATA | 1 0 4 | 2 6<br>4 5 |
| 8 7 7 0<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>4 7<br>6 | 6 3<br>4 9<br>5 | TAATCTACTATG<br>TGCAAAAC | 5 3   | 2 6<br>4 6 |
| 8 7 7 0<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>5 5<br>7 | 6 6<br>5 7<br>6 | TCTACATTGTCA<br>GGAAGCAA | 5 1   | 2 6<br>4 7 |
| 8 7 7 1<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 8<br>4 4<br>5 | 6 8<br>4 6<br>4 | ATCTCTCACAGA<br>TGCAAAAT | 7 4   | 2 6<br>4 8 |
| 8 7 7 1<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 1<br>7 8<br>1 | 7 1<br>8 0<br>0 | ATAATCACAATT<br>GCACAATT | 1 0 7 | 2 6<br>4 9 |
| 8 7 7 1<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>1 4<br>4 | 7 3<br>1 6<br>3 | GAATCATTAGGT<br>AAATATAT | 1 0 7 | 2 6<br>5 0 |
| 8 7 7 1<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 4<br>9 4<br>8 | 7 4<br>9 6<br>7 | AGTGGAGAAGAG<br>AGAAAGAC | 6 3   | 2 6<br>5 1 |
| 8 7 7 1<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>1 3<br>7 | 7 7<br>1 5<br>6 | TATCAAAAACAA<br>TTTGCTTT | 1 4 3 | 2 6<br>5 2 |
| 8 7 7 2<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 9<br>8 9<br>5 | 7 9<br>9 1<br>4 | ACAGTCTCTTTT<br>CTTATCTG | 7 4   | 2 6<br>5 3 |
| 8 7 7 2<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>6 0<br>9 | 8 1<br>6 2<br>8 | TTTAGTGTCAAT<br>TCTAAAAA | 1 0 1 | 2 6<br>5 4 |
| 8 7 7 2<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>4 6      | 8 4<br>4 8      | CAGTAGCTATAA<br>TGCTTTAA | 6 6   | 2 6<br>5 5 |

【0 5 8 9】

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 5】

|                |         |         | 4                 | 3                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 2<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>6 2<br>7   | 8 7<br>6 4<br>6   | TTTAGATTTTCAT<br>TTAAGAAA | 6 9   | 2 6<br>5 6 |
| 8 7 7 2<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 9<br>9 8<br>2   | 9 0<br>0 0<br>1   | AATTACATGTCC<br>AACAAGAG  | 3 5   | 2 6<br>5 7 |
| 8 7 7 3<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>3 6<br>2   | 9 1<br>3 8<br>1   | AATAAAAGTATC<br>TTCCAAAC  | 7 6   | 2 6<br>5 8 |
| 8 7 7 3<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>5 0<br>9   | 9 3<br>5 2<br>8   | AAATTTCACAAAA<br>GTTTCTGC | 9 0   | 2 6<br>5 9 |
| 8 7 7 3<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>6 9<br>8   | 9 5<br>7 1<br>7   | TTTCATATCTCT<br>TTTATCAT  | 7 7   | 2 6<br>6 0 |
| 8 7 7 3<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>2 3<br>9   | 9 7<br>2 5<br>8   | TTTTGCTTTGTC<br>AAATTTCAC | 4 1   | 2 6<br>6 1 |
| 8 7 7 4<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 7<br>2 5 | 1 0<br>0 7<br>4 4 | CTATAATTGAAT<br>ATACTATT  | 3 3   | 2 6<br>6 2 |
| 8 7 7 4<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 5<br>9 2 | 1 0<br>2 6<br>1 1 | ATTAAATCAATC<br>TAATGCAT  | 1 2 2 | 2 6<br>6 3 |
| 8 7 7 4<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 3<br>1 3 | 1 0<br>5 3<br>3 2 | CTCAATCCCCAA<br>GGAGTTTG  | 6 1   | 2 6<br>6 4 |
| 8 7 7 4<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>7 1<br>1 5 | 1 0<br>7 1<br>3 4 | CTTTCACCCTGA<br>ACACACAG  | 7 2   | 2 6<br>6 5 |
| 8 7 7 5<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 3<br>6 1 | 1 1<br>0 3<br>8 0 | CTCAACCCTCAC<br>CCATGCAG  | 1 0 0 | 2 6<br>6 6 |
| 8 7 7 5<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 2<br>1 7 | 1 1<br>2 2<br>3 6 | CCTGCTTATAAT<br>CTCTGGTT  | 5 7   | 2 6<br>6 7 |
| 8 7 7 5<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 5<br>9 5 | 1 1<br>4 6<br>1 4 | TCTGAAGGCTTA<br>CTATTTTA  | 7 2   | 2 6<br>6 8 |
| 8 7 7 5<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 4        | 1 1<br>7 4        | ACTACAGCATTT<br>CATGTGAT  | 5 1   | 2 6<br>6 9 |

【0 5 9 0】

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 1 0               | 2 9               |                          |       |            |
| 8 7 7 6<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 3<br>5 5 | 1 1<br>9 3<br>7 4 | ATGTATAGCCAC<br>CTGTAATT | 4 7   | 2 6<br>7 0 |
| 8 7 7 6<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 8<br>1 4 | 1 2<br>1 8<br>3 3 | CTTGGATAATTA<br>TCATAATG | 7 0   | 2 6<br>7 1 |
| 8 7 7 6<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>4 2<br>7 1 | 1 2<br>4 2<br>9 0 | TCTCTTGGGTTC<br>ATGCCTGA | 4 9   | 2 6<br>7 2 |
| 8 7 7 6<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>7 1<br>2 0 | 1 2<br>7 1<br>3 9 | TAAATATTTTTC<br>TAGCTCTA | 4 7   | 2 6<br>7 3 |
| 8 7 7 7<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>0 0<br>1 9 | 1 3<br>0 0<br>3 8 | TGTTTCTAGGGA<br>CCCTGAGC | 6 6   | 2 6<br>7 4 |
| 8 7 7 7<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>4 1<br>9 4 | 1 3<br>4 2<br>1 3 | AAATGTTGAAAT<br>TGTTACAA | 6 8   | 2 6<br>7 5 |
| 8 7 7 7<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 5<br>3 6 | 1 3<br>8 5<br>5 5 | AAATGACAATTA<br>GGAGGGTC | 6 1   | 2 6<br>7 6 |
| 8 7 7 7<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 1<br>3 1 | 1 4<br>1 1<br>5 0 | CTTGCAAACTT<br>TGTTTCAT  | 3 8   | 2 6<br>7 7 |
| 8 7 7 8<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 2<br>8 8 | 1 4<br>3 3<br>0 7 | AATTTATACCAG<br>TCTTATGT | 1 4 7 | 2 6<br>7 8 |
| 8 7 7 8<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 8<br>8 8 | 1 4<br>4 9<br>0 7 | ATTCTTAATTAT<br>GTGAGTCT | 7 5   | 2 6<br>7 9 |

【0 5 9 1】

10

20

30

40

50

## 【表 3 5 - 1】

表 3 5

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L

RRK 2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号          | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位  | 配列番号<br>2 終結部位  | 配列 (5' から 3' )                             | L R R<br>K 2 対<br>照 % | 配列<br>番号   |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------|-----------------------|------------|
| 7 8 0 2<br>4 1 | 3 7<br>1 4     | 3 7<br>3 3     | 8 2<br>0 5<br>9 | 8 2<br>0 7<br>8 | G C T C A T A T C T A A<br>A G A C C G C A | 1 7                   | 2 2<br>2   |
| 7 8 0 6<br>2 4 | N /<br>A       | N /<br>A       | 8 1<br>6 3<br>0 | 8 1<br>6 4<br>9 | G C A G C A T C A T G C<br>A A G C A G C A | 3 3                   | 6 7<br>4   |
| 8 7 6 0<br>2 1 | 5 4<br>5       | 5 6<br>4       | N /<br>A        | N /<br>A        | A T T T T A C C T G A A<br>G T T A G G A G | 7 1                   | 2 6<br>8 0 |
| 8 7 6 0<br>4 5 | 8 3<br>1       | 8 5<br>0       | 2 1<br>6 6<br>2 | 2 1<br>6 8<br>1 | C A T G A G G A C T T C<br>C A C A T T A T | 5 6                   | 2 6<br>8 1 |
| 8 7 6 0<br>6 9 | 1 2<br>2 9     | 1 2<br>4 8     | 2 9<br>5 8<br>0 | 2 9<br>5 9<br>9 | T T A T T T A G T G C C<br>C A G C A T G C | 6 1                   | 2 6<br>8 2 |
| 8 7 6 0<br>9 3 | 1 4<br>7 4     | 1 4<br>9 3     | 3 5<br>4 2<br>1 | 3 5<br>4 4<br>0 | C T T C A G G A G A A T<br>G T A T A T G C | 4 1                   | 2 6<br>8 3 |
| 8 7 6 1<br>1 7 | 1 6<br>7 8     | 1 6<br>9 7     | 4 1<br>9 1<br>1 | 4 1<br>9 3<br>0 | A T T C T G T A T C C T<br>C C C T G G A T | 4 9                   | 2 6<br>8 4 |
| 8 7 6 1<br>4 1 | 2 2<br>6 7     | 2 2<br>8 6     | 5 6<br>2 7<br>5 | 5 6<br>2 9<br>4 | C T G T T A T T C T G A<br>T C A C A C G C | 2 5                   | 2 6<br>8 5 |
| 8 7 6 1<br>6 5 | 2 8<br>7 0     | 2 8<br>8 9     | 7 1<br>7 1<br>3 | 7 1<br>7 3<br>2 | T G T A A T A C G G C A<br>T C T C G G T A | 2 4                   | 2 6<br>8 6 |
| 8 7 6 1<br>8 9 | 3 2<br>2 9     | 3 2<br>4 8     | 7 6<br>3 6<br>3 | 7 6<br>3 8<br>2 | G C A A G T C C A A A T<br>G T G T C A A A | 3 0                   | 2 6<br>8 7 |

## 【 0 5 9 2】

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 2<br>1 3 | 3 8<br>0 1 | 3 8<br>2 0 | 8 2<br>1 4<br>6   | 8 2<br>1 6<br>5   | GCTGATCTGATT<br>ATGGCTAA  | 2 4   | 2 6<br>8 8 |
| 8 7 6 2<br>3 7 | 4 1<br>4 9 | 4 1<br>6 8 | 8 6<br>6 4<br>4   | 8 6<br>6 6<br>3   | GGTGGTTTTACC<br>ACTCCCAG  | 3 1   | 2 6<br>8 9 |
| 8 7 6 2<br>6 1 | 4 7<br>2 7 | 4 7<br>4 6 | 9 2<br>1 5<br>0   | 9 2<br>1 6<br>9   | GGCACATTTTTTA<br>CGCTCCGA | 1 0   | 2 6<br>9 0 |
| 8 7 6 2<br>8 5 | 5 0<br>4 8 | 5 0<br>6 7 | 9 8<br>1 9<br>6   | 9 8<br>2 1<br>5   | TACTGTGACATG<br>TAGTTCTT  | 1 8   | 2 6<br>9 1 |
| 8 7 6 3<br>0 9 | 5 3<br>4 3 | 5 3<br>6 2 | 1 0<br>0 1<br>9 5 | 1 0<br>0 2<br>1 4 | ATAAGCTTCAGG<br>AGACCAAT  | 5 1   | 2 6<br>9 2 |
| 8 7 6 3<br>3 3 | 5 6<br>5 4 | 5 6<br>7 3 | 1 0<br>1 2<br>9 2 | 1 0<br>1 3<br>1 1 | GGAATGGTGAGC<br>CTTGGTTG  | 4 2   | 2 6<br>9 3 |
| 8 7 6 3<br>5 7 | 6 2<br>4 4 | 6 2<br>6 3 | 1 2<br>4 8<br>7 5 | 1 2<br>4 8<br>9 4 | CATTTTCCTCTGG<br>CAACTTCA | 5 5   | 2 6<br>9 4 |
| 8 7 6 3<br>8 1 | 6 8<br>5 6 | 6 8<br>7 5 | 1 3<br>2 5<br>6 6 | 1 3<br>2 5<br>8 5 | AATTGCAATACA<br>AACAAGTG  | 1 1 5 | 2 6<br>9 5 |
| 8 7 6 4<br>0 5 | 7 7<br>2 3 | 7 7<br>4 2 | 1 4<br>5 8<br>9 2 | 1 4<br>5 9<br>1 1 | ATAATTTTTCCTA<br>TCCAAAGA | 1 0 8 | 2 6<br>9 6 |
| 8 7 6 4<br>2 9 | 8 6<br>8 8 | 8 7<br>0 7 | 1 4<br>6 8<br>5 7 | 1 4<br>6 8<br>7 6 | CAACTGAAAAGT<br>GTTAGATA  | 6 7   | 2 6<br>9 7 |
| 8 7 6 4<br>5 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 0<br>6 6        | 4 0<br>8 5        | ATACTTGGAATA<br>GTCAAGTC  | 7 3   | 2 6<br>9 8 |
| 8 7 6 4<br>7 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 6 2<br>7 4        | 6 2<br>9 3        | TAGCACAGCCAT<br>GATGAAAC  | 7 4   | 2 6<br>9 9 |
| 8 7 6 5<br>0 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 3<br>3 9        | 8 3<br>5 8        | TTGGATCTTTTC<br>CAGATTAA  | 4 8   | 2 7<br>0 0 |
| 8 7 6 5<br>2 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 1<br>3 5<br>4   | 1 1<br>3 7<br>3   | AAAAGATTTAAA<br>GTTAATGA  | 1 0 1 | 2 7<br>0 1 |
| 8 7 6 5<br>4 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>4 3<br>5   | 1 4<br>4 5<br>4   | ACTTCAGTGTTT<br>GTCACCTTA | 6 2   | 2 7<br>0 2 |

【0 5 9 3】

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 5<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 6<br>5 6<br>3 | 1 6<br>5 8<br>2 | AATTTCTATGAT<br>TTCTGGTG | 5 7   | 2 7<br>0 3 |
| 8 7 6 5<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>2 1<br>5 | 1 9<br>2 3<br>4 | ACTGAGCTACTT<br>TTGTCTTC | 6 5   | 2 7<br>0 4 |
| 8 7 6 6<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 2 0<br>7 9<br>8 | 2 0<br>8 1<br>7 | TTGGAGAATGAC<br>TTTTGCAT | 7 7   | 2 7<br>0 5 |
| 8 7 6 6<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 2 3<br>8 7<br>3 | 2 3<br>8 9<br>2 | TGCATTTCTTTA<br>TGAAAACA | 2 6   | 2 7<br>0 6 |
| 8 7 6 6<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 2 6<br>4 9<br>8 | 2 6<br>5 1<br>7 | AAAGTTACATAT<br>GACATGAC | 9 9   | 2 7<br>0 7 |
| 8 7 6 6<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 2 9<br>2 0<br>6 | 2 9<br>2 2<br>5 | AGAAGCCTTGGT<br>CAATTATA | 4 5   | 2 7<br>0 8 |
| 8 7 6 7<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>9 5<br>7 | 3 0<br>9 7<br>6 | TAACTATCTCAA<br>ATTCTCAC | 6 4   | 2 7<br>0 9 |
| 8 7 6 7<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>3 6<br>5 | 3 3<br>3 8<br>4 | GATGTCTAACAT<br>ATCATATT | 3 9   | 2 7<br>1 0 |
| 8 7 6 7<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 4<br>8 5<br>5 | 3 4<br>8 7<br>4 | TCACTCAGCTTT<br>TTGGGAGT | 6 0   | 2 7<br>1 1 |
| 8 7 6 7<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>0 1<br>3 | 3 7<br>0 3<br>2 | TTGACTAGAATG<br>CAGTAGGT | 4 3   | 2 7<br>1 2 |
| 8 7 6 8<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>8 0<br>6 | 3 8<br>8 2<br>5 | TGTATCTAGTCT<br>CTCTCCCT | 7 0   | 2 7<br>1 3 |
| 8 7 6 8<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>2 4<br>6 | 4 1<br>2 6<br>5 | ATAATGTTTTCC<br>AAACCTAA | 8 5   | 2 7<br>1 4 |
| 8 7 6 8<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 4 3<br>0 7<br>4 | 4 3<br>0 9<br>3 | CCATTAATTATT<br>TTAAATAG | 1 2 5 | 2 7<br>1 5 |
| 8 7 6 8<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>1 9<br>0 | 4 7<br>2 0<br>9 | AAATTTCCCTCC<br>AACAAGGT | 7 8   | 2 7<br>1 6 |

【0 5 9 4】

10

20

30

40

50



【表 3 5 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 9<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>3 3<br>1 | 4 8<br>3 5<br>0 | ATATTAGAAGTG<br>CAAATACT  | 1 0 2 | 2 7<br>1 7 |
| 8 7 6 9<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>7 9<br>3 | 5 0<br>8 1<br>2 | CTTTAAAATCAT<br>TCCTTTAC  | 1 4 3 | 2 7<br>1 8 |
| 8 7 6 9<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>3 4<br>0 | 5 3<br>3 5<br>9 | TTAGCACATTCT<br>CTGAACTT  | 7 6   | 2 7<br>1 9 |
| 8 7 6 9<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>5 5<br>3 | 5 6<br>5 7<br>2 | AAGATTAGACTG<br>GATAACAC  | 7 9   | 2 7<br>2 0 |
| 8 7 7 0<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>6 4<br>3 | 5 9<br>6 6<br>2 | ACATTTAAATAA<br>TAATGAAG  | 1 2 6 | 2 7<br>2 1 |
| 8 7 7 0<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 1<br>7 8<br>8 | 6 1<br>8 0<br>7 | ATCAATGTCAGA<br>ATAGCATG  | 8 7   | 2 7<br>2 2 |
| 8 7 7 0<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>6 1<br>0 | 6 3<br>6 2<br>9 | TGCCAAATTGTC<br>CTCAAAAG  | 1 4 2 | 2 7<br>2 3 |
| 8 7 7 0<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>5 7<br>3 | 6 6<br>5 9<br>2 | CTAGAGAAAACA<br>TTAATCTA  | 1 2 5 | 2 7<br>2 4 |
| 8 7 7 1<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 6 8<br>5 6<br>3 | 6 8<br>5 8<br>2 | AAAATACCTTTA<br>CACAAATT  | 1 1 6 | 2 7<br>2 5 |
| 8 7 7 1<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 1<br>8 4<br>1 | 7 1<br>8 6<br>0 | TTGTTTCCTAGCT<br>TTGGCATA | 9 3   | 2 7<br>2 6 |
| 8 7 7 1<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>1 5<br>1 | 7 3<br>1 7<br>0 | ATGGAAGGAATC<br>ATTAGGTA  | 4 7   | 2 7<br>2 7 |
| 8 7 7 1<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 4<br>9 6<br>7 | 7 4<br>9 8<br>6 | GTATTTAGCAAG<br>GCAAAGAA  | 9 2   | 2 7<br>2 8 |
| 8 7 7 1<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>1 7<br>1 | 7 7<br>1 9<br>0 | AAATTGCATAAA<br>TTCATATG  | 1 1 4 | 2 7<br>2 9 |
| 8 7 7 2<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 9<br>9 2<br>8 | 7 9<br>9 4<br>7 | CTGTGAAACACA<br>ATTTGGGA  | 6 0   | 2 7<br>3 0 |

【0 5 9 5】

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 2<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>4 7<br>3   | 8 4<br>4 9<br>2   | ACATGATGTCAG<br>TAGCTATA  | 4 1   | 2 7<br>3 1 |
| 8 7 7 2<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>7 1<br>8   | 8 7<br>7 3<br>7   | TTCACACTAAAT<br>GGCCCCTG  | 8 1   | 2 7<br>3 2 |
| 8 7 7 3<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>0 3<br>7   | 9 0<br>0 5<br>6   | TAATTGGATGAA<br>TAAATTTT  | 1 3 2 | 2 7<br>3 3 |
| 8 7 7 3<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>3 8<br>0   | 9 1<br>3 9<br>9   | TAAGAGGATAGT<br>TTCTACAA  | 5 7   | 2 7<br>3 4 |
| 8 7 7 3<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>6 0<br>9   | 9 3<br>6 2<br>8   | TGGCTTGAAAAC<br>CAAGTCAT  | 8 6   | 2 7<br>3 5 |
| 8 7 7 3<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>7 0<br>0   | 9 5<br>7 1<br>9   | TCTTTCATATCT<br>CTTTTATC  | 6 8   | 2 7<br>3 6 |
| 8 7 7 3<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>4 7<br>6   | 9 7<br>4 9<br>5   | TGATCCTTGTC A<br>TGGCAGTT | 3 6   | 2 7<br>3 7 |
| 8 7 7 4<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 7<br>9 7 | 1 0<br>0 8<br>1 6 | AATCAACATTTT<br>CTGAATCT  | 8 4   | 2 7<br>3 8 |
| 8 7 7 4<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 5<br>9 7 | 1 0<br>2 6<br>1 6 | TTTATATTAAAT<br>CAATCTAA  | 1 2 0 | 2 7<br>3 9 |
| 8 7 7 4<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 3<br>3 5 | 1 0<br>5 3<br>5 4 | AAGAGCTCTGCT<br>ACTCCATC  | 1 3 1 | 2 7<br>4 0 |
| 8 7 7 4<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>7 5<br>0 1 | 1 0<br>7 5<br>2 0 | TAAAGAACTTGA<br>GAAGGTGA  | 9 4   | 2 7<br>4 1 |
| 8 7 7 5<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 4<br>1 8 | 1 1<br>0 4<br>3 7 | CCACTGT TAACT<br>AACAGTGT | 1 4 4 | 2 7<br>4 2 |
| 8 7 7 5<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 2<br>6 1 | 1 1<br>2 2<br>8 0 | CTATAGCCACTA<br>CTAATCAG  | 1 0 9 | 2 7<br>4 3 |
| 8 7 7 5<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 5<br>9 7 | 1 1<br>4 6<br>1 6 | ATTCTGAAGGCT<br>TACTATTT  | 8 9   | 2 7<br>4 4 |

【0 5 9 6】

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 5<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 4<br>3 5 | 1 1<br>7 4<br>5 4 | TTCTCTGCCCCA<br>TGATGTCA | 7 5   | 2 7<br>4 5 |
| 8 7 7 6<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 3<br>8 7 | 1 1<br>9 4<br>0 6 | GGTGATTTAATT<br>GAGTTGCA | 4 5   | 2 7<br>4 6 |
| 8 7 7 6<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 8<br>7 8 | 1 2<br>1 8<br>9 7 | TAAATGTTCAAT<br>GTATTGTT | 7 0   | 2 7<br>4 7 |
| 8 7 7 6<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>4 4<br>3 6 | 1 2<br>4 4<br>5 5 | GAGAGATGAGTA<br>GAAAGGAG | 9 2   | 2 7<br>4 8 |
| 8 7 7 6<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>7 3<br>1 8 | 1 2<br>7 3<br>3 7 | GCACATTATCTT<br>TAATAAAT | 8 4   | 2 7<br>4 9 |
| 8 7 7 7<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>0 0<br>3 7 | 1 3<br>0 0<br>5 6 | ATAACCCATCTC<br>AGGCTCTG | 6 2   | 2 7<br>5 0 |
| 8 7 7 7<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>4 4<br>3 1 | 1 3<br>4 4<br>5 0 | CTACTGTGTTCA<br>AGATTTTA | 6 6   | 2 7<br>5 1 |
| 8 7 7 7<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 8<br>6 0 | 1 3<br>8 8<br>7 9 | AGCACAGATGGC<br>AAAAAGCT | 7 7   | 2 7<br>5 2 |
| 8 7 7 7<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 1<br>6 1 | 1 4<br>1 1<br>8 0 | GAAATATTATAT<br>CTGTAACT | 8 5   | 2 7<br>5 3 |
| 8 7 7 8<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 3<br>5 2 | 1 4<br>3 3<br>7 1 | AATCTGCTTCTC<br>TTGTGGGA | 6 8   | 2 7<br>5 4 |
| 8 7 7 8<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>5 0<br>0 5 | 1 4<br>5 0<br>2 4 | CAAATACCTTGG<br>AACTGAAT | 1 0 9 | 2 7<br>5 5 |

【0 5 9 7】

10

20

30

40

50

## 【表 3 6 - 1】

表 3 6

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位                 | 配列番号<br>2 終結部位                 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9                  | 82<br>07<br>8                  | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA  | 49            | 22<br>2  |
| 8036<br>43 | N/<br>A        | N/<br>A        | 81<br>63<br>5<br>87<br>89<br>2 | 81<br>65<br>4<br>87<br>91<br>1 | TCATTGCAAGCA<br>TCATGCAAG | 53            | 18<br>05 |
| 8760<br>25 | 70<br>6        | 72<br>5        | 18<br>60<br>5                  | 18<br>62<br>4                  | TCTCAACAAAT<br>TCAGTCAGT  | 55            | 27<br>56 |
| 8760<br>49 | 83<br>6        | 85<br>5        | 21<br>66<br>7                  | 21<br>68<br>6                  | CCACTCATGAG<br>GACTTCCAC  | 55            | 27<br>57 |
| 8760<br>73 | 12<br>35       | 12<br>54       | 29<br>58<br>6                  | 29<br>60<br>5                  | AGGAGATTATT<br>TAGTGCCCA  | 35            | 27<br>58 |
| 8760<br>97 | 14<br>78       | 14<br>97       | 35<br>42<br>5                  | 35<br>44<br>4                  | GCCACTTCAGG<br>AGAATGTAT  | 39            | 27<br>59 |
| 8761<br>21 | 16<br>97       | 17<br>16       | 41<br>93<br>0                  | 41<br>94<br>9                  | ATATTTAGCTT<br>ATGATGAAA  | 93            | 27<br>60 |
| 8761<br>45 | 24<br>48       | 24<br>67       | 62<br>06<br>9                  | 62<br>08<br>8                  | ACCTTTCCCAA<br>TGCTTATCG  | 57            | 27<br>61 |
| 8761<br>69 | 28<br>90       | 29<br>09       | 71<br>73<br>3                  | 71<br>75<br>2                  | GCAAATTTGGT<br>GAGCAACGC  | 50            | 27<br>62 |
| 8761<br>93 | 32<br>94       | 33<br>13       | 76<br>42                       | 76<br>44                       | ATCAAGATTAG<br>CAATACAAC  | 105           | 27<br>63 |

## 【0598】

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2】

|                |            |            | 8                 | 7                 |                           |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 2<br>1 7 | 3 8<br>0 7 | 3 8<br>2 6 | 8 2<br>1 5<br>2   | 8 2<br>1 7<br>1   | CAAGATGCTGA<br>TCTGATTAT  | 6 4   | 2 7<br>6 4 |
| 8 7 6 2<br>4 1 | 4 3<br>0 9 | 4 3<br>2 8 | 8 7<br>2 1<br>3   | 8 7<br>2 3<br>2   | TATAGAATTCC<br>TCACGACCT  | 8 5   | 2 7<br>6 5 |
| 8 7 6 2<br>6 5 | 4 7<br>3 2 | 4 7<br>5 1 | 9 2<br>1 5<br>5   | 9 2<br>1 7<br>4   | CAATTGGCACA<br>TTTTTACGC  | 7 9   | 2 7<br>6 6 |
| 8 7 6 2<br>8 9 | 5 0<br>5 3 | 5 0<br>7 2 | 9 8<br>2 0<br>1   | 9 8<br>2 2<br>0   | TAAAATACTGT<br>GACATGTAG  | 3 9   | 2 7<br>6 7 |
| 8 7 6 3<br>1 3 | 5 4<br>4 6 | 5 4<br>6 5 | 1 0<br>0 4<br>3 5 | 1 0<br>0 4<br>5 4 | CCACAACCTTGG<br>CCCAAAAGA | 6 8   | 2 7<br>6 8 |
| 8 7 6 3<br>3 7 | 5 6<br>9 1 | 5 7<br>1 0 | 1 0<br>1 3<br>2 9 | 1 0<br>1 3<br>4 8 | GTCAGCCAAAA<br>TCAAGTCAG  | 4 8   | 2 7<br>6 9 |
| 8 7 6 3<br>6 1 | 6 3<br>8 0 | 6 3<br>9 9 | 1 2<br>5 0<br>1 1 | 1 2<br>5 0<br>3 0 | GGTAATTTTCC<br>TTGTATTTC  | 5 7   | 2 7<br>7 0 |
| 8 7 6 3<br>8 5 | 6 9<br>9 8 | 7 0<br>1 7 | 1 3<br>7 4<br>0 2 | 1 3<br>7 4<br>2 1 | GGAGTACTGAC<br>ATTTCCTAT  | 4 6   | 2 7<br>7 1 |
| 8 7 6 4<br>0 9 | 7 9<br>0 3 | 7 9<br>2 2 | 1 4<br>6 0<br>7 2 | 1 4<br>6 0<br>9 1 | ATAAGAAATAT<br>AACATTGTG  | 9 9   | 2 7<br>7 2 |
| 8 7 6 4<br>3 3 | 8 8<br>2 3 | 8 8<br>4 2 | 1 4<br>6 9<br>9 2 | 1 4<br>7 0<br>1 1 | CCTCAAATTAT<br>TACATAGGT  | 6 0   | 2 7<br>7 3 |
| 8 7 6 4<br>5 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 2<br>5 5        | 4 2<br>7 4        | TAAGACATCAC<br>TTTCTTTAG  | 5 8   | 2 7<br>7 4 |
| 8 7 6 4<br>8 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 6 9<br>2 0        | 6 9<br>3 9        | GAATCAAATAT<br>TGGCTGTGC  | 1 1 5 | 2 7<br>7 5 |
| 8 7 6 5<br>0 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 7<br>4 9        | 8 7<br>6 8        | CATATATGTAC<br>CCTCTAGAG  | 8 8   | 2 7<br>7 6 |
| 8 7 6 5<br>2 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 1<br>6 8<br>7   | 1 1<br>7 0<br>6   | CTGATACATAG<br>AATTACAGA  | 7 0   | 2 7<br>7 7 |
| 8 7 6 5<br>5 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>5 1        | 1 4<br>5 3        | GCCAAAGTTTT<br>CTCAGGGAA  | 5 4   | 2 7<br>7 8 |

【0 5 9 9】

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 3】

|                |         |         | 8               | 7               |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 5<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 6<br>8 6<br>7 | 1 6<br>8 8<br>6 | GGGCCCACATA<br>AATCATTCT | 1 1 3 | 2 7<br>7 9 |
| 8 7 6 6<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>3 6<br>9 | 1 9<br>3 8<br>8 | CTCTCCACTCC<br>ATGTCTCTG | 7 5   | 2 7<br>8 0 |
| 8 7 6 6<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 2 1<br>1 0<br>4 | 2 1<br>1 2<br>3 | ACAATAATGTA<br>ACATATTTT | 9 4   | 2 7<br>8 1 |
| 8 7 6 6<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 2 4<br>2 7<br>2 | 2 4<br>2 9<br>1 | AGCAAACATTT<br>AAAAGCCCA | 5 2   | 2 7<br>8 2 |
| 8 7 6 6<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 2 6<br>7 4<br>7 | 2 6<br>7 6<br>6 | CATAATTAGAT<br>TACATAGTT | 1 1 0 | 2 7<br>8 3 |
| 8 7 6 6<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 2 9<br>4 8<br>0 | 2 9<br>4 9<br>9 | TTTATGAGAGT<br>CCTACCTGC | 1 3 1 | 2 7<br>8 4 |
| 8 7 6 7<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 1<br>3 2<br>6 | 3 1<br>3 4<br>5 | TAGAAGTCCGG<br>AAAAATATA | 1 0 6 | 2 7<br>8 5 |
| 8 7 6 7<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>4 2<br>1 | 3 3<br>4 4<br>0 | TCTTACTCAAT<br>AGTCACCTT | 7 2   | 2 7<br>8 6 |
| 8 7 6 7<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 5<br>2 7<br>3 | 3 5<br>2 9<br>2 | TTAGAATATTA<br>ATATAGTCC | 4 4   | 2 7<br>8 7 |
| 8 7 6 7<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>5 3<br>6 | 3 7<br>5 5<br>5 | ACTGATCTGAT<br>TCAATGGTA | 9 6   | 2 7<br>8 8 |
| 8 7 6 8<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>9 6<br>3 | 3 8<br>9 8<br>2 | CAGAACAAAGT<br>ATCATCCCT | 8 8   | 2 7<br>8 9 |
| 8 7 6 8<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>3 3<br>9 | 4 1<br>3 5<br>8 | CTTTATTAAGC<br>TACACTGTA | 8 2   | 2 7<br>9 0 |
| 8 7 6 8<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 3<br>2 8<br>2 | 4 3<br>3 0<br>1 | AGATAAATTTA<br>ACCCATTAC | 9 5   | 2 7<br>9 1 |
| 8 7 6 8<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>3 2      | 4 7<br>3 4      | ACGAATCATGC<br>CACAGTGAA | 9 5   | 2 7<br>9 2 |

【0 6 0 0】

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 4】

|                |         |         | 2               | 1               |                                            |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 9<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>6 7<br>6 | 4 8<br>6 9<br>5 | T A C T A G A A C A C<br>A G T G A A A T G | 1 1 9 | 2 7<br>9 3 |
| 8 7 6 9<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 5 1<br>4 4<br>9 | 5 1<br>4 6<br>8 | A A T A C A T A G T C<br>T C C C T T G A C | 9 5   | 2 7<br>9 4 |
| 8 7 6 9<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>5 9<br>7 | 5 3<br>6 1<br>6 | A T T C T T A A T C T<br>C C C G T G A A C | 7 4   | 2 7<br>9 5 |
| 8 7 6 9<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>8 7<br>4 | 5 6<br>8 9<br>3 | C A T G G T T C A G G<br>A G G G A A G A G | 1 0 7 | 2 7<br>9 6 |
| 8 7 7 0<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>8 6<br>9 | 5 9<br>8 8<br>8 | T C C T T G G A G G A<br>T C C A A A C T A | 9 9   | 2 7<br>9 7 |
| 8 7 7 0<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 6 2<br>4 0<br>6 | 6 2<br>4 2<br>5 | T C A T A A A G A A C<br>T T A A A T G T C | 1 3 5 | 2 7<br>9 8 |
| 8 7 7 0<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 4<br>4 1<br>1 | 6 4<br>4 3<br>0 | A T G G G A A A T T A<br>T C C C G A A G C | 1 3 3 | 2 7<br>9 9 |
| 8 7 7 0<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>8 4<br>7 | 6 6<br>8 6<br>6 | C A A A A T A C T T C<br>A A C A C T T C A | 1 1 9 | 2 8<br>0 0 |
| 8 7 7 1<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 6 8<br>8 5<br>5 | 6 8<br>8 7<br>4 | A A T A T A A C A A A<br>A A T C T G A T T | 1 2 6 | 2 8<br>0 1 |
| 8 7 7 1<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>0 9<br>9 | 7 2<br>1 1<br>8 | A A C C C A C A C C A<br>T T A G G T A G A | 9 0   | 2 8<br>0 2 |
| 8 7 7 1<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>8 7<br>7 | 7 3<br>8 9<br>6 | T G C A A A A A C C A<br>G A G G C A C G G | 7 8   | 2 8<br>0 3 |
| 8 7 7 1<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>1 2<br>8 | 7 5<br>1 4<br>7 | T T T T A A A T C A A<br>A T T G G A T G A | 1 4 3 | 2 8<br>0 4 |
| 8 7 7 2<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>7 4<br>4 | 7 7<br>7 6<br>3 | C C C C T C T A T A G<br>T A T A C A A A A | 9 4   | 2 8<br>0 5 |
| 8 7 7 2<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 0<br>6 6      | 8 0<br>6 8      | T T A A C C T G G A A<br>G C T A A A C A G | 1 4 9 | 2 8<br>0 6 |

【0 6 0 1】

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 8                 | 7                 |                           |       |            |
| 8 7 7 2<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>7 3<br>5   | 8 4<br>7 5<br>4   | TGAGAGGTGAT<br>GACAGAGCT  | 9 9   | 2 8<br>0 7 |
| 8 7 7 2<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>9 0<br>5   | 8 7<br>9 2<br>4   | TGCACAGAAGA<br>GTTCAATTGC | 8 6   | 2 8<br>0 8 |
| 8 7 7 3<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>3 4<br>3   | 9 0<br>3 6<br>2   | TAAAAAGTTGT<br>CTTCAAAGG  | 8 7   | 2 8<br>0 9 |
| 8 7 7 3<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>6 2<br>0   | 9 1<br>6 3<br>9   | CTTGGTTATTT<br>GTAAAATGT  | 3 7   | 2 8<br>1 0 |
| 8 7 7 3<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>9 7<br>3   | 9 3<br>9 9<br>2   | TTATGTCAAAG<br>CTACAGAGA  | 6 0   | 2 8<br>1 1 |
| 8 7 7 3<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>7 9<br>6   | 9 5<br>8 1<br>5   | TTTTCCAAATT<br>CCTTTGTAT  | 5 8   | 2 8<br>1 2 |
| 8 7 7 4<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>8 2<br>7   | 9 7<br>8 4<br>6   | GAAACAATGAA<br>CATCAGTAT  | 8 0   | 2 8<br>1 3 |
| 8 7 7 4<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>1 0<br>2 0 | 1 0<br>1 0<br>3 9 | AACTGCTGCAG<br>ACTACCAGA  | 8 2   | 2 8<br>1 4 |
| 8 7 7 4<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 8<br>3 0 | 1 0<br>2 8<br>4 9 | AGCATTTAAAT<br>TCAACCTAA  | 1 3 3 | 2 8<br>1 5 |
| 8 7 7 4<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 4<br>2 2 | 1 0<br>5 4<br>4 1 | GTAAGGTTGAG<br>AACAAGTGC  | 8 0   | 2 8<br>1 6 |
| 8 7 7 4<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>8 0<br>8 1 | 1 0<br>8 1<br>0 0 | AGTAGATTCTG<br>TTATACAAA  | 5 3   | 2 8<br>1 7 |
| 8 7 7 5<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 8<br>3 8 | 1 1<br>0 8<br>5 7 | AAAAGAGATTA<br>TGTCAGATT  | 8 6   | 2 8<br>1 8 |
| 8 7 7 5<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 4<br>2 6 | 1 1<br>2 4<br>4 5 | GTAAGGTTGAG<br>ATTAAATTT  | 7 6   | 2 8<br>1 9 |
| 8 7 7 5<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>5 0        | 1 1<br>5 1        | GATTTGTTATT<br>TAAAGTAAG  | 1 6 6 | 2 8<br>2 0 |

【0 6 0 2】

10

20

30

40

50



【表 3 6 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 9 1               | 1 0               |                           |       |            |
| 8 7 7 5<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 5<br>6 5 | 1 1<br>7 5<br>8 4 | ACAGTGTAAAG<br>TTTTTCATCT | 5 8   | 2 8<br>2 1 |
| 8 7 7 6<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>1 4 | 1 1<br>9 9<br>3 3 | GAGTTGCATAT<br>GGTTTAGGA  | 3 6   | 2 8<br>2 2 |
| 8 7 7 6<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 2<br>8 3 | 1 2<br>2 3<br>0 2 | TTCTCATCCAG<br>TGCACACAT  | 8 1   | 2 8<br>2 3 |
| 8 7 7 6<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>4 8<br>4 3 | 1 2<br>4 8<br>6 2 | CCTGAAAGTAA<br>GCAGATAAA  | 1 4 1 | 2 8<br>2 4 |
| 8 7 7 6<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>7 9<br>2 3 | 1 2<br>7 9<br>4 2 | AATTCATGCCA<br>TTCCAGAAT  | 1 4 3 | 2 8<br>2 5 |
| 8 7 7 7<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>2 1<br>3 4 | 1 3<br>2 1<br>5 3 | ATAAGAAGATT<br>GTTCTCTCTC | 8 4   | 2 8<br>2 6 |
| 8 7 7 7<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>5 0<br>2 7 | 1 3<br>5 0<br>4 6 | AGAGAAATAAA<br>TGCTCATGG  | 8 2   | 2 8<br>2 7 |
| 8 7 7 7<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>9 7<br>2 5 | 1 3<br>9 7<br>4 4 | TATGGAACTTT<br>AAAGAGTTA  | 9 3   | 2 8<br>2 8 |
| 8 7 7 7<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 3<br>0 5 | 1 4<br>1 3<br>2 4 | ACTTTACTTAC<br>TTTTGGTTA  | 8 1   | 2 8<br>2 9 |
| 8 7 7 8<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 4<br>9 2 | 1 4<br>3 5<br>1 1 | AGACTATGATT<br>AAAACAAAC  | 8 8   | 2 8<br>3 0 |
| 8 7 7 8<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>5 2<br>1 1 | 1 4<br>5 2<br>3 0 | ACATCATTGCC<br>CTGTTTGGA  | 5 5   | 2 8<br>3 1 |

【0 6 0 3】

10

20

30

40

50

## 【表 3 7 - 1】

表 3 7

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L

RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3' )           | LRR<br>K2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9  | 82<br>07<br>8  | GCTCATATCTAA<br>AGACCGCA | 34            | 22<br>2  |
| 8760<br>26 | 71<br>1        | 73<br>0        | 18<br>61<br>0  | 18<br>62<br>9  | TTTGTTCTCAAC<br>AAATTCAG | 45            | 28<br>32 |
| 8760<br>50 | 83<br>7        | 85<br>6        | 21<br>66<br>8  | 21<br>68<br>7  | GCCACTCATGAG<br>GACTTCCA | 25            | 28<br>33 |
| 8760<br>74 | 12<br>36       | 12<br>55       | 29<br>58<br>7  | 29<br>60<br>6  | AAGGAGATTATT<br>TAGTGCCC | 41            | 28<br>34 |
| 8760<br>98 | 14<br>80       | 14<br>99       | 35<br>42<br>7  | 35<br>44<br>6  | CAGCCACTTCAG<br>GAGAATGT | 33            | 28<br>35 |
| 8761<br>22 | 16<br>98       | 17<br>17       | 41<br>93<br>1  | 41<br>95<br>0  | CATATTTAGCTT<br>ATGATGAA | 66            | 28<br>36 |
| 8761<br>46 | 24<br>49       | 24<br>68       | 62<br>07<br>0  | 62<br>08<br>9  | CACCTTTCCCAA<br>TGCTTATC | 44            | 28<br>37 |
| 8761<br>70 | 29<br>31       | 29<br>50       | 72<br>95<br>5  | 72<br>97<br>4  | TTCATGATCAAA<br>AATGGGCC | 44            | 28<br>38 |
| 8761<br>94 | 33<br>33       | 33<br>52       | 76<br>46<br>7  | 76<br>48<br>6  | ATCTAAAACCA<br>TGAGGGTC  | 59            | 28<br>39 |
| 8762<br>18 | 38<br>35       | 38<br>54       | 82<br>18<br>0  | 82<br>19<br>9  | ACCATAAATATG<br>CTTTTCA  | 36            | 28<br>40 |
| 8762<br>42 | 43<br>11       | 43<br>30       | 87<br>21       | 87<br>23       | ACTATAGAATTC<br>CTCACGAC | 45            | 28<br>41 |

## 【0604】

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |     |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-----|------------|
|                |            |            | 5                 | 4                 |                           |     |            |
| 8 7 6 2<br>6 6 | 4 7<br>3 3 | 4 7<br>5 2 | 9 2<br>1 5<br>6   | 9 2<br>1 7<br>5   | TCAATTGGCACA<br>TTTTTACG  | 7 1 | 2 8<br>4 2 |
| 8 7 6 2<br>9 0 | 5 0<br>6 7 | 5 0<br>8 6 | 9 8<br>2 1<br>5   | 9 8<br>2 3<br>4   | TTTTTCTAGGAG<br>CTTAAAAT  | 9 0 | 2 8<br>4 3 |
| 8 7 6 3<br>1 4 | 5 4<br>4 7 | 5 4<br>6 6 | 1 0<br>0 4<br>3 6 | 1 0<br>0 4<br>5 5 | TCCACAACCTTGG<br>CCCAAAAG | 7 5 | 2 8<br>4 4 |
| 8 7 6 3<br>3 8 | 5 6<br>9 2 | 5 7<br>1 1 | 1 0<br>1 3<br>3 0 | 1 0<br>1 3<br>4 9 | GGTCAGCCAAAA<br>TCAAGTCA  | 7 6 | 2 8<br>4 5 |
| 8 7 6 3<br>6 2 | 6 4<br>2 7 | 6 4<br>4 6 | 1 2<br>6 5<br>4 3 | 1 2<br>6 5<br>6 2 | TCTCAACCATAG<br>GCCATGGG  | 3 6 | 8 9        |
| 8 7 6 3<br>8 6 | 7 0<br>4 1 | 7 0<br>6 0 | 1 3<br>7 4<br>4 5 | 1 3<br>7 4<br>6 4 | ATTTCTTTCCGT<br>TGAATTTG  | 7 1 | 2 8<br>4 6 |
| 8 7 6 4<br>1 0 | 7 9<br>9 3 | 8 0<br>1 2 | 1 4<br>6 1<br>6 2 | 1 4<br>6 1<br>8 1 | ATCGGCCTTATA<br>AATTTTAG  | 5 6 | 2 8<br>4 7 |
| 8 7 6 4<br>3 4 | 8 8<br>6 2 | 8 8<br>8 1 | 1 4<br>7 0<br>3 1 | 1 4<br>7 0<br>5 0 | AAGAATTTACCG<br>AAAGTACT  | 8 8 | 2 8<br>4 8 |
| 8 7 6 4<br>5 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 3<br>4 5        | 4 3<br>6 4        | AAATTTCTGGGT<br>TTCCTATG  | 7 8 | 2 8<br>4 9 |
| 8 7 6 4<br>8 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 0<br>1 4        | 7 0<br>3 3        | AGCTCTTTGATC<br>CTCAGTGA  | 4 3 | 2 8<br>5 0 |
| 8 7 6 5<br>0 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 7<br>6 3        | 8 7<br>8 2        | AAAAAGAGAAAG<br>TGCATATA  | 9 7 | 2 8<br>5 1 |
| 8 7 6 5<br>3 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 1<br>8 5<br>8   | 1 1<br>8 7<br>7   | TGTACAGGAATA<br>TGACTAGA  | 7 3 | 2 8<br>5 2 |
| 8 7 6 5<br>5 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>7 4<br>5   | 1 4<br>7 6<br>4   | TCCAGCCTCTCT<br>CATGCTAT  | 9 4 | 2 8<br>5 3 |
| 8 7 6 5<br>7 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 6<br>8 8<br>1   | 1 6<br>9 0<br>0   | TGATAACTGACA<br>CAGGGCCC  | 9 1 | 2 8<br>5 4 |
| 8 7 6 6<br>0 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 9<br>3 8        | 1 9<br>3 9        | GGCCCTTCATGC<br>TCTCCACT  | 8 1 | 2 8<br>5 5 |

【0 6 0 5】

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 0               | 9               |                           |       |            |
| 8 7 6 6<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 2 1<br>2 8<br>5 | 2 1<br>3 0<br>4 | AGATAAATAAAT<br>TGGAGGGT  | 7 6   | 2 8<br>5 6 |
| 8 7 6 6<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 2 4<br>3 0<br>2 | 2 4<br>3 2<br>1 | ATATTTTTTAAGC<br>CCACATTG | 8 3   | 2 8<br>5 7 |
| 8 7 6 6<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 2 7<br>0 9<br>9 | 2 7<br>1 1<br>8 | TCATCAACGGCC<br>TCACAATC  | 1 1 4 | 2 8<br>5 8 |
| 8 7 6 6<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 2 9<br>5 0<br>0 | 2 9<br>5 1<br>9 | AATTTTGAATAA<br>CTCTAATA  | 1 1 5 | 2 8<br>5 9 |
| 8 7 6 7<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 1<br>3 4<br>8 | 3 1<br>3 6<br>7 | ATGTCATGTGTG<br>AGTTTACA  | 4 6   | 2 8<br>6 0 |
| 8 7 6 7<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>4 2<br>3 | 3 3<br>4 4<br>2 | GGTCTTACTCAA<br>TAGTCACC  | 5 5   | 2 8<br>6 1 |
| 8 7 6 7<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 5<br>3 1<br>7 | 3 5<br>3 3<br>6 | ACTTATAGATAT<br>GAAAGCAT  | 8 6   | 2 8<br>6 2 |
| 8 7 6 7<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>8 1<br>8 | 3 7<br>8 3<br>7 | AAAGATTTACAT<br>TTAGTCGA  | 6 7   | 2 8<br>6 3 |
| 8 7 6 8<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 9<br>0 4<br>8 | 3 9<br>0 6<br>7 | ATATAACTAGAG<br>AAAATGAT  | 1 1 8 | 2 8<br>6 4 |
| 8 7 6 8<br>4 2 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>3 8<br>9 | 4 1<br>4 0<br>8 | AAGTTCTGTAAA<br>GGCTATAT  | 6 5   | 2 8<br>6 5 |
| 8 7 6 8<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 3<br>4 2<br>4 | 4 3<br>4 4<br>3 | AAAGAAAAGAAC<br>CAAGGTTT  | 6 7   | 2 8<br>6 6 |
| 8 7 6 8<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>3 5<br>1 | 4 7<br>3 7<br>0 | GCATTTAGTTTG<br>TTGCCACA  | 3 0   | 2 8<br>6 7 |
| 8 7 6 9<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>7 8<br>2 | 4 8<br>8 0<br>1 | CTAATAAAGTGG<br>ATGGATTT  | 1 1 7 | 2 8<br>6 8 |
| 8 7 6 9<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 5 1<br>4 6      | 5 1<br>4 8      | TATCATCTTAAT<br>AATACATA  | 6 6   | 2 8<br>6 9 |

【0 6 0 6】

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 4】

|                |         |         | 1               | 0               |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 9<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>6 5<br>4 | 5 3<br>6 7<br>3 | CTCTTGAAGAAA<br>AACTATTT  | 9 6   | 2 8<br>7 0 |
| 8 7 6 9<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>9 0<br>0 | 5 6<br>9 1<br>9 | AGAACAATCAGA<br>TAGATATA  | 1 0 5 | 2 8<br>7 1 |
| 8 7 7 0<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>8 8<br>5 | 5 9<br>9 0<br>4 | TTTGTGGAAGGA<br>ATTTTCCT  | 7 3   | 2 8<br>7 2 |
| 8 7 7 0<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 6 2<br>4 6<br>6 | 6 2<br>4 8<br>5 | GTACCCCTTCAA<br>AAAGCTTC  | 9 7   | 2 8<br>7 3 |
| 8 7 7 0<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 4<br>4 6<br>4 | 6 4<br>4 8<br>3 | CACTATACCCAT<br>ATACCCAA  | 8 4   | 2 8<br>7 4 |
| 8 7 7 0<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>0 1<br>7 | 6 7<br>0 3<br>6 | GAAAAC TGCATT<br>TCACCAAG | 6 7   | 2 8<br>7 5 |
| 8 7 7 1<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 6 9<br>6 2<br>9 | 6 9<br>6 4<br>8 | TTATCCAGAAAA<br>TCTCCAAA  | 9 9   | 2 8<br>7 6 |
| 8 7 7 1<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>3 7<br>3 | 7 2<br>3 9<br>2 | TCCATAGTTCCA<br>AAACAGAC  | 7 6   | 2 8<br>7 7 |
| 8 7 7 1<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>9 1<br>6 | 7 3<br>9 3<br>5 | CAAAGATGCTCC<br>TGAACATC  | 8 7   | 2 8<br>7 8 |
| 8 7 7 1<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>2 0<br>4 | 7 5<br>2 2<br>3 | CACTGGGAATAG<br>ACAGAAAC  | 6 8   | 2 8<br>7 9 |
| 8 7 7 2<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>7 7<br>4 | 7 7<br>7 9<br>3 | GGTTTTGACAAG<br>TGTACCAT  | 5 7   | 2 8<br>8 0 |
| 8 7 7 2<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 8 0<br>8 0<br>2 | 8 0<br>8 2<br>1 | ACCAATAGTGTG<br>TCACTTAA  | 4 8   | 2 8<br>8 1 |
| 8 7 7 2<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>9 3<br>0 | 8 1<br>9 4<br>9 | ACTAGCATTATT<br>GACATATG  | 9 8   | 2 8<br>8 2 |
| 8 7 7 2<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>7 8      | 8 4<br>8 0      | TAGTGAGTGAAC<br>ACAGCCAT  | 4 8   | 2 8<br>8 3 |

【0 6 0 7】

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 5】

|                |         |         | 7                 | 6                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 2<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>9 3<br>3   | 8 7<br>9 5<br>2   | TCCTGACACAAG<br>CTTTTAA   | 6 4   | 2 8<br>8 4 |
| 8 7 7 3<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>3 7<br>8   | 9 0<br>3 9<br>7   | CTGGTATTTCTC<br>AAAGCATT  | 4 0   | 2 8<br>8 5 |
| 8 7 7 3<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>6 5<br>5   | 9 1<br>6 7<br>4   | TTTTAAATATTC<br>AAGGTAAA  | 9 6   | 2 8<br>8 6 |
| 8 7 7 3<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>0 6<br>1   | 9 4<br>0 8<br>0   | AATGTGCAACAA<br>AGAATTAT  | 7 4   | 2 8<br>8 7 |
| 8 7 7 3<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>8 9<br>2   | 9 5<br>9 1<br>1   | CATTATCTTGAC<br>TTTATCAC  | 7 8   | 2 8<br>8 8 |
| 8 7 7 4<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 8<br>2 9<br>5   | 9 8<br>3 1<br>4   | TAGCAATTAATT<br>TTTTAAGG  | 9 5   | 2 8<br>8 9 |
| 8 7 7 4<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>1 2<br>4 6 | 1 0<br>1 2<br>6 5 | AGAAGTAATAAA<br>ACATTTTT  | 1 4 0 | 2 8<br>9 0 |
| 8 7 7 4<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>3 4<br>4 7 | 1 0<br>3 4<br>6 6 | GGGAGAGTAATC<br>ACAAACAT  | 7 6   | 2 8<br>9 1 |
| 8 7 7 4<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 7<br>2 4 | 1 0<br>5 7<br>4 3 | TCTCCTGTTTCAG<br>AAACAAAT | 1 0 3 | 2 8<br>9 2 |
| 8 7 7 4<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>8 1<br>3 0 | 1 0<br>8 1<br>4 9 | GTTTAGAGCAGT<br>AAGTCATG  | 6 5   | 2 8<br>9 3 |
| 8 7 7 5<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 9<br>0 6 | 1 1<br>0 9<br>2 5 | TAAAATTTGAAA<br>TGCATGCT  | 1 1 8 | 2 8<br>9 4 |
| 8 7 7 5<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 6<br>9 6 | 1 1<br>2 7<br>1 5 | TACTTAACGAAG<br>ATTAAATA  | 1 0 6 | 2 8<br>9 5 |
| 8 7 7 5<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>5 6<br>5 9 | 1 1<br>5 6<br>7 8 | CAAATGCATACT<br>TGCTTTTCG | 7 1   | 2 8<br>9 6 |
| 8 7 7 5<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 5<br>7 5 | 1 1<br>7 5<br>7 5 | AACAGTGTAAG<br>TTTTCATC   | 6 5   | 2 8<br>9 7 |

【0 6 0 8】

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 6 6               | 8 5               |                          |       |            |
| 8 7 7 6<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>1 5 | 1 1<br>9 9<br>3 4 | AGAGTTGCATAT<br>GGTTTAGG | 3 9   | 2 8<br>9 8 |
| 8 7 7 6<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 2<br>9 0 | 1 2<br>2 3<br>0 9 | TTCTAAATTCTC<br>ATCCAGTG | 6 1   | 2 8<br>9 9 |
| 8 7 7 6<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>5 1<br>1 7 | 1 2<br>5 1<br>3 6 | ATGATCATCTGT<br>TTAAGGAA | 7 4   | 2 9<br>0 0 |
| 8 7 7 6<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>8 2<br>4 2 | 1 2<br>8 2<br>6 1 | AGCATAAACAAG<br>AAGGAGAA | 8 0   | 2 9<br>0 1 |
| 8 7 7 7<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>2 2<br>1 3 | 1 3<br>2 2<br>3 2 | AGTTTTGCCTAT<br>CAAGATGA | 8 2   | 2 9<br>0 2 |
| 8 7 7 7<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>5 4<br>4 3 | 1 3<br>5 4<br>6 2 | CCTAAGCACCCA<br>TGAATGAA | 7 9   | 2 9<br>0 3 |
| 8 7 7 7<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>9 8<br>0 7 | 1 3<br>9 8<br>2 6 | AATCTCTTTTGG<br>GAGATGAG | 8 1   | 2 9<br>0 4 |
| 8 7 7 7<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 3<br>4 1 | 1 4<br>1 3<br>6 0 | TAACCATTCTGA<br>ATTGAATA | 8 6   | 2 9<br>0 5 |
| 8 7 7 8<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 7<br>2 3 | 1 4<br>3 7<br>4 2 | AATTATTATCAA<br>AGGAAGAC | 1 2 6 | 2 9<br>0 6 |
| 8 7 7 8<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>5 2<br>4 5 | 1 4<br>5 2<br>6 4 | AATTTATGAAAC<br>ACATAATA | 1 0 1 | 2 9<br>0 7 |

【0 6 0 9】

10

20

30

40

50

## 【表 38-1】

表 38

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')            | LRR<br>K2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9  | 82<br>07<br>8  | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA | 15            | 22<br>2  |
| 8036<br>30 | N/<br>A        | N/<br>A        | 81<br>59<br>2  | 81<br>61<br>1  | AAAGCCATAGT<br>GTTTGAAGG | 66            | 17<br>92 |
| 8760<br>15 | 34<br>1        | 36<br>0        | 37<br>32       | 37<br>51       | ACCTGCTGCAC<br>ACTCGCGAC | 39            | 29<br>08 |
| 8760<br>39 | 82<br>4        | 84<br>3        | N/<br>A        | N/<br>A        | ACTTCCACATT<br>ATTGCAAGG | 38            | 29<br>09 |
| 8760<br>63 | 10<br>38       | 10<br>57       | 28<br>01<br>3  | 28<br>03<br>2  | CGCTGAGATCT<br>GCAATGCTG | 66            | 29<br>10 |
| 8760<br>87 | 14<br>67       | 14<br>86       | 35<br>41<br>4  | 35<br>43<br>3  | AGAATGTATAT<br>GCTTCTGCA | 75            | 29<br>11 |
| 8761<br>11 | 14<br>99       | 15<br>18       | 35<br>44<br>6  | 35<br>46<br>5  | AGCATTTTACA<br>GCCACTTTC | 50            | 29<br>12 |
| 8761<br>35 | 20<br>86       | 21<br>05       | 56<br>02<br>0  | 56<br>03<br>9  | AAGATGCTGAC<br>AATTTGAGG | 66            | 29<br>13 |
| 8761<br>59 | 27<br>16       | 27<br>35       | 65<br>55<br>4  | 65<br>57<br>3  | ATTTAGACAGC<br>ACATCTTCA | 76            | 29<br>14 |
| 8761<br>83 | 32<br>22       | 32<br>41       | 76<br>35<br>6  | 76<br>37<br>5  | CAAATGTGTCA<br>AACTCTTCA | 42            | 29<br>15 |
| 8762       | 37             | 37             | 82             | 82             | CAGTGTGCGGG              | 52            | 29       |

## 【0610】

10

20

30

40

50



【表 3 8 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 0 7            | 5 2        | 7 1        | 0 9<br>7          | 1 1<br>6          | ACCTGGTAG                 |       | 1 6        |
| 8 7 6 2<br>3 1 | 3 9<br>7 3 | 3 9<br>9 2 | 8 3<br>9 6<br>8   | 8 3<br>9 8<br>7   | ATTTCCCCATT<br>TCATTGGGA  | 7 4   | 2 9<br>1 7 |
| 8 7 6 2<br>5 5 | 4 6<br>0 4 | 4 6<br>2 3 | 8 8<br>7 0<br>5   | 8 8<br>7 2<br>4   | CGAAGTTTTGC<br>CAAAGCATC  | 3 7   | 2 9<br>1 8 |
| 8 7 6 2<br>7 9 | 4 9<br>6 2 | 4 9<br>8 1 | 9 8<br>1 1<br>0   | 9 8<br>1 2<br>9   | TTTTGGACAAC<br>CTTCCACTT  | 5 1   | 2 9<br>1 9 |
| 8 7 6 3<br>0 3 | 5 1<br>9 7 | 5 2<br>1 6 | 9 9<br>2 0<br>3   | 9 9<br>2 2<br>2   | AAGGCATTTCA<br>TATAGTCGG  | 3 1   | 2 9<br>2 0 |
| 8 7 6 3<br>2 7 | 5 6<br>4 6 | 5 6<br>6 5 | 1 0<br>1 2<br>8 4 | 1 0<br>1 3<br>0 3 | GAGCCTTGGTT<br>GATCTGGAT  | 4 1   | 2 9<br>2 1 |
| 8 7 6 3<br>5 1 | 6 0<br>6 7 | 6 0<br>8 6 | N/<br>A           | N/<br>A           | TGGCTGAGTGG<br>AGGTATCTC  | 1 0 0 | 2 9<br>2 2 |
| 8 7 6 3<br>7 5 | 6 7<br>3 3 | 6 7<br>5 2 | 1 3<br>2 4<br>4 3 | 1 3<br>2 4<br>6 2 | TTTCAACAGGA<br>AGATGCACC  | 6 8   | 2 9<br>2 3 |
| 8 7 6 3<br>9 9 | 7 4<br>9 0 | 7 5<br>0 9 | 1 4<br>3 1<br>3 8 | 1 4<br>3 1<br>5 7 | AGCTGTGCTGT<br>CATCATGAC  | 7 7   | 2 9<br>2 4 |
| 8 7 6 4<br>2 3 | 8 4<br>9 4 | 8 5<br>1 3 | 1 4<br>6 6<br>6 3 | 1 4<br>6 6<br>8 2 | AAAAATATCAC<br>TTGAAGGAC  | 7 6   | 2 9<br>2 5 |
| 8 7 6 4<br>4 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 3 7<br>3 5        | 3 7<br>5 4        | TTTACCTGCTG<br>CACACTCGC  | 4 4   | 2 9<br>2 6 |
| 8 7 6 4<br>7 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 5 3<br>3 2        | 5 3<br>5 1        | TATACATGTAT<br>CAAATAGCA  | 5 6   | 2 9<br>2 7 |
| 8 7 6 4<br>9 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 8<br>2 4        | 7 8<br>4 3        | ATCTCTCTAAG<br>AGAGAAGGT  | 1 1 0 | 2 9<br>2 8 |
| 8 7 6 5<br>1 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 0<br>7 8<br>0   | 1 0<br>7 9<br>9   | TCTCTTCATGG<br>TTTGAATTC  | 7 2   | 2 9<br>2 9 |
| 8 7 6 5<br>4 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 3<br>6 6<br>7   | 1 3<br>6 8<br>6   | AAGTTTGCTTA<br>TTTGCAATTT | 7 5   | 2 9<br>3 0 |
| 8 7 6 5<br>6 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 5<br>8 2        | 1 5<br>8 4        | TAATTTTCATGA<br>GTCTCAATC | 8 9   | 2 9<br>3 1 |

【0 6 1 1】

10

20

30

40

50

【表 3 8 - 3】

|                |         |         | 8               | 7               |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 5<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 7<br>9 7<br>8 | 1 7<br>9 9<br>7 | CATGTATAAAA<br>TTATAGTTT | 7 2   | 2 9<br>3 2 |
| 8 7 6 6<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 2 0<br>1 4<br>7 | 2 0<br>1 6<br>6 | CAATGTGGGTG<br>GAAAACAAT | 1 0 7 | 2 9<br>3 3 |
| 8 7 6 6<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 2 3<br>0 3<br>9 | 2 3<br>0 5<br>8 | ATAGACAATGA<br>CCCTTGCTC | 3 8   | 2 9<br>3 4 |
| 8 7 6 6<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 2 6<br>1 6<br>1 | 2 6<br>1 8<br>0 | TTCTCATGAAA<br>AATAATGAA | 8 0   | 2 9<br>3 5 |
| 8 7 6 6<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 2 8<br>1 5<br>9 | 2 8<br>1 7<br>8 | TGAGCTACACA<br>GGACAGAAA | 9 0   | 2 9<br>3 6 |
| 8 7 6 7<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>7 9<br>3 | 3 0<br>8 1<br>2 | CAAAAGCATAT<br>GCAGCAGAG | 4 7   | 2 9<br>3 7 |
| 8 7 6 7<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>7 5<br>4 | 3 2<br>7 7<br>3 | ATCAAAGGAGA<br>TTTCCAGGT | 3 3   | 2 9<br>3 8 |
| 8 7 6 7<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 4<br>0 6<br>6 | 3 4<br>0 8<br>5 | AATAAGTAGTC<br>TATCTTAAG | 1 0 1 | 2 9<br>3 9 |
| 8 7 6 7<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>5 6<br>4 | 3 6<br>5 8<br>3 | TCCGCTGTGTT<br>TTTGCCTCA | 6 5   | 2 9<br>4 0 |
| 8 7 6 8<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>5 8<br>0 | 3 8<br>5 9<br>9 | ATGCCTCACTC<br>ACCCCCGAC | 7 0   | 2 9<br>4 1 |
| 8 7 6 8<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>8 8<br>0 | 4 0<br>8 9<br>9 | AAGAAGATGTG<br>ACCACTAAA | 1 2 2 | 2 9<br>4 2 |
| 8 7 6 8<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 2<br>9 1<br>7 | 4 2<br>9 3<br>6 | GTAATTCCCTT<br>CTTCTCTTT | 4 7   | 2 9<br>4 3 |
| 8 7 6 8<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 4 6<br>7 1<br>2 | 4 6<br>7 3<br>1 | AATACTATTGT<br>TATTTTAC  | 1 2 6 | 2 9<br>4 4 |
| 8 7 6 9<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>0 9      | 4 8<br>1 1      | CAGGGTGCATA<br>GTCTGTAGG | 4 9   | 2 9<br>4 5 |

【0 6 1 2】

10

20

30

40

50

【表 3 8 - 4】

|                |         |         | 9               | 8               |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 9<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>3 4<br>6 | 5 0<br>3 6<br>5 | TCTGAACTTTC<br>TGTTTGATT  | 3 5   | 2 9<br>4 6 |
| 8 7 6 9<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>8 6<br>3 | 5 2<br>8 8<br>2 | GCCCTACAAAA<br>ATCTATTCT  | 5 3   | 2 9<br>4 7 |
| 8 7 6 9<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>1 3<br>0 | 5 6<br>1 4<br>9 | GGATGCAAGTG<br>AAAAACACT  | 1 0 3 | 2 9<br>4 8 |
| 8 7 6 9<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 5 7<br>9 4<br>6 | 5 7<br>9 6<br>5 | CTAGATATAAA<br>TAACCTCTG  | 5 2   | 2 9<br>4 9 |
| 8 7 7 0<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 6 1<br>1 9<br>4 | 6 1<br>2 1<br>3 | ATAATATCCAT<br>CAGTTACTG  | 9 7   | 2 9<br>5 0 |
| 8 7 7 0<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>2 5<br>4 | 6 3<br>2 7<br>3 | GAAGAGACAGC<br>CAGGTGAAG  | 1 2 6 | 2 9<br>5 1 |
| 8 7 7 0<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>2 9<br>8 | 6 6<br>3 1<br>7 | ACAATATTTTG<br>GAACAACTC  | 5 1   | 2 9<br>5 2 |
| 8 7 7 0<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>5 9<br>7 | 6 7<br>6 1<br>6 | ATAGGTAATAT<br>GATTTAATT  | 1 2 7 | 2 9<br>5 3 |
| 8 7 7 1<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 1<br>0 4<br>6 | 7 1<br>0 6<br>5 | TCATGTTTTCAT<br>GGTTTCTTT | 3 1   | 2 9<br>5 4 |
| 8 7 7 1<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>8 7<br>1 | 7 2<br>8 9<br>0 | GGAAGGAACCA<br>TGAAATTTT  | 7 4   | 2 9<br>5 5 |
| 8 7 7 1<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 4<br>4 4<br>1 | 7 4<br>4 6<br>0 | CCTTGAGAATT<br>TAACAATTT  | 4 4   | 2 9<br>5 6 |
| 8 7 7 1<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>5 9<br>4 | 7 6<br>6 1<br>3 | CTCTTTCTTAC<br>CCTTCTAAA  | 1 4 3 | 2 9<br>5 7 |
| 8 7 7 2<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 9<br>2 2<br>2 | 7 9<br>2 4<br>1 | GCAAAGCAAAC<br>AGATTTTGA  | 4 9   | 2 9<br>5 8 |
| 8 7 7 2<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 8 3<br>6 5      | 8 3<br>6 7      | TCACTCATCTG<br>TAATATTAA  | 3 4   | 2 9<br>5 9 |

【0 6 1 3】

10

20

30

40

50

【表 3 8 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 3                 | 2                 |                          |       |            |
| 8 7 7 2<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 8 6<br>9 7<br>3   | 8 6<br>9 9<br>2   | CTAACATATCC<br>CTCCATGTT | 6 9   | 2 9<br>6 0 |
| 8 7 7 2<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 8 9<br>1 7<br>4   | 8 9<br>1 9<br>3   | CCATAAAACAG<br>GAATTCCAA | 8 4   | 2 9<br>6 1 |
| 8 7 7 3<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 3<br>6   | 9 1<br>0 5<br>5   | ATCTCTTAACC<br>CAGAGAATT | 9 3   | 2 9<br>6 2 |
| 8 7 7 3<br>4 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>0 8<br>5   | 9 3<br>1 0<br>4   | ATATTTGAGAC<br>ACTGACATG | 1 0 7 | 2 9<br>6 3 |
| 8 7 7 3<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>2 1<br>6   | 9 5<br>2 3<br>5   | AATTACTCCAC<br>AGAATCTTC | 1 0 4 | 2 9<br>6 4 |
| 8 7 7 3<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 6<br>6 8<br>0   | 9 6<br>6 9<br>9   | AATTCTAACTC<br>TACCTCTTC | 1 4 0 | 2 9<br>6 5 |
| 8 7 7 4<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 9<br>8 3<br>5   | 9 9<br>8 5<br>4   | TAAAAAGAAGT<br>TTTTGATCA | 1 0 0 | 2 9<br>6 6 |
| 8 7 7 4<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 0<br>7 7 | 1 0<br>2 0<br>9 6 | ATGTGCAGGAA<br>GTCAAGATA | 6 3   | 2 9<br>6 7 |
| 8 7 7 4<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>4 9<br>5 2 | 1 0<br>4 9<br>7 1 | GTATTATTTGC<br>ATCTTATCA | 5 7   | 2 9<br>6 8 |
| 8 7 7 4<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 8<br>0 7 | 1 0<br>6 8<br>2 6 | AGTGAGTCTTA<br>CAAAAAGTT | 7 3   | 2 9<br>6 9 |
| 8 7 7 5<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 1<br>8 0 | 1 1<br>0 1<br>9 9 | GAGAAAAGCAC<br>AGATGACTC | 4 6   | 2 9<br>7 0 |
| 8 7 7 5<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 7<br>8 6 | 1 1<br>1 8<br>0 5 | CTCTGCAATTC<br>AAAAAAAGT | 1 0 0 | 2 9<br>7 1 |
| 8 7 7 5<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 1<br>0 4 | 1 1<br>4 1<br>2 3 | TAGGCAATGAG<br>AGATGATAC | 1 4 7 | 2 9<br>7 2 |
| 8 7 7 5<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 1        | 1 1<br>7 1        | CAGCTGAAGAT<br>TCTCTCTCT | 6 6   | 2 9<br>7 3 |

【0 6 1 4】

10

20

30

40

50

【表 3 8 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 4 7               | 6 6               |                           |       |            |
| 8 7 7 6<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 1<br>8 2 | 1 1<br>9 2<br>0 1 | TCAGGATTGGG<br>AACTAAGAA  | 5 6   | 2 9<br>7 4 |
| 8 7 7 6<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 1<br>1 6 | 1 2<br>1 1<br>3 5 | TTCTCTAAACT<br>TTAGTCTCT  | 5 3   | 2 9<br>7 5 |
| 8 7 7 6<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 4<br>2 5 | 1 2<br>3 4<br>4 4 | TACTCTTTCAA<br>CTGTTCTTT  | 6 1   | 2 9<br>7 6 |
| 8 7 7 6<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 7<br>5 3 | 1 2<br>6 7<br>7 2 | GGATGGTGAAA<br>ATTATAGGA  | 6 1   | 2 9<br>7 7 |
| 8 7 7 7<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>9 3<br>2 1 | 1 2<br>9 3<br>4 0 | TTCTATATTGC<br>AGAGCCACC  | 1 3 1 | 2 9<br>7 8 |
| 8 7 7 7<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>3 4<br>1 3 | 1 3<br>3 4<br>3 2 | TTCAGTGGAGT<br>TTAGTTCAG  | 8 1   | 2 9<br>7 9 |
| 8 7 7 7<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 2<br>2 2 | 1 3<br>8 2<br>4 1 | CCAAGTTCACA<br>AAACCAATA  | 5 7   | 2 9<br>8 0 |
| 8 7 7 7<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 8<br>0 3 | 1 4<br>0 8<br>2 2 | ATGGCAAACCTC<br>CTACTTGGC | 9 7   | 2 9<br>8 1 |
| 8 7 7 7<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>2 5<br>0 8 | 1 4<br>2 5<br>2 7 | TTTTCCCAGAA<br>CCAGTGAAT  | 1 0 2 | 2 9<br>8 2 |
| 8 7 7 8<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 7<br>6 9 | 1 4<br>4 7<br>8 8 | TTTGGATATGG<br>TAAGGTACA  | 7 1   | 2 9<br>8 3 |

【0 6 1 5】

10

20

30

40

50

## 【表 3 9 - 1】

表 3 9

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト L

RRK 2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号          | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位                     | 配列番号<br>2 終結部位                     | 配列 (5' から 3')                              | L R R<br>K 2 対<br>照 % | 配列<br>番号   |
|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------|------------|
| 7 8 0 2<br>4 1 | 3 7<br>1 4     | 3 7<br>3 3     | 8 2<br>0 5<br>9                    | 8 2<br>0 7<br>8                    | G C T C A T A T C T A A<br>A G A C C G C A | 1 8                   | 2 2<br>2   |
| 8 0 3 6<br>2 8 | N /<br>A       | N /<br>A       | 8 1<br>5 8<br>9<br>8 7<br>8 4<br>6 | 8 1<br>6 0<br>8<br>8 7<br>8 6<br>5 | G C C A T A G T G T T T<br>G A A G G A A T | 4 3                   | 1 7<br>9 0 |
| 8 7 6 0<br>1 2 | 3 3<br>8       | 3 5<br>7       | 3 7<br>2 9                         | 3 7<br>4 8                         | T G C T G C A C A C T C<br>G C G A C T C T | 7 1                   | 2 9<br>8 4 |
| 8 7 6 0<br>3 6 | 8 0<br>2       | 8 2<br>1       | 1 8<br>7 0<br>1                    | 1 8<br>7 2<br>0                    | T C G C T A G G G A A T<br>G T A A A C A A | 6 3                   | 2 9<br>8 5 |
| 8 7 6 0<br>6 0 | 8 7<br>7       | 8 9<br>6       | 2 1<br>7 0<br>8                    | 2 1<br>7 2<br>7                    | C T T T C A T A G C T T<br>C C A C C A C A | 5 6                   | 2 9<br>8 6 |
| 8 7 6 0<br>8 4 | 1 4<br>5 0     | 1 4<br>6 9     | 3 5<br>3 9<br>7                    | 3 5<br>4 1<br>6                    | G C A T T A A C T C C A<br>A A A C A T T C | 3 2                   | 2 9<br>8 7 |
| 8 7 6 1<br>0 8 | 1 4<br>9 1     | 1 5<br>1 0     | 3 5<br>4 3<br>8                    | 3 5<br>4 5<br>7                    | A C A G C C A C T T T C<br>A G C C A C T T | 6 3                   | 2 9<br>8 8 |
| 8 7 6 1<br>3 2 | 1 9<br>5 7     | 1 9<br>7 6     | 5 2<br>9 9<br>7                    | 5 3<br>0 1<br>6                    | C A T T C T T C T T T G<br>T A A T C A A G | 5 3                   | 2 9<br>8 9 |
| 8 7 6 1<br>5 6 | 2 6<br>2 1     | 2 6<br>4 0     | N /<br>A                           | N /<br>A                           | G C T A G T G T A G A T<br>G C T A T A T T | 2 6                   | 2 9<br>9 0 |
| 8 7 6 1<br>8 0 | 3 2<br>1 5     | 3 2<br>3 4     | N /<br>A                           | N /<br>A                           | G T C A A A C T C T T C<br>A G A G T T T C | 2 1                   | 2 9<br>9 1 |
| 8 7 6 2<br>0 4 | 3 6<br>6 0     | 3 6<br>7 9     | 8 0<br>9 4                         | 8 0<br>9 5                         | G G A A A A T T T G T T<br>C T G A G A T A | 2 0                   | 2 9<br>9 2 |

## 【0 6 1 6】

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
|                |            |            | 0                 | 9                 |                           |       |            |
| 8 7 6 2<br>2 8 | 3 9<br>2 4 | 3 9<br>4 3 | 8 3<br>9 1<br>9   | 8 3<br>9 3<br>8   | ATCCAGAGATGT<br>CAGATTTT  | 1 3 1 | 2 9<br>9 3 |
| 8 7 6 2<br>5 2 | 4 4<br>2 7 | 4 4<br>4 6 | N/<br>A           | N/<br>A           | GCGCGAGCCTTT<br>ATATTGAA  | 9 5   | 2 9<br>9 4 |
| 8 7 6 2<br>7 6 | 4 8<br>1 6 | 4 8<br>3 5 | 9 2<br>2 3<br>9   | 9 2<br>2 5<br>8   | CGTGAGGAAGCT<br>CATTTTCA  | 3 0   | 1 4<br>8   |
| 8 7 6 3<br>0 0 | 5 1<br>9 3 | 5 2<br>1 2 | 9 9<br>1 9<br>9   | 9 9<br>2 1<br>8   | CATTTTCATATAG<br>TCGGATGA | 4 6   | 2 9<br>9 5 |
| 8 7 6 3<br>2 4 | 5 5<br>7 1 | 5 5<br>9 0 | 1 0<br>0 5<br>6 0 | 1 0<br>0 5<br>7 9 | TTGATGTTCTTC<br>ACCATCAT  | 5 7   | 2 9<br>9 6 |
| 8 7 6 3<br>4 8 | 5 9<br>8 4 | 6 0<br>0 3 | 1 1<br>3 1<br>8 1 | 1 1<br>3 2<br>0 0 | TGCTGAAGCAGG<br>CGATCCAA  | 9 7   | 2 9<br>9 7 |
| 8 7 6 3<br>7 2 | 6 6<br>5 0 | 6 6<br>6 9 | 1 2<br>9 7<br>9 5 | 1 2<br>9 8<br>1 4 | TCAAGAAATGAG<br>AGCTGTCC  | 8 7   | 2 9<br>9 8 |
| 8 7 6 3<br>9 6 | 7 3<br>9 5 | 7 4<br>1 4 | 1 4<br>3 0<br>4 3 | 1 4<br>3 0<br>6 2 | TCCTCCAGTTCC<br>TATCCAAA  | 8 7   | 2 9<br>9 9 |
| 8 7 6 4<br>2 0 | 8 3<br>9 7 | 8 4<br>1 6 | 1 4<br>6 5<br>6 6 | 1 4<br>6 5<br>8 5 | ATGTCTAGGAAA<br>GACACAGA  | 1 1 9 | 3 0<br>0 0 |
| 8 7 6 4<br>4 4 | 9 1<br>7 5 | 9 1<br>9 4 | 1 4<br>7 3<br>4 4 | 1 4<br>7 3<br>6 3 | ATTTAAATATGG<br>TATTCATT  | 1 4 5 | 3 0<br>0 1 |
| 8 7 6 4<br>6 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 5 1<br>8 4        | 5 2<br>0 3        | ACTCATAACTAC<br>TCCGGACA  | 1 0 1 | 3 0<br>0 2 |
| 8 7 6 4<br>9 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 4<br>8 2        | 7 5<br>0 1        | TGGCAGTCTGGA<br>ATATCATG  | 6 2   | 3 0<br>0 3 |
| 8 7 6 5<br>1 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 0<br>6 5<br>6   | 1 0<br>6 7<br>5   | AATCAAACCTTCT<br>GAGTTTAA | 7 8   | 3 0<br>0 4 |
| 8 7 6 5<br>4 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 3<br>0 5<br>3   | 1 3<br>0 7<br>2   | AGCACTACTTAT<br>TTTCCAAT  | 3 4   | 3 0<br>0 5 |
| 8 7 6 5<br>6 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 5<br>5 1        | 1 5<br>5 2        | AGGCACCTTCAT<br>TCCTATTG  | 6 3   | 3 0<br>0 6 |

【0 6 1 7】

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 0               | 9               |                          |       |            |
| 8 7 6 5<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 7<br>8 8<br>9 | 1 7<br>9 0<br>8 | TTTTAATTTTAT<br>GCCAGAGT | 4 2   | 3 0<br>0 7 |
| 8 7 6 6<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>9 3<br>7 | 1 9<br>9 5<br>6 | TTGTGATTTTAT<br>AAACATCA | 7 2   | 3 0<br>0 8 |
| 8 7 6 6<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 2 2<br>6 2<br>8 | 2 2<br>6 4<br>7 | TTAACCCTTATT<br>TATATATG | 1 0 4 | 3 0<br>0 9 |
| 8 7 6 6<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>6 5<br>7 | 2 5<br>6 7<br>6 | TTATATACATCT<br>GTGTATAA | 8 5   | 3 0<br>1 0 |
|                |         |         | 2 5<br>6 8<br>7 | 2 5<br>7 0<br>6 |                          |       |            |
|                |         |         | 2 5<br>7 1<br>7 | 2 5<br>7 3<br>6 |                          |       |            |
|                |         |         | 2 5<br>7 4<br>7 | 2 5<br>7 6<br>6 |                          |       |            |
|                |         |         | 2 5<br>8 1<br>1 | 2 5<br>8 3<br>0 |                          |       |            |
|                |         |         | 2 5<br>8 7<br>5 | 2 5<br>8 9<br>4 |                          |       |            |
| 8 7 6 6<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 2 7<br>8 6<br>0 | 2 7<br>8 7<br>9 | TTAACATATAAC<br>ACTATTTA | 1 1 9 | 3 0<br>1 1 |
| 8 7 6 7<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>2 9<br>6 | 3 0<br>3 1<br>5 | CAGAGGATACCC<br>ATTGCAAA | 6 0   | 3 0<br>1 2 |
| 8 7 6 7<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>6 0<br>7 | 3 2<br>6 2<br>6 | CCTCTTTAACTG<br>CACAGTAG | 3 8   | 3 0<br>1 3 |
| 8 7 6 7<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>8 8<br>6 | 3 3<br>9 0<br>5 | AACCTTTCCCAA<br>AGTGGCTA | 5 6   | 3 0<br>1 4 |
| 8 7 6 7<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>3 9      | 3 6<br>4 1      | TAACCCTACTTC<br>TTACAAGT | 1 0 9 | 3 0<br>1 5 |

【0 6 1 8】

10

20

30

40

50



【表 3 9 - 4】

|                |         |         | 2               | 1               |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 8<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>4 3<br>6 | 3 8<br>4 5<br>5 | CATCGATATTCT<br>CAAAGCCT | 4 5   | 3 0<br>1 6 |
| 8 7 6 8<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>3 7<br>5 | 4 0<br>3 9<br>4 | TACTTAAAATAC<br>TTCAAACA | 1 1 0 | 3 0<br>1 7 |
| 8 7 6 8<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 4 2<br>3 8<br>7 | 4 2<br>4 0<br>6 | ACCATATACTAT<br>GAGACCAG | 4 0   | 3 0<br>1 8 |
| 8 7 6 8<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>8 4<br>5 | 4 5<br>8 6<br>4 | GGAATTACAGTG<br>GAGAGGTT | 1 0 7 | 3 0<br>1 9 |
| 8 7 6 9<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>0 9<br>5 | 4 8<br>1 1<br>4 | GTGCATAGTCTG<br>TAGGTAGT | 2 8   | 3 0<br>2 0 |
| 8 7 6 9<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>2 3<br>3 | 5 0<br>2 5<br>2 | GCTCTGTTGTCA<br>CCCTTGTA | 6 2   | 3 0<br>2 1 |
| 8 7 6 9<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>3 9<br>4 | 5 2<br>4 1<br>3 | CATTAGAAGATG<br>AATTCACT | 1 0 4 | 3 0<br>2 2 |
| 8 7 6 9<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 5<br>5 8<br>1 | 5 5<br>6 0<br>0 | ATAATATTGAAC<br>AGTAGGTT | 8 4   | 3 0<br>2 3 |
| 8 7 6 9<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 5 7<br>7 9<br>9 | 5 7<br>8 1<br>8 | CTGTTGGGTAGA<br>AAGATTTG | 8 5   | 3 0<br>2 4 |
| 8 7 7 0<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 0<br>8 3<br>8 | 6 0<br>8 5<br>7 | GGTTGGAAGGCA<br>CCAATTAA | 7 6   | 3 0<br>2 5 |
| 8 7 7 0<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>1 2<br>3 | 6 3<br>1 4<br>2 | AGCCTACTGAGC<br>GGTTGGAA | 8 2   | 3 0<br>2 6 |
| 8 7 7 0<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>0 1<br>8 | 6 6<br>0 3<br>7 | GTTGCAGACATT<br>TTACATAC | 3 2   | 3 0<br>2 7 |
| 8 7 7 0<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>3 2<br>2 | 6 7<br>3 4<br>1 | TAGAACCATACC<br>TAAATAGT | 9 7   | 3 0<br>2 8 |
| 8 7 7 1<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 0<br>3 4      | 7 0<br>3 6      | GTAATACCCGAA<br>AGAAGGGA | 5 3   | 3 0<br>2 9 |

【0 6 1 9】

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 5】

|                |         |         | 8                 | 7                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 1<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>6 8<br>0   | 7 2<br>6 9<br>9   | TGAAAAAGCTAT<br>ATCCATAT  | 1 2 0 | 3 0<br>3 0 |
| 8 7 7 1<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 4<br>2 1<br>3   | 7 4<br>2 3<br>2   | AAAAAAAAACTTT<br>CAGTAATC | 1 4 2 | 3 0<br>3 1 |
| 8 7 7 1<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>2 1<br>2   | 7 6<br>2 3<br>1   | AACACAATCCAC<br>AACAGAAT  | 8 9   | 3 0<br>3 2 |
| 8 7 7 2<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>6 8<br>1   | 7 8<br>7 0<br>0   | AGGAGGAAAATA<br>CTATCCAA  | 5 9   | 3 0<br>3 3 |
| 8 7 7 2<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 8 3<br>3 2<br>6   | 8 3<br>3 4<br>5   | TATATGCACAGT<br>TTTGCTGA  | 7 1   | 3 0<br>3 4 |
| 8 7 7 2<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 6<br>8 6<br>6   | 8 6<br>8 8<br>5   | AGAACAGAAAGC<br>TCAGTTTT  | 8 0   | 3 0<br>3 5 |
| 8 7 7 2<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 8 9<br>0 0<br>5   | 8 9<br>0 2<br>4   | CTCTCAGAAACA<br>TTTTCTCA  | 6 6   | 3 0<br>3 6 |
| 8 7 7 3<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>6 9<br>3   | 9 0<br>7 1<br>2   | AACAAAACCTTAA<br>AAGTGTCT | 1 6 6 | 3 0<br>3 7 |
| 8 7 7 3<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 2<br>8 2<br>8   | 9 2<br>8 4<br>7   | AAACAACCTCACA<br>CATTTCTA | 8 4   | 3 0<br>3 8 |
| 8 7 7 3<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>0 0<br>3   | 9 5<br>0 2<br>2   | AGTTGAGTTACC<br>TCCTGATA  | 7 2   | 3 0<br>3 9 |
| 8 7 7 3<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 6<br>2 9<br>0   | 9 6<br>3 0<br>9   | TCTGGTTACTAG<br>AATGTAGC  | 1 0 4 | 3 0<br>4 0 |
| 8 7 7 4<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 9<br>4 5<br>8   | 9 9<br>4 7<br>7   | GATTGCCTACTC<br>CAAGGTTT  | 5 6   | 3 0<br>4 1 |
| 8 7 7 4<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>1 8<br>4 4 | 1 0<br>1 8<br>6 3 | AGGCTTTTAAATG<br>AATATTTC | 8 0   | 3 0<br>4 2 |
| 8 7 7 4<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>4 8        | 1 0<br>4 8        | GGTATTGAGAGA<br>GCTTCAGA  | 5 1   | 3 0<br>4 3 |

【0 6 2 0】

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                                              |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|----------------------------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 5 9               | 7 8               |                                              |       |            |
| 8 7 7 4<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 6<br>9 2 | 1 0<br>6 7<br>1 1 | G A A A A G A C A A A C<br>T A G G A T T G   | 7 0   | 3 0<br>4 4 |
| 8 7 7 5<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>9 8<br>2 4 | 1 0<br>9 8<br>4 3 | G T A G A A C A G A G T<br>C T G A A G T A   | 6 7   | 3 0<br>4 5 |
| 8 7 7 5<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 5<br>5 1 | 1 1<br>1 5<br>7 0 | C T G T A A C T C T G T<br>T G A A A T G T   | 9 6   | 3 0<br>4 6 |
| 8 7 7 5<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>3 7<br>3 9 | 1 1<br>3 7<br>5 8 | T C A A A G A C C A C A<br>G C C T T T C C   | 1 1 6 | 3 0<br>4 7 |
| 8 7 7 5<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 5<br>1 5 | 1 1<br>6 5<br>3 4 | G C T A A G A G A C T T<br>C T T T C T T C   | 4 8   | 3 0<br>4 8 |
| 8 7 7 6<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>8 8<br>6 3 | 1 1<br>8 8<br>8 2 | A C T A A A G T T T T T<br>G C T G T T A C   | 5 1   | 3 0<br>4 9 |
| 8 7 7 6<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>0 8<br>1 5 | 1 2<br>0 8<br>3 4 | C G G A A A A G A C A A<br>G A A G A T A A   | 8 2   | 3 0<br>5 0 |
| 8 7 7 6<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 9<br>5 5 | 1 2<br>2 9<br>7 4 | T T A T C A T G T G A A<br>T T A G C A T A   | 4 7   | 3 0<br>5 1 |
| 8 7 7 6<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 4<br>1 9 | 1 2<br>6 4<br>3 8 | C C A G A C A T T G C A<br>A A G A A A A A   | 6 5   | 3 0<br>5 2 |
| 8 7 7 6<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>9 1<br>7 1 | 1 2<br>9 1<br>9 0 | A G T G T G A A G G C A<br>C C G T A A G A   | 7 3   | 3 0<br>5 3 |
| 8 7 7 7<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>3 3<br>4 4 | 1 3<br>3 3<br>6 3 | C C A A T T C C A T C C<br>A T T G A A A T   | 6 9   | 3 0<br>5 4 |
| 8 7 7 7<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>7 7<br>4 7 | 1 3<br>7 7<br>6 6 | A A A A G T G A T T A G<br>G T T G A G T G   | 6 2   | 3 0<br>5 5 |
| 8 7 7 7<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 5<br>9 5 | 1 4<br>0 6<br>1 4 | T A T T T T T C T A C A T<br>A C C C C T C G | 9 3   | 3 0<br>5 6 |
| 8 7 7 7<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>2 2        | 1 4<br>2 3        | A T C T A A A A T G T T<br>C T C A A G A G   | 1 3 6 | 3 0<br>5 7 |

【0 6 2 1】

【表 3 9 - 7】

|                |         |         |                   |                   |                                            |     |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------|-----|------------|
|                |         |         | 8 1               | 0 0               |                                            |     |            |
| 8 7 7 8<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 4<br>2 8 | 1 4<br>4 4<br>4 7 | G T T G G C T T C T C A<br>G A G G T T T T | 5 0 | 3 0<br>5 8 |

10

20

30

40

50

【0622】  
【表40-1】

表40

混合されたヌクレオシド間結合を有する5-10-5MOEギャップマーを含むヒトLRRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1開始部位 | 配列番号<br>1終結部位 | 配列番号<br>2開始部位                  | 配列番号<br>2終結部位                  | 配列(5'から3')                | LRRK2対照% | 配列番号     |
|------------|---------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14      | 37<br>33      | 82<br>05<br>9                  | 82<br>07<br>8                  | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA  | 24       | 22<br>2  |
| 8036<br>32 | N/<br>A       | N/<br>A       | 81<br>59<br>5<br>87<br>85<br>2 | 81<br>61<br>4<br>87<br>87<br>1 | TAAAAAGCCAT<br>AGTGTTTGA  | 91       | 17<br>94 |
| 8760<br>18 | 44<br>1       | 46<br>0       | 10<br>46<br>5                  | 10<br>48<br>4                  | ACCAAGGACTT<br>CCCAATCAT  | 69       | 32       |
| 8760<br>42 | 82<br>8       | 84<br>7       | 21<br>65<br>9                  | 21<br>67<br>8                  | GAGGACTTCCA<br>CATTATTGC  | 19       | 30<br>59 |
| 8760<br>66 | 11<br>05      | 11<br>24      | 29<br>36<br>6                  | 29<br>38<br>5                  | TCTCATTTCTTT<br>TCCTCTAAA | 30       | 30<br>60 |
| 8760<br>90 | 14<br>71      | 14<br>90      | 35<br>41<br>8                  | 35<br>43<br>7                  | CAGGAGAATGT<br>ATATGCTTC  | 25       | 30<br>61 |
| 8761<br>14 | 15<br>80      | 15<br>99      | 37<br>62<br>9                  | 37<br>64<br>8                  | CGTTTTCATAAC<br>TGTTAGTAT | 46       | 30<br>62 |
| 8761<br>38 | 22<br>18      | 22<br>37      | 56<br>22<br>6                  | 56<br>24<br>5                  | CATCCATAGCT<br>ACTTTTGCA  | 54       | 30<br>63 |

## 【0623】

10

20

30

40

【表 40 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |     |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-----|------------|
| 8 7 6 1<br>6 2 | 2 8<br>4 8 | 2 8<br>6 7 | 7 1<br>6 9<br>1   | 7 1<br>7 1<br>0   | ATTCTCCTACA<br>CTAATTGAA  | 6 4 | 3 0<br>6 4 |
| 8 7 6 1<br>8 6 | 3 2<br>2 5 | 3 2<br>4 4 | 7 6<br>3 5<br>9   | 7 6<br>3 7<br>8   | GTCCAAATGTG<br>TCAAACCTCT | 2 0 | 3 0<br>6 5 |
| 8 7 6 2<br>1 0 | 3 7<br>9 7 | 3 8<br>1 6 | 8 2<br>1 4<br>2   | 8 2<br>1 6<br>1   | ATCTGATTATG<br>GCTAAATAA  | 4 8 | 3 0<br>6 6 |
| 8 7 6 2<br>3 4 | 4 0<br>4 8 | 4 0<br>6 7 | 8 4<br>0 4<br>3   | 8 4<br>0 6<br>2   | TGGCTTTACAT<br>CCTATATGT  | 4 3 | 3 0<br>6 7 |
| 8 7 6 2<br>5 8 | 4 6<br>9 2 | 4 7<br>1 1 | 9 2<br>1 1<br>5   | 9 2<br>1 3<br>4   | AAGTTCTACAT<br>AGCAGTCTG  | 3 4 | 3 0<br>6 8 |
| 8 7 6 2<br>8 2 | 5 0<br>4 4 | 5 0<br>6 3 | 9 8<br>1 9<br>2   | 9 8<br>2 1<br>1   | GTGACATGTAG<br>TTCTTTGGA  | 1 1 | 3 0<br>6 9 |
| 8 7 6 3<br>0 6 | 5 2<br>0 1 | 5 2<br>2 0 | 9 9<br>2 0<br>7   | 9 9<br>2 2<br>6   | AAATAAGGCAT<br>TTCATATAG  | 5 6 | 3 0<br>7 0 |
| 8 7 6 3<br>3 0 | 5 6<br>5 0 | 5 6<br>6 9 | 1 0<br>1 2<br>8 8 | 1 0<br>1 3<br>0 7 | TGGTGAGCCTT<br>GGTTGATCT  | 4 2 | 3 0<br>7 1 |
| 8 7 6 3<br>5 4 | 6 1<br>5 5 | 6 1<br>7 4 | 1 1<br>8 4<br>8 8 | 1 1<br>8 5<br>0 7 | TAGTCAGCAAT<br>CTTTGCAAT  | 9 6 | 3 0<br>7 2 |
| 8 7 6 3<br>7 8 | 6 7<br>8 2 | 6 8<br>0 1 | 1 3<br>2 4<br>9 2 | 1 3<br>2 5<br>1 1 | ATGACCAGGAG<br>AGTACCAGA  | 6 9 | 3 0<br>7 3 |
| 8 7 6 4<br>0 2 | 7 5<br>3 7 | 7 5<br>5 6 | 1 4<br>5 1<br>4 0 | 1 4<br>5 1<br>5 9 | TTTTCCGGTTG<br>TAGCCCAAT  | 7 0 | 3 0<br>7 4 |
| 8 7 6 4<br>2 6 | 8 5<br>9 4 | 8 6<br>1 3 | 1 4<br>6 7<br>6 3 | 1 4<br>6 7<br>8 2 | TGTAGGATCTG<br>CAGCATCAC  | 6 0 | 3 0<br>7 5 |
| 8 7 6 4<br>5 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 3 7<br>4 3        | 3 7<br>6 2        | ACAATGCCTTT<br>ACCTGCTGC  | 9 8 | 3 0<br>7 6 |
| 8 7 6 4<br>7 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 5 8<br>8 9        | 5 9<br>0 8        | TACTTCAGCCC<br>AGGATTGCA  | 7 0 | 3 0<br>7 7 |
| 8 7 6 4<br>9 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 9<br>1 1        | 7 9<br>3 0        | CTACATGGAAC<br>TTCTGTGAT  | 7 1 | 3 0<br>7 8 |

【0 6 2 4】

10

20

30

40

50

【表 4 0 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 5<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>9 9<br>2 | 1 1<br>0 1<br>1 | CAGATGTGCTG<br>AAAGTTAAT  | 6 2   | 3 0<br>7 9 |
| 8 7 6 5<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 7<br>6 | 1 4<br>0 9<br>5 | ATGAGATTTTT<br>GAGAGGCAA  | 1 0 7 | 3 0<br>8 0 |
| 8 7 6 5<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 5<br>9 8<br>4 | 1 6<br>0 0<br>3 | AATTTTTTACAT<br>GAAGACTGT | 8 3   | 3 0<br>8 1 |
| 8 7 6 5<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 8<br>2 7<br>1 | 1 8<br>2 9<br>0 | CTAGAGAAAAC<br>TGACAGTGA  | 8 0   | 3 0<br>8 2 |
| 8 7 6 6<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 2 0<br>5 3<br>8 | 2 0<br>5 5<br>7 | AAAGACTCTAC<br>CAGAAAAAG  | 1 0 6 | 3 0<br>8 3 |
| 8 7 6 6<br>4 2 | N/<br>A | N/<br>A | 2 3<br>5 9<br>0 | 2 3<br>6 0<br>9 | AATGTATGGTG<br>ACTTGACCT  | 9 7   | 3 0<br>8 4 |
| 8 7 6 6<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 2 6<br>3 7<br>8 | 2 6<br>3 9<br>7 | AACAAAACCAC<br>TTCTTCTTC  | 6 9   | 3 0<br>8 5 |
| 8 7 6 6<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 2 8<br>8 6<br>4 | 2 8<br>8 8<br>3 | TGAAGAGAAAA<br>CCACACACT  | 5 0   | 3 0<br>8 6 |
| 8 7 6 7<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>8 5<br>8 | 3 0<br>8 7<br>7 | TTATAGTTCAT<br>TTTTTAAGA  | 1 5 9 | 3 0<br>8 7 |
| 8 7 6 7<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>9 4<br>5 | 3 2<br>9 6<br>4 | ACTCCAAAGAC<br>AATACAAAA  | 1 0 2 | 3 0<br>8 8 |
| 8 7 6 7<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 4<br>2 6<br>3 | 3 4<br>2 8<br>2 | CAACTGGCCAA<br>TTTTCTCTCT | 6 0   | 3 0<br>8 9 |
| 8 7 6 7<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>8 9<br>3 | 3 6<br>9 1<br>2 | GATACATTTCCT<br>TCTTTTCCA | 5 0   | 3 0<br>9 0 |
| 8 7 6 8<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>6 4<br>5 | 3 8<br>6 6<br>4 | CCTTTTCTTTG<br>GGCCTCAGC  | 5 5   | 3 0<br>9 1 |
| 8 7 6 8<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>9 0<br>6 | 4 0<br>9 2<br>5 | ACTTCTGAGGC<br>TGCCTATTA  | 1 0 2 | 3 0<br>9 2 |

【0 6 2 5】

10

20

30

40

50

【表 40 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 8<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 2<br>9 8<br>9 | 4 3<br>0 0<br>8 | CCAATTCATCT<br>TATGCAAAA  | 5 0   | 3 0<br>9 3 |
| 8 7 6 8<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 4 6<br>9 1<br>8 | 4 6<br>9 3<br>7 | ATTTCCTGAGC<br>CACCCCTTCT | 6 2   | 3 0<br>9 4 |
| 8 7 6 9<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>1 1<br>3 | 4 8<br>1 3<br>2 | ATTAAGTACTT<br>GTCCAGGGT  | 4 1   | 3 0<br>9 5 |
| 8 7 6 9<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>5 0<br>0 | 5 0<br>5 1<br>9 | GACACAGAGAG<br>CTGTGAGCA  | 7 3   | 3 0<br>9 6 |
| 8 7 6 9<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>3 0<br>0 | 5 3<br>3 1<br>9 | GAATAACCATG<br>CTGACTTTA  | 6 6   | 3 0<br>9 7 |
| 8 7 6 9<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>4 9<br>1 | 5 6<br>5 1<br>0 | AAGACACAAAC<br>AATTGCAAT  | 9 8   | 3 0<br>9 8 |
| 8 7 7 0<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>2 4<br>3 | 5 9<br>2 6<br>2 | TGATAGAAGTG<br>TTTGGTTTT  | 6 0   | 3 0<br>9 9 |
| 8 7 7 0<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 6 1<br>3 6<br>0 | 6 1<br>3 7<br>9 | GGTTAGCATGT<br>GAGGTGCCA  | 8 3   | 3 1<br>0 0 |
| 8 7 7 0<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>4 4<br>1 | 6 3<br>4 6<br>0 | AAGGTTACAAC<br>CATGAACAA  | 1 5 8 | 3 1<br>0 1 |
| 8 7 7 0<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>4 5<br>5 | 6 6<br>4 7<br>4 | ATATTGCATAA<br>CTTAATAGC  | 1 0 6 | 3 1<br>0 2 |
| 8 7 7 0<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 8<br>2 5<br>0 | 6 8<br>2 6<br>9 | AGAGCATTTTT<br>CAACACCTA  | 1 3   | 3 1<br>0 3 |
| 8 7 7 1<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 1<br>3 2<br>6 | 7 1<br>3 4<br>5 | ATAGTCCAGCA<br>GGAAAAAGC  | 8 1   | 3 1<br>0 4 |
| 8 7 7 1<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>0 8<br>5 | 7 3<br>1 0<br>4 | TGAATAATTGG<br>AGGAAATTC  | 9 8   | 3 1<br>0 5 |
| 8 7 7 1<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 4<br>8 7<br>5 | 7 4<br>8 9<br>4 | CTCTGTCTCCA<br>GATATAAAA  | 2 7   | 3 1<br>0 6 |

【0 6 2 6】

10

20

30

40

50

【表 40 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                            |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|----------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 1<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>0 8<br>1   | 7 7<br>1 0<br>0   | AATTAGTTGTA<br>AAAATGTAA   | 1 1 8 | 3 1<br>0 7 |
| 8 7 7 2<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 9<br>7 1<br>5   | 7 9<br>7 3<br>4   | CAGGACACTCC<br>TAGAAGCTG   | 4 4   | 3 1<br>0 8 |
| 8 7 7 2<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>4 1<br>8   | 8 4<br>4 3<br>7   | TGCTATATGAA<br>ATACAGTGT   | 5 8   | 3 1<br>0 9 |
| 8 7 7 2<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>0 7<br>0   | 8 7<br>0 8<br>9   | GACCATGTTTA<br>GAGAACTAT   | 4 8   | 3 1<br>1 0 |
| 8 7 7 2<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 9<br>9 2<br>7   | 8 9<br>9 4<br>6   | TTACATGACAT<br>TACCATCTA   | 5 0   | 3 1<br>1 1 |
| 8 7 7 3<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>2 0<br>4   | 9 1<br>2 2<br>3   | CAGAATTTCTG<br>CTTAAATTC   | 5 6   | 3 1<br>1 2 |
| 8 7 7 3<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>2 7<br>6   | 9 3<br>2 9<br>5   | GAAACATGGAA<br>TCTAGAACA   | 1 5 0 | 3 1<br>1 3 |
| 8 7 7 3<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>2 9<br>4   | 9 5<br>3 1<br>3   | CAAATTAAC TT<br>AATTTT TAC | 1 2 5 | 3 1<br>1 4 |
| 8 7 7 3<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>0 9<br>2   | 9 7<br>1 1<br>1   | GCCCAAGGACT<br>TGTCTTACC   | 5 2   | 3 1<br>1 5 |
| 8 7 7 4<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 6<br>1 4 | 1 0<br>0 6<br>3 3 | GTATCAAAAACA<br>TACCTTCCT  | 1 0 8 | 3 1<br>1 6 |
| 8 7 7 4<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 4<br>5 9 | 1 0<br>2 4<br>7 8 | TTCTCACCACA<br>TAAATATTT   | 6 7   | 3 1<br>1 7 |
| 8 7 7 4<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 1<br>8 9 | 1 0<br>5 2<br>0 8 | CCTTGAAATGT<br>AGTCACTTG   | 6 1   | 3 1<br>1 8 |
| 8 7 7 4<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>7 0<br>2 1 | 1 0<br>7 0<br>4 0 | ACAGAAGGCGA<br>AGTCAGGAG   | 9 0   | 3 1<br>1 9 |
| 8 7 7 5<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 2<br>5 6 | 1 1<br>0 2<br>7 5 | GGCCACAGTGA<br>TCAGTTTGG   | 5 6   | 3 1<br>2 0 |

【0 6 2 7】

10

20

30

40

50



【表 40-6】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 5<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 1<br>5 6 | 1 1<br>2 1<br>7 5 | AAAAAATACAT<br>ATCATCCCC  | 1 2 4 | 3 1<br>2 1 |
| 8 7 7 5<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 3<br>6 1 | 1 1<br>4 3<br>8 0 | ATAATCCTTTA<br>TAATAAGTA  | 1 1 8 | 3 1<br>2 2 |
| 8 7 7 5<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 3<br>5 1 | 1 1<br>7 3<br>7 0 | CACAAGACTTA<br>ATGGAGTTA  | 6 1   | 3 1<br>2 3 |
| 8 7 7 6<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 2<br>7 4 | 1 1<br>9 2<br>9 3 | AACAAATGCCA<br>ACCCCTAAA  | 1 0 3 | 3 1<br>2 4 |
| 8 7 7 6<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 5<br>0 3 | 1 2<br>1 5<br>2 2 | TATAGTATTTA<br>TATGGGTGT  | 5 0   | 3 1<br>2 5 |
| 8 7 7 6<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>4 1<br>1 9 | 1 2<br>4 1<br>3 8 | ACAAAGGGAAA<br>TGGTTAAAC  | 4 0   | 3 1<br>2 6 |
| 8 7 7 6<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 9<br>9 1 | 1 2<br>7 0<br>1 0 | ACGGGCACCCT<br>ACAAGAAAT  | 1 1 7 | 3 1<br>2 7 |
| 8 7 7 7<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>9 8<br>8 5 | 1 2<br>9 9<br>0 4 | AGTAACTTTCC<br>AAATGGTAT  | 6 9   | 3 1<br>2 8 |
| 8 7 7 7<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>4 0<br>3 3 | 1 3<br>4 0<br>5 2 | CTCTGCCCCCTT<br>TTCCCAGAC | 8 3   | 3 1<br>2 9 |
| 8 7 7 7<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 3<br>5 7 | 1 3<br>8 3<br>7 6 | TTACCAGGTGC<br>TGGTCATTA  | 2 4   | 3 1<br>3 0 |
| 8 7 7 7<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 9<br>0 7 | 1 4<br>0 9<br>2 6 | ATAAAGAAAAA<br>TTACGAACA  | 7 9   | 3 1<br>3 1 |
| 8 7 7 8<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>2 9<br>4 6 | 1 4<br>2 9<br>6 5 | TTTACCATTAC<br>CTCCCTAGA  | 6 1   | 3 1<br>3 2 |
| 8 7 7 8<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 8<br>6 1 | 1 4<br>4 8<br>8 0 | CAGCTTAACCT<br>TTCTATAAA  | 6 0   | 3 1<br>3 3 |

【0 6 2 8】

10

20

30

40

50

## 【表 4 1 - 1】

表 4 1

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')            | LRR<br>K2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9  | 82<br>07<br>8  | GCTCATATCTAA<br>AGACCGCA | 16            | 22<br>2  |
| 8760<br>20 | 52<br>8        | 54<br>7        | 13<br>79<br>4  | 13<br>81<br>3  | GAGGAGATCTAA<br>GGTCTTCA | 35            | 26<br>03 |
| 8760<br>44 | 83<br>0        | 84<br>9        | 21<br>66<br>1  | 21<br>68<br>0  | ATGAGGACTTCC<br>ACATTATT | 47            | 26<br>04 |
| 8760<br>68 | 11<br>61       | 11<br>80       | 29<br>42<br>2  | 29<br>44<br>1  | ACAGGCTTCCAG<br>CCAAAACA | 63            | 26<br>05 |
| 8760<br>92 | 14<br>73       | 14<br>92       | 35<br>42<br>0  | 35<br>43<br>9  | TTCAGGAGAATG<br>TATATGCT | 46            | 26<br>06 |
| 8761<br>16 | 16<br>37       | 16<br>56       | 37<br>68<br>6  | 37<br>70<br>5  | ATAAAATGTAAA<br>ATAGCTCG | 112           | 26<br>07 |
| 8761<br>40 | 22<br>62       | 22<br>81       | 56<br>27<br>0  | 56<br>28<br>9  | ATTCTGATCACA<br>CGCTCTCT | 42            | 26<br>08 |
| 8761<br>64 | 28<br>69       | 28<br>88       | 71<br>71<br>2  | 71<br>73<br>1  | GTAATACGGCAT<br>CTCGGTAA | 66            | 26<br>09 |
| 8761<br>88 | 32<br>28       | 32<br>47       | 76<br>36<br>2  | 76<br>38<br>1  | CAAGTCCAAATG<br>TGTCAAAC | 58            | 26<br>10 |
| 8762<br>12 | 38<br>00       | 38<br>19       | 82<br>14<br>5  | 82<br>16<br>4  | CTGATCTGATTA<br>TGGCTAAA | 59            | 26<br>11 |
| 8762<br>36 | 41<br>44       | 41<br>63       | 86<br>63<br>63 | 86<br>65<br>65 | TTTTACCACTCC<br>CAGTATTT | 114           | 26<br>12 |

## 【0629】

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
|                |            |            | 9                 | 8                 |                          |       |            |
| 8 7 6 2<br>6 0 | 4 7<br>2 5 | 4 7<br>4 4 | 9 2<br>1 4<br>8   | 9 2<br>1 6<br>7   | CACATTTTACG<br>CTCCGATA  | 3 1   | 2 6<br>1 3 |
| 8 7 6 2<br>8 4 | 5 0<br>4 6 | 5 0<br>6 5 | 9 8<br>1 9<br>4   | 9 8<br>2 1<br>3   | CTGTGACATGTA<br>GTTCTTTG | 3 9   | 2 6<br>1 4 |
| 8 7 6 3<br>0 8 | 5 3<br>3 8 | 5 3<br>5 7 | 1 0<br>0 1<br>9 0 | 1 0<br>0 2<br>0 9 | CTTCAGGAGACC<br>AATTTAAG | 4 8   | 2 6<br>1 5 |
| 8 7 6 3<br>3 2 | 5 6<br>5 2 | 5 6<br>7 1 | 1 0<br>1 2<br>9 0 | 1 0<br>1 3<br>0 9 | AATGGTGAGCCT<br>TGGTTGAT | 5 7   | 2 6<br>1 6 |
| 8 7 6 3<br>5 6 | 6 2<br>0 4 | 6 2<br>2 3 | 1 1<br>8 5<br>3 7 | 1 1<br>8 5<br>5 6 | GCCCTCTGATGT<br>TTTTATCC | 9 8   | 2 6<br>1 7 |
| 8 7 6 3<br>8 0 | 6 8<br>2 6 | 6 8<br>4 5 | 1 3<br>2 5<br>3 6 | 1 3<br>2 5<br>5 5 | TCATCTTTTCTA<br>GGGTATGT | 4 3   | 2 6<br>1 8 |
| 8 7 6 4<br>0 4 | 7 6<br>6 0 | 7 6<br>7 9 | 1 4<br>5 8<br>2 9 | 1 4<br>5 8<br>4 8 | TTTCAGCTAATT<br>CTTTTCTC | 5 6   | 2 6<br>1 9 |
| 8 7 6 4<br>2 8 | 8 6<br>8 3 | 8 7<br>0 2 | 1 4<br>6 8<br>5 2 | 1 4<br>6 8<br>7 1 | GAAAAGTGTTAG<br>ATATTTAT | 1 3 5 | 2 6<br>2 0 |
| 8 7 6 4<br>5 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 3 7<br>6 1        | 3 7<br>8 0        | GAATGAGTTGAA<br>GTGAAAAC | 1 2 0 | 2 6<br>2 1 |
| 8 7 6 4<br>7 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 6 2<br>0 8        | 6 2<br>2 7        | ATCCAGTAATCT<br>CATCGCTG | 4 7   | 2 6<br>2 2 |
| 8 7 6 5<br>0 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 0<br>9 5        | 8 1<br>1 4        | ATTCTGAACAGC<br>TTCTGGTG | 1 3 6 | 2 6<br>2 3 |
| 8 7 6 5<br>2 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 1<br>1 2<br>8   | 1 1<br>1 4<br>7   | TTTTCTTGAAA<br>CACATTCT  | 1 1 4 | 2 6<br>2 4 |
| 8 7 6 5<br>4 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>2 0<br>3   | 1 4<br>2 2<br>2   | AAGGGCAGGAAT<br>GACCACTA | 7 2   | 2 6<br>2 5 |
| 8 7 6 5<br>7 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 6<br>4 3<br>2   | 1 6<br>4 5<br>1   | GCAATTGAAGAA<br>AGTCTACT | 5 6   | 2 6<br>2 6 |
| 8 7 6 5<br>9 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 8<br>9 0        | 1 8<br>9 2        | GTTTCTCCAGCA<br>CCAAGCCC | 4 9   | 2 6<br>2 7 |

【0 6 3 0】

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 3】

|                |         |         | 3               | 2               |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 6<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 2 0<br>6 9<br>0 | 2 0<br>7 0<br>9 | TTCCAGAAGGGC<br>AACCAATG  | 1 0 0 | 2 6<br>2 8 |
| 8 7 6 6<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 2 3<br>6 6<br>7 | 2 3<br>6 8<br>6 | GAACTGGACAAG<br>TTAATCCT  | 4 7   | 2 6<br>2 9 |
| 8 7 6 6<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 2 6<br>4 2<br>6 | 2 6<br>4 4<br>5 | TGCTGTTCTAGA<br>CAATTTGG  | 4 6   | 2 6<br>3 0 |
| 8 7 6 6<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 2 9<br>2 0<br>4 | 2 9<br>2 2<br>3 | AAGCCTTGGTCA<br>ATTATAAA  | 9 1   | 2 6<br>3 1 |
| 8 7 6 7<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>9 4<br>0 | 3 0<br>9 5<br>9 | CACTTGCCATTA<br>TCAAATAT  | 8 4   | 2 6<br>3 2 |
| 8 7 6 7<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>1 3<br>9 | 3 3<br>1 5<br>8 | TGTATGCAACCT<br>TGGGACCT  | 5 7   | 2 6<br>3 3 |
| 8 7 6 7<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 4<br>7 1<br>4 | 3 4<br>7 3<br>3 | TGGAAAGCATTT<br>ACATAGAA  | 4 7   | 2 6<br>3 4 |
| 8 7 6 7<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>9 5<br>7 | 3 6<br>9 7<br>6 | TGTTAAGTGAAG<br>CTTGTGCA  | 7 0   | 2 6<br>3 5 |
| 8 7 6 8<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>7 8<br>5 | 3 8<br>8 0<br>4 | TCTATCATCCTC<br>TGCACCAC  | 6 9   | 2 6<br>3 6 |
| 8 7 6 8<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>0 6<br>1 | 4 1<br>0 8<br>0 | TAAGGAAGGCAG<br>CCTTGATA  | 5 4   | 2 6<br>3 7 |
| 8 7 6 8<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4 3<br>0 4<br>5 | 4 3<br>0 6<br>4 | TTTATAAAAATG<br>TTCACACT  | 1 1 2 | 2 6<br>3 8 |
| 8 7 6 8<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>0 9<br>0 | 4 7<br>1 0<br>9 | AATCTCATCCAT<br>CTGTAATT  | 5 0   | 2 6<br>3 9 |
| 8 7 6 9<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>3 1<br>5 | 4 8<br>3 3<br>4 | TACTCTGATTTTC<br>CTCATCTT | 5 8   | 2 6<br>4 0 |
| 8 7 6 9<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>7 6      | 5 0<br>7 8      | CTTTACAATGTC<br>TTCTTTTA  | 1 3 9 | 2 6<br>4 1 |

【0 6 3 1】

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 6               | 5               |                           |       |            |
| 8 7 6 9<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>3 0<br>9 | 5 3<br>3 2<br>8 | ATAAATGGTGAA<br>TAACCATG  | 6 0   | 2 6<br>4 2 |
| 8 7 6 9<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>5 4<br>3 | 5 6<br>5 6<br>2 | TGGATAACACCT<br>AAAGGACC  | 1 2 2 | 2 6<br>4 3 |
| 8 7 7 0<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>2 7<br>6 | 5 9<br>2 9<br>5 | GTATTTGGAGCA<br>GTGCCCAG  | 1 1 0 | 2 6<br>4 4 |
| 8 7 7 0<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 1<br>5 9<br>6 | 6 1<br>6 1<br>5 | GTACCTTAACAC<br>AGTAAATA  | 8 2   | 2 6<br>4 5 |
| 8 7 7 0<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>4 7<br>6 | 6 3<br>4 9<br>5 | TAATCTACTATG<br>TGCAAAAC  | 1 0 0 | 2 6<br>4 6 |
| 8 7 7 0<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>5 5<br>7 | 6 6<br>5 7<br>6 | TCTACATTGTCA<br>GGAAGCAA  | 6 6   | 2 6<br>4 7 |
| 8 7 7 1<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 8<br>4 4<br>5 | 6 8<br>4 6<br>4 | ATCTCTCACAGA<br>TGCAAAAT  | 8 2   | 2 6<br>4 8 |
| 8 7 7 1<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 1<br>7 8<br>1 | 7 1<br>8 0<br>0 | ATAATCACAATT<br>GCACAATT  | 1 0 9 | 2 6<br>4 9 |
| 8 7 7 1<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>1 4<br>4 | 7 3<br>1 6<br>3 | GAATCATTAGGT<br>AAATATAT  | 9 9   | 2 6<br>5 0 |
| 8 7 7 1<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 4<br>9 4<br>8 | 7 4<br>9 6<br>7 | AGTGGAGAAGAG<br>AGAAAGAC  | 9 2   | 2 6<br>5 1 |
| 8 7 7 1<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>1 3<br>7 | 7 7<br>1 5<br>6 | TATCAAAAACAA<br>TTTGCTTT  | 1 3 6 | 2 6<br>5 2 |
| 8 7 7 2<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 9<br>8 9<br>5 | 7 9<br>9 1<br>4 | ACAGTCTCTTTT<br>CTTATCTG  | 7 6   | 2 6<br>5 3 |
| 8 7 7 2<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>6 0<br>9 | 8 1<br>6 2<br>8 | TTTAGTGTC AAT<br>TCTAAAAA | 1 1 9 | 2 6<br>5 4 |
| 8 7 7 2<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>4 6      | 8 4<br>4 8      | CAGTAGCTATAA<br>TGCTTTAA  | 8 0   | 2 6<br>5 5 |

【0 6 3 2】

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 5】

|                |         |         | 4                 | 3                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 2<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>6 2<br>7   | 8 7<br>6 4<br>6   | TTTAGATTTCAT<br>TTAAGAAA  | 1 0 5 | 2 6<br>5 6 |
| 8 7 7 2<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 9<br>9 8<br>2   | 9 0<br>0 0<br>1   | AATTACATGTCC<br>AACAAGAG  | 9 2   | 2 6<br>5 7 |
| 8 7 7 3<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>3 6<br>2   | 9 1<br>3 8<br>1   | AATAAAAGTATC<br>TTCCAAAC  | 9 1   | 2 6<br>5 8 |
| 8 7 7 3<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>5 0<br>9   | 9 3<br>5 2<br>8   | AAATTTCACAAAA<br>GTTTCTGC | 8 0   | 2 6<br>5 9 |
| 8 7 7 3<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>6 9<br>8   | 9 5<br>7 1<br>7   | TTTCATATCTCT<br>TTTATCAT  | 9 7   | 2 6<br>6 0 |
| 8 7 7 3<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>2 3<br>9   | 9 7<br>2 5<br>8   | TTTTGCTTTGTC<br>AAATTCAC  | 4 5   | 2 6<br>6 1 |
| 8 7 7 4<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 7<br>2 5 | 1 0<br>0 7<br>4 4 | CTATAATTGAAT<br>ATACTATT  | 1 0 8 | 2 6<br>6 2 |
| 8 7 7 4<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 5<br>9 2 | 1 0<br>2 6<br>1 1 | ATTAAATCAATC<br>TAATGCAT  | 1 0 5 | 2 6<br>6 3 |
| 8 7 7 4<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 3<br>1 3 | 1 0<br>5 3<br>3 2 | CTCAATCCCCAA<br>GGAGTTTG  | 6 0   | 2 6<br>6 4 |
| 8 7 7 4<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>7 1<br>1 5 | 1 0<br>7 1<br>3 4 | CTTTCACCCTGA<br>ACACACAG  | 6 8   | 2 6<br>6 5 |
| 8 7 7 5<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 3<br>6 1 | 1 1<br>0 3<br>8 0 | CTCAACCCTCAC<br>CCATGCAG  | 9 3   | 2 6<br>6 6 |
| 8 7 7 5<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 2<br>1 7 | 1 1<br>2 2<br>3 6 | CCTGCTTATAAT<br>CTCTGGTT  | 8 7   | 2 6<br>6 7 |
| 8 7 7 5<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 5<br>9 5 | 1 1<br>4 6<br>1 4 | TCTGAAGGCTTA<br>CTATTTTA  | 7 1   | 2 6<br>6 8 |
| 8 7 7 5<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 4        | 1 1<br>7 4        | ACTACAGCATTT<br>CATGTGAT  | 4 6   | 2 6<br>6 9 |

【0 6 3 3】

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 1 0               | 2 9               |                          |       |            |
| 8 7 7 6<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 3<br>5 5 | 1 1<br>9 3<br>7 4 | ATGTATAGCCAC<br>CTGTAATT | 9 3   | 2 6<br>7 0 |
| 8 7 7 6<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 8<br>1 4 | 1 2<br>1 8<br>3 3 | CTTGGATAATTA<br>TCATAATG | 4 1   | 2 6<br>7 1 |
| 8 7 7 6<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>4 2<br>7 1 | 1 2<br>4 2<br>9 0 | TCTCTTGGGTTC<br>ATGCCTGA | 6 7   | 2 6<br>7 2 |
| 8 7 7 6<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>7 1<br>2 0 | 1 2<br>7 1<br>3 9 | TAAATATTTTTG<br>TAGCTCTA | 8 3   | 2 6<br>7 3 |
| 8 7 7 7<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>0 0<br>1 9 | 1 3<br>0 0<br>3 8 | TGTTTCTAGGGA<br>CCCTGAGC | 5 8   | 2 6<br>7 4 |
| 8 7 7 7<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>4 1<br>9 4 | 1 3<br>4 2<br>1 3 | AAATGTTGAAAT<br>TGTTACAA | 1 5 0 | 2 6<br>7 5 |
| 8 7 7 7<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 5<br>3 6 | 1 3<br>8 5<br>5 5 | AAATGACAATTA<br>GGAGGGTC | 7 8   | 2 6<br>7 6 |
| 8 7 7 7<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 1<br>3 1 | 1 4<br>1 1<br>5 0 | CTTGCAAAACTT<br>TGTTTCAT | 6 6   | 2 6<br>7 7 |
| 8 7 7 8<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 2<br>8 8 | 1 4<br>3 3<br>0 7 | AATTTATACCAG<br>TCTTATGT | 1 2 6 | 2 6<br>7 8 |
| 8 7 7 8<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 8<br>8 8 | 1 4<br>4 9<br>0 7 | ATTCTTAATTAT<br>GTGAGTCT | 7 7   | 2 6<br>7 9 |

【0 6 3 4】

10

20

30

40

50

## 【表 4 2 - 1】

表 4 2

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK 2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位                 | 配列番号<br>2 終結部位                 | 配列 (5' から 3')            | LRR<br>K 2 対照 % | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-----------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9                  | 82<br>07<br>8                  | GCTCATATCTAA<br>AGACCGCA | 35              | 22<br>2  |
| 8036<br>40 | N/<br>A        | N/<br>A        | 81<br>63<br>1<br>87<br>88<br>8 | 81<br>65<br>0<br>87<br>90<br>7 | TGCAGCATCATG<br>CAAGCAGC | 22              | 18<br>02 |
| 8760<br>22 | 54<br>7        | 56<br>6        | N/<br>A                        | N/<br>A                        | TGATTTTACCTG<br>AAGTTAGG | 82              | 31<br>34 |
| 8760<br>46 | 83<br>2        | 85<br>1        | 21<br>66<br>3                  | 21<br>68<br>2                  | TCATGAGGACTT<br>CCACATTA | 50              | 31<br>35 |
| 8760<br>70 | 12<br>31       | 12<br>50       | 29<br>58<br>2                  | 29<br>60<br>1                  | GATTATTTAGTG<br>CCCAGCAT | 47              | 31<br>36 |
| 8760<br>94 | 14<br>75       | 14<br>94       | 35<br>42<br>2                  | 35<br>44<br>1                  | ACTTCAGGAGAA<br>TGTATATG | 58              | 31<br>37 |
| 8761<br>18 | 16<br>83       | 17<br>02       | 41<br>91<br>6                  | 41<br>93<br>5                  | ATGAAATTCTGT<br>ATCCTCCC | 70              | 31<br>38 |
| 8761<br>42 | 23<br>06       | 23<br>25       | 56<br>31<br>4                  | 56<br>33<br>3                  | GCATCTGCTCCC<br>AATAGAAG | 48              | 31<br>39 |
| 8761<br>66 | 28<br>71       | 28<br>90       | 71<br>71<br>4                  | 71<br>73<br>3                  | CTGTAATACGGC<br>ATCTCGGT | 25              | 31<br>40 |
| 8761<br>90 | 32<br>31       | 32<br>50       | 76<br>36<br>5                  | 76<br>38<br>4                  | GTGCAAGTCCAA<br>ATGTGTCA | 15              | 31<br>41 |

## 【0635】

10

20

30

40

50



【表 4 2 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 2<br>1 4 | 3 8<br>0 3 | 3 8<br>2 2 | 8 2<br>1 4<br>8   | 8 2<br>1 6<br>7   | ATGCTGATCTGA<br>TTATGGCT  | 7 6   | 3 1<br>4 2 |
| 8 7 6 2<br>3 8 | 4 1<br>9 0 | 4 2<br>0 9 | 8 6<br>6 8<br>5   | 8 6<br>7 0<br>4   | CCAAGATCTGAT<br>TTCTTGGT  | 7 2   | 1 3<br>9   |
| 8 7 6 2<br>6 2 | 4 7<br>2 8 | 4 7<br>4 7 | 9 2<br>1 5<br>1   | 9 2<br>1 7<br>0   | TGGCACATTTTT<br>ACGCTCCG  | 2 6   | 3 1<br>4 3 |
| 8 7 6 2<br>8 6 | 5 0<br>4 9 | 5 0<br>6 8 | 9 8<br>1 9<br>7   | 9 8<br>2 1<br>6   | ATACTGTGACAT<br>GTAGTTCT  | 2 4   | 3 1<br>4 4 |
| 8 7 6 3<br>1 0 | 5 4<br>2 9 | 5 4<br>4 8 | N/<br>A           | N/<br>A           | AGAATACAGCCT<br>TTTCTACA  | 5 3   | 3 1<br>4 5 |
| 8 7 6 3<br>3 4 | 5 6<br>5 5 | 5 6<br>7 4 | 1 0<br>1 2<br>9 3 | 1 0<br>1 3<br>1 2 | TGGAATGGTGAG<br>CCTTGGTT  | 4 1   | 3 1<br>4 6 |
| 8 7 6 3<br>5 8 | 6 2<br>4 9 | 6 2<br>6 8 | 1 2<br>4 8<br>8 0 | 1 2<br>4 8<br>9 9 | AATGACATTTCC<br>TCTGGCAA  | 6 9   | 3 1<br>4 7 |
| 8 7 6 3<br>8 2 | 6 8<br>7 0 | 6 8<br>8 9 | 1 3<br>2 5<br>8 0 | 1 3<br>2 5<br>9 9 | TTGCTTGGAAAA<br>GGAATTGC  | 6 3   | 3 1<br>4 8 |
| 8 7 6 4<br>0 6 | 7 7<br>4 7 | 7 7<br>6 6 | 1 4<br>5 9<br>1 6 | 1 4<br>5 9<br>3 5 | AATAAATATTTA<br>CAAGAGGA  | 1 6 5 | 3 1<br>4 9 |
| 8 7 6 4<br>3 0 | 8 7<br>7 4 | 8 7<br>9 3 | 1 4<br>6 9<br>4 3 | 1 4<br>6 9<br>6 2 | GCTATGTAAACA<br>ATTTAAGT  | 9 6   | 3 1<br>5 0 |
| 8 7 6 4<br>5 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 0<br>7 5        | 4 0<br>9 4        | ATTGGGAAGATA<br>CTTGGAAT  | 8 6   | 3 1<br>5 1 |
| 8 7 6 4<br>7 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 6 8<br>6 4        | 6 8<br>8 3        | ACACAAATCATT<br>TCAAAATG  | 8 0   | 3 1<br>5 2 |
| 8 7 6 5<br>0 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 4<br>3 0        | 8 4<br>4 9        | GGCACAAGTTTC<br>T TACTCGC | 5 6   | 3 1<br>5 3 |
| 8 7 6 5<br>2 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 1<br>5 1<br>5   | 1 1<br>5 3<br>4   | TCTAATTTGTCT<br>AAATTTAT  | 1 2 0 | 3 1<br>5 4 |
| 8 7 6 5<br>5 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>4 4<br>1   | 1 4<br>4 6<br>0   | CTCTGCACTTCA<br>GTGTTTGT  | 5 5   | 3 1<br>5 5 |
| 8 7 6 5        | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 6               | 1 6               | ATCTCAGTTATC              | 5 1   | 3 1        |

【0 6 3 6】

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 7 4            | A       | A       | 6 5<br>3        | 6 7<br>2        | AATCTCAG                  |       | 5 6        |
| 8 7 6 5<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>2 3<br>1 | 1 9<br>2 5<br>0 | ATAACCCACAC<br>CTTTACTG   | 2 3 9 | 3 1<br>5 7 |
| 8 7 6 6<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 2 0<br>8 1<br>3 | 2 0<br>8 3<br>2 | CGAGGCTCAACC<br>CCATTGGA  | 5 8   | 3 1<br>5 8 |
| 8 7 6 6<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 2 3<br>9 7<br>6 | 2 3<br>9 9<br>5 | TATATAATTGCT<br>AGGTAGAG  | 5 2   | 3 1<br>5 9 |
| 8 7 6 6<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 2 6<br>6 6<br>0 | 2 6<br>6 7<br>9 | TCATTTCAGCTAC<br>TTTTGAAA | 5 5   | 3 1<br>6 0 |
| 8 7 6 6<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 2 9<br>2 3<br>2 | 2 9<br>2 5<br>1 | ACCAACAGAATG<br>AGGTGTGC  | 3 6   | 3 1<br>6 1 |
| 8 7 6 7<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>9 9<br>0 | 3 1<br>0 0<br>9 | ATTCAAACAAAA<br>TGTTAGTA  | 1 2 5 | 3 1<br>6 2 |
| 8 7 6 7<br>4 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>4 1<br>7 | 3 3<br>4 3<br>6 | ACTCAATAGTCA<br>CCTTCTTT  | 6 0   | 3 1<br>6 3 |
| 8 7 6 7<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 4<br>8 7<br>4 | 3 4<br>8 9<br>3 | ATGTGGAGGTAT<br>CGACCATT  | 3 2   | 3 1<br>6 4 |
| 8 7 6 7<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>3 6<br>5 | 3 7<br>3 8<br>4 | CGGGAATTATTT<br>CACTTCAT  | 2 1   | 3 1<br>6 5 |
| 8 7 6 8<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>8 0<br>9 | 3 8<br>8 2<br>8 | CCTTGTATCTAG<br>TCTCTCTC  | 4 9   | 3 1<br>6 6 |
| 8 7 6 8<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>2 9<br>9 | 4 1<br>3 1<br>8 | CTACAAGTCAAA<br>AATGTGGT  | 7 1   | 3 1<br>6 7 |
| 8 7 6 8<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 4 3<br>0 8<br>1 | 4 3<br>1 0<br>0 | ATCATTTCCATT<br>AATTATTT  | 7 2   | 3 1<br>6 8 |
| 8 7 6 8<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>2 4<br>7 | 4 7<br>2 6<br>6 | CTTAGAATGAAA<br>TTGCTGAT  | 4 8   | 3 1<br>6 9 |
| 8 7 6 9        | N/<br>A | N/<br>A | 4 8             | 4 8             | TGCCAATGTGGA              | 1 0 3 | 3 1        |

【0 6 3 7】

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                                            |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------|-------|------------|
| 1 0            | A       | A       | 3 8<br>1        | 4 0<br>0        | G T T A A T T T                            |       | 7 0        |
| 8 7 6 9<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>8 0<br>7 | 5 0<br>8 2<br>6 | T A A T T A T T C T C A<br>G T C T T T A A | 1 1 0 | 3 1<br>7 1 |
| 8 7 6 9<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>3 4<br>2 | 5 3<br>3 6<br>1 | T C T T A G C A C A T T<br>C T C T G A A C | 6 1   | 3 1<br>7 2 |
| 8 7 6 9<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>6 0<br>9 | 5 6<br>6 2<br>8 | G A C A C A T T T G A A<br>A A G T T A T T | 4 5   | 3 1<br>7 3 |
| 8 7 7 0<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>7 2<br>6 | 5 9<br>7 4<br>5 | T C T T T A G A A T A T<br>T C A C A C A T | 1 1 2 | 3 1<br>7 4 |
| 8 7 7 0<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 1<br>9 0<br>6 | 6 1<br>9 2<br>5 | A C T G G C A A A T C A<br>A A C T T C A T | 1 0 4 | 3 1<br>7 5 |
| 8 7 7 0<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>8 9<br>0 | 6 3<br>9 0<br>9 | A A T G T A A T C T T T<br>A T C A G G A C | 6 5   | 3 1<br>7 6 |
| 8 7 7 0<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>6 2<br>5 | 6 6<br>6 4<br>4 | T T G G A A A A C A G A<br>C A C A A A A G | 6 1   | 3 1<br>7 7 |
| 8 7 7 1<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 6 8<br>6 0<br>0 | 6 8<br>6 1<br>9 | G G C C T T T G C T G G<br>T G A A G T C T | 3 9   | 3 1<br>7 8 |
| 8 7 7 1<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 1<br>8 5<br>5 | 7 1<br>8 7<br>4 | G A A A T C C C T A C C<br>A A T T G T T C | 1 1 9 | 3 1<br>7 9 |
| 8 7 7 1<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>4 3<br>3 | 7 3<br>4 5<br>2 | C A A T C A G G C T T T<br>C T T C A A G G | 8 8   | 3 1<br>8 0 |
| 8 7 7 1<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>0 0<br>7 | 7 5<br>0 2<br>6 | T G A T G A A G T G A C<br>A G T T A A A T | 1 1 6 | 3 1<br>8 1 |
| 8 7 7 1<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>3 9<br>6 | 7 7<br>4 1<br>5 | G T A C A A C T T A G A<br>G G G C C T G G | 3 8   | 3 1<br>8 2 |
| 8 7 7 2<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 0<br>3 3<br>7 | 8 0<br>3 5<br>6 | A G T T C T C A A T A C<br>T C T G G T A T | 3 5   | 3 1<br>8 3 |
| 8 7 7 2        | N/<br>A | N/<br>A | 8 4             | 8 4             | A T T T C A C A T G A T                    | 6 1   | 3 1        |

【 0 6 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 5 3            | A       | A       | 4 7<br>8          | 4 9<br>7          | GTCAGTAG                  |       | 8 4        |
| 8 7 7 2<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>8 0<br>0   | 8 7<br>8 1<br>9   | AGATAGAAAAGC<br>AACAAAAG  | 1 5 3 | 3 1<br>8 5 |
| 8 7 7 3<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>1 7<br>4   | 9 0<br>1 9<br>3   | CAACAAGTCTTT<br>TTAAAGAT  | 7 4   | 3 1<br>8 6 |
| 8 7 7 3<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>4 9<br>3   | 9 1<br>5 1<br>2   | AACATCAGTGAT<br>TCTGATAG  | 1 3 6 | 3 1<br>8 7 |
| 8 7 7 3<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>6 5<br>6   | 9 3<br>6 7<br>5   | GGATCTAGTAAA<br>GCAGCATG  | 3 9   | 3 1<br>8 8 |
| 8 7 7 3<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>7 0<br>2   | 9 5<br>7 2<br>1   | TCTCTTTTCATAT<br>CTCTTTTA | 4 2   | 3 1<br>8 9 |
| 8 7 7 3<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>6 4<br>8   | 9 7<br>6 6<br>7   | GAATAGGAAGAC<br>AGACTGTG  | 6 9   | 3 1<br>9 0 |
| 8 7 7 4<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 8<br>8 9 | 1 0<br>0 9<br>0 8 | TCTTTATAACAG<br>TTCTATGA  | 9 9   | 3 1<br>9 1 |
| 8 7 7 4<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 7<br>3 7 | 1 0<br>2 7<br>5 6 | GACAACTTTTGTG<br>CTAATAAT | 7 0   | 3 1<br>9 2 |
| 8 7 7 4<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 3<br>5 5 | 1 0<br>5 3<br>7 4 | TTCAGGCCTCCA<br>TACCCTTG  | 1 8 4 | 3 1<br>9 3 |
| 8 7 7 4<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>7 7<br>5 5 | 1 0<br>7 7<br>7 4 | AGAGAATCCATT<br>TGACTTTG  | 3 7   | 3 1<br>9 4 |
| 8 7 7 5<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 4<br>3 2 | 1 1<br>0 4<br>5 1 | GAATACAGGAAT<br>AACCCTG   | 6 1   | 3 1<br>9 5 |
| 8 7 7 5<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 3<br>5 5 | 1 1<br>2 3<br>7 4 | AACAGTGCACAC<br>AGTG TAGT | 4 6   | 3 1<br>9 6 |
| 8 7 7 5<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 6<br>1 4 | 1 1<br>4 6<br>3 3 | CTACTGTCAACA<br>CAGTAATT  | 7 2   | 3 1<br>9 7 |
| 8 7 7 5        | N/<br>A | N/<br>A | 1 1               | 1 1               | CTTCTCTGCCCC              | 5 6   | 3 1        |

【0 6 3 9】

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 9            | A       | A       | 7 4<br>3 6        | 7 4<br>5 5        | ATGATGTC                 |       | 9 8        |
| 8 7 7 6<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 4<br>0 6 | 1 1<br>9 4<br>2 5 | TTTCTTCTGTGC<br>CAGGCACG | 4 7   | 3 1<br>9 9 |
| 8 7 7 6<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 9<br>1 4 | 1 2<br>1 9<br>3 3 | GCCACTATTAAG<br>TGGTAGAG | 5 2   | 3 2<br>0 0 |
| 8 7 7 6<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>4 6<br>5 3 | 1 2<br>4 6<br>7 2 | CCAAGGTTGACC<br>ACACAGGA | 6 6   | 3 2<br>0 1 |
| 8 7 7 6<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>7 5<br>0 8 | 1 2<br>7 5<br>2 7 | TCATAAGATTTG<br>ACAGCATG | 4 8   | 3 2<br>0 2 |
| 8 7 7 7<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>0 1<br>3 3 | 1 3<br>0 1<br>5 2 | TTCAGAAACCAC<br>ATTTCTGC | 1 2 3 | 3 2<br>0 3 |
| 8 7 7 7<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>4 4<br>5 6 | 1 3<br>4 4<br>7 5 | CAATCAGCAAGT<br>ATTTTCAG | 1 1 3 | 3 2<br>0 4 |
| 8 7 7 7<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 9<br>9 1 | 1 3<br>9 0<br>1 0 | GTGGTGCTTGGA<br>CTGAAATA | 8 5   | 3 2<br>0 5 |
| 8 7 7 7<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 1<br>8 6 | 1 4<br>1 2<br>0 5 | TTGTACTATATC<br>TAAATTTC | 8 9   | 3 2<br>0 6 |
| 8 7 7 8<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 3<br>5 3 | 1 4<br>3 3<br>7 2 | TAATCTGCTTCT<br>CTTGTGGG | 7 1   | 3 2<br>0 7 |
| 8 7 7 8<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>5 0<br>5 4 | 1 4<br>5 0<br>7 3 | ATATTAAACTGG<br>CCTGAAAA | 1 4 5 | 3 2<br>0 8 |

【0 6 4 0】

10

20

30

40

50

## 【表 4 3 - 1】

表 4 3

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5'-10'-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK 2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位                 | 配列番号<br>2 終結部位                 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K 2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9                  | 82<br>07<br>8                  | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA  | 49             | 22<br>2  |
| 8036<br>41 | N/<br>A        | N/<br>A        | 81<br>63<br>2<br>87<br>88<br>9 | 81<br>65<br>1<br>87<br>90<br>8 | TTGCAGCATCA<br>TGCAAGCAG  | 57             | 18<br>03 |
| 8760<br>23 | 66<br>2        | 68<br>1        | 16<br>18<br>2                  | 16<br>20<br>1                  | AGCACATGTAA<br>AGCTTTGCA  | 51             | 32<br>09 |
| 8760<br>47 | 83<br>3        | 85<br>2        | 21<br>66<br>4                  | 21<br>68<br>3                  | CTCATGAGGAC<br>TTCCACATT  | 60             | 32<br>10 |
| 8760<br>71 | 12<br>32       | 12<br>51       | 29<br>58<br>3                  | 29<br>60<br>2                  | AGATTATTTAG<br>TGCCCAGCA  | 43             | 32<br>11 |
| 8760<br>95 | 14<br>76       | 14<br>95       | 35<br>42<br>3                  | 35<br>44<br>2                  | CACTTCAGGAG<br>AATGTATAT  | 35             | 32<br>12 |
| 8761<br>19 | 16<br>94       | 17<br>13       | 41<br>92<br>7                  | 41<br>94<br>6                  | TTTAGCTTATG<br>ATGAAATTC  | 36             | 32<br>13 |
| 8761<br>43 | 23<br>95       | 24<br>14       | 62<br>01<br>6                  | 62<br>03<br>5                  | CACTATTTCAGT<br>AAGAGTTCC | 19             | 32<br>14 |
| 8761<br>67 | 28<br>73       | 28<br>92       | 71<br>71<br>6                  | 71<br>73<br>5                  | CGCTGTAATAC<br>GGCATCTCG  | 58             | 32<br>15 |
| 8761<br>91 | 32<br>50       | 32<br>69       | 76<br>38                       | 76<br>40                       | ATGATGTAAAT<br>TTATTACTG  | 75             | 32<br>16 |

## 【0641】

10

20

30

40

50

【表 4 3 - 2】

|                |            |            | 4                 | 3                 |                                            |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 2<br>1 5 | 3 8<br>0 4 | 3 8<br>2 3 | 8 2<br>1 4<br>9   | 8 2<br>1 6<br>8   | GATGCTGATCT<br>GATTATGGC                   | 3 3   | 3 2<br>1 7 |
| 8 7 6 2<br>3 9 | 4 2<br>3 2 | 4 2<br>5 1 | 8 6<br>7 2<br>7   | 8 6<br>7 4<br>6   | GGCCAGTCTTT<br>CACATCTAT                   | 3 9   | 3 2<br>1 8 |
| 8 7 6 2<br>6 3 | 4 7<br>2 9 | 4 7<br>4 8 | 9 2<br>1 5<br>2   | 9 2<br>1 7<br>1   | TTGGCACATTT<br>TTACGCTCC                   | 2 1   | 3 2<br>1 9 |
| 8 7 6 2<br>8 7 | 5 0<br>5 0 | 5 0<br>6 9 | 9 8<br>1 9<br>8   | 9 8<br>2 1<br>7   | AATACTGTGAC<br>ATGTAGTTC                   | 3 8   | 3 2<br>2 0 |
| 8 7 6 3<br>1 1 | 5 4<br>3 4 | 5 4<br>5 3 | N/<br>A           | N/<br>A           | CCAAAAGAATA<br>CAGCCTTTT                   | 5 2   | 3 2<br>2 1 |
| 8 7 6 3<br>3 5 | 5 6<br>6 0 | 5 6<br>7 9 | 1 0<br>1 2<br>9 8 | 1 0<br>1 3<br>1 7 | GATATTGGAAT<br>GGTGAGCCT                   | 2 8   | 3 2<br>2 2 |
| 8 7 6 3<br>5 9 | 6 2<br>8 8 | 6 3<br>0 7 | 1 2<br>4 9<br>1 9 | 1 2<br>4 9<br>3 8 | TAGTAAACCAA<br>ATGAATAAA                   | 7 8   | 3 2<br>2 3 |
| 8 7 6 3<br>8 3 | 6 9<br>5 3 | 6 9<br>7 2 | N/<br>A           | N/<br>A           | CCTTTAAGCTT<br>AACAGTCTT                   | 1 2 5 | 3 2<br>2 4 |
| 8 7 6 4<br>0 7 | 7 8<br>5 6 | 7 8<br>7 5 | 1 4<br>6 0<br>2 5 | 1 4<br>6 0<br>4 4 | T T A C T G G T A A G<br>T A T T T T T A C | 5 7   | 3 2<br>2 5 |
| 8 7 6 4<br>3 1 | 8 7<br>7 9 | 8 7<br>9 8 | 1 4<br>6 9<br>4 8 | 1 4<br>6 9<br>6 7 | GGTAAGCTATG<br>TAAACAATT                   | 1 0 5 | 3 2<br>2 6 |
| 8 7 6 4<br>5 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 1<br>1 2        | 4 1<br>3 1        | AACTATTCATA<br>ATCTTCTCA                   | 9 3   | 3 2<br>2 7 |
| 8 7 6 4<br>7 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 6 9<br>1 0        | 6 9<br>2 9        | TTGGCTGTGCA<br>AAAGAAGGA                   | 1 1 2 | 3 2<br>2 8 |
| 8 7 6 5<br>0 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 5<br>6 3        | 8 5<br>8 2        | CTGCTACATGA<br>TAAGGAAGC                   | 6 2   | 3 2<br>2 9 |
| 8 7 6 5<br>2 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 1<br>6 1<br>4   | 1 1<br>6 3<br>3   | CACACCCTTTA<br>TGTACTGAA                   | 3 3   | 3 2<br>3 0 |
| 8 7 6 5<br>5 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>4 6<br>2   | 1 4<br>4 8<br>1   | TCTTAGTGGCC<br>AAAGCAACT                   | 8 0   | 3 2<br>3 1 |
| 8 7 6 5        | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 6               | 1 6               | TCACAAGCTCT                                | 4 5   | 3 2        |

【0 6 4 2】

10

20

30

40

50

【表 4 3 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 7 5            | A       | A       | 7 6<br>8        | 7 8<br>7        | GTGTCCTCA                 |       | 3 2        |
| 8 7 6 5<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>2 3<br>3 | 1 9<br>2 5<br>2 | TCATAACCCCA<br>CACCTTTAC  | 9 1   | 3 2<br>3 3 |
| 8 7 6 6<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 2 0<br>9 0<br>2 | 2 0<br>9 2<br>1 | TTTTTTTTTGAT<br>GTGGAGAAA | 1 6 1 | 3 2<br>3 4 |
| 8 7 6 6<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 2 4<br>0 5<br>8 | 2 4<br>0 7<br>7 | GACTCATGTAA<br>GAAGACAAG  | 4 8   | 3 2<br>3 5 |
| 8 7 6 6<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 2 6<br>6 9<br>4 | 2 6<br>7 1<br>3 | TTTAATTTTAA<br>CTATGAAGA  | 1 0 1 | 3 2<br>3 6 |
| 8 7 6 6<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 2 9<br>2 7<br>2 | 2 9<br>2 9<br>1 | TAACAGTTTGA<br>CCAACCTCTA | 7 6   | 3 2<br>3 7 |
| 8 7 6 7<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>9 9<br>1 | 3 1<br>0 1<br>0 | AATTCAAACAA<br>AATGTTAGT  | 1 8 0 | 3 2<br>3 8 |
| 8 7 6 7<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>4 1<br>9 | 3 3<br>4 3<br>8 | TTACTCAATAG<br>TCACCTTCT  | 6 2   | 3 2<br>3 9 |
| 8 7 6 7<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 4<br>9 7<br>3 | 3 4<br>9 9<br>2 | TTCCAATACTT<br>AAAACAAGT  | 7 6   | 3 2<br>4 0 |
| 8 7 6 7<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>3 8<br>6 | 3 7<br>4 0<br>5 | AAGATAGAATT<br>CATAGTAAT  | 1 0 8 | 3 2<br>4 1 |
| 8 7 6 8<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>8 3<br>1 | 3 8<br>8 5<br>0 | CCATGGACCTC<br>CAACCCAAT  | 8 6   | 3 2<br>4 2 |
| 8 7 6 8<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>3 0<br>1 | 4 1<br>3 2<br>0 | CACTACAAGTC<br>AAAAATGTG  | 6 2   | 3 2<br>4 3 |
| 8 7 6 8<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 4 3<br>1 5<br>7 | 4 3<br>1 7<br>6 | ATTTTAAAGGG<br>AGATCTCTC  | 5 6   | 3 2<br>4 4 |
| 8 7 6 8<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>3 0<br>0 | 4 7<br>3 1<br>9 | TTCATGTCTAA<br>TAATCTTTA  | 6 4   | 3 2<br>4 5 |
| 8 7 6 9        | N/<br>A | N/<br>A | 4 8             | 4 8             | TCTAAAGAAAT               | 1 1 5 | 3 2        |

【0 6 4 3】

10

20

30

40

50



【表 4 3 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 1 1            | A       | A       | 5 3<br>0        | 5 4<br>9        | TCAGACAAC                |       | 4 6        |
| 8 7 6 9<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>8 7<br>8 | 5 0<br>8 9<br>7 | CAAAGAAAAA<br>GTCCAATAA  | 1 6 8 | 3 2<br>4 7 |
| 8 7 6 9<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>4 3<br>9 | 5 3<br>4 5<br>8 | GCAACCTGCAA<br>TAAAACCCA | 4 3   | 3 2<br>4 8 |
| 8 7 6 9<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>6 3<br>8 | 5 6<br>6 5<br>7 | AGACTAAGTTG<br>TAGAGATGC | 7 9   | 3 2<br>4 9 |
| 8 7 7 0<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>7 8<br>7 | 5 9<br>8 0<br>6 | TAAAATAAATA<br>AATGCCAGC | 1 2 5 | 3 2<br>5 0 |
| 8 7 7 0<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 6 2<br>2 9<br>6 | 6 2<br>3 1<br>5 | ACTAAAAGACT<br>AGTGACTTA | 6 9   | 3 2<br>5 1 |
| 8 7 7 0<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 6 4<br>0 1<br>3 | 6 4<br>0 3<br>2 | GAACCCATTTC<br>TGGAGGGTT | 1 8 0 | 3 2<br>5 2 |
| 8 7 7 0<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>7 3<br>2 | 6 6<br>7 5<br>1 | CACTAGAACAG<br>CTAAAAGTA | 1 7 2 | 3 2<br>5 3 |
| 8 7 7 1<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 6 8<br>8 0<br>7 | 6 8<br>8 2<br>6 | TCACTAACAGG<br>ATAATTAAA | 1 0 3 | 3 2<br>5 4 |
| 8 7 7 1<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>0 2<br>1 | 7 2<br>0 4<br>0 | TGAAGTGTA<br>GTAAGTATA   | 4 6   | 3 2<br>5 5 |
| 8 7 7 1<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>7 6<br>5 | 7 3<br>7 8<br>4 | CTTGAAAGTTA<br>CAAGGATAA | 6 0   | 3 2<br>5 6 |
| 8 7 7 1<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>0 5<br>8 | 7 5<br>0 7<br>7 | GGTGGGTAGGT<br>TGGCTGGAG | 8 8   | 3 2<br>5 7 |
| 8 7 7 1<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>4 5<br>0 | 7 7<br>4 6<br>9 | ACTGAAATGCC<br>ACTTTTAAA | 7 4   | 3 2<br>5 8 |
| 8 7 7 2<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 8 0<br>4 2<br>2 | 8 0<br>4 4<br>1 | ATGGGTGTTAT<br>TTAATAAAA | 6 5   | 3 2<br>5 9 |
| 8 7 7 2        | N/<br>A | N/<br>A | 8 4             | 8 4             | AAGTGTAAGA               | 1 6 9 | 3 2        |

【0 6 4 4】

10

20

30

40

50

【表 4 3 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 5 4            | A       | A       | 5 8<br>2          | 6 0<br>1          | CCAGAAACA                 |       | 6 0        |
| 8 7 7 2<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>8 6<br>4   | 8 7<br>8 8<br>3   | TAGTCTCCATT<br>CTAAAAAGC  | 6 4   | 3 2<br>6 1 |
| 8 7 7 3<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>2 9<br>1   | 9 0<br>3 1<br>0   | GACTTATTGGT<br>AATGATATC  | 5 7   | 3 2<br>6 2 |
| 8 7 7 3<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>5 6<br>6   | 9 1<br>5 8<br>5   | GCAGAGACATA<br>AAATCCCAC  | 3 6   | 3 2<br>6 3 |
| 8 7 7 3<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>8 9<br>1   | 9 3<br>9 1<br>0   | TTCCATGTGAA<br>ATATAAGAA  | 7 9   | 3 2<br>6 4 |
| 8 7 7 3<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>7 5<br>6   | 9 5<br>7 7<br>5   | AAGGTTAAATT<br>GCCATGTAA  | 4 5   | 3 2<br>6 5 |
| 8 7 7 3<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>6 6<br>6   | 9 7<br>6 8<br>5   | CTAGGAGAGGA<br>CTTCCATGA  | 5 2   | 3 2<br>6 6 |
| 8 7 7 4<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 9<br>4 0 | 1 0<br>0 9<br>5 9 | ATTATATGGCA<br>GACATGTTG  | 7 3   | 3 2<br>6 7 |
| 8 7 7 4<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 7<br>4 0 | 1 0<br>2 7<br>5 9 | TTGGACAACCTT<br>TTTGCTAAT | 7 2   | 3 2<br>6 8 |
| 8 7 7 4<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 3<br>5 8 | 1 0<br>5 3<br>7 7 | ACCTTCAGGCC<br>TCCATACCC  | 9 5   | 3 2<br>6 9 |
| 8 7 7 4<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>7 7<br>9 3 | 1 0<br>7 8<br>1 2 | CCTTTATTTTTT<br>ATAAATTGA | 5 1   | 3 2<br>7 0 |
| 8 7 7 5<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 5<br>7 1 | 1 1<br>0 5<br>9 0 | TACAGTTGAGT<br>TCTGGTATA  | 1 0 0 | 3 2<br>7 1 |
| 8 7 7 5<br>4 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 3<br>5 7 | 1 1<br>2 3<br>7 6 | GAAACAGTGCA<br>CACAGTGTA  | 5 6   | 3 2<br>7 2 |
| 8 7 7 5<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 9<br>5 6 | 1 1<br>4 9<br>7 5 | AAAAACTAGAA<br>CCTAGAGTT  | 9 0   | 3 2<br>7 3 |
| 8 7 7 5        | N/<br>A | N/<br>A | 1 1               | 1 1               | AGATGTCTATA               | 7 7   | 3 2        |

【0 6 4 5】

10

20

30

40

50

【表 4 3 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 9 0            | A       | A       | 7 4<br>6 9        | 7 4<br>8 8        | AAATTCTGA                |       | 7 4        |
| 8 7 7 6<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 5<br>1 1 | 1 1<br>9 5<br>3 0 | AACCAGGCATT<br>GGAATCTGG | 6 5   | 3 2<br>7 5 |
| 8 7 7 6<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 9<br>3 4 | 1 2<br>1 9<br>5 3 | AATTTCTTGAT<br>GAACATCAT | 6 9   | 3 2<br>7 6 |
| 8 7 7 6<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>4 7<br>3 3 | 1 2<br>4 7<br>5 2 | CTAAACCAGGC<br>TGTGTTATT | 7 5   | 3 2<br>7 7 |
| 8 7 7 6<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>7 5<br>1 1 | 1 2<br>7 5<br>3 0 | TTTTCATAGA<br>TTTGACAGC  | 8 3   | 3 2<br>7 8 |
| 8 7 7 7<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>0 5<br>5 4 | 1 3<br>0 5<br>7 3 | TTTAACCTCAG<br>AACTAATGT | 1 5 2 | 3 2<br>7 9 |
| 8 7 7 7<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>4 5<br>0 9 | 1 3<br>4 5<br>2 8 | ATCAGATGTCA<br>TTTATCATT | 6 7   | 3 2<br>8 0 |
| 8 7 7 7<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>9 0<br>2 5 | 1 3<br>9 0<br>4 4 | AGCACAAAGTC<br>ACCTAACCT | 5 0   | 3 2<br>8 1 |
| 8 7 7 7<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 2<br>0 9 | 1 4<br>1 2<br>2 8 | TCTATGTGGCT<br>CTTTGTAGA | 5 0   | 3 2<br>8 2 |
| 8 7 7 8<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 3<br>6 1 | 1 4<br>3 3<br>8 0 | AGCTGCAGTAA<br>TCTGCTTCT | 3 3   | 3 2<br>8 3 |
| 8 7 7 8<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>5 0<br>5 6 | 1 4<br>5 0<br>7 5 | ATATATTAAAC<br>TGGCCTGAA | 1 5 2 | 3 2<br>8 4 |

【0 6 4 6】

10

20

30

40

50

## 【表 4 4 - 1】

表 4 4

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L

RRK 2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位                 | 配列番号<br>2 終結部位                 | 配列 (5' から 3')            | LRR<br>K 2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9                  | 82<br>07<br>8                  | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA | 23             | 22<br>2  |
| 7806<br>25 | N/<br>A        | N/<br>A        | 81<br>63<br>3<br>87<br>89<br>0 | 81<br>65<br>2<br>87<br>90<br>9 | ATTGCAGCATC<br>ATGCAAGCA | 56             | 67<br>5  |
| 8760<br>24 | 66<br>7        | 68<br>6        | 16<br>18<br>7                  | 16<br>20<br>6                  | CAAACAGCACA<br>TGTAAGCT  | 75             | 32<br>85 |
| 8760<br>48 | 83<br>4        | 85<br>3        | 21<br>66<br>5                  | 21<br>68<br>4                  | ACTCATGAGGA<br>CTTCCACAT | 42             | 32<br>86 |
| 8760<br>72 | 12<br>33       | 12<br>52       | 29<br>58<br>4                  | 29<br>60<br>3                  | GAGATTATTTA<br>GTGCCCAGC | 30             | 32<br>87 |
| 8760<br>96 | 14<br>77       | 14<br>96       | 35<br>42<br>4                  | 35<br>44<br>3                  | CCACTTCAGGA<br>GAATGTATA | 48             | 32<br>88 |
| 8761<br>20 | 16<br>96       | 17<br>15       | 41<br>92<br>9                  | 41<br>94<br>8                  | TATTTAGCTTA<br>TGATGAAAT | 58             | 32<br>89 |
| 8761<br>44 | 24<br>00       | 24<br>19       | 62<br>02<br>1                  | 62<br>04<br>0                  | AGATCCACTAT<br>TCAGTAAGA | 42             | 32<br>90 |
| 8761<br>68 | 28<br>74       | 28<br>93       | 71<br>71<br>7                  | 71<br>73<br>6                  | ACGCTGTAATA<br>CGGCATCTC | 26             | 32<br>91 |
| 8761<br>92 | 32<br>89       | 33<br>08       | 76<br>42                       | 76<br>44                       | GATTAGCAATA<br>CAACTCATT | 41             | 32<br>92 |

## 【0647】

10

20

30

40

50

【表 4 4 - 2】

|                |            |            | 3                 | 2                 |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 2<br>1 6 | 3 8<br>0 5 | 3 8<br>2 4 | 8 2<br>1 5<br>0   | 8 2<br>1 6<br>9   | AGATGCTGATC<br>TGATTATGG | 4 6   | 3 2<br>9 3 |
| 8 7 6 2<br>4 0 | 4 2<br>3 7 | 4 2<br>5 6 | 8 6<br>7 3<br>2   | 8 6<br>7 5<br>1   | GGATAGGCCAG<br>TCTTTCACA | 4 3   | 3 2<br>9 4 |
| 8 7 6 2<br>6 4 | 4 7<br>3 1 | 4 7<br>5 0 | 9 2<br>1 5<br>4   | 9 2<br>1 7<br>3   | AATTGGCACAT<br>TTTTACGCT | 4 1   | 3 2<br>9 5 |
| 8 7 6 2<br>8 8 | 5 0<br>5 2 | 5 0<br>7 1 | 9 8<br>2 0<br>0   | 9 8<br>2 1<br>9   | AAAATACTGTG<br>ACATGTAGT | 2 6   | 3 2<br>9 6 |
| 8 7 6 3<br>1 2 | 5 4<br>4 4 | 5 4<br>6 3 | 1 0<br>0 4<br>3 3 | 1 0<br>0 4<br>5 2 | ACAACTTGGCC<br>CAAAAGAAT | 1 0 1 | 3 2<br>9 7 |
| 8 7 6 3<br>3 6 | 5 6<br>9 0 | 5 7<br>0 9 | 1 0<br>1 3<br>2 8 | 1 0<br>1 3<br>4 7 | TCAGCCAAAAT<br>CAAGTCAGG | 5 0   | 3 2<br>9 8 |
| 8 7 6 3<br>6 0 | 6 2<br>9 3 | 6 3<br>1 2 | 1 2<br>4 9<br>2 4 | 1 2<br>4 9<br>4 3 | TAGAGTAGTAA<br>ACCAAATGA | 8 2   | 3 2<br>9 9 |
| 8 7 6 3<br>8 4 | 6 9<br>5 8 | 6 9<br>7 7 | N/<br>A           | N/<br>A           | CAGCTCCTTTA<br>AGCTTAACA | 7 3   | 3 3<br>0 0 |
| 8 7 6 4<br>0 8 | 7 8<br>6 1 | 7 8<br>8 0 | 1 4<br>6 0<br>3 0 | 1 4<br>6 0<br>4 9 | CACATTTACTG<br>GTAAGTATT | 5 2   | 3 3<br>0 1 |
| 8 7 6 4<br>3 2 | 8 8<br>1 8 | 8 8<br>3 7 | 1 4<br>6 9<br>8 7 | 1 4<br>7 0<br>0 6 | AATTATTACAT<br>AGGTATTTG | 9 7   | 3 3<br>0 2 |
| 8 7 6 4<br>5 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 2<br>2 6        | 4 2<br>4 5        | GGTATACTACA<br>ACTAAAGGC | 4 5   | 3 3<br>0 3 |
| 8 7 6 4<br>8 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 6 9<br>1 6        | 6 9<br>3 5        | CAAATATTGGC<br>TGTGCAAAA | 5 0   | 3 3<br>0 4 |
| 8 7 6 5<br>0 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 6<br>0 7        | 8 6<br>2 6        | TAAGCCAGATT<br>GTATAAGAA | 9 1   | 3 3<br>0 5 |
| 8 7 6 5<br>2 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 1<br>6 1<br>5   | 1 1<br>6 3<br>4   | ACACACCCTTT<br>ATGTACTGA | 3 5   | 3 3<br>0 6 |
| 8 7 6 5<br>5 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>4 6<br>7   | 1 4<br>4 8<br>6   | CTACCTCTTAG<br>TGGCCAAAG | 5 8   | 3 3<br>0 7 |

【0 6 4 8】

10

20

30

40

50

【表 4 4 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 5<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 6<br>7 8<br>4 | 1 6<br>8 0<br>3 | TAATTGAACTG<br>TACTGTCAC | 7 7   | 3 3<br>0 8 |
| 8 7 6 6<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 9<br>2 3<br>6 | 1 9<br>2 5<br>5 | CACTCATAACC<br>CCACACCTT | 6 8   | 3 3<br>0 9 |
| 8 7 6 6<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 2 0<br>9 2<br>3 | 2 0<br>9 4<br>2 | TGTTATATTGC<br>TTACCTTTT | 6 9   | 3 3<br>1 0 |
| 8 7 6 6<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 2 4<br>0 9<br>3 | 2 4<br>1 1<br>2 | TCAATGGCTCT<br>ATTTAACAC | 7 4   | 3 3<br>1 1 |
| 8 7 6 6<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 2 6<br>6 9<br>6 | 2 6<br>7 1<br>5 | GTTTTAATTTT<br>AACTATGAA | 6 3   | 3 3<br>1 2 |
| 8 7 6 6<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 2 9<br>2 9<br>2 | 2 9<br>3 1<br>1 | CATTATATATA<br>TTATCTACT | 9 4   | 3 3<br>1 3 |
| 8 7 6 7<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 0<br>9 9<br>2 | 3 1<br>0 1<br>1 | AAATTCAAACA<br>AAATGTTAG | 7 7   | 3 3<br>1 4 |
| 8 7 6 7<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>4 2<br>0 | 3 3<br>4 3<br>9 | CTTACTCAATA<br>GTCACCTTC | 5 1   | 3 3<br>1 5 |
| 8 7 6 7<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 5<br>1 6<br>8 | 3 5<br>1 8<br>7 | ACACATGTCAT<br>TTCCAATTT | 3 8   | 3 3<br>1 6 |
| 8 7 6 7<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>4 1<br>0 | 3 7<br>4 2<br>9 | TAATTGTCTAA<br>ACTTTGAAC | 7 2   | 3 3<br>1 7 |
| 8 7 6 8<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>9 2<br>3 | 3 8<br>9 4<br>2 | TCACATCAAAC<br>AGATCTCCC | 6 8   | 3 3<br>1 8 |
| 8 7 6 8<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>3 2<br>3 | 4 1<br>3 4<br>2 | TGTAGCTGAAC<br>TATGCTAAA | 1 1 8 | 3 3<br>1 9 |
| 8 7 6 8<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 4 3<br>2 3<br>4 | 4 3<br>2 5<br>3 | TGTATTAAAGT<br>TTGAGTATA | 7 7   | 3 3<br>2 0 |
| 8 7 6 8<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>3 1<br>2 | 4 7<br>3 3<br>1 | CCACAGTGAAC<br>ATTCATGTC | 3 9   | 3 3<br>2 1 |

【0 6 4 9】

10

20

30

40

50

【表 4 4 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 9<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>5 9<br>5 | 4 8<br>6 1<br>4 | GTCCAAATATA<br>AAGGC AAAA | 3 6   | 3 3<br>2 2 |
| 8 7 6 9<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 5 1<br>2 9<br>7 | 5 1<br>3 1<br>6 | AGAAGTGGTAA<br>GTTAAAAAG  | 1 0 1 | 3 3<br>2 3 |
| 8 7 6 9<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 5 3<br>5 6<br>7 | 5 3<br>5 8<br>6 | CCAGTATCTTG<br>AATTCCTTA  | 3 8   | 3 3<br>2 4 |
| 8 7 6 9<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>6 8<br>0 | 5 6<br>6 9<br>9 | TATCAAAACAT<br>TAGAACTAT  | 8 6   | 3 3<br>2 5 |
| 8 7 7 0<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>8 0<br>3 | 5 9<br>8 2<br>2 | GAGAAAGTGAA<br>TCTGATAAA  | 4 8   | 3 3<br>2 6 |
| 8 7 7 0<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 6 2<br>3 3<br>5 | 6 2<br>3 5<br>4 | ATCTTTGGCTT<br>AAGGTCCTT  | 5 4   | 3 3<br>2 7 |
| 8 7 7 0<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 6 4<br>1 1<br>7 | 6 4<br>1 3<br>6 | TGAAGATTAAA<br>GTAAGCAGG  | 4 6   | 3 3<br>2 8 |
| 8 7 7 0<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>8 2<br>1 | 6 6<br>8 4<br>0 | AATAAGAATGG<br>CCAATAAGA  | 9 7   | 3 3<br>2 9 |
| 8 7 7 1<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 6 8<br>8 2<br>0 | 6 8<br>8 3<br>9 | CAGGATAATTA<br>AATCACTAA  | 8 9   | 3 3<br>3 0 |
| 8 7 7 1<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>0 2<br>4 | 7 2<br>0 4<br>3 | TCTTGAAGTGT<br>ACTGTAAGT  | 3 6   | 3 3<br>3 1 |
| 8 7 7 1<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>7 7<br>1 | 7 3<br>7 9<br>0 | AAATGTCTTGA<br>AAGTTACAA  | 5 8   | 3 3<br>3 2 |
| 8 7 7 1<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>1 0<br>9 | 7 5<br>1 2<br>8 | ACCGAATGAGA<br>ATTAGGTGG  | 2 2   | 3 3<br>3 3 |
| 8 7 7 2<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 7<br>6 3<br>3 | 7 7<br>6 5<br>2 | ATAATTTTGTCT<br>TCTTCCAGA | 6 1   | 3 3<br>3 4 |
| 8 7 7 2<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 8 0<br>4 6<br>1 | 8 0<br>4 8<br>0 | TATGGTACTAG<br>CTCATAAAG  | 8 7   | 3 3<br>3 5 |

【0 6 5 0】

10

20

30

40

50

【表 4 4 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 2<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>6 6<br>5   | 8 4<br>6 8<br>4   | TATGAGAAAGT<br>AATAAGACC  | 1 0 3 | 3 3<br>3 6 |
| 8 7 7 2<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>8 6<br>7   | 8 7<br>8 8<br>6   | GTTTAGTCTCC<br>ATTCTAAAA  | 5 8   | 3 3<br>3 7 |
| 8 7 7 3<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>3 2<br>6   | 9 0<br>3 4<br>5   | AGGTGATTTAT<br>AAGTGCCAA  | 2 8   | 3 3<br>3 8 |
| 8 7 7 3<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>6 1<br>7   | 9 1<br>6 3<br>6   | GGTTATTTGTA<br>AAATGTTAT  | 3 3   | 3 3<br>3 9 |
| 8 7 7 3<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>8 9<br>5   | 9 3<br>9 1<br>4   | CATTTTCCATG<br>TGAAATATA  | 5 0   | 3 3<br>4 0 |
| 8 7 7 3<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>7 9<br>0   | 9 5<br>8 0<br>9   | AAATTCCTTTG<br>TATTTCTCC  | 3 1   | 3 3<br>4 1 |
| 8 7 7 3<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 7<br>7 5<br>6   | 9 7<br>7 7<br>5   | GTCTCATCAAT<br>AATATATTC  | 4 6   | 3 3<br>4 2 |
| 8 7 7 4<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>0 9<br>4 4 | 1 0<br>0 9<br>6 3 | TGTTATTATAT<br>GGCAGACAT  | 6 6   | 3 3<br>4 3 |
| 8 7 7 4<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 7<br>4 8 | 1 0<br>2 7<br>6 7 | CTCAAATTTTG<br>GACAACTTT  | 6 6   | 3 3<br>4 4 |
| 8 7 7 4<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 3<br>6 7 | 1 0<br>5 3<br>8 6 | ATGCTTTGTAC<br>CTTCAGGCC  | 3 9   | 3 3<br>4 5 |
| 8 7 7 4<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>8 0<br>4 5 | 1 0<br>8 0<br>6 4 | TTAGAAACACT<br>TGAAGTCAT  | 6 1   | 3 3<br>4 6 |
| 8 7 7 5<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>0 7<br>4 3 | 1 1<br>0 7<br>6 2 | AATTAAAATGC<br>CCCCAGGAT  | 7 4   | 3 3<br>4 7 |
| 8 7 7 5<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 3<br>8 4 | 1 1<br>2 4<br>0 3 | CTCTGTTTTTA<br>TCAGACATT  | 4 9   | 3 3<br>4 8 |
| 8 7 7 5<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>5 0<br>8 6 | 1 1<br>5 1<br>0 5 | GTTATTTTAAAG<br>TAAGGTTTC | 5 2   | 3 3<br>4 9 |

【0 6 5 1】

10

20

30

40

50



【表 4 4 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 5<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 5<br>5 2 | 1 1<br>7 5<br>7 1 | TTCATCTCAAC<br>CAGGTCTTA  | 6 7   | 3 3<br>5 0 |
| 8 7 7 6<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>1 3 | 1 1<br>9 9<br>3 2 | AGTTGCATATG<br>GTTTAGGAG  | 2 9   | 3 3<br>5 1 |
| 8 7 7 6<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 1<br>3 5 | 1 2<br>2 1<br>5 4 | AATATTTACTT<br>CAATATGGA  | 6 8   | 3 3<br>5 2 |
| 8 7 7 6<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>4 7<br>9 2 | 1 2<br>4 8<br>1 1 | CATCCAAGGAG<br>GCATACACT  | 7 8   | 3 3<br>5 3 |
| 8 7 7 6<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>7 7<br>8 0 | 1 2<br>7 7<br>9 9 | TTAAAGGAAAA<br>GTTAACCAG  | 7 5   | 3 3<br>5 4 |
| 8 7 7 7<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>2 1<br>2 7 | 1 3<br>2 1<br>4 6 | GATTGTTCTCTC<br>TCCCTCTCC | 5 7   | 3 3<br>5 5 |
| 8 7 7 7<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>4 6<br>9 4 | 1 3<br>4 7<br>1 3 | TAATGACTAAA<br>TAGGAATCT  | 8 9   | 3 3<br>5 6 |
| 8 7 7 7<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>9 1<br>0 4 | 1 3<br>9 1<br>2 3 | GTAGATTTAGT<br>GGTATTGAG  | 5 4   | 3 3<br>5 7 |
| 8 7 7 7<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 2<br>8 6 | 1 4<br>1 3<br>0 5 | ACTTTATATTA<br>ATTTCTTGT  | 6 7   | 3 3<br>5 8 |
| 8 7 7 8<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 4<br>3 0 | 1 4<br>3 4<br>4 9 | TACCATGTATT<br>TCCCATTTT  | 6 1   | 3 3<br>5 9 |
| 8 7 7 8<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>5 0<br>6 9 | 1 4<br>5 0<br>8 8 | TTCTGTTAAAA<br>CTATATATT  | 1 2 8 | 3 3<br>6 0 |

10

20

30

40

【0 6 5 2】

50

## 【表 4 5 - 1】

表 4 5

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト LRRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号  | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')            | LRRK2 対照% | 配列番号 |
|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------|------|
| 780241 | 3714           | 3733           | 82059          | 82078          | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA | 16        | 222  |
| 876028 | 732            | 751            | 18631          | 18650          | ACTTAACAATA<br>TCATATAAT | 116       | 3361 |
| 876052 | 840            | 859            | 21671          | 21690          | ATTGCCACTCA<br>TGAGGACTT | 23        | 3362 |
| 876076 | 1239           | 1258           | 29590          | 29609          | CATAAGGAGAT<br>TATTTAGTG | 51        | 3363 |
| 876100 | 1482           | 1501           | 35429          | 35448          | TTCAGCCACTT<br>CAGGAGAAT | 36        | 3364 |
| 876124 | 1701           | 1720           | 41934          | 41953          | AACCATATTTA<br>GCTTATGAT | 35        | 3365 |
| 876148 | 2452           | 2471           | 62073          | 62092          | TGTCACCTTTC<br>CCAATGCTT | 37        | 3366 |
| 876172 | 2977           | 2996           | 73001          | 73020          | GTGAATCATCT<br>GAAGATAAT | 79        | 3367 |
| 876196 | 3422           | 3441           | 76556          | 76575          | TCTACCACATC<br>AGTGAGGTT | 46        | 3368 |
| 876220 | 3850           | 3869           | 82195          | 82214          | GTTTCTCTACT<br>CTAGACCAT | 29        | 3369 |
| 876244 | 4313           | 4332           | 8721           | 8723           | GTACTATAGAA<br>TTCCTCACG | 33        | 3370 |

## 【0653】

10

20

30

40

50

【表 4 5 - 2】

|                |            |            | 7                 | 6                 |                           |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 2<br>6 8 | 4 7<br>3 6 | 4 7<br>5 5 | 9 2<br>1 5<br>9   | 9 2<br>1 7<br>8   | AATTCAATTGG<br>CACATTTTT  | 8 0   | 3 3<br>7 1 |
| 8 7 6 2<br>9 2 | 5 0<br>7 0 | 5 0<br>8 9 | 9 8<br>2 1<br>8   | 9 8<br>2 3<br>7   | GAATTTTTCTA<br>GGAGCTTAA  | 4 7   | 3 3<br>7 2 |
| 8 7 6 3<br>1 6 | 5 4<br>5 0 | 5 4<br>6 9 | 1 0<br>0 4<br>3 9 | 1 0<br>0 4<br>5 8 | TGGTCCACAAC<br>TTGGCCCAA  | 4 5   | 3 3<br>7 3 |
| 8 7 6 3<br>4 0 | 5 7<br>0 4 | 5 7<br>2 3 | 1 0<br>1 3<br>4 2 | 1 0<br>1 3<br>6 1 | TATTTCTAGGC<br>AGGTCAGCC  | 6 2   | 3 3<br>7 4 |
| 8 7 6 3<br>6 4 | 6 4<br>7 1 | 6 4<br>9 0 | 1 2<br>6 5<br>8 7 | 1 2<br>6 6<br>0 6 | AGGCCTTTCTT<br>GAGGATTTT  | 5 6   | 3 3<br>7 5 |
| 8 7 6 3<br>8 8 | 7 0<br>7 6 | 7 0<br>9 5 | 1 3<br>7 4<br>8 0 | 1 3<br>7 4<br>9 9 | GAGAAAATCTT<br>TGTGCCACA  | 6 6   | 3 3<br>7 6 |
| 8 7 6 4<br>1 2 | 8 0<br>4 5 | 8 0<br>6 4 | 1 4<br>6 2<br>1 4 | 1 4<br>6 2<br>3 3 | ACAGAATTTAA<br>AATAAAGTT  | 6 4   | 3 3<br>7 7 |
| 8 7 6 4<br>3 6 | 8 9<br>0 6 | 8 9<br>2 5 | 1 4<br>7 0<br>7 5 | 1 4<br>7 0<br>9 4 | TATCACAGGGA<br>ATTATCTGA  | 1 1 3 | 3 3<br>7 8 |
| 8 7 6 4<br>6 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 4<br>3 7        | 4 4<br>5 6        | ATCACCTTGGC<br>CTATAATTT  | 7 3   | 3 3<br>7 9 |
| 8 7 6 4<br>8 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 1<br>2 4        | 7 1<br>4 3        | TTGCTTTTTAC<br>TAGCTTGCA  | 3 8   | 3 3<br>8 0 |
| 8 7 6 5<br>0 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 9 0<br>2 2        | 9 0<br>4 1        | GGCTCTTTCAC<br>ATTTTCGAAA | 6 3   | 3 3<br>8 1 |
| 8 7 6 5<br>3 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 1<br>9 0<br>2   | 1 1<br>9 2<br>1   | TTTCCTACATA<br>AACTTTTAT  | 1 3 7 | 3 3<br>8 2 |
| 8 7 6 5<br>5 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>8 5<br>8   | 1 4<br>8 7<br>7   | GTTGAGTACCT<br>TCTTGTTTT  | 4 3   | 3 3<br>8 3 |
| 8 7 6 5<br>8 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 7<br>0 0<br>1   | 1 7<br>0 2<br>0   | TCTTGTTGTTT<br>ATAATTATC  | 5 5   | 3 3<br>8 4 |
| 8 7 6 6<br>0 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 9<br>5 2        | 1 9<br>5 4        | AGCAATCATTG<br>GTAGCATAC  | 1 7   | 3 3<br>8 5 |

【0 6 5 4】

10

20

30

40

50

【表 4 5 - 3】

|                |         |         | 1               | 0               |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 6<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 2 1<br>3 3<br>4 | 2 1<br>3 5<br>3 | GTACTGAAAAT<br>GAAAGTCTG | 7 9   | 3 3<br>8 6 |
| 8 7 6 6<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 2 4<br>8 5<br>7 | 2 4<br>8 7<br>6 | AAGGTAAGGTC<br>TCAACCAGA | 4 1   | 3 3<br>8 7 |
| 8 7 6 6<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 2 7<br>4 7<br>0 | 2 7<br>4 8<br>9 | TCATTGGCATG<br>TTTACCATT | 4 6   | 3 3<br>8 8 |
| 8 7 6 7<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 2 9<br>7 2<br>5 | 2 9<br>7 4<br>4 | CTAACAATAAA<br>AGTTACGGT | 4 9   | 3 3<br>8 9 |
| 8 7 6 7<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 1<br>4 0<br>9 | 3 1<br>4 2<br>8 | AATTTGGTTAT<br>AAAAGAGTA | 9 4   | 3 3<br>9 0 |
| 8 7 6 7<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>4 2<br>5 | 3 3<br>4 4<br>4 | CAGGTCTTACT<br>CAATAGTCA | 3 2   | 3 3<br>9 1 |
| 8 7 6 7<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 5<br>7 0<br>4 | 3 5<br>7 2<br>3 | AGCATCAGGTT<br>CAAAAGCAA | 4 3   | 3 3<br>9 2 |
| 8 7 6 7<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>9 2<br>7 | 3 7<br>9 4<br>6 | CATTGTAGTTA<br>CTTTGTATA | 1 0 0 | 3 3<br>9 3 |
| 8 7 6 8<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 9<br>2 0<br>4 | 3 9<br>2 2<br>3 | AAACTATGAAT<br>AGGACACCA | 4 9   | 3 3<br>9 4 |
| 8 7 6 8<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>5 6<br>3 | 4 1<br>5 8<br>2 | CTGGAAGATTT<br>TTATGCAAC | 6 6   | 3 3<br>9 5 |
| 8 7 6 8<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>4 0<br>5 | 4 5<br>4 2<br>4 | CTCTCACAATG<br>AGACAGGAT | 4 8   | 3 3<br>9 6 |
| 8 7 6 8<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>4 0<br>1 | 4 7<br>4 2<br>0 | GGTGGAGAAAT<br>AAAAATATC | 1 5 3 | 3 3<br>9 7 |
| 8 7 6 9<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 9<br>3 2<br>6 | 4 9<br>3 4<br>5 | GATGTCCCTTG<br>TCTATGAGT | 8 0   | 3 3<br>9 8 |
| 8 7 6 9<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 5 1<br>6 7      | 5 1<br>6 9      | GTCTTTGACCA<br>AAATCTTCT | 5 3   | 3 3<br>9 9 |

【0 6 5 5】

10

20

30

40

50

【表 4 5 - 4】

|                |         |         | 2               | 1               |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 9<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 4<br>2 2<br>4 | 5 4<br>2 4<br>3 | CTATCTTGGTT<br>TAATCAGCC  | 5 1   | 3 4<br>0 0 |
| 8 7 6 9<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 5 7<br>0 1<br>2 | 5 7<br>0 3<br>1 | ATATATTTTCA<br>TAGACTGAC  | 7 3   | 3 4<br>0 1 |
| 8 7 7 0<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>9 5<br>0 | 5 9<br>9 6<br>9 | CATCTTGAAAC<br>AGGAAACCC  | 9 0   | 3 4<br>0 2 |
| 8 7 7 0<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 6 2<br>7 2<br>9 | 6 2<br>7 4<br>8 | GCTTGAAAGTA<br>TAAAGAAAA  | 9 2   | 3 4<br>0 3 |
| 8 7 7 0<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 4<br>9 8<br>5 | 6 5<br>0 0<br>4 | GCTAAATAAAG<br>GATCTTGTT  | 6 1   | 3 4<br>0 4 |
| 8 7 7 0<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>0 6<br>3 | 6 7<br>0 8<br>2 | TCTTAAGTGGG<br>ATACAAAAA  | 7 7   | 3 4<br>0 5 |
| 8 7 7 1<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 9<br>9 0<br>5 | 6 9<br>9 2<br>4 | AATTACAACCTT<br>CAATATTTC | 1 1 7 | 3 4<br>0 6 |
| 8 7 7 1<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>4 5<br>5 | 7 2<br>4 7<br>4 | CAAAGTGAACC<br>TGAGAATAA  | 8 6   | 3 4<br>0 7 |
| 8 7 7 1<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>9 3<br>7 | 7 3<br>9 5<br>6 | TCTGTTTCCAT<br>TGCCTGCC   | 2 4   | 3 4<br>0 8 |
| 8 7 7 1<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>3 2<br>5 | 7 5<br>3 4<br>4 | ATTATTTTGCT<br>TGCTCATTT  | 6 2   | 3 4<br>0 9 |
| 8 7 7 2<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>1 6<br>4 | 7 8<br>1 8<br>3 | TATCTCAGTAT<br>CAGGATGCC  | 3 6   | 3 4<br>1 0 |
| 8 7 7 2<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>3 7<br>5 | 8 1<br>3 9<br>4 | TACATAAACTT<br>GCCTAATCT  | 1 2 0 | 3 4<br>1 1 |
| 8 7 7 2<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>3 8<br>1 | 8 2<br>4 0<br>0 | ATGGAAATCTG<br>GATTTATAG  | 4 8   | 3 4<br>1 2 |
| 8 7 7 2<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>9 3      | 8 4<br>9 5      | TCAGAAAACAA<br>AATCCTTCC  | 7 0   | 3 4<br>1 3 |

【0 6 5 6】

10

20

30

40

50

【表 4 5 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 9                 | 8                 |                           |       |            |
| 8 7 7 2<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>9 9<br>3   | 8 8<br>0 1<br>2   | CATTAAAAAAT<br>ACCCAAATT  | 1 4 2 | 3 4<br>1 4 |
| 8 7 7 3<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>4 3<br>8   | 9 0<br>4 5<br>7   | TCAAACCATTA<br>TGCCAGAAT  | 3 4   | 3 4<br>1 5 |
| 8 7 7 3<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>7 2<br>2   | 9 1<br>7 4<br>1   | AATGTGAAACA<br>GACACGCTA  | 5 3   | 3 4<br>1 6 |
| 8 7 7 3<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>4 5<br>0   | 9 4<br>4 6<br>9   | AATGTTTCAAT<br>ATGCTCTTG  | 2 2   | 3 4<br>1 7 |
| 8 7 7 3<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>9 4<br>6   | 9 5<br>9 6<br>5   | ATTTTAAGCCT<br>CCAAGTTTC  | 1 1 0 | 3 4<br>1 8 |
| 8 7 7 4<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 8<br>4 2<br>0   | 9 8<br>4 3<br>9   | CAAAATAAATG<br>ATACATGTC  | 1 0 4 | 3 4<br>1 9 |
| 8 7 7 4<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>1 4<br>3 5 | 1 0<br>1 4<br>5 4 | CATCCTAATTT<br>TTATTCTCA  | 9 4   | 3 4<br>2 0 |
| 8 7 7 4<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>3 5<br>4 9 | 1 0<br>3 5<br>6 8 | AGCCAAAATGG<br>CAACAGCTC  | 5 2   | 3 4<br>2 1 |
| 8 7 7 4<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 7<br>4 7 | 1 0<br>5 7<br>6 6 | TCATTCCACTT<br>TGATTGTGT  | 4 0   | 3 4<br>2 2 |
| 8 7 7 4<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>8 4<br>3 8 | 1 0<br>8 4<br>5 7 | GGAATTTTCTT<br>CAAATTTTG  | 1 0 2 | 3 4<br>2 3 |
| 8 7 7 5<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 2<br>3 3 | 1 1<br>1 2<br>5 2 | TCATAGGCACA<br>GACAGAGGT  | 6 8   | 3 4<br>2 4 |
| 8 7 7 5<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 8<br>7 3 | 1 1<br>2 8<br>9 2 | ACTACAGTTGA<br>CCTATGGAC  | 7 4   | 3 4<br>2 5 |
| 8 7 7 5<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>5 8<br>0 2 | 1 1<br>5 8<br>2 1 | ATTGCAAGCAT<br>AAACAGATT  | 9 8   | 3 4<br>2 6 |
| 8 7 7 5<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>8 0        | 1 1<br>8 0        | ATGAATATTTT<br>AACTATTTTC | 6 5   | 3 4<br>2 7 |

【0 6 5 7】

10

20

30

40

50

【表 4 5 - 6】

|                |         |         | 4 5               | 6 4               |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 6<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>8 4 | 1 2<br>0 0<br>0 3 | GCTATTTCATGG<br>CTCTGTTGT | 6 6   | 3 4<br>2 8 |
| 8 7 7 6<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 3<br>5 2 | 1 2<br>2 3<br>7 1 | GTTAGAATTTG<br>GAATCACAG  | 4 2   | 3 4<br>2 9 |
| 8 7 7 6<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>5 2<br>8 7 | 1 2<br>5 3<br>0 6 | CAAATGTGGAG<br>TTCTAACAG  | 1 0 6 | 3 4<br>3 0 |
| 8 7 7 6<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>8 5<br>8 9 | 1 2<br>8 6<br>0 8 | TGGACAAGGTT<br>ACTTGGGCA  | 5 5   | 3 4<br>3 1 |
| 8 7 7 7<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>2 7<br>8 2 | 1 3<br>2 8<br>0 1 | TTTATAAATGT<br>CTCAGCTAG  | 7 2   | 3 4<br>3 2 |
| 8 7 7 7<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>5 6<br>3 5 | 1 3<br>5 6<br>5 4 | ATTGCTATAGC<br>CACTACGGA  | 1 0 2 | 3 4<br>3 3 |
| 8 7 7 7<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 0<br>3 8 | 1 4<br>0 0<br>5 7 | CTAGAACTCCA<br>AAAGTCCTA  | 7 6   | 3 4<br>3 4 |
| 8 7 7 7<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 3<br>7 8 | 1 4<br>1 3<br>9 7 | ACAAGCTAGAC<br>TATTGCAAT  | 5 5   | 3 4<br>3 5 |
| 8 7 7 8<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 8<br>6 3 | 1 4<br>3 8<br>8 2 | GAATATATTTT<br>CTTCACCAT  | 6 2   | 3 4<br>3 6 |
| 8 7 7 8<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>5 2<br>9 4 | 1 4<br>5 3<br>1 3 | AAACTACCAAT<br>TAAAATTCC  | 8 0   | 3 4<br>3 7 |

【0 6 5 8】

10

20

30

40

50

## 【表 4 6 - 1】

表 4 6

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマーを含むヒト L

RRK 2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')             | LRR<br>K 2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|----------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9  | 82<br>07<br>8  | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA  | 42             | 22<br>2  |
| 8760<br>29 | 73<br>3        | 75<br>2        | 18<br>63<br>2  | 18<br>65<br>1  | CACTTAACAAT<br>ATCATATAA  | 73             | 34<br>38 |
| 8760<br>53 | 84<br>1        | 86<br>0        | 21<br>67<br>2  | 21<br>69<br>1  | CATTGCCACTC<br>ATGAGGACT  | 29             | 34<br>39 |
| 8760<br>77 | 12<br>49       | 12<br>68       | 29<br>60<br>0  | 29<br>61<br>9  | TGTTTTTGGTAC<br>ATAAGGAGA | 60             | 34<br>40 |
| 8761<br>01 | 14<br>83       | 15<br>02       | 35<br>43<br>0  | 35<br>44<br>9  | TTTCAGCCACT<br>TCAGGAGAA  | 50             | 34<br>41 |
| 8761<br>25 | 17<br>02       | 17<br>21       | 41<br>93<br>5  | 41<br>95<br>4  | TAACCATATTT<br>AGCTTATGA  | 56             | 34<br>42 |
| 8761<br>49 | 24<br>53       | 24<br>72       | 62<br>07<br>4  | 62<br>09<br>3  | CTGTCACCTTT<br>CCCAATGCT  | 26             | 34<br>43 |
| 8761<br>73 | 30<br>64       | 30<br>83       | 73<br>60<br>0  | 73<br>61<br>9  | CTAGTGATGTA<br>ATATATTCT  | 32             | 34<br>44 |
| 8761<br>97 | 34<br>27       | 34<br>46       | 76<br>56<br>1  | 76<br>58<br>0  | GTTTCTCTACC<br>ACATCAGTG  | 38             | 34<br>45 |
| 8762<br>21 | 38<br>52       | 38<br>71       | 82<br>19<br>7  | 82<br>21<br>6  | CAGTTTCTCTA<br>CTCTAGACC  | 28             | 34<br>46 |
| 8762<br>45 | 43<br>15       | 43<br>34       | 87<br>21       | 87<br>23       | GAGTACTATAG<br>AATTCCTCA  | 81             | 34<br>47 |

## 【0659】

10

20

30

40

50



【表 4 6 - 2】

|                |            |            | 9                 | 8                 |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 2<br>6 9 | 4 7<br>4 1 | 4 7<br>6 0 | 9 2<br>1 6<br>4   | 9 2<br>1 8<br>3   | CGGGAAATTCA<br>ATTGGCACA | 4 4   | 3 4<br>4 8 |
| 8 7 6 2<br>9 3 | 5 0<br>7 1 | 5 0<br>9 0 | 9 8<br>2 1<br>9   | 9 8<br>2 3<br>8   | GGAATTTTCT<br>AGGAGCTTA  | 2 7   | 3 4<br>4 9 |
| 8 7 6 3<br>1 7 | 5 4<br>5 1 | 5 4<br>7 0 | 1 0<br>0 4<br>4 0 | 1 0<br>0 4<br>5 9 | GTGGTCCACAA<br>CTTGGCCCA | 7 2   | 1 5<br>2   |
| 8 7 6 3<br>4 1 | 5 7<br>4 5 | 5 7<br>6 4 | 1 0<br>1 3<br>8 3 | 1 0<br>1 4<br>0 2 | TGGAGCTTGTT<br>CAAATTCCA | 5 2   | 1 5<br>3   |
| 8 7 6 3<br>6 5 | 6 5<br>1 0 | 6 5<br>2 9 | 1 2<br>9 6<br>5 5 | 1 2<br>9 6<br>7 4 | TTCAGCTGAAT<br>TCAAAATGT | 8 2   | 3 4<br>5 0 |
| 8 7 6 3<br>8 9 | 7 1<br>7 4 | 7 1<br>9 3 | 1 4<br>1 5<br>3 5 | 1 4<br>1 5<br>5 4 | CCACTGTTATG<br>ATGTTGGAA | 6 5   | 3 4<br>5 1 |
| 8 7 6 4<br>1 3 | 8 0<br>8 5 | 8 1<br>0 4 | 1 4<br>6 2<br>5 4 | 1 4<br>6 2<br>7 3 | ATTTCTAGAAA<br>AATCGACAA | 1 1 5 | 3 4<br>5 2 |
| 8 7 6 4<br>3 7 | 8 9<br>1 1 | 8 9<br>3 0 | 1 4<br>7 0<br>8 0 | 1 4<br>7 0<br>9 9 | TGTCCTATCAC<br>AGGGAATTA | 8 1   | 3 4<br>5 3 |
| 8 7 6 4<br>6 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 5<br>9 0        | 4 6<br>0 9        | GTCTGTCAAGC<br>CTCTCAACC | 7 9   | 3 4<br>5 4 |
| 8 7 6 4<br>8 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 1<br>3 6        | 7 1<br>5 5        | TATCAAACCAT<br>TTTGCTTTT | 7 9   | 3 4<br>5 5 |
| 8 7 6 5<br>0 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 9 0<br>7 6        | 9 0<br>9 5        | CAGATTTCTCT<br>AGAATGAAT | 6 7   | 3 4<br>5 6 |
| 8 7 6 5<br>3 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 2<br>0 3<br>1   | 1 2<br>0 5<br>0   | TGTGTCTATCT<br>TCTTCACAA | 1 1 9 | 3 4<br>5 7 |
| 8 7 6 5<br>5 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>9 0<br>9   | 1 4<br>9 2<br>8   | AGACTCTTAGT<br>GCATGCCAT | 4 6   | 3 4<br>5 8 |
| 8 7 6 5<br>8 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 7<br>0 7<br>6   | 1 7<br>0 9<br>5   | CCTTAGAAACA<br>CAGTAAACT | 7 2   | 3 4<br>5 9 |
| 8 7 6 6<br>0 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 9<br>5 5        | 1 9<br>5 7        | AAAACAGAATA<br>TGAACCAT  | 4 8   | 3 4<br>6 0 |

【0 6 6 0】

10

20

30

40

50

【表 4 6 - 3】

|                |         |         | 4               | 3               |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 1 9<br>5 8<br>4 | 1 9<br>6 0<br>3 |                          |       |            |
| 8 7 6 6<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 2 1<br>3 4<br>0 | 2 1<br>3 5<br>9 | GGAAAAGTACT<br>GAAAATGAA | 1 3 4 | 3 4<br>6 1 |
| 8 7 6 6<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 2 4<br>8 6<br>9 | 2 4<br>8 8<br>8 | CAGACTCTCTG<br>CAAGGTAAG | 8 8   | 3 4<br>6 2 |
| 8 7 6 6<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 2 7<br>4 9<br>5 | 2 7<br>5 1<br>4 | CTTAAAGGAAT<br>AGTGCTTAG | 7 1   | 3 4<br>6 3 |
| 8 7 6 7<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 2 9<br>8 7<br>5 | 2 9<br>8 9<br>4 | AATTACCAAAT<br>GACCCTTGA | 7 3   | 3 4<br>6 4 |
| 8 7 6 7<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 1<br>8 9<br>7 | 3 1<br>9 1<br>6 | TGGTGTTTACT<br>ATGGGTTCC | 2 8   | 3 4<br>6 5 |
| 8 7 6 7<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>4 2<br>7 | 3 3<br>4 4<br>6 | TGCAGGTCTTA<br>CTCAATAGT | 7 5   | 3 4<br>6 6 |
| 8 7 6 7<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 5<br>7 7<br>8 | 3 5<br>7 9<br>7 | CACACAATAAT<br>TAGAAAAAC | 1 0 6 | 3 4<br>6 7 |
| 8 7 6 7<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>9 9<br>9 | 3 8<br>0 1<br>8 | TCATGGCAACA<br>AAAATAGAA | 1 2 9 | 3 4<br>6 8 |
| 8 7 6 8<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 9<br>3 3<br>7 | 3 9<br>3 5<br>6 | TGTCAACTTTA<br>AGGATAATC | 3 5   | 3 4<br>6 9 |
| 8 7 6 8<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>6 8<br>0 | 4 1<br>6 9<br>9 | TAAATATAATG<br>TGTAAGAAT | 1 1 7 | 3 4<br>7 0 |
| 8 7 6 8<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>5 3<br>0 | 4 5<br>5 4<br>9 | CACCAACACTC<br>ACCATGAAT | 6 2   | 3 4<br>7 1 |
| 8 7 6 8<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>5 7<br>9 | 4 7<br>5 9<br>8 | CCCTCAGGGAC<br>CTCTACTGA | 5 9   | 3 4<br>7 2 |
| 8 7 6 9<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 9<br>6 6      | 4 9<br>6 8      | ATTTATCAGTG<br>TCTACTTAG | 6 8   | 3 4<br>7 3 |

【0 6 6 1】

10

20

30

40

50

【表 4 6 - 4】

|                |         |         | 2               | 1               |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 9<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 5 1<br>7 8<br>2 | 5 1<br>8 0<br>1 | TTCATTTAGAT<br>GATGTTTTTG | 9 5   | 3 4<br>7 4 |
| 8 7 6 9<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 5 4<br>3 3<br>7 | 5 4<br>3 5<br>6 | ACTCTACTATA<br>GAGATTCTA  | 9 5   | 3 4<br>7 5 |
| 8 7 6 9<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 5 7<br>2 7<br>6 | 5 7<br>2 9<br>5 | ATTTAATAATG<br>TGTATTAAA  | 1 2 9 | 3 4<br>7 6 |
| 8 7 7 0<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>9 5<br>7 | 5 9<br>9 7<br>6 | TACAAACCATC<br>TTGAAACAG  | 9 8   | 3 4<br>7 7 |
| 8 7 7 0<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 2<br>7 3<br>3 | 6 2<br>7 5<br>2 | ATGAGCTTGAA<br>AGTATAAAG  | 8 3   | 3 4<br>7 8 |
| 8 7 7 0<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 6 5<br>1 0<br>4 | 6 5<br>1 2<br>3 | GTATCAGTGTC<br>CTCACCTGG  | 8 4   | 3 4<br>7 9 |
| 8 7 7 0<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>0 6<br>4 | 6 7<br>0 8<br>3 | TTCTTAAGTGG<br>GATACAAAA  | 8 1   | 3 4<br>8 0 |
| 8 7 7 1<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 9<br>9 9<br>6 | 7 0<br>0 1<br>5 | ATAGTCCTTAA<br>TGTTTGCAC  | 4 6   | 3 4<br>8 1 |
| 8 7 7 1<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>4 5<br>8 | 7 2<br>4 7<br>7 | TTTCAAAGTGA<br>ACCTGAGAA  | 8 3   | 3 4<br>8 2 |
| 8 7 7 1<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>9 3<br>8 | 7 3<br>9 5<br>7 | ATCTGTTTCCA<br>TTGCCTGCC  | 6 9   | 3 4<br>8 3 |
| 8 7 7 1<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>3 7<br>8 | 7 5<br>3 9<br>7 | CCTTGTCACAG<br>TCTCTTCCA  | 5 6   | 3 4<br>8 4 |
| 8 7 7 2<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>2 6<br>2 | 7 8<br>2 8<br>1 | AAAACCATTA<br>ATGATTAAT   | 1 4 8 | 3 4<br>8 5 |
| 8 7 7 2<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>4 6<br>8 | 8 1<br>4 8<br>7 | AACACACTCAA<br>GATCCAATT  | 9 4   | 3 4<br>8 6 |
| 8 7 7 2<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>6 3      | 8 2<br>6 5      | ATCACACATAA<br>TTTGAAATG  | 9 1   | 3 4<br>8 7 |

【0 6 6 2】

10

20

30

40

50

【表 4 6 - 5】

|                |         |         | 4                 | 3                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 2<br>6 0 | N/<br>A | N/<br>A | 8 5<br>1 1<br>2   | 8 5<br>1 3<br>1   | AGTATAATACA<br>CTGAAAGCT  | 8 6   | 3 4<br>8 8 |
| 8 7 7 2<br>8 4 | N/<br>A | N/<br>A | 8 8<br>0 1<br>9   | 8 8<br>0 3<br>8   | AGCTGTAAAAA<br>AGTTAATAA  | 8 0   | 3 4<br>8 9 |
| 8 7 7 3<br>0 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>4 4<br>1   | 9 0<br>4 6<br>0   | TTTTCAAACCA<br>TTATGCCAG  | 7 7   | 3 4<br>9 0 |
| 8 7 7 3<br>3 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>7 2<br>8   | 9 1<br>7 4<br>7   | AAACTTAATGT<br>GAAACAGAC  | 7 7   | 3 4<br>9 1 |
| 8 7 7 3<br>5 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>4 5<br>2   | 9 4<br>4 7<br>1   | GCAATGTTTCA<br>ATATGCTCT  | 1 3   | 3 4<br>9 2 |
| 8 7 7 3<br>8 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 6<br>0 4<br>9   | 9 6<br>0 6<br>8   | GAATGAAGCCA<br>AGTGAATAA  | 8 2   | 3 4<br>9 3 |
| 8 7 7 4<br>0 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 8<br>4 4<br>4   | 9 8<br>4 6<br>3   | AGTGTCAGATG<br>CAATGTTTT  | 9 2   | 3 4<br>9 4 |
| 8 7 7 4<br>2 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>1 4<br>4 7 | 1 0<br>1 4<br>6 6 | AGGAGAAAATT<br>ACATCCTAA  | 8 1   | 3 4<br>9 5 |
| 8 7 7 4<br>5 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>4 0<br>2 8 | 1 0<br>4 0<br>4 7 | AAGAGGAAATG<br>TACCCTGTG  | 7 7   | 3 4<br>9 6 |
| 8 7 7 4<br>7 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 7<br>7 6 | 1 0<br>5 7<br>9 5 | CTCTCTCTCTT<br>GCAAAATTA  | 7 4   | 3 4<br>9 7 |
| 8 7 7 5<br>0 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>8 5<br>5 4 | 1 0<br>8 5<br>7 3 | AATTCAAAAGG<br>TCAAATTTT  | 1 0 5 | 3 4<br>9 8 |
| 8 7 7 5<br>2 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 2<br>3 9 | 1 1<br>1 2<br>5 8 | TTGTTTTTCATA<br>GGCACAGAC | 3 5   | 3 4<br>9 9 |
| 8 7 7 5<br>4 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 8<br>9 9 | 1 1<br>2 9<br>1 8 | TTCAGTAATAA<br>AAAGCTGGT  | 6 3   | 3 5<br>0 0 |
| 8 7 7 5<br>7 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>5 8        | 1 1<br>5 8        | CAAGGAATTGC<br>AAGCATAAA  | 6 9   | 3 5<br>0 1 |

【0 6 6 3】

10

20

30

40

50

【表 4 6 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 0 8               | 2 7               |                          |       |            |
| 8 7 7 5<br>9 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>8 2<br>1 6 | 1 1<br>8 2<br>3 5 | GTCTAATATTA<br>CACAGCAAA | 5 5   | 3 5<br>0 2 |
| 8 7 7 6<br>2 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>9 0 | 1 2<br>0 0<br>0 9 | ATATTTGCTAT<br>TCATGGCTC | 5 4   | 3 5<br>0 3 |
| 8 7 7 6<br>4 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 3<br>7 9 | 1 2<br>2 3<br>9 8 | AGCATATTTTT<br>TCTTGATAA | 4 0   | 3 5<br>0 4 |
| 8 7 7 6<br>6 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>5 2<br>9 7 | 1 2<br>5 3<br>1 6 | TAAAAATCACC<br>AAATGTGGA | 8 5   | 3 5<br>0 5 |
| 8 7 7 6<br>9 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>8 5<br>9 9 | 1 2<br>8 6<br>1 8 | GATAATATGGT<br>GGACAAGGT | 3 8   | 3 5<br>0 6 |
| 8 7 7 7<br>1 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>2 8<br>7 6 | 1 3<br>2 8<br>9 5 | GATTCATTGAT<br>CTGAGGAGA | 5 5   | 3 5<br>0 7 |
| 8 7 7 7<br>4 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>5 6<br>3 8 | 1 3<br>5 6<br>5 7 | TAAATTGCTAT<br>AGCCACTAC | 7 2   | 3 5<br>0 8 |
| 8 7 7 7<br>6 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 0<br>7 1 | 1 4<br>0 0<br>9 0 | TTGCCGACCTA<br>GGACTAAAA | 5 3   | 3 5<br>0 9 |
| 8 7 7 7<br>8 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 4<br>8 0 | 1 4<br>1 4<br>9 9 | AAAAAATAGAA<br>AGTCATCAC | 1 2 8 | 3 5<br>1 0 |
| 8 7 7 8<br>1 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>3 8<br>8 8 | 1 4<br>3 9<br>0 7 | TTCCTCTTTCA<br>CATATACTT | 7 7   | 3 5<br>1 1 |
| 8 7 7 8<br>3 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>5 2<br>9 5 | 1 4<br>5 3<br>1 4 | TAAACTACCAA<br>TTAAAATTC | 1 3 9 | 3 5<br>1 2 |

【0 6 6 4】

10

20

30

40

50

## 【表 47-1】

表 47

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト L

RRK2 RNAの対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')            | LRRK2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9  | 82<br>07<br>8  | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA | 31        | 22<br>2  |
| 8760<br>30 | 73<br>4        | 75<br>3        | 18<br>63<br>3  | 18<br>65<br>2  | GCACTTAACAA<br>TATCATATA | 34        | 35<br>13 |
| 8760<br>54 | 84<br>6        | 86<br>5        | 21<br>67<br>7  | 21<br>69<br>6  | CCTGACATTGC<br>CACTCATGA | 38        | 35<br>14 |
| 8760<br>78 | 12<br>93       | 13<br>12       | N/<br>A        | N/<br>A        | AGCTGGGAAAT<br>GGCCATCTT | 64        | 35<br>15 |
| 8761<br>02 | 14<br>84       | 15<br>03       | 35<br>43<br>1  | 35<br>45<br>0  | CTTTCAGCCAC<br>TTCAGGAGA | 62        | 35<br>16 |
| 8761<br>26 | 17<br>04       | 17<br>23       | 41<br>93<br>7  | 41<br>95<br>6  | TTTAACCATAT<br>TTAGCTTAT | 58        | 35<br>17 |
| 8761<br>50 | 24<br>54       | 24<br>73       | 62<br>07<br>5  | 62<br>09<br>4  | GCTGTCACCTT<br>TCCCAATGC | 31        | 35<br>18 |
| 8761<br>74 | 30<br>69       | 30<br>88       | 73<br>60<br>5  | 73<br>62<br>4  | AAGGTCTAGTG<br>ATGTAATAT | 43        | 35<br>19 |
| 8761<br>98 | 34<br>57       | 34<br>76       | N/<br>A        | N/<br>A        | TTTTATTTCTT<br>TCTAAAATG | 113       | 35<br>20 |
| 8762<br>22 | 38<br>53       | 38<br>72       | 82<br>19<br>8  | 82<br>21<br>7  | GCAGTTTCTCT<br>ACTCTAGAC | 25        | 35<br>21 |
| 8762<br>46 | 43<br>16       | 43<br>35       | 87<br>22<br>0  | 87<br>23<br>9  | TGAGTACTATA<br>GAATTCCTC | 46        | 35<br>22 |
| 8762       | 47             | 47             | 92             | 92             | CGGTCAATTAC              | 45        | 35       |

## 【0665】

10

20

30

40

50

【表 4 7 - 2】

|                |            |            |                        |                        |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|------------------------|------------------------|--------------------------|-------|------------|
| 7 0            | 5 1        | 7 0        | 1 7<br>4               | 1 9<br>3               | GGGAAATTC                |       | 2 3        |
| 8 7 6 2<br>9 4 | 5 0<br>7 3 | 5 0<br>9 2 | 9 8<br>2 2<br>1        | 9 8<br>2 4<br>0        | CTGGAATTTT<br>CTAGGAGCT  | 1 3   | 3 5<br>2 4 |
| 8 7 6 3<br>1 8 | 5 4<br>5 2 | 5 4<br>7 1 | 1 0<br>0 4<br>4 1      | 1 0<br>0 4<br>6 0      | TGTGGTCCACA<br>ACTTGGCCC | 4 3   | 3 5<br>2 5 |
| 8 7 6 3<br>4 2 | 5 7<br>8 7 | 5 8<br>0 6 | 1 0<br>6 4<br>7 8      | 1 0<br>6 4<br>9 7      | TCGGTAAACTG<br>ATCCAAAAC | 6 3   | 3 5<br>2 6 |
| 8 7 6 3<br>6 6 | 6 5<br>1 5 | 6 5<br>3 4 | 1 2<br>9 6<br>6 0      | 1 2<br>9 6<br>7 9      | ACTAATTCAGC<br>TGAATTCAA | 6 7   | 3 5<br>2 7 |
| 8 7 6 3<br>9 0 | 7 1<br>7 9 | 7 1<br>9 8 | 1 4<br>1 5<br>4 0      | 1 4<br>1 5<br>5 9      | TACCACCACTG<br>TTATGATGT | 4 5   | 3 5<br>2 8 |
| 8 7 6 4<br>1 4 | 8 0<br>9 0 | 8 1<br>0 9 | 1 4<br>6 2<br>5 9      | 1 4<br>6 2<br>7 8      | TGCAGATTTCT<br>AGAAAAATC | 4 3   | 3 5<br>2 9 |
| 8 7 6 4<br>3 8 | 8 9<br>7 8 | 8 9<br>9 7 | 1 4<br>7 1<br>4 7      | 1 4<br>7 1<br>6 6      | TATAAATAAAT<br>TTAAAGTTT | 9 6   | 3 5<br>3 0 |
| 8 7 6 4<br>6 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 6<br>0 9             | 4 6<br>2 8             | AAAGATTGAGA<br>TGCCTCATG | 7 3   | 3 5<br>3 1 |
| 8 7 6 4<br>8 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 2<br>2 2             | 7 2<br>4 1             | GTAGGAGACCC<br>CTTTCTACA | 6 7   | 3 5<br>3 2 |
| 8 7 6 5<br>1 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 9 2<br>0 2             | 9 2<br>2 1             | AATGAAGCTAG<br>AATAATAGA | 1 1 8 | 3 5<br>3 3 |
| 8 7 6 5<br>3 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 2<br>0 6<br>4        | 1 2<br>0 8<br>3        | GAGTGATCTAA<br>TACACTCCA | 9 3   | 3 5<br>3 4 |
| 8 7 6 5<br>5 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>9 6<br>2        | 1 4<br>9 8<br>1        | CCGTCAAAAAA<br>AAAATACCT | 1 2 9 | 3 5<br>3 5 |
| 8 7 6 5<br>8 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 7<br>3 1<br>0        | 1 7<br>3 2<br>9        | CTCGCTGCAAT<br>ACACTTTGT | 6 6   | 3 5<br>3 6 |
| 8 7 6 6<br>0 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 9<br>5 5<br>5<br>1 9 | 1 9<br>5 7<br>4<br>1 9 | CAAAACAGAAT<br>ATGAACCAT | 8 4   | 3 5<br>3 7 |

【0 6 6 6】

10

20

30

40

50

【表 4 7 - 3】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 5 8<br>5        | 6 0<br>4        |                           |       |            |
| 8 7 6 6<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 2 1<br>6 4<br>5 | 2 1<br>6 6<br>4 | TATTGCCTGAA<br>TTTAAAGAG  | 8 1   | 3 5<br>3 8 |
| 8 7 6 6<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>0 3<br>8 | 2 5<br>0 5<br>7 | ACTTTTAAATG<br>CATTGTTGT  | 7 2   | 3 5<br>3 9 |
| 8 7 6 6<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 2 7<br>5 7<br>1 | 2 7<br>5 9<br>0 | TTTAAAGTTGA<br>AACTCTTAA  | 1 2 4 | 3 5<br>4 0 |
| 8 7 6 7<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 2 9<br>9 4<br>1 | 2 9<br>9 6<br>0 | TGAATTAATAT<br>GGCATTTTA  | 8 6   | 3 5<br>4 1 |
| 8 7 6 7<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 1<br>9 2<br>0 | 3 1<br>9 3<br>9 | AAACAGAGGAG<br>GAAAGTGAT  | 1 2 6 | 3 5<br>4 2 |
| 8 7 6 7<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>4 5<br>6 | 3 3<br>4 7<br>5 | TCAGAGGCAAA<br>AAACAATAT  | 6 7   | 3 5<br>4 3 |
| 8 7 6 7<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 3 5<br>8 3<br>5 | 3 5<br>8 5<br>4 | CGTTGTGAAAG<br>AGCAAAATT  | 5 0   | 3 5<br>4 4 |
| 8 7 6 7<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>0 3<br>7 | 3 8<br>0 5<br>6 | GTACAATTCAA<br>ACAAGAGAA  | 1 0 0 | 3 5<br>4 5 |
| 8 7 6 8<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 9<br>4 6<br>1 | 3 9<br>4 8<br>0 | GAAATACTGTA<br>TTCAAAACCT | 7 3   | 3 5<br>4 6 |
| 8 7 6 8<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>8 1<br>9 | 4 1<br>8 3<br>8 | GA CTGTTACTT<br>TCTAGAAAT | 9 3   | 3 5<br>4 7 |
| 8 7 6 8<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>5 8<br>3 | 4 5<br>6 0<br>2 | GGCTAACTGGA<br>ACCAGTTAT  | 4 8   | 3 5<br>4 8 |
| 8 7 6 8<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>5 9<br>7 | 4 7<br>6 1<br>6 | GA CTCTGCTTG<br>TTGTAGTCC | 6 8   | 3 5<br>4 9 |
| 8 7 6 9<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 9<br>7 0<br>1 | 4 9<br>7 2<br>0 | TAATGTATTGC<br>ATTGGTGCT  | 6 2   | 3 5<br>5 0 |
| 8 7 6 9        | N/<br>A | N/<br>A | 5 1             | 5 1             | TAAAAATTATA               | 5 1   | 3 5        |

【0 6 6 7】

10

20

30

40

50



【表 4 7 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 4 2            | A       | A       | 8 1<br>9        | 8 3<br>8        | GTGCCATCC                 |       | 5 1        |
| 8 7 6 9<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 5 4<br>7 6<br>4 | 5 4<br>7 8<br>3 | AATGCTACAGC<br>AGAGCAGGC  | 4 5   | 3 5<br>5 2 |
| 8 7 6 9<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 5 7<br>3 0<br>7 | 5 7<br>3 2<br>6 | AACTATTGGCA<br>AACATAGTA  | 7 6   | 3 5<br>5 3 |
| 8 7 7 0<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>9 6<br>7 | 5 9<br>9 8<br>6 | CATACAGACCT<br>ACAAACCAT  | 6 9   | 3 5<br>5 4 |
| 8 7 7 0<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 6 2<br>7 5<br>4 | 6 2<br>7 7<br>3 | CATAATATGTA<br>CAAAATACA  | 1 0 0 | 3 5<br>5 5 |
| 8 7 7 0<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 6 5<br>3 0<br>4 | 6 5<br>3 2<br>3 | AGTGATCCTGA<br>ATAATTAAC  | 9 4   | 3 5<br>5 6 |
| 8 7 7 0<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>0 6<br>5 | 6 7<br>0 8<br>4 | TTTCTTAAGTG<br>GGATACAAA  | 6 6   | 3 5<br>5 7 |
| 8 7 7 1<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 0<br>0 9<br>7 | 7 0<br>1 1<br>6 | AATTCTTCCAG<br>AGGAAGAAA  | 1 2 3 | 3 5<br>5 8 |
| 8 7 7 1<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>4 8<br>3 | 7 2<br>5 0<br>2 | ATTGGAGAATA<br>GGTTAGAAC  | 6 4   | 3 5<br>5 9 |
| 8 7 7 1<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>9 3<br>9 | 7 3<br>9 5<br>8 | GATCTGTTTCC<br>ATTGCCTGC  | 4 4   | 3 5<br>6 0 |
| 8 7 7 1<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>4 0<br>8 | 7 5<br>4 2<br>7 | TGTCCAGTCAT<br>TGAATGCCG  | 3 0   | 3 5<br>6 1 |
| 8 7 7 2<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>3 5<br>4 | 7 8<br>3 7<br>3 | CTTTTAATAAAA<br>AGTGATGAT | 1 1 5 | 3 5<br>6 2 |
| 8 7 7 2<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>4 7<br>0 | 8 1<br>4 8<br>9 | ACAACACACTC<br>AAGATCCAA  | 6 8   | 3 5<br>6 3 |
| 8 7 7 2<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>6 8<br>2 | 8 2<br>7 0<br>1 | AACAGTTAAGA<br>ATAATTTGA  | 1 2 2 | 3 5<br>6 4 |
| 8 7 7 2        | N/<br>A | N/<br>A | 8 5             | 8 5             | CACTATTTGAA               | 8 1   | 3 5        |

【0 6 6 8】

10

20

30

40

50

【表 4 7 - 5】

|                |         |         |                   |                   |                                            |     |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------|-----|------------|
| 6 1            | A       | A       | 2 7<br>6          | 2 9<br>5          | AAAATGTCT                                  |     | 6 5        |
| 8 7 7 2<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 8<br>0 5<br>1   | 8 8<br>0 7<br>0   | GACTGCCACTG<br>TACTATTTG                   | 4 5 | 3 5<br>6 6 |
| 8 7 7 3<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>4 5<br>4   | 9 0<br>4 7<br>3   | GCAATCAAATG<br>AGTTTTCAA                   | 6 6 | 3 5<br>6 7 |
| 8 7 7 3<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 2<br>3 9<br>2   | 9 2<br>4 1<br>1   | ATCAGTGGCCT<br>ATTAAAGAA                   | 9 8 | 3 5<br>6 8 |
| 8 7 7 3<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>4 5<br>3   | 9 4<br>4 7<br>2   | TGCAATGTTTC<br>AATATGCTC                   | 3 4 | 3 5<br>6 9 |
| 8 7 7 3<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 6<br>1 0<br>3   | 9 6<br>1 2<br>2   | CAATACTCCAA<br>AAACATGCA                   | 5 2 | 3 5<br>7 0 |
| 8 7 7 4<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 8<br>8 7<br>0   | 9 8<br>8 8<br>9   | TTAGTTATGCA<br>TAGACAAAT                   | 4 9 | 3 5<br>7 1 |
| 8 7 7 4<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>1 4<br>7 9 | 1 0<br>1 4<br>9 8 | ATATAATTATG<br>AAATCTATT                   | 9 5 | 3 5<br>7 2 |
| 8 7 7 4<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>4 2<br>1 4 | 1 0<br>4 2<br>3 3 | GAGTATGGATT<br>GTCATGTCT                   | 6 3 | 3 5<br>7 3 |
| 8 7 7 4<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 9<br>9 3 | 1 0<br>6 0<br>1 2 | ACAAAAAGTCT<br>TTTTGAGGC                   | 4 8 | 3 5<br>7 4 |
| 8 7 7 5<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>8 7<br>6 8 | 1 0<br>8 7<br>8 7 | T T A C T A C T A T A<br>T A T A T A T C A | 7 2 | 3 5<br>7 5 |
| 8 7 7 5<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 2<br>8 6 | 1 1<br>1 3<br>0 5 | C A T G T C A G T T G<br>G T T A G A A C T | 6 2 | 3 5<br>7 6 |
| 8 7 7 5<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>3 4<br>5 6 | 1 1<br>3 4<br>7 5 | T A T T A C T A C T T<br>G C T A T G A G G | 5 5 | 3 5<br>7 7 |
| 8 7 7 5<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 0<br>2 9 | 1 1<br>6 0<br>4 8 | A T G A G C T C T C T<br>A G G C A G A C A | 4 0 | 3 5<br>7 8 |
| 8 7 7 5        | N/<br>A | N/<br>A | 1 1               | 1 1               | A G T C T A A T A T T                      | 4 1 | 3 5        |

【0 6 6 9】

10

20

30

40

50

【表 47-6】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 9 7            | A       | A       | 8 2<br>1 7        | 8 2<br>3 6        | ACACAGCAA                 |       | 7 9        |
| 8 7 7 6<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>0 0<br>6 5 | 1 2<br>0 0<br>8 4 | TTTTTCCAGGT<br>GGAAATATA  | 1 2 0 | 3 5<br>8 0 |
| 8 7 7 6<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 4<br>0 2 | 1 2<br>2 4<br>2 1 | ATTCAAAAACCT<br>ATTTAAATG | 1 1 8 | 3 5<br>8 1 |
| 8 7 7 6<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>5 3<br>2 8 | 1 2<br>5 3<br>4 7 | TAATGAGTACA<br>CAGTAATTC  | 5 4   | 3 5<br>8 2 |
| 8 7 7 6<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>8 6<br>0 2 | 1 2<br>8 6<br>2 1 | TCAGATAATAT<br>GGTGGACAA  | 5 3   | 3 5<br>8 3 |
| 8 7 7 7<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>2 8<br>9 0 | 1 3<br>2 9<br>0 9 | AGAGGCCCTAC<br>AAAGATTCA  | 9 2   | 3 5<br>8 4 |
| 8 7 7 7<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>6 2<br>8 8 | 1 3<br>6 3<br>0 7 | TCAACAATATA<br>GAGAGGATC  | 1 1 3 | 3 5<br>8 5 |
| 8 7 7 7<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 2<br>7 2 | 1 4<br>0 2<br>9 1 | TGTATTTAATA<br>GAAAATAGT  | 1 1 4 | 3 5<br>8 6 |
| 8 7 7 7<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 6<br>9 7 | 1 4<br>1 7<br>1 6 | TGAAGTGCAAA<br>GATAATTCT  | 1 2 9 | 3 5<br>8 7 |
| 8 7 7 8<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 0<br>3 7 | 1 4<br>4 0<br>5 6 | CTGAGACAACC<br>TATTGAGAG  | 6 7   | 3 5<br>8 8 |
| 8 7 7 8<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>5 3<br>4 2 | 1 4<br>5 3<br>6 1 | CATATCACTTG<br>TAATTTTGA  | 4 3   | 3 5<br>8 9 |

【0670】

10

20

30

40

50

## 【表 48-1】

表 48

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5'-10-5MOEギャップマーを含むヒト L  
RRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')            | LRR<br>K2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9  | 82<br>07<br>8  | GCTCATATCTA<br>AAGACCGCA | 18            | 22<br>2  |
| 8760<br>31 | 73<br>6        | 75<br>5        | 18<br>63<br>5  | 18<br>65<br>4  | ACGCACTTAAC<br>AATATCATA | 22            | 35<br>90 |
| 8760<br>55 | 86<br>7        | 88<br>6        | 21<br>69<br>8  | 21<br>71<br>7  | TTCCACCACAA<br>TATTATAAC | 42            | 35<br>91 |
| 8760<br>79 | 12<br>98       | 13<br>17       | N/<br>A        | N/<br>A        | CTATGAGCTGG<br>GAAATGGCC | 62            | 35<br>92 |
| 8761<br>03 | 14<br>85       | 15<br>04       | 35<br>43<br>2  | 35<br>45<br>1  | ACTTTCAGCCA<br>CTTCAGGAG | 38            | 35<br>93 |
| 8761<br>27 | 17<br>23       | 17<br>42       | 41<br>95<br>6  | 41<br>97<br>5  | CATTCTTGAAA<br>CACTGTTTT | 39            | 35<br>94 |
| 8761<br>51 | 24<br>56       | 24<br>75       | 62<br>07<br>7  | 62<br>09<br>6  | TGGCTGTCACC<br>TTTCCCAAT | 33            | 35<br>95 |
| 8761<br>75 | 31<br>53       | 31<br>72       | 73<br>68<br>9  | 73<br>70<br>8  | CTCCAGCTTTT<br>CAAGATGCT | 33            | 35<br>96 |
| 8761<br>99 | 35<br>29       | 35<br>48       | 77<br>27<br>8  | 77<br>29<br>7  | ATGAAATGTGG<br>TTCTTACTA | 35            | 35<br>97 |
| 8762<br>23 | 38<br>54       | 38<br>73       | 82<br>19<br>9  | 82<br>21<br>8  | TGCAGTTTCTC<br>TACTCTAGA | 23            | 35<br>98 |
| 8762<br>47 | 43<br>17       | 43<br>36       | 87<br>22<br>1  | 87<br>24<br>0  | ATGAGTACTAT<br>AGAATTCCT | 48            | 35<br>99 |

## 【0671】

10

20

30

40

50

【表 48-2】

|                |            |            |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 2<br>7 1 | 4 7<br>5 3 | 4 7<br>7 2 | 9 2<br>1 7<br>6   | 9 2<br>1 9<br>5   | TCCGGTCAATT<br>ACGGGAAAT | 3 6   | 3 6<br>0 0 |
| 8 7 6 2<br>9 5 | 5 0<br>7 4 | 5 0<br>9 3 | 9 8<br>2 2<br>2   | 9 8<br>2 4<br>1   | TCTGGAATTTT<br>TCTAGGAGC | 2 6   | 1 5<br>0   |
| 8 7 6 3<br>1 9 | 5 4<br>5 4 | 5 4<br>7 3 | 1 0<br>0 4<br>4 3 | 1 0<br>0 4<br>6 2 | AATGTGGTCCA<br>CAACTTGGC | 4 9   | 3 6<br>0 1 |
| 8 7 6 3<br>4 3 | 5 7<br>9 2 | 5 8<br>1 1 | 1 0<br>6 4<br>8 3 | 1 0<br>6 5<br>0 2 | GCTGCTCGGTA<br>AACTGATCC | 4 6   | 3 6<br>0 2 |
| 8 7 6 3<br>6 7 | 6 6<br>0 1 | 6 6<br>2 0 | 1 2<br>9 7<br>4 6 | 1 2<br>9 7<br>6 5 | TGCTTGCATTCTGCTGTTG      | 4 3   | 3 6<br>0 3 |
| 8 7 6 3<br>9 1 | 7 2<br>1 8 | 7 2<br>3 7 | 1 4<br>1 5<br>7 9 | 1 4<br>1 5<br>9 8 | AACAGGGCTAT<br>TTTGCTTAG | 5 4   | 3 6<br>0 4 |
| 8 7 6 4<br>1 5 | 8 1<br>3 1 | 8 1<br>5 0 | 1 4<br>6 3<br>0 0 | 1 4<br>6 3<br>1 9 | TACATTACATG<br>GGAAACTGT | 4 3   | 3 6<br>0 5 |
| 8 7 6 4<br>3 9 | 9 0<br>2 1 | 9 0<br>4 0 | 1 4<br>7 1<br>9 0 | 1 4<br>7 2<br>0 9 | AATACAGAAAA<br>TCTTTCATC | 1 2 0 | 3 6<br>0 6 |
| 8 7 6 4<br>6 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 9<br>6 7        | 4 9<br>8 6        | ATCAGGCACTT<br>CTGAACACC | 5 1   | 3 6<br>0 7 |
| 8 7 6 4<br>8 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 2<br>4 1        | 7 2<br>6 0        | AGTGAGTATTA<br>AAATGTCAG | 4 7   | 3 6<br>0 8 |
| 8 7 6 5<br>1 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 9 2<br>1 4        | 9 2<br>3 3        | TGCTCCCCAAG<br>TAATGAAGC | 6 5   | 3 6<br>0 9 |
| 8 7 6 5<br>3 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 2<br>4 1<br>7   | 1 2<br>4 3<br>6   | GATTTTAATCC<br>CTATGTTAT | 1 1 5 | 3 6<br>1 0 |
| 8 7 6 5<br>5 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 5<br>0 4<br>6   | 1 5<br>0 6<br>5   | ACTTCAATATA<br>TTCCAGTGT | 5 4   | 3 6<br>1 1 |
| 8 7 6 5<br>8 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 7<br>3 3<br>8   | 1 7<br>3 5<br>7   | TGCTATTCTGA<br>CTTTTGACA | 8 7   | 3 6<br>1 2 |
| 8 7 6 6<br>0 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 9<br>6 0<br>5   | 1 9<br>6 2<br>4   | GTTAATGGTCA<br>CTTACAAAA | 3 2   | 3 6<br>1 3 |

【0 6 7 2】

10

20

30

40

50

【表 48-3】

|                |         |         |                 |                 |                                            |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------|-----|------------|
| 8 7 6 6<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 2 1<br>9 8<br>6 | 2 2<br>0 0<br>5 | G A C A C T C C T T T<br>T A A A A G T C C | 3 3 | 3 6<br>1 4 |
| 8 7 6 6<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 2 5<br>0 5<br>4 | 2 5<br>0 7<br>3 | T T C A G C A A C C A<br>C T C T C A C T T | 6 0 | 3 6<br>1 5 |
| 8 7 6 6<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 2 7<br>6 0<br>4 | 2 7<br>6 2<br>3 | T T C A T T G T G T A<br>A A A T A A C T T | 9 5 | 3 6<br>1 6 |
| 8 7 6 7<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 2 9<br>9 7<br>6 | 2 9<br>9 9<br>5 | A T C A C A G A T G G<br>C T C T G C A A T | 5 6 | 3 6<br>1 7 |
| 8 7 6 7<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 2<br>0 2<br>4 | 3 2<br>0 4<br>3 | A T A A T A G A C A A<br>T T T T A C C A G | 3 3 | 3 6<br>1 8 |
| 8 7 6 7<br>5 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>5 4<br>5 | 3 3<br>5 6<br>4 | A G A A C A T T T T A<br>C A C A C T A T C | 5 2 | 3 6<br>1 9 |
| 8 7 6 7<br>7 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 5<br>9 5<br>0 | 3 5<br>9 6<br>9 | C T A T A T A A T C T<br>T A G C A T C T C | 8 6 | 3 6<br>2 0 |
| 8 7 6 7<br>9 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>1 4<br>4 | 3 8<br>1 6<br>3 | C A T T G A G G T A A<br>A T G A G T A C A | 8 3 | 3 6<br>2 1 |
| 8 7 6 8<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 9<br>7 4<br>1 | 3 9<br>7 6<br>0 | T T G A T A C C T A G<br>A A T G A T A C G | 7 1 | 3 6<br>2 2 |
| 8 7 6 8<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 2<br>0 2<br>6 | 4 2<br>0 4<br>5 | A T A G T A T A A A T<br>A C A G A A A A C | 8 4 | 3 6<br>2 3 |
| 8 7 6 8<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>5 8<br>5 | 4 5<br>6 0<br>4 | T T G G C T A A C T G<br>G A A C C A G T T | 6 3 | 3 6<br>2 4 |
| 8 7 6 8<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>8 8<br>2 | 4 7<br>9 0<br>1 | G G A A G G A A A A A<br>A C G A A T A C C | 6 1 | 3 6<br>2 5 |
| 8 7 6 9<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 4 9<br>7 1<br>3 | 4 9<br>7 3<br>2 | A T C T T G A A A T A<br>G T A A T G T A T | 6 7 | 3 6<br>2 6 |
| 8 7 6 9<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>0 9<br>4 | 5 2<br>1 1<br>3 | T G G G A C T T G A A<br>T A T A A A T G T | 9 7 | 3 6<br>2 7 |

【0673】

10

20

30

40

50

【表 4 8 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 9<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 5 4<br>8 5<br>1 | 5 4<br>8 7<br>0 | TTGATAAGCAA<br>AGTAGCCTT  | 3 4   | 3 6<br>2 8 |
| 8 7 6 9<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 5 7<br>3 0<br>9 | 5 7<br>3 2<br>8 | TAAACTATTGG<br>CAAACATAG  | 7 9   | 3 6<br>2 9 |
| 8 7 7 0<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 6 0<br>0 0<br>5 | 6 0<br>0 2<br>4 | AGGTGATTTAT<br>GTTTTACTC  | 5 6   | 3 6<br>3 0 |
| 8 7 7 0<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 2<br>7 8<br>3 | 6 2<br>8 0<br>2 | TCAGAAGATGG<br>TAACTTACC  | 8 5   | 3 6<br>3 1 |
| 8 7 7 0<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 6 5<br>4 3<br>3 | 6 5<br>4 5<br>2 | TAAGAGATACA<br>CCAGCAACT  | 9 1   | 3 6<br>3 2 |
| 8 7 7 0<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>0 6<br>7 | 6 7<br>0 8<br>6 | GGTTTCTTAAG<br>TGGGATACA  | 4 5   | 3 6<br>3 3 |
| 8 7 7 1<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 0<br>2 6<br>5 | 7 0<br>2 8<br>4 | TACATAAGAAG<br>AAATTTAAA  | 1 0 5 | 3 6<br>3 4 |
| 8 7 7 1<br>3 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>5 3<br>1 | 7 2<br>5 5<br>0 | ATTAACACAAA<br>ACAACCCTC  | 6 3   | 3 6<br>3 5 |
| 8 7 7 1<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>9 4<br>1 | 7 3<br>9 6<br>0 | CAGATCTGTTT<br>CCATTGCCT  | 2 3   | 3 6<br>3 6 |
| 8 7 7 1<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>7 9<br>8 | 7 5<br>8 1<br>7 | AGCAAACCCCT<br>ACTTACACA  | 3 7   | 3 6<br>3 7 |
| 8 7 7 2<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>3 6<br>1 | 7 8<br>3 8<br>0 | TCTACAACCTT<br>TAATAAAAAG | 8 5   | 3 6<br>3 8 |
| 8 7 7 2<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>5 4<br>5 | 8 1<br>5 6<br>4 | AAAGATAAATT<br>TACACATAT  | 7 6   | 3 6<br>3 9 |
| 8 7 7 2<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>7 5<br>0 | 8 2<br>7 6<br>9 | AGAATTTTAT<br>CCTTATACT   | 7 7   | 3 6<br>4 0 |
| 8 7 7 2<br>6 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 5<br>2 7<br>7 | 8 5<br>2 9<br>6 | CCACTATTTGA<br>AAAAATGTC  | 4 1   | 3 6<br>4 1 |

【0 6 7 4】

10

20

30

40

50

【表 48-5】

|                |         |         |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 2<br>8 6 | N/<br>A | N/<br>A | 8 8<br>2 2<br>2   | 8 8<br>2 4<br>1   | ATTCACTCCTA<br>AATAAAATA  | 9 5   | 3 6<br>4 2 |
| 8 7 7 3<br>1 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>5 8<br>0   | 9 0<br>5 9<br>9   | ATGATCTCTAA<br>TAGATTAAA  | 7 6   | 3 6<br>4 3 |
| 8 7 7 3<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 9 2<br>4 3<br>9   | 9 2<br>4 5<br>8   | ACATGATTTGT<br>CATGAACAC  | 1 9   | 3 6<br>4 4 |
| 8 7 7 3<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 4<br>6 0<br>4   | 9 4<br>6 2<br>3   | TAAGTGCTCTG<br>GGTCACACT  | 5 3   | 3 6<br>4 5 |
| 8 7 7 3<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 6<br>1 0<br>8   | 9 6<br>1 2<br>7   | AGCACCAATAC<br>TCCAAAAAC  | 6 7   | 3 6<br>4 6 |
| 8 7 7 4<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 8<br>8 7<br>1   | 9 8<br>8 9<br>0   | ATTAGTTATGC<br>ATAGACAAA  | 8 3   | 3 6<br>4 7 |
| 8 7 7 4<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>1 4<br>9 0 | 1 0<br>1 5<br>0 9 | AATCTATGACA<br>ATATAATTA  | 1 0 2 | 3 6<br>4 8 |
| 8 7 7 4<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>4 2<br>1 9 | 1 0<br>4 2<br>3 8 | ATATGGAGTAT<br>GGATTGTCA  | 4 6   | 3 6<br>4 9 |
| 8 7 7 4<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 0<br>3 5 | 1 0<br>6 0<br>5 4 | ACTAGTTTTTTA<br>TTCTACCTT | 9 0   | 3 6<br>5 0 |
| 8 7 7 5<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>8 8<br>6 1 | 1 0<br>8 8<br>8 0 | CTAACATATAC<br>TCTTGGAGC  | 4 4   | 3 6<br>5 1 |
| 8 7 7 5<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 3<br>0 4 | 1 1<br>1 3<br>2 3 | AATCTTTTTTTT<br>TAATGCCCA | 6 1   | 3 6<br>5 2 |
| 8 7 7 5<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>3 4<br>9 3 | 1 1<br>3 5<br>1 2 | TGATGGGTTCT<br>AGAGCAGAA  | 3 8   | 3 6<br>5 3 |
| 8 7 7 5<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 0<br>9 5 | 1 1<br>6 1<br>1 4 | GCTAACACTTC<br>ATGACACAC  | 4 9   | 3 6<br>5 4 |
| 8 7 7 5<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>8 2<br>8 9 | 1 1<br>8 3<br>0 8 | AGCATCAAAAA<br>TTCTGTGCT  | 5 1   | 3 6<br>5 5 |

【0675】

10

20

30

40

50



【表 4 8 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 6<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>0 1<br>4 1 | 1 2<br>0 1<br>6 0 | GTGGTCCAGTC<br>CACCTTCAT | 6 1   | 3 6<br>5 6 |
| 8 7 7 6<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 5<br>1 5 | 1 2<br>2 5<br>3 4 | TTATGCTTCCC<br>TTCTTAGAA | 6 3   | 3 6<br>5 7 |
| 8 7 7 6<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>5 3<br>4 2 | 1 2<br>5 3<br>6 1 | AAAACATTCCA<br>GGATAATGA | 5 2   | 3 6<br>5 8 |
| 8 7 7 6<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>8 6<br>2 5 | 1 2<br>8 6<br>4 4 | TAAAACATGAC<br>AAGAGTTCT | 1 2 4 | 3 6<br>5 9 |
| 8 7 7 7<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>3 0<br>0 9 | 1 3<br>3 0<br>2 8 | TCTTAATTTGG<br>TAGTTAGAT | 2 8   | 3 6<br>6 0 |
| 8 7 7 7<br>4 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>6 5<br>2 5 | 1 3<br>6 5<br>4 4 | GATGAAAGTAG<br>GCCCCACTC | 7 0   | 3 6<br>6 1 |
| 8 7 7 7<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 3<br>1 9 | 1 4<br>0 3<br>3 8 | TGTCAGAGAGC<br>CACTACGCT | 5 7   | 3 6<br>6 2 |
| 8 7 7 7<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>1 7<br>4 6 | 1 4<br>1 7<br>6 5 | TTCTCTATTCA<br>GAGGCAGAA | 6 1   | 3 6<br>6 3 |
| 8 7 7 8<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 0<br>7 7 | 1 4<br>4 0<br>9 6 | TTCAACTAGAG<br>AATGCAACA | 5 8   | 3 6<br>6 4 |
| 8 7 7 8<br>3 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>5 7<br>0 2 | 1 4<br>5 7<br>2 1 | AAAGATCCATC<br>ATAAAACAT | 1 1 1 | 3 6<br>6 5 |

【0 6 7 6】

【表 4 9 - 1】

表 4 9

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト LRRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号   | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3') | LRRK2 対照% | 配列番号 |
|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|-----------|------|
| 7 8 0 2 | 3 7            | 3 7            | 8 2            | 8 2            | GCTCATATCTA   | 2 8       | 2 2  |

【0 6 7 7】

【表 4 9 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                           |       |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------|------------|
| 4 1            | 1 4        | 3 3        | 0 5<br>9          | 0 7<br>8          | AAGACCGCA                 |       | 2          |
| 8 7 6 0<br>2 7 | 7 3<br>0   | 7 4<br>9   | 1 8<br>6 2<br>9   | 1 8<br>6 4<br>8   | TTAACAATATC<br>ATATAATCT  | 6     | 3 6<br>6 6 |
| 8 7 6 0<br>5 1 | 8 3<br>8   | 8 5<br>7   | 2 1<br>6 6<br>9   | 2 1<br>6 8<br>8   | TGCCACTCATG<br>AGGACTTCC  | 3 9   | 3 6<br>6 7 |
| 8 7 6 0<br>7 5 | 1 2<br>3 7 | 1 2<br>5 6 | 2 9<br>5 8<br>8   | 2 9<br>6 0<br>7   | TAAGGAGATTA<br>TTTAGTGCC  | 6 1   | 3 6<br>6 8 |
| 8 7 6 0<br>9 9 | 1 4<br>8 1 | 1 5<br>0 0 | 3 5<br>4 2<br>8   | 3 5<br>4 4<br>7   | TCAGCCACTTC<br>AGGAGAATG  | 5 3   | 3 6<br>6 9 |
| 8 7 6 1<br>2 3 | 1 7<br>0 0 | 1 7<br>1 9 | 4 1<br>9 3<br>3   | 4 1<br>9 5<br>2   | ACCATATTTAG<br>CTTATGATG  | 2 5   | 3 6<br>7 0 |
| 8 7 6 1<br>4 7 | 2 4<br>5 0 | 2 4<br>6 9 | 6 2<br>0 7<br>1   | 6 2<br>0 9<br>0   | TCACCTTTCCC<br>AATGCTTAT  | 7 7   | 3 6<br>7 1 |
| 8 7 6 1<br>7 1 | 2 9<br>3 6 | 2 9<br>5 5 | 7 2<br>9 6<br>0   | 7 2<br>9 7<br>9   | AAATCTTCATG<br>ATCAAAAAT  | 8 5   | 3 6<br>7 2 |
| 8 7 6 1<br>9 5 | 3 3<br>3 8 | 3 3<br>5 7 | 7 6<br>4 7<br>2   | 7 6<br>4 9<br>1   | GTAGGATCTAA<br>AACCACTGA  | 2 2   | 3 6<br>7 3 |
| 8 7 6 2<br>1 9 | 3 8<br>4 0 | 3 8<br>5 9 | 8 2<br>1 8<br>5   | 8 2<br>2 0<br>4   | TCTAGACCATA<br>AATATGCTT  | 2 9   | 3 6<br>7 4 |
| 8 7 6 2<br>4 3 | 4 3<br>1 2 | 4 3<br>3 1 | 8 7<br>2 1<br>6   | 8 7<br>2 3<br>5   | TACTATAGAAT<br>TCCTCACGA  | 5 8   | 3 6<br>7 5 |
| 8 7 6 2<br>6 7 | 4 7<br>3 5 | 4 7<br>5 4 | 9 2<br>1 5<br>8   | 9 2<br>1 7<br>7   | ATTCAATTGGC<br>ACATTTTTA  | 4 9   | 3 6<br>7 6 |
| 8 7 6 2<br>9 1 | 5 0<br>6 9 | 5 0<br>8 8 | 9 8<br>2 1<br>7   | 9 8<br>2 3<br>6   | AATTTTCTAG<br>GAGCTTAAA   | 1 0 7 | 3 6<br>7 7 |
| 8 7 6 3<br>1 5 | 5 4<br>4 8 | 5 4<br>6 7 | 1 0<br>0 4<br>3 7 | 1 0<br>0 4<br>5 6 | GTCCACAACCTT<br>GGCCCAAAA | 3 0   | 3 6<br>7 8 |
| 8 7 6 3        | 5 6        | 5 7        | 1 0               | 1 0               | CAGGTCAGCCA               | 3 7   | 3 6        |

【0 6 7 8】

10

20

30

40

50

【表 4 9 - 3】

|                |            |            |                   |                   |                           |     |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-----|------------|
| 3 9            | 9 4        | 1 3        | 1 3<br>3 2        | 1 3<br>5 1        | AAATCAAGT                 |     | 7 9        |
| 8 7 6 3<br>6 3 | 6 4<br>6 6 | 6 4<br>8 5 | 1 2<br>6 5<br>8 2 | 1 2<br>6 6<br>0 1 | TTTCTTGAGGA<br>TTTTCTTTC  | 7 5 | 3 6<br>8 0 |
| 8 7 6 3<br>8 7 | 7 0<br>4 6 | 7 0<br>6 5 | 1 3<br>7 4<br>5 0 | 1 3<br>7 4<br>6 9 | ATTACATTTCT<br>TTCCGTTGA  | 5 3 | 3 6<br>8 1 |
| 8 7 6 4<br>1 1 | 7 9<br>9 8 | 8 0<br>1 7 | 1 4<br>6 1<br>6 7 | 1 4<br>6 1<br>8 6 | AAATTATCGGC<br>CTTATAAAT  | 9 6 | 3 6<br>8 2 |
| 8 7 6 4<br>3 5 | 8 8<br>6 7 | 8 8<br>8 6 | 1 4<br>7 0<br>3 6 | 1 4<br>7 0<br>5 5 | GGCCAAAGAAT<br>TTACCGAAA  | 4 8 | 3 6<br>8 3 |
| 8 7 6 4<br>5 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 4 3<br>8 6        | 4 4<br>0 5        | TTTTTAAGGCC<br>CCCTTTAAA  | 9 5 | 3 6<br>8 4 |
| 8 7 6 4<br>8 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 0<br>2 8        | 7 0<br>4 7        | TTAGGTCTGTC<br>ACAAGCTCT  | 5 0 | 3 6<br>8 5 |
| 8 7 6 5<br>0 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 8 9<br>6 0        | 8 9<br>7 9        | CAGTCTGTTTA<br>CAAGATGCC  | 3 6 | 3 6<br>8 6 |
| 8 7 6 5<br>3 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 1<br>8 7<br>1   | 1 1<br>8 9<br>0   | TGAACAGTTGG<br>TTTGTACAG  | 6 7 | 3 6<br>8 7 |
| 8 7 6 5<br>5 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 4<br>7 8<br>3   | 1 4<br>8 0<br>2   | GGA CTGATGAG<br>GACAATTCA | 8 8 | 3 6<br>8 8 |
| 8 7 6 5<br>7 9 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 6<br>9 2<br>9   | 1 6<br>9 4<br>8   | AGGTGATCTAT<br>CCCATTCTG  | 6 7 | 3 6<br>8 9 |
| 8 7 6 6<br>0 3 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 9<br>4 5<br>8   | 1 9<br>4 7<br>7   | GTGGCTAAATT<br>TCAAAGCCT  | 7 0 | 3 6<br>9 0 |
| 8 7 6 6<br>2 7 | N/<br>A    | N/<br>A    | 2 1<br>3 1<br>6   | 2 1<br>3 3<br>5   | TGGAAATGTAA<br>TGTATTGGT  | 5 6 | 3 6<br>9 1 |
| 8 7 6 6<br>5 1 | N/<br>A    | N/<br>A    | 2 4<br>6 5<br>4   | 2 4<br>6 7<br>3   | GCAGTTGGTTT<br>AGACTCCCC  | 4 4 | 3 6<br>9 2 |
| 8 7 6 6<br>7 5 | N/<br>A    | N/<br>A    | 2 7<br>3 0<br>6   | 2 7<br>3 2<br>5   | AGGAAAAACTT<br>TACCTGATA  | 8 3 | 3 6<br>9 3 |
| 8 7 6 6        | N/<br>A    | N/<br>A    | 2 9               | 2 9               | ATTTTCTATCA               | 9 3 | 3 6        |

【0 6 7 9】

10

20

30

40

50

【表 4 9 - 4】

|                |         |         |                 |                 |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 9 9            | A       | A       | 6 6<br>6        | 6 8<br>5        | TATAAAATC                |       | 9 4        |
| 8 7 6 7<br>2 3 | N/<br>A | N/<br>A | 3 1<br>3 6<br>1 | 3 1<br>3 8<br>0 | TAAAATTTTGT<br>ATATGTCAT | 1 4 6 | 3 6<br>9 5 |
| 8 7 6 7<br>4 7 | N/<br>A | N/<br>A | 3 3<br>4 2<br>4 | 3 3<br>4 4<br>3 | AGGTCTTACTC<br>AATAGTCAC | 3 4   | 3 6<br>9 6 |
| 8 7 6 7<br>7 1 | N/<br>A | N/<br>A | 3 5<br>3 4<br>7 | 3 5<br>3 6<br>6 | CTGAAATTAAC<br>TGAGATTTT | 8 4   | 3 6<br>9 7 |
| 8 7 6 7<br>9 5 | N/<br>A | N/<br>A | 3 7<br>8 7<br>8 | 3 7<br>8 9<br>7 | TATAAAAATTA<br>ATCTAAGTG | 8 5   | 3 6<br>9 8 |
| 8 7 6 8<br>1 9 | N/<br>A | N/<br>A | 3 9<br>1 6<br>5 | 3 9<br>1 8<br>4 | CTGATTGAATA<br>GCCACCAGA | 1 1 0 | 3 6<br>9 9 |
| 8 7 6 8<br>4 3 | N/<br>A | N/<br>A | 4 1<br>5 2<br>6 | 4 1<br>5 4<br>5 | AAGCTCAGAGT<br>TACTTGAC  | 5 2   | 3 7<br>0 0 |
| 8 7 6 8<br>6 7 | N/<br>A | N/<br>A | 4 5<br>3 5<br>4 | 4 5<br>3 7<br>3 | GACGCGGCAAC<br>TGTGGCAAT | 3 4   | 3 7<br>0 1 |
| 8 7 6 8<br>9 1 | N/<br>A | N/<br>A | 4 7<br>3 7<br>0 | 4 7<br>3 8<br>9 | ATGAATGATTA<br>CCATGTAAG | 8 7   | 3 7<br>0 2 |
| 8 7 6 9<br>1 5 | N/<br>A | N/<br>A | 4 9<br>2 3<br>7 | 4 9<br>2 5<br>6 | TCCAACATCAT<br>ATGACTGAT | 6 2   | 3 7<br>0 3 |
| 8 7 6 9<br>3 9 | N/<br>A | N/<br>A | 5 1<br>5 2<br>5 | 5 1<br>5 4<br>4 | CAGTTTCTCAC<br>CCTGTGTCC | 5 0   | 3 7<br>0 4 |
| 8 7 6 9<br>6 3 | N/<br>A | N/<br>A | 5 4<br>0 2<br>6 | 5 4<br>0 4<br>5 | AGTTACAAAAA<br>ATATTTTCT | 7 9   | 3 7<br>0 5 |
| 8 7 6 9<br>8 7 | N/<br>A | N/<br>A | 5 6<br>9 2<br>3 | 5 6<br>9 4<br>2 | GAATTATATTT<br>TGAAGGGAG | 6 6   | 3 7<br>0 6 |
| 8 7 7 0<br>1 1 | N/<br>A | N/<br>A | 5 9<br>9 3<br>2 | 5 9<br>9 5<br>1 | CCATTTTATAT<br>TCTCTATTA | 8 5   | 3 7<br>0 7 |
| 8 7 7 0        | N/<br>A | N/<br>A | 6 2             | 6 2             | TACATGTAAGC              | 1 1 6 | 3 7        |

【0 6 8 0】

10

20

30

40

50

【表 4 9 - 5】

|                |         |         |                 |                 |                          |     |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-----|------------|
| 3 5            | A       | A       | 6 1<br>8        | 6 3<br>7        | ATATAAAAA                |     | 0 8        |
| 8 7 7 0<br>5 9 | N/<br>A | N/<br>A | 6 4<br>9 2<br>0 | 6 4<br>9 3<br>9 | CCTGATGGAAT<br>TTCAAAGTT | 8 9 | 3 7<br>0 9 |
| 8 7 7 0<br>8 3 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>0 6<br>1 | 6 7<br>0 8<br>0 | TTAAGTGGGAT<br>ACAAAAAGC | 6 5 | 3 7<br>1 0 |
| 8 7 7 1<br>0 7 | N/<br>A | N/<br>A | 6 9<br>8 9<br>2 | 6 9<br>9 1<br>1 | ATATTTCTCTA<br>TCAAATACA | 7 9 | 3 7<br>1 1 |
| 8 7 7 1<br>3 1 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>4 3<br>2 | 7 2<br>4 5<br>1 | GGCTCCCAATT<br>TCCTCAACT | 2 5 | 3 7<br>1 2 |
| 8 7 7 1<br>5 5 | N/<br>A | N/<br>A | 7 3<br>9 3<br>5 | 7 3<br>9 5<br>4 | TGTTTCCATTG<br>CCTGCCCTC | 6 2 | 3 7<br>1 3 |
| 8 7 7 1<br>7 9 | N/<br>A | N/<br>A | 7 5<br>2 9<br>5 | 7 5<br>3 1<br>4 | AATTGAAGGAT<br>TACCAAGTT | 6 7 | 3 7<br>1 4 |
| 8 7 7 2<br>0 3 | N/<br>A | N/<br>A | 7 8<br>1 2<br>2 | 7 8<br>1 4<br>1 | TGCATGTTTAG<br>TTTAAGACT | 6 5 | 3 7<br>1 5 |
| 8 7 7 2<br>2 7 | N/<br>A | N/<br>A | 8 1<br>1 8<br>7 | 8 1<br>2 0<br>6 | GTTTTTACACA<br>ATGATCCAC | 5 7 | 3 7<br>1 6 |
| 8 7 7 2<br>3 4 | N/<br>A | N/<br>A | 8 2<br>3 2<br>4 | 8 2<br>3 4<br>3 | TCATGAAATTG<br>GTATTTAGA | 7 3 | 3 7<br>1 7 |
| 8 7 7 2<br>5 8 | N/<br>A | N/<br>A | 8 4<br>8 8<br>6 | 8 4<br>9 0<br>5 | AGAGATTTTAG<br>GCAGAAGAG | 6 8 | 3 7<br>1 8 |
| 8 7 7 2<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 8 7<br>9 6<br>1 | 8 7<br>9 8<br>0 | TGTATGCAGCC<br>AATTACATG | 8 1 | 3 7<br>1 9 |
| 8 7 7 3<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 9 0<br>4 3<br>6 | 9 0<br>4 5<br>5 | AAACCATTATG<br>CCAGAATGC | 5 4 | 3 7<br>2 0 |
| 8 7 7 3<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>6 7<br>3 | 9 1<br>6 9<br>2 | CTTTTGGATAT<br>TATTATATT | 7 6 | 3 7<br>2 1 |
| 8 7 7 3        | N/<br>A | N/<br>A | 9 4             | 9 4             | AATAATTTTAG              | 8 5 | 3 7        |

【0 6 8 1】

10

20

30

40

50

【表 4 9 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                                            |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------|------------|
| 5 4            | A       | A       | 2 6<br>8          | 2 8<br>7          | G A A C T C G G G                          |       | 2 2        |
| 8 7 7 3<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>8 9<br>3   | 9 5<br>9 1<br>2   | A C A T T A T C T T G<br>A C T T T A T C A | 4 1   | 3 7<br>2 3 |
| 8 7 7 4<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 9 8<br>3 4<br>5   | 9 8<br>3 6<br>4   | T A G A C T A C A G T<br>T A G T T T G A C | 4 9   | 3 7<br>2 4 |
| 8 7 7 4<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>1 4<br>0 1 | 1 0<br>1 4<br>2 0 | A T T A C C T A G G A<br>G A A A C T C T G | 6 6   | 3 7<br>2 5 |
| 8 7 7 4<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>3 4<br>9 9 | 1 0<br>3 5<br>1 8 | T T C T G T A A A T G<br>A A C A T G G G A | 6 2   | 3 7<br>2 6 |
| 8 7 7 4<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>5 7<br>2 5 | 1 0<br>5 7<br>4 4 | C T C T C C T G T T C<br>A G A A A C A A A | 1 1 4 | 3 7<br>2 7 |
| 8 7 7 4<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>8 1<br>9 4 | 1 0<br>8 2<br>1 3 | G A G G G C G A G G A<br>A A C T A A C T C | 6 6   | 3 7<br>2 8 |
| 8 7 7 5<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 0<br>0 4 | 1 1<br>1 0<br>2 3 | C A C C A T T C C C T<br>T A G T T T G C C | 3 8   | 3 7<br>2 9 |
| 8 7 7 5<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>2 8<br>4 1 | 1 1<br>2 8<br>6 0 | A A G T G C A T G A G<br>T C C A C A T A T | 8 1   | 3 7<br>3 0 |
| 8 7 7 5<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>5 6<br>8 0 | 1 1<br>5 6<br>9 9 | T A G A G T C A A G G<br>A C C T G G T G G | 6 2   | 3 7<br>3 1 |
| 8 7 7 5<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>7 7<br>8 4 | 1 1<br>7 8<br>0 3 | C T T C T G T T T G A<br>G T A T A T A A T | 8 3   | 3 7<br>3 2 |
| 8 7 7 6<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 9<br>1 7 | 1 1<br>9 9<br>3 6 | T T A G A G T T G C A<br>T A T G G T T T A | 4 1   | 3 7<br>3 3 |
| 8 7 7 6<br>4 2 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>2 3<br>4 6 | 1 2<br>2 3<br>6 5 | A T T T G G A A T C A<br>C A G G C T C T T | 6 6   | 3 7<br>3 4 |
| 8 7 7 6<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>5 1<br>3 7 | 1 2<br>5 1<br>5 6 | T T A T G C A C T A A<br>A C A A A A A A A | 1 0 6 | 3 7<br>3 5 |
| 8 7 7 6        | N/<br>A | N/<br>A | 1 2               | 1 2               | T G G G A C C C C A A                      | 5 4   | 3 7        |

【0 6 8 2】

10

20

30

40

50

【表 49-7】

|            |         |         |                |                |                          |     |          |
|------------|---------|---------|----------------|----------------|--------------------------|-----|----------|
| 90         | A       | A       | 82<br>67       | 82<br>86       | AGGACTGCA                |     | 36       |
| 8777<br>14 | N/<br>A | N/<br>A | 13<br>22<br>54 | 13<br>22<br>73 | TTTATTTAATT<br>TTCAGCAAT | 78  | 37<br>37 |
| 8777<br>38 | N/<br>A | N/<br>A | 13<br>55<br>18 | 13<br>55<br>37 | ATATCAAAGGG<br>ATTCCTATA | 113 | 37<br>38 |
| 8777<br>62 | N/<br>A | N/<br>A | 13<br>99<br>71 | 13<br>99<br>90 | CCTCTCAGTCG<br>GTGTGTACT | 102 | 37<br>39 |
| 8777<br>86 | N/<br>A | N/<br>A | 14<br>13<br>72 | 14<br>13<br>91 | TAGACTATTGC<br>AATTATTTC | 87  | 37<br>40 |
| 8778<br>10 | N/<br>A | N/<br>A | 14<br>38<br>58 | 14<br>38<br>77 | TATTTTCTTCA<br>CCATGTTCA | 97  | 37<br>41 |
| 8778<br>34 | N/<br>A | N/<br>A | 14<br>52<br>68 | 14<br>52<br>87 | TACCATATGTA<br>ATATTTTCT | 57  | 37<br>42 |

【0683】

【表 50-1】

表 50

混合されたヌクレオシド間結合を有する 5-10-5MOEギャップマーを含むヒト LRRK2 RNA の対照パーセント

| 化合物番号      | 配列番号<br>1 開始部位 | 配列番号<br>1 終結部位 | 配列番号<br>2 開始部位 | 配列番号<br>2 終結部位 | 配列 (5' から 3')            | LRRK2 対照% | 配列番号     |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------|----------|
| 7802<br>41 | 37<br>14       | 37<br>33       | 82<br>05<br>9  | 82<br>07<br>8  | GCTCATATCTAA<br>AGACCGCA | 24        | 22<br>2  |
| 8036<br>29 | N/<br>A        | N/<br>A        | 81<br>59<br>1  | 81<br>61<br>0  | AAGCCATAGTGT<br>TTGAAGGA | 34        | 17<br>91 |
| 8760<br>14 | 34<br>0        | 35<br>9        | 87<br>84<br>8  | 87<br>86<br>7  | CCTGCTGCACAC<br>TCGCGACT | 48        | 37<br>43 |
| 8760<br>38 | 82<br>3        | 84<br>2        | 37<br>31       | 37<br>50       | CTTCCACATTAT<br>TGCAAGGA | 41        | 37<br>44 |

10

20

30

40

50

【0684】

【表50-2】

|            |          |          |                |                |                           |     |          |
|------------|----------|----------|----------------|----------------|---------------------------|-----|----------|
| 8760<br>62 | 10<br>22 | 10<br>41 | 27<br>99<br>7  | 28<br>01<br>6  | GCTGCATTCTCT<br>GGGTACTG  | 28  | 37<br>45 |
| 8760<br>86 | 14<br>65 | 14<br>84 | 35<br>41<br>2  | 35<br>43<br>1  | AATGTATATGCT<br>TCTGCATT  | 77  | 37<br>46 |
| 8761<br>10 | 14<br>94 | 15<br>13 | 35<br>44<br>1  | 35<br>46<br>0  | TTTACAGCCACT<br>TTCAGCCA  | 63  | 37<br>47 |
| 8761<br>34 | 20<br>47 | 20<br>66 | N/<br>A        | N/<br>A        | ATCCTTTAGTCT<br>GTATTTCA  | 83  | 37<br>48 |
| 8761<br>58 | 27<br>11 | 27<br>30 | 65<br>54<br>9  | 65<br>56<br>8  | GACAGCACATCT<br>TCAGAAAA  | 64  | 37<br>49 |
| 8761<br>82 | 32<br>21 | 32<br>40 | 76<br>35<br>5  | 76<br>37<br>4  | AAATGTGTCAAA<br>CTCTTCAG  | 52  | 37<br>50 |
| 8762<br>06 | 37<br>47 | 37<br>66 | 82<br>09<br>2  | 82<br>11<br>1  | TGCGGGACCTGG<br>TAGGTACT  | 57  | 37<br>51 |
| 8762<br>30 | 39<br>68 | 39<br>87 | 83<br>96<br>3  | 83<br>98<br>2  | CCCATTTTCATTG<br>GGAAAGGA | 45  | 37<br>52 |
| 8762<br>54 | 45<br>20 | 45<br>39 | 88<br>62<br>1  | 88<br>64<br>0  | AGTTCCTTGGTG<br>ATTTTACT  | 45  | 37<br>53 |
| 8762<br>78 | 49<br>19 | 49<br>38 | 93<br>38<br>0  | 93<br>39<br>9  | ATTTTACAAAGC<br>CACTTGGG  | 74  | 37<br>54 |
| 8763<br>02 | 51<br>95 | 52<br>14 | 99<br>20<br>1  | 99<br>22<br>0  | GGCATTTTCATAT<br>AGTCGGAT | 26  | 37<br>55 |
| 8763<br>26 | 56<br>44 | 56<br>63 | 10<br>12<br>82 | 10<br>13<br>01 | GCCTTGGTTGAT<br>CTGGATTT  | 32  | 37<br>56 |
| 8763<br>50 | 60<br>28 | 60<br>47 | 11<br>32<br>25 | 11<br>32<br>44 | GTGCAATCCTGT<br>GCTGTAGG  | 42  | 37<br>57 |
| 8763<br>74 | 66<br>94 | 67<br>13 | N/<br>A        | N/<br>A        | TACTATCAGCAA<br>CTTCCTCA  | 100 | 37<br>58 |
| 8763<br>98 | 74<br>39 | 74<br>58 | 14<br>30       | 14<br>31       | CGTATAAGTCGA<br>CGAGTTGA  | 98  | 37<br>59 |

10

20

30

40

【0685】

50



【表 5 0 - 3】

|                |            |            |                   |                   |                          |     |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----|------------|
|                |            |            | 8 7               | 0 6               |                          |     |            |
| 8 7 6 4<br>2 2 | 8 4<br>4 2 | 8 4<br>6 1 | 1 4<br>6 6<br>1 1 | 1 4<br>6 6<br>3 0 | TCAGGGTATCCA<br>CATTCAAA | 6 9 | 3 7<br>6 0 |
| 8 7 6 4<br>4 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 3 7<br>3 4        | 3 7<br>5 3        | TTACCTGCTGCA<br>CACTCGCG | 6 3 | 3 7<br>6 1 |
| 8 7 6 4<br>7 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 5 2<br>4 2        | 5 2<br>6 1        | TCCTTATTTTCC<br>AGCATACT | 5 7 | 3 7<br>6 2 |
| 8 7 6 4<br>9 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 7 8<br>2 3        | 7 8<br>4 2        | TCTCTCTAAGAG<br>AGAAGGTT | 6 4 | 3 7<br>6 3 |
| 8 7 6 5<br>1 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 0<br>7 7<br>7   | 1 0<br>7 9<br>6   | CTTCATGGTTTG<br>AATTCAAA | 3 8 | 3 7<br>6 4 |
| 8 7 6 5<br>4 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 3<br>1 7<br>5   | 1 3<br>1 9<br>4   | AAATCATCAATT<br>GTATACCT | 7 0 | 3 7<br>6 5 |
| 8 7 6 5<br>6 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 5<br>8 1<br>5   | 1 5<br>8 3<br>4   | CTCAATCAGTAC<br>TTCTAGCC | 7 9 | 3 7<br>6 6 |
| 8 7 6 5<br>9 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 1 7<br>9 6<br>3   | 1 7<br>9 8<br>2   | AGTTTATCTAGC<br>TTGAGAAT | 6 7 | 3 7<br>6 7 |
| 8 7 6 6<br>1 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 2 0<br>0 1<br>2   | 2 0<br>0 3<br>1   | AAACCATGGCCT<br>TTCTCTAT | 6 5 | 3 7<br>6 8 |
| 8 7 6 6<br>3 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 2 2<br>7 6<br>3   | 2 2<br>7 8<br>2   | CCAAAACATTAT<br>TATCCAGA | 5 8 | 3 7<br>6 9 |
| 8 7 6 6<br>6 2 | N/<br>A    | N/<br>A    | 2 6<br>0 6<br>8   | 2 6<br>0 8<br>7   | AGAAATTTGGGT<br>TCTCAGCC | 6 4 | 3 7<br>7 0 |
| 8 7 6 6<br>8 6 | N/<br>A    | N/<br>A    | 2 8<br>0 7<br>7   | 2 8<br>0 9<br>6   | AAATGCCTCTGT<br>AAGAATCC | 8 1 | 3 7<br>7 1 |
| 8 7 6 7<br>1 0 | N/<br>A    | N/<br>A    | 3 0<br>7 2<br>2   | 3 0<br>7 4<br>1   | AAGTGAGGAGAA<br>GAGAATGG | 9 6 | 3 7<br>7 2 |
| 8 7 6 7<br>3 4 | N/<br>A    | N/<br>A    | 3 2<br>6 7<br>5   | 3 2<br>6 9<br>4   | TCTAAAGGTGCC<br>CCAACAGA | 7 1 | 3 7<br>7 3 |
| 8 7 6 7<br>5 8 | N/<br>A    | N/<br>A    | 3 4<br>0 1        | 3 4<br>0 3        | ATCACATACACA<br>TTCTAAAA | 6 8 | 3 7<br>7 4 |

【0 6 8 6】

10

20

30

40

50

【表 5 0 - 4】

|                |         |         | 5               | 4               |                           |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|---------------------------|-------|------------|
| 8 7 6 7<br>8 2 | N/<br>A | N/<br>A | 3 6<br>4 2<br>4 | 3 6<br>4 4<br>3 | ATAGATTAGTTA<br>GACTGATG  | 4 8   | 3 7<br>7 5 |
| 8 7 6 8<br>0 6 | N/<br>A | N/<br>A | 3 8<br>5 4<br>7 | 3 8<br>5 6<br>6 | TTCTGCTTGAAA<br>TGTCCTTCC | 7 8   | 3 7<br>7 6 |
| 8 7 6 8<br>3 0 | N/<br>A | N/<br>A | 4 0<br>7 5<br>7 | 4 0<br>7 7<br>6 | TCTTTGTTCTAT<br>CACTTGAG  | 7 2   | 3 7<br>7 7 |
| 8 7 6 8<br>5 4 | N/<br>A | N/<br>A | 4 2<br>9 1<br>0 | 4 2<br>9 2<br>9 | CCTTCTTCTCTT<br>TTTCATAC  | 4 2   | 3 7<br>7 8 |
| 8 7 6 8<br>7 8 | N/<br>A | N/<br>A | 4 6<br>6 5<br>8 | 4 6<br>6 7<br>7 | TAAAAATTTAGT<br>CCTTCATC  | 1 1 5 | 3 7<br>7 9 |
| 8 7 6 9<br>0 2 | N/<br>A | N/<br>A | 4 8<br>0 9<br>8 | 4 8<br>1 1<br>7 | AGGGTGCATAGT<br>CTGTAGGT  | 5 2   | 3 7<br>8 0 |
| 8 7 6 9<br>2 6 | N/<br>A | N/<br>A | 5 0<br>3 1<br>0 | 5 0<br>3 2<br>9 | CTGTTTGGCAGG<br>CAAGGCCA  | 1 1 4 | 3 7<br>8 1 |
| 8 7 6 9<br>5 0 | N/<br>A | N/<br>A | 5 2<br>8 4<br>8 | 5 2<br>8 6<br>7 | ATTCTAAATCCT<br>GAATTCAA  | 1 0 2 | 3 7<br>8 2 |
| 8 7 6 9<br>7 4 | N/<br>A | N/<br>A | 5 5<br>8 8<br>1 | 5 5<br>9 0<br>0 | AGGATGTTTCATT<br>TAACTATA | 5 3   | 3 7<br>8 3 |
| 8 7 6 9<br>9 8 | N/<br>A | N/<br>A | 5 7<br>8 2<br>9 | 5 7<br>8 4<br>8 | GAATATGGAAAG<br>AGGAATAA  | 9 4   | 3 7<br>8 4 |
| 8 7 7 0<br>2 2 | N/<br>A | N/<br>A | 6 1<br>1 8<br>8 | 6 1<br>2 0<br>7 | TCCATCAGTTAC<br>TGTGCTAA  | 5 8   | 3 7<br>8 5 |
| 8 7 7 0<br>4 6 | N/<br>A | N/<br>A | 6 3<br>2 3<br>8 | 6 3<br>2 5<br>7 | GAAGAGAGAATT<br>TAGAGCTA  | 8 1   | 3 7<br>8 6 |
| 8 7 7 0<br>7 0 | N/<br>A | N/<br>A | 6 6<br>2 1<br>0 | 6 6<br>2 2<br>9 | AAAGCCCCTCAC<br>TCCATTTT  | 6 0   | 3 7<br>8 7 |
| 8 7 7 0<br>9 4 | N/<br>A | N/<br>A | 6 7<br>5 1      | 6 7<br>5 3      | AAGTTAGTTGAT<br>TAAAAATT  | 1 2 0 | 3 7<br>8 8 |

【0 6 8 7】

10

20

30

40

50

【表 5 0 - 5】

|                |         |         | 6               | 5               |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|------------|
| 8 7 7 1<br>1 8 | N/<br>A | N/<br>A | 7 1<br>0 0<br>0 | 7 1<br>0 1<br>9 | ATAAATTTGGCT<br>GGCAATAA | 7 6   | 3 7<br>8 9 |
| 8 7 7 1<br>4 2 | N/<br>A | N/<br>A | 7 2<br>8 4<br>5 | 7 2<br>8 6<br>4 | GTTAATGGTATT<br>TATAATTA | 8 6   | 3 7<br>9 0 |
| 8 7 7 1<br>6 6 | N/<br>A | N/<br>A | 7 4<br>3 2<br>4 | 7 4<br>3 4<br>3 | ATTTTCAGAGAG<br>CTATCCTA | 1 0 3 | 3 7<br>9 1 |
| 8 7 7 1<br>9 0 | N/<br>A | N/<br>A | 7 6<br>5 9<br>2 | 7 6<br>6 1<br>1 | CTTTCTTACCCT<br>TCTAAAAT | 7 1   | 3 7<br>9 2 |
| 8 7 7 2<br>1 4 | N/<br>A | N/<br>A | 7 9<br>0 5<br>3 | 7 9<br>0 7<br>2 | CTGAGATGACAC<br>ACTGACCA | 5 0   | 3 7<br>9 3 |
| 8 7 7 2<br>4 5 | N/<br>A | N/<br>A | 8 3<br>6 0<br>1 | 8 3<br>6 2<br>0 | CTCTTCAAGACA<br>TTGAAAGT | 8 1   | 3 7<br>9 4 |
| 8 7 7 2<br>6 9 | N/<br>A | N/<br>A | 8 6<br>9 1<br>9 | 8 6<br>9 3<br>8 | GAAATGAAGGGC<br>TTTGAAT  | 7 6   | 3 7<br>9 5 |
| 8 7 7 2<br>9 3 | N/<br>A | N/<br>A | 8 9<br>0 5<br>3 | 8 9<br>0 7<br>2 | ATAAGAAGTTGA<br>ATCAGAAA | 9 9   | 3 7<br>9 6 |
| 8 7 7 3<br>1 7 | N/<br>A | N/<br>A | 9 1<br>0 3<br>4 | 9 1<br>0 5<br>3 | CTCTTAACCCAG<br>AGAATTAG | 8 2   | 3 7<br>9 7 |
| 8 7 7 3<br>4 1 | N/<br>A | N/<br>A | 9 3<br>0 6<br>1 | 9 3<br>0 8<br>0 | ACAGAGCATATT<br>TCACACAT | 4 2   | 3 7<br>9 8 |
| 8 7 7 3<br>6 5 | N/<br>A | N/<br>A | 9 5<br>2 0<br>9 | 9 5<br>2 2<br>8 | CCACAGAATCTT<br>CAGGAATT | 4 5   | 3 7<br>9 9 |
| 8 7 7 3<br>8 9 | N/<br>A | N/<br>A | 9 6<br>6 4<br>6 | 9 6<br>6 6<br>5 | TTGGATAAATTA<br>TTCAACCT | 7 0   | 3 8<br>0 0 |
| 8 7 7 4<br>1 3 | N/<br>A | N/<br>A | 9 9<br>8 2<br>1 | 9 9<br>8 4<br>0 | TGATCATGCTAA<br>ACGCAAAA | 9 0   | 3 8<br>0 1 |
| 8 7 7 4<br>3 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>2 0      | 1 0<br>2 0      | GAATATTGAAAC<br>ATGGTTAC | 4 8   | 3 8<br>0 2 |

【0 6 8 8】

10

20

30

40

50

【表 5 0 - 6】

|                |         |         |                   |                   |                                            |     |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------|-----|------------|
|                |         |         | 5 0               | 6 9               |                                            |     |            |
| 8 7 7 4<br>6 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>4 9<br>3 1 | 1 0<br>4 9<br>5 0 | T C T T G G T A T T C T<br>C T C A T T C T | 4 6 | 3 8<br>0 3 |
| 8 7 7 4<br>8 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>6 7<br>8 7 | 1 0<br>6 8<br>0 6 | T T A C A A C A C A C T<br>A T G T A T C A | 8 6 | 3 8<br>0 4 |
| 8 7 7 5<br>0 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 0<br>9 9<br>9 2 | 1 1<br>0 0<br>1 1 | A T T A A A C C A A T A<br>T A C C A A G G | 6 0 | 3 8<br>0 5 |
| 8 7 7 5<br>3 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>1 7<br>8 2 | 1 1<br>1 8<br>0 1 | G C A A T T C A A A A A<br>A A G T C C G A | 5 8 | 3 8<br>0 6 |
| 8 7 7 5<br>5 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>4 0<br>6 3 | 1 1<br>4 0<br>8 2 | T G A G A G A A A T T G<br>T T A G A A G C | 8 5 | 3 8<br>0 7 |
| 8 7 7 5<br>8 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>6 8<br>5 0 | 1 1<br>6 8<br>6 9 | T T T A T A G A A C A C<br>A G A C T C T T | 8 8 | 3 8<br>0 8 |
| 8 7 7 6<br>0 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 1<br>9 1<br>6 2 | 1 1<br>9 1<br>8 1 | A G G G A G G T A A G A<br>T T C C A C A G | 6 2 | 3 8<br>0 9 |
| 8 7 7 6<br>2 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>1 0<br>6 7 | 1 2<br>1 0<br>8 6 | C A T A T G T C A G A G<br>G G T C C T A A | 6 3 | 3 8<br>1 0 |
| 8 7 7 6<br>5 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>3 3<br>1 5 | 1 2<br>3 3<br>3 4 | T T T G C T A A A A T T<br>A T C T G T G C | 6 5 | 3 8<br>1 1 |
| 8 7 7 6<br>7 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>6 7<br>5 2 | 1 2<br>6 7<br>7 1 | G A T G G T G A A A A T<br>T A T A G G A G | 5 0 | 3 8<br>1 2 |
| 8 7 7 7<br>0 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 2<br>9 2<br>9 0 | 1 2<br>9 3<br>0 9 | A A A A A C C C T T G G<br>G C C A A C A A | 7 1 | 3 8<br>1 3 |
| 8 7 7 7<br>2 5 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>3 3<br>8 0 | 1 3<br>3 3<br>9 9 | C C C T G C T G T G A T<br>A G G C T T G A | 5 1 | 3 8<br>1 4 |
| 8 7 7 7<br>4 9 | N/<br>A | N/<br>A | 1 3<br>8 0<br>7 1 | 1 3<br>8 0<br>9 0 | T T G A A A G A G G T T<br>T A T A T T A A | 9 5 | 3 8<br>1 5 |
| 8 7 7 7<br>7 3 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>0 6        | 1 4<br>0 7        | G G T G T C A C T G T C<br>A T A T T A T A | 6 0 | 3 8<br>1 6 |

【 0 6 8 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 0 - 7】

|                |         |         |                   |                   |                          |       |            |
|----------------|---------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------|------------|
|                |         |         | 9 9               | 1 8               |                          |       |            |
| 8 7 7 7<br>9 7 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>2 4<br>9 0 | 1 4<br>2 5<br>0 9 | ATAGTCTAATTC<br>ATGACAAA | 1 0 2 | 3 8<br>1 7 |
| 8 7 7 8<br>2 1 | N/<br>A | N/<br>A | 1 4<br>4 6<br>1 2 | 1 4<br>4 6<br>3 1 | CTATGTAGGCCC<br>TAGGCTAG | 7 3   | 3 8<br>1 8 |

10

## 【0 6 9 0】

実施例 5：インビトロ、複数回投与でのヒト LRRK2 RNA 発現へのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する 5-10-5 MOE ギャップマーの効果

上記実施例 1 から選択された修飾されたオリゴヌクレオチドを、SH-SY5Y 細胞中様々な用量で試験した。以下の表に指定されるように、細胞を 1 ウェルあたり 20,000 個の細胞の密度で播種し、1.125 μM、2.250 μM、4.500 μM、9.000 μM、及び 18.000 μM 濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドで電気穿孔法を使用してトランスフェクトした。約 24 時間の治療期間後、全 RNA を、細胞から単離し、LRRK2 RNA レベルを、定量的リアルタイム PCR によって測定した。ヒト LRRK2 プライマープローブセット RTS3133\_MGB（本明細書の実施例 1 に記載される）を使用して RNA レベルを測定した。RIBOGREEN（登録商標）によって測定されるように、全 RNA 含量に従って LRRK2 RNA レベルを調節した。処置されていない対照細胞に対する LRRK2 RNA レベルのパーセントとして、以下の表に結果を表す。以下の表に示されるように、LRRK2 RNA レベルは、修飾されたオリゴヌクレオチド治療細胞において用量依存的様式で低減された。IC50 を、Prism6 ソフトウェアを使用して「log（阻害剤）対応答-可変スロープ（4 パラメータ）」式を使用して計算した。

20

## 【0 6 9 1】

30

40

50

【表 5 1】

表 5 1

SH-SY5Y細胞中のヒトLRRK2 RNA発現の用量依存性低減

| 化合物番号  | LRRK2発現 (対照%)         |                       |                       |                       |                       | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|
|        | 1. 1<br>25 $\mu$<br>M | 2. 2<br>50 $\mu$<br>M | 4. 5<br>00 $\mu$<br>M | 9. 0<br>00 $\mu$<br>M | 18.<br>000<br>$\mu$ M |                                |
| 438387 | 81                    | 43                    | 30                    | 18                    | 14                    | 2                              |
| 438429 | 119                   | 109                   | 116                   | 89                    | 81                    | 31                             |
| 438432 | 110                   | 78                    | 64                    | 42                    | 15                    | 7                              |
| 438543 | 94                    | 85                    | 69                    | 44                    | 42                    | 10                             |
| 438565 | 92                    | 80                    | 80                    | 66                    | 53                    | 22                             |
| 438569 | 94                    | 79                    | 65                    | 51                    | 47                    | 12                             |
| 438586 | 98                    | 85                    | 52                    | 38                    | 27                    | 6                              |
| 438587 | 91                    | 80                    | 58                    | 43                    | 32                    | 7                              |
| 438595 | 86                    | 66                    | 41                    | 35                    | 25                    | 4                              |
| 438597 | 45                    | 39                    | 37                    | 32                    | 18                    | n/a<br>*                       |
| 438602 | 59                    | 73                    | 50                    | 30                    | 33                    | 4                              |
| 438622 | 109                   | 115                   | 100                   | 92                    | 85                    | 40                             |
| 438625 | 110                   | 108                   | 96                    | 94                    | 81                    | 36                             |
| 422428 | 75                    | 57                    | 35                    | 27                    | 20                    | 3                              |
| 422433 | 75                    | 56                    | 32                    | 18                    | 15                    | 3                              |
| 422450 | 81                    | 97                    | 87                    | 71                    | 66                    | 51                             |
| 422451 | 74                    | 52                    | 40                    | 29                    | 26                    | 3                              |
| 422461 | 89                    | 65                    | 44                    | 30                    | 25                    | 4                              |
| 438538 | 72                    | 54                    | 33                    | 20                    | 16                    | 3                              |
| 438544 | 65                    | 39                    | 28                    | 18                    | 12                    | 2                              |
| 438545 | 90                    | 60                    | 37                    | 15                    | 13                    | 3                              |
| 438548 | 89                    | 65                    | 38                    | 20                    | 16                    | 4                              |
| 438550 | 95                    | 78                    | 59                    | 34                    | 15                    | 6                              |
| 438560 | 56                    | 41                    | 30                    | 22                    | 23                    | 1                              |
| 438588 | 65                    | 57                    | 49                    | 26                    | 17                    | 3                              |
| 438652 | 109                   | 94                    | 74                    | 54                    | 53                    | 15                             |

\* IC<sub>50</sub>値は計算できず

## 【0692】

実施例6：インビトロ、複数回投与でのヒトLRRK2 RNA発現への混合されたヌクレオシド間結合を有する5-10-5MOEギャップマーの効果

上記実施例2及び3から選択された修飾されたオリゴヌクレオチドを、SH-SY5Y細胞中様々な用量で試験した。以下の表に指定されるように、細胞を1ウェルあたり20,000個の細胞の密度で播種し、0.333  $\mu$ M、1.000  $\mu$ M、3.000  $\mu$ M、及び9.000  $\mu$ M濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドで電気穿孔法を使用してトランスフェクトした。約24時間の治療期間後、全RNAを、細胞から単離し、LRRK2 RNAレベルを、定量的リアルタイムPCRによって測定した。ヒトLRRK2プライマ

ープローブセットRTS3132（上文の実施例2に記載される）を使用してRNAレベルを測定した。RIBOGREEN（登録商標）によって測定されるように、全RNA含量に従ってLRRK2 RNAレベルを調節した。処置されていない対照細胞に対するLRRK2 RNAレベルのパーセントとして、以下の表に結果を表す。以下の表に示されるように、LRRK2 RNAレベルは、修飾されたオリゴヌクレオチド治療細胞において用量依存的様式で低減された。IC50を、Prism6ソフトウェアを使用して「log（阻害剤）対応答－可変スロープ（4パラメータ）」式を使用して計算した。

【0693】

【表52-1】

表52

SH-SY5Y細胞中のヒトLRRK2発現の用量依存性低減

| 化合物番号      | LRRK2発現（対照％） |           |           |           | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|------------|--------------|-----------|-----------|-----------|--------------------------------|
|            | 0.           | 1.        | 3.        | 9.        |                                |
|            | 33           | 00        | 00        | 00        |                                |
|            | 3 $\mu$ M    | 0 $\mu$ M | 0 $\mu$ M | 0 $\mu$ M |                                |
| 6934<br>23 | 62           | 46        | 45        | 13        | 0.<br>9                        |
| 6934<br>28 | 58           | 45        | 34        | 13        | 0.<br>7                        |
| 6934<br>30 | 68           | 28        | 32        | 26        | 0.<br>6                        |
| 7256<br>07 | 66           | 42        | 30        | 21        | 0.<br>8                        |
| 7256<br>08 | 54           | 44        | 36        | 40        | 0.<br>4                        |
| 7801<br>48 | 80           | 67        | 51        | 19        | 2.<br>2                        |
| 7801<br>62 | 56           | 35        | 29        | 19        | 0.<br>4                        |
| 7801<br>64 | 43           | 24        | 21        | 24        | 0.<br>07                       |
| 7801<br>66 | 60           | 51        | 26        | 18        | 0.<br>8                        |
| 7801<br>89 | 60           | 37        | 22        | 31        | 0.<br>5                        |
| 7802<br>02 | 70           | 42        | 36        | 20        | 0.<br>9                        |
| 7802<br>05 | 68           | 44        | 32        | 25        | 0.<br>9                        |
| 7802<br>10 | 62           | 56        | 31        | 25        | 1.<br>0                        |
| 7802<br>19 | 75           | 52        | 24        | 31        | 1.<br>2                        |
| 7802<br>36 | 42           | 34        | 29        | 19        | 0.<br>1                        |
| 7802<br>41 | 67           | 47        | 18        | 5         | 0.<br>8                        |

【0694】

【表 5 2 - 2】

|                |     |     |     |     |            |
|----------------|-----|-----|-----|-----|------------|
| 7 8 0 2<br>4 3 | 3 7 | 4 1 | 2 6 | 2 5 | n /<br>a * |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 6 8 | 3 7 | 3 5 | 1 9 | 0.<br>8    |
| 7 8 0 2<br>8 4 | 6 6 | 4 4 | 2 6 | 1 9 | 0.<br>8    |

\* I C<sub>50</sub> 値は計算できず

【 0 6 9 5】

【表 5 3 - 1】

表 5 3

S H - S Y 5 Y 細胞中のヒト L R R K 2 発現の用量依存性低減

| 化合物番号          | L R R K 2 発現 (対照%)        |                           |                           |                           | I C <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|
|                | 0.<br>3 3<br>3 $\mu$<br>M | 1.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M | 3.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M | 9.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M |                                 |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 6 1                       | 4 5                       | 2 3                       | 1 7                       | 0.<br>7                         |
| 7 8 0 3<br>2 1 | 6 6                       | 5 9                       | 4 6                       | 2 5                       | 1.<br>6                         |
| 7 8 0 3<br>4 7 | 5 5                       | 4 7                       | 4 3                       | 4 7                       | 0.<br>8                         |
| 7 8 0 4<br>3 0 | 8 2                       | 7 0                       | 5 5                       | 3 3                       | 3.<br>5                         |
| 7 8 0 4<br>4 2 | 8 0                       | 8 1                       | 4 3                       | 3 1                       | 3.<br>0                         |
| 7 8 0 4<br>5 5 | 9 2                       | 6 1                       | 4 7                       | 2 1                       | 2.<br>2                         |
| 7 8 0 4<br>6 1 | 7 4                       | 9 0                       | 7 2                       | 4 0                       | 7.<br>3                         |
| 7 8 0 4<br>9 9 | 7 4                       | 6 7                       | 3 6                       | 3 6                       | 2.<br>2                         |
| 7 8 0 5<br>3 5 | 8 6                       | 7 1                       | 7 5                       | 6 3                       | > 6<br>0                        |
| 7 8 0 5<br>4 9 | 5 6                       | 3 1                       | 1 9                       | 2                         | 0.<br>4                         |
| 7 8 0 5<br>5 1 | 9 3                       | 6 5                       | 2 6                       | 3 5                       | 1.<br>9                         |
| 7 8 0 6<br>0 2 | 5 2                       | 4 1                       | 2 7                       | 1 7                       | 0.<br>4                         |

【 0 6 9 6】



【表 5 3 - 2】

|                |     |     |     |     |         |
|----------------|-----|-----|-----|-----|---------|
| 7 8 0 6<br>2 4 | 7 1 | 5 2 | 3 7 | 2 7 | 1.<br>3 |
| 7 8 0 6<br>4 9 | 6 7 | 4 0 | 2 9 | 1 2 | 0.<br>7 |
| 7 8 0 6<br>7 0 | 8 5 | 7 1 | 5 5 | 3 1 | 3.<br>4 |
| 7 8 0 6<br>8 5 | 7 3 | 4 3 | 2 9 | 1 5 | 0.<br>9 |
| 7 8 0 7<br>0 0 | 9 6 | 6 1 | 3 6 | 2 4 | 2.<br>0 |
| 7 8 0 7<br>0 4 | 8 4 | 8 6 | 4 5 | 3 7 | 3.<br>8 |
| 7 8 0 7<br>0 6 | 9 4 | 7 2 | 6 6 | 4 2 | 6.<br>1 |

10

## 【0 6 9 7】

実施例 7：インビトロ、複数回投与でのヒト L R R K 2 RNA 発現への混合されたヌクレオシド間結合を有する 5 - 1 0 - 5 M O E ギャップマーの効果

20

上記実施例 4 から選択された修飾されたオリゴヌクレオチドを、S H - S Y 5 Y 細胞中様々な用量で試験した。以下の表に指定されるように、細胞を 1 ウェルあたり 2 0 , 0 0 0 個の細胞の密度で播種し、0 . 2 9 6、0 . 8 8 8、2 . 6 6 6、及び 8 . 0 0 0  $\mu$ M 濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドで電気穿孔法を使用してトランスフェクトした。約 2 4 時間の治療期間後、全 RNA を、細胞から単離し、L R R K 2 RNA レベルを、定量的リアルタイム P C R によって測定した。ヒト L R R K 2 プライマープローブセット R T S 3 1 3 2（本明細書の実施例 2 に記載される）を使用して、RNA レベルを測定した。R I B O G R E E N（登録商標）によって測定されるように、全 RNA 含量に従って L R R K 2 RNA レベルを調節した。処置されていない対照細胞に対する L R R K 2 RNA レベルのパーセントとして、以下の表に結果を表す。以下の表に示されるように、L R R K 2 RNA レベルは、修飾されたオリゴヌクレオチド治療細胞において用量依存的様式で低減された。I C 5 0 を、P r i s m 6 ソフトウェアを使用して「log（阻害剤）対応答 - 可変スロープ（4 パラメータ）」式を使用して計算した。

30

## 【0 6 9 8】

40

50

## 【表 5 4 - 1】

表 5 4

S H - S Y 5 Y 細胞中のヒト L R R K 2 発現の用量依存性低減

| 化合物番号          | L R R K 2 発現 (対照%)        |                           |                           |                           | I C <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|
|                | 0.<br>2 9<br>6 $\mu$<br>M | 0.<br>8 8<br>8 $\mu$<br>M | 2.<br>6 6<br>6 $\mu$<br>M | 8.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M |                                 |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 5 8                       | 3 6                       | 3 0                       | 1 5                       | 0.<br>5                         |
| 8 0 2 6<br>5 5 | 1 0<br>3                  | 9 0                       | 8 7                       | 2 0                       | 5.<br>0                         |
| 8 0 2 6<br>7 8 | 5 1                       | 6 8                       | 2 5                       | 5                         | 0.<br>7                         |
| 8 0 2 6<br>8 5 | 1 1<br>0                  | 8 2                       | 4 3                       | 1 3                       | 2.<br>3                         |
| 8 0 2 6<br>8 6 | 1 4<br>7                  | 1 1<br>5                  | 7 0                       | 2 9                       | 4.<br>8                         |
| 8 0 2 6<br>8 8 | 8 7                       | 6 7                       | 4 0                       | 1 5                       | 1.<br>7                         |
| 8 0 2 6<br>8 9 | 8 5                       | 6 9                       | 5 2                       | 6                         | 2.<br>0                         |
| 8 0 2 7<br>0 0 | 1 6<br>3                  | 8 4                       | 2 9                       | 2 9                       | 2.<br>0                         |
| 8 0 2 7        | 1 5                       | 8 9                       | 4 3                       | 4 0                       | 3.                              |

## 【 0 6 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 4 - 2】

|                |          |     |     |     |         |
|----------------|----------|-----|-----|-----|---------|
| 3 1            | 5        |     |     |     | 7       |
| 8 0 2 7<br>4 6 | 1 2<br>0 | 7 8 | 6 5 | 1 8 | 3.<br>5 |
| 8 0 2 7<br>4 8 | 1 1<br>6 | 8 2 | 3 6 | 1 2 | 2.<br>1 |
| 8 0 2 7<br>5 8 | 1 1<br>9 | 7 1 | 3 1 | 5   | 1.<br>7 |
| 8 0 2 7<br>6 9 | 8 7      | 8 1 | 3 9 | 3 8 | 2.<br>9 |
| 8 0 2 7<br>7 8 | 9 7      | 5 3 | 5 6 | 3 0 | 2.<br>6 |
| 8 0 2 7<br>8 0 | 9 2      | 5 3 | 3 4 | 2 2 | 1.<br>4 |
| 8 0 2 7<br>8 4 | 8 4      | 8 2 | 4 2 | 2 6 | 2.<br>5 |
| 8 0 2 8<br>3 2 | 1 1<br>6 | 6 2 | 9 4 | 3 1 | 6.<br>0 |
| 8 0 2 8<br>8 8 | 5 8      | 5 4 | 2 6 | 1 0 | 0.<br>7 |
| 8 0 2 9<br>1 5 | 8 0      | 5 0 | 2 8 | 1 0 | 1.<br>0 |

10

20

【0 7 0 0】

【表 5 5 - 1】

表 5 5

SH-SY5Y細胞中のヒトLRKK2発現の用量依存性低減

30

| 化合物番号          | LRKK2発現（対照％）              |                           |                           |                           | I C <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|
|                | 0.<br>2 9<br>6 $\mu$<br>M | 0.<br>8 8<br>8 $\mu$<br>M | 2.<br>6 6<br>6 $\mu$<br>M | 8.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M |                                 |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 7 6                       | 5 6                       | 2 6                       | 1 2                       | 1.<br>0                         |
| 8 0 2 8<br>4 5 | 1 2<br>7                  | 1 0<br>0                  | 4 3                       | 1 3                       | 1.<br>0                         |
| 8 0 2 9<br>1 1 | 7 7                       | 4 4                       | 2 7                       | 1 1                       | 0.<br>8                         |
| 8 0 2 9<br>2 4 | 1 8<br>4                  | 1 5<br>9                  | 5 9                       | 1 8                       | n/<br>a *                       |
| 8 0 2 9<br>3 4 | 1 5<br>8                  | 1 0<br>8                  | 9 3                       | 4 7                       | 7.<br>6                         |

40

【0 7 0 1】

50

【表 5 5 - 2】

|                |          |          |          |                |              |
|----------------|----------|----------|----------|----------------|--------------|
| 8 0 2 9<br>4 9 | 1 1<br>3 | 6 9      | 3 3      | シグ<br>ナル<br>なし | 1.<br>7      |
| 8 0 2 9<br>6 2 | 1 2<br>8 | 1 5<br>0 | 9 3      | 2 7            | 6.<br>1      |
| 8 0 2 9<br>6 6 | 1 7<br>1 | 1 3<br>0 | 1 7      | 3 1            | n/<br>a *    |
| 8 0 2 9<br>7 4 | 1 2<br>0 | 7 1      | 3 6      | 1 3            | 1.<br>9      |
| 8 0 3 0<br>0 0 | 1 0<br>6 | 1 5<br>8 | 5 7      | 3 6            | 4.<br>9      |
| 8 0 3 0<br>2 1 | 8 0      | 1 1<br>2 | 7 5      | 7 0            | 2<br>2.<br>1 |
| 8 0 3 0<br>4 5 | 8 7      | 6 8      | 5 4      | 3 2            | 3.<br>0      |
| 8 0 3 0<br>4 6 | 7 0      | 6 9      | 2 8      | 1 4            | 1.<br>2      |
| 8 0 3 0<br>5 4 | 1 0<br>4 | 1 1<br>4 | 1 1<br>6 | 4 5            | n/<br>a *    |
| 8 0 3 0<br>6 4 | 6 0      | 8 0      | 6 2      | 2 6            | 3.<br>1      |
| 8 0 3 0<br>6 5 | 1 0<br>1 | 8 9      | 2 7      | 5 5            | 4.<br>0      |
| 8 0 3 0<br>7 5 | 9 4      | 5 6      | 5 3      | 1 0            | 1.<br>8      |
| 8 0 3 1<br>1 2 | 9 0      | 3 7      | 2 7      | 1 1            | 0.<br>9      |
| 8 0 3 1<br>2 2 | 7 4      | 6 3      | 2 6      | 2 7            | 1.<br>3      |

\* I C<sub>50</sub>値は計算できず

【0 7 0 2】

【表 5 6 - 1】

表 5 6

SH-SY5Y細胞中のヒトLRKK2発現の用量依存性低減

| 化合物番<br>号 | LRKK2発現（対照%）              |                           |                           |                           | I C <sub>50</sub><br>( $\mu$<br>M) |
|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|
|           | 0.<br>2 9<br>6 $\mu$<br>M | 0.<br>8 8<br>8 $\mu$<br>M | 2.<br>6 6<br>6 $\mu$<br>M | 8.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M |                                    |

【0 7 0 3】

【表 5 6 - 2】

|                |          |          |          |     |           |
|----------------|----------|----------|----------|-----|-----------|
| 7 8 0 2<br>5 4 | 5 7      | 4 3      | 3 0      | 1 0 | 0.<br>5   |
| 8 0 3 1<br>0 2 | 7 6      | 7 6      | 4 6      | 2 8 | 2.<br>4   |
| 8 0 3 1<br>2 3 | 1 0<br>3 | 1 1<br>0 | 6 0      | 3 0 | 4.<br>2   |
| 8 0 3 1<br>7 2 | 1 0<br>4 | 8 7      | 8 2      | 4 6 | 7.<br>3   |
| 8 0 3 1<br>7 7 | 1 3<br>8 | 9 8      | 7 2      | 4 1 | 5.<br>9   |
| 8 0 3 1<br>8 1 | 1 4<br>2 | 8 4      | 8 6      | 5 0 | 8.<br>0   |
| 8 0 3 2<br>7 2 | 1 0<br>5 | 9 4      | 6 8      | 4 7 | 6.<br>6   |
| 8 0 3 2<br>8 5 | 8 7      | 8 0      | 5 6      | 3 8 | 4.<br>1   |
| 8 0 3 3<br>5 9 | 1 0<br>2 | 8 1      | 1 0<br>5 | 6 9 | n/<br>a * |
| 8 0 3 3<br>8 6 | 8 1      | 6 5      | 2 8      | 2 4 | 1.<br>4   |
| 8 0 3 4<br>3 6 | 1 1<br>6 | 9 7      | 5 9      | 8 1 | n/<br>a * |
| 8 0 3 4<br>7 0 | 6 0      | 6 1      | 2 5      | 4 4 | 1.<br>1   |
| 8 0 3 5<br>0 3 | 7 1      | 5 0      | 6 1      | 5 0 | 8.<br>4   |
| 8 0 3 5<br>1 7 | 7 5      | 4 8      | 5 8      | 2 2 | 1.<br>7   |
| 8 0 3 5<br>1 9 | 8 0      | 5 9      | 4 3      | 5 2 | 3.<br>9   |
| 8 0 3 5<br>7 1 | 6 5      | 5 7      | 3 6      | 2 6 | 1.<br>1   |
| 8 0 3 5<br>9 5 | 6 6      | 6 2      | 3 4      | 2 5 | 1.<br>2   |
| 8 0 3 6<br>0 3 | 8 6      | 6 5      | 5 9      | 2 9 | 3.<br>0   |
| 8 0 3 6<br>0 4 | 5 0      | 3 2      | 5 2      | 2 2 | 0.<br>2   |

\* I C<sub>50</sub>値は計算できず

【0 7 0 4】

10

20

30

40

50

## 【表 5 7 - 1】

表 5 7

SH-SY5Y細胞中のヒトLRKK2発現の用量依存性低減

| 化合物番号  | LRKK2発現（対照％）  |               |               |               | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------|
|        | 0.296 $\mu$ M | 0.888 $\mu$ M | 2.666 $\mu$ M | 8.000 $\mu$ M |                                |
| 780254 | 54            | 45            | 18            | 22            | 0.4                            |
| 780620 | 120           | 87            | 77            | 37            | 5.7                            |
| 780624 | 133           | 66            | 38            | 62            | 5.5                            |
| 803541 | 110           | 86            | 40            | 16            | 2.3                            |
| 803628 | 140           | 77            | 57            | 15            | 3.0                            |
| 803629 | 78            | 31            | 40            | 15            | 0.8                            |
| 803640 | 116           | 125           | 81            | 39            | 6.4                            |
| 803645 | 123           | 117           | 59            | 33            | 4.5                            |
| 803665 | 154           | 121           | 68            | 48            | 6.8                            |
| 803680 | 87            | 71            | 39            | 27            | 2.1                            |
| 803682 | 94            | 64            | 31            | 17            | 1.5                            |
| 803686 | 79            | 69            | 54            | 21            | 2.3                            |
| 803744 | 85            | 50            | 29            | 20            | 1.1                            |
| 803745 | 91            | 75            | 55            | 24            | 2.9                            |
| 803769 | 60            | 79            | 48            | 19            | 1.9                            |
| 803770 | 43            | 38            | 25            | 5             | 0.2                            |

## 【0705】

10

20

30

40

50

【表 5 7 - 2】

|                |     |     |     |     |         |
|----------------|-----|-----|-----|-----|---------|
| 8 0 3 7<br>7 1 | 4 9 | 4 7 | 2 0 | 1 1 | 0.<br>4 |
| 8 0 3 7<br>7 3 | 7 3 | 5 4 | 2 8 | 2 8 | 1.<br>1 |
| 8 0 3 7<br>8 2 | 7 5 | 6 1 | 2 2 | 1 6 | 1.<br>1 |

10

## 【0 7 0 6】

実施例 8：インビトロ、複数回投与でのヒト L R R K 2 RNA 発現への混合されたヌクレオシド間結合を有する 5 - 1 0 - 5 M O E ギャップマーの効果

上記実施例 4 から選択された修飾されたオリゴヌクレオチドを、S H - S Y 5 Y 細胞中様々な用量で試験した。以下の表に指定されるように、細胞を 1 ウェルあたり 2 0 , 0 0 0 個の細胞の密度で播種し、0 . 4 4 4、1 . 3 3 3、4 . 0 0 0、及び 1 2 . 0 0 0  $\mu$  M 濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドで電気穿孔法を使用してトランスフェクトした。約 2 4 時間の治療期間後、全 RNA を、細胞から単離し、L R R K 2 RNA レベルを、定量的リアルタイム P C R によって測定した。ヒト L R R K 2 プライマープローブセット R T S 3 1 3 2（本明細書の実施例 2 に記載される）を使用して、RNA レベルを測定した。R I B O G R E E N（登録商標）によって測定されるように、全 RNA 含量に従って L R R K 2 RNA レベルを調節した。処置されていない対照細胞に対する L R R K 2 RNA レベルのパーセントとして、以下の表に結果を表す。以下の表に示されるように、L R R K 2 RNA レベルは、修飾されたオリゴヌクレオチド治療細胞において用量依存的様式で低減された。I C 5 0 を、P r i s m 6 ソフトウェアを使用して「log（阻害剤）対応答 - 可変スロープ（4 パラメータ）」式を使用して計算した。

20

## 【0 7 0 7】

30

40

50

## 【表 5 8 - 1】

表 5 8

SH-SY5Y細胞中のヒトLRKK2発現の用量依存性低減

| 化合物番号      | LRKK2発現（対照％）             |                          |                          |                               | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|            | 0.<br>44<br>4 $\mu$<br>M | 1.<br>33<br>3 $\mu$<br>M | 4.<br>00<br>0 $\mu$<br>M | 1<br>2.<br>00<br>0 $\mu$<br>M |                                |
| 7802<br>41 | 57                       | 29                       | 9                        | 3                             | 0.<br>6                        |
| 8760<br>32 | 80                       | 56                       | 25                       | 12                            | 1.<br>6                        |
| 8760<br>33 | 65                       | 45                       | 45                       | 8                             | 1.<br>3                        |
| 8760<br>35 | 65                       | 59                       | 35                       | 17                            | 1.<br>6                        |
| 8762<br>00 | 10<br>5                  | 49                       | 29                       | 17                            | 1.<br>9                        |
| 8762<br>01 | 83                       | 84                       | 45                       | 22                            | 3.<br>8                        |
| 8762<br>04 | 58                       | 38                       | 22                       | 14                            | 0.<br>7                        |
| 8762<br>24 | 74                       | 48                       | 41                       | 15                            | 1.<br>6                        |
| 8762<br>74 | 70                       | 48                       | 26                       | 16                            | 1.<br>2                        |
| 8762<br>98 | 60                       | 47                       | 42                       | 28                            | 1.<br>2                        |
| 8766<br>11 | 71                       | 52                       | 27                       | 16                            | 1.<br>4                        |
| 8766<br>83 | 79                       | 58                       | 23                       | 27                            | 1.<br>8                        |

## 【0708】

10

20

30

40

50



【表 5 8 - 2】

|                |          |     |     |     |         |
|----------------|----------|-----|-----|-----|---------|
| 8 7 6 7<br>0 6 | 8 0      | 5 7 | 4 3 | 1 7 | 2.<br>2 |
| 8 7 6 8<br>5 0 | 8 9      | 6 4 | 3 7 | 1 6 | 2.<br>4 |
| 8 7 6 8<br>9 9 | 4 2      | 2 9 | 1 8 | 9   | 0.<br>3 |
| 8 7 7 1<br>1 3 | 5 3      | 4 4 | 3 4 | 1 0 | 0.<br>7 |
| 8 7 7 1<br>6 0 | 8 8      | 5 7 | 2 9 | 1 4 | 1.<br>9 |
| 8 7 7 2<br>3 9 | 1 1<br>5 | 9 3 | 5 9 | 3 1 | 6.<br>1 |
| 8 7 7 7<br>2 2 | 7 2      | 4 3 | 3 8 | 2 8 | 1.<br>5 |

10

【0 7 0 9】

【表 5 9 - 1】

20

表 5 9

SH-SY5Y細胞中のヒトLRRK2発現の用量依存性低減

| 化合物番号          | LRRK2発現（対照％）              |                           |                           |                                | I C <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|                | 0.<br>4 4<br>4 $\mu$<br>M | 1.<br>3 3<br>3 $\mu$<br>M | 4.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M | 1<br>2.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M |                                 |
| 7 8 0 2<br>4 1 | 5 4                       | 3 7                       | 4 1                       | 1 9                            | n/<br>a *                       |
| 8 0 3 6<br>2 9 | 9 0                       | 6 0                       | 3 1                       | 3 1                            | 2.<br>5                         |
| 8 7 6 0<br>6 2 | 6 2                       | 3 8                       | 1 6                       | 7                              | 0.<br>8                         |
| 8 7 6 0<br>8 4 | 1 1<br>4                  | 8 9                       | 4 2                       | 1 8                            | 3.<br>7                         |
| 8 7 6 1<br>0 9 | 8 4                       | 5 8                       | 5 9                       | 4 0                            | 5.<br>6                         |
| 8 7 6 1<br>5 6 | 8 0                       | 6 8                       | 2 8                       | 3 1                            | 2.<br>5                         |
| 8 7 6 1<br>8 0 | 7 9                       | 5 3                       | 4 1                       | 1 5                            | 1.<br>9                         |
| 8 7 6 1<br>8 1 | 7 3                       | 5 1                       | 3 1                       | 3 3                            | 1.<br>7                         |

30

40

【0 7 1 0】

50

【表 5 9 - 2】

|                |     |     |     |     |         |
|----------------|-----|-----|-----|-----|---------|
| 8 7 6 2<br>7 6 | 9 3 | 5 1 | 1 9 | 1 1 | 1.<br>5 |
| 8 7 6 3<br>0 1 | 5 5 | 4 1 | 3 2 | 7   | 0.<br>7 |
| 8 7 6 3<br>0 2 | 4 7 | 2 5 | 2 1 | 7   | 0.<br>3 |
| 8 7 6 3<br>2 6 | 6 6 | 5 0 | 3 5 | 1 2 | 1.<br>3 |
| 8 7 6 9<br>0 0 | 6 3 | 4 2 | 2 1 | 1 3 | 0.<br>9 |
| 8 7 6 9<br>0 1 | 6 3 | 5 6 | 3 6 | 2 9 | 1.<br>6 |
| 8 7 7 0<br>6 8 | 6 6 | 4 2 | 1 7 | 5   | 0.<br>9 |
| 8 7 7 2<br>9 2 | 5 3 | 3 4 | 1 6 | 2 8 | 0.<br>4 |
| 8 7 7 3<br>6 4 | 7 1 | 5 3 | 2 8 | 3 1 | 1.<br>6 |
| 8 7 7 3<br>8 8 | 5 7 | 5 6 | 3 4 | 3 7 | 1.<br>3 |
| 8 7 7 7<br>4 8 | 7 1 | 5 8 | 4 0 | 2 4 | 2.<br>0 |

\* I C<sub>50</sub>値は計算できず

【0 7 1 1】

【表 6 0 - 1】

表 6 0

SH-SY5Y細胞中のヒトLRKK2発現の用量依存性低減

| 化合物番号          | LRKK2発現（対照％）              |                           |                           |                                | I C <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|                | 0.<br>4 4<br>4 $\mu$<br>M | 1.<br>3 3<br>3 $\mu$<br>M | 4.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M | 1<br>2.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M |                                 |
| 7 8 0 2<br>4 1 | 8 7                       | 3 5                       | 2 2                       | 1 4                            | 1.<br>2                         |
| 8 7 6 0<br>3 8 | 6 8                       | 3 9                       | 4 0                       | 3 2                            | 1.<br>3                         |
| 8 7 6 0<br>4 1 | 7 8                       | 6 0                       | 3 1                       | 2 3                            | 2.<br>0                         |
| 8 7 6 0        | 5 2                       | 3 4                       | 2 5                       | 1 2                            | 0.                              |

【0 7 1 2】

【表 6 0 - 2】

|                |     |     |     |     |         |
|----------------|-----|-----|-----|-----|---------|
| 4 2            |     |     |     |     | 5       |
| 8 7 6 0<br>8 8 | 7 7 | 6 1 | 5 6 | 2 0 | 3.<br>1 |
| 8 7 6 0<br>8 9 | 8 0 | 7 6 | 4 8 | 1 5 | 3.<br>2 |
| 8 7 6 0<br>9 0 | 7 3 | 5 3 | 3 8 | 2 2 | 1.<br>8 |
| 8 7 6 1<br>8 5 | 5 5 | 5 2 | 3 2 | 1 5 | 0.<br>9 |
| 8 7 6 1<br>8 6 | 5 2 | 3 3 | 2 3 | 1 1 | 0.<br>5 |
| 8 7 6 2<br>8 2 | 5 3 | 3 5 | 2 5 | 1 1 | 0.<br>5 |
| 8 7 6 3<br>2 8 | 7 9 | 6 0 | 2 5 | 1 5 | 1.<br>7 |
| 8 7 6 4<br>0 1 | 8 3 | 6 0 | 5 2 | 4 2 | 5.<br>1 |
| 8 7 6 5<br>1 8 | 7 5 | 7 5 | 3 9 | 2 2 | 2.<br>8 |
| 8 7 6 7<br>1 3 | 6 1 | 5 9 | 5 0 | 1 9 | 1.<br>9 |
| 8 7 6 9<br>0 5 | 7 5 | 5 8 | 4 2 | 2 5 | 2.<br>3 |
| 8 7 7 0<br>9 8 | 8 2 | 5 4 | 3 4 | 2 4 | 2.<br>0 |
| 8 7 7 1<br>7 0 | 7 1 | 6 0 | 3 5 | 2 4 | 1.<br>9 |
| 8 7 7 3<br>9 2 | 6 8 | 4 8 | 3 1 | 2 3 | 1.<br>3 |
| 8 7 7 7<br>5 3 | 6 7 | 5 5 | 2 6 | 2 2 | 1.<br>4 |

10

20

30

【0 7 1 3】

【表 6 1 - 1】

表 6 1

SH-SY5Y細胞中のヒトLRKK2発現の用量依存性低減

| 化合物番号 | LRKK2発現（対照％） |         |         |         | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|-------|--------------|---------|---------|---------|--------------------------------|
|       | 0.           | 1.      | 4.      | 1       |                                |
|       | 4 4          | 3 3     | 0 0     | 2.      |                                |
|       | 4 $\mu$      | 3 $\mu$ | 0 $\mu$ | 0 0     |                                |
|       | M            | M       | M       | 0 $\mu$ |                                |

40

【0 7 1 4】

50

【表 6 1 - 2】

|                |     |     |     | M   |           |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----------|
| 7 8 0 2<br>4 1 | 7 0 | 4 4 | 3 9 | 1 8 | 1.<br>4   |
| 8 7 6 0<br>1 9 | 6 7 | 4 5 | 2 8 | 1 1 | 1.<br>1   |
| 8 7 6 0<br>2 0 | 6 7 | 5 5 | 4 9 | 2 5 | 2.<br>2   |
| 8 7 6 0<br>6 6 | 6 0 | 6 2 | 3 6 | 1 9 | 1.<br>5   |
| 8 7 6 1<br>3 9 | 7 8 | 3 7 | 3 9 | 1 0 | 1.<br>3   |
| 8 7 6 1<br>4 0 | 8 0 | 4 7 | 3 6 | 1 4 | 1.<br>6   |
| 8 7 6 2<br>5 5 | 7 2 | 3 9 | 3 3 | 2 7 | 1.<br>2   |
| 8 7 6 2<br>6 0 | 7 0 | 4 6 | 2 2 | 2 9 | 1.<br>2   |
| 8 7 6 2<br>6 1 | 3 3 | 2 5 | 1 8 | 4   | n/<br>a * |
| 8 7 6 2<br>8 3 | 7 5 | 6 0 | 2 9 | 1 3 | 1.<br>7   |
| 8 7 6 2<br>8 4 | 4 8 | 3 5 | 3 5 | 1 8 | n/<br>a * |
| 8 7 6 3<br>0 3 | 4 8 | 2 1 | 3 2 | 2   | 0.<br>3   |
| 8 7 6 4<br>9 9 | 6 6 | 7 2 | 4 2 | 2 6 | 2.<br>7   |
| 8 7 6 7<br>3 5 | 6 7 | 4 3 | 2 8 | 7   | 1.<br>0   |
| 8 7 6 9<br>2 7 | 6 3 | 4 2 | 3 7 | 4 1 | 1.<br>2   |
| 8 7 7 1<br>1 9 | 6 1 | 3 1 | 3 5 | 4   | 0.<br>7   |
| 8 7 7 2<br>4 6 | 7 8 | 5 8 | 4 3 | 3 4 | 2.<br>9   |
| 8 7 7 3<br>7 0 | 6 9 | 5 8 | 4 6 | 4 0 | 3.<br>3   |
| 8 7 7 6<br>3 5 | 7 7 | 8 2 | 4 6 | 2 4 | 3.<br>7   |

\* I C<sub>50</sub>値は計算できず

【0 7 1 5】

10

20

30

40

50

## 【表 6 2 - 1】

表 6 2

SH-SY5Y細胞中のヒトLRKK2発現の用量依存性低減

| 化合物番号      | LRKK2発現（対照％）             |                          |                          |                               | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|            | 0.<br>44<br>4 $\mu$<br>M | 1.<br>33<br>3 $\mu$<br>M | 4.<br>00<br>0 $\mu$<br>M | 1<br>2.<br>00<br>0 $\mu$<br>M |                                |
| 7802<br>41 | 62                       | 42                       | 16                       | 23                            | 0.<br>8                        |
| 7806<br>24 | 70                       | 37                       | 21                       | 6                             | 0.<br>9                        |
| 8036<br>40 | 80                       | 34                       | 53                       | 43                            | 3.<br>0                        |
| 8761<br>41 | 66                       | 50                       | 30                       | 17                            | 1.<br>2                        |
| 8761<br>43 | 70                       | 55                       | 38                       | 29                            | 1.<br>9                        |
| 8761<br>65 | 11<br>0                  | 74                       | 54                       | 18                            | 4.<br>1                        |
| 8761<br>66 | 64                       | 53                       | 34                       | 27                            | 1.<br>4                        |
| 8761<br>89 | 62                       | 33                       | 24                       | 22                            | 0.<br>7                        |
| 8761<br>90 | 44                       | 27                       | 34                       | 10                            | 0.<br>2                        |
| 8762<br>13 | 71                       | 50                       | 37                       | 12                            | 1.<br>5                        |
| 8762<br>37 | 52                       | 41                       | 20                       | 15                            | 0.<br>6                        |
| 8762<br>62 | 59                       | 37                       | 21                       | 13                            | 0.<br>7                        |
| 8762<br>63 | 61                       | 36                       | 36                       | 23                            | 0.<br>8                        |
| 8762<br>85 | 68                       | 62                       | 31                       | 23                            | 1.<br>8                        |
| 8762<br>86 | 69                       | 67                       | 33                       | 21                            | 2.<br>0                        |
| 8766       | 94                       | 59                       | 47                       | 17                            | 2.                             |

## 【0716】

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 2】

|                |     |     |     |     |         |
|----------------|-----|-----|-----|-----|---------|
| 4 5            |     |     |     |     | 8       |
| 8 7 6 7<br>6 6 | 6 7 | 3 7 | 2 6 | 1 3 | 0.<br>9 |
| 8 7 6 7<br>9 0 | 5 8 | 4 1 | 3 3 | 1 3 | 0.<br>8 |
| 8 7 7 2<br>2 2 | 6 8 | 4 8 | 3 2 | 2 0 | 1.<br>3 |

10

【0 7 1 7】

【表 6 3 - 1】

表 6 3

SH-SY5Y細胞中のヒトLRKK2発現の用量依存性低減

| 化合物番号          | LRKK2発現（対照％）              |                           |                           |                                | I C<br>50<br>( $\mu$<br>M) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|
|                | 0.<br>4 4<br>4 $\mu$<br>M | 1.<br>3 3<br>3 $\mu$<br>M | 4.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M | 1<br>2.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M |                            |
| 7 8 0 2<br>4 1 | 7 1                       | 5 4                       | 4 1                       | 2 7                            | 2.<br>0                    |
| 8 7 6 0<br>7 2 | 7 3                       | 5 7                       | 4 0                       | 2 9                            | 2.<br>2                    |
| 8 7 6 0<br>7 3 | 7 2                       | 5 2                       | 2 4                       | 2 5                            | 1.<br>4                    |
| 8 7 6 0<br>9 5 | 1 0<br>1                  | 8 0                       | 6 1                       | 3 1                            | 5.<br>8                    |
| 8 7 6 0<br>9 7 | 5 5                       | 4 4                       | 4 2                       | 2 4                            | n/<br>a *                  |
| 8 7 6 1<br>6 8 | 6 4                       | 4 5                       | 2 1                       | 9                              | 0.<br>9                    |
| 8 7 6 2<br>1 5 | 8 8                       | 6 2                       | 3 7                       | 1 3                            | 2.<br>3                    |
| 8 7 6 2<br>8 8 | 7 5                       | 6 2                       | 2 8                       | 6                              | 1.<br>7                    |
| 8 7 6 2<br>8 9 | 7 3                       | 6 5                       | 4 1                       | 2 0                            | 2.<br>3                    |
| 8 7 6 3<br>3 5 | 7 7                       | 7 5                       | 4 3                       | 2 5                            | 3.<br>2                    |
| 8 7 6 5<br>2 7 | 9 0                       | 7 3                       | 4 1                       | 2 1                            | 3.<br>1                    |
| 8 7 6 7        | 7 8                       | 6 7                       | 4 1                       | 3 1                            | 1.                         |

20

30

40

【0 7 1 8】

50

【表 6 3 - 2】

|                |     |     |     |     |         |
|----------------|-----|-----|-----|-----|---------|
| 6 9            |     |     |     |     | 5       |
| 8 7 7 1<br>7 6 | 7 5 | 5 5 | 4 1 | 7   | 1.<br>8 |
| 8 7 7 3<br>0 3 | 6 1 | 4 5 | 2 3 | 1 9 | 0.<br>8 |
| 8 7 7 3<br>2 8 | 6 4 | 3 8 | 2 7 | 1 2 | 0.<br>9 |
| 8 7 7 3<br>7 5 | 8 2 | 6 8 | 4 7 | 2 8 | 3.<br>5 |
| 8 7 7 6<br>1 5 | 5 8 | 6 1 | 3 3 | 2 1 | 1.<br>4 |
| 8 7 7 6<br>1 6 | 7 5 | 5 0 | 2 5 | 1 9 | 1.<br>4 |
| 8 7 7 8<br>0 6 | 8 3 | 7 6 | 5 0 | 2 6 | 4.<br>0 |

\* I C<sub>50</sub>値は計算できず

【0 7 1 9】

【表 6 4 - 1】

表 6 4

SH-SY5Y細胞中のヒトLRKK2発現の用量依存性低減

| 化合物番号          | LRKK2発現 (対照%)             |                           |                           |                                | I C <sub>50</sub><br>( $\mu$<br>M) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
|                | 0.<br>4 4<br>4 $\mu$<br>M | 1.<br>3 3<br>3 $\mu$<br>M | 4.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M | 1<br>2.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M |                                    |
| 7 8 0 2<br>4 1 | 6 6                       | 5 3                       | 2 9                       | 2 4                            | 1.<br>4                            |
| 8 7 6 0<br>5 0 | 8 3                       | 5 8                       | 5 2                       | 1 7                            | 2.<br>8                            |
| 8 7 6 0<br>5 2 | 7 2                       | 4 8                       | 5 3                       | 1 7                            | 2.<br>0                            |
| 8 7 6 0<br>5 3 | 7 5                       | 4 7                       | 3 6                       | 2 0                            | 1.<br>6                            |
| 8 7 6 0<br>9 8 | 9 5                       | 5 9                       | 3 8                       | 1 6                            | 2.<br>4                            |
| 8 7 6 1<br>4 9 | 7 1                       | 5 2                       | 2 8                       | 2 0                            | 1.<br>4                            |
| 8 7 6 2<br>1 8 | 7 9                       | 6 1                       | 4 4                       | 1 7                            | 2.<br>4                            |

【0 7 2 0】

【表 6 4 - 2】

|                |     |     |     |     |         |
|----------------|-----|-----|-----|-----|---------|
| 8 7 6 2<br>2 0 | 6 8 | 4 3 | 3 9 | 1 8 | 1.<br>3 |
| 8 7 6 2<br>2 1 | 4 8 | 2 9 | 1 6 | 9   | 0.<br>4 |
| 8 7 6 2<br>9 3 | 7 2 | 5 4 | 2 1 | 1 7 | 1.<br>3 |
| 8 7 6 3<br>3 7 | 8 5 | 9 0 | 5 9 | 1 9 | 4.<br>9 |
| 8 7 6 3<br>6 2 | 8 6 | 7 3 | 5 4 | 2 6 | 4.<br>2 |
| 8 7 6 3<br>8 5 | 8 1 | 6 2 | 3 6 | 2 0 | 2.<br>3 |
| 8 7 6 6<br>0 4 | 4 8 | 2 7 | 2 3 | 1 6 | 0.<br>3 |
| 8 7 6 7<br>2 5 | 6 6 | 5 0 | 3 9 | 3 5 | 1.<br>7 |
| 8 7 6 8<br>9 0 | 7 6 | 5 7 | 3 7 | 2 1 | 2.<br>0 |
| 8 7 7 1<br>5 6 | 8 0 | 5 8 | 4 4 | 2 8 | 2.<br>7 |
| 8 7 7 3<br>5 5 | 7 1 | 4 6 | 4 2 | 1 4 | 1.<br>5 |
| 8 7 7 3<br>5 6 | 4 9 | 4 1 | 2 4 | 2 9 | 0.<br>3 |

10

20

【 0 7 2 1】

30

【表 6 5 - 1】

表 6 5

S H - S Y 5 Y 細胞中のヒト L R R K 2 発現の用量依存性低減

| 化合物番号          | L R R K 2 発現 (対照%)        |                           |                           |                                | I C <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|                | 0.<br>4 4<br>4 $\mu$<br>M | 1.<br>3 3<br>3 $\mu$<br>M | 4.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M | 1<br>2.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M |                                 |
| 7 8 0 2<br>4 1 | 7 5                       | 6 2                       | 4 2                       | 1 5                            | 2.<br>2                         |
| 8 7 6 0<br>2 7 | 8 7                       | 7 6                       | 7 4                       | 5 4                            | n/<br>a *                       |
| 8 7 6 0        | 7 5                       | 6 0                       | 4 4                       | 1 8                            | 2.                              |

40

【 0 7 2 2】

50



【表 6 5 - 2】

|                |          |     |     |     |         |
|----------------|----------|-----|-----|-----|---------|
| 3 0            |          |     |     |     | 3       |
| 8 7 6 0<br>3 1 | 6 9      | 4 4 | 4 3 | 1 3 | 1.<br>4 |
| 8 7 6 1<br>2 3 | 6 8      | 4 8 | 2 8 | 2 7 | 1.<br>3 |
| 8 7 6 1<br>5 0 | 8 2      | 5 5 | 4 8 | 2 7 | 2.<br>8 |
| 8 7 6 1<br>9 5 | 7 7      | 5 1 | 3 1 | 4 5 | 2.<br>4 |
| 8 7 6 2<br>1 9 | 7 7      | 6 5 | 4 6 | 2 4 | 2.<br>9 |
| 8 7 6 2<br>2 2 | 1 0<br>2 | 6 8 | 5 4 | 2 1 | 3.<br>9 |
| 8 7 6 2<br>2 3 | 7 4      | 5 8 | 4 1 | 1 6 | 2.<br>0 |
| 8 7 6 2<br>9 4 | 4 4      | 2 5 | 1 6 | 1 0 | 0.<br>3 |
| 8 7 6 2<br>9 5 | 7 1      | 4 8 | 5 1 | 3 6 | 2.<br>7 |
| 8 7 6 3<br>1 5 | 7 5      | 5 8 | 4 6 | 4 1 | 3.<br>7 |
| 8 7 7 1<br>3 1 | 8 3      | 6 7 | 4 3 | 2 3 | 2.<br>9 |
| 8 7 7 1<br>5 9 | 6 8      | 5 9 | 4 1 | 2 4 | 2.<br>0 |
| 8 7 7 1<br>8 2 | 1 0<br>4 | 8 8 | 7 0 | 1 9 | 5.<br>9 |
| 8 7 7 3<br>3 4 | 9 3      | 8 7 | 5 1 | 2 2 | 4.<br>4 |
| 8 7 7 3<br>5 7 | 9 7      | 8 4 | 5 1 | 2 5 | 4.<br>5 |
| 8 7 7 7<br>1 8 | 7 3      | 5 7 | 5 1 | 3 2 | 3.<br>0 |

\* I C<sub>50</sub>値は計算できず

【0 7 2 3】

10

20

30

40

50

## 【表 6 6 - 1】

表 6 6

SH-SY5Y細胞中のヒトLRKK2発現の用量依存性低減

| 化合物番号      | LRKK2発現（対照％）             |                          |                          |                               | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|            | 0.<br>44<br>4 $\mu$<br>M | 1.<br>33<br>3 $\mu$<br>M | 4.<br>00<br>0 $\mu$<br>M | 1<br>2.<br>00<br>0 $\mu$<br>M |                                |
| 7802<br>41 | 63                       | 36                       | 24                       | 23                            | 0.<br>8                        |
| 8036<br>27 | 76                       | 52                       | 30                       | 10                            | 1.<br>4                        |
| 8760<br>08 | 59                       | 56                       | 33                       | 31                            | 1.<br>3                        |
| 8760<br>11 | 90                       | 66                       | 45                       | 29                            | 3.<br>4                        |
| 8760<br>34 | 10<br>2                  | 67                       | 39                       | 28                            | 3.<br>2                        |
| 8760<br>81 | 80                       | 69                       | 56                       | 29                            | 4.<br>2                        |
| 8761<br>06 | 64                       | 43                       | 31                       | 23                            | 1.<br>0                        |
| 8762<br>03 | 60                       | 40                       | 23                       | 7                             | 0.<br>8                        |
| 8762<br>25 | 77                       | 54                       | 41                       | 32                            | 2.<br>4                        |
| 8762<br>49 | 81                       | 69                       | 37                       | 33                            | 3.<br>1                        |
| 8763<br>21 | 74                       | 63                       | 43                       | 21                            | 2.<br>4                        |
| 8765<br>40 | 90                       | 69                       | 44                       | 22                            | 3.<br>1                        |
| 8767<br>04 | 83                       | 73                       | 49                       | 47                            | 6.<br>8                        |
| 8767<br>31 | 70                       | 49                       | 39                       | 40                            | 2.<br>1                        |
| 8770<br>88 | 77                       | 61                       | 38                       | 31                            | 2.<br>6                        |
| 8771       | 65                       | 52                       | 28                       | 17                            | 1.                             |

## 【0724】

10

20

30

40

50

【表 6 6 - 2】

|                |     |     |     |     |         |
|----------------|-----|-----|-----|-----|---------|
| 1 2            |     |     |     |     | 2       |
| 8 7 7 1<br>6 1 | 9 1 | 6 1 | 6 2 | 1 9 | 3.<br>8 |
| 8 7 7 2<br>8 9 | 7 3 | 5 5 | 3 4 | 2 0 | 1.<br>7 |
| 8 7 7 3<br>3 7 | 7 1 | 5 7 | 3 1 | 2 2 | 1.<br>7 |

10

【0 7 2 5】

【表 6 7 - 1】

表 6 7

SH-SY5Y細胞中のヒトLRKK2発現の用量依存性低減

| 化合物番号          | LRKK2発現（対照％）              |                           |                           |                                | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                | 0.<br>4 4<br>4 $\mu$<br>M | 1.<br>3 3<br>3 $\mu$<br>M | 4.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M | 1<br>2.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M |                                |
| 7 8 0 2<br>4 1 | 5 0                       | 1 0<br>7                  | 2 0                       | 6                              | n/<br>a *                      |
| 8 7 6 0<br>1 5 | 8 9                       | 6 3                       | 4 6                       | 3 5                            | 3.<br>8                        |
| 8 7 6 0<br>3 9 | 6 4                       | 5 2                       | 3 0                       | 2 9                            | 1.<br>3                        |
| 8 7 6 0<br>4 3 | 5 6                       | 4 1                       | 2 0                       | 6                              | 0.<br>7                        |
| 8 7 6 0<br>9 1 | 9 0                       | 5 9                       | 3 0                       | 2 0                            | 2.<br>1                        |
| 8 7 6 0<br>9 2 | 7 2                       | 4 9                       | 3 3                       | 2 1                            | 1.<br>5                        |
| 8 7 6 0<br>9 3 | 5 8                       | 9 7                       | 3 1                       | 2 7                            | 3.<br>1                        |
| 8 7 6 1<br>8 7 | 7 5                       | 5 5                       | 4 7                       | 2 1                            | 2.<br>2                        |
| 8 7 6 2<br>3 5 | 7 2                       | 5 1                       | 2 8                       | 2 0                            | 1.<br>4                        |
| 8 7 6 3<br>8 0 | 8 6                       | 5 7                       | 4 1                       | 2 7                            | 2.<br>6                        |
| 8 7 6 6<br>3 9 | 7 6                       | 6 2                       | 4 2                       | 3 5                            | 3.<br>0                        |
| 8 7 6 6        | 7 5                       | 5 4                       | 3 1                       | 2 2                            | 1.                             |

20

30

40

【0 7 2 6】

50

【表 6 7 - 2】

|                |          |          |     |     |         |
|----------------|----------|----------|-----|-----|---------|
| 6 8            |          |          |     |     | 7       |
| 8 7 6 7<br>3 2 | 7 7      | 5 2      | 4 4 | 2 4 | 2.<br>2 |
| 8 7 6 7<br>4 1 | 7 5      | 1 1<br>3 | 4 6 | 5 1 | 9.<br>0 |
| 8 7 6 8<br>5 2 | 7 0      | 5 3      | 3 8 | 2 8 | 1.<br>8 |
| 8 7 7 1<br>7 1 | 5 7      | 3 9      | 3 2 | 2 6 | 0.<br>7 |
| 8 7 7 3<br>9 5 | 6 2      | 3 5      | 2 2 | 2 6 | 0.<br>7 |
| 8 7 7 3<br>9 6 | 7 7      | 4 2      | 3 2 | 7   | 1.<br>2 |
| 8 7 7 5<br>8 7 | 1 0<br>8 | 8 3      | 4 8 | 4 6 | 6.<br>7 |

\* I C<sub>50</sub>値は計算できず

【0 7 2 7】

【表 6 8 - 1】

表 6 8

S H - S Y 5 Y 細胞中のヒト L R R K 2 発現の用量依存性低減

| 化合物番号          | L R R K 2 発現 (対照%)        |                           |                           |                                | I C <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|                | 0.<br>4 4<br>4 $\mu$<br>M | 1.<br>3 3<br>3 $\mu$<br>M | 4.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M | 1<br>2.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M |                                 |
| 7 8 0 2<br>4 1 | 5 2                       | 3 6                       | 3 3                       | 1 1                            | 0.<br>5                         |
| 8 7 6 1<br>1 9 | 8 0                       | 6 7                       | 4 2                       | 2 2                            | 2.<br>8                         |
| 8 7 6 1<br>6 9 | 6 4                       | 5 0                       | 3 4                       | 2 6                            | 1.<br>3                         |
| 8 7 6 2<br>3 9 | 7 1                       | 4 4                       | 2 9                       | 2 3                            | 1.<br>2                         |
| 8 7 6 2<br>8 7 | 5 5                       | 4 1                       | 2 9                       | 2 3                            | 0.<br>6                         |
| 8 7 6 3<br>3 4 | 6 4                       | 5 1                       | 4 4                       | 3 7                            | 2.<br>0                         |
| 8 7 6 5<br>2 8 | 8 3                       | 4 9                       | 3 1                       | 1 9                            | 1.<br>7                         |

【0 7 2 8】

【表 6 8 - 2】

|                |     |     |     |     |         |
|----------------|-----|-----|-----|-----|---------|
| 8 7 6 6<br>4 9 | 7 8 | 6 0 | 3 7 | 3 2 | 2.<br>5 |
| 8 7 6 6<br>9 4 | 6 6 | 4 8 | 3 2 | 2 6 | 1.<br>3 |
| 8 7 6 9<br>1 2 | 6 8 | 4 8 | 2 5 | 3 0 | 1.<br>2 |
| 8 7 6 9<br>6 0 | 5 2 | 3 2 | 2 6 | 8   | 0.<br>5 |
| 8 7 7 1<br>0 2 | 6 7 | 4 8 | 3 0 | 3 2 | 1.<br>3 |
| 8 7 7 1<br>2 8 | 6 6 | 5 3 | 3 5 | 3 0 | 1.<br>6 |
| 8 7 7 1<br>9 8 | 7 3 | 5 2 | 3 5 | 1 7 | 1.<br>6 |
| 8 7 7 2<br>5 2 | 7 5 | 7 3 | 3 4 | 3 1 | 2.<br>9 |
| 8 7 7 3<br>2 6 | 5 0 | 4 0 | 3 3 | 1 2 | 0.<br>5 |
| 8 7 7 3<br>2 7 | 7 8 | 5 3 | 2 7 | 2 5 | 1.<br>7 |
| 8 7 7 3<br>4 9 | 4 7 | 4 1 | 3 3 | 2 4 | 0.<br>3 |
| 8 7 7 4<br>9 3 | 8 8 | 7 5 | 4 4 | 3 7 | 0.<br>4 |

10

20

【0 7 2 9】

30

【表 6 9 - 1】

表 6 9

SH-SY5Y細胞中のヒトLRKK2発現の用量依存性低減

| 化合物番号          | LRKK2発現（対照％）              |                           |                           |                                | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                | 0.<br>4 4<br>4 $\mu$<br>M | 1.<br>3 3<br>3 $\mu$<br>M | 4.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M | 1<br>2.<br>0 0<br>0 $\mu$<br>M |                                |
| 7 8 0 2<br>4 1 | 6 3                       | 3 4                       | 2 5                       | 9                              | 0.<br>8                        |
| 8 0 3 6<br>4 3 | 4 9                       | 5 9                       | 5 4                       | 3 2                            | 1.<br>7                        |
| 8 7 6 0<br>4 9 | 7 2                       | 4 9                       | 4 6                       | 2 0                            | 1.<br>8                        |

40

【0 7 3 0】

50

【表 6 9 - 2】

|                |          |     |     |     |         |
|----------------|----------|-----|-----|-----|---------|
| 8 7 6 0<br>7 4 | 5 4      | 3 2 | 2 8 | 7   | 0.<br>5 |
| 8 7 6 1<br>0 0 | 9 1      | 5 0 | 3 2 | 1 7 | 1.<br>9 |
| 8 7 6 1<br>2 4 | 6 1      | 3 7 | 1 7 | 2 3 | 0.<br>7 |
| 8 7 6 1<br>4 6 | 5 2      | 3 6 | 3 0 | 2 6 | 0.<br>4 |
| 8 7 6 1<br>7 0 | 7 8      | 4 8 | 4 1 | 2 5 | 1.<br>9 |
| 8 7 6 1<br>7 3 | 6 5      | 5 1 | 2 3 | 3 0 | 1.<br>2 |
| 8 7 6 2<br>4 4 | 7 1      | 5 2 | 2 9 | 3 1 | 1.<br>6 |
| 8 7 6 4<br>8 2 | 8 4      | 8 3 | 4 8 | 2 3 | 4.<br>0 |
| 8 7 6 5<br>5 3 | 7 9      | 5 4 | 3 2 | 2 3 | 1.<br>8 |
| 8 7 6 7<br>4 8 | 7 5      | 4 5 | 2 5 | 1 4 | 1.<br>2 |
| 8 7 6 8<br>2 1 | 8 3      | 6 4 | 4 0 | 2 6 | 2.<br>8 |
| 8 7 7 2<br>0 4 | 1 0<br>1 | 7 6 | 4 5 | 2 9 | 4.<br>1 |
| 8 7 7 3<br>0 5 | 6 3      | 4 1 | 2 8 | 1 7 | 0.<br>9 |
| 8 7 7 3<br>0 7 | 7 2      | 5 0 | 3 1 | 2 5 | 1.<br>5 |
| 8 7 7 4<br>9 6 | 7 1      | 5 9 | 3 4 | 2 4 | 1.<br>9 |
| 8 7 7 6<br>1 7 | 6 2      | 7 1 | 3 1 | 2 0 | 1.<br>8 |

10

20

30

【0 7 3 1】

40

50

## 【表 70-1】

表 70

SH-SY5Y細胞中のヒトLRKK2発現の用量依存性低減

| 化合物番号  | LRKK2発現 (対照%)     |                   |                   |                    | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|--------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------|
|        | 0.44<br>4 $\mu$ M | 1.33<br>3 $\mu$ M | 4.00<br>0 $\mu$ M | 12.00<br>0 $\mu$ M |                                |
| 780241 | 62                | 39                | 34                | 7                  | 0.9                            |
| 876054 | 72                | 74                | 42                | 27                 | 3.0                            |
| 876151 | 66                | 62                | 53                | 34                 | 3.5                            |
| 876175 | 95                | 48                | 36                | 29                 | 2.3                            |
| 876197 | 75                | 64                | 37                | 29                 | 2.5                            |
| 876318 | 68                | 58                | 39                | 16                 | 1.7                            |
| 876339 | 91                | 77                | 43                | 25                 | 3.6                            |
| 876414 | 77                | 52                | 48                | 25                 | 2.4                            |
| 876507 | 103               | 80                | 66                | 46                 | 9.2                            |
| 876607 | 79                | 57                | 43                | 25                 | 2.4                            |
| 876631 | 68                | 43                | 25                | 25                 | 1.1                            |
| 876727 | 93                | 79                | 59                | 32                 | 5.6                            |
| 876747 | 75                | 54                | 35                | 19                 | 1.8                            |
| 876867 | 71                | 54                | 25                | 13                 | 1.3                            |
| 877524 | 106               | 106               | 71                | 42                 | 9.0                            |
| 8775   | 75                | 59                | 36                | 28                 | 2.                             |

## 【0732】

10

20

30

40

50

【表 7 0 - 2】

|                |     |     |     |     |         |
|----------------|-----|-----|-----|-----|---------|
| 7 3            |     |     |     |     | 1       |
| 8 7 7 5<br>9 7 | 8 8 | 7 9 | 4 5 | 3 3 | 4.<br>3 |
| 8 7 7 6<br>4 4 | 9 4 | 6 7 | 4 1 | 4 5 | 4.<br>8 |
| 8 7 7 6<br>9 2 | 7 8 | 6 7 | 5 3 | 2 5 | 3.<br>5 |

10

## 【0 7 3 3】

実施例 9：ヒト L R R K 2 RNA と相補的な混合されたヌクレオシド間結合を有するギャップマーの設計

ヒト L R R K 2 核酸と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドを設計した。表 7 1 の修飾されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。ギャップマーは、2'-デオキシヌクレオシドを含む中心ギャップセグメントを有し、及び c E t ヌクレオシド及び／または 2'-MOE ヌクレオシドを含む 5' 末端及び 3' 末端の両方のウイングセグメントに隣接している。各ギャップマー全体の全てのシトシン残基は、5'-メチルシトシンである。ヌクレオシド間結合は、混合ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合である。配列及び化学表記法の列は、5'-メチルシトシン、糖化学、及びヌクレオシド間結合化学を含む配列を明記し、下付き文字「d」は、2'-デオキシリボース糖を表し、下付き文字「e」は、2'-MOE 修飾された糖を表し、下付き文字「k」は、c E t 修飾された糖を表し、下付き文字「o」は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合を表し、下付き文字「s」は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を表し、シトシン残基の前の「m」の下付き文字は、5'-メチルシトシンを示す。「開始部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である 5'-末端側ヌクレオシドを示す。「終結部位」は、ギャップマーがヒト核酸配列で相補的である 3'-末端側ヌクレオシドを示す。

20

## 【0 7 3 4】

以下の表に列挙される各修飾されたオリゴヌクレオチドは、示されるように、ヒト L R R K 2 核酸配列の配列番号 1 または配列番号 2 と相補的である。「N/A」は、修飾されたオリゴヌクレオチドが、100%の相補性でその特定の核酸と相補的でないことを示す。

30

## 【0 7 3 5】

40

50



## 【表 7 1 - 1】

表 7 1  
ヒト LRRK2 RNA と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチド

| 化合物番号          | 配列番号 1 開始部位 | 配列番号 1 終結部位 | 配列番号 2 開始部位       | 配列番号 2 終結部位       | 配列及び化学表記法 (5' から 3')                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 配列番号     |
|----------------|-------------|-------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 8 7 2 2<br>4 6 | 3 7 1<br>4  | 3 7<br>3 3  | 8 2<br>0 5<br>9   | 8 2<br>0 7<br>8   | G <sub>e</sub> s <sup>m</sup> C <sub>e</sub> oT <sub>e</sub> o <sup>m</sup> C <sub>e</sub> sA <sub>e</sub> sT <sub>d</sub><br>sA <sub>d</sub> sT <sub>d</sub> s <sup>m</sup> C <sub>d</sub> sT <sub>d</sub> sA <sub>d</sub> sA <sub>d</sub><br>sA <sub>d</sub> sG <sub>d</sub> sA <sub>d</sub> s <sup>m</sup> C <sub>e</sub> o <sup>m</sup> C <sub>e</sub> oG<br>e <sub>s</sub> <sup>m</sup> C <sub>e</sub> sA <sub>e</sub>                 | 2 2<br>2 |
| 8 7 2 2<br>4 7 | N/A         | N/A         | 5 2<br>1 5<br>4   | 5 2<br>1 7<br>3   | G <sub>e</sub> s <sup>m</sup> C <sub>e</sub> o <sup>m</sup> C <sub>e</sub> oA <sub>e</sub> sA <sub>e</sub> sA <sub>d</sub><br>s <sup>m</sup> C <sub>d</sub> sT <sub>d</sub> sT <sub>d</sub> sT <sub>d</sub> sA <sub>d</sub> sA <sub>d</sub><br>sA <sub>d</sub> sG <sub>d</sub> sA <sub>d</sub> sT <sub>e</sub> oG <sub>e</sub> o <sup>m</sup> C <sub>e</sub><br>sA <sub>e</sub> sG <sub>e</sub>                                             | 5 9<br>9 |
| 8 7 2 2<br>4 8 | 3 4 9<br>4  | 3 5<br>1 3  | 7 7<br>2 4<br>3   | 7 7<br>2 6<br>2   | A <sub>e</sub> sG <sub>e</sub> oT <sub>e</sub> oT <sub>e</sub> s <sup>m</sup> C <sub>e</sub> s <sup>m</sup> C <sub>d</sub><br>sT <sub>d</sub> sT <sub>d</sub> s <sup>m</sup> C <sub>d</sub> sA <sub>d</sub> sG <sub>d</sub> sT <sub>d</sub><br>s <sup>m</sup> C <sub>d</sub> sT <sub>d</sub> s <sup>m</sup> C <sub>d</sub> sA <sub>e</sub> oA <sub>e</sub> oG<br>e <sub>s</sub> G <sub>e</sub> sG <sub>e</sub>                              | 2 1<br>7 |
| 8 7 2 2<br>4 9 | 7 7 7<br>6  | 7 7<br>9 5  | 1 4<br>5 9<br>4 5 | 1 4<br>5 9<br>6 4 | G <sub>e</sub> sA <sub>e</sub> oG <sub>e</sub> oT <sub>e</sub> sA <sub>e</sub> s <sup>m</sup> C <sub>d</sub> s<br><sup>m</sup> C <sub>d</sub> s <sup>m</sup> C <sub>d</sub> sT <sub>d</sub> sT <sub>d</sub> sT <sub>d</sub> s <sup>m</sup> C<br>ds <sup>m</sup> C <sub>d</sub> sA <sub>d</sub> sT <sub>d</sub> sG <sub>e</sub> oT <sub>e</sub> oG<br>e <sub>s</sub> A <sub>e</sub> sA <sub>e</sub>                                          | 3 9<br>8 |
| 8 7 2 2<br>5 0 | 9 8 8       | 1 0<br>0 7  | 2 7<br>9 6<br>3   | 2 7<br>9 8<br>2   | <sup>m</sup> C <sub>e</sub> s <sup>m</sup> C <sub>e</sub> oA <sub>e</sub> o <sup>m</sup> C <sub>e</sub> sA <sub>e</sub> sA <sub>d</sub><br>dsA <sub>d</sub> s <sup>m</sup> C <sub>d</sub> sT <sub>d</sub> s <sup>m</sup> C <sub>d</sub> sA <sub>d</sub> s<br>T <sub>d</sub> sG <sub>d</sub> sG <sub>d</sub> sA <sub>d</sub> s <sup>m</sup> C <sub>e</sub> oT <sub>e</sub> o<br>T <sub>e</sub> s <sup>m</sup> C <sub>e</sub> sG <sub>e</sub> | 2 9<br>3 |
| 8 7 2 2<br>5 1 | 3 7 1<br>4  | 3 7<br>3 3  | 8 2<br>0 5<br>9   | 8 2<br>0 7<br>8   | G <sub>e</sub> s <sup>m</sup> C <sub>e</sub> oT <sub>e</sub> s <sup>m</sup> C <sub>e</sub> sA <sub>e</sub> sT <sub>d</sub><br>sA <sub>d</sub> sT <sub>d</sub> s <sup>m</sup> C <sub>d</sub> sT <sub>d</sub> sA <sub>d</sub> sA <sub>d</sub><br>sA <sub>d</sub> sG <sub>d</sub> sA <sub>d</sub> s <sup>m</sup> C <sub>e</sub> o <sup>m</sup> C <sub>e</sub> oG<br>e <sub>s</sub> <sup>m</sup> C <sub>e</sub> sA <sub>e</sub>                 | 2 2<br>2 |
| 8 7 2 2        | N/A         | N/A         | 5 2               | 5 2               | G <sub>e</sub> s <sup>m</sup> C <sub>e</sub> o <sup>m</sup> C <sub>e</sub> sA <sub>e</sub> sA <sub>e</sub> sA <sub>d</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5 9      |

## 【0 7 3 6】

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 2】

|                |            |            |                   |                   |                                                                                                                                                                        |          |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 5 2            |            | A          | 1 5<br>4          | 1 7<br>3          | $s^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} A_d$<br>$s A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{eo} G_{eo}^m C_e$<br>$s A_{es} G_e$                                                         | 9        |
| 8 7 2 2<br>5 3 | 3 4 9<br>4 | 3 5<br>1 3 | 7 7<br>2 4<br>3   | 7 7<br>2 6<br>2   | $A_{es} G_{eo} T_{es} T_{es}^m C_{es}^m C_d$<br>$s T_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{ds} G_{ds} T_d$<br>$s^m C_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{eo} A_{eo} G$<br>$e s G_{es} G_e$       | 2 1<br>7 |
| 8 7 2 2<br>5 4 | 7 7 7<br>6 | 7 7<br>9 5 | 1 4<br>5 9<br>4 5 | 1 4<br>5 9<br>6 4 | $G_{es} A_{eo} G_{es} T_{es} A_{es}^m C_{ds}$<br>$^m C_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C$<br>$ds^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{eo} T_{eo} G$<br>$e s A_{es} A_e$      | 3 9<br>8 |
| 8 7 2 2<br>5 5 | 9 8 8      | 1 0<br>0 7 | 2 7<br>9 6<br>3   | 2 7<br>9 8<br>2   | $^m C_{es}^m C_{eo} A_{es}^m C_{es} A_{es} A$<br>$ds A_{ds}^m C_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$<br>$T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds}^m C_{eo} T_{eo}$<br>$T_{es}^m C_{es} G_e$ | 2 9<br>3 |
| 8 7 2 2<br>5 6 | 3 7 1<br>4 | 3 7<br>3 3 | 8 2<br>0 5<br>9   | 8 2<br>0 7<br>8   | $G_{es}^m C_{eo} T_{es}^m C_{es} A_{es} T_d$<br>$s A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} A_{ds} A_d$<br>$s A_{ds} G_{ds} A_{ds}^m C_{es}^m C_{eo} G$<br>$e s^m C_{es} A_e$     | 2 2<br>2 |
| 8 7 2 2<br>5 7 | N/A        | N/A        | 5 2<br>1 5<br>4   | 5 2<br>1 7<br>3   | $G_{es}^m C_{eo}^m C_{es} A_{es} A_{es} A_d$<br>$s^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} A_d$<br>$s A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{es} G_{eo}^m C_e$<br>$s A_{es} G_e$         | 5 9<br>9 |
| 8 7 2 2<br>5 8 | 3 4 9<br>4 | 3 5<br>1 3 | 7 7<br>2 4<br>3   | 7 7<br>2 6<br>2   | $A_{es} G_{eo} T_{es} T_{es}^m C_{es}^m C_d$<br>$s T_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{ds} G_{ds} T_d$<br>$s^m C_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{es} A_{eo} G$<br>$e s G_{es} G_e$       | 2 1<br>7 |
| 8 7 2 2<br>5 9 | 7 7 7<br>6 | 7 7<br>9 5 | 1 4<br>5 9<br>4 5 | 1 4<br>5 9<br>6 4 | $G_{es} A_{eo} G_{es} T_{es} A_{es}^m C_{ds}$<br>$^m C_{ds}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds}^m C$<br>$ds^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{es} T_{eo} G$<br>$e s A_{es} A_e$      | 3 9<br>8 |
| 8 7 2 2<br>6 0 | 9 8 8      | 1 0<br>0 7 | 2 7<br>9 6<br>3   | 2 7<br>9 8<br>2   | $^m C_{es}^m C_{eo} A_{es}^m C_{es} A_{es} A$<br>$ds A_{ds}^m C_{ds} T_{ds}^m C_{ds} A_{ds}$<br>$T_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds}^m C_{es} T_{eo}$<br>$T_{es}^m C_{es} G_e$ | 2 9<br>3 |
| 8 7 2 2<br>6 1 | 3 7 1<br>4 | 3 7<br>3 3 | 8 2<br>0 5<br>9   | 8 2<br>0 7<br>8   | $G_{es}^m C_{es} T_{es}^m C_{es} A_{es} T_d$<br>$s A_{ds} T_{ds}^m C_{ds} T_{ds} A_{ds} A_d$<br>$s A_{ds} G_{ds} A_{ds}^m C_{es}^m C_{eo} G$<br>$e s^m C_{es} A_e$     | 2 2<br>2 |
| 8 7 2 2<br>6 2 | N/A        | N/A        | 5 2<br>1 5<br>4   | 5 2<br>1 7<br>3   | $G_{es}^m C_{es}^m C_{es} A_{es} A_{es} A_d$<br>$s^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} A_d$<br>$s A_{ds} G_{ds} A_{ds} T_{es} G_{eo}^m C_e$                           | 5 9<br>9 |

10

20

30

40

【0 7 3 7】

50

【表 7 1 - 3】

|                |            |            |                   |                   | $sA_{es}G_e$                                                                                                                                         |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 8 7 2 2<br>6 3 | 3 4 9<br>4 | 3 5<br>1 3 | 7 7<br>2 4<br>3   | 7 7<br>2 6<br>2   | $A_{es}G_{es}T_{es}T_{es}^mC_{es}^mC_d$<br>$sT_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}T_d$<br>$s^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{es}A_{eo}G$<br>$esG_{es}G_e$         | 2 1<br>7   |
| 8 7 2 2<br>6 4 | 7 7 7<br>6 | 7 7<br>9 5 | 1 4<br>5 9<br>4 5 | 1 4<br>5 9<br>6 4 | $G_{es}A_{es}G_{es}T_{es}A_{es}^mC_{ds}$<br>$^mC_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC$<br>$ds^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{es}T_{eo}G$<br>$esA_{es}A_e$        | 3 9<br>8   |
| 8 7 2 2<br>6 5 | 9 8 8      | 1 0<br>0 7 | 2 7<br>9 6<br>3   | 2 7<br>9 8<br>2   | $^mC_{es}^mC_{es}A_{es}^mC_{es}A_{es}A$<br>$dsA_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$<br>$T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{es}T_{eo}$<br>$T_{es}^mC_{es}G_e$ | 2 9<br>3   |
| 8 7 2 2<br>6 6 | 3 7 1<br>2 | 3 7<br>3 1 | 8 2<br>0 5<br>7   | 8 2<br>0 7<br>6   | $T_{es}^mC_{eo}A_{es}T_{es}A_{es}T_{ds}$<br>$^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$<br>$A_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}G_{es}^mC_{eo}A$<br>$esA_{es}G_e$     | 1 1<br>2 9 |
| 8 7 2 2<br>6 7 | 3 7 1<br>3 | 3 7<br>3 2 | 8 2<br>0 5<br>8   | 8 2<br>0 7<br>7   | $^mC_{es}T_{eo}^mC_{es}A_{es}T_{es}A_d$<br>$sT_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_d$<br>$sG_{ds}A_{ds}^mC_{ds}^mC_{es}G_{eo}^m$<br>$C_{es}A_{es}A_e$    | 1 1<br>3 0 |
| 8 7 2 2<br>6 8 | 3 7 1<br>5 | 3 7<br>3 4 | 8 2<br>0 6<br>0   | 8 2<br>0 7<br>9   | $T_{es}G_{eo}^mC_{es}T_{es}^mC_{es}A_d$<br>$sT_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_d$<br>$sA_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{es}^mC_{eo}^mC$<br>$esG_{es}^mC_e$       | 1 1<br>3 1 |
| 8 7 2 2<br>6 9 | 3 7 1<br>6 | 3 7<br>3 5 | 8 2<br>0 6<br>1   | 8 2<br>0 8<br>0   | $^mC_{es}T_{eo}G_{es}^mC_{es}T_{es}^mC$<br>$dsA_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T$<br>$dsA_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{es}A_{eo}^mC$<br>$es^mC_{es}G_e$         | 1 1<br>3 2 |
| 8 7 2 2<br>7 0 | 3 7 1<br>7 | 3 7<br>3 6 | 8 2<br>0 6<br>2   | 8 2<br>0 8<br>1   | $G_{es}^mC_{eo}T_{es}G_{es}^mC_{es}T_d$<br>$s^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC$<br>$dsT_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{es}G_{eo}A_e$<br>$s^mC_{es}^mC_e$       | 1 1<br>3 3 |
| 8 7 2 2<br>7 1 | N/A        | N/A        | 5 2<br>1 5<br>1   | 5 2<br>1 7<br>0   | $A_{es}A_{eo}A_{es}^mC_{es}T_{es}T_{ds}$<br>$T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}$<br>$T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{es}G_{eo}A_{es}$<br>$A_{es}A_e$        | 1 6<br>7 7 |
| 8 7 2 2<br>7 2 | N/A        | N/A        | 5 2<br>1 5<br>2   | 5 2<br>1 7<br>1   | $^mC_{es}A_{eo}A_{es}A_{es}^mC_{es}T_d$<br>$sT_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$<br>$A_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{es}A_{eo}G_{es}$<br>$A_{es}A_e$        | 1 6<br>7 8 |
| 8 7 2 2        | N/A        | N/A        | 5 2               | 5 2               | $^mC_{es}^mC_{eo}A_{es}A_{es}A_{es}^mC$                                                                                                              | 1 6        |

【0 7 3 8】

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 4】

|                |            |            |                   |                   |                                                                                                                                                                                        |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 7 3            |            | A          | 1 5<br>3          | 1 7<br>2          | $d_s T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} A_d$<br>$s G_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{es} {}^m C_{eo} A_e$<br>$s G_{es} A_e$                                                                      | 7 9        |
| 8 7 2 2<br>7 4 | N/A        | N/<br>A    | 5 2<br>1 5<br>5   | 5 2<br>1 7<br>4   | $T_{es} G_{eo} {}^m C_{es} {}^m C_{es} A_{es} A_d$<br>$s A_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} A_d$<br>$s A_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{es} T_{eo} G_{es}$<br>${}^m C_{es} A_e$            | 1 6<br>8 0 |
| 8 7 2 2<br>7 5 | N/A        | N/<br>A    | 5 2<br>1 5<br>6   | 5 2<br>1 7<br>5   | $T_{es} T_{eo} G_{es} {}^m C_{es} {}^m C_{es} A_d$<br>$s A_{ds} A_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_d$<br>$s A_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{es} A_{eo} T_{es}$<br>$G_{es} {}^m C_e$            | 1 6<br>8 1 |
| 8 7 2 2<br>7 6 | N/A        | N/<br>A    | 5 2<br>1 5<br>7   | 5 2<br>1 7<br>6   | $T_{es} T_{eo} T_{es} G_{es} {}^m C_{es} {}^m C_d$<br>$s A_{ds} A_{ds} A_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} T_d$<br>$s T_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{es} G_{eo} A_{es}$<br>$T_{es} G_e$                 | 1 6<br>8 2 |
| 8 7 2 2<br>7 7 | 3 4 9<br>5 | 3 5<br>1 4 | 7 7<br>2 4<br>4   | 7 7<br>2 6<br>3   | ${}^m C_{es} A_{eo} G_{es} T_{es} T_{es} {}^m C_d$<br>$s {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds} G$<br>$d_s T_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} {}^m C_{es} A_{eo}$<br>$A_{es} G_{es} G_e$  | 1 1<br>0 7 |
| 8 7 2 2<br>7 8 | 3 4 9<br>6 | 3 5<br>1 5 | 7 7<br>2 4<br>5   | 7 7<br>2 6<br>4   | $T_{es} {}^m C_{eo} A_{es} G_{es} T_{es} T_{ds}$<br>${}^m C_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} A$<br>$d_s G_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} T_{es} {}^m C_{eo}$<br>$A_{es} A_{es} G_e$ | 1 1<br>0 8 |
| 8 7 2 2<br>7 9 | 3 4 9<br>7 | 3 5<br>1 6 | 7 7<br>2 4<br>6   | 7 7<br>2 6<br>5   | $T_{es} T_{eo} {}^m C_{es} A_{es} G_{es} T_{ds}$<br>$T_{ds} {}^m C_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} {}^m C$<br>$d_s A_{ds} G_{ds} T_{ds} {}^m C_{es} T_{eo} {}^m$<br>$C_{es} A_{es} A_e$ | 1 1<br>0 9 |
| 8 7 2 2<br>8 0 | 7 7 7<br>3 | 7 7<br>9 2 | 1 4<br>5 9<br>4 2 | 1 4<br>5 9<br>6 1 | $T_{es} A_{eo} {}^m C_{es} {}^m C_{es} {}^m C_{es} T$<br>$d_s T_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds}$<br>$T_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{es} A_{eo} {}^m$<br>$C_{es} A_{es} T_e$ | 1 4<br>3 2 |
| 8 7 2 2<br>8 1 | 7 7 7<br>4 | 7 7<br>9 3 | 1 4<br>5 9<br>4 3 | 1 4<br>5 9<br>6 2 | $G_{es} T_{eo} A_{es} {}^m C_{es} {}^m C_{es} {}^m C$<br>$d_s T_{ds} T_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} {}^m C_{ds}$<br>$A_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{ds} G_{es} A_{eo}$<br>$A_{es} {}^m C_{es} A_e$ | 1 4<br>3 3 |
| 8 7 2 2<br>8 2 | 7 7 7<br>5 | 7 7<br>9 4 | 1 4<br>5 9<br>4 4 | 1 4<br>5 9<br>6 3 | $A_{es} G_{eo} T_{es} A_{es} {}^m C_{es} {}^m C_d$<br>$s {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} {}^m$<br>$C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} T_{es} G_{eo}$<br>$A_{es} A_{es} {}^m C_e$ | 1 4<br>3 4 |
| 8 7 2 2<br>8 3 | 7 7 7<br>7 | 7 7<br>9 6 | 1 4<br>5 9<br>4 6 | 1 4<br>5 9<br>6 5 | $T_{es} G_{eo} A_{es} G_{es} T_{es} A_{ds} {}^m$<br>$C_{ds} {}^m C_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_d$<br>$s {}^m C_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds} T_{es} G_{eo} T$                           | 1 4<br>3 5 |

【0 7 3 9】

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 5】

|                |            |            |                   |                   |                                                                                                                                                                        |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |            |            |                   |                   | ${}_{es}G_{es}A_e$                                                                                                                                                     |            |
| 8 7 2 2<br>8 4 | 7 7 7<br>8 | 7 7<br>9 7 | 1 4<br>5 9<br>4 7 | 1 4<br>5 9<br>6 6 | $G_{es}T_{eo}G_{es}A_{es}G_{es}T_{ds}$<br>$A_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T$<br>${}_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}A_{es}T_{eo}$<br>$G_{es}T_{es}G_e$        | 1 4<br>3 6 |
| 8 7 2 2<br>8 5 | 7 7 7<br>9 | 7 7<br>9 8 | 1 4<br>5 9<br>4 8 | 1 4<br>5 9<br>6 7 | $T_{es}G_{eo}T_{es}G_{es}A_{es}G_{ds}$<br>$T_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}T$<br>${}_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{es}A_{eo}$<br>$T_{es}G_{es}T_e$        | 1 4<br>3 7 |
| 8 7 4 1<br>4 4 | N/A        | N/A        | 8 2<br>0 5<br>6   | 8 2<br>0 7<br>5   | ${}^mC_{es}A_{eo}T_{eo}A_{eo}T_{es}{}^mC_d$<br>${}_{s}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}$<br>${}^mC_{ds}{}^mC_{ds}G_{ds}{}^mC_{eo}A_{eo}A$<br>${}_{es}G_{es}{}^mC_e$ | 3 8<br>2 0 |
| 8 7 4 1<br>4 5 | 3 4 9<br>3 | 3 5<br>1 2 | 7 7<br>2 4<br>2   | 7 7<br>2 6<br>1   | $G_{es}T_{eo}T_{eo}{}^mC_{eo}{}^mC_{es}T_d$<br>${}_{s}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC$<br>${}_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{eo}G_{eo}G$<br>${}_{es}G_{es}G_e$   | 3 8<br>2 1 |
| 8 7 4 1<br>4 6 | 3 4 9<br>2 | 3 5<br>1 1 | 7 7<br>2 4<br>1   | 7 7<br>2 6<br>0   | $T_{es}T_{eo}{}^mC_{eo}{}^mC_{eo}T_{es}T_d$<br>${}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T$<br>${}_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{eo}G_{eo}G$<br>${}_{es}G_{es}G_e$         | 3 8<br>2 2 |
| 8 7 4 1<br>4 7 | 3 4 9<br>1 | 3 5<br>1 0 | 7 7<br>2 4<br>0   | 7 7<br>2 5<br>9   | $T_{es}{}^mC_{eo}{}^mC_{eo}T_{eo}T_{es}{}^mC$<br>${}_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^m$<br>$C_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{eo}G_{eo}$<br>$G_{es}G_{es}A_e$        | 3 8<br>2 3 |
| 8 7 4 1<br>4 8 | 4 1 1<br>7 | 4 1<br>3 6 | 8 6<br>6 1<br>2   | 8 6<br>6 3<br>1   | $T_{es}{}^mC_{eo}A_{eo}T_{eo}A_{es}A_{ds}$<br>$G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}$<br>$T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}G_{eo}G_{eo}T_{es}$<br>$T_{es}A_e$                  | 3 8<br>2 4 |
| 8 7 4 1<br>4 9 | N/A        | N/A        | 8 2<br>0 5<br>6   | 8 2<br>0 7<br>5   | ${}^mC_{es}A_{eo}T_{es}A_{es}T_{es}{}^mC_d$<br>${}_{s}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}$<br>${}^mC_{ds}{}^mC_{ds}G_{ds}{}^mC_{es}A_{eo}A$<br>${}_{es}G_{es}{}^mC_e$ | 3 8<br>2 0 |
| 8 7 4 1<br>5 0 | 3 4 9<br>3 | 3 5<br>1 2 | 7 7<br>2 4<br>2   | 7 7<br>2 6<br>1   | $G_{es}T_{eo}T_{es}{}^mC_{es}{}^mC_{es}T_d$<br>${}_{s}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC$<br>${}_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{es}G_{eo}G$<br>${}_{es}G_{es}G_e$   | 3 8<br>2 1 |
| 8 7 4 1<br>5 1 | 3 4 9<br>2 | 3 5<br>1 1 | 7 7<br>2 4<br>1   | 7 7<br>2 6<br>0   | $T_{es}T_{eo}{}^mC_{es}{}^mC_{es}T_{es}T_d$<br>${}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T$<br>${}_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{es}G_{eo}G$<br>${}_{es}G_{es}G_e$         | 3 8<br>2 2 |
| 8 9 0 2        | N/A        | N/A        | 6 1               | 6 1               | ${}^mC_{es}T_{eo}T_{eo}T_{eo}{}^mC_{es}T_d$                                                                                                                            | 3 8        |

【0 7 4 0】

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 6】

|                |       |          |                 |                 |                                                                                                                                                          |            |
|----------------|-------|----------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 0 6            |       | A        | 9 7<br>7        | 9 9<br>6        | $s^m C_{ds} A_{ds} m C_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} m C_{ds} m C_{ds} T_{ds} A_{eo} T_{eo} T_{es} A_{es} A_e$                                               | 2 5        |
| 8 9 0 2<br>0 7 | N/A   | N/<br>A  | 6 1<br>9 7<br>8 | 6 1<br>9 9<br>7 | $T_{es} m C_{eo} T_{eo} T_{eo} T_{es} m C_{ds} T_{ds} m C_{ds} A_{ds} m C_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} m C_{ds} m C_{ds} T_{eo} A_{eo} T_{es} T_{es} A_e$   | 3 8<br>2 6 |
| 8 9 0 2<br>0 8 | N/A   | N/<br>A  | 6 1<br>9 7<br>9 | 6 1<br>9 9<br>8 | $m C_{es} T_{eo} m C_{eo} T_{eo} T_{es} T_{ds} m C_{ds} T_{ds} m C_{ds} A_{ds} m C_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} m C_{ds} m C_{eo} T_{eo} A_{es} T_{es} T_e$ | 3 8<br>2 7 |
| 8 9 0 2<br>0 9 | N/A   | N/<br>A  | 6 1<br>9 8<br>0 | 6 1<br>9 9<br>9 | $T_{es} m C_{eo} T_{eo} m C_{eo} T_{es} T_{ds} T_{ds} m C_{ds} T_{ds} m C_{ds} A_{ds} m C_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} m C_{eo} m C_{eo} T_{es} A_{es} T_e$ | 3 8<br>2 8 |
| 9 3 4 5<br>1 4 | 8 7 9 | 8 9<br>8 | 2 1<br>7 1<br>0 | 2 1<br>7 2<br>9 | $T_{es} G_{eo} m C_{es} T_{es} T_{es} T_{ds} m C_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} m C_{ds} T_{ds} T_{ds} m C_{ds} m C_{es} A_{eo} m C_{es} m C_{es} A_e$ | 8 6<br>2   |
| 9 3 4 5<br>1 5 | 8 8 0 | 8 9<br>9 | 2 1<br>7 1<br>1 | 2 1<br>7 3<br>0 | $A_{es} T_{eo} G_{es} m C_{es} T_{es} T_{ds} T_{ds} m C_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} G_{ds} m C_{ds} T_{ds} T_{ds} m C_{es} m C_{eo} A_{es} m C_{es} m C_e$ | 8 6<br>3   |
| 9 3 4 5<br>1 6 | 8 3 7 | 8 5<br>6 | 2 1<br>6 6<br>8 | 2 1<br>6 8<br>7 | $G_{es} m C_{eo} m C_{es} A_{es} m C_{es} T_{ds} m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} m C_{ds} T_{es} T_{eo} m C_{es} m C_{es} A_e$ | 2 8<br>3 3 |
| 9 3 4 5<br>1 7 | 8 4 0 | 8 5<br>9 | 2 1<br>6 7<br>1 | 2 1<br>6 9<br>0 | $A_{es} T_{eo} T_{es} G_{es} m C_{es} m C_{ds} s A_{ds} m C_{ds} T_{ds} m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{es} A_{eo} m C_{es} T_{es} T_e$   | 3 3<br>6 2 |
| 9 3 4 5<br>1 7 | 8 4 0 | 8 5<br>9 | 2 1<br>6 7<br>1 | 2 1<br>6 9<br>0 | $A_{es} T_{eo} T_{es} G_{es} m C_{es} m C_{ds} s A_{ds} m C_{ds} T_{ds} m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{es} A_{eo} m C_{es} T_{es} T_e$   | 3 3<br>6 2 |
| 9 3 4 5<br>1 8 | 8 4 6 | 8 6<br>5 | 2 1<br>6 7<br>7 | 2 1<br>6 9<br>6 | $m C_{es} m C_{eo} T_{es} G_{es} A_{es} m C_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} m C_{ds} m C_{ds} A_{ds} m C_{ds} T_{ds} m C_{es} A_e T_{es} G_{es} A_e$    | 3 5<br>1 4 |
| 9 3 4 5<br>1 8 | 8 4 6 | 8 6<br>5 | 2 1<br>6 7<br>7 | 2 1<br>6 9<br>6 | $m C_{es} m C_{eo} T_{es} G_{es} A_{es} m C_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} m C_{ds} m C_{ds} A_{ds} m C_{ds} T_{ds} m C_{es} A_e$                      | 3 5<br>1 4 |

【0 7 4 1】

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 7】

|                |            |            |                 |                 | ${}^oT_{es}G_{es}A_e$                                                                                                                                                   |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 9 3 4 5<br>1 9 | N/A        | N/A        | 2 3<br>8 7<br>3 | 2 3<br>8 9<br>2 | $T_{es}G_{eo}{}^mC_{es}A_{es}T_{es}T_{ds}$<br>$T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$<br>$T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{es}A_{eo}A_{es}{}^m$<br>$C_{es}A_e$                   | 2 7<br>0 6 |
| 9 3 4 5<br>2 0 | 1 2 3<br>3 | 1 2<br>5 2 | 2 9<br>5 8<br>4 | 2 9<br>6 0<br>3 | $G_{es}A_{eo}G_{es}A_{es}T_{es}T_{ds}$<br>$A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$<br>$T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{es}{}^mC_{eo}A$<br>${}_{es}G_{es}{}^mC_e$             | 3 2<br>8 7 |
| 9 3 4 5<br>2 1 | 1 4 2<br>6 | 1 4<br>4 5 | 3 5<br>3 7<br>3 | 3 5<br>3 9<br>2 | $G_{es}T_{eo}A_{es}T_{es}T_{es}{}^mC_{ds}$<br>${}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$<br>$A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{es}{}^mC_{eo}A_{es}$<br>$G_{es}T_e$                   | 9 1<br>7   |
| 9 3 4 5<br>2 2 | 1 4 3<br>5 | 1 4<br>5 4 | 3 5<br>3 8<br>2 | 3 5<br>4 0<br>1 | ${}^mC_{es}A_{eo}T_{es}T_{es}{}^mC_{es}A_d$<br>$sG_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$<br>$T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{es}T_{eo}T_e$<br>$sT_{es}T_e$                   | 9 1<br>8   |
| 9 3 4 5<br>2 3 | 1 4 8<br>8 | 1 5<br>0 7 | 3 5<br>4 3<br>5 | 3 5<br>4 5<br>4 | $G_{es}{}^mC_{eo}{}^mC_{es}A_{es}{}^mC_{es}T$<br>$dsT_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^m$<br>$C_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{es}T_e$<br>${}^o{}^mC_{es}A_{es}G_e$ | 9 2<br>2   |
| 9 3 4 5<br>2 4 | 1 7 0<br>0 | 1 7<br>1 9 | 4 1<br>9 3<br>3 | 4 1<br>9 5<br>2 | $A_{es}{}^mC_{eo}{}^mC_{es}A_{es}T_{es}A_d$<br>$sT_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}{}^mC_d$<br>$sT_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{es}G_{eo}A_{es}$<br>$T_{es}G_e$                       | 3 6<br>7 0 |
| 9 3 4 5<br>2 5 | 1 7 0<br>1 | 1 7<br>2 0 | 4 1<br>9 3<br>4 | 4 1<br>9 5<br>3 | $A_{es}A_{eo}{}^mC_{es}{}^mC_{es}A_{es}T_d$<br>$sA_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$<br>${}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{es}T_{eo}G_{es}$<br>$A_{es}T_e$                     | 3 3<br>6 5 |
| 9 3 4 5<br>2 6 | N/A        | N/A        | 4 8<br>0 9<br>4 | 4 8<br>1 1<br>3 | $T_{es}G_{eo}{}^mC_{es}A_{es}T_{es}A_{ds}$<br>$G_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$<br>$A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{es}A_{eo}G_{es}$<br>$T_{es}A_e$                       | 2 2<br>6 0 |
| 9 3 4 5<br>2 8 | 2 2 6<br>7 | 2 2<br>8 6 | 5 6<br>2 7<br>5 | 5 6<br>2 9<br>4 | ${}^mC_{es}T_{eo}G_{es}T_{es}T_{es}A_{ds}$<br>$T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}$<br>$T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}{}^mC_{es}A_{eo}{}^mC$<br>${}_{es}G_{es}{}^mC_e$     | 2 6<br>8 5 |
| 9 3 4 5<br>2 9 | 2 4 5<br>2 | 2 4<br>7 1 | 6 2<br>0 7<br>3 | 6 2<br>0 9<br>2 | $T_{es}G_{eo}T_{es}{}^mC_{es}A_{es}{}^mC_d$<br>$s{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^m$<br>$C_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{es}G_{eo}$<br>${}^mC_{es}T_{es}T_e$     | 3 3<br>6 6 |
| 9 3 4 5        | 2 4 5      | 2 4        | 6 2             | 6 2             | ${}^mC_{es}T_{eo}G_{es}T_{es}{}^mC_{es}A_d$                                                                                                                             | 3 4        |

【0 7 4 2】

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 8】

|                |            |            |                 |                 |                                                                                                                                                                                  |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3 0            | 3          | 7 2        | 0 7<br>4        | 0 9<br>3        | $s^m C_{ds} m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds}^m$<br>$C_{ds} m C_{ds} m C_{ds} A_{ds} A_{es} T_e$<br>$o G_{es} m C_{es} T_e$                                                          | 4 3        |
| 9 3 4 5<br>3 1 | 2 4 5<br>4 | 2 4<br>7 3 | 6 2<br>0 7<br>5 | 6 2<br>0 9<br>4 | $G_{es} m C_{eo} T_{es} G_{es} T_{es} m C_d$<br>$s A_{ds} m C_{ds} m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds}$<br>$d s m C_{ds} m C_{ds} m C_{ds} A_{es} A_e$<br>$o T_{es} G_{es} m C_e$      | 3 5<br>1 8 |
| 9 3 4 5<br>3 2 | 2 4 5<br>6 | 2 4<br>7 5 | 6 2<br>0 7<br>7 | 6 2<br>0 9<br>6 | $T_{es} G_{eo} G_{es} m C_{es} T_{es} G_{ds}$<br>$T_{ds} m C_{ds} A_{ds} m C_{ds} m C_{ds} T_{ds}$<br>$d s T_{ds} T_{ds} m C_{ds} m C_{es} m C_e$<br>$o A_{es} A_{es} T_e$       | 3 5<br>9 5 |
| 9 3 4 5<br>3 3 | 2 3 6<br>3 | 2 3<br>8 2 | 6 1<br>9 8<br>4 | 6 2<br>0 0<br>3 | $m C_{es} T_{eo} G_{es} m C_{es} T_{es} m C_{ds}$<br>$T_{ds} m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} m C_{ds}$<br>$C_{ds} T_{ds} m C_{ds} A_{ds} m C_{es} A_e$<br>$o T_{es} A_{es} m C_e$  | 2 5<br>8   |
| 9 3 4 5<br>3 4 | 2 8 7<br>1 | 2 8<br>9 0 | 7 1<br>7 1<br>4 | 7 1<br>7 3<br>3 | $m C_{es} T_{eo} G_{es} T_{es} A_{es} A_{ds}$<br>$T_{ds} A_{ds} m C_{ds} G_{ds} G_{ds} m C_d$<br>$s A_{ds} T_{ds} m C_{ds} T_{es} m C_{eo} G_{es}$<br>$es G_{es} T_e$            | 3 1<br>4 0 |
| 9 3 4 5<br>3 5 | N/A        | N/A        | 7 3<br>9 4<br>1 | 7 3<br>9 6<br>0 | $m C_{es} A_{eo} G_{es} A_{es} T_{es} m C_d$<br>$s T_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} m C_d$<br>$s m C_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{es} G_{eo} m C_{es}$<br>$es m C_{es} T_e$           | 3 6<br>3 6 |
| 9 3 4 5<br>3 6 | 3 5 8<br>2 | 3 6<br>0 1 | 7 7<br>3 3<br>1 | 7 7<br>3 5<br>0 | $G_{es} G_{eo} m C_{es} A_{es} m C_{es} T_d$<br>$s G_{ds} A_{ds} A_{ds} A_{ds} m C_{ds} T_d$<br>$s m C_{ds} T_{ds} m C_{ds} m C_{es} A_{eo}$<br>$m C_{es} T_{es} T_e$            | 2 1<br>9   |
| 9 3 4 5<br>3 7 | 3 8 5<br>0 | 3 8<br>6 9 | 8 2<br>1 9<br>5 | 8 2<br>2 1<br>4 | $G_{es} T_{eo} T_{es} T_{es} m C_{es} T_{ds}$<br>$m C_{ds} T_{ds} A_{ds} m C_{ds} T_{ds} m C_{ds}$<br>$d s T_{ds} A_{ds} G_{ds} A_{es} m C_{eo} m C_{es}$<br>$C_{es} A_{es} T_e$ | 3 3<br>6 9 |
| 9 3 4 5<br>3 8 | 3 8 5<br>2 | 3 8<br>7 1 | 8 2<br>1 9<br>7 | 8 2<br>2 1<br>6 | $m C_{es} A_{eo} G_{es} T_{es} T_{es} T_{ds}$<br>$m C_{ds} T_{ds} m C_{ds} T_{ds} A_{ds} m C_{ds}$<br>$d s T_{ds} m C_{ds} T_{ds} A_{es} G_{eo} A_{es}$<br>$es m C_{es} m C_e$   | 3 4<br>4 6 |
| 9 3 4 5<br>4 0 | N/A        | N/A        | 9 1<br>0 4<br>0 | 9 1<br>0 5<br>9 | $A_{es} T_{eo} G_{es} T_{es} A_{es} T_{ds} m C_{ds}$<br>$C_{ds} T_{ds} m C_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds}$<br>$A_{ds} m C_{ds} m C_{ds} m C_{es} A_{eo} G_{es}$<br>$es A_{es} G_e$    | 1 8<br>2 8 |
| 9 3 4 5<br>4 1 | N/A        | N/A        | 9 1<br>0 4<br>1 | 9 1<br>0 6<br>0 | $m C_{es} A_{eo} T_{es} G_{es} T_{es} A_{ds}$<br>$T_{ds} m C_{ds} T_{ds} m C_{ds} T_{ds} T_d$<br>$s A_{ds} A_{ds} m C_{ds} m C_{es} m C_{eo}$                                    | 1 8<br>2 9 |

【0 7 4 3】

10

20

30

40

50



【表 7 1 - 9】

|                |            |            |                 |                 | $A_{es}G_{es}A_e$                                                                                                                                   |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 9 3 4 5<br>4 2 | N/A        | N/A        | 9 1<br>0 4<br>6 | 9 1<br>0 6<br>5 | $G_{es}T_{eo}T_{es}T_{es}T_{es}^mC_{ds}$<br>$A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}^m$<br>$C_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{es}T_{eo}A_{es}$<br>$A_{es}^mC_e$   | 1 8<br>3 3 |
| 9 3 4 5<br>4 3 | N/A        | N/A        | 9 1<br>0 4<br>7 | 9 1<br>0 6<br>6 | $T_{es}G_{eo}T_{es}T_{es}T_{es}T_{ds}^m$<br>$C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}$<br>$T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{es}T_{eo}T_e$<br>$sA_{es}A_e$       | 1 8<br>3 4 |
| 9 3 4 5<br>4 4 | N/A        | N/A        | 9 1<br>0 4<br>8 | 9 1<br>0 6<br>7 | $^mC_{es}T_{eo}G_{es}T_{es}T_{es}T_{ds}$<br>$T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$<br>$A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{es}^mC_{eo}T_e$<br>$sT_{es}A_e$     | 1 8<br>3 5 |
| 9 3 4 5<br>4 5 | 4 7 2<br>7 | 4 7<br>4 6 | 9 2<br>1 5<br>0 | 9 2<br>1 6<br>9 | $G_{es}G_{eo}^mC_{es}A_{es}^mC_{es}A_d$<br>$sT_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$<br>$^mC_{ds}G_{ds}^mC_{ds}T_{es}^mC_{eo}^m$<br>$C_{es}G_{es}A_e$ | 2 6<br>9 0 |
| 9 3 4 5<br>4 6 | 5 0 7<br>3 | 5 0<br>9 2 | 9 8<br>2 2<br>1 | 9 8<br>2 4<br>0 | $^mC_{es}T_{eo}G_{es}G_{es}A_{es}A_{ds}$<br>$T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}$<br>$T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{es}A_{eo}G_{es}^m$<br>$C_{es}T_e$     | 3 5<br>2 4 |
| 9 3 4 5<br>4 7 | N/A        | N/A        | 9 1<br>0 4<br>2 | 9 1<br>0 6<br>1 | $T_{es}^mC_{eo}A_{es}T_{es}G_{es}T_{ds}$<br>$A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_d$<br>$sT_{ds}A_{ds}A_{ds}^mC_{es}^mC_{eo}^m$<br>$C_{es}A_{es}G_e$ | 1 8<br>3 0 |
| 9 3 4 5<br>4 8 | 5 4 1      | 5 6<br>0   | 1 3<br>8 0<br>7 | 1 3<br>8 2<br>6 | $T_{es}A_{eo}^mC_{es}^mC_{es}T_{es}G_d$<br>$sA_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$<br>$G_{ds}G_{ds}A_{ds}G_{es}G_{eo}A_{es}$<br>$G_{es}A_e$         | 8 2<br>8   |
| 9 3 4 5<br>4 9 | 5 4 0      | 5 5<br>9   | 1 3<br>8 0<br>6 | 1 3<br>8 2<br>5 | $A_{es}^mC_{eo}^mC_{es}T_{es}G_{es}A_d$<br>$sA_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}$<br>$G_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{es}A_{eo}G_{es}$<br>$A_{es}T_e$         | 8 2<br>7   |
| 9 3 4 5<br>5 2 | 7 3 4      | 7 5<br>3   | 1 8<br>6 3<br>3 | 1 8<br>6 5<br>2 | $G_{es}^mC_{eo}A_{es}^mC_{es}T_{es}T_d$<br>$sA_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_d$<br>$sA_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{es}T_{eo}A_e$<br>$sT_{es}A_e$         | 3 5<br>1 3 |
| 9 3 4 5<br>5 3 | 7 3 7      | 7 5<br>6   | 1 8<br>6 3<br>6 | 1 8<br>6 5<br>5 | $A_{es}A_{eo}^mC_{es}G_{es}^mC_{es}A_d$<br>$s^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}^mC$<br>$d_sA_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{es}T_{eo}^mC$<br>$esA_{es}T_e$        | 1 9<br>9 7 |
| 9 3 4 5        | 7 3 8      | 7 5        | 1 8             | 1 8             | $T_{es}A_{eo}A_{es}^mC_{es}G_{es}^mC_d$                                                                                                             | 2 0        |

【0 7 4 4】

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 1 0】

|                |            |            |                   |                   |                                                                                                                                                                      |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5 4            |            | 7          | 6 3<br>7          | 6 5<br>6          | $s A_{ds} m C_{ds} T_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds}$<br>$s m C_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{es} A_{eo} T_e$<br>$s m C_{es} A_e$                                                  | 7 3        |
| 9 3 4 5<br>5 5 | 7 4 0      | 7 5<br>9   | 1 8<br>6 3<br>9   | 1 8<br>6 5<br>8   | $G_{es} T_{eo} T_{es} A_{es} A_{es} m C_{ds}$<br>$G_{ds} m C_{ds} A_{ds} m C_{ds} T_{ds} T_d$<br>$s A_{ds} A_{ds} m C_{ds} A_{es} A_{eo} T_e$<br>$s A_{es} T_e$      | 2 1<br>4 8 |
| 9 3 4 5<br>5 6 | 7 3 5      | 7 5<br>4   | 1 8<br>6 3<br>4   | 1 8<br>6 5<br>3   | $m C_{es} G_{eo} m C_{es} A_{es} m C_{es} T$<br>$ds T_{ds} A_{ds} A_{ds} m C_{ds} A_{ds} A$<br>$ds T_{ds} A_{ds} T_{ds} m C_{es} A_{eo} T$<br>$es A_{es} T_e$        | 8 5<br>2   |
| 9 3 4 5<br>5 7 | 7 3 6      | 7 5<br>5   | 1 8<br>6 3<br>5   | 1 8<br>6 5<br>4   | $A_{es} m C_{eo} G_{es} m C_{es} A_{es} m C$<br>$ds T_{ds} T_{ds} A_{ds} A_{ds} m C_{ds} A$<br>$ds A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{es} m C_{eo} A$<br>$es T_{es} A_e$        | 3 5<br>9 0 |
| 9 3 4 5<br>5 8 | N/A        | N/A        | 1 9<br>5 2<br>1   | 1 9<br>5 4<br>0   | $A_{es} G_{eo} m C_{es} A_{es} A_{es} T_{ds}$<br>$m C_{ds} A_{ds} T_{ds} T_{ds} G_{ds} G_{ds}$<br>$T_{ds} A_{ds} G_{ds} m C_{es} A_{eo} T_{es}$<br>$A_{es} m C_e$    | 3 3<br>8 5 |
| 9 3 4 5<br>8 4 | 7 7 7<br>2 | 7 7<br>9 1 | 1 4<br>5 9<br>4 1 | 1 4<br>5 9<br>6 0 | $A_{es} m C_{eo} m C_{es} m C_{es} T_{es} T$<br>$ds T_{ds} m C_{ds} m C_{ds} A_{ds} T_{ds}$<br>$G_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} A_{es} m C_{eo}$<br>$A_{es} T_{es} T_e$  | 1 4<br>3 1 |
| 9 3 4 5<br>8 5 | 7 7 8<br>0 | 7 7<br>9 9 | 1 4<br>5 9<br>4 9 | 1 4<br>5 9<br>6 8 | $A_{es} T_{eo} G_{es} T_{es} G_{es} A_{ds}$<br>$G_{ds} T_{ds} A_{ds} m C_{ds} m C_{ds} m C$<br>$ds T_{ds} T_{ds} T_{ds} m C_{es} m C_{eo}$<br>$A_{es} T_{es} G_e$    | 1 4<br>3 8 |
| 9 3 4 5<br>8 6 | 7 3 2      | 7 5<br>1   | 1 8<br>6 3<br>1   | 1 8<br>6 5<br>0   | $A_{es} m C_{eo} T_{es} T_{es} A_{es} A_{ds}$<br>$m C_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{ds}$<br>$m C_{ds} A_{ds} T_{ds} A_{es} T_{eo} A_{es}$<br>$A_{es} T_e$      | 3 3<br>6 1 |
| 9 3 4 5<br>8 7 | 7 3 3      | 7 5<br>2   | 1 8<br>6 3<br>2   | 1 8<br>6 5<br>1   | $m C_{es} A_{eo} m C_{es} T_{es} T_{es} A_d$<br>$s A_{ds} m C_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} A_d$<br>$s T_{ds} m C_{ds} A_{ds} T_{es} A_{eo} T_e$<br>$s A_{es} A_e$       | 3 4<br>3 8 |
| 9 3 4 5<br>8 8 | 2 4 5<br>1 | 2 4<br>7 0 | 6 2<br>0 7<br>2   | 6 2<br>0 9<br>1   | $G_{es} T_{eo} m C_{es} A_{es} m C_{es} m C$<br>$ds T_{ds} T_{ds} T_{ds} m C_{ds} m C_{ds}$<br>$m C_{ds} A_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{es} m C_e$<br>$o T_{es} T_{es} A_e$ | 1 8<br>8   |
| 9 3 4 5<br>8 9 | 8 3 5      | 8 5<br>4   | 2 1<br>6 6<br>6   | 2 1<br>6 8<br>5   | $m C_{es} A_{eo} m C_{es} T_{es} m C_{es} A$<br>$ds T_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} A_d$<br>$s m C_{ds} T_{ds} T_{ds} m C_{es} m C_{eo}$                          | 8 6<br>0   |

【0 7 4 5】

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 1 1】

|                |            |            |                 |                 |                                                                                                                                                                                                |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |            |            |                 |                 | $A_{es}^m C_{es} A_e$                                                                                                                                                                          |            |
| 9 3 4 5<br>9 0 | 8 3 6      | 8 5<br>5   | 2 1<br>6 6<br>7 | 2 1<br>6 8<br>6 | ${}^m C_{es} {}^m C_{eo} A_{es} {}^m C_{es} T_{es} {}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} G_{ds} A_{ds} G_{ds}$<br>$G_{ds} A_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} T_{es} {}^m C_e$<br>${}_o {}^m C_{es} A_{es} {}^m C_e$ | 2 7<br>5 7 |
| 9 3 4 5<br>9 1 | 8 3 4      | 8 5<br>3   | 2 1<br>6 6<br>5 | 2 1<br>6 8<br>4 | $A_{es} {}^m C_{eo} T_{es} {}^m C_{es} A_{es} T_d$<br>$s G_{ds} A_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{ds} {}^m C_d$<br>$s T_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} {}^m C_{es} A_{eo} {}^m C_e$<br>$C_{es} A_{es} T_e$      | 3 2<br>8 6 |
| 9 3 4 5<br>9 2 | 2 3 6<br>2 | 2 3<br>8 1 | 6 1<br>9 8<br>3 | 6 2<br>0 0<br>2 | $T_{es} G_{eo} {}^m C_{es} T_{es} {}^m C_{es} T_d$<br>$s {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} T$<br>$ds {}^m C_{ds} A_{ds} {}^m C_{ds} A_{es} T_{eo}$<br>$A_{es} {}^m C_{es} {}^m C_e$ | 2 5<br>7   |
| 9 3 4 5<br>9 3 | 8 9 6      | 9 1<br>5   | 2 1<br>7 2<br>7 | 2 1<br>7 4<br>6 | ${}^m C_{es} T_{eo} T_{es} T_{es} {}^m C_{es} A_d$<br>$s {}^m C_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} A_{ds} T_{ds} A$<br>$ds G_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{es} A_{eo} T_e$<br>$s G_{es} {}^m C_e$                 | 2 9<br>1   |
| 9 3 4 5<br>9 4 | 2 3 6<br>5 | 2 3<br>8 4 | 6 1<br>9 8<br>6 | 6 2<br>0 0<br>5 | $G_{es} A_{eo} {}^m C_{es} T_{es} G_{es} {}^m C_d$<br>$s T_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} T$<br>$ds T_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} {}^m C_{es} A_{eo}$<br>${}^m C_{es} A_{es} T_e$      | 1 0<br>1 7 |
| 9 3 4 5<br>9 5 | 2 3 6<br>4 | 2 3<br>8 3 | 6 1<br>9 8<br>5 | 6 2<br>0 0<br>4 | $A_{es} {}^m C_{eo} T_{es} G_{es} {}^m C_{es} T_d$<br>$s {}^m C_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T$<br>$ds {}^m C_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} A_{es} {}^m C_e$<br>${}_o A_{es} T_{es} A_e$    | 2 5<br>9   |
| 9 3 4 5<br>9 6 | 5 4 2      | 5 6<br>1   | 1 3<br>8 0<br>8 | 1 3<br>8 2<br>7 | $T_{es} T_{eo} A_{es} {}^m C_{es} {}^m C_{es} T_d$<br>$s G_{ds} A_{ds} A_{ds} G_{ds} T_{ds} T_{ds}$<br>$A_{ds} G_{ds} G_{ds} A_{es} G_{eo} G_{es}$<br>$A_{es} G_e$                             | 8 2<br>9   |
| 9 3 4 5<br>9 7 | 4 1 1<br>2 | 4 1<br>3 1 | 8 6<br>6 0<br>7 | 8 6<br>6 2<br>6 | $A_{es} G_{eo} T_{es} T_{es} T_{es} {}^m C_{ds}$<br>$A_{ds} T_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} G_{ds} G_{ds}$<br>$T_{ds} T_{ds} A_{ds} T_{es} A_{eo} A_{es}$<br>$G_{es} G_e$                            | 1 1<br>7 2 |
| 9 3 4 5<br>9 9 | 2 3 6<br>8 | 2 3<br>8 7 | 6 1<br>9 8<br>9 | 6 2<br>0 0<br>8 | $T_{es} G_{eo} G_{es} G_{es} A_{es} {}^m C_{ds}$<br>$T_{ds} G_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} {}^m C_{ds} T_d$<br>$s {}^m C_{ds} T_{ds} T_{ds} T_{es} {}^m C_{eo} T$<br>$es {}^m C_{es} A_e$           | 1 8<br>5   |
| 9 3 4 6<br>0 0 | 2 3 6<br>9 | 2 3<br>8 8 | 6 1<br>9 9<br>0 | 6 2<br>0 0<br>9 | $T_{es} T_{eo} G_{es} G_{es} G_{es} A_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} G_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} {}^m C_d$<br>$s T_{ds} {}^m C_{ds} T_{ds} T_{es} T_{eo} {}^m C_e$<br>$es T_{es} {}^m C_e$              | 1 0<br>1 9 |
| 9 5 2 3        | 6 0 7      | 6 2        | 1 6             | 1 6             | $A_{es} G_{eo} T_{es} G_{es} {}^m C_{es} A_{ds}$                                                                                                                                               | 8 3        |

【0 7 4 6】

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 1 2】

|                |            |            |                 |                 |                                                                                                                                                       |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3 4            |            | 6          | 1 2<br>7        | 1 4<br>6        | $T_{ds}G_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$<br>$^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{es}A_{eo}A_{es}$<br>$T_{es}T_e$                                                   | 9          |
| 9 5 2 3<br>3 5 | 7 3 0      | 7 4<br>9   | 1 8<br>6 2<br>9 | 1 8<br>6 4<br>8 | $T_{es}T_{eo}A_{es}A_{es}^mC_{es}A_{ds}$<br>$A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$<br>$T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{es}A_{eo}T_{es}^m$<br>$C_{es}T_e$       | 3 6<br>6 6 |
| 9 5 2 3<br>3 6 | 8 7 2      | 8 9<br>1   | 2 1<br>7 0<br>3 | 2 1<br>7 2<br>2 | $A_{es}T_{eo}A_{es}G_{es}^mC_{es}T_{ds}$<br>$T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{ds}^m$<br>$C_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{es}T_{eo}$<br>$A_{es}T_{es}T_e$ | 1 9<br>9 8 |
| 9 5 2 3<br>3 8 | 8 7 5      | 8 9<br>4   | 2 1<br>7 0<br>6 | 2 1<br>7 2<br>5 | $T_{es}T_{eo}^mC_{es}A_{es}T_{es}A_{ds}$<br>$G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC$<br>$dsA_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{es}^mC_e$<br>$oA_{es}A_{es}T_e$    | 2 1<br>4 9 |
| 9 5 2 3<br>4 0 | 8 7 7      | 8 9<br>6   | 2 1<br>7 0<br>8 | 2 1<br>7 2<br>7 | $^mC_{es}T_{eo}T_{es}T_{es}^mC_{es}A_d$<br>$sT_{ds}A_{ds}G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_d$<br>$s^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{es}^mC_e$<br>$oA_{es}^mC_{es}A_e$   | 2 9<br>8 6 |
| 9 5 2 3<br>5 8 | 3 2 2<br>7 | 3 2<br>4 6 | 7 6<br>3 6<br>1 | 7 6<br>3 8<br>0 | $A_{es}A_{eo}G_{es}T_{es}^mC_{es}^mC_d$<br>$sA_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}$<br>$G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{es}A_{eo}A_{es}$<br>$^mC_{es}T_e$       | 2 5<br>3 4 |
| 9 5 2 3<br>5 9 | 3 2 2<br>8 | 3 2<br>4 7 | 7 6<br>3 6<br>2 | 7 6<br>3 8<br>1 | $^mC_{es}A_{eo}A_{es}G_{es}T_{es}^mC_d$<br>$s^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_d$<br>$sT_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{es}A_{eo}A_e$<br>$sA_{es}^mC_e$         | 2 6<br>1 0 |
| 9 5 2 3<br>6 0 | 3 2 2<br>9 | 3 2<br>4 8 | 7 6<br>3 6<br>3 | 7 6<br>3 8<br>2 | $G_{es}^mC_{eo}A_{es}A_{es}G_{es}T_{ds}$<br>$^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_d$<br>$sG_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{es}^mC_{eo}A_e$<br>$sA_{es}A_e$         | 2 6<br>8 7 |
| 9 5 2 3<br>6 1 | 3 2 3<br>1 | 3 2<br>5 0 | 7 6<br>3 6<br>5 | 7 6<br>3 8<br>4 | $G_{es}T_{eo}G_{es}^mC_{es}A_{es}A_{ds}$<br>$G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_d$<br>$sA_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{es}G_{eo}T_{es}$<br>$^mC_{es}A_e$       | 3 1<br>4 1 |
| 9 5 2 3<br>6 2 | 3 4 9<br>8 | 3 5<br>1 7 | 7 7<br>2 4<br>7 | 7 7<br>2 6<br>6 | $^mC_{es}T_{eo}T_{es}^mC_{es}A_{es}G_d$<br>$sT_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T$<br>$ds^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{es}^mC_{eo}$<br>$T_{es}^mC_{es}A_e$    | 1 1<br>1 0 |
| 9 5 2 3<br>6 3 | 3 4 9<br>9 | 3 5<br>1 8 | 7 7<br>2 4<br>8 | 7 7<br>2 6<br>7 | $T_{es}^mC_{eo}T_{es}T_{es}^mC_{es}A_d$<br>$sG_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}T$<br>$dsT_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{es}T_{eo}^m$                           | 1 1<br>1 1 |

【0 7 4 7】

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 1 3】

|                |            |            |                 |                 | $C_{es}T_{es}{}^mC_e$                                                                                                                                     |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 9 5 2 3<br>6 4 | 3 5 0<br>5 | 3 5<br>2 4 | 7 7<br>2 5<br>4 | 7 7<br>2 7<br>3 | $T_{es}T_{eo}A_{es}A_{es}A_{es}A_{ds}$<br>$T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_d$<br>$sG_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_{es}{}^mC_{eo}T$<br>$esT_{es}{}^mC_e$  | 1 1<br>1 2 |
| 9 5 2 3<br>6 5 | 3 7 1<br>8 | 3 7<br>3 7 | 8 2<br>0 6<br>3 | 8 2<br>0 8<br>2 | $T_{es}G_{eo}{}^mC_{es}T_{es}G_{es}{}^mC_d$<br>$sT_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_d$<br>$s{}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{es}A_{eo}G_e$<br>$sA_{es}{}^mC_e$   | 1 1<br>3 4 |
| 9 5 2 3<br>6 6 | 3 7 1<br>9 | 3 7<br>3 8 | 8 2<br>0 6<br>4 | 8 2<br>0 8<br>3 | $T_{es}T_{eo}G_{es}{}^mC_{es}T_{es}G_{ds}$<br>${}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}A_d$<br>$sT_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}A_{es}A_{eo}A_e$<br>$sG_{es}A_e$     | 1 1<br>3 5 |
| 9 5 2 3<br>6 7 | 3 7 2<br>3 | 3 7<br>4 2 | 8 2<br>0 6<br>8 | 8 2<br>0 8<br>7 | $A_{es}T_{eo}{}^mC_{es}A_{es}T_{es}T_{ds}$<br>$G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_d$<br>$s{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{es}T_{eo}{}^mC$<br>$esT_{es}A_e$  | 1 1<br>3 6 |
| 9 5 2 3<br>6 8 | 4 1 0<br>6 | 4 1<br>2 5 | 8 6<br>6 0<br>1 | 8 6<br>6 2<br>0 | $A_{es}T_{eo}T_{es}{}^mC_{es}G_{es}G_{ds}$<br>$T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}$<br>$G_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}A_{es}{}^mC_{eo}A_e$<br>$sG_{es}{}^mC_e$   | 1 1<br>6 7 |
| 9 5 2 3<br>6 9 | 4 1 0<br>7 | 4 1<br>2 6 | 8 6<br>6 0<br>2 | 8 6<br>6 2<br>1 | ${}^mC_{es}A_{eo}T_{es}T_{es}{}^mC_{es}G_d$<br>$sG_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$<br>$A_{ds}G_{ds}G_{ds}{}^mC_{es}A_{eo}{}^mC_e$<br>$sA_{es}G_e$     | 1 1<br>6 8 |
| 9 5 2 3<br>7 0 | 4 1 0<br>8 | 4 1<br>2 7 | 8 6<br>6 0<br>3 | 8 6<br>6 2<br>2 | $T_{es}{}^mC_{eo}A_{es}T_{es}T_{es}{}^mC_d$<br>$sG_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$<br>$A_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{es}{}^mC_{eo}A_{es}$<br>${}^mC_{es}A_e$   | 1 1<br>6 9 |
| 9 5 2 3<br>7 1 | 4 1 0<br>9 | 4 1<br>2 8 | 8 6<br>6 0<br>4 | 8 6<br>6 2<br>3 | $T_{es}T_{eo}{}^mC_{es}A_{es}T_{es}T_{ds}$<br>${}^mC_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$<br>$T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{es}G_{eo}{}^mC_{es}$<br>$A_{es}{}^mC_e$ | 1 1<br>7 0 |
| 9 5 2 3<br>7 2 | 4 1 1<br>0 | 4 1<br>2 9 | 8 6<br>6 0<br>5 | 8 6<br>6 2<br>4 | $T_{es}T_{eo}T_{es}{}^mC_{es}A_{es}T_{ds}$<br>$T_{ds}{}^mC_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}$<br>$A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{es}G_{eo}G_{es}{}^m$<br>$C_{es}A_e$     | 1 1<br>7 1 |
| 9 5 2 3<br>7 3 | 4 1 1<br>1 | 4 1<br>3 0 | 8 6<br>6 0<br>6 | 8 6<br>6 2<br>5 | $G_{es}T_{eo}T_{es}T_{es}{}^mC_{es}A_{ds}$<br>$T_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$<br>$T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{es}A_{eo}G_{es}$<br>$G_{es}{}^mC_e$     | 2 3<br>5   |
| 9 5 2 3        | 4 1 1      | 4 1        | 8 6             | 8 6             | $A_{es}T_{eo}A_{es}A_{es}G_{es}T_{ds}$                                                                                                                    | 1 1        |

【0 7 4 8】

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 1 4】

|                |       |          |                 |                 |                                                                                                                                                 |            |
|----------------|-------|----------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 7 4            | 5     | 3 4      | 6 1<br>0        | 6 2<br>9        | $T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}$<br>$^mC_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{es}T_{eo}A_{es}$<br>$T_{es}A_e$                                             | 7 5        |
| 9 5 2 3<br>7 5 | 6 0 8 | 6 2<br>7 | 1 6<br>1 2<br>8 | 1 6<br>1 4<br>7 | $G_{es}A_{eo}G_{es}T_{es}G_{es}^mC_{ds}$<br>$A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$<br>$T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{es}A_{eo}A_{es}$<br>$A_{es}T_e$ | 2 7<br>9   |
| 9 5 2 3<br>7 6 | 6 0 9 | 6 2<br>8 | 1 6<br>1 2<br>9 | 1 6<br>1 4<br>8 | $T_{es}G_{eo}A_{es}G_{es}T_{es}G_{ds}^m$<br>$C_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}^mC_{ds}$<br>$A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{es}A_{eo}A_{es}$<br>$A_{es}A_e$ | 8 4<br>0   |
| 9 5 2 3<br>7 7 | 6 1 0 | 6 2<br>9 | 1 6<br>1 3<br>0 | 1 6<br>1 4<br>9 | $A_{es}T_{eo}G_{es}A_{es}G_{es}T_{ds}$<br>$G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}$<br>$^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{es}A_{eo}A_e$<br>$sA_{es}A_e$   | 8 4<br>1   |
| 9 5 2 3<br>7 8 | 6 1 1 | 6 3<br>0 | 1 6<br>1 3<br>1 | 1 6<br>1 5<br>0 | $A_{es}A_{eo}T_{es}G_{es}A_{es}G_{ds}$<br>$T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$<br>$G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{es}^mC_{eo}A_e$<br>$sA_{es}A_e$   | 2 8<br>0   |
| 9 5 2 3<br>7 9 | 6 1 2 | 6 3<br>1 | 1 6<br>1 3<br>2 | 1 6<br>1 5<br>1 | $A_{es}A_{eo}A_{es}T_{es}G_{es}A_{ds}$<br>$G_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$<br>$G_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{es}T_{eo}^mC_e$<br>$sA_{es}A_e$   | 8 4<br>2   |
| 9 5 2 3<br>8 0 | 6 1 3 | 6 3<br>2 | 1 6<br>1 3<br>3 | 1 6<br>1 5<br>2 | $G_{es}A_{eo}A_{es}A_{es}T_{es}G_{ds}$<br>$A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$<br>$T_{ds}G_{ds}G_{ds}^mC_{es}A_{eo}T_{es}$<br>$^mC_{es}A_e$ | 8 4<br>3   |
| 9 5 2 3<br>8 1 | 6 2 0 | 6 3<br>9 | 1 6<br>1 4<br>0 | 1 6<br>1 5<br>9 | $T_{es}T_{eo}G_{es}G_{es}^mC_{es}T_{ds}$<br>$G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$<br>$G_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{es}G_{eo}^mC_{es}$<br>$A_{es}T_e$   | 8 4<br>4   |
| 9 5 3 5<br>9 9 | 7 3 2 | 7 4<br>8 | 1 8<br>6 3<br>1 | 1 8<br>6 4<br>7 | $T_{es}A_{eo}A_{eo}^mC_{es}A_{ds}A_{ds}$<br>$T_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$<br>$A_{ds}Tk_oA_{es}A_{es}T_e$                             | 3 8<br>2 9 |
| 9 5 3 6<br>0 0 | 7 3 3 | 7 4<br>9 | 1 8<br>6 3<br>2 | 1 8<br>6 4<br>8 | $T_{es}T_{eo}A_{eo}A_{es}^mC_{ds}A_{ds}$<br>$A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$<br>$T_{ds}Ak_oT_{es}A_{es}A_e$                             | 3 8<br>3 0 |
| 9 5 3 6<br>0 1 | 7 3 4 | 7 5<br>0 | 1 8<br>6 3<br>3 | 1 8<br>6 4<br>9 | $^mC_{es}T_{eo}T_{eo}A_{es}A_{ds}^mC_d$<br>$sA_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_d$<br>$sA_{ds}Tk_oA_{es}T_{es}A_e$                               | 3 8<br>3 1 |
| 9 5 3 6<br>0 2 | 7 3 5 | 7 5<br>1 | 1 8<br>6 3<br>6 | 1 8<br>6 5      | $A_{es}^mC_{eo}T_{eo}T_{es}A_{ds}A_{ds}$<br>$^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$                                                            | 3 8<br>3 2 |

【0 7 4 9】

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 1 5】

|                |            |            |                   |                   |                                                                                                                                        |            |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |            |            | 4                 | 0                 | ${}^mC_{ds}A k_o T_{es}A_{es}T_e$                                                                                                      |            |
| 9 5 3 6<br>0 3 | 7 3 6      | 7 5<br>2   | 1 8<br>6 3<br>5   | 1 8<br>6 5<br>1   | ${}^mC_{es}A_{eo}{}^mC_{eo}T_{es}T_{ds}A_d$<br>$sA_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_d$<br>$sT_{ds}{}^mC k_o A_{es}T_{es}A_e$          | 3 8<br>3 3 |
| 9 5 3 6<br>0 4 | 1 8 7<br>4 | 1 8<br>9 0 | 5 2<br>7 8<br>8   | 5 2<br>8 0<br>4   | $A_{es}G_{eo}{}^mC_{eo}A_{es}{}^mC_{ds}T_d$<br>$sG_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC$<br>$dsA_{ds}T k_o A_{es}G_{es}{}^mC_e$       | 3 8<br>3 4 |
| 9 5 3 6<br>0 5 | 1 7 9<br>1 | 1 8<br>0 7 | 5 2<br>7 0<br>5   | 5 2<br>7 2<br>1   | $A_{es}{}^mC_{eo}A_{eo}T_{es}T_{ds}T_{ds}$<br>${}^mC_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$<br>${}^mC_{ds}{}^mC k_o{}^mC_{es}A_{es}G_e$   | 3 8<br>3 5 |
| 9 5 3 6<br>0 6 | 3 4 9<br>3 | 3 5<br>0 9 | 7 7<br>2 4<br>2   | 7 7<br>2 5<br>8   | ${}^mC_{es}{}^mC_{eo}T_{eo}T_{es}{}^mC_{ds}A$<br>$dsG_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}$<br>$A_{ds}A_{ds}G k_o G_{es}G_{es}G_e$     | 3 8<br>3 6 |
| 9 5 3 6<br>0 7 | 3 7 1<br>3 | 3 7<br>2 9 | 8 2<br>0 5<br>8   | 8 2<br>0 7<br>4   | $A_{es}T_{eo}A_{eo}T_{es}{}^mC_{ds}T_{ds}$<br>$A_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}$<br>${}^mC_{ds}G k_o{}^mC_{es}A_{es}A_e$       | 3 8<br>3 7 |
| 9 5 3 6<br>0 8 | 9 8 7      | 1 0<br>0 3 | 2 7<br>9 6<br>2   | 2 7<br>9 7<br>8   | $A_{es}A_{eo}A_{eo}{}^mC_{es}T_{ds}{}^mC_d$<br>$sA_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^mC_d$<br>$sT_{ds}T k_o{}^mC_{es}G_{es}T_e$           | 3 8<br>3 8 |
| 9 5 3 6<br>0 9 | 4 1 1<br>0 | 4 1<br>2 6 | 8 6<br>6 0<br>5   | 8 6<br>6 2<br>1   | ${}^mC_{es}A_{eo}T_{eo}T_{es}{}^mC_{ds}G_d$<br>$sG_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$<br>$A_{ds}G k_o G_{es}{}^mC_{es}A_e$            | 3 8<br>3 9 |
| 9 5 3 6<br>1 0 | 7 7 7<br>5 | 7 7<br>9 1 | 1 4<br>5 9<br>4 4 | 1 4<br>5 9<br>6 0 | $A_{es}{}^mC_{eo}{}^mC_{eo}{}^mC_{es}T_{ds}T$<br>$dsT_{ds}{}^mC_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}$<br>$G_{ds}T_{ds}G k_o A_{es}A_{es}{}^mC_e$ | 3 8<br>4 0 |
| 9 5 3 6<br>1 1 | 8 7 9      | 8 9<br>5   | 2 1<br>7 1<br>0   | 2 1<br>7 2<br>6   | $T_{es}T_{eo}T_{eo}{}^mC_{es}A_{ds}T_{ds}$<br>$A_{ds}G_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_d$<br>$s{}^mC_{ds}A k_o{}^mC_{es}{}^mC_{es}A_e$ | 3 8<br>4 1 |
| 9 5 3 6<br>1 2 | 8 3 4      | 8 5<br>0   | 2 1<br>6 6<br>5   | 2 1<br>6 8<br>1   | ${}^mC_{es}A_{eo}T_{eo}G_{es}A_{ds}G_{ds}$<br>$G_{ds}A_{ds}{}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}{}^mC_d$<br>$s{}^mC_{ds}A k_o{}^mC_{es}A_{es}T_e$     | 3 8<br>4 2 |
| 9 5 3 6<br>1 3 | 6 0 6      | 6 2<br>2   | 1 6<br>1 2<br>6   | 1 6<br>1 4<br>2   | ${}^mC_{es}A_{eo}T_{eo}G_{es}G_{ds}{}^mC_d$<br>$sA_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}A_d$<br>$sA_{ds}A k_o T_{es}T_{es}A_e$              | 3 8<br>4 3 |
| 9 5 3 6<br>1 4 | 9 9 0      | 1 0<br>0 6 | 2 7<br>9 6<br>5   | 2 7<br>9 8<br>1   | ${}^mC_{es}A_{eo}{}^mC_{eo}A_{es}A_{ds}A_d$<br>$s{}^mC_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G$<br>$dsG_{ds}A k_o{}^mC_{es}T_{es}T_e$        | 3 8<br>4 4 |
| 9 5 3 6<br>1 5 | 3 4 9<br>7 | 3 5<br>1 3 | 7 7<br>2 4<br>6   | 7 7<br>2 6<br>2   | $A_{es}G_{eo}T_{eo}T_{es}{}^mC_{ds}{}^mC_d$<br>$sT_{ds}T_{ds}{}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}T_d$<br>$s{}^mC_{ds}T k_o{}^mC_{es}A_{es}A_e$       | 3 8<br>4 5 |
| 9 5 3 6<br>1 6 | 4 1 0<br>8 | 4 1<br>2 4 | 8 6<br>6 0        | 8 6<br>6 1        | $T_{es}T_{eo}{}^mC_{eo}G_{es}G_{ds}T_{ds}$<br>$T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}$                                                   | 3 8<br>4 6 |

10

20

30

40

【0 7 5 0】

【表 7 1 - 1 6】

|                |            |            |                 |                 |                                                                                                                       |            |
|----------------|------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |            |            | 3               | 9               | $G_{ds}{}^mC k_o A_{es}{}^mC_{es}A_e$                                                                                 |            |
| 9 5 3 6<br>1 7 | 1 6 9<br>8 | 1 7<br>1 4 | 4 1<br>9 3<br>1 | 4 1<br>9 4<br>7 | $A_{es}T_{eo}T_{eo}T_{es}A_{ds}G_{ds}{}^m$<br>$C_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}$<br>$A_{ds}T k_o G_{es}A_{es}A_e$ | 3 8<br>4 7 |

50

## 【0751】

実施例10：自由摂取（free uptake）を介したインビトロでのヒトLRRK2 RNA発現への混合されたヌクレオシド間結合を有する5'-10'-5' MOEギャップマーの効果

上の実施例から選択された修飾されたオリゴヌクレオチドを、自由摂取によりA431細胞中様々な用量で試験した。以下の表に指定されるように、0.039、0.156、0.625、2.500、及び10.000  $\mu$ M濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドとともに、細胞を1ウェルあたり10,000個の細胞の密度で播種した。約24時間の治療期間後、全RNAを、細胞から単離し、LRRK2 RNAレベルを、定量的リアルタイムPCRによって測定した。ヒトLRRK2プライマープロブセットRTS3132（本明細書の実施例2に記載される）を使用して、RNAレベルを測定した。RIBOGREEN（登録商標）によって測定されるように、全RNA含量に従ってLRRK2 RNAレベルを調節した。処置されていない対照細胞に対するLRRK2 RNAレベルのパーセントとして、以下の表に結果を表す。以下の表に示されるように、LRRK2 RNAレベルは、修飾されたオリゴヌクレオチド治療細胞において用量依存的様式で低減された。IC50を、Prism6ソフトウェアを使用して「log（阻害剤）対応答ー可変スロープ（4パラメータ）」式を使用して計算した。

## 【0752】

10

20

30

40

50



## 【表 7 2 - 1】

表 7 2

自由摂取による A 4 3 1 細胞中のヒト L R R K 2 発現の用量依存性低減

| 化合物番号          | L R R K 2 発現 (対照%)     |                        |                        |                     |                       | I C <sub>50</sub><br>( $\mu$<br>M) |
|----------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|------------------------------------|
|                | 0. 0<br>3 9 $\mu$<br>M | 0. 1<br>5 6 $\mu$<br>M | 0. 6<br>2 5 $\mu$<br>M | 2. 5 0<br>0 $\mu$ M | 1 0. 0<br>0 0 $\mu$ M |                                    |
| 7 8 0 1 6<br>0 | 1 0 1                  | 8 6                    | 5 6                    | 5 5                 | 4 8                   | 4. 5                               |
| 7 8 0 1 6<br>1 | 1 0 2                  | 8 5                    | 5 8                    | 3 1                 | 4 5                   | 1. 9                               |
| 7 8 0 1 6<br>4 | 9 5                    | 7 5                    | 6 3                    | 5 2                 | 4 0                   | 3. 1                               |
| 7 8 0 1 6<br>6 | 9 4                    | 4 2                    | 4 2                    | 3 1                 | 3 2                   | 0. 4                               |
| 7 8 0 2 4<br>1 | 7 0                    | 7 0                    | 4 6                    | 3 5                 | 5 0                   | 1. 3                               |
| 8 0 2 6 5<br>5 | 8 1                    | 7 6                    | 5 8                    | 5 2                 | 3 6                   | 2. 3                               |
| 8 0 2 6 6<br>5 | 7 8                    | 7 3                    | 6 2                    | 5 9                 | 5 3                   | 1 4.<br>3                          |
| 8 0 2 6 7<br>8 | 7 7                    | 4 4                    | 2 8                    | 2 4                 | 2 6                   | 0. 2                               |
| 8 0 2 7 1<br>4 | 8 4                    | 8 4                    | 6 4                    | 4 7                 | 4 0                   | 2. 8                               |
| 8 0 2 7 5<br>8 | 8 4                    | 5 1                    | 2 5                    | 2 3                 | 2 9                   | 0. 2                               |
| 8 0 2 7 7<br>0 | 7 4                    | 6 8                    | 4 4                    | 2 8                 | 3 1                   | 0. 5                               |
| 8 0 2 7 8<br>4 | 8 8                    | 7 0                    | 3 7                    | 2 0                 | 2 5                   | 0. 5                               |
| 8 0 2 9 3<br>8 | 1 0 9                  | 5 3                    | 5 0                    | 3 8                 | 3 4                   | 1. 0                               |
| 8 0 2 9 3<br>9 | 9 6                    | 8 0                    | 6 3                    | 4 4                 | 3 1                   | 1. 9                               |
| 8 0 2 9 6      | 9 2                    | 1 0 2                  | 8 8                    | 7 8                 | 6 4                   | 2 6.                               |

## 【0 7 5 3】

10

20

30

40

50

【表 7 2 - 2】

|                |       |     |     |     |     |            |
|----------------|-------|-----|-----|-----|-----|------------|
| 3              |       |     |     |     |     | 0          |
| 8 0 3 0 0<br>0 | 8 5   | 8 4 | 6 0 | 3 0 | 3 3 | 1. 3       |
| 8 0 3 0 0<br>6 | 8 9   | 7 7 | 5 3 | 4 3 | 3 7 | 1. 7       |
| 8 0 3 2 6<br>8 | 9 0   | 9 3 | 5 5 | 4 6 | 2 7 | 1. 7       |
| 8 0 3 2 7<br>0 | 8 6   | 8 0 | 5 2 | 4 4 | 4 3 | 2. 2       |
| 8 7 2 2 5<br>5 | 9 6   | 6 7 | 3 6 | 2 9 | 2 2 | 0. 5       |
| 8 7 2 2 6<br>0 | 5 2   | 5 5 | 3 3 | 2 3 | 2 9 | 0. 1       |
| 8 7 6 0 3<br>1 | 9 6   | 6 0 | 3 3 | 2 1 | 2 0 | 0. 4       |
| 8 7 6 1 8<br>0 | 1 0 1 | 9 4 | 9 0 | 9 0 | 8 0 | > 3 0<br>0 |
| 8 7 6 1 9<br>0 | 8 1   | 6 8 | 3 6 | 2 4 | 2 3 | 0. 4       |
| 8 7 6 6 0<br>4 | 9 1   | 7 1 | 4 6 | 2 8 | 4 1 | 0. 0       |
| 9 3 4 5 1<br>7 | 8 0   | 8 6 | 4 3 | 3 8 | 4 8 | 0. 9       |
| 9 3 4 5 1<br>8 | 8 2   | 5 4 | 2 8 | 2 5 | 3 1 | 1. 8       |
| 9 3 4 5 2<br>3 | 7 1   | 4 9 | 3 0 | 1 5 | 2 3 | 0. 3       |
| 9 3 4 5 2<br>8 | 7 1   | 5 7 | 5 0 | 2 6 | 3 4 | 0. 2       |
| 9 3 4 5 2<br>9 | 7 6   | 4 3 | 2 4 | 2 7 | 2 9 | 0. 4       |
| 9 3 4 5 3<br>0 | 8 9   | 6 8 | 4 0 | 2 8 | 2 5 | 0. 2       |
| 9 3 4 5 5<br>3 | 9 9   | 7 3 | 5 1 | 3 3 | 3 1 | 0. 6       |
| 9 3 4 5 5<br>4 | 9 5   | 7 3 | 7 2 | 4 0 | 3 5 | 1. 0       |
| 9 3 4 5 5<br>6 | 6 3   | 5 9 | 4 1 | 2 6 | 2 8 | 2. 1       |
| 9 3 4 5 5<br>7 | 1 0 7 | 6 3 | 5 1 | 3 3 | 3 3 | 0. 3       |

## 【0 7 5 4】

実施例 11：インビトロ、複数回投与でのアカゲザル L R R K 2 RNA への修飾されたオリゴヌクレオチドの効果

アカゲザル L R R K 2 と相補的でもある、上の実施例から選択された修飾されたオリゴヌクレオチドを、L L C - M K 2 サル細胞において様々な用量で試験した。以下の表に指定されるように、細胞を 1 ウェルあたり 20, 000 個の細胞の密度で播種し、0. 011、0. 034、0. 103、0. 309、0. 926、2. 778、8. 333、及び 25. 000  $\mu$ M 濃度の修飾されたオリゴヌクレオチドで電気穿孔法を使用してトランスフェクトした。対照オリゴヌクレオチド、6 7 6 6 3 0、標的不明の混合されたホスホジ

エステル及びホスホロチオエート骨格を有する5'-10-5 MOEギャップマー、ならびに配列CCTATAGGACTATCCAGGAA（配列番号3848）も試験した。約24時間の治療期間後、全RNAを、細胞から単離し、LRRK2 RNAレベルを、定量的リアルタイムPCRによって測定した。ヒトLRRK2プライマープロベセットhLRRK2 LTS35700（配列番号20として本明細書で指定される順方向配列CCAGGTACAATGCAAAGCTTAAT、配列番号21として本明細書で指定される逆方向配列TCAGTCCAATCACTGACAAGTT、配列番号22として本明細書で指定されるプローブ配列TTGGGAAGTCCTTGGTGTTCACCA）を使用して、RNAレベルを測定した。RIBOGREENによって測定されるように、全RNA含量に従ってLRRK2 RNAレベルを調節した。処置されていない対照細胞に対するLRRK2 RNAレベルのパーセントとして以下の表に結果を表す。以下の表に示されるように、LRRK2 RNAレベルは、修飾されたオリゴヌクレオチド治療細胞において用量依存的様式で低減された。IC50を、Prism6ソフトウェアを使用して「log（阻害剤）対応答-可変スロープ（4パラメータ）」式を使用して計算した。【0755】

【表73】

表73

LLC-MK2アカゲザル細胞中のヒトLRRK2発現の用量依存性低減

| 化合物番号    | LRRK2発現（対照%） |              |             |             |             |             |             |              | IC <sub>50</sub><br>（μM） |
|----------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------------------|
|          | 0.01<br>1 μM | 0.03<br>4 μM | 0.1<br>3 μM | 0.3<br>9 μM | 0.9<br>6 μM | 2.7<br>8 μM | 8.3<br>3 μM | 25.0<br>0 μM |                          |
| 676630   | 118          | 114          | 124         | 128         | 123         | 134         | 125         | 125          | n/a #                    |
| 780241   | 114          | 118          | 116         | 92          | 67          | 51          | 46          | 41           | 6.4                      |
| 802714** | 122          | 116          | 130         | 131         | 112         | 80          | 41          | 20           | 7.4                      |
| 803268*  | 101          | 109          | 105         | 112         | 108         | 89          | 76          | 69           | 50.4                     |
| 876031   | 122          | 113          | 106         | 84          | 46          | 14          | 8           | 1            | 0.9                      |
| 876604** | 97           | 95           | 99          | 97          | 107         | 107         | 105         | 77           | n/a #                    |
| 934556   | 88           | 84           | 71          | 55          | 30          | 12          | 11          | 6            | 0.3                      |

# IC<sub>50</sub>値は計算できず

## 【0756】

\*この修飾されたオリゴヌクレオチドは、アカゲザルLRRK2核酸配列番号3と相補的であり、それに対して1つの不一致を含む。

\*\*これらの修飾されたオリゴヌクレオチドは、アカゲザルLRRK2核酸配列番号3と相補的であり、それに対して2つの不一致を含む。

## 【0757】

実施例 12：インビトロ、複数回投与でのヒト LRRK2 RNA 発現への修飾されたオリゴヌクレオチドの効果

上記の修飾されたオリゴヌクレオチドを、SH-SY5Y 細胞中様々な用量で試験した。以下の表に指定されるように、細胞を 1 ウェルあたり 20,000 個の細胞の密度で播種し、0.011、0.034、0.103、0.309、0.926、2.778、8.333、及び 25.000  $\mu$ M の修飾されたオリゴヌクレオチドで電気穿孔法を使用してトランスフェクトした。対照オリゴヌクレオチド、676630、標的不明の混合されたホスホジエステル及びホスホロチオエート骨格を有する 5'-10-5 MOE ギャップマーも試験した。約 24 時間の治療期間後、全 RNA を、細胞から単離し、LRRK2 RNA レベルを、定量的リアルタイム PCR によって測定した。ヒト LRRK2 プライマープローブセット LTS35700（本明細書の実施例 11 に記載される）を使用して、RNA レベルを測定した。RIBOGREEN によって測定されるように、全 RNA 含量に従って LRRK2 RNA レベルを調節した。処置されていない対照細胞に対する LRRK2 RNA レベルのパーセントとして以下の表に結果を表す。以下の表に示されるように、LRRK2 RNA レベルは、修飾されたオリゴヌクレオチド治療細胞において用量依存的様式で低減された。IC50 を、Prism6 ソフトウェアを使用して「log（阻害剤）対応答－可変スロープ（4 パラメータ）」式を使用して計算した。

【0758】

【表 74】

表 74

SH-SY5Y 細胞中のヒト LRRK2 発現の用量依存性低減

| 化合物<br>番号 | LRRK2 発現（対照％）        |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                       | IC <sub>50</sub><br>（ $\mu$ M） |
|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------|
|           | 0.01<br>1 $\mu$<br>M | 0.03<br>4 $\mu$<br>M | 0.10<br>3 $\mu$<br>M | 0.30<br>9 $\mu$<br>M | 0.92<br>6 $\mu$<br>M | 2.77<br>8 $\mu$<br>M | 8.33<br>3 $\mu$<br>M | 25.00<br>0 $\mu$<br>M |                                |
| 対照 676630 | 129                  | 113                  | 108                  | 133                  | 109                  | 131                  | 122                  | 133                   | n/a *                          |
| 780241    | 117                  | 104                  | 92                   | 93                   | 76                   | 59                   | 58                   | 58                    | n/a *                          |
| 802714    | 100                  | 123                  | 98                   | 93                   | 75                   | 56                   | 44                   | 36                    | 6.3                            |
| 803268    | 99                   | 121                  | 96                   | 83                   | 77                   | 84                   | 73                   | 68                    | 105.6                          |
| 876031    | 96                   | 99                   | 93                   | 73                   | 49                   | 22                   | 18                   | 15                    | 1.0                            |
| 876604    | 97                   | 91                   | 78                   | 65                   | 43                   | 20                   | 15                   | 15                    | 0.6                            |
| 934556    | 97                   | 90                   | 77                   | 55                   | 42                   | 27                   | 20                   | 15                    | 0.6                            |

\* IC<sub>50</sub> 値は計算できず

【0759】

実施例 13：トランスジェニックマウス、2 週間の評価におけるヒト LRRK2 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドの活性

2週間後の活性を評定するために、上記の修飾されたオリゴヌクレオチドを、ヒトBAC野生型LRRK2トランスジェニックマウスモデル（B6；SJL-Tg（LRRK2）66Mjff/J；ストック番号013725、The Jackson Laboratory）において試験した。BAC LRRK2-Wt導入遺伝子に対して半接合であるマウスは、生存能力及び繁殖能力がある。これらのマウスは、BAC導入遺伝子のヒトLRRK2プロモーター／エンハンサー領域の指示を受ける野生型ヒトロイシンリッチ反復キナーゼ2（LRRK2）遺伝子を発現する（Ouyang Y et al., 2011）。このモデルからのマウスは、脊髄及び脳を含む様々な組織中でヒトLRRK2を発現する。

【0760】

治療

LRRK2トランスジェニックマウスは各々、以下の表に列挙される300μgの修飾されたオリゴヌクレオチドの単回脳室内（ICV）投与を受けた。各治療群は、4匹のマウスから構成された。4匹のマウスの群は、陰性対照としてPBSを受けた。

【0761】

RNA分析

2週間後、マウスを殺し、プライマープローブセットhLRRK2 LTS35700を使用して、LRRK2のRNA発現の測定のリアルタイムPCR分析のために、RNAを皮質脳組織及び脊髄から抽出した（本明細書の上文の実施例11に記載）。シクロフィリンAを用いて正規化した、PBS対照に対するLRRK2 RNAレベルのパーセントとして、以下の表に結果を表す。

【0762】

以下の表に示されるように、修飾されたオリゴヌクレオチドでの治療は、PBS対照と比較して、ヒトLRRK2 RNAの低減をもたらした。

【0763】

【表75-1】

表 7 5

トランスジェニックマウスにおけるヒトLRRK2 RNAの低減

| 化合物番号  | LRRK2発現<br>(対照%) |     |
|--------|------------------|-----|
|        | 皮質               | 脊髄  |
| PBS    | 100              | 100 |
| 693430 | 46               | 37  |
| 725607 | 24               | 50  |
| 725608 | 19               | 33  |
| 7256   | 30               | 37  |

【0764】

10

20

30

40

50

【表 7 5 - 2】

|                |     |       |
|----------------|-----|-------|
| 0 9            |     |       |
| 7 8 0 1<br>6 2 | 5 9 | 7 6   |
| 7 8 0 1<br>6 4 | 2 7 | 6 2   |
| 7 8 0 1<br>6 6 | 1 4 | 2 6   |
| 7 8 0 1<br>8 9 | 5 8 | 4 9   |
| 7 8 0 2<br>0 2 | 4 2 | 3 6   |
| 7 8 0 2<br>0 3 | 6 5 | 6 6   |
| 7 8 0 2<br>0 5 | 1 3 | 2 9   |
| 7 8 0 2<br>1 9 | 3 4 | 4 3   |
| 7 8 0 2<br>3 6 | 1 9 | 2 9   |
| 7 8 0 2<br>4 1 | 2 3 | 3 8   |
| 7 8 0 2<br>4 3 | 5 4 | 4 7   |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 4 2 | 4 1   |
| 7 8 0 2<br>8 4 | 6 1 | 5 3   |
| 7 8 0 3<br>2 1 | 3 9 | 6 4   |
| 7 8 0 3<br>4 7 | 4 2 | 5 1   |
| 7 8 0 5<br>4 9 | 6 3 | 5 3   |
| 7 8 0 6<br>0 2 | 9 3 | 1 0 3 |
| 7 8 0 6<br>2 0 | 4 7 | 4 5   |
| 7 8 0 6<br>2 4 | 6 3 | 7 5   |
| 7 8 0 6<br>4 9 | 5 2 | 4 8   |
| 7 8 0 6        | 4 2 | 3 7   |

10

20

30

40

【0 7 6 5】

50

【表 7 5 - 3】

|                |     |     |
|----------------|-----|-----|
| 8 5            |     |     |
| 8 0 2 6<br>5 5 | 3 0 | 4 8 |
| 8 0 2 6<br>7 8 | 7   | 2 6 |
| 8 0 2 6<br>8 5 | 3 8 | 3 2 |
| 8 0 2 6<br>8 6 | 1 7 | 4 0 |
| 8 0 2 6<br>8 8 | 1 8 | 2 7 |
| 8 0 2 6<br>8 9 | 1 6 | 3 6 |
| 8 0 2 7<br>3 1 | 4 2 | 4 4 |
| 8 0 2 7<br>4 6 | 4 2 | 6 4 |
| 8 0 2 7<br>4 7 | 5 6 | 4 4 |
| 8 0 2 7<br>4 8 | 3 2 | 2 5 |
| 8 0 2 8<br>4 5 | 3 0 | 2 6 |
| 8 0 2 8<br>4 6 | 3 5 | 4 1 |
| 8 0 2 8<br>4 8 | 6 8 | 7 2 |

10

20

30

【0 7 6 6】

【表 7 6 - 1】

表 7 6

トランスジェニックマウスにおけるヒト L R R K 2 RNA の低減

| 化合物番号          | L R R K 2 発現<br>(対照%) |       |
|----------------|-----------------------|-------|
|                | 皮質                    | 脊髄    |
| P B S          | 1 0 0                 | 1 0 0 |
| 8 0 2 8<br>4 9 | 7 8                   | 7 7   |
| 8 0 2 8<br>5 0 | 7 3                   | 9 2   |
| 8 0 2 8<br>8 8 | 4 9                   | 6 3   |

40

50

【 0 7 6 7 】

【表 7 6 - 2】

|                |     |     |
|----------------|-----|-----|
| 8 0 2 9<br>1 1 | 8 0 | 9 2 |
| 8 0 2 9<br>1 5 | 5 4 | 6 8 |
| 8 0 2 9<br>3 5 | 6 9 | 6 1 |
| 8 0 2 9<br>3 6 | 4 0 | 5 2 |
| 8 0 2 9<br>3 7 | 4 3 | 4 0 |
| 8 0 2 9<br>5 8 | 5 7 | 7 8 |
| 8 0 2 9<br>6 0 | 5 4 | 4 8 |
| 8 0 2 9<br>6 1 | 3 4 | 4 4 |
| 8 0 2 9<br>6 2 | 4 0 | 5 1 |
| 8 0 2 9<br>7 4 | 5 0 | 5 5 |
| 8 0 3 0<br>0 2 | 3 0 | 4 4 |
| 8 0 3 0<br>0 3 | 6 7 | 8 5 |
| 8 0 3 0<br>0 4 | 7 3 | 8 6 |
| 8 0 3 0<br>0 5 | 6 6 | 6 5 |
| 8 0 3 0<br>4 6 | 9 5 | 6 5 |
| 8 0 3 0<br>6 5 | 5 5 | 5 2 |
| 8 0 2 9<br>5 9 | 4 1 | 6 2 |
| 8 0 3 0<br>7 5 | 3 8 | 5 4 |
| 8 0 3 1<br>0 2 | 8 9 | 8 9 |
| 8 0 3 1<br>1 2 | 4 0 | 5 1 |
| 8 0 3 1<br>2 2 | 5 2 | 7 1 |

10

20

30

40

【 0 7 6 8 】

50



【表 7 6 - 3】

|                |     |       |
|----------------|-----|-------|
| 8 0 3 3<br>8 6 | 7 3 | 8 0   |
| 8 0 3 5<br>1 5 | 8 1 | 1 0 4 |
| 8 0 3 5<br>1 6 | 6 3 | 8 1   |
| 8 0 3 5<br>1 7 | 5 5 | 6 7   |
| 8 0 3 5<br>1 8 | 6 0 | 8 5   |
| 8 0 3 5<br>1 9 | 7 0 | 7 9   |
| 8 0 3 5<br>2 0 | 5 0 | 8 0   |
| 8 0 3 5<br>7 1 | 6 6 | 7 1   |
| 8 0 3 5<br>9 5 | 8 0 | 7 1   |
| 8 0 3 6<br>0 4 | 6 5 | 6 7   |
| 8 0 3 6<br>2 9 | 5 7 | 7 2   |
| 8 0 3 6<br>8 2 | 4 7 | 4 6   |
| 8 0 3 7<br>4 4 | 4 7 | 5 3   |
| 8 0 3 7<br>7 0 | 7 3 | 5 4   |
| 8 0 3 7<br>7 1 | 5 3 | 4 6   |
| 8 0 3 7<br>7 3 | 4 0 | 5 0   |
| 8 0 3 7<br>8 2 | 8 0 | 9 6   |

10

20

30

40

【0 7 6 9】

50

## 【表 77-1】

表 77

トランスジェニックマウスにおけるヒトLRKK2 RNAの低減

| 化合物番号  | LRKK2発現<br>(対照%) |     |
|--------|------------------|-----|
|        | 皮質               | 脊髄  |
| PBS    | 100              | 100 |
| 780160 | 13               | 15  |
| 780161 | 24               | 30  |
| 802665 | 17               | 35  |
| 802678 | 27               | 35  |
| 802690 | 33               | 40  |
| 802714 | 21               | 47  |
| 802758 | 23               | 42  |
| 802770 | 11               | 22  |
| 802781 | 32               | 49  |
| 802784 | 16               | 30  |
| 802938 | 21               | 32  |
| 802939 | 13               | 41  |
| 802963 | 26               | 51  |
| 803000 | 22               | 42  |
| 803001 | 36               | 50  |
| 803006 | 29               | 39  |
| 803268 | 31               | 52  |

10

20

30

40

## 【0770】

50

【表 77-2】

|                |     |     |
|----------------|-----|-----|
| 8 0 3 2<br>6 9 | 3 8 | 4 9 |
| 8 0 3 2<br>7 0 | 2 4 | 7 5 |
| 8 0 3 2<br>7 1 | 3 1 | 4 8 |
| 8 0 3 2<br>7 2 | 7 6 | 7 5 |
| 8 0 3 2<br>7 3 | 7 7 | 7 0 |
| 8 0 3 2<br>7 4 | 5 0 | 6 5 |

10

【0771】

【表 78-1】

表 78

トランスジェニックマウスにおけるヒトLRKK2 RNAの低減

20

| 化合物番号      | LRKK2発現<br>(対照%) |     |
|------------|------------------|-----|
|            | 皮質               | 脊髄  |
| PBS        | 100              | 100 |
| 8026<br>78 | 24               | 19  |
| 8032<br>75 | 52               | 77  |
| 8722<br>46 | 44               | 49  |
| 8722<br>47 | 57               | 63  |
| 8722<br>48 | 24               | 44  |
| 8722<br>49 | 61               | 73  |
| 8722<br>50 | 34               | 28  |
| 8722<br>51 | 37               | 51  |
| 8722<br>52 | 54               | 62  |
| 8722<br>53 | 29               | 43  |
| 8722       | 94               | 71  |

30

40

50

【0 7 7 2】  
【表 7 8 - 2】

|                |     |     |
|----------------|-----|-----|
| 5 4            |     |     |
| 8 7 2 2<br>5 6 | 3 4 | 4 4 |
| 8 7 2 2<br>5 7 | 7 0 | 7 2 |
| 8 7 2 2<br>5 8 | 5 5 | 4 2 |
| 8 7 2 2<br>5 9 | 8 2 | 7 2 |
| 8 7 2 2<br>6 0 | 1 0 | 3 0 |
| 8 7 2 2<br>6 1 | 3 7 | 5 5 |
| 8 7 2 2<br>6 2 | 5 0 | 7 1 |
| 8 7 2 2<br>6 3 | 2 8 | 4 9 |
| 8 7 2 2<br>6 4 | 4 3 | 6 7 |
| 8 7 2 2<br>6 5 | 3 6 | 3 5 |
| 8 7 2 2<br>6 6 | 9 2 | 8 8 |
| 8 7 2 2<br>6 7 | 6 8 | 7 4 |

10

20

30

【0 7 7 3】

40

50

## 【表 7 9 - 1】

表 7 9

トランスジェニックマウスにおけるヒトLRKK2 RNAの低減

| 化合物番号  | LRKK2発現<br>(対照%) |     |
|--------|------------------|-----|
|        | 皮質               | 脊髄  |
| PBS    | 100              | 100 |
| 802678 | 9                | 19  |
| 802780 | 42               | 49  |
| 802847 | 54               | 64  |
| 803021 | 67               | 70  |

## 【0774】

10

20

30

40

50

【表 7 9 - 2】

|                |     |       |
|----------------|-----|-------|
| 8 0 3 0<br>4 5 | 3 6 | 6 0   |
| 8 0 3 0<br>6 4 | 4 2 | 6 7   |
| 8 0 3 1<br>2 3 | 5 6 | 7 6   |
| 8 0 3 1<br>8 1 | 4 1 | 7 4   |
| 8 0 3 4<br>7 0 | 3 4 | 5 2   |
| 8 0 3 5<br>0 3 | 6 7 | 7 2   |
| 8 0 3 6<br>6 5 | 5 8 | 8 4   |
| 8 0 3 7<br>6 9 | 7 1 | 9 0   |
| 8 7 2 2<br>5 5 | 2 3 | 4 2   |
| 8 7 2 2<br>6 8 | 5 2 | 6 6   |
| 8 7 2 2<br>6 9 | 3 7 | 5 4   |
| 8 7 2 2<br>7 0 | 3 9 | 6 1   |
| 8 7 2 2<br>7 1 | 9 4 | 1 0 1 |
| 8 7 2 2<br>7 2 | 7 6 | 7 7   |
| 8 7 2 2<br>7 3 | 3 1 | 3 8   |
| 8 7 2 2<br>7 4 | 5 4 | 8 5   |
| 8 7 2 2<br>7 5 | 8 4 | 8 4   |
| 8 7 2 2<br>7 6 | 7 3 | 9 7   |
| 8 7 2 2<br>7 7 | 4 7 | 6 7   |
| 8 7 2 2<br>7 8 | 3 6 | 6 8   |
| 8 7 2 2<br>7 9 | 3 9 | 6 9   |

10

20

30

40

【0 7 7 5】

50

【表 7 9 - 3】

|                |       |     |
|----------------|-------|-----|
| 8 7 4 1<br>4 4 | 8 1   | 8 6 |
| 8 7 4 1<br>4 5 | 6 4   | 6 7 |
| 8 7 4 1<br>4 6 | 6 7   | 6 4 |
| 8 7 4 1<br>4 7 | 7 8   | 7 9 |
| 8 7 4 1<br>4 8 | 5 7   | 5 8 |
| 8 7 4 1<br>4 9 | 5 5   | 6 9 |
| 8 7 4 1<br>5 0 | 5 7   | 4 4 |
| 8 7 4 1<br>5 1 | 1 0 2 | 8 4 |

10

20

【0 7 7 6】

【表 8 0 - 1】

表 8 0

トランスジェニックマウスにおけるヒトLRRK2 RNAの低減

| 化合物番号          | LRRK2 発現<br>(対照%) |       |
|----------------|-------------------|-------|
|                | 皮質                | 脊髄    |
| P B S          | 1 0 0             | 1 0 0 |
| 8 0 2 6<br>7 8 | 3 0               | 4 1   |
| 8 0 3 4<br>2 6 | 7 0               | 6 3   |
| 8 7 2 2<br>8 0 | 8 3               | 6 4   |
| 8 7 2 2<br>8 1 | 4 9               | 6 4   |
| 8 7 2 2<br>8 2 | 4 8               | 6 4   |
| 8 7 2 2<br>8 3 | 6 1               | 6 0   |
| 8 7 2 2<br>8 5 | 2 6               | 4 1   |
| 8 7 6 0<br>1 9 | 5 8               | 7 2   |
| 8 7 6 0        | 4 7               | 4 6   |

30

40

50

【 0 7 7 7 】

【表 8 0 - 2】

|                |       |       |
|----------------|-------|-------|
| 9 7            |       |       |
| 8 7 6 1<br>4 1 | 4 7   | 5 0   |
| 8 7 6 1<br>6 8 | 1 0 3 | 8 9   |
| 8 7 6 1<br>8 0 | 2 1   | 2 7   |
| 9 3 4 5<br>5 8 | 5 4   | 4 9   |
| 9 3 4 5<br>8 4 | 4 5   | 5 5   |
| 9 3 4 5<br>8 5 | 1 6 2 | 9 5   |
| 9 3 4 5<br>8 6 | 1 7 4 | 1 0 2 |
| 9 3 4 5<br>8 7 | 3 5   | 2 3 8 |
| 9 3 4 5<br>8 8 | 3 0   | 4 2   |
| 9 3 4 5<br>8 9 | 1 9   | 3 0   |
| 9 3 4 5<br>9 0 | 2 4   | 5 0   |
| 9 3 4 5<br>9 1 | 4 2   | 5 2   |
| 9 3 4 5<br>9 2 | 3 8   | 4 9   |
| 9 3 4 5<br>9 3 | 3 1   | 3 5   |
| 9 3 4 5<br>9 4 | 2 2   | 4 5   |
| 9 3 4 5<br>9 5 | 5 9   | 6 1   |
| 9 3 4 5<br>9 6 | n. d. | n. d. |
| 9 3 4 5<br>9 7 | 4 8   | 5 9   |
| 9 3 4 6<br>0 0 | 1 5   | 3 3   |

10

20

30

40

【 0 7 7 8 】

50



## 【表 8 1 - 1】

表 8 1

トランスジェニックマウスにおけるヒト L R R K 2 R N A の低減

| 化合物番号          | L R R K 2 発現<br>(対照%) |       |
|----------------|-----------------------|-------|
|                | 皮質                    | 脊髄    |
| P B S          | 1 0 0                 | 1 0 0 |
| 7 8 0 2<br>4 1 | 5 5                   | 5 7   |
| 8 0 2 6<br>7 8 | 1 2                   | 2 0   |
| 8 7 6 1<br>8 5 | 5 9                   | 5 6   |
| 8 7 6 1<br>9 0 | 2 5                   | 3 8   |
| 8 7 6 2<br>2 3 | 4 6                   | 7 0   |
| 8 7 6 3<br>2 6 | 3 6                   | 5 7   |
| 8 7 6 3<br>4 5 | 7 7                   | 7 9   |
| 8 7 6 7<br>3 5 | 6 4                   | 5 7   |
| 8 7 6 7<br>6 6 | 6 7                   | 7 5   |
| 8 7 6 9<br>0 0 | 4 1                   | 4 6   |
| 8 7 7 0<br>6 8 | 4 4                   | 5 2   |
| 8 7 7 1<br>5 9 | 5 2                   | 6 1   |
| 8 7 7 3<br>0 5 | 5 2                   | 5 7   |
| 8 7 7 3<br>2 8 | 6 8                   | 7 6   |
| 8 9 0 2<br>0 7 | 4 2                   | 6 0   |
| 8 9 0 2<br>0 8 | 3 2                   | 4 5   |
| 8 9 0 2<br>0 9 | 4 0                   | 5 8   |

10

20

30

40

## 【 0 7 7 9】

## 【表 8 1 - 2】

|         |     |     |
|---------|-----|-----|
| 9 3 4 5 | 2 9 | 3 7 |
| 9 9     |     |     |

## 【 0 7 8 0】

50

## 【表 8 2 - 1】

表 8 2  
トランスジェニックマウスにおけるヒト L R R K 2    R N A の低減

| 化合物番号          | L R R K 2 発現<br>(対照%) |       |
|----------------|-----------------------|-------|
|                | 皮質                    | 脊髄    |
| P B S          | 1 0 0                 | 1 0 0 |
| 8 0 2 6<br>7 8 | 1 5                   | 2 1   |
| 8 0 3 4<br>2 7 | 3 4                   | 3 2   |
| 8 7 6 0<br>2 8 | 9 9                   | 6 1   |
| 8 7 6 0<br>2 9 | 1 0 6                 | 6 9   |
| 8 7 6 0<br>4 3 | 5 5                   | 3 6   |
| 8 7 6 0<br>6 2 | 3 9                   | 2 6   |
| 8 7 6 0<br>7 4 | 7 0                   | 3 5   |
| 8 7 6 1<br>4 6 | 8 2                   | 4 2   |
| 8 7 6 1<br>8 9 | 5 4                   | 3 4   |
| 8 7 6 2<br>0 3 | 9 0                   | 4 6   |
| 8 7 6 2<br>2 1 | 6 0                   | 3 1   |
| 8 7 6 2<br>3 7 | 8 0                   | 3 5   |
| 8 7 6 2<br>6 2 | 5 8                   | 3 1   |
| 8 7 6 2<br>8 4 | 7 4                   | 4 1   |
| 8 7 6 2<br>8 7 | 1 2 9                 | 5 7   |
| 8 7 6 3        | 8 1                   | 3 4   |

10

20

30

40

## 【 0 7 8 1】

50

【表 8 2 - 2】

|                |       |     |
|----------------|-------|-----|
| 0 2            |       |     |
| 8 7 6 3<br>0 3 | 7 6   | 4 6 |
| 8 7 6 8<br>9 9 | 6 0   | 3 4 |
| 8 7 6 9<br>6 0 | 9 3   | 4 1 |
| 8 7 7 1<br>1 9 | 6 2   | 3 6 |
| 8 7 7 1<br>7 1 | 6 7   | 6 6 |
| 8 7 7 2<br>9 2 | 6 8   | 5 8 |
| 8 7 7 3<br>2 6 | 7 4   | 5 8 |
| 8 7 7 3<br>4 9 | 1 0 6 | 8 1 |
| 8 7 7 3<br>9 5 | 6 9   | 7 5 |

10

20

【0 7 8 2】

【表 8 3 - 1】

表 8 3

トランスジェニックマウスにおけるヒトLRKK2 RNAの低減

| 化合物番号      | LRKK2 発現<br>(対照%) |     |
|------------|-------------------|-----|
|            | 皮質                | 脊髄  |
| PBS        | 100               | 100 |
| 8026<br>78 | 13                | 13  |
| 8760<br>27 | 166               | 94  |
| 8760<br>31 | 23                | 18  |
| 8760<br>42 | 85                | 60  |
| 8760<br>68 | 80                | 54  |
| 8760<br>88 | 48                | 60  |
| 8761<br>43 | 79                | 70  |

30

40

50

【 0 7 8 3 】

【表 8 3 - 2】

|                |       |     |
|----------------|-------|-----|
| 8 7 6 1<br>8 6 | 6 0   | 4 5 |
| 8 7 6 1<br>9 5 | 5 4   | 4 8 |
| 8 7 6 2<br>6 1 | 3 2   | 3 5 |
| 8 7 6 2<br>6 3 | 4 6   | 4 2 |
| 8 7 6 2<br>8 2 | 6 4   | 4 5 |
| 8 7 6 2<br>8 5 | 8 9   | 5 9 |
| 8 7 6 2<br>9 4 | 3 7   | 3 9 |
| 8 7 6 3<br>0 1 | 5 1   | 5 5 |
| 8 7 6 3<br>2 8 | 6 3   | 5 3 |
| 8 7 6 6<br>0 4 | 2 6   | 2 2 |
| 8 7 6 7<br>9 0 | 8 7   | 5 4 |
| 8 7 7 0<br>9 8 | 6 5   | 4 1 |
| 8 7 7 1<br>7 6 | 1 7 5 | 7 4 |

10

20

30

【 0 7 8 4 】

40

50

## 【表 8 4 - 1】

表 8 4  
トランスジェニックマウスにおけるヒト L R R K 2    R N A の低減

| 化合物番号          | L R R K 2 発現<br>(対照%) |       |
|----------------|-----------------------|-------|
|                | 皮質                    | 脊髄    |
| P B S          | 1 0 0                 | 1 0 0 |
| 8 0 2 6<br>7 8 | 3 1                   | 4 0   |
| 8 7 2 2<br>8 4 | 6 9                   | 5 7   |
| 8 7 6 2<br>7 4 | 6 5                   | 6 0   |
| 8 7 7 1        | 7 6                   | 9 8   |

## 【 0 7 8 5】

10

20

30

40

50

【表 8 4 - 2】

|                |     |     |
|----------------|-----|-----|
| 1 3            |     |     |
| 8 7 7 3<br>0 3 | 6 7 | 6 8 |
| 8 9 0 2<br>0 6 | 4 1 | 7 7 |
| 9 3 4 5<br>3 8 | 4 9 | 4 9 |
| 9 3 4 5<br>4 0 | 8 0 | 6 7 |
| 9 3 4 5<br>4 1 | 4 3 | 5 4 |
| 9 3 4 5<br>4 2 | 4 4 | 6 3 |
| 9 3 4 5<br>4 3 | 5 8 | 6 0 |
| 9 3 4 5<br>4 4 | 4 6 | 5 2 |
| 9 3 4 5<br>4 5 | 3 9 | 3 5 |
| 9 3 4 5<br>4 6 | 3 7 | 4 4 |
| 9 3 4 5<br>4 7 | 4 5 | 5 1 |
| 9 3 4 5<br>4 8 | 3 7 | 4 3 |
| 9 3 4 5<br>4 9 | 3 4 | 4 2 |
| 9 3 4 5<br>5 2 | 3 7 | 3 5 |
| 9 3 4 5<br>5 3 | 2 7 | 3 6 |
| 9 3 4 5<br>5 4 | 2 3 | 3 6 |
| 9 3 4 5<br>5 5 | 3 8 | 4 3 |
| 9 3 4 5<br>5 6 | 1 0 | 1 7 |
| 9 3 4 5<br>5 7 | 1 7 | 2 9 |
| 9 3 4 5<br>5 8 | 4 6 | 5 1 |

10

20

30

40

【0 7 8 6】

50

## 【表 8 5 - 1】

表 8 5  
トランスジェニックマウスにおけるヒト L R R K 2    R N A の低減

| 化合物番号          | L R R K 2 発現<br>(対照%) |       |
|----------------|-----------------------|-------|
|                | 皮質                    | 脊髄    |
| P B S          | 1 0 0                 | 1 0 0 |
| 8 0 2 6<br>7 8 | 1 0                   | 1 7   |
| 9 3 4 5<br>1 4 | 1 7                   | 2 8   |
| 9 3 4 5<br>1 5 | 1 6                   | 2 1   |
| 9 3 4 5<br>1 6 | 9                     | 2 6   |
| 9 3 4 5<br>1 7 | 1 6                   | 3 6   |
| 9 3 4 5<br>1 8 | 2 5                   | 2 3   |
| 9 3 4 5<br>1 9 | 7 1                   | 7 0   |
| 9 3 4 5<br>2 0 | 4 7                   | 2 7   |
| 9 3 4 5<br>2 1 | 5 2                   | 5 0   |
| 9 3 4 5<br>2 2 | 4 5                   | 5 8   |
| 9 3 4 5<br>2 3 | 2 9                   | 3 0   |
| 9 3 4 5<br>2 4 | 3 5                   | 3 8   |
| 9 3 4 5<br>2 5 | 5 0                   | 5 6   |
| 9 3 4 5<br>2 6 | 4 1                   | 4 3   |
| 9 3 4 5<br>2 8 | 2 8                   | 3 3   |
| 9 3 4 5<br>2 9 | 3 0                   | 3 3   |
| 9 3 4 5<br>3 0 | 3 1                   | 3 5   |

10

20

30

40

## 【 0 7 8 7】

50

【表 8 5 - 2】

|                |     |     |
|----------------|-----|-----|
| 9 3 4 5<br>3 1 | 3 3 | 3 7 |
| 9 3 4 5<br>3 2 | 3 3 | 3 7 |
| 9 3 4 5<br>3 3 | 3 7 | 3 2 |
| 9 3 4 5<br>3 4 | 3 8 | 4 4 |
| 9 3 4 5<br>3 5 | 8 0 | 5 5 |
| 9 3 4 5<br>3 6 | 5 7 | 6 1 |
| 9 3 4 5<br>3 7 | 4 5 | 4 5 |

10

【0 7 8 8】

20

【表 8 6 - 1】

表 8 6

トランスジェニックマウスにおけるヒトLRKK2 RNAの低減

| 化合物番号      | LRKK2発現<br>(対照%) |     |
|------------|------------------|-----|
|            | 皮質               | 脊髄  |
| PBS        | 100              | 100 |
| 8026<br>78 | 11               | 22  |
| 9523<br>34 | 43               | 27  |
| 9523<br>35 | 86               | 96  |
| 9523<br>36 | 34               | 53  |
| 9523<br>38 | 68               | 62  |
| 9523<br>40 | 36               | 36  |
| 9535<br>99 | 123              | 87  |
| 9536<br>00 | 105              | 83  |
| 9536<br>01 | 103              | 87  |
| 9536       | 70               | 89  |

30

40

50



【0789】

【表86-2】

|                |       |     |
|----------------|-------|-----|
| 0 2            |       |     |
| 9 5 3 6<br>0 3 | 4 8   | 7 4 |
| 9 5 3 6<br>0 4 | 3 6   | 4 6 |
| 9 5 3 6<br>0 5 | 6 9   | 5 1 |
| 9 5 3 6<br>0 6 | 9 3   | 7 4 |
| 9 5 3 6<br>0 7 | 5 3   | 6 5 |
| 9 5 3 6<br>0 8 | 4 1   | 3 6 |
| 9 5 3 6<br>0 9 | 8 4   | 6 9 |
| 9 5 3 6<br>1 0 | 5 9   | 6 1 |
| 9 5 3 6<br>1 1 | 4 2   | 6 1 |
| 9 5 3 6<br>1 2 | 4 7   | 8 5 |
| 9 5 3 6<br>1 3 | 8 1   | 7 4 |
| 9 5 3 6<br>1 4 | 6 1   | 6 2 |
| 9 5 3 6<br>1 5 | 4 1   | 4 2 |
| 9 5 3 6<br>1 6 | 7 9   | 5 7 |
| 9 5 3 6<br>1 7 | 1 0 7 | 6 7 |

10

20

30

【0790】

40

50

## 【表 8 7 - 1】

表 8 7

トランスジェニックマウスにおけるヒト L R R K 2 R N A の低減

| 化合物番号          | L R R K 2 発現<br>(対照%) |       |
|----------------|-----------------------|-------|
|                | 皮質                    | 脊髄    |
| P B S          | 1 0 0                 | 1 0 0 |
| 8 0 2 6<br>7 8 | 1 6                   | 1 8   |
| 9 5 2 3<br>5 8 | 8 0                   | 8 4   |
| 9 5 2 3<br>5 9 | 5 4                   | 6 6   |
| 9 5 2 3<br>6 0 | 3 4                   | 3 9   |
| 9 5 2 3<br>6 1 | 5 1                   | 4 7   |
| 9 5 2 3<br>6 2 | 4 2                   | 4 1   |
| 9 5 2 3<br>6 3 | 4 5                   | 4 2   |
| 9 5 2 3<br>6 4 | 4 5                   | 5 7   |
| 9 5 2 3<br>6 5 | 3 9                   | 6 3   |
| 9 5 2 3<br>6 6 | 3 8                   | 5 6   |
| 9 5 2 3<br>6 7 | 6 1                   | 5 0   |
| 9 5 2 3<br>6 8 | 3 3                   | 5 2   |
| 9 5 2 3<br>6 9 | 5 6                   | 5 9   |
| 9 5 2 3<br>7 0 | 3 7                   | 6 2   |
| 9 5 2 3<br>7 1 | 3 4                   | 5 6   |
| 9 5 2 3<br>7 2 | 2 7                   | 6 5   |
| 9 5 2 3<br>7 3 | 4 3                   | 5 5   |

10

20

30

40

## 【 0 7 9 1】

50

【表 8 7 - 2】

|                |     |     |
|----------------|-----|-----|
| 9 5 2 3<br>7 4 | 5 8 | 7 2 |
| 9 5 2 3<br>7 5 | 2 0 | 4 2 |
| 9 5 2 3<br>7 6 | 2 9 | 4 1 |
| 9 5 2 3<br>7 7 | 2 0 | 3 4 |
| 9 5 2 3<br>7 8 | 2 8 | 4 1 |
| 9 5 2 3<br>7 9 | 3 5 | 4 9 |
| 9 5 2 3<br>8 0 | 2 2 | 5 1 |
| 9 5 2 3<br>8 1 | 2 2 | 4 0 |

10

20

## 【0 7 9 2】

実施例 1 4：トランスジェニックマウス、8 週間の評価におけるヒト L R R K 2 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドの活性

8 週間後の活性を評価するために、上記の修飾されたオリゴヌクレオチドを、ヒト B A C 野生型 L R R K 2 トランスジェニックマウスモデル（本明細書の上文に記載）において試験した。B A C L R R K 2 - W t 導入遺伝子に対して半接合であるマウスは、生存能力及び繁殖能力がある。これらのマウスは、B A C 導入遺伝子のヒト L R R K 2 プロモーター／エンハンサー領域の指示を受ける野生型ヒトロイシンリッチ反復キナーゼ 2（L R R K 2）遺伝子を発現する（O u y a n g Y e t a l. , 2 0 1 1）。このモデルからのマウスは、脊髄及び脳を含む様々な組織中でヒト L R R K 2 を発現する。

30

## 【0 7 9 3】

## 治療

L R R K 2 トランスジェニックマウスは各々、以下の表に列挙される 3 0 0 μ g の修飾されたオリゴヌクレオチドの単回 I C V 投与を受けた。各治療群は、4 匹のマウスから構成された。4 匹のマウスの群は、陰性対照として P B S を受けた。

## 【0 7 9 4】

## RNA 分析

8 週間後、マウスを 殺し、プライマープローブセット h L R R K 2 L T S 3 5 7 0 0 を使用して、L R R K 2 の RNA 発現の測定のリアルタイム P C R 分析のために、R N A を皮質脳組織及び脊髄から抽出した（本明細書の上文の実施例 1 1 に記載）。シクロフィリン A を用いて正規化した、P B S 対照に対する L R R K 2 R N A レベルのパーセントとして、以下の表に結果を表す。

40

## 【0 7 9 5】

以下の表に示されるように、修飾されたオリゴヌクレオチドでの治療は、P B S 対照と比較して、ヒト L R R K 2 R N A の低減をもたらした。

## 【0 7 9 6】

50

## 【表 8 8】

表 8 8  
トランスジェニックマウスにおけるヒトLRK2 RNAの低減

| 化合物番号  | 皮質におけるLRK2発現(対照%) |
|--------|-------------------|
| PBS    | 100               |
| 802665 | 44                |
| 934556 | 16                |
| 934517 | 26                |
| 802678 | 19                |
| 876031 | 33                |
| 934553 | 34                |
| 934554 | 34                |
| 780166 | 28                |
| 802714 | 27                |
| 802770 | 16                |
| 802938 | 23                |
| 803270 | 33                |
| 780161 | 39                |
| 780241 | 44                |
| 934557 | 18                |

10

20

30

40

## 【0797】

50

## 【表 8 9】

表 8 9

トランスジェニックマウスにおけるヒト L R R K 2 R N A の低減

| 化合物番号          | 皮質における L R R K 2 発現 (対照%) |
|----------------|---------------------------|
| P B S          | 1 0 0                     |
| 7 8 0 1<br>6 4 | 5 4                       |
| 8 0 3 0<br>0 0 | 3 9                       |
| 8 0 3 2<br>6 8 | 6 6                       |
| 8 7 6 6<br>0 4 | 7 8                       |
| 9 3 4 5<br>1 8 | 2 1                       |

10

20

## 【0 7 9 8】

実施例 1 5 : トランスジェニックラットにおけるヒト L R R K 2 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドの活性

活性を評定するために、上記の修飾されたオリゴヌクレオチドを、ヒト B A C G 2 0 1 9 S 変異型 L R R K 2 トランスジェニックラット ( N T a c : S D - T g ( L R R K \* G 2 0 1 9 S ) 5 7 1 C j l i ; T a c o n i c ) モデルにおいて試験した。このモデルは、N T a c : S D 接合体への G 2 0 1 9 S 変異を有する全ヒト L R R K 2 遺伝子の前核注射により創出した。このモデルからのラットは、脊髄及び脳を含む様々な組織中でヒト L R R K 2 を発現する ( W e s t A B e t a l . , J . C o m p . N e u r o l o g y , 2 0 1 4 , 5 2 2 ( 1 1 ) : 2 4 6 5 - 2 4 8 0 ) 。

30

## 【0 7 9 9】

## 治療

L R R K 2 トランスジェニックラットは各々、以下の表に列挙される 1 , 0 0 0 μ g の修飾されたオリゴヌクレオチドの単回 I C V 投与を受けた。各治療群は、4 ~ 5 匹のラットから構成された。4 匹のラットの群は、陰性対照として P B S を受けた。

## 【0 8 0 0】

## RNA 分析

2 週間後、ラットを 殺し、プライマープローブセット h L R R K 2 L T S 3 5 7 0 0 を使用して、L R R K 2 の R N A 発現の測定のリアルタイム P C R 分析のために、R N A を、脳幹、皮質脳組織、脊髄、肺、及び腎臓から抽出した ( 本明細書の上文の実施例 1 1 に記載 ) 。シクロフィリン A を用いて正規化した、P B S 対照に対する L R R K 2 R N A レベルのパーセントとして、以下の表に結果を表す。

40

## 【0 8 0 1】

以下の表に示されるように、修飾されたオリゴヌクレオチドでの治療は、P B S 対照と比較して、ヒト L R R K 2 R N A の低減をもたらした。

## 【0 8 0 2】

50

## 【表 9 0】

表 9 0

トランスジェニックラットにおけるヒト L R R K 2 RNA の低減

| 化合物番号          | L R R K 2 発現<br>(対照%) |       |       |
|----------------|-----------------------|-------|-------|
|                | 脳幹                    | 皮質    | 脊髄    |
| P B S          | 1 0 0                 | 1 0 0 | 1 0 0 |
| 7 8 0 2<br>4 1 | 6 0                   | 4 2   | 5 4   |
| 8 0 2 7<br>1 4 | 4 3                   | 3 3   | 5 3   |
| 8 0 3 2<br>6 8 | 6 6                   | 5 8   | 7 3   |
| 8 7 6 0<br>3 1 | 3 3                   | 9     | 3 3   |
| 8 7 6 6<br>0 4 | 3 8                   | 1 9   | 3 9   |
| 9 3 4 5<br>5 6 | 3 1                   | 9     | 3 5   |

## 【 0 8 0 3 】

実施例 1 6：トランスジェニックラットにおけるヒト L R R K 2 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドの有効性

オリゴヌクレオチドの有効性を試験するために、上記の修飾されたオリゴヌクレオチドを、本明細書で上述したヒト B A C G 2 0 1 9 S 変異型 L R R K 2 トランスジェニックラット (N T a c : S D - T g ( L R R K \* G 2 0 1 9 S ) 5 7 1 C j l i ) モデルにおいて試験した。

## 【 0 8 0 4 】

## 治療

L R R K 2 トランスジェニックラットは各々、以下の表に列挙される 1 0、3 0、1 0 0、3 0 0、7 0 0、1, 0 0 0、または 3, 0 0 0 μ g の修飾されたオリゴヌクレオチドの単回脳室内 (I C V) 投与を受けた。各治療群は、5 匹のラットから構成された。5 匹のラットの群は、各投薬群につき陰性対照として P B S を受けた。

## 【 0 8 0 5 】

## RNA 分析

2 週間後、ラットを 殺し、プライマープローブセット h L R R K 2 L T S 3 5 7 0 0 を使用して、L R R K 2 の RNA 発現の測定のリアルタイム P C R 分析のために、RNA を、皮質から抽出した (本明細書の上文の実施例 1 1 に記載)。シクロフィリン A を用いて正規化した、P B S 対照に対する L R R K 2 RNA レベルのパーセントとして、以下の表に結果を表す。

## 【 0 8 0 6 】

以下の表に示されるように、修飾されたオリゴヌクレオチドでの治療は、P B S 対照と比較して、ヒト L R R K 2 RNA の低減をもたらした。用量応答データを、G r a p h P a d P r i s m 6 ソフトウェア (S a n D i e g o , C A) を使用して分析した。E D 5 0 値は、ログ変換した用量または濃度及び個々の動物の L R R K 2 RNA レベルから、内蔵 G r a p h P a d 式「l o g ( a g o n i s t ) v s . r e s p o n s e - - F i n d E C a n y t h i n g」を、次の制約：E D 5 0 について、ボトム値 > 0、トップ

値 = 100、F = 50 で使用して計算した。

【0807】

【表91】

表91

トランスジェニックラット、皮膚におけるヒトLRK2 RNAの用量依存性低減パーセント

| 化合物番号      | 皮膚におけるLRK2発現（対照%） |          |          |          |          |          | ED <sub>50</sub> (μg/g) |
|------------|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------------------|
|            | 10 μg             | 30 μg    | 100 μg   | 300 μg   | 1000 μg  | 3000 μg  |                         |
| 78024<br>1 | 107.<br>4         | 96.<br>4 | 75.<br>9 | 41.<br>9 | 33.<br>1 | 34.<br>9 | 12<br>9                 |
| 87603<br>1 | 102.<br>0         | 94.<br>6 | 67.<br>6 | 18.<br>7 | 5.9      | 4.6      | 13<br>5                 |
| 93455<br>6 | 105.<br>9         | 94.<br>2 | 56.<br>6 | 17.<br>3 | 7.1      | 3.7      | 11<br>1                 |

【0808】

実施例17：野生型マウス、3時間のFOB評価におけるLRK2と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドの耐容性

上に記載される修飾されたオリゴヌクレオチドを野生型雌C57/B16マウスで試験して、オリゴヌクレオチドの耐容性を評価した。野生型雌C57/B16マウスは各々、以下の表に列挙される700 μgの修飾されたオリゴヌクレオチドの単回ICV投与を受けた。各治療群は、4匹のマウスから構成された。4匹のマウスの群は、各実験につき陰性対照としてPBSを受けた（以下の別個の表に特定される）。注射後3時間で、マウスを7つの異なる基準に従って評価した。基準は、（1）マウスは、明晰であり、機敏であり、反応が良かった、（2）マウスは、刺激なしで起立または背を丸めていた、（3）マウスは、刺激なしで任意の動きを示した、（4）マウスは、持ち上げられた後に前方への動きを示した、（5）マウスは、持ち上げられた後に任意の動きを示した、（6）マウスは、尾部をつまむことに対して反応した、（7）正常な呼吸、である。7つの基準の各々について、マウスに、基準を満たした場合に0、満たさなかった場合に1のサブスコアを与えた（機能観察総合評価スコアまたはFOB）。全ての7つの基準を評価した後、スコアを各マウスについて合計し、各治療群内で平均化した。以下の表に結果を表す。

【0809】

10

20

30

40

50

## 【表 9 2 - 1】

表 9 2

7 0 0  $\mu$  g 用量での耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 8 0 2 6<br>7 8 | 0                  |
| 6 9 3 4<br>3 0 | 0                  |
| 7 2 5 6<br>0 7 | 0                  |
| 7 8 0 1<br>6 4 | 0                  |
| 7 8 0 1<br>6 6 | 6                  |
| 7 8 0 2<br>0 5 | 0                  |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 7                  |
| 7 8 0 3<br>2 1 | 0                  |
| 7 8 0 6<br>8 5 | 2                  |

10

20

## 【 0 8 1 0 】

30

40

50



【表 9 2 - 2】

|                |   |
|----------------|---|
| 8 0 2 6<br>8 5 | 0 |
| 8 0 2 6<br>8 8 | 0 |
| 8 0 2 6<br>8 9 | 0 |
| 8 0 2 7<br>3 1 | 6 |
| 8 0 2 7<br>4 6 | 6 |
| 8 0 2 8<br>8 8 | 6 |
| 8 0 2 9<br>3 6 | 4 |
| 8 0 2 9<br>3 7 | 4 |
| 8 0 2 9<br>5 9 | 1 |
| 8 0 2 9<br>6 2 | 0 |
| 8 0 2 9<br>7 4 | 0 |
| 8 0 3 0<br>0 2 | 7 |
| 8 0 3 0<br>7 5 | 4 |
| 8 0 3 6<br>8 2 | 1 |

10

20

30

【0 8 1 1】

40

50

## 【表 9 3】

表 9 3  
7 0 0  $\mu$  g 用量でのマウスにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 7 8 0 1<br>6 0 | 0                  |
| 8 0 2 7<br>8 4 | 6                  |
| 8 0 2 9<br>3 9 | 3                  |
| 8 0 3 0<br>0 6 | 5                  |
| 8 7 2 2<br>4 8 | 7                  |
| 8 7 2 2<br>5 3 | 7                  |
| 8 7 2 2<br>6 0 | 7                  |
| 8 7 2 2<br>6 3 | 7                  |
| 8 7 6 1<br>9 0 | 2                  |
| 9 3 4 5<br>5 2 | 2                  |
| 9 3 4 5<br>5 3 | 0                  |
| 9 3 4 5<br>5 4 | 2                  |
| 9 3 4 5<br>5 5 | 2                  |
| 9 3 4 5<br>5 6 | 1                  |
| 9 3 4 5<br>5 7 | 1                  |

10

20

30

40

## 【 0 8 1 2】

50

## 【表 9 4】

表 9 4

7 0 0  $\mu$  g 用量でのマウスにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 8 7 2 2<br>5 5 | 5                  |
| 9 3 4 5<br>1 4 | 4                  |
| 9 3 4 5<br>1 5 | 2                  |
| 9 3 4 5<br>1 6 | 6                  |
| 9 3 4 5<br>1 8 | 4                  |
| 9 3 4 5<br>2 3 | 7                  |
| 9 3 4 5<br>2 8 | 5                  |
| 9 3 4 5<br>2 9 | 5                  |
| 9 3 4 5<br>3 0 | 3                  |
| 9 3 4 5<br>1 7 | 4                  |
| 8 0 2 7<br>5 8 | 7                  |
| 8 7 6 1<br>8 0 | 0                  |

## 【 0 8 1 3 】

10

20

30

40

50

## 【表 9 5】

表 9 5

7 0 0  $\mu$  g 用量でのマウスにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 7 8 0 1<br>6 1 | 1                  |
| 7 8 0 1<br>6 4 | 5                  |
| 7 8 0 1<br>6 6 | 6                  |
| 8 0 2 6<br>6 5 | 1                  |
| 8 0 2 7<br>1 4 | 3                  |
| 8 0 2 7<br>7 0 | 4                  |
| 8 0 2 9<br>3 8 | 4                  |
| 8 0 2 9<br>6 3 | 0                  |
| 8 0 3 0<br>0 0 | 4                  |
| 8 0 3 2<br>6 8 | 4                  |
| 8 0 3 2<br>7 0 | 1                  |

10

20

30

## 【 0 8 1 4】

## 【表 9 6】

表 9 6

7 0 0  $\mu$  g 用量でのマウスにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 8 7 6 0<br>3 1 | 0                  |
| 8 7 6 6<br>0 4 | 5                  |

40

## 【 0 8 1 5】

50

## 【表 9 7】

表 9 7  
7 0 0  $\mu$  g 用量でのマウスにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 9 5 2 3<br>3 4 | 2                  |
| 9 5 2 3<br>3 5 | 0                  |
| 9 5 2 3<br>3 6 | 2                  |
| 9 5 2 3<br>3 8 | 5                  |
| 9 5 2 3<br>4 0 | 3                  |
| 9 5 2 3<br>5 8 | 5                  |
| 9 5 2 3<br>5 9 | 7                  |
| 9 5 2 3<br>6 0 | 6                  |
| 9 5 2 3<br>6 1 | 4                  |
| 9 5 2 3<br>6 2 | 6                  |
| 9 5 2 3<br>6 3 | 3                  |

## 【 0 8 1 6 】

10

20

30

40

50

## 【表 9 8 - 1】

表 9 8

7 0 0  $\mu$  g 用量でのマウスにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 9 5 2 3<br>6 4 | 0                  |
| 9 5 2 3<br>6 5 | 0                  |
| 9 5 2 3<br>6 6 | 3                  |
| 9 5 2 3<br>6 7 | 6                  |
| 9 5 2 3<br>6 8 | 5                  |
| 9 5 2 3<br>6 9 | 7                  |
| 9 5 2 3<br>7 0 | 7                  |
| 9 5 2 3<br>7 1 | 6                  |
| 9 5 2 3<br>7 2 | 7                  |
| 9 5 2 3<br>7 3 | 7                  |
| 9 5 2 3<br>7 4 | 4                  |
| 9 5 2 3<br>7 5 | 2                  |
| 9 5 2 3<br>7 6 | 5                  |
| 9 5 2 3<br>7 7 | 6                  |
| 9 5 2 3<br>7 8 | 3                  |
| 9 5 2 3<br>7 9 | 4                  |
| 9 5 2 3<br>8 0 | 7                  |

10

20

30

40

## 【 0 8 1 7】

50

【表 9 8 - 2】

|                |   |
|----------------|---|
| 9 5 2 3<br>8 1 | 6 |
| 9 5 3 5<br>9 9 | 0 |
| 9 5 3 6<br>0 0 | 0 |
| 9 5 3 6<br>0 1 | 0 |
| 9 5 3 6<br>0 2 | 0 |
| 9 5 3 6<br>0 3 | 0 |
| 9 5 3 6<br>0 4 | 4 |
| 9 5 3 6<br>0 5 | 5 |
| 9 5 3 6<br>0 6 | 6 |
| 9 5 3 6<br>0 7 | 3 |
| 9 5 3 6<br>0 8 | 6 |
| 9 5 3 6<br>0 9 | 6 |
| 9 5 3 6<br>1 0 | 3 |
| 9 5 3 6<br>1 1 | 3 |
| 9 5 3 6<br>1 2 | 1 |
| 9 5 3 6<br>1 3 | 0 |
| 9 5 3 6<br>1 4 | 2 |
| 9 5 3 6<br>1 5 | 4 |
| 9 5 3 6<br>1 6 | 5 |
| 9 5 3 6<br>1 7 | 5 |

10

20

30

40

## 【0 8 1 8】

実施例 1 8：ラット、3 時間の F O B 評定におけるヒト L R R K 2 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドの耐容性

上に記載される修飾されたオリゴヌクレオチドを S p r a g u e D a w l e y ラットで試験して、オリゴヌクレオチドの耐容性を評価した。S p r a g u e D a w l e y ラットは各々、以下の表に列挙される 3 m g のオリゴヌクレオチドの単回髄腔内（I T）投与を受けた。各治療群は、3 ～ 4 匹のラットから構成された。4 匹のラットの群は、各実験につき陰性対照として P B S を受けた（以下の別個の表に特定される）。注射後 3 時間で、各ラットについて体の 7 つの異なる部分の動きを評価した。7 つの体の部分は、（1

50

）ラットの尾部、（２）ラットの後方姿勢、（３）ラットの後肢、（４）ラットの後足、（５）ラットの前足、（６）ラットの前方姿勢、（７）ラットの頭部である。７つの異なる体の部分の各々について、各ラットに、体の部分が動いていた場合に０、または体の部分が動いていなかった場合に１のサブスコアを与えた。７つの基準の各々について、ラットに、基準を満たした場合に０、満たさなかった場合に１のサブスコアを与えた（機能観察総合評価スコアまたはＦＯＢ）。全ての７つの基準を評価した後、スコアを各ラットについて合計し、各治療群内で平均化した。以下の表に結果を表す。

【０８１９】

【表９９】

表 9 9

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | n .<br>d .         |
| 7 8 0 1<br>6 4 | 2                  |
| 7 8 0 1<br>6 6 | 2                  |
| 7 8 0 1<br>8 9 | 1                  |
| 7 8 0 2<br>3 6 | 4                  |
| 7 8 0 2<br>4 1 | 1                  |
| 7 8 0 2<br>4 3 | 3                  |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 3                  |
| 7 8 0 3<br>4 7 | 0                  |
| 7 8 0 5<br>4 9 | 0                  |

【０８２０】



## 【表 1 0 0】

表 1 0 0

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0 . 2<br>5         |
| 7 8 0 2<br>3 6 | 5                  |
| 8 0 2 6<br>7 8 | 2                  |
| 8 0 2 6<br>8 8 | 2                  |
| 8 0 2 7<br>4 8 | 6                  |
| 8 7 2 2<br>5 9 | 3                  |
| 8 7 2 2<br>6 1 | 4                  |
| 8 7 2 2<br>6 9 | 4                  |
| 8 7 2 2<br>7 9 | 3                  |

10

20

## 【 0 8 2 1】

30

40

50

## 【表 1 0 1】

表 1 0 1

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 7 2 5 6<br>0 7 | 1                  |
| 7 8 0 6<br>2 0 | 6                  |
| 8 0 2 8<br>8 8 | 5                  |
| 8 0 2 9<br>3 6 | 5                  |
| 8 0 2 9<br>3 7 | 5                  |
| 8 0 2 9<br>5 9 | 4                  |
| 8 0 2 9<br>6 1 | 2                  |
| 8 0 2 9<br>6 2 | 2                  |
| 8 0 2 9<br>7 4 | 3                  |
| 8 0 3 5<br>2 0 | 5                  |

10

20

30

## 【 0 8 2 2】

40

50

## 【表 1 0 2】

表 1 0 2

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 7 2 5 6<br>0 9 | 0                  |
| 7 8 0 1<br>6 4 | 3                  |
| 7 8 0 1<br>6 6 | 6                  |
| 7 8 0 2<br>0 5 | 3                  |
| 8 0 2 6<br>8 9 | 2                  |
| 8 0 2 7<br>3 1 | 7                  |
| 8 0 2 7<br>4 6 | 5                  |
| 8 0 2 8<br>4 5 | 2                  |
| 8 0 2 8<br>4 6 | 4                  |
| 8 7 6 0<br>8 8 | 1                  |

10

20

30

## 【 0 8 2 3】

40

50

## 【表 1 0 3】

表 1 0 3

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 8 0 2 6<br>5 5 | 5                  |
| 8 0 2 6<br>8 6 | 2                  |
| 8 0 2 6<br>8 8 | 2                  |
| 8 0 3 0<br>7 5 | 5                  |
| 8 0 3 6<br>8 2 | 1                  |
| 8 7 6 0<br>3 1 | 0                  |
| 8 7 6 2<br>6 1 | 4                  |
| 8 7 6 2<br>6 3 | 2                  |
| 8 7 6 2<br>9 4 | 2                  |

10

20

## 【 0 8 2 4】

30

## 【表 1 0 4】

表 1 0 4

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 6 9 3 4<br>3 0 | 3                  |
| 7 8 0 2<br>1 9 | 5                  |
| 7 8 0 2<br>5 4 | 2                  |
| 7 8 0 3<br>2 1 | 3                  |
| 7 8 0 3<br>4 7 | 1                  |

40

50

【 0 8 2 5 】

【 表 1 0 5 】

表 1 0 5

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 7 8 0 1<br>6 0 | 1                  |
| 7 8 0 1<br>6 1 | 2                  |
| 8 0 2 7<br>8 4 | 5                  |
| 8 0 2 9<br>3 8 | 1                  |
| 8 0 2 9<br>3 9 | 3                  |
| 8 0 2 9<br>6 3 | 2                  |
| 8 0 3 0<br>0 0 | 5                  |
| 8 0 3 0<br>0 6 | 4                  |
| 8 0 3 2<br>7 0 | 1                  |
| 8 7 2 2<br>4 8 | 3                  |
| 8 7 2 2<br>5 3 | 6                  |

10

20

30

【 0 8 2 6 】

40

50

## 【表 1 0 6】

表 1 0 6

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 8 7 2 2<br>6 0 | 5                  |
| 8 7 2 2<br>6 3 | 7                  |
| 9 3 4 5<br>5 3 | 0                  |
| 9 3 4 5<br>5 4 | 0                  |
| 9 3 4 5<br>5 5 | 2                  |
| 9 3 4 5<br>5 6 | 0                  |
| 9 3 4 5<br>5 7 | 0                  |

10

20

## 【 0 8 2 7】

## 【表 1 0 7】

表 1 0 7

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 9 3 4 5<br>1 7 | 2                  |
| 9 3 4 5<br>2 3 | 6                  |
| 9 3 4 5<br>2 8 | 4                  |
| 9 3 4 5<br>2 9 | 1                  |
| 9 3 4 5<br>3 0 | 0                  |

30

40

## 【 0 8 2 8】

50

## 【表 1 0 8】

表 1 0 8

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 8 0 2 6<br>7 8 | 0 . 5              |
| 8 0 2 7<br>5 8 | 3 . 2<br>5         |
| 8 7 6 6<br>0 4 | 5                  |

10

## 【 0 8 2 9】

## 【表 1 0 9】

表 1 0 9

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 8 0 2 6<br>6 5 | 1                  |
| 8 0 2 7<br>1 4 | 2                  |
| 8 0 2 7<br>7 0 | 2                  |
| 8 0 3 2<br>6 8 | 3                  |
| 8 7 2 2<br>5 5 | 5                  |
| 9 3 4 5<br>1 6 | 3                  |
| 9 3 4 5<br>1 8 | 4                  |

20

30

40

## 【 0 8 3 0】

50

## 【表 1 1 0】

表 1 1 0

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 6 9 3 4<br>2 1 | 2 . 5              |
| 6 9 0 0<br>9 3 | 3 . 0              |

10

## 【 0 8 3 1】

## 【表 1 1 1】

表 1 1 1

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 9 5 2 3<br>3 4 | 4                  |
| 9 5 2 3<br>3 5 | 2                  |
| 9 5 2 3<br>3 6 | 3                  |
| 9 5 2 3<br>3 8 | 2                  |
| 9 5 2 3<br>5 8 | 3                  |
| 9 5 2 3<br>5 9 | 2                  |

20

30

## 【 0 8 3 2】

40

50



## 【表 1 1 2】

表 1 1 2

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 9 5 2 3<br>7 8 | 5                  |
| 9 5 2 3<br>7 9 | 5                  |
| 9 5 2 3<br>8 0 | 3                  |
| 9 5 2 3<br>8 1 | 4                  |
| 9 5 3 5<br>9 9 | 1                  |
| 9 5 3 6<br>0 0 | 1                  |
| 9 5 3 6<br>0 1 | 0                  |
| 9 5 3 6<br>0 2 | 2                  |
| 9 5 3 6<br>0 3 | 0                  |
| 9 5 3 6<br>0 4 | 3                  |
| 9 5 3 6<br>0 5 | 5                  |
| 9 5 3 6<br>0 6 | 5                  |

10

20

30

## 【 0 8 3 3 】

40

50

## 【表 1 1 3】

表 1 1 3

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 9 5 3 6<br>0 7 | 3                  |
| 9 5 3 6<br>0 8 | 4                  |
| 9 5 3 6<br>0 9 | 5                  |
| 9 5 3 6<br>1 0 | 3                  |
| 9 5 3 6<br>1 1 | 4                  |
| 9 5 3 6<br>1 2 | 3                  |
| 9 5 3 6<br>1 3 | 1                  |
| 9 5 3 6<br>1 4 | 4                  |
| 9 5 3 6<br>1 5 | 1                  |
| 9 5 3 6<br>1 6 | 4                  |
| 9 5 3 6<br>1 7 | 4                  |

10

20

30

## 【 0 8 3 4】

40

50

## 【表 1 1 4】

表 1 1 4

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3 時間<br>の F O<br>B |
|----------------|--------------------|
| P B S          | 0                  |
| 9 5 2 3<br>7 1 | 4                  |
| 9 5 2 3<br>7 2 | 4                  |
| 9 5 2 3<br>7 3 | 4                  |
| 9 5 2 3<br>7 4 | 2                  |
| 9 5 2 3<br>7 5 | 5                  |
| 9 5 2 3<br>7 6 | 4                  |
| 9 5 2 3<br>7 7 | 5                  |

10

20

## 【 0 8 3 5 】

30

40

50

## 【表 1 1 5】

表 1 1 5

3 m g 用量でのラットにおける耐容性スコア

| 化合物番号          | 3時間<br>のF O<br>B |
|----------------|------------------|
| P B S          | 0                |
| 9 5 2 3<br>4 0 | 1                |
| 9 5 2 3<br>6 0 | 4                |
| 9 5 2 3<br>6 1 | 3                |
| 9 5 2 3<br>6 2 | 5                |
| 9 5 2 3<br>6 3 | 4                |
| 9 5 2 3<br>6 4 | 5                |
| 9 5 2 3<br>6 5 | 2                |
| 9 5 2 3<br>6 6 | 5                |
| 9 5 2 3<br>6 7 | 5                |
| 9 5 2 3<br>6 8 | 6                |
| 9 5 2 3<br>6 9 | 4                |
| 9 5 2 3<br>7 0 | 5                |

10

20

30

## 【 0 8 3 6】

実施例 1 9：P F F モデルにおける修飾されたオリゴヌクレオチドによる L R R K 2 の予防的低減

野生型マウスは、以下の表に列挙される 7 0 0  $\mu$  g のオリゴヌクレオチドまたは P B S ビヒクルのみの単回 I C V 注射を受けた。各治療群は、1 1 または 1 2 匹のマウスから構成された。オリゴヌクレオチド治療の 2 週間後、 $\alpha$ -シヌクレインの事前形成線維（P F F）を線条体に注射し、記載されているように（L u k e t a l . , S c i e n c e , 2 0 1 2 , 3 3 8 , 9 4 9 - 9 5 3 を参照されたい）、いくつかの脳領域における  $\alpha$ -シヌクレイ凝集体の形成及び運動障害を生じさせた。1 つの対照群は P F F の注射を受けなかった。オリゴヌクレオチド治療の 5 5 日後、運動機能をワイヤーハング試験において試験した。各治療群のマウスがワイヤ上に留まった時間の長さの平均として、以下の表に結果を表す。

40

## 【 0 8 3 7】

ワイヤーハング試験の 1 日後、4 匹のみを 殺したオリゴヌクレオチドも P F F 注射も

50

受けなかった群を除き、各治療群の全マウスを 殺した。動物に氷冷 P B S を灌流させた。免疫化学のため、同側半球を固定し、処理した。対側中脳及び線条体を切除し、RNA 分析まで凍結させ、同時に対側皮質全体を切除し、タンパク質分析まで凍結させた。L R R K 2 RNA 発現を、マウスプライマープローブセット R T S 3 0 4 3 (配列番号 2 3 として本明細書で指定される順方向配列 G G C G A G T T A T C C G C A C C A T、配列番号 2 4 として本明細書で指定される逆方向配列 C C A A A A C C A G C A T G A C A T T C T T A A、配列番号 2 5 として本明細書で指定されるプローブ配列 T G A G A G C C A T G G C C A C A G C A C A A) を使用して定量的リアルタイム P C R により分析した。R I B O G R E E N によって測定されるように、全 RNA 含量に従って L R R K 2 RNA レベルを調節した。オリゴヌクレオチド治療も P F F 注射も受けなかった野生型対照群に対する平均阻害パーセントとして、以下の表に結果を示す。

#### 【0838】

皮質における L R R K 2、 $\alpha$ -シヌクレイン、及び高リン酸化  $\alpha$ -シヌクレイン (p- $\alpha$ -syn) タンパク質のレベルを、ウエスタンブロットにより分析した。対側皮質組織を、まず R I P A 緩衝液中で均質化し、13,300×g で遠心分離した。上清を L R R K 2 タンパク質レベルについてウエスタンブロットに供し、ローディング対照として  $\beta$ -チューブリンを使用した。結果は、皮質における L R R K 2 タンパク質レベルが、オリゴヌクレオチド治療を受けなかった動物よりもオリゴヌクレオチドで治療した動物において有意に低かったことを示した。ペレットを R I P A 緩衝液に再懸濁し、100,000×g で遠心分離し、得られた不溶性物質を 2% S D S 緩衝液にさらに懸濁した後、追加で、100,000×g で回転させた。得られた上清を、 $\alpha$ -シヌクレイン及び p- $\alpha$ -syn についてウエスタンブロットにより分析した。結果は、L u k らにおいて報告されているように、P F F 注射により、内因性マウス  $\alpha$ -シヌクレインが不溶性凝集体に補充されたことを示した。凝集体はまた、高リン酸化された。ウエスタンブロットにおける不溶性マウス  $\alpha$ -シヌクレイン及び p- $\alpha$ -syn の低減からも明らかであるように、オリゴヌクレオチド治療により凝集体の形成が低減した。黒質における p- $\alpha$ -syn 凝集体は、免疫組織化学により可視化した。各治療群からの同じサイズの試料について観察された凝集体の数の平均を以下の表に示す。結果の一方 A N O V A 試験により、P B S で治療した動物とオリゴヌクレオチドで治療した動物との間の差異が有意であったことが示された。

#### 【0839】

#### 【表116】

表 1 1 6

L R K K 2 修飾されたオリゴヌクレオチドによる P F F マウスの予防的治療

| 化合物番号      | P F F 注射 | ワイヤーハン<br>グ試験中の時<br>間 (秒) | L R R K 2 RNA の阻害 (%) |      | p- $\alpha$ -syn<br>凝集体の数 |
|------------|----------|---------------------------|-----------------------|------|---------------------------|
|            |          |                           | 中脳                    | 線条体  |                           |
| P B S      | なし       | 193                       | 0                     | 4.0  | 0                         |
| P B S      | あり       | 94                        | 0                     | 0    | 42                        |
| 6934<br>21 | あり       | 187                       | 52.0                  | 49.0 | 12                        |
| 6900<br>93 | あり       | 175                       | 43.0                  | 24.8 | 21                        |

#### 【0840】

実施例 20: P F F モデルにおける修飾されたオリゴヌクレオチドによる L R R K 2 の低減

P F F の注射後の野生型マウスにおけるオリゴヌクレオチド低減の効果を、690093 を使用して評価した。オリゴヌクレオチド治療を P F F 注射の 2 週間前ではなく P F F

注射の2週間後に行ったことを除き、実施例19に記載のとおりマウスを治療した。各治療群は、10匹の動物から構成された。PFF注射の55日後、実施例19に記載のとおり、マウスをワイヤーハング試験において評定した。ワイヤーハング試験の1日後、マウスを殺し、実施例19に記載のとおり、中脳、線条体、及び黒質を収集し、LRRK2 RNA及びp- $\alpha$ -syn凝集体を測定した。各治療群についての平均として、以下の表に結果を示す。「nd」の記入は、その治療群についてはデータが収集されなかったことを示す。結果により、修飾されたオリゴヌクレオチドが、PFFモデルの発症後に投与された場合であっても、運動機能を改善させ、病的凝集体の数を低減させたことが示される。

【0841】

【表117】

表117

LRRK2修飾されたオリゴヌクレオチドによるPFFマウスの治療

| オリゴ<br>ID  | PFF<br>注射 | ワイヤーハン<br>グ試験中の時<br>間(秒) | LRRK2 RNAの阻害<br>(%) |      | p- $\alpha$ -syn<br>凝集体の数 |
|------------|-----------|--------------------------|---------------------|------|---------------------------|
|            |           |                          | 中脳                  | 線条体  |                           |
| PBS        | なし        | 227                      | 0                   | 0    | nd                        |
| PBS        | あり        | 58                       | 0                   | 0    | 49                        |
| 690<br>093 | あり        | 141                      | 62.3                | 43.6 | 38                        |

【0842】

実施例21：長期的研究でのPFFモデルにおける修飾されたオリゴヌクレオチドによるLRRK2の予防的低減

修飾されたオリゴヌクレオチドを長期的研究において試験して、修飾されたオリゴヌクレオチドによる長期的治療によりドーパミン作動性ニューロンが保護されるかどうかを決定した。黒質緻密部における $\alpha$ -syn凝集体の蓄積は、時間とともにドーパミン作動性ニューロンの生存を損なった(Luk 2012、Tran 2014)。

【0843】

PFFの注射後の野生型マウスにおけるオリゴヌクレオチド低減の効果を、690093または対照オリゴヌクレオチド676630、標的不明の混合されたホスホジエステル及びホスホロチオエート骨格を有する5-10-5MOEギャップマーを使用して評価した。マウスが90日目に第2のICV用量の690093を受け、第1のICV治療後180日目に殺されたことを除き、実施例19に記載のとおり、マウスを治療した。各治療群は、12匹の動物から構成された。殺時、実施例19に記載のとおり、中脳、線条体、及び黒質を収集し、LRRK2 RNA及びp- $\alpha$ -syn凝集体を測定し、ドーパミン作動性細胞を、抗チロシンヒドロキシラーゼ(TH)抗体を使用して免疫組織化学により定量化した。各治療群についての平均として、以下の表に結果を示す。結果は、LRRK2と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドで治療した群において、病的凝集体の数が、長期の治療経過にかけて低減したことを示す。加えて、TH陽性ニューロンの定量化は、690093媒介性LRRK2抑制により、対照治療を行った細胞と比較して、同側黒質緻密部におけるTH陽性細胞が救助されたことを示した。

【0844】

10

20

30

40

50

## 【表 1 1 8】

表 1 1 8

長期的研究における L R K K 2 修飾されたオリゴヌクレオチドによる P F F マウスの予防的治療

| 化合物番号          | P F F 注射 | L R R K 2 RNA の阻害 (%) |     | p - α - s y n 凝集体の数 | ドーパミン作動性細胞の数 |
|----------------|----------|-----------------------|-----|---------------------|--------------|
|                |          | 中脳                    | 線条体 |                     |              |
| 6 7 6 6<br>3 0 | あり       | 0                     | 0   | 1 6 0               | 5 8 8 0      |
| 6 9 0 0<br>9 3 | あり       | 6 1 . 7               | 0   | 4 8                 | 7 5 2 2      |

10

## 【 0 8 4 5】

実施例 2 2 : ラット、長期的評価におけるヒト L R R K 2 と相補的な修飾されたオリゴヌクレオチドの耐容性

同じ条件で行った別個の試験において、上に記載される修飾されたオリゴヌクレオチドを Sprague Dawley ラットで試験して、オリゴヌクレオチドの長期的耐容性を評価した。Sprague Dawley ラットは各々、3 mg のオリゴヌクレオチドまたは P B S の単回の髄腔内 ( I T ) 送達による投与を受けた。治療後 1 週目で開始して 6 週の間、訓練を受けた観察者が、有害事象について、各動物を毎週秤量し、評価した。有害事象は、P B S 治療を行った対照動物において典型的ではない神経機能障害、例えば、非限定的に、異常な肢の脱臼、歩行異常、振戦、呼吸異常、麻痺、及び痙直として定義した。有害事象の発症は、異常が最初に記録された投薬後の週として定義する。有害事象が成されなかった場合、発症なし ( - ) とする。有害事象の発症は、典型的には、P B S 治療動物に類似した体重増加／維持を欠くことと定義した成長障害と相関する。類似の耐容性評価が、Ostergaard et al., Nucleic Acids Res. 2013 Nov; 41 ( 21 ) : 9634-9650 and Southwell et al., Mol Ther. 2014 Dec; 22 ( 12 ) : 2093-2106 に記載されている。以下の表に示すように、8 7 6 0 3 1、7 8 0 2 4 1、8 0 2 7 1 4、8 0 3 2 6 8、8 7 6 6 0 4、及び 9 3 4 5 5 6 は、長期的耐容性評価において耐容性が良好であった。

20

30

## 【 0 8 4 6】

40

50

【表 1 1 9】

表 1 1 9  
3 m g 用量でのラットにおける長期的耐容性スコア

| 化合物<br>番号      | 有害事象発症、治療後の<br>週数、個々の動物 |
|----------------|-------------------------|
| 6 9 0<br>0 9 3 | 2, 3, 4, 4              |
| 6 9 3<br>4 2 1 | 4, —, —, —              |
| 8 7 6<br>0 3 1 | —, —, —, —              |
| 7 8 0<br>2 4 1 | —, —, —, —              |
| 8 0 2<br>7 1 4 | —, —, —, —              |
| 8 0 3<br>2 6 8 | —, —, —, —              |
| 8 7 6<br>6 0 4 | —, —, —, —              |
| 9 3 4<br>5 5 6 | —, —, —, —              |
| P B S          | —, —, —, —              |

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

〔態様 1〕 12～50個の結合されたヌクレオシドからなる修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が、L R R K 2 核酸の等長部分と少なくとも90%相補的であり、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも1つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

〔態様 2〕 12～50個の結合されたヌクレオシドからなり、配列番号30～3847の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少な



くとも 19 個、または少なくとも 20 個の隣接する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物。

〔態様 3〕 12～50 個の結合されたヌクレオシドからなり、少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 個の隣接する核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を有する修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、前記部分が、

配列番号 2 の核酸塩基 18, 633～18, 658 の等長部分、  
配列番号 2 の核酸塩基 21, 721～21, 755 の等長部分、  
配列番号 2 の核酸塩基 27, 963～28, 016 の等長部分、  
配列番号 2 の核酸塩基 35, 415～35, 446 の等長部分、  
配列番号 2 の核酸塩基 77, 221～77, 264 の等長部分、  
配列番号 2 の核酸塩基 81, 581～81, 612 及び／または 87, 838～87, 869 の等長部分、

配列番号 2 の核酸塩基 81, 627～81, 651 の等長部分、  
配列番号 2 の核酸塩基 82, 058～82, 081 の等長部分、  
配列番号 2 の核酸塩基 82, 180～82, 220 の等長部分、  
配列番号 2 の核酸塩基 82, 500～82, 525 の等長部分、  
配列番号 2 の核酸塩基 91, 038～91, 067 の等長部分、  
配列番号 2 の核酸塩基 92, 148～92, 173 の等長部分、  
配列番号 2 の核酸塩基 98, 186～98, 220 の等長部分、  
配列番号 2 の核酸塩基 98, 218～98, 242 の等長部分、  
配列番号 2 の核酸塩基 99, 199～99, 223 の等長部分、  
配列番号 2 の核酸塩基 119, 903～119, 936 の等長部分、または  
配列番号 1 の核酸塩基 4, 062～4, 086 の等長部分に相補的である、前記オリゴマー化合物。

〔態様 4〕 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわたって測定された場合に、配列番号 1 または配列番号 2 の核酸塩基配列と少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、または 100 % 相補的である核酸塩基配列を有する、態様 1～3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様 5〕 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシドを含む、態様 1～4 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様 6〕 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分を含む少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシドを含む、態様 5 に記載のオリゴマー化合物。

〔態様 7〕 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、二環式糖部分を含む少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシドを含む、態様 6 に記載のオリゴマー化合物。

〔態様 8〕 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、2' - 4' 架橋を有する二環式糖部分を含む少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシドを含み、前記 2' - 4' 架橋が、-O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>- 及び -O-CH(CH<sub>3</sub>)- から選択される、態様 7 に記載のオリゴマー化合物。

〔態様 9〕 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、非二環式の修飾された糖部分を含む少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシドを含む、態様 5～8 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様 10〕 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、2' - MOE 修飾された糖または 2' - OMe 修飾された糖を含む非二環式の修飾された糖部分を含む少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシドを含む、態様 9 に記載のオリゴマー化合物。

〔態様 11〕 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、糖サロゲートを含む少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシドを含む、態様 5～10 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様 12〕 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、モルホリノ及び PNA から選択され

10

20

30

40

50

る糖サロゲートを含む少なくとも1つの修飾されたヌクレオシドを含む、態様11に記載のオリゴマー化合物。

〔態様13〕前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

1～5個の結合された5'領域ヌクレオシドからなる5'領域、

6～10個の結合された中心領域ヌクレオシドからなる中心領域、及び

1～5個の結合された3'領域ヌクレオシドからなる3'領域を含む糖モチーフを有し、

前記5'領域ヌクレオシドの各々及び前記3'領域ヌクレオシドの各々が、修飾された糖部分を含み、前記中心領域ヌクレオシドの各々が、修飾されていない2'-デオキシリボシル糖部分を含む、態様1～12のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様14〕前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、態様1～13のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様15〕前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾されたヌクレオシド間結合である、態様14に記載のオリゴマー化合物。

〔態様16〕少なくとも1つのヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、態様14または15に記載のオリゴマー化合物。

〔態様17〕前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様14または16に記載のオリゴマー化合物。

〔態様18〕各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合のいずれかである、態様14、16、または17のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様19〕前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾された核酸塩基を含む、態様1～18のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様20〕前記修飾された核酸塩基が、5-メチルシトシンである、態様19に記載のオリゴマー化合物。

〔態様21〕前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、12～30、12～22、12～20、14～20、15～25、16～20、18～22、または18～20個の結合されたヌクレオシドからなる、態様1～20のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様22〕前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、17または20個の結合されたヌクレオシドからなる、態様1～21のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様23〕前記修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、態様1～22のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様24〕複合部分及び複合リンカーを含む複合群を含む、態様1～22のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様25〕前記複合群が、1～3個のGalNAcリガンドを含むGalNAcクラスターを含む、態様24に記載のオリゴマー化合物。

〔態様26〕前記複合リンカーが、単結合からなる、態様24または25に記載のオリゴマー化合物。

〔態様27〕前記複合リンカーが、切断可能である、態様25に記載のオリゴマー化合物。

〔態様28〕前記複合リンカーが、1～3個のリンカーヌクレオシドを含む、態様27に記載のオリゴマー化合物。

〔態様29〕前記複合群が、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの5'末端で前記修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、態様24～28のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様30〕前記複合群が、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの3'末端で前記修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、態様24～28のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様31〕末端基を含む、態様1～30のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様32〕前記オリゴマー化合物が、一本鎖オリゴマー化合物である、態様1～31のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

〔態様33〕前記オリゴマー化合物が、リンカーヌクレオシドを含まない、態様1～27

10

20

30

40

50

または 29～31 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

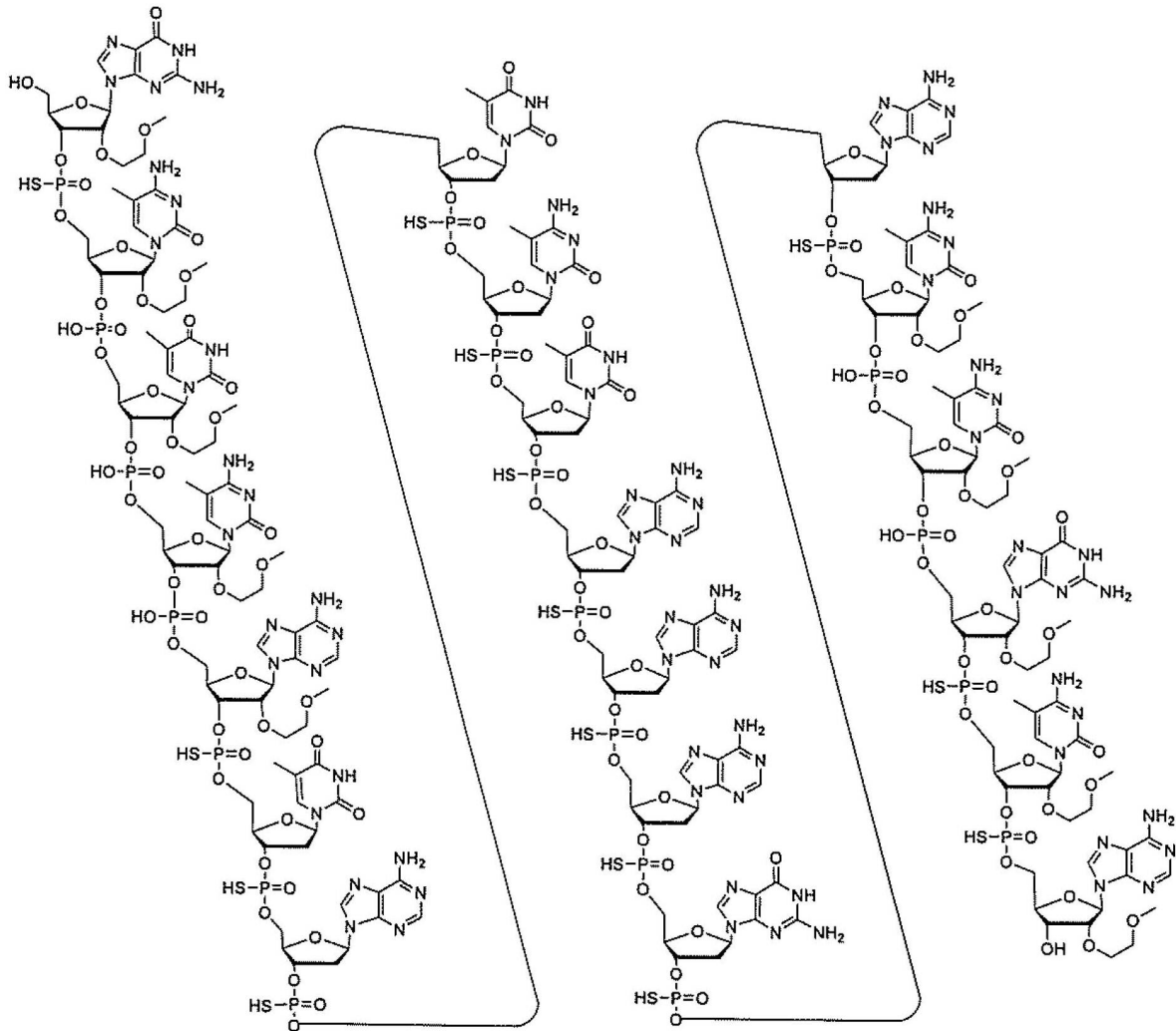
〔態様 34〕 態様 1～31 または 33 のいずれかに記載のオリゴマー化合物を含むオリゴマー二本鎖。

〔態様 35〕 態様 1～33 のいずれかに記載のオリゴマー化合物または態様 34 に記載のオリゴマー二本鎖を含むか、またはそれらからなるアンチセンス化合物。

〔態様 36〕 態様 1～33 のいずれかに記載のオリゴマー化合物または態様 34 に記載のオリゴマー二本鎖、及び薬学的に許容される担体または希釈剤を含む薬学的組成物。

〔態様 37〕 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

〔化 30-1〕



(配列番号 222)

またはその塩。

〔態様 38〕 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

10

20

30

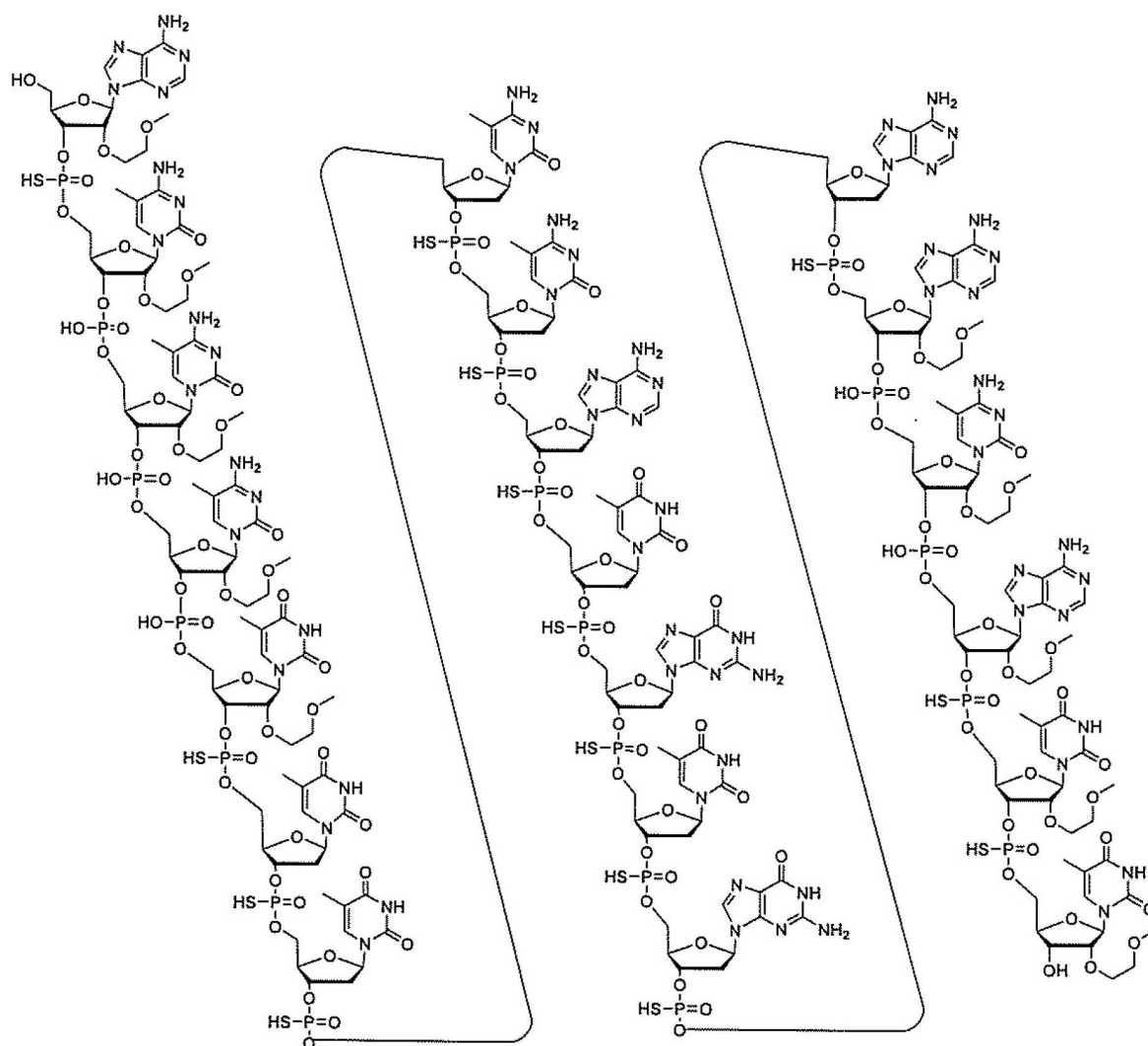
40

50

またはその塩。

〔態様 39〕以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

【化 3 0 - 3】



10

20

30

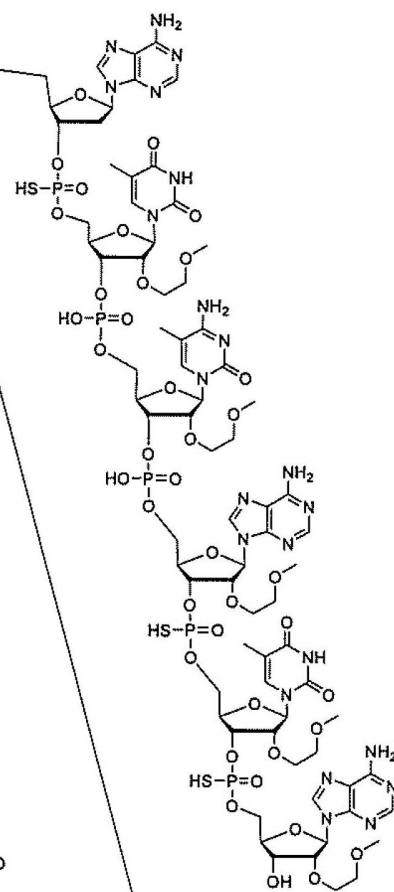
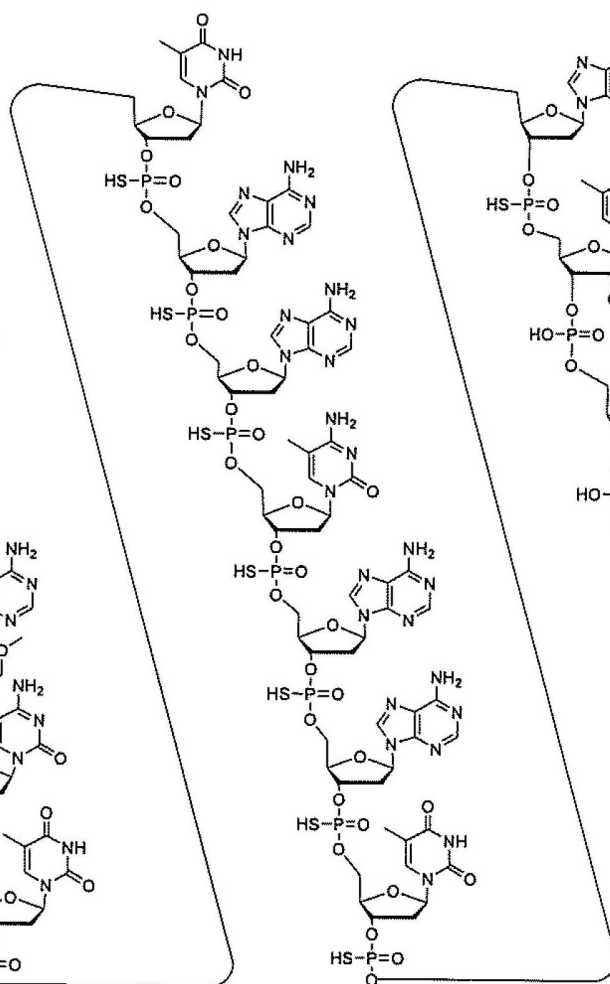
(配列番号 1 4 3 1)

またはその塩。

【態様 4 0】以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

40

50



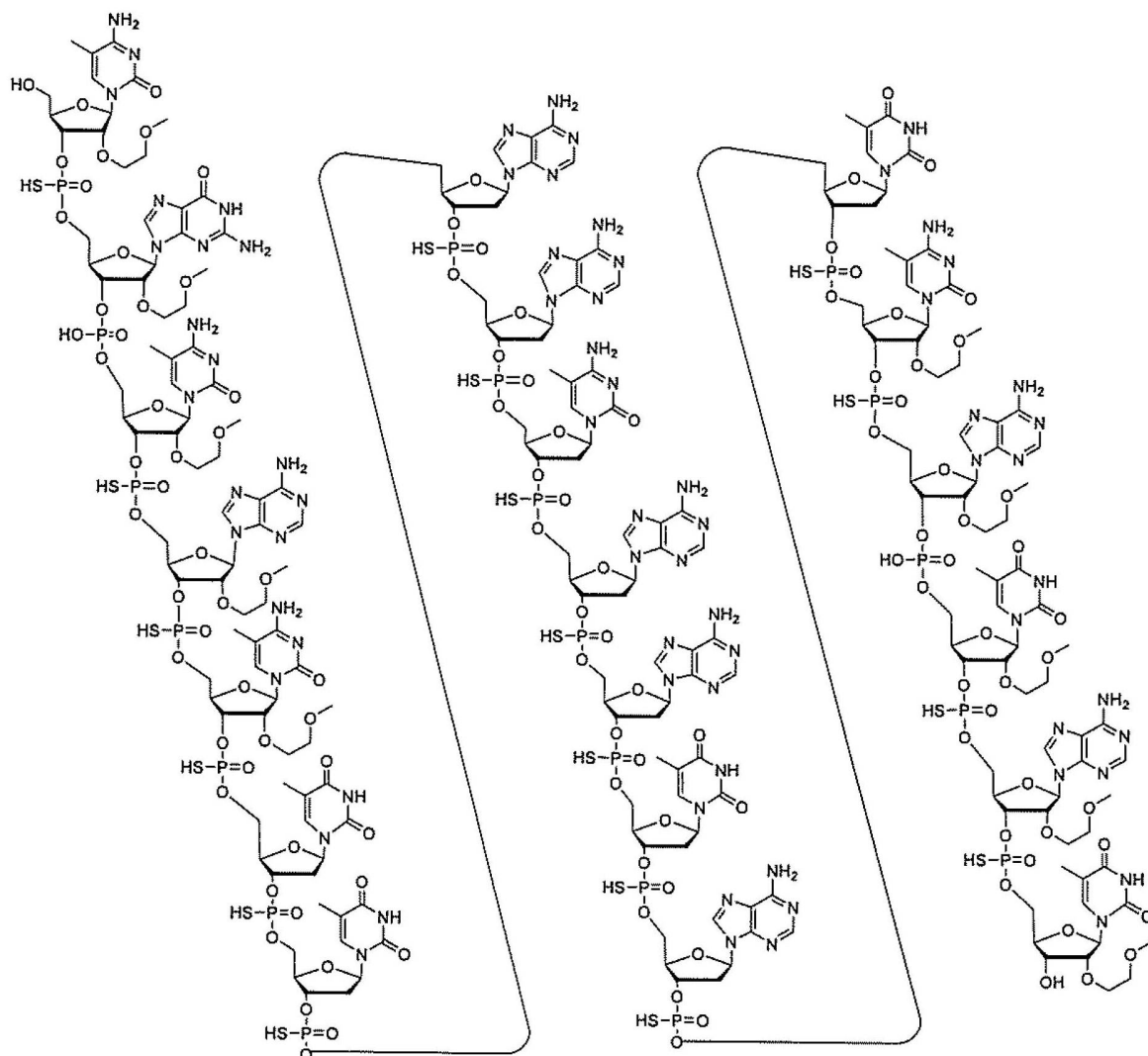
またはその塩。

〔態様４１〕以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

またはその塩。

〔態様４２〕以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

## 【化 3 0 - 6】



(配列番号 8 5 2)

またはその塩。

〔態様 4 3〕 前記式のナトリウム塩である、態様 3 7 ~ 4 2 のいずれかに記載の修飾されたオリゴヌクレオチド。

〔態様 4 4〕 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

10

20

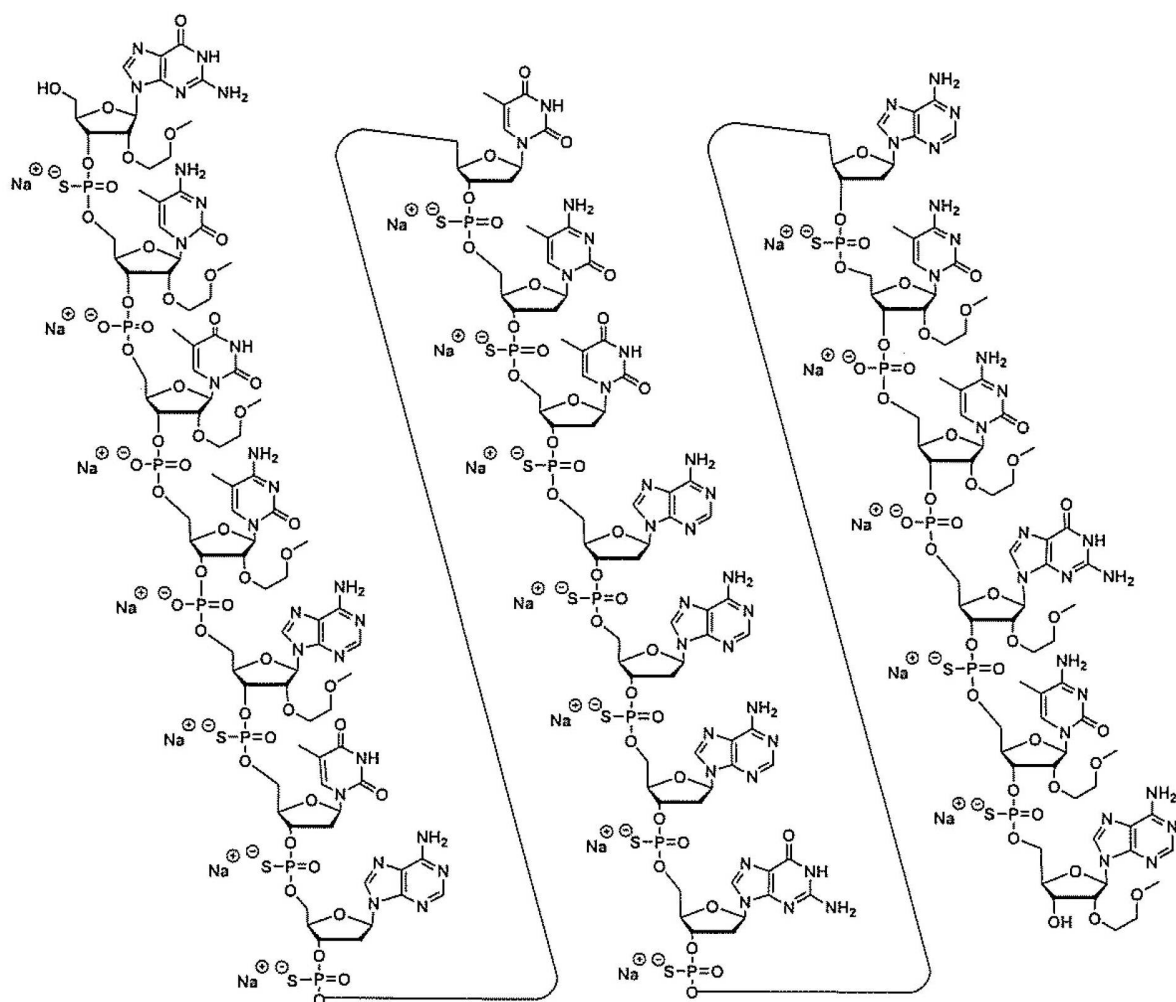
30

40

50



【化 3 0 - 7】



(配列番号 2 2 2)。

[態様 4 5] 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

10

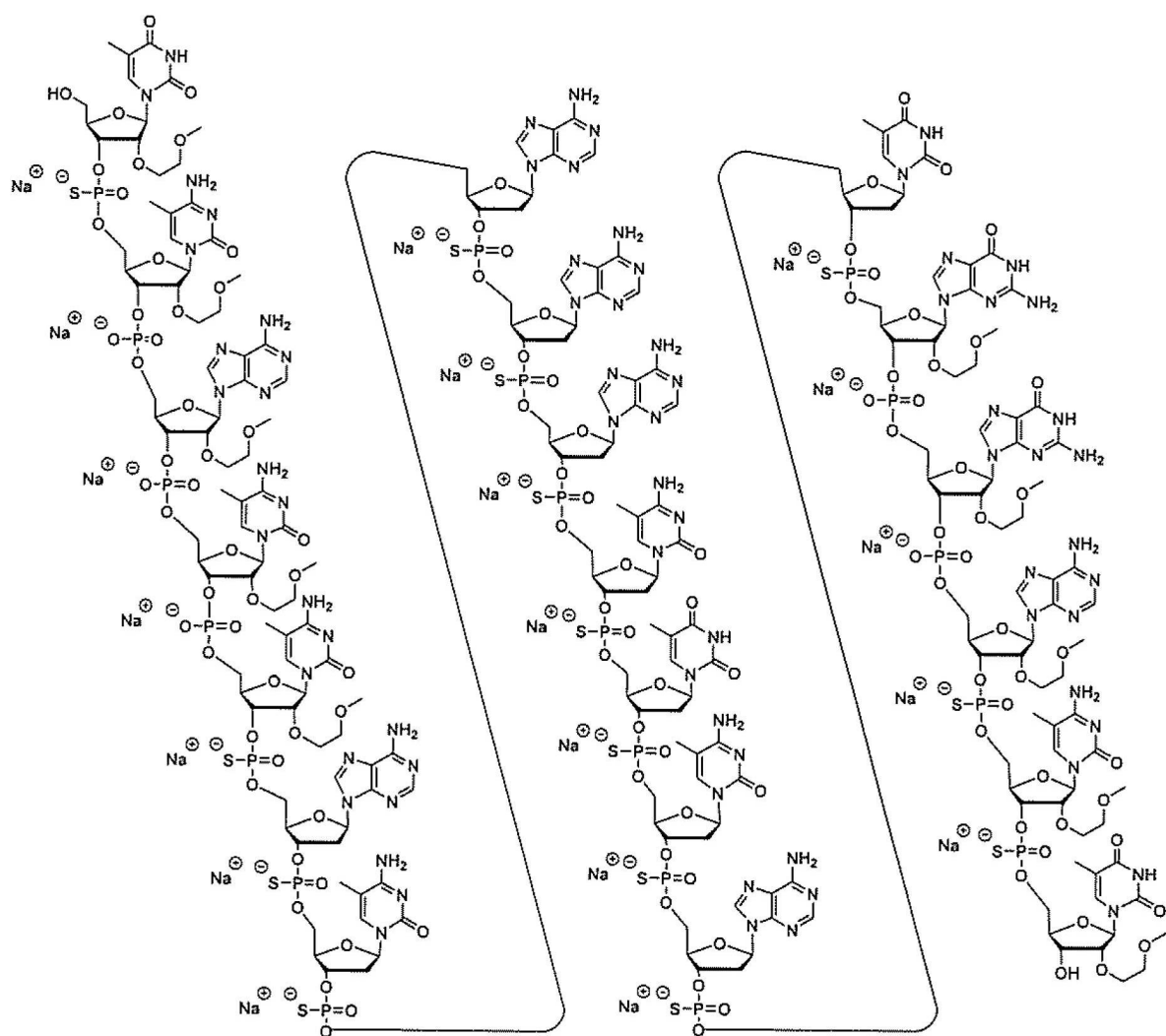
20

30

40

50

【化 3 0 - 8】



(配列番号 888)。

【態様 46】以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

10

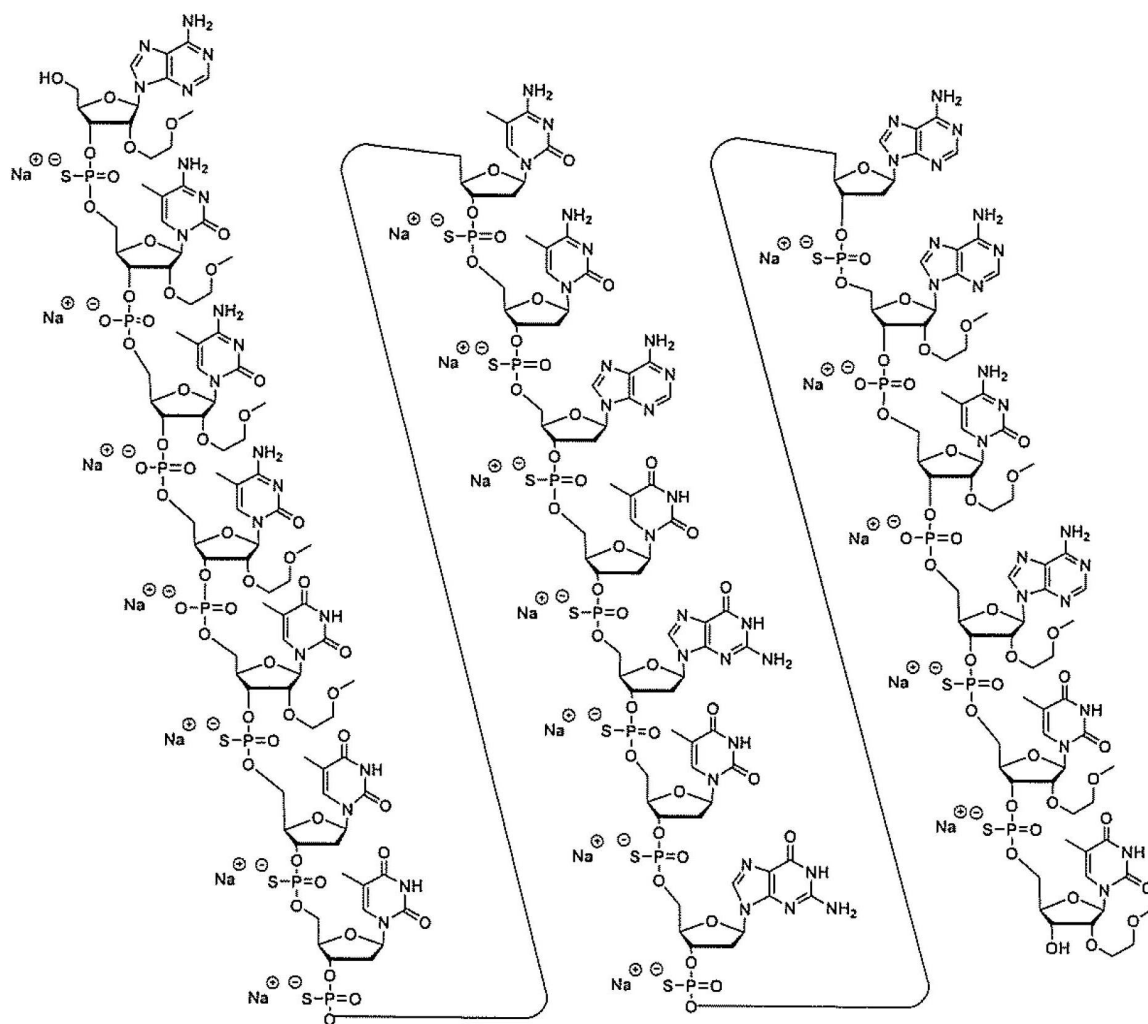
20

30

40

50

【化 3 0 - 9】



(配列番号 1 4 3 1)。

〔態様 4 7〕 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

10

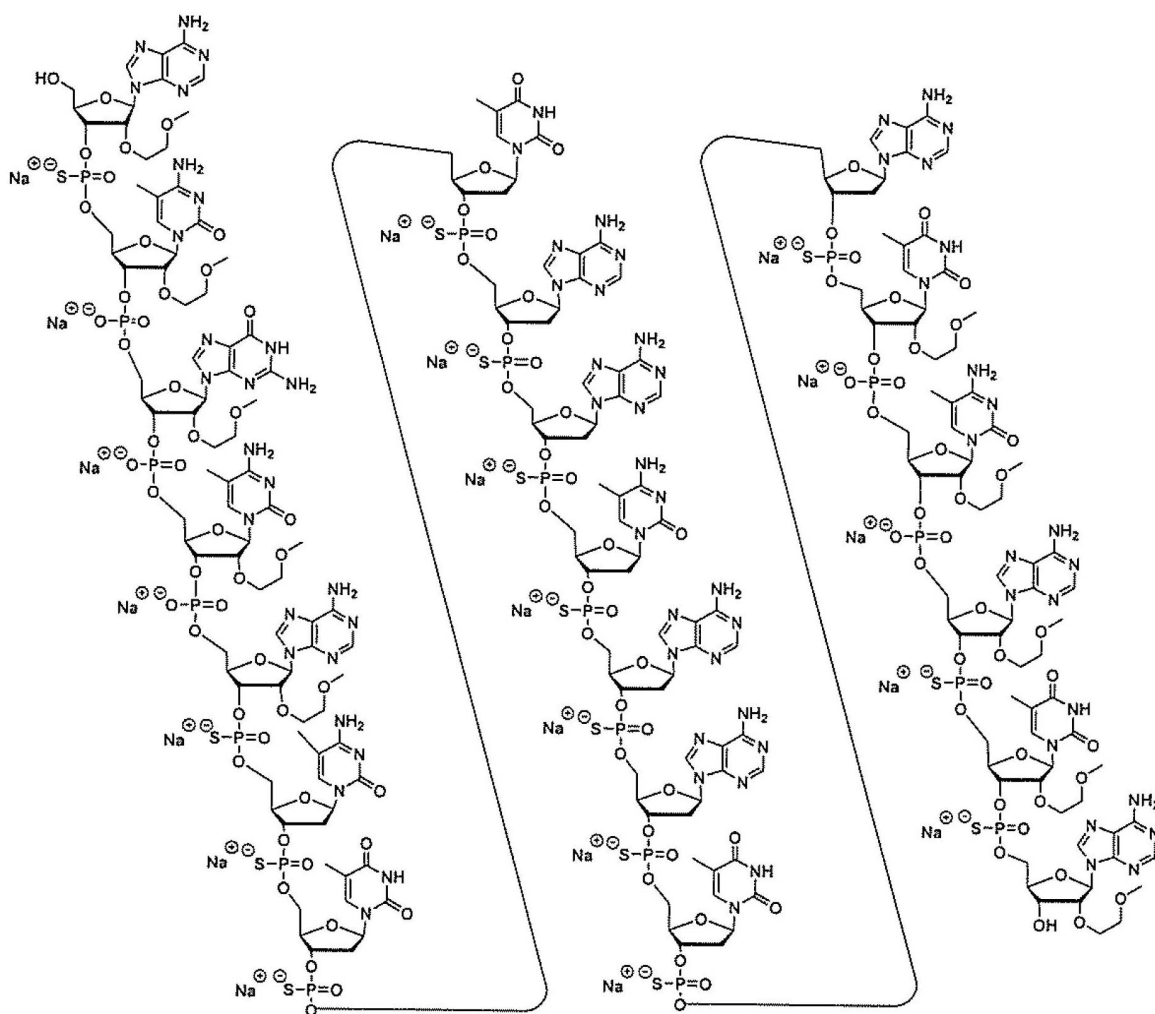
20

30

40

50

【化 3 0 - 1 0】



(配列番号 3 5 9 0)。

[態様 4 8] 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

10

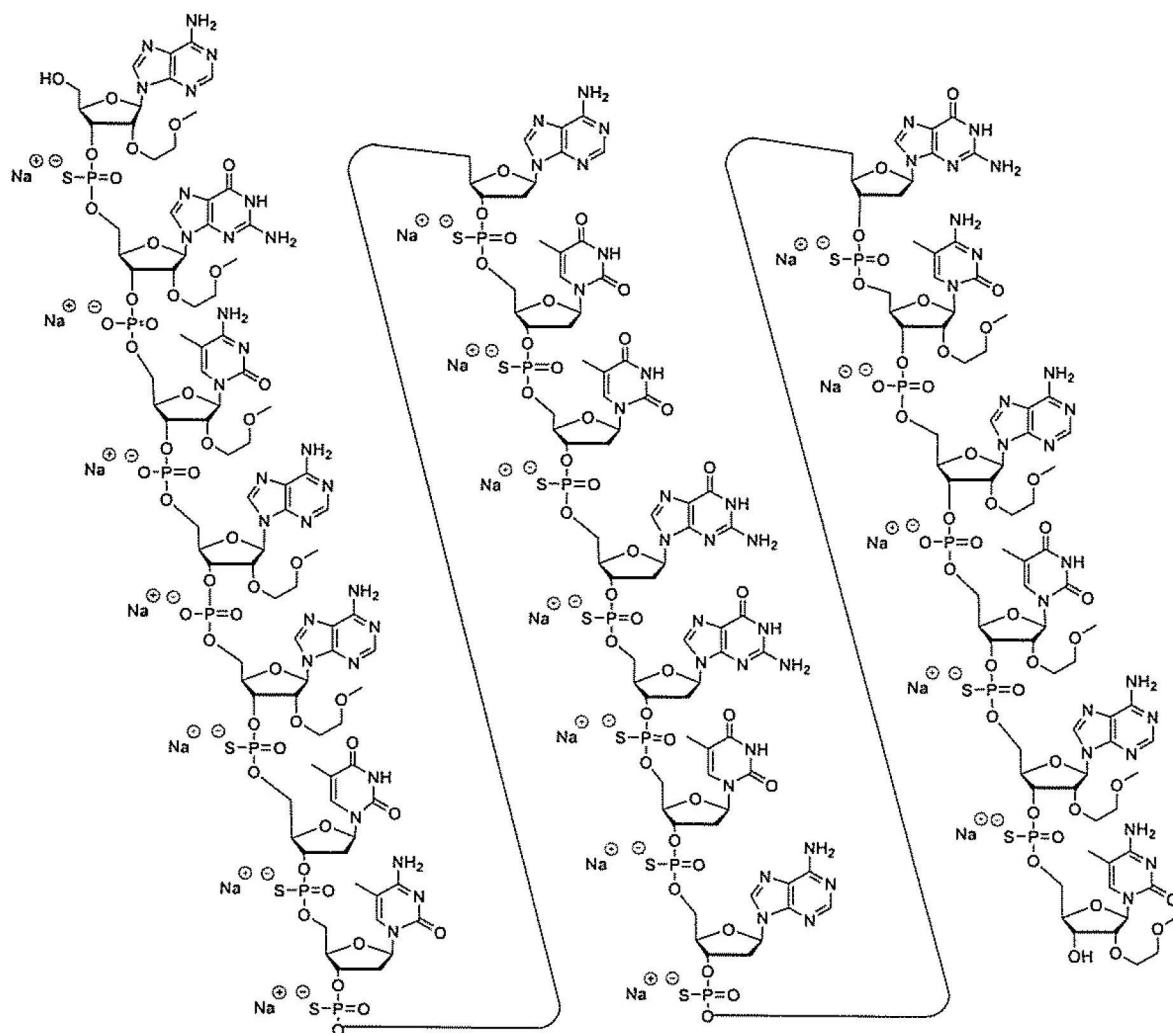
20

30

40

50

【化 3 0 - 1 1】



(配列番号 3 3 8 5)。

〔態様 4 9〕 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチド

10

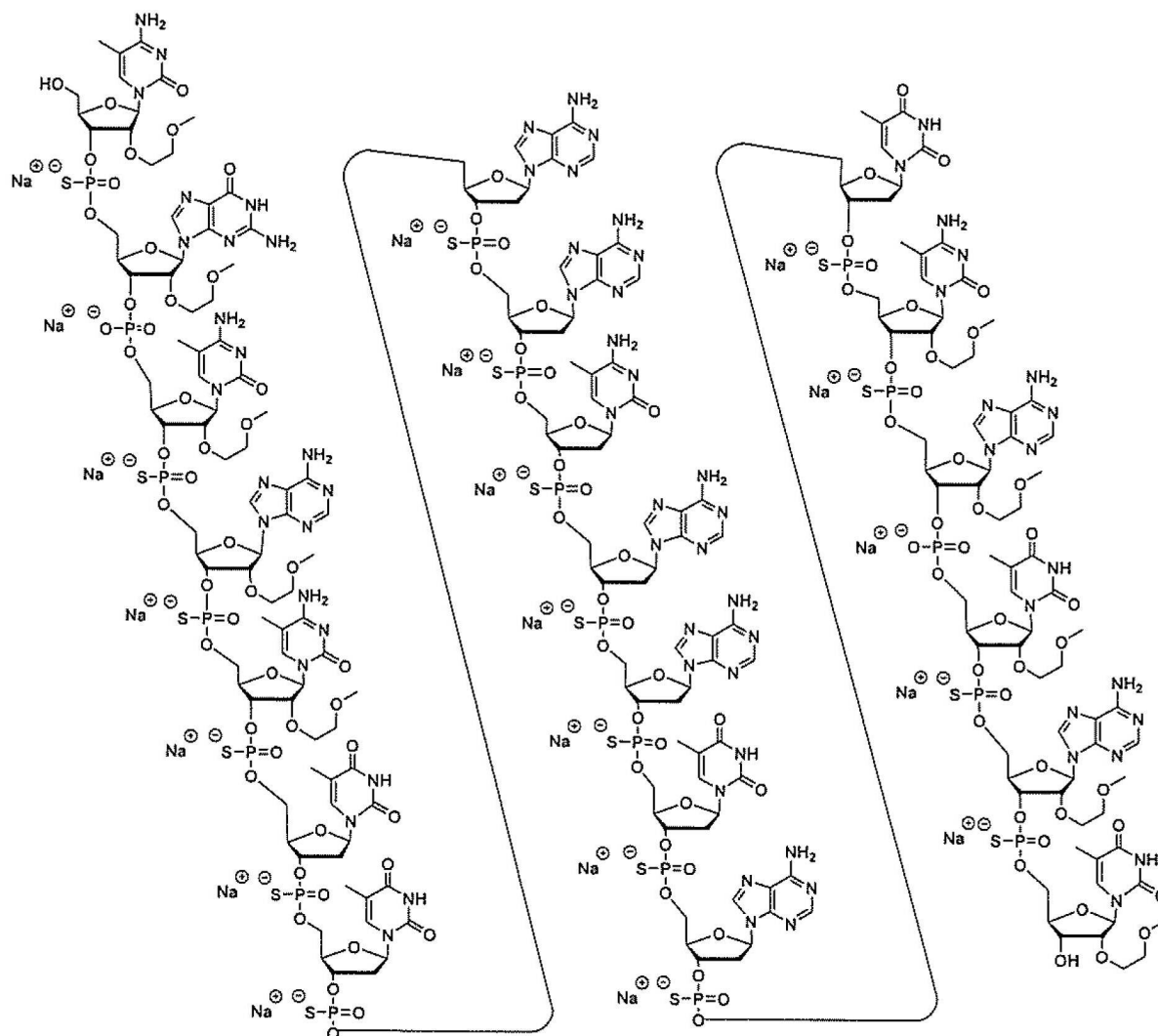
20

30

40

50

## 【化 3 0 - 1 2】



(配列番号 8 5 2)。

〔態様 5 0〕 態様 3 7 ～ 4 9 のいずれかに記載の修飾されたオリゴヌクレオチドのキラル的に濃縮された集団であって、前記集団が、特定の立体化学的配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、前記キラル的に濃縮された集団。

〔態様 5 1〕 前記集団が、(S p) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 5 0 に記載のキラル的に濃縮された集団。

〔態様 5 2〕 前記集団が、(R p) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 5 0 または 5 1 に記載のキラル的に濃縮された集団。

〔態様 5 3〕 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において特定の、独立して選択される立体化学的配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 5 0 に記載のキラル的に濃縮された集団。

〔態様 5 4〕 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において前記 (S p) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 5 3 に記載のキラル的に濃縮された集団。

〔態様 5 5〕 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において前記 (R p) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 5 3 に記載

のキラルの的に濃縮された集団。

〔態様 56〕前記集団が、5' から 3' の方向で、S p - S p - R p 配置における少なくとも 3 個の隣接するホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 50 または態様 53 に記載のキラルの的に濃縮された集団。

〔態様 57〕態様 37 ~ 49 のいずれかに記載の修飾されたオリゴヌクレオチドの集団であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの前記ホスホロチオエートヌクレオシド間結合の全てが、ステレオランダムである、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの集団。

〔態様 58〕態様 37 ~ 49 のいずれかに記載の修飾されたオリゴヌクレオチド及び薬学的に許容される希釈剤または担体を含む薬学的組成物。

〔態様 59〕前記薬学的に許容される希釈剤が、人工脳脊髄液である、態様 58 に記載の薬学的組成物。

〔態様 60〕前記薬学的組成物が、前記修飾されたオリゴヌクレオチド及び人工脳脊髄液から本質的になる、態様 59 に記載の薬学的組成物。

〔態様 61〕態様 36 または 58 ~ 60 のいずれかに記載の薬学的組成物を動物に投与することを含む方法。

〔態様 62〕L R R K 2 に関連する疾患を治療する方法であって、L R R K 2 に関連する疾患を有するかまたはそれを発症する危険性のある個体に、治療有効量の、態様 36 または 58 ~ 60 のいずれかに記載の薬学的組成物を投与し、それにより L R R K 2 に関連する前記疾患を治療することを含む、前記方法。

〔態様 63〕L R R K 2 に関連する前記疾患が、神経変性疾患である、態様 62 に記載の方法。

〔態様 64〕前記神経変性疾患が、パーキンソン病である、態様 63 に記載の方法。

〔態様 65〕前記神経変性疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴が、改善される、態様 64 に記載の方法。

〔態様 66〕前記症状または特徴が、運動失調、神経障害、及び凝集体形成のうちのいずれかである、態様 65 に記載の方法。

〔態様 67〕以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、  
G e s m C e o T e o m C e o A e s T d s A d s T d s m C d s T d s  
A d s A d s A d s G d s A d s m C e o m C e o G e s m C e s A e ( 配列番号 222 ) ;

A = アデニン核酸塩基、

m C = 5 - メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2' - M O E 修飾された糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

〔態様 68〕以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、  
T e s m C e o A e o m C e o m C e s A d s m C d s A d s A d s A  
d s m C d s T d s m C d s A d s T d s G e o G e o A e s m C e s  
T e ( 配列番号 888 ) ;

A = アデニン核酸塩基、

m C = 5 - メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2' - M O E 修飾された糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

[態様 69] 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、

A e s m C e o m C e o m C e o T e s T d s T d s m C d s m C d s  
A d s T d s G d s T d s G d s A d s A e o m C e o A e s T e s T  
e (配列番号 1431) ;

A = アデニン核酸塩基、

mC = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2'-MOE 修飾された糖、

d = 2'-デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

[態様 70] 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、

A e s m C e o G e o m C e o A e s m C d s T d s T d s A d s A d s  
m C d s A d s A d s T d s A d s T e o m C e o A e s T e s A e (配  
列番号 3590)、式中、

A = アデニン核酸塩基、

mC = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2'-MOE 修飾された糖、

d = 2'-デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

[態様 71] 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、

A e s G e o m C e o A e o A e s T d s m C d s A d s T d s T d s  
G d s G d s T d s A d s G d s m C e o A e o T e s A e s m C e (配  
列番号 3385)、式中、

A = アデニン核酸塩基、

mC = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2'-MOE 修飾された糖、

d = 2'-デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

[態様 72] 以下の式の修飾されたオリゴヌクレオチドを含むオリゴマー化合物であって、

m C e s G e o m C e s A e s m C e s T d s T d s A d s A d s m C  
d s A d s A d s T d s A d s T d s m C e s A e o T e s A e s T e  
(配列番号 852)、式中、

A = アデニン核酸塩基、

mC = 5-メチルシトシン核酸塩基、

G = グアニン核酸塩基、

T = チミン核酸塩基、

e = 2'-MOE 修飾された糖、

d = 2'-デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、前記オリゴマー化合物。

[態様 73] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、RNAi 化合物である、態様 3 に記

10

20

30

40

50



載のオリゴマー化合物。

〔態様 7 4〕前記 RNA i 化合物が、ssRNA または siRNA である、態様 7 3 に記載のオリゴマー化合物。

【配列表】

0007315594000001.app

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/16

C 1 2 N 15/54 (2006.01)

C 1 2 N 15/54

Z N A

弁理士 武田 健志

(72)発明者 コール, トレイシー・エイ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0, カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

(72)発明者 コルダシエビッチ, ホリー

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0, カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

(72)発明者 ブイ, フィン・ホア

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0, カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

(72)発明者 フレアー, スーザン・エム

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 1 0, カールズバッド, ガゼル コート 2 8 5 5

審査官 小金井 悟

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 1 2 0 3 6 5 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 8 9 8 0 5 (WO, A 1)

特表 2 0 1 6 - 5 2 8 8 9 1 (JP, A)

Mol. Ther. Nucleic Acids, 2017年09月, Vol.8, pp.508-519

Hien Tran Zhao, et al., LRRK2 Antisense Oligonucleotides Ameliorate  $\alpha$ -Synuclein Inclusion Formation and Provide Neuroprotection in a Parkinson's Disease Mouse Model, 142nd Annual Meeting of The American Neurological Association, 2017年10月17日, <https://ir.io nispharma.com/static-files/ef1bfaeb-a425-49d3-b86e-b585eec8453f>

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)